

副腎白質ジストロフィー & ペルオキシソーム病の診断調査研究

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ゲノム研究分野）

研究要旨：ペルオキシソーム病患者の診断調査研究については平成 29 年 1 月から 12 月までの 1 年間に、全国医療機関から約 100 検体を解析し、副腎白質ジストロフィー (ALD) では大脳型 4 例、AMN 5 例、小脳脳幹型 2 例、アジソン型 1 例、女性保因者 10 例、発症前 3 例の計 25 例を、ALD を除くペルオキシソーム病では Zellweger スペクトラム 1 例、ペルオキシソームアシル CoA オキシダーゼ欠損症 2 例、ペルオキシソーム形成異常症の臨床亜型 2 例、ヒポカタラセミア 1 例の併せて 31 症例のペルオキシソーム病を診断し、治療を含めた診療情報を提供するとともに調査研究に繋げた。さらに今年度は副腎白質ジストロフィーの新生児マススクリーニング国内導入のためのガイドラインを作成、ライソゾーム病 & ペルオキシソーム病の全国 2 次調査も開始した。以上により、当初に策定した研究目的は順調に達成している。

研究協力者氏名

所属機関名及び所属機関における職名

高島茂雄・岐阜大学ゲノム研究分野・助教
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
武本祥子・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 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。さらに国内患者の実態把握として、全国調査を展開する。

B．研究方法

1. ペルオキシソーム病国内診断実績：

全国の医療機関より依頼されたペルオキシソーム病疑いの患者診断依頼に関しては、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、診断スクリーニングの上、細胞、タンパク、遺伝子レベルでの解析

にて、出来るだけ迅速に確定診断を行い、診断結果を治療も含めた診療情報とともに提供し、調査研究に繋げる。

2. 新生児マススクリーニングガイドラインの作成

新生児マススクリーニング検討委員会において、今年度は副腎白質ジストロフィーの新生児マススクリーニングのガイドライン作成を検討した。

3. ALD & ペルオキシソーム病全国調査

ライソゾーム病 & ペルオキシソーム病全国調査検討委員会において、1 次調査での推定国内患者数、患者受診医療機関等の情報をもとに、副腎白質ジストロフィー & ペルオキシソーム病の 2 次調査への準備を検討した。

(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国内診断実績：

平成 29 年 1 月から 12 月までの 1 年間に、全国医療機関から依頼された約 100 検体を解析し、副腎白質ジストロフィー (ALD) では大脳型 4 例、AMN 5 例、小脳脳幹型 2 例、アジソン型 1 例、女性保因者 10 例、発症前 3 例の計 25 例を、ALD を除くペルオキシソーム病では Zellweger スペ

クトラム 1 例、ペルオキシソームアシル CoA オキシダーゼ欠損症 2 例、ペルオキシソーム形成異常症の臨床亜型 2 例、ヒポカタラセミア 1 例の併せて 31 症例のペルオキシソーム病を診断し、治療を含めた診療情報を提供するとともに調査研究に繋げた。

2. 新生児マススクリーニングガイドラインの作成

副腎白質ジストロフィーにおいて先行する米国での実施状況も参考に、国内導入に向けての現状と課題について検討し、第 44 回日本マススクリーニング学会教育セッションにて講演、その内容を学会誌に掲載するとともに、ガイドラインとしてまとめた。

3. ALD & ペルオキシソーム病全国調査

1 次調査での結果を受けて、2 次調査に必要な副腎白質ジストロフィー & ペルオキシソーム病も含めた調査項目を作成、調査方式も検討し、1 次調査にて患者受診診療施設に対して、回答を依頼した。次年度での集計解析に繋げた。

E . 結論

国内 ALD & ペルオキシソーム病診断施設として、1 年間に 31 例のペルオキシソーム病国内症例を診断し、最新の診療情報を提供するとともに調査研究に繋げた。さらに副腎白質ジストロフィー新生児マススクリーニング導入のためのガイドラインを作成した。全国調査では 2 次調査のための調査方式、調査項目を策定し、年度内に 2 次調査を開始した。以上より、今年度の研究目的は順調に達成していると判断した。

F . 研究発表

- 論文発表 (ALD & ペルオキシソーム病関連)
Yamashita T, Mitsui J, Shimozawa N, Takashima S, Umemura H, Sato K, Takemoto M, Hishikawa N, Ohta Y, Matsukawa T, Ishiura H, Yoshimura J, Doi K, Morishita S, Tsuji S, Abe K. Ataxic form of autosomal recessive PEX10-related peroxisome biogenesis disorders with a novel compound heterozygous gene mutation and characteristic clinical phenotype. J Neurological Sciences 2017: 375: 424-429.
Horikawa Y, Enya M, Yoshikura N, Kitagawa J, Takashima S, Shimozawa N, Takeda J. A first case of adrenomyeloneuropathy with mutation Y174S of the adrenoleukodystrophy gene. Neuro

Endocrinol Lett 2017: 38(1): 13-18.
Morita M, Honda A, Kobayashi A, Watanabe Y, Watanabe S, Kawaguchi K, Takashima S, Shimozawa N, Imanaka T. Effect of Lorenzo's Oil on Hepatic Gene Expression and the Serum Fatty Acid Level in abcd1-Deficient Mice. JIMD Rep 2017 May 31.

Tsuboi T, Tanaka Y, Yoshida Y, Nakamura T, Shimozawa N, Katsuno M. Highly asymmetric and subacutely progressive motor weakness with unilateral T2-weighted high intensities along the pyramidal tract in the brainstem in adrenomyeloneuropathy. J Neurol Sci 2017: 381: 107-109.

下澤伸行. 副腎白質ジストロフィー (ALD) 新生児マススクリーニングの意義と課題: 日本マススクリーニング学会誌 2017 年; 27(3): 239 - 242.

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 37 精神医学症候群(第 2 版) 東京: 日本臨床社; 2017 年: 190 - 195.

- 学会発表等 (関連シンポジウム・招待講演)
第 13 回先天代謝異常学会セミナー 主訴・症状から診断へのフローチャート「ペルオキシソーム病」平成 29 年 7 月, 品川
第 44 回日本マススクリーニング学会 副腎白質ジストロフィー (ALD) 新生児マススクリーニングの意義と課題, 教育セッション「新分野のマススクリーニング」招待講演 平成 29 年 8 月, 秋田
ALD の未来を考える会 第 6 回夏の勉強会「副腎白質ジストロフィー (ALD) 診療ガイドライン 2017 発刊と普及」平成 29 年 8 月 東京慈恵会医科大学
第 271 回 日本小児科学会東海地方会「小児で鑑別すべき重要な代謝性神経疾患 - 副腎白質ジストロフィーとペルオキシソーム病 -」特別講演 平成 29 年 10 月, 岐阜
第 56 回東海小児造血細胞移植研究会講演「副腎白質ジストロフィー」平成 30 年 3 月, 名古屋

G . 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

CS 1.98

- 特許取得
なし
- 実用新案登録
なし