

成人期発症の脳型副腎白質ジストロフィーに対する造血幹細胞移植の臨床効果

1. 出席者：

辻 省次（東京大学医学部附属病院 22 世紀医療センター 分子神経学講座 特任教授）
松川 敬志（東京大学医学部附属病院 22 世紀医療センター 分子神経学講座 特任助教）
黒川 峰夫（東京大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科 教授）

2. 発表ポイント：

- ◆これまで有効な治療法が確立されていなかった、成人期発症の脳型副腎白質ジストロフィー12 症例に造血幹細胞移植を行い、その治療効果を長期にわたって検討しました。
- ◆造血幹細胞移植の治療効果は極めて顕著で、脳型副腎白質ジストロフィーの診断を確定し早期の段階で造血幹細胞移植を行うと、病状の進行を抑制できることが分かりました。
- ◆診療現場では診断が遅れるケースも少なくなく、その場合造血幹細胞移植の治療の機会を逸してしまいますので、早期診断、早期治療が何よりも重要であることが分かりました。

3. 発表概要：

国が定める指定難病に登録されている神経系の難病である副腎白質ジストロフィーは、国内の患者数が 400 人程度と推定され、病状の分類も多彩です。そのひとつ、脳型副腎白質ジストロフィーは、もともと小児科領域でよくみられる疾患で、小児期の脳型（120 人程度の患者数）に対しては発症早期の造血幹細胞移植（注 1）が有効であることが確立されてきおり、早期に診断、治療することが重要と考えられています。一方で、成人の脳型については、その患者数は 120 人程度と推定されており、比較的頻度の高い臨床病型ですが、造血幹細胞移植の報告例が少なく、その治療効果はさまざまで、成人の脳型副腎白質ジストロフィーに対する造血幹細胞移植の治療効果は、確立されていませんでした。

そこで、成人脳型副腎白質ジストロフィーに対する造血幹細胞移植の治療効果を明らかにするため 12 症例に対して移植を行い、長期間の観察に基づき、治療効果を評価しました。その治療効果は顕著で、症状の進行を抑制できることが示されました。すなわち、早期に診断して早期に造血幹細胞移植を行うことで、病状の進行を止める事が可能となります。造血幹細胞移植を行った 12 症例と、行うことができなかった 8 症例について、脳・小脳などの病変の出現時点を起点として生存率を比較すると、造血幹細胞移植を行った症例では全員生存しており、有意に生存率が高いという結果が得られました。診療現場では、診断が遅れ、治療のタイミングを逸してしまうケースが少なくなく、本症の早期診断が大切であることを広く認識していただくことが大切であると考えられます。

なお本研究は、一部、日本医療研究開発機構（AMED）「難治性疾患実用化研究事業（課題名：オミックス解析に基づく希少難治性神経疾患の病態解明）」、文部科学省科学研究費補助金「新学術領域研究」の支援により行われ、日本時間 1 月 14 日に国際科学誌 *Brain*

*Communications*に掲載されます。

4. 発表内容：

(1) 研究の背景

副腎白質ジストロフィーは指定難病の一つであり、性染色体（注 2）である X 染色体上の *ABCD1* 遺伝子上の変異によって発症する X 連鎖性の神経疾患で、副腎不全を伴うこともあります。発症年齢は小児期から成人まで幅広く、多彩な臨床病型を呈することが本疾患の特徴です。大脳、小脳などに脱髄（注 3）が生じ、比較的急速に拡大する予後不良の病型、緩徐な痙性歩行を示す病型（副腎脊髄ニューロパチー）、副腎不全症状のみを呈する病型など、さまざまな病型があります。小児期に大脳に脱髄が生じて急速に進行する小児大脳型（120 人程度の患者数）では、発症数年後に寝たきりになり予後不良となりますが、発症早期に造血幹細胞移植を行うこと症状の進行停止に有効であることが確立されてきています。一方で、進行期に造血幹細胞移植を行った場合は治療成績が良くないことも知られています。思春期、及び成人期に大脳の脱髄が生じて急速に進行する臨床病型はそれぞれ、思春期大脳型、成人大脳型と呼びますが、小児大脳型と同様に予後不良です。小脳、脳幹の脱髄病変で初発する臨床病型である小脳脳幹型は思春期・成人期以降に小脳性の運動失調症状や構音障害（発音がうまくできなくなる状態）、嚥下障害を進行性に認め、発症後 2 年で約半数の症例が大脳型へ移行することが報告されています。緩やかに進行するタイプの副腎脊髄ニューロパチーでは、発症後 10 年で約半数の症例が成人大脳型へ移行することが報告されています。いったん大脳型へ移行すると予後不良の経過を取ります。小児大脳型に対する造血幹細胞移植とは対照的に、成人大脳型に対する造血幹細胞移植の報告は非常に少なく、その治療効果については確立されていません。

