

難治性疾患克服研究の対象となっている 1 2 1 疾患について

主任研究者； 西澤 正豊

疾 患 名； 副腎白質ジストロフィー

1. 初代研究班発足から現在までの間の研究成果について（特定疾患の研究班が独自に解明・開発し、本研究事業として公表したもの。なお、原則他の研究事業等に依存していないもの。）

（ 1 ）原因究明について（画期的又は著しく成果のあったもの）

	時期 及び 班長名（当時）	内容	備考
1			
2			
3			

他の研究事業と分離不可の場合は、不可としその理由を簡単に記載してください。

（ 2 ）発生機序の解明について（画期的又は著しく成果のあったもの）

	時期 及び 班長名（当時）	内容	備考
1	2001 年 辻 省次	Suzuki Y, et al : The clinical course of childhood and adolescent adrenoleukodystrophy before and after Lorenzo's oil. Brain & Development 23:30, 2001 小児 ALD の神経症状の進展様式を明らかにした。	
2	2002 年 辻 省次	Suzuki Y, et al. : Peroxisomal acyl CoA oxidase deficiency. J Pediatr. 140, 128, 2002 ペルオキシソーム acyl-CoA oxidase 欠損症の脱随所見の特徴を明らかにした。	
3	2002 年 辻 省次	Takemoto Y, Suzuki Y, Onodera O, Tsuji S, et al. : Epidemiology of X-linked adrenoleukodystrophy in Japan. J Hum Genet 47, 590, 2002 ALD の疫学的特徴と同一家系内における病型の異同を明らかにした	

4	2003年 辻 省次	Takemoto Y, Suzuki Y, et al.: Gas Chromatography / Mass Spectrometry Analysis of Very Long Chain Fatty Acids, Docosahexaenoic acid, Phytanic Acid and Plasmalogen for the Screening of Peroxisomal Disorders. Brain & Development 27:481, 2003 ALD およびペルオキシゾーム病における極長鎖脂肪酸と関連する脂質代謝異常を明らかにした	
5	2005年 辻 省次	Suzuki Y, Furuya H, Kaga M, Kato K, Hashimoto N, Onodera O, Tsuji S: Natural History of X-linked Adrenoleukodystrophy in Japan. Brain & Development (in press) ALD における各病型の自然歴を明らかにした	
6	1999年 辻 省次	ALD モデルマウスを用いて ALD 蛋白の機能を検討し、極長鎖脂肪酸がペルオキシゾームに局在する際に重要な役割をはたすことを解明した。Neurology 52 : 614-616, 1999	

他の研究事業と分離不可の場合は、不可としその理由を簡単に記載してください。

(3) 治療法(予防法を含む)の開発について

ア 発症を予防し、効果があったもの

	時期 及び 班長名(当時)	内容	備考
1			
2			
3			

他の研究事業と分離不可の場合は、不可としその理由を簡単に記載してください。

イ 完治に至らしめることはできないが、進行を阻止し、効果があったもの

	時期 及び 班長名(当時)	内容	備考
1	2000年 辻 省次	Suzuki Y, et al : Bone marrow transplantation for the treatment of X-linked adrenoleukodystrophy. J Inher Metab Dis 23:453, 2000 ALD に対し骨髄移植が有効であることを示した	
2	2004年 辻 省次	ALD 患者への骨髄移植効果の機序を調べる目的で、ALD モデルマウスに移植治療を試み、移植細胞と異常細胞との直接接触により代謝異常が改善することを見出した。J Neurol Sci 218: 91-97, 2004	

3	2004年 辻 省次	幹細胞移植により疾患の進行が遅れ、改善傾向を示すことを無治療例との比較で証明した。Inagaki M, Kaga Y, Kaga M et al. Multimodal evoked potentials in patients with pediatric leukodystrophy: Natural courses and Changes after haemopoietic stem cell transplantation.. Clinical Neurophysiology, (in press.)	
---	---------------	---	--

