

---

厚生省 特定疾患対策研究事業

副腎白質ジストロフィーの治療法  
開発のための臨床的及び基礎的研究班

平成11年度 研究報告書

---

ANNUAL REPORT OF RESEARCH PROJECT FOR  
DEVELOPMENT OF THERAPEUTIC STRATEGIES FOR  
ADRENOLEUKODYSTROPHY.

RESEARCH ON SPECIFIC DISEASES,  
THE MINISTRY OF HEALTH AND WELFARE, JAPAN.

平成12年3月

班長 辻 省次

# 目次

I. 総括研究報告	班長 辻 省次
II. 分担研究報告	
III. 分担別報告	
1. 小児・思春期ALDの臨床経過（自然歴）について	11
鈴木康之、下澤伸行、今村 淳	
岐阜大学医学部小児科	
2. 副腎白質ジストロフィー蛋白欠損マウスの極長鎖脂肪酸蓄積に対するロバスタチンの効果	14
山田 猛、新納信江、吉良潤一	
九州大学大学院医学系研究科脳神経病研究施設内科部門	
3. ペルオキシソーム膜ABCタンパク質の構造と機能	15
今中常雄、守田雅志	
富山医科薬科大学薬学部分子細胞機能学研究室	
4. 副腎白質ジストロフィーに対する骨髄移植の現況	18
加藤俊一 <sup>1)</sup> 、矢部晋正 <sup>1)</sup> 、服部欽哉 <sup>1)</sup> 、保田由喜治 <sup>1)</sup> 、松本正栄 <sup>1)</sup> 、矢部みはる <sup>1)</sup> 、 C.Peters <sup>2)</sup>	
<sup>1)</sup> 東海大学医学部小児科	
<sup>2)</sup> ミネソタ大学小児科	
5. 副腎白質ジストロフィーの治療法開発のための臨床的及び基礎的研究	21
辻 省次	
新潟大学脳研究所神経内科	
IV. ワークショップ「副腎白質ジストロフィー症の骨髄移植の臨床的效果」総括	
Session I 「リソソーム病の骨髄移植」総括	27
加藤俊一	
東海大学医学部小児科	
Session II 「ALDの骨髄移植」総括	31
辻 省次	
新潟大学脳研究所神経内科	

Session III 「Analysis of the Effects of Bone Marrow Transplantation (BMT) in 124 Patients with X-linked Adrenoleukodystrophy (X-ALD) :The World Experience」……………38

Charles Peters,

Univ.of Minnesota&International Storage Disease Collaborative Study Group

加藤俊一

東海大学医学部小児科

V. ワークショップ「副腎白質ジストロフィー症の骨髄移植の臨床的効果」抄録

1. ハンター症候群ⅡA,ⅡB、Morquio症候群、ALDに対する骨髄移植の経験……………43

中林啓記<sup>1)</sup>、大和田 操<sup>1)</sup>、陳 基明<sup>2)</sup>、麦島秀雄<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> 駿河台日本大学病院小児科

<sup>2)</sup> 日本大学板橋病院小児科

2. リソソーム病3例に対する骨髄移植……………44

塚本浩子、乾 幸治、岡田伸太郎

大阪大学大学院医学研究科小児発達医学

3. 先天性ムコ多糖症の骨髄移植：当科における臨床評価のプロトコール……………45

田中あけみ<sup>1)</sup>、瀬戸俊之<sup>2)</sup>、服部英司<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> 大阪市立大学医学部小児科

<sup>2)</sup> PL病院小児科

4. ムコ多糖症Ⅱ型(Hunter病)の骨髄移植……………46

祐川和子<sup>1)</sup>、加藤俊一<sup>2)</sup>、青島 努<sup>3)</sup>、綾目秀夫<sup>4)</sup>、乾 幸治<sup>5)</sup>、大浦敏博<sup>6)</sup>、  
大和田操<sup>7)</sup>、工藤 亨<sup>8)</sup>、小林潤一郎<sup>9)</sup>、四宮範明<sup>10)</sup>、花木啓一<sup>11)</sup>

<sup>1)</sup> 岐阜大学医学部小児科

<sup>2)</sup> 東海大学医学部小児科

<sup>3)</sup> 名古屋大学医学部小児科

<sup>4)</sup> 山口大学医学部第3内科

<sup>5)</sup> 大阪大学医学部小児科

<sup>6)</sup> 東北大学医学部小児科

<sup>7)</sup> 日大駿河台病院小児科

<sup>8)</sup> 札幌医科大学小児科

<sup>9)</sup> 明治大学文学部心理学科

<sup>10)</sup> 東邦大学大橋病院小児科

<sup>11)</sup> 鳥取大学医学部小児科

5. 東海大学において造血幹細胞移植を施行したハンター病患者の長期臨床効果	47
服部欽哉 <sup>1)</sup> 、矢部晋正 <sup>1)</sup> 、矢部みはる <sup>1)</sup> 、松本正栄 <sup>1)</sup> 、保田由喜治 <sup>1)</sup> 加藤俊一 <sup>1)</sup> 、祐川和子 <sup>2)</sup> 、折居忠夫 <sup>2)</sup>	
1) 東海大学医学部小児科	
2) 岐阜大学医学部小児科	
6. ムコ多糖症4例に対する骨髄移植の経験	48
加藤剛二 <sup>1)</sup> 、青島努 <sup>2)</sup> 、重松陽介 <sup>3)</sup> 、岡田純一 <sup>4)</sup> 、祐川和子 <sup>5)</sup> 折居忠夫 <sup>6)</sup> 、松山孝治 <sup>1)</sup>	
1) 名古屋第一赤十字病院小児血液腫瘍科	
2) 名古屋大学医学部小児科	
3) 福井医科大学医学部小児科	
4) トヨタ記念病院小児科	
5) 岐阜大学医学部小児科	
6) 中部学院大学	
7. ALDの骨髄移植	49
小田 慈 <sup>1)</sup> 、西内律雄 <sup>1)</sup> 、遠藤千恵 <sup>1)</sup> 、江口直宏 <sup>1)</sup> 、清野佳紀 <sup>1)</sup> 浅野 孝 <sup>2)</sup> 、大塚頌子 <sup>2)</sup>	
1) 岡山大学医学部小児科	
2) 岡山大学医学部小児神経科	
8. ALDの骨髄移植	50
加藤剛二 <sup>1)</sup> 、袴田 亨 <sup>2)</sup> 、大井長和 <sup>3)</sup> 、上野良樹 <sup>4)</sup> 、濱口典子 <sup>5)</sup> 矢崎 信 <sup>5)</sup> 、松山孝治 <sup>1)</sup>	
1) 名古屋第一赤十字病院小児血液腫瘍科	
2) クリニックパパ	
3) 宮崎医科大学第三内科	
4) 小松市民病院小児科	
5) 愛知医科大学小児科	
6) 名古屋市立大学小児科	
9. ALDの骨髄移植	51
乾 幸治 <sup>1)</sup> 、酒井規夫 <sup>1)</sup> 、塚本浩子 <sup>1)</sup> 、村松 岳 <sup>1)</sup> 、山田 穰 <sup>1)</sup> 、原 純一 <sup>1)</sup> 鈴木保宏 <sup>2)</sup> 、八木啓子 <sup>3)</sup> 、岡田伸太郎 <sup>1)</sup>	
1) 大阪大学大学院医学研究科小児発達医学	
2) 大阪府立母子保健総合医療センター小児神経科	
3) 大阪府立母子保健総合医療センター第2内科	

