

令和 5 年 6 月 15 日現在

機関番号：15201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K08347

研究課題名(和文) アジア諸国における有機酸・脂肪酸代謝異常症の多様性に関する研究

研究課題名(英文) Study of diversity in organic and fatty acid disorders in Asia

研究代表者

山口 清次 (Yamaguchi, Seiji)

島根大学・学術研究院医学・看護学系・客員教授

研究者番号：60144044

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：最近アジアでも新生児マススクリーニング(NBS)が普及しつつある。タンデムマス(TMS)法によって発見される有機酸・脂肪酸代謝異常症の情報をアンケート調査した。情報が得られた日本、韓国、中国、台湾、フィリピン、ベトナム、シンガポール、タイのうち、高頻度疾患として、プロピオン酸血症(日本)、メチルマロン酸血症(中国)、MSUD(フィリピン)、MCAD欠損症(フィリピン、シンガポール、日本)、3ケトチオラーゼ欠損症(ベトナム)があり、それぞれ民族固有の高頻度遺伝子変異がみられた。TMSスクリーニングの普及によって、国ごとの正確な疾患頻度、遺伝疫学情報が明らかになり、国際協力に役立つと思われる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

タンデムマス法(TMS)による新生児スクリーニングで発見される有機酸・脂肪酸代謝異常症の頻度は、欧米とアジア諸国では異なるといわれてきた。今回のアジア諸国の調査を通じて、東アジア諸国の中だけでも疾患頻度は異なり遺伝的多様性のあることが示された。日本ではプロピオン酸血症の頻度が高く軽症型が多く、日本人固有の高頻度遺伝子変異がある。同様に中国のメチルマロン酸血症、フィリピンのMSUD、ベトナムの3-ケトチオラーゼ欠損症なども民族固有の高頻度遺伝子変異があり、他の国に比べて突出して高頻度である。TMSの普及に伴い各国での正確な頻度、遺伝疫学的多様性が明らかになり、病因病態研究、国際協力に貢献する。

研究成果の概要(英文)：Newborn screening (NBS) has been recently becoming popular in Asian countries. A questionnaire survey was conducted to obtain information on inherited metabolic diseases of organic acid and fatty acid, detected by the tandem mass screening (TMS). In Japan, Korea, China, Taiwan, Philippines, Vietnam, Singapore and Thai, countries for which information was available, the country-specific high-frequency disorders included propionic acidemia (Japan), methylmalonic acidemia (China), MSUD (Philippines), MCAD deficiency (Philippines, Singapore and Japan) and 3-ketothiolase deficiency (Vietnam), each with ethnic-specific high frequency genetic variants.

Future widespread of TMS screening would reveal accurate disease incidence in each country and genetic epidemiological information, which would be useful for the international cooperation.

研究分野：小児科学

キーワード：新生児マススクリーニング タンデムマス 有機酸代謝異常症 脂肪酸代謝異常症 障害予防 疫学調査 アジア 国際協力

## 1. 研究開始当初の背景

最近アジア諸国でもタンデムマス (TMS) スクリーニングが普及しつつある。TMS スクリーニングでは、ガスリーテスト時代のアミノ酸血症以外に、有機酸血症、脂肪酸酸化異常が発見される。主に有機酸代謝異常症や脂肪酸代謝異常症については、疾患頻度や疫学背景が不明な点が多く、また欧米とアジアでは疾患頻度や遺伝背景が異なるといわれている。アジアの 8 か国を対象に TMS で発見される疾患の発見頻度および遺伝的特徴を調査した。

## 2. 研究の目的

アジア諸国で TMS スクリーニングの普及拡大が予想されるので、今後の国際協力による診断治療法の向上、および、疾患の病因病態研究を目的として、すでに TMS スクリーニングを導入しているアジア諸国を対象に、カバー率、疾患頻度、および遺伝子変異の偏りについて調査した。

## 3. 研究の方法

すでに TMS スクリーニングを導入しているアジア諸国のうち、70%以上カバーしている日本、韓国、中国、台湾、フィリピン、シンガポールの 6 か国と 30%カバーしているベトナム、タイの 2 か国の、計 8 か国を対象に、発見された疾患と頻度、疾患の偏り、および遺伝子変異の偏りについて調査した。

## 4. 研究成果

表 1 に、アジア諸国での TMS スクリーニングで頻度の高い疾患を 1 位から 5 位まで上げた。PKU は多くの国で頻度の高い疾患であったが、それ以外の疾患は、国ごとに多様性がみられた。

### 1) アミノ酸血症：

(a) PKU は、多くの国で高頻度の疾患であった。台湾 (1:10K)、中国(1:11K)、シンガポール (1:40K)、韓国 (1:47K)、日本 (1:49K) などであった。

(b) MSUD はフィリピンで特に頻度が高かった (1:85K)。

(c) Citrulinemia-1 は表に示さなかったがフィリピン(1:90K)、韓国(1:103K)で高かった。

### 2) 有機酸血症；

(a)メチルマロン酸血症は、中国で非常に多かった (1:15K)。

(b)プロピオン酸血症は日本で突出して高かった (1:46K)。

(c)グルタル酸血症 1 型 (GA1) は、シンガポール (1:60K)、台湾 (1:80K) で頻度が高かった。

(d) 3-ケトチオラーゼ欠損症(BKT) はベトナム人で頻度が高かった。

### 3) 脂肪酸代謝異常：

(a) MCAD 欠損症は、シンガポール(1:37K)、フィリピン(1:66K)、日本(1:113K)で高かった。

(b) VLCAD 欠損症は、シンガポール (1:60K)、日本 (1:88K) で他の国に比較して頻度が高かった。

(c) 原発性カルニチン欠乏症は、台湾、中国、シンガポールなどで頻度が高かった。

### 4) 国ごとの高頻度疾患と遺伝子型

民族に特徴的に頻度の高い疾患と現時点で分かっている遺伝子型を表 2 にあげた。

(a)MSUD は、フィリピンに特徴的に高頻度であったが、大部分が DBT 遺伝子の高頻度遺伝子変異を持つことが知られている。

表 1 . アジア諸国におけるタンデムマススクリーニングで発見頻度の高い疾患

国	日本	韓国	台湾	中国	フィリピン	シンガポール	ベトナム	タイ
検査数	9.52M	4.24M	2.01M	7.82M	4.42M	0.48M	0.19M	0.18M
1位	PPA 1:46K	PKU 1:47K	PKU 1:10 K	PKU 1:11 K	MCAD 1:66K	MCG 1:17K	PKU 1:19K	PCD 1:26K
2位	PKU 1:49K	Cit-1 1:103K	MCG 1:35K	MMA 1:15K	MSUD 1:85K	MCAD 1:37K	MCG 1:27K	MSUD 1:90K
3位	VLCAD 1:88K	MMA 1:128K	PCD 1:52K	PCD 1:25K	GA1 1:170K	PKU 1:40K	PCD 1:38K	Cit-1 1:90K
4位	MCAD 1:113K	IVA 1:133K	Citrin 1:63K	SCAD 1:56K	MCG 1:201K	VLCAD 1:60K	BKT 1: 63K	IVA 1:90K
5位	MMA 1:118K	MCG 1:137K	GA1 1:80K	MCG 1:62K	VLCAD 1:260K	GA1 1:60K	IVA 1:63K	GA1 1:90K

略字：PKU=フェニルケトン尿症；MSUD=メープルシロップ尿症；Cit-1=シトルリン血症1型（以上アミノ酸血症）；MMA=メチルマロン酸血症；PPA=プロピオン酸血症；GA1=グルタル酸血症型（以上有機酸血症）；MCAD=中鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症；VLCAD=中鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症；SCAD=中鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症；PCD=原発性カルニチン欠乏症（以上脂肪酸代謝異常症）。数字の後ろに付いた M は million（100万）、K は kilo（千）を示す。

