

分担研究課題名：今後の新生児マススクリーニングの在り方に関する研究
研究分担者：山口 清次（島根大学医学部小児科・特任教授）

副腎白質ジストロフィー・ペルオキシゾーム病の新生児マススクリーニングに関する調査研究
研究協力者：下澤 伸行（岐阜大学研究推進・社会連携機構科学研究基盤センター・教授）

研究要旨：副腎白質ジストロフィー(ALD)&ペルオキシゾーム病の国内解析拠点施設として、患者の診断解析を実施しながら、新生児スクリーニング導入に向けての現状と課題について調査研究を行った。具体的には平成30年1月から12月までの1年間に、全国医療機関の依頼を受け、ALDでは大脳型9例、AMN3例、小脳脳幹型1例、アジソン型1例、女性保因者15例、発症前患者5例の計34例、ALD以外の極長鎖脂肪酸が増加するペルオキシゾーム病ではZellweger症候群2例、二頭酵素欠損症1例の診断解析を行ない、調査研究に繋げている。ALDの早期診断、新生児を含めた発症前診断は患者予後を実に改善する一方で、正確な診断システムと遺伝カウンセリング体制の整備が不可欠であること、さらに現状では発症前患者の予後予測が不可能なことより、長期フォローアップ体制整備の課題が明らかになった。

研究協力者氏名

高島 茂雄

（岐阜大学科学研究基盤センター・助教）

も含めた診療情報を提供するとともに、その後の患者の長期的な調査研究に繋げる。

A. 研究目的

早期診断が疾患予後に重大な影響を与える副腎白質ジストロフィーを対象に、発症前も含めた国内診断解析を長年にわたり実施している研究協力者が、ALDの新生児マススクリーニングを国内に導入する際の利点や問題点について国内外の現状を調査検討し、その必要性と課題についての提言をまとめる。

B. 研究方法

1. 副腎白質ジストロフィー患者の国内発症後・発症前診断解析と調査研究：

全国の医療機関より依頼された副腎白質ジストロフィー疑いの患者診断依頼に関しては、送付されたEDTA血と臨床情報、同意書を確認し、ガスクロマトグラフィー質量分析装置(GC/MS)による極長鎖脂肪酸分析とABCD1遺伝子解析を行い、大脳型初発が疑われる患者では数日以内に解析結果を報告する。また家系内リスク患者についても遺伝カウンセリングと同意を確認後、解析を行う。主治医には解析結果に併せて治療

2. 副腎白質ジストロフィー国内外新生児スクリーニング実施状況の調査

国内、および欧米における新生児スクリーニングの現状をホームページやメールにて情報収集を行う。

3. 国内導入に向けての課題

国内診断拠点施設としての現状を踏まえた上で、今後、国内で副腎白質ジストロフィー新生児マススクリーニングの導入を進める上での、課題を整理する。

（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. 副腎白質ジストロフィー国内診断解析実績と調査研究：

平成30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、副腎白質ジストロフィー(ALD)大脳型9例、AMN3例、小脳脳幹型1例、アジソン型1例、女性保因者15例に加え、**発症前患者5例**の計34例の診断解析結果を提供し、発症前診断患者に関しては、今後のフォローア

ップ指針について診療情報を提供するとともに、調査研究に繋げている。さらに ALD 以外の極長鎖脂肪酸が増加するペルオキシソーム病患者についても Zellweger 症候群 2 例、二頭酵素欠損症 1 例の診断解析を行ない、経過観察している。
*平成 22 年からの診断実績を付表に示した。

2. 副腎白質ジストロフィー国内外新生児スクリーニング実施状況の調査

米国では 2013 年末よりニューヨーク州において新生児マススクリーニングが開始され、3 年間に 70 万人の新生児で 45 人（男児 22 人、女児 23 人）の ALD 患者が発見されている。また極長鎖脂肪酸が増加する ALD 以外のペルオキシソーム病患者も発見されている。さらに 2016 年 2 月には RUSP への加入承認を受け、2018 年 7 月までに 10 州が開始、6 州が開始予定にある。スクリーニング法としては第 1 段階でタンデムマスによる C26:0-LPC を指標にして、陽性検出例に対しては第 2 段階で LC-MS/MS にてより特異的に C26:0-LPC を測定し、第 3 段階で *ABCD1* 遺伝子解析を行っている。病的変異が確認されれば ALD、されなければ極長鎖脂肪酸が蓄積する他のペルオキシソーム病の診断を検討している。さらに欧州ではオランダにおいてパイロットスタディが予定されている。また国内においては一部の施設で、病院単位で有償での診断サービスを行っている。

