

201324/10B

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～25年度 総合研究報告書

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26（2014）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～25年度 総合研究報告書

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26（2014）年 3 月

## 目 次

### I. 総合研究報告

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	

### III. 資料

第4回公開セミナーお知らせ -----	19
第5回公開セミナーお知らせ -----	20
先天性大脳白質形成不全症の診断基準と治療指針 -----	21
PLP1 遺伝子関連先天性大脳白質形成不全症（Pelizaeus-Merzbacher 病、 2 型痙性対麻痺）の遺伝カウンセリングガイドライン -----	40

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	46
--------------------------	----

V. 研究成果の刊行物・別刷 -----	57
----------------------	----

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）  
総合研究報告書

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。昨年、基底核および小脳萎縮を伴う髄鞘形成不全症の疾患遺伝子が同定され、11 疾患すべての原因遺伝子が同定された。しかし、これらの詳細な分子病態はほとんど明らかになっていない。また、これらの 11 疾患に該当しないと思われる疾患が少なからず存在すると考えられる。現在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。H25 年度は、最終年度となり、各課題で多く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

A. 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 疾患ある。昨年、基底核および小脳萎縮を伴う髄鞘形成不全症の疾患原因遺伝子が同定され、11 疾患すべての原因遺伝子が同定された。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。そのために本申請では、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。

## B 研究方法

1. 臨床研究面では、患者に寄添った実態把握と診断および治療の推進のため、以下の研究を行う。

### a. 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 (H24~25)

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。

### b. 疾患分類・診断基準と治療指針の学会承認と情報発信 (H24~25)

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。

### c. MRI 画像データベースシステムの確立と公開 (H24~25)

国立精神・神経医療研究センター (NCNP) 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。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。これらの画像データベースを活用し、先天性大脳白質形成不全症の画像解析研究を推進した。また、我々が近年見出した新たな先天性大脳白質形成不全症 diffuse cerebral hypomyelination with cerebellar atrophy and hypoplasia of the corpus callosum (HCAHC) について、POLR3A/3B が疾患遺伝子であることを報告したが (Saitsu et al. AJHG 2011)、本研究ではさらに画像所見から POLR3A と POLR3B の変異を持つ症例の鑑別を可能とすることを目的として研究を実施した。また、本データベースにより PMD の MRI 画像の多数症例の解析が可能になったので、髄鞘形成不全の詳細な解析と PLP1 遺伝子変異と表現型との連関についての解析を実施した。

### d. 遺伝子診断と遺伝子カウンセリングの整備推進 (H24~25)

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20年来実施しており、特に *PLPI* 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。

2. 基盤研究面では、基盤整備と基礎研究の推進のため、以下の研究を行う。

**a. 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(H24~25)**

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ての新規の疾患原因遺伝子の同定ために用いる。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。

**b. 新規疾患遺伝子の同定に向けた遺伝子解析研究の推進(H24~25)**

我々が前研究班で実施した疫学調査の結果、多くの症例で既知の遺伝子に異常が見つからず、確定診断がつかないことがわかった(Numata et al.投稿中)。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。

**c. 動物や細胞培養などを用いた病態解明研究の推進(H24~25)**

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)と連携して実施する。

**d. モデル動物や細胞を用いた治療薬の基礎開発研究(H24~25)**

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。

**【倫理面への配慮】**

本研究で行っている MRI 画像及び臨床情報の収集は「疫学研究に関する倫理指針(H19年8月改正)」に則り、被験者の人権と個人情報に最大限に配慮する。画像解析研究に関する倫理審査は既に NCNP にて行われ、承認されている(H23年9月20日承認)。遺伝解析研究およびこれを目的としたリンパ芽球および皮膚線維芽細胞等の生体試料の収集および登録保存に関しては、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(H17年6月改正)」に十分配慮して、研究を行う。また調査対象者に十分に説明し、文書によるインフォームドコンセントを受ける。連結可能匿名化を行い、個人情報が特定されないよう十分配慮する。研究代表者及び分担者の所属施設では、既にこれらの指針に準拠した研究計画書について倫理審査を受け、承認されている(H21年8月19日承認)。皮膚線維芽細胞からの iPS 樹立に関する倫理審査は、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に基づき、検体を採取する神奈川県立こども医療センター

とiPSを樹立する慶應義塾大学およびNCNPにて既に倫理審査され、承認を受けている。現段階では臨床研究登録の予定はないが、本研究の成果により、臨床治験を行い得る候補薬が見いだされた場合には、将来的に治療の評価等に関する臨床研究を行うために臨床研究登録を行い、臨床治験を行うための体制を整える。

また、本研究では、動物（マウス）を用いた研究を行うため、倫理的な配慮が必要である。動物実験に関しては国立精神・神経センターの施設内の倫理指針に準拠した計画書で承認を得ており、実験動物に対して基本的に遵守すべき「動物の愛護及び管理に関する法律」（平成18年6月）や「動物の愛護及び管理に関する法律施行令」（平成17年12月）にのっとり、動物処置や処分の配慮を注意深く行う。また実験動物について疼痛緩和をおこない、苦痛を与えない方法をもって行うといった法第41条に記載されている3R（Replacement, Reduction, Refinement）の原則を忠実に履行する。

## C 研究結果

### 1. 臨床研究面での患者に寄添った実態把握と診断および治療の推進

**a-1. 市民公開講座の開催：**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では、先天性大脳白質形成不全症に関する市民公開セミナーを開催した。これは、前研究班から継続的に年1回実施しているもので、毎年夏休み前の開催が恒例化している。平成24年度は、お台場の産業総合技術研究所会議室にて実施し、27家族、ボランティア含め100名の参加者の盛会となった。患者会からのリクエストに応え、リハビリテーションに関する

