

## 15. マスクリーニング研究室

室長：但馬 剛

## 【ミッション・目標】

新生児マスクリーニング (newborn screening; NBS) は、生後早期に治療を始めることで、生まれ持った病気による障害から子供たちを守る、母子保健事業のひとつである。わが国では 1977 年に開始され、長らく先天代謝異常症 4 疾患 (高フェニルアラニン血症・メープルシロップ尿症・ホモシスチン尿症 1 型・ガラクトース血症) と内分泌 2 疾患 (先天性甲状腺機能低下症・先天性副腎皮質過形成症) を対象に続けられてきたが、タンデム質量分析法 (通称「タンデムマス」) という新しい検査技術の導入によって、2013 年からは尿素サイクル異常症 (2 疾患) ・有機酸代謝異常症 (7 疾患) ・脂肪酸代謝異常症 (4 疾患) が追加され、総数 19 疾患に拡大された。

多彩な対象疾患について、過剰診断や偽陽性の多発を防ぎつつ、早期発見によって真に救われる子供たちを確実に見つけ出し、適切な医療を提供することが求められており、このような要請に応えることが当研究室の使命である。

## 【研究プロジェクト】

1. NBS 対象疾患の確定検査の整備拡充と提供・重症度評価
  - 精密化学分析・酵素活性測定・遺伝子解析などによる確定/除外診断
  - 重症度・発症リスク評価のための biochemical phenotype-genotype 情報の集積
  - 重症度に応じた適切な診療指針の策定
2. NBS 初回濾紙血検体を用いる「二次検査」の開発と提供
  - 偽陽性による再採血・精査の負担低減、見逃し事例の防止
3. NBS 発症症例の登録・コホート体制の構築と予後調査
  - 患者の診断所見と臨床経過に関する悉皆情報を収集・追跡
  - 重症度・発症リスク評価や予後推定、NBS 事業の有用性評価などに活用
4. 新規 NBS 候補疾患の試験的スクリーニング
  - コバラミン代謝障害によるメチルマロン酸血症・ホモシスチン尿症関連疾患群
5. NBS 検査の精度管理
  - 外部精度管理データ授受サーバーの構築とデータ解析
  - NBS 検査全般の標準化
6. 糖原病 1a 型に対するアンチセンス療法
  - 日本人患者の高頻度スプライス変異アレルから正常酵素を発現させるアンチセンス核酸薬の開発
7. 母子健康手帳便色カード測色と品質精度管理検討
  - 自治体発行母子健康手帳綴じ込み便色カード収集と測色・品質精度確認
  - 自治体からの便色カード測色・品質精度確認依頼対応
  - 母子健康手帳綴じ込み便色カード品質・精度管理体制の構築

## 8. 便色調判定系の確立

デジタルカメラによる胆道閉鎖症・胆汁うっ滞症関連疾患便色による判定系確立

## 9. 質量分析装置を用いたマスクリーニング系の開発

・質量分析装置を用いたマスクリーニング新規対象疾患解析系開発

## 10. 定量NMRを用いたマスクリーニング測定対象化合物のSIトレーサビリティ系開発

## 11. 質量分析装置を用いたアデノシンデアミナーゼ欠損症診断・フォローアップ

・アデノシンデアミナーゼ酵素活性測定系開発

## 【研究体制】

室長 : 但馬 剛  
 研究員 : 中島 英規  
 臨床検査技師 : 志村 明子, 相崎 潤子  
 研究補助員 : 前田 堂子  
 共同研究員 : 後藤 温子, 小澤 仁子

## 【国内共同研究】

## 1. NBS 陽性例の酵素・遺伝子診断

広島大学大学院 医歯薬保健学研究科 小児科学:

岡田 賢(講師), 香川 礼子(医科診療医), 津村 弥来(研究員)

国立病院機構 呉医療センター・中国がんセンター 小児科: 原 圭一(医長)

## 2. NBS 陽性例の質量分析による生化学診断

福井大学 医学部 小児科: 重松 陽介(客員教授), 畑 郁江(准教授), 湯浅 光織(大学院生)

## 3. 臨床検体の解析

青森県を除くすべての都道府県の医療機関から診断依頼の検体提供を受けている。

## 4. NBS 検査の精度管理

福井大学 医学部 小児科: 重松 陽介(客員教授)

島根大学 医学部 小児科: 小林 弘典(助教)

北海道薬剤師会公衆衛生検査センター 保健衛生課: 花井 潤師(技術顧問)

東京都予防医学協会 母子保健検査部 小児スクリーニング科: 石毛 信之(科長補佐)

大阪母子医療センター医療技術部臨床検査部門: 稲岡 一考(総括主査)

## 5. NBS 発見症例の登録・コホート体制の構築と予後調査

島根大学 医学部 小児科: 山口 清次(特任教授), 小林 弘典(助教)

山形大学 医学部附属病院 小児科: 沼倉 周彦(講師)

国立保健医療科学院 保健医療経済評価研究センター： 福田 敬(センター長)  
 国立保健医療科学院 保険医療経済評価研究センター： 此村 恵子(研究員)  
 金沢医科大学 医学部 公衆衛生学： 西野 善一(教授)

#### 6. 新規NBS 候補疾患の試験的スクリーニング

広島大学大学院 医歯薬保健学研究科 小児科学：  
 岡田 賢(講師)，香川 礼子(医科診療医)，宇都宮 朱里(大学院生)  
 国立病院機構 呉医療センター・中国がんセンター 小児科： 原 圭一(医長)  
 広島市立広島市民病院 総合周産期母子医療センター： 西村 裕(主任部長)

#### 7. 糖原病 1a 型に対するアンチセンス療法の開発

広島大学大学院 医歯薬保健学研究科 小児科学： 岡田 賢(講師)，津村 弥来(研究員)  
 第一三共株式会社 希少疾患・LCM ラボラトリー： 熊倉 誠一郎(ラボラトリー長)

#### 8. 研究プロジェクト7～11 の共同研究者

聖路加国際大学看護学部特任教授、国立成育医療研究センター名誉院長：松井陽  
 公益社団法人日本印刷技術協会：郡司秀明  
 日本電信電話株式会社コミュニケーション科学基礎研究所：土田勝  
 千葉大学大学院工学研究科フロンティア医工学センター センター長：羽石秀昭  
 千葉大学大学院工学研究科：平井経太  
 慶應義塾大学理工学部：佐藤智典教授  
 国立成育医療研究センター成育遺伝研究部：小野寺雅史部長 内山徹室長  
 日本食品分析センター多摩研究所 試験研究部エキスパート：加藤毅  
 積水メディカル株式会社：研究開発統括部東海研究開発センター  
 積水メディカル株式会社：事業戦略室  
 株式会社 JEOL RESONANCE：アプリケーションサポートチーム 末松孝子 加藤敏代  
 ジーエルサイエンス株式会社：マーケティング課リーダー 鈴木健一

