

201324116A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業

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

(H24-難治等(難)-一般-078)

平成25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 伊藤 雅之

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

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25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 伊藤 雅之

平成26(2014)年3月

目 次

I. 総括研究報告	5
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 伊藤 雅之	7
II. 分担研究報告	11
1. 織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	13
2. 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に関する研究 岩崎 裕治	15
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	19
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	23
IV. 研究成果の刊行物・別刷	27

I . 総括研究報告

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

繊毛障害に起因する先天異常症候群には、有馬症候群、デカバン症候群、ジュベール症候群、セニール・ローケン症候群、COACH症候群等が含まれる。ホームページを利用した、これらの疾患の診療支援システムを構築した。また、有馬症候群とジュベール症候群の患者データベースを作成した。これまで原因不明であった有馬症候群の原因遺伝子を同定した。

ジュベール症候群とその類縁疾患27例について*AHI1*、*NPHP1*、*CEP290*、*MKS3*、*RPGRIP1L*の5遺伝子解析を行い、片側アレルの変異を*AHI1*遺伝子1例、*MKS3*遺伝子1例、*RPGRIP1L*遺伝子2例に認め、臨床像との関連性が示唆された。

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 山陰労災病院 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
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 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 医長

A. 研究目的

本研究は、繊毛障害による先天異常スペクトラムの疾患群の実態調査を行ない、病因・病態を解明し診断基準の策定と普及をめざした研究である。

これまでに、①有馬症候群の臨床疫学的研究と診断基準の策定、②臨床症状・経過に関する臨床データの集計・解析と③研究リソースの収集およびその管理を行った。診断のために、繊毛障害による先天異常症候群（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）の遺伝子診断を確立し、未知である有馬症候群の原因遺伝子を明らかにすることが必要である。ジュベール症候群の原因遺伝子として知られている*AHI1*、*NPHP1*、*CEP290*、*TMEM67*、*RPGRIP1L*の5遺伝子解析を27症例について行なった。

B. 研究方法

東京都立東部療育センターで管理している生体試料（血液由来DNAと線維芽細胞）は研究協力施設（遺伝子解析グループ）へ提供した。有馬症候群の臨床診断をされた4家計5症例とその両親の血液由来DNAを、Agilent社ヒトCGHアレイで全ゲノムのcopy number v

ariation (CNV) を調べ、異常がなかったものについて、次世代シーケンサーでエキソーム解析を行なった。また、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24遺伝子について、ターゲットシーケンス解析を開発した。

一方、鳥取大学では、27名の患者白血球を用いてEBウイルスによる芽球化を行い保存後、*AHI1*、*NPHP1*、*CEP290* (*Nephrocystin-6*)、*TMEM67* (*MKS3*)、*RPGRIP1L*の5つの遺伝子解析についてWAVE核酸フラグメント解析を行い、変異が疑われたDNA試料は直接シーケンス法による解析を行った。

これらの遺伝子解析は、当該施設の倫理問題検討委員会の承認のもと行なった。

C. 研究結果

1. 有馬症候群の患者に病的なCNVは明らかなものはなかった。対象に対して、エキソーム解析を行ない、4症例に共通の遺伝子異常を認めた。これは、サンガー法による遺伝子配列検査にても同じ異常を認めた。

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24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。3例の解析を行なったが、ターゲットシーケンス解析として利用できることを確認した。

また、27例中純粋なジュベール症候群の臨床症状を示した17例の中で、*AHI1*遺伝子変異を1例、*MKS3*遺伝子変異を1例、*RPGRIP1L*遺伝子変異を2例に認めた。

2. 診療支援

本研究班では、東京都立東部療育センター内にホームページ（「ジュベール症候群の窓」）を開発し、さまざまな情報発信を行なっている。今年度

はこのホームページを利用して新たな患者情報の収集を行い、同施設内に患者データベースを構築した。まず、有馬症候群7例およびジュベール症候群16例の患者登録を行い、これらをモデルとし他の対象疾患の患者登録を始めた。

また、有馬（研究協力）を中心にコンソーシアムを組織し、症例検討会、診断相談やアドバイス等の診断支援を行なった。その結果、新たに有馬症候群1名とJoubert症候群2名の東京都立東部療育センターへの紹介受診があり、その他診断等に関する問い合わせが5件あり、それぞれに疾患の情報（文献なども含めて）提供や診断についてのアドバイスをを行った。生体試料は4家系の血液由来DNAと1家系の線維芽細胞を追加し、これらの試料について管理を行い、遺伝子解析グループへの試料提供を行った。