(2) 本研究の成果

本研究グループは、発症早期の大脳型、小脳脳幹型の 12 例（成人期発症 10 例、思春期発症 2 例）に対して造血幹細胞移植を行いその治療効果を検討しました。併せて、造血幹細胞移植の適応に含まれず、造血幹細胞移植を行うことができなかった成人大脳型、小脳脳幹型の 8 症例について、大脳、小脳脳幹型の発症時点を基準にして、予後の比較検討を行いました。造血幹細胞としては全 12 症例で血縁者または日本骨髄バンクのドナーの骨髄から得られた造血幹細胞を用いました。

造血幹細胞移植では、患者さん自身の骨髄細胞を除去する必要があり、前処置を行います。化学療法や放射線の量を減らした、副作用の少ない骨髄非破壊的前処置（注 4）を用いました。造血幹細胞移植を行った 12 症例は、いずれの症例もドナーの造血幹細胞の生着を確認し、本日時点まで全員生存しています（論文執筆時点で、生存期間の中央値 28.6 ヶ月）。造血幹細胞移植を行った 12 症例と、行うことができなかった 8 症例において、大脳／脳幹／小脳病変の出現からの生存率を比較すると、造血幹細胞移植をした群では生存率が有意に高いことが分かりました（ $P=0.0089$ 、図 1）。造血幹細胞移植を行うことができなかった 8 症例においては、6 症例が大脳／脳幹／小脳病変の出現から中央値 69.1 ヶ月で死亡しており、生存している 2 症例についても病状の進行により車椅子が必要な状態となっていました。神経系の症状に対する治療効果については、大脳／脳幹／小脳の病変による症状が、造血幹細胞移

植後にその進行の停止、または一部改善が認められました。頭部 MRI 画像検査では脳の炎症性の脱髄を示す造影効果は、造血幹細胞移植後全ての症例で消失／不明瞭化しています（図 2A）。12 症例のうち 9 症例では造血幹細胞移植後 2 ヶ月以内に脳病変の拡大停止を認め、残りの 3 症例も造血幹細胞移植後 12 ヶ月以内に拡大停止が認められました。特筆すべきこととして、7 例においては脳病変の縮小が認められました（図 2A）。一方で、造血幹細胞移植を行うことができなかった症例では、脳病変の拡大と脳の著明な萎縮が認められました（図 2B）。

造血幹細胞移植により、大脳、小脳の脱髄病変の拡大停止が実現する機序については、十分に解明されていないところがありますが、ミクログリアなど骨髄由来の細胞が中枢神経系に移行することが知られており、そのような細胞が、本疾患で蓄積する極長鎖脂肪酸（髄鞘の脂質成分を構成する炭素数 23 以上の鎖長の長い脂肪酸）の代謝を助けることにより、極長鎖脂肪酸のオリゴデンドロサイト（髄鞘を形成する細胞）に対する毒性作用を軽減するのではないかと推定されています。

なお、造血幹細胞移植を行った 12 症例全てにおいて重篤な感染症や合併症は見られず、急性の移植片対宿主病（GVHD、注 5）は、7 症例では認められませんでした。軽度の皮膚の急性の GVHD が 4 症例で認められましたが、ステロイドの塗布または内服で完治しました。1 名において中等度の消化管と皮膚の急性の GVHD が見られましたが、ステロイドの点滴で完治しました。慢性の GVHD は 2 名で認められました。

（3）社会的意義と今後の展望

これまで成人大脳型や小脳脳幹型の副腎白質ジストロフィーに対して症状の進行停止に有効な治療法はなく、また造血幹細胞移植の実施例は少数で、その臨床効果の報告はさまざまでした。今回の研究で、発症早期の思春期・成人大脳型、小脳脳幹型に対する造血幹細胞移植は、安全に行うことが可能で、かつ症状の進行停止に有効であることが分かり、小児例だけでなく成人例でも有効であることが認められました。今後造血幹細胞移植の治療効果をより良いものにするためには、大脳型・小脳脳幹型の発症を早期に診断する、また、大脳型・小脳脳幹型を発症する前の副腎脊髄ニューロパチーや副腎不全のみの患者さんについても、慎重に経過を観察し、大脳、小脳などの病変の出現を早期に診断すること、さらに副腎白質ジストロフィーの症状を将来発症する可能性のある患者さんにご家族に情報提供を行うことが大変重要であると考えられます。それと同時に、大脳型／小脳脳幹型副腎白質ジストロフィーの早期診断を進めるために、本疾患についての社会の認知を高めていくことも大切であると考えています。

