

201415058A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)

進行性大脳白質障害の疾患概念の確立と鑑別診断法の開発

(H26-難治等(難)-一般-023)

平成26年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 山本 俊至
東京女子医科大学 統合医科学研究所

平成 27 (2015)年 4 月

目 次

I. 総括研究報告	
進行性大脳白質障害の疾患概念の確立と鑑別診断法の開発 3
山本俊至	
II. 分担研究報告	
全国調査による新厚生大脳白質障害の実態把握 15
山本俊至・森本昌史・折居建治・土井宏・田中竜太・山下博史	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 25
IV. 研究成果の刊行物・別刷 47

I . 総括研究報告

進行性大脳白質障害の疾患概念の確立と鑑別診断法の開発

研究代表者 山本 俊至 東京女子医科大学統合医科学研究所・准教授

研究要旨

研究目的:

本研究においては、希少難病である進行性大脳白質障害についての本邦における実態把握を行い、疾患概念の確立を行うとともに、正確かつ効率的な鑑別診断法を開発し、より効率的に診断して医療レベルを向上させることが目的である。

研究方法:

本症患者においては、感染症による高熱や頭部外傷を契機に、突然運動機能障害やてんかんなどを生じ、階段状に症状が進行して数カ月のうちに寝たきりの状態となってしまうこともある。小児期に発症する場合もあれば、壮年期までまったく普通に日常生活を送ることができる場合もある。疾患背景としてミトコンドリア異常などの代謝異常によるものも含まれるが、臨床症状や画像パターンだけで鑑別が困難な疾患が複数含まれる。このように希少である上に多様性があり、根本的な原因に辿り着くことが困難な例も多く、実際さまざまな解析を行っても既知の診断に合致せず、原因不明のままである例も少なくない。

そこで本研究では、日本小児神経学会と日本神経学会に協力を依頼して本邦における実態を把握するための全国調査を行い、各疾患の疾患概念を確立させるとともに、診断の根拠となるMRI画像を収集してデータベースを構築して公開し、さらに鑑別診断のための効率的な診断法を開発する。既知の疾患概念に合致しない患者については新たな疾患概念を確立し、その原因遺伝子の探索も行う。個々の鑑別診断のためのアルゴリズムや診断基準を作成してホームページでも広く公開するとともに学会においても提言する。全国調査で得られた患者情報は、将来の治験などに備えて患者登録に誘導するとともに患者家族会の設立を支援し、患者家族相互に自律的に情報交換ができるよう支援する。このような活動により、厚生労働行政の向上に資することを目指す。

結果と考察:

日本小児神経学会の共同研究支援を受け、全国の小児神経専門医の在籍する医療機関、あるいは重症心身障害児施設、全577施設を対象に一次調査を行った。その結果、324施設より回答があった(56%)。この結果を集計したところ 15 例程度の患者の存在を明らかにできた

その一方、全国一次調査で 25 例の未診断例が存在することが明らかになった。

結論:

今後、二次調査を通じてこれらの症例の診断を支援していく予定である。

研究組織

研究代表者:

東京女子医科大学統合医科学研究所
山本俊至

研究分担者:

京都府立医科大学小児科
森本昌史

岐阜大学医学部小児科
折居建治

横浜市立大学医学部神経内科学
土井 宏

筑波大学医学医療系小児科・小児神経学
田中竜太

京都大学医学部神経内科
山下博史

A. 研究目的

近年の頭部画像診断法の進歩により、進行性の脳白質障害を的確に見出すことが可能となった。そしてその多くは、画像所見のパターンにより鑑別診断を行うことができるようになった。進行性に脳白質に障害を生じる疾患には、副腎白質ジストロフィーやミトコンドリア異常による疾患など、代謝異常によるものも含まれるため、画像所見のパターンからの的確な代謝スクリーニング検査を選択して実施し、最終的な診断を得ることができるものもある一方、leukoencephalopathy with vanishing white matter (VWM)のように、遺伝子診断以外に最終的な結論が得られない疾患も含まれる。申請者らは長年にわたり進行性の脳白質障害の遺伝学的診断を行ってきたが(Shimada S, et al. Am J Med Genet A 158A: 1771-1777, 2012.)、鑑別に挙がる疾患の遺伝子解析を行っても診断がつかない症例に多く遭遇してきた。

そこで本研究においては、進行性に脳

白質障害を来す疾患に関して、効率良く鑑別診断を進めるためのアルゴリズムを確立させるとともに、VWM のように発症年齢が小児期から成人期にまで及び、未だに疾患概念が確立していない疾患に関して疾患概念を確立させ、さらに本邦における患者の実態把握を行い、より良い治療方針を提言して医療水準の向上に資することを目的とする。本研究においては、小児から成人に至るまでの患者を対象とするため、小児神経学会と神経学会に協力を依頼するとともに、研究班の分担研究者は、両学会と関連が深い研究者により構成される。初年度には全国規模の患者実態把握を行うとともに、ホームページを立ち上げて患者登録システムをスタートさせる。患者の MRI 画像を収集蓄積してデータベース化するとともに、既存の症例より診断基準の作成を開始する。2 年目には鑑別診断のためのアルゴリズムや診断基準を完成させ、小児神経学会・神経学会に提言するとともに、ホームページでも広く公開する。本研究においては、申請者らのこれまでの独自の研究がベースになっており、これをさらに全国規模に発展させようというところに特徴がある。本研究が対象とする進行性脳白質障害は希少難病であり、患者数などの実態すら把握されていない。これは小児期から成人期に至るまで幅広い年齢で発症するという特徴にもよる。これまでの研究によっても診断がつかない症例に関しては、次世代シーケンサーによる遺伝子解析の拠点研究施設と協力して診断を進め、これまでに明らかになっていない新たな疾患概念の確立を目指す。

