

201231173A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業（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を目指した研究

(H24—難治等（難）—一般—072)

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 井上 健

国立精神・神経医療研究センター 神経研究所

平成25（2013）年 3 月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業（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を目指した研究

（H24—難治等（難）—一般—072）

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 井上 健

国立精神・神経医療研究センター 神経研究所

平成25（2013）年 3 月

目 次

I. 総括研究報告	
先天性大脳白質形成不全症の診断と治療を目指した研究-----	1
井上 健	
II. 分担研究報告	
1. 先天性大脳白質形成不全症の脳 MRI 画像の収集とデータベース構築に関する研究-----	11
井上 健、高梨潤一、服部晃子、佐藤典子、小坂 仁、相田典子	
2. 患者家族を対象とした第4回市民公開セミナーの実施-----	14
出口貴美子、小坂 仁、黒澤健司、西川智子、高梨潤一、井上 健	
3. 先天性大脳白質形成不全症の診断と治療-----	18
小坂 仁、新保裕子、永井淳一、黒澤健司	
4. 転座切断点重複欠失を伴う t(X;6)を有す Pelizaeus-Merzbacher 病女児例 の切断点解析-----	24
黒澤健司	
5. 先天性大脳白質形成不全症における脳画像研究-----	28
高梨潤一	
6. 先天性大脳白質形成不全症のゲノム診断-----	32
山本俊至	
III. 資料	
平成24年度班会議資料-----	39
第4回公開セミナーお知らせ-----	45
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	47
V. 研究成果の刊行物・別刷 -----	55

厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）
総括研究報告書

先天性大脳白質形成不全症の診断と治療を目指した研究

研究代表者 井上 健 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

研究要旨

先天性大脳白質形成不全症は、遺伝性の中枢神経系髄鞘の形成不全を本態とする重篤かつ稀な神経疾患の一群である。代表的疾患の Pelizaeus-Merzbacher 病 (PMD) 以外に Pelizaeus-Merzbacher-like 病、基底核および小脳萎縮を伴う髄鞘形成不全症、18q 欠失症候群、Allan-Herndon-Dudleys 症候群、Hsp60 シャペロン病、Salla 病、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、先天性白内障を伴う髄鞘形成不全症、失調、歯牙低形成を伴う髄鞘形成不全症、脱髄型ニューロパチー・中枢性髄鞘形成不全症、ワーデンバーグ症候群・ヒルシュスプルング病をあわせた 11 疾患が本疾患群に含まれる。このうち 10 疾患で原因遺伝子が同定されているが、詳細な分子病態はほとんど明らかになっていない。遺伝子解析で診断のつかない症例は 3 割ほどあり、未同定の疾患原因遺伝子が存在すると考えられる。対症療法以外の治療法はない。本研究は、これらの疾患の臨床や研究に関わってきた臨床医と研究者を取りまとめ、臨床・基礎研究一体型の研究組織を構築し、先天性大脳白質形成不全症の患者の身近なサポートから診断、治療に関する研究までを一体的に推進するものである。本年度は、H24 年 10 月からの研究開始であったが、昨年度まで行ってきた研究を継続してきたため、本年度の研究機関は短期間であったが、一定の成果を挙げることができた。

研究組織

研究代表者

井上 健 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 室長

研究分担者

小坂 仁 神奈川県立こども医療センター 神経内科 部長

黒澤健司 神奈川県立こども医療センター 遺伝科 部長

高梨潤一 亀田メディカルセンター 小児科（神経担当）部長

山本俊至 東京女子医科大学 統合医科学研究所 准教授

出口貴美子 出口小児科 慶應義塾大学 解剖学 非常勤講師

1. 研究目的

先天性大脳白質形成不全症は、遺伝性の中枢神経系髄鞘の形成不全を本態とする重篤かつ稀な神経疾患の一群で、代表的疾患として Pelizaeus-Merzbacher 病 (PMD) が知られている。PMD 以外に疾患概念が確立された疾患が、少なくとも 10 疾患あり、そのうち 9 疾患で原因遺伝子が同定されている。しかしながら、その分子病態については、まだ十分に明らかになっていない。また、臨床的には遺伝子検索はおろか診断未確定の症例も多く、先天性大脳白質形成不全症は、まだ十分に解明が進んでいない疾患群である。また、本邦での患者実態の把握は、本

研究班の前身の厚生労働科研費研究班で初めて全国疫学調査が実施され、ようやくその全貌が明らかになり始めた。また、本疾患の診断基準や分類も十分に行われいかなかったため、これらについても前研究班で検討を開始している。どの疾患についても対症療法以外の根治療法は存在しない。すなわち、本疾患を取巻く状況には、今後解決せねばならない課題が数多く存在する。

そこで、本研究では先天性大脳白質形成不全症の診断と治療に関する研究を多面的なアプローチによって推進し、立ち後れている本疾患に関する医療の推進に貢献することを目的とする。そのため本申請では、多岐にわたる研究者のネットワークを構築し、

(1) 本疾患の新規原因遺伝子の同定を含めた遺伝子解析の推進

(2) 先進的データベースを用いたMRI画像解析の推進

(3) 市民公開セミナーを介したアウトリーチによる患者家族のネットワーク構築

(4) 動物や細胞を用いた治療法開発研究

の4つの課題について研究を行う。

本研究班の特徴は、本疾患の臨床や研究に関わってきた臨床医と研究者を取りまとめ、臨床・基礎研究一体型の研究組織を構築し、先天性大脳白質形成不全症の患者の身近なサポートから診断、治療に関する研究までを一体的に推進する点である。

本研究が必要であった医療的背景として、以下の点が上げられる。

第1に、現在、先天性大脳白質形成不全症として、11疾患が知られているが、平成21年度に前身の班が実施した全国疫学調査によると、本疾患群の患者のうち約3割で原因遺伝子変異が見つからず、確定診断に至っていない

ことが明らかになった。これは未だに原因遺伝子が未同定の患者が多く存在するためと考えられる。従って、本疾患の遺伝子解析を進め、既知の遺伝子解析の実施と新規疾患原因遺伝子の同定を進める必要がある。

第2に、本疾患の診断にMRIが必須であるが、既診断例、未診断例を含めて多数例を並列して比較解析することにより、定量的評価などを行い、新たな知見を見いだすことが可能であると考えられる。しかし、稀少疾患について、多数の症例のMRI画像データを統合的に集積する画像プラットフォームはこれまで本邦では例がなかった。先天性大脳白質形成不全症は稀であり、生化学的な診断指標がなく確定診断が困難であるが、近年、遺伝子診断技術の進歩により、正確な診断が可能になりつつあり、様々な遺伝的背景を持つ多数の症例を同じプラットフォーム上で表示し、比較検討する事が出来るシステムを構築することができれば、本疾患の診断や病態研究に大きく寄与する事が出来ると考えられる。

第3に、稀少疾患であるため、特に患者家族が疾患を理解するための情報の提供が極めて少なく、また同じ疾患の患者を抱える家族は孤立しており、家族同士のつながりも希薄であった。従って、疾患に関する情報を発信し、かつ患者家族同士の、あるいは医療・研究者をも含めたネットワークを構築する機会が強く求められていた。

すなわち、患者家族への社会的な関わり、遺伝子診断、画像解析、治療法の開発に至るまで解決すべき課題が多い。

本研究の最大の特徴は、班員により高度先進医療として確立された遺伝子診断システムが、本邦で最初の遺伝子診断の保険適用疾患の一つとして認可

されている点である。これはすなわち、実態の把握を遺伝子レベルで、正確かつ効率的に行えることを意味する。また、研究代表者は、疾患の分子病態の解明や診断法の開発を行い、さらに治療法開発へ向けた体制を整備していることである。また、すでに欧州や米国の研究グループとの交流もあり、国際的な共同研究も開始していることも特色の一つである。すなわち、臨床実態調査研究の枠を超え、その成果をすぐに病態解明と治療研究のため活かせる体制を整え、「ベッドからベンチへ、ベンチからベッドへ」をスムーズに行うトランスレーショナルな研究を行うことを念頭におき、実際にこの疾患の研究に携わる研究者や医師からなる小回りのきく研究班を立ち上げた。

2. 研究方法

A. 臨床研究面では患者に寄添った臨床実態の把握と診断および治療の推進のため下記の4項目についての研究を行う。

(1) 患者家族間ネットワーク構築のためのアウトリーチ活動

毎年開催してきた市民公開セミナーを継続し、家族が疾患に関する臨床的および学術的な情報を学ぶ場を提供し、さらに親の会の運営に協力する。臨床研究の推進には、患者家族と研究者とのネットワークの構築が重要である。また、家族にとっても最新情報の入手や、専門家への相談などメリットがある。一方、臨床試料の収集が必要な研究に関する説明の場としても、重要と考えられる。

(2) 疾患分類・診断基準と治療指針の学会承認と情報発信

引き続き日本小児神経学会からの共同研究支援の認定を受ける。平成21年に作成した先天性大脳白質形成不全

症の疾患分類・診断基準、治療指針の更新、修正を行い、小児神経学会において承認を受け、これを難病センターウェブサイトで公表する。また、本研究班のウェブサイト (<http://kcmc.jp/pmd/index.html>) ではこれに加え、疾患に関する様々な情報を公開し、疾患に関する情報を広く一般に提供する。

(3) MRI画像データベースシステムの確立と公開

国立精神・神経医療研究センターで確立した統合的画像データプラットフォーム IBISS を利用し、本疾患のMRI画像と臨床情報を統合したデータベースを確立する。既に倫理審査を終え、画像の収集を開始している。稀少性疾患である先天性大脳白質形成不全症のMRI画像を一カ所に集め、どこからでもアクセスできる本システムは、他に例を見ないものであり、またデータの共有が容易にできるメリットがある。

(4) 遺伝子診断と遺伝子カウンセリングの整備推進

本疾患の確定診断には遺伝子解析が必須である。これまで我々は、本疾患の遺伝子解析を長年、実施してきており、特にPLP1については高度先進医療を経て、保険適応を得た実績がある。本研究でも継続して、本疾患の遺伝子解析を行い、本邦での本疾患の医療の基盤を支える。また、遺伝子カウンセリングに関するガイドラインを作製し、本研究班ウェブサイトに掲載する。

B. 基盤研究面では、基盤整備と基礎研究の推進のため、下記の4項目についての研究を行う。

(1) リンパ芽球および皮膚線維芽細胞など生体試料の登録・保存

これまで継続してきた疾患特異的な生体試料の収集を続ける。株化リンパ芽球は、既知の遺伝子異常がない症例に

ついでの新規の疾患原因遺伝子の同定のために用いる。既存の 50 家系の蓄積に加え、新規の症例の収集を進める。また、疾患特異的 iPS 細胞を用いて病態解明を推進するために皮膚線維芽細胞の収集・登録を進める。

(2) 新規疾患遺伝子の同定に向けた遺伝子解析研究の推進

多くの症例で既知の遺伝子に異常が見つからず、確定診断がついていないことが疫学調査の結果、わかった。そこで、こういった症例を蓄積し、臨床的な観点から新たな疾患単位を探索すると同時に、エクソーム解析により新規の疾患原因遺伝子の同定を行う。エクソーム解析は既に共同研究の実績のある「難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業」拠点施設（横浜市大松本教授）との連携の他、自施設での解析体制を整える。

(3) 動物や細胞などを用いた病態解明研究の推進

モデルマウス、株化細胞や初代培養、さらに疾患特異的 iPS 細胞を用いて病態解明を推進する。PMD 患者からの iPS 細胞の樹立および分化誘導、病態研究は、再生医療の実現化プロジェクト（慶應大岡野と共同研究）との連携にて実施する。

(4) モデル動物や細胞を用いた治療薬の基礎開発研究

食品添加物や既存の薬剤を用いて、分子病態を標的とした治療法開発に取り組む。この手法は、小児の稀少性疾患という商業化が困難な疾患に対しても、臨床応用の可能性が高いのが特徴である。小胞体ストレスやオートファジーを標的とし、食品化合物ライブラリーを用いたスクリーニングを行う。