10. ALDの骨髄移植.....	52
衛藤義勝、大橋十也、内山浩志、井田博志、星 順隆 東京慈恵会医科大学小児科	
11. 造血幹細胞移植を施行した副腎白質ジストロフィー (ALD) の2例.....	53
生田孝一郎、藤岡憲一郎 横浜市立大学医学部小児科	
12. ALDの骨髄移植.....	54
鈴木康之 <sup>1)</sup> 、下澤伸行 <sup>1)</sup> 、磯貝光治 <sup>1)</sup> 、近藤直実 <sup>1)</sup> 、西村正明 <sup>2)</sup> <sup>1)</sup> 岐阜大学医学部小児科 <sup>2)</sup> 国立療養所長良病院	
13. 発症前にHLA一致同胞保因者より骨髄移植し良好に経過しているALDの一例.....	55
森本 哲 <sup>1)</sup> 、藤原史博 <sup>1)</sup> 、高屋和志 <sup>1)</sup> 、和田紀子 <sup>1)</sup> 、綱本健太郎 <sup>2)</sup> 田畑博子 <sup>2)</sup> 、日比成美 <sup>3)</sup> 、竹内義博 <sup>3)</sup> 、澤田 淳 <sup>3)</sup> 、今宿晋作 <sup>4)</sup> <sup>1)</sup> 公立南丹病院小児科 <sup>2)</sup> 松下記念病院小児科 <sup>3)</sup> 京都府立医大小児科 <sup>4)</sup> 京都市衛生公害研究所	
14. 東海大学において造血幹細胞移植を施行した副腎白質ジストロフィー患者の長期臨床効果.....	56
松本正栄 <sup>1)</sup> 、矢部晋正 <sup>1)</sup> 、矢部みはる <sup>1)</sup> 、服部欽哉 <sup>1)</sup> 、保田由喜治 <sup>1)</sup> 加藤俊一 <sup>1)</sup> 、鈴木康之 <sup>2)</sup> <sup>1)</sup> 東海大学医学部小児科 <sup>2)</sup> 岐阜大学医学部小児科	
15. Analysis of the Effects of Bone Marrow Transplantaion (BMT) in 124 Patients with X-linked Adrenoleukodystrophy (X-ALD) :The World Experience.....	57
Charles Peters, Univ.of Minnesota&International Storage Disease Collaborative Study Group	

## VI. 研究成果の刊行に関する一覧表

## VII. 班構成員名簿

## 「副腎白質ジストロフィーの治療法開発のための臨床的及び基礎的研究」にあたって

本年度より、「副腎白質ジストロフィーの治療法開発のための臨床的及び基礎的研究」が発足しました。

本研究班が生まれた背景を簡単にご紹介させていただきます。1998年米国South Carolina大学のDr. Inderjit Singh が lovastatinが副腎白質ジストロフィー(Adrenoleukodystrophy、ALD)患者培養皮膚線維芽細胞の極長鎖脂肪酸を低下させるという興味深い論文をFEBS Lettersに発表しました。彼らは、その年の秋に米国人類遺伝学会で、本症患者にlovastatinを投与したところ速やかに血中極長鎖脂肪酸が正常化したという発表を行いました (この内容はNew Eng J Med 339:702-703、1998に発表されました)。この学会会場でDr. Moserにお会いし、ぜひとも国際協力の下にplacebo-controlled trialを実施すべきであるというお話をし、米国、日本でそれぞれ準備を始めることになりました。わが国でどのように対応しようかということについて、岐阜大学の鈴木康之先生と協力して準備を始めさせていただき、厚生省からも力強いサポートをいただき、本研究班を発足することができました。

ALDに対する治療として、これまで、極長鎖脂肪酸の摂取の制限、Lorenzo's oilの服用が試みられてきたわけですが、きちんとしたplacebo-controlled trialが設定されなかったために、現在においてもその臨床効果の有無について確定できないという状況にあります。先天代謝異常症の分野では、代謝異常の実態がわかり、その代謝異常を是正するための生化学的研究を背景に治療の試みがなされてきたという背景があつて、そもそもplacebo-controlled trialというアプローチが馴染みがなかったという背景もあるように思います。ただ、ALDの場合は、極長鎖脂肪酸の増加が見いだされ、病因遺伝子が発見されたにもかかわらず、いまだにその病態機序は不明の点が多く、極長鎖脂肪酸の増加の機構、脱髓の生じる機序など未解明のままです。従いまして、lovastatinの臨床的効果の判定については、客観的に評価ができる(evidence-based) placebo-controlled trialの実施が必須であると思われまます。現在国際共同治験の準備が着実に進んでいます。インターネットを經由しての画像所見のcentralized masked readingの実施、cross cultural differenceの問題を考慮に入れた神経心理学的評価の問題など、国際共同治験の最初のモデルケースになるのではないかと考えられます。その意味でも本研究班の活動が実りあるものになることを念願しております。

このような背景から本研究班では、ALDの治療法の確立することを目的として、

1. ALDの疫学・自然歴に関する調査、2. lovastatinなどを用いた国際共同治験の実施、3. 骨髄移植の有効性についての評価、4. ALD タンパクの機能と病態機序の解析を行う、という4つの柱を立てて研究を行うことを計画しました。いずれもALDの治療法開発のためには必須のものであります。この研究班の活動により少しでもALDの治療法についての研究が進展し、有効な治療法が生み出されることを念願しております。なお、本研究班発足にあたって、鈴木康之先生にご尽力をいただきましたこと、厚生省保健医療局エイズ疾病対策課の方々から力強いご支援をいただきましたことに深く感謝申し上げます。

平成 12 年 3 月

副腎白質ジストロフィーの治療法開発のための臨床的及び基礎的研究班  
班 長 辻 省 次

# I. 総括研究報告



# 副腎白質ジストロフィーの治療法開発のための臨床的及び基礎的研究

辻 省次 (新潟大学脳研究所神経内科)

## 研究要旨

副腎白質ジストロフィー (Adrenoleukodystrophy) に対する有効な治療法を確立することを目的として、1. ALDの疫学・自然歴に関する調査、2. lovastatinを用いた国際共同治験の実施に向けての準備、3. 骨髄移植の有効性についての評価、4. ALD 蛋白 の機能と病態機序の解析、についての検討を行った。ALDの疫学・自然歴に関する調査についての一次調査を行った。lovastatinを用いた国際共同治験の実施についてはわが国で行う場合の問題点についての検討を行い、神経心理学的検査の整備、DIOC非対応のMRI装置を用いた場合にいかにDICOMフォーマット化するかが検討課題であると考えられた。ALDに対する造血幹細胞移植についてはこれまでにわが国で行われた移植例についてのワークショップの開催を行った。その内容を今年度は中間報告としてまとめ、次年度に最終的なまとめを行う。