D. 考察

有馬症候群は他の4疾患より均一な症状を呈することから、単一遺伝子異常である可能性が推定されていた。今回の研究から、有馬症候群の複数の症例で共通の遺伝子異常をみつけた。臨床遺伝学的に病因性が強く疑われる。

今回検索したジュベール症候群27例中4例に、既知5遺伝子の片側アレルのみの変異を同定した。これらの塩基置換はこれまでに報告されているSNPにはなく、疾患の原因と関係する変異の可能性がある。*AH11*、*MKS3*、*RPGRIPI1*変異を認めた4例は腎機能障害や網膜機能障害を認めないジュベール症候群であったが、*AH11*遺伝子変異では若年性ネフロン癆をきたす可能性があり、*RPGRIPI1*遺伝子変異でも腎病変や網膜異常を伴う例があり、今後の経過観察が必要である。

今後、他の疾患との分子遺伝学的な関係を明らかにして、繊毛障害の病態の全体像を解明する。

ホームページを通しジュベール症候群関連疾患の症例収集を試みた。その結果、複数の新たな患者の相談や受診があった。今後、さらに、繊毛障害による疾患の情報提供と学会参加型のシンポジウムなどの普及活動をすすめ、より広く繊毛障害関連疾患の実態を調査する必要がある。こうした取り組みを継続することで、早期診断と早期療育の導入、および医療的管理により、合併症の軽減と予防をはかり、質の高い医療・介護支援を全国へ普及させる。さらに日本小児科学会、日本小児神経学会、日本先天異常学会と連携をはかり、診断基準の提言を行う。

E. 結論

有馬症候群の複数の症例で共通の遺伝子異常がみつき、病因性があるものと考えられた。また、症例の追跡によって原因遺伝子変異と臨床症状の関連を

明らかにし、予後因子を探索する。

患者データベースを作成し、ホームページを通じて情報発信、情報収集、診断診療支援を行った。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Itoh M, Iwasaki Y, Ohno K, Inoue T, Hayashi M, Ito S, Matsuzaka T, Ide S, Arima M. Nationwide survey of Arima syndrome: new diagnostic criteria from epidemiological analysis. *Brain Dev* 2013 Jul 8. doi:pii: S0387-7604(13)00195-2. 10.1016/j.braindev.2013.06.005.
2. Inoue T, Kawawaki H, Kuki I, Nabatame S, Tomonoh Y, Sukigara S, Horino A, Nukui M, Okazaki S, Tomiwa K, Kimura-Ohba S, Inoue T, Hirose S, Shiomi M, Itoh M. A case of severe progressive early-onset epileptic encephalopathy: unique GABAergic interneuron distribution and imagings. *J Neurol Sci* 2013;327:65-72.
3. Nagai S, Saito Y, Endo Y, Saito T, Kenji Sugai K, Ishiyama A, Komaki H, Nakagawa E, Sasaki M, Ito K, Saito Y, Sukigara S, Ito M, Goto Y, Ito S, Matsuoka K. Hypoalbuminemia in early-onset dentatorubral-pallidoluysian atrophy due to leakage of albumin in multiple organs. *J Neurol* 2013;260:1263-1271.
4. 岩崎裕治他. てんかん発作への対応は：脳性麻痺リハビリテーションガイドライン第2版. 日本リハビリテーション医学会診療ガイドライン委員会 東京 日本リハビリテーション医学会, 2014:207-208
5. 岩崎裕治他. 有馬症候群の全国調査と診断基準の検討. 日本小児科学会誌 (投稿中)
6. 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* 35(4):317-22, 2013.
7. Matsuo M, Togawa M, Hirabaru K, Mochinaga S, Narita A, Adachi M, Egashira M, Irie T, Ohno K. Effects of cyclodextrin in two patients with Niemann-Pick Type C disease. *Mol Genet Metab*. 108(1):76-81, 2013
8. Maekawa M, Misawa Y, Sotoura A, Yamaguchi H, Togawa M, Ohno K, Nittono H, Kakiyama G, Iida T, Hofmann AF, Goto J, Shimada M, Mano N. LC/ESI-MS/MS analysis of urinary 3b-sulfoxy-7b-N-acetylglucosaminyl-5-cholen-24-oic acid and its amides: New biomarkers for the detection of Niemann-Pick type C disease. *Steroids* 78:967-972, 2013.
9. Takai T, Higaki K, Aguilar-Moncayo M, Mena-Barragán T, Hirano Y, Yura K, Yu L, Ninomiya H,

