

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

ペルオキシソーム病診断実績と副腎白質ジストロフィーガイドラインの作成

分担研究者： 横山 和明 （帝京大学薬学部）

研究要旨： ALD ガイドライン作成のために、日本造血細胞移植学会の2名のALD国内移植エキスパートを研究協力者に加えた作成委員会を構築した。今年度はロレンツォオイルのクリニカルクエスチョンを設定し、システマティックレビューから推奨文の作成を行い、次年度の造血幹細胞移植の推奨文を併せたガイドラインの作成、発刊に繋げていく。ペルオキシソーム病の病因物質の解析については、組織レベルでの解析系の構築が完了し、新規異常脂質の構造解析を行うことができた。

研究協力者氏名

所属機関名及び所属機関における職名
濱弘太郎・帝京大学薬学部・講師
藤原優子・帝京大学薬学部・助教

A．研究目的

稀少難病であるALD&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. ALD ガイドラインの作成

日本造血細胞移植学会の2名の国内ALDの移植エキスパートを研究協力者に加えて、執筆・編集委員4名、システマティックレビュー委員3名、担当委員8名からなるALDガイドライン作成委員会を構成し、作業を分担した。

（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。

2. ペルオキシソーム病の病因物質の解析：

患者血液および病因遺伝子 ABCD1 ノックアウトマウス脳の脂質を抽出し、液体クロマトグラフィー質量分析計(LC/MS/MS)を用いて、極長鎖脂肪酸含有脂質ならびに疾患で増減する脂質分子を網羅的定量解析により検出し、有意差のあるものについて構造解析を行った。

C．研究結果

1. ALD ガイドラインの作成

ガイドラインの記載項目は以下の構成とする。

概要 a.定義 b.疫学 c.病因・病態 d.症状
e.治療 f.予後

診断基準

造血細胞移植ガイドライン

発症前診断の推奨とフォローアップ指針

トピックス

a. 遺伝子治療

b. マスクリーニング

CQ と推奨文

a. ロレンツォオイル

b. 造血細胞移植

また作成にあたり昨年度、本研究班で作成した

難病テキスト、診断の手引きに加え、日本造血

細胞移植学会のガイドライン等を参考とする。

a.ロレンツォオイルの CQ と推奨文作成は執筆

・編集委員2名、担当委員2名により、以下の

手順で進めた。

CQ の設定：副腎白質ジストロフィーにロレ

ンツォオイル投与は推奨されるか？

文献検索：176 編を一次対象

#1 adrenoleukodystrophy and lorenzo's oil: 101

#2 adrenoleukodystrophy and erucic;; 115

#3 #1 or #2: 123

#4 ロレンツォ/AL: 2

#5 Erucic acids/TH or エルカ酸/AL: 56

#6 #4 or #5: 58

#7 #3 or #6: 176

さらに委員間で検討して44報に絞り込む

アウトカムの設定：6項目

O1: 生命予後 益 9点

O2: IQを含めた神経学的予後 益 9点

- O3: MRI Loes score 益 9点
O4: 血中極長鎖脂肪酸レベルの低下 益 6点
O5: 副腎機能 益 6点
O6: 血小板数減少 害 6点

複数の論文を抽出して掲載されている全ての症例について全員が各アウトカムを評価し、記載方法を共有後、44 論文を分担、評価、コメントを作成する

論文症例の評価を集計表に統合する

それをもとに推奨文(案)を作成する:

「ロレンツォオイルの投与はいずれの病型の副腎白質ジストロフィー患者に対しても積極的に推奨されない」

各アウトカムに対するコメント:

- ・いずれの病型を示す副腎白質ジストロフィー男性患者のほとんどで、血中極長鎖脂肪酸量の低下を認める。また女性保因者においても低下を認める。
- ・生命予後は観察期間より評価できない。
- ・MRI を併せた神経学的予後では、小児、思春期、成人脳型、AMN、発症前、女性保因者いずれにおいても、改善はみられない。
- ・男女併せて4割に血小板の減少を認める(正常範囲内での減少も含む)。但し、明らかな出血傾向を認める症例の記載はない。
- ・副腎機能については、発症前、アジソン型、AMN の男性患者 19 例中 6 例に副腎機能の低下を認める。但し、血中コルチゾール値が正常の AMN 男性患者全例(7例)に、血中 ACTH が高値から低下した報告もある(低エビデンス)。

以上の作業を SR 委員に提示して評価

最終案の作成(エビデンスレベル、推奨度)

次年度は b. 造血細胞移植 CQ と推奨文作成を進める。

2. ペルオキシソーム病の病因物質の解析:

ABCD1 遺伝子ノックアウトマウス脳の脂質分析により、増加する極長鎖脂肪酸含有リン脂質数十分子種を見いだした。量的に可能なものについて構造解析を行い、極長鎖脂肪酸はグリセロール 1 位に多いことを見いだした。患者血液については、超微量なためマウス脳ほどの分子種の検出には至っておらず、測定条件の樹立に向けて検討中である。

D. 考察

班会議の中で希少疾患に対するガイドライン作成に対しての問題点が提示された。その中で、

本ガイドライン作成にあたっては、文献によるエビデンスと国内エキスパートオピニオンも考慮して進める。設定したクリニカルクエスチョンに対しては、文献レビューに基づき全ての症例を検討した上で、アウトカムを評価し、推奨文の作成を進める。ペルオキシソーム病の病因物質の解析については、組織レベルでの解析系の構築が完了し、新規異常脂質の構造解析を行うことができた。

E. 結論

副腎白質ジストロフィーのガイドラインの作成に関しては希少疾患の特異性も考慮した上での作成を目指している。

F. 研究発表

1. 論文発表

投稿準備中

2. 学会発表

第 57 回日本脂質生化学研究会、多段階 MRM モードを用いた ABCD1 ノックアウトマウスの脳の脂質解析、濱弘太郎・横山和明・他、5/28、東京：脂質生化学研究、57、P144-145 (2015)

第 57 回日本脂質生化学研究会、糖脂質解析の為の MS 測定条件の最適化の検討、藤原優子・横山和明・他、5/29、東京：脂質生化学研究、57、P212-213 (2015)

第 40 回医用マススペクトラム学会、Abcd1 ノックアウトマウスの脳の脂質解析、濱弘太郎・横山和明・他、9/18、浜松、JSBMS letters、40、p84 (2015)

第 9 回メタボロームシンポジウム、Abcd1 ノックアウトマウスの脳のリン脂質解析、濱弘太郎・横山和明・他、9/30、三島：第 9 回メタボロームシンポジウム要旨集、P33 (2015)

第 57 回先天代謝異常学会、ESI-LC/MS を用いた Abcd1 ノックアウトマウスの脳のリン脂質解析、濱弘太郎・横山和明・他、11/13、大阪：日本先天代謝異常学会雑誌、31、p189 (2015)

第 57 回先天代謝異常学会、糖脂質解析の為の MS 測定条件の最適化の検討、藤原優子・横山和

明・他、11/13、大阪：日本先天代謝異常学会
雑誌、31、p190 (2015)

日本薬学会第 136 年会、LC-MS/MS による Abcd1
ノックアウトマウス脳の極長鎖脂肪酸含有リ
ン脂質分子種の解析と糖脂質解析法の検討、横
山和明・他、3/29、横浜(2016)受理済

G . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし