

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（岐阜大学研究推進・社会連携機構科学研究基盤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 30 年 1 月から 12 月までの 1 年間に、全国医療機関から 131 検体を解析し、副腎白質ジストロフィー (ALD) では大脳型 9 例、AMN 3 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 5 例の計 34 例を、ALD を除くペルオキシソーム病では Zellweger 症候群 2 例、二頭酵素欠損症 1 例、ヒポカタラセミア 1 例の併せて 38 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早期診断のためのパンフレットを作成し、関連学会や患者会等、全国に配布した。ライソゾーム病 & ペルオキシソーム病の全国 2 次調査も審査担当の倫理審査を学内委員会に申請、承認され、ペルオキシソーム病患者の解析を予定している。また今年度の本事業による市民公開講座の講師を担当した。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

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. 副腎白質ジストロフィー早期診断のためのパンフレットの作成

拠点病院構想検討委員会での患者会からの早期診断の要望に対応して、副腎白質ジストロフィーの早期診断のためのパンフレットの作成を検討した。

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 次調査を行い、各領域における集計結果解析のための専門委員を分担した。

(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 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た 131 検体を解析し副腎白質ジストロフィー (ALD) では大脳型 9 例、AMN

3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5例の計34例を、ALDを除くペルオキシソーム病では Zellweger 症候群2例、二頭酵素欠損症1例、ヒポカタラセミア1例の併せて **38 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. 副腎白質ジストロフィー早期診断のためのパンフレットの作成

患者会からの要望の強い、早期診断のための取組みを実践するために、ペルオキシソーム病において最も頻度の高い副腎白質ジストロフィーの早期診断のための啓発用パンフレットを作成して、患者会、全国の関連学会に配布するとともに、第60回日本先天代謝異常学会のセミナーにて講演した。

3. ALD&ペルオキシソーム病全国調査

2次調査の回答を受けて、副腎白質ジストロフィーペルオキシソーム病、一部のライソゾーム病のクリーニングを担当、その調査結果解析の倫理申請を学内倫理委員会に提出し、承認を得た。

また調査研究班主催の第5回市民公開フォーラムにて副腎白質ジストロフィーの現状の課題と今後について講演した。

E . 結論

国内 ALD&ペルオキシソーム病解析拠点施設として、1年間に38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早期診断のためのパンフレットを作成し、患者会や関連学会等に配布した。全国調査では2次調査解析のための倫理委員会の承認を得た。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

1. 論文発表 (ALD&ペルオキシソーム病関連)

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.

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.

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.

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.

Zaabi NA, Kendi A, Al-Jasmi F, Takashima S, Shimozawa N, Al-Dirbashi OY. Atypical PEX16 peroxisome biogenesis disorder with mild biochemical disruptions and long survival. *Brain Dev*. 2018. pii: S0387-7604(18)30231-6.

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.

2. 学会発表等 (関連シンポジウム・招待講演)

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