

T, Saitsu H, Imai Y. Intracranial Hemorrhage and Tortuosity of Veins Detected on Susceptibility-weighted Imaging of a Child with a Type IV Collagen $\alpha 1$ Mutation and Schizencephaly. *Magn Reson Med Sci*. 2014 Dec 15. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25500781.

雑誌

- 1) 小坂 仁 大脳萎縮症 編集 水澤秀洋、新領域別症候群シリーズ No.29「神経症候群(第2版)IV、日本臨牀社 p.319-324. 2014
 - 2) 小坂 仁 小脳萎縮症 編集 水澤秀洋、新領域別症候群シリーズ No.29「神経症候群(第2版)IV、日本臨牀社 p.325-328. 2014 (査読無)
2. 学会発表
1. Hitoshi Osaka, Hiroko Shimbo, Kei Murayama, Akira Ohtake, Noriko Aida. A rapid screening with direct sequencing from blood samples for the diagnosis of Leigh syndrome. *Mitochondrial Medicine* 2014: Pittsburgh, PA June 4-7, 2014.
 2. ガバペンチンが有効であった GNAO1 変異をもつヒョレアアテトーシスの一例 高木真理子, 佐藤睦美, 安西里恵, 奥田美津子, 露崎悠, 高野亨子, 井合瑞江, 中村和幸, 才津浩智, 小坂仁, 山下純正 56 回日本小児神経学会 2014.5.28-2014.5.30. 浜松
 3. 重度精神遅滞, 難治性てんかんの臨床像を示し, PIGO 遺伝子変異が同定された 1 例 安西里恵, 佐

藤睦美, 高木真理子, 奥田美津子, 露崎悠, 高野亨子, 井合瑞江, 中村和幸, 才津浩智, 小坂仁, 山下純正 56 回日本小児神経学会 2014.5.28-2014.5.30. 浜松

4. Whole exome sequencing reveals molecular basis of childhood cerebellar atrophy. Hitoshi Osaka Yu Tsuyusaka, Mizue Iai, Sumimasa Yamashita, Nobuyuki Shimosawa, Yoshikatsu Eto, Hiroto Saito 56 回日本小児神経学会 2014.5.28-2014.5.30. 浜松
5. Effect of CYP2C19 polymorphisms on stiripentol administration in cases of Dravet syndrome. Takeshi Kouga, Mariko Takagi, Rie Anzai, Mutsumi Sato, Mitsuko Okuda, Kyoko Takano, Mizue Iai, Sumimasa Yamashita, Hitoshi Osaka. 56 回日本小児神経学会 2014.5.28-2014.5.30. 浜松
6. Mutational and functional analysis of Glucose transporter 1 deficiency syndrome. *Sachie Nakamura*¹⁾, *Hitoshi Osaka*¹⁾, *Shinichi Muramatsu*²⁾, *Shiho Aoki*¹⁾, *Eriko F. Jimbo*¹⁾, *Takanori Yamagata*¹⁾ 2014.10.18-22 第64回アメリカ人類遺伝学会 (サンディエゴ)
7. ミトコンドリアDNA m.3243A>T 変異を認めた mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes の 1 例 池田尚広, 山崎雅世, 鈴木峻, 門田行史, 小坂仁, 杉江秀夫, 新保裕子, 山形崇倫

- 56 回日本小児神経学会
2014.5.28-2014.5.30. 浜松
8. Infantile Neuroaxonal Dystrophy 様の脳 MRI 所見を示した SLC9A6 変異を有する一例
山本亜矢子、和田敬仁、新保裕子、松本直通、小坂仁 56 回日本小児神経学会
2014.5.28-2014.5.30. 浜松
 9. 高野亨子、佐藤睦美、高木真理子、安西里恵、奥田美津子、露崎悠、井合瑞江、山下純正、小坂仁、佐久間啓、林雅晴 56 回日本小児神経学会 2014.5.28-2014.5.30. 浜松
 10. 治療可能な小脳失調：Cerebral Folate Transport Deficiency の同胞例 露崎悠、井合瑞江、安西里恵、佐藤睦美、高木真理子、奥田美津子、高野亨子、小坂仁、山下純正、才津浩智 56 回日本小児神経学会
2014.5.28-2014.5.30. 浜松
 11. 当院における副腎白質ジストロフィー6 例の臨床的検討 宮内彰彦、門田行史、池田尚広、川原勇太、長嶋雅子、小坂仁、杉江秀夫、森本哲、渡辺浩史、下泉秀夫、下澤伸行、山形崇倫 56 回日本小児神経学会
2014.5.28-2014.5.30. 浜松
 12. 非造影灌流画像、ASL で最も鋭敏にとらえた MELAS の脳卒中様発作の一例 奥田美津子、佐藤睦美、安西里恵、高木真理子、露崎悠、高野亨子、井合瑞江、小坂仁、山下純正 56 回日本小児神経学会
2014.5.28-2014.5.30. 浜松
 13. 頸部動脈解離による脳梗塞 佐藤睦美、高木真理子、安西里恵、奥田美津子、露崎悠、高野亨子、小坂仁、井合瑞江、山下純正 56 回日本小児神経学会
2014.5.28-2014.5.30. 浜松
 14. くも膜下出血を合併した Reversible cerebral vasoconstriction syndrome の女児例 吉原尚子、和田敬仁、高木真理子、佐藤睦美、安西里恵、奥田美津子、露崎悠、小坂仁、高野亨子、井合瑞江、山下純正 56 回日本小児神経学会
2014.5.28-2014.5.30. 浜松
 15. 早期ステロイドパルス療法によるけいれん重積型急性脳症発症予防効果の検討 池田尚広、山形崇倫、谷口祐子、宮内彰彦、石井朋之、長嶋雅子、門田行史、小坂仁、杉江秀夫自治医科大学小児科 56 回日本小児神経学会
2014.5.28-2014.5.30. 浜松
 16. 日内変動を伴うジストニアを認める自閉症スペクトラム障害の男児例 宮内彰彦、門田行史、長嶋雅子、杉江秀夫、小黒範子、小坂仁、山形崇倫 2014.9.20 第 61 回日本小児神経学会関東地方会（筑波）
- H. 知的所有権の取得状況
1. エリスロポエチン発現増強剤。国際出願 国際公開番号：WO2014/080640A1
 2. 生体試料中のアミンの測定方法およびその方法を用いる患者のスクリーニング方法
特願 2011-019561 特許第 5662182 号

