

メルファラン使用10例では認めなかった。

7) 生存と死亡; 17例中14例が生存中で、3例が感染症で死亡した。

8) 治療効果; 生存9例における治療効果は、発症前移植の3例は移植後も発症なく経過し、発症後移植の14例中3例で改善または進行停止、5例で進行、6例が評価不能(3例死亡、3例移植後観察期間不十分)であった。

造血幹細胞移植後のMRIスコアの推移をみると、移植時期が初期の症例ほど進行が遅く、進行期の症例ほど移植後もスコアの悪化が著明であった。また、MRIスコアは移植後1年間は悪化する傾向があったが、1年以降には著明な悪化は認められなかった。

PIQの移植後の推移をみると、病初期の症例ほど良好な状態が保たれ、進行期症例では改善が認められなかった。また、PIQとMRIスコアの間には相関が認められた。

#### D. 考察と結論

海外からの報告やわが国における本研究班の前身である辻班の報告と同様に、ALDにおける移植結果を左右する最大の因子は移植時期であった。移植を必要とする症例においてできるだけ早く移植を実施するためには、血縁者内のみならず広く非血縁者間にもドナーを求める努力が必要である。

移植前処置として至適なものはまだ確立されていないが、ブスルファンを含む前処置による中枢神経症状の悪化を回避するために、今後移植前登録によりメルファランやフルダラビンなどを中心とした前処置の検討を行う必要性がある。

#### E. 健康危険情報

該当なし。

#### F. 研究発表

1. **Kato S.** Cord blood transplantation and cord blood banking. *Hematology*. 2005;10 Suppl 1:113-4.
2. Muguruma Y, Yahata T, Miyatake H, Sato T, Uno T, Itoh J, **Kato S**, Ito M, Hotta T, Ando K. Reconstitution of the functional human hematopoietic microenvironment derived from human mesenchymal stem cells in the murine bone marrow compartment. *Blood*. 2005
3. Kanda Y, Sakamaki H, Sao H, Okamoto S, Kodera Y, Tanosaki R, Kasai M, Hiraoka A, Takahashi S, Miyawaki S, Kawase T, Morishima Y, **Kato S**; Effect of conditioning regimen on the outcome of

bone marrow transplantation from an unrelated donor. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005;11:881-9.

4. Suzuki Y, Takemoto Y, Shimozawa N, Imanaka T, **Kato S**, Furuya H, Kaga M, Kato K, Hashimoto N, Onodera O, Tsuji S. Natural history of X-linked adrenoleukodystrophy in Japan. *Brain Dev*. 2005;27:353-7.
5. Yabe H, Yabe M, Hattori K, Inoue H, Matsumoto M, Hamanoue S, Hiroi A, Koike T, **Kato S**. Secondary G-CSF mobilized blood stem cell transplantation without preconditioning in a patient with Gaucher disease: Report of a new approach which resulted in complete reversal of severe skeletal involvement. *Tokai J Exp Clin Med*. 2005;30:77-82
6. Yabe H, Hattori K, Inoue H, Matsumoto M, Hamanoue S, Hiroi A, Koike T, **Kato S**, Shimamura K, Yabe M. Fatal adenovirus infection indistinguishable from thrombotic microangiopathy after allogeneic CD34+ peripheral progenitor cell transplantation. *Tokai J Exp Clin Med*. 2005;30:71-5
7. Nakai K, Kanda Y, Fukuhara S, Sakamaki H, Okamoto S, Kodera Y, Tanosaki R, Takahashi S, Matsushima T, Atsuta Y, Hamajima N, Kasai M, **Kato S**. Value of chemotherapy before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from an HLA-identical sibling donor for myelodysplastic syndrome. *Leukemia*. 2005;19:396-401.
8. Tsuboi K, Kawada H, Toh E, Lee YH, Tsuma M, Nakamura Y, Sato T, Ando K, Mochida J, **Kato S**, Hotta T. Potential and origin of the hematopoietic population in human skeletal muscle. *Leuk Res*. 2005;29:317-24.
9. Kametani Y, **Kato S**, et al. Development of human-human hybridoma from anti-Her-2 peptide producing B cells in the immunized NOG mouse. *Exp Hematol*. 2006, 34: 1240-8
10. Yahata T, **Kato S**, et al. Clonal analysis of thymus-repopulating cells presents direct evidence for self-renewal division of human hematopoietic stem cells. *Blood*, 2006, 108: 2446-54
11. Muguruma Y, **Kato S**, et al. Reconstitution of the functional human hematopoietic microenvironment derived

