

【演題名】先天性大脳白質形成不全症の診断と治療に向けた研究：臨床から基礎研究まで

【演者】氏名：○井上 健、沼田有里佳、後藤玲央、守村敏史  
所属：国立精神・神経医療研究センター 神経研究所

【目的】先天性大脳白質形成不全症の研究班は、本年度で3年間の研究期間を終了する。班員の協力の下に進められた研究や独自に進めた研究も、それぞれ大きな成果をあげたものも、思うように進まなかったものもある。来年度以降の活動に関しては、研究班としての存続が今現在、未確定ではあるが、本研究班の中から生まれたプロジェクトは、その存続に関わらず、継続していく必要があると思われるので、これらについての概要をまとめ、今後の方針について検討する。

【方法】班研究として、疫学調査の実施、疾患分類と診断基準の作成、遺伝子解析の推進、市民公開講座の実施と家族会設立のサポート、DNA・剖検脳標本・MRI 画像の収集を行った。当センターで行っている個別研究として、PMD の病態解明研究、病態に基づく治療法の開発研究、PCWH の疾患モデルマウスを用いた病態研究等を実施してきた。

【結果】疫学調査については、その結果が小児神経学会等で発表され、現在論文作成中である。疾患分類と診断基準は、昨年「脳と発達」に総説として発表した。診断基準については、今後、学会での承認を求められる可能性があるため、改めて検討を要するかもしれない。遺伝子解析研究に関しては、PLP1 以外の遺伝子解析に関するシステム化は十分に進まなかった。一方で HCAHC の原因遺伝子の解明に寄与した。市民公開講座および家族会のサポートなどのアウトリーチ活動は、今後も継続することで、患者家族とのネットワークの発展が期待される。患者試料の収集に関しては、DNA と剖検脳は期待されたほどの成果をあげることが出来なかったが、MRI 画像は順調に収集が進んでいる。個別研究に関しては、PLP1 点変異モデルの msd マウス用いた病態解明と治療法解析を行い、一定の成果を得たが、重複モデルの Tg マウスの解析は、十分な成果が得られていない。また、PCWH のモデルマウスの解析は、系統維持が困難であったが、一定の表現型解析をほぼ終了した。

【結論】総じて着実に成果をあげることが出来た一方で、予定した成果が得られていない研究課題もあった。多くの課題は、今後も継続していく意義のあるものであり、またより発展的な展開が期待される。今後は特に、新規の疾患遺伝子の同定や治療法の開発などのインパクトの大きな成果を目指しつつ、地道な試料の収集や共同研究のための環境整備を進めていきたい。

**【演題名】 *PLP1* 遺伝子変異と臨床病型との関係：  
*PLP1* 完全欠失による PMD と点変異による成人発症 SPG2**

**【演者】** 氏名：○岩城明子

所属：九州大学生体防御医学研究所遺伝情報実験センター

**【目的】** Pelizaeus-Merzbacher 病 (PMD) と癱性対麻痺 2 型 (SPG2) は *PLP1* 遺伝子異常で起る Allelic disorder である。昨年度までに当施設で解析した *PLP1* の完全重複 26 例、点変異 24 例について変異と病態との関係を検討してきた。今回は *PLP1* 欠失が見られた軽症の PMD (症例 1) と 30 代で発症し長い経過を辿った複合型 SPG2 (症例 2) について詳細に解析を行ったので結果を報告する。

**【方法】** (症例 1) Xq22 領域の STS マーカーおよび新たに設計したプライマーを用いてゲノムマッピングを行い欠失領域を狭めた。次に欠失領域を挟むように設計したプライマーを用いて PCR を行い、得られた PCR 産物の塩基配列を決定して組換えの切断点を同定した。(症例 2) 遺伝子解析ならびに病理学的検討 (HE・KB 染色、抗リン酸化ニューロフィラメント抗体、抗 GFAP 抗体、抗 CD68 抗体による免疫組織化学染色) を行った。

**【結果および考察】**

(症例 1) *PLP1* だけでなく隣接する *RAB9B* を含む 75 kb の領域が欠失していることが明らかになった。切断点の解析から nonhomologous end joining で組換えが起っていることが示唆された。(症例 2) 脳梁のみならず中枢神経系の白質に広範な脱髄を認めたが、末梢神経のミエリンは比較的よく保たれていた。これまで報告のない Exon 7 内のミスセンス変異を認めた。この変異はオリゴデンドロサイトの成熟には大きく影響しないものの、ミエリンの構造維持に影響を与えて緩徐な脱髄が起ったものと推測した。

**【結論】**

*PLP1* 変異による PMD/SPG2 の臨床像は定頸まで至らない FORM 0 から自立歩行可能な FORM 4、さらに成人発症の SPG 2 まで多様であり病態に応じた治療法の開発が必要と考えられた。

## Diffuse cerebral hypomyelination with cerebellar atrophy and hypoplasia of the corpus callosum の原因遺伝子単離

小坂 仁<sup>1</sup>、新保裕子<sup>1</sup>、井上 健<sup>2</sup>、才津 浩智<sup>3</sup>、松本直通<sup>3</sup>

<sup>1</sup> 地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立こども医療センター  
神経内科、<sup>2</sup> 国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第二部

<sup>3</sup> 横浜市立大学医学部 遺伝学教室

### 研究要旨

方法； Diffuse cerebral hypomyelination with cerebellar atrophy and hypoplasia of the corpus callosum, HCAHC(小脳萎縮と脳梁低形成を伴うび慢性大脳白質形成不全症)は、2009年に本邦佐々木らより提唱された新しい疾患概念で中枢神経系の髄鞘形成不全に加え、小脳萎縮と脳梁低形成を伴う。大脳基底核の萎縮は認めない。これまで報告された3例はいずれも1～3歳代に自立歩行を獲得しているが、10代に入り徐々に進行する歩行失調、振戦、緩徐言語、錐体路症状を認め、軽度から中等度の精神運動発達遅滞を示している。原因遺伝子は不明であり、家族例の報告もなく遺伝形式も不明である。2009年度、本邦から、報告された3家系は、いずれも既知遺伝子を当研究室で解析した家系であり、その後2家系が加わり、全5家系が集積した。これら5家系のゲノムワイドの連鎖解析および全エクソンシーケンス：ハイブリダイゼーションの技術を用い、ゲノム上のエクソン領域を選択的にキャプチャし、高効率に濃縮してから次世代シーケンサーを用いて包括的に解析した。