3. 研究結果

A. 臨床研究面

(1) 患者家族間ネットワーク構築のためのアウトリーチ活動

アウトリーチ活動の中心として、過去 3 年間に引き続き、本年度も患者家族や養護学校職員や医療スタッフを対象とした市民公開セミナーを開催した。本年度は、東京台場にある産業技術総合研究所の会議室で行った。昨年に引き続き、セミナー中に子どもたちが退屈してしまう、こどものことが気になりセミナーに集中できない、という家族の声に配慮して、隣に科学未来館がある同研究所を開催場所に決めた。会場の貸借については、同研究所デジタルヒューマン工学研究センターの西田佳史博士の協力を頂いた。開催は H 24 年 7 月 15 日（日）であった。詳細については、分担研究報告書に記載した。

参加者は、27 家族 78 名で、今回も広く日本全国から家族らの参加者を得ることが出来た。一昨年のセミナーの後に、正式に発足した患者家族会のネットワークにより、公開講座開催の情報が伝達されたこと、日本小児神経学会総会でのシンポジウムの中での周知やパンフ（資料 3）の配布などにより、セミナー開催についての情報が周知された。

セミナーは、例年通り前後半に分かれ、前半では 4 名の講演を行った。昨年に引き続き、班員 2 名の講演以外に特別講演を 1 題、震災に関連する講演を 1 題行った。特別講演は、家族会からリハビリテーションに関する話題の要望があったことをふまえて、「こどものリハビリテーションの進歩」について、神奈川県立総合リハビリテーションセンター小児科の栗原まな医師に講演をお願いした。また、東日本大震災の経験をふまえ、障がい児を抱え

る家庭がどのような備えをするべきか、という内容についての講演を行った。後半は、例年通り家族を中心に据えたQ&A形式で行った。また、昨年度正式に発足した患者家族会の運営に関する話し合いも同時に行われた。

本年度のセミナーでは、いくつかの点で特徴的であった。講演では、研究代表者により、研究班の研究成果の報告と今後の取り組みについての講演により、直接的な情報発信をの場として、家族と研究班の間のコミュニケーションを取ることができた。また、小坂医師は、疾患の概要についての復習をかねた講演と世界で実施されている臨床研究に関する情報を分かりやすく噛み砕いて解説した。また栗原医師により、小児のリハビリテーションに関する専門的な情報が分かりやすく説明されたことも意義深かった。

また、患者家族の間でのコミュニケーションが密になり、広がりをもって活発な意見交換をすることが出来た。家族会のネットワークが確実に成熟していることを確認できた。

このセミナーは、疾患が稀少であるために、なかなか顔をあわせて話をする事が出来ない、家族同士のコミュニケーションを育てる有意義な機会となっていることは間違いがない。H25年度も、継続してこのセミナーを開催する予定である。

(2) 疾患分類・診断基準と治療指針の学会承認と情報発信

H21年度に作成した先天性大脳白質形成不全症の診断基準、疾患分類、および治療指針は、H22年度に改訂された。この際の最も大きな改訂は、疾患分類に関するもので、10疾患から11疾患となった。追加された疾患は、

「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」で、この疾患は2009年に佐々木らによって提唱された新しい疾患概念であり、さらに本疾患の原因遺伝子が本邦で同定、報告された。従って、本邦でのこの疾患の新しい症例をさらに見出して症例の蓄積を推進することは、臨床的にも意義深いと考える。

診断基準と疾患分類、そして治療指針は、臨床現場で活用されて初めてその存在意義が出てくる。そこで、本年は先天性大脳白質形成不全症の患者を診察する機会が最も多いと思われる小児神経科医師にこの診断基準、疾患分類および治療指針の存在を広く周知するための活動を、昨年を引き続き行った。H24年5月に行われた日本小児神経学会総会において、先天性大脳白質形成不全症に関するシンポジウムを開催し、これまでの班研究の成果と疾患に関する周知を行った。このシンポジウムにより、本疾患の本邦の小児神経科医師への認知を高める意味で非常に効果的であった。

学会承認に関しては、日本小児神経学会のガイドライン委員会に申請を行った後に、審議を経て承認されるという手続きになるが、これまでこの学会ではこういった診断基準の学会承認という手続きを実施した例はないため、今後、他の難治性疾患研究班からの同様な申請と足並みを揃えて手続きを進めていくことになる。

(3) MRI画像データベースシステムの確立と公開

頭部MRI画像は、先天性大脳白質形成不全症の診断のために必須の検査である。その重要性は、本疾患群といわゆる古典的な白質変性症にみられる髄鞘の破壊像(脱髄)との鑑別としての

みならず、本疾患群の中での鑑別診断のため、そして髄鞘低形成の程度による疾患の重症度の判定にも用いることができるため、臨床的な有用性が非常に高い。しかしながら、本疾患は稀少性疾患であるため、多くの症例について臨床情報を含む MRI 画像を一元的に検討することが困難であり、MRI の比較検討から新たな知見を見いだすという機会がない。そこで、疫学調査で得られた患者の所在情報を活かし、2次調査に協力を得ることができた施設に対して、新たに疫学調査で報告された症例に関する MRI 画像の収集への協力を昨年度より要請した。倫理審査は国立精神・神経医療研究センターにおいて、実施、承認された。二次調査で見いだされた102例の症例の主治医に対して、協力依頼書と手順書を発送し、これらの症例のMRI画像データを匿名化（個人情報削除）した後、CDに入れた後、返送してもらえるように依頼した。平成25年2月の段階で、約50症例の画像データと臨床情報の収集に成功している。今後、さらに症例の収集を進めるとともに、このデータベースを有効活用できるような共同研究システムの確立を進めていく予定である。

(4) 遺伝子診断と遺伝子カウンセリングの整備推進

本研究課題は、国立精神・神経センター倫理委員会、神奈川県立こども医療センター、東京女子医科大学、九州大学の各施設での倫理委員会の承認のもと、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に準拠して行なっている。

これまで通り、*PLP1* 遺伝子の解析については、神奈川県立こども医療センターにて、継続して検体を受け入れ、保険診療の一部として解析を行っ

た。*PLP1* 以外の既知遺伝子についても、疑わしい症例については解析を実施した。全国の臨床医からの要望に応じて1年間に班全体で16例（保因者診断を含む）を実施した。

一昨年に同定された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の原因遺伝子 *POLR3A/B* の解析も、引き続き横浜市立大学遺伝科の松本教授らのグループと行い、少数ながら新たな症例を見出している。