5. 発表雑誌

雑誌名：*Brain Communications*（オンライン版：1月14日）

論文タイトル：Clinical efficacy of hematopoietic stem cell transplantation for adult adrenoleukodystrophy

著者：Takashi Matsukawa, Tomotaka Yamamoto, Akira Honda, Takashi Toya, Hiroyuki Ishiura, Jun Mitsui, Masaki Tanaka, Akihito Hao, Akihito Shinohara, Mizuki Ogura, Keisuke Kataoka, Sachiko Seo, Keiki Kumano, Masataka Hosoi, Kensuke Narukawa, Megumi Yasunaga, Hiroaki Maki, Motoshi Ichikawa, Yasuhito Nannya,

Yoichi Imai, Tsuyoshi Takahashi, Yuji Takahashi, Yuki Nagasako, Kyoko Yasaka, Kagari Koshi Mano, Miho Kawabe Matsukawa, Toji Miyagawa, Masashi Hamada, Kaori Sakuishi, Toshihiro Hayashi, Atsushi Iwata, Yasuo Terao, Jun Shimizu, Jun Goto, Harushi Mori, Akira Kunimatsu, Shigeki Aoki, Shin Hayashi, Fumihiko Nakamura, Syunya Arai, Kazunari Momma, Katsuhisa Ogata, Toshikazu Yoshida, Osamu Abe, Johji Inazawa, Tatsushi Toda, Mineo Kurokawa, Shoji Tsuji^{**}
(※は責任著者)

6. 問い合わせ先：

<研究内容に関するお問い合わせ先>

東京大学医学部附属病院 22世紀医療センター 分子神経学講座
特任教授 辻 省次 (つじ しょうじ)

東京大学医学部附属病院 22世紀医療センター 分子神経学講座
特任助教 松川 敬志 (まつかわ たかし)

東京大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科
教授 黒川 峰夫 (くろかわ みねお)

<広報担当者連絡先>

東京大学医学部附属病院 パブリック・リレーションセンター (担当：小岩井、渡部)
TEL：03-5800-9188 (直通) E-mail：pr@adm.h.u-tokyo.ac.jp

7. 用語解説

(注1) **造血幹細胞移植**：造血幹細胞とは骨の中心にある骨髄や、胎児と母親をつなぐ臍帯にある臍帯血の中に存在し、血液中の細胞成分である白血球、赤血球、血小板のもととなる細胞です。造血幹細胞移植では、患者さんの免疫を抑えるために大量の化学療法や全身への放射線療法を用いた前処置を行った後に、ドナーから提供された造血幹細胞を点滴で患者さんに投与します。

(注2) **性染色体**：生物において雌雄を決定する染色体です。ヒトではX染色体とY染色体があります。男性はX染色体を1本、Y染色体を1本有し、女性はX染色体を2本有します。

(注3) **脱髄**：神経線維を覆っている髄鞘（ミエリン鞘）が選択的に障害を受ける疾患が脱髄疾患と呼ばれます。脱髄疾患では、髄鞘を形成するオリゴデンドロサイトが選択的に障害を受け、副腎白質ジストロフィーでは、蓄積する極長鎖脂肪酸が、オリゴデンドロサイトに対して傷害作用があるのではないかと推定されています。

(注4) 骨髄非破壊的前処置：ドナーから提供された造血幹細胞が患者さんの体内で拒絶されないように、患者さんの免疫を抑えるための前処置を行います。前処置で用いる化学療法や放射線の量を減らした、患者さんへの負担、合併症が少なくなる前処置です。

(注5) 移植片宿主病 (graft versus host disease, GVHD)：ドナー由来の細胞が患者さんを他人と認識して攻撃する免疫反応です。急性 GVHD と慢性 GVHD に大別されます。急性 GVHD は造血幹細胞移植後発症早期に起こり、皮膚、消化管、肝臓が標的となります。慢性 GVHD の多くは造血幹細胞移植 3 か月以降に起こります。皮膚、眼、口腔、肝臓、肺などが標的となります。

