

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究年度終了報告書

ALD の遺伝子表現型連関

分担研究者：辻 省次（東京大学神経内科 教授）

研究要旨

副腎白質ジストロフィー(ALD)は、*ABCD1* を原因遺伝子とし、多彩な表現型を認めるが、遺伝子表現型連関は明らかではない。表現型修飾因子同定のため、ペルオキシソームで機能する遺伝子群を表現型修飾因子の候補遺伝子と考え、Exome 解析を行った。コントロール 369 例での解析が終了し、今後 ALD 症例の解析も行う予定。

分担研究者：

- ・松川 敬志 東京大学神経内科 大学院生
- ・三井 純 東京大学神経内科 特任助教
- ・石浦 浩之 東京大学神経内科 助教
- ・Budrul Ahsan 東京大学神経内科
特任研究員
- ・吉村 淳 東京大学大学院新領域創成科学
研究科 特任助教
- ・土井 晃一郎 東京大学大学院新領域創
成科学研究科・特任講師
- ・後藤 順 東京大学神経内科 准教授
- ・鈴木 康之 岐阜大学医学教育開発センター
教授
- ・下澤 伸行 岐阜大学生命科学総合研究支援
センター 教授
- ・小野寺 理 新潟大学脳研究所生命科学
リソース研究センター 教授
- ・西澤 正豊新潟大学脳研究所神経内科 教授
- ・森下 真一 東京大学大学院新領域創成科学
研究科・教授

A . 研究目的

ALD は多彩な臨床病型を呈するが、遺伝子表現型連関は明らかではない。予後不良な大脳型 ALD

に対しては、早期の造血幹細胞移植が有効である可能性があり、大脳型を発症しやすい背景因子を同定すれば、臨床上有用である。多彩な臨床病型を規定する遺伝的修飾因子の探索を行うことが目的である。

B . 研究方法

ABCD1 の発現産物である

adrenoleukodystrophy protein (ALDP)は、ペルオキシソームで機能することから、他のペルオキシソームで機能する遺伝子群を、臨床病型を規定する修飾因子の候補遺伝子と考え、これらの候補遺伝子内の variants について、表現型毎の出現頻度に有意な差のある場合、修飾因子としての可能性が指示されると考え、表現型との関連を検討した。

対象者のエキソーム解析を行い、候補遺伝子内の variants を選択。新規 variants については直接塩基配列法で確認を行った。

対象者は、ALD 患者 67 例（小児大脳型 13 例、思春期大脳型 6 例、成人大脳型 10 例、大脳型への移行例 12 例、小脳脳幹型 3 例、AMN19 例、Addison 病 1 例、未発症 2 例）、日本人コントロール 369 例とした。

(倫理面への配慮)

ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に従い,所属機関の研究倫理審査委員会の承認を得て実施をした。検体は全て書面による同意を得ており,匿名化の上,解析された。

C . 研究結果

コントロール 369 例の解析が完了。

ペルオキシソームで機能する遺伝子群で検出された variants の中で, 既知の病因変異, Nonsense, frameshift, splice sites

mutations, 新規 non-synonymous variants

(SNV)を有する検体は,コントロール 369 例中, 194 例(52.5%)であった。

新規 SNV の中で,Polyphen-2, SIFT, Mutation Taster, LRT, PhyloP の 5 つの SNV 機能予想アルゴリズムの合計点が 4 点以上(5 点が最も機能変化が大きい)の SNV (deleterious SNV)に絞った場合は, コントロール 369 例中, 133 例(36.0%)が有していた。

D . 考察

ペルオキシソームで機能する遺伝子群において, アミノ酸置換を伴う新規の non-synonymous variants は, 多数同定され, coding region の non-synonymous variants は未知のものが依然として存在すると考えられ, 網羅的な塩基配列解析は重要と考える。

E . 結論

今後 ALD 症例における解析も進め,検出された variants における ALD の各表現型及び Control における頻度の比較 (関連解析)を行う予定である。併せて, ALD 症例 DNA 検体のさらなる集積を行う。

F . 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G . 知的財産権の出願・登録状況

なし