基盤研究が終了した機能性食品化合物の臨床試験

業務主任者 井上 健¹
業務分担者 小坂 仁²

1 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

2 自治医科大学 小児科

研究要旨

先天性大脳白質形成不全症は、Pelizaeus-Merzbacher 病 (PMD) を代表とし、中枢神経系の髄鞘形成不全を特徴とする遺伝性の疾患群である。原因遺伝子は中枢神経の髄鞘膜蛋白質をコードする *PLP1* である。現在までに根治療法はない。*PLP1* のアミノ酸置換変異は、オリゴデンドロサイトに小胞体ストレスを誘導し、これが病態と関連することが報告されている。以前、我々は小胞体ストレス関連疾患の治療薬として、基礎研究がなされている食品化合物クルクミンについて、PMD モデルマウス *Msd* の症状を一部改善することを報告した。クルクミンは、ヒトでの安全性が確立されており、ガンを始め、様々な疾患についての臨床研究が実施されている。そこで、本研究では *PLP1* 点変異が原因である PMD に対しするクルクミンの有効性を検証することを目的として、臨床研究を行う。PMD 患者にクルクミンを投与し、その治療効果を検証する。本年度は、治療効果の検証を行うための重症度評価尺度の決定と有効性の検証を行った。来年度以降、試験プロトコルの作成を行い、臨床試験の準備を進める予定である。

1. 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あり、その代表的疾患が Pelizaeus-Merzbacher 病 (PMD) である。PMD の原因遺伝子 *PLP1* は、主要な中枢神経系の髄鞘膜蛋白質である。*PLP1* の変異で最も頻度が高いのは *PLP1* 全体を含むゲノム重複 (60~70%) である。点変異 (20~30%) はアミノ酸置換変異が多く、変異は全エクソンに均等に分布する。頻度は低いが、微小欠失挿入変異やナンセンス変異も見出される。エクソン以外にイントロン部

位の変異も見出されている。遺伝子全体を含む欠失は、重複に比べて頻度は低い。

点変異は、重症 (先天型) から軽症 (SPG2) まで幅広い臨床像を呈する。変異はしばしば家系に特異的で、頻度の高い共通変異や創始者効果はない。アミノ酸置換の細胞病態として、構造異常を来した変異体 *PLP1* が小胞体に蓄積して惹起する小胞体ストレスの関与が知られている。細胞は小胞体ストレスに対する防御機構 unfolded protein response (UPR) を誘導するが、過剰な蓄積により UPR が破綻し、アポトーシス誘導経路が活性化され、最

最終的に死に陥る。また、PLP1 以外の分泌・膜蛋白質の輸送障害を引き起こすことも明らかになっている。疾患の重症度と変異部位のアミノ酸残基の進化上の保存度の間に関連性が示唆されているが、生物学的な実証はされていない。

クルクミンはカレーなどに用いられる香辛料ウコン（ターメリック）に含まれるポリフェノールの一種である。良以前、PMD と同様の分子病態が関与すると考えられる嚢胞性線維症や遺伝性ニューロパチー等の治療にクルクミンが有効であると報告されている。そこで、我々は、点変異による PMD のモデルマウス Msd にクルクミンを投与することにより、その治療効果を検証してきた。その結果、クルクミンは Msd の寿命を延長し、またオリゴデンドロサイトの細胞死を抑制する効果が見られた。

そこで、これまで PMD モデルマウスで有効性が確認された食品化合物クルクミンの臨床試験を実施し、PMD に対するクルクミンの有効性についての検証を行う。クルクミンは、既にガンや認知症を対象とした臨床試験が国内外で実施されており、人における体内薬物動態や安全投与量も確立されている。

2. 研究方法

まず先天性大脳白質形成不全症の臨床症状に関する治療評価尺度の作成を行う。現在、天性大脳白質形成不全症に対する臨床試験の治療効果評価のために適切な、疾患の自然歴を考慮した評価尺度が確立されていない。そこで、既存の神経疾患評価尺度を参考に、本疾患群の臨床評価尺度を作成し、その臨床的妥当性・再現性等について定量的な評価を行う。国際的に統

一した評価尺度であることが重要であるので、米国および欧州の研究者と連携して、作成・評価を各国で実施する。

これと並行して、試験プロトコールの作成と倫理承認を進めていく。来年度以降の小規模の臨床試験を実施を目指す。参加患者（5名）は疫学調査への協力医師や患者家族会を通じて要請する。これらの過程は、基盤研究の成果を臨床応用していく過程での重要な実績となる。

3. 研究結果

治療評価尺度の作成については、「分担研究課題：臨床応用に向けた治療評価尺度の作成」の項にも記載されているとおり、既知の神経疾患評価尺度を参考にし、Gross Motor Function Measure、The Newcastle Paediatric Mitochondrial Disease Scale、Barry-Albright Dystonia Scale、PMD functional disability scoring の4つのスケールを選択した。実際に2名のPMD患者の協力を得て、これらのスケールを用いた評価を実施した。1名は重症型の connatal form の6歳の患児、もう1名は classic form の5歳の患児であった。おおよそ20分程度で4つの評価尺度すべてを実施することができた。一部は患児の症状が重すぎて点数がつかない項目があることが分かった。例えば The Newcastle Paediatric Mitochondrial Disease Scale は section 1 から3までの3つのセクションに分かれるが、section 2 については2名とも0点であった。

試験プロトコールの作成は、今後、この評価尺度の実効性を検討しつつ、実際の試験スケジュールについての検討を行っていく段階である。クルクミン製剤の供給に関しては、クルクミンを健康食品として販売している会社と

の協議を進めており、幼少児が摂取できる溶液（ジュース）の形での供給が可能と思われる。試験形態については、患者数が少なく、プラセボがないため、オープンラベルとなる予定である。試験期間、患者数、試験期間は今後、詳細を検討する予定である。

4. 考察

本研究課題については、クルクミンの治療効果を検証することと同時に、はじめてのPMDを対象とした臨床試験の実効性を検証することも重要な目的になると考えている。この臨床試験から得られる経験は、今後次々に前臨床試験によって得られる知見を実用化に向けて検証していくための試金石となる。PMDの治療法開発においては、当面は劇的な症状の改善を期待することは現実的ではなく、むしろ病状進行の抑制や軽微な症状の改善などが予想される治療効果となる。従って、こういう変化を検出できる臨床試験の形を模索し、確定していくことが望まれる。

5. 結論

クルクミンを用いたPMDの治療のための臨床試験を実施するための治療評価尺度の検証をおこなった。

6. 研究発表

A. 論文発表

1. 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.* 2014;111(3):393-8.
2. 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.* 2014;239(4):489-501
3. Numata Y, Gotoh L, Iwaki A, Kurosawa K, Takanashi JI, Deguchi K, Yamamoto T, Osaka H, Inoue K. Epidemiological, clinical, and genetic landscapes of hypomyelinating leukodystrophies. *J Neurol.* 2014; 261(4):752-8.
4. Kuroiwa-Numasawa Y, Okada Y, Shibata S, Kishi N, Akamatsu W, Shoji M, Nakanishi A, Oyama M, Osaka H, Inoue K, Takahashi K, Yamanaka S, Kosaki K, Takahashi T, Okano H. Involvement of ER stress in dysmyelination of Pelizaeus-Merzbacher disease with PLP1 missense mutations shown by iPSC-derived oligodendrocytes. *StemCellReports* 2014;2:1-14.
5. Yamamoto T, Shimojima K, Umemura A, Uematsu M, Nakayama T, Inoue K. *SLC16A2* mutations in two Japanese patients with Allan-Herndon-Dudley syndrome. *HumGenVar* 2014;1:14010.
6. 井上 健 それ以外の先天性大脳白質形成不全症 編集 水澤英洋 新領域別症候群シリーズ No.28「神経症候学(第2版)III」日本臨牀社 p876-883. 2014
7. 井上 健 髄鞘低形成 (Pelizaeus-Merzbacher病) 編

集 水澤英洋 新領域別症候群
シリーズ No.28 「神経症候学 (第
2 版) IV」 日本臨牀社
p264-269. 2014

B. 学会発表

6. 井上 健、後藤玲央、Helman G, Mora S, Maski K, Soul JS, Bloom M, Evans SH, 後藤雄一, Caldovic L, Hobson GM, Vanderver A. Pelizaeus-Merzbacher-like病 : GJC2遺伝子の新規プロモーター変異とその分子病態 第56回日本小児神経学会総会、2014年5月29-31日浜松 (アクトシティ浜松)
7. Inoue K, Numata Y, Morimura T, Nakamura S, Goto Y. *PLP1* missense mutations impair subcellular organelle dynamics that impact clinical severity of Pelizaeus-Merzbacher disease. 2014.7.19-24. 20th Biennial Meeting of the International Society for Developmental Neuroscience. Hilton Montreal Bonaventure, Montreal, Canada
8. 白川 由佳、泉 仁美、中村 祥子、井上 健、後藤 雄一、稲垣 真澄 bronx waltzerマウス変異遺伝子 *Srrm4* の脳内発現と GABAergic interneuronへの影響 第37回神経科学学会大会、2014年9月11-13日横浜 (パシフィコ横浜)
9. Inoue K, Ito Y, Inoue N, Inoue YU, Nakamura S, Matsuda Y, Inagaki M, Ohkubo T, Asami J, Terakawa YW, Kohsaka S, Goto Y, Akazawa C, Inoue T. Additive toxicity of *SOX10* mutation underlies a complex neurological phenotype of PCWH 2014.10.18-22. The 64th American Society of Human Genetics Annual Meeting. San Diego Convention Center, San Diego, USA
10. 井上 健、マンガリイ・プリアンティ、沼田有里佳、中村祥子、守村敏史、佐谷秀行、後藤雄一 *PLP1*点変異の新規分子病態を標的としたドラッグ・リポジショニングによるPelizaeus-Merzbacher病の治療法開発 第59回日本人類遺伝学会、2014年11月19-22日東京 (タワーホール船堀)

7. 知的財産権の出願・登録状況
なし

臨床治験に向けた患者データベースの確立と患者家族との情報共有
（先天性大脳白質形成不全症の脳画像研究）

業務分担者：高梨潤一 東京女子医科大学八千代医療センター小児科
研究協力者：多田弘子 千葉県済生会習志野病院小児科

研究要旨

大脳白質形成不全症 (hypomyelination) は中枢神経系髄鞘の形成不全を本態とする一群である。MRI が診断に重要であり、T2 強調画像での白質のびまん性高信号を特徴とする。我々は MRI にて hypomyelination に加え小脳・脳梁低形成を伴う一群を hypomyelination with cerebellar atrophy and hypoplastic corpus callosum (HCAHC) として報告した。HCAHC 本邦患者のエクソーム解析から *POLR3A/3B* 遺伝子 (HLD7/8)、*TUBB4A* 遺伝子 (HLD6) が原因遺伝子であることを見出した。MRI 所見の類似した HDL7/8、HDL6 患者に MR spectroscopy を施行し、その所見から両者の鑑別が可能であるか検討した。対象は HDL8 2例、HDL6 1例である。MRI と同時に proton MR spectroscopy (MRS) を施行し、LCModel を用いて代謝物質の定量解析を行った。HDL8 症例では、N-acetylaspartate (NAA), Creatine (Cr), Choline (Cho) は正常パターンを呈した。一方 HDL6 症例では、NAA の低下、Cho の上昇を認めた。HDL8 は hypomyelination パターン、HDL6 は demyelination パターンを呈し、MRI で鑑別困難な両疾患の診断に MRS が有効であると考えられた。HDL6 には hypomyelination のみでなく demyelination が関与していることが示唆された。

A. 研究目的

先天性大脳白質形成不全症の診断には大脳白質の MRI 所見、すなわち白質の広範、軽度の T2 高信号が肝要である。我々は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) (Brain Dev 2009) を提唱し、*POLR3A/3B* が疾患遺伝子(HLD7/8)であることを明らかにした(AJHG 2011)。さらに *POLR3A/3B* 変異のない症例の検討から *TUBB4A* 遺伝子(HLD6)を見出した(Neurology 2014)。MRI 所見の類似した HDL7/8、HDL6 患者に MR

spectroscopy を施行し両者の鑑別が可能であるか、病態は hypomyelination として良いか検討した。

B. 研究方法

対象は HDL8 (*POLR3B* mutation, c.1857-2A>C, c.2303G>A) 2例(姉弟例、20歳台男性、30歳台女性)、HDL6 (*TUBB4A* mutation, c.1228G.A) 1例(20歳台男性)である。MRI と同時に proton MR spectroscopy (MRS) を施行し、LCModel を用いて代謝物質の定量解析を行った。

C. 研究結果

HDL8 の 2 症例では、N-acetylaspartate (NAA), Creatine (Cr), Choline (Cho) は正常パターン (図 1) を呈した。一方 HDL6 症例では、NAA の低下、Cho の上昇 (図 2) を認めた。