8. 添付資料

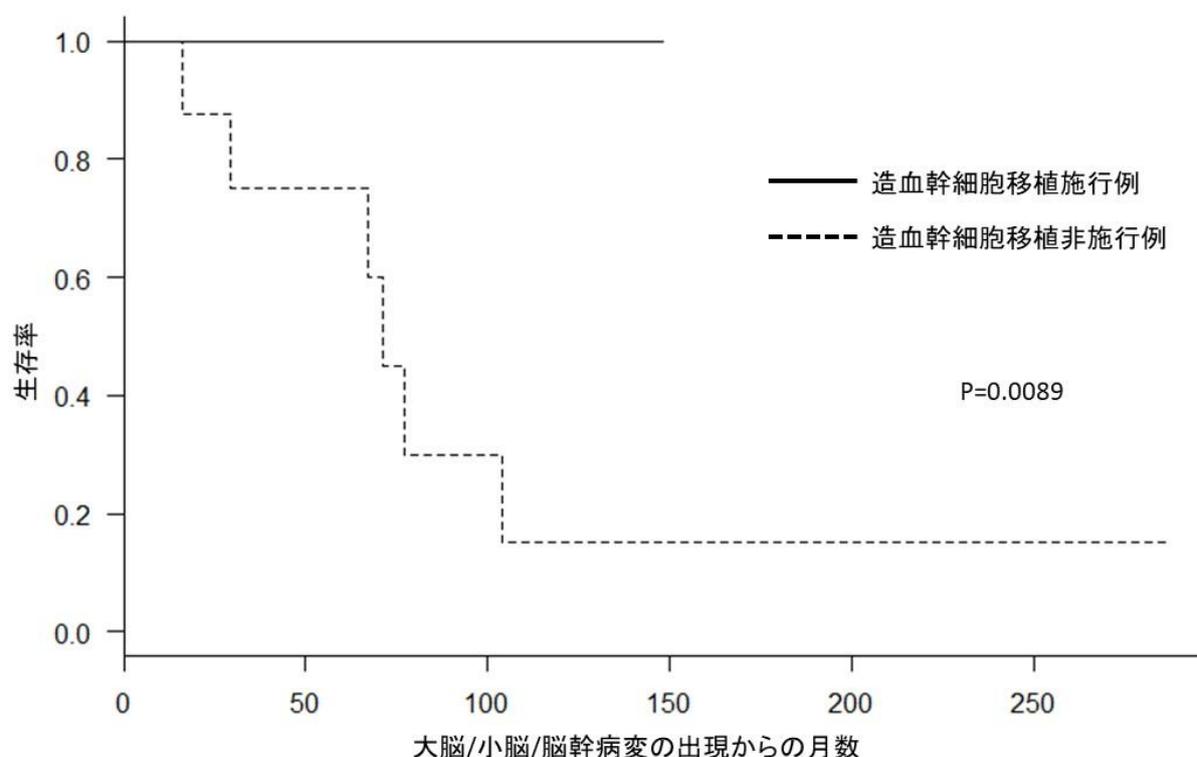
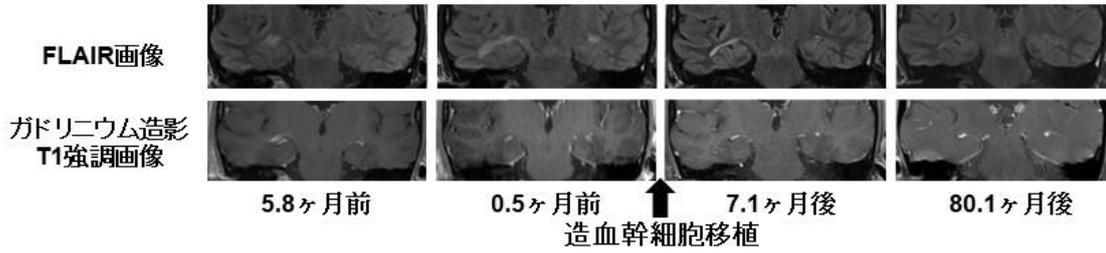