遺伝カウンセリングに関しては、今後研究班のウェブサイトから発信する情報を充実させ、医療従事者のみならず、患者家族が主治医からの説明をよりよく理解できるような補足資料としての機能を果たせるような情報提供を進める予定である。

B. 基礎研究面

(1) リンパ芽球および皮膚線維芽細胞など生体試料の登録・保存

リンパ芽球および皮膚線維芽細胞など生体試料の登録・保存では、新規遺伝子解析依頼の3家系についてのリンパ芽球の保存を進めた。線維芽細胞に関しては新規症例の登録はなかった。

本研究課題は、国立精神・神経センターおよび神奈川県立こども医療センターでの倫理審査を行ない、承認を得て行なっている。

リンパ芽球は、遺伝子診断を目的に採取された血液検体を用いて行う。全国実態調査で見いだされた症例、あるいは班員の所属施設で *PLP1* の変異が見いだされなかった症例について、*PLP1* 以外の疾患遺伝子の検索、さらには新規疾患原因遺伝子の同定に向けての解析を行っている。本年度より次世代シーケンサーによるエクソーム解析を導入し、5症例の新規遺伝子の検索を行っている。

皮膚線維芽細胞は、iPS細胞化とこ

れを用いた病態解明や治療法開発のために重要な試料となる。一昨年度、慶應大学生理学の岡野教授のグループに供与された皮膚線維芽細胞からは iPS 細胞が作成され、現在、分化誘導実験が岡野教授らのグループにより行われている。さらに、先天性大脳白質形成不全症の iPS は、東京女子医科大学山本分担研究者の研究室でも開始され、3 例の異なる PMD 患者の皮膚線維芽細胞から樹立された iPS 細胞を用いた遺伝子発現解析が行われ、成果の一部が論文として報告された (Shimojima et al. *JHumGenet* 2012)。PLP1 が iPS 細胞では、非常に高発現されていること、変異によって発現量が異なることなどが、初めて報告された。今後、本疾患群に特異的 iPS 細胞がさらに作成され、その分子病態の解明が進むことが期待される。

(2) 新規疾患遺伝子の同定に向けた遺伝子解析研究の推進

前研究班で実施された全国疫学調査の結果より、先天性大脳白質形成不全症の症例のうち、遺伝子解析を実施した患者の約 3 割で、PLP1 などの既知の遺伝子の変異を同定できず、確定診断に至っていないことが明らかになった。こういった症例の中から、例えば臨床的に特徴的な症状の存在から新規の疾患を見出していくことが重要である。この成功例が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の疾患概念の確立であり、原因遺伝子 POLR3A/B の同定であった、しかし、臨床的特徴のみから、すべての診断未確定症例をサブグループに分離していくことは不可能である。近年、こういった症例に関して、全エクソーム解析による原因遺伝子変異の探索が可能になっており、本疾患についても検討を開始した。

研究代表者あるいは分担研究者の施設に遺伝子診断を依頼された症例について、臨床的な検討を行った後、解析を行うことが適当であると判断された症例を選び、まずはパイロットスタディとしてエクソーム解析を開始した。いくつかの症例について、すでに結果がでているが、症例数は少ないため、見出された複数の変異のうち、どれが疾患原因遺伝子変異かを見極めることが要因でないため、今後機能的な検討を含めた解析を実施していく予定である。

(3) 動物や細胞などを用いた病態解明研究の推進

PMD の臨床症状は、生直後からの眼振で発症し、次第に痙性四肢麻痺を呈する重症例から単純型痙性対麻痺を呈する軽症例まで非常に幅が広いことが知られている。しかし、変異 PLP1 が引き起こす細胞内分子病態と臨床症状の関連については明らかにされていない。PLP1 は、生成の過程で、小胞体で折りたたまれた後、ゴルジ体での修飾を受けて細胞膜に発現し、髄鞘を形成する膜蛋白として機能するが、PLP1 のミスセンス点変異を有する例の一部では、折り畳みに失敗した異常タンパクが小胞体に蓄積した結果、小胞体ストレスが生じる。小胞体ストレスが生じると、細胞内では小胞体ストレスを回避する機構が働き、シャペロンの発現を上げてタンパクの折りたたみを促進するが、処理しきれなくなると、細胞死が引き起こされる。

今回我々は、最重症型 PMD を呈する PLP1A243V 変異遺伝子を HeLa 細胞に一過性に発現させ、シャペロンを含めた細胞内小器官に与える影響を検証した。その結果、PLP1A243V が小胞体に蓄積したことにより、本来、小胞体ストレス時に機能するべきシャペロンが、小胞体から消失し、さらに

ゴルジ体が断片化するなど、今まで知られていない現象が生じることを明らかにした。小胞体から消失するシャペロンは、KDEL(Lys-Asp-Glu-Leu)というアミノ酸配列を有する代表的なシャペロンであり、この配列を KDEL 受容体が認識することで、シャペロンはゴルジ体から小胞体へ逆輸送され機能する。薬理学的実験に加えて、変異 PLP1 が、この KDEL 受容体の局在を障害することから、変異 PLP1 がゴルジ体から小胞体への逆輸送を障害することで小胞体シャペロンの供給を減少させ、ゴルジ体を断片化している可能性が示唆された。この細胞内小器官の変化は、PLP1 以外の疾患原因遺伝子の変異でも認められる現象であること、臨床症状がより軽症な PMD の原因になる別の PLP1 変異においては程度が軽いことから、遺伝性の小胞体ストレス関連疾患の病態に関与し、幅の広い PMD の臨床症状に影響する因子の一つになっている可能性が示唆された。この研究成果は、論文にて報告された (Numata et al. *JBC* 2013)。

(4) モデル動物や細胞を用いた治療薬の基礎開発研究

PLP1 点変異に対する抗マラリア薬の治療効果 PLP1 点変異の対する治療薬の開発研究として、昨年度から引き続き、抗マラリア薬として知られているある薬物の効果について、細胞を用いた研究を行った。この薬物はライソゾームの機能を抑制することが知られているが、これとは別に細胞の翻訳を抑制し、これが薬理作用として変異型 PLP1 蛋白の産生を抑制し、細胞を小胞体ストレスから防御することを明らかにした。この翻訳抑制作用は、eIF2a のリン酸化を亢進させることによってもたらされることも明らかになった。A243V 変異を有する変異体