結果；全エクソンシーケンスを3名の患者で行い、1名においてPOLR3A遺伝子のc.2690T>A,p.Ile897Asn/c.3013C>T,p.Arg1005Cysを、2名においてPOLR3B遺伝子の複合ヘテロ接合体 c.1857-2A>C, p.Asn620\_Lys652 del/c.2303G>A,p.Arg768His および c.1648C>T,p.Arg550X/c.2778C>G, p.Asp926Gluを同定した。

考案；POLR3AおよびPOLR3B遺伝子はRNA polymeraseIII (PolIII)複合体のコアになるサブユニット(RPC1およびRPC2)をコードしており、複合体の3次元モデルの解析から、同定された変異はPolIII活性を低下させると予想された。PolIIIはtRNAと5SrRNAを含む大多数の低分子RNAをコードする遺伝子を転写しており、これらの低分子RNA量が不足することにより髄鞘化不全が起きると考えられる。

【演題名】 PLP1 related disorders 邦訳

—GeneViews から学ぶ情報リソースの重要性—

【演者】（発表者に○を付けてください。）

氏名：○黒澤健司<sup>1</sup>、富永牧子<sup>1</sup>、小坂仁<sup>2</sup>

所属：1. 神奈川県立こども医療センター遺伝科、2. 同 神経内科

【目的】 Pelizaeus-Merzbacher 病は、その重症度と遺伝形式、医療管理、さらには発症メカニズム、診断確定の点から、医療上の対応が極めて困難であり、患者家族は勿論、医療従事者にとってもその理解は極めて重要である。こうした難病に関して、海外においては多くのパブリックリソースが充実している。我が国においても国立保健科学院が主導し、情報リソースの整備を始めている。今回我々は、遺伝性疾患の情報リソースとして国際的に認められた GeneReviews の PLP1-Related Disorders を邦訳し、その臨床的意義をまとめた。

【方法】 邦訳対象は、GeneReviews

(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/GeneTests/review/>) のページより、PLP1-Related Disorders を参照して、その内容を可能な限り原文に即して邦訳を試みた。GeneReviews の掲載の各疾患はその分野の専門家によって記載され、改定 (Revision) が行われている。今回参照した version は、16 March 2010 を参照した。

【結果と考察】 構成は極めてフォーマット化されているために読みやすく、読者のニーズに即した形で内容が整理されていた。特に臨床医が最初に参照する情報として「要約」を最初に掲げ、疾患の臨床的意義から対応および発症メカニズムまでが簡潔に正確に記述されていた。一般の医学書に記載の少ない遺伝カウンセリングの記述には大きなスペースが割り当てられ、基本事項が整理されていた。多くの疾患においてその予後改善は、最良の治療法の開発がその最終目標であることは言うまでもない。しかし、いわゆる「難治性疾患」は発生頻度が極めて低く、その発症メカニズムも全貌が明らかにはなっていない疾患がほとんどである。したがって、治療法の開発のスタート地点にたどり着くまでに膨大な時間と労力を要するのが一般である。その間にも多くの新しい発症者は生まれ、多くの家族や医療従事者がその対応に苦慮しているのが実際である。これは先天性疾患に共通する問題である。こうした疾患においては個々の臨床家のきめ細かな対応は予後改善に重要な役割を果たすが、対象が限定され、患者全体への波及効果は期待できない。しかし、自然歴を初めとした疾患の正確でわかりやすい、実行可能な情報は、患者家族は勿論、医療従事者にとっても極めて有用であり、結果として患者全体の予後改善にきわめて重要である。GeneReviews は、その疾患に関して国際的な業績を残している経験豊富な専門家によって記述されたウェブ上の情報リソースである。今後、我が国における難治性疾患情報リソースのあり方に関する議論も重要であると考えられた。

【演題名】7テスラ MR 装置を用いた Pelizaeus-Merzbacher 病モデルマウス脳画像研究

【演者】氏名：高梨潤一

所属：亀田メディカルセンター小児科

【目的】

髄鞘低形成の代表疾患である Pelizaeus-Merzbacher 病 (PMD) では MR spectroscopy (MRS) において髄鞘マーカーである Choline (Cho) の低下が報告されている。神経細胞、軸索マーカーである *N*-acetylaspartate (NAA) は大多数の神経疾患で低値となるが、PMDではNAA、正確には tNAA=NAA+NAAG 高値が報告されている。人 MRS に使用される 1.5 ないし 3.0 テスラ MR 装置では NAA (2.01 ppm) と *N*-acetylaspartylglutamate (NAAG, 2.04 ppm) の分離は困難であり、両者を合わせて tNAA として表示される。髄鞘低形成における NAA, NAAG を含めた神経化学的病態解明のため PMD のモデルマウス (Msd マウス, PLP1 トランスジェニックマウス) ならびにシバラーマウス (deletion of mbp gene) の 7 テスラ MRS を施行した。

【方法】

対象は Msd マウス、PLP1 Tg マウス、Shiverer マウスである。撮像条件は従来と同一である。

【結果および考察】

1. Msd マウスで wild マウスに比して tNAA (NAA+NAAG), creatine, glutamine, glutamate, taurine の高値を、Cho の低値を認めた。NAAG 単独では Msd マウスで高値であったが、十分な信頼度は得られなかった。HPLC による解析で Msd マウス脳で NAA, NAAG とともに wild マウスに比して高値であることが確認された。免疫染色では Msd マウス脳で髄鞘低形成とグリオシスが明らかであったが、Oligodendrocyte progenitor cells (OPCs) 数には差は認めなかった。
2. PLP1 Tg ヘテロの T2 強調画像で白質信号が高信号、低信号の 2 群が認められ、PLP 以外の原因による白質変性が生じていることが想定された。
3. Shiverer マウスでは、皮質での tNAA 低値、Cho 低値が観察された。病理学所見待ちである。