特別講演を実施した（資料2）。平成25年度は、横浜の障害者研修保養センター横浜あゆみ荘にて実施し、26家族、総勢90名の参加者であった。班員の講演以外に、iPadなどのiデバイスを利用した障害者の社会参加への先進的な取り組みに関する特別講演を実施した。本講演会では、班員関係者以外に大学生や医療機関職員などがボランティアスタッフとして、参加するなど少しずつではあるが、地に根付いた活動になりつつある。

**a-2. 親の会との連携：**これまで市民公開講座の開催に合わせて、親の会の設立、運営のサポートを行ってきたが、H24～25年度はさらにその連携を深めた。市民公開講座の後半は、親の会の総会・懇親会を実施した。親の会代表とのミーティングやメールでの情報交換、さらに平成25年度は市民公開講座の運営にも親の会が直接関与する形となった。今後、患者データベースや治験など様々な研究班の活動を成功させるには、患者会の理解と協力が必須となると思われる。今後は、研究班へ親の会が当事者団体として関与するなど、双方向的な連携を深めていくことが、本疾患の克服のために重要と考えられる。

**b-1. 疾患分類・診断基準と治療指針の改訂と学会認証：**先天性大脳白質形成不全症は、現在11疾患が知られているが、これまで原因遺伝子が不明であった3疾患について、過去3年間に新規の病因遺伝子が同定された。従って疾患分類・診断基準については、これをふまえて改訂が必要となったので、平成25年度に改訂を実施した（資料3）。改訂した診断基準は、平成25年度に本研究班のウェブサイトへアップロードした。今後、これらの新規遺伝子の変異の解析が本研究班を含めて、



各国で行われることにより、新しい症例に関する知見が蓄積され、診断基準の更なる快適が必要となることが予見される。

診断基準の小児神経学会での認証に関しては、他の疾患の研究班とも歩調を合わせる形で、小児神経学会評議会での対応に合わせている。現在、小児神経学会では、来年度の制度変更に合わせて審議中の小児慢性疾患対象疾患に関する検討委員会にて本疾患に関する検討も行われており、その際に本研究班によって作成・公表された診断基準が提出され、検討のための資料として用いられている。難治性疾患の医療に関する制度改革においては、小児慢性疾患の認定疾患が基本となることが既定路線となっており、本疾患の認定に関する基礎資料の学会への提供を行っている。

**c-1. MRI 画像データベースシステムの確立:**平成 24 年より NCNP 脳病態統合イメージングセンターにおいて始動したウェブベースで脳画像とそれに付随する臨床情報を統合的に構築・管理できるシステム IBISS を利用し、先天性大脳白質形成不全症の MRI 画像と臨床情報を構築し、その中に多数の症例の画像を一元的に集積し、比較解析を実施することにより、新たな知見を見出すことを目的とした研究課題を開始した。本研究期間の 2 年間で 40 症例の MRI を収集し、IBISS にアップロードすることが出来た(参考資料2)。現在、このデータベースを用いて、班員および共同研究者との共同研究が実施されている。

**c-2. 新規の先天性大脳白質形成不全症における MRI 脳画像研究:**IBISS の利点は、ウェブベースであるため、登録した共同研究者であれば、誰でもどこからでもデータにアクセスするこ

とにより共同研究を実施できる点である。この利点を生かし、登録された原因不明の症例の中から、最近原因遺伝子が同定された ADDH とと思われる症例を見出し、遺伝子解析をへて原因遺伝子 *POLR3A* 変異の同定と確定診断に至ることが出来た。また、本症例の MRI 画像は、他の既知の疾患と合わせて画像解析を実施し、*POLR3A* および *POLR3B* 変異症例の MRI 画像の特徴と相違点を明らかにし、その所見を論文として報告することが出来た (Takanashi et al. *BrainDev* 印刷中)。

**c-3. PMD 多数症例を用いた MRI 画像研究:**本研究により収集した MRI 画像のうち *PLP1* 遺伝子変異が同定されている PMD20 症例を抽出し、T1 および T2 強調画像の髄鞘化シグナルに関して、正常発達画像との比較解析を実施した。特筆すべきこととして、PMD は稀少であることから、多数例の MRI 画像を収集し、一元的に解析することは、通常は困難である。しかし、本データベース構築により、こういった解析が可能となった。今後、各症例の遺伝子変異と臨床情報を画像解析データと統合して検討していく予定である。

**d-1. 遺伝子診断の推進:**先天性大脳白質形成不全症の確定診断には、遺伝子解析が必須である。最も頻度が高い *PLP1* 遺伝子の変異解析については、研究班の神奈川県立こども医療センターにおいて、平成 16 年 12 月 1 日より高度先進医療として実施し、平成 20 年 4 月 1 日より最初に保険適応が認められた遺伝学的検査の 1 つとなるなど、その普及に貢献して来た。現在では、一部 FISH 解析のみ検査会社が検査を開始しているが、塩基配列決定などに関しては検査会社が提供を開始

しておらず、実質的に班員の所属施設である神奈川県立こども医療センターが全国の臨床医からの要望に応じて *PLP1* などの既知の遺伝子解析を継続している。平成 24-25 年の 2 年間で 32 例 (27 家系) の *PLP1* 遺伝子解析 (患者診断 21 例、保因者診断 11 例) と 6 例の *GJC2* 遺伝子解析 (患者診断 6 例、保因者診断なし) を実施した。出生前診断の実施例はなかった。これ以外に東京女子医大などの他の班員施設でも自験例を中心に遺伝子解析を実施している。

*PLP1* 遺伝子の変異については、比較的軽症の PMD 症例の原因として、*PLP1* の部分欠失を同定し、これを論文報告した (Matsufuji et al. *PediatrNeurol* 印刷中)。部分欠失は非常に稀少であること、この家系では 2 名の女性保因者がともに痙性対麻痺の症状を呈しており、一見優性遺伝に見える家系であるため、臨床的に重要と考えられ報告した。

