

2015/0019A

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27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 28 (2016)年 3 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 山本俊至 3
II. 分担研究報告	
皮質下嚢胞をもつ大頭型白質脳症の本俸における実態 山本俊至・森本昌史・折居建治・土井宏・田中竜太・山下博史 17
白質消失病の本邦における実態 山本俊至・森本昌史・折居建治・土井宏・田中竜太・山下博史 27
卵巣機能障害を伴う新規白質ジストロフィーの本邦における実態 山本俊至・森本昌史・折居建治・土井宏・田中竜太・山下博史 37
その他の進行性大脳白質障害の本邦における実態 山本俊至・森本昌史・折居建治・土井宏・田中竜太・山下博史 45
III. 本研究で作成した 診断基準 57
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表 67
V. 研究成果の刊行物・別刷 79

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:

初年度に日本小児神経学会と日本神経学会に協力を依頼して行った全国調査の結果に基づいて二次調査を行い、詳細な情報を収集することにより各疾患の疾患概念を明確にし、診断基準案を策定した。また、未診断例についての情報を収集するとともに、患者の承諾が得られた例に関しては、ゲノム解析拠点と協力して原因遺伝子の探索も行った。研究班の活動はホームページで公開するとともに、得られた知見は可能な限り論文にまとめて公表した。

結果と考察:

全国調査で明らかになった8例の「白質消失病」症例と7例の「皮質下嚢胞をもつ大頭型白質脳症」例を確認した。これらの症例の二次調査により、より詳細な臨床情報を収集して論文としてまとめるとともに、疾患概要・診断基準としてまとめた。一方、全国一次調査では25例の未診断例が存在することが明らかになったが、これら未診断例のうち、9例について、ゲノム解析拠点と協力してゲノム解析を行うことができた。その結果、3例について、既知の疾患に合致する結果が得られ、2例は論文として報告した。残り1例は「卵巣機能障害を伴う新規白質ジストロフィー」であり、この症例の詳細な情報に基づいて診断基準を作成し報告した。

結論:

本研究班の全国実態調査によって把握できた症例の二次調査を通じて詳細な情報を収集し、疾患概要・診断基準をまとめた。一次調査で未診断であることが明らかになった症例のゲノム解析により、新たな疾患概念を確立することができた。

研究組織

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

A. 研究目的

近年の頭部画像診断法の進歩により、進行性の大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。進行性大脳白質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;「白質消失病」)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。研究代表者らは長年にわたり進行性大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、「白質消失病」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、研究班の分担研究者は日本小児神経学会と日本神経学会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

(<http://square.umin.ac.jp/myelin>)を立ち上げて患者収集の呼びかけを行う。そして患者の詳細な臨床経過やMRI画像を収集蓄積してきた。

平成27年度においては、初年度の実績を基に、疾患概要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、研究代表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。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

平成26年度において日本小児神経学会の協力を得て全国一次調査を行い、本邦における患者の実態調査を行った。一次調査は本症患者の有無の把握を目的として行った。平成27年度は、当該患者の臨床症状をさらに詳細に把握するため、患者のいる施設ないし主治医に対して二次調査を行った。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た。これらの情報に基づき、分担研究者が協力して疾患概要・診断基準を取りまとめた。

(2) 患者の自然歴の収集

二次調査で可能な限り詳細な患者情報を収集し、疾患の自然歴の理解に努める。これらの情報を基に疾患概要・診断基準を策定した。

(3) 画像データの集約

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ため可能な限り収集した。

(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、診断未確定症例の診断を支援し、診断率の向上を図る。

(5) 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。

(6) 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

平成26年度において行われた一次調査により、①「皮質下嚢胞をもつ大頭型白質脳症」は7例、②「白質消失病」は8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例であった。そこで「皮質下嚢胞をもつ大頭型白質脳症」と「白質消失病」の症例を対象に二次調査を行い、疾患概要と診断基準を策定した。

(2) 患者の自然歴の収集

診断が確定した症例に関しては、可能な限り詳細な臨床情報を収集し、疾患概要と診断基準策定に供した。

(3) 画像データの集約

画像データに関しては、診断のきっかけになる重要なデータであるため、診断確定・未確定に限らず可能な限り収集した。診断確定症例の所見は疾患概要・診断基準の策定に供した。