B. 研究方法

(1) 実態調査と診断基準策定

日本小児神経学会と日本神経学会の協力を得て全国調査を行い、本邦における患

者の実態調査を行った。調査は患者の実数把握を行う一次調査と、当該患者の臨床症状をさらに詳細に把握するための二次調査に分けて行う。二次調査は一次調査で回答のあった施設に対して行う。本調査の結果を元に、研究代表者が疫学解析のできる研究協力者と協力して全国的な患者発生率などの疫学的な解析を行う。二次調査の結果を分担研究者が取りまとめて患者の症状をまとめ、診断基準を取りまとめる。患者特に既に診断が確定している症例の詳細な臨床症状・臨床経過・画像診断データ・長期予後などの情報を集約する。そして後方視的に考察し、より早期に診断するための臨床的な特徴、また、年齢とともに変化する可能性のある特徴を抽出し、さらに精緻な診断基準を策定する。

(2) 画像データベースの構築

二次調査で集約した画像所見に関しては、診断の根拠となる最も重要な知見であるので、画像データそのものを収集してデータベースを構築し、将来的に公開する。データベースの構築においては国立精神神経医療研究センターと連携する。

(3) 患者登録システム

進行性大脳白質障害は希少難病であり、将来の特定疾患選定も考慮に入れ、全国の患者のデータを登録するシステムを構築する(森本昌史)。このことにより、将来的に患者数などの実態把握をより正確に行い易くするとともに、将来の治験を円滑に行うことができるようにする。登録システムの構築においては、個人情報流出がないように万全を期すため、既存の公共システムを利

用する。

(4) 診断支援

研究代表者はこれまでも多くの進行性大脳白質障害患者の遺伝子診断に係わっており、日本において過去に報告された大部分の症例の診断は本研究者らによるものである。そこで、日本における本疾患患者の診断を集約的に行えるシステムを整備し、より効率的な診断体制を整える。診断が得られた患者の情報から、後方視的に考察して診断アルゴリズムを構築して公開する。また、上記の全国調査で回答のあった施設と協力して、また確定診断が得られていない症例に関しては、整備したシステムを行かして遺伝子解析による確定診断の支援を行い、診断率の向上を図る。

(5) 診断方法の確立

進行性大脳白質障害の大部分は現在のところ、遺伝子診断でのみ確定診断が行える状況にあり、生化学的な検査方法がないことが診断の妨げとなっている。そこで、遺伝子診断の前提となる一次的な検査方法の確立を目指して、血液検体などを利用した簡便な診断方法の確立を検討する。責任遺伝子の発現をリアルタイムPCR法で解析する方法がもっとも考えられやすいが、ウェスタンブローディングなどによる診断方法も検討する。さらに、診断が確定した患者から皮膚線維芽細胞の提供を受け、より詳細な生化学的異常の解析を行う。マイクロアレイを用いた全トランスクリプトームの解析などによって、責任遺伝子変異がある場合に、他のどのような発現系に影響を及ぼすのかなども検討する。これらの知見から、

将来的、簡便なスクリーニング法が開発される可能性がある。

(6) 新規遺伝子の同定

既知の遺伝子に変異が認められない症例に関しては、次世代シーケンサーによる遺伝子解析の拠点研究施設と協力して診断を進め、これまでに明らかになっていない新たな疾患概念の確立を目指す。

(7) 倫理面への配慮

本研究においては患者情報に基づく研究を行うことから、個人情報に配慮する必要があるため、東京女子医科大学の倫理委員会に申請し、承認を得た。ゲノム解析においては書面に基づく説明と書面によるインフォームド・コンセントを得て実施した。収集される検体には、二重連結可能匿名化番号を付与し、匿名化番号、同意書のコピー1部、および患者情報票のコピー1部について個人情報管理者が管理する。個人情報と匿名化後のIDを連結する対応表はコンピューターの外部記憶装置に保存し、鍵のかかるキャビネット内で個人情報管理者が保管する。試料等に関するデータベースをコンピューターを用いて取り扱う場合は、インターネットや他のコンピューターから切り離れた状態で取り扱う。

C. 研究結果

(1) 実態調査と診断基準策定

計画通り、日本小児神経学会の共同研究支援を受け、全国の小児神経専門医の在籍する医療機関、あるいは重症心身障害児施設、全 577 施設を対象に一次調査を行った。その結果、324 施設より回答があ

った(56%)。この結果を集計したところ、①皮質下のう胞を伴う大頭症白質ジストロフィー (Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts; MLC)は 7 例(疑い例 4 例)、②中心部白質髄鞘形成異常を伴う小児小脳失調(Childhood ataxia with central hypomyelination/vanishing white matter; CACH/VWM)は 8 例(疑い例 1 例)、③乳酸上昇を伴い、脳幹・脊髄を含む白質障害 (Leukoencephalopathy with brain stem and spinal cord involvement and lactate elevation; LBSL)は 0 例(疑い例 1 例)を把握することができた。今後、これらの症例を対象に二次調査を行い、診断基準策定のための基礎資料とする予定であり、計画通りに進捗している。

Disease	
Vanishing white matter (VWM)	8
Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts (MLC)	7
Leukoencephalopathy with brain stem and spinal cord involvement and lactate elevation (LBSL)	
Pelizaeus-Merzbacher disease (PMD)	7
Adrenoleukodystrophy (ALD)	5
Alexander disease	4
Metachromatic leukodystrophy (M)	3
TUBB4A-related	2
Canavan disease	1
Krabbe disease	1
Neuronal ceroid lipofuscinosis (N)	1
HEPACAM related	1
Giant axonal neuropathy	1
Hypomyelination with atrophy of the basal ganglia and cerebellum (HABC)	1
Unknown	19