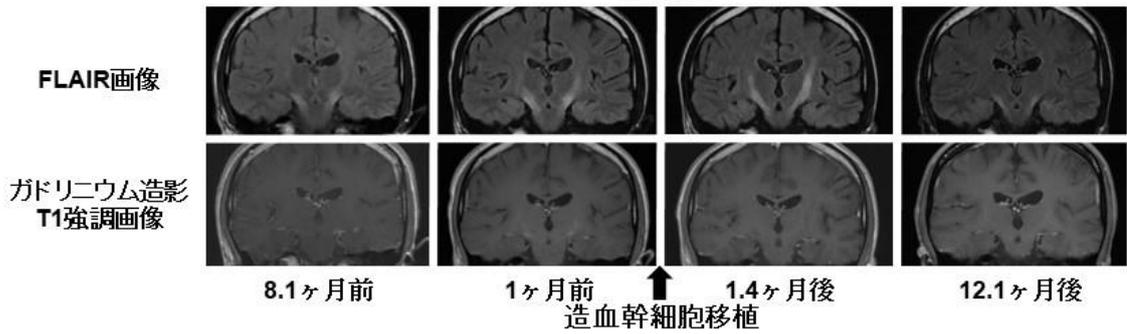
図1 造血幹細胞移植施行/非施行副腎白質ジストロフィー症例の生存率

造血幹細胞施行副腎白質ジストロフィー症例と非施行副腎白質ジストロフィー症例における、大脳/小脳/脳幹病変の出現からの生存率の比較 (カプランマイヤー曲線)。横軸が大脳/小脳/脳幹病変の出現からの月数で、縦軸が生存率を示している。造血幹細胞移植施行例では非施行例と比較して有意に生存率が高かった (ログランク検定で $P=0.0089$)。

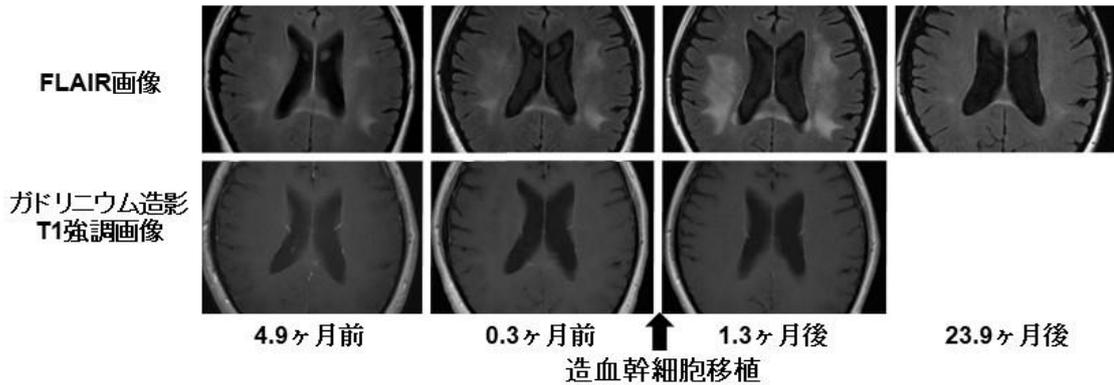
A. 造血幹細胞施行症例の頭部MRIの経時的変化
症例2



症例4



症例7



B. 造血幹細胞移植非施行症例の頭部MRIの経時的変化
症例18

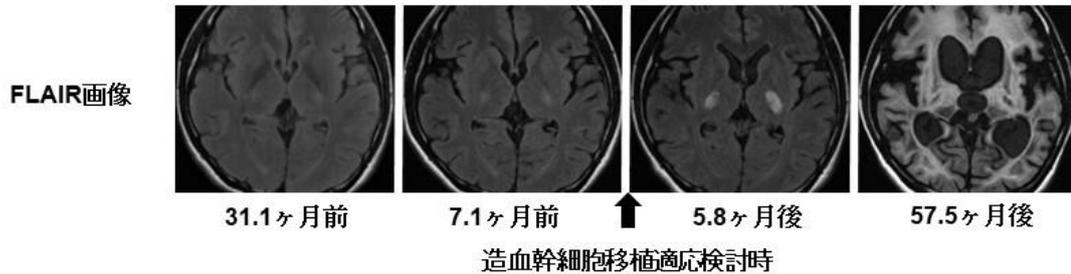


図2 造血幹細胞移植施行/非施行副腎白質ジストロフィー症例の頭部MRIの変化

- A. 造血幹細胞移植施行副腎白質ジストロフィー症例の代表的な頭部MRI画像の経時的な変化。症例2では造血幹細胞移植前は病変の拡大（上段）、造影効果（下段）を認めたが、造血幹細胞移植後は病変の縮小（上段）、造影効果の不明瞭化、消失（下段）を認める。症例4では造血幹細胞移植1.4ヶ月後までは病変の拡大を認めたが、それ以降縮小を認める（上段）。造血

幹細胞移植前に認めた造影効果は造血幹細胞移植後消失している（下段）。症例 7 においては造血幹細胞移植 1.3 ヶ月後まで病変の拡大を認めたが、それ以降縮小を認める（上段）。造血幹細胞移植前に認めた造影効果は造血幹細胞移植後消失している（下段）。

- B. 造血幹細胞移植非施行例の頭部 MRI の経時的な変化。病変は経時的な拡大を認め、脳の萎縮を伴っている。