図 1. HDL8 (*POLR3B* 変異)

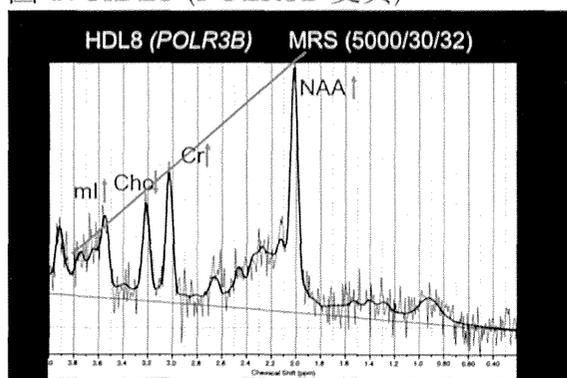
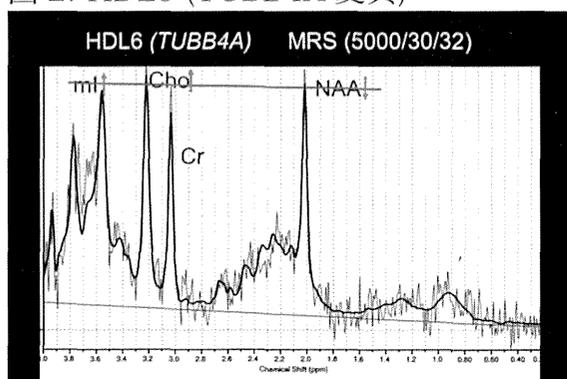


図 2. HDL6 (*TUBB4A* 変異)



D. 考察

HDL8 は hypomyelination パターン、HDL6 は demyelination パターンを呈し、MRI で鑑別困難な両疾患の診断に MRS が有効であると考えられた。HDL6 には hypomyelination のみでなく demyelination が関与していることが示唆された。

E. 結論

MRI に MRS を加えることにより大脳白質形成不全症の診断、病態解明に益する。

F. 健康危険情報 なし。

G. 研究発表

論文発表

1. Takanashi J. Neurochemistry in hypomyelination on MR spectroscopy. *Magn Reson Med Sci* in press.
2. Takanashi J, Osaka H, Saitsu H, Sasaki M, Mori H, Shibayama H, Tanaka M, Nomura Y, Terao Y, Barkovich AJ. Different patterns of hypomyelination and cerebellar abnormality between *POLR3A* and *POLR3B* mutations. *Brain Dev* 2014; 36: 259-263.
3. Takanashi J, Nitta N, Iwasaki N, saito S, Tanaka R, Aoki I. Neurochemistry in Shiverer mouse depicted on MR spectroscopy. *J Magn Reson Imaging* 2014; 39: 1550-1557.
4. Tada H, Takanashi J. MR spectroscopy in 18q- syndrome suggesting other than hypomyelination. *Brain Dev* 2014; 36: 57-60.
5. Miyatake S, Tada H, Moriya S, Takanashi J, Hirano Y, Hayashi M, Oya Y, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Matsumoto N, Saitsu H. Atypical giant axonal neuropathy arising from a homozygous mutation by uniparental isodisomy. *Clin Genet* in press.
6. Miyatake S, Osaka H, Shiina M, Sasaki M, Takanashi J, Haginoya K, Wada T, Morimoto M, Ando N, Ikuta Y, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N,

- Ogata K, Matsumoto N, Saitsu H. Expanding the phenotypic spectrum of *TUBB4A*-associated hypomyelinating leukoencephalopathies. *Neurology* 2014; 82: 2230-2237.
7. 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* 2014; 261:752-758.
- 学会発表（講演のみ）
1. 高梨潤一：小児神経疾患の画像診断 up to date 第46回新潟小児神経研究会 2014.3.8
 2. 高梨潤一：Clinical keys for the diagnosis of pediatrics leukodystrophy 第73回日本医学放射線学会 2014.4.10-13
 3. 高梨潤一：小児神経疾患における proton MR spectroscopy の臨床応用 第42回日本磁気共鳴医学会総会 2014.9.18-20
 4. 高梨潤一：臨床からせまる白質変性症 第55回神経放射線カンファレンス 2014.10.6.
 5. 高梨潤一：先天性大脳白質形成不全症の画像診断 第7回先天性大脳白質形成不全症市民公開セミナー 2014.11.3
 6. 高梨潤一：小児の白質病変 第7回 Neuro-Imaging Refresher Club 2014.11.23
- H. 知的所有権の取得状況 なし。

厚生労働省科学研究委託費（難治性疾患実用化研究事業）
委託業務成果報告（業務項目）

臨床治験に向けた患者データベースの確立と患者家族との情報共有
（患者家族を対象とした第6回および第7回市民公開セミナーの実施）

担当責任者 井上 健¹

業務分担者 出口貴美子²、小坂 仁³、黒澤健司⁴、高梨潤一⁵

1 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

2 出口小児科医院、慶應義塾大学 解剖学

3 自治医科大学 小児科

4 神奈川県立こども医療センター 遺伝科

5 東京女子医科大学八千代医療センター小児科

研究要旨

先天性大脳白質形成不全症市民公開セミナーは、平成21年7月に第1回会合を神奈川県立こども医療センターで開催して以来、本年まで毎年1回、継続して開催されてきた。平成26年には初の関西地区での開催を含め、第5回および第6回のセミナーを開催した。日程は、東京地区は例年通り7月の「海の日」の週末、関西地区では11月「文化の日」に開催した。東京地区でのセミナーは「最先端研究の現状」というテーマで、本疾患を巡る研究の最先端にフォーカスを当てた。今年も、例年同様に多数の参加者に恵まれ、26家族74名、ボランティアやスタッフを含め総勢101名の参加者数であった。班員の講演以外に、特別講演として慶應義塾大学小児科の沼澤佑子氏にPMDの疾患iPSに関する講演を依頼した。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数多く参加して頂き、地に根付いた活動になっている。また患者家族会の総会も同日実施され、患者家族会の結束が固くなって来ていることが確認された。一方、関西地区のセミナーは「疾患の理解を目指す」をテーマに開催した。研究班スタッフが少ない中、現地家族会のメンバーの協力により63名参加の盛会となった。このセミナーは、疾患に関する情報共有の場、専門家と直接相談が出来る場としての役割のみならず、疾患が稀少であるために、普段顔をあわせて話をする事が出来ない家族同士のコミュニケーションを育てる有意義な機会となっている。来年度以降も、継続してこのセミナーを開催する予定である。