(4) 診断支援

平成26年度に行った全国一次調査で明らかになった25例の未診断例に関して、二次調査を行って鑑別診断の支援を行った。患者から同意が得られた症例に関しては、ゲノム解析拠点と協力して遺伝子診断を行った。

(5) 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のうち9例において、患者から同意が得られたため、ゲノム解析拠点での遺伝子解析が行われた。その結果、「L-2-水酸化グルタミン酸血症」と「非ケトン性高グリシン血症」および「卵巣機能障害を伴う新規白質ジストロフィー」であることが明らかになった。「L-2-水酸化グルタミン酸血症」と「非ケトン性高グリシン血症」については本邦における症例報告が稀であったため、論文報告した。「卵巣機能障害を伴う新規白質ジストロフィー」は近年海外で報告された新しい白質ジストロフィーであり、この症例の詳細な情報に基づいて疾患概要と診断基準を作成し報告した。

D. 考察

平成26年度に行った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、「皮質下嚢胞をもつ大頭型白質脳症」の7例、「白質消失病」の8例を確認した。これらの患者の詳細な臨床情報・画像データを収集し、疾患概要・診断基準を策定した(別紙参照)。また、内容を広く公開するため、英語論文にまとめ国際医学雑誌で公表した(Shimada S, et al. MLC1 mutations in Japanese patients with megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts. Hum Genome Variation 1: 14019, 2014./ Shimada S, et al. Mutations in the genes encoding eukaryotic translation initiation factor 2B in Japanese patients with vanishing white matter disease. Brain Dev 37: 960-6, 2015.)。

平成26年度に行われた一次調査では、25例の未診断例の存在が明らかになったが、患者の詳細な臨床経過や画像所見だけでは診断が得られなかったため、このうち解析の同意が得られた9例について、ゲノム解析拠点におけるゲノム解析が行われた。その結果、3例について「L-2-水酸化グルタミン酸血症」と「非ケトン性高グリシン血症」および「卵巣機能障害を伴う新規白質ジストロフィー」であることが明らかになった。「L-2-水酸化グルタミン酸血症」と「非ケトン性高グリシン血症」に関しては、以前から知られている疾患であったが、いづれも稀な疾患であるため、国際医学雑誌に症例報告をすることにより、情報公開した(Tsurusaki Y, et al. Novel compound heterozygous mutations in LIAS cause glycine encephalopathy. J Hum Genet 60: 631-5, 2015./ Yamamoto T, et al. White matter abnormalities in an adult patient with

L-2-hydroxyglutaric aciduria. Brain Dev 38: 142-4, 2016.)。

もう1例新たに明らかになった「卵巣機能障害を伴う新規白質ジストロフィー」は近年海外で報告された新しい白質ジストロフィーである。本研究においては、さらにもう1例、「卵巣機能障害を伴う新規白質ジストロフィー」が強く疑われる症例の存在が明らかになったが、ゲノム解析の同意が得られなかった。複数例の同一疾患の存在は、この疾患が比較的多く存在する可能性を示唆するものと考えられた。そのため、今回明らかになった症例の詳細な情報に基づいて疾患概要と診断基準を作成し報告した。現在症例報告を投稿中である。

なお、ゲノム解析拠点において解析を行った9例中6例は未だに診断が得られていない。このことは、進行性白質障害には多様性があり、未だに未分類なものが存在するということを示唆するものである。今後未診断例についてさらに患者を集積し、新たな疾患概念を確立させる必要があると考える。

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。この結果を元に疾患概要・診断基準を策定した。さらに、これまで知られていなかった新たな進行性大脳白質障害を明らかにし、疾患概要・診断基準を策定した。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Okamoto N, Toribe Y, Shimojima K, Yamamoto T. 2016.

Tatton-Brown-Rahman syndrome due to 2p23 microdeletion. Am J Med Genet A [in press].

