

日本医療研究開発機構（AMED）難治性疾患実用化研究事業
「小児・周産期領域における難治性疾患の統合オミックス解析拠点形成」
研究代表者：松原 洋一（国立成育医療研究センター 研究所長）

分担研究課題

「メチルマロン酸血症・ホモシスチン尿症関連疾患群の患者頻度に関する研究」
へのご協力をお願い

★現在行われている新生児マススクリーニングの対象疾患に加えることで、
早期診断・薬剤治療開始の有効性が高いと考えられる先天代謝異常症の
患者頻度を調べる研究を行います。

わが国では1977年から公的母子保健事業として、フェニルケトン尿症をはじめとする先天代謝異常症の新生児スクリーニングが行われてきました。1990年代に入ると「タンデム質量分析（通称タンデムマス）法」を用いた新しいスクリーニング法が実用化され、従来のアミノ酸代謝異常症に加えて、有機酸・脂肪酸の代謝異常症の早期発見が可能となりました。国内では1997年からタンデムマス法による新生児スクリーニングの試験研究が開始され、その知見を踏まえて2012年から自治体事業への移行が進み、2014年には全国実施が実現したところです。

現行の新生児マススクリーニングでは、プロピオニルカルニチン（C3）高値を指標とするメチルマロン酸血症・プロピオン酸血症と、メチオニン高値を指標とするホモシスチン尿症1型が対象疾患となっています。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、ビタミン B12 から活性型補酵素（アデノシルコバラミン）への活性化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すが、C3 を指標とするスクリーニングの感度は十分とは言えません。しかし、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ります。そこで、C3 陽性となった血液濾紙検体中のメチルマロン酸濃度を測定することによって、ビタミン B12 活性化障害によるメチルマロン酸血症

を効率よくスクリーニングすることが可能になります。

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ります。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ます。メチオニンの再生低下は、重篤な中枢神経障害をもたらす危険がありますが、最近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で、症状を抑えられる可能性が報告されています。

このように、ビタミン B12 活性化障害によるメチルマロン酸血症・ホモシチン尿症関連疾患群は、生後最早期の診断・治療が求められ、それによって予後が大きく改善する可能性が期待できることから、新生児マススクリーニング対象への追加が考慮される候補疾患群です。そのための基礎的検討として、使用済みのマススクリーニング血液濾紙検体を利用して、患者頻度を調べることにしました。

なお、この研究では、対象とする疾患に罹患していると考えられる結果が判明しても、それが誰であるかは特定できない形となっています。研究計画の詳細を知りたい場合は、下記へご連絡ください。ご理解を賜りますよう、何卒よろしくお願い申し上げます。

研究責任者（AMED 松原班 研究分担者） 但馬 剛

国立研究開発法人 国立成育医療研究センター
研究所 マススクリーニング研究室 室長

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1

TEL: 03-5494-7133

FAX: 03-5494-7203

E-mail: tajima-g@ncchd.go.jp