

副腎白質ジストロフィーの自然経過の検討、多彩な表現型を規定する遺伝的修飾因子探索研究、エキソーム解析による D-二頭酵素欠損症成人例の診断

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(Adrenoleukodystrophy:ALD)は、*ABCD1* を原因遺伝子とする X 連鎖性劣性の進行性中枢神経障害を認める疾患で、時に副腎不全を来す。発症年齢、臨床症候は多彩で様々な臨床病型を認めるが、遺伝子表現型連関は認めない。当院当科で経過観察中の 24 症例について、その自然歴について検討を行った(H26)。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(H27)。D-二頭酵素(D-bifunctional protein: DBP)欠損症はペルオキシソーム脂肪酸β酸化に関わる酵素である DBP をコードする *HSD17B4* を原因遺伝子とする常染色体劣性疾患である。我々は小児期より感音性難聴、言語獲得障害に加え緩徐進行性の小脳失調、末梢神経障害を認めた成人例の DBP 欠損症をエキソーム解析で診断した(H28)。

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

当院当科で経過観察中のALD 24症例の自然経過の検討を目的とした。

小児期より感音性難聴、言語獲得障害に加え、緩徐進行性の小脳失調、末梢神経障害を認めた36歳男性の診断を目的とした。

B . 研究方法

ALD 24症例（思春期大脳型1例、Adrenomyeloneuropathy(AMN)から大脳型

への移行例8例、小脳脳幹型から大脳型への移行例1例、小脳脳幹型2例、AMN 9例、アジソン単独型2例、未発症1例)について、神経所見、頭部MRIを含めた経過観察を行った。

緩徐進行性の小脳失調、末梢神経障害を認めた36歳男性の末梢血白血球よりDNAを抽出の上、エキソーム解析を行った。

（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。書面による同意を得た。

C . 研究結果

平均経過観察期間は5.5年であった。AMN から大脳型への移行例の中で大脳症状発症までの期間は平均 8.4 年であった。前向き観察によりとらえられた新出の大脳白質の病変は限局性の小さい病変であり、ガドリニウムによる造影効果を伴っていた。

エキソーム解析で、日本人コントロールにおいてアレル頻度が0.005未満である rare variants[非同義置換の single nucleotide variants(SNVs)、スプライスサイト変異、小挿入/欠失変異]は 256 個あり、その中で 7 つの遺伝子において 2 つ以上の rare variants を認めた(常染色体劣性遺伝性疾

患を想定)。その中で *HSD17B4* 変異[既知遺伝子変異 c.394C>T (p.Arg132Trp), 新規遺伝子変異 c.523G>A (p.Ala175Thr)]のみが本症例の臨床像に合致する変異であった。本症例におけるペルオキシソーム代謝産物の解析では血漿スフィンゴミエリン中極長鎖脂肪酸の上昇は認めず、血清フィタン酸は上昇を認め、血清プリスタン酸は正常上限であった。

D . 考察

緩徐進行性の下肢痠性を主体とするAMNの中で、約半数が平均8.4年で大脳型へ移行していた。前向き観察により早期の段階でGd造影効果を伴う大脳白質病変を捉えることができ、造血幹細胞移植の適応を判断していく上で重要であると考えた。

近年、典型的なDBP欠損症と異なり、小児期に感音性難聴に加え、緩徐進行性の小脳失調、末梢神経障害を呈するDBP欠損症の報告がなされている(Pierce, et al. 2010, MacMillan, et al. 2012, Lieber, et al. 2014, Lines, et al, 2014)。いずれもエキソーム解析で診断がなされ、極長鎖脂肪酸を含めたペルオキシソーム代謝産物の異常を認めないことが多いことから、臨床所見のみから、緩徐進行性のDBP欠損症を診断することは難しいことが示唆される。

E . 結論

緩徐進行性の非大脳型であっても、慎重に経過観察を行い、大脳型への移行を早期に判定することができる。

緩徐進行性のDBP欠損症の報告はまだ限られており、未診断となっている症例も存在すると考えられる。小児期の感音性難聴に加え、緩徐進行性の小脳失調、末梢神経障害、錐体路徴候を示す成人例においてはDBP欠損症の可能性を考慮する必要があると考える。

F . 研究発表

1. 論文発表

Matsukawa T, Koshi KM, Mitsui J, et al. Slowly progressive D-bifunctional protein deficiency with survival to adulthood diagnosed by whole-exome

sequencing. J Neurol Sci. 2017;372:6-10.

2. 学会発表

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

3. その他：なし