

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2808 号

Dried blood spot-based newborn screening for bile acid synthesis disorders, Zellweger spectrum disorder, and Niemann-Pick type C1 by detection of bile acid metabolites

乾燥ろ紙血による胆汁酸バイオマーカー測定による胆汁酸代謝異常症、Zellweger 症候群、Niemann-Pick 病 C 型の新生児スクリーニング

武藤 大和 (むとう やまと)

博士 (医学)

論文内容の要旨

先天性胆汁酸代謝異常症 (BASD) は、胆汁酸生合成経路の遺伝性酵素欠損を原因とする代謝異常症である。BASD のうち、HSD3B7 欠損症、SRD5B1 欠損症、CYP7B1 欠損症は早期に発見し一次胆汁酸療法 (コール酸、ケノデオキシコール酸) を行えば肝硬変への進展を回避できる可能性がある。また、Zellweger 症候群 (PBD1A)、Niemann-Pick 病 C1 型 (NPC1) も同様に異常胆汁酸代謝産物が蓄積する疾患で、それぞれ一次胆汁酸、ミグルスタットの内服の有効性が報告されている。これらの疾患は早期診断により予後の改善が期待できるが、現状では臨床症状が出現してから胆汁酸分析を含む生化学診断を行い、遺伝子検査で確定診断がなされる。今回、新生児マススクリーニングの濾紙血を用いたこれらの疾患の診断可能性について検討した。遺伝子検査で確定診断がなされた 7 症例 [HSD3B7 欠損症 (n=2), CYP7B1 欠損症 (n=1), SRD5B1 欠損症 (n=1)、NPC1 (n=2)、PBD1A (n=1)] の濾紙血を入手し、液体クロマトグラフィー質量分析法 (LC/MS) で血中胆汁酸分析を行った。同時に健常児 1055 人の濾紙血を用いて正常範囲を決定した。76 分かかる従来法 (カラム有) と 5 分法 (カラム無) で分析値を比較した。胆汁酸の総計は従来法の方が高かったが、各種胆汁酸の比率には差を認めなかった。各疾患では、G- $\Delta 5-3\beta, 7\alpha, 12\alpha$ -triol-3S と T- $\Delta 5-3\beta, 7\alpha, 12\alpha$ -triol-3S (HSD3B7 欠損症)、T- $\Delta 5-3\beta$ -ol-3S (CYP7B1 欠損症)、GCA- $\Delta 4-3$ -one と TCA- $\Delta 4-3$ -one (SRD5B1 欠損症)、C27_THCA (NPC1)、 $\Delta 5-3\beta, 7\beta$ -diol-3S (PBD1A) の特異的な異常胆汁酸の上昇を認めた。異常胆汁酸の占有率を比較すれば NBS の濾紙血を用いて各疾患の診断は可能であった。BASD、PBD1A、NPC1 に対して新生児乾燥濾紙血スクリーニングは有用と考えられる。スクリーニングにより疾患を早期に発見することで、その予後を大きく改善することが期待される。