



SCAS NEWS

2026 - II

(通巻63号)

テーマ

分析技術で拓く小児医療の未来

提言 P.1

すべての赤ちゃんのお守りになれ!
小さな巨人タンデムマス

医誠会国際総合病院 酒井 規夫 先生

未来へ繋ぐ① P.3

拡大新生児マススクリーニング検査の
状況について

大阪市環境保健協会 酒本 和也 先生

未来へ繋ぐ② P.8

赤ちゃんの未来を守る「最初のお守り」:新生児
スクリーニングの現状と精査医療機関の挑戦

大阪公立大学大学院医学研究科 濱崎 考史 先生

FRONTIER REPORT P.11

- 拡大新生児マススクリーニングのLC-MS/MSによる2次スクリーニング法の確立
～クラッベ病における乾燥ろ紙血中サイコシン
濃度測定～

SCAS NOW P.15

- 細胞外小胞(EV)の品質評価
～日本細胞外小胞学会推奨の評価技術を中心に～
- 革新的な蛍光トラッピング剤CysGlu-Danによる
反応性代謝物評価の進化

PICKUP! TOPICS 巻末

- 直上型EDX検出器導入による高感度高分解能な
元素分析・元素分布評価サービス開始
- 既登録農薬の再評価支援～農薬GLPのDI対応～



すべての赤ちゃんの お守りになれ！ 小さな巨人タンデムマス

医療法人医誠会 医誠会国際総合病院
難病医療推進センター 副センター長

酒井 規夫

1 はじめに

昨今の医療ニュースには、移植医療、iPS細胞を含む再生医療、ゲノム医療など、様々なトピックスがあります。小生が専門とする小児医療においては、「新生児マススクリーニング（Newborn Screening：NBSと略します）」は1977年から始まっているので、古典的とも言えますが、遺伝性疾患の発症前診断と治療を目指しているという意味で大変先進的な取り組みと言えるのではないかと思います。この古典的NBSが、そのスクリーニング手法の発展とともに、そして治療法の格段の進歩によって、今、世界的にも大きな変化を迎えつつあると言っても過言ではありません。

2 タンデムマス装置とは

NBSの発展の基礎は、アメリカのガスリー博士がフェニルケトン尿症のスクリーニングのために、寒天培地上での枯草菌の増殖がろ紙血に染み込んだフェニルアラニンの量によって影響を受けることを用いた「ガスリー法」の導入でした。このたった1つの疾患のスクリーニングのために、赤ちゃんの少量の血液をろ紙に染み込ませて集める方法は、それ以降も全く変わっていないのですが、このろ紙に染み込んだ物質や酵素を測定する技術が、その後様々な発展を遂げてきたのです。その中でタンデムマス法という質量分析装置を用いて非常に多種類の物質を高感度に検出できる方法の進歩が、このNBSを革新的に変えつつあると言えます¹⁾。この質量分析装置はイオン化した分子を質量と電荷によって分離し、その分子の種類や量を分析するもので、1910年代に誕生し、イオン化技術の発展や、タンデムマス法という質量分析装置を直列に繋いだりする手法、液体クロマトグラフとの接続などの改良が進むことによって、様々な物質の分析を可能としてきました。

NBSの現場においては、このタンデムマス法の出現を機にアミノ酸、アシルカルニチンの分析によってアミノ酸代謝異常症、有機酸代謝異常症、脂肪酸代謝異常症を1回の分析で網羅的に検出することが可能となりました。世界的には1990年代から始まり、日本では2014年から完全実施となっています。

このタンデムマス法がさらにライソゾーム疾患（LSD：Lysosomal Storage Disease）の酵素活性測定に応用されるようになると、10種類以上のLSDの診断が可能になってきました²⁾。歴史的にはアメリカ、ニューヨークでのクラッペ病のNBSが2006年に始まり、その後アメリカの他の州や台湾、ヨーロッパなどにも広がり、またその対象疾患も徐々に増えて、現在はクラッペ病に加え、ポンペ病、ゴーシェ病、ムコ多糖症Ⅰ型、Ⅱ型、ⅣA型、Ⅵ型、Ⅶ型、酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症、ファブリー病、異染性白質ジストロフィーなど11種類以上の疾患のスクリーニングが可能となってきているのです。日本では熊本県における蛍光基質を用いた酵素活性測定法によるファブリー病、ポンペ病、ゴーシェ病、ムコ多糖症Ⅰ型、Ⅱ型に対するNBSのパイロット研究が2006年に始まったのを皮切りに、徐々に各地域に広がるようになってきました。最近では2020年ごろから愛知県、岐阜県、新潟県、宮崎県などに広がるようになってきています。また蛍光基質を用いた酵素活性測定法に加えてタンデムマス法でのNBSも広がっており、後者の手法を用いて大阪市では2022年からLSD10種類を対象にしています。

また、酵素活性測定以外にタンデムマス法では様々な疾患の病型診断の指標となるバイオマーカーの測定が可能であり、クラッペ病の病型診断に重要なサイコシンやムコ多糖症の診断に重要なムコ多糖、異染性白質ジストロフィーの診断に重要なスルファチドなどの定量も可能なのです。

最近のタンデムマスの機器はテーブル1つに乗るようなコンパクトサイズではありますが、まさに巨人のようなパワーを持っていると言えるのではないのでしょうか。

3 治療法の開発

アミノ酸代謝異常症、有機酸代謝異常症、脂肪酸代謝異常症などの治療法は、古くからの食事療法、特殊ミルク、カルニチン補充や sick day 対応などで実施してきました。LSD に対する酵素補充療法が開発されてきたのは 2000 年以降ですが、それ以降の四半世紀の間に、国内では 10 疾患に対して 17 製剤が承認されております。また、シャペロン薬が 1 製剤（ファブリー病）、基質合成抑制剤が 2 製剤（ゴーシェ病、ニーマンピック病 C 型）発売されており、近いうちに遺伝子治療も承認の可能性あります³⁾。

そして、これらの治療効果は早期診断・早期治療ができた場合に明らかであり、いくつかの疾患においては新生児期、乳児期の未発症時期、あるいはごく初期症状の治療開始が非常に重要です。LSD の代表的な疾患は、乳児型ポンペ病、乳児型クラッペ病、ムコ多糖症 I 型、II 型、異染性白質ジストロフィーなどです。つまり、これらの疾患の早期治療には NBS が唯一の早期診断法と考えられるわけです。

4 さいごに

NBS は、日本では 1977 年に始まったすべての新生児に対する公衆衛生事業として 5 疾患の先天性代謝疾患に対する早期治療のためのスクリーニング検査です。近年の診断機器としてのタンデムマスの開発・発展により、その診断対象疾患は急速に拡大しつつあります。一方で同じ疾患であっても、病型、重症度により治療法が大きく違うものも含まれているために、発症前の新生児期に診断してもその病型・重症度がわからないと実際にその対応ができない疾患もあります。その代表的な疾患がクラッペ病です。クラッペ病のうち、生後 1 年以内に発症する乳児型についてのみ、超早期の生後 45 日以内の造血幹細胞移植が必要であるために、新生児期早期に病名のみではなく、「乳児型」であることを診断できないと治療に踏み切れないのです。実はこの病型診断についてもタンデムマスによるろ紙血のサイコシンの定量が有用であることが最近確立されました。これについては全国に先駆けて住化分析センターで現在測定を始めてもらっており、昨年初めての乳児型クラッペ病の診断をすることができたことは大変意義深いと思っています。

さらに、LSD のスクリーニングについては、2020 年ごろから対応地域が増えてきているものの、検査手法も地域でバラバラであり、まだ国の公費での実施対象になっていないこともあり、実施率や対象疾患数も統一されていないのが現状です⁴⁾。医療の現場における治療法は日々進歩しているので、最善の治療開始のための NBS が、すべての赤ちゃんの健康お守りとなるように、このタンデムマスの専門的な検査機関が全国にうまく配置され、機能していくように、医療施設、自治体、検査施設の協力体制を構築していかないとはいえないと思っています。

文 献

- 1) 重松陽介: "タンデムマス・スクリーニング", p. 18 (2013), (診断と治療社).
- 2) 大石公彦: 遺伝子医学, **15** (1), 20 (2025).
- 3) 衛藤義勝: "ライソゾーム病", p. 97 (2023), (診断と治療社).
- 4) 酒井規夫: 遺伝子医学, **15** (1), 78 (2025).

略 歴 1982年 東京大学理学部天文学科卒業
1987年 大阪大学医学部医学科卒業
1994年 大阪大学大学院医学研究科博士課程修了
1996年 ドイツGSF-哺乳類遺伝学研究所研究員
1999年 大阪大学医学部 助手 (小児科学教室)
2009年 大阪大学大学院医学系研究科 准教授 (小児科学講座)
2015年 大阪大学大学院医学系研究科 保健学専攻成育小児科学 教授
2024年 医療法人医誠会 医誠会国際総合病院 難病医療推進センター 副センター長

研究分野 先天代謝異常症 (特にクラッペ病を含むライソゾーム病), 臨床遺伝学 (遺伝カウンセリング)

所属学会 日本小児科学会, 日本先天代謝異常学会, 日本マススクリーニング学会, 日本人類遺伝学会, 日本遺伝カウンセリング学会, 日本小児遺伝学会, 日本小児保健協会, 日本難病医療ネットワーク学会, 日本生化学会, 日本分子生物学会



拡大新生児マススクリーニング検査の状況について

一般財団法人 大阪市環境保健協会 検査部 部長 酒本 和也 さけもと かずや

拡大新生児マススクリーニング（拡大NBS：Newborn Screening）は、従来の新生児マススクリーニング（NBS）に加えて、ライソゾーム病（LSD；Lysosomal Storage Disease）など、より多くの疾患を早期に発見するための検査です。現在、多くの自治体や医療機関で導入が進んでおり、対象疾患の数も年々増加しています。治療可能な疾患の早期発見と早期介入が期待されています。大阪市環境保健協会でも大阪市をはじめ滋賀県、和歌山県、奈良県、京都府の医療機関からの検査依頼を積極的に受入れ、検査を実施しております。今回は、大阪市環境保健協会における拡大NBS検査の状況を紹介致します。



1 はじめに

日本では1977年に公費負担により、全国的なNBSが導入され、現在では“先天代謝異常症”と“内分泌疾患”などの20疾患を対象に早期発見と治療を目的として実施されています。近年では、公費負担のNBS検査とは別に希望者の費用負担ではありますが、LSDなどの希少疾患を対象とした拡大NBS検査が行われております。これにより、より多くの疾患が対象となり早期に適切な医療を受けることが可能となりました¹⁾。

2 拡大NBS：日本の状況

日本における拡大NBS検査は、ここ数年で急速に普及が進んでいます。自治体や医療機関ごとに対象疾患や実施体制に差はあるものの、全国的に導入地域が広がっています。一部自治体では公費による拡大NBSの実施も始まっており、今後さらに対象地域や対象疾患の拡大が期待されます。

①：LSDスクリーニングの国内現状について（表1、図1）

本資料は、日本マススクリーニング学会技術部会による調査結果であり、2025年10月27日現在の情報に基づいています。

LSDとは、細胞内の小器官ライソゾームに存在する分解酵素の遺伝的欠損により、本来分解されるべき物質（脂質、ムコ多糖など）がライソゾーム内に蓄積し、細胞の機能障害や臓器障害を引き起こす遺伝性代謝疾患の総称です。ファブリー病、ゴーシェ病、クラッペ病、ムコ多糖症Ⅰ型・Ⅱ型・Ⅳ型・Ⅵ型・Ⅶ型、ポンペ病、酸性スフィンゴミエリ

ナーゼ欠損症など10疾患が含まれます。

現在、ファブリー病、ポンペ病、ムコ多糖症Ⅰ型およびⅡ型が多数の自治体（概ね50）で検査対象となっています。ゴーシェ病については25の自治体でスクリーニングが行われています。また、実施自治体数は限定的ではあるものの、ムコ多糖症Ⅳ型・Ⅵ型・Ⅶ型、クラッペ病、酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症なども一部地域で検査されています。