### A. 研究目的

副腎白質ジストロフィー (adrenoleukodystrophy, ALD) は進行性の脱髄と副腎皮質機能障害を主徴とするX染色体連鎖劣性遺伝性疾患で、白質ジストロフィーの中では最も頻度の高い疾患である。臨床的には、学童期の男児が学習障害・視力聴力障害などで発症し数年の経過で進行し植物状態に至る小児型、成人になってから発症し多彩な神経症状を示す成人型、副腎不全を主徴とするAddison病型、女性保因者、などの多彩な病像を呈する。ALDは白質ジストロフィーの中では最も頻度の高い遺伝性神経疾患であり、小児から成人にいたる幅広い年齢層で発病する予後不良の難病である。

ALDの生化学的異常については、1976年に極長鎖脂肪酸を有するコレステロールエステルの蓄積が、副腎皮質、大脳脱髄巣で発見され、引き続いて、血漿、赤血球、白血球などにおける極長鎖脂肪酸の増加が見いだされ、生化学的診断法も確立された。極長鎖脂肪酸の増加については、極長鎖脂肪酸に対するアシルCoA活性の低下が指摘されているものの、分子遺伝学的手法によって発見されたALD遺伝子は、ペルオキシソーム膜に存在し何らかの物質輸送に関わる分子であると予測されるが、その生理的機能は解明されていない。従って、ALDにおける病態機序、すなわち、極長鎖脂肪酸の増加の機序、脱髄の生じる病態機序については、未解明の部分が多く残されている。

ALDの治療については、極長鎖脂肪酸を低下させることを目的として、極長鎖脂肪酸の摂取制限(食餌療法)、ロレンゾ油(主成分はオレイン酸、エルカ酸で、これらの単価不飽和脂肪酸が極長鎖脂肪酸合成系を抑制することにより極長鎖脂肪酸を低下させると考えられている)が試みられてきているが、これらによって血漿極長鎖脂肪酸は低下するものの、臨床的改善が得られるかどうかについては、ロレンゾ油投与が始まって10年ほど経過したにもかかわらずいまだに確立されていない。

1998年になり、Singhらによって、lovastatinが培養皮膚線維芽細胞で、極長鎖脂肪酸を速やかに低下させることが発見された。引き続いて4例のALD発症者、1例の発症前ALD男児、あるいは2例の女性キャリアーに投与され、投与後1ヶ月以内に極長鎖脂肪酸が正常化することが報告された。極長鎖脂肪酸低下に対する効果はロレンゾ油に比較して顕著であるものの、ALDの臨床型、臨床経過が多彩であることを考慮すると、placebo-controlled trialが必須であると考えられる。

一方、1990年にAubourgらにより、骨髄移植が発症早期のALD男児に対して行われ、臨床効果があったという報告がされて以来、骨髄移植が試みられてきているが、十分な数の症例を対照とした客観的な治療成績の報告がなされておらず、骨髄移植の治療効果についても未だに確立されたといえる段階にはない。

このような背景から、本研究班の目的は、難治性疾患であ

るALDについて、ベストと考えられる治療法をevidence-based medicineの立場から明らかにすることにある。最近になり、極長鎖飽和脂肪酸の代謝を改善する薬物 (lovastatin, 4-phenylbutyrate) が提案されたこと、骨髄移植が治療法で有用とする経験が蓄積しつつあることなどの状況から、本研究においては、ALDに対する有効な治療法を確立することを目的として次の課題を設定して研究を行った。すなわち、1. ALDの疫学・自然歴に関する調査を行う、2. lovastatinを用いた国際共同治験を実施する、3. 骨髄移植の有効性についての評価を行う、4. ALD 蛋白質の機能と病態機序の解析を行う、というものである。

## B. 研究方法

### ALDの自然歴に関する研究

今年度は、本研究班で計画している自然歴に関する疫学調査の準備段階として、15例の小児型および思春期型ALD(骨髄移植例を除き、Lorenzo油投与例を含む)について、発病年齢、症状の発現時期をKaplan-Meier法にて解析した。

### ALDの国際共同治験に関する検討

Johns Hopkins大学Kennedy Krieger Institute を中心に計画が進められているlovastatinの国際共同治験計画に、辻が参画し、計画の立案と、わが国において実施する際の問題点、検討課題についての検討を行った。

### ALD蛋白質欠損マウスの極長鎖脂肪酸蓄積に対するロバスタチンの効果に関する研究

ヒトで報告されたlovastatinによる極長鎖脂肪酸の低下作用について雄のALD蛋白質欠損マウスを離乳後(生後3週間)、0.1%ロバスタチンを混ぜた餌により4~8週間飼育し、血中脂質、極長鎖脂肪酸の分析を行った。

### ペルオキシソーム膜ABCタンパク質の構造と機能に関する研究

CHO細胞に、ペルオキシソームの重要な膜タンパクであるPMP70を発現させ、C16:0、C24:0のβ酸化活性への影響、coimmunoprecipitationによるPMP70、ALDタンパクの相互作用の解析、PMP70、ALDタンパクのATPに対する親和性について検討を行った。

### 副腎白質ジストロフィーに対する骨髄移植の臨床的検討

東海大学において1996年から1999年までに骨髄移植または臍帯血移植を実施した副腎白質ジストロフィーの6症例について臨床経過と効果について検討した。さらに、1981年から1999年の期間に世界43施設において実施された126例の副腎白質ジストロフィーにおける造血幹細胞移植の成績について、ミネソタ大学のPetersらを中心に、

わが国からも東海大学(加藤俊一)、名古屋赤十字病院(加藤剛二)が参加して解析が行われた。

### ワークショップ「副腎白質ジストロフィーに対する骨髄移植」の開催

我国でこれまでにALDに対して造血肝細胞移植が行われた全例について、担当医に直接参加をいただきワークショップを開催し、その臨床効果についての詳細な検討を行った。また、このワークショップに、ALDの造血肝細胞移植について最も経験の豊かなMinnesota大学のDr. Charles Petersの参加を求め、これまでの経験例(126例)の報告をいただくとともに、わが国の造血肝細胞移植例についての意見の交流を行った。また、このワークショップにおいては、ムコ多糖症などのライソソーム疾患に対する造血肝細胞移植についても検討を合わせて行った。

## C. 結果と考察

### ALDの自然歴に関する研究

本邦における小児型および思春期型ALDの臨床経過(自然歴)を明らかにする目的で、15例の小児型および思春期型ALD(骨髄移植例を除き、Lorenzo油投与例を含む)の発病年齢、症状の発現時期をKaplan-Meier法にて解析した。15例の発病年齢は平均8.5才で、初発症状は視力低下が7例と最も多く、各症状の平均出現月数は性格変化3.5か月、聴力低下4.7か月、知能低下4.8か月、視力低下5.2か月、言語障害7.3か月、歩行障害8.5か月、燕下障害16.8か月、起座不能17.7か月であった。各症状の出現時期をKaplan-Meier法で解析したところ、知能低下が最も急速確実に進行し、出現時期に有意差を認めしたのは知能低下と臥床、知能低下と燕下障害、歩行障害と臥床であった。Lorenzo油の投与は小児ALD発症早期の自然経過には大きな影響はなく、本調査結果はほぼ小児ALDの自然経過を反映していると考えられた。