【結論】

Msd マウスにて tNAA の増加が確認された。この増加は NAA, NAAG 両者の増加を反映していた。NAA は乏突起膠細胞において aspartoacylase (ASPA) の働きで分解される。髄鞘低形成疾患では成熟した乏突起膠細胞が存在せず、NAA が分解されずに蓄積し、二次的に NAAG が高値を呈していると推測された。未診断の白質変性症における tNAA 高値は髄鞘低形成を強く示唆する画像所見と考えられる。

**【演題名】**

原因不明の先天性大脳白質形成不全症患者におけるエクソーム解析

**【演者】**（発表者に○を付けてください。）

氏名：○山本俊至

所属：東京女子医科大学統合医科学研究所

**【目的】**

先天性大脳白質形成不全症においては、主な責任遺伝子である *PLP1* の変異が認められない症例が少なからず存在する。現在わかっているその他の責任遺伝子 *GJC2* や *SLC16A2* にも変異の認められない症例があり、それ以外にも関連遺伝子があると考えられる。そこで、本研究では新規関連遺伝子の同定を目的とした網羅的ゲノム解析を行った。

**【方法】**

既知の遺伝子に変異が認められなかった症例において、両親サンプルを含めたトリオサンプルを対象として次世代シーケンサーによるエクソン領域のターゲットリシーケンスを行った。

**【結果および考察】**

患者において *POLR3A* のミスセンス変異が複合ヘテロで認められた。両親はそれぞれの変異の保因者であった。結果を受けて再度患者の臨床症状を確認したところ、成長障害、性腺発育障害、歯牙放出障害が認められ、hypomyelination, hypodontia and hypogonadotropic hypogonadism (4H)症候群に合致していることが明らかとなった。他の原因不明先天性大脳白質形成不全症患者 15 例において *POLR3* のサブユニット遺伝子をサンガー法で解析したが、まったく異常が認められなかった。

**【結論】**

今回 *POLR3A* の複合ヘテロで hypomyelination, hypodontia and hypogonadotropic hypogonadism (4H)症候群を発症した患者は、臨床的には Pelizaeus-Merzbacher 病 (PMD)の症状とかなり類似しており、疾患概念を熟知していなければ鑑別が難しいと考えられたが、PMD と比較してその頻度はかなり低いと考えられた。従って、*POLR3* 関連の遺伝子以外にも、さらに別の原因遺伝子が存在すると考えられた。

## 資料 2

### 先天性大脳白質形成不全症 疫学調査報告書

沼田有里佳<sup>2</sup>、有馬恵里子<sup>2</sup>、大久保宇啓<sup>2</sup>、小坂 仁<sup>1</sup>、黒澤健司<sup>1</sup>、高梨潤一<sup>1</sup>、  
出口貴美子<sup>1、2</sup>、山本俊至<sup>1</sup>、岩城明子<sup>1</sup>、井上 健<sup>1、2</sup>

1 「先天性大脳白質形成不全症の診断と治療に向けた研究」班

2 国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 疾病研究第二部

先天性大脳白質形成不全の本邦での患者数や診断、治療、予後の現状などの疫学的な知見は現在全くない。そこで、これらの実態把握を行うことを目的として、全国疫学調査を行ったので、報告する。

#### 【第一次調査】

小児神経科専門医所属施設、大学小児科、重症心身障害児施設など 918 ヶ所の医療機関に、2008 年度 1 年間（2008.4.1 から 2009.3.31 まで）の受診患者のうちで、先天性大脳白質形成不全症の患者の有無およびそのうち遺伝子変異が証明された症例数について、郵送による簡便なアンケート調査を施行した。第一次調査票は 2009 年 11 月に発送した。

- ・回収率 70%
- ・95 施設に患者があり、該当患者数は 164 名であった。  
ここから推定される本邦での推定患者数は、約 230 名であった。

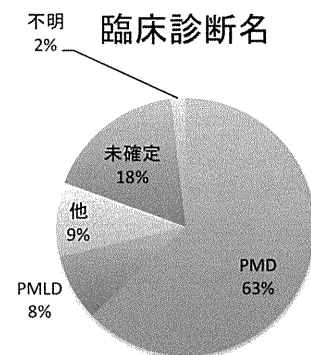
#### 【第二次調査】

第二次調査票は、A4 紙両面に、診断、家族歴、遺伝子解析の有無、臨床症状、検査所見、治療内容などの記載項目が含まれており、第一次調査において大脳白質形成異常症の患者を診療していると回答をいただいた医療機関 95 カ所に、160 人分の第二次調査個人票を発送し、記載後、返送していただいた。第二次調査票は 2010 年 2 月に発送した。

- ・回収率 65.5%
- ・該当患者数 108 名（男性 92 名、女性 16 名）
- ・本邦における推定患者数：約 230 名
- ・平均年齢  $11.8 \pm 9.9$  歳（20 歳以下が 83%）
- ・有病率  $8.1 \times 10^{-6}$ （10 万人に 0.8 人）
- ・罹患率  $1.6 \times 10^{-5}$ （10 万人に 1.6 人）

#### ・臨床診断名

Pelizaeus-Merzbacher Disease(以下 PMD)、  
Pelizaeus-Merzbacher Like Disease(以下 PMLD)、  
その他の大脳白質形成不全症、診断未確定例の 4 つに分類した。この臨床診断名は、アンケート施行時