- García-Moreno MI, Sakakibara Y, Ohno K, Nanba E, Ortiz Mellet C, García Fernández JM, Suzuki Y. A bicyclic 1-deoxygalactonojirimycin derivative as a novel pharmacological chaperone for GM1 gangliosidosis. *Mol Ther.* 21(3):526-32, 2013
10. Yokoyama A, Ohno K, Hirano A, Shintaku M, Kato M, Hayashi K, Kato S. Neuropathologic dynamics in cerebellar expression of copper chaperone for superoxide, cytosolic Cu/Zn-superoxide dismutase, 4-hydroxy-2-nonenal, acrolein, and stress-response (heat-shock) protein 32 in Menkes' kinky hair disease patients: immunohistochemical study. *Yonago Acta med.*
11. Sakiyama Y, Narita A, Osawa S, Nanba E, Ohno K, Otsuka M. Abnormal Copper metabolism in Niemann-Pick disease type C mimicking Wilson's disease. *Neurology and Clinical Neuroscience*
12. Matsuo M, Ohno K, Ohtsuka F. Characterization of early onset neurofibromatosis type 2. *Brain Dev* 36: 148-52, 2014
2. 学会発表
1. 岩崎裕治他. 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. Iwasaki Y. Nationwide survey of persons with profound intellectual and multiple disabilities who are referred for admission to residential hospitals in Japan. The Asia-Pacific 3rd Regional Conference. Tokyo, Japan, 22-24 August, 2013.
3. 岩崎裕治他. 当センター通所における利用者の重度化ならびに死亡例について 平成25年9月27日 第39回日本重症心身障害学会 宇都宮
4. 岩崎裕治. 重症心身障害に対する医療・支援の現状. 平成25年9月28日 第60回 日本小児保健協会 学術集会
5. Ohno K. Chemical chaperone therapy for neuronopathic Gaucher disease. The 12th Asia Oceanian Congress on Child Neurology. Riyadh, Saudi Arabia, September 14-18, 2013
6. Ohno K. Treatment of Niemann-Pick disease type C. Korean Lysosomal Storage Symposium. Asan Institute of Life Science, Asan Medical Center, Seoul, Korea. November 15, 2013.
7. K. Ohno. Chemical chaperone therapy for neuronopathic Gaucher disease. The 3rd Asian Congress of Inherited Metabolic Disease/ The 55th annual Meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Disease. Tokyo Bay Maihama Hotel Club Resort, Chiba, November 27-29, 2013
- G. 知的所有権の取得状況
1. 特許取得 なし。
2. 実用新案登録 なし。
3. その他 なし。

II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）
分担研究報告書

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（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）の遺伝子診断を確立し有馬症候群の原因遺伝子を同定する。次世代シーケンサーによるターゲットシーケンス解析を確立した。また、有馬症候群の血液由来DNAのエキソーム解析を行なった。その結果、各症例に共通の遺伝子異常を認め、病因性が高いものと考えられた。

A. 研究目的

本研究の目的は、繊毛障害による先天異常症候群（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）の遺伝子診断を確立し、未知である有馬症候群の原因遺伝子を明らかにすることである。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24個の遺伝子にさまざまな異常が報告されている。しかし、稀少性が高い有馬症候群の原因遺伝子は不明である。最新の遺伝子解析技術を駆使して、これを明らかにする。

B. 研究方法

有馬症候群の臨床診断をされた4家計5症例とその両親の血液由来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、異常がなかったものについて、次世代シーケンサーでエキソーム解析を行なった。

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24遺伝子について、ターゲットシーケンス解析を開発した。

C. 研究結果

有馬症候群の患者に病的なCNVは明らかなものはなかった。対象に対して、エキソーム解析を行ない、4症例に共通の遺伝子異常を認めた。これは、サンガー法による遺伝子配列検査にても同じ異常を認めた。

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24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。3例の解析を行なったが、ターゲットシーケンス解析として利用できることを確認した。

D. 考察

有馬症候群は他の4疾患より均一な症状を呈することから、単一遺伝子異常である可能性が推定されていた。今回の研究から、有馬症候群の複数の症例で共通の遺伝子異常をみつけた。臨床遺伝学的に病因性が強く疑われる。