(2) 画像データベースの構築

(3) 病態解析

2,3 に関しては、一次調査で把握した症例について、今後の二次調査で画像情報も収集し、データベース化する予定であり、計画通り進捗している。

(4) 診断支援

全国一次調査で 25 例の未診断例が存在することが明らかになった。今後、二次調査を通じてこれらの症例の診断を支援していく予定であり、計画通り進捗している。

(5) 診断方法の確立

一次調査で把握した症例について、今後の二次調査を通じて生体由来細胞の収集を行う予定である。

(6) 新規遺伝子の同定

これまでに診断が得られていなかった症例について、次世代遺伝子解析装置を用いた解析拠点との共同研究を進めており、今年度、2 例の新規疾患(非ケトン性高グリシン血症; non-ketotic hyperglycinemia と卵巣機能障害を伴う新規白質ジストロフィー; Novel [ovario] leukodystrophy)を診断した。この2つの疾患については次年度において新たに診断基準策定の対象疾患とする。

D. 考察

進行性大脳白質障害患者について全国調査を行い、本邦における患者数把握を行った。その結果、本邦における患者の遺伝子診断はすでに本研究班が関わってきており、それ以外の患者はほとんどいないことが明らかになった。ただ、まだ診断されてい

ない患者の存在が明らかになったことから、それらの未診断例に関して、診断の支援をする必要があると考えられる。

今回行った一次調査を受け、二次調査によってさらに詳細な情報を収集し、診断基準を取りまとめる。また、二次調査で集約した画像所見に関しては、診断の根拠となる最も重要な知見であるので、画像データそのものを収集してデータベースを構築し、将来的に公開することを目指す。

また、本疾患は今のところ根本的な治療法がないため、将来の医師主導治験を考慮に入れ、全国の患者を登録するシステムを構築する。このことにより、将来的に患者数などの実態把握をより正確に行い易くするとともに、将来の治験を円滑に行うことができるようにする。登録システムの構築においては、個人情報の流出がないように万全を期すため、既存の公共システムを利用する。

今回、既知の遺伝子に変異が認められない症例のうち、平成 26 年に新たに明らかになった非ケトン性高グリシン血症(non-ketotic hyperglycinemia)と卵巣機能障害を伴う新規白質ジストロフィー(Novel [ovario] leukodystrophy)について、各 1 例ずつ、診断が明らかになった。今後、次世代シーケンサーによる遺伝子解析の拠点研究施設と協力してさらに診断を進め、これまでに明らかになっていない新たな疾患概念の確立を目指す。

E. 結論

進行性大脳白質障害患者について全国調査を行い、本邦における患者数把握を行った。診断基準の策定、データベース構築、

患者登録システムなどを行い、さらに未診断例の診断支援を行いつつ、新たな原因遺伝子の同定を目指したい。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Irahara K, Saito Y, Sugai K, Nakagawa E, Saito T, Komaki H, Nakata Y, Sato N, Baba K, Yamamoto T, Chan WM, Andrews C, Engle EC, Sasaki M. Pontine malformation, undecussated pyramidal tracts, and regional polymicrogyria: a new syndrome. *Pediatr Neurol* 50: 384-8, 2014.
2. Shimada S, Maegaki Y, Osawa M, Yamamoto T. Mild developmental delay and obesity in two patients with mosaic 1p36 deletion syndrome. *Am J Med Genet A* 164A: 415-420, 2014.
3. Yamamoto T, Togawa M, Shimada S, Sangu N, Shimojima K, Okamoto N. Narrowing of the responsible region for severe developmental delay and autistic behaviors in WAGR syndrome down to 1.6 Mb including PAX6, WT1, and PRRG4. *Am J Med Genet A* 164A: 634-638, 2014.
4. Sangu N, Shimojima K, Shimada S, Ando T, Yamamoto T. Growth patterns of patients with 1p36 deletion syndrome. *Congenit Anom (Kyoto)* 54: 82-86, 2014.
5. Numata Y, Gotoh L, Iwaki A, Kurosawa K, Takanashi J, Deguchi K, Yamamoto T, Osaka H, Inoue K. Epidemiological, clinical, and genetic landscapes of hypomyelinating leukodystrophies. *J Neurol* 261: 752-758, 2014.
6. Yamamoto T, Mencarelli MA, Di Marco C, Mafalda M, Vascotto M, Balestri P, Gérard M, Mathieu-Dramard M, Andrieux J, Breuning M, Hoffer MJV, Ruivenkamp CAL, Shimada S, Sangu N, Shimojima K, Umezumi R, Kawame H, Matsuo M, Saito K, Renieri A, Mari F. Overlapping microdeletions involving 15q22.2 narrow the critical region for intellectual disability to NARG2 and RORA. *Eur J Med Genet* 57: 163-168, 2014.
7. Yamamoto T, Wilsdon A, Joss S, Isidor B, Erlandsson A, Suri M, Sangu N, Shimada S, Shimojima K, Le Caignec C, Samuelsson L, Stefanova M. An emerging phenotype of Xq22 microdeletions in females with severe intellectual disability, hypotonia, and behavioral abnormalities. *J Hum Genet* 59: 300-306, 2014.
8. 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* 36: 315-321, 2014.
9. Shimojima K, Narita A, Maegaki Y, Saito A, Furukawa T, Yamamoto T. Whole-exome sequencing identifies a de novo TUBA1A mutation in a patient with sporadic malformations of cortical