に上記4つの臨床診断基準を提示し、それに基づいて主治医が判断した分類によるものである。

先天性大脳白質形成不全症の代表疾患であるPMDが6割以上を占めた。その一方で、その他の疾患も4割弱と大きな割合をしめた。

- ・ 家族歴

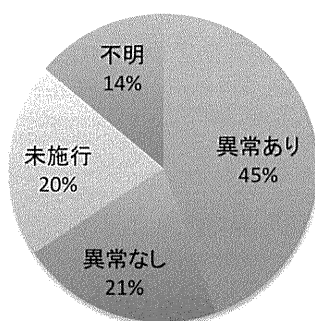
家族歴のない症例が7割以上を占め、孤発例が多いことが分かった。

- ・ 遺伝子解析

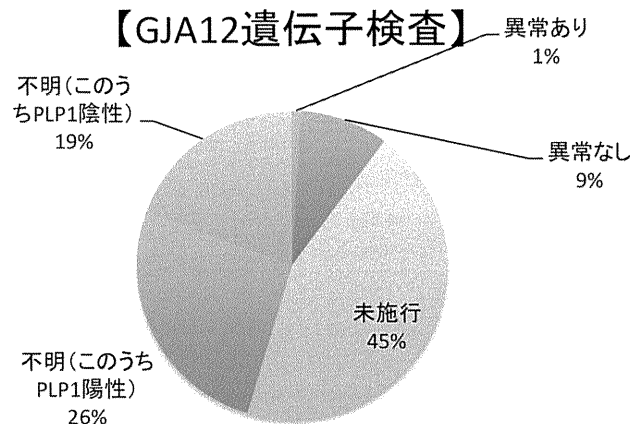
何らかの遺伝子解析が7割以上の症例で施行されていたが、未施行の症例も18%存在した。

- ・ 遺伝子変異

### 【PLP1遺伝子検査】



### 【GJA12遺伝子検査】



※GJA12遺伝子異常の症例はヘテロのミスセンス変異の一例

ンス変異の一例

- ・ 保因者診断

保因者診断は18.5%で施行されていた。未施行の症例の中で保因者診断の希望がある症例はなかったことから、希望のある症例に関しては保因者診断が施行されている状況が示された。

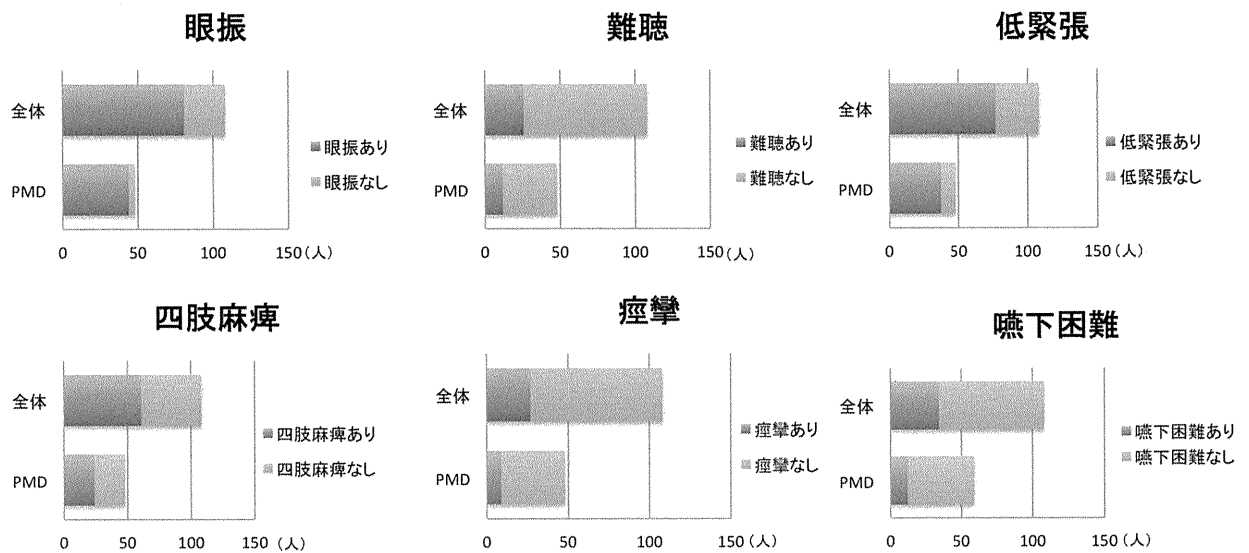
- ・ 家族からの質問

予後や治療法に関する質問が多く、保因者診断や出生前診断がそれに続いた。

- ・ これまでに見られた臨床症状

下図の「全体」は大脳白質形成不全症108名全体の集計、「PMD」はPLP1遺伝子異常をみとめた48名の結果である。





臨床症状で最も多くみとめられた症状は眼振で、PMD では9割以上の症例で認められることが分かった。

・運動発達の最高レベル

Calloux らの方法(2000)に従って、以下の FORM0~4 に分類に分類した。

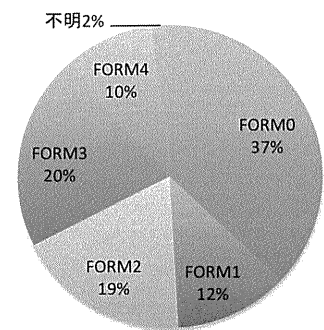
FORM 0：定頸なし

FORM 1：定頸は獲得するが、座位はとれない

FORM 2：座位は獲得するが、支持歩行はなし

FORM 3：支持歩行は獲得するが、自力歩行はなし

FORM 4：自力歩行を獲得する

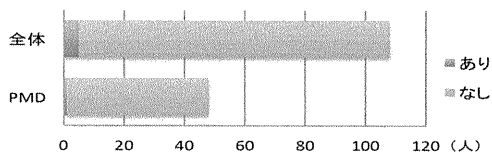


FORM0 の症例は 37%と最も多かったが、FORM4 の症例も 1割存在し、運動発達レベルは、幅が広いことが分かった。

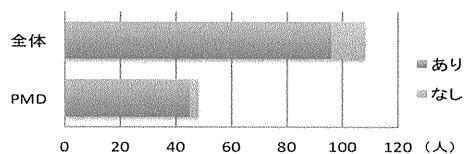
・画像診断

施行状況：MRI を施行している症例 105 人(97%)、未施行の症例 3 人(3%)

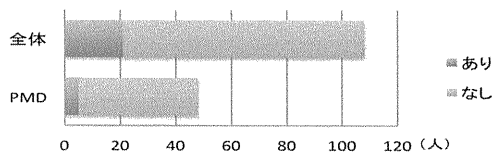
尾状核あるいは被殻のT2高信号または萎縮



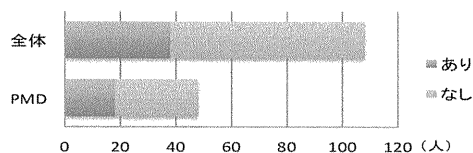
白質びまん性の高信号域(T2強調画像)



