

分担研究課題：副腎白質ジストロフィー スクリーニング体制の構築

研究分担者：下澤 伸行（東海国立大学機構岐阜大学高等研究院・特任教授）

研究要旨

副腎白質ジストロフィー（ALD）の男性患者では18歳までに35-40%が脳型を発症し、数年で寝たきりになることが多い。臨床症状の出現前に脳MRI異常が出現することより、発症前に診断して適切な時期に造血幹細胞移植を受けることで予後の改善から発症予防が期待される。また生命予後に関わる副腎不全も乳児期に発症する可能性もあるため早期の発症前診断が推奨されている。欧米では既に新生児スクリーニング（NBS）が導入され、発症阻止の成果も報告されている。本分担研究ではALDのNBSを我が国に導入するために必要な陽性者の全国診断拠点形成と診断患者のフォローアップから確実に治療に繋げる診断治療体制を全国に均てん化することを目的としている。今年度は岐阜大学で拠点化された診断体制と標準化された治療指針を全国に提供する取組みを継続するとともに、課題である病原性の判定が難しいバリエーションの対応について検討した。その結果、国内外のALDバリエーションデータベースに国際的なGray zone project、岐阜大学でのC26:0/C22:0の経時的な推移を指標に病原性を評価する取組を進めた。病原性の明確な判定は難しいものの総合的な評価情報を主治医に提供することにより、保護者に寄り添いできるだけ検査の負担を軽減し、かつ発症予防を目指したフォロー指針を提案していく。

研究協力者

高島 茂雄

岐阜大学糖鎖生命コア研究所糖鎖分子科学研究センター・准教授

豊吉 佳代子

岐阜大学糖鎖生命コア研究所糖鎖分子科学研究センター・研究支援員

大場 亜希子

岐阜大学医学部附属病院・技術補佐員

A. 研究目的

副腎白質ジストロフィー（ALD）男性患者において重篤な症状をきたす脳型と副腎不全の発症を阻止するために岐阜大学におけるALD&ペルオキシソーム病診断拠点による陽性者の精密診断体制と標準化された診断患者の治療フォローアップ体制を各都道府県に普及して地域間格差を解消し、全国的な新生児スクリーニング（NBS）の実現を図ることを目的とする。

B. 研究方法

① ALD 新生児スクリーニング陽性者の全国診断支援体制の構築

分担者は既に岐阜大学において発症後のALD診断システムを設立し、長年に渡り全国都道府県の医療機関に対して診断結果を迅速に提供している。さらに衛生検査所の登録も取得して保険診療での診断支援も可能にしている。本研究では各都道府県におけるALD_NBS陽性者に対して、ガスクロマトグラフ質量分析（GCMS）による血中極長鎖脂肪酸検査とALDの病因であるABCD1遺伝子検査を行い、精密診断結果を迅速に提供する。また同定されたレアバリエーションに対しては国際的に共有されているALDバリエーションデータベースや岐阜大学における290以上のALD日本人家系のバリエーション情報にGenoox Franklinなどクラウドベースによるバリエーション解釈のプラットフォームを用いて評価し、極長鎖脂肪酸結果とともに提供している。さらにALDが否定された陽性者に対してもペルオキシソーム代謝産物の解析を行い、ALD以外のペルオキシソーム病の可能性を検

討し、候補病因遺伝子解析による診断に繋げる。また診断患者の遺伝カウンセリング後の家系内診断にも対応し、さらなる発症前患者の発見に繋げる。

さらに今年度からは病的評価が難しいバリエーション (VUS) に対しても測定した C26:0/C22:0 による独自の病原性評価に加えて欧米での新たな評価プロジェクト (The Grey zone, <https://aldconnect.org/clinical-trials-and-research/the-grey-zone/>) の結果を提供してフォローアップの方針を提案している。

② ALD 診断患者のフォローアップと治療体制の構築

病的バリエーションが確認されて発症前患者と確定した男性患者に対しては厚生労働省難治性疾患政策研究事業による副腎白質ジストロフィー診療ガイドライン2025にも掲載されている「発症前男性患者のフォローアップ指針」を提供し、国内外で標準化された指針に沿ったフォローを推奨して治療、発症予防介入を行う。具体的には各自治体の診断治療施設、またはALD発症前患者の対応可能な医療機関を紹介し、小児神経、小児内分泌、移植の各専門医が連携して副腎不全に対しては定期的な副腎機能検査、大脳型に対しては定期的な脳MRI検査と神経学的診察を行い、それぞれ検査異常を確認した段階で治療を行い、臨床症状の発現を阻止する。また大脳型に対する造血幹細胞移植に関しては全国移植拠点病院ネットワークを構築して準緊急的な移植も可能にしている。

さらに従来、病的バリエーションを有する発症前患者に準じたフォロー検査を提供していたVUSを有する男児に対しては①に記載した病原性評価に基づき、より児や保護者に負担の少ないフォロー指針を医療機関に提案して検討している。

(倫理面への配慮)

学内倫理委員会の承認をもとに保護者の同意を得て診断研究を進めている。

C. 研究結果

① ALD新生児スクリーニングの全国導入状況

自治体レベルでは令和3年4月より岐阜県が男児のみ、愛知県と宮崎県が男女で開始し、その後、島根県、石川県、三重県、宮城県、

福井県、山形県、秋田県、福島県、岩手県、青森県、富山県、奈良県、熊本県、群馬県、栃木県、沖縄県、福岡県、鳥取県、長野県で男児のみのスクリーニングが開始、今年度までに22県で導入されている。また愛知県では令和5年度より男児のみを対象にしている。