### ALDの国際共同治験(Multicenter Therapeutic Trials of X-linked Adrenoleukodystrophy) 実施に向けての検討

本年度、Multicenter Therapeutic Trials of X-linked Adrenoleukodystrophyをわが国で実施する場合の諸問題について検討を行った。この治験計画のプロトコールは妥当なものであり、わが国においても、参加、実施が可能であると考えられる。国際共同治験を実施する上での問題点として、1. 神経心理学的検査の標準化の問題(cross-cultural differenceをどう克服するか)、2. 神経心理学的検査を実施するためのわが国のインフラの整備、3. DICOM非対応のMRI装置で撮影されたMRI画像をどのような形で

DICOMフォーマット化し、centralized masked readingを実施するかという点が検討課題であることが明らかとなり、次年度においてこれらの点を重点的に検討することにする。

#### ALD蛋白欠損マウスの極長鎖脂肪酸蓄積に対するロバスタチンの効果に関する研究

副腎白質ジストロフィー(ALD)患者の培養線維芽細胞や血漿中の極長鎖脂肪酸の蓄積を減少させることが報告されたロバスタチンが、組織中の極長鎖脂肪酸の蓄積を改善するかどうかをモデルマウスを用いて明らかにした。雄のALD蛋白欠損マウスを離乳後(生後3週間)、0.1%ロバスタチンを混ぜた餌により4~8週間飼育した。血中のコレステロール値は、4週間後に48.0 mg/dl(対照65.4)、8週間後に32.3 mg/dl(62.3)と有意に減少した。これに対してC26:0量、C26:0/C22:0比のいずれについても、血漿及び脳脊髄を含めた臓器中で有意な減少を認めなかった。ロバスタチンは少なくともマウスでは組織中の極長鎖脂肪酸の蓄積を改善しなかった。ALD患者でのロバスタチンの有効性については臨床治験が必要である。

#### ペルオキシソーム膜ABCタンパク質の構造と機能に関する研究

副腎白質ジストロフィー(ALD)の原因となるペルオキシソームABCタンパク質ALDPは極長鎖脂肪酸代謝に関与しているが、その機能の詳細は不明である。一方、ペルオキシソーム膜には主要構成タンパク質としてALDPとホモロジーの高いPMP70が存在している。そこで今回、PMP70の構造と機能、細胞内における役割、ALDPとの相互作用について解析した。その結果、PMP70は長鎖脂肪酸CoAに特異性をもつ輸送担体であること、機能ドメインとしてEAA like motif、Walker A、B motif が重要であること、ATPase活性をもつことが明らかになった。また細胞内におけるPMP70の過剰発現は、ALDPの関与が推定される極長鎖脂肪酸β酸化を抑制すること、PMP70とALDPのヘテロダイマー形成は、ALDPのATPに対する親和性を変化させることが見いだされた。

#### 副腎白質ジストロフィーに対する骨髄移植の臨床的検討

東海大学において1996年から1999年までに骨髄移植または臍帯血移植を実施した副腎白質ジストロフィーの6症例について臨床経過と効果について検討した。6例の移植時年齢は5~10歳で、神経学的な進行状況は発病前の無症状の症例から晩期の症例まであり、移植後の臨床効果は移植時のIQと相関していた。病初期で移植を実施できた症例ほど精神神経症状の改善が認められ、MRI上でも白質病変の進行の停止が確認できた。以上の結果

より、小児脳型副腎白質ジストロフィーにおいては症状の発現初期またはMRI上での以上出現後早期の造血幹細胞移植の実施が望まれる。

1981年から1999年の期間に世界43施設において実施された126例の副腎白質ジストロフィーにおける造血幹細胞移植の成績についてミネソタのPetersらを中心に解析が行われた。わが国からは東海大学と名古屋第一日赤病院が参加した。移植後1年以上ドナーの造血が維持された生存症例と相関した最大の因子は移植時のPIQであった。PIQが80未満の症例では高い生存や効果を期待できないが、80以上の症例では積極的に造血幹細胞移植が適応されると考えられる。移植後の精神神経症状の改善の評価にはVIQが適しており、病初期に移植を実施できた症例ではVIQの改善とMRIでの画像上の改善が確認されている。以上の結果より、小児脳型副腎白質ジストロフィーにおいては病初期の造血幹細胞移植により良好な効果が期待できることが確認された。

#### ワークショップ「副腎白質ジストロフィーに対する骨髄移植」の開催

ALDに対して、これまでにわが国で実施された造血幹細胞移植例として18例の報告があった。このうち、14例が発症ALD男児に対して行われ、4例が発症前男児に対して行われたものであった。発症ALD男児に対して行われた移植例は、発症時年齢(5.6~10才、平均7.4才)、移植時年齢(6.4~11.8才、平均8.4才)、移植後観察期間(2~72ヶ月、平均22.8ヶ月)であった。

移植後の予後としては、明らかに進行が停止した例が1例、移植後症状の進行は認められたもののその後進行が停止したと考えられ、ある程度の臨床効果があるのではないかと考えられた例が2例であった。残りの症例は、移植後も症状が進行したか、あるいは移植後相当に進行した状態にあり、移植による改善が認められなかった例である。移植の効果があったと考えられる例は、発症後10ヶ月で比較的神経症状の軽いときに移植が実施されていた。骨髄移植時の前処置中に神経症状の悪化が認められた例があり、骨髄移植に際しての前処置の問題点については次年度さらに検討を加える予定である。

発症前男児に対して行われた例については、移植時年齢(1.8~9.5才、平均6.1才)で、移植後観察期間が(21~134ヶ月、平均65.5ヶ月)であるが、この間においては神経症状の出現は認めていない。ALDの発症年齢については多彩であり、発症年齢を予測できないことから、これらの移植例についてはさらなる観察を続けることと、本研究班で次年度の活動として計画しているALDの詳細な自然歴と

の比較などを行いながら、その効果についての検討を加えていく必要がある。

#### 先天性代謝異常疾患における造血幹細胞移植

ハーラー病やハンター病を始めとするムコ多糖症、異染色性ロイコジストロフィ、副腎白質ジストロフィーなどのリピドーシスなどに対する根治を期待出来る治療法として骨髄移植などの造血幹細胞移植が施行されている。しかしながら、疾患毎にあるいは症例毎にどの程度の治療効果あるかという点については不明のところも多く、国際的な合意が形成されていない部分も多い。今回、わが国においてこれまでに実施されたムコ多糖症を中心とする先天性代謝異常疾患における骨髄移植の成績を実施施設の代表者による報告により検討した。わが国で特に多いハンター病においては神経症状の改善が十分には見られていないが、全身的な改善は確実に得られており、症例を選びつつ移植の適応とすることが望ましい。今後も定期的な調査と解析により先天性代謝異常疾患に対する造血幹細胞移植の適応と効果について検討を進めていくことが必要である。

