

1 保健科学課

(1) 他誌投稿論文抄録

◇ 食品由来感染症の病原体の解析手法及び共有化システムの構築のための研究

厚生科学研究費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）食品由来感染症の病原体情報の解析及び共有化システムの構築に関する研究令和2年度 総括・研究分担報告書及び平成30～令和2年度 総合研究報告書、36-54、2021

岩渕香織^{*1}、森本 洋^{*2}、小川恵子^{*2}、三津橋和也^{*2}、石黒真琴、山上剛志^{*3}、高橋洋平^{*3}、橋本恭奈^{*3}、今野貴之^{*4}、山下裕紀^{*1}、瀬戸順次^{*5}、山口友美^{*6}、山谷聡子^{*6}、山田香織^{*7}、賀澤 優^{*8}、木村有紀^{*9}、須藤拓大^{*10}

腸管出血性大腸菌（EHEC）の分子疫学的解析法（MLVA）の結果の信頼性を確保するため、ブロック内において精度管理を実施した。また、ブロック内の EHEC 担当者の連携を深め、感染症・食中毒事例や検査法等について情報を共有するため地全協（地方衛生研究所全国協議会）Webex 会議室を利用し研修会を 2 回開催した。各施設により、機器や試薬の安定した条件をみつけることが信頼性の確保された結果をだすために重要と言われている。増幅効率のよい PCR 試薬（Platinum Multiplex Master Mix : ThermoFisher）により、判定に苦慮する「低いピーク」が改善されたと研修会で報告があり、PCR 試薬により安定した MLVA データが確保されるのであれば、ひとつの条件として検討されたと考えられた。

^{*1}岩手県環境保健研究センター、^{*2}北海道立衛生研究所、^{*3}青森県環境保健センター、^{*4}秋田県健康環境センター、^{*5}山形県衛生研究所、^{*6}宮城県保健環境センター、^{*7}仙台市衛生研究所、^{*8}福島県衛生研究所、^{*9}新潟県保健環境科学研究所、^{*10}新潟市衛生環境研究所

◇ A discernable increase in the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 R.1 lineage carrying an E484K spike protein mutation in Japan

Infect. Genet. Evol., 94, 105013, 2021

Tsuyoshi Sekizuka^{*1}, Kentaro Itokawa^{*1}, Masanori Hashino^{*1}, Kazuhiro Okubo^{*2}, Asami Ohnishi, Keiko Goto^{*3}, Hiroyuki Tsukagoshi^{*4}, Hayato Ehara^{*5},

Ryohei Nomoto^{*6}, Makoto Ohnishi^{*7}, Makoto Kuroda^{*1}, Virus Diagnosis Group (NIID Toyama) COVID-19 Genomic Surveillance Network in Japan (COG-JP)

Three COVID-19 waves in Japan have been characterized by the presence of distinct PANGO lineages (B.1.1.162, B.1.1.284, and B.1.1.214). Recently, in addition to the B.1.1.7 lineage, which shows 25% abundance, an R.1 lineage carrying the E484K mutation in the spike protein was found to show up to 40% predominance. E484K could be a pivotal amino acid substitution with the potential to mediate immune escape; thus, more attention should be paid to such potential variants of concern to avoid the emergence of mutants of concern. Such comprehensive real-time genome surveillance has become essential for the containment of COVID-19 clusters.