- from human mesenchymal stem cells in the murine bone marrow compartment. *Blood*, 2006, 107: 1878-87
12. Kobayashi R, Kato S, et al. Outcome in patients with Wiskott-Aldrich syndrome following stem cell transplantation: an analysis of 57 patients in Japan. *British Journal of Haematology*. 2006, 135: 362-6
  13. Yabe H, Kato S, et al. Allogeneic haematopoietic cell transplantation from alternative donors with a conditioning regimen of low-dose irradiation, fludarabine and cyclophosphamide in Fanconi anaemia. *Br J Haematol*. 2006, 134: 208-12
  14. Ando K, Kato S, et al. Direct evidence for ex vivo expansion of human hematopoietic stem cells. *Blood*. 2006, 107: 3371-7
  15. Kato K, Kanda Y, Eto T, Muta T, Gondo H, Taniguchi S, Shibuya T, Utsunomiya A, Kawase T, Kato S, Morishima Y, Kodera Y, Harada M; Japan Marrow Donor Program. Allogeneic bone marrow transplantation from unrelated human T-cell leukemia virus-I-negative donors for adult T-cell leukemia/lymphoma: retrospective analysis of data from the Japan Marrow Donor Program. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007 ;13:90-9.
  16. Morishima Y, Yabe T, Matsuo K, Kashiwase K, Inoko H, Saji H, Yamamoto K, Maruya E, Akatsuka Y, Onizuka M, Sakamaki H, Sao H, Ogawa S, Kato S, Juji T, Sasazuki T, Kodera Y; Japan Marrow Donor Program. Effects of HLA allele and killer immunoglobulin-like receptor ligand matching on clinical outcome in leukemia patients undergoing transplantation with T-cell-replete marrow from an unrelated donor. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007 ;13:315-28.
  17. Ishiguro H, Yasuda Y, Tomita Y, Shinagawa T, Shimizu T, Morimoto T, Hattori K, Matsumoto M, Inoue H, Yabe H, Yabe M, Shinohara O, Kato S. Gonadal shielding to irradiation is effective in protecting testicular growth and function in long-term survivors of bone marrow transplantation during childhood or adolescence. *Bone Marrow Transplant*. 2007 ;39:483-90. .
  18. Ozawa S, Nakaseko C, Nishimura M, Maruta A, Cho R, Ohwada C, Sakamaki H, Sao H, Mori S, Okamoto S, Miyamura K, Kato S, Kawase T, Morishima Y, Kodera Y; Japan Marrow Donor Program. Chronic graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation from an unrelated donor: incidence, risk factors and association with relapse. A report from the Japan Marrow Donor Program. *Br J Haematol*. 2007 ;137:142-51.
  19. Kawase T, Morishima Y, Matsuo K, Kashiwase K, Inoko H, Saji H, Kato S, Juji T, Kodera Y, Sasazuki T, Japan Marrow Donor Program. High-risk HLA allele mismatch combinations responsible for severe acute graft-versus-host disease and implication for its molecular mechanism. *Blood*. 2007 ;110:2235-41.
  20. Masuda H, Kalka C, Takahashi K, Yoshida M, Wada M, Kobori M, Itoh R, Iwaguro H, Eguchi M, Iwami Y, Tanaka R, Nakagawa Y, Sugimoto A, Ninomiya S, Hayashi S, Kato S, Asahara T. Estrogen-mediated endothelial progenitor cell biology and kinetics for physiological postnatal vasculogenesis. *Circ Res*. 2007 ;101: 598-606.
  21. Atsuta Y, Suzuki R, Yoshimi A, Gondo H, Tanaka J, Hiraoka A, Kato K, Tabuchi K, Tsuchida M, Morishima Y, Mitamura M, Kawa K, Kato S, Nagamura T, Takanashi M, Kodera Y. Unification of hematopoietic stem cell transplantation registries in Japan and establishment of the TRUMP system. *Int. J. Hematol*. 2007;86: 269-274.
  22. Nakamura Y, Yahata T, Muguruma Y, Uno T, Sato T, Matsuzawa H, Kato S, Shirasugi Y, Hotta T, Ando K. Angiopoietin-1 supports induction of hematopoietic activity in human CD34-bone marrow cells. *Exp Hematol*. 2007 ;35:1872-83
  23. Yabe M, Ishiguro H, Yasuda Y, Takakura I, Matsuda S, Shimamura K, Kato S, Yabe H. Fatal giant cell myocarditis after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2008 ;41:93-4.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

