

### 研究要旨

副腎白質ジストロフィー(ALD)においては、特に造血幹細胞移植前や保因者診断において迅速な遺伝子解析が重要となる。ALD 88 症例において PCR を主体とした迅速な遺伝子解析を行った。さらに複雑な遺伝子変異についても解析を行った。

### A. 研究目的

副腎白質ジストロフィー(ALD)は X 連鎖性劣性の *ABCD1* を原因遺伝子とする遺伝性疾患で、血中の極長鎖脂肪酸の上昇を認める。多彩な臨床像を特徴とし、大脳型は大脳白質の炎症性脱髄が急速に進み予後不良である。15%の女性保因者は血中の極長鎖脂肪酸が正常値を取るため、特に女性保因者の診断においては遺伝子診断が必須となる。また発症早期の大脳型 ALD においては造血幹細胞移植(HSCT)が、症状の進行停止に有効であり、HSCT 前の迅速な遺伝子解析が重要となる。ALD 症例に対する迅速な遺伝子解析を行った。

### B. 研究方法

88 名の ALD 症例(大脳型 23 名、副腎脊髄ニューロパチー 36 名、非大脳型から大脳型への移行例 19 名、その他 10 名)において、原因遺伝子 *ABCD1* について、染色体 2p11、10p11、16p11、22q11 に存在する偽遺伝子の増幅を避けるために設計した固有のプライマーを用いて PCR で増幅の上直接塩基配列法で遺伝子解析を行った。さらに PCR、直接塩基配列決定法のみでは同定できなかった複雑な遺伝子変異の同定を RT-PCR または GS junior, FISH を用いて行った。

(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。全ての症例において書面による同意を得た。

### C. 研究結果

全ての症例において遺伝子変異を同定した。34 ミスセンス変異、4 スプライスサイト変異、8 欠失変異、5 挿入変異、1 挿入欠失変異、2 つの複雑な変異[大規模な重複変異(RT-PCR で解析)、大規模な挿入欠失変異(GS junior,

FISH で解析)]を同定し、15 が新規変異であった。機能喪失型変異は大脳型だけでなく、非大脳型症例にも認められた。

### D. 考察

我々の *ABCD1* 遺伝子解析システムでは全ての遺伝子変異の同定が可能であり、ALD 症例に対する迅速な *ABCD1* 遺伝子変異解析に有用であると考えた。珍しいものの(2/88, 2.3%)、複雑な変異を認める場合があることに注意を要する。

### E. 結論

我々の *ABCD1* 遺伝子解析システムでは 88 の ALD 症例全てにおいて、迅速な遺伝子変異同定が可能であった。今後 ALD 症例の診断、保因者診断、造血幹細胞移植前の血縁ドナー候補者における *ABCD1* 遺伝子解析等に活用していく。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

該当無し

#### 2. 学会発表

1. Takashi Matsukawa, Jun Mitsui, Hiroyuki Ishiura, Yuji Takahashi, Masaki Tanaka, Shin Hayashi, Jun Goto, Johji Inazawa, Shoji Tsuji. Mutational analysis of *ABCD1* in 86 adrenoleukodystrophy patients, including identification of complex mutations. 口演. The XXIII World Congress of Neurology. 2017 年 9 月 21 日, 国立京都国際会館, 京都, 日本.
2. Takashi Matsukawa, Jun Mitsui, Hiroyuki Ishiura, Yuji Takahashi, Masaki Tanaka, Shin Hayashi, Jun

Goto, Johji Inazawa, Tatsushi Toda,  
Shoji Tsuji. Identification of complex  
mutations and mutational analysis of  
*ABCD1* in 88 adrenoleukodystrophy  
patients. ポスター. 2017年11月16日,  
日本人類遺伝学会第62回大会. 神戸国際  
会議場, 神戸, 日本.

- 2. 実用新案登録 なし
- 3. その他 なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

- 1. 特許取得 なし