#### D. 結論

ALDの自然歴については、本年度15例の小児型、思春期型についての予備的検討を行った。次年度に全国の疫学調査により、ALDの自然歴に関する詳細な解析を計画している。この全国疫学調査については、既に本年度一次調査票の発送を行い、現在回収、分析中である。平成12年度においてはこの一次調査結果に基づき二次調査を実施し、自然歴に関する詳細な解析を行う予定である。ALDの国際共同治験 (Multicenter Therapeutic Trials of X-linked Adrenoleukodystrophy) 実施に向けての検討を行い、神経心理学的検査、DICOM非対応のMRI装置で撮影されたMRI画像をいかにしてDICOMフォーマット化するかなどの課題について、次年度詳細に検討する予定である。ALDにおける極長鎖脂肪酸代謝異常について、ALD遺伝子欠損マウス、ペルオキシソームタンパクの機能に関する研究をさらに次年度以降進める。ALDに対する造血幹細胞移植の臨床効果については本年度にワークショップを開催し18例の移植例についての詳細な臨床報告をいただいた。本年度は中間報告としてこのワークショップの成果をまとめ、次年度さらに詳細な検討を加えて、最終報告としてまとめる予定である。

## Ⅱ. 分担研究報告

鈴木康之  
岐阜大学医学部小児科

今中 常雄  
富山医科薬科大学・薬学部

本邦における小児型および思春期型 ALD の臨床経過(自然歴)を明らかにする目的で、15 例の小児型および思春期型 ALD (骨髄移植例を除き、Lorenzo 油投与例を含む)の発病年齢、症状の発現時期を Kaplan-Meier 法にて解析した。15 例の発病年齢は平均 8.5 才で、初発症状は視力低下が 7 例と最も多く、各症状の平均出現月数は性格変化 3.5 か月、聴力低下 4.7 か月、知能低下 4.8 か月、視力低下 5.2 か月、言語障害 7.3 か月、歩行障害 8.5 か月、燕下障害 16.8 か月、起座不能 17.7 か月であった。各症状の出現時期を Kaplan-Meier 法で解析したところ、知能低下が最も急速確実に進行し、出現時期に有意差を認めたのは知能低下と臥床、知能低下と燕下障害、歩行障害と臥床であった。Lorenzo 油の投与は小児 ALD 発症早期の自然経過には大きな影響はなく、本調査結果はほぼ小児 ALD の自然経過を反映していると考えられた。

副腎白質ジストロフィー蛋白欠損マウスの極長鎖脂肪酸蓄積に対するロバスタチンの効果

山田 猛  
九州大学神経内科

副腎白質ジストロフィー(ALD)患者の培養線維芽細胞や血漿中の極長鎖脂肪酸の蓄積を減少させることが報告されたロバスタチンが、組織中の極長鎖脂肪酸の蓄積を改善するかどうかをモデルマウスを用いて明らかにした。雄の ALD 蛋白欠損マウスを離乳後(生後 3 週間)、0.1% ロバスタチンを混ぜた餌により 4 ~ 8 週間飼育した。血中のコレステロール値は、4 週間後に 48.0 mg/dl (対照 65.4)、8 週間後に 32.3 mg/dl (62.3)と有意に減少した。これに対して C26:0 量、C26:0/C22:0 比のいずれについても、血漿及び脳脊髄を含めた臓器中で有意な減少を認めなかった。ロバスタチンは少なくともマウスでは組織中の極長鎖脂肪酸の蓄積を改善しなかった。ALD 患者でのロバスタチンの有効性については臨床治験が必要である。

副腎白質ジストロフィー(ALD)の原因となるペルオキシソーム ABC タンパク質 ALDP は極長鎖脂肪酸代謝に関与しているが、その機能の詳細は不明である。一方、ペルオキシソーム膜には主要構成タンパク質として ALDP とホモロジーの高い PMP70 が存在している。そこで今回、PMP70 の構造と機能、細胞内における役割、ALDP との相互作用について解析した。その結果、PMP70 は長鎖脂肪酸 CoA に特異性をもつ輸送担体であること、機能ドメインとして EAA like motif、Walker A、B motif が重要であること、ATPase 活性をもつことが明らかになった。また細胞内における PMP70 の過剰発現は、ALDP の関与が推定される極長鎖脂肪酸  $\beta$  酸化を抑制すること、PMP70 と ALDP のヘテロダイマー形成は、ALDP の ATP に対する親和性を変化させることが見いだされた。

1. 副腎白質ジストロフィー-BMT東海大学分

加藤 俊一  
東海大学医学部小児科

東海大学において 1996 年から 1999 年までに骨髄移植または臍帯血移植を実施した副腎白質ジストロフィーの 6 症例について臨床経過と効果について検討した。6 例の移植時年齢は 5 ~ 10 歳で、神経学的な進行状況は発病前の無症状の症例から晩期の症例まであり、移植後の臨床効果は移植時の IQ と関連していた。病初期で移植を実施できた症例ほど精神神経症状の改善が認められ、MRI 上でも白質病変の進行の停止が確認できた。以上の結果より、小児脳型副腎白質ジストロフィーにおいては症状の発現初期または MRI 上での以上出現後早期の造血幹細胞移植の実施が望まれる。

## 2. 国際的な解析結果

加藤 俊一  
東海大学医学部小児科

1981年から1999年の期間に世界43施設において実施された126例の副腎白質ジストロフィーにおける造血幹細胞移植の成績についてミネソタのPetersらを中心に解析が行われた。わが国からは東海大学と名古屋第一赤病院が参加した。移植後1年以上ドナーの造血が維持された生存症例と相関した最大の因子は移植時のPIQであった。PIQが80未満の症例では高い生存や効果を期待できないが、80以上の症例では積極的に造血幹細胞移植が適応されると考えられる。移植後の精神神経症状の改善の評価にはVIQが適しており、病初期に移植を実施できた症例ではVIQの改善とMRIでの画像上の改善が確認されている。以上の結果より、小児脳型副腎白質ジストロフィーにおいては病初期の造血幹細胞移植により良好な効果が期待できることが確認された。

副腎白質ジストロフィーの治療法開発のための臨床的  
及び基礎的研究

辻 省次  
新潟大学脳研究所神経内科

Adrenoleukodystrophyに対する有効な治療法を開発することを目的とした。この目的のためには多数例の解析が不可欠である。このため国際的に症例を集積、解析しようという試みがなされている。Johns Hopkins大学のDr. Moserらを中心に行われているMulticenter Therapeutic Trials of X-linked Adrenoleukodystrophyにわが国が参加するにあたっての諸問題について検討を行った。この治験計画のプロトコールは妥当なものであり、わが国においても、参加、実施が可能であると考えられる。国際共同治験を実施する上での問題点として、1. 神経心理学的検査の標準化の問題 (cross-cultural differenceをどう克服するか)、2. 神経心理学的検査を実施するにあたりわが国のインフラの整備、3. DICOM非対応のMRI装置で撮影されたMRI画像をどのような形でDICOMフォーマット化しcentralized masked readingを実施するかという点が検討課題であることが明らかとなった。