PLP1 蛋白質を一過性発現させた HeLa 細胞では、変異蛋白質によって誘導された XBP1 のスプライシングや GRP78mRNA の発現がこの薬剤により有意に抑制された。また、この薬剤を、A243V 変異を有する疾患モデルマウス MSD に単回腹腔内投与したところ、脊髄における小胞体ストレスの抑制と同時に *PLP1* および *MBP* 遺伝子の発現上昇を認め、オリゴデンドロサイトの生存を促進する可能性が示唆された。現在、オリゴデンドロサイトの初代培養を用いた治療効果の再検証を行っており、この薬剤の有用性をさらに検討している。この薬剤は、臨床現場では広く使用されており、副作用に関する知見もよく知られているため、今後、治療における有用性が大きいと判断された場合には、臨床応用が容易に開始できると言う点で、非常にメリットが大きいと考えている。

4. 考察

本研究は、昨年度までの3年間の先天性大脳白質形成不全症研究班を引き継ぐ形で実施されている。H24年度は採択から漏れたため、一時研究は中断となっていたが、追加募集にて採択された。H24年度は、2年計画の初年度となる。前研究班の成果をさらに発展させる形で、研究成果を上げることが出来た。

臨床研究では、来年度後の国の難治性疾患対策の転換期を迎えるにあたり、本疾患の患者家族への情報提供をしっかりと行うことにより、制度の変更によって生ずる不安を軽減することが重要であるとともに、患者家族の自立性と能動的な活動を促すことを目指して、これまで3年間毎年行ってきた市民公開セミナーを継続して開催した。元々本疾患には親の会は存在しなかったが、本セミナーの開催に合わせて、研究班

がサポートする形で、親の会の設立を促し、支えて来た経緯がある。本年度もセミナーの後半は、医師・研究者との意見交換の時間を設けるとともに親の会の年次総会を実施した。親の会が組織として成熟して来たことは非常に重要なことである。来年度も公開セミナーを継続実施する予定である。

頭部 MRI 画像の収集とデータベースの構築に関しては、本邦でも他に類を見ない研究として、今後の発展が期待される。前研究班の最終年度より開始し、本研究班で継続実施している研究課題であるが、約 50 例の症例についての MRI 画像を収集することが出来た。本疾患の推定患者数が 230 名であることを考えると、本課題で収集できた症例数は当初の予想を遥かに上回るものである。今後は、このデータの解析を進めるとともに、本データベースのプラットフォームの特徴である情報のシェアによる共同研究の推進を目指していく。

遺伝子解析については、既知の遺伝子解析の依頼が班全体で 16 件であった。解析依頼の数は減少傾向であるが、これはこれまで実施されていなかった症例の解析が大方終わり、新規の症例が占める割合が増えて来たためと考えられる。いくつかの大学病院を除き、本疾患の遺伝子解析を実施している施設は本邦にないので、今後も本研究班では、遺伝子解析による正確な臨床診断と遺伝カウンセリングのための情報提供を継続していく。

一方、基礎研究では、生体試料の収集については、前研究班から継続して行ってきた分担研究としての iPS 細胞の樹立と解析の研究が論文として報告された。また、共同研究機関である慶應大学岡野博士らによる疾患 iPS を用いたオリゴデンドロサイトへの分化誘

導法が確立され、病態解析も進んでいる。新たなツールを用いた病態研究や治療法開発研究の発展が期待される。

新規遺伝子の同手に向けたエクソーム解析も少数症例ながら解析を行っており、来年度に新たな疾患原因遺伝子の同定が期待されている。

病態解明研究では、新たな PLP1 点変異による病態として、小胞体への変異蛋白質の蓄積に伴い、シャペロンが減少し、ゴルジ体が断片化するという新たな病態を見出した。これらの変化が疾患の重症度と相関することも明らかになり、変異によって異なる重症度を説明する細胞分子病態を明らかにすることが出来た。今後、治療法の開発を行っていく際には、この新たな分子病態を標的にしていくことが必要になると考えている。

治療法開発研究は、昨年度報告されたクルクミンに次ぐ、治療候補化合物が見出されている。今後、既存薬として既に臨床現場で使われている薬物であるので、今後の臨床応用に向けた取り組みに大きな可能性が期待される。

(2) 結論

本研究は、先天性大脳白質形成不全症の診断と治療に大きな進歩をもたらすことを目的とする。一稀少疾患に焦点を当て、診断あるいは疫学といった臨床の基盤的な研究、遺伝子診断などの応用医療、そして治療法開発に向けた基礎研究といった幅広い領域についての縦断的な研究を継続的行なっている。本研究で得られた成果は、次に挙げるような重要な意義を持つと考える。

A. 短期的意義

非常に稀少な疾患であり、また生化学的検査による診断法がない本疾患は、これまで臨床現場での認知度が低く、患者家族が得られる情報も極めて限ら

れていた。しかし、前研究班で実施した疫学調査や疾患分類と診断基準の作成と公表により、医療情報が充実し、臨床現場での認知度も上がってきた。この流れを継続し、さらに市民公開セミナーや家族会のサポート、ウェブサイトでの情報発信による患者家族に寄添う形での様々な医療情報ネットワークの確立、そして遺伝子診断や画像診断と連動した疾患分類や診断基準の確立による本疾患の更なる認知度の向上と医療、福祉の向上が期待される。

B. 長期的意義

本疾患について克服すべき課題は、3割を占める遺伝子解析にて診断つかない症例に関する新規の疾患遺伝子を同定すること、治療法開発への足がかりとなる分子病態を解明すること、そして基礎研究による知見に裏打ちされた新規治療法を確立することである。本研究では、次世代型シーケンシングによる新規疾患遺伝子探索、iPS細胞やモデル動物を用いた病態解析、そして臨床応用を目指した治療法の発見などの医療面での本疾患の根本的な克服への進歩が期待される。前二者については5年以内の克服、後者については、5～10年で実用化を目指す。

(3) 健康危険情報

特記事項無し

(4) 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

先天性大脳白質形成不全症の脳 MRI 画像の収集とデータベース構築に関する研究

井上 健¹、高梨潤一²、服部晃子³、佐藤典子³、小坂 仁⁴、相田典子⁵

- 1 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
- 2 亀田メディカルセンター 小児科
- 3 国立精神・神経医療研究センター 脳病態統合イメージングセンター
- 4 神奈川県立こども医療センター 神経内科
- 5 神奈川県立こども医療センター 放射線科