本研究班では、実質的に本邦における先天性大脳白質形成不全症の遺伝子診断の大部分を担っていると考えられる。

**d-2. *GJC2* 遺伝子解析:** 海外の研究者との共同研究により 2 例の PMLD1 患者において、原因遺伝子 *GJC2* のプロモーター領域の *SOX10* 結合部位に新規変異を同定し、機能解析の所見とともに報告した (Gotoh et al. *MolGenetMetab* 印刷中)。また、別の症例では保因者の母親から引き継いだ *GJC2* 遺伝子変異が、1 番染色体の片親性ダイソミーによって loss-of-heterozygosity (LOH) となり、劣性アレルがホモ接合体となって顕在化したことを明らかにした (Shimajima et al. *JNeuroSci* 2013)。こういった症例は、定型的な

変異解析では見逃してしまう危険性が高い特異な変異を有していたことから、臨床症状を慎重に検討し、様々な可能性を考慮しながら遺伝子解析を実施する必要があることが再確認された。

**d-3. 遺伝子カウンセリングの整備推進:** 患者の遺伝子診断や保因者診断に際して、遺伝カウンセリングは遺伝学的情報を患者家族に正しく伝え、理解してもらうために重要なプロセスである。先天性大脳白質形成不全症に関する患者家族を対象とした遺伝に関する日本語の情報はほとんどなく、稀少疾患であることもあり、情報の欠如が患者家族からも指摘されている。その一方で、遺伝カウンセリングの内容にはそれぞれの家族がおかれている状況などの個別要因が大きく関与するため、画一的な内容の情報の提供のみでは十分でなく、ウェブ情報などを誤って理解することは、医療上に困難な状況を招く可能性もあり、不特定一般社会への情報提供に際しては細心の注意を要する。本研究班では、こういった状況を考慮した上で、先天性大脳白質形成不全症に関する遺伝カウンセリングに関するガイドラインを平成 21 年度に本研究班の前身の難治性疾患研究班の総括・分担研究報告書の中に報告した。しかしながら、これらの内容が十分に医療者に行き渡っている状況とは言えなかった。こういった状況を踏まえて、本研究班では、遺伝カウンセリングに関するガイドラインの改訂を実施した (添付資料 4)。本改訂版は、年度末までに本研究班ウェブサイトへアップロードした。

## 2. 基盤研究面での基盤整備と基礎研究の推進

**a-1. 不死化リンパ芽球の登録・保存:** 本研究班では、これまで NCNP に遺伝子診断目的で解析依頼のあった新規遺

伝子解析の症例について、末梢血からの不死化リンパ芽球の株化を行ってきた。これまで50症例のリンパ芽球が保存されている。本研究期間では、新規に3家系についてのリンパ芽球の保存を行った。リンパ芽球に関しては、遺伝子診断に必要なDNAが少量で済むようになったこと、ゲノム構造異常の解析など基礎研究がほぼ終了し、細胞病態研究や治療法開発研究に基礎研究の主体が移ったため、不死化リンパ芽球の重要性が低くなって来ていることもあり、収集された数はあまり多くない。

**a-2. iPS細胞樹立の為の皮膚線維芽細胞の収集：**iPS細胞樹立を目的とした皮膚線維芽細胞を9症例収集した。PMD7症例（東京女子医大3例、神奈川県立こども医療センター4例）の皮膚線維芽細胞については既にiPS細胞が樹立されている。他にADDH1例、HCAHC1例の皮膚線維芽細胞が収集された。iPS細胞は、神経細胞やグリア細胞など患者から直接採取することが困難な細胞や組織の疾患の病態研究や治療法開発研究のためのツールとしての有用性が示されており、先天性大脳白質形成不全症においても基礎研究のための試料として、その重要性が増している。本研究班でもiPSを用いたPMDをはじめとする先天性大脳白質形成不全症の病態機序の解明のための基礎研究を実施している。山本らはPMDの3症例のiPSを樹立し、PLP1遺伝子の発現解析を行い、iPSでは皮膚線維芽細胞に比べてPLP1発現量が遥かに高いことを見出した(Shimajima et al. *JHumGenet* 2012)。井上、小坂は慶應義塾大学岡野教授らとの共同研究によりPLP1点変異を持つ2例のPMD症例からiPSを作成し、これを培養中で成熟オリゴデンドロサ

イトへの分化を誘導することに成功した。今後は、PMD以外の既知の10疾患のうち本邦での症例報告がある8疾患についても、今後iPS樹立のための皮膚線維芽細胞の収集が望まれる。現在、このうちまだ収集がされていない6疾患のうち3疾患については、具体的な収集の手続きに入っている。

**b-1. 新規疾患遺伝子の同定に向けた遺伝子解析研究：**エクソーム解析による先天性大脳白質形成不全症の新規遺伝子同定に向けた研究を実施した。これまで研究班では、横浜市立大学松本教授らとの共同研究により、原因遺伝子が未知の先天性大脳白質形成不全症についての新規遺伝子探索を行ってきた。その成果として、2011年にHCAHCの原因遺伝子POLR3AとPOLR3Bを同定した(Saito et al. *AmJHumGenet* 2011)。その後も引き続き未知の原因遺伝子の探索を主にエクソーム解析により用いて行っている。原因遺伝子が唯一不明であったHABCについての解析を実施したが、海外の研究者より同疾患の原因遺伝子TUBB4Aが報告された。我々の研究班でも同遺伝子の変異を複数例の症例で確認した。残念ながら本邦からの報告にはならなかったが、既報の変異とは異なる変異や、HABCとは臨床的に異なる疾患の患者からもTUBB4A変異が同定されており、今後、遺伝子診断を考慮した疾患分類の再検討や分子病態の解明に寄与する重要な所見であると思われる。そのほかにまだ疾患概念そのものが確立されていない疾患のエクソーム解析も実施されているが、これらについてはまだ特定の遺伝子変異の同定にまで至っていない。現在も引き続き解析を継続している。

