

令和 6 年 5 月 26 日現在

機関番号：13701

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K19638

研究課題名（和文）拡大新生児スクリーニング診療支援モデル確立による実践的国内難病克服研究

研究課題名（英文）Practical research on overcoming intractable diseases in Japan by establishing a model for supporting early diagnosis and treatment by expanded newborn screening

研究代表者

下澤 伸行（Shimozawa, Nobuyuki）

岐阜大学・高等研究院・特任教授

研究者番号：00240797

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は根治的な治療法が開発されて早期の治療開始が予後改善に重要な遺伝性難病に対して、新生児期に疾患スクリーニングを導入して発症前診断から治療介入により症状の進行阻止、発症予防を目指している。そのために地域における対象疾患拡大に必要なエビデンスを集積するための地域モデルと、特定の希少疾患のスクリーニング陽性者の精密診断が全国に提供可能な疾患モデルを確立した。3年間の研究期間に地域モデルは全国5つの都道府県に普及し、疾患モデルは副腎白質ジストロフィーを疾患対象に全国より100例以上の陽性者の精密診断を提供した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により抽出された受検時の説明・同意方法や陽性児や家系内解析における遺伝カウンセリング、同定されたレアバリエントの病原性評価など様々な課題をより広い分野で論理的に評価し、将来的には発症後治療から新生児スクリーニングによる発症予防にパラダイムシフトする必要性を社会に提唱する。その成果は予防医学による難病克服に繋がり、社会的意義は医療経済的効果とともに極めて高いと考えられる。

研究成果の概要（英文）：This study aims to introduce disease screening in the neonatal period for hereditary intractable diseases for which curative treatments have been developed and early initiation of treatment is important to improve prognosis. To this end, a regional model was established to accumulate the evidence necessary to expand disease coverage in the region, and a disease model was established to make precise diagnosis available nationwide for screening-positive individuals for specific rare diseases. During the three-year study period, the regional model was disseminated to five prefectures in Japan, and the disease model provided precise diagnosis for more than 100 screening positive cases of adrenoleukodystrophy from all over Japan.

研究分野：先天代謝異常症

キーワード：新生児スクリーニング 難病診断支援 予防医学 副腎白質ジストロフィー 早期診断

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

研究代表者は長年、指定難病である副腎白質ジストロフィー(ALD)・ペルオキシソーム病(PD)の全国診断研究拠点として、30年間に4,700検体を解析し、ALD437例、PD102例を生化学、遺伝子レベルで診断、特に大脳型ALDでは唯一の治療法が発症早期の造血幹細胞移植であるため、3日以内に遺伝子診断提供可能な迅速診断システムを構築した。さらに大学病院事業として検査部に難病検査室を新設し、保険診療にて全国医療機関に提供している。しかし診断依頼までに症状が進行し、移植後、あるいは移植もできずに寝たきりになる症例も数多く経験している。一方、進行患者の家系内で発症前に診断された患者では早期介入から症状が出現する以前に移植することにより、全く無症状に経過している症例も経験している。

この背景を踏まえ、希少難病を克服する究極の予防医学として新生児スクリーニング対象疾患を拡大し、発症前治療から発症予防を目指す取組みの国内導入が急務と考えられる。さらに、希少難病の中にはALD以外にも遺伝子治療や酵素補充療法など新たな治療法が次々に開発されており、高額な医療費に見合う患者の予後改善を目指す上でも発症前からの治療が期待される。またロタワクチン開始により免疫不全症の新生児期診断も喫緊の課題となっている。

この状況下で、一部の地域では先行して有償のスクリーニングが開始されており、出生地域により難病の発症予防や進行阻止に格差が生じ、社会問題となる危惧も懸念されている。その解決策として新規対象疾患を全国に普及するためには、将来の公費負担による拡大スクリーニングの国内実施を視野に、スクリーニング陽性者の診療支援モデルを構築して実装し、成果や課題のエビデンスを集積して、社会に提唱して検討を深めることが不可欠である。

そこで代表者は発症後の全国診断拠点として実績のあるALDを対象にした全国スクリーニング実施施設に対する陽性者の精密診断と患者診療への診断支援モデル(疾患モデル)と、岐阜県を対象に地域の拡大対象疾患診療支援モデル(地域モデル)を構築して、全国に普及することにより、新生児スクリーニングを国内に導入する着想に至った。

2. 研究の目的

近年、遺伝性難病においても遺伝子治療や酵素補充療法など画期的な治療法が開発され、既に保険診療にて治療効果を認めている。しかし発症後進行例では効果に限界があり、高額医療を患者の予後改善に繋げるためには、発症前に診断して治療することが予防医学に繋がる究極の治療法である。そのためには現行の新生児スクリーニングの対象疾患を拡大し、発症前診断から早期治療が不可欠である。