当協会では、上述した10疾患すべてについてスクリーニングを実施しております。

全国で使用されている検査試薬は主に2種類であり、蛍光基質4-メチルウンベリフェリルを用いた酵素活性測定法（4-MU法）に基づくエンザプレートLSDが11施設、液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析を用いた酵素活性

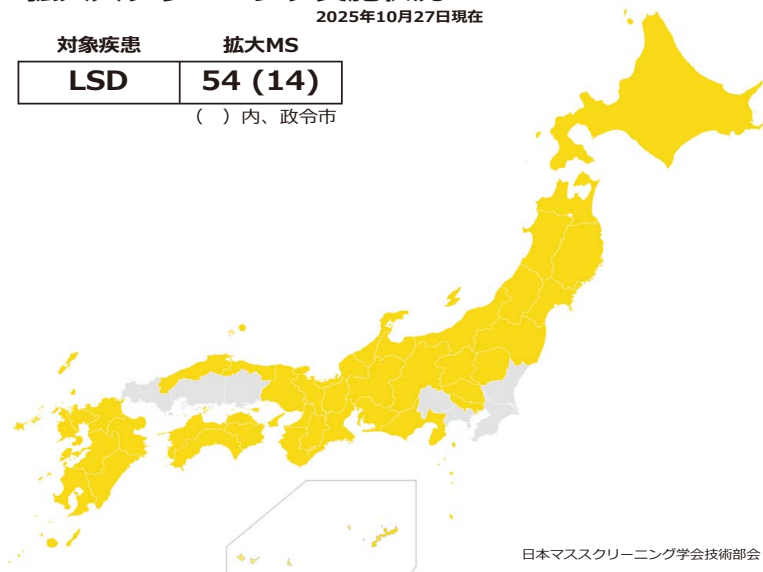
表1 各疾患の略称一覧

PID	原発性免疫不全症
SMA	脊髄性筋萎縮症
FD	ファブリー病
PD	ポンペ病
GD	ゴーシェ病
KD	クラッペ病
ASMD	酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症
MPS1	ムコ多糖症Ⅰ型
MPS2	ムコ多糖症Ⅱ型
MPS4	ムコ多糖症Ⅳ型
MPS6	ムコ多糖症Ⅵ型
MPS7	ムコ多糖症Ⅶ型
ALD	副腎白質ジストロフィー
ADA	アデノシンデアミナーゼ欠損症

拡大スクリーニング実施状況

2025年10月27日現在

対象疾患	拡大MS
LSD	54 (14)
	() 内、政令市



実施自治体数（黄色で表示）

疾患	実施地域 (全54自治体中)
FD	48※
PD	54
GD	25
MPS1	54
MPS2	54
MPS4	11
MPS6	11
MPS7	6

※ 48中5自治体は男性のみ

使用検査キット

製品名	使用施設数
エンザプレートLSD	11
NeoLSD MSMS	12

図1 ライソゾーム病（LSD）スクリーニング実施状況

※当学会・技術部会として、自治体、新生児スクリーニング実施機関を対象にして、開始時期、検査実施機関、対象疾患が確認できた調査結果を記載しています。病院間契約で実施されている拡大スクリーニングも含まれます。
(出典：日本マススクリーニング学会技術部会調査結果 2025年10月27日現在)

測定法（LC-MS/MS法）に基づくNeoLSD™ MSMS試薬が12施設で導入されています²⁾。

対象疾患ごとのスクリーニング実施施設数については、図2に示すとおりです。ファブリー病の検査は全国24施設において実施されています。ポンペ病、ムコ多糖症Ⅰ型およびⅡ型の検査は27施設で行われています。ゴーシェ病に関しては14施設が対応しています。また、ムコ多糖症Ⅳ型およびⅥ型は6施設にて実施され、ムコ多糖症Ⅶ型、酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症ならびにクラッペ病については当協会検査施設を含む2施設にて検査が実施されています³⁾。

②：LSDスクリーニングの国内検査実績について

2025年7月に、拡大マススクリーニングの実施状況に関する調査が実施されました（図3）。本調査は、全国におけるLSD検査受検者数の現況を把握することを目的としています。回答が得られた施設数は22施設であり、そのうちLC-MS/MS法を導入している施設は12施設、4-MU法を採用している施設は10施設でした。調査対象期間は2020年度から2024年度に設定されており、4-MU法については高感度蛍光プレートリーダーを導入した時期以降の集計となっています。

受検者数は2020年以降徐々に増加傾向を示しており、2024年までの5年間に於いて疾患別の受検者数は、ファ

対象疾患集計

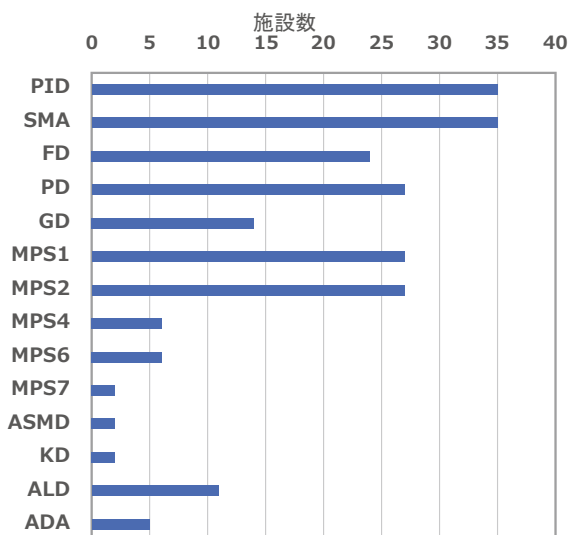
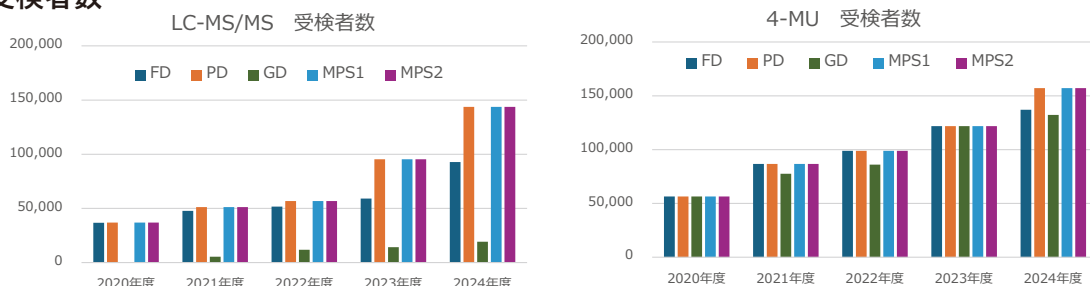


図2 疾病別のLSDスクリーニング実施施設数

※当学会・技術部会として、自治体、新生児スクリーニング実施機関を対象にして、開始時期、検査実施機関、対象疾患が確認できた調査結果を記載しています。病院間契約で実施されている拡大スクリーニングも含まれます。
(出典：日本マススクリーニング学会技術部会調査結果 2025年10月27日現在)

ブリー病約79万人、ポンペ病約90万人、ゴーシェ病約52万人、ムコ多糖症Ⅰ型約90万人、ムコ多糖症Ⅱ型約90万人となっております⁴⁾。

1) 受検者数



2) 対象5年における合計受検者数および測定方法の割合

		FD	PD	GD	MPS1	MPS2
合計受検者数		789,168	905,219	525,117	905,219	905,219
測定法の割合	LC-MS/MS法	36.5 %	42.4 %	9.7 %	42.4 %	42.4 %
	4-MU法	63.5 %	57.6 %	90.3 %	57.6 %	57.6 %

回答施設数：22施設

調査対象時期：2020年度～2024年度

採用検査法（1st検査）：LC-MS/MS 12施設，4-MU 10施設

4-MUは高感度蛍光プレートリーダーを用いた時期からの集計

図3 全国のLSD検査の受検者数の状況

出典：こども家庭科学研究費補助金（成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業）

「新規疾患の新生児マススクリーニングに求められる実施体制の構築に関する研究」調査結果 2025年8月

研究代表者 但馬 剛

一般社団法人日本マススクリーニング学会 技術部会長 石毛 信之

3 大阪市環境保健協会における拡大NBS検査の状況と実績

大阪市環境保健協会におけるLSD検査の実施状況をご紹介します。

拡大NBSに関連する検査受託契約については、各医療機関と検査機関との間で個別に締結されます。LSD検査の対象疾患数は以下の通りです。大阪市内の医療機関では10疾患を対象とし、滋賀県・和歌山県・奈良県の医療機関では

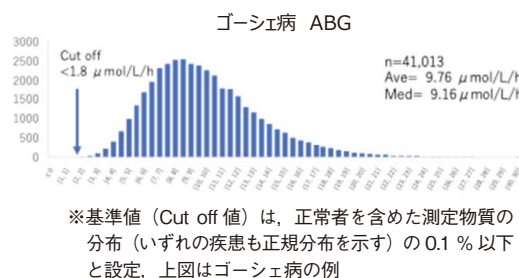
7疾患、京都府の医療機関では6疾患を対象として検査を実施しています。

LSD関連10疾患につきましては、各疾患の基準値に則して判定を進めます（表2）。初回検査時に著しく低い数値を認めた場合には、医師への相談の上、再採血や精密検査による追加評価を行うことがあります。

表3に、2024年度拡大NBS検査実績についてお示しいたします。対象地域は、大阪市、和歌山県、滋賀県、京都府、

表2 疾患別判定基準値（初回検査測定時）（2025年12月現在）

疾患名	測定物質	基準値 ($\mu\text{mol/L/h}$)
ボンベ病	GAA	$\text{GAA} \leq 1.1$
ムコ多糖症Ⅰ型	IDUA	$\text{IDUA} \leq 2.0$
ムコ多糖症Ⅱ型	I2S	$\text{I2S} \leq 2.0$
ムコ多糖症Ⅳ型	GALNS	$\text{GALNS} \leq 0.3$
ムコ多糖症Ⅵ型	ARSB	$\text{ARSB} \leq 2.0$
ムコ多糖症Ⅶ型	GUSB	$\text{GUSB} \leq 12.5$
ファブリー病	GLA	$\text{GLA} \leq 3.3$
ゴーシェ病	ABG	$\text{ABG} \leq 1.8$
クラッペ病	GALC	$\text{GALC} \leq 0.7$
酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症	ASM	$\text{ASM} \leq 1.9$



※初回検査時に著しく低い数値を認めた場合には、医師への相談の上、精密検査または再採血による追加評価を行うことがある
（出典：（一財）大阪市環境保健協会 臨床検査課）

表 3 2024 年度 拡大新生児マススクリーニング検査実績（大阪市・和歌山県・滋賀県・京都府・奈良県）

検査項目	PD	MPS1	MPS2	MPS4	MPS6	MPS7	FD	GD	KD	ASMD
件数	15,957						12,244	5,726		
再採血数	4 (0.025)	20 (0.13)	1 (0.006)	3 (0.019)	9 (0.056)	11 (0.069)	16 (0.13)	1 (0.017)	5 (0.087)	1 (0.017)
要精査数	2 (0.013)	2 (0.013)	1 (0.006)	0 (0.0)	1 (0.006)	2 (0.013)	4 (0.03)	1 (0.017)	1 (0.017)	0 (0.0)

※カッコ内の数字は、スクリーニング実施件数の合計に対する要精査件数の割合（％）

奈良県となります。ポンペ病、ムコ多糖症Ⅰ型、Ⅱ型、Ⅳ型、Ⅵ型、Ⅶ型は計 15,957 件を検査しました。ファブリー病は 12,244 件、ゴーシェ病、クラッペ病、酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症は 5,726 件の検査を実施しております。各疾患の再採血件数および精密検査件数の詳細は、表 3 をご参照ください。

また、要精密検査対象者につきましては、大阪公立大学の濱崎先生、または医誠会国際総合病院の酒井先生へ精密検査を依頼しております。

4 検体の安定性

通常、血液検体は血液ろ紙（DBS:Dried Blood Spot）に採取、保管されます。検体の安定性について、試薬キット（NeoLSD™ MSMS kit）を用いて測定された酵素活性残