**c-1. 培養細胞を用いたPMDの新規細胞病態の解明：**細胞生物学的研究によ

り、PMD の新たな病態を見出し、新規病態仮説を提唱した。PMD の原因遺伝子 *PLP1* のアミノ酸置換変異は、髄鞘膜蛋白質 PLP1 の折畳み異常を引き起し、小胞体に蓄積することによって小胞体ストレスを引き起し、これが unfolded protein response (UPR) を介してオリゴデンドロサイトを細胞死に至らせると考えられている。しかしながら、近年必ずしも UPR のみでは PMD の細胞病態を説明できず、UPR 以外の細胞病態の関与が示唆されて来た。そこで我々は、変異型 PLP1 強制発現系を用いた HeLa 細胞およびオリゴデンドロサイト初代培養を用いて PMD の細胞病態について解析した。その結果、小胞体に蓄積した変異体 PLP1 蛋白質は、他の正常な膜蛋白質や分泌蛋白質の細胞内輸送を妨げ、その結果、これら多くの蛋白質が小胞体に蓄積することを見出した。その結果、小胞体のシャペロン蛋白質の小胞体-ゴルジ体間輸送に重要な KDEL 受容体のゴルジ体への局在も障害されるため、小胞体内のシャペロンが枯渇し、ゴルジ体も断片化することを見出した。これらの所見から、PLP1 点変異による PMD の新たな細胞病態仮説として、小胞体-ゴルジ体輸送障害モデルを提唱した。これらの知見は論文として報告された (Numata et al. *JBiolChem* 2013)。

**c-2. PMLD 患者における *GJC2* プロモーター変異の分子病態の解明:** 国際共同研究として、PMLD の原因遺伝子変異となる新規 *GJC2* プロモーター変異の同定とその機能解析を報告した (Gotoh et al. *MolGenetMetab.* 印刷中)。以前、世界に先駆けて我々が報告した (Osaka et al. *AnnNeurol.* 2010) *GJC2* 遺伝子のプロモーター領域内の SOX10 結合部位

の変異 (-167A>G) の近傍に、今回新たな変異-170A>G を同定した。ヒト *GJC2* プロモーターを用いた機能解析の結果、2つの変異は同等に SOX10 の結合を阻害し、転写活性を著明に低下させる事を証明した。本研究により、SOX10 による転写調節がヒトの髄鞘形成に重要な役割を担っている事が明らかになり、また PMLD 患者におけるプロモーター領域の変異解析が必要である事も強調された。

**c-3. 疾患特異的 iPS 細胞を用いた細胞病態の解明:** 慶應義塾大学岡野教授らとの共同研究により、PMD をはじめとする先天性大脳白質形成不全症の患者皮膚線維芽細胞から iPS 細胞を樹立し、これを用いた病態解析研究を進めた。岡野研に患者皮膚線維芽細胞を供与する一方で、東京女子医科大学および NCNP においても、独自に iPS 細胞の樹立を行った。東京女子医科大学では、3名の異なる変異を持つ PMD 患者から iPS 細胞を樹立し、未分化な iPS 細胞では線維芽細胞より遥かに高い PLP1 発現レベルを呈する事、変異によってその発現量が正常株と異なる事を明らかにした。これらの所見より、未分化な iPS 細胞は、PLP1 発現量の解析による PMD の分子病態研究のツールとして有用である事が明らかになった。一方、NCNP では、4名の PMD 患者からの iPS 細胞の樹立に成功した。また、PMD 以外の先天性大脳白質形成不全症の iPS 樹立のための患者皮膚線維芽細胞の収集を進めており、3疾患5名の皮膚線維芽細胞を収集あるいは収集手配している。また、iPS 細胞からオリゴデンドロサイトへの効率的な分化誘導法の樹立とこれを用いた病態解析を実施した。ヒト iPS 細胞からオリゴデンドロサイトへの分化誘導には、神経幹細胞への誘導の後、

長期継代し、これをオリゴデンドロサイトに誘導する方法を用いた。現段階で正常 iPS 細胞を用いて成熟オリゴデンドロサイトに近い形態の細胞の誘導に成功しており、今後、より成熟した細胞への分化を目指して培養手法の改良を行い、最終的には患者細胞を用いた病態研究を実施できる体制を整えていく予定である。

**d-1. PMD の治療薬候補としてクロロキンの同定：**PLP1 点変異による小胞体ストレスモデルを治療標的として、クロロキンを治療薬候補として同定し、その薬理機序について明らかにし、これを報告した (Morimura et al. *ExpBiolMed* 印刷中)。我々は、マラリア治療薬として知られているクロロキンが HeLa 細胞に一過性発現させた変異型 PLP1 の発現量を減少させ、その結果、小胞体ストレスを減少させる作用を有することを見出した。さらにこの薬理作用が、小胞体に移行する蛋白質の翻訳を調節する因子 EIF2a のリン酸化の抑制することによることも明らかにした。PMD モデルマウスを用いた投与実験では、MBP の発現を上昇させるなどの治療効果が観察されたが、個体の寿命延長効果はなかった。今後、クロロキンの臨床応用の可能性について検討をしていく予定である。

**d-2. 小胞体-ゴルジ体輸送障害病態モデルを標的とした既存薬ライブラリーのスクリーニングによる治療候補薬探索：**PLP1 点変異による PMD の新規病態である小胞体-ゴルジ体輸送障害 (C-1 参照) を改善させる治療候補薬を探索するために、既存薬ライブラリーを用いたスクリーニングを実施した。変異体 PLP1 を HeLa 細胞に共発現させると、分泌型ルシフェラーゼが小胞体に蓄積し、培養液中への分泌量が減少することが明らかになった。そ