運動失調症に関する調査研究班

国内の副腎白質ジストロフィー症に対する造血細胞移植成績

分担研究者 加藤剛二 名古屋第一赤十字病院 小児血液腫瘍科

分担研究者 加藤俊一 東海大学医学部 基盤診療学系 再生医療科学

研究協力者 矢部普正 東海大学医学部 基盤診療学系 再生医療科学

研究要旨：国内では1988年から2005年までに47例の副腎白質ジストロフィー症に対し50回の造血幹細胞移植がなされ、初回移植におけるドナー別症例数は血縁者間24例（骨髄移植23例、臍帯血移植1例）、非血縁者間23例（骨髄移植12例、臍帯血移植11例）であった。粗生存率および生着生存率は骨髄移植においてそれぞれ62.1%、47.7%であり、臍帯血移植においてはそれぞれ58.3%、33.3%であり、今後は移植成績向上のためにとりわけ臍帯血移植における成績向上のための検討が重要である。

A. 研究目的

小児期に発症し進行性の神経症状を呈する難治性の先天性代謝異常症である副腎白質ジストロフィー症（以下ALD）に対する造血細胞移植成績を検討し、今後の方針につき検討した。

B. 研究方法

1. 症例：ALDに対する移植成績は日本小児血液学会造血細胞移植委員会に集積されたデータを基に初回移植として1988年から2005年までに実施された47症例につき解析した。

2. ドナー及び移植細胞の種別：血縁者間24例（同胞間骨髄移植20例、母子間または父子間骨髄移植3例、同胞間臍帯血移植1例）、非血縁者間23例（骨髄移植12例、臍帯血移植11例）であった。

3. 診断から移植までの期間  
非血縁者間骨髄移植においては血縁者間骨髄移植及び非血縁者間臍帯血移植と比較し

て診断から移植までの期間がそれぞれ有意に長かった。

4. 倫理面：本研究においては移植データの集積に際し匿名化されており、倫理面での問題はないと考えられる。

C. 研究結果（図1、表1）

1. 生着：骨髄移植と臍帯血移植との比較では後者において有意に好中球の回復が遅かった（ $p=0.025$ ）。

2. 生存及び死亡：HLA一致血縁者間骨髄移植では17例中15例が生着し、14例が生存、12例が生着生存であった。HLA同胞以外の血縁者間骨髄移植では6例に対して移植がなされ、4例で生着し、6例が生存、4例が生着生存であった。非血縁者間骨髄移植では12例中11例で生着し、9例が生存、8例が生着生存であった。非血縁者間臍帯血移植では11例に対して移植がなされ、6例で生着、6例生存、3例

が生着生存であった。

D. 考察

副腎白質ジストロフィー症に対して造血細胞移植による臨床的効果が得られるためには1) 発症後早期に実施する事、2) 生着を得る事、及び3) 中枢神経系に対する副作用を少なくする事が重要である。孤発例では診断までに長期間を要することも多く、その間に症状が進行して移植の至適時期を逸する事も希でない。また血縁者にHLA 適合者が得られない場合は非血縁者間骨髄移植を実施しているが登録から移植まで時間を要するため多くの症例でこの間に症状の進行がみられている。このため今後は臍帯血移植の成績向上が望まれる。

E. 結論

今後は国内での前方視的臨床研究により最良の方法を見出す事が重要と考える。

F. 研究発表

表 1. 前処置別移植成績

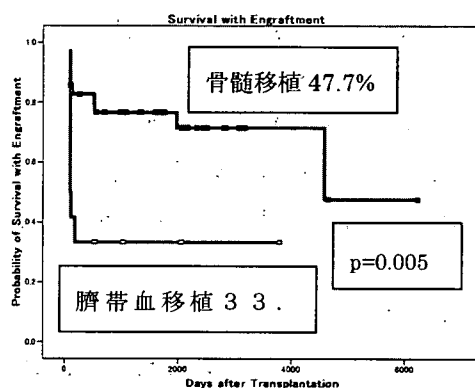
	Preconditioning	No. of Pts	Engraftment	Alive	Alive with Engraftment
HLA 一致同胞間骨髄移植	BU, CY, ±ATG/TEPA	12	11	10	9
	L-PAM, TAI, ATG	4	4	3	3
	CY, TLI	1	0	1	0
HLA 一致同胞以外の血縁者間骨髄移植	L-PAM, ATG, TAI	4	3	4	3
	BU, CY, ATG ± TAI	1	0	1	0
	FLU, L-PAM, ATG, TBI	1	1	1	1
非血縁者間骨髄移植	BU, CY, ATG, +/-TLI	6	6	4	4
	CY, TBI/TLI, +/-ATG	2	2	1	1
	L-PAM, TAI/TBI, ATG, +/-Flu	3	3	3	3
	Unknown	1	0	1	0
非血縁者間臍帯血移植	BU, CY, ATG±TEPA	3	2	1	0
	BU, CY, FLU	2	2	2	2
	CY, ATG, TBI/TAI,	2	0	0	0
	L-PAM, ATG, TAI/TLI, ±FLU	4	2	3	1
HLA 一致同胞間臍帯血移植	BU, CY, ATG	1	1	1	1

