

201231179A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業

繊毛障害による先天異常疾患群の患者データ
ベース構築と臨床応用のための基盤研究

(H24-難治等 (難) -一般-078)

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 伊藤 雅之

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

繊毛障害による先天異常疾患群の患者データ
ベース構築と臨床応用のための基盤研究
(H24-難治等(難)一般-078)

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 伊藤 雅之

平成25(2013)年 3月

目 次

I. 総括研究報告	-----	3
絨毛障害による先天異常疾患群の患者データベース構築と臨床応用のための基盤研究		
伊藤 雅之	-----	4
(資料1) 有馬症候群の診断基準		
II. 分担研究報告	-----	9
1. 絨毛障害による先天異常疾患群の臨床研究、生体試料を用いた分子生物学的研究		
伊藤 雅之	-----	10
2. 絨毛障害による先天異常疾患群の患者データベース構築に関する研究		
岩崎 裕治	-----	13
3. 先天異常疾患群の臨床および遺伝子解析と生体試料の保管に関する研究		
大野 耕策	-----	17
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	21
IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----	25

I . 総括研究報告

繊毛障害による先天異常疾患群の患者データベース構築と臨床応用のための基盤研究

研究代表者 伊藤雅之 国立精神・神経医療研究センター 室長

研究要旨

本研究では、繊毛障害による先天異常症候群の診断基準を作成し、患者データベースを構築し、病因・病態解明のための基盤研究を行なう。繊毛障害による先天異常症候群には多くの疾患が属すが、有馬症候群（乳児期早期より重度精神運動発達遅滞、先天性視覚障害、嚢胞腎（若年性ネフロン癆）、眼瞼下垂、小脳虫部欠損）、デカバン症候群、ジュベール症候群（呼吸異常、精神運動発達遅滞、小脳虫部欠損）、セニール・ローケン症候群（先天性視覚障害、ネフロン癆、精神発達遅滞）、COACH症候群（先天性眼球障害、肝線維化、精神発達遅滞、小脳虫部低形成）の5疾患が中核をなす。これら疾患のうち、有馬症候群は他の疾患より臨床的に均一であり、病理学的特徴が明確であるため、単一遺伝子疾患と考えられている。したがって、この原因遺伝子の同定は比較的容易で、その解析は広く類縁疾患の病態解明にも役立つ。

本邦の先天異常症候群の疾患は、いずれも患者数が10例以下と考えられている。しかし、有病率や患者の実態調査はいままでなかった。我々の調査から、有馬症候群7例とジュベール症候群およびその関連疾患23例を確認した。この結果をもとに、①患者データベースの構築、②診断基準作成と診断困難例への診断支援サービス、③生物試料の収集と管理、④原因遺伝子の同定と病態解明のための分子生物学的研究をおこなう。

本年度では有馬症候群の診断基準を作成し、これに基づいた患者データベースを構築した。また、収集した生体試料から原因遺伝子検索を行ない、候補遺伝子の同定を行なっている。次年度では、他の疾患の診断手引きを作成し、患者データベースによる疫学研究の結果の公表とホームページを介した診断支援を行なう。先天異常症候群の症状は広く多科に渡ることから、日本先天異常学会、日本小児神経学会、日本小児科学会の支援を受けて医療従事者への診断基準の普及と啓蒙を行なう。

研究分担者

岩崎裕治 東京都立東部療育センター 副院長
大野耕策 鳥取大学大学院脳神経小児科学 教授

研究協力者

有馬正高 東京都立東部療育センター 院長
伊藤秀一 国立成育医療研究センター 医長
林 雅晴 東京都医学総合研究所 副参事研究員
松坂哲應 長崎県立こども医療福祉センター 所長
井上岳彦 ベリタス病院小児科 部長
井手秀平 東京都立東部療育センター 医師

A. 研究目的

本研究の目的は、①繊毛障害に起因する先天異常症候群の診断基準の策定、②全国疫学的調査により、有病率と臨床症状・経過に関する臨床データの集計・解析と研究リソースの収集、③既知原因遺伝子の解析と有馬症候群の原因遺伝子の同定と先天異常症候群の病態を解明することである。本研究遂行ために、診断基準と手引き策定グループ（岩崎、大野、伊藤（秀）、有馬）、データベースと研究基盤の構築グループ（岩崎、有馬、井手）、遺伝子解析と病

態解明グループ（伊藤（雅）、井手、井上）で取り組む。

器官発生の際の繊毛運動は正中部および左右器官の形成に重要な物質流をつくることが知られている。この機能障害が先天異常症候群の病態形成に関与していると考えられている。先天異常症候群には、有馬症候群をはじめいくつかの疾患がある。これらの疾患の原因遺伝子として、AHI1、NPHP1、NPHP6（CEP290）、TMEM67（MKS3、MECKELIN）、RPGRIPL1が報告されている。これらの遺伝子産物は繊毛に存在し、重要な機能を担っている。有馬症候群は、乳児期早期より重度精神運動発達遅滞、先天性視覚障害、嚢胞腎（若年性ネフロン癆）、眼瞼下垂、小脳虫部欠損を呈し、腎障害のため小児期までに死亡する常染色体劣性遺伝性疾患である。類縁疾患として、デカバン（Dekaban）症候群、ジュベール（Joubert）症候群、セニール・ローケン（Senior-Loken）症候群、COACH症候群があり、一連の疾患群と理解されている。いずれも乳幼児期から長期療養を強いられ、その治療・介護負担や経済的負担は少なくない。

我々はこれまで、繊毛障害による先天異常症候群の全国患者数調査を行った。その結果、有馬症候群

は7例、その類縁疾患が23例あることを明らかにした。そこで、先天症候群の詳細な実態を知るために、二次調査、訪問調査を行って、患者分布・動態の把握を進めた。さらに、これらのデータに基づいて、診断基準の策定、生物試料（血液、髄液、DNA、繊維芽細胞など）の収集と管理を行い、先天異常症候群の未知の原因遺伝子の同定を行なっている。はじめに、有馬症候群の診断手引きを整備し、患者データベースを構築し、生物試料の収集と管理などの研究基盤の整備をはかる。次に、他疾患について同様に患者データベースの構築と生物試料の収集と管理を行う。