こで、このレポーター解析系を用いて、治療薬候補の探索を行った。薬剤ライブラリーとして、1400 種の既存薬からなるライブラリーを慶應義塾大学佐谷教授から供与を受けた。上記レポーターアッセイ系を用いて、分泌型ルシフェラーゼの輸送を改善させる化合物を約 30 種見出した。これらの薬物は、全て市販されているものであり、副作用情報を含め安全性が確立されていることから、治療効果が確認され場合には、速やかに臨床応用できる可能性が高い。今後、さらに細胞やモデル動物を用いた解析を実施し、未だ治療薬のない本疾患の治療薬の発見と臨床応用を目指す。なお、100 種類の食品化合物ライブラリーを用いた検索も実施したが、有意な化合物は同定できなかった。

**d-3. 幹細胞移植による PMD の治療法を目指した基礎開発研究：**モデル動物を用いた幹細胞移植治療の基盤技術を確立し、今後の細胞移植治療法の開発へ技術的基盤を整備する。iPS 細胞は、今後、難治性神経疾患の幹細胞移植治療への応用が進むことが予測されており、PMD をはじめとする先天性大脳白質形成不全症への応用も期待される。実際に米国では、試験的に PMD 患者への神経幹細胞移植治療が実施されており、今後、幹細胞移植は PMD を始めとする先天性大脳白質形成不全症の治療法の 1 つとなる可能性が高い。しかし、現段階では、どのような細胞を移植に用いるのが効果的なのか、移植の時期や部位、細胞数などに関する基礎的な技術や知見が十分に確立されていない。そこで、我々は PLP1 遺伝子変異を持つ PMD のモデルマウス Myelin synthesis deficit (*Msd*) や MBP 遺伝子変異を持つ Shiverer (*Shi*) を用いて、幹細胞移

植の技術開発を実施した。具体的には、生後間もない新生仔マウスの大脳実質に、PBSに懸濁したヒト由来間葉系体性幹細胞を投与し、一定期間後に脳を取り出し、神経病理学的に移植細胞の定着や分布に関して検索した。マウスは、あらかじめ免疫抑制剤の投与、あるいは免疫不全マウス NOD-SCID との掛け合わせマウスを用いることで、免疫反応によるヒト由来細胞の排除を防いだ。今後、細胞の生着と髄鞘化細胞への分化について、検討を進める予定である。

#### D 考察

本研究班は、稀少性難病である先天性大脳白質形成不全症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。

本研究は、平成 21～23 年度まで実施した難治性疾患克服研究事業での研究班を引き継いで実施され、本研究における各研究課題は、前研究班の成果をさらに発展させる形で展開された。臨床的研究は、患者に寄添った視点からの政策医療的な課題から画像解析や遺伝子診断など直接患者の診断に寄与する課題などを実施した。前研究班から引き継いだ疫学調査や診断基準の策定と行った政策医療的な調査研究は、複数の新規疾患遺伝子の同定などがあったため、その改訂や学会・論文報告により広く周知することに重点を置いた (Numata et al. 投稿中)。その成果もあり、近年は先天性大脳白質形成不全症という疾患群に関する概念が臨床現場でも浸透して来たことが実感される。

患者家族等を対象とした市民公開セミナーは 5 年連続の開催となり、毎年 25 家族以上が参加し、ボランティアと運営スタッフ含め 100 人規模の会合が開催されている。家族への教育のみならず、家族および研究者間のネットワークが構築されており、今後、治験を含む臨床研究をスムーズに推進するために重要な人的交流を生み出すことが出来た点は、目に見えないが重要な成果であると考えている。

政策医療面での調査研究として、疾患分類や診断基準の改訂と遺伝カウンセリングのガイドラインの作成を行った。診断基準については、小児神経学会専門誌に総説として 2011 年に掲載されたことにより、専門家の間ではすでに認知されるに至っている。今回の改訂版については本研究班のウェブサイトに掲示し、情報が必要な医療関係者などに提供していくとともに、小児神経学会からの要請に基づき、小児慢性疾患認定のための資料として提出した。疫学調査に関しては、データの処理と結果の考察を進め、国内外での学会発表で公表するとともに、英文論文として投稿中である。今後の政策医療に貢献することが出来る情報をまとめることが出来たと考える。

本研究班の特徴として、先進的な MRI 画像データベース構築とこれを利用した共同研究の推進が挙げられる。NCNP の脳病態統合イメージングセンターとの共同研究として、同センターが設置・管理するオンライン画像データベースシステム IBISS を利用した MRI 画像の収集と共有を行い、2 年間に 40 症例の MRI 画像データの収集することが出来た。特筆すべきは、疫学調査の発展型研究として実施し、疫学調査で収集した臨床情報を統合することにより、詳細な臨床情報を伴う画像

データベースを構築することが出来た点である。このデータベースは、今後さらに発展的に活用することにより、例えば疾患の自然経過の推移や臨床治験の際の治療的介入による画像所見の変化の検証など様々な局面で力を発揮することが期待される。

遺伝子診断の推進は、前研究班からの継続課題として、本邦における本疾患の医療の一翼を担う形で実施している。本邦における多くの医療施設から認知されるに至り、保険適応となった *PLP1* 遺伝子の解析に関しては、一部大学病院など自施設で遺伝子解析を実施している例を除き、ほぼ本邦における全症例の解析を実施していると考えられる。遺伝子診断後には、家族会の紹介をはじめ、様々な情報提供を提供することも出来るため、社会的なケア面も含め本疾患患者とその家族が孤立しない様な体制作りが出来つつある。

診断と治療を目指した基礎研究面では、横浜市立大学松本教授らとの共同研究による次世代型エクソーム解析を用いた新規疾患原因遺伝子の探索を積極的に進めた。2011年に同教授らとの共同研究で見出したHCAHCの原因遺伝子 *POLR3A* および *POLR3B* の変異は、その後さらに複数の症例で見出されており、変異と画像所見など臨床所見との関連性の検討を行うことが出来るだけの症例が蓄積されつつある。また、HABCについては、残念ながら先を越されたが、我々も *TUBB4A* 変異を同定しており、今後他の疾患での新規疾患原因遺伝子の同定が期待される。