^{*1} Pathogen Genomics Center, National Institute of Infectious Diseases, Shinjyuku, Tokyo, Japan

^{*2} Hokkaido Institute of Public Health, Hokkaido, Japan

^{*3} Ibaraki Prefectural Institute of Public Health, Ibaraki, Japan

^{*4} Gunma Prefectural Institute of Public Health and Environmental Sciences, Gunma, Japan

^{*5} Saitama Prefectural Institute of Public Health, Yoshimi, Saitama, Japan

^{*6} Kobe Institute of Health, Kobe, Hyogo, Japan

^{*7} National Institute of Infectious Diseases, Shinjyuku, Tokyo, Japan

◇ Genetic analysis of human parechovirus type 5 isolated from children in Sapporo, Japan in the summer of 2018

J. Infect. Chemother., 28, 714- 717, 2022

Asami Ohnishi, Masayuki Kikuchi, Shuji Nakata^{*1}, Ichiro Kobayashi^{*2}

Human parechovirus (HPeV) types 1 and 3 are frequently detected in Japan, but HPeV5 is not detected. HPeV5 was isolated for the first time in Japan from seven clinical samples collected from children in Sapporo as part of the National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases from July to August in 2018. Seven HPeV5

strains that were detected in Sapporo (HPeV5 Sa) were analyzed in the VP1 region by direct sequencing using Sanger sequencing methods. Whole genome sequence of these strains was determined by next-generation sequencing. The VP1 region of HPeV5 Sa was closely related to HPeV5 strains detected in Belarus and Germany in 2018, and to those detected in Australia in 2019. The 3D polymerase region of HPeV5 Sa strains showed a high nucleotide identity to HPeV3 strain detected in Australia in 2013. These findings suggest that HPeV5 Sa is a recombinant virus of HPeV5 and HPeV3, and HPeV5 strains that are genetically closely related to each other may have circulated in Europe, Japan, and Australia between 2018 and 2019.

*1 Nakata Pediatric Clinic, Sapporo, Japan.

*2 Department of Pediatrics, KKR Sapporo Medical Center, Sapporo, Japan.

◇ アルギニノコハク酸単独の上昇を認めたアルギニノコハク酸尿症の新生児マススクリーニング発見例

日本マススクリーニング学会誌 第 31 巻(3 号)、317-325、2021

小杉山清隆*1、白石秀明*1、長尾雅悦*2、田中藤樹*2、石川貴雄、吉永美和、和田光祐、野町祥介、細海伸仁、山口 亮、松本志郎*3、城戸 淳*3

アルギニノコハク酸尿症とアルギニノコハク酸分解酵素欠損症 (ASLD:argininosuccinate lyase deficiency) は同義であり、尿素サイクル異常症の一つである。主な症状は高アンモニア血症であるが、その他に肝障害、高血圧、毛髪異常、神経症状などを呈することがある。尿素サイクルにおいてシトルリン (Cit) はアルギニノコハク酸 (ASA) を経てアルギニン (Arg) へと変換される。アルギニノコハク酸分解酵素は ASA から Arg への変換を触媒しているため、典型的な ASLD では血中で ASA と Cit が増加して、Arg は減少し、尿中への ASA の排泄が増加する。新生児マススクリーニング (NBS) では Cit を測定して ASLD を検出する方法が普及しているが、一部では ASA を指標としたスクリーニングも行われている。札幌市衛生研究所では ASA を指標にしているため、今回、ASA が上昇していたが Cit は上昇していなかった発症前型 ASLD を発見した。本症例は生後 8 か月まで無症状である。ASA や Cit の高低は臨床症状と関連がないとされ、酵素活性が残

存しているにも関わらず重度の認知機能障害を呈する例、高アンモニア血症を呈しなくても神経症状を呈する例もある。NBS で発見される発症前型 ASLD には治療を要しない症例が含まれている可能性もあるが、慎重な経過観察が必要と考えられる。