1. 研究目的

先天性大脳白質形成不全症は、非常に希少な遺伝性の難治性疾患であり、患者の家族のみならず、主治医も疾患に関する詳細な情報を持ち合わせてい

ないことが多く、患者家族は診療現場で不安を抱くことが少なくない。また、多くの患者家族が、相談や疾患に関する話題を共有したいと思っても、稀少疾患であるため、他の家族との交流を

持つことが困難で、地域に孤立してしまう。また、疾患に関する知識も一般的には入手することが困難であることから、患者の疾患の原因や治療法、ケアの方法や予後、遺伝カウンセリングなどについて知るための機会がなく、不安の多い生活を送らざるを得ないのが実情である。

そこで、我々は平成21年度に前身となる研究班を立ち上げるにあたり、孤立している家族のコミュニティー形成の場として、またこの疾患の医療の現状や研究の進歩の状況について知ることが出来る場として、患者家族やケアスタッフを対象とした市民公開セミナーを開催することを計画した。そして平成21年度に第1回市民公開セミナーを神奈川県立こども医療センターにおいて開催した。この会は、予想を大きく上回る30家族70人に及ぶ参加者があり、会議室が満員になる盛会であった。この際に、継続してこの会の開催を希望する声が大きかったため、それ以降も、毎年市民公開セミナーを開催しており、今年度は第6年目の開催を迎え、初めての関西地区でのセミナーを含め、年2回の開催となった。

今回も、前年度同様に日程調整と会場の選定段階から患者家族会との連携を密にとり、家族会のメンバーが積極的にセミナーの運営に関与する形で準備を行った。また外部からの招待講演者の選定に関しても、家族会との連携をとりつつ実施することにより、家族の希望を活かした講演者の選定を行うことが出来た。こういった動きは、研究班と家族会の連携を維持・強化していくために、非常に重要な機会となっている。今年も多く参加者に恵まれ、東京地区でのセミナーは26家族が参加し、また、たくさんのボランティアの方にお手伝い頂き、総勢101名の

参加者により円滑に会を運営することが出来た。また大阪地区でも、初めての開催ながら、家族会のメンバーが会場選定から当日の受付などの運営も含めて、積極的にセミナー運営に参加して頂き、12家族と医療教育福祉関係者を含め、総勢63名の盛会となった。

2. 研究方法

(1) 第6回セミナー（東京）

【実施日】平成26年7月19日（土）

【会場】今回のセミナー会場は、2年前に第4回の市民公開セミナーを実施した東京都江東区のお台場エリアにある産業技術総合研究所の会議室を利用した。利用実績があることから、主催者も参加者も会場に関する要領が分かっていた点は、よかった。会議室が大きく、バギーでも余裕を持って配置できること、部屋の後ろに広くスペースを取れることなど、会議室のハード面では非常に使いやすい会場であった。また施設に隣接して、科学未来館が立地しており、セミナー中の託児に利用することが出来る点も非常に有効であった。

(2) 第7回セミナー（大阪）

【実施日】平成26年11月3日（祝）

【会場】今回のセミナー会場は、開催在住の親の会のメンバーにより選定された。大阪府立の障害者福祉施設である稲スポーツセンターは、障害者のスポーツ活動の場を提供し、社会参加を推進することを目的とした府立の施設であり、本セミナーの開催には適した施設である。当然ながら障害者への配慮の行き届いた施設であり、本セミナーの開催に当たっても好意的に受け入れてくれた。会議室と多目的室を合わせたスペースをセミナー会場としたが、当初の予想を遥かに上回る参加者数であったため、一部の患児と同伴の

片親が室内で過ごすことが出来なかったのは残念であった。一方、会場2階が体育館になっており、健常同胞のこども達は、セミナー中に退屈すること無く、思う存分遊ぶことが出来た。

3. 研究結果

(1) 第6回セミナー（東京）

【参加者】セミナーに関する周知は、例年通り、親の会のネットワークと小児神経学会での発表やチラシ配布などにより行った。また新規患者の遺伝子解析の依頼時に、主治医を通じて本セミナーに関する情報を提供した。さらに研究班のウェブサイトにも案内情報をアップした。その結果、本年度は例年とほぼ同じ26家族、74名の参加を得た。このうち9家族が今回初めての参加であった。他に2名の医療従事者が参加した。本セミナーの特徴として、毎年、ボランティアスタッフとともに充実した託児サービスを提供していることもあり、本年も患児20名を含む多くのこども達が参加した。班員4名に加え、神奈川県立こども医療センターから1名、自治医科大学から1名、国立精神・神経医療研究センターから6名、お茶の水女子大から1名、有志のボランティアスタッフとして津田塾大学の学生6名、聖徳大学の学生3名、島田療育園の看護師3名が参加した。講演者の沼澤氏、西田氏を含め、27名のスタッフが参加し、合計で101名がこのセミナーのために集まった。参加した患者さんご家族は、関東近県在住者が中心であるが、宮城県や愛媛県など遠方の県から参加された方々もいた。

【運営スタッフ】本年度のセミナーは、厚生労働科学研究委託費（難治性疾患等実用化研究費）による研究班の活動

の一部として実施された。研究班の班員は、研究代表者を含む4名が参加した。他に第1回セミナーから参加している神奈川県立こども医療センターの遺伝カウンセラーを筆頭に、8名が研究班員所属の施設より運営スタッフとして参加した。また、例年実施している託児サービスへのボランティアスタッフとして今回は昨年から倍増の12名が参加した。今回は隣接する科学未来館にこどもたちを連れて行くため、昨年以上の人数の確保が必要であったので、非常に好都合であった。また、今年も親の会がセミナーに向けて複数回の打ち合わせを持ち、セミナーの周知や参加者の取りまとめ、会場となる産総研へ出向いての下見、さらに懇親会の計画と運営に至るまで参画し、実質的な運営のかなりの部分を担うことになった。今後も親の会の主体的な活動が活発化していくこと期待され、研究班と良い連携をしつつ、互いの情報共有をすすめて、患者のQOLを良くしていくための共通課題を見出し、それらに取り組む良好な関係を築いて行けることが期待される。

