

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
（総合）分担研究報告書

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に関する研究

研究分担者：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 29 年 1 月から令和元年 12 月までの 3 年間に、全国医療機関から 359 検体を解析し、副腎白質ジストロフィー (ALD) では大脳型 21 例、AMN14 例、小脳脳幹型 4 例、アジソン型 3 例、女性保因者 37 例、発症前 10 例の計 89 例を、ALD を除くペルオキシソーム病では Zellweger スペクトラム 4 例、二頭酵素欠損症 2 例、アシル CoA オキシダーゼ欠損症 2 例、PEX 遺伝子異常非典型例 3 例、ヒポカタラセミア 2 例の併せて **102 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 ALD マスクリーニングガイドラインの作成、ALD&ペルオキシソーム病全国調査への協力、**ALD 早期診断のためのパンフレット**の作成、日本先天代謝異常学会版 **ALD 診療ガイドライン 2019** の市販、Peroxisomes: Biogenesis, Function, and Role in Human Disease (Imanaka T & Shimozawa N. eds.)を Springer 社より出版した。さらに令和元年秋より、**保険診療による極長鎖脂肪酸検査**を全国に先駆けて病院事業として開始した。以上により、当初に策定した研究目的を 3 年間で目標以上に達成した。

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.新生児マススクリーニングガイドライン作成

副腎白質ジストロフィー新生児マススクリーニングの国内新規導入を目的にガイドライン作成を検討した。

3.AL D & ペルオキシソーム病全国調査

全国調査検討委員会において、ライソゾーム病 & ペルオキシソーム病の 1 次調査、及び 2 次調査に協力した。

4.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における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。

5.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の精度管理のもと保険診療による医療実装開始を検討した。

6.本調査研究成果の啓発活動

班員の協力にて 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 29 年 1 月から令和元年 12 月までの 3 年間に、全国医療機関から 359 検体を解析し、副腎白質ジストロフィー(ALD) では大脳型 21 例、AMN14 例、小脳脳幹型 4 例、アジソン型 3 例、女性保因者 37 例、発症前 10 例の計 89 例を、ALD を除くペルオキシソーム病では Zellweger スペクトラム 4 例、二頭酵素欠損症 2 例、アシル CoA オキシダーゼ欠損症 2 例、PEX 遺伝子異常非典型例 3 例、ヒポカタラセミア 2 例の併せて 102 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.新生児マススクリーニングガイドライン作成

副腎白質ジストロフィーにおいて先行する米国での実施状況も参考に、国内導入向けの現状と課題について検討し、第 44 回日本マススクリーニング学会教育セッションにて講演、その内容を学会誌に掲載するとともに、ガイドラインとしてまとめた。

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。

4.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り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。

5.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。

6.本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改訂、市販化した。また 2020 年 1 月には Peroxisomes: Biogenesis, Function, and Role in Human Disease を分担研究者の今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平成 29 年 1 月から令和元年 12 月までの 3 年間に、全国医療機関から 359 検体を解析し、102 例のペルオキシソーム病を診断、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 ALD マススクリーニングガイドラインの作成、全国調査のうち ALD&ペルオキシソーム病調査への協力、ALD 早期診断のためのパンフレットの作成、日本先天代謝異常学会編集による ALD 診療ガイドライン 2019 の市販、Peroxisomes: Biogenesis, Function, and Role in Human Disease (Imanaka T & Shimozawa

N. eds.)を Springer 社より出版した。さらに保険診療による極長鎖脂肪酸検査を全国に先駆けて病院事業として開始した。以上により、当初に策定した研究目的を3年間で目標以上に達成した。

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)

Yamashita T, Mitsui J, Shimozawa N, Takashima S, Umemura H, Sato K, Takemoto M, Hishikawa N, Ohta Y, Matsukawa T, Ishiura H, Yoshimura J, Doi K, Morishita S, Tsuji S, Abe K. Ataxic form of autosomal recessive PEX10-related peroxisome biogenesis disorders with a novel compound heterozygous gene mutation and characteristic clinical phenotype. *J Neurological Sciences* 2017; 375: 424-429.

Horikawa Y, Enya M, Yoshikura N, Kitagawa J, Takashima S, Shimozawa N, Takeda J. A first case of adrenomyeloneuropathy with mutation Y174S of the adrenoleukodystrophy gene. *Neuro Endocrinol Lett* 2017; 38(1): 13-18.

Morita M, Honda A, Kobayashi A, Watanabe Y, Watanabe S, Kawaguchi K, Takashima S, Shimozawa N, Imanaka T. Effect of Lorenzo's Oil on Hepatic Gene Expression and the Serum Fatty Acid Level in abcd1-Deficient Mice. *JIMD Rep* 2017 May 31.

Tsuboi T, Tanaka Y, Yoshida Y, Nakamura T, Shimozawa N, Katsuno M. Highly asymmetric and subacutely progressive motor weakness with unilateral T2-weighted high intensities along the pyramidal tract in the brainstem in adrenomyeloneuropathy. *J Neurol Sci* 2017; 381: 107-109.

Imanaka 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.

Imanaka 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.

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.

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

Imanaka 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)

Imakura 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)

Imatsuda 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)

Imanaka 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)

H

ama 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. 副腎白質ジストロフィー（ALD）新生児マススクリーニングの意義と課題：日本マススクリーニング学会誌 2017年；27(3)：239 - 242.

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

下澤伸行. ペルオキシソーム病: 別冊日本臨床. 新領域別症候群シリーズ 37 精神医学症候群(第2版) 東京: 日本臨床社; 2017年: 190 - 195.

5.学会発表等（関連シンポジウム・招待講演）

第13回先天代謝異常学会セミナー 主訴・症状から診断へのフローチャート「ペルオキシソーム病」平成29年7月,品川

第44回日本マススクリーニング学会 副腎白質ジストロフィー(ALD)新生児マススクリーニングの意義と課題, 教育セッション「新分野のマススクリーニング」招待講演 平成29年8月, 秋田

ALDの未来を考える会 第6回夏の勉強会「副腎白質ジストロフィー(ALD)診療ガイドライン2017 発刊と普及」平成29年8月 東京慈恵会医科大学

第271回 日本小児科学会東海地方会「小児で鑑別すべき重要な代謝性神経疾患 - 副腎白質ジストロフィーとペルオキシソーム病 - 」特別講演 平成29年10月, 岐阜

第56回東海小児造血細胞移植研究会講演「副腎白質ジストロフィー」平成30年3月, 名古屋

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年11月 岐阜

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. 第46回日本マススクリーニング学会ワークショップ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