3. 国内実施に向けての課題

国内においても ALD の新生児スクリーニングは現状の LCMS によるスクリーニングシステムを応用することにより、技術的には可能な状況にある。課題としては精度管理やコストに加え、*ABCD1* 遺伝子解析に極長鎖脂肪酸が増加する ALD 以外の疾患の正確な診断、さらには実際に自治体レベルでパイロットスタディを実施する際には濾紙血使用の対象疾患選定ルール作りも挙げられる。また ALD では実際の治療までには成人以降も含めた長期のフォローアップが必要になる可能性もあること、患者の発見により家系内の患者診断に繋がる可能性もあり、それらに対する正確な情報提供、カウンセリングや発症時に迅速に対応できる体制の整備が不可欠である。

さらに病型予測法の開発はマススクリーニングの成果を確実に患者に還元するために喫緊の課題である。

E. 結論

国内 ALD&ペルオキシソーム病解析拠点施設として、患者の診断解析を実施しながら、新生児スクリーニング導入に向けての現状と課題について調査研究を行った。ALD の早期診断、新生児を含めた発症前診断は、患者予後を確実に改善する一方で、正確な診断システム、遺伝カウンセリングシステム、さらに現状では発症前患者の予後予測が不可能なことより、長期フォローアップ体制の整備が課題として明らかになった。以上より、今年度の調査研究目的は順調に達成していると判断した。

F. 研究発表

1. 論文発表（副腎白質ジストロフィー関連）

- ① Hama K, Fujiwara Y, Morita M, Yamazaki F, Nakashima Y, Takei S, Takashima S, Setou M, Shimozawa N, Imanaka T, Yokoyama K. Profiling and Imaging of Phospholipids in Brains of *Abcd1*-Deficient Mice. *Lipids*. 2018; 53 (1) :85-102.
- ② Morita M, Matsumoto S, Sato A, Inoue K, Kostsin DG, Yamazaki K, Kawaguchi K, Shimozawa N, Kemp S, Wanders RJ, Kojima H, Okabe T, Imanaka T. Stability of the *ABCD1* Protein with a Missense Mutation: A Novel Approach to Finding Therapeutic Compounds for X-Linked Adrenoleukodystrophy. *JIMD Rep*. 2018 doi: 10.1007/8904_2018_118.
- ③ Sakurai K, Ohashi T, Shimozawa N, Seo JH, Okuyama T, Ida H. Characteristics of Japanese patients with X-linked adrenoleukodystrophy and concerns of their families from the 1st registry system. *Brain Dev*. 2018 Aug 1. pii: S0387-7604(18)30332-2.
- ④ Takashima S, Saitsu H, Shimozawa N. Expanding the concept of peroxisomal diseases and efficient diagnostic system in Japan. *J Hum Genet*. 2018 Sep

20. doi: 10.1038/s10038-018-0512-1.
- ⑤ Kato K, Maemura R, Wakamatsu M et al. N. Allogeneic stem cell transplantation with reduced intensity conditioning for patients with adrenoleukodystrophy. Mol Genet Metab Rep. 2018 Nov 20;18:1-6.
- ⑥ 下澤伸行. ペルオキシソーム病 (副腎白質ジストロフィー、ペルオキシソーム形成異常症) 小児科診療 2018 年 81 巻増刊号、小児の治療指針 565-568

2. 学会発表等 (関連シンポジウム・招待講演)
- ① 下澤伸行 副腎白質ジストロフィーの早期診断の重要性 第 60 回日本先天代謝異常学会 ランチョンセミナー 2018. 11. 8 岐阜

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

副腎白質ジストロフィー診断実績 岐阜大ゲノム研究分野

2010.1~2018.12 (9年間) 病型は岐阜大学で解析時

	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	total
男性患者	22	12	12	16	22	15	16	15	19	149
小児大脳型	13	7	5	5	10	4	2	0	5	51
思春期大脳型	3			1		2	1	1	1	9
成人大脳型	1	2	1	2	4	2	2	3	3	20
非大脳型男性	4	1	1	3	3	2	5	5	3	27
小脳脳幹型				1	1		1	2	1	6
アジソン型			1	1	1	2	2	1	1	9
発症前	1	2	4	3	3	3	3	3	5	27
女性保因者	21	12	10	11	17	16	5	10	15	117