【講演】今回は計4題の講演を企画した。まず、研究分担者で自治医科大学小児科教授の小坂仁医師が、「先天性大脳白質形成不全症ってどんな病気？」という演題で講演を行った。小坂医師はこの講演の中で、まず先天性大脳白質形成不全症という疾患についての概要を分かりやすく説明し、次に先天性大脳白質形成不全症の代表疾患 Pelizaeus-Merzbacher 病(PMD)における治療法開発研究の成果について、内外の報告に加え、自らの研究の知見を含めて噛み砕いて講演を行った。次に、研究代表者の国立精神・神経医療研究センター神経研究所の井上健医

師は、「先天性大脳白質形成不全症の治療研究の現状」と題し、本年度で6年目を迎える研究班の研究活動の成果について分かりやすく解説し、最後に今後の研究の方向性の中での親の会の位置づけなどについても話した。次に産総研ヒューマンデジタル工学研究センターの西田佳史博士が「生活の不具合データを製品・環境改善に活かす」という演題で講演を行った。西田博士は人間工学的な立場から、事故に関する臨床データを予防に活かすための先進的な取り組みを行っており、今回は重症心身障害児の生活の中からヒヤリハット事故データを収集し、これを活かした製品化への橋渡しのための研究について紹介した。最後に慶應義塾大学小児科の沼澤佑子医師が「患者細胞から樹立したiPS細胞を用いた研究の最先端」と題した講演を行った。沼澤医師は、最近iPS細胞を用いて先天性大脳白質形成不全症の代表的疾患であるPMDの病態を明らかにし、これを論文発表したもので、その成果について、分かりやすく解説した。講演後には、講演内容に関わらず聞きたいことを聞ける質問コーナーを設けた。日頃の医療や世話の中で生じる素朴な疑問についての質問があり、其々講演者が答える形で対応した。

【体育館等での託児】

本セミナーの大きな特徴は、病児を含めた託児サービスの実施である。遠方から参加するためには、病児を含めた子どもたちの参加が容易であることが重要である。また、折角セミナーに参加しても、病児のケアで集中して勉強ができないのでは困る。そこで班員の出口医師がリーダーシップをとり、ボランティアのスタッフとともに、セミナー中に健常児も病児も預かり、皆で

楽しくすごす企画を行っている。今回は、産総研に隣接する科学未来館に11名のこどもたちを連れて出かけた。うち患児は6名、健常児が5名であった。科学未来館の入場券は、出口医師からの依頼により、元宇宙飛行士山崎直子氏の好意によって無料で入手することが出来た。患児の対応は、医療専門職である看護師や医師のスタッフが対応することにより、託児に任せる家族も安心してこどもを任せることが出来るようにした。また、健常児はボランティア参加の女子大生が対応し、楽しい一時を過ごすことが出来た。託児にあたっては、アレルギーの有無や緊急時の連絡先などを記載してもらい、安全かつ安心して任せられるように、万全の配慮を行った。この充実した託児サービスの存在が、家族全員でセミナーに参加出来るための重要な要因となっている。またボランティアの学生にとっても非常に貴重な学びの場となったと好評を得た。

【親の会総会・懇親会】講演終了後に、恒例となっている親の会に総会を実施した。この市民公開講座への参加者を基盤とする親の会は、昨年度の第5回セミナー時の総会にて正式に発足した。今回は親の会の今後の活動についての協議があり、その中で関西地区でのセミナー開催を研究班と協議して検討することが決められた。メンバー間のネットワークも広がっており、確実に組織としての基盤が固まって来ていることが確認された。また、親の会として、稀少性難治性疾患の克服のために、医療・研究者と患者家族という両輪での取り組みへの参画を総意として確認したことは、今後研究班への大きな力になると思われる。

総会の後、市民公開セミナーは一旦

終了し、会場の片付けを行った後に、同フロアの談話ホールにて、親の会主催の懇親会を実施した。前回のセミナーから開始されたこの企画は、参加者の大きな目的の1つが、他の家族との交流であったことから交流を深めるための場を持つということから始められ、好評であったため、今回はケータリングをとっての開催となった。14家族が参加し、班員やスタッフも一緒に参加して、楽しいひとときを過ごした。懇親会では、セミナー参加者からの感想や希望などを聞くことが出来た。研究班と親の会の有機的なネットワークをさらに深めて行くことが出来た点は、研究班としても非常に大きな成果であった。

(2) 第7回セミナー（大阪）

平成21年から本疾患の研究班の主催で毎年実施している先天性大脳白質形成不全症市民公開セミナーは、これまで東京や神奈川県など関東圏で開催して来た。これは、研究代表者を始め、多くの班員が関東圏の施設に所属しているということ、患者数が関東圏に多いことなど実務的な理由によるものであった。しかし、毎回アンケートなどの記載から関西圏での開催の希望が複数あること、親の会から大阪圏での希望が第6回の市民公開セミナーの準備段階であったことを考慮し、本年度ははじめて関西圏での追加開催を実施することにした。同地域に地の利が無いこと、ボランティアによる託児の併設が困難なことなどを親の会と話し合った上で、講演を行う班員のスケジュールを調整した上で11月の開催にこぎ着けることができた。また会場の選定から当日の運営に至るまで、関西圏在住の親の会のメンバーの方々に関わって頂いた。結果として、12家族50名

以上の参加者があり、関西圏でも市民公開セミナーの開催のニーズが大きいことが明らかになった。

4. 考察

毎回25家族以上が集まり、スタッフを含め総勢100名の参加者が集う本セミナーは、患者家族にとっても研究班にとっても、恒例の重要なイベントになっている。この会の準備のために、親の会のスタッフ同士で、あるいは親の会代表と研究班代表との間で、複数回の打ち合わせがもたれており、このセミナーの開催を通して、互いの連携が深まっていることが実感される。参加者は、セミナーを通じて、疾患への理解が深まり、患児の日常生活の中での問題解決に寄与していると考えられる。また、研究班が目指している患者データベースの作成や、臨床治験の実施においては、親の会と患者家族の協力無しには、その推進は困難となる。本セミナーは、参加者にとっても主催者にとっても、多面的な意義を持つイベントである。

5. 結語

先天性大脳白質形成不全症の患者家族を対象とした市民公開セミナーを実施し、疾患に関する医療や研究の進歩についての情報を提供するとともに、患者家族同士、患者と医療・研究者との交流を深めることが出来た。

