

審査の結果の要旨

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の存在のために、従来の遺伝子解析には逆転写ポリメラーゼ連鎖反応 (RT-PCR) を利用した遺伝子変異解析が一般的であった。また、治療として、造血幹細胞移植(HSCT)が、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。

1. 我々は、**resequencing microarray** を用いた迅速なハイスループット *ABCD1* 遺伝子解析システムを構築した。さらに、シークエンスキャプチャー、次世代シークエンサーを用いた配列解析を用いることで、大欠失、大挿入を含んだ複雑な構造変化を伴う *ABCD1* 遺伝子変異解析を行うことを可能とした。
2. さらに、多彩な表現型を修飾する遺伝的修飾因子の同定を試みた。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、直接塩基配列法及び **Exome** 解析を用いた網羅的な解析を行ったところ、既知病因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。
3. 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 に対しても適応を行い、安全に施行可能であり、症状の進行停止に有効であることを示した。

以上、本論文は、造血幹細胞移植前等に必要となる迅速なハイスループット *ABCD1* 遺伝子解析システムを構築し、ペルオキシソームで機能する遺伝子群における機能障害性の **variants** が、多彩な表現型の遺伝的修飾因子となり得る可能性を示した。また、思春期・成人大脳型 ALD に対しても造血幹細胞移植が症状の進行停止に有効であることを示し、副腎白質ジストロフィーにおける多彩な表現型の修飾因子の解明、診断、治療に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。