- development: a case report. *BMC Res Notes* 7: 465, 2014.
10. Yamamoto T, Shimojima K, Umemura A, Uematsu M, Nakayama T, Inoue K. SLC16A2 mutations in two Japanese patients with Allan–Herndon–Dudley syndrome. *Hum Genome Variation* 1: 14010, 2014.
 11. Shimada S, Shimojima K, Masuda T, Nakayama Y, Kohji T, Tsukamoto H, Matsubasa T, Oka A, Yamamoto T. MLC1 mutations in Japanese patients with megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts. *Hum Genome Variation* 1: 14019, 2014.
 12. Abe Y, Kobayashi S, Wakusawa K, Tanaka S, Inui T, Yamamoto T, Kunishima S, Haginoya K. Bilateral periventricular nodular heterotopia with megalencephaly: a case report. *J Child Neurol* [Early on-line view]
 13. Shimojima K, Okumura A, Ikeno M, Nishimura A, Saito A, Saitsu H, Matsumoto N, Yamamoto T. A de novo TUBB4A mutation in a patient with hypomyelination mimicking Pelizaeus-Merzbacher disease. *Brai Dev.* [Early on-line view]
 14. Shimada S, Shimojima K, Okamoto N, Sangu N, Hirasawa K, Matsuo M, Ikeuchi M, Shimakawa S, Shimizu K, Mizuno S, Kubota M, Adachi M, Saito Y, Tomiwa K, Haginoya K, Numabe H, Kako Y, Hayashi A, Sakamoto H, Hiraki Y, Minami K, Takemoto K, Watanabe K, Miura K, Chiyonobu T, Kumada T, Imai K, Maegaki Y, Nagata S, Kosaki K, Izumi T, Nagai T, Yamamoto T. Microarray analysis of 50 patients reveals the critical chromosomal regions responsible for 1p36 deletion syndrome-related complications. *Brain Dev* [Early on-line view]
 15. Chong PF, Haraguchi K, Torio M, Kirino M, Ogata R, Matsukura M, Sakai Y, Ishizaki Y, Yamamoto T, Kira R. A case of pontine tegmental cap dysplasia with comorbidity of oculoauriculovertebral spectrum. *Brain Dev* [Early on-line view].
 16. Kobayashi S, Onuma A, Inui T, Wakusawa K, Tanaka S, Shimojima K, Yamamoto T, Haginoya K. Clinical course and images of four familial cases of Allan-Herndon-Dudley syndrome with a novel monocarboxylate transporter 8 gene mutation. *Pediatr. Neurol* [Early on-line view]
 17. Ogura K, Takeshita K, Arakawa C, Shimojima K, Yamamoto T. Neuropsychological profiles of patients with 2q37.3 deletion associated with developmental dyspraxia. *Am J Med Genet B* 165B: 684-90, 2014.
 18. Yamamoto T, Shimojima K, Shimada S, Yokochi K, Yoshitomi S, Yanagihara K, Imai K, Okamoto N. Clinical impacts of genomic copy number gains at Xq28. *Hum Genome Variation* 1: 14001, 2014.
 19. Shimada S, Hirano Y, Ito S, Oguni H, Nagata S, Shimojima K, Yamamoto T.

- A novel KCNT1 mutation in a Japanese patient with epilepsy of infancy with migrating focal seizures. *Hum Genome Variation* 1: 14027, 2014.
20. Okumura A, Yamamoto T, Miyajima M, Shimojima K, Kondo S, Abe S, Ikeno M, Shimizu T. 3p interstitial deletion including PRICKLE2 in identical twins with autistic features. *Pediatr Neurol* 51: 730-3, 2014.
 21. Furukawa T, Sakamoto H, Takeuchi S, Ameri M, Kuboki Y, Yamamoto T, Hatori T, Yamamoto M, Sugiyama M, Ohike N, Yamaguchi H, Shimizu M, Shibata N, Shimizu K, Shiratori K. Whole exome sequencing reveals recurrent mutations in BRCA2 and FAT genes in acinar cell carcinomas of the pancreas. *Scientific Reports* [in press]
 22. Okami N, Aihara Y, Akagawa H, Yamaguchi K, Kawashima A, Yamamoto T, Okada Y. Network-based gene expression analysis of vascular wall of juvenile Moyamoya disease. *Childs Nerv Syst* [Epub ahead of print]
 23. Yamamoto T, Shimojima K, Sangu N, Komoike Y, Ishii A, Abe S, Yamashita S, Imai K, Kubota T, Fukasawa T, Okanishi T, Enoki H, Tanabe T, Saito A, Furukawa T, Shimizu T, Milligan CJ, Petrou S, Heron SE, Dibbens LM, Hirose S, Okumura A. Single nucleotide variations in CLCN6 identified in patients with benign partial epilepsies in infancy and/or febrile seizures. *Plos One* [in press]
 24. Shimojima K, Okamoto N, Tamasaki A, Sangu N, Shimada S, Yamamoto T. An association of 19p13.2 microdeletions with Malan syndrome and Chiari malformation. *Am J Med Genet A* [in press]
 25. Yamamoto T, Shimada S, Shimojima K, Ikeda H, Oguni K. Epilepsy in 1p36 deletion syndrome is not associated with deletion size. *J Pediatr Epilepsy* [in press]
 26. Yamamoto T, Shimada S, Shimojima K, Eto K, Yoshitomi S, Yanagihara K, Imai K, Oguni H, Okamoto N. Xq28 duplications and epilepsy: Influence of the combinatory duplication of MECP2 and GDI1. *J Pediatr Epilepsy* [in press]
 27. Okumura A, Yamamoto T, Kurahashi H, Takasu M. Epilepsies in children with 2q24.3 deletion/duplication. *J Pediatr Epilepsy* [in press]
 28. Akiyama T, Yamamoto T. Epilepsy and other symptoms associated with chromosome 9q34.11 microdeletion. *J Pediatr Epilepsy* [in press]
 29. Tsurusawa R, Ihara Y, Ogawa A, Yamamoto T. 16p11.2 microdeletion/microduplication syndrome and benign infantile epilepsy. *J Pediatr Epilepsy* [in press]
2. 著書
 1. 山本俊至, 下島圭子. iPS 細胞(幹細胞)を用いる医療の近未来. 遺伝子医学 MOOK 別冊「今さら聞けない『遺伝医学』」. pp173-181, メディカルドゥ,