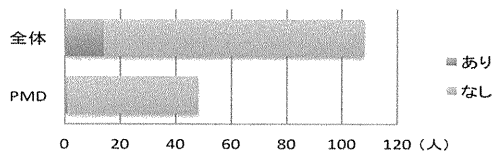
大脳びまん性萎縮



皮質コントラストの低下(T1強調画像)



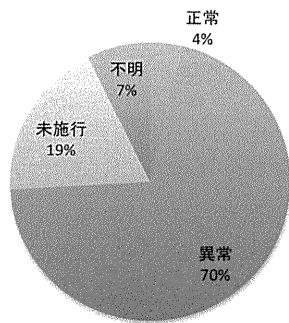
小脳萎縮



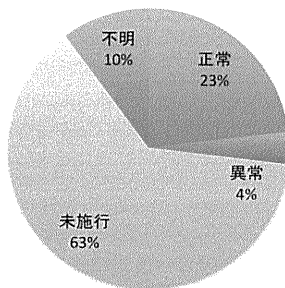
• その他の検査

聴性脳幹反応は7割以上の症例で施行されているものの、末梢神経伝導速度や染色体検査に関しては未施行の症例が多く見られた。

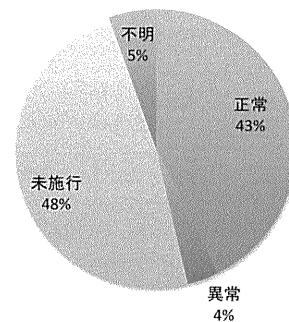
【聴性脳幹反応】



【末梢神経伝導速度】



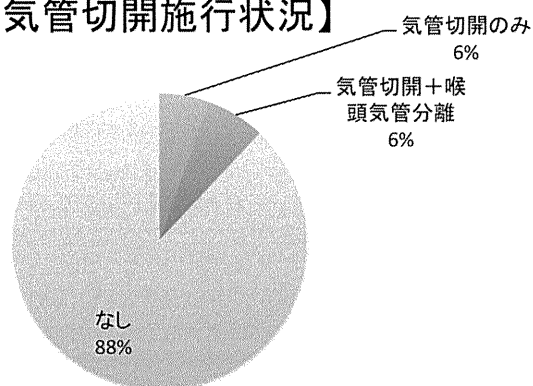
【染色体異常】



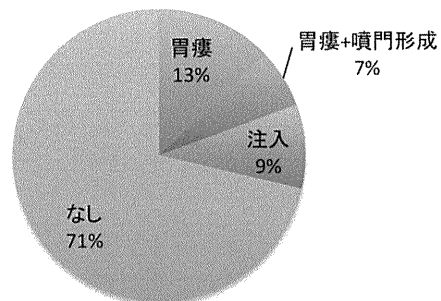
• 治療とケア

気管切開や喉頭気管分離など手術を施行されている例は12%、胃瘻や経管栄養を施行されている症例は約3割であった。

### 【気管切開施行状況】



### 【胃瘻、経管栄養施行状況】



#### ・ まとめ

本邦で初めてとなる先天性大脳白質形成不全症の全国疫学調査を実施し、これまで全く医療の実態が不明であった本疾患についての現状を明らかにすることが出来た。この結果は、希少性疾患であるためにこれまで医療行政における施策の対象から見落とされがちであった本疾患に関する重要な情報として、また、将来の治療研究のための基盤となる情報として、積極的に活用されることが強く望まれる。

平成23年3月3日

## 第 3 回市民公開セミナーのお知らせ

# 先天性大脳白質形成不全症の克服へ向けて

～日常のケアから先端研究の進歩まで～

## 第 3 回市民公開セミナー

先天性大脳白質形成不全症は、ペリツェウスーメルツバッハ病などの稀ながら重度の障害を伴う小児難治性神経疾患です。3 回目のセミナーとなる今回は、重症心身障害児の日常のケアに関するお話から、疾患をとりまく医学研究の進歩の現状、そして最先端技術の iPS 細胞の話まで、幅広い話題を取り上げ、患者さんご家族など一般の方を対象に、わかりやすく解説をします。

日時；平成 23 年 7 月 16 日 土曜日 13 時～16 時

場所；青山 こどもの城 9 階 研修室

### 【第一部 教育講演】

#### 1. 先天性大脳白質形成不全症研究の進歩

国立精神・神経医療研究センター神経研究所 井上 健

#### 2. Pelizaeus-Merzbacher 病：iPS 細胞の応用法

慶応義塾大学医学部生理学 沼澤祐子

#### 3. 「重症児の息子の可能性をみつける」～玩具との出会いから 20 年～

小学校非常勤教諭、玩具福祉学会 堀田由美

### 【第二部 家族会連絡懇親会】

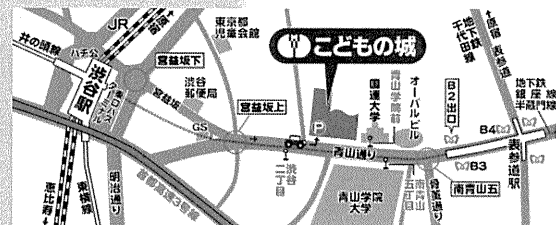
お茶とお菓子を用意します。

気軽な相談や、ご家族同士のご歓談に！

主催 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業  
「先天性大脳白質形成不全症の診断と治療に向けた研究」班  
代表研究者 井上 健

連絡先 神奈川県立こども医療センター  
看護部 認定遺伝カウンセラー 西川智子  
counseling@kcmc.jp

参加希望者はメールにて上記まで事前登録をお願いします。アクセスの詳細はこどもの城ホームページ ([www.kodomonono-shiro.jp](http://www.kodomonono-shiro.jp)) をご参照ください。



## 資料 4

# 先天性大脳白質形成不全症ウェブサイト

先天性大脳白質形成不全症：PMDと類縁疾患に関するネットワーク

12/03/07 16:48

[Home](#) [English](#)