1. 学会発表

Koji Kato, Yasuyuki Suzuki, Hiromasa Yabe, Shunichi Kato, Allogeneic Stem Cell Transplantation for Children with Adrenoleukodystrophy in Japan. International Symposium of Lysosomal Storage Diseases. 11月2007、東京

G. 知的財産権の出願・登録状況なし

図 1. 移植細胞別生着生存率



## 副腎白質ジストロフィーの早期診断治療と家族のメンタルヘルス

分担研究者 鈴木康之（岐阜大学医学部医学教育開発研究センター）

研究協力者 下澤伸行（岐阜大学生命科学総合研究支援センター）

倉坪和泉（岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学）

### 研究要旨

副腎白質ジストロフィーの早期診断治療体制の整備と家族のケアを目的として3年間の研究を行った。初年度（平成 17 年度）は ALD 周知のため、本研究班で編集した ALD ガイドブックを基にしたホームページの作成、ALD 早期発見のためのアンケート調査、極長鎖脂肪酸分析による診断スクリーニングとタンパク・遺伝子解析による確定診断システムの構築を進めた。平成 18 年度は診断システムの確立をめざすとともに、新規治療法開発の基礎的検討を行った。平成 19 年度は両親を対象として、アンケート調査および各種心理学的検査を実施して、心理学的問題点を明らかにした。

### A. 研究目的

副腎白質ジストロフィーは中枢神経の脱髄と副腎不全、極長鎖脂肪酸の蓄積を特徴とする X 連鎖劣性遺伝病である。小児型では急速な発病と退行を特徴とし、家族とくに両親は様々な困難に直面する。正確な診断を求めて医療機関を転々とし、困難な治療方法に関して選択を迫られ、神経症状の進行に伴い介護負担が増加し、生活や仕事に大きな影響があると考えられる。これらのことから、早期診断・早期治療体制の整備が急務である。また両親の精神・心理的負担は相当なものと推測される。研究者らは副腎白質ジストロフィーの周知のためにホームページなどの情報提供、早期診断システム構築、新規治療薬の基礎的検討、両親のメンタルヘルスについて研究を行った。

### B. 研究対象と方法

- 1) ホームページ：平成 16 年度に作成した ALD ガイドブックの情報・記載事項を基に作成した。
- 2) ALD の初期症状に関する調査：ALD 親の会の協力を仰ぎ、アンケート調査を行った。
- 3) 早期診断システムの構築：極長鎖脂肪酸分析、蛍光抗体染色、イムノプロット、相補性解析、遺伝子解析による診断システムを検討した。
- 4) 新規治療薬の検討：低分子化合物を各種疾患の培養細胞に添加し、代謝活性の回復による候補薬のスクリーニングを行った。
- 5) メンタルヘルス：両親（父親 16 名、平均 48.2 歳、母親 21 名、平均 45.1 歳）に対して、BDI-2（鬱状態の調査票）、GHQ60（心理的・肉体的ストレスの調査票）、STAI（不安状態の調査票）などの心理学的検査を実施した。

### C. 研究結果

- 1) ホームページ：下記のホームページを運動失調班ホームページにアップした。

**ALD 副腎白質ジストロフィーのページ**  
Adrenoleukodystrophy

厚生労働省難治性疾患克服研究事業：難治性疾患に関する調査及び治療研究に関する研究費

このページは ALD に関する最新の情報・最新知見・最新研究の進展を広く伝えることを目的として、このページが ALD の早期発見・早期診断・早期治療に役立つことを目指しています。