これら原因遺伝子の同定は先天異常症候群の診断に役立つだけでなく、病態理解に重要な役割を果たす。さらに、これらの結果から診断基準を作成し、日本先天異常学会、日本小児神経学会、日本小児科学会の支援のもとに診断サポート体制を作り、診断の標準化と普及、科学的な治療法や療育法、療育システムの構築を行い、医療の経済的効率化につなげる。

B. 研究方法

(1) 繊毛障害による先天異常疾患群の診断基準作成と患者データベースの構築（岩崎、大野、松坂、林、伊藤（秀）、井手、有馬）

患者数調査と患者分布、実態調査を行ない、診断基準策定のための症例検討会を設置し、疑い例を含む症例の多方面からの専門医による詳細な検討を行なった。小児科医、病理医、腎臓医、遺伝医等が参加して症例検討会（有馬正高を中心に先天異常疾患群を多く経験している臨床医で構成）を組織し、診断例の検証と疑い例の検討を行った。必要に応じて、主治医への聞き取り等を実施し、正確な臨床診断を行った。この結果から、有馬症候群の診断基準を検討し、データベースを作成した。また、ホームページを作成した。さらに、上記に基づいた生体試料（血液、髄液、DNA等）の収集を行った。

(2) Joubert症候群およびその関連遺伝子解析と有馬症候群原因遺伝子の同定（伊藤、井上、井手）

臨床的または臨床病理学的に有馬症候群および他の先天異常疾患群と診断された症例の血液検体または病理検体からDNAを抽出し、既知の先天異常疾患群の25原因遺伝子（AH11、NPHP1、NPHP6（CEP290）、TMEM67（MKS3）、RPGRIPL1など）のエキソーム解析を行った。エキソーム解析には、次世代シーケンサー（Ion Torrent, Applied Biosystems）を用いた。さらに、有馬症候群では、網羅的にゲノムDNAを配したCGHアレイ（Agilent社）でゲノムDNA上の数的異常（CNV）を解析した。

検体は有馬症候群の臨床診断をされた4家計5症例の血液由来DNAを東京都立東部療育センターよりう

けた。

（倫理面への配慮）本研究を実施するにあたり、関連する指針や法を遵守する。本研究は、臨床疫学研究のみならず遺伝子解析および培養細胞を含むため、東京都東部療育センターをはじめとする各医療・研究施設に設置されている倫理委員会等の必要な審査機関へ申請を行い、すでに承認を得ている。

疫学研究、ヒトゲノム・遺伝子解析研究、臨床研究の実施にあたって、該当委員会の指針に沿って、承諾を得ている。疫学研究において研究対象者への人権擁護の配慮を十分に行なっている。

C. 研究結果

(1) 繊毛障害による先天異常疾患群の診断基準の策定と患者データベースの作成

本年度は患者数と有病率を明らかにし、患者分布と診療状況の把握を行なった。症例検討会での検討結果、有馬症候群、ジュベール症候群、ジュベール症候群類縁疾患に分類した。これら疾患の臨床的特徴を明らかにし、有馬症候群の診断基準（資料1）を策定した。また、診断および研究のための生体試料（血液、DNA等）の収集を行った。疾患情報のためのホームページを作成し、有馬症候群の診断基準の掲載と診断助言サービスの案内を行なった。患者データベースを構築した。データベースは東京都立東部療育センターで管理し、診断基準と研究成果の一部を公開する予定である。

(2) 繊毛障害による先天異常疾患群の遺伝子解析、病態解明

有馬症候群の病的なCNVは明らかなものはなかった。今後、エキソーム解析をし、GeneBankやUCSCなどのゲノムデータベースの結果から、遺伝学的疾患原因性を検討する。

ジュベール症候群、デカバン症候群、セニール・ローケン症候群、COACH症候群の既報告25遺伝子について、NCBIより遺伝子情報を収集し、これら全遺伝子のprimer-setを作成した。

D. 考察

(1) 繊毛障害による先天異常疾患群の診断基準の策定と患者データベースの作成

今回の調査から、本邦の患者数は想定して通りであった。構築したデータベースから、各疾患の特徴を明らかにし、診断のポイントとなる因子を見つけ出すことが必要である。また、疾患情報のためのホームページを作成し、希少性の高い先天異常症候群の診断支援サービスを行なっている。少ないながらも相談依頼があり、有効な情報交換の場になりつつある。

(2) 繊毛障害による先天異常疾患群の遺伝子解析、病態解明

有馬症候群の複数の症例で病的なCNVは明らかなものがなかったことからゲノム構造の数的異常はないものと考えられる。一方、他の4疾患より均一な症状を呈することから、有馬症候群の原因遺伝子は単一遺伝子である可能性がある。これらのことから、今後次世代シーケンサーによるエクソン解析を行なう。また、既報告25遺伝子のprimer-setを作成し、有馬症候群も含めて解析する。

今後、遺伝子解析を進め、先天異常症候群の有病率や臨床症状・臨床経過のバリエーションなどの実態を明らかにすることで、遺伝学的な背景から診断の標準化をねらう。これは疾患体系を生物学的に分類するだけでなく、診断を分かりやすくすることが期待できる。また、類縁疾患との関係を明確にでき、臨床研究の基盤を作ることもつながる。特に、早期診断は腎機能の保存のために重要であり、生命予後を改善するのみならず、医療費と家族・介護者への負担の軽減が期待できる。

E. 結論

有馬症候群の診断基準を作成した。また、繊毛障害に起因する先天異常症候群の5疾患のデータベースを構築した。疾患情報のためのホームページを作成し、情報発信と診断支援サービスを行なっている。有馬症候群の複数の症例で病的なCNVは明らかなものがなかった。既知25遺伝子解析を行なうための準備が整った。

