

# I . 總括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）  
総括研究報告書

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、患者データベースの構築、診断基準作成と診断困難例への診断支援サービス、生物試料の収集と管理、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、繊毛障害に起因する先天異常症候群の診断基準の策定、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、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。本研究遂行のために、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線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）、RPGRI1L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（AHI1、NPHP1、NPHP6(CEP290)、TMEM67(MKS3)、RPGRIP1L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、デカパン症候群、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にもつながる。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, Sasao 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- $\beta$ -Valienamine on Murine G<sub>M1</sub>-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 Neurol 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- $\beta$ -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, Ichinomiya 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.

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 Melle C, García Fernández JM, Castellón S. Conformationally- Locked N-Glycosides with Selective -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

顔貌の特徴：眼瞼下垂、眼窩間解離、鼻根扁平、大きな口

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

血液検査：貧血、高BUN、高クレアチニン血症など

尿検査：低浸透圧尿、高β2マイクログロブリン尿、NAG尿

網膜電位（ERG）検査：反応消失または著減

頭部CT、MRI検査：小脳虫部欠損・低形成、脳幹低形成

腎CT、MRI、超音波検査：多発性腎嚢胞

腎生検：ネフロン癆

腹部エコー検査：脂肪肝、肝腫大、肝硬変などの肝障害

---