

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業  
ライソゾーム病（ファブリ病含む）に関する調査研究  
分担研究報告書

多彩な表現型を呈する副腎白質ジストロフィーの表現型修飾因子の探索研究

研究分担者 辻 省次（東京大学・医学系研究科・特任教授）

**研究要旨**

副腎白質ジストロフィー(ALD)は、同一家系内においても多彩な表現型を呈するのが特徴である。ALD 110 症例に対して exome 解析を行い、極長鎖脂肪酸代謝に関わる遺伝子群に注目して表現型に関わる遺伝的修飾因子の解析を行った。

**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、多彩な表現型を特徴とし、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。Exome 解析データを用いて、多彩な表現型を規定する遺伝的修飾因子の同定を目的とする。

**B. 研究方法**

110 名の ALD 症例(大脳型 36 名、副腎脊髄ニューロパチー 35 名、非大脳型から大脳型への移行例 24 名、その他 15 名)において、exome 解析を行いデータの解析を行った。1194 名のコントロールの exome データの解析も併せて行った。極長鎖脂肪酸代謝に関連する遺伝子の variant に注目して解析を行った。

(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**

極長鎖脂肪酸の代謝に関わる 24 の遺伝子群における variants を抽出したところ、ALD において 50 種類の variants、コントロールにおいて 197 種類の variants を見出した。

**D. 考察**

ALD、コントロールにおいて、極長鎖脂肪酸の代謝に関わる遺伝子群の多くの variants が

検出されることが分かった。今後コントロールデータベースにおける頻度情報や Combined Annotation Dependent Depletion (CADD)などの機能予測アルゴリズムの情報を元に、予後不良である大脳型や、緩徐進行性の脊髄副腎ニューロパチーなど、表現型毎の解析を行う。

**E. 結論**

**1. ALD 表現型修飾因子の探索研究**

ALD、コントロールにおいて極長鎖脂肪酸の代謝に関わる遺伝子群において多くの variant が検出されることが分かった。

**F. 健康危険情報 なし**

**G. 研究発表**

**1. 論文発表**

1. T Matsukawa, et al. Clinical efficacy of haematopoietic stem cell transplantation for adult adrenoleukodystrophy. *Brain Communications*. 2020;2:fcz048

**2. 学会発表**

1. Takashi Matsukawa, et al. Efficacy of bone marrow transplantation for adolescent/adult-onset cerebral or cerebello-brainstem ALD. 口演. 第 60 回日本神経学会学術大会. 2019 年 5 月 22 日, 大阪国際会議場, 大阪, 日本 (最優秀口演賞受賞).

**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**

**2. 実用新案登録 なし**