一方でスクリーニング技術は既に開発され、ロタウイルスワクチン定期接種の開始もあり、限られた地域では有償のスクリーニングが開始されており、出生地域による格差が社会問題に繋がる可能性も懸念される。

本研究では、拡大新生児スクリーニングを全国に普及するために、代表者が国内診断拠点となっている副腎白質ジストロフィー(ALD)を疾患対象に全国の新生児スクリーニング陽性者の精密診断拠点としての全国診断支援モデルと、岐阜県を地域対象に6疾患を対象に拡大した新生児スクリーニング事業への地域診療支援モデルの実践的支援モデルを構築し、全国に発信することにより、治療法のある難病を対象にした新生児スクリーニングを国内に普及し、地域間格差を解消し、難病克服に繋げることを目的とした。

3. 研究の方法

ALDを疾患対象にした拡大新生児スクリーニング全国診断支援モデルの構築(疾患モデル)

代表者は既に発症後のALD迅速診断システムを設立し、全ての都道府県の医療機関に対して保険診療にて診断支援を行っている。本研究では衛生検査所の登録後、全国新生児スクリーニング診療拠点とネットワークを構築し、精密診断支援を全国に普及している。またALDが否定された陽性者に対してはペルオキシソーム代謝産物の解析を行い、候補病因遺伝子解析による診断に繋げる。さらに診断患者の家系内解析も必要に応じて遺伝カウンセリングを含めて岐阜大学病院遺伝外来にて対応し、さらなる発症前患者診断に繋げる。

岐阜県を地域対象にした拡大新生児スクリーニング支援モデルの構築(地域モデル)

岐阜県にて2021年度に開始した脊髄性筋萎縮症(SMA)、重症複合型免疫不全症(SCID)、ライソゾーム病4疾患(ポンペ病、ファブリー病、ムコ多糖症1型、2型)ALDの拡大スクリーニングを推進するとともに、全ての陽性者の診療支援を大学病院小児科と連携して行う。

のモデルにより実際に拡大新生児スクリーニングを開始することにより得られたエビデンスを集積し、課題を抽出することにより対策を検討して、研究班等での議論を踏まえて全国に発信することにより、公費による拡大スクリーニングの導入を実現する。

4. 研究成果

ALDを疾患対象にした拡大新生児スクリーニング全国診断支援モデルの構築(疾患モデル)

岐阜大学に設置した登録衛生検査所遺伝子検査室と附属病院難病検査室において全国のスク

リーニング検査で副腎白質ジストロフィーが疑われた陽性者の精密診断を保険診療で実施した。3年間に岐阜県、愛知県、宮崎県、石川県、三重県、東北5県、関東より依頼があり、約100例の陽性者に対して、ガスクロマトグラフ質量分析装置を用いた血中極長鎖脂肪酸とペルオキシソーム代謝産物であるフィタン酸、プラスマローゲンの測定、副腎白質ジストロフィーの責任遺伝子である ABCD1 遺伝子解析を施行して、診断結果を提供した。さらに岐阜大学病院ゲノム疾患・遺伝子診療部において遺伝カウンセリングから家系解析にも対応した。

3年間に以下の課題も含めた成果が得られた。

- ・陽性者の精密診断：陽性者のうち半数では ABCD1 遺伝子解析にてレアバリエントは検出されず、GCMS によるペルオキシソーム代謝産物の解析でも極長鎖脂肪酸は正常範囲か軽度増加を示し、フィタン酸、プラスマローゲンの明らかな異常も認めなかった。ABCD1 に病的とされるレアバリエントを検出されたのは約10%で、極長鎖脂肪酸は明らかな増加を認めた。一方で、ALD 患者報告を認めない variant of unknown significance (VUS) では極長鎖脂肪酸は正常域から ALD 男性患者レベルまで幅広い範囲を示していた。ABCD1 レアバリエントを認めなかった例では極長鎖脂肪酸の正常域を確認するまで継続したフォローを行っているが、偽陽性を減らすためにもスクリーニング時のカットオフ値の再検討が課題として考えられた。

- ・診断患者のフォローアップ：診断患者については各県における診断治療施設において、遺伝カウンセリング、同意取得後、検査を岐阜大学に依頼して保険診療にて診断結果を提供した。

- ・遺伝カウンセリングと家系内解析：臨床遺伝専門医、臨床遺伝カウンセラーによる体制を構築し、疾患や遺伝形式の説明、遺伝カウンセリング、家系図の作成、同意取得、診断検査を進めた。

- ・病的意義不明バリエント (VUS) の対応：検出されたレアバリエントについては各種データベースによる病原性の確認、VUS 例に関しては極長鎖脂肪酸の経時的測定により病原性を推測し、不安を抱える保護者に対して科学的根拠を持って寄り添える報告体制を整えた。

- ・対象性別の選択：当初は男女と男児のみを対象としている施設が混在していたが、検査を受ける女児自身にはメリットが少ないこと、VUS の存在から女児では極長鎖脂肪酸値による病的意義の推測が難しいことより男児のみの対象に移行する施設が増えた。