F. 健康危険情報なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Arai A, Saito T, Hanai S, Otsuki T, Nakagawa E, Takahashi A, Kaneko Y, Kaido T, Saito Y, Sugai K, Sasaki M, Goto Y, Itoh M. Abnormal maturation and differentiation of neocortical neurons in epileptogenic cortical malformation: unique distribution of layer-specific marker cells of focal cortical dysplasia and hemimegalencephaly. *Brain Res* 2012;1470:89-97.
2. Sakakibara T, Sukigara S, Otsuki T, Takahashi A, Kaneko Y, Kaido T, Yuko Saito Y, Sato N, Nakagawa E, Sugai K, Sasaki M, Goto Y, Itoh M. Imbalance of interneuron distribution between neocortex and basal ganglia: Consideration of epileptogenesis of focal cortical dysplasia. *J Neurol Sci* 2012; 323: 128-133.
3. Sakakibara T, Saito T, Otsuki T, Takahashi A, Kaneko Y, Kaido T, Saito Y, Sato N, Nakagawa E, Sugai K, Sasaki M, Goto Y, Itoh M. Delayed

maturation of neurons of focal cortical dysplasia IIA and IIB: consideration from specific neocortical-layer marker expression. *J Neuropathol Exp Neurol* 2012; 71 (8): 741-749.

4. Itoh M, Tahimic CGT, Ide S, Otsuki A, Sasaka T, Noguchi S, Oshimura M, Goto Y, Kurimasa A. Methyl CpG-binding protein isoform MeCP2_e2 is dispensable for phenotypes but essential for embryo viability and placenta development. *J Biol Chem* 2012; 287 (17): 13859-13867.
5. Suzuki Y, Ichinomiya S, Kurosawa M, Matsuda J, Ogawa S, Iida M, Kubo T, Tabe M, Itoh M, Higaki K, Nanba E, Ohno K. Therapeutic Chaperone Effect of N-Octyl 4-Epi- β -Valienamine on Murine G_{M1}-Gangliosidosis. *Mol Genet Metab* 2012; 106: 92-98.
6. Kaido T, Otsuki T, Saito Y, Sugai K, Takahashi A, Kaneko Y, Sakakibara T, Saito Y, Takahashi H, Honda R, Nakagawa E, Sasaki M, Kakita A, Itoh M. Novel pathological abnormalities of deep brain structures including dysplastic neurons in anterior striatum associated with focal cortical dysplasia in epilepsy. *J Neurosurg Pediatr* 2012;10:217-225.
7. 伊藤雅之. てんかんの病理. 最新医学別冊. 新しい診断と治療のABC 74. てんかん. 最新医学社. 大阪. 72-82pp, 2012.
8. 岩崎裕治. NICU後の障害児の行方—重症心身障害児施設の立場から. *Journal of Clinical Rehabilitation* 2012; 21: 278-281.
9. 岩崎裕治, 家室和宏, 宮野前健, 倉澤卓也, 益山龍雄, 田村正徳. 療育施設における医療的ケアの必要な入所児(者)およびNICU長期入院児を含む受け入れ状況等の実態調査. *日本重症心身障害学会誌* 2012; 37: 117-124.
10. Uchiyama HT, Saito DN, Tanabe HC, Harada T, Seki A, Ohno K, Koeda T, Sadato N. Distinction between the literal and intended meanings of sentences: a functional magnetic resonance imaging study of metaphor and sarcasm. *Cortex* 2012;48(5):563-83.
11. Suzuki Y, Ichinomiya S, Kurosawa M, Matsuda J, Ogawa S, Iida M, Kubo T, Tabe M, Itoh M, Higaki K, Nanba E, Ohno K. Therapeutic chaperone effect of N-octyl 4-epi- β -valienamine on murine G(M1)-gangliosidosis. *Mol Genet Metab* 2012;106(1):92-8.
12. Aguilar-Moncayo M, Takai T, Higaki K, Mena-Barragán T, Hirano Y, Yura K, Li L, Yu Y, Ninomiya H, García-Moreno MI, Ishii S, Sakakibara Y, Ohno K, Nanba E, Ortiz Mellet C, García Fe

rnández JM, Suzuki Y. Tuning glycosidase inhibition through aglycone interactions: pharmacological chaperones for Fabry disease and GM1 gangliosidosis. *Chem Commun (Camb)* 2012;48(52):6514-6.

13. Luan Z, Li L, Higaki K, Nanba E, Suzuki Y, Ohno K. The chaperone activity and toxicity of ambroxol on Gaucher cells and normal mice. *Brain Dev* 2012 Jun 7. [Epub ahead of print]

14. Castilla J, Rísquez R, Cruz D, Higaki K, Nanba E, Ohno K, Suzuki Y, Díaz Y, Ortiz Mellet C, García Fernández JM, Castillón S. Conformationally- Locked N-Glycosides with Selective β -Glucosidase Inhibitory Activity: Identification of a New Non- Iminosugar-Type Pharmacological Chaperone for Gaucher Disease. *J Med Chem* 2012;55(15):6857-65.

2. 学会発表

1. Itoh M, Okazaki S, Kawawaki H, Inoue T, Goto Y. GABAergic interneurons lead to the epileptogenesis: Interneuron pathology associated with ARX mutation. Symposium 1, Basic Science. The 10th European Congress on Epileptology. London, UK, 1, October, 2012.

2. Itoh M, Inage Y, Kitamura K, Goto Y, Halliday WC. GABAergic interneuron pathology: ARX normal development and its mutation. The 10th European Congress of Neuropathology, Edinburgh, UK, 5-9 June, 2012.