### 【研究の概要】

[NBS 対象疾患の確定検査の整備拡充と提供・重症度評価]

#### 1) 脂肪酸代謝異常症：

中鎖アシル CoA 脱水素酵素 (MCAD) 欠損症，極長鎖アシル CoA 脱水素酵素 (VLCAD) 欠損症，  
 カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ (CPT)-2 欠損症

#### これまでの研究成果

脂肪酸代謝異常症は、長時間の空腹回避など低コストの方法で、重度障害～死亡に至りうる危険な急性発症を予防できる、新生児マスクリーニング (NBS) の好適疾患群である。しかし、哺乳が異常代謝産物の蓄積につながるアミノ酸・有機酸代謝異常症とは違って、脂肪酸の動員は哺乳の確立とともに抑制さ

れ、指標物質の血中濃度は次第に低下する傾向を示す。我々は迅速な確定/除外診断法の整備と積極的な陽性判定・精査に取り組んできた。対象疾患のうち頻度が高く、濾紙血の再検で陽性所見が軽減傾向を示す3疾患（MCAD 欠損症・VLCAD 欠損症・CPT2 欠損症）について、全国各地からの依頼を受けて酵素活性測定と遺伝子解析を行っている。2016年までにMCAD 欠損症58例、VLCAD 欠損症65例、CPT2 欠損症15例を診断していた。

### 本年の研究成果

#### a) 脂肪酸代謝異常症3疾患の診断症例数（2017年/2018年）

MCAD 欠損症	(9/6)	すべて NBS 発見例
VLCAD 欠損症	(14/13)	NBS 発見 23 例, 同胞スクリーニング 1 例, 発症後診断 3 例
CPT2 欠損症	(5/6)	NBS 発見 4 例, 同胞スクリーニング 1 例, 発症後診断 6 例

#### b) CPT2 欠損症スクリーニング全国実施の実現

広島県の試験研究当初、CPT2 欠損症は「 $C16 > 6.3 \mu M$  &  $C18:1 > 3.0 \mu M$ 」を指標としてスクリーニングされ、陽性例皆無の状況が続いていた。2010年にNBS陰性例が急性発症して重度障害となる事例が発生し、この症例のデータから新基準「 $(C16 + C18:1)/C2 \geq 0.62$  かつ  $C16 \geq 3.0 \text{nmol/mL}$ 」を設定したが、タンデムマス法の自治体事業化が勧奨された時点では公式の対象疾患（一次対象疾患：アミノ酸代謝異常症5疾患・有機酸代謝異常症7疾患・脂肪酸代謝異常症4疾患）とすることは見送られた。新基準にて試験研究を継続したが、CPT2 欠損症ほか数疾患は、その扱いが自治体に任された状況となり（二次対象疾患）、その結果、非実施地域で出生した罹患者の死亡事例が多数発生していることが明らかとなった。

一方、 $(C16 + C18:1)/C2$  で十分な感度を得るためには多数の偽陽性が生じていたが、確定診断データを集積・検討した結果、罹患者と非罹患者をより明瞭に区分しうる指標として  $C14/C3$  が見出された。また、これら2種類の比を併用して、各検査施設の測定値分布に応じて99.9パーセントイルを基準値とすることで、感度・特異度とも良好なスクリーニングが実現する見通しが得られた。これらの知見を裏付けとして、2017年7月にNBS対象疾患へのCPT2欠損症の追加を勧奨する厚生労働省母子保健課長通知が発出され、2018年度から全自治体でスクリーニングが実施されている。

これに合わせて、担当医療者向けの手引き資料「CPT2 欠損症の診療に関わっておられる方へー危険な急性発症を防ぐために」を作成し、全国の主な小児医療機関161施設に配布するとともに、ウェブサイトにてPDF版を掲載している (<http://nrichd.ncchd.go.jp/massscreening/original/reference.html>)。

## 2) プロピオン酸血症

### これまでの研究成果

本疾患の典型例は、乳幼児期に代謝性アシドーシス・高アンモニア血症による重篤な症状で急性発症する。急性期死亡のリスクは高く、救命され診断・医療管理がなされても不安定な経過をたどりがちで、近年では肝移植を受けるケースも少なくない。一方、新生児マススクリーニング（NBS）で発見されるプロピオン酸血症の患者頻度（1/45,000）は、従来の発症例からの推計頻度（1/465,000）の10倍も多い。この群の症例には、責任酵素であるプロピオニル CoA カルボキシラーゼ（PCC）β-サブユニットをコードする *PCCB* 遺伝子の1塩基置換 c.1304T>C (p.Y435C) 変異が高率に見出されている。この変異アレルは発症後診断例では報告がないため、同変異ホモ接合体の病的意義は、長年にわたって議論の対象となってきた。

他の遺伝子型の症例も含め、NBS 発見例の経過は総じて良好と見られているが、その病原性に関する評価の確立が求められている。

AMED 研究班の分担研究課題として、2015 年に NBS 発見例の全国調査を行った。各地の医療機関 39 施設に 87 症例（うち 41 例が p.Y435C ホモ接合体）が確認されたが、本疾患に起因すると考えられる異常の回答例は皆無であった。試験研究初期の発見患者は成年を迎えつつあり、その間に各種の急性感染症罹患など本疾患急性発症の誘因があったはずであることを考慮すると、この患者群が急性代謝不全を発症するリスクは乏しいものと推定される。

2016 年に実施した発症患者の調査では、p.Y435C 変異例はなく、遺伝子型による病型区分を支持する結果であった。一方、急性代謝不全歴の有無に関わらず、QT 延長をはじめとする心臓の異常が高率に生じており、慢性進行性の心臓病変を生じることが示唆された。

### 本年の研究成果

先行研究のアンケート調査で把握した NBS 発見患者と発症後診断患者のうち、心機能検査歴のない症例について、個別同意の上で心臓超音波検査および心電図検査を実施する研究計画を立て、担当医に依頼した。協力が得られた症例中、新たに心機能異常所見が認められた NBS 発見患者は確認されていない。

[NBS 発見症例の登録・コホート体制の構築と予後調査]

### これまでの研究成果

タンデムマス法による NBS は、欧米での先行研究を受けて、日本国内へは 1997 年度に福井医科大学（当時）小児科・重松陽介によって導入された。初期の試験研究は福井・広島・徳島 3 県で実施され、2004 年度からは厚生労働科学研究班が発足して試験研究参加地域が拡大した。2012 年度までに総数約 195 万人の新生児が受検し、計 216 例（アミノ酸 86, 有機酸 72, 脂肪酸 57）の罹患者が発見された。これらの実績を受けて、2013 年度から全国自治体事業への移行が始まり、2014 年度中に完了している。

