

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

副腎白質ジストロフィーの多彩な表現型を規定する遺伝的修飾因子の探索研究

分担研究者： 辻 省次 （東京大学医学部附属病院神経内科教授）

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。表現型や予後を規定する遺伝的表現型修飾因子を同定できれば、大脳型 ALD の早期に有効と考えられる造血幹細胞移植等の治療計画を立てる上でも有用である。遺伝的表現型修飾因子同定のため、エキソーム関連解析を行った。今後表現型毎に差のある variant の有無について解析を行うとともに、ALD 症例のさらなる蓄積を目指す。

研究協力者氏名

所属機関名及び所属機関における職名

松川敬志 東京大学神経内科 学術支援専門職員
三井純 東京大学神経内科 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 学術支援専門職員
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
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。すなわち、同一家系内でも異なる表現型を示すことがある。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と考えられ、大脳型を発症しやすい背景因子を同定すれば症例ごとの治療方針等、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

Exome 解析により、エクソン上の非同義置換に

着目した関連解析を行う *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、ペルオキシソームで機能する遺伝子群についても、非同義置換変異について関連解析を行う。

対象者は、ALD 患者 81 例（小児大脳型 14 例、思春期大脳型 6 例、成人大脳型 11 例、大脳型への移行例 15 例、小脳脳幹型 3 例、小脳脳幹型から成人大脳型への移行例 2 例、脊髄副腎ニューロパチー (AMN) 25 例、アジソン単独型 2 例、未発症 3 例）、日本人コントロール 503 例とした。（倫理面への配慮）

ヒトゲノム・遺伝子解析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

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、ALD 症例で 81 例中 39 例 (48.1%)、コントロール 503 例中、279 例 (55.5%) であった。

D. 考察

Exome 解析により、アミノ酸置換を伴う新規の non-synonymous variants は多数同定された。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、その機能的解釈が課題となる。

E．結論

今後，見出された非同義置換について，機能的な解釈についてさらに検討をする．

F．研究発表

1．論文発表

なし

2．学会発表等

なし

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