(b)MMA は、中国人に多かった。特徴として、コバラミン代謝に働く酵素 CblC をコードする MMACHC に高頻度変異があり、B12 依存性が多いことが分かった。

(c)PPA は、日本人に多いが、日本人固有の PCCB 遺伝子の高頻度変異があることが知られている。またそれらの大部分は軽症型であることも分かった。

(d)3-ケトチオラーゼ欠損症（BKT）は、ベトナム人に非常に多く発見されている。この要因としてチオラーゼ酵素をコードする ACAT1 遺伝子にベトナム人固有の高頻度変異があることが知られている。

(e)MCAD 欠損症は、シンガポール、フィリピン、日本に比較的多く発見された。これらの国の高頻度と遺伝子変異として、ACADM 遺伝子にフィリピン人に固有の Q317E 変異（50%以上）、日本人に固有の 449\_del CATG（40%）が知られている。シンガポールについては現時点では詳細不明である。MCAD 欠損症は欧州の白人で非常に頻度の高い疾患であるが（1:10K）白人患者の 90%にみられる高頻度変異 985 変異が知られている。しかし現時点では日本人、フィリピン人などのアジア人患者には白人固有の遺伝子変異はみられなかった。

TMS 対象疾患の頻度や疾患の偏りなどの疫学的特徴は、欧米、中東、アジアの間で違いのあることは知られている。今回の研究によって、アジアだけでも国ごとに疾患頻度に差があり、疾患の偏りもみられることが分かった。また民族固有の高頻度遺伝子変異もいくつか知られている。しかしまだ高頻度変異の明らかにされていない疾患もあり、今後国際協力によって明らかにされるであろう。TMS スクリーニングの国際的普及とともに、各国の正確な疾患頻度が明らかになり、対象疾患の遺伝疫学的研究、発症機構の解明、診断・治療法の向上が期待される。

表 2 . アジア諸国の高頻度疾患と遺伝子型

	国	頻度	遺伝子型 (allele, %)	備考
MSUD	フィリピン	1:85 K	A large deletion in E2 (DBT) gene	
MMA	中国	1:15 K	c.609G>A in <i>MMACHC</i> (48%)	B12 反応性
PPA	日本	1:46 K	Y435C in <i>PCCB</i> (82%)	軽症 or 無症候
BKT-d	ベトナム	1:63 K	R208X in <i>ACAT1</i> (67%a)	
MCAD-d	日本	1:113 K	449_del CTGA in <i>ACADM</i> (40%)	白人 1:10 K 高頻度変異 985A>G(90%)
	フィリピン	1:66 K	Q317E in <i>ACADM</i> (>50%)	
	シンガポール	1:37 K	詳細不明	
VLCAD-d	シンガポール	1:60 K	詳細不明	
	日本	1:88 K	p.C607S in <i>ACAVL</i> (18.8%) p.K265E in <i>ACAVL</i> (16.5%)	

略字 : MSUD=maple syrup urine disease ; MMA=methylmalonic acidemia ;  
 PPA=propionic acidemia ; BKT-d=3-ketothiolase deficiency ; MCAD-d=medium chain  
 acyl-CoA dehydrogenase deficiency ; VLCAD-d=very-long chain acyl-CoA  
 dehydrogenase deficiency