2. Igarashi A, Okumura A, Shimojima K, Abe S, Ikeno M, Shimizu T, Yamamoto T. Focal seizures and epileptic spasms in a child with Down syndrome from a family with a *PRRT2* mutation. Brain Dev [in press]
3. Itakura A, Saito Y, Nishimura Y, Okazaki T, Ohno K, Sejima H, Yamamoto T, Maegaki Y. Successful treatment of migrating partial seizures in Wolf-Hirschhorn syndrome with bromide. Brain Dev [in press]
4. Sumida K, Inoue K, Takanashi J-I, Sasaki M, Watanabe K, Suzuki M, Kurahashi H, Omata T, Tanaka M, Yokochi K, Iio J, Iyoda K, Kurokawa T, Matsuo M, Sato T, Iwaki A, Osaka H, Kurosawa K, Yamamoto T, Matsumoto N, Maikusa N, Mastuda H, Sato N. The magnetic resonance imaging spectrum of Pelizaeus-Merzbacher disease: A multicenter study of 19 patients. Brain Dev [in press]
5. Yamamoto T, Igarashi N, Shimojima K, Sangu N, Sakamoto Y, Shimoji K, Nijjima S. Use of targeted next-generation sequencing for molecular diagnosis of craniosynostosis: identification of a novel de novo mutation of *EFNB1*. Congenit Anom (Kyoto) [in press]
6. Yamamoto T. Characteristics of epileptic encephalopathy related to

- CDLK5 mutations. J Pediatr Epilepsy [in press].
7. Oka M, Shimojima K, Yamamoto T, Hanaoka Y, Sato S, Yasuhara T, Yoshinaga H, Kobayashi K. A novel HYLS1 homozygous mutation in living siblings with Joubert syndrome. Clin Genet [in press].
 8. Watanabe S, Shimizu K, Ohashi H, Kosaki R, Okamoto N, Shimojima K, Yamamoto T, Chinen Y, Mizuno S, Dowa Y, Shiomi N, Toda Y, Tashiro K, Shichijo K, Minatozaki K, Aso S, Minagawa K, Hiraki Y, Shimokawa O, Matsumoto T, Fukuda M, Moriuchi H, Yoshiura KI, Kondoh T. Detailed analysis of 26 cases of 1q partial duplication/triplication syndrome. Am J Med Genet A [in press].
 9. Shimojima K, Okamoto N, Yamamoto T. A novel *TUBB3* mutation in a sporadic patient with asymmetric cortical dysplasia. Am J Med Genet A [in press].
 10. Yamamoto T, Shimojima K, Yano T, Ueda Y, Takayama R, Ikeda H, Imai K. Loss-of-function mutations of *STXBP1* in patients with epileptic encephalopathy. Brain Dev 38: 280-4, 2016.
 11. Ishikawa N, Kobayashi Y, Fujii Y, Yamamoto T, Kobayashi M. Late-onset epileptic spasms in a patient with 22q13.3 deletion syndrome. Brain Dev 38: 109-12, 2016.
 12. Yamamoto T, Yoshioka S, Tsurusaki Y, Shino S, Shimojima K, Shigematsu Y, Takeuchi Y, Matsumoto N. White matter abnormalities in an adult patient with L-2-hydroxyglutaric aciduria. Brain Dev 38: 142-4, 2016.
 13. Sangu N, Shimojima K, Okumura A, Ando T, Yamamoto T. Characteristics of patients with benign partial epilepsy in infancy without *PRRT2* mutations. Epilepsy Res 118: 10-13, 2015.
 14. Shimojima K, Okumura A, Yamamoto T. A de novo microdeletion involving *PAFAH1B (LISI)* related to lissencephaly phenotype. Data in Brief 118: 488-91, 2015.
 15. Yamamoto T, Shimojima K, Shibata T, Akiyama M, Oka M, Akiyama T, Yoshinaga H, Kobayashi K. Novel *PLA2G6* mutations associated with an exonic deletion due to non-allelic homologous recombination in a patient with infantile neuroaxonal dystrophy. Human Genome Variation 2: 15048, 2015.
 16. Shimojima K, Okumura A, Hayashi M, Kondo T, Inoue H, Yamamoto T. *CHCHD2* is down-regulated in neuronal cells differentiated from iPS cells derived from patients with lissencephaly. Genomics 106: 196-203, 2015.
 17. Yamamoto T, Shimada S, Shimojima K, Sangu N, Ninomiya S, Kubota M. Leukoencephalopathy associated with 11q24 deletion involving the gene encoding hepatic and glial cell adhesion molecule in two patients. Eur J Med Genet 58: 492-6, 2015.

