

論文の内容の要旨

論文題目：副腎白質ジストロフィーの分子遺伝学研究並びに造血幹細胞移植による治療

氏名 松川 敬志

副腎白質ジストロフィー(Adrenoleukodystrophy: ALD)は、*ABCD1*を原因遺伝子とする X 連鎖性劣性遺伝性疾患である。進行性の中樞神経障害を認め、時に副腎不全を伴う。多彩な表現型を認めるが、遺伝子表現型連関は明らかではない。原因遺伝子 *ABCD1* と相同性の高い偽遺伝子 (pseudogene) の存在のために、従来の遺伝子解析には RT-PCR を利用した遺伝子変異解析が一般的であったが、我々は、**resequencing microarray** を用いた迅速なハイスループット遺伝子解析システムを構築した。さらに、多彩な表現型を修飾する因子を同定するために、日本人 ALD 症例において、*ABCD1* と相同性の高い *ABCD2*, *ABCD3*, *ABCD4*, 及び *ABCD1* の発現産物と同様に、ペルオキシソームで機能する 95 の遺伝子を表現型修飾因子の候補遺伝子と考え、網羅的な解析を行ったところ、既知病変変異及び複数の機能予測アルゴリズムにおいて遺伝子産物に機能変化を来すと考えられる新規 **variants** を有する症例数が、予後不良である大脳型 ALD において、緩徐進行性の AMN と比して、有意に多いことを見出した。

さらに、発症早期の小児大脳型 ALD においてのみ、症状の進行停止に有効であることが確立されている造血幹細胞移植(HSCT)を、思春期・成人大脳型 ALD に対しても適応し、症状の進行停止に有効であることを示した。