6. 研究発表

A. 論文発表

1. 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

B. 学会発表
該当無し

7. 健康危険情報
特記事項無し

8. 知的財産権の出願・登録状況
なし

厚生労働省科学研究委託費（難治性疾患実用化研究事業）
委託業務成果報告（業務項目）

臨床治験に向けた患者データベースの確立と患者家族との情報共有
（先天性大脳白質形成不全症の遺伝子診断）

業務分担者：黒澤 健司 地方独立行政法人神奈川県立病院機構 構神奈川県立こども医療センター遺伝科

研究要旨

Pelizaeus-Merzbacher 病 (PMD) は、X 連鎖劣性遺伝形式を呈する先天性大脳白質形成不全症の代表的疾患の一つである。PMD を含め先天性大脳白質形成不全症の多くは遺伝病で、診断の確定は遺伝学的検査による。遺伝的異質性が高い疾患の遺伝子診断は膨大な労力を要し、網羅的解析が今後の課題である。先天性大脳白質形成不全症の遺伝子診断の解析方法として、次世代シーケンスの導入を前提として、解析のシミュレーションを行った。4 症例について、メンデル遺伝病疾患パネルを用いて卓上型次世代シーケンサーで解析を行い、*PLP1* および *GJC2* について検討した。データベースの有用性や限界、次世代シーケンスの pitfall を確認した。しかし、それでもなおその有用性は極めて高く、早期の導入と症例ごとの解析後の検証が今後の課題と考えられた。

1. 研究目的

中枢神経ミエリン構成タンパクの一つであるプロテオリピドプロテインをコードする *PLP1* 遺伝子の異常は、先天性大脳白質形成不全症の代表である Pelizaeus-Merzbacher 病 (PMD) から 2 型痙性対麻痺 (SPG2) まで、幅広い臨床像をもたらす。

Pelizaeus-Merzbacher 病も含め先天性大脳白質形成不全症の多くは遺伝性疾患に分類され、診断の確定は遺伝学的検査による。理由は、先天性の大脳白質形成不全症は、遺伝的異質性が比較的高く、臨床症状のみで診断を特定することは難しいからである。遺伝子検査によって変異が検出されない場合、それが検査手法によるものか、診断そのものを疑うべきであるのか、臨床の現場でのジレンマである。それどころか、*PLP1* 変異だけでも、エクソン内あるいはスプライスサイトの点変異、

スプライス異常を惹起するイントロン内深くに存在する変異、マイクロアレイで検出可能なゲノム重複、染色体転座に由来する場合など、変異の種類は極めて多い。診断検査としてはそれぞれの事態に対応する遺伝学的検査方法を準備しておく必要がある。

上述のように、先天性大脳白質形成不全症の多くが遺伝性疾患であるために、診断が確定されないことは、再発の可能性評価や予後の推定において適切な情報の提供が難しくなる。発端者の診断が家系内の保因者の存在を示唆することもあり、先天性大脳白質形成不全症の遺伝カウンセリングでは発端者の診断の確定は不可欠である。

遺伝的異質性が高い疾患の遺伝子診断は膨大な労力を要する。このことは、精神遅滞や自閉症スペクトラムの病因解析で明らかになりつつある事実である。先天性大脳白質形成不全症も同様

であり、網羅的解析が今後の課題である。次世代シーケンサーの導入はこうした遺伝的異質性の高い疾患の診断に対してきわめて有効である。しかし、その導入に当たっては多くの考慮すべき内容がある。今回、次世代シーケンスを先天性大脳白質形成不全症に導入することを前提とした場合の解析に関連する問題をシミュレーションし検討した。

2. 研究方法

対象は、診断が未定の神経疾患を疑われる4症例で、必ずしも先天性大脳白質形成不全症が最も疑われる臨床像ではないが、疾患の性質上鑑別として含まれる症状を有する。解析方法として、臨床エクソームキット (TruSight One Sequence Panel, Illumina) を用いて卓上型次世代シーケンサー MiSeq (Illumina) で解析を進めた。得られたデータは、当施設でのオリジナルパイプラインを用いた。variant マッピング: BWA 0.7.5a、重複検証: Picard 1.98、variant calling と indel realignments: GATK 2.7.2.、機能推定: ANNOVAR を組み合わせた。データの可視化は、IGV (Integrative Genomics Viewer) を用いた。参照ゲノムデータベースは、Exome Variant Server(<http://evs.gs.washington.edu/EVS/>)、1000 Genomes Project, などをを用いた。また、HGMD (Human Gene Mutation Database: <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>) の最新版も参考とした。日本人データベースとして Human Genetic Variation Database (<http://www.genome.med.kyoto-u.ac.jp/SnpDB/>) を参照した。さらに日本人データの不足を補うため、施設内既存 Exome データ (in-house データ) も参照する系と

した。

解析にあたっては施設内倫理審査を経たのちに、対象症例に対して文書による同意のもとで解析を進めた。

3. 研究結果

先天性大脳白質形成不全症について、HGMD2014.4 で「Leukodystrophy」をキーワードに責任遺伝子を検索した。全部で31 遺伝子がピックアップされ、当研究班で解析対象としている11 疾患責任遺伝子と比較した。PLP1 や GJC2、SOX10 はヒットしたものの、SLC16A2 など複数の遺伝子が検索からもれ、限られた臨床キーワードで遺伝子を絞り込むことは極めて不完全で、困難なことが分かった。

次に、ESP6500 および HGVD など既存データベースから、疾患特異的(変異) アレルの有無や頻度を PLP1 と GJC2 について検討した。ESP6500 での PLP1 では probably damaging とされる variant が 10562 アレルに1 あるのみで、HGVD には認められず(集団の性比や遺伝子により分母のアレル数変動するので正確には評価困難であるが、X 染色体上の遺伝子なので約 1500 アレルと仮定)、疾患の重症度や一般的頻度と矛盾しない MAF 値であった。GJC2 については、HGVD では deleterious を疑われる variant が2 つ (各 MAF は 0.01) であった。この値は、実際の発症症例の疫学調査と比較する必要あり、2 つの変異が pathogenic と断定できないと思われた。

次世代シーケンスでは、その解析精度は read depths とターゲット領域のカバー率で表現されるが、実際にメンデル遺伝病パネルで十分な depths が得られているか否かを、IGV で可視化して確認した。4 症例とも PLP1、GJC2

いずれも平均値としての depth は 50-60 と極めて良好であることを確認した。検証として各領域ごとに depths 値を再プロットしたところ、PLP1 では exon 2 での depths が極めて薄く、一方の GJC2 でもほとんど解析が得られていない領域から数百リードに及ぶ領域まで大きな差が存在していた。