研究要旨

先天性大脳白質形成不全症は、Pelizaeus-Merzbacher 病 (PMD) を代表とし、中枢神経系の髄鞘形成不全を特徴とする遺伝性の疾患群である。本邦に 220 名の患者が存在すると推定されるが、3 割以上の患者で原因遺伝子が同定されていない。本疾患の臨床診断においては、MRI 脳画像診断の有用性が特に高いが、稀少疾患であるため、多数症例の比較検討を行うことが困難ある。そこで、本疾患研究班では、遺伝子診断が確定している症例に関する画像所見を含めた疾患の自然歴などの詳細な検討や、これまで確定診断未確定症例に関する追加の遺伝子検索の実施の検討を行うために、国立精神・神経医療研究センター脳病態統合イメージングセンター (IBIC) で開発された脳画像データベースシステム (IBISS) を利用した先天性大脳白質形成不全症の MRI 画像の収集を開始したので、その経過について報告する。IBISS は、ウェブベースで画像や臨床情報データのアップロードと閲覧ができる統合データベース構築システムである。症例データのアップロードは、CD などの電子媒体での提供のみならず、インターネット経由で各主治医が行うこともできる。H24 年から現在までに 37 症例の MRI 画像と臨床情報が登録された。臨床診断は PMD が 57% を占めるが、それ以外では診断未確定例 21% であった。PMD のうち 81% で *PLP1* の異常が確認された。他に 18q- 症候群、Allan-Herndon-Dudley 症候群、HCAHC などが確認された。現状では、データベースへのアクセスは情報管理の側面から共同研究者グループ内に限定されているが、今後研究協力者のアクセス権や疾患画像カタログ的な要素をもたせたレビューページの作成などを行い、この脳画像データベースの有用性を高めていく予定である。

1. 研究目的

先天性大脳白質形成不全症は、遺伝性の中枢神経系髄鞘の形成不全を本態とする重篤かつ稀な神経疾患の一群である。代表的疾患として Pelizaeus-

Merzbacher 病 (PMD) が知られている。*PLP1* をはじめ、いくつかの原因遺伝子が同定され、病態が明らかになっているが、その一方で、臨床的には遺伝子検索はおろか診断未確定の患

者も多いと考えられている。先天性大脳白質形成不全症の臨床診断には、当部 MRI 画像所見が絶対的な診断的意義を持つ。すなわち、数多くの大脳白質変性症 (leukodystrophy) に分類される疾患は、髄鞘の形成が一次的に障害される疾患群 (hypomyelination) と一度出来上がった髄鞘が何らかの理由により破壊される疾患群 (demyelination) に分類される。この分類は臨床的に MRI 画像診断によってのみ、行うことが出来る。従って、これらの疾患の診断には必須の検査である。また、それぞれの疾患群に属する各種の疾患の鑑別診断にも、MRI 画像が重要な役割を果たす。特に酵素活性測定などの生化学的な検査が診断に活用できない前者の疾患群であり、現在少なくとも 11 疾患が含まれている先天性大脳白質形成不全症における臨床診断には、遺伝学的検査以外に MRI 画像所見に頼るところが大きい。しかし、先天性大脳白質形成不全症は非常に希少な疾患であり、本疾患群患者の MRI 画像を多数システムチックに収集し、比較検討する機会は今まで皆無であった。そこで、本研究班では、先天性大脳白質形成不全症の脳 MRI 画像の収集とデータベース構築を行い、これらをウェブベースで共有・比較検討できるシステムを構築し、共同研究による本疾患の画像解析を推進する。

2. 研究方法

本研究の実施には、MRI 画像構築のためのプラットフォームが必須である。国立精神・神経医療研究センター脳病態統合イメージングセンター (IBIC) では、脳 MRI 画像や臨床情報をウェブベースでアップロードして保存し、専用の ID と PW で安全性を確保し

つ、汎用のウェブブラウザを用いてどこからでもアクセスすることができる統合画像データベース・システム IBISS を確立した。本研究ではこのプラットフォームを用いることにより、MRI 画像を収集・蓄積・管理・閲覧することが出来るようにした。

本研究は、国立精神・神経医療研究センターの倫理委員会に申請し、承認を得た。患者の MRI 画像データのリクルートには、前研究班で実施した疫学研究によって得られた患者や主治医の情報を利用した。H21 年度に実施した全国実態調査において、小児神経科専門医を有する全国の医療・療育施設を中心に、大学病院小児科および全国の重症心身障害児施設などの計 918 施設に対して、抽出率 100% でアンケートによる一次調査を行い、患者ありと返答があった施設に二次調査を実施した。返答があった 107 症例について、文書により本研究への協力と MRI 画像の提供を要請した。画像データは氏名・生年月日などの個人情報あらかじめ削除し、CD に保存したものを宅急便で送付してもらった。臨床情報は、疫学調査で用いたものをそのまま流用し、新規の症例については、同様の臨床情報調査表に記入してもらい、CD と一緒に返送していただいた。画像データおよび臨床情報は、IBIC の専門スタッフがアップロードおよび入力を行った。

3. 研究結果

H24 年 1 月に研究への協力要請を文書と手順書、データ返送用の CD など 107 症例分について 61 施設に発送した。

現在までに 37 症例についての画像データの提供を受けた。これらは、IBIC の専属スタッフが IBISS にアップロー

ドし、これと同時に各症例の臨床調査票の所見を臨床所見の功に入力し、画像データと臨床所見を同時に閲覧できるようにした。

臨床診断別の症例の内訳は、PMDが21例（57%）で最も多かった。他に、18q-症候群、Allan-Herndon-Dudley 症候群、HCAHCなどが各1例確認された。診断未確定例は8例（21%）であった。PMD症例のうち17例（81%）で、*PLP1* 遺伝子変異の同定による確定診断がされていた。