存率（％）の保存後経日変化をご紹介します（試薬キット添付資料より抜粋）（図 4）。

医療機関（採血）から検体が郵送により検査施設へ到着する日数を 5 日間と想定して、保管期間 5 日における温度・湿度が LSD 活性に与える影響は以下の通りです（図 4 赤枠で表示）。

- 4℃では、酵素活性が最大 20％低下します。
- 21℃（湿度 25-70％）では、最大 20％の活性低下が認められます。
- 27℃（湿度 40％）では、最大 30％の活性低下が認められます。
- 35℃（湿度 80％）では、20～60％の活性低下が認められます。

実測値として 2022 年 5 月から 2024 年 12 月までの

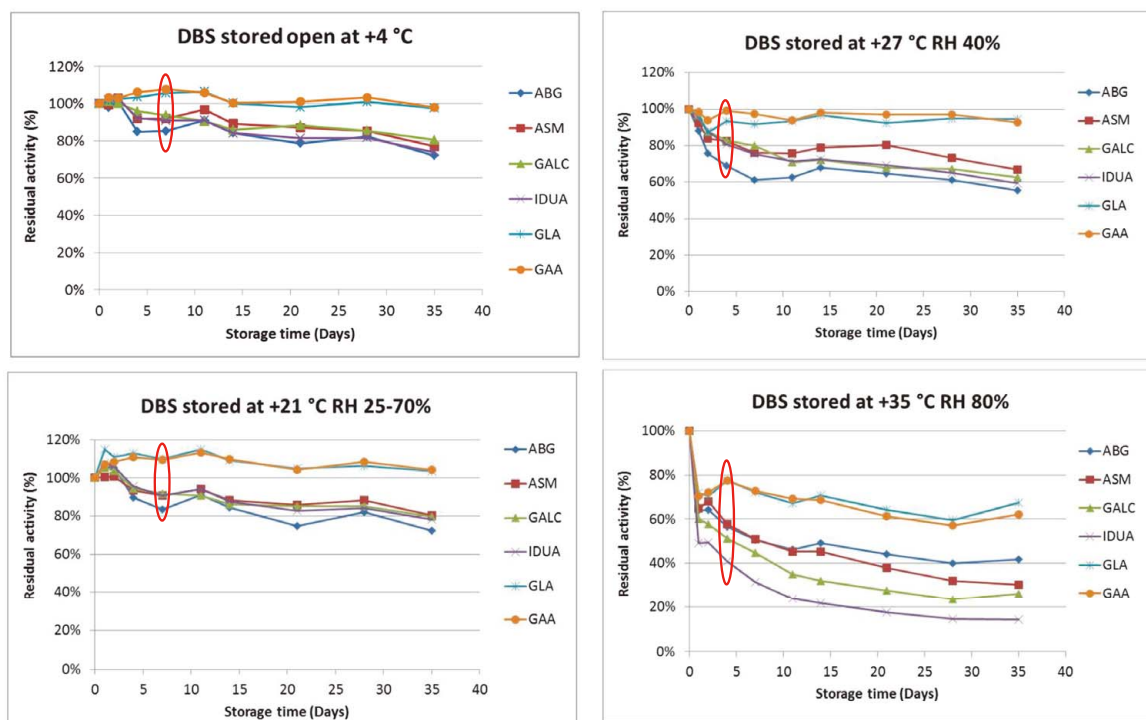


図 4 DBS の保存条件の違いによる酵素活性残存率の経日変化（試薬キット添付の資料より抜粋）

※赤枠は保管5日目の残存酵素活性を示す（出典：NeoLSD™ MSMS kit 英語版添付文書より）

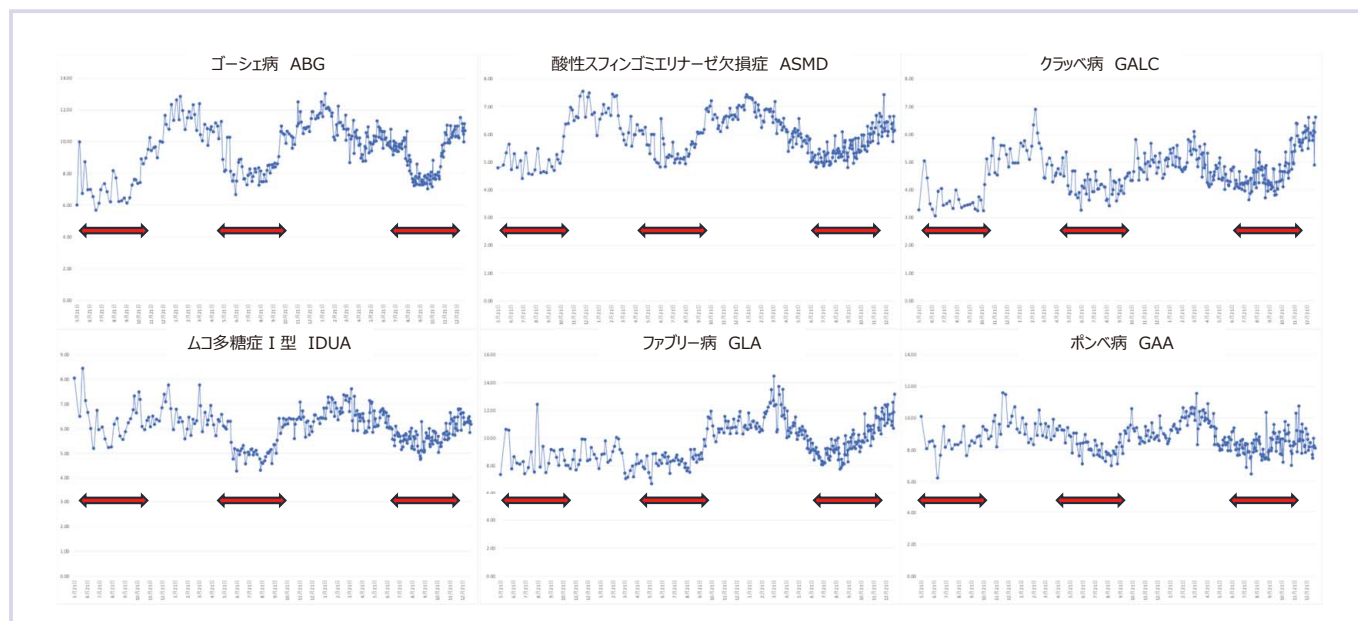


図5 2022年5月～2024年12月における対象疾患の測定物質平均値の季節変動
※縦軸は測定物質量、横軸は測定日、赤色の矢印は夏季の期間を示す。

検体平均値の時系列推移を確認しますと、冬季（低温・低湿度）と比較して、夏季（高温・高湿度、赤棒表示）の測定値は低下傾向を認めます⁵⁾ (図5)。

測定値に影響する要因として、高温・高湿度環境下での保管は酵素活性を低下させ、偽陽性スクリーニング結果のリスクを高めます。本結果より、検体の保存について長期保存には、試料を-20℃で保管し、湿気を遮断することが推奨されます。DBSの保管および輸送条件には十分な注意が必要となります。

5 外部精度管理

LSD検査における精度管理については、内部精度管理として、測定ごとにキット付属のコントロールを使用して日内変動および日差変動を管理しております。一方、外部精度管理については、国内に該当するプログラムが存在しないため、アメリカ疾病予防管理センター（CDC）が主催する精度管理プログラムに参加しています。具体的には、システム全体の性能評価を目的とした技能試験（PT: Proficiency Testing）および分析精度自体を評価する精度試験（QC: Quality Control）に定期的に参加しています。

6 さいごに：拡大NBS検査の今後の課題

拡大NBSの普及が期待される一方で、検査精度の向上と体制整備が重要です。対象疾患の増加に対応するため、偽陽性・偽陰性の低減、二次検査体制の強化、新たな測定

技術やバイオマーカーの導入、さらに国内での外部精度管理システムの整備が求められます。

文 献

- 1) 大浦敏博: "日本マススクリーニング学会～50年の歩みと今後の展望", 日本マススクリーニング学会誌, **33** (3), 9 (2023).
- 2) 日本マススクリーニング学会: "ライソゾーム病 (L S D) 都道府県拡大マススクリーニングの実施状況", <<https://www.jsms.gr.jp/contents04-02.html>>, (accessed 2026-03-01).
- 3) 日本マススクリーニング学会: "NBS検査機関別拡大スクリーニング実施状況サマリ", <<https://www.jsms.gr.jp/contents04-02.html>>, (accessed 2026-03-01).
- 4) 吉田真一郎, 花井潤師, 石毛信之: "拡大新生児マススクリーニングの現状報告～ライソゾーム病～", 日本マススクリーニング学会誌, **35** (2), 173 (2025).
- 5) 前博克, 篠塚直樹, 福土勝: 乾燥ろ紙血ライソゾーム酵素の保存安定性の検討, 日本マススクリーニング学会誌, **33** (1), 67 (2023).

著者略歴

1988年 日本医療学院専門学校 臨床検査学科 卒業
1988年 財団法人 大阪市環境保健協会 検査室 入職
2008年 財団法人 大阪市環境保健協会 検査室 主査
2014年 一般財団法人 大阪市環境保健協会 検査室 室長補佐
2015年 一般財団法人 大阪市環境保健協会 検査室 室長
2018年 一般財団法人 大阪市環境保健協会 臨床検査課 課長
2023年 一般財団法人 大阪市環境保健協会 検査部 部長
現在に至る。

〈所属学会〉

日本マススクリーニング学会

〈学会活動〉

日本マススクリーニング学会 理事 (2023年8月～)

日本マススクリーニング学会 評議員

日本マススクリーニング学会 技術部会 副部会長

日本マススクリーニング学会 認定部会 認定部会委員

日本マススクリーニング学会 精度保証システム委員会

精度保証システム委員会委員

日本マススクリーニング学会 渉外広報・国際交流委員会委員

赤ちゃんの未来を守る「最初のお守り」: 新生児スクリーニングの現状と 精査医療機関の挑戦

大阪公立大学大学院医学研究科 発達小児医学 教授 はまがき たかし 濱崎 考史

新生児マススクリーニング（NBS: Newborn Screening）は、発症前の早期診断・治療により不可逆的な障がいを防ぐ極めて重要な公衆衛生事業である。1977年の開始以降、分析技術の進歩により対象疾患は飛躍的に拡大したが、陽性時の家族への心理的ケアや実施体制の標準化、地域間の格差といった課題も残されている。今後はゲノム医療やプロテオミクスの応用により数百疾患への拡大が予測されており、行政と医療機関が密接に連携し、すべての子どもが最適な支援をシームレスに受けられる「精密母子保健」の実現が、将来への大切なお守りとして期待されている。



1 はじめに：分析化学の力が命を救う現場から

大阪公立大学大学院医学研究科、発達小児医学（小児・新生児科）の濱崎考史と申します。私は小児科医として、またNBSで疾患の疑い（陽性）と判定された赤ちゃんの精密検査を行う「精査医療機関」の責任者として、日々、小さな命と向き合っています。

分析化学を専門とする企業の皆様にとって、質量分析計（LC-MS/MS）は馴染み深い装置でしょう。実は、この装置こそが現代のNBSを支える心臓部です。乾燥ろ紙血というわずかな検体から多種多様な代謝産物を一斉に分析し、目に見えない病の兆候を捉える。その技術が、どれほど多くの子供たちの未来を変えているか、精査医療機関の立場からお話したいと思います。

2 大阪公立大学とNBSの歩み：1977年からの伝統

日本のNBSは、1977年に全国一斉の公衆衛生事業としてスタートしました。私たちの大学（当時の大阪市立大学）はこの黎明期から深く関わっており、特にNBSの象徴とも言える「フェニルケトン尿症（PKU）」の研究と診療において、先駆的な役割を果たしてきました。