3. 岩崎裕治、伊藤雅之、大野耕策、井手秀平、井上岳彦、林雅晴、松坂哲應、有馬正高. 有馬症候群の実態解明：全国疫学調査からの報告 (Nationwide Survey of Arima Syndrome: The First Report of Clinical Features.) 平成24年5月18日 第54回日本小児神経学会総会 札幌

4. 岩崎裕治、家室和宏、北住映二、口分田政夫、川又協子、末光茂. 全国における重症心身障害児(者)入所待機者数及び実態の把握に関する調査報告. 平成24年9月28日 第38回日本重症心身障害学会

5. Ohno K. Chemical chaperone therapy for neuropathic Gaucher disease. The 2nd ACIMD/12th AEWIEM/12th KCIMD JOINT MEETING Lotte Hotel, Seoul, Korea, April 1-4, 2012

6. Ohno K. Treatment Strategies for Niemann-Pick type C disease. 4th International Forum for Lysosomal Storage Disease & 17th Japanese Society for Lysosomal Disease Tokyo Prince Hotel October 5, 2012

7. 大野耕策. ゴーシェ病のシャペロン療法. 第1回日本シャペロン療法研究会 キャンパス・イノベーションセンター 東京 平成24年11月11日

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし。
2. 実用新案登録 なし。
3. その他 なし。

資料1 有馬症候群の臨床診断基準

- A 重度の精神運動発達遅滞
- B 小脳虫部欠損・低形成（脳幹部の形態異常を伴うことがある）
- C 乳幼児期から思春期に生ずる進行性腎機能障害
- D 病初期からみられる視覚障害（網膜部分欠損などを伴うことあり）
- E 片側あるいは両側性の眼瞼下垂様顔貌（症状の変動があることがある）

A-Dは必須の症状。Eがない場合は疑いとする。

A-Bは乳幼児期よりみられ、C-Dは進行とともに顕在化してくることがある。

参考所見

1、臨床所見

- ① 顔貌の特徴：眼瞼下垂、眼窩間解離、鼻根扁平、大きな口
- ② 病初期から脱水、成長障害、不明熱をみることがある。

2、検査所見

- ① 血液検査：貧血、高BUN、高クレアチニン血症など
 - ② 尿検査：低浸透圧尿、高β2マイグロブリン尿、NAG尿
 - ③ 網膜電位（ERG）検査：反応消失または著減
 - ④ 頭部CT、MRI検査：小脳虫部欠損・低形成、脳幹低形成
 - ⑤ 腎CT、MRI、超音波検査：多発性腎嚢胞
 - ⑥ 腎生検：ネフロン瘻
 - ⑦ 腹部エコー検査：脂肪肝、肝腫大、肝硬変などの肝障害
-

II. 分担研究報告

繊毛障害による先天異常疾患群の臨床研究、生体試料を用いた分子生物学的研究

研究代表者 伊藤雅之 国立精神・神経医療研究センター 室長

研究要旨

繊毛障害による先天異常症候群（有馬症候群、ジュベール症候群、デカバン症候群、セニール・ローケン症候群、COACH症候群）の診断基準と患者データベース作成のための遺伝子診断を確立する。有馬症候群の血液由来DNAで全ゲノムのcopy number variation (CNV) を調べた。その結果、病的CNVはなかった。ジュベール症候群、デカバン症候群、セニール・ローケン症候群、COACH症候群の既報告25遺伝子解析のためのprimerを作成した。今後、有馬症候群の原因遺伝子を同定するためにエクソン解析を行なう。また、現在集積している繊毛障害による先天異常症候群について、既報告25遺伝子解析を行なう。

A. 研究目的

繊毛障害による先天異常症候群（有馬症候群、ジュベール症候群、デカバン症候群、セニール・ローケン症候群、COACH症候群）の診断基準と患者データベース作成のための遺伝子診断を確立する。これらの疾患は共通して、重度の発達障害、小脳虫部欠損（低形成）、腎障害をきたすことが知られ、共通の病態が想定されている。有馬症候群の原因遺伝子は、これまで報告がないが、他の疾患は25の遺伝子異常が報告されている。そこで、有馬症候群の原因遺伝子の同定と他の疾患の遺伝子診断を確立する。

B. 研究方法

有馬症候群の臨床診断をされた4家計5症例の血液由来DNAを東京都立東部療育センターよりうけ、Agilent社ヒトCGHアレイで全ゲノムのcopy number variation (CNV) を調べ、異常が明らかでなかったものについて、次世代シーケンサーで解析する。ジュベール症候群、デカバン症候群、セニール・ローケン症候群、COACH症候群と診断された症例では、既報告25遺伝子について（Ion Torrent, Applied Biosystems社）で遺伝子解析する（表1）。

C. 研究結果

有馬症候群の病的なCNVは明らかなものはなかった。ジュベール症候群、デカバン症候群、セニール・ローケン症候群、COACH症候群の既報告25遺伝子について、NCBIより遺伝子情報を収集し、これら全遺伝子のprimer setを作成した。

D. 考察

有馬症候群の複数の症例で病的なCNVは明らかなものがなかったことからゲノム構造の数的異常はないものと考えられる。一方、他の4疾患より均一な症状を呈することから、有馬症候群の原因遺伝子は

単一遺伝子である可能性がある。これらのことから、今後次世代シーケンサーによるエクソン解析を行なう。また、既報告25遺伝子のprimer-setを作成したので、有馬症候群も含めて解析する。

E. 結論

有馬症候群の複数の症例で病的なCNVは明らかなものがなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Arai A, Saito T, Hanai S, Otsuki T, Nakagawa E, Takahashi A, Kaneko Y, Kaido T, Saito Y, Sugai K, Sasaki M, Goto Y, Itoh M. Abnormal maturation and differentiation of neocortical neurons in epileptogenic cortical malformation: unique distribution of layer-specific marker cells of focal cortical dysplasia and hemimegalencephaly. *Brain Res* 2012;1470:89-97.
2. Sakakibara T, Sukigara S, Otsuki T, Takahashi A, Kaneko Y, Kaido T, Yuko Saito Y, Sato N, Nakagawa E, Sugai K, Sasaki M, Goto Y, Itoh M. Imbalance of interneuron distribution between neocortex and basal ganglia: Consideration of epileptogenesis of focal cortical dysplasia. *J Neurol Sci* 2012; 323: 128-133.
3. Sakakibara T, Saito T, Otsuki T, Takahashi A, Kaneko Y, Kaido T, Saito Y, Sato N, Nakagawa E, Sugai K, Sasaki M, Goto Y, Itoh M. Delayed maturation of neurons of focal cortical dysplasia IIA and IIB: consideration from specific neocortical-layer marker expression. *J Neuropathol Exp Neurol* 2012; 71 (8): 741-749.
4. Itoh M, Tahimic CGT, Ide S, Otsuki A, Sasao ka T, Noguchi S, Oshimura M, Goto Y, Kurimasa

A. Methyl CpG-binding protein isoform MeCP2_e2 is dispensable for phenotypes but essential for embryo viability and placenta development. *J Biol Chem* 2012; 287 (17): 13859-13867.