## 3. 先天性代謝異常疾患における造血幹細胞移植

加藤 俊一  
東海大学医学部小児科

ハーラー病やハンター病を始めとするムコ多糖症、異染色性ロイコジストロフィー、副腎白質ジストロフィーなどのリピドーシスなどに対する根治を期待出来る治療法として骨髄移植などの造血幹細胞移植が施行されている。しかしながら、疾患毎にあるいは症例毎にどの程度の治療効果あるかという点については不明のところも多く、国際的な合意が形成されていない部分も多い。今回、わが国においてこれまでに実施されたムコ多糖症を中心とする先天性代謝異常疾患における骨髄移植の成績を実施施設の代表者による報告により検討した。わが国で特に多いハンター病においては神経症状の改善が十分には見られていないが、全身的な改善は確実に得られており、症例を選びつつ移植の適応とすることが望ましい。今後も定期的な調査と解析により先天性代謝異常疾患に対する造血幹細胞移植の適応と効果について検討を進めていくことが必要である。

## Ⅲ. 分担別報告



厚生科学研究費補助金(特定疾患対策研究事業)  
分担研究報告書

小児・思春期ALDの臨床経過(自然歴)について

分担研究者 鈴木康之 (岐阜大学医学部小児科)  
研究協力者 下澤伸行 (岐阜大学医学部小児科)  
今村 淳 (岐阜大学医学部小児科)

**研究要旨**

本邦における小児型・思春期型副腎白質ジストロフィー15例(骨髄移植例を除きLorenzo油投与例を含む)の臨床経過(自然歴)を明らかにする目的で、各症状の発現時期をKaplan-Meier法で解析した。平均発病年齢は8.5才で、初発症状は視力低下が7例と最も多く、各症状の平均出現月数は性格変化3.5か月、聴力低下4.7か月、知能低下4.8か月、視力低下5.2か月、言語障害7.3か月、歩行障害8.5か月、燕下障害16.8か月、起座不能17.7か月であった。各症状の出現時期をKaplan-Meier法で解析したところ、視力低下は初発症状としては多いが、知能低下が最も急速に進行することが明らかとなった。出現時期に有意差を認めたのは知能低下と臥床、知能低下と燕下障害、歩行障害と臥床であった。

**A. 研究目的**

小児の副腎白質ジストロフィー(ALD)は学童期に中枢神経系の脱髄と副腎機能低下をきたす予後不良のX染色体連鎖劣性遺伝病であるが、治療法は確立されておらず、臨床経過(自然歴)についても詳細な検討は未だなされていない。今年度、我々は本邦における小児型および思春期型ALDの臨床経過(自然歴)を明らかにし、今後予定されている臨床治験の効果判定の基礎資料とする目的で、以下の研究を行った。

**B. 研究方法**

岐阜大学医学部小児科で診断し、各医療施設の主治医の協力で臨床経過が明らかにされている15例の小児型および思春期型ALD(全例Lorenzo油投与例で、骨髄移植例は除外)の発病年齢、各臨床症状の発現時期をKaplan-Meier法にて解析し、統計学的処理を行った。

(倫理面での配慮)

Lorenzo油は米国で治験中の未承認薬であるため、学内医学倫理委員会の審査と厚生省薬務局の承認を経て輸入し、服用を希望した家族に対して文書で同意を得て使用した。今回の調査に当たっては個人名が特定できないよう配慮した。

**C. 研究結果**

15例の発病年齢は平均8.5才(5~13歳)で、全例Lorenzo油を服用していたが、服用開始は発病後3~33か月(平均9.3か月)であった(表1)。

初発症状としては視力低下が7例と最も多く、次いで性格変化3例、知能低下2例、歩行障害2例であった。各症状の発病後の平均出現月数は性格変化3.5か月、聴力低下4.7か月、知能低下4.8か月、視力低下5.2か月、言語障害7.3か月、歩行障害8.5か月、燕下障害16.8か月、起座不能17.7か月であった(表2)。視力低下は初発症状としては最も多いが、年少でも遅れて出現する例も2例あった。

各症状の出現時期をKaplan-Meier法で解析したところ、視力低下は初発症状としては多いが遅くに出現する例もあり、知能低下が最も急速確実に進行することが明らかとなった。Logrank検定により2症状間の出現時期について検討したところ(表3)、明らかな有意差を認めたのは知能低下と臥床(図6)、知能低下と燕下障害(図7)、歩行障害と臥床(図8)であった。視力低下は初発症状は最も多かったが明らかな有意差を認めた症状はなく、臥床・燕下障害と傾向的に差を認めた。

**D. 考察**

今回の検討では小児・思春期ALDを一括して検討したが、11歳以上の思春期ALD3例で特に経過が緩やかな傾向は認められなかった。また全例Lorenzo油を服用していたが、服用開始は発症から平均9.3か月後であり、その時点で性格変化から歩行障害までのいわゆる早期症状は多くの症例で既に認められており、少なくとも小児ALDの早期の自然経過にはあまり影響を与えていないと考えられた。

## E. 結論

小児・思春期ALDの自然歴に近い臨床経過を明らかにすることができた。現在進行中のALDの全国疫学調査および今後予定されている本症に対する骨髄移植・Lovastatinなどの国際共同治験を進めるに当たり、有用な基礎データが得られた。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Suzuki Y, Isogai K, Teramoto T, et al: Bone marrow transplantation for the treatment of X-linked adrenoleukodystrophy. J Inher Metab Dis (in press)
- 2) Imanaka T, Suzuki Y, Osumi T, et al: Characterization of the 70-kDa peroxisomal membrane protein, an ATP binding cassette1 transporter. J Biol Chem 274:11968-11976, 1999
- 3) Suzuki Y, Zhang Z, Shimozawa N, et al: Prenatal diagnosis of peroxisomal D-3-hydroxy-acyl-CoA dehydratase/ D-3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase bifunctional protein deficiency. J Human Genet 44:143-147, 1999
- 4) Zhang Z, Suzuki Y, Shimozawa N, et al: Genomic structure and identification of 11 novel mutations of the PEX6 (peroxisome assembly factor-2) gene in patients with peroxisome biogenesis disorders. Hum Mutat 13:487-496, 1999
- 5) Shimozawa N, Suzuki Y, Zhang Z, et al: Nonsense and temperature-sensitive mutations in PEX13 are the cause of complementation group H of peroxisome biogenesis disorders. Hum Mol Genet 8:1077-1083, 1999
- 6) 鈴木康之、下澤伸行、今村 淳ほか：新しいペルオキシソーム病。脳と神経51:295-302, 1999