## 先天性大脳白質形成不全症：PMDと類縁疾患に関するネットワーク



先天性大脳白質形成不全症とは	→	このホームページはペリツェウス・メルツバッハ病（ペリツェウスメルツバッハ病と記載する場合もある）（Pelizaeus-Merzbacher disease; PMD）を代表とする先天性大脳白質形成不全症の患者さんご家族、そして患者さんに関わる医療従事者の方への情報の提供や交換を目的としたものです。
診断基準	→	
治療指針	→	
研究班の紹介	→	
遺伝子診断（医療者の方へ）	→	
市民公開セミナー	→	
患者会	→	
治療研究	→	
リンク（海外の患者会他）	→	

**新着情報**  
News & Views

- 2011.7.27 第3回市民公開セミナー報告(PDF)
- 2011.6.23 第3回市民公開セミナー案内（第2報）(PDF)
- 2011.3.31 第3回市民公開セミナー案内（第1報）(WORD)(PDF)
- 2011.2.21 ホームページを公開しました。
- 2011.1.19 平成22年度、第2回班会議が東京女子医科大学心臓血圧研究所で行われました。
- 2010.7.13 第二回公開セミナーが開かれました。

このホームページは先天性大脳白質形成不全症リサーチ・ネットワークによって運営されています。

Copyright © Congenital cerebral hypomyelination ; network for Pelizaeus-Merzbacher disease and related disorders. All rights reserved.

## 先天性大脳白質形成不全症：PMDと類縁疾患に関するネットワーク

先天性大脳白質形成不全症とは	→
診断基準	→
治療指針	→
研究班の紹介	→
遺伝子診断 (医療者の方へ)	→
市民公開セミナー	→
患者会	→
治療研究	→
リンク (海外の患者会他)	→

### 先天性大脳白質形成不全症とは

先天性大脳白質形成不全症は、脳の白質（詳細は下記）の発達がうまくいかないことが原因で起こることの脳の病気の総称です。この中には現在11種類の病気があることがわかっています（診断基準を参照）。症状は、患者さんの病気によって幅がありますが、生後1年以内に気付かれる発達の遅れと異常な目の揺れ（眼振といいます）、そして徐々に現れる四肢の突っ張り（痙性）などが多く見られます。ほとんどの患者さんは、自由に話したり歩いたりすることが出来ません。

先天性大脳白質形成不全症の診断には、MRIなどの画像検査（下記）や遺伝子解析が重要です。他の検査を併用することにより、6割程度の患者さんでは、確定診断（診断基準を参照）を得ることが出来ます。一方で、検査をしても原因がはっきり分からず、確定診断に至らない患者さんも多くおられます。

先天性大脳白質形成不全症は、非常に稀な病気です。日本全国でも数百名の患者さんがいるのみと予想されています。この病気を治すための治療法は、残念ながら未だありません。しかし、リハビリや対症療法などにより、患者さんが少しでも豊かな生活（QOL）が送れるような医療が行われています。

### 先天性大脳白質形成不全症の原因

白質とは、脳のなかでミエリンを多く含む部分を指します。生まれたばかりの新生児では、この部位は水分が多く、MRIのT2強調画像では、水っぽい高信号（白色）を呈していますが（図1、矢印）、発達と並行して徐々に脂肪を反映した低信号（黒色）になっていきます。白質ではこの間、神経細胞伝導路の（アクソン；図2C、橙色の部分）の周囲をミエリンがロール状に巻いてゆきます（図2C、青色の部分）。この過程を髄鞘化（ミエリネーション）と呼びます。何らかの原因で、この髄鞘化が正常に起こらない先天性の疾患を先天性大脳白質形成不全症と呼びます。ミエリンの構成成分の異常や、髄鞘化に必要な因子の障害が考えられ、代表的な疾患であるペリツエウス・メルツバッハ病は、ミエリンを構成する最も多いタンパク質であるプロテオリピドプロテイン(PLP1; 図2D)の異常で起こります。

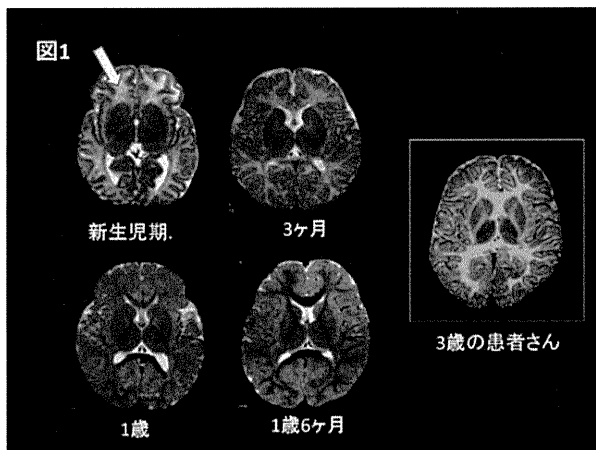


図1, MRI (核磁気共鳴画像)、T2強調画像

## 研究成果の刊行に関する一覧表

### 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
黒澤健司	確定診断とその進め方	福嶋義光	遺伝子医学MOOK 別冊「遺伝カウンセリングハンドブック」	メディカルドゥ	大阪	2011	p58-9
黒澤健司	先天奇形、先天奇形症候群、Dysmorphology	福嶋義光	遺伝子医学MOOK 別冊「遺伝カウンセリングハンドブック」	メディカルドゥ	大阪	2011	p76-9
黒澤健司	予想外の結果が得られた場合:次世代シーケンス	福嶋義光	遺伝子医学MOOK 別冊「遺伝カウンセリングハンドブック」	メディカルドゥ	大阪	2011	p345-7
山本俊至			臨床遺伝に関わる人のためのマイクロアレイ染色体検査	診断と治療社	東京	2012	

### 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Noguchi E, Sakamoto H, Hirota T, Ochiai K, Imoto Y, Sakashita M, Kurosaka F, Akasawa A, Yoshihara S, Kanno N, Yamada Y, Shimojo N, Kohno Y, Suzuki Y, Kang MJ, Kwon JW, Hong SJ, Inoue K, Goto Y, Yamashita F, Asada T, Hirose H, Saito I, Fujieda S, Hizawa N,	Genome-wide association study identifies HLA-DP as a susceptibility gene for pediatric asthma in Asian populations.	<i>PLoS Genet.</i>	7(7)	e1002170	2011