*1 北海道大学病院小児科、*2 国立病院機構北海道医療センター小児科・小児遺伝代謝センター、*3 熊本大学大学院生命科学研究部小児科学講座

◇ 先天性甲状腺機能低下症マススクリーニングガイドライン (2021 年改訂版)

http://jspe.umin.jp/medical/files/guide20211027_2.pdf

田島敏広*1、南谷幹史*2、伊藤順庸*3、小林弘典*4、長崎啓祐*5、中村明枝*6、沼倉周彦*7、虫本雄一*8、福士勝*9、藤倉かおり

日本では、先天性甲状腺機能低下症のマススクリーニングが 1979 年から施行され、早期診断、早期治療により知能予後は改善している。その頻度は当初出生約 5,000~8,000 人に対して 1 人の割合であったが、近年その頻度が増加していると報告されている。それは特にサブクリニカルと診断される先天性甲状腺機能低下症が増えていることがその要因の一つである。本症は永続的な治療が必要とされる疾患であり、不必要な治療を避けるためにもマススクリーニング陽性者に対する確定診断・治療は専門医療機関が望ましい。

1998 年に日本小児内分泌学会マススクリーニング委員会により「先天性甲状腺機能低下症マススクリーニングのガイドライン (1998 年版)」が作成され、その後 2014 年にガイドラインの改訂が行われた。今回、新たな知見をもとに 2014 年度版の軽微な改訂を行った。

*1 自治医科大学とちぎ子ども医療センター、*2 帝京大学ちば総合医療センター小児科、*3 金沢医科大学小児科、*4 島根大学医学部小児科、*5 新潟大学医歯学総合病院小児科、*6 道大学医学部小児科、*7 山形大学医学部小児科、*8 九州大学病院小児科、*9 札幌イムノ・ダイアグノスティック・ラボラトリー

(2) 学会発表講演要旨

◇ GALM 欠損症の姉弟例

第 48 回 日本マススクリーニング学会

2021年9月 千葉県

田中藤樹^{*1}、長尾雅悦^{*1}、吉永美和、石川貴雄、和田光祐、野町祥介、細海伸仁

【はじめに】ガラクトース血症 W 型 : Galactose mutarotase (GALM) 欠損症は本邦で約 1/80,000 人の頻度と推定されており、新生児マススクリーニング (NBS) で発見される高ガラクトース血症の原因疾患となる。今回、NBS 陽性で GALM 欠損症と診断した姉弟例について報告する。

【症例 1】9 歳女児。NBS 初回検査で Gal 17.8 mg/dL (>6.0)、Gal-1-P 5.9 mg/dL (>18.0)、再検査で Gal 19.2 mg/dL、Gal-1-P 1.0 mg/dL と高値であり、トランスフェラーゼ活性、エピメラーゼ活性は正常判定であった。精査では胆汁うっ滞、肝機能障害、高アンモニア血症なく、アミノ酸分析も異常なかった。画像上、門脈一体循環シャントは見つからなかった。直ちに乳糖除去ミルクを用いての乳糖制限を行い、速やかにガラクトース値は低下した。経時的に画像を追跡するもシャントは見当たらず、乳糖制限を緩和するとガラクトース値は再上昇した。白内障は認めていない。GALK 遺伝子に変異なく、GALM 遺伝子に c.294delC (p.11e99Leufs*46) のホモ接合体変異を同定した。

【症例 2】6 歳男児。NBS 初回検査で Gal 15.4 mg/dL、Gal-1-P 4.7 mg/dL、トランスフェラーゼ活性、エピメラーゼ活性は正常判定であった。姉同様他疾患を示唆せず、乳糖制限で速やかにガラクトース値は低下し、白内障はない。GALM 遺伝子は c.294delC ホモであり、両親各々はヘテロに有していた。

【結語】W 型と U 型、シャントを鑑別するには遺伝子検査が必要となるため保険収載が望まれる。白内障予防のためにも乳糖制限の継続およびフォローアップは必要と考える。