4. 考察

従来、稀少性疾患の臨床情報や検査所見などを多施設から収集して統合データベースを作成することは、容易なことではなかった。これは、本邦の医療システムの様々な要素にもよるが、それとは別に、こういった臨床情報を簡便にデータベース化できるプラットフォームが存在しなかった、という点も大きな要因と思われる。今回、国立精神・神経医療研究センターの IBIC が構築した IBISS (Integrative Brain Imaging Support System) は、IBIC をベースに行われる画像研究を支えるオンラインサポートシステムである。このシステムを通して、全国から脳病態画像・臨床情報を収集し、脳画像データベース (Brain Imaging Bank : BIB) を作成することを可能にした。そのデータを安全に管理し、また公開することで、国や地域の壁を越えた中枢神経・筋疾患の研究の推進や医療技術の向上が期待される。

本研究は、このプラットフォームを用いた画像研究の先行疾患として、先天性大脳白質形成不全症を取り上げ、

先に行われた疫学研究を発展させる形で、本疾患患者ののう MRI 画像を収集し、このプラットフォームを用いて管理し、さらに地理的に離れた研究者とも容易に画像情報を共有することにより共同研究を推進することが出来る体制を作ることが出来た。

5. 結論

本邦初となる先天性大脳白質形成不全症の脳 MRI 画像データベースを IBIC が提供するシステム IBISS を用いて構築した。今後、このシステムを用いて、本疾患に関する画像研究を推進していくための基盤を作ることが出来た。

6. 研究発表

A. 論文発表

1. Tada H, Takanashi J. MR spectroscopy in 18q- syndrome suggesting other than hypomyelination. *Brain Dev* in press.
2. Takanashi J, Saito S, Aoki I, Barkovich AJ, Ito Y, Inoue K. Increased *N*-acetylaspartate in model mouse of Pelizaeus-Merzbacher disease. *J Magn Reson Imaging* 2012; 35; 418-425

B. 学会発表

1. 先天性大脳白質形成不全症の診断、病態解明. 第 54 回日本小児神経学会 2012.5.17-19.

7. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

患者家族を対象とした第4回市民公開セミナーの実施

出口貴美子²、小坂 仁³、黒澤健司⁴、西川智子⁴、高梨潤一⁵、井上 健¹

1 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

2 出口小児科医院、慶應義塾大学 解剖学

3 神奈川県立こども医療センター 神経内科

4 神奈川県立こども医療センター 遺伝科

5 亀田メディカルセンター 小児科

研究要旨

先天性大脳白質形成不全症市民公開セミナーは、平成21年7月に第1回会合を神奈川県立こども医療センターで開催して以来、本年まで毎年1回、継続して開催され、本年で第4回会合を迎えることができた。日程は、例年通り7月の「海の日」週末であった。今年は、場所を台場の日本科学未来館の隣にある産業科学総合研究所に移してセミナーを行った。今年も、昨年同様に多数の参加者に恵まれた。昨年度までは、厚労科研費難治性疾患克服研究事業（奨励研究）の一環として、研究班の事業としてこの公開セミナーを行ってきたが、本年度は開催時が本補助金追加採択前であったため、公的な研究費によるサポートがほとんどない状況で実施せざるを得なかった。しかしながら、ボランティア参加でいただいた方々、運営にも関与していただいた親の会の皆さん、そして班員とその施設のスタッフのおかげで、これまでも増して、充実したセミナーを盛会のうちに終了することができた。このセミナーは、疾患に関する情報提供の場、専門家と直接相談が出来る場としての役割のみならず、疾患が稀少であるために、普段顔をあわせて話をする事が出来ない家族同士のコミュニケーションを育てる有意義な機会となっている。また、本疾患の家族会は、このセミナーを基盤に立ち上がっており、昨年度からはその年次総会の場としても機能している。H25年度も、継続してこのセミナーを開催する予定である。

1. 研究目的

先天性大脳白質形成不全症は、非常に希少な遺伝性の難治性疾患であり、患者の家族のみならず、主治医も疾患に関する詳細な情報を持ち合わせていないことが多く、患者家族は診療現場で不安を抱くことが少なくない。また、

多くの患者家族が、相談や疾患に関する話題を共有したいと思っても、稀少疾患であるため、他の家族との交流を持つことが困難で、地域に孤立してしまう。また、疾患に関する知識も一般的には入手することが困難であることから、患者の疾患の原因や治療法、ケ

アの方法や予後、遺伝カウンセリングなどについて知るための機会がなく、不安の多い生活を送らざるを得ないのが実情である。

そこで、我々は平成21年度に前身となる研究班を立ち上げるにあたり、孤立している家族のコミュニティー形成の場として、またこの疾患の医療の現状や研究の進歩の状況について知ることが出来る場として、患者家族やケアスタッフを対象とした市民公開セミナーを開催することを計画した。そして平成21年度に第1回市民公開セミナーを神奈川県立こども医療センターにおいて開催した。この会は、予想を大きく上回る30家族70人に及ぶ参加者があり、会議室が満員になる盛会であった。この際に、継続してこの会の開催を希望する声が大きかったため、それ以降も、毎年市民公開セミナーを開催しており、今年度は第4回目の開催を迎えた。

今回は、経済的な問題から、昨年使用したこどもの城を使用できなかったため、今回も新たな会場を探すことになった。また、外部からの招待講演を、昨年に続き実施した。また、昨年に正式に発足した親の会の年次総会も合わせて行われた。こういった動きは、研究班と家族会の協力関係を維持しているために、非常に重要な機会となっている。今年も多く参加者に恵まれ、27家族が参加し、また、たくさんのボランティアの方にお手伝い頂き、総勢100名の参加者により円滑に会を運営することが出来た。

2. 研究方法

【実施日】平成24年7月15日(日)

【会場】今年の会場は、東京台場にある産業技術総合研究所の会議室にて行った。会場は、同研究所デジタルヒューマン工学研究センターの西田佳

史博士の好意により、使用することが出来た。同研究所11階にある大会議室は150名を収容することができ、隣に30名収容の小会議室を続き部屋で借りることができた。また、大会議室の後方には広めのスペースを作り、ここにヨガマット10枚(出口医師より貸与)を敷き、患児を寝転がしながらセミナーを聴くことができるように配慮した。プロジェクターを含め、会場の設備は非常に高品質で、床もカーペット敷で使い勝手のよい会議室であった。また、駐車場も施設のものを無料で使用することができ、自家用車で来場する家族には、非常にありがたいことであった。また、会場費も無料で使用することができたことは、実施時点で、研究費の獲得が出来ていなかった本年度の活動には、非常にありがたいことであった。