今後、他の疾患との分子遺伝学的な関係を明らかにして、繊毛障害の病態の全体像を解明する。

E. 結論

有馬症候群の複数の症例で共通の遺伝子異常がみつき、病因性があるものと考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Itoh M, Iwasaki Y, Ohno K, Inoue T, Hayashi M, Ito S, Matsuzaka T, Ide S, Arima M. Nationwide survey of Arima syndrome: new diagnostic criteria from epidemiological analysis. *Brain Dev* 2013 Jul 8. doi:pii: S0387-7604(13)00195-2. 10.1016/j.braindev.2013.06.005.
2. Inoue T, Kawawaki H, Kuki I, Nabatame S, Tomonoh Y, Sukigara S, Horino A, Nukui M, Okazaki S, Tomiwa K, Kimura-Ohba S, Inoue T, Hirose S, Shiomi M, Itoh M. A case of severe progressive early-onset epileptic encephalopathy: unique GABAergic interneuron distribution and imagings. *J Neurol Sci* 2013;327:65-72.
3. Nagai S, Saito Y, Endo Y, Saito T, Kenji Sugai K, Ishiyama A, Komaki H, Nakagawa E, Sasaki M, Ito K, Saito Y, Sukigara S, Ito M, Goto Y, Ito S, Matsuoka K. Hypoalbuminemia in early-onset dentatorubral-pallidolucyan atrophy due to leakage of albumin in multiple organs. *J Neurol* 2013;260:1263-1271.

2. 学会発表 なし。	1. 特許取得	なし。
	2. 実用新案登録	なし。
G. 知的所有権の取得状況	3. その他	なし。

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と臨床応用のための基盤研究

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	井手秀平	東京都立東部療育センター	医長
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	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	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

繊毛障害による先天異常では、有馬症候群をはじめ、Dekaban症候群、Joubert症候群（呼吸異常、精神運動発達遅滞、小脳虫部欠損）、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、肝繊維化、精神遅滞、小脳虫部低形成）等が一連の疾患群と理解されている。この繊毛障害に起因する先天異常疾患群の臨床疫学的研究と診断基準の策定のため、先年に行った有馬症候群の調査をもとにデータベースを作成した。またホームページを作成し、それを利用し疾患の情報提供・収集を行った。さらに有馬症候群の診断基準改訂と診断困難例への診断サービスを実施した。また原因遺伝子の同定と病態解明のために試料の収集および、これらの試料について管理を行い、遺伝子解析グループへの試料提供を行った。

A. 研究目的

本研究は、繊毛障害による先天異常スペクトラムの疾患群の実態調査を行ない、病因・病態を解明し診断基準の策定と普及をめざした研究である。

今回我々は、①繊毛障害に起因する先天異常疾患群の臨床疫学的研究と診断基準の策定、②臨床症状・経過に関する臨床データの集計・解析と③研究リソースの収集およびその管理を行った。

繊毛障害による先天異常疾患群には、有馬症候群をはじめ複数の疾患が含まれる。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、腎障害のため小児に死亡する常染色体劣性遺伝性疾患である（脳と発達 3:330-1, 1971.

J Child Neurol 1:338-46, 1986. Am J Med Genet 131:71-6, 2004）。類縁疾患として、Dekaban症候群、Joubert症候群（呼吸異常、精神運動発達遅滞、小脳虫部欠損）、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、肝繊維化、精神遅滞、小脳虫部低形成）があり、一連の疾患群として理解されている（Am J Med Genet 52:419-26, 1994）。いずれ

の疾患において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。

B. 研究方法

我々はすでに、東京都立東部療育センター有馬を中心に、小児科医、病理医、腎臓医、遺伝医などが参加してコンソーシアムを作り、有馬症候群を中心に実態調査を始めている。全国病院データベースおよび国立病院機構重症心身障害児（者）データベース、重症心身障害施設間データベースなどから全国的な疫学調査を行い、患者数と全国分布を明らかにした。

これらのデータから、①診断基準改訂と診断困難例への診断サービス②ホームページを作成し、情報提供・収集を行った。また③原因遺伝子の同定と病態解明のために、試料を収集しデータベースの構築を行った。生体試料の収集は、患者およびその家族の協力の得られたものについて行った。生体試料は、都立東部療育センターで一括管理し、該当施設の倫理問題検討委員会の承認のもと、必要に応じて研究協力施設（遺伝子解析グループ）への試料の提

供を行った。

本研究の結果、早期診断と早期療育の導入、および医療的管理により、合併症の軽減と予防をはかり、質の高い医療・介護支援を全国へ普及させることが目的である。さらに日本小児科学会、日本小児神経学会、日本先天異常学会と連携をはかり、診断基準の提言を行う。

(倫理面への配慮)

本研究は、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承認を得ている。

C. 研究結果

これまで当研究班では、全国的な疫学調査の結果7例の有馬症候群と16例のJoubert症候群の患者を確認している。これらの症例の検討や、またこれまでの報告から、有馬症候群の診断基準を改定し、診断の手引きを公開した。また平成24年度に、東京都立東部療育センター内に当研究班の「ジュベール症候群の窓」というホームページを開設し、これら疾患の情報発信を行なっている。さらに、今年度はこのホームページを利用して新たな患者情報の収集を行い、同施設内に患者データベースを構築した。まず有馬症候群7例およびJoubert症候群16例の患者登録を行い、これらをモデルとし他の対象疾患の患者登録を始めた。