細胞病態の解明と治療法開発に向けた基礎研究では、大きな進歩を得ることが出来た。最も大きな成果は、PMDの分子病態として提唱した小胞体-ゴルジ体輸送障害モデルの基盤と

なる細胞生物学的な知見を見出したことである。特に強調したい点は、この新規病態を治療標的として、すでに新規治療薬の探索を開始している点である。現在、治療法がない本疾患の治療薬を見出すことは、本研究課題の最大のミッションであり、臨床応用につなげることを前提とした治療候補薬の発見と細胞やモデル動物での治療効果の検証へ駒を進めることが出来た点は非常に意義深いと考えている。

これに先立つ研究として、マラリア治療薬として広く用いられて来たクロロキンが小胞体ストレスを軽減することを見出し、そのPMD治療薬としての可能性について、報告をした (Morimura et al. *ExpBiolMed* 印刷中)。細胞レベルでの著明な治療効果に反して、モデル動物で十分な有効性が得られなかったことは残念であったが、前研究班で報告したクルクミンに次ぐ治療候補薬探索研究としての実績を重ねることが出来た。

幹細胞移植による再生医療を用いた先天性大脳白質形成不全症の治療法開発への基盤作りは、将来の治療への実用化を見据えた基盤固めとしての位置づけで実施された。具体的には、1) iPS細胞や神経幹細胞など移植に供給される幹細胞の樹立・維持・分化誘導の技術確立とそれらを用いた病態解析と2) 疾患モデルマウスを用いた細胞移植技術と治療効果の評価手法の確立について、研究を実施した。これらの研究を可能にする患者由来の皮膚線維芽細胞の収集とiPS細胞の樹立も進んでおり、今後の細胞移植治療の可能性を探索するための基盤作りをすることが出来たので、来年度以降、さらに発展・継続させて行く課題としたい。

結論として、患者家族に寄添うアウトリーチ活動から、政策医療、画像・

遺伝子診断、そして病態解明や治療法開発と幅広い視野で、先天性大脳白質形成不全症を捉え、その医療を推進していくことが出来た。前研究班からの継続課題については、学術的な課題については、論文などの形で成果を発表することができた。また、調査研究などの政策医療的な課題については、小児神経学会が主導で進める政策医療への情報提供に寄与する形で、一定の役割を果たすことが出来た。一方、新規の課題については、今後の臨床応用を見据えた新規の治療法を開発し、その治療効果の検証を基礎研究レベルで実施することが出来た。治療法が無い本疾患の患者に朗報を届けるべく、今後とも本研究を継続すべきであると考えている。

## E 結論

中枢神経系の髄鞘の形成不全を共通病態とする疾患群で、重度の運動発達障害を来す稀少性遺伝性疾患である先天性大脳白質形成不全症を対象とした研究を実施した。本研究班では、遺伝子解析の推進、MRI 画像データベースの構築、アウトリーチ推進、病態解明と治療法開発の4つの研究目的を柱として、臨床から基礎まで多岐にわたる課題について取り組んだ。多くの研究者との共同研究を実施することにより、効率的にこれらの研究を推進し、多くの成果を得ることが出来た。本研究課題については、追加公募のため実質的に1年半の研究期間であったが、前研究班から継続的に取り組んで来たこともあり、ほぼ当初の目的を達成することが出来た。これらの知見をもとに、本疾患の患者家族に寄添った臨床現場でのサポート体制の強化と基礎から積み上げた病態解明と治療法開発を、研究の両輪として、今後とも本疾

患の克服に向けた研究を継続していく予定である。

## F 研究発表

### 1. 論文発表

- (1) Takanashi J, Saito S, Aoki I, Barkovich J, Itoh Y, Inoue K. Increased N-acetylaspartate in Model Mouse of Pelizaeus-Merzbacher Disease. *J Magn Reson Imaging*. 2012;35:418-425.
- (2) Takanashi J, Hayashi M, Yuasa S, Satoh H, Terada H. Hypomyelination in I-cell disease; MRI, MR spectroscopy and neuropathological correlation. *Brain Dev* 2012; 34: 780-783.
- (3) Yu L-H, Morimura T, Numata Y, Yamamoto R, Inoue N, Antalffy B, Goto Y, Deguchi K, Osaka H, Inoue K. Effect of curcumin in a mouse model of Pelizaeus-Merzbacher disease. *Mol Genet Metab* 2012; 106:108-114.
- (4) Shimojima K, Inoue T, Imai Y, Arai Y, Komoike Y, Sugawara M, Fujita T, Ideguchi H, Yasumoto S, Kanno H, Hirose S, Yamamoto T: Reduced PLP1 expression in induced pluripotent stem cells derived from a Pelizaeus-Merzbacher disease patient with a partial PLP1 duplication. *J Hum Genet* 57: 580-586, 2012.
- (5) Shimojima K, Okamoto N, Suzuki Y, Saito M, Mori M, Yamagata T, Momoi M, Hattori H, Okano Y, Hisata K, Okumura A, Yamamoto T: Subtelomeric deletions of 1q43q44 and severe brain impairment associated with delayed myelination. *J Hum Genet* 57: 593-600, 2012.
- (6) Shimojima K, Mano T, Kashiwagi M, Tanabe T, Sugawara M, Okamoto N, Arai H, Yamamoto T: Pelizaeus-Merzbacher disease caused by a duplication-inverted triplication-duplication in chromosomal segments including the PLP1 region. *Eur J Med Genet* 55: 400-403, 2012.
- (7) Shimada S, Miya K, Oda N, Watanabe Y, Kumada T, Sugawara M, Shimojima K, Yamamoto T: An unmasked mutation of EIF2B2 due to