5. Suzuki Y, Ichinomiya S, Kurosawa M, Matsuda J, Ogawa S, Iida M, Kubo T, Tabe M, Itoh M, Higaki K, Nanba E, Ohno K. Therapeutic Chaperone Effect of N-Octyl 4-Epi-b-Valienamine on Murine G_{M1}-Gangliosidosis. *Mol Genet Metab* 2012; 106: 92-98.

6. Kaido T, Otsuki T, Saito Y, Sugai K, Takahashi A, Kaneko Y, Sakakibara T, Saito Y, Takahashi H, Honda R, Nakagawa E, Sasaki M, Kakita A, Itoh M. Novel pathological abnormalities of deep brain structures including dysplastic neurons in anterior striatum associated with focal cortical dysplasia in epilepsy. *J Neurosurg Pediatr* 2012;10:217-225.

7. 伊藤雅之. てんかんの病理. 最新医学別冊. 新しい診断と治療のABC 74. てんかん. 最新医学社. 大阪. 72-82pp, 2012.

2. 学会発表

1. Itoh M, Okazaki S, Kawawaki H, Inoue T, Goto Y. GABAergic interneurons lead to the epileptogenesis: Interneuron pathology associated with ARX mutation. Symposium 1, Basic Science. The 10th European Congress on Epileptology. London, UK, 1, October, 2012.

2. Itoh M, Inage Y, Kitamura K, Goto Y, Halliday WC. GABAergic interneuron pathology: ARX normal development and its mutation. The 10th European Congress of Neuropathology, Edinburgh, UK, 5-9 June, 2012.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし。

2. 実用新案登録 なし。

3. その他 なし。

表1 ジュベール症候群、デカバン症候群、セニール・ローケン症候群、COACH症候群の既報告原因遺伝子

略名	染色体	病型	遺伝子名
INPP5E	9q34.3.	JBTS1	inositol polyphosphate-5-phosphatase
TMEM216	11q13	JBTS2	TMEM216 transmembrane protein 216
AHI1	6q23	JBTS3	Abelson helper integration site 1
NPHP1	2q13	JBTS4	nephronophthisis 1 (juvenile)
CEP290	12q21.32	JBTS5	centrosomal protein 290kDa
TMEM67	8q21	JBTS6/COACH	transmembrane protein 67
RPGRIP1L	16q12.2	JBTS7/COACH	RPGRIP1-like
ARL13B	3q11.2	JBTS8	ADP-ribosylation factor-like 13B
CC2D2A	4p15.3	JBTS9/COACH	coiled-coil and C2 domain containing 2A
CXORF5 (OFD1)	Xp22.3	JBTS10	oral-facial-digital syndrome 1
TTC21B	2q24	JBTS11	tetratricopeptide repeat domain 21B
KIF7	15q26	JBTS12	kinesin family member 7
TCTN1	12q24	JBTS13	tectonic family member 1
TMEM237	2q33	JBTS14	transmembrane protein 237
CEP41	7q32	JBTS15	centrosomal protein 41kDa
TMEM138	11q	JBTS16	transmembrane protein 138
C5ORF42	5p13	JBTS17	chromosome 5 open reading frame 42
TCTN3	10q24	JBTS18	tectonic family member 3
ZNF423	16	JBTS19	zinc finger protein 423
TMEM231	16q23.1	JBTS20?	transmembrane protein 231
EXOC8	1q42.2	JBTS21?	exocyst complex component 8
NPHP4	1p36.31	SLS4	nephronophthisis 4
IQCB1	3q21	SLS5	IQ motif containing B1
CEP290	12q21	SLS6	Centrosomal protein 290kDa
SDCCAG8	1q44	SLS7	serologically defined colon cancer antigen 8

JBTS: ジュベール (Joubert) 症候群、COACH: COACH症候群、SLS: セニール・ローケン (Senior-Loken) 症候群。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）
分担研究報告書

繊毛障害による先天異常疾患群の患者データベース構築に関する研究

研究分担者	岩崎裕治	東京都立東部療育センター	副院長
研究協力者	有馬正高	東京都立東部療育センター	院長
研究協力者	井手秀平	東京都立東部療育センター	医師
研究協力者	伊藤秀一	国立成育医療研究センター	医長
研究協力者	林 雅晴	東京都医学総合研究所	副参事研究員
研究協力者	松坂哲應	長崎県立こども医療福祉センター	所長

研究要旨

有馬症候群は、乳児期早期より重度精神運動発達遅滞、先天性視覚障害、嚢胞腎（若年性ネフロン癆）、眼瞼下垂、小脳虫部欠損を呈する疾患である。1971年に本邦で初めて報告された疾患であり、当研究班で昨年度疫学的な実態調査を行った。有馬症候群の原因は不明であるが、症状などからJoubert症候群などの繊毛障害による疾患群に含まれる可能性がある。今年度昨年度の調査をもと有馬症候群や他の繊毛障害による先天性疾患群のデータベースを作成し、①診断基準作成と診断困難例への診断サービス、②生物試料の収集、管理、③ホームページを作成し、繊毛障害関連疾患の情報ならびに疫学データなどを公表し、疾患概念の普及や早期診断に役立てた。