- 大阪, 2014.
2. 山本俊至. 1p36 欠失症候群. 今日の小児治療指針, 水口雅, ら 編. 医学書院, 東京 [in press]
 3. 山本俊至. Rett 症候群. 今日の小児治療指針, 水口雅, ら 編. 医学書院, 東京 [in press]
 4. 山本俊至. 先天性疾患の疫学および遺伝的基礎. ネルソン小児科学第 19 版(翻訳), エルゼビアジャパン [in press]
 5. 山本俊至. ダウン症候群・染色体異常. こどもの神経の診かた, 新島新一, 山内秀雄, 山本仁 編. 医学書院, 東京 [in press]
 6. 山本俊至. マイクロアレイ染色体検査概論. 小児内科 47 巻増刊号 病態生理 2 [in press]
 7. 山本俊至. アレイ CGH 法によるてんかんの分子診断. 医学のあゆみ [in press]
3. 学会発表
1. 下島圭子, 岡本伸彦, 玉崎章子, 山本俊至. 19 番染色体 p13.2 の微細欠失を示す 3 女児例. 第 37 回日本小児遺伝学会学術集会, 2014.4.10, 名古屋.
 2. 山本俊至. 希少疾患研究においては症例報告の積み重ねが重要である. 研究活性化シンポジウム, 第 117 回日本小児科学会学術集会, 2014.4.11~13, 名古屋.
 3. 山本俊至. 微細なゲノムコピー数異常が中枢神経の発達に及ぼす影響. 知的障害シンポジウム, 第 117 回日本小児科学会学術集会, 2014.4.11~13, 名古屋.
 4. 山本俊至. [シンポジウム]ゲノムコピー数異常が自閉症スペクトラム障害の原因となる. 第 56 回日本小児神経学会学術集会 2014.5.28~31 浜松.
 5. 山本俊至. [教育講演]小児神経科医が知っておくべき遺伝学的検査の現状と倫理社会的諸問題. 第 56 回日本小児神経学会学術集会 2014.5.28~31 浜松.
 6. 島田姿野, 久保田雅也, 下島圭子, 山本俊至, 永田 智. HEPACAM を含む 11q23.3-24.2 の微細欠失により発症した Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cyst (MLC). 第 56 回日本小児神経学会学術集会 2014.5.28~31 浜松.
 7. 山崎佐和子, 池野観寿, 遠山潤, 下島圭子, 山本俊至. 16q12.2-21 微細欠失により精神運動発達遅滞・焦点性てんかん・特徴的所見を示した 1 男児例. 第 56 回日本小児神経学会学術集会 2014.5.28~31 浜松.
 8. 三宮範子, 下島圭子, 奥村彰久, 山本俊至. 乳児良性部分てんかんの遺伝子診断の有用性と課題. 第 38 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会, 2014.6.26~29, 東大阪.
 9. 下島圭子, 三宮範子, 島田姿野, 影山優子, 沼部博直, 山本俊至. 非医療系学部学生への遺伝学教育とボランティア体験の重要性~出張講義の感想から見えてきたこと~. 第 38 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会, 2014.6.26~29, 東大阪.
 10. 下島圭子, 奥村彰久, 池野充, 才津

- 浩智, 松本直通, 山本俊至. エクソーム解析により TUBB4A に点突然変異を認めた Pelizaeus-Merzbacher 病類似の先天性白質脳症. 第 54 回日本先天異常学会学術集会, 2014.7.26~27, 相模原.
11. 三宮範子, 下島圭子, 酒井規夫, 岡本伸彦, 安藤智博, 山本俊至. 精神運動発達遅滞、難聴、耳介変形など CHARGE 症候群類似の症状を示した 10q26 微細欠失の 1 例. 第 54 回日本先天異常学会学術集会, 2014.7.26~27, 相模原.
12. 山本俊至. [シンポジウム 7; てんかん症候群原因遺伝子の探求—臨床へのメッセージ: あなたの症例が新たな発見につながる時—] どのようなてんかん症例でアレイ CGH を進めるべきか? 第 48 回日本てんかん学会学術集会 2014.10.1~3, 東京.
13. 山本俊至, 下島圭子. [シンポジウム疾患 iPS 細胞] 小児難病研究における疾患 iPS 細胞利用. 第 87 回日本生化学会大会, 2014.10.15~18, 京都.
14. 山本俊至. [シンポジウム 2: 次世代医療と先天代謝異常] マイクロアレイ染色体検査による先天代謝異常の診断. 第 56 回日本先天代謝異常学会総会/第 12 回アジア先天代謝異常症シンポジウム, 2014.11.13~15, 仙台.
15. 下島圭子, 奈良井哲, 山本俊至. 7p22.1 微細欠失を認め低身長を呈する男児; ACTB ハプロ不全との関わり. 日本人類遺伝学会第 59 回大会/日本遺伝子診療学会第 21 回大会, 2014.11.19~22, 東京.
16. 三宮範子, 下島圭子, 奥村彰久, 山本俊至. PRRT2 変異による乳児良性部分てんかん患者の遺伝学的特徴. 日本人類遺伝学会第 59 回大会/日本遺伝子診療学会第 21 回大会, 2014.11.19~22, 東京.
17. 島田姿野, 山本俊至, 平野嘉子, 小国弘量, 永田智. 新規 KCNT1 変異を確認した Epilepsy of infancy with migrating focal seizures の 1 例. 日本人類遺伝学会第 59 回大会/日本遺伝子診療学会第 21 回大会, 2014.11.19~22, 東京.
18. 山本俊至, 下島圭子, 荒川千賀子. PLP1 を含む Xq22 の微細欠失は女兒における重度精神運動発達遅滞と行動異常の原因となる. 日本人類遺伝学会第 59 回大会/日本遺伝子診療学会第 21 回大会, 2014.11.19~22, 東京.
19. 山本俊至. [シンポジウム; 乳幼児てんかん性脳症の遺伝子診断] マイクロアレイ染色体検査による乳幼児てんかん性脳症のゲノム診断. 日本人類遺伝学会第 59 回大会/日本遺伝子診療学会第 21 回大会, 2014.11.19~22, 東京.