他の研究事業と分離不可の場合は、不可としその理由を簡単に記載してください。

#### ウ その他根本治療の開発について

	時期 及び 班長名(当時)	内容	備考
1	研究班発足から現在まで 班長:辻 省次	<p>従来根治療法のなかった副腎白質ジストロフィーに対して骨髄移植、臍帯血移植などの造血幹細胞移植による治療法を開発した。稀少疾患であることから、全国的な症例の蓄積を行うと同時に国際的な調査研究に参加して、国内外のコンセンサス形成に寄与した。その結果は以下のような論文として発表されている(班員をアンダーラインで示した)</p> <p>1. Peters C, Charnas LR, Tan Y, Ziegler RS, Shapiro EG, DeFor T, Grewal SS, Orchard PJ, Abel SL, Goldman AI, Ramsay NK, Dusenbery KE, Loes DJ, Lockman LA, <b><u>Kato S</u></b>, Aubourg PR, Moser HW, Krivit W. Cerebral X-linked adrenoleukodystrophy: the international hematopoietic cell transplantation experience from 1982 to 1999. Blood 2004;104:881-888.</p> <p>ALD に対する造血幹細胞移植の治療効果について国際的な共同研究を行ったもので、わが国からは班員の加藤俊一と加藤剛二が参加した。</p> <p>2. <b><u>Suzuki Y</u></b>, Isogai K, Teramoto T, Tashita H, Shimozawa N, Nishimura M, Asano T, Oda M, Kamei A, Ishiguro H, <b><u>Kato S</u></b>, Ohashi T, Kobayashi H, Eto Y, Kondo N. Bone marrow transplantation for the treatment of X-linked adrenoleukodystrophy. Journal of Inherited Metabolic Disease 2000;23:453-458.</p> <p>わが国における ALD に対する骨髄移植の治療効果を報告したもので、班員の鈴木康之と加藤俊一が著者となっている。</p> <p>3. Sakata N, Kawa K, <b><u>Kato K</u></b>, Yabe H, Yabe M, Nagasawa M, Mugishima H, Kigasawa H, Tsuchida M,</p>	

		<p>Akiyama Y, Morisima Y, Kodera Y, <b>Kato S</b>. Unrelated donor marrow transplantation for congenital immunodeficiency and metabolic disease: an update of the experience of the Japan Marrow Donor Program. International Journal of Hematology 2004; 80:174-182.</p> <p>わが国における先天性代謝異常疾患( ALD を含む ) に対する非血縁者間骨髄移植の治療成績を報告したもので、班員の加藤俊一が著者となっている。</p> <p>4. Yabe H, Inoue H, Matsumoto M, Hamanoue S, Hiroi A, Koike T, Sako M, Fujiwara M, Ueda Y, Maruya E, Saji H, <b>Kato S</b>, Yabe M. Unmanipulated HLA-haploidentical bone marrow transplantation for the treatment of fatal, nonmalignant diseases in children and adolescents. International Journal of Hematology 2004;80:78-82.</p> <p>東海大学において実施した非腫瘍性疾患 ( ALD を含む ) に対する骨髄移植の成績を報告したもので、班員の加藤俊一が著者となっている。</p>	
2	2000 年 辻 省次	<p>Lovastatin にて ALD モデルマウスを治療しようと試みたが、極長鎖脂肪酸の蓄積を改善できなかった。J Inher Metab Dis, 23 : 607-614, 2000</p>	
3	2003 年 ~ 辻省次	<p>ALD の発症機構は不明であるが、脳などの組織における極長鎖脂肪酸の蓄積が原因の一つか、もしくは付随して現れる生化学的特徴と考えられている。そこで、ALD 治療薬の開発を目的として、ALD 患者由来線維芽細胞における極長鎖脂肪酸代謝を指標に、約 100 種の植物フラボノイドをスクリーニングした。その結果、baicalein 5,6,7-trimethyl ether が極長鎖脂肪酸 酸化活性や極長鎖脂肪酸のコレステロールエステルへの取込みを正常化し、細胞内の極長鎖脂肪酸量を低下させることを発見した。</p> <p>(Morita, M. et al. FEBS Lett. 579, 409-414, 2005</p>	

他の研究事業と分離不可の場合は、不可としその理由を簡単に記載してください。

2. 「1」以外で、国内、国外を問わず、研究成果の現在の主な状況について

(1) 原因究明について(画期的又は著しく成果のあったもの)

	時期	内容	文献
1	1976年	副腎白質ジストロフィーにおける極長鎖脂肪酸異常の発見	Igarashi et al. J. Neurochem. 26: 851-860, 1976
2	1981年	副腎白質ジストロフィーの生化学診断法の確立	Tsuji et al. J. Neurochem. 36:1046-1049, 1981
3	1981年	副腎白質ジストロフィーの生化学診断法の確立	Moser et al. Neurology 31:1241-9, 1981
4	1993年	副腎白質ジストロフィーの病因遺伝子の発見	Mosser et al. Nature 361: 726-730, 1993

(2) 発生機序の解明について(画期的又は著しく成果のあったもの)

	時期	内容	文献
1			
2			
3			

(3) 治療法(予防法を含む)の開発について

ア 発症を予防し、効果があったもの

	時期	内容	文献
1			
2			
3			

イ 完治に至らしめることはできないが、進行を阻止し、効果があったもの

	時期	内容	文献
1	1993年	副腎白質ジストロフィーに対する造血幹細胞移植の最初の報告	Aubourg et al. New Eng. J. Med. 329: 745-752, 1993
2	2000年	副腎白質ジストロフィーに対する造血幹細胞移植例について神経心理学的観察による治療効果の報告	Shapiro et al. Lancet 356(9231):713-8
3	2004年	副腎白質ジストロフィーに対する造血幹細胞移植126例の治療成績の報告	Peters et al. Blood 104: 881-888, 2004