先天性代謝異常に対する新生児マススクリーニングの有用性について、2002 年度までは、治療用ミルク供給の窓口である「恩賜財団母子愛育会 特殊ミルク事務局」によって、タンデムマス法以前の発見症例（フェニルケトン尿症など）の経過・予後に関する調査が行われていたが、個人情報保護法が成立した 2003 年度以降、系統立った情報収集はなされていない。タンデムマス法の全国導入を機に、大幅に拡大した対象疾患のそれぞれについて、発見患者の臨床経過を把握し、NBS の効果を検証することへの要請は高まっているが、個人情報保護規定が厳格化される中、方法を模索する状況に留まっている。

### 本年の研究成果

#### a) タンデムマス法試験研究期発見症例の予後調査

タンデムマス法導入の効果を検証する取り組みの端緒として、対象を上記の試験研究期（1997～2012 年度）に発見された患者 216 例に絞って、臨床経過に関するアンケート調査を実施した。この患者群の年齢は 4 歳から 20 歳に分布することになり、成長発達状況をはじめ、予後に関する中長期的な情報が明らかになると期待される。50 施設のうち 37 施設から回答を得、104 例（48%：アミノ酸 27, 有機酸 41, 脂肪酸 36）の情報を収集した。疾患による死亡 5 例（メチルマロン酸血症 3, グルタル酸血症 2 型 1, VLCAD 欠損症 1）、発達遅滞 18 例（アミノ酸 4, 有機酸 8, 脂肪酸 6）が確認された。診断の遅れは、多くの対象疾患で死亡や重度の精神遅滞につながるため、タンデムマスは予後改善に極めて有用と評価

できる。

#### b) ナショナルデータベース (NDB) 登録情報に基づく NBS の費用対効果分析

タンデムマス法による NBS 対象疾患名をキーワードとして NDB の診療レセプト情報を抽出し、費用対効果を分析する研究計画を作成し、当センター倫理審査承認および厚生労働省の承認を得た (\*抽出データの提供を待機中)。

#### [新規 NBS 候補疾患の試験的スクリーニング]

#### これまでの研究成果

##### メチルマロン酸血症・コバラミン代謝異常症のスクリーニング

メチルマロン酸血症には、代謝酵素メチルマロニル CoA ムターゼ自体の障害によるものと、補酵素アデノシルコバラミンの合成障害によるものがあり、後者はビタミン B12 補充による治療が可能であるが、C3 を指標とするスクリーニングの感度は十分とは言えない。しかしながら、C3 の基準値を引き下げると、逆に軽症例の多いプロピオン酸血症の保因者や偽陽性の増加を招く可能性がある。

ビタミン B12 の活性型補酵素には、アデノシルコバラミンの他にメチルコバラミンがある。これはホモシステインからメチオニンを再生する反応に必要とされるため、メチルコバラミン合成障害では、血中メチオニン低下とホモシステイン増加が現れる。メチオニンの再生低下から、生体内メチル基供与体として重要な S-アデノシルメチオニンが不足して、重篤な中枢神経障害を生じる。近年、保険診療で処方可能になった薬剤である「ベタイン」の投与を速やかに開始することが、症状抑制に有効であるという報告が示されている。

そこで、C3 高値 and/or メチオニン低値となった血液濾紙検体中のメチルマロン酸・総ホモシステイン濃度を測定すれば、コバラミン合成障害によるメチルマロン酸血症・ホモシスチン尿症のスクリーニングが可能になるものと期待される。

#### 本年の研究成果

2013 年 2 月 1 日から 2016 年 3 月 31 日までに実施された広島地域の新生児マスクリーニングで、(A)C3・C3/C2 高値(116 例)、(B)C3/メチオニン高値(37 例)、(C)メチオニン低値(15 例)を認めた血液濾紙の保存検体について、メチルマロン酸(MMA)・総ホモシステイン濃度(tHcy)を測定した。A 群: MMA 軽度増加 2 例、MMA・tHcy 軽度増加 2 例、B 群: MMA 軽度増加 2 例、C 群: tHcy 増加 1 例。治療可能な新生児の発見を向上させる二次検査として、濾紙血 MMA・tHcy 測定の有用性が示唆された。この結果を基に、以下のような前向きスクリーニング試験研究を計画した。

広島大学病院・広島市民病院・呉医療センターで出生し、広島市医師会臨床検査センターで現行のマスクリーニング検査を受ける新生児のうち、保護者の同意が得られた者は、以下の 1~3 の指標についても評価する。

- 1) C3, C3/C2 比 が現行のマスクリーニングで定めた基準値を上回る高値を示した者  
( $C3 \geq 3.6 \mu\text{mol/L}$ ,  $C3/C2 \geq 0.23$ )
- 2) メチオニンが低値を示した者 (基準値は  $10 \mu\text{mol/L}$  に設定)
- 3) C3/メチオニン比が高値を示した者 (基準値は 0.25 に設定)

上記のいずれか1項目以上に陽性所見を認めた場合は、その血液濾紙検体の一部を国立成育医療研究センター研究所マスクリーニング研究室へ郵送し、メチルマロン酸血症・ホモシスチン尿症関連疾患群に特異性の高い指標物質である、A)メチルマロン酸(基準値  $1\mu\text{mol/L}$ )、B)総ホモシスチン(基準値  $5\mu\text{mol/L}$ )、C)S-アデノシルメチオニン(基準値設定なし)、D)S-アデノシルホモシスチン(基準値設定なし)を測定する。A, B の一方または両方が基準値を上回った場合は、広島大学病院・広島市民病院・呉医療センターの共同研究者から結果を説明して精査を勧奨する。

この試験研究計画について、2018年6月に当センターでの倫理承認を受けた後、11月に広島県・広島市の承認を得て、協力3病院の倫理審査を申請中である。

#### [NBS 検査の精度管理]

##### これまでの研究成果

全国各自治体でのタンデムマス法の導入決定を受けて、NBS 検査の外部精度管理方式の見直しが必要となり、当研究室と日本マスクリーニング学会・NPO 法人タンデムマス・スクリーニング普及協会の三者で構成する「精度管理合同委員会」が設置された。従来は旧6疾患(フェニルケトン尿症・メープルシロップ尿症・ホモシスチン尿症・ガラクトース血症・先天性甲状腺機能低下症・先天性副腎皮質過形成)について、各自治体の検査機関へ試験用検体を毎月送付し、受付から結果報告までの一連の業務全体の精確さを評価する「技能試験(proficiency testing: PT)」を行ってきた。タンデムマス法では対象疾患が大幅に増え、かつ微量物質の精密分析が求められるため、これを評価する年1回の「精度試験(quality control: QC)」を新設し、PTは年3回とする新たな枠組みが取り決められた。2014年からは実際に試験を実施しながら課題を抽出し、随時改善を進めている。