Sakamoto T, Masuko H, Nakamura Y, Nomura I, Tamari M, Arinami T, Yoshida T, Saito H, Matsumoto K					
Saitsu H, <u>Osaka H</u> , Sasaki M, <u>Takanashi J</u> , Hamada K, Yamashita A, Shibayama H, Shiina M, Kondo Y, Nishiyama K, Tsurusaki Y, Miyake N, Doi H, Ogata K, <u>Inoue K</u> , Matsumoto N.	Mutations in POLR3A and POLR3B encoding RNA polymerase III subunits cause an autosomal-recessive hypomyelinating leukoencephalopathy.	<i>Am J Hum Genet.</i>	89(5)	644-51	2011
<u>Takanashi J</u> , Saito S, Aoki I, Barkovich J, Itoh Y, <u>Inoue K</u> .	rain <i>N</i> -acetylaspartate is increased in mice with hypomyelination.	<i>J Magn Reson Imaging.</i>	35	418-425	2012
Yu L-H, Morimura T, Numata Y, Yamamoto R, Inoue N, Antalfy B, Goto Y, <u>Deguchi K</u> , <u>Osaka H</u> , <u>Inoue K</u> .	Effect of curcumin in a mouse model of Pelizaeus-Merzbacher disease.	<i>Mol Genet Metab</i>			in press
井上 健, 岩城明子, 黒澤健司, 高梨潤一, 出口貴美子, 山本俊至, 小坂仁	先天性大脳白質形成不全症 : Pelizaeus-Merzbacher 病とその類縁疾患	脳と発達	43(6)	435-442	2011
Sato I, Onuma A, Goto N, Sakai F, Fujiwara I, Uematsu M, <u>Osaka H</u> , Okahashi S, Nonaka I, Tanaka S, Haginoya K.	A case with central and peripheral hypomyelination with hypogonadotropic hypogonadism and hypodontia (4H syndrome) plus cataract.	<i>J Neurol Sci</i>	300 (1-2)	179-81	2011
Tsuji M, Takagi A, Sameshima K, Iai M, Yamashita S, Shinbo H, Furuya N, <u>Kurosawa K</u> , <u>Osaka H</u> ..	5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase deficiency with progressive polyneuropathy in an infant.	<i>Brain Dev.</i>	33(6)	521-24	2011
Tsurusaki Y, <u>Osaka H</u> , Hamanoue H, Shimbo H, Tsuji M, Doi H, Saitsu H, Matsumoto N, Miyake N	Rapid detection of a mutation causing X-linked leukoencephalopathy by exome sequencing.	<i>J Med Genet</i>	48 (9)	606-609.	2011



Saitsu H, <u>Osaka H</u> , Nishiyama K, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Matsumoto N	A girl with early-onset epileptic encephalopathy associated with microdeletion involving CDKL5.	<i>Brain Dev.</i>		doi:10.1016/j.braindev.2011.07.004,	2011
Tanoue K, Matsui K, Ohshiro A, Yamamoto A, Hayashi T, Fujimoto J, <u>Osaka H</u>	Acute encephalopathy in two cases with severe congenital hydrocephalus.	<i>Brain Dev</i>	33 (7)	616-619	2011
Wada T, Shimbo H, <u>Osaka H</u>	A simple screening method using ion chromatography for the diagnosis of cerebral creatine deficiency syndromes.	<i>Amino Acids.</i>		doi:10.1007/s00726-011-1146-1	2011
Saitsu H, <u>Osaka H</u> , Sugiyama S, Kurosawa K, Mizuguchi T, Nishiyama K, Nishimura A, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Harada N, Kato M, Matsumoto N.	Early infantile epileptic encephalopathy associated with the disrupted gene encoding Slit-Robo Rho GTPase activating protein 2 (SRGAP2).	<i>Am J Med Genet A.</i>		doi:10.1002/ajmg.a.34363.	2011
Yoneda Y, Haginoya K, Arai H, Yamaoka S, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Yokochi K, <u>Osaka H</u> , Kato M, Matsumoto N, Saitsu H	De novo and inherited mutations in COL4A2, encoding the type IV collagen $\alpha 2$ chain cause porencephaly.	<i>Am J Hum Genet.</i>			In press
<u>Kurosawa K</u> , Enomoto K, Tominaga M, Furuya N, Sameshima K, Iai M, Take H, Shinkai M, Ishikawa H, Yamanaka M, Matsui M, Masuno M.	Spastic quadriplegia in Down syndrome with congenital duodenal stenosis/atresia.	<i>Cong Anom</i>			In press
<u>Kurosawa K</u> , Masuno M, Kuroki Y.	Trends in occurrence of twin births in Japan	<i>Am J Med Genet Part A</i>	158A	75-77	2012
Soneda A, Teruya H, Furuya N, Yoshihashi H, Enomoto K, Ishikawa A, Matsui K, <u>Kurosawa K</u>	Proportion of malformations and genetic disorders among cases encountered at a high-care unit in a children's hospital.	<i>Eur J Pediatr</i>	171	301-305	2012