ウ その他根本治療の開発について

	時期	内容	文献
1	1998～2000年	Singhらにより、lovastatinがALD患者血清の極長鎖脂肪酸含量を低下させることが報告され、治療薬としての可能性が示唆された。しかし、ALDノックアウトマウスでの投与実験において statin系薬物の有効性（脳組織における極長鎖脂肪酸の含量低下）は確認されず、その有効性には慎重な検討が必要であることが報告された。	Singh, I. et al. FEBS Lett. 426, 342-346 (1998) Pai, G. et al. Mol. Genet. Metab. 69, 312-322 (2000) ----- Carier, N. et al. FEBS Lett. 478, 205-208 (2000) Yamada, T. et al. J. Inherit. Metab. 23, 607-614 (2000)
2	2001年	Smithらは、4-phenylbutyrate誘導体などの化合物を中心に極長鎖脂肪酸酸化活性を検討し、トリコスタチンAが極長鎖脂肪酸酸化活性を誘導することを示した。しかしながら、ALDPノックアウトマウス等での有用性は実証されていない。	McGuinness, M. et al. Mol. Gen. Metab. 74, 256-263 (2001)

3	2003 年	<p>ALD 患者では dehydroepiandrosterone(DHEA)及びその硫酸エステル体(DHEA-S)の合成が減少している。Petroni らは、患者由来の線維芽細胞をテストステロン代謝物で処理することにより、極長鎖脂肪酸含量や極長鎖脂肪酸のコレステロールエステルへの取込みが正常化することを報告した。一方、患者への DHEA 投与( 3 ヶ月 )による血清中の極長鎖脂肪酸含量の低下は認められていないことより、更なる検討の必要性が報告された。</p>	<p>Petroni, A. et al. Life Sci., 73, 1567-1575 (2003) ----- Assies, J. et al. Clin. Endocrinol. 59, 459-466 (2003)</p>
---	--------	--	--

3 .現時点において、次の事項について残された主要な課題及び今後の研究スケジュールについて

( 1 ) 原因の解明について

	課 題	解決の可能性	今後の研究スケジュール
1	ALD 遺伝子の機能と発病との関係	細胞レベルの実験 , ALD ノックアウトマウスを用いた解析により、研究の進捗が期待される	次期研究班で担当する
2			
3			

( 2 ) 発生機序の解明について

	課 題	解決の可能性	今後の研究スケジュール
1	病型の違いに関する発生機序	病型ごとに他の遺伝因子・環境因子を解析してゆく	次期研究班で担当する
2	各病型の自然歴の解明	可能 .登録制度により前方視的調査を開始する	次期研究班で担当する
3			



( 3 ) 治療法 ( 予防法を含む ) の開発

	課 題	解決の可能性	今後の研究 スケジュール
1	造血幹細胞移植法の確立	可能 . ガイドライン・プロトコールの制定 スクリーニングと診断を迅速に行うネットワーク形成 前方視的調査	次期研究班で担当する
2	造血幹細胞移植の治療効果は移植の実施時期により異なり、病初期に行ったものほど効果が期待できることが判明している。そのため、ALDの早期診断と発症前診断の普及が課題となる。	引き続き広範囲のPR活動を行うことにより解決されることを期待したい。	次期研究班で担当する
3	移植を安全に行うために、適切なドナーの確保、最適な前処置法の確立などが最も重要な課題である。	骨髄バンク、臍帯血バンクなどにおけるドナー拡大により解決しうる問題である。また、最適な前処置法の確立のためには全国的な共同研究が必要である。	次期研究班で担当する . 学会、骨髄バンク、日本さい帯血バンクネットワークなどと連携して、研究班が中心となり課題に取り組む必要がある。
4	治療効果の判定法の確立と統一が望まれる。本研究班の研究期間に大きく発展したが、まだ十分とは言えない。	本研究班の活動を継続することによって解決可能である。	次期研究班で担当する
5	成人例について造血幹細胞移植の適応を検討する	前向き研究として , 実施する	
6			

#### 4. 重症化防止対策について

大多数の患者に対して外来通院によって症状のコントロールが可能な治療法（重症化防止のための治療法）の確立

	重症化防止のための治療法確立について解決すべき課題	5年以内に解決できる可能性	解決不可能な場合の理由	左記理由を解決していくスケジュール
1	大脳型に進展する症例の遺伝・環境因子の解析	適切な研究体制が組まれれば可能と考えます		多施設共同研究体制を組み、遺伝的要因、環境要因についての大規模解析を行う必要があります。
2				
3				