また有馬（研究協力）を中心にコンソーシアムを組織し、症例検討会、診断相談やアドバイス等の診断支援を行なっている。

その結果、新たに有馬症候群1名とJoubert症候群2名の東京都立東部療育センターへの紹介受診があり、その他診断等に関する問い合わせが5件あり、それぞれに疾患の情報（文献なども含めて）提供や診断についてのアドバイスなども行った。

また生体試料は4家系の血液由来DNAと1家系の線維芽細胞を追加し、これらの試料について管理を行い、遺伝子解析グループへの試料提供を行った。

D. 考察

我々がこれまでに実施した全国調査は有馬症候群とJoubert症候群を中心に実施したため、その他のJoubert症候群関連疾患については、十分に調査できていない可能性がある。そこで平成24年度に作成したホームページを通しJoubert症候群関連疾患に関連する症例の情報収集を試みた。その結果、数例の新たな患者の相談や受診があったが、しかし、疾患認知度の低さや症例が少ないために十分な情報を得ることができなかった。今後、さらに、繊毛障害による疾患の情報提供と学会参加型のシンポジウムなどの普及活動をすすめ、より広く繊毛障害関連疾患の実態を調査する必要がある。繊毛障害による先天異常疾患群は稀な難治性疾患からなり、これまで疫学調査だけでなく、患者がどのような治療や療育を受けているかといった実態が不明であることなど、多くの疾患は原因不明で病態解明が進んでいない。繊毛障害による先天異常疾患群の現状は、重度な多臓器の機能障害を伴うため治療・療育を困難にし、家族や社会の負担は計り知れない。また稀少疾患であるために、診療経験が乏しく、診断が遅れることも少なくない。早期診断は、特に有馬症候群の致死性障害である腎機能の保存という点で重要である。近年透析加療などにより長期療養が増加し、介護家族の高齢化や医療費の増大なども懸念される。本研究の成果により、これら先天異常疾患群の病態解明への足掛かりとなり、科学的根拠に基づいた効率的な治療・療育指導や学校教育や社会生活の指導を普及させることで、生命予後の改善だけでなく、医療費と家族への負担の軽減へとつなげていきたい。

E. 結論

有馬症候群とJoubert症候群の全国的な疫学調査から臨床実態を明らかにし、疾患の特徴を明らかにした上で診断基準を改訂した。また、患者データベースを作成し、ホームページを通じて情報発信、情報収集、診断診療支援を行った。

また患者からの生体試料の収集管理および、遺伝子グループへの試料の提供を行った。今後、分子病態

学的な理解を元に、発症予防あるいは治療法の開発を進めるとともに、分子病態学的な疾患分類を科学的に提唱する必要がある。

G 研究発表

1. 論文発表

1. 岩崎裕治他. てんかん発作への対応は：脳性麻痺リハビリテーションガイドライン第2版. 日本リハビリテーション医学会診療ガイドライン委員会 東京 日本リハビリテーション医学会, 2014: 207-208
2. 岩崎裕治他. 有馬症候群の全国調査と診断基準の検討. 日本小児科学会誌 (投稿中)

2. 学会発表

1. 岩崎裕治他. 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 Feature

s.) 平成24年5月18日 第54回日本小児神経学会総会 札幌.

2. Iwasaki Y. Nationwide survey of persons with profound intellectual and multiple disabilities who are referred for admission to residential hospitals in Japan. The Asia-Pacific 3rd Regional Conference. Tokyo, Japan, 22-24 August, 2013.
3. 岩崎裕治他. 当センター通所における利用者の重度化ならびに死亡例について 平成25年9月27日 第39回日本重症心身障害学会 宇都宮
4. 岩崎裕治. 重症心身障害に対する医療・支援の現状. 平成25年9月28日 第60回 日本小児保健協会学術集会

H. 知的財産権の出願・登録状況 特になし。

厚生労働科学研究補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

絨毛障害による先天異常疾患の患者データベース構築と臨床応用のための基盤研究

分担研究者 大野耕策 独立行政法人労働者健康福祉機構山陰労災病院 院長
研究協力者 井上岳彦 鳥取大学医学部附属病院 助教

研究要旨

昨年度は先天性絨毛障害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。今年度はこれら27例について*AHI1*、*NPHP1*、*CEP290* (*Nephrocystin-6*)、*TMEM67* (*MKS3*)、*RPGRIPL1*の5つの遺伝子解析を行った。