- submicroscopic deletion of 14q24.3 in a patient with vanishing white matter disease. *Am J Med Genet A* 158A: 1771-1777, 2012.
- (8) Saitsu H, Osaka H, 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). *American journal of medical genetics Part A*. 2012; 158A:199-205
- (9) Eto K, Sakai N, Shimada S, Shioda M, Ishigaki K, Hamada Y, Shinpo M, Azuma J, Tominaga K, Shimojima K, Ozono K, Osawa M, Yamamoto T: Microdeletions of 3p21.31 characterized by developmental delay, distinctive features, elevated serum creatine kinase levels, and white matter involvement. *Am J Med Genet* 161A: 3049-56, 2013.
- (10) Shimojima K, Tanaka R, Shimada S, Sangu N, Nakayama J, Iwasaki N, Yamamoto T: A novel homozygous mutation of GJC2 derived from maternal uniparental disomy in a female patient with Pelizaeus-Merzbacher-like disease. *J Neurol Sci* 330: 123-126, 2013.
- (11) Numata Y, Morimura T, Nakamura S, Hirano E, Kure S, Goto YI, Inoue K. Depletion of molecular chaperones from the endoplasmic reticulum and fragmentation of the Golgi apparatus associated with pathogenesis in Pelizaeus-Merzbacher disease. *J Biol Chem*. 2013;288(11):7451-7466.
- (12) Anselm I, Azzouz H, Bratkovic D, de Brouwer A, Hamel B, Kleefstra T, Yntema H, Campistol J, Vilaseca MA, Cheillan D, D'Hooghe M, Diogo L, Garcia P, Valongo C, Fonseca M, Frints S, Wilcken B, von der Haar S, Meijers-Heijboer HE, Hofstede F, Johnson D, Kant SG, Lion-Francois L, Pitelet G, Longo N, Maat-Kievit JA, Monteiro JP, Munnich A, Muntau AC, Nassogne MC, Osaka H, Ounap K, Pinar JM, Quijano-Roy S, Poggenburg I, Poplawski N, Abdul-Rahman O, Ribes A, Arias A, Yaplito-Lee J, Schulze A, Schwartz CE, Schwenger S, Soares G, Sznajder Y, Valayannopoulos V, Van Esch H, Waltz S, Wamelink MM, Pouwels PJ, Errami A, van der Knaap MS, Jakobs C, Mancini GM, Salomons GS. Phenotype and genotype in 101 males with X-linked creatine transporter deficiency. *J Med Genet* 2013; 50:463-472.
- (13) Nakamura K, Kato M, Osaka H, Yamashita S, Nakagawa E, Haginoya K, Tohyama J, Okuda M, Wada T, Shimakawa S, Imai K, Takeshita S, Ishiwata H, Lev D, Lerman-Sagie T, Cervantes-Barragan DE, Villarreal CE, Ohfu M, Writzl K, Gnidovec Strazisar B, Hirabayashi S, Chitayat D, Myles Reid D, Nishiyama K, Kodera H, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Hayasaka K, Matsumoto N, Saitsu H. Clinical spectrum of SCN2A mutations expanding to Ohtahara syndrome. *Neurology* 2013; 81: 992-998.
- (14) Nakamura K, Kodera H, Akita T, Shiina M, Kato M, Hoshino H, Terashima H, Osaka H, Nakamura S, Tohyama J, Kumada T, Furukawa T, Iwata S, Shiihara T, Kubota M, Miyatake S, Koshimizu E, Nishiyama K, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Hayasaka K, Ogata K, Fukuda A, Matsumoto N, Saitsu H. De Novo Mutations in GNAO1, Encoding a Gα Subunit of Heterotrimeric G Proteins, Cause Epileptic Encephalopathy. *Am J Hum Genet* 93: 496-505.
- (15) Lassuthová P, Zaliová M, Inoue K, Haberlová J, Sixtová K, Sakmaryová I, Paderová K, Mazanec R, Zámečník J, Sisková D, Garbern J, Seeman P. Three new PLP1 splicing mutations demonstrate pathogenic and phenotypic diversity of Pelizaeus-Merzbacher disease. *J Child Neurol*. In press PubMed PMID: 23771846.
- (16) Matsufuji M, Osaka H, Gotoh L, Shimbo H, Takashima S, Inoue K. Partial PLP1 deletion causing