H. 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

II. 分担研究報告

全国調査による進行性大脳白質障害の実態把握

研究代表者 山本 俊至 東京女子医科大学統合医科学研究所・准教授
研究分担者 森本昌史 京都府立医科大学小児科・准教授
折居建治 岐阜大学医学部小児科・准教授
土井 宏 横浜市立大学医学部神経内科学・講師
田中竜太 筑波大学医学医療系小児科・小児神経学・講師
山下博史 京都大学医学部神経内科・助教

研究要旨

研究目的:

進行性大脳白質障害は希少疾患であり、本邦における患者の実態は明らかでない。本研究においては、疾患概念の診断基準の策定や疾患概念の確立を行うために、その基礎となる情報収集のために本邦における実態把握を行う。

研究方法:

日本小児神経学会の共同研究支援を受け、全国の小児神経専門医の在籍する医療機関、あるいは重症心身障害児施設、全 577 施設を対象に一次調査を行った。

結果と考察:

324 施設より回答があり(56%)、15 例程度の患者の存在を明らかにできた。その一方、全国一次調査で 25 例の未診断例が存在することが明らかになった。

結論:

今後、二次調査を通じて診断基準策定のための情報を収集するとともに、未診断例の診断支援を行っていく予定である。

A. 研究目的

本研究においては、進行性に大脳白質障害を来す疾患に関して、効率良く鑑別診断を進めるためのアルゴリズムを確立させるとともに、VWM のように発症年齢が小児期から成人期にまで及び、未だに疾患概念が確立していない疾患に関して疾患概念を確立させ、さらに本邦における患者の実態把握を行い、より良い治療方針を提言して医療水準の向上に資することを目的とする。ただ、本研究が対象とする進行性大脳白質障害は希少難病であり、患者数などの実態すら把握されていない。これは小児期から

成人期に至るまで幅広い年齢で発症するという特徴にもよる。そこで疾患概念の診断基準の策定や疾患概念の確立を行うために、その基礎となる情報収集のために本邦における実態把握を行う。

B. 研究方法

(1) 実態調査と診断基準策定

日本小児神経学会の共同研究支援を受け全国調査を行い、本邦における患者の実態調査を行った。調査は患者の実数把握を行う一次調査と、当該患者の臨床症状を

さらに詳細に把握するための二次調査に分けて行うこととし、平成 26 年度はまず一次調査を実施した。

調査対象は小児神経学会が認定する専門医が在籍する施設、および重度心身障害児・者施設全 577 施設を対象に行った。

(2) 倫理面への配慮

本研究においては患者情報に基づく研究を行うことから、個人情報に配慮する必要があるため、東京女子医科大学の倫理委員会に申請し、承認を得た。

C. 研究結果

(1) 実態調査と診断基準策定

全国調査の結果、324 施設より回答があった(56%)。この結果を集計したところ、①皮質下のう胞を伴う大頭症白質ジストロフィー (Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts; MLC)は 7 例(疑い例 4 例)、②中心部白質髄鞘形成異常を伴う小児小脳失調(Childhood ataxia with central hypomyelination/vanishing white matter; CACH/VWM)は 8 例(疑い例 1 例)、③乳酸上昇を伴い、脳幹・脊髄を含む白質障害 (Leukoencephalopathy with brain stem and spinal cord involvement and lactate elevation; LBSL)は 0 例(疑い例 1 例)を把握することができた。今後、これらの症例を対象に二次調査を行い、診断基準策定のための基礎資料とする予定であり、計画通りに進捗している。

Disease	
Vanishing white matter (VWM)	8
Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts (MLC)	7
Leukoencephalopathy with brain stem and spinal cord involvement and lactate elevation (LBSL)	
Pelizaeus-Merzbacher disease (PMD)	7
Adrenoleukodystrophy (ALD)	5
Alexander disease	4
Metachromatic leukodystrophy (M)	3
TUBB4A-related	2
Canavan disease	1
Krabbe disease	1
Neuronal ceroid lipofuscinosis (N)	1
HEPACAM related	1
Giant axonal neuropathy	1
Hypomyelination with atrophy of the basal ganglia and cerebellum (HABC)	1
Unknown	19

D. 考察

進行性大脳白質障害患者について全国調査を行い、本邦における患者数把握を行った。その結果、本邦における患者の遺伝子診断はすでに本研究班が関わってきており、それ以外の患者はほとんどいないことが明らかになった。ただ、まだ診断されていない患者の存在が明らかになったことから、それらの未診断例に関して、診断の支援をする必要があると考えられる。今回行った一次調査を受け、次年度以降二次調査によってさらに詳細な情報を収集し、診断基準を取りまとめる予定である。また、二次調査で集約した画像所見に関しては、診断の根拠となる最も重要な知見であるので、画像データそのものを収集してデータベースを