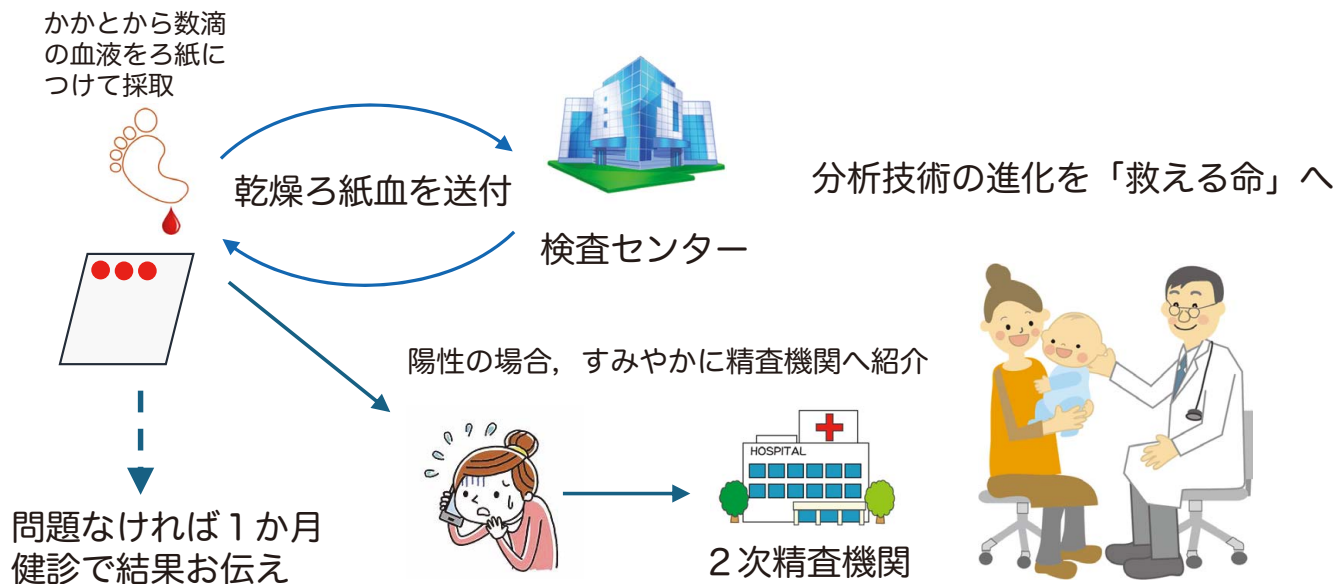
当時、当科の大浦敏明博士らは、PKUの治療を国内でいち早く実践していました。PKUは、アミノ酸の一種であるフェニルアラニンの代謝がうまくいかず、体内に蓄積することで重い知的障がいを引き起こす疾患です。しかし、生後すぐに発見し、厳格な食事療法を開始できれば、障がいを予防して普通の生活を送ることが可能です。この「早期発見・早期治療」というNBSの基本理念は、ここから始まりました。現在までに、日本全体で800名以上のPKU患者が、この検査によって重篤な障がいを免れています¹⁾。

3 NBSの対象疾患：なぜ「症状が出る前」でなければならないのか

NBSが対象とする疾患は、個々に見れば数万人に一人という、極めて稀なものです。そのため、通常の診療の中で、症状が出てから医師が正しく診断を下すことは非常に困難です。

最大の特徴は、多くの疾患が乳幼児期の「クリティカル期（発達の重要な時期）」に、無治療であれば不可逆的な脳障がいや身体的ダメージを来してしまう点にあります。一度失われた機能を取り戻すことは困難ですが、症状が出る前に治療を開始できれば、そのダメージを未然に防ぐ

すべての新生児を対象に生まれた産院で初回採血(日齢4,5)



新生児マススクリーニングの実際

ことができるのです。NBSが「最も成功した公衆衛生事業」の一つと言われる所以は、まさにこの「一生を左右する予防」を高い精度で実現している点にあります²⁾。

4 健康診断との共通点と、NBS独自の「ポピュレーションアプローチ」

NBSは、広い意味での「健康診断」と共通する部分があります。どちらも健康な状態を維持するために、早期に異常を発見し、介入することを目的としています。しかし、その戦略には大きな違いがあります。

一般の成人検診などは、がんの早期発見や生活習慣病のリスクが高い人を抽出して介入する「ハイリスクアプローチ」としての側面が強いと言えます。対して、NBSは「すべての新生児を対象とする」ことを前提とした「ポピュレーションアプローチ」です。

このアプローチには二つの大きなメリットがあります。第一に、スクリーニングで陽性となった赤ちゃんは、通常では見逃されてしまう疾患を早期に発見でき、最大限の

治療効果を得られます。第二に、スクリーニングで陰性（正常値）だった赤ちゃんにとっても、大きなメリットがあります。それは「将来への安心」です。もし今後、発達の遅れや原因不明の症状が出てきたとしても、少なくともNBSで検査済みの「治療可能な疾患」については、鑑別診断から早期に除外できます。これを我々は「一生使える、将来へのお守り」と呼んでいます。

5 早期診断のメリットと、立ちはだかる「現状の壁」

理論上、治療介入方法があり、早期発見のメリットが最大化される疾患は、すべてNBSの対象にすべきです。しかし、現実にはすべての候補疾患が公費での対象となっているわけではありません。

そこにはいくつかの理由があります。まず、検査法の精度（偽陽性・偽陰性の少なさ）を担保することが課題です。また、自治体単位で実施されている現在の日本の体制では、財政的な制約や地域格差も課題となります。例えば、かつて大阪府でも財政難からNBS事業の廃止が検討されたことが

ありましたが、患者団体等の強い反対で撤回された経緯があります。公衆衛生としての認知度を高め、国レベルでの標準化を進めることが急務です³⁾。

6 家族の心理的負担と、社会に求められる支援

精査医療機関として最も心を砕くのが、スクリーニング陽性と告げられたご家族へのケアです。ご家族は突然の連絡に強い不安を感じ、インターネット上の不正確な情報に翻弄されてしまうことも少なくありません。

ここで強調したいのは、「スクリーニング陽性＝診断確定」ではないということです。スクリーニングはあくまで「可能性のある子を拾い上げる」網であり、精密検査の結果、正常（偽陽性）と判定される場合も多くあります。

しかし、もし診断がついた場合、治療は生涯にわたることが多く、食事制限や高額な治療薬など、家族には大きな負担がかかります。単に医学的な診断を下すだけでなく、適切な公的支援や遺伝カウンセリング、そして「診断されても安心して暮らせる社会」の構築が必要です^{4) 5)}。

7 NBS の未来：ゲノム医療とプロテオミクスの融合

最後に、NBS の未来展望について触れたいと思います。現在、日本の公費スクリーニングでは 20 疾患以上が対象ですが、自費での「拡大 NBS」を含めれば、さらに 10 疾患以上の検査が可能です。

今後の鍵を握るのはゲノム医療の進歩です。米国や欧州の一部では、次世代シーケンサーを用いた「全ゲノム解析」による NBS のパイロット研究が進んでいます。例えば米国の Guardian Study では、450 もの疾患を対象に解析が行われています。ゲノム解析は、従来の生化学的指標では見逃されていた極めて特殊な病型の発見に寄与します⁶⁾。

一方で、ゲノム解析は万能ではありません。「遺伝子に変異はあるが発症はしない」ケースの判断や、臨床的意義が不明なバリエーション（VUS：Variant of Uncertain Significance）の解釈など、課題も山積しています。そこで注目されているのが、疾患の病態を直接反映するタンパク質を網羅的に分析する「プロテオミクス」の応用です。プロテオーム解析は、ゲノム情報よりもダイレクトに

生体内の機能異常を反映し、かつ分析コストを抑えられる可能性があるため、スクリーニングのハイスループット化に非常に適しています⁷⁾。

分析技術者と医師が協働し、AI による高度なデータ解析も駆使することで、より正確で迅速な「精密母子保健（Precision Maternal and Child Health）」が実装される時代が、すぐそこまで来ています。

子供たちが、生まれ持った可能性を最大限に伸ばせる社会へ。精査医療機関の立場から、私たちは分析技術の進化を「救える命」へと繋げる努力を続けてまいります。

文 献

- 1) Guthrie R.: "The introduction of newborn screening for phenylketonuria. A personal history.", *Eur J Pediatr*, **155** (Suppl.), S4 (1996).
- 2) Kitagawa T.: "Newborn screening for inborn errors of metabolism in Japan. A history of the development of newborn screening.", *Pediatr Endocrinol Rev*, **10** (Suppl. 1), 8 (2012).
- 3) 平原史樹, 倉澤健太郎: "産科側から見た新生児マススクリーニング検査の課題と今後", 日本マス・スクリーニング学会誌, **32** (1), 11 (2022).
- 4) 川目裕: "陽性を告げられた時の家族の心情 遺伝カウンセリングとの連携の勧め", 日本マス・スクリーニング学会誌, **30** (3), 247 (2020).
- 5) 母子愛育会総合母子保健センター: "学童期・思春期・成人の PKU", 特殊ミルク情報, **61** (2026-2), 1 (2026).
- 6) Ziegler A, et al.: "Expanded Newborn Screening Using Genome Sequencing for Early Actionable Conditions.", *JAMA*, **333** (3), 232 (2025). DOI: 10.1001/jama.2024.19662.
- 7) Shibata H, et al.: "A Non-targeted Proteomics Newborn Screening Platform for Inborn Errors of Immunity", *J Clin Immunol*, **45** (1), 33 (2024).

著者略歴

1996年 大阪市立大学 医学部 医学科 学士
 1996年 大阪市立大学医学部附属病院 臨床研修医
 1998年 大阪府立母子保健総合医療センター小児内科、血液・腫瘍科 勤務
 2000年 フロリダ大学医学部病理学教室にポストドクトラルフェロー
 2003年 フロリダ大学医学部病理学教室助手
 2007年 大阪大学病態制御医学（幹細胞病理学）博士号（医学博士）
 2010年 フロリダ大学医学部病理学教室講師
 2011年 大阪市立大学大学院 発達小児医学 講師
 2017年 大阪市立大学大学院 発達小児医学 准教授
 2018年 大阪市立大学大学院 発達小児医学 教授
 2022年 大阪公立大学大学院 発達小児医学 教授、現在に至る

〈専門分野〉

専門はフェニルケトン尿症（PKU）をはじめとする先天代謝異常症。大阪公立大学は新生児マススクリーニング陽性児の精査医療機関としてPKU診療に長年取り組み、診断検査体制の整備にも関わってきた。PKU患者会の活動支援にも携わり、診療・研究および患者支援の両面から希少疾患医療の発展に取り組んでいる。

〈所属学会等〉

日本小児科学会、日本小児保健協会、日本マススクリーニング学会、日本先天代謝異常症学会、日本小児神経学会、日本小児内科学会、日本人類遺伝学会、日本周産期・新生児医学会、日本アレルギー学会、日本遺伝子細胞治療学会、日本再生医療学会、恩賜財団母子愛育会代謝異常児特殊ミルク供給事業安全開発委員会・委員

拡大新生児マススクリーニングのLC-MS/MSによる 2次スクリーニング法の確立 ～クラッベ病における乾燥ろ紙血中サイコシン濃度測定～

大阪ラボラトリー 重山 拓摩・斎藤 葵・岡嶋 孝太郎

拡大新生児マススクリーニング（拡大 NBS：Newborn Screening）は、従来の新生児マススクリーニング（NBS）では対象外であった希少疾患を早期発見・早期治療につなげる取り組みである。ライソゾーム病（LSD：Lysosomal Storage Disease）の拡大 NBS では酵素活性を指標とした 1 次スクリーニングが実施されているが、偽陽性の発生や病型判別が困難であることが課題となっている。当社は LSD の一つであるクラッベ病（Krabbe Disease）のバイオマーカー、サイコシンに着目し、乾燥ろ紙血中サイコシンを LC-MS/MS で定量することで病型の層別化が可能な 2 次スクリーニング法を確立し、拡大 NBS での運用を開始した。本稿では、サイコシン濃度測定法の概要と有用性について紹介する。