### 2. 学会発表

- 1) 磯貝光治、祐川和子、鈴木康之ほか：同種骨髄移植を行ったムコ多糖症I型の2例。第102回日本小児科学会学術集会 1999年4月、東京
- 2) 磯貝光治、鈴木康之、寺本貴英ほか：HLA一致同胞より骨髄移植を行った副腎白質ジストロフィー(ALD)の一例。第208回日本小児科学会東海地方会 1999年8月、名古屋
- 3) 鈴木康之、磯貝光治、寺本貴英ほか：Adrenoleukodystrophyに対する骨髄移植療法。第42回日本先天代謝異常学会 1999年11月、鹿児島
- 4) 祐川和子、戸松俊治、鈴木康之ほか：骨髄移植を行った日本人Hunter病12症例の経過観察。第42回日本先天代謝異常学会 1999年11月、鹿児島
- 5) 下澤伸行、鈴木康之、張 忠義ほか：ペルオキシソーム欠損症における9番目の新たな病因遺伝子の解明。第42回日本先天代謝異常学会 1999年11月、鹿児島

表1 小児・思春期ALD：対象一覧

症例	発症年齢	初発症状	C24	Lorenzo油
			C22	使用期間
1	5	視力低下	1.72	114 か月
2	6	行動異常	2.04	21
3	7	視力低下	1.29	72
4	7	聴力低下	1.71	24
5	7	学業低下	1.78	3
6	8	歩行障害	1.22	13
7	8	視力低下	1.00	60
8	8	行動異常	1.24	17
9	8	多動	2.08	71
10	8	集中力低下	1.27	2
11	9	歩行障害	1.26	9
12	10	視力低下	1.69	55
13	11	視力低下	1.71	8
14	12	視力低下	1.48	48
15	13	視力低下	1.11	52
平均	8.5		1.50	

表2 小児・思春期ALD：主要症状の発現時期

症状	初発症状	症状の平均出現時期(範囲)	
		年齢	月
性格変化	3例	3.5	0~11
聴力低下	1	4.7	0~13
知能低下	2	4.8	0~12
視力低下	7	5.2	0~22
言語障害	1	7.3	0~24
歩行障害	2	8.5	0~32
燕下障害		16.8	8~43
起座不能		17.7	8~43

表3 小児・思春期ALD：症状発現時期の比較

		Kaplan-Meier 法 Logrank 検定 (p値)
視力低下 vs	聴力低下	0.7059
	性格変化	0.2780
	知能低下	0.3269
	言語障害	0.6085
	歩行障害	0.9204
	臥床	0.1628
	燕下障害	0.2123
知能障害 vs	歩行障害	0.1664
	臥床	0.0002
	燕下障害	0.0012
歩行障害 vs	臥床	0.0395
	燕下障害	0.0694
燕下障害 vs	臥床	0.7481

