

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究年度終了報告書

ペルオキシソーム病&ALD の診断調査に基づく診断指針の作成

分担研究者：下澤 伸行（岐阜大学生命科学総合研究支援センター）

研究要旨

ペルオキシソーム病&ALD 患者の診断調査研究については平成 26 年 1 月から 12 月までの間に、Zellweger 症候群 2 例、副腎白質ジストロフィー(ALD) のうち、小児大脳型 10 例、成人大脳型 4 例、AMN 3 例、小脳脳幹型 1 例、アジソン病 1 例、女性保因者 17 例、発症前患者 3 例を研究者が確立したペルオキシソーム病診断システムにて診断し、患者の調査研究を行った。さらにこれらの患者情報に最新の知見も取り入れることにより、ペルオキシソーム病を副腎白質ジストロフィー、ペルオキシソーム形成異常症、ペルオキシソーム酸化系酵素欠損症、レフサム病、プラスマローゲン合成系酵素欠損症、原発性高シュウ酸尿症型、アカタラセミアの 7 つに分けて、それぞれの診断指針を作成した。いずれも希少疾患であり、作成した診断指針を広く周知させるとともに、診断システムをさらに充実させ、追跡調査も行いながら患者の自然歴、治療効果、長期予後、重症度を評価し、難病克服に繋げている。

研究協力者

高島茂雄・岐阜大学ゲノム研究分野・助教

本田綾子・岐阜大学ゲノム研究分野・

研究補佐員

梶原尚美・岐阜大学ゲノム研究分野・

技術補佐員

豊吉佳代子・岐阜大学ゲノム研究分野・

技術補佐員

大場亜希子・岐阜大学ゲノム研究分野・

技術補佐員

A．研究目的

稀少難病であるペルオキシソーム病を国内に周知し、診断システムを確立して早期診断、早期介入に繋げるとともに、診断基準・ガイドラインを作成する。

B．研究方法

1. ペルオキシソーム病診断システムの確立：  
ガスクロマトグラフィー質量分析計（GC/MS）および液体クロマトグラフィータンデム質量分析計(LC/MS/MS)を用いて患者血液よりペルオキシソーム代謝産物を測定し、細胞、タンパク、遺伝子レベルでの解析

にて、迅速に確定診断を行い、調査研究に繋げる。

2. ペルオキシソーム病患者の重症度分類のための診断受託解析：

ALD では ABCD1 遺伝子異常による機能不全に炎症性脱髄性変化をきたすことにより、重症の大脳型を発症すると考えられている。診断基準・ガイドライン作成のためには、エビデンスに基づく重症度分類は重要であり、そのために必要な検査の受託解析を行う。

3. ペルオキシソーム病&ALD の診断基準・ガイドラインの作成

今年度は 1、2 による診断患者情報に最新の知見も加えて、研究班内の分担研究者と協力して、副腎白質ジストロフィー、ペルオキシソーム形成異常症、ペルオキシソーム酸化系酵素欠損症、レフサム病、プラスマローゲン合成系酵素欠損症、原発性高シュウ酸尿症型、アカタラセミアの 7 つの診断基準を作成した。

（倫理面への配慮）

学内倫理委員会の承認のもとに調査研究を進めている。

## C . 研究結果

### 1. ペルオキシソーム病患者診断の成果 :

平成 26 年 1 月から 12 月までの国内ペルオキシソーム病患者診断実績として、Zellweger 症候群 2 例、副腎白質ジストロフィー(ALD) のうち、小児大脳型 10 例、成人大脳型 4 例、AMN 3 例、小脳脳幹型 1 例、アジソン病 1 例、女性保因者 17 例、発症前患者 3 例を診断し、適切な診療情報を提供して早期治療から調査研究に繋げた。

### 2. ペルオキシソーム病患者の重症度分類のための診断受託解析 :

1.の診断システムにより診断した ALD 患者を調査情報に応じて重症度分類し、重症度診断を検討するために血清・血漿の受託解析を行い、現在、その解析結果を検討している。

### 3. ペルオキシソーム病&ALD の診断基準・ガイドラインの作成

ALD およびペルオキシソーム病 6 疾患群の診断基準の作成を行った。さらに ALD の指定難病テキストの作成、市民フォーラムにて診断ガイドラインの概説ならびに ALD、ペルオキシソーム病の難病情報センターホームページ更新を行った。またペルオキシソーム病に関する総説の執筆や学会シンポジウムの発表等を通じて、国内医療関係者への啓蒙も行っている。

## D . 考察

本分担研究の成果として、国内外のペルオキシソーム病患者の診断率の向上、早期診断の取組みについては、全国医療機関より多くの診断依頼を受けて達成している。さらに医療保健行政への貢献や啓蒙活動については、小児慢性特定疾患の診断基準、指定難病テキストの作成や難病情報センターホームページの更新、総説の執筆や学会教育講演、シンポジウムの発表等により達成している。また患者会 (NPO 法人 ALD の未来を考える会) と協力した難病克服への取組みについては、勉強会や情報交換から岐阜大学小児科外来でのセカンドオピニオン、遺伝カウンセリン

グに繋げている。

## E . 結論

国内唯一のペルオキシソーム病の総合診断施設として、国内のペルオキシソーム病患者を診断して最新の医療情報を提供するとともに、早期治療が不可欠な大脳型 ALD に対しては出来るだけ迅速な診断を可能にして早期移植に繋げている。これらの診断患者情報をもとに ALD およびペルオキシソーム病 6 疾患群の計 7 つの診断基準を研究班内の分担研究者と協力して作成した。

## F . 研究発表

### 1. 論文発表

1) Isogawa M, Yoshida S, Shimoizawa N. Evaluation of fourier transform infrared spectroscopy for diagnosis of peroxisomal diseases with abnormal very-long-chain fatty acid metabolism. Am J Analytical Chemistry 5; 359-366, 2014.

2) Ohkuma Y, Hayashi T, Yoshimine S et al: Retinal Ganglion Cell Loss in X-linked Adrenoleukodystrophy with an ABCD1 Mutation (Gly266Arg). Neuro-Ophthalmology 38(6): 331-335, 2014.

3) 下澤伸行. ペルオキシソーム病 : 別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ No28 神経症候群 (第 2 版) , 東京 : 日本臨床社 ; 2014 年 : 728-736.

4) 下澤伸行. ペルオキシソーム病. 別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ No31 神経症候群 (第 2 版) , 東京 : 日本臨床社 ; 2014 年 : 229-236.

5) 下澤伸行. ペルオキシソーム病 (副腎白質ジストロフィー、ペルオキシソーム形成異常症) , 小児科診療 2014 年 ; 77 巻増刊号 小児の治療指針 : 548-551

### 2. 学会発表

1) 下澤伸行. ペルオキシソーム病のアップデート～基礎と臨床の融合 教育講演 第 56 回日本小児神経学会、浜松、2014

年 5 月

- 2) 下澤伸行 副腎白質ジストロフィー シンポジウム「見逃してはならない治療法のある、あるいは今後期待できる小児神経疾患：診断と治療の最前線」第 56 回 日本小児神経学会、浜松、2014 年 5 月

G . 知的財産権の出願・登録状況

特になし