

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

副腎白質ジストロフィーの原因遺伝子解析・表現型修飾因子の探索研究、及び成人発症の副腎白質ジストロフィーに対する造血幹細胞移植、パーキンソン病における *GBA* 遺伝子変異のキャリアー頻度とキャリアー患者の臨床的特徴に関する研究

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)においては、特に造血幹細胞移植前などにおいて迅速な遺伝子解析が重要となる。ALD 症例において PCR を主体とした迅速な遺伝子解析及び、複雑な遺伝子変異の解析を行った。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 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。また、成人発症の ALD 12 症例に対して造血幹細胞移植(HSCT)を施行し、長期に経過観察を行った。

パーキンソン病(PD)患者の *GBA* 遺伝子解析データを用いて、PD 患者の *GBA* 遺伝子変異のキャリアー頻度とキャリアー患者の特徴について検討を行った。

A. 研究目的

1. ALD の原因遺伝子解析

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、血中の極長鎖脂肪酸の上昇を認める。15%の女性保因者は血中の極長鎖脂肪酸が正常値を取るため、特に女性保因者の診断においては遺伝子診断が必須となる。また、HSCT 前の迅速な遺伝子解析が重要となる。ALD 症例に対する迅速な遺伝子解析を行った。

2. ALD 表現型修飾因子の探索研究

ALD は、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。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した。

3. 成人発症の ALD に対する HSCT

発症早期の小児大脳型 ALD においては HSCT が、症状の進行停止に有効であり、治療法として確立しているが、成人例に対しては少数の報告に留まる。成人発症の ALD に対する HSCT の治療効果を検討した。

4. *GBA* 遺伝子変異を有する PD 患者の分

析

本邦 PD 患者の *GBA* 遺伝子変異のキャリアー頻度とキャリアー患者の臨床的特徴についてカルテ情報を用いて後ろ向きに検討した。

B. 研究方法

1. ALD の原因遺伝子解析

88 名の ALD 症例(大脳型 23 名、副腎脊髄ニューロパチー 36 名、非大脳型から大脳型への移行例 19 名、その他 10 名)において、原因遺伝子 *ABCD1* に固有のプライマーを用いて PCR で増幅の上直接塩基配列法で遺伝子解析を行った。さらに複雑な遺伝子変異の同定を RT-PCR または GS junior, FISH を用いて行った。

2. ALD 表現型修飾因子の探索研究

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。

3. 成人発症のALDに対するHSCT

12例の発症早期の思春期・成人発症の大脳型・小脳脳幹型ALDに対してHSCTを施行しHSCT後の経過を追った。

4. GBA遺伝子変異を有するPD患者の分析

当院でGBA遺伝子解析を実施したPD患者80例を対象とした。

(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、新規診療等検討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

1. ALDの原因遺伝子解析

全ての症例において遺伝子変異を同定した。34ミスセンス変異、4スプライスサイト変異、8欠失変異、5挿入変異、1挿入欠失変異、2つの複雑な変異[大規模な重複変異(RT-PCRで解析)、大規模な挿入欠失変異(GS junior, FISHで解析)]を同定し、15が新規変異であった。機能喪失型変異は大脳型だけでなく、非大脳型症例にも認められた。

2. ALD表現型修飾因子の探索研究

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。

3. 成人発症のALDに対するHSCT

12例全例において経過観察期間の中央値28.6ヶ月(4.2-125.3ヶ月)で生存を認め、いずれの症例もHSCT施行後1年以内に症状の進行停止、一部改善、頭部MRI上白質病変の拡大停止、縮小を認めた(T

Matsukawa, et al. Brain

Communications, 2020;2:fcz048)。

4. GBA遺伝子変異を有するPD患者の分析

GBA病原性変異キャリアーは6例(7.5%)であった。平均発症年齢は、GBA病原性変異キャリアー/非キャリアー群で56.7/58.2歳であった。キャリアー群でPDの家族歴、認知症、精神症状の頻度が高い傾向があった。

D. 考察

1. ALDの原因遺伝子解析

我々のABCD1遺伝子解析システムでは全ての遺伝子変異の同定が可能であり、ALD症例に対する迅速なABCD1遺伝子変異解析に有用であると考えた。珍しいものの(2/88, 2.3%)、複雑な変異を認める場合があることに注意を要する。

2. ALD表現型修飾因子の探索研究

ALD、コントロールにおいて多くの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機能予測アルゴリズムの情報を元に表現型毎の解析を行う。

3. 成人発症のALDに対するHSCT

発症早期の場合、成人発症の大脳型・小脳脳幹型ALDに対して症状の進行停止にHSCTが有効であった。

4. GBA遺伝子変異を有するPD患者の分析

本検討の対象のPD患者群におけるGBA病原性変異キャリアー頻度は既報告と同様一般集団より高かった。キャリアー群で発症年齢が若く、PDの家族歴、認知症、精神症状の頻度が高い傾向があった。

E. 結論

1. ALDの原因遺伝子解析

我々のABCD1遺伝子解析システムで

は ALD 症例全てにおいて、迅速な遺伝子変異同定が可能であった。今後 ALD 症例の診断、保因者診断、造血幹細胞移植前の血縁ドナー候補者における *ABCD1* 遺伝子解析等に活用していく。

2. ALD 表現型修飾因子の探索研究

ALD、コントロールにおいて多くの variant が検出されることが分かった。

3. 成人発症の ALD に対する HSCT

発症早期の成人発症の脳型・小脳脳幹型 ALD に対して症状の進行停止に HSCT が有効であることが分かり、非脳型の神経所見、画像所見の慎重な経過観察、脳型の早期検出が重要となる。

4. GBA 遺伝子変異を有する PD 患者の分析

今後も更なる検討、症例の蓄積を要する。

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. Mutational analysis of *ABCD1* in 86 adrenoleukodystrophy patients, including identification of complex

mutations. 口演. The XXIII World Congress of Neurology. 2017年9月21日, 国立京都国際会館, 京都, 日本.

2. Takashi Matsukawa, et al. Identification of complex mutations and mutational analysis of *ABCD1* in 88 adrenoleukodystrophy patients. ポスター. 2017年11月16日, 日本人類遺伝学会第62回大会. 神戸国際会議場, 神戸, 日本.
3. 近田 彩香ら. パーキンソン病患者における GBA 遺伝子変異のキャリアー頻度とキャリアー患者の臨床的特徴について. 口演. 第23回日本ライソゾーム病研究会. 2018年12月7日, 東京慈恵会医科大学, 東京, 日本.
4. 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
3. その他 なし