**I. 副腎白質ジストロフィーとは？**

A. 副腎白質ジストロフィーとはどのような病気ですか？	G. どのような病状の経過を辿りますか？
B. この病気の発症年齢はどのくらいですか？	H. この病気がどのようにして診断されますか？
C. この病気の症状はどのようなものですか？	I. この病気がどのような治療法がありますか？
D. 病名とを混同し、似た病名について教えてください。	J. 診断された場合の今後の対応はどのようなものがありますか？
E. この病気を発症するのでしょうか？	K. 家族の遺伝的リスクはどのくらいありますか？
F. この病気を発症するのでしょうか？	

**II. 副腎白質ジストロフィーの研究の現状と研究班の取組**

A. ALD の研究	E. ALD の治療薬の研究
B. ALD の早期発見・早期診断	F. ALD の早期発見・早期診断
C. ALD の治療薬	G. ALD の治療薬の研究
D. ALD の治療薬に関するガイドラインの作成	H. ALD に関するその他の取組

**III. 副腎白質ジストロフィーに関するガイドライン(案)**

A. 診断の指針  
B. 治療の指針

**IV. その他**

お問い合わせ  
ホームページ  
ALD の研究センター  
お問い合わせ  
お問い合わせ

### 学童発症の学習障害やAD/HDはALDを疑ってください

症例) 7歳男児  
幼稚園までは健康で順調に成長していた。小学校1年生になって、落ち着きがなくなり、授業についていけなくなった。小児科医に相談したところ、AD/HDでしようと言われ、様子を見ていたが、半年後、急に痙攣を起こして入院した。頭部MRIで脱髄所見を認め、極長鎖脂肪酸分析で診断された。

コメント)半年前に診断されていたら、骨髄移植が間に合ったかもしれません。

臨床心理、心身症担当の先生へのお問い合わせ

## 2) ALDの初期症状に関する調査

ALD親の会メンバー25家族(小児型)の協力を仰ぎ、初期症状に関する無記名アンケート調査を行った。

### 最初に気付いた症状(複数回答)

- よく転ぶようになった: 11名
- 勉強ができなくなった: 10名
- 視力が落ちた: 10名
- 不器用になった: 7名
- 性格が変わった: 4名
- 物忘れが多くなった: 3名
- 動作がにぶくなった: 3名
- 対人関係がうまくいかなくなった: 2名
- 疲れやすくなった: 2名
- てんかん発作を起こした: 2名
- 聴力低下: 1名

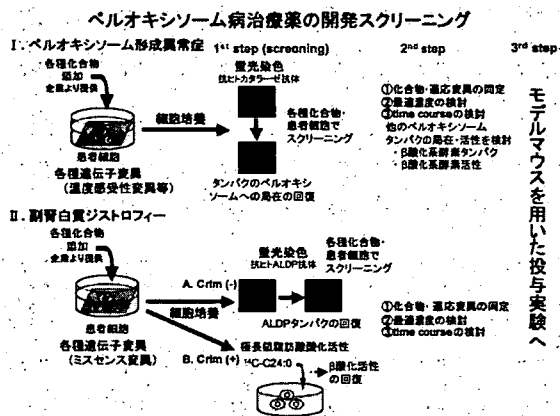
## 3) 早期診断システムの構築

まず GCMS による血清極長鎖脂肪酸の測定を行い、蓄積が認められた症例に対しては、ALDP 遺伝子の 10 個の exon を splicing 領域も含めて direct sequence 法にて塩基配列を決定、培養細胞の蛍光抗体染色やイムノブロットを行った。

これまでに ALD 100 例以上、Zellweger 症候群 33 例、新生児型 ALD 2 例、Acyl-CoA oxidase 欠損症 3 例、D-bifunctional protein 欠損症 7 例診断し、大多数の症例においてその遺伝子変異部位を同定した。

## 4) 新規治療薬の開発

ペルオキシソーム欠損症の新規治療薬開発をめざし、20 数種類の化合物について一次スクリーニングを行った。4 種類の温度感受性患者細胞に投与した結果、複数の化合物においてペルオキシソームタンパクの局在の回復を認め、現在、二次スクリーニングを進めている。



## 5) メンタルヘルス

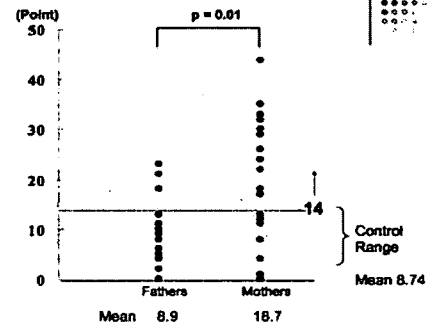
小児大脳型 ALD 患者の両親は、身体・精神疲労、疾病、人間関係の変化、職業・経済的問題、転居など、多くの問題を抱えていること、介護福祉制度の利用が低い実態が明らかとなった。