PTは従来、「対象疾患の軽度陽性者を模した検体を送付して、受付から結果報告までの一連の業務全体の精確さを評価する試験」というコンセプトで構成されており、タンデムマス法の導入以降も引き継がれている。対象疾患の増加に対応するため、「任意の9疾患分の異常検体と正常検体から成る10検体を1組として、各検査機関での平常業務と同じ手順で作業を行う」という実施方法へ変更した。2015年度までは、結果報告を「指定書式への手書き・郵送」としていたが、2016年度から記載項目を改訂して電子ファイル化し、電子メールでの提出へ変更した。

QCの試験方式は、各対象疾患の指標となるアミノ酸・アシルカルニチンを3段階の濃度(LowMiddle, Middle, High)で添加した濾紙血検体および無添加(Low)検体の4枚を1組として、10業務日連続で二重測定した結果を評価する専用サーバーシステムへ登録させて分析する、というものである。これが40前後の検査機関から提出されるため、データ量は従来のPTのような紙媒体では対応不可能な膨大なものとなることから、測定結果をデジタルデータとして一括登録させて解析する、専用のサーバーシステムを構築した。2015年1月に試験的に稼働させた上で、2016年1月のQCから本格的に運用を開始した。QC試験における精度の評価に当たっては、上述の通り測定の基礎的条件が施設ごとに異なるため、真値を定めて測定値の正しさを評価することができない。そこで、10日間の二重測定による20個の測定値の変動係数(CV)を評価対象とし、良好な分析精度の基準を「LowおよびMiddle濃度で $CV \leq 10\%$ 」に設定した。

##### 本年の研究成果

###### a) PTについて

2018年度からの変更として、各検査機関には一次対象疾患を全て網羅する17種類の検体を郵送し、従来と同様の陽性判定結果に加えて、各検体（献血由来血液）に含まれている正常レベルの各指標物質についても、全測定値（＝シングルアッセイデータ）の報告を求めることとした。シングルアッセイデータは、各指標項目について13～15検体（指標項目により異なる）での測定値のCVを算出した。これはQC試験でのBaseに相当するデータであり、アミノ酸各項目のCV値分布は総じて良好であった。有機酸系のアシルカルニチン各項目では、QCと同様にC5-DCでCV値が大きくなる傾向が見られた。脂肪酸系のアシルカルニチン各項目では、正常個体での血中濃度が著しく低いC16-OHの他、C14、C14:1で高いCV値を示した検査施設数やや多くなっていた。有機酸・脂肪酸系の指標となっている各種の比では、単独で良好なCV値分布を示したC0、C2、C3、C16、C18、C18:1の組み合わせによる項目のCV値分布は同様に良好で、C8/C10、C14:1/C2、C14/C3に高めのCV値がやや多くなっていた。QC試験を行っていないガラクトース・TSH・17-OHPについてもシングルアッセイデータを評価したところ、ガラクトースでは非常に高いCV値を示す検査施設が散見されたが、TSH・17-OHPのCV値分布はほぼ20%以下にまとまっていた。

#### b) QCについて

2017年度の結果は、各指標項目とも総じて大半の検査施設が上記基準を達成していた。Low、MiddleよりもCVが大きくなりやすいと考えられるBaseでも、37施設中34施設が $CV \leq 10\%$ となっていた。基準に届かない検査施設が最も多かった指標項目はC5-DCであった。10日間の二重測定データを収集する方式で評価できるのは主に日間変動であり、日内変動は評価が困難であるため、2018年度からは「5回測定×5日間」へ改めるとともに、QC試験用サーバーシステムにも改良を加え、利便性向上とともに、日本マスクリーニング学会技術部会で運用している「内部精度管理支援ウェブシステム」との連携性を果たせて、データ収集・解析の効率化を実現した（\*現在データ集計中）。2019年度以降は作製する試験検体の濃度段階を増やして、検出限界・定量限界・定量範囲の評価も可能にする方針である。

#### c) NBS検査の標準化

受検のための説明・同意手続きについて、各自治体で使用されている文書を集めて比較検討した結果、札幌市のものを基礎として標準文書案の作成を進めている。2019年度以降、各自治体に採用を働きかけることとしている。

タンデムマス分析については、測定の基礎的条件として、3社のタンデムマス機器・3社の内部標準キット・前処理法（誘導体化・非誘導体化）が様々な組み合わせで用いられているため、真値を定めて測定値の正しさを評価することができない。このような技術的要因を踏まえた上で、各NBS検査機関での分析を可能な限り標準化することを目標に、タンデムマス機器メーカー・内部標準キットメーカーの技術者も加わったワーキンググループを立ち上げ、メールディスカッションを開始している。

#### [糖原病1a型に対するアンチセンス療法]

##### これまでの研究成果

糖原病1a型は内因性血糖供給経路の最終段階を触媒する酵素「グルコース-6-ホスファターゼ（G6Pase）」の機能低下による先天代謝異常症である。患児は反復性低血糖症・肝障害・高脂血症・高尿酸血症・慢性的な乳酸アシドーシスに伴う成長障害・タンパク尿などの所見を呈する。主な治療はでんぷん質の頻回食療法で、アシドーシスに対するクエン酸製剤・尿酸合成阻害剤な



どが併用されるが、代謝障害による各種異常所見の是正には遠く及ばず、長期的には肝癌発生や腎不全に至りうる。肝癌発生例には肝移植、腎不全例には腎移植が選択される。現在までのところ本疾患に対する特異的な治療薬は存在しない。日本人糖原病 1a 型患者では、約 9 割が責任遺伝子 *G6PC* に共通変異 c.648G>T を有することが知られている。この変異はアミノ酸置換を起こさず、近傍配列が異所性スプライス受容部位となって、91 塩基対短縮した転写産物を生じる。スプライシング変異については近年、当該領域の塩基配列に相補的な核酸誘導体「アンチセンス・オリゴヌクレオチド（以下 ASO）」によって正常な転写を回復させることが可能となっている。日本人糖原病 1a 型患者では、上記共通変異を標的とする 1 種類の ASO を製剤化することで、大多数に有効な特異的薬物療法が実現するものと期待される。

#### 本年の研究成果

*G6PC* の発現臓器は肝・腎・小腸に限られているが、EB ウイルスによる不死化リンパ球で異所性発現が起こることから、c.648G>T ホモ接合体患者の末梢血から不死化細胞を樹立した。修飾核酸としてロックド核酸 (LNA) を含む 15 塩基長の ASO を、c.648T, c.652\_653AG を含む範囲で位置をずらしながら設計した。各 LNA を添加した培地で c.648G>T ホモ接合・複合ヘテロ接合患者由来の EBV 不死化リンパ球を培養した後、抽出した cDNA をゲル電気泳動および直接シーケンスで解析した。作製した LNA の一部で、c.648T を含む正常長 cDNA の生成が観察された。