1 はじめに

生後数日の新生児のかかとかから少量の採血を行い、複数の先天性代謝異常症等の疾患を検査する NBS は、日本では 1977 年の開始以来、これらの疾患の早期発見・早期治療を可能にする公衆衛生事業の 1 つとなっている。現在、約 20 疾患に対してすべての新生児を対象として公費で行われている。

現行の NBS に加えて、近年の酵素補充療法や遺伝子治療等の治療法開発や検査技術の進展に伴い、新たに早期発見・早期治療が可能となった疾患を対象とした拡大 NBS が、各自治体や検査機関の協力のもと急速に普及しつつある。拡大 NBS は公費事業としての NBS とはなっておらず、自費による任意検査として実施されている。そのうち、LSD は酵素活性測定による 1 次スクリーニングが多く地域で実施されているが、酵素活性のみを指標とした 1 次スクリーニングでは偽陽性が一定数生じることや、病型の判別が困難であることが課題となっており、より精度の高い 2 次スクリーニングの導入が望まれている。

当社では、大阪市此花区のラボラトリーに衛生検査所を開設し^{※1}、LSD10 疾患^{※2}を対象とした 1 次スクリーニングとそのうちの 1 疾患であるクラッベ病の 2 次スクリーニング法を開発し、2025 年 11 月より受託業務を開始した。

LSD の中でも特に乳児型クラッベ病は、超早期の治療介入が予後改善に必要であり、拡大 NBS に対する医学的なニーズは

極めて高い。本稿では、迅速な診断が求められるクラッベ病に着目し、バイオマーカーであるサイコシンの定量を目的とした LC-MS/MS を用いた迅速かつ高精度な 2 次スクリーニング法について紹介する。

2 クラッベ病のスクリーニングの現状

クラッベ病は、ライソゾーム酵素である galactocerebrosidase（GALC）の欠損または活性低下に起因する常染色体潜性遺伝疾患である。GALC の活性低下に伴い、基質である galactocerebroside、およびその脱アシル化体である galactosylsphingosine（サイコシン）が体内に蓄積し、中枢・末梢神経の脱髄を引き起こす希少疾患である。

発症時期、重症度により乳児型、後期乳児型、若年型および成人型の 4 つの病型に分類され、なかでも乳児型は発症頻度が全体の約 40 % を占め、未治療の場合、2～3 歳で寝たきりになる重篤な経過を辿る。有効性のある唯一の治療法は乳児期早期（生後 30～45 日）の造血幹細胞移植と報告されている¹⁾。そのため、乳児型クラッベ病を早期にスクリーニングにより発見することは医学的な意義が高い。

従来、クラッベ病のスクリーニングでは、乾燥ろ紙血中の GALC 酵素活性を指標としていたが、活性値だけでは発症の有無や病型の予測が困難であった。これに対し、クラッベ病に起因する蓄積物（バイオマーカー）であるサイコシンは、病態の重症度と密接に相関することが報告されている²⁾。米国ニューヨーク州では 2006 年からクラッベ病スクリーニングが開始されており、2014 年から 1 次スクリーニングで酵素活性

※1：衛生検査所名称：(株)住化分析センターメディカルラボ、大阪市衛生検査所登録 第83号

※2：ファブリー病、ゴーシェ病、クラッベ病、ムコ多糖症Ⅰ型、Ⅱ型、ⅣA型、Ⅳ型、Ⅶ型、ポンペ病、酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症

測定、2次スクリーニングとしてサイコシン濃度測定が実施されている³⁾。2次スクリーニングの導入により、乳児型のクラッペ病の早期スクリーニングおよび偽陽性率が改善され、2024年2月に乳児型クラッペ病は米国推奨統一スクリーニングパネル（RUSP：Recommended Uniform Screening Panel）に組み入れられた⁴⁾。サイコシンを用いた病型層別化の基準（カットオフ）としては10 nM以上を乳児型、2～10 nMを遅発型、2 nM未満を健常児または保因者とすることが提案されている⁵⁾。このようなカットオフに基づき2次スクリーニングを1次スクリーニングに続いて速やかに実施することで、特に緊急性の高い乳児型を迅速にスクリーニングできる。そのため、最適なタイミングでの治療介入を実現するうえで、サイコシン濃度測定による迅速な2次スクリーニングは極めて重要な役割を担っている。

日本では、大阪市が2024年4月から拡大NBSの対象疾患にクラッペ病を全国に先駆けて追加し、酵素活性測定を実施しているものの、開始時には2次スクリーニングまでは実施されていなかった⁶⁾。今回、当社は日本で初めて拡大NBSにおけるクラッペ病の2次スクリーニングとしてLC-MS/MSを用いた乾燥ろ紙血中のサイコシン濃度測定法を確立した。加えて、1次スクリーニングで酵素活性の低下が見つかった新生児に対し、同じ検体を用いて迅速にスクリーニングが実施できる体制を構築し、2025年5月より、大阪市の拡大NBSにおけるクラッペ病の陽性例に対して、サイコシン濃度測定をパイロット的に開始した。

3 LC-MS/MSを用いたサイコシン濃度測定法の確立

サイコシン濃度をLC-MS/MSで測定する際に、ゴーシェ病のバイオマーカーである glucosylsphingosine (Lyso-Gb1) の混在が技術的な障壁となる。サイコシンと Lyso-Gb1 は、糖部分がガラクトースかグルコースかが異なる質量数が同一の異性体である。このため、MS/MSのプリカーサーイオン、プロダクトイオンのいずれも m/z が一致し、MSのみで両者を分離して検出することが困難である。そこで、HPLC カラムや移動相の選択に加え、分離条件の最適化検討を重ね、HPLC で両者を分離し、サイコシンを特異的に検出する条件を確立した（図1）。

分析試料はNBSで標準的に使用されている乾燥ろ紙血から1パンチ（直径3.2 mm、血液量約3 μ L 相当）を用いた。抽出条件については、複数の溶媒組成を検討することで、血液由来の

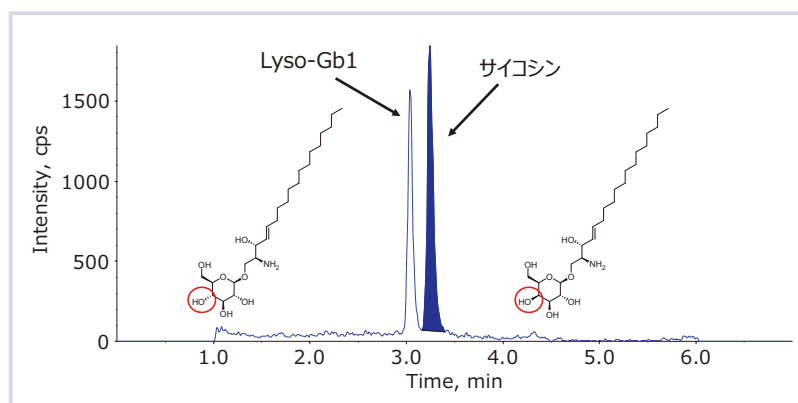


図1 サイコシンと Lyso-Gb1 のクロマトグラム

夾雑物を十分に除去しつつ、サイコシンを安定的に回収できる前処理法を構築した。

病型層別化が可能な2次スクリーニングとして社会実装するためには高度な分析精度が求められる。本分析法の性能を検証するためのバリデーション試験として、選択性、特異性、直線性、定量範囲、日内および日間再現性、並びに検体郵送中の安定性を評価した。バリデーション試験の結果、本分析法はサイコシンおよび内標準物質の検出位置に妨害ピークは見られず、良好な選択性、特異性を示した。また、1.00～100 nMの範囲で良好な直線性（相関係数 0.9900 以上）を示した。定量下限である 1.00 nM は、クラッペ病を識別する基準となるサイコシン濃度（2.00 nM 以上）を十分に定量可能であり、クラッペ病陽性者を検出するために必要な感度を有している。3濃度（低・中・高濃度）各 $n = 3$ の品質管理試料を用いた評価では、日内および日間再現性（3日間）ともに真度 $100 \pm 15\%$ 以内、精度 15% 以下を達成し、良好な定量性を有することを確認した。拡大NBSの検体（乾燥ろ紙血）は室温で郵送されるため、特に夏季の高温多湿下における安定性が課題となる。21～43℃の環境下で5日間の安定性試験を実施したところ、サイコシン濃度に有意な変動は認められなかったことから、季節に影響されることなく信頼できる結果が得られると判断した（図2）。さらに、キャリアオーバー（高濃度試料測定後の残留物が次の試料の測定に影響する現象）の評価として高濃度試料測定後にブランク試料を連続注入したところ、サイコシンおよび内標準物質ともにピークは検出限界未満であり、前試料の残留による影響は認められなかった。前処理後試料についても4℃保存24時間後に再測定を行い、初回測定と比較して真度および精度ともに事前に設定した許容範囲内であることを確認した。これらの結果より、本分析法はハイスループットな検体処理が求められる拡大NBSに適用可能であると考えられる。

次に、健常新生児および病型が明らかとなっているクラッペ病

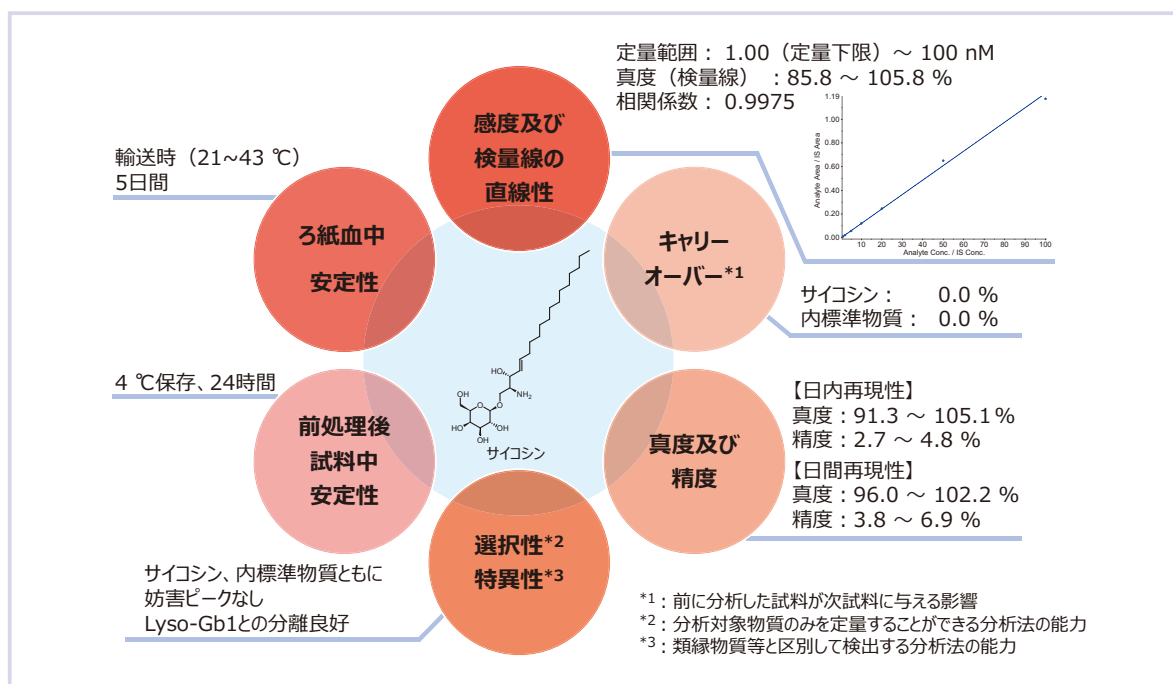


図2 2次スクリーニング試験方法のバリデーション結果

表1 健常新生児とクラッペ病患者の乾燥ろ紙血中サイコシン濃度

検体コード（病型）		サイコシン濃度（nM）
健常新生児		<1.00
クラッペ病患者	KR-001（成人型）	2.56
	KR-003（成人型）	3.01
	KR-004（後期乳児型）	22.2
	KR-005（乳児型）	21.3