構築し、将来的に公開することを目指す。

E. 結論

進行性大脳白質障害患者について全国調査を行い、本邦における患者数把握を行った。診断基準の策定、データベース構築、患者登録システムなどを行い、さらに未診断例の診断支援を行いつつ、新たな原因遺伝子の同定を目指したい。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Irahara K, Saito Y, Sugai K, Nakagawa E, Saito T, Komaki H, Nakata Y, Sato N, Baba K, Yamamoto T, Chan WM, Andrews C, Engle EC, Sasaki M. Pontine malformation, undecussated pyramidal tracts, and regional polymicrogyria: a new syndrome. *Pediatr Neurol* 50: 384-8, 2014.
2. Shimada S, Maegaki Y, Osawa M, Yamamoto T. Mild developmental delay and obesity in two patients with mosaic 1p36 deletion syndrome. *Am J Med Genet A* 164A: 415-420, 2014.
3. Yamamoto T, Togawa M, Shimada S, Sangu N, Shimojima K, Okamoto N. Narrowing of the responsible region for severe developmental delay and autistic behaviors in WAGR syndrome down to 1.6 Mb including PAX6, WT1, and PRRG4. *Am J Med Genet A* 164A: 634-638, 2014.
4. Sangu N, Shimojima K, Shimada S, Ando T, Yamamoto T. Growth patterns of patients with 1p36 deletion syndrome. *Congenit Anom (Kyoto)* 54: 82-86, 2014.
5. Numata Y, Gotoh L, Iwaki A, Kurosawa K, Takanashi J, Deguchi K, Yamamoto T, Osaka H, Inoue K. Epidemiological, clinical, and genetic landscapes of hypomyelinating leukodystrophies. *J Neurol* 261: 752-758, 2014.
6. Yamamoto T, Mencarelli MA, Di Marco C, Mafalda M, Vascotto M, Balestri P, Gérard M, Mathieu-Dramard M, Andrieux J, Breuning M, Hoffer MJV, Ruivenkamp CAL, Shimada S, Sangu N, Shimojima K, Umezumi R, Kawame H, Matsuo M, Saito K, Renieri A, Mari F. Overlapping microdeletions involving 15q22.2 narrow the critical region for intellectual disability to NARG2 and RORA. *Eur J Med Genet* 57: 163-168, 2014.
7. Yamamoto T, Wilsdon A, Joss S, Isidor B, Erlandsson A, Suri M, Sangu N, Shimada S, Shimojima K, Le Caignec C, Samuelsson L, Stefanova M. An emerging phenotype of Xq22 microdeletions in females with severe intellectual disability, hypotonia, and behavioral abnormalities. *J Hum Genet* 59: 300-306, 2014.
8. 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* 36:

- 315-321, 2014.
9. Shimojima K, Narita A, Maegaki Y, Saito A, Furukawa T, Yamamoto T. Whole-exome sequencing identifies a de novo TUBA1A mutation in a patient with sporadic malformations of cortical development: a case report. *BMC Res Notes* 7: 465, 2014.
 10. Yamamoto T, Shimojima K, Umemura A, Uematsu M, Nakayama T, Inoue K. SLC16A2 mutations in two Japanese patients with Allan–Herndon–Dudley syndrome. *Hum Genome Variation* 1: 14010, 2014.
 11. Shimada S, Shimojima K, Masuda T, Nakayama Y, Kohji T, Tsukamoto H, Matsubasa T, Oka A, Yamamoto T. MLC1 mutations in Japanese patients with megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts. *Hum Genome Variation* 1: 14019, 2014.
 12. Abe Y, Kobayashi S, Wakusawa K, Tanaka S, Inui T, Yamamoto T, Kunishima S, Haginoya K. Bilateral periventricular nodular heterotopia with megalencephaly: a case report. *J Child Neurol* [Early on-line view]
 13. Shimojima K, Okumura A, Ikeno M, Nishimura A, Saito A, Saito H, Matsumoto N, Yamamoto T. A de novo TUBB4A mutation in a patient with hypomyelination mimicking Pelizaeus-Merzbacher disease. *Brai Dev* [Early on-line view]
 14. Shimada S, Shimojima K, Okamoto N, Sangu N, Hirasawa K, Matsuo M, Ikeuchi M, Shimakawa S, Shimizu K, Mizuno S, Kubota M, Adachi M, Saito Y, Tomiwa K, Haginoya K, Numabe H, Kako Y, Hayashi A, Sakamoto H, Hiraki Y, Minami K, Takemoto K, Watanabe K, Miura K, Chiyonobu T, Kumada T, Imai K, Maegaki Y, Nagata S, Kosaki K, Izumi T, Nagai T, Yamamoto T. Microarray analysis of 50 patients reveals the critical chromosomal regions responsible for 1p36 deletion syndrome-related complications. *Brain Dev* [Early on-line view]
 15. Chong PF, Haraguchi K, Torio M, Kirino M, Ogata R, Matsukura M, Sakai Y, Ishizaki Y, Yamamoto T, Kira R. A case of pontine tegmental cap dysplasia with comorbidity of oculoauriculovertebral spectrum. *Brain Dev* [Early on-line view].
 16. Kobayashi S, Onuma A, Inui T, Wakusawa K, Tanaka S, Shimojima K, Yamamoto T, Haginoya K. Clinical course and images of four familial cases of Allan-Herndon-Dudley syndrome with a novel monocarboxylate transporter 8 gene mutation. *Pediatr. Neurol* [Early on-line view]
 17. Ogura K, Takeshita K, Arakawa C, Shimojima K, Yamamoto T. Neuropsychological profiles of patients with 2q37.3 deletion associated with developmental dyspraxia. *Am J Med Genet B* 165B: 684-90, 2014.
 18. Yamamoto T, Shimojima K, Shimada S,