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 8件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Yamada K, Yamaguchi S, Yokoyama K, Aoki K, Taketani T	4. 巻 7
2. 論文標題 Long-term Neurological Outcomes of Adult Patients with Phenylketonuria Before and After Newborn Screening in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Neonat Screening	6. 最初と最後の頁 21-30
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijns7020021	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 Paige C. Amendum PC, Khan S, Yamaguchi S, Kobayashi H, Ago Y, Suzuki Y, Celik B, Rintz E, Hossain J, Xiao W, Tomatsu S	4. 巻 11
2. 論文標題 Glycosaminoglycans as biomarkers for mucopolysaccharidoses and other disorders	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Diagnosis	6. 最初と最後の頁 1-18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/diagnostics11091563	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 Waiya YOS, Nishio H, Niba ETE, Shiroshita T, Kato M, Bouike Y, Tode C, Rochmah MA, Harahap NIF, Nurputra DK, Okamoto K, Saito T, Takeuchi A, Lai PS, Yamaguchi S, Shinohara M	4. 巻 25
2. 論文標題 Dried Blood Spot Screening System for Spinal Muscular Atrophy with Allele-Specific Polymerase Chain Reaction and Melting Peak Analysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Genetic Testing and Molecular Biomarker	6. 最初と最後の頁 293-301
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/gtmb.2020.0312	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 Arunkumar N, Vu DC, Khan S, Kobayashi H, Ngoc Can TB, Oguni T, Watanabe J, Tanaka M, Yamaguchi S, Taketani T, Ago Y, Ohnishi H, Saikia S, &#193;lvarez JV, Tomatsu S.	4. 巻 11
2. 論文標題 Diagnosis of mucopolysaccharidoses and mucopolipidosis as-saying multiplex enzymes and glycosaminoglycans	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Diagnostics (Basel)	6. 最初と最後の頁 1347-62
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/diagnostics11081347.PMID: 34441282 6	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 山口清次	4. 巻 50
2. 論文標題 新生児マススクリーニングの歴史と変遷	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 周産期医学	6. 最初と最後の頁 155-159
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 -

1. 著者名 山口清次、但馬剛	4. 巻 51
2. 論文標題 自治体の枠を超えた新生児スクリーニングの標準化・効率化	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 公衆衛生情報	6. 最初と最後の頁 10-12
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 -

1. 著者名 1) Yamada K, Yokoyama K, Aoki K, Taketani T, Yamaguchi S	4. 巻 30
2. 論文標題 Long-Term Outcomes of Adult Patients with Homocystinuria before and after Newborn Screening in Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Neonatal Screen	6. 最初と最後の頁 60-67
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijns6030060	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 -

1. 著者名 Shiraishi H, Yamada K, Egawa K, Ishige M, Ochi F, Watanabe A, Kawakami S, Kuzume K, Watanabe K, Sameshima K, Nakamagoe K, Tamaoka A, Asahina N, Yokoshiki S, Kobayashi K, Miyakoshi T, Oba K, Isoe T, Hayashi H, Yamaguchi S, Sato N.	4. 巻 43
2. 論文標題 Efficacy of bezafibrate for preventing myopathic attacks in patients with very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Brain Dev.	6. 最初と最後の頁 214-219
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.braindev.2020.07.019	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 -

1. 著者名 Wijaya YOS, Purevsuren J, Harahap NIF, Niba ETE, Bouike Y, Nurputra DK, Rochmah MA, Thursina C, Hapsara S, Yamaguchi S, Nishio H, Shinohara M.	4. 巻 29
2. 論文標題 Assessment of Spinal Muscular Atrophy Carrier Status by Determining SMN1 Copy Number Using Dried Blood Spots	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Neonatal Screen.	6. 最初と最後の頁 43-55
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijns6020043	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 -

1. 著者名 Bo R, Musha I, Yamada K, Kobayashi H, Hasegawa Y, Awano H, Arao M, Kikuchi T, Taketani T, Ohtake A, Yamaguchi S, Iijima K	4. 巻 24
2. 論文標題 Need for strict clinical management of patients with carnitine palmitoyltransferase II deficiency: Experience with two cases detected by expanded newborn screening	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Mol Genet Metab Rep. 27;24:100611. 2020	6. 最初と最後の頁 1-4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ymgmr.2020.100611	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 -

1. 著者名 Tay Zar Kyaw, Seiji Yamaguchi S, Imai C, Uematsu M, Sato N	4. 巻 64
2. 論文標題 Association between birth weight-for-gestational age and HIF3A DNA methylation in archived dried blood spots of used neonatal screening cards	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J.Hum Genet	6. 最初と最後の頁 795-801
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-019-0621-5	査読の有無 有
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 -