- X-linked dominant spastic paraplegia type 2. *PediatrNeurol*. In press. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.07.012
- (17) Takanashi J, Osaka H, Saito H, Sasaki M, Mori H, Shibayama H, Tanaka M, Nomura Y, Terao Y, Inoue K, Matsumoto N, Barkovich J. Different patterns of cerebellar abnormality and hypomyelination between POLR3A and POLR3B mutations. *Brain Dev*. 2013 May 3. doi: 10.1016/j.braindev.2013.03.006
- (18) Morimura T, Numata Y, Nakamura S, Hirano E, Gotoh L, Goto Y, Urushitani M, Inoue K. Attenuation of endoplasmic reticulum stress in Pelizaeus-Merzbacher disease by an anti-malaria drug, chloroquine. *Exp Biol Med*. In press.
- (19) Gotoh L, Inoue K, Helman G, Mora S, Maski K, Soul JS, Bloom M, Evans SH, Goto Y, Caldovic L, Hobson GM, Vanderver A. GJC2 promoter mutations causing Pelizaeus-Merzbacher-like disease. *Mol Genet Metab*. In press.
- (20) Takanashi J, Nitta N, Iwasaki N, Saito S, Tanaka R, Barkovich AJ, Aoki I. Neurochemistry in Shiverer mouse depicted on MR spectroscopy. *J Magn Reson Imaging* in press.
- (21) Tada H, Takanashi J. MR spectroscopy in 18q- syndrome suggesting other than hypomyelination. *Brain Dev* in press.
- (22) Shimojima K, Shimada S, Tamasaki A, Akaboshi S, Komoike Y, Saito A, Furukawa T, Yamamoto T: Novel compound heterozygous mutations of POLR3A revealed by whole-exome sequencing in a patient with hypomyelination. *Brain Dev* in press
- (23) 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 脳と発達 2013;45(2);122-126
- (24) 高梨潤一. MRI, MR spectroscopyによる先天性大脳白質形成不全症の診断、病態解明. 脳と発達 2013; 45: 132-136.
- (1) Inoue K, Numata Y, Iwaki A, Kurosawa K, Takanashi J, Deguchi K, Yamamoto T, Osaka H. Epidemiological and molecular diagnostic landscape of Pelizaeus-Merzbacher disease and associated disorders in Japan: a nation-wide survey. 2012,6,11. 22nd Meeting of the European Neurological Society, Prague, Czech
- (2) Inoue K, Morimura T, Numata Y, Yu L-H, Gotoh L, Yamamoto R, Inoue N, Antalffy B, Deguchi K, Osaka H, Goto Y. Treating Pelizaeus-Merzbacher disease with clinically applicable compounds, curumin and chloroquine: preclinical studies. 2012, 11,8 62nd Annual meeting of the American Society of Human Genetics, San Francisco, USA
- (3) Takanashi J. H-MRS in neurodegeneration. 12th International Child Neurology Congress 2012. 5.27-6.1
- (4) Inoue K, Morimura T, Numata Y, Yu L-H, Gotoh L, Yamamoto R, Inoue N, Antalffy B, Deguchi K, Osaka H, Goto Y. Preclinical studies for the treatment of Pelizaeus-Merzbacher disease with clinically applicable compounds, curumin and chloroquine. 2013.6.8-11. 23rd Meeting of the European Neurological Society, Barcelona, Spain
- (5) Inoue K, Itoh Y, Saito S, Aoki I, Barkovich J, Takanashi J. Brain N-acetylaspartate is Increased in mouse models of Pelizaeus-Merzbacher disease: implication for human imaging findings. 2013.10.22-26. 62rd Annual meeting of the American Society of Human Genetics, Boston, USA.
- (6) Numata Y, Morimura T, Nakamura S, Hirano E, Kure S, Goto Y, Inoue K. More than ER stress: molecular mechanism for misfolded PLP1 that impacts subcellular dynamics and clinical severity of Pelizaeus-Merzbacher disease. 2013.10.22-26. 62rd Annual meeting of the American Society of Human Genetics, Boston, USA
- (7) Inoue K, Morimura T, Numata Y, Yu

## 2. 学会発表

- L-H, Gotoh L, Yamamoto R, Inoue N, Goto Y. Toward the therapeutic intervention for hypomyelinating disorders in the CNS: Pelizaeus-Merzbacher disease. 2nd Joint symposium between MPI and NCNP. 2012, 10, 4. Munich, Germany
- (8) 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 札幌
- (9) 小坂 仁, 井上 健, 才津浩智 白質形成不全症の臨床症状と分子病態 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 札幌
- (10) 沼田 有里佳, 涌澤 圭介, 植松 貢, 大沼 晃, 後藤 雄一, 井上 健 軽症型Pelizaeus-Merzbacher病の分子病態: 患者の皮膚由来の線維芽細胞、iPS細胞による病態解析 第54回日本小児神経学会総会、2012年5月17日 ロイトン札幌、札幌
- (11) 井上 健, 守村敏史, 沼田有里佳, Li-Hua Yu, 後藤玲央, 山本良子, 井上直子, 出口貴美子, 小坂 仁, 後藤雄一 Pelizaeus-Merzbacher病の治療法開発への試み 第57回日本人類遺伝学会 2012年10月26日 東京
- (12) 井上 健, 高梨潤一, 小坂 仁, 佐藤典子 先天性大脳白質形成不全症の脳MRI画像データベース構築への取り組み 第55回日本小児神経学会総会、2013年6月1日 大分
- (13) 沼田有里佳, 呉繁夫, 後藤雄一, 井上健 Pelizaeus-Merzbacher病の細胞内分子病態: 小胞体ストレスとシャペロンダイナミクス 第55回日本小児神経学会総会、2013年5月30日 大分
- (14) 高梨潤一: 白質病変の新しい病態解析とMRマーカー: hypomyelinationのMRを用いたneurochemistry. 第41回日本磁気共鳴医学会大会; 2013.9.19-21.
- (15) 高梨潤一: MRI, MR spectroscopyによる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.
- (16) 高梨潤一: POLR3A/3B 遺伝子異常における画像所見の相違. 第42回日本神経放射線学会 2013.2.15-16.
- (17) 下島圭子, 田中竜太, 島田姿野, 三宮範子, 中山純子, 岩崎信明, 山本俊至: Pelizaeus-Merzbacher-like disease患者に認められたGJC2ホモ変異は母親性ダイソミーによるLOHによって生じた. 日本人類遺伝学会 第58回大会. 2013. 11.23, 仙台
- (18) 戸田壮一郎, 高梨潤一, 湯浅正太, 小坂仁, 植松貢, 才津浩智 POLR3B遺伝子異常の判明した小脳萎縮と脳梁低形成を伴ったびまん性白質形成不全(HCAHC)の姉弟例第54回日本小児神経学会総会平成24年5月17-19日 札幌
3. その他
- (1) 第4回先天性大脳白質形成不全症市民公開セミナー 平成24年7月15日 独立行政法人産業科学総合研究所(台場)
- (2) 第5回先天性大脳白質形成不全症市民公開セミナー 平成25年7月14日 横浜あゆみ荘(横浜)
- (3) 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 (<http://kcmc.jp/pmd/index.html>)
- G 知的財産権の出願・登録状況  
なし

# 資料