A. 研究目的

有馬症候群は、乳児期早期より重度精神運動発達遅滞、先天性視覚障害、嚢胞腎（若年性ネフロン癆）、眼瞼下垂、小脳虫部欠損を呈する疾患である。1971年に本邦で初めて報告された疾患であり、当研究班で昨年度疫学的な実態調査を行った。今回それをもとに有馬症候群および繊毛障害による先天性疾患群のデータベースを作成し、①診断基準作成と診断困難例への診断支援、②生物試料の収集、管理、③ホームページを作成し、繊毛障害関連疾患の情報ならびに疫学データなどを公表し、疾患概念の普及や早期診断に役立てることが目的である。

B. 研究方法

昨年度の有馬症候群における疫学的実態調査より、小児科医、病理医、腎臓医、遺伝医等が参加して症例検討を行い、繊毛障害による先天異常疾患群の実態調査および診断基準の検討を行い、患者数と全国分布を明らかにする。またこれらをもとに患者データベースを構築し、診断基準作成と診断困難例への診断支援を行っていく。また協力が得られた患者から生物試料の収集、管理を行い、遺伝子分析を行う施設へのリソースの提供を行う。また有馬症候群および繊毛障害による先天性疾患群に関するホームページを作成し、繊毛障害関連疾患の情報ならびに疫学データなどを公表し、疾患概念の普及や早期診断に役立てていく。また日本小児神経学会、日本小児科学会へ診断基準を提唱し、疾患概念の普及と診断サポート体制を確

立する。

（倫理面への配慮）

研究項目は、患者データベース構築と生体試料の保管に関する研究であり、この研究に関する倫理面での承認については、都立東部療育センター倫理委員会にて、平成22年に承認されている。今回、繊毛障害による先天性疾患群ということで、取り扱う疾患を拡大し、また臨床データの集積を行い、データベース化し、疾患の情報をホームページにて公開することとしたため（個人情報には公開しないが）、都立東部療育センターにて新たな倫理委員会での承認を受けた。

C. 研究結果

1. 昨年度の有馬症候群の調査から、有馬症候群8例、Joubert症候群15例をデータベースに登録した。調査時の年齢は、2歳から28歳（平均12.0歳）で、男女比が11:11（1名不明）であった。有馬症候群と診断された症例は3歳から28歳（平均16.4歳）、Joubert症候群と診断された症例は2歳から23歳（平均9.7歳）であった。有馬症候群8例の性別は男性3名、女性5名であった。家族歴では、有馬症候群の2例に姉妹例があった。別の有馬症候群の1例ではJoubert症候群の同胞例があった。症状では、精神運動発達遅滞は全例にみられ、有馬症候群ではすべて重度以上であった。小脳虫部欠損は、低形成も含めると全例でみられた。有馬症候群では、Dandy-Walker症候群が1例、脳幹部低形成ま

たは萎縮が2例と脳幹形成障害を伴う症例があった。腎機能障害は、有馬症候群では全例にみられ、1歳未満の発症が3例で、10歳以下が2例であった。さらに、10歳代に進行したものが3例でいずれも重篤であり、透析あるいは腎移植を余儀なくされている。一方、Joubert症候群では、4例に腎機能障害（含水腎症、低浸透圧尿）がみられたが、12例にはみられなかった。視覚障害は、有馬症候群で全例にみられた。Joubert症候群の8例にみられたが、2例ではみられなかった（不明5例）。また、眼瞼下垂は有馬症候群の7例にみられ、1例にはみられなかった。一方、Joubert症候群で8例にみられ、6例ではみられなかった（不明1例）。肝機能障害は、有馬症候群で2例にみられ、6例で認めなかった。Joubert症候群の2例にみられ、12例で認めなかった（不明1例）。また以下の有馬症候群の臨床診断基準を検討し日本小児科学会誌に投稿した。

主要症状

- A 重度の精神運動発達遅滞
- B 小脳虫部欠損・低形成（脳幹部の形態異常を伴うことがある）
- C 乳幼児期から思春期に生ずる進行性腎機能障害
- D 病初期からみられる視覚障害（網膜部分欠損などを伴うことあり）
- E 片側あるいは両側性の眼瞼下垂様顔貌（症状の変動があることがある）

判定基準

A-Dは有馬症候群の診断に必須の症状。Eがない場合は疑いとする。
A-Bは乳幼児期よりみられ、C-Dは進行とともに顕在化してくることがある。

参考所見

臨床所見

- ①顔貌の特徴：眼瞼下垂、眼窩間解離、鼻根扁平、大きな口
- ②病初期から脱水、成長障害、不明熱をみることがある。

検査所見

- ①血液検査：貧血、高BUN、高クレアチニン血症等
- ②尿検査：低浸透圧尿、高β2マイクログロブリン尿、NAG尿
- ③網膜電位（ERG）検査：反応消失または著減
- ④頭部CT、MRI検査：小脳虫部欠損・低形成、脳幹低形成
- ⑤腎CT、MRI、超音波検査：多発性腎嚢胞
- ⑥腎生検：ネフロン癆
- ⑦腹部エコー検査：脂肪肝、肝腫大、肝硬変などの肝障害

2. 診断支援など

昨年度の学会報告以来、メールにての問い合わせが2件、実際の患者の紹介が3件あった。そのうち診断についての相談が3件、治療についての相談が1件、セカンドオピニオンを求めているものが1件であった。1件は協力研究者のもとへ紹介した。

3. ホームページの作成

「有馬症候群とジュベール症候群の窓」という研究班のホームページを立ち上げて、疾患情報の公開とデータベースへの登録の案内をした。

D. 考察

繊毛はあらゆる器官にあり、器官発生の際の繊毛運動は正中部および左右器官の形成に重要な物質流をつくる。この機能障害は全身性器官形成障害をもたらす。繊毛運動に関与する遺伝子としてAHI1、NPHP1などが知られ、それらはジュベール（Joubert）症候群の原因遺伝子でもある。ジュベール症候群は、呼吸異常、精神運動発達遅滞、小脳虫部欠損を特徴とする疾患である。また、有馬症候群は、乳児期早期より重度精神運動発達遅滞、先天性視覚障害、嚢胞腎（若年性ネフロン癆）、眼瞼下垂、小脳虫部欠損を呈する疾患で、ジュベール症候群関連疾患と考えられている。有馬症候群は、1971年に有馬正高（東京都立東部療育センター院長）が世界で初めて報告した疾患で、その多くは本邦からの報告だが、未だ原因が解明されていない。他にDekaban症候群、Senior-Loken症候群（先天性視覚障害、ネフロン癆、精神遅滞）、COACH症候群（先天性眼球障害、肝線維化、精神遅滞、小脳虫部低形成）などがジュベール症候群関連疾患として知られている。本研究では、これら5疾患を対象とし、本邦に比較的多い有馬症候群とジュベール症候群およびその関連疾患とに大別して研究をすすめている。