以上の成果を基に特許を出願（国内・PCT・台湾）するとともに、第一三共株式会社との共同研究を開始した。

[母子健康手帳便色カード測色と品質精度管理検討]

#### これまでの研究成果

母子保健法施行規則の一部を改正する省令（平成 23 年 12 月 28 日厚生労働省令第 158 号）により、胆道閉鎖症及び胆汁うっ滞症関連疾患早期発見のため母子健康手帳に便色カードが掲載することが義務付けられた。それ以前の便色カードは印刷会社と医師の経験に基づいてその印刷物色調管理がなされていたが、省令では国際照明委員会の規定に準じる Japan Color 2001 Coated 基準で作成された PDF/X-1a を Japan Color 2001 Coated 基準で印刷することと規定（雇児母発 1228 第 1 号）された。またこの省令では国立成育医療研究センターにおいて便カラーチャートの色調に関する技術的助言も行うことが規定されているため、自治体からの便色カード測色依頼を受けて無料でその測色とカラーマネージメント指導を行ってきたが、依頼は 1 年におおよそ 5 件以内に過ぎなかった。

#### 本年の研究成果

##### a) 自治体発行母子健康手帳綴じ込み便色カード収集と測色・品質精度確認

本邦における地方自治体の数は 2018 年 10 月時点で市が 972、特別区が 23、町が 743、村が 183 で合計 1,741 もあるはずであるが上記のように自治体からの測色とカラーマネージメント指導依頼は年間数件に過ぎない。便色カードによる胆道閉鎖症・胆汁うっ滞症関連疾患に対する判定は便色カードの色調が正しく印刷されていることが不可欠であるため、その品質・精度を確認する目的で自治体から母子健康手帳または便色カードを収集した。このうち 6 自治体（政令指定都市 2 つを含む）のものをピックアップし、便色カードのデジタル化において協力いただいた日本電信電話株式会社コミュニケーション科学基礎研究所土

田勝氏に測色を依頼して省令の基準を満たしているか検討した。便色カードでは、1番、2番、3番の色が陽性疑いであり判別に特に重要な色調段階であるが、1番では3自治体、2番では2自治体、3番では3自治体しか基準を満たしていなかった。特に政令指定都市はピックアップした2自治体ともに省令で定められた基準を満たしていなかった。患者を確実に拾い出すためにはその判定基準となる便色カードの「色が正しく」印刷されていることが大前提である。現時点においてこの測色とカラーマネジメント指導は無料であるにもかかわらずほとんどの自治体が依頼していない。今後義務化を含めた対応が必要だと考えられる。

#### b) 自治体からの便色カード測色・品質精度確認依頼対応

2018年度 4件

現状、省令に定められた測色とカラーマネジメント指導依頼は国立成育医療研究センターで直接行うことは困難なため、公益社団法人日本印刷技術協会に依頼した。

#### c) 母子健康手帳綴じ込み便色カード品質・精度管理体制の構築

現在省令に定められた測色とカラーマネジメント指導は国立成育医療研究センターが引き受けることになっているが、松井陽名誉院長が管理や測色費用の手配を行っており、恒久的な便色調判定精度管理体制は無い。そこで今年度下記委員からなる便色調判定精度管理委員会を組織した。

松井陽（委員会統括・当センター名誉院長）

郡司秀明（公益社団法人日本印刷技術協会専務理事）

網野勝彦（株式会社 研文社代表取締役社長）

土田勝（日本電信電話株式会社コミュニケーション科学基礎研究所）

平井経太（千葉大学大学院工学研究科）

城下友義（積水メディカル株式会社 検査事業統括部事業企画部マーケティング推進グループ）

中島英規（国立成育医療研究センター研究所マスクリーニング研究室）

現在組織中の医師主体からなる胆道閉鎖症マスクリーニング実行委員会とともに小児栄養消化器肝臓学会または胆道閉鎖症学会と連携して便色調判定の成績向上に向けた検討を行う。また恒久的な便色調判定精度管理体制を構築することを目指す。

[胆道閉鎖症・胆汁うっ滞症関連疾患に対する便色調判定系の開発]

#### これまでの研究成果

母子健康手帳に綴じ込まれた便色カードによる胆道閉鎖症・胆汁うっ滞症関連疾患の判定及びマスクリーニングはコスト等においても非常に優秀な方法であるが、色覚個人差や悉皆性等の問題点がある。近年スマートフォンが広く普及しつつあるが、スマートフォンには高性能なデジタルカメラが内蔵されておりこれを用いて簡易に便色調判定ができれば非常に有用であると考えられる。実際にスマートフォンのアプリケーションとして国立成育医療研究センターと聖路加国際大学においてそれぞれ独立で判定アプリが開発されたが、照明の強度・色調や機種差などその精度には問題が散見された。

#### 本年の研究成果

スマートフォンやデジタルカメラによる現在の色調判定の問題点を質量分析によるマスクリーニング精

度管理技術に基づいた方法で照明の強度・色調や機種差を解決する技術を開発した。この技術について国立成育医療研究センターと日本印刷技術協会、日本電信電話株式会社コミュニケーション科学基礎研究所と共同で特許申請を行う。今後、人工知能 (AI: artificial intelligence) 技術を実装したアプリケーションを開発する。また現在、積水メディカル株式会社からの提案でこのアプリケーションと質量分析装置による胆道閉鎖症マスクリーニング系を連携させた収益システム構築を行う予定である。

#### [質量分析装置を用いたマスクリーニング系の開発]

#### これまでの研究成果

重症複合免疫不全症 (Severe Combined Immunodeficiency: SCID) に対する新生児マスクリーニングは本邦では制度化されていない。諸外国では SCID で発現していない T-cell Receptor Excision circles (TREC) を定量 PCR 等によって検出する方法によってマスクリーニングが行われはじめており、PerkinElmer からは測定システム・キットも市販されている。当センター成育遺伝研究部、積水メディカル株式会社と共同で TREC ばかりでなく kappa-deleting element recombination circle (KREC) を検出するキットを開発した (来年度上市予定)。胆道閉鎖症および新生児胆汁うっ滞を対象とした乾燥ろ紙血によるマスクリーニング測定系については新開発特殊カートリッジを利用した質量分析装置による疾患マーカー候補群の検出系を開発した。

#### 本年の研究成果

##### a) 質量分析装置を用いたマスクリーニング新規対象疾患解析系開発

現在 SCID に対する新生児マスクリーニングは定量 PCR が用いられているが、検査施設によってその測定値は一定していない。これは定量 PCR で定量基準となる TREC テンプレートの品質が検査施設によって異なっていることが考えられる。そこで TREC のジョイント部分を含む配列の LC-MS による定量系を開発した。また現在 SCID マーカーの質量分析装置による検出系の開発を行っている。