この結果片側アリルのみであるが、SNPとしての報告のない変異を*AHI1*遺伝子で1例、*MKS3*遺伝子で1例、*RPGRIPL1*遺伝子で2例に認めた。これらの変異は腎臓や網膜異常のないJoubert症候群であった。現在までに先天性絨毛障害の原因遺伝子にはこれ以外にも*INPP5E*、*ARL13B*、*CC2D2A*の3つの遺伝子が知られており、先天性絨毛障害の50%がこの8遺伝子が原因と考えられているが、予測したより5つの遺伝子変異の頻度は低かった。Joubert症候群は遺伝的な異質性が高く、*AHI1*遺伝子変異では若年性ネフロン癆をきたす可能性があり、*RPGRIPL1*遺伝子変異でも腎病変や網膜異常を伴う例があり、今後の経過観察が必要である。

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-Occulo-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、昨年度は当科に紹介された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い、本年度はこれら27例の*AHI1*、*NPHP1*、*CEP290* (*Nephrocystin-6*)、*TMEM67* (*MKS3*)、*RPGRIPL1*の5つの遺伝子解析を行った。

B. 研究方法

患者白血球を用いてEBウイルスによる芽球化を行い保存後、*AHI1*、*NPHP1*、*CEP290* (*Nephrocystin-6*)、*TMEM67* (*MKS3*)、*RPGRIPL1*の5つの遺伝子解析についてWAVE核酸フラグメント解析を行い、変異が疑わ

れた場合に直接シーケンス法による解析を行った。

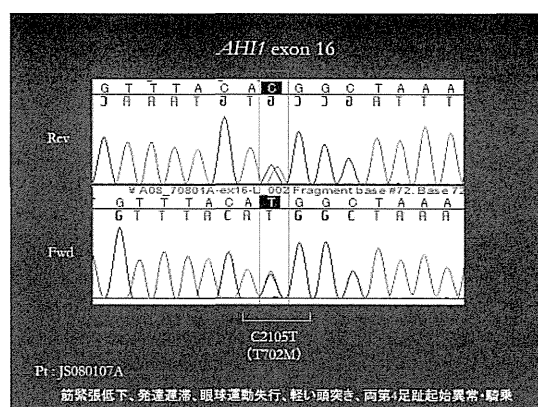
本研究は鳥取大学倫理委員会の承認を得、リンパ球の株化と遺伝子検索に関しては患者家族の同意書を得、細胞は連結不可分匿名化によって保存した。

C. 結果

27例中pure Joubert症候群の臨床症状を示した17例の中で、*AHI1*遺伝子変異を1例、*MKS3*遺伝子変異を1例、*RPGRIPL1*遺伝子変異を2例に認めた。

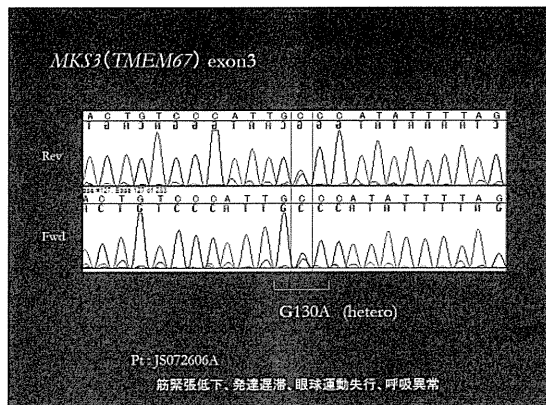
*AHI1*遺伝子に変異を認めたのは連結不可分匿名化番号JS080107Aで、筋緊張低下、発達遅滞、眼球運動失行、常同運動 (head banging)、両第4趾起始異常を示すJoubert症候群であった。

図1 *AHI1*遺伝子変異を認めた例



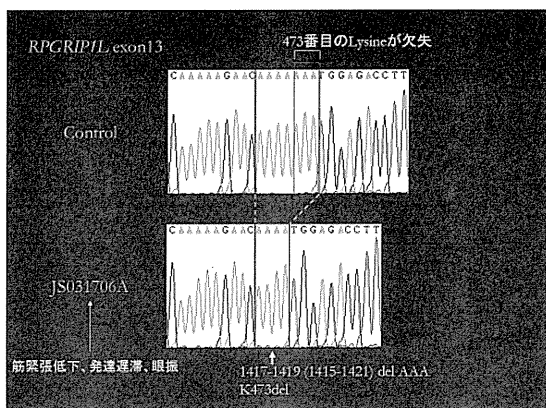
MKS3遺伝子変異に異常を認めたのはJS072606Aで、筋緊張低下、発達遅滞、眼球運動失行、呼吸異常を示すJoubert症候群例であった。