昨年度我々は有馬症候群の全国の患者数および臨床実態の調査を行い、有馬症候群の特徴と診断基準を明らかにした。今後、繊毛障害による先天性疾患群もふくめたデータベースへの登録を元に、本邦における有馬症候群、ジュベール症候群、ジュベール症候群関連疾患の患者の治療や療育状況を明らかにし、諸外国との比較や共同研究などにより、より効率的で最適な臨床対応を考えていく予定である。また、ホームページを作成したので、これを通して、患者や、診療に携わっている医療関係者に、これら疾患の最新医学、医療情報を提供していく。そして、今後有馬症候群およびジュベール症候群関連疾患の未知の原因遺伝子の同定と病態解明、治療法開発のための分子生物学的研究につなげる。

E. 結論

有馬症候群の疫学的研究をもとに、繊毛障害による先天性疾患群のデータベースを作成し、またホームページを通じて、疾患の情報提供、診断支援などを行った。今後、原因遺伝子の解析を行っていく。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 岩崎裕治. NICU後の障害児の行方—重症心身障害児施設の立場から. *Journal of Clinical Rehabilitation* 2012; 21: 278-281.

2. 岩崎裕治、家室和宏、宮野前健、倉澤卓也、益山龍雄、田村正徳. 療育施設における医療的ケアの必要な入所児(者)およびNICU長期入院児を含む受け入れ状況等の実態調査. *日本重症心身障害学会誌* 2012; 37: 117-124.

2. 学会発表

1. 岩崎裕治、伊藤雅之、大野耕策、井手秀平、井上岳彦、林雅晴、松坂哲應、有馬正高. 有馬症候群の実態解明：全国疫学調査からの報告 (Nationwide Survey of Arima Syndrome: The First Report of Clinical Features.) 平成24年5月18日 第54回日本小児神経学会総会 札幌
2. 岩崎裕治、家室和宏、北住映二、口分田政夫、川又協子、末光茂. 全国における重症心身障害児(者)入所待機者数及び実態の把握に関する調査報告. 平成24年9月28日 第38回日本重症心身障害学会

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし。
2. 実用新案登録 なし。
3. その他 なし。

有馬症候群とジュベール症候群の窓

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業

「織毛障害による先天異常疾患群の患者データベース構築と臨床応用のための基盤研究」班

もくじ

有馬症候群とジュベール症候群

データベース

はじめに

研究の目的と概要

有馬症候群と

研究の成果

診断について

関連情報リンク

お問い合わせ

(1) データベースの目的

有馬症候群、ジュベール症候群、ジュベール症候群関連疾患は患者さんの数が少ない疾患です。患者さんがどのような医療や療育を受けているのか、診断は正しくなされているのか、など患者さんの実態はよくわかっていません。これを明らかにすることは、より良い医療・療育をつくりあげるのに必要なことです。また、これまで知られている遺伝子を解析すること、新しい原因遺伝子を見つけることは、病態を理解することに役立ちます。さらに、これらの患者さんの実態解析と遺伝子解析を通して、本邦におけるこれら疾患の特徴を把握するために患者さんのデータベースを作成します。この解析から、より効率的で有効な治療法や療育法を見つけるのが最終的な目標です。そのためには、より多くの患者さんのご参加をお願いします。

(2) データベース登録のお願い

当研究班では、織毛障害に起因すると考えられている有馬症候群、ジュベール症候群、ジュベール症候群関連疾患の診断支援と研究を行っております。上記目的のため、全国の患者さんのご家族および臨床に携わっている先生方にデータベース登録をお願いいたします。

データベースは外部と隔離し、データ管理責任者のみが実務に当たります。そこで、登録された番号（匿名化された登録番号）でデータ解析を行います。記入された登録用紙は厳重な管理のもと金庫に保管され、本目的以外では使用しません。また、解析した結果は、このホームページ上に適宜掲載します。ご登録いただいた方々には、あわせて遺伝子解析へのご参加もお願いいたします。これは、既知遺伝子を調べるのみならず、新規原因遺伝子のみつけることが期待されます。このことは、病態を理解する上で必要なことであり、新しい治療法や療育法の開発になくてはならないものです。

以上のことをご理解いただき、ご参加のご意思がございましたら、患者さんのご家族の十分なご理解のもと、主治医を通して下記までご連絡ください。ご連絡をいただきましたら、ご説明と必要な書類（主旨説明書、ご家族への説明書、同意書、同意撤回書など）をお送りいたします。

東京都立東部療育センター 岩崎裕治

〒136-0075 江東区新砂 3-3-25

TEL 03-5632-8070

FAX 03-5632-8071

iwasaki_trc@mtrc.jp

先天異常疾患群の臨床および遺伝子解析と生体試料の保管に関する研究

研究分担者 大野耕策 鳥取大学大学院医学系研究科脳神経小児科学 教授
研究協力者 井上岳彦 ベリタス病院小児科 部長

研究要旨

先天性絨毛障害Congenital Ciliopathyの臨床症状のバリエーションを解析する目的で、当科を受診したJoubert症候群およびその類縁疾患27例について臨床症状の解析を行った。