3. 研究結果

【参加者】研究班より伝えられたセミナー開催に関する準備段階での情報は、逐次、親の会の連絡網により伝播された。また、5月に行われた小児神経学会の会場にチラシを配置した(資料2)。こういった広報活動が例年通りおこなわれ、今回も27家族78名の参加があった。ボランティアやスタッフを含めると約100名の参加者となった。参加して頂いた家族の多くは、患児を連れて来ていることも大きな特徴であった。昨年に引き続き、セミナー中にボランティアスタッフの付き添いにより日本科学未来館に行くことが出来る、ということもあらかじめ周知しており、家族連れ、健常の兄弟も一緒に参加できる環境づくりが受け入れられていると思われた。

【運営スタッフ】会場の設営、物品の買い出し、受付案内、託児係などにつ

いて、班員以外に10名以上のボランティアとしてお手伝いして下さった。内訳は、神奈川県立こども医療センターの遺伝カウンセラーと医師、神奈川県総合リハビリテーションセンターの作業療法士、国立精神・神経医療研究センターの若手研究者、お茶の水女子大遺伝カウンセラーコースの学生、津田塾大学の学生、などである。初めての会場でのセミナー運営であったが、非常に円滑に会の運営を終えることが出来たのは、彼らの力に依るところ大であった。特に、今回2回目になり、本セミナーの特徴でもある託児(下記)に於いては彼らの力なしにはなし得なかったことであり、今回のセミナーの成功の大きな要因となった。

【講演】講演は、セミナーの前半に3名の講演者により行われた。まず、分担研究者の小坂医師が、先天性大脳白質形成不全症に関する疾患に関する解説と臨床研究についての最近の知見について解析した。引き続き、研究代表者の井上が研究班で行われている研究の成果について、特に治療候補薬の開発研究の現状についての概説を行った。次に、震災後に宮城県で医療支援を行った沼田医師が、特に障がい児を抱える家族が災害時に備えてどのようなものを備えておくべきか、震災の経験から学んだことについて、講演を行った。次に会場を提供した西田博士より、こどもの不慮の事故予防に関する博士の研究についての短い紹介講演の後、神奈川県総合リハビリテーションセンター・小児科の栗原医師により、こどものリハビリテーションの進歩と題した特別講演が行われた。本講演は、昨年度の家族からの質問の中でリハビリテーションに関する項目が多かったことを考慮して、今回の特別講演のテーマとした。小児のリハビリテーション

に関する本邦の第一人者である栗原医師が、家族向けに非常に分かりやすく噛み砕いて話をして下さった。

講演はすべて、班員の小坂によりビデオ撮影され、後日DVDに編集され、参加した家族や参加できなかった家族など、希望者に無料で配布される予定である。

【日本科学未来館での託児】

今回の会場となった産業技術総合研究所は、日本科学未来館に隣接している。こども達がセミナー中に退屈してしまえば、両親はセミナーに集中することが出来ない。そこで、前回に引き続き、今回もボランティアの託児スタッフがこども達をプレイゾーンに連れ出し、保護下に日本科学未来館の見学ツアーを行った。監督として、研究班員の出口医師がボランティアのメンバーを統括し、臨機応変に対応を指示したため、円滑に託児を行うことが出来た。託児に関しては、申込書を作成し、これに各児に関する注意点や万一の際の連絡先も記載して頂いた。託児に参加したこどもは健常児・患児合わせて10名であった。去年のこどもの城のプレイゾーンに比べ、やや年長児向けの施設であったため、また付き添いの人数の問題もあり、参加を見送った小さいこどもたちもいたようであるが、総じて楽しい時を過ごすことが出来たようである。この託児企画は参加する家族からも非常に好評であり、ボランティアの学生や若手研究者などにも意義深い機会となっているので、次回以降も可能な限り公開セミナーの際の企画として継続していきたい。

【親の会】セミナーの後半は、親の会を中心とするセッションとなった。まず、講演内容を含め、参加者から医師や医療などに関する質問を受けた。例年通り、主に自身の患児に関する質問

が主であったが、内容は病状や治療、リハビリ、遺伝など多岐にわたるものであった。今回は、遺伝子解析やカウンセリングなど、通常であれば聞きづらいことに関する質問もあり、参加者間での人間関係が成熟してきていることが推測させた。質問には、その分野を得意とする研究班員や特別講演を行った栗原医師が丁寧に答えた。多くは複数の患児に共通してみられる問題点であり、質問者のみならず、聴いている家族にも役立つ情報が多かったようである。最後に、親の会の事務局を努める藤原さんの司会により、昨年度の本会で設立が決まった親の会に関する報告と経過の説明、今後の検討事項、活動の内容に関する説明と討議が行われた。最後に研究代表者の挨拶をもって終了となった。

4. 考察

今回も例年通り、多くの患者さんとご家族の皆様に参加頂き、班員ともども疾患について勉強をする場を持てたことは、非常に有意義であった。また、家族同士、あるいは医療研究者と、実際に会って生の声を聴き、交流するという本セミナーの目的は、達成することが出来た。今回、初めて託児を導入し、こども達も楽しみながらセミナーに参加出来た点、外部からの招待講演により新しい話題を取り入れることができた点は、今年度のセミナーのユニークな成果であった。研究班の活動が最終年度を迎え、来年

度以降、経済的な裏付けがない状況での開催も考慮せねばならないが、「来年も是非」という参加者全員の意思確認は出来たと思われる。本セミナーの主催も、親の会が担っていけるよう、今後もその成長を支えていきたい。

5. 結語

先天性大脳白質形成不全症の患者家族を対象とした市民公開セミナーを実施し、疾患に関する医療や研究の進歩ついての情報を提供するとともに、患者家族同士、患者と医療・研究者との交流を深めることが出来た。

6. 研究発表

A. 論文発表

なし

B. 学会発表

(1) 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：ゲノム解析から診断、治療への取り組み シンポジウム「先天性大脳白質形成不全症—疾患概念の確立から、病態解析・治療的展開まで—」 第54回日本小児神経学会総会、2012年5月19日 ロイトン札幌、札幌

7. 健康危険情報

特記事項無し

8. 知的財産権の出願・登録状況

なし