- ・心理的支援体制整備の必要性：女児が保因者の場合、父親が発症前患者である可能性があること、さらに米国よりうつ病発症のリスクが報告されていることより、父親への結果を開示する際には精神科医立会のもとに事前に神経内科への受診体制も準備した上で対応した。

- ・受検前、精密診断時の遺伝情報の提供：精密診断時の遺伝カウンセリングのみでなく新生児スクリーニング受検時に X 連鎖形式を含めた遺伝について説明する必要性が示唆された。

岐阜県を地域対象にした拡大新生児スクリーニング支援モデルの構築 (地域モデル)

初年度に岐阜県において開始した7疾患による新生児スクリーニング追加検査を2年目には石川県、三重県、3年目には対象疾患にゴーシェ病を加えて対象地域も福井県に広げて実施した。研究終了時の令和6年3月末時点での受検率はいずれの県も80%前後に達し、陽性者はそれぞれの県で指定された精密診断施設で適切な疾患説明、遺伝カウンセリングを受けた上で、精密診断から診断患者の治療、フォローを継続している。

以上により3年間の疾患モデル、地域モデルによる対象疾患を拡大した新生児スクリーニングの萌芽研究は目的を達成したと考えられる。今後は得られたエビデンスをもとに科学的根拠に基づいた拡大スクリーニングを推進し、発症前診断からの予防医学に基づく難病対策のパラダイムシフトの実践に繋げていく。

さらに本研究終了時の令和6年3月にはこども家庭庁による各自治体への SMA と SCID の2疾患を対象にした公費による拡大新生児スクリーニングの実証事業が開始され、3年間に拡大した対象地域の中には開始した県もあり、本萌芽研究の目的と役割は充分、果たされたと考えている。

<引用文献>

Kemp S, Orsini JJ, Ebberink MS, Engelen M, Lund TC. VUS: Variant of uncertain significance or very unclear situation? Mol Genet Metab. 2023; 140(1-2):107678.

Shimozawa N, Takashima S, Kawai H, Kubota K, Sasai H, Orii K, Ogawa M, Ohnishi H. Advanced Diagnostic System and Introduction of Newborn Screening of Adrenoleukodystrophy and Peroxisomal Disorders in Japan. Int J Neonatal Screen. 2021; 7: 58.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 5. Shimozawa N, Takashima S, Kawai H, Kubota K, Sasai H, Orii K, Ogawa M, Ohnishi H.	4. 巻 7
2. 論文標題 Advanced Diagnostic System and Introduction of Newborn Screening of Adrenoleukodystrophy and Peroxisomal Disorders in Japan.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Neonatal Screen.	6. 最初と最後の頁 58
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijns7030058.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 下澤伸行	4. 巻 11
2. 論文標題 副腎白質ジストロフィー-新生児マススクリーニング国内導入に向けての現状と課題	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 遺伝子医学	6. 最初と最後の頁 80-87
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 5件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 下澤伸行、高島 茂雄、川合 裕規、笹井 英雄、折居 建治、鈴木 康之、中田 智彦、村松 秀城、夏目 淳、伊藤 哲哉、大西 秀典
2. 発表標題 副腎白質ジストロフィー 新生児マススクリーニングの現状と課題
3. 学会等名 第125回日本小児科学会学術集会分野別シンポジウム15 「拡大新生児マススクリーニングの展望と課題：新規候補疾患のエビデンス」（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 下澤伸行、高島茂雄、川合裕規、笹井 英雄、久保田一生、中田智彦、村松秀城、夏目 淳、伊藤哲哉、大西秀典
2. 発表標題 副腎白質ジストロフィー
3. 学会等名 第64回日本小児神経学会学術集会 企画シンポジウム6 「難治性小児神経疾患の新生児スクリーニング国内新規導入の現状と課題」（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 下澤伸行
2. 発表標題 岐阜県における拡大新生児マススクリーニングについて
3. 学会等名 第68回 日本小児総合医療施設協議会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 下澤伸行、高島茂雄、川合裕規、笹井英雄、久保田一生、松本英樹、堀友博、折居建治、鈴木康之、大西秀典
2. 発表標題 ライソゾーム病と副腎白質ジストロフィー
3. 学会等名 第63回 日本先天代謝異常学会 シンポジウム「拡大スクリーニングの現状と課題」（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 下澤伸行
2. 発表標題 副腎白質ジストロフィーを含むペルオキシソーム病の臨床実装から新生児スクリーニングへ
3. 学会等名 第57回 日本小児小児神経学会東海地方会 特別講演（招待講演）
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

岐阜大学ALD&ペルオキシソーム病ホームページ
<https://www1.gifu-u.ac.jp/~lsrc/dgr/shimozawa-hp/>
 一般社団法人東海マススクリーニング協会
<http://www.tokai-mass.jp/index.html>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------