現在胆道閉鎖症およびその他の新生児胆汁うっ滞は、母子手帳にある便色カードと新生児の便の色を比較することによって判別されているが、より早期に診断されることによって治療成績が向上することが知られている。これまでに開発した質量分析装置による胆道閉鎖症・胆汁うっ滞症関連疾患のマーカー検出系によって健常検体・患者検体が判別できることを示した。しかしながらグルクロン酸抱合型のビリルビンは試薬としても入手できないため、定量値を求めることができない。そこでグルクロン酸抱合型ビリルビンを生物試料から分離・精製する技術を開発した。

#### [定量 NMR を用いたマスクリーニング測定対象化合物の SI トレーサビリティ系開発]

#### これまでの研究成果

質量分析装置を用いたマスクリーニングでは、その測定値が自治体指定検査機関によって異なることが知られているが、これは測定の際に基準となる「標準物質」が準備されていないことに起因している。これまで国家標準物質を内標準物質に測定対象であるアシルカルニチンと同時に測定して核磁気共鳴スペクトル (nuclear magnetic resonance spectroscopy: NMR スペクトル) 上のそれぞれのプロトンシグナルを同定し、定量値決定といった一連のトレーサビリティ紐付けが可能であることが明らかにした。

### 本年の研究成果

国家標準物質からの国際的に認められるトレーサビリティを確保するためには各段階における測定の「不確かさ」という統計量を算出する必要がある。本年度はトレーサビリティの確保された試薬・器具を用いてアシルカルニチンの定量測定を行った。

また TREC の施設間測定差を解決するため、TREC ジョイント部分を含む配列の NMR 測定を行いスペクトル上のプロトンシグナル同定を試みた。プロトン NMR では複雑なスペクトルのため帰属することはできなかった。今後濃度・溶媒条件を含めその他の核種による定量 NMR を検討する必要がある。

同時に胆道閉鎖症・胆汁うっ滞症関連疾患マーカーであるビリルビン類の qNMR 測定系の構築を試みている。今後精製したグルクロン酸抱合型ビリルビンの qNMR によるトレーサビリティの確保された定量法確立を試みる。

[質量分析装置を用いたアデノシンデアミナーゼ欠損症フォローアップ]

### これまでの研究成果

SCID の原因疾患の一つであるアデノシンデアミナーゼ欠損症 (ADA 欠損症) は様々なタイプが存在するため、遺伝子解析に加えて定量的な酵素活性測定は診断には必須である。本研究では乾燥ろ紙血及び分画血球を検体に LC-MS を用いた酵素活性測定系を開発した。また ADA 欠損症ではデオキシアデノシン 1 リン酸 (dAMP)、デオキシアデノシン 2 リン酸 (dADP)、デオキシアデノシン 3 リン酸 (dATP) が免疫担当細胞に蓄積されることが知られている。これら dAXP の LC-MS を用いた定量系を開発した。

### 本年の研究成果

#### アデノシンデアミナーゼ酵素活性測定系開発

本年度は成育遺伝研究部からの依頼で当研究によって開発した ADA 酵素活性測定法及び遺伝子解析によって 2 例が ADA 欠損症として診断された。

## 【平成29年研究業績】

## 1. 誌上発表

## (1) 英文原著

- 1) Gotoh K, Nakajima Y, Tajima G, Watanabe Y, Hotta Y, Kataoka T, Kawade Y, Sugiyama N, Ito T, Kimura K, Maeda Y. Determination of methylmalonyl coenzyme A by ultra high-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry for measuring propionyl coenzyme A carboxylase activity in patients with propionic acidemia. *Journal of Chromatography B Analytical Technologies in Biomedical and Life Sciences*. 2017; 1046: 195-199
- 2) Ikeda N, Maruyama S, Nakano K, Imakiire R, Ninomiya Y, Seki S, Yanagimoto K, Kakihana Y, Hara K, Tajima G, Okamoto Y, Kawano Y. A surviving 24-month-old patient with neonatal-onset carnitine palmitoyltransferase II deficiency. *Molecular Genetics and Metabolism Report*. 2017; 11: 69-71
- 3) Daijo K, Kawaoka T, Nakahara T, Nagaoki Y, Tsuge M, Hiramatsu A, Imamura M, Kawakami Y, Aikata H, Hara K, Tajima G, Kobayashi M, Chayama K. Late-onset ornithine transcarbamylase deficiency associated with hyperammonemia. *Clinical Journal of Gastroenterology*. 2017; 10 (4): 383-387
- 4) Takano C, Ishige M, Ogawa E, Usui H, Kagawa R, Tajima G, Fujiki R, Fukao T, Mizuta K, Fuchigami T, Takahashi S. A case of classical maple syrup urine disease that was successfully managed by living donor liver transplantation. *Pediatric Transplantation*. 2017; 21 (5): e12948
- 5) Tajima G, Hara K, Tsumura M, Kagawa R, Okada S, Sakura N, Maruyama S, Noguchi A, Awaya T, Ishige M, Ishige N, Musha I, Ajihara S, Ohtake A, Naito E, Hamada Y, Kono T, Asada T, Sasai H, Fukao T, Fujiki R, Ohara O, Bo R, Yamada K, Kobayashi H, Hasegawa Y, Yamaguchi S, Takayanagi M, Hata I, Shigematsu Y, Kobayashi M. Newborn screening for carnitine palmitoyltransferase II deficiency using (C16+C18:1)/C2: Evaluation of additional indices for adequate sensitivity and lower false-positivity. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2017; 122 (3): 67-75

## (2) 和文原著

- 1) 原圭一, 但馬剛, 香川礼子, 岡田賢, 岡野里香, 重松陽介, 藤原紗季, 森岡千代美, 吉井千代子. カルニチントランスポーター異常症のマスクリーニング: カルニチン補充を行った2例. *日本マスクリーニング学会誌*. 2017; 27(1): 51-58
- 2) 香川礼子, 原圭一, 但馬剛, 重松陽介, 藤原紗季, 森岡千代美, 吉井千代子. マスクリーニング初回陽性・再採血正常の後に発症したビタミン B12 欠乏症の乳児例. *日本マスクリーニング学会誌*, 2017; 27(1): 63-67

## (3) 和文総説

- 1) 但馬剛. 新生児マスクリーニング対象疾患の診断と治療. *日本医事新報*. 2017; 4838: 35-43
- 2) 但馬剛, 原圭一, 津村弥来, 香川礼子, 岡田賢, 栞田紗季, 森岡千代美, 吉井千代子, 佐倉伸夫, 畑郁江, 重松陽介. CPT-2 欠損症の新生児スクリーニング: 偽陰性発症例の経験と新たな指標による診断体制の構築. *特殊ミルク情報*. 2016; 52: 16-22 (\*編集遅延のため2017年3月に発刊)