27例中25例は小脳虫部の異常を認め、21例はMolar Tooth Sign (MTS) を特徴とする小脳虫部欠損、1例はMTSを伴わない小脳虫部欠損、4例が低形成を示した。1例は小脳に異常を認めなかった。臨床症状の特徴から17例はJoubert症候群（1歳～15歳）、5例は網膜異常を伴うJoubert症候群（1歳～9歳）、1例はネフロン癆を伴うJoubert症候群（26歳）、2例はCerebello-Oculo-Renal症候群（Joubert症候群typeB、38歳と1歳）、1例はSenior-Loken症候群（14歳）、1例はJoubert症候群にミオチューブラー・ミオパチー（9歳）を合併していた。

先天性絨毛障害には若年性ネフロン癆のみを来す例、Leberの先天盲のみを来す例が報告され、Joubert症候群関連の27例の解析でも、小脳虫部欠損（低形成）に、これら腎や網膜の障害が合併する頻度が高い。27例中25例は16歳未満で、今後若年性ネフロン癆が出現する可能性を注意していく必要がある。今後これらの症例の追跡とともに遺伝学的解析による遺伝子変異との関連を明らかにして、予後の推察を行う必要がある。

A. 研究目的

先天性絨毛障害による疾患は、若年性ネフロン癆、Leberの先天盲、Senior-Loken症候群（先天盲、若年性ネフロン癆、知的障害）、また小脳虫部の異常を伴うJoubert症候群（精神運動発達遅滞、呼吸異常、異常眼球運動、小脳虫部欠損）、COACH症候群（知的障害、小脳虫部欠損、肝線維化、眼球障害）、有馬症候群（重度精神遅滞、小脳虫部欠損、若年性ネフロン癆、先天性視覚障害、眼瞼下垂）、Cerebello-Oculo-Renal症候群（Joubert症候群に先天盲、若年性ネフロン癆）、などが知られている。

先天性絨毛障害の臨床的スペクトラムを知る目的で当科に紹介された27例のJoubert症候群およびその関連疾患の臨床症状の解析を行った。

B. 研究方法

【患者】

当科に遺伝子検査を目的に紹介された例、当科を受診した例について、臨床症状を紹介元の主治医または当科にて図1の調査表に記入を依頼した。

Joubert症候群関連疾患調査票

患者年齢(本検査時): 歳 月、性別: 男・女
診断時年齢: 歳 月
家族歴: 無・有
血液検査: 無・有
<遺伝学的症状>
筋緊張低下: 有・無
精神運動発達遅滞: 有・無(検査法: 発達指数 または 知能指数) (歩行開始時期: 歳 月)
眼球運動失行(異常眼球運動): 有・無
呼吸異常: 有・無
自閉的行動: 有・無
その他の異常行動: 有・無
その他の異常: 有・無
<眼症状> 網膜症: 有・無 眼瞼下垂: 有(片側・両側)・無
その他の異常: 有・無
<腎臓> 腎臓検査異常: 有・無
腎臓検査異常: 有・無
<その他の臓器異常> 有・無
<外容形> 多指症: 有・無 多趾症: 有・無
その他の異常: 有・無
<頭部MRI異常> Molar tooth sign: 有・無 小脳虫部欠損: 有・無
その他の異常: 有・無

図1 調査表

Joubert症候群は臨床的に呼吸異常、眼球運動失行を伴う異常眼球運動、精神運動発達遅滞を示すが、特徴的な画像所見は小脳虫部の欠損と脳幹及び小脳脚の臼歯状変形(Molar Tooth Sign、写真1)である。類縁疾患として小脳虫部欠損のみの例、小脳虫部低形成を伴う例も含めた。

1. Uchiyama HT, Saito DN, Tanabe HC, Harada T, Seki A, Ohno K, Koeda T, Sadato N. Distinction between the literal and intended meanings of sentences: a functional magnetic resonance imaging study of metaphor and sarcasm. *Cortex* 2012;48(5):563-83.
 2. Suzuki Y, Ichinomiya S, Kurosawa M, Matsuda J, Ogawa S, Iida M, Kubo T, Tabe M, Itoh M, Higaki K, Nanba E, Ohno K. Therapeutic chaperone effect of N-octyl 4-epi- β -valienamine on murine G(M1)-gangliosidosis. *Mol Genet Metab* 2012;106(1):92-8.
 3. Aguilar-Moncayo M, Takai T, Higaki K, Menabarragán T, Hirano Y, Yura K, Li L, Yu Y, Nino miya H, García-Moreno MI, Ishii S, Sakakibara Y, Ohno K, Nanba E, Ortiz Mellet C, García Fernández JM, Suzuki Y. Tuning glycosidase inhibition through aglycone interactions: pharmacological chaperones for Fabry disease and GM1 gangliosidosis. *Chem Commun (Camb)* 2012;48(52):6514-6.
 4. Luan Z, Li L, Higaki K, Nanba E, Suzuki Y, Ohno K. The chaperone activity and toxicity of ambroxol on Gaucher cells and normal mice. *Brain Dev* 2012 Jun 7. [Epub ahead of print]
 5. Castilla J, Rísquez R, Cruz D, Higaki K, Nanba E, Ohno K, Suzuki Y, Díaz Y, Ortiz Mellet C, García Fernández JM, Castellón S. Conformationally-Locked N-Glycosides with Selective β -Glucosidase Inhibitory Activity: Identification of a New Non-Iminosugar-Type Pharmacological Chaperone for Gaucher Disease. *J Med Chem* 2012;55(15):6857-65.
2. 学会発表
1. Ohno K. Chemical chaperone therapy for neuropathic Gaucher disease. The 2nd ACIMD/12th AEWIEM/12th KCIMD JOINT MEETING Lotte Hotel, Seoul, Korea, April 1-4, 2012
 2. Ohno K. Treatment Strategies for Niemann-Pick type C disease. 4th International Forum for Lysosomal Storage Disease & 17th Japanese Society for Lysosomal Disease Tokyo Prince Hotel October 5, 2012
 3. 大野耕策. ゴーシェ病のシャペロン療法. 第1回日本シャペロン療法研究会 キャンパス・イノベーションセンター 東京 平成24年11月11日
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得 なし。
 2. 実用新案登録 なし。
 3. その他 なし。