患者の乾燥ろ紙血中サイコシン濃度を測定した結果、健常新生児は2.00 nM未満、クラッペ病患者では2.00 nM以上であった。また、クラッペ病患者のうち成人型は2.00～10.0 nM、乳児型は10.0 nM以上を示した。これらの結果はアメリカにおけるカットオフ値と一致しており、本スクリーニングにより病型の層別化が可能であることを確認した（表1）。

4 拡大NBSにおける2次スクリーニング

2025年5月より、医誠会国際総合病院が実施する臨床研究に測定機関として参画し、拡大NBS検体のクラッペ病2次スクリーニングを開始した。

1次スクリーニング（酵素活性測定）にて陽性と判定された50例に対し、2次スクリーニングとしてサイコシン濃度測定を実施した。50例中49例は、サイコシン濃度が2.00 nM未満（陰性圏内）であった。1例において、サイコシン濃度が52.0 nM

と極めて高値を示し、これは米国の乳児型カットオフ（10.0 nM以上）を大きく上回る値であった（表2）。通常、酵素活性のみの結果では精密検査に数週間を要するが多いが、2次スクリーニングとしてサイコシン濃度を測定し病型を予測することで、診断までのリードタイムが大幅に短縮されたと考える。

当社は、LSD 10疾患を対象とした1次スクリーニングと、クラッペ病の2次スクリーニングをワンストップで実施する体制を構築しており、1次スクリーニングにおいて陽性が疑われた場合、再採血を待つことなく、同じ乾燥ろ紙血を用いて2次スクリーニングへ移行できる。つまり、従来の外部委託や再検査に伴うタイムロス为数日から数週間単位で短縮したことで、より適切なタイミングでの治療介入に寄与することが期待される。また、2次スクリーニングで病型の層別化が可能になることで、緊急性の低い（または発症リスクの極めて低い）症例に対する過度な精密検査を回避できる。これは、ご家族の不安を解消することにもつながると考えられる。

5 おわりに

当社は1次スクリーニングとしてLSD10疾患の酵素活性測定に加え、そのうちの1疾患であるクラッペ病の2次スクリーニング法として、乾燥ろ紙血中のサイコシン濃度をLC-MS/MSにより測定する方法を確立した。同法はクラッペ病のバイオマーカーであるサイコシン濃度を1.00～100 nMの範囲で正確に精度よく定量可能であり、病型層別化が可能な2次スク

リーニングの基準を満たす感度を有した分析法である。この測定により、乳児型クラッペ病の早期治療介入に貢献できると考える。

当社は今後、近年治療薬が登場した異染性白質ジストロフィー（MLD）や副腎白質ジストロフィー（ALD）など、他のLSDやLSD以外の先天性代謝疾患に対しても1次スクリーニング法および2次スクリーニング法の開発を行い、スクリーニングの偽陽性の低減を図るだけでなく、病型予測、さらには治療モニタリングを可能とする拡大NBS体制の構築を目指す（表3）。特に、陽性疑い検体に対して初回紙血を用いた迅速な2次スクリーニングを実施できることは、迅速な診断の契機になり、またご家族の心理的負担軽減につながると考える。さらに、緊急性の低い症例や発症リスクの低い保因者候補を早期に識別できることは、不必要な精密検査や治療を回避し、限られた専門医療資源を高リスク症例に優先的に活用するうえでも重要である。

今後も、科学的根拠に基づいた高品質なスクリーニングサービスを通じて、希少疾患であっても見逃されることなく、ご家族が納得して治療選択を行える医療体制の構築に寄与していきたい。

表2 拡大NBSにおけるクラッペ病の2次スクリーニング

検体コード	サイコシン濃度 (nM)	検体コード	サイコシン濃度 (nM)
KR-006	<1.00	KR-014	<1.00
KR-007	<1.00	KR-015	<1.00
KR-008	1.04	KR-016	<1.00
KR-009	1.05	KR-017	<1.00
KR-010	初回検査	KR-018	<1.00
	再検査	KR-019	<1.00
KR-011	<1.00	KR-020	<1.00
KR-012	1.59	KR-021	<1.00
KR-013	<1.00	KR-022	<1.00

表3 今後予定しているLSDの2次スクリーニング測定対象

疾患名	測定対象
ファブリー病	Lyso-Gb3
ゴーシェ病	Lyso-Gb1
ボンベ病	Hex4
ムコ多糖症	デルマタン硫酸 ヘパラン硫酸 ケラタン硫酸 コンドロイチン硫酸
異染性白質ジストロフィー（MLD）	ARSA（アリルスルファターゼ A）活性

6 謝辞

本研究は、医誠会国際総合病院における臨床研究（ライソゾーム病・ペルオキシソーム病 [LSD/PD] の良質かつ適切な医療体制の確立に関する研究 [研究責任者：酒井規夫医師]）に測定機関として参画し、実施した成果です。ここに深謝の意を表します。

文 献

- 1) Escolar ML, et al.: "Transplantation of umbilical-cord blood in babies with infantile Krabbe's disease", *N Engl J Med.*, **352** (20), 2069 (2005).
- 2) Escolar ML, et al.: "Psychosine, a marker of Krabbe phenotype and treatment effect", *Mol Genet Metab.*, **121** (3), 271 (2017).
- 3) Orsini JJ, et al.: "Newborn screening for Krabbe disease in New York State: the first eight years' experience", *Genet Med.*, **18** (3), 239 (2016).
- 4) Health Resources & Services Administration: "Recommended Uniform Screening Panel", <<https://www.hrsa.gov/advisory-committees/heritable-disorders/rusp>>, (accessed 2026-04-28).
- 5) Thompson-Stone R, et al.: "Consensus recommendations for the classification and long-term follow up of infants who screen positive for Krabbe Disease", *Mol Genet Metab.*, **134** (1-2), 53 (2021).
- 6) 酒井規夫: 遺伝子医学, **15** (1), 78 (2025).



重山 拓摩
(しげやま たくま)
大阪ラボラトリー



斎藤 葵
(さいとう あおい)
大阪ラボラトリー



岡嶋 孝太郎
(おかじま こうたろう)
大阪ラボラトリー

細胞外小胞（EV）の品質評価 ～日本細胞外小胞学会推奨の評価技術を中心に～

大阪ラボラトリー 田浦 映恵

1 はじめに

当社は、2015年から細胞外小胞（EV：Extracellular Vesicles）の単離・精製や粒子数・粒子径分布など品質評価技術の開発に着手し、アカデミアや製薬企業などのお客様に多様な研究支援サービスを提供してきました。

2026年3月に日本細胞外小胞学会（JSEV）より、当社が実施するEV品質評価手法のうち下記の項目が学術的合理性を有する品質評価手法の一つであるとして推奨いただきました。本稿では、これらの手法を中心にEVの品質評価について紹介します。

- ・粒子数測定および粒子径分布測定
- ・細胞外小胞（EV）の表面マーカー（CD9、CD63）解析

2 EVの利用動向と現状

EVはあらゆる細胞から分泌される小胞であり、脂質二重膜構造にタンパク質や核酸などの生体分子を内包し、生体内で細胞間コミュニケーションツールとして機能するとされています（図1）。細胞からEVが産生される経路は複数存在し、その経路により一部のEVはエクソソーム、マイクロベシクル等と称されます。EVの産業利用として、医薬品分野ではがんや中枢神経系疾患などのバイオマーカーとして研究開発が進められているほか、近年、特定の細胞が産生するEVによる治療が注目を集めています。さらに、医療分野だけではなく、化粧品、食品など様々な分野での利用が急速に伸展しています。

3 EVを利用した医薬品の品質確保に関する当社の評価サービス

EVの産業利用が注目されているなか、日本国内ではEVを利用した医薬品（EV製剤）開発のために、2026年3月に「ヒト細胞由来天然型細胞外小胞（EV）を利用した医薬品の品質確保

表1 当社で受託可能なEVの品質評価項目

試験項目	分析技術
含量（粒子数）	ナノ粒子トラッキング解析（NTA法）
粒子径分布	ナノ粒子トラッキング解析（NTA法）
表面マーカー	ウエスタンブロッティング法
表面電荷（ゼータ電位）	電気泳動光散乱法
内包miRNA	PCR, ddPCR
内包タンパク質	ウエスタンブロッティング法
力価試験	ELISA, PCR, 細胞アッセイ
不純物	ELISA, PCR, LC/MS等
総タンパク量	BCA
無菌試験	直接法, メンブランフィルター法
無菌試験迅速測定法	NAT法, バクテアラート法, マイクロコロニー法
マイコプラズマ否定試験	A法, C法
エンドトキシン試験	ゲル化法, 比濁法, 比色法

に関するガイドライン（案）」が作成されました¹⁾。EV製剤の有効性・安全性確保のためには、その製造工程と製品の特性の理解に基づき、適切な品質管理戦略を構築する必要があります。本ガイドライン案では、そのためのEV原薬や製剤の特性解析、品質管理手法などについても詳細に述べられています。

当社では、表1で示すEV品質評価が可能です。評価項目のうち、JSEVから推奨いただいた「含量（粒子数）および粒子径分布」、「表面マーカー」の事例を紹介します。

3.1 含量（粒子数）および粒子径分布

粒子数はガイドライン案において含量（particles/vial）の代表的な指標に挙げられるほか、タンパク質量あたりの粒子数を評価する純度試験など、粒子数以外の測定項目と組み合わせた利用も想定されています。粒子径は意図したEVであることを確認する確認試験のほか、保存中に変動が予想される場合は