## 2. 学会発表

## (1) 国際学会講演・シンポジウム・招待講演

- 1) Tajima G. Newborn screening in Japan with a special focus on fatty acid oxidation disorders. 12th Asia-Pacific

Conference on Human Genetics (APCHG 2017), Pre-Congress Workshop of Newborn Screening, Bangkok, 2017.11.8

(2) 国内学会講演・シンポジウム・招待講演・教育講演・特別講演

- 1) 但馬剛. ガイドラインからみた有機酸代謝異常症. 第120回日本小児科学会学術集会, 分野別シンポジウム「ガイドラインから学ぶ新生児マスクリーニング対象疾患」, 東京都, 2017.4.14-16
- 2) 但馬剛. ゴーシェ病の治療: 酵素補充療法と基質合成抑制療法. 鹿児島ゴーシェ病学術講演会 “Meet the Expert in Kagoshima”, 鹿児島市, 2017.6.3
- 3) 但馬剛. 我が国の新生児スクリーニング・システムの現状と課題: 行政の役割. 平成29年度母子愛育会 新生児スクリーニング事業 基礎研修会, 東京都, 2017.6.30
- 4) 但馬剛. ゴーシェ病の治療: 酵素補充療法と基質合成抑制療法. 広島ゴーシェ病学術講演会 “Meet the Expert in Hiroshima”, 広島市, 2017.9.15

(3) 国内学会一般演題発表

10題 (第59回日本先天代謝異常学会6題, 第45回日本マスクリーニング学会4題)

【研究費】

公的研究費 (研究代表者)

- 1) 厚生労働行政推進調査事業費補助金 成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業 研究代表者 但馬剛 (直接経費 5,385 千円, 間接経費 1,615 千円; 研究班全体) 「新生児マスクリーニング検査に関する疫学的・医療経済学的研究」

公的研究費 (研究分担者)

- 1) 日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化事業 研究分担者 但馬剛 (直接経費 573 千円, 間接経費 171,900 円; 所属機関一括) 「新生児タンデムマスクリーニング対象疾患の診療ガイドライン改訂、診療の質を高めるための研究」 (研究代表者: 深尾敏幸)
- 2) 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 研究分担者 但馬剛 (直接経費 510 千円) 「先天代謝異常症の生涯にわたる診療支援を目指したガイドラインの作成・改訂および診療体制の整備に向けた調査研究」 (研究代表者 中村公俊)
- 3) AMED 難治性疾患実用化研究事業 研究分担者 松井陽 研究協力者 中島英規 (直接経費 900 千円, 間接経費 210 千円) 「胆道閉鎖症診療ガイドライン改定を目指したエビデンス創出研究」

私的研究費 (研究代表者)

- 1) 積水メディカル株式会社 共同研究費 研究責任者 中島英規 (直接経費 1,500 千円, 間接経費 450 千円) 「乾燥ろ紙血液を用いた胆道閉鎖症およびその他の新生児胆汁うっ滞症のマスクリーニング法の測定法開発のための研究」

【その他】

[研究・教育活動]

- 1) 但馬 剛: 広島大学医学部客員准教授 小児科学 (研究・講義・後進指導), 人類遺伝学 (講義)

## [学会等の活動]

- 1) 但馬 剛：日本マスクリーニング学会 理事・評議員 編集/精度保証システム/教育研修/将来計画/患者支援登録 各委員会委員
- 2) 但馬 剛：日本先天代謝異常学会 評議員 薬事/倫理・用語/診断基準・診療ガイドライン/患者登録 各委員会委員
- 3) 但馬 剛：日本医用マスペクトル学会 評議員
- 4) 中島 英規：日本医用マスペクトル学会 評議員

## [医療・社会への貢献]

- 1) 但馬剛：日本先天代謝異常学会による NBS 対象疾患の診療ガイドライン改訂 有機酸代謝異常症全体の責任者およびプロピオン酸血症の改訂を担当
- 2) 但馬剛：特許出願（特願 2017-46766）「アンチセンスオリゴヌクレオチドおよび糖原病 I a 型予防または治療用組成物」 発明者 但馬剛・岡田賢・津村弥来, 出願人 国立研究開発法人国立成育医療研究センター・国立大学法人広島大学

## [受賞]

- 1) 但馬 剛：平成 29 年度 日本先天代謝異常学会 学術・臨床・教育賞（サノフィジェンザイムアカデミックグラント）

## [倫理委員会承認研究課題]

承認日 2017. 6. 28（受付番号 1497）

新生児マスクリーニングで発見される先天代謝異常症および鑑別を要する関連疾患群の生化学的・酵素学的診断と重症度・発症リスク評価に関する研究

承認日 2017. 6. 28（受付番号 1500）

メチルマロン酸血症・ホモシチン尿症関連疾患群の患者頻度に関する研究

承認日 2017. 8. 22（受付番号 1529）

新生児マスクリーニングで発見されるプロピオン酸血症患者の心臓合併症に関する研究

承認日 2017. 8. 22（受付番号 1544）

新生児マスクリーニング対象の脂肪酸代謝異常症の遺伝子診断に関する研究

承認日 2017. 8. 22（受付番号 1547）

新生児マスクリーニングで発見されるプロピオン酸血症患者の遺伝子型と酵素活性の相関性に関する研究

承認日 2017. 11. 28（受付番号 1659）

タンデムマス法による新生児マスクリーニング試験研究期に発見された症例の臨床経過に関するアンケート調査

## 【平成30年研究業績】

## 1. 誌上発表

## (1) 英文原著

- 1) Tajima G, Hara K, Yuasa M. Carnitine palmitoyltransferase II deficiency with a focus on newborn screening. *Journal of Human Genetics*. 2018 Dec 4. doi: 10.1038/s10038-018-0530-z

## (2) 和文原著

- 1) 岡崎咲栄, 立石浩, 原圭一, 但馬剛, 内田正志. 性線モザイク発生によると考えられるOTC欠損症の女児例. *日本小児科学会雑誌*. 2018; 122(6): 1043-1046
- 2) 但馬剛, 後藤温子, 前田堂子, 相崎潤子, 志村明子, 小澤仁子, 中島英規. マスクリーニング検査の外部精度管理: 現状と改革の方向性. *日本マスクリーニング学会誌*. 2018; 28(3): 229-234
- 3) 李知子, 山本和宏, 起塚庸, 山田健治, 小林弘典, 湯浅光織, 重松陽介, 原圭一, 但馬剛, 竹島泰弘. 新生児スクリーニングで異常を認めず、横紋筋融解症を機にカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ 2(CPT2)欠損症と診断された幼児例. *日本マスクリーニング学会誌*. 2018; 28(3): 253-260