② ALD陽性者診断解析後のフォローアップ

1) 極長鎖脂肪酸の明らかな増加にABCDI遺伝子の病的バリエーションが検出された場合

発症前男性患者として診断結果とともに治療・フォローアップ指針を提供している。現在までに国内発症患者は報告されていないが、海外では複数の地域から乳児期からのステロイド投与や脳MRI画像変化時点での移植施行にて罹病率低下の実績が報告されている。

2) 極長鎖脂肪酸の増加にABCDI遺伝子に病的意義不明なバリエーション (Variant of uncertain significance: VUS) が検出された場合

基本的には発症前男性患者に準じたフォロー検査の必要性を提案するとともに極長鎖脂肪酸値 (C26:0/C22:0) による病原性の評価と継続した極長鎖脂肪酸検査による推移を提供して病原性の評価を主治医と共有し、ご家族の不安に寄り添いながらきめ細やかな対応をお願いしている。さらに前述のGrey zone projectの結果も提供して特に児への負担が大きい脳MRIの検査負担軽減の可能性について保護者への理解と検討をお願いしている。

3) 極長鎖脂肪酸の増加を認めABCDI遺伝子にレアバリエーションが検出されない場合

極長鎖脂肪酸以外のペルオキシソーム代謝産物であるフィタン酸とプラスマローゲンも測定してALD以外にβ酸化系に異常をきたすペルオキシソーム病の鑑別を検討している。プラスマローゲンの低下を認めればZellweger症候群などのペルオキシソーム形成異常症、プラスマローゲンが正常でフィタン酸の異常を認めれば二頭酵素欠損症が考えられる。出生時にすでに発症している可能性もあるが、その場合

には診断オデッセイが避けられ迅速な診断から医療費の削減に繋がる。確定診断はかずさ遺伝子検査室にて複数の候補遺伝子のパネル検査が保険診療で可能である。今年度は国内でも1例、新生児スクリーニングにて早期診断に繋がる症例が確認されている。

4) 極長鎖脂肪酸の増加を認めずABCDI遺伝子にもレアバリエーションが検出されない場合

基本的にはフォロー中止を検討する。さらに全体の陽性率や精密検査の結果も反映して偽陽性を減らすためのスクリーニング検査の再設定も検討し、愛知県、岐阜県、石川県、三重県、福井県、富山県、奈良県ではC24:0LPCを中止してC26:0LPCのみのスクリーニング検査に移行している。

D. 考察

ALD 男性患者が新生児スクリーニングにより発症前に診断されて綿密なフォローアップと適切な時期での治療により恩恵を受けることは先行する海外からの報告にて明らかにされている。一方、成人では大脳型の発症頻度が小児、思春期に比べて低く、さらに大脳型発症前に副腎不全や脊髄症が先行することがあるため、その際に的確にALDと診断して大脳型発症に備えることが重要になる。ただ成人領域でも大脳型で初発することがあり、そのような症例では認知症や精神疾患として適切な診療が受けられていないケースも存在している。

国内でのALDの新生児スクリーニングは現在、保護者に説明、同意を得た上で有償でのオプションスクリーニングとして自治体レベルで広がりつつある。その継続性や将来に向けての公費負担を検討するためには現行のオプションスクリーニングから得られるエビデンスを共有して課題とその対策を明らかにしながら小児科以外の診療領域や患者会、遺伝医学に社会医学、医療経済など幅広い分野での論理的な議論が望まれる。その際には現在、こども家庭庁により行われている2疾患を対象にした実証事業に加えてライソゾーム病やALD、現行の公的スクリーニング対象疾患も包括した議論が必要になると思われる。

ALDでは発症病態も含めて解明されてい

いることが多く、今後、多くの発症前患者が長年に渡りフォローされることにより新たな知見が得られ、予後予測法の開発、大脳型発症モデルの作成から大脳型の病態解明、新たな治療法の開発へ繋がることが期待される。

E. 結論

発症前に診断しても個々の予後予測が難しい副腎白質ジストロフィー男性患者を新生児期にスクリーニングする意義については、男性患者全体の40%近くが18歳までに発症して悲惨な経過を辿る大脳型と乳児期の発症報告があり80%以上の患者が発症する副腎不全に対して罹病率を低下して有用であることが海外より報告されている。またVUSに関してもエビデンスに基づいて病的意義を評価する国内外の取り組みにより児や保護者に負担の少ない形でのフォロー指針が提案されつつある。

今年度で終了する3年間の本研究班においてALD新生児スクリーニングの国内での普及、全国診断拠点による陽性者の正確な診断体制の構築、そして児や保護者にとって負担の少ないフォロー指針の提案が示されている。今後、本研究事業の継続により1人でも多くの難病患者が救われることを期待したい。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hama K, Fujiwara Y, Imai K, Kusakabe Y, Hayashi Y, Takashima S, Azuma S, Kondo M, Yamashita A, Takita R, Shimozawa N, Yokoyama K. Phosphatidylcholine with C26:0-moiety, a precursor of a diagnostic marker for X-ALD, is synthesized by LPLAT10/LPEAT2. J Lipid Res 2026;67(2):100973. doi: 10.1016/j.jlr.2025.100973.
- 2) 下澤伸行. 小児診療ガイドラインのダイジェスト解説&プログ्रेस: 副腎白質ジストロフィー. 小児科 2025;66(12):1426-1431.
- 3) 下澤伸行. 副腎白質ジストロフィーを中心としたペルオキシソーム神経疾患. Brain Nerve 2025;77(5):551-560.
- 4) 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課題と対策.

遺伝子医学 2025;15(1):74-77.

白質ジストロフィーのスクリーニング管理」,
名古屋市, 2025. 10. 4.

2. 学会発表

- 1) 下澤伸行: 副腎白質ジストロフィーのスクリーニング管理. 第 52 回日本マススクリーニング学会学術集会, シンポジウム 3「副腎

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)
該当案件なし