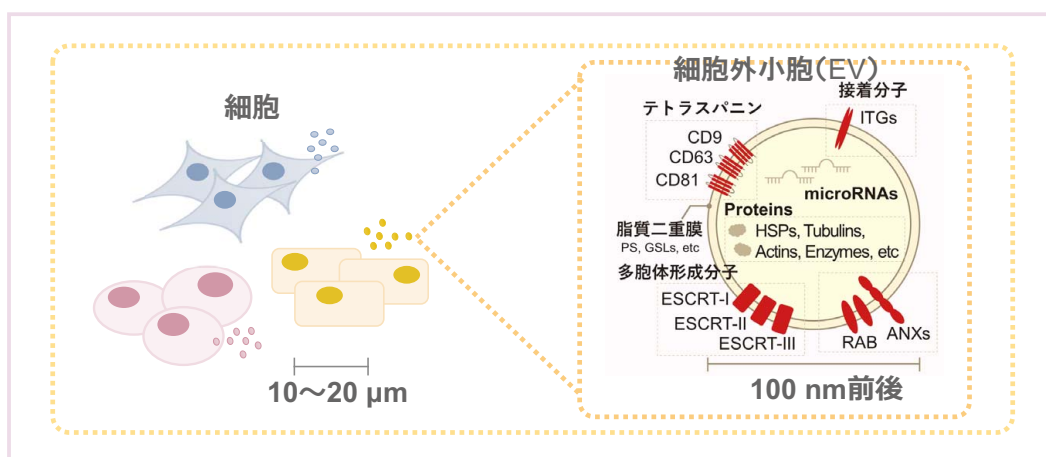


図1 細胞外小胞（EV）

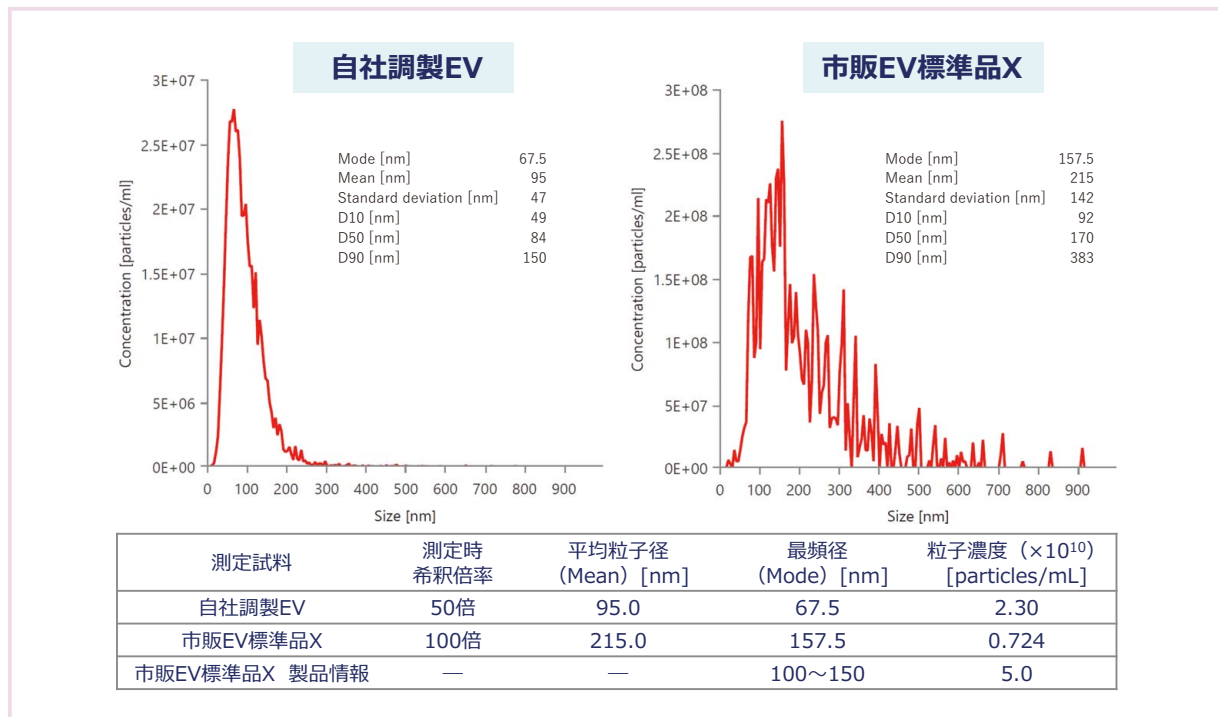


図2 自社調製EVおよび市販EV標準品Xの粒子径分布および粒子数測定結果

安定性試験に用いる場合が考えられます。

当社で培養上清から精製した自社調製EVと研究用試薬である市販EV標準品Xについて、ナノ粒子軌跡解析法（NTA法）により粒子数および粒子径分布を測定しました（図2）。自社調製EVは粒子径100nm前後に分布しましたが、市販EV標準品Xでは幅広い分布が検出されました。市販EV標準品Xの方は製品情報と比較して粒子数と粒子径分布に差異を認めたことから、凝集等が生じている可能性が示唆されました。

3.2 表面マーカー

EVの表面マーカー分子の定性的な評価は、意図したEVであることを確認するために利用できます。

3.1の自社調製EVと市販EV標準品Xについて、ウエスタンブロッティング法により、EV表面マーカーのCD9とCD63を測定しました（図3）。いずれの試料も両マーカーを発現していましたが、CD63は発現パターンが異なっていました。EVを産生する由来細胞によって、このような差異が生じる可能性があります。

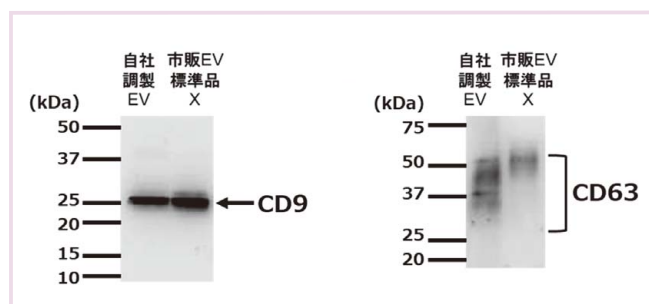


図3 ウエスタンブロッティング法によるEV表面マーカーの測定

ウエスタンブロッティング法では、CD9、CD63のほか、CD81、AlixやTSG101等の測定も可能です。

4 おわりに

当社は長年にわたりバイオ医薬品と再生医療製品の品質評価サービスを提供し、開発段階の試験法開発から品質試験、製品の出荷試験まで、豊富な受託実績を有しています。これらの経験を活かし、本稿に記載したEVの品質評価を第三者試験機関として実施するほか、EV産生細胞の特性解析なども可能です。今後も評価項目等の拡充を行い、EVの産業利用に取り組まれているお客様のお困りごとの解決に取り組んでまいります。

5 謝辞

東京医科大学 落谷孝広先生にはテストサンプルのご提供、測定のご指導とご助言を賜りました。心より感謝申し上げます。

文 献

- 厚生労働省: "ヒト細胞由来天然型細胞外小胞（EV）を利用した医薬品の品質確保に関するガイドライン（案）（令和8年3月17日）", <<https://public-comment.e-gov.go.jp/pcm/download?seqNo=0000309745>>, (accessed 2026-05-13).



田浦 映恵
(たうら あきえ)
大阪ラボトリー

革新的な蛍光トラッピング剤CysGlu-Danによる 反応性代謝物評価の進化

大阪ラボラトリー 塩田 優子

1 はじめに

新規蛍光トラッピング剤 CysGlu-Dan¹⁾ は、ソフトおよびハードな反応性代謝物 (RM : Reactive Metabolite) を幅広く検出可能にする革新的な試薬です。当社はこれまでの実績と経験を生かして CysGlu-Dan を用いた RM スクリーニング評価系を構築・最適化しました。本稿では従来のトラッピング剤ダンシルグルタチオン (dGSH) との違いを解説するとともに、最新の評価事例を紹介します。

2 反応性代謝物と dGSH トラッピングアッセイ

1997 年に発売された糖尿病治療薬トログリタゾンは、市販後に重篤な薬物性肝障害 (DILI : Drug-Induced Liver Injury) を引き起こすことが明らかとなり、わずか 3 年で販売中止に至りました。後の研究から、トログリタゾンは投与後の体内の代謝過程で RM を生成し、RM と肝細胞タンパク質との共有結合や酸化ストレスの惹起などを通じて肝障害が発現したのではないかと考えられています。この事例は新薬の創薬段階での安全性評価、特に開発候補化合物が体内で代謝されて RM を生成するかどうかの確認が化合物のスクリーニングで極めて重要であることを示しています。しかし RM は反応性が高く不安定であることから、生成した RM そのものを直接検出することが困難なため、タンパク質との結合量を放射能で測定する「共有結合試験」や、

dGSH などのトラッピング剤で捕捉・検出する「トラッピングアッセイ」といった、間接的な評価法が用いられてきました。なかでも dGSH を用いたトラッピングアッセイは、グルタチオンが有するチオール基で RM を捕捉するシンプルで汎用性の高い方法として、創薬初期スクリーニングの標準的なツールとなっています。

3 新規トラッピング剤 CysGlu-Dan の可能性

dGSH は汎用的なトラッピング剤ですが、すべての RM を捕捉することはできません。グルタチオン分子内にあるチオール基は HSAB 則によるソフトな求核部位であるため、キノン構造などを有するソフトな RM は捕捉しやすい一方で、アルデヒドのようなハードな RM は捕捉しにくいという限界があります。そのため dGSH を用いたアッセイだけではハードな RM の生成を見逃し、DILI リスクを過小評価してしまう可能性があります。この課題に対し、2023 年に市販された CysGlu-Dan は、分子内にチオール基とアミノ基を併せ持つ蛍光標識トラッピング剤として設計されました。ソフトな RM はチオール基で、アルデヒドなどのハードな RM は安定な環状構造としてアミノ基とチオール基で捕捉できるため、ソフトとハード両方の RM を一挙に検出できる点が大きな特長です (図 1)。そのため CysGlu-Dan は、従来の dGSH では捕捉できないハードな RM を含め、RM 生成プロファイルをより網羅的に把握することが可能な蛍光トラッピング剤と言えます。

4 CysGlu-Dan を用いたアッセイ : 事例紹介

当社では dGSH を用いたトラッピングアッセイに 15 年以上の実績があります。その経験を活かして CysGlu-Dan を用いた反応条件の最適化、CysGlu-Dan による酵素阻害の検討等を行い、RM スクリーニングに適用可能な分析評価系を構築しました。評価例としてトログリタゾン、クロザピンおよびシプロフロキサシンを用い、CysGlu-Dan 存在下でヒト肝ミクロソームによる代謝反応を行い、反応試料を UPLC®- 蛍光検出器にて分析しました (図 2)。矢印で示したピークが CysGlu-Dan とこれら化合物の RM の付加体を示しており、蛍光強度から付加体量を算出することで、各化合物の RM 生成量を評価しています。

次に、CysGlu-Dan トラッピングアッセイで DILI リスクレベルの異なる 43 化合物の評価を行い、共有結合試験^{3)~5)} および dGSH アッセイと比較しました (図 3)。DILI リスクは FDA DILI ランク²⁾ 等に

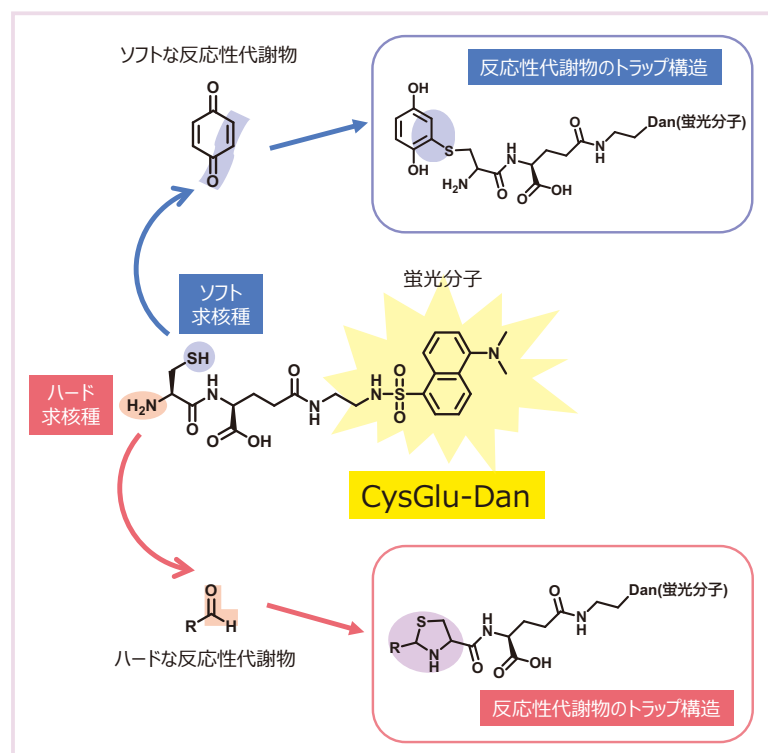


図 1 CysGlu-Dan の構造と反応性代謝物のトラップメカニズム

に基づき、化合物とDILIに因果関係があるもののうち重症度の異なる3グループ(Most, Less, No)と、因果関係が曖昧な1グループ(Ambiguous)に分類しました。共有結合試験ではDILIリスクの閾値を50 pmol/mg protein以上⁶⁾とし、このうちDILIリスクのない化合物を除く26化合物を「DILIリスクあり」と定義しました。またトラッピングアッセイではRMの定量値が0.1 μmol/L以上の化合物を「DILIリスクあり: Positive」と定義しました。その結果、dGSHアッセイでは26化合物中18化合物がPositive (69%)であったのに対し、CysGlu-Danアッセイでは22化合物がPositive (85%)となりました。CysGlu-DanはdGSHと比較して、ハードな

RMも含めてより網羅的にRMを捕捉・検出できることが示され、RM評価における見逃しを減らし、DILIリスク予測の信頼性を高める評価法として有用です。

5 総括と展望

CysGlu-Danを用いたトラッピングアッセイは、ソフトおよびハードなRMを網羅的に検出することでDILIリスク評価の精度を高めることが期待されます。当社では、CysGlu-Danを用いた分析をUPLC[®]を用いて1サンプルあたり約15分、一回の測定で最大45化合物を評価し、結果は約2週間で報告します。これにより、製薬会社等における初期スクリーニングから候補化合物の絞り込みまでの迅速化に寄与できると考えます。また、高分解能質量分析計を用いた構造解析と組み合わせることで、精密質量測定によるRMの組成情報の取得、フラグメンテーションパターン解析によるRM構造の推定やRM生成経路の解析など、製薬会社等における開発候補化合物の構造最適化を支援することも可能です。

