

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 31 年 1 月から令和元年 12 月までの 1 年間に、全国医療機関から 129 検体を解析し、副腎白質ジストロフィー(ALD) では大脳型 8 例、AMN 6 例、小脳脳幹型 1 例、アジソン型 1 例、女性保因者 12 例、発症前 2 例の計 30 例を、ALD を除くペルオキシソーム病では Zellweger 症候群 1 例、二頭酵素欠損症 1 例、PEX 遺伝子異常非典型例 1 例の併せて 33 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がった。さらに令和元年秋からは保険診療による極長鎖脂肪酸検査を病院事業として開始し、3ヶ月で約 50 例の実績を挙げている。また副腎白質ジストロフィー診療ガイドラインを日本先天代謝異常学会版として市販、さらに研究班員らの協力にて Peroxisomes: Biogenesis, Function, and Role in Human Disease (Imanaka T & Shimozawa N Eds.)を Springer 社より出版した。また市民公開講座の講師として新生児マススクリーニングの国内導入の必要性を啓発した。以上により、当初に策定した研究目的を十分に達成した。

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・岐阜大学病院・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、早期介入に繋がるとともに、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. 保険診療による極長鎖脂肪酸検査の医療実装

平成 30 年 12 月の検体検査に関する医療法の改正を受けて、従来の研究室での極長鎖脂肪酸検査体制を岐阜大学病院検査部内で精度管理のもと保険診療による医療実装を検討した。

3. 調査研究成果の啓発活動

班員の協力のもとに 2017 年に作成した ALD の診療ガイドラインを日本先天代謝異常学会の監修のもとに改訂作業を行なった。また班員を含めた国内研究者によるペルオキシソームの基礎・臨床の英文著書の編集作業を行なった。

(倫理面への配慮)

学内倫理委員会の承認のもとに診断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 129 検体を解析し、副腎白質ジストロフィー (ALD) では大脳型 8 例、AMN 6 例、小脳脳幹型 1 例、アジソン型 1 例、女性保因者 12 例、発症前 2 例の計 30 例を、ALD を除くペルオキシソーム病では Zellweger 症候群 1 例、二頭酵素欠損症 1 例、PEX 遺伝子異常非典型例 1 例の併せて **33 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. 保険診療による極長鎖脂肪酸検査の医療実装

令和元年秋より岐阜大学病院検査部に難病検査部門を設置し、検査部内での精度管理に基づく、保険診療による極長鎖脂肪酸検査を保健所の認可も受けて令和元年秋より開始した。その結果、大学病院をはじめ全国医療機関の小児科、神経内科、遺伝子診療部等より 3 ヶ月間に約 50 件の受託解析を行なっている。

3. 調査研究成果の啓発活動

2019 年 11 月に ALD 診療ガイドライン 2019 を日本先天代謝異常学会編集のもと市販化した。また 2020 年 1 月には Peroxisomes: Biogenesis, Function, and Role in Human Disease を分担研究者の中中博士との共同編集、横山、加我両分担研究者らの協力のもと Springer 社より出版した。

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 33 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。さらに極長鎖脂肪酸検査の保険診療による医療実装を国内に先駆けて開始した。また副腎白質ジストロフィー診療ガイドライン 2019 学会版の市販、Springer 社からペルオキシソームとペルオキシソーム病の英文著書も本研究班の成果として出版した。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

1. 英文著書 (ALD & ペルオキシソーム病関連)

Imanaka T, Shimozawa N (Eds.), Peroxisomes: Biogenesis, Function, and Role in Human Disease, Springer, 2020, pp1-279

2. 英文原著 (ALD & ペルオキシソーム病関連)

Takashima S, Saito H, Shimozawa N. Expanding the concept of peroxisomal diseases and efficient diagnostic system in Japan. J Hum Genet 64, 145-152 (2019)

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 41, 57-65 (2019)

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 41: 50-56 (2019)

Matsuda Y, Morino H, Miyamoto R, Kurashige T, Kume K, Mizuno N, Kanaya Y, Tada Y, Ohsawa R, Yokota K, Shimozawa N, Maruyama H, Kawakami H. Biallelic mutation of HSD17B4 induces middle age-onset spinocerebellar ataxia. Neurol Genet. 16;6: e396 (2020)

Tanaka H, Amano N, Tanaka K, Katsuki T, Adachi T, Shimozawa N, Kawai T. A 29-year-old patient with adrenoleukodystrophy presenting with Addison's disease. Endocr J. doi: 10.1507/endocrj.EJ19-0576 (2020)

Hama K, Fujiwara Y, Takashima S, Hayashi Y, Yamashita A, Shimozawa N, Yokoyama K. Hexacosenoyl-CoA is the most abundant very long-chain acyl-CoA in ATP-binding cassette transporter D1-deficient cells. J Lipid Res pii: jlr.P119000325 (2020)

3. 和文著書

下澤伸行：副腎白質ジストロフィー・ペルオキシソーム病と遺伝カウンセリング 遺伝子医学 MOOK 別冊シリーズ 4 最新小児・周産期遺伝医学研究と遺伝カウンセリング pp195-200.メディカルドゥ.大阪. 2019 年 11 月

日本先天代謝異常学会編：副腎白質ジストロフィー (ALD) 診療ガイドライン 2019 p1-46.診断と治療社.東京.2019 年 11 月

4. 和文総説

下澤伸行：ペルオキシソーム病 (副腎白質ジストロフィーを除く) 指定難病ペディア 2019 日本医師会雑誌 148 特別号(1) 286. 2019 年 6 月

下澤伸行：副腎白質ジストロフィーマススクリーニング国内導入に向けての現状と課題と提案.
日本マススクリーニング学会誌 29(3) 245-248.
2019年12月

5.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マススクリーニング国内導入に向けての現状と課題と提案.
日本マススクリーニング学会（第46回）ワークショップ 2019年11月那覇

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