图1 小兒・思春期ALD：視力障害vs聴力障害

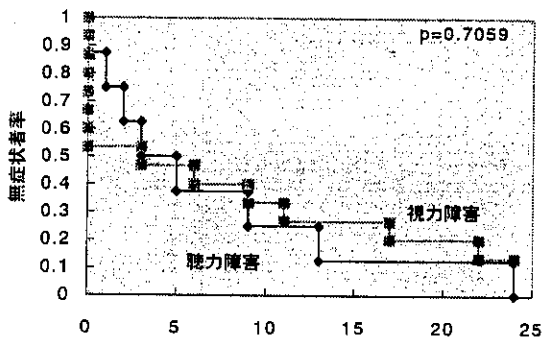


图2 小兒・思春期ALD：視力障害vs知能低下

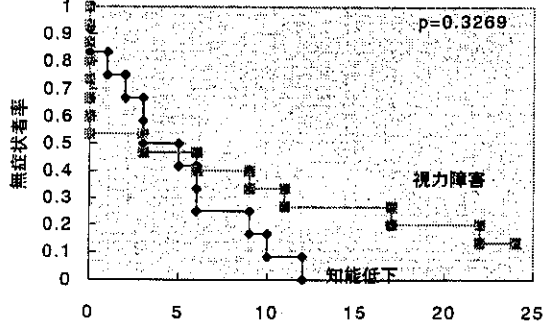


图3 小兒・思春期ALD：視力障害vs歩行障害

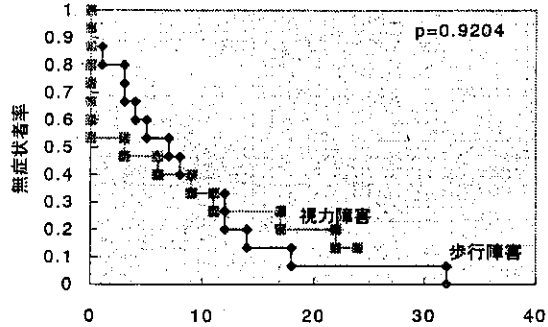


图4 小兒・思春期ALD：視力障害vs臥床

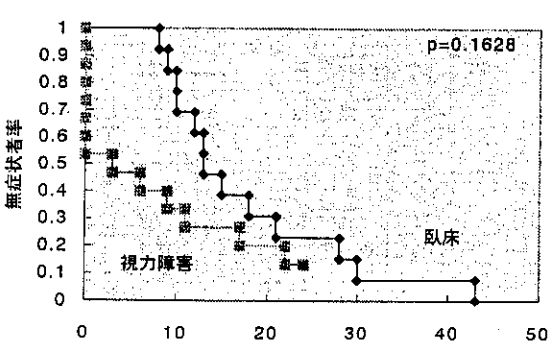


图5 小兒・思春期ALD：知能低下vs歩行障害

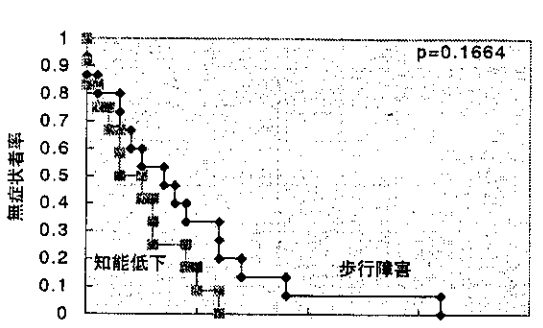


图6 小兒・思春期ALD：知能低下vs臥床

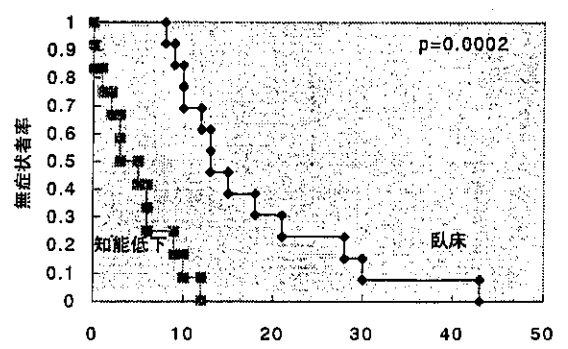


图7 小兒・思春期ALD：知能低下vs嚥下障害

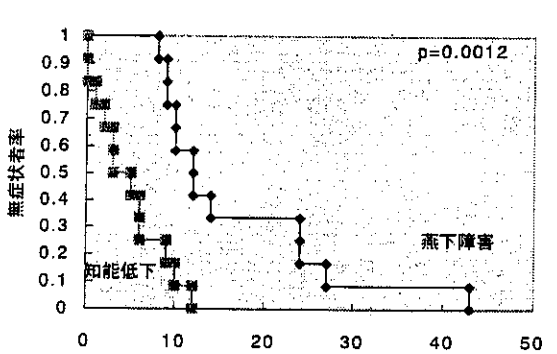


图8 小兒・思春期ALD：歩行障害vs臥床

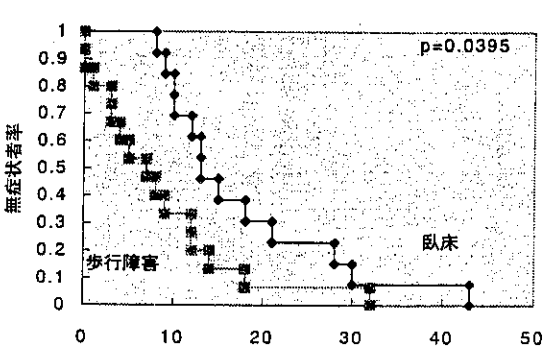


图9 小兒・思春期ALD：歩行障害vs嚥下障害

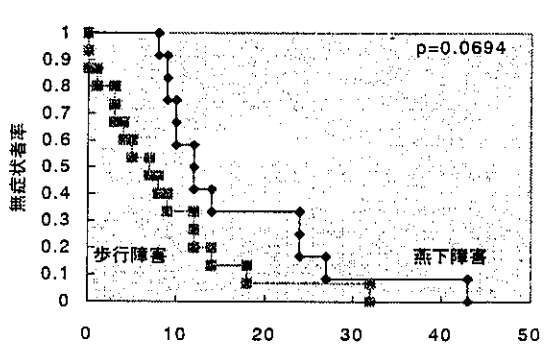
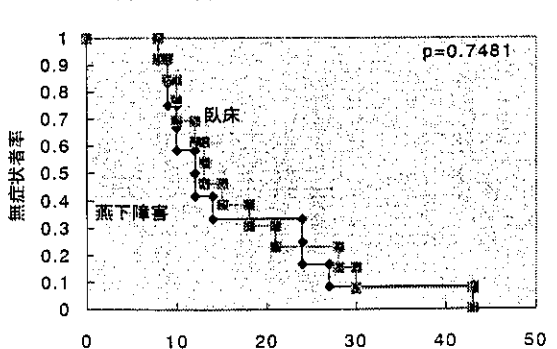


图10 小兒・思春期ALD：臥床vs嚥下障害



# 厚生科学研究費補助金(特定疾患対策研究事業)

## 分担研究報告書

### 副腎白質ジストロフィー蛋白欠損マウスの極長鎖脂肪酸蓄積に対するロバスタチンの効果

分担研究者 山田 猛 九州大学神経内科  
研究協力者 新納 信江、吉良潤一 九州大学神経内科

**研究要旨** 副腎白質ジストロフィー(ALD)患者の培養線維芽細胞や血漿中の極長鎖脂肪酸の蓄積を減少させることが報告されたロバスタチンが、組織中の極長鎖脂肪酸の蓄積を改善するかどうかをモデルマウスを用いて明らかにした。雄のALD蛋白欠損マウスを離乳後(生後3週間)、0.1%ロバスタチンを混ぜた餌により4~8週間飼育した。血中のコレステロール値は、4週間後に48.0 mg/dl(対照65.4)、8週間後に32.3 mg/dl(62.3)と有意に減少した。これに対してC26:0量、C26:0/C22:0比のいずれについても、血漿及び脳脊髄を含めた臓器中で有意な減少を認めなかった。ロバスタチンは少なくともマウスでは組織中の極長鎖脂肪酸の蓄積を改善しなかった。ALD患者でのロバスタチンの有効性については臨床治験が必要である。

#### A. 研究目的

HMG-CoA還元酵素阻害剤であるロバスタチン投与により、伴性遺伝型副腎白質ジストロフィー(ALD)患者の培養線維芽細胞や血漿中の極長鎖脂肪酸の蓄積が減少することが報告され、ロバスタチンがALDの治療薬として注目されている。ロバスタチンの臨床治験に先立つ基礎的データを得るために、本研究ではALD遺伝子ノックアウトマウスにロバスタチンを投与して、中枢神経を含めた組織中の極長鎖脂肪酸の蓄積が改善されるかどうかを明らかにする。

#### B. 研究方法

雄のALD遺伝子ノックアウトマウスを離乳後(生後3週間)、0.01%あるいは0.1%ロバスタチンを混ぜた餌により飼育した。4週間及び8週間後に採血及び臓器を摘出した。血漿中の総コレステロール値を酵素比色法により測定した。血漿、脳、脊髄、肝臓、腎臓の極長鎖脂肪酸量をHPLCにより測定した。各臓器のPMP70の蛋白量をウェスタンブロット法により分析した。

#### C. 研究結果

体重及び血中のコレステロール値は、0.1%ロバスタチン投与では4週間後に体重16 g(非投与22.2)、血中コレステロール値48.0 mg/dl(65.4)、8週間後に体重14.7 g(21.3)、血中コレステロール値32.3 mg/dl(62.3)と有意に減少した。これに対してC26:0量、C26:0/C22:0比のいずれについても、血漿及び脳脊髄を含めた臓器中で有意な減少を認めなかった。各臓器のPMP70の蛋白量についても、ロバスタチン投与による変化はみられなかった。

#### D. 考察

ALD遺伝子ノックアウトマウスにロバスタチンを投与しても、組織中の極長鎖脂肪酸の蓄積は改

善されなかった。ヒト材料での結果と異なりロバスタチンの効果がみられなかった理由として、1)ロバスタチン投与量の不足、2)ロバスタチンの臓器への移行不足、3)少なくともマウスではロバスタチンは極長鎖脂肪酸代謝に影響しないといったことが考えられる。0.1%ロバスタチン経口投与により血中コレステロール値は有意に減少しており、全くの投与量不足とは考えにくい。マウスは血中のエステラーゼ活性がヒトに比較して非常に高いことから、血中のロバスタチンが脂溶性のラクトン型から水溶性の酸型に速やかに代謝されて、臓器への移行が低下することは考えられる。しかしながら、血中コレステロール値を低下させる効果からみて、少なくとも肝臓にはロバスタチンが十分移行していると考えられ、肝臓でも極長鎖脂肪酸の蓄積に変化がなかったことから、マウスではロバスタチンは極長鎖脂肪酸代謝に影響しないことが示唆された。

#### E. 結論

ロバスタチンは少なくともマウスでは組織中の極長鎖脂肪酸の蓄積を改善しなかった。ALD患者でのロバスタチンの有効性については臨床治験が必要である。

#### F. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表

山田 猛他：副腎白質ジストロフィー蛋白欠損マウスの極長鎖脂肪酸蓄積に対するロバスタチンの効果. 第5回日本リポドーシス研究会, 東京, 1999

#### G. 知的所有権の取得状況

なし