1. 著者名 Yamada K, Matsubara K, Matsubara Y, Watanabe A, Kawakami S, Ochi F, Kuwabara K, Mushimoto Y, Kobayashi H, Hasegawa Y, Fukuda S, Yamaguchi S, Taketani T	4. 巻 2019
2. 論文標題 Clinical course in a patient with myopathic VLCAD deficiency during pregnancy with an affected baby	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 JIMDRep	6. 最初と最後の頁 1-4,
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jmd2.12061	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 Elsayed Abdelkreem, Rajesh K. Harijan, Seiji Yamaguchi, Rikkert K. Wierenga, Toshiyuki Fukao	4. 巻 2019
2. 論文標題 Mutation update on ACAT1 variants associated with mitochondrial acetoacetyl CoA thiolase (T2) deficiency.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hum Mut	6. 最初と最後の頁 1-23
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/humu.23831	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 Nomura F, Nakanishi T, Igarashi K, Yamaguchi S, Setou M, Niwa T	4. 巻 15
2. 論文標題 Medical mass spectrometrist (MMS) training and certification: A key step to expanding routine clinical mass spectrometry usage in Japan	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical Mass Spectrometry 15: 13-15, 2019 (Nov) https	6. 最初と最後の頁 13-15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clinms.2019.11.001	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 山口清次、但馬剛、森岡久尚、鶴田憲一	4. 巻 49
2. 論文標題 自治体事業として行われている「新生児マススクリーニング」の全国ネットワーク化	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 公衆衛生情報 49 (6): 10-12, 2019	6. 最初と最後の頁 10-12
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7件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 山口清次、山田 健治、長谷川 有紀、小林 弘典、但馬剛、竹谷 健
2. 発表標題 アジア諸国のタンデムマスによる新生児スクリーニング結果の比較
3. 学会等名 第47回日本マススクリーニング学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大澤好充、小林 弘典、野津 吉友、山田 健治、長谷川 有紀、山口 清次、竹谷 健
2. 発表標題 検量線を用いたアシルカルニチン分析法における血清・血漿検体のアシルカルニチンの安定性に関する検討
3. 学会等名 第47回日本マススクリーニング学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yamaguchi S
2. 発表標題 Newborn Screening Support System of Japan: Role of the Government and Japanese Society of Neonatal Screening (JSNS)
3. 学会等名 5th Korean Congress of Neonatal Screening (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yamaguchi S
2. 発表標題 Global trend of neonatal screening (NBS) for metabolic disorders
3. 学会等名 1st Mongorean Congress of Neonatal Screening (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yamaguchi S
2. 発表標題 Diversity in disease spectrum of organic acidemia and fatty acid oxidation defect in ASIA
3. 学会等名 Pediatric Scientific Conference of National Children's Hospital (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yamaguchi S
2. 発表標題 Fatty Acid Oxidation Disorder: Changes of clinical presentation with age
3. 学会等名 The Life Course of Inherited Metabolic Disease (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 8) Yamaguchi S, Shibata N, Hasegawa Y, Kobayashi H, Yamada K, Ohsawa Y, Fukuda S, Taketani
2. 発表標題 Diversity of disease spectrum of the MS/MS screening targets in Asia
3. 学会等名 第61回先天代謝異常学会アジアセッション
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 山口清次 (編著)	4. 発行年 2019年
2. 出版社 診断と治療社	5. 総ページ数 150
3. 書名 よくわかる新生児マススクリーニングガイドブック	

1. 著者名 丹羽利充、中西豊文 (山口清次、分担執筆)	4. 発行年 2019年
2. 出版社 診断と治療社	5. 総ページ数 120
3. 書名 医用質量分析学テキスト	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
研究 分 担 者	竹谷 健  (Taketani Takeshi)  (30359880)	島根大学・学術研究院医学・看護学系・教授     (15201)	

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