- Yokochi K, Yoshitomi S, Yanagihara K, Imai K, Okamoto N. Clinical impacts of genomic copy number gains at Xq28. *Hum Genome Variation* 1: 14001, 2014.
19. Shimada S, Hirano Y, Ito S, Oguni H, Nagata S, Shimojima K, Yamamoto T. A novel KCNT1 mutation in a Japanese patient with epilepsy of infancy with migrating focal seizures. *Hum Genome Variation* 1: 14027, 2014.
 20. Okumura A, Yamamoto T, Miyajima M, Shimojima K, Kondo S, Abe S, Ikeno M, Shimizu T. 3p interstitial deletion including PRICKLE2 in identical twins with autistic features. *Pediatr Neurol* 51: 730-3, 2014.
 21. Furukawa T, Sakamoto H, Takeuchi S, Ameri M, Kuboki Y, Yamamoto T, Hatori T, Yamamoto M, Sugiyama M, Ohike N, Yamaguchi H, Shimizu M, Shibata N, Shimizu K, Shiratori K. Whole exome sequencing reveals recurrent mutations in BRCA2 and FAT genes in acinar cell carcinomas of the pancreas. *Scientific Reports* [in press]
 22. Okami N, Aihara Y, Akagawa H, Yamaguchi K, Kawashima A, Yamamoto T, Okada Y. Network-based gene expression analysis of vascular wall of juvenile Moyamoya disease. *Childs Nerv Syst* [Epub ahead of print]
 23. Yamamoto T, Shimojima K, Sangu N, Komoike Y, Ishii A, Abe S, Yamashita S, Imai K, Kubota T, Fukasawa T, Okanishi T, Enoki H, Tanabe T, Saito A, Furukawa T, Shimizu T, Milligan CJ, Petrou S, Heron SE, Dibbens LM, Hirose S, Okumura A. Single nucleotide variations in CLCN6 identified in patients with benign partial epilepsies in infancy and/or febrile seizures. *Plos One* [in press]
 24. Shimojima K, Okamoto N, Tamasaki A, Sangu N, Shimada S, Yamamoto T. An association of 19p13.2 microdeletions with Malan syndrome and Chiari malformation. *Am J Med Genet A* [in press]
 25. Yamamoto T, Shimada S, Shimojima K, Ikeda H, Oguni K. Epilepsy in 1p36 deletion syndrome is not associated with deletion size. *J Pediatr Epilepsy* [in press]
 26. Yamamoto T, Shimada S, Shimojima K, Eto K, Yoshitomi S, Yanagihara K, Imai K, Oguni H, Okamoto N. Xq28 duplications and epilepsy: Influence of the combinatory duplication of MECP2 and GDI1. *J Pediatr Epilepsy* [in press]
 27. Okumura A, Yamamoto T, Kurahashi H, Takasu M. Epilepsies in children with 2q24.3 deletion/duplication. *J Pediatr Epilepsy* [in press]
 28. Akiyama T, Yamamoto T. Epilepsy and other symptoms associated with chromosome 9q34.11 microdeletion. *J Pediatr Epilepsy* [in press]
 29. Tsurusawa R, Ihara Y, Ogawa A, Yamamoto T. 16p11.2 microdeletion/microduplication syndrome and benign infantile epilepsy. *J Pediatr Epilepsy* [in press]

2. 著書
 1. 山本俊至, 下島圭子. iPS 細胞(幹細胞)を用いる医療の近未来. 遺伝子医学 MOOK 別冊「今さら聞けない『遺伝医学』」. pp173-181, メディカルドゥ, 大阪, 2014.
 2. 山本俊至. 1p36 欠失症候群. 今日の小児治療指針, 水口雅, ら 編. 医学書院, 東京 [in press]
 3. 山本俊至. Rett 症候群. 今日の小児治療指針, 水口雅, ら 編. 医学書院, 東京 [in press]
 4. 山本俊至. 先天性疾患の疫学および遺伝的基礎. ネルソン小児科学第 19 版(翻訳), エルゼビアジャパン [in press]
 5. 山本俊至. ダウン症候群・染色体異常. こどもの神経の診かた, 新島新一, 山内秀雄, 山本仁 編. 医学書院, 東京 [in press]
 6. 山本俊至. マイクロアレイ染色体検査概論. 小児内科 47 巻増刊号 病態生理 2 [in press]
 7. 山本俊至. アレイ CGH 法によるてんかんの分子診断. 医学のあゆみ [in press]
3. 学会発表
 1. 下島圭子, 岡本伸彦, 玉崎章子, 山本俊至. 19 番染色体 p13.2 の微細欠失を示す 3 女児例. 第 37 回日本小児遺伝学会学術集会, 2014.4.10, 名古屋.
 2. 山本俊至. 希少疾患研究においては症例報告の積み重ねが重要である. 研究活性化シンポジウム, 第 117 回日本小児科学会学術集会, 2014.4.11~13, 名古屋.
 3. 山本俊至. 微細なゲノムコピー数異常が中枢神経の発達に及ぼす影響. 知的障害シンポジウム, 第 117 回日本小児科学会学術集会, 2014.4.11~13, 名古屋.
 4. 山本俊至. [シンポジウム]ゲノムコピー数異常が自閉症スペクトラム障害の原因となる. 第 56 回日本小児神経学会学術集会 2014.5.28~31 浜松.
 5. 山本俊至. [教育講演]小児神経科医が知っておくべき遺伝学的検査の現状と倫理社会的諸問題. 第 56 回日本小児神経学会学術集会 2014.5.28~31 浜松.
 6. 島田姿野, 久保田雅也, 下島圭子, 山本俊至, 永田 智. HEPACAM を含む 11q23.3-24.2 の微細欠失により発症した Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cyst (MLC). 第 56 回日本小児神経学会学術集会 2014.5.28~31 浜松.
 7. 山崎佐和子, 池野観寿, 遠山潤, 下島圭子, 山本俊至. 16q12.2-21 微細欠失により精神運動発達遅滞・焦点性てんかん・特徴的所見を示した 1 男児例. 第 56 回日本小児神経学会学術集会 2014.5.28~31 浜松.
 8. 三宮範子, 下島圭子, 奥村彰久, 山本俊至. 乳児良性部分てんかんの遺伝子診断の有用性と課題. 第 38 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会, 2014.6.26~29, 東大阪.
 9. 下島圭子, 三宮範子, 島田姿野, 影山優子, 沼部博直, 山本俊至. 非医