このように、当社はdGSHアッセイで蓄積した知見とCysGlu-Danの特長を統合した反応性代謝物評価に構造解析を組み合わせ、お客様のターゲット化合物の特性に合わせて最適な反応性代謝物評価法を提案し、より安全で革新的な医薬品の研究開発に貢献してまいります。

文 献

- 1) Chikako Shibasaki, Tomoyuki Ohe, Kyoko Takahashi, Shigeo Nakamura, Tadahiro Mashino: *Drug Metab. Pharmacokinet.*, **39**, 100386 (2021).
- 2) アメリカ食品医薬品局 (FDA): "Liver Toxicity Knowledge Base (LTKB)", <<https://www.fda.gov/science-research/bioinformatics-tools/liver-toxicity-knowledge-base-ltkb>>, (accessed 2026-05-21).
- 3) Nobuyuki Kakutani, Toyomichi Nanayama, Yukihiro Nomura: *The Journal of Toxicological Sciences*, **44** (3), 201 (2019).
- 4) Toru Usui, Masashi Mise, Takanori Hashizume, Masashi Yabuki, Setsuko Komuro: *Drug Metabolism and Disposition*, **37** (12), 2383 (2009).
- 5) Shintaro Nakayama, Ryo Atsumi, Hideo Takakusa, Yoshimasa Kobayashi, Atsushi Kurihara, Yoko Nagai, Daisuke Nakai, Osamu Okazaki: *Drug Metabolism and Disposition*, **37** (9), 1970 (2009).
- 6) David C Evans, Alan P Watt, Deborah A Nicoll-Griffith, Thomas A Baillie: *Chem Res Toxicol.*, **17** (1), 3 (2004).

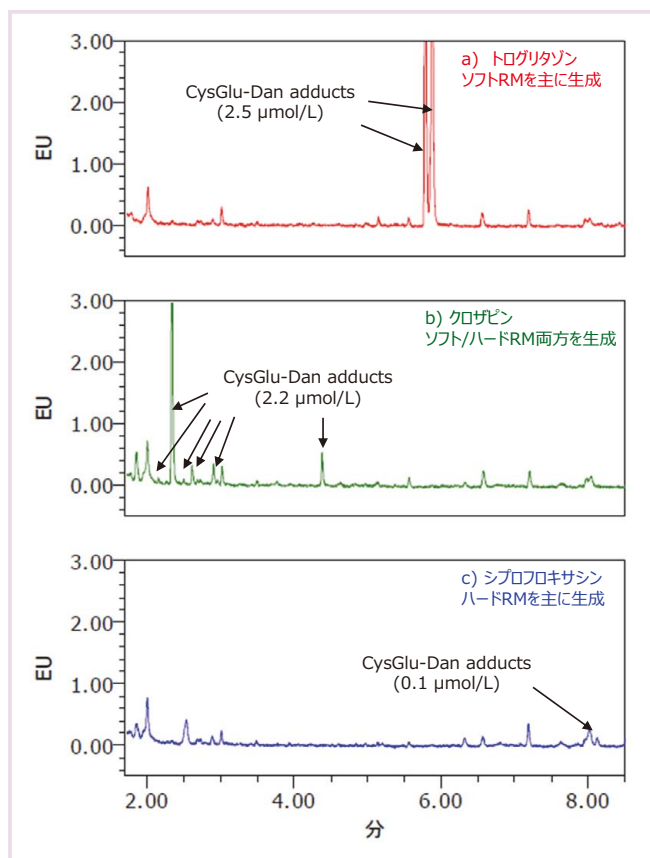


図2 代謝反応試料の蛍光クロマトグラム

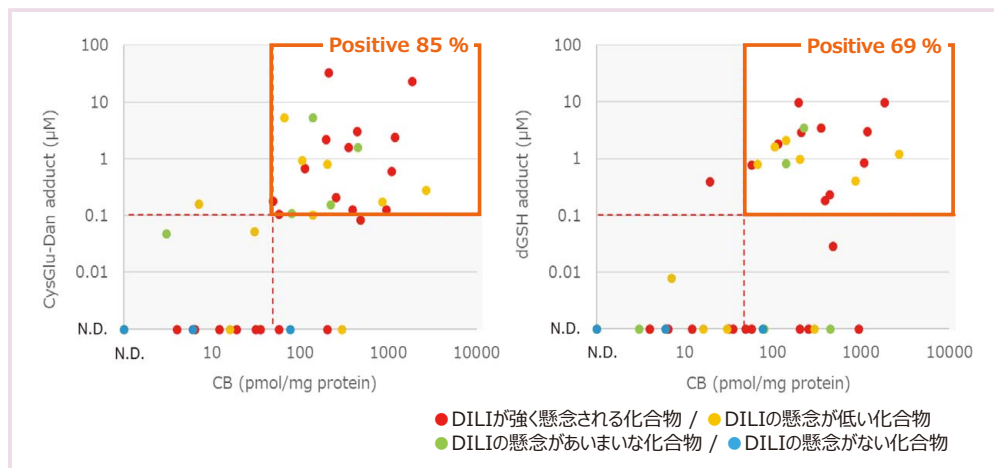


図3 共有結合試験 (CB), dGSHトラッピング, CysGlu-Danトラッピングの結果比較



塩田 優子
(しおた ゆうこ)
大阪ラボトリー

▶ 直上型 EDX 検出器導入による高感度高分解能な元素分析・元素分布評価サービス開始

試料のサブミクロン～ナノレベルの形状や、ミクロンレベルの元素分布情報を取得可能な SEM-EDX（走査電子顕微鏡・エネルギー分散型 X 線分光法）は、電池材料評価、電子部材評価、異物分析等の様々な分野で必要不可欠な分析装置です。当社ではお客様の高度な分析ニーズに対応するため、2026 年 1 月に高感度高分解能な試料直上型 EDX 検出器を導入しました。対物レンズと試料の間に検出器を挿入する直上型検出器は、試料を囲むように 4 つの検出素子が配置されています。検出素子と

試料の距離が近いいため高立体角・高効率で試料から発生する特性 X 線を取り込むことが可能となり、より高感度かつ高分解能な元素分析が可能です。

図 1 は低加速電圧条件の SEM-EDX によるリチウムイオン二次電池正極断面の元素分布像です。従来の EDX で取得した元素分布像 (b) と比較して、今回導入した直上型検出器で取得した元素分布像 (a) では各部材の分布状態が明瞭に得られており、微量成分である F の分布も捉えられています。図 2 はさらに高倍率で取得した

元素分布像です。近接する Co サブピークの影響の無い F の分布が得られており、活物質 (Co) 粒子表面に被覆した 5～20 nm の Al の分布も確認できています。

今回導入した直上型検出器の特徴を活かすことで、従来の EDX では分析困難であった数十～数百 nm の薄膜や被膜の有無、含有量の少ないリチウムイオン二次電池や全固体電池のバインダー分布の評価等が可能となりました。当社の元素分析・元素分布評価サービスをさらにブラッシュアップし、お客様の課題解決に貢献して参ります。

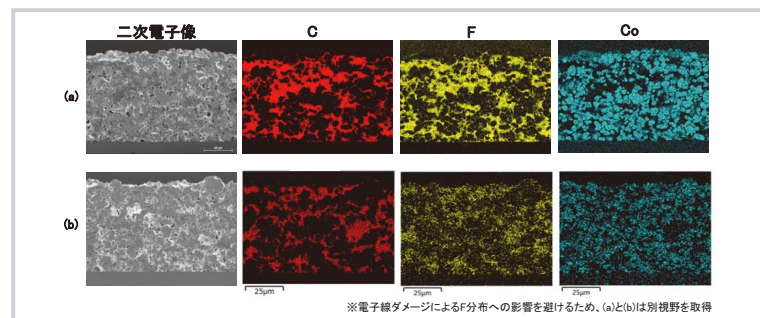


図 1 液 LIB 正極断面の元素分布像
(a) 導入装置 FlatQUAD で取得 (b) 従来装置で取得

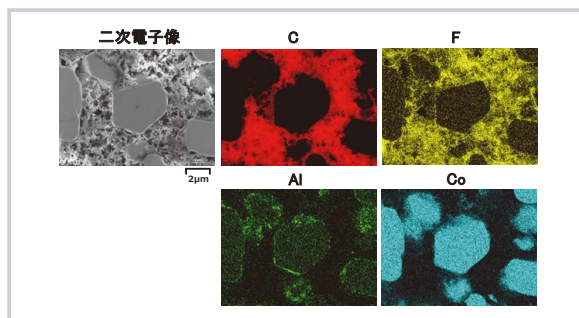


図 2 導入装置で図 1 (a) より高倍率で取得した元素分布像

▶ 既登録農薬の再評価支援～農薬 GLP の DI 対応～

GLP におけるデータの完全性 (DI: Data Integrity) の重要性に対する国際的な認識の高まりを背景に、農林水産消費安全技術センター (FAMIC) は今後の農薬 GLP 調査において DI 対応を重点項目として指摘対象にするとしています (令和 7 年 3 月「データインテグリティ (DI) を踏まえた今後の農薬 GLP 調査について」等)。特に生データの記録等については、ALCOA + (Attributable (帰属性), Legible (判読性), Contemporaneous (同時性), Original (原本性), Accurate (正確性), Complete (完全性), Consistent (一貫性), Enduring (耐久性), Available when needed (可用性)) をはじめとする DI の考え方が強く求められ、これらを確実に担保する体制づくりが不可欠です。令和 7～9 年度の移行期間を経て、令和 10 年

4 月以降の農薬登録申請には GLP 準拠かつ DI 要件を満たした試験データの整備が求められます。

当社はこのような環境変化を踏まえ、農薬原体の登録申請に必要な農薬 GLP 試験において DI 要件を満たす体制を既に完備しており、OECD ガイドライン (No.17 および No.22) に準拠した信頼性の高いデータを提供いたします。また、農薬原体不純物の構造解析に有用な NMR を GLP 登録機器として運用している点も、当社ならではの特徴です (表 1)。

柔軟なスケジュール調整ときめ細かなコミュニケーションにより、お客様の登録計画に沿って試験を円滑かつ確実に実施し、「安心して任せられる GLP パートナー」として、今後もより高い付加価値を提供してまいります。

表 1 当社農薬 GLP 試験の特徴と強み

GLP 適合確認試験分野	原体組成等
試験項目 (GLP 対応)	バリデーション、原体の組成分析、原体の分析法確立、原体不純物分析 (定性・定量)
GLP 登録機器類	HPLC, GC, GC-MS, IC, IR, NMR, 水分 (KF 法、乾燥減量)、滴定、UV、強熱残分
データインテグリティ (DI)	DI 要件を満たす体制を完備 OECD ガイドライン (No.17 および No.22) に準拠

※掲載外の項目でも測定可能な場合がございます。対応可否は Web 窓口よりお問合せ下さい。

既登録農薬の
再評価支援 Web サイト



当社 GLP 試験施設の品質システム登録情報 (農薬 GLP 適合確認書) も掲載しております

SCAS Sumika Chemical Analysis Service

株式会社住化分析センター

〒541-0043 大阪市中央区高麗橋4-6-17 住化不動産横堀ビル



企業情報

<https://www.scas.co.jp/company/>

- 所在地案内
- 会社概要 など
- 会社案内
- 総合カタログ



分析サービス・製品に関するお問合せ

<https://www.scas.co.jp/contact/>

- 各種お問合せフォーム など



SCAS NEWS 2026-II (通巻63号)

発行 2026.8.27

編集担当 知財・科学技術部

✉ メール scasnews@scas.co.jp

はインシュタインの疑問符です。彼のあくなき好奇心と探求心こそが、宇宙真理発見の原動力だったのかも知れません。

[無断転載禁止]