BDI-2 で母親の 58%は鬱傾向を示し、32%は重度と判定された。その他の心理検査でも高い異常率を示した。鬱状態の強い母親は発病後の経過年数が少なく、年齢も若い傾向にあり、発病後の環境の激変に未だ適応できないことが伺われた。

### 両親の健康状態・生活状態

Health status after the onset		
Physical tiredness	3	9
Mental tiredness	9	15
Illness	2	7
Mean subtotal score (±SD)	0.88±0.34	1.48±0.51
Social status after the onset		
Difficulties in family relation	4	13
Change or loss of job	5	9
Financial problems	6	9
Moving house	0	3
Mean subtotal score (±SD)	0.94±0.25	1.70±0.47
Psychological Counseling		
Received	2	4
Seeking	0	5

### BDI-2



### 鬱状態の弱い群と強い群の比較(母親)

	正常～軽度鬱群 < 19 (n=10)	中～高度鬱群 > 20 (n=9)	P value
BDI score			
Mean age of mothers	48.0	41.9	0.06
Mean age of patients	19.8	13.3	0.004
Years after the onset	11.6	5.1	0.005
State anxiety score	43.8	63.0	0.005

## D. 考察および結論

副腎白質ジストロフィーの早期診断を促進するための情報収集を行い、情報提供体制を構築した。新規治療薬の開発に向けて、基礎的検討を行った。小児大脳型患者の両親、特に母親の心理状態は他疾患と比較しても深刻な状態にあり、心理サポートに加え、介護・在宅看護など人的サポートの早急な充実が必要と思われた。

## E. 健康危険情報

なし

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Hashimoto K, Kato Z, Nagase T, Shimozawa N, Kuwata K, Omoya K, Li A, Matsukuma E, Yamamoto Y, Ohnishi H, Tochio H, Shirakawa M, Suzuki Y, Wanders RJA, Kondo N. Molecular Mechanism of a Temperature-Sensitive Phenotype in Peroxisomal Biogenesis Disorder. *Pediatr Res* 58(2): 263-9, 2005 .
- 2) Shimozawa N, Nagase T, Takemoto Y, Funato M, Kondo N, Suzuki Y. Molecular and Neurological Findings of Peroxisome Biogenesis Disorders. *Child Neurol* 20(4): 326-9, 2005
- 3) Funato M, Shimozawa N, Nagase T, Takemoto Y, Suzuki Y, Imamura Y, Matsumoto T, Tsukamoto T, Kojidani T, Osumi T, Fukao T, Kondo N. Aberrant peroxisome morphology in peroxisomal beta-oxidation enzyme deficiencies. *Brain & Development* 28 (5); 287-292, 2006
- 4) Izumi Kuratsubo, Yasuyuki Suzuki, Nobuyuki Shimozawa, Naomi Kondo. Parents of Childhood X-linked Adrenoleukodystrophy: High Risk for Depression and Neurosis. *Brain & Development* (in press)
- 5) 鈴木康之: adrenoleukodystrophy (ALD). 小児科学第3版 医学書院 東京 (in press)

### 2. 学会発表

- 1) 長瀬朋子、下澤伸行、鈴木康之、近藤直実. 神経幹細胞からの分化過程におけるペルオキシソームマトリックスタンパクの import に関する検討. 第47回日本小児神経学会総会、熊本、2005
- 2) 長瀬朋子、竹本靖彦、鈴木康之、松本 正、近藤直実、下澤伸行. 遺伝性ペルオキシソーム病の出生前診断. 第50回日本人類遺伝学会、倉敷、200548 回日本先天代謝異常学会、熊本、2005
- 3) 大竹 明、星野正也、中野裕史、下澤伸行、鈴木康之、佐々木望. 突然死を来したペルオキシソーム二頭酵素欠損症の一男児例. 第48回日本先天代謝異常学会、熊本、2005
- 4) Suzuki Y, Shimozawa N: Early stage of childhood X-linked adrenoleukodystrophy: a questionnaire survey. 10<sup>th</sup> International Congress of Inborn Error of Metabolism. 2006.9.12-16, Makuhari
- 5) 倉坪和泉、鈴木康之、下澤伸行、近藤直実. 副腎白質ジストロフィー小児型の両親における精神心理学的検討. 第49回日本先天代謝異常学会、2007.11.15-17, 山形

## G. 知的所有権の取得状況

なし