図2 MKS3遺伝子変異を認めた例



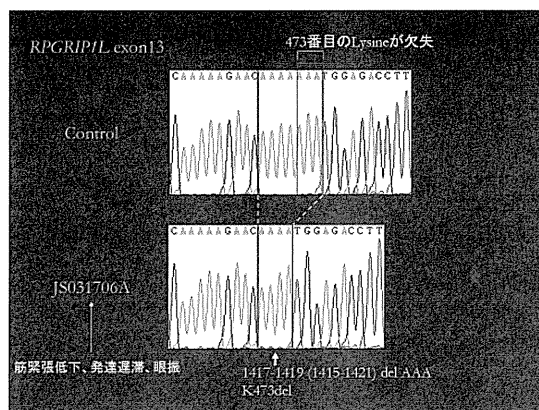
RPGRIPL変異はJS031706AとJS112206Aに認めた。JS031706Aは合併症の少ないJoubert症候群であった。

図3 RPGRIPL変異の第1例



RPGRIPL変異のもう1例JA112206Aは片側眼瞼下垂、小陰茎、耳介低位、低身長などの小奇形を多数伴うJoubert症候群であった。

図4 RPGRIPL変異の第2例



D. 考察

今回5つの遺伝子について変異を検索したが27例中4例に片側アレルのみに塩基の置換を同定した。これらの塩基置換はこれまでに報告されているSNPにはなく、疾患の原因と関係する変異と考えられた。

現在までにこの5つの遺伝子のほかに、INPP5E、ARL13B、CC2D2A遺伝子が知られ、先天性絨毛障害の50%がこの8遺伝子が原因と考えられている。今後さらに解析を行うことが必要である。

また、AHI1、MKS3、RPGRIPL変異を認めた4例は腎機能障害や網膜機能障害を認めないJoubert症候群であったが、AHI1遺伝子変異では若年性ネフロン癆をきたす可能性があり、RPGRIPL遺伝子変異でも腎病変や網膜異常を伴う例があり、今後の経過観察が必要である。

E. 結論

今後これらの症例の追跡とともに、さらなる遺伝学的解析によって原因遺伝子変異と臨床症状の関連を明らかにして、予後の推察を行う必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 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 35(4):317-22, 2013.
2. Matsuo M, Togawa M, Hirabaru K, Mochinaga S, Narita A, Adachi M, Egashira M, Irie T, Ohno K. Effects of cyclodextrin in two patients w

- ith Niemann-Pick Type C disease. *Mol Genet Metab.* 108(1):76-81, 2013
3. Maekawa M, Misawa Y, Sotoura A, Yamaguchi H, Togawa M, Ohno K, Nittono H, Kakiyama G, Iida T, Hofmann AF, Goto J, Shimada M, Mano N. LC/ESI-MS/MS analysis of urinary 3 β -sulfoxy-7 β -N-acetylglucosaminy-5-cholen-24-oic acid and its amides: New biomarkers for the detection of Niemann-Pick type C disease. *Steroids* 78 : 967-972, 2013.
 4. Takai T, Higaki K, Aguilar-Moncayo M, Mena-Barragán T, Hirano Y, Yura K, Yu L, Ninomiya H, García-Moreno MI, Sakakibara Y, Ohno K, Nanba E, Ortiz Mellet C, García Fernández JM, Suzuki Y. A bicyclic 1-deoxygalactonojirimycin derivative as a novel pharmacological chaperone for GM1 gangliosidosis. *Mol Ther.* 21(3):526-32, 2013
 5. Yokoyama A, Ohno K, Hirano A, Shintaku M, Kato M, Hayashi K, Kato S. Neuropathologic dynamics in cerebellar expression of copper chaperone for superoxide, cytosolic Cu/Zn-superoxide dismutase, 4-hydroxy-2-nonenal, acrolein, and stress-response (heat-shock) protein 32 in Menkes' kinky hair disease patients: immunohistochemical study. *Yonago Acta med.*
 6. Sakiyama Y, Narita A, Osawa S, Nanba E, Ohno K, Otsuka M. Abnormal Copper metabolism in Niemann-Pick disease type C mimicking Wilson's disease. *Neurology and Clinical Neuroscience*
 7. Matsuo M, Ohno K, Ohtsuka F. Characterization of early onset neurofibromatosis type 2. *Brain Dev* 36: 148-52, 2014
2. 学会発表
1. Ohno K. Chemical chaperone therapy for neuronopathic Gaucher disease. The 12th Asia Oceanian Congress on Child Neurology. Riyadh, Saudi Arabia, September 14-18, 2013
 2. Ohno K. Treatment of Niemann-Pick disease type C. Korean Lysosomal Storage Symposium. Asan Institute of Life Science, Asan Medical Center, Seoul, Korea. November 15, 2013.
 3. K. Ohno. Chemical chaperone therapy for neuronopathic Gaucher disease. The 3rd Asian Congress of Inherited Metabolic Disease/ The 55th annual Meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Disease. Tokyo Bay Maihama Hotel Club Resort, Chiba, November 27-29, 2013
- G. 知的財産の出願・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。