18. Yamamoto T, Takanashi J, Kurosawa K, Deguchi K, Osaka H, Inoue K. Comment on "Delayed myelination is not a constant feature of Allan-Herndon-Dudley syndrome: Report of a new case and review of the literature" by Azzolini S et al. *Brain & Development* 2014;36:716-720. *Brain Dev* 37: 988-9, 2015.
19. Kawahara T, Watanabe H, Omae R, Yamamoto T, Inazu T. A novel *PHEX* mutation in Japanese patients with X-linked hypophosphatemic rickets. *Case Rep Genet* 2015: 301264, 2015.
20. Nishigaki S, Hamazaki T, Saito M, Yamamoto T, Seto T, Shintaku H. Periventricular heterotopia and white matter abnormalities in a girl with mosaic ring chromosome 6. *Mol Cytogenet* 8: 54, 2015.
21. Yamamoto T, Shimojima K, Kimura N, Mogami Y, Usui D, Takayama R, Ikeda H, Imai K. Recurrent occurrences of *CDKL5* mutations in patients with epileptic encephalopathy. *Human Genome Variation* 2: 15042, 2015.
22. 22. Shimojima K, Okamoto N, Yamamoto T. Characteristics of 2p15-p16.1 microdeletion syndrome; review and description of two additional patients. *Congenit Anom (Kyoto)*. 55: 125-32, 2015.
23. Tsurusaki Y, Tanaka R, Shimada S, Shimojima K, Nakashima M, Saitsu H, Miyake N, Yamamoto T, Matsumoto N. Novel compound heterozygous mutations in *LIAS* cause glycine encephalopathy. *J Hum Genet* 60: 631-5, 2015.
24. Shimada S, Shimojima K, Sangu N, Hoshino A, Hachiya Y, Ohto T, Hashi Y, Nishida K, Mitani M, Kinjo S, Tsurusaki Y, Matsumoto N, Morimoto M, Yamamoto T. Mutations in the genes encoding eukaryotic translation initiation factor 2B in Japanese patients with vanishing white matter disease. *Brain Dev* 37: 960-6, 2015.
25. Yamamoto T. [Editorial] Epilepsy in numerical chromosomal abnormalities. *J Pediatr Epilepsy* 4: 2-3, 2015.
26. Yamamoto T, Shimada S, Shimojima K, Ikeda H, Oguni K. Epilepsy in 1p36 deletion syndrome is not associated with deletion size. *J Pediatr Epilepsy* 4: 4-7, 2015.
27. Okumura A, Yamamoto T, Kurahashi H, Takasu M. Epilepsies in children with 2q24.3 deletion/duplication. *J Pediatr Epilepsy* 4: 8-16, 2015.
28. Akiyama T, Yamamoto T. Epilepsy and other symptoms associated with chromosome 9q34.11 microdeletion. *J Pediatr Epilepsy* 4: 23-9, 2015.
29. 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 *GDII*. *J Pediatr Epilepsy* 4: 30-4, 2015.
30. Tsurusawa R, Ihara Y, Ogawa A,