4. 考察

先天性大脳白質形成不全症の遺伝子診断の解析方法として、次世代シーケンスの導入を前提として、解析のシミュレーションを行った。既存データベースは、疾患の重症度や一般集団での頻度を比較的反映していることが推測されたが、variant の意義づけは推測プログラムによるものなので、症例ごとの十分な臨床評価が重要であることが分かった。今後、実際の患者集団解析とゲノムデータベースにより、より正確な疾患疫学調査が可能かもしれない。

次世代シーケンスのプラットフォームに由来する解析の pitfall を read depths を例に検証した。平均 depths は十分であったが、実際には領域ごとに極めて差が大きく、時に読み込みが欠落している可能性も示唆された。こうした浅い read 領域に疾患原因となる変異が存在する場合には variant call がなされない可能性が高い。次世代シーケンスの臨床導入で注意すべき点と考えられた。

5. 結論

先天性大脳白質形成不全症の遺伝

子診断の解析方法として、次世代シーケンスの導入を前提として、解析のシミュレーションを行った。データベースの有用性や限界、次世代シーケンスの pitfall を確認した。しかし、それでもなおその有用性は極めて高く、症例ごとの解析後の検証が今後の課題である。

6. 研究発表

1) 国内

口頭発表

大橋育子、西川智子、松浦公美、成戸卓也、黒田友紀子、黒澤健司. 次世代シーケンスの臨床応用に伴う

Incidental findings への対応—パイロットスタディ報告—遺伝科医の立場から 第 38 回日本遺伝カウンセリング学会 2014.27-29. 東大阪市

原著論文

Miyake F, Kuroda Y, Naruto T, Ohashi I, Takano K, Kurosawa K. West Syndrome in a Patient With Schinzel-Giedion Syndrome. J Child Neurol. 2014 Jul 14.. [Epub ahead of print]

その他の発表

黒澤健司 ゲノムデータベースの利用医学のあゆみ 2014;250:349-352.

2) 海外

なし

7. 知的所有権の出願・取得状況

なし。

厚生労働省科学研究委託費（難治性疾患実用化研究事業）
委託業務成果報告（業務項目）

臨床治験に向けた患者データベースの確立と患者家族との情報共有
（新規遺伝子変異の同定による遺伝子変異の情報の集積）

業務分担者：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：

先天性大脳白質形成不全症の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、特に遺伝学的な基盤からの患者データベース確立を推進することを目的とする。

研究方法：

今年度、原因不明の大脳白質形成不全症患者 7 例の臨床症状と画像所見の収集を行い、疾患関連遺伝子の解析を行った。全員男性で、年齢は 1 歳から 38 歳。運動発達の遅れや眼振などの神経症状、頭部 MRI 画像の所見の特徴などから何らかの先天性大脳白質形成不全が疑われた。このうち 2 例は甲状腺ホルモンである T3 が高値を示し、Allan-Herndon-Dudley 症候群が疑われた。他の 1 例は典型的 Pelizaeus-Merzbacher 病が疑われた。

結果と考察：

Allan-Herndon-Dudley 症候群が疑われた 2 例において、SLC16A2 を解析し、それぞれ新規ミスセンス変異を同定した。典型的 Pelizaeus-Merzbacher 病(PMD)が疑われた 5 歳男児は候補遺伝子である PLP1、GJC2、POLR3A、POLR3B、TUBB4A いずれにも変異が認められず、次世代シーケンサーによるエクソーム解析を開始した。本症例に関しては、典型的 PMD に極めて類似した新たな疾患の可能性がある。その他の症例についても順次解析中であるが、既知の疾患概念に合致しない遺伝性髄鞘形成不全症例が多く存在することが示唆される。類似疾患の鑑別診断法を確立し、周辺疾患を整理しつつ、治療対象とする疾患の概念と重症度判定を確立させる必要がある。

結論：

新規未診断例の解析により Allan-Herndon-Dudley 症候群 2 例の診断が確定したが、他の 5 例は未だに確定しておらず、遺伝性髄鞘形成不全症には多様性があり、未だに疾患概念が確立していない症例が存在することが示唆された。

A. 研究目的

遺伝性髄鞘形成不全症の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、特に遺伝学的な基盤からの患者データベース確立を推進することを目的とする。

国立精神・神経医療研究センター脳病態統合イメージングセンターの画像登録プラットフォームである新 IBIS を用いて患者データベースの確立を進める。特に診断未確定症例に対して、遺伝学的解析を進めることにより、遺

伝学的診断の確定を進める。

B. 研究方法

(1) 症例収集

未診断例における臨床症状と画像所見の収集を行った。

(2) 診断支援

未診断で原因不明の遺伝性髄鞘形成不全症患者の原因を明らかにするため、ゲノム解析を行った。

(3) 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) 新規未診断例の情報収集

今年度新たに7例の未診断遺伝性髄鞘形成不全症例の情報を収集した。全員男性で、年齢は1歳から38歳。運動発達の遅れや眼振などの神経症状、頭部MRI画像の所見の特徴などから何らかの遺伝性髄鞘形成不全症が疑われた。

このうち2例は甲状腺ホルモンであるT3が高値を示し、Allan-Herndon-Dudley症候群が疑われた。

1例は典型的Pelizaeus-Merzbacher病が疑われた。

他の4例は症状に多様性があり、臨床症状から診断が得られなかった。

(2) ゲノム解析

Allan-Herndon-Dudley症候群が疑われた2例の患者において、SLC16A2を解析したところ、2例とも新規ミスセンス変異が同定された。

典型的Pelizaeus-Merzbacher病が疑われた患者においては候補遺伝子であるPLP1、GJC2、POLR3A、POLR3B、TUBB4Aについて、サンガー法により解析を行ったがいずれにも変異が認められなかった。そのため、現在次世代シーケンサーによるエクソーム解析を行っている。

その他の症例についても順次解析中であるが今のところ既知の疾患関連遺伝子に変異は見つかっていない。

D. 考察

未診断遺伝性髄鞘形成不全症例7例の臨床情報や画像データを収集し、ゲノム解析による診断を行ったところ、2例において、SLC16A2の新規変異が認められ、Allan-Herndon-Dudley症候群であることが確定した。1例においては臨床症状から典型的Pelizaeus-Merzbacher病と考えられたが、既知の疾患関連遺伝子に変異は認められず、今のところ原因は明らかでない。本例に関しては典型的Pelizaeus-Merzbacher病に極めて類似した新たな疾患の可能性があり、次世代シーケンサーによる解析結果を注意深く精査する必要がある。

その他の症例についても順次解析中