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

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
岩崎裕治 他	てんかん発作への 対応は	日本リハビリ テーション ン医学会診 療ガイドライ ン委員会	脳性麻痺リハ ビリテーショ ンガイドライ ン第2版.	日本リハ ビリテー ション医 学会	東京	2014	207-208

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
Itoh M, Iwasaki Y, Oh no K, Inoue T, Hayash i M, Ito S, Matsuzaka T, Ide S, Arima M.	Nationwide survey of Arima a syndrome: new diagnosti c criteria from epidemiol ogical analysis.	<i>Brain Dev</i>			in press

IV. 研究成果の刊行物・別刷



Original article

Nationwide survey of Arima syndrome: Revised diagnostic criteria from epidemiological analysis

Masayuki Itoh ^{a,b,*}, Yuji Iwasaki ^{a,c}, Kohsaku Ohno ^{a,d}, Takehiko Inoue ^{a,e},
 Masaharu Hayashi ^{a,f}, Shuichi Ito ^{a,g}, Tetsuo Matsuzaka ^{a,h},
 Shuhei Ide ^{a,c}, Masataka Arima ^{a,c}

^a Consortium of Clinical and Basic Research for Arima Syndrome, Japan

^b Department of Mental Retardation and Birth Defect Research, National Center of Neurology and Psychiatry, Kodaira, Japan

^c Division of Pediatrics, Tokyo Metropolitan Tobu Medical Center for Persons with Developmental and Multiple Disabilities, Tokyo, Japan

^d Division of Child Neurology, Institute of Neurological Sciences, Faculty of Medicine, Tottori University, Yonago, Japan

^e Division of Pediatrics, The Veritas Hospital, Kawanishi, Japan

^f Department of Brain Development and Neural Regeneration, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, Tokyo, Japan

^g Division of Nephrology and Rheumatology, National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan

^h Division of Pediatrics, Nagasaki Prefectural Rehabilitation Center for Disabled Children, Nagasaki, Japan

Received 31 December 2012; received in revised form 30 May 2013; accepted 3 June 2013

Abstract

Aim: We have never known any epidemiological study of Arima syndrome since it was first described in 1971. To investigate the number of Arima syndrome patients and clarify the clinical differences between Arima syndrome and Joubert syndrome, we performed the first nationwide survey of Arima syndrome, and herein report its results. Furthermore, we revised the diagnostic criteria for Arima syndrome. **Methods:** As a primary survey, we sent out self-administered questionnaires to most of the Japanese hospitals with a pediatric clinic, and facilities for persons with severe motor and intellectual disabilities, inquiring as to the number of patients having symptoms of Arima syndrome, including severe psychomotor delay, agenesis or hypoplasia of cerebellar vermis, renal dysfunction, visual dysfunction and with or without ptosis-like appearance. Next, as the second survey, we sent out detailed clinical questionnaires to the institutes having patients with two or more typical symptoms. **Results:** The response rate of the primary survey was 72.7% of hospitals with pediatric clinic, 63.5% of national hospitals and 66.7% of municipal and private facilities. The number of patients with 5 typical symptoms was 13 and that with 2–4 symptoms was 32. The response rate of the secondary survey was 52% (23 patients). After reviewing clinical features of 23 patients, we identified 7 Arima syndrome patients and 16 Joubert syndrome patients. Progressive renal dysfunction was noticed in all Arima syndrome patients, but in 33% of those with Joubert syndrome. **Conclusion:** It is sometimes difficult to distinguish Arima syndrome from Joubert syndrome. Some clinicians described a patient with Joubert syndrome and its complications of visual dysfunction and renal dysfunction, whose current diagnosis was Arima syndrome. Thus, the diagnosis of the two syndromes may be confused. Here, we revised the diagnostic criteria for Arima syndrome.

© 2013 The Japanese Society of Child Neurology. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

Keywords: Arima syndrome; Diagnostic criteria; Epidemiological study; Joubert syndrome; Nationwide survey

* Corresponding author. Address: Department of Mental Retardation and Birth Defect Research, National Center of Neurology and Psychiatry, 4-1-1 Ogawahigashi, Kodaira, Tokyo 187-8502, Japan. Tel.: +81 42 346 1713; fax: +81 42 346 1743.

E-mail address: itoh@ncnp.go.jp (M. Itoh).