

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