Tachibana Y, Aida N, Enomoto K, Iai M, <u>Kurosawa K</u>	A case of Sjögren-Larsson syndrome with minimal MR imaging findings facilitated by proton spectroscopy	<i>Pediatr Radiol</i>		doi: 10.1007/s00247-011-2156-6	2011
<u>Kurosawa K</u> , Tanoshima-Takei M, Yamamoto T, Ishikawa H, Masuno M, Tanaka Y, Yamanaka M.J.	Sirenomelia with a de novo balanced translocation 46,X,t(X;16)(p11.2;p12.3).	<i>Cong Anom</i>			In press
Saito Y, Kubota M, <u>Kurosawa K</u> , Ichihashi I, Kaneko Y, Hattori A, Komaki H, Nakagawa E, Sugai K, Sasaki M.	Polymicrogyria and infantile spasms in a patient with 1p36 deletion syndrome.	<i>Brain Dev</i>	33:	437-441	2011
<u>Takanashi J</u> , Somazawa F, Maruyama K, Terada H, Xu D, A. Barkovich AJ.	Metabolic changes in early childhood using LCModel with corrected water scaling method.	<i>J Magn Reson Imaging</i>	35	174-180	2012
<u>Takanashi J</u> , Shirai K, Sugawara Y, Okamoto Y, Obonai T, Terada H.	Kawasaki disease complicated by mild encephalopathy with a reversible splenial lesion (MERS).	<i>J Neurol Sci</i>			In press
<u>Takanashi J</u> , Takahashi Y, Imamura A, Kodama K, Watanabe A, Tominaga K, Muramatsu K, Barkovich AJ.	Late delirious behavior with 2009 H1N1 influenza; mild autoimmune-mediated encephalitis?	<i>Pediatrics</i>			In press
<u>Takanashi J</u> , Hayashi M, Yuasa S, Satoh H, Terada H.	Hypomyelination in I-cell Disease; MRI, MR spectroscopy and neuropathological correlation.	<i>Brain Dev</i>		doi:10.1016/j.braindev.2011.12.013,	2012
Hoshino A, Saitoh M, Oka A, Okumura A, Kubota M, Saito Y, <u>Takanashi J</u> , Hirose S, Yamagata T, Yamanouchi H, Mizuguchi M.	Epidemiology of acute encephalopathy in Japan, with emphasis on the association of viruses and syndrome.	<i>Brain Dev</i>		doi:10.1016/j.braindev.2011.07.012	2011
Shioda M, Hayashi M, <u>Takanashi J</u> , Osawa M	Lesions in the central tegmental tract in	<i>Brain Dev</i>	33	541-547.	2011

	autopsy cases of developmental disorders.				
Oyazato Y, Iijima K, Emi M, Sekine T, Kamei K, <u>Takanashi J</u> , Nakao H, Namai Y, Nozu K, Matsuo M.	Molecular analysis of <i>TSC2/PKDI</i> contiguous gene deletion syndrome.	<i>Kobe J Med Sci</i>	57	E1-E10.	2011
Miyata R, Tanuma N, Hayashi M, Imamura T, <u>Takanashi J</u> , Nagata R, Okumura A, Kasii H, Tomita S, Kumada S, Kubota M.	Oxidative stress in patients with clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion (MERS).	<i>Brain Dev</i>	34:	124-127.	2012
Hayashi S, Okamoto N, Chinen Y, <u>Takanashi J</u> , Makita Y, Hata A, Inazawa J.	Novel intragenic duplications and mutations of <i>CASK</i> in patients with mental retardation and microcephaly with pontine and cerebellar hypoplasia (MICPCH).	<i>Hum Genet</i>	131	99-110	2012
<u>Takanashi J</u>	Wide range of CNS manifestations of rotavirus infection.	<i>Brain Dev</i>	33:	9	2011
<u>Takanashi J</u>	Moyamoya disease in children.	<i>Brain Dev</i>	33	229-234	2011
Omata T, <u>Takanashi J</u> , Wada T, Arai H, Tanabe Y.	Genetic diagnosis and acetazolamide treatment of familial hemiplegic migraine.	<i>Brain Dev</i>	33:	332-334	2011
Hasegawa S, Saito S, <u>Takanashi J</u> , Morokoshi Y, Furukawa T, Saga T, Aoki I.	Evaluation of ferritin-overexpressing brain in newly developed transgenic mice.	<i>Magn Reson Imaging</i>	29	179-184	2011
Shinohara M, Saitoh M, <u>Takanashi J</u> , Yamanouchi H, Kubota M, Goto T, Kikuchi M, Shiihara T, Yamanaka G, Mizuguchi M.	Carnitine palmitoyl transferase II polymorphism is associated with multiple syndromes of acute encephalopathy with various infectious diseases.	<i>Brain Dev</i>	33	512-517.	2011

Kibe T, Mori Y, Okanishi T, Shimojima K, Yokochi K, <u>Yamamoto T</u>	Two concurrent chromosomal aberrations involving interstitial deletion in 1q24.2q25.2 and inverted duplication and deletion in 10q26 in a patient with stroke associated with antithrombin deficiency and a patent foramen ovale.	<i>Am J Med Genet</i>	55A(1)	215-20	2011
<u>Yamamoto, T.</u> , Shimojima, K., Nishizawa, T., Matsuo, M., Ito, M. Imai, K.	Clinical manifestations of the deletion of Down syndrome critical region including DYRK1A and KCNJ6.	<i>Am J Med Genet A</i>	155A	113-119	2011
Shimojima, K., Okumura, A., Natsume, J., Aiba, K., Kurahashi, H., Kubota, T., Yokochi, K. <u>Yamamoto, T.</u>	Spinocerebellar ataxias type 27 derived from a disruption of the fibroblast growth factor 14 gene with mimicking phenotype of paroxysmal non-kinesigenic dyskinesia.	<i>Brain Dev</i>			In press
Shimojima, K., <u>Yamamoto, T.</u>	Growth profiles of 34 patients with Wolf-Hirschhorn syndrome.	<i>J Ped Genet</i>			In press
Shimojima, K., Okamoto, N., Inazu, T. <u>Yamamoto, T.</u>	Tandem configurations of variably duplicated segments of 22q11.2 confirmed by fiber-FISH analysis.	<i>J Hum Genet</i>	56	810-812	2011
Tohyama, J., <u>Yamamoto, T.</u> , Hosoki, K., Nagasaki, K., Akasaka, N., Ohashi, T., Kobayashi, Y. Saitoh, S.	West syndrome associated with mosaic duplication of FOXP1 in a patient with maternal uniparental disomy of chromosome 14.	<i>Am J Med Genet A</i>	155A	2584-2588	2011
Hirose, M., Haginoya, K., Yokoyama, H., Kikuchi, A., Hino-Fukuyo, N.,	Progressive atrophy of the cerebrum in 2 Japanese sisters with microcephaly with	<i>Neuropediatric s</i>	42,	163-166	2011