^{*1} 国立病院機構北海道医療センター小児科・小児遺伝代謝センター 臨床研究部遺伝子解析研究室

◇ 新生児マススクリーニングにてアルギニノコハク酸高値を認めたがシトルリンは上昇しなかった ASL 遺伝子複合ヘテロ接合体の新生児例

第 48 回 日本マススクリーニング学会

2021年9月 千葉県

小杉山清隆^{*1}、白石秀明^{*1}、長尾雅悦^{*2}、田中藤樹^{*2}、石川貴雄、吉永美和、野町祥介、細海伸仁、松本志郎^{*3}、城戸 淳^{*3}

【はじめに】アルギニノコハク酸尿症は ASL 遺伝子の変異により、アルギニノコハク酸リアーゼ (ASL) が欠損することで発症する尿素サイクル異常症の一つである。生化学的にはシトルリン (Cit)、アルギニノコハク酸 (ASA) が上昇、アルギニン (Arg) が低下することが特徴である。札幌市衛生研究所の新生児マススクリーニング (NBS) におけるアミノ酸測定項目に ASA が含まれている。通常、アルギニノコハク酸尿症は Cit、ASA 両方の高値を呈して発見される。今回 ASA のみ高値で Cit は上昇していなかった症例を経験したため報告する。

【症例】在胎 40 週 2 日、体重 3,218 g、新生児仮死なく、正常経膈分娩で出生した。日齢 4~6 に黄疸のため光線療法を受け、日齢 7 に退院した。NBS は日齢 5 に採血しており、ASA 0.74 nmol/mL (cutoff 0.5, mean 0.04, SD 0.02) と上昇を認めた。Cit 18.9 mmol/mL (cutoff 40, mean 11.2, SD 3.2) であった。この ASA の値は「典型的な患者レベルほどではないが著しく高値」であり精査とした。

【経過】日齢 12 に精査医療機関初診、全身状態は良好、毛髪に異常なかった。アンモニア 160 μ g/dL と軽度上昇していた。肝障害なく、肝臓エコーに異常なし。哺乳量不足による体重増加不良があったため、十分量を哺乳してもアンモニアが上昇しないこと (88 μ g/dL) を確認して日齢 18 に退院とした。ASL 遺伝子解析にて c.532G>A、c.1124A>G を認めた (かずさ DNA 研究所)。生後 3 か月で発達は正常、ASA 0.53 nmol/mL、Cit 23.8 nmol/mL である。一時的にアルギニン製剤の内服を行ったが、Arg の低下なく中止。異化方進時や蛋白負荷時のアンモニア上昇に注意して経過をみる方針とした。

【考察】ASL 遺伝子の複合ヘテロ接合体による極軽症のアルギニノコハク酸尿症と考えているが、父母の遺伝子解析などが考慮される。

【結語】ASA の測定により極軽症のアルギニノコハク酸尿症を発見できる可能性がある。

^{*1} 北海道大学病院小児科、^{*2} 国立病院機構北海道医療センター小児科・小児遺伝代謝センター、^{*3} 熊本大学大学院生命科学研究部小児科学講座

◇ 新生児マススクリーニング陰性で、幼児期に診断された非古典型 21 水酸化酵素欠損症の女児例

日本小児科学会北海道地方会第 313 回例会

2022年2月 札幌市

高橋楓奈^{*1}、下村遼太郎^{*1}、安藤悠開^{*1}、足立周平^{*1}、星野恵美子^{*1}、櫻井のどか^{*1}、平川賢史^{*1}、布施

茂登^{*1}、森 俊彦^{*1}、長谷川奉延^{*1}、山岸卓弥、藤倉
かおり

非古典型 21 水酸化酵素欠損症 (21-OHD) は新生児期には無症状で、乳児期以降に男性化徴候などの症状を呈する。症例は 5 歳女兒。3 歳から高身長と骨年齢促進、多毛、陰核肥大を認め、ACTH 負荷試験での 17OHP・21DOF 値高値、11DOF 低値から同疾患と診断した。本症例は新生児期のマススクリーニング検体での LC-MS/MS 法では陰性判定であった。男性化徴候を呈する女兒では、マススクリーニングが正常でも同疾患を鑑別する必要がある。

^{*1} NTT 東日本札幌病院小児科、^{*2} 慶應義塾大学医学部小児科学教室