## (3) 和文総説

- 1) 重松陽介, 但馬剛. CPT2欠損症の一次対象疾患化に向けて. *日本マスクリーニング学会誌*. 2018; 27(3): 245-250
- 2) 但馬剛, 原圭一. 小児疾患の診断治療基準(第5版): 有機酸代謝異常症. *小児内科* 2018; 50(増): 164-165

## 2. 学会発表

## (1) 国際学会一般演題発表

- 1) Tajima G, Hara K, Tsumura M, Kagawa R, Okada S, Yuasa M, Hata I, Shigematsu Y, Yamaguchi S. Newborn screening for carnitine palmitoyltransferase II deficiency in Japan using (C16 + C18:1)/C2 and C14/C3. Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism (SSIEM) Annual Symposium 2018, Athens, 2018.9.4-7
- 2) Hara K, Tajima G, Kagawa R, Okada S. Newborn screening for VLCAD deficiency: risk assessment of positive subjects by genetic and enzymatic study. Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism (SSIEM) Annual Symposium 2018, Athens, 2018.9.4-7
- 3) Yuasa M, Hata I, Sugihara K, Isozaki Y, Shigematsu Y, Ohshima Y, Tsumura M, Kagawa R, Okada S, Hara K, Tajima G. Investigation of the beta-oxidation process in MCAD-deficient patients with normal enzyme activity. Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism (SSIEM) Annual Symposium 2018, Athens, 2018.9.4-7
- 4) Sasai H, Ago Y, Otsuka H, Hosokawa J, Fujiki R, Ohara O, Nakajima Y, Ito T, Hara K, Kobayashi M, Tajima G, Sakamoto O, Matsumoto S, Nakamura K, Hamazaki T, Kobayashi H, Hasegawa Y, Fukao T. Gene panel study for target metabolic diseases in newborn mass screening. Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism (SSIEM) Annual Symposium 2018, Athens, 2018.9.4-7

## (2) 国内学会講演・シンポジウム・招待講演

- 1) 但馬剛. 先天代謝異常症の新生児マスクリーニング: 「ガスリー」から「タンデムマス」へ. 第145回熊本小児科学会(教育講演), 熊本市, 2018.6.17



- 2) 但馬剛. 先天代謝異常症の新生児マスクリーニング: 「ガスリー」から「タンデムマス」へ. 第24回山形小児内分泌・代謝研究会(特別講演), 山形市, 2018. 7. 6
- 3) 但馬剛. マスクリーニング検査の外部精度管理: 現状と改革の方向性. 第45回日本マスクリーニング学会学術集会, ワークショップ: 新生児マスクリーニングの「質の担保」. さいたま市, 2018. 8. 17
- 4) 但馬剛, 前田康博. プロピオン酸血症における遺伝子診断の意義. 第45回日本マスクリーニング学会学術集会, シンポジウム1: 代謝性疾患マスクリーニング診療における遺伝子検査の重要性(意義). さいたま市, 2018. 8. 17

### (3) 国内学会一般演題発表

21題 (第60回日本先天代謝異常学会12題, 第45回日本マスクリーニング学会6題, 第63回日本人類遺伝学会2題, 第24回日本SIDS・乳幼児突然死予防学会1題)

### 【研究費】

#### 公的研究費 (研究代表者)

- 1) 厚生労働行政推進調査事業費補助金 成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業 研究代表者 但馬剛 (直接経費 5,385 千円, 間接経費 1,030 千円; 研究班全体) 「新生児マスクリーニング検査に関する疫学的・医療経済学的研究」

#### 公的研究費 (研究分担者)

- 1) 日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化事業 研究分担者 但馬剛 (直接経費 600 千円, 間接経費 180 千円; 所属機関一括) 「新生児タンデムマスクリーニング対象疾患の診療ガイドライン改訂、診療の質を高めるための研究」 (研究代表者: 深尾敏幸)
- 2) 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 研究分担者 但馬剛 (480 千円) 「先天代謝異常症の生涯にわたる診療支援を目指したガイドラインの作成・改訂および診療体制の整備に向けた調査研究」 (研究代表者 中村公俊)
- 3) AMED 難治性疾患実用化研究事業 研究分担者 松井陽 研究協力者 中島英規 (直接経費 900 千円, 間接経費 210 千円) 「胆道閉鎖症診療ガイドライン改定を目指したエビデンス創出研究」

#### 私的研究費 (研究代表者)

- 1) 第一三共株式会社 共同研究費 研究責任者 但馬剛 (直接経費 831,600 円, 間接経費 248,400 円) 「糖原病 Ia 型臨床試験におけるバイオマーカー選定のための病態モデルマウスを用いた薬効薬理評価」

### 【その他】

#### [研究・教育活動]

- 1) 但馬 剛: 広島大学医学部客員准教授 小児科学 (研究・講義・後進指導), 人類遺伝学 (講義)

#### [学会等の活動]

- 1) 但馬 剛: 日本マスクリーニング学会 理事・評議員 編集/精度保証システム/教育研修/将来計画/患者支援登録 各委員会委員

- 2) 但馬 剛：日本先天代謝異常学会 評議員 薬事/倫理・用語/診断基準・診療ガイドライン/患者登録 各委員会委員
- 3) 但馬 剛：日本小児科学会 小児慢性特定疾病委員会 委員（日本先天代謝異常学会代表）
- 4) 但馬 剛：日本医用マススペクトル学会 評議員
- 5) 中島 英規：日本医用マススペクトル学会 評議員

[医療・社会への貢献]

- 1) 但馬 剛：日本先天代謝異常学会による NBS 対象疾患の診療ガイドライン改訂 有機酸代謝異常症全体の責任者およびプロピオン酸血症の改訂を担当
- 2) 但馬 剛：担当医療者向けの手引き資料「CPT2 欠損症の診療に関わっておられる方へー危険な急性発症を防ぐために」を作成（全国の主な小児医療機関 161 施設に配布/ウェブサイトに PDF 版を掲載 <http://nrchd.ncchd.go.jp/massscreening/original/reference.html>）
- 3) 但馬剛：PCT 出願(PCT/JP2018/009326)，台湾出願(107108239) 「アンチセンスオリゴヌクレオチドおよび糖原病 I a 型予防または治療用組成物」 発明者 但馬剛・岡田賢・津村弥来，出願人 国立研究開発法人国立成育医療研究センター・国立大学法人広島大学

[倫理委員会承認研究課題]

承認日 2018. 5. 25 (受付番号 1826)

メチルマロン酸血症・ホモシスチン尿症関連疾患群の新生児マススクリーニング試験研究

承認日 2018. 8. 20 (受付番号 1886)

ナショナルデータベース (NDB) 登録情報に基づく新生児マススクリーニングの費用対効果分析に関する研究