- Yamamoto T. 16p11.2 microdeletion/microduplication syndrome and benign infantile epilepsy. *J Pediatr Epilepsy* 4: 35-40, 2015.
31. Okumura A, Ishii A, Shimojima K, Kurahashi H, Yoshitomi S, Imai K, Imamura M, Seki Y, Shimizu T, Hirose S, Yamamoto T. Phenotypes of children with 20q13.3 microdeletion affecting *KCNQ2* and *CHRNA4*. *Epileptic Disord* 17: 165-71, 2015.
 32. Yamamoto T., Shimojima K. A novel *MED12* mutation associated with non-specific X-linked intellectual disability. *Human Genome Variation* 2: 15018, 2015.
 33. Mimaki M, Shiihara T, Watanabe M, Hirakata K, Sakazume S, Ishiguro A, Shimojima K, Yamamoto T., Oka A, Mizuguchi M. Holoprosencephaly with cerebellar vermis hypoplasia in 13q deletion syndrome: Critical region for cerebellar dysgenesis within 13q32.2q34. *Brain Dev* 37: 714-8, 2015.
 34. Yoshitomi S, Takahashi Y, Ishizuka M, Yamaguchi T, Watanabe A, Nasu H, Ueda Y, Ohtani H, Ikeda H, Imai K, Shigematsu H, Inoue Y, Tanahashi Y, Aiba K, Ohta H, Shimada S, Yamamoto T. Three patients manifesting early infantile epileptic spasms associated with 2q24.3 microduplications. *Brain Dev* 37: 874-9, 2015.
 35. Okumura A, Arai E, Kitamura Y, Abe S, Ikeno M, Fujimaki T, Yamamoto T., Shimizu T. Epilepsy phenotypes in siblings with Norrie disease. *Brain Dev* 37: 978-82, 2015.
 36. Aoyama Y, Yamamoto T., Sakaguchi N, Ishige M, Tanaka T, Ichihara T, Ohara K, Kouzan H, Kinoshada Y, Fukao T. Application of multiplex ligation-dependent probe amplification, and identification of a heterozygous Alu-associated deletion and a uniparental disomy of chromosome 1 in two patients with 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase deficiency. *Int J Mol Med* 35: 1554-60, 2015.
 37. Masuda T, Ueda M, Ueyama H, Shimada S, Ishizaki M, Imamura S, Yamamoto T., Ando Y. Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts caused by compound heterozygous mutations in *MLC1*, in patients with and without subcortical cysts in the brain. *J Neurol Sci* 351: 211-3, 2015.
 38. 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* 37: 281-5, 2015.
 39. 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* 37: 515-26, 2015.
40. 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* 10: e0118946, 2015.
41. 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* 167A: 724-30, 2015.
42. 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 oculauriculovertebral spectrum. *Brain Dev* 37: 171-4, 2015.
43. 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. *Sci Rep* 5: 8829, 2015.
44. Okami N1, 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* 31: 399-404, 2015.
2. 著書
1. 山本俊至. 遺伝カウンセリング. 特集 周産期医学必修知識 第8版. 「周産期医学」46 巻増刊号 [in press]
 2. 山本俊至. マイクロアレイ染色体検査. 検査と技術 [in press]
 3. 山本俊至(訳). 染色体異常と大規模 DNA 変化を調べるための遺伝子検査技術. ゲノム医学, 菅野純夫・福嶋義光 編. メディカルサイエンスインターナショナル, 東京 [in press]
 4. 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]
 5. 山本俊至. マイクロアレイ染色体検査. 小児内科 47: 1809-12, 2015.
 6. 島田姿野, 山本俊至. 感染症をきっかけに退行が進行する1歳男児. 日本小児神経学会 編. 続・イメージからせまる小児神経疾患. 診断と治療社, 東京, 2015, pp47-8.
 7. 山本俊至. 1p36 欠失症候群. 水口雅,

- 市橋光, 崎山弘 編. 今日の小児治療指針, 医学書院, 東京, 2015, pp182-3.
8. 山本俊至. Rett 症候群. 水口雅, 市橋光, 崎山弘 編. 今日の小児治療指針, 医学書院, 東京, 2015, pp684-685.
 9. 山本俊至. マイクロアレイ染色体検査. 『小児内科』『小児外科』編集委員会共編. 小児疾患診療のための病態生理 2 小児内科 47 巻増刊号, pp184-190.
 10. 山本俊至. 染色体検査とアレイ CGH. 松原洋一, 呉繁夫, 左合治彦 [編] こどもの病気 遺伝について聞かれたら. 診断と治療社, 東京, pp237-40, 2015
 11. 山本俊至(訳). 先天性疾患の疫学および遺伝的基礎. 衛藤義勝[監修] ネルソン小児科学第 19 版(日本語訳), エルゼビアジャパン pp1802, 2015.
 12. 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 253; 543-7, 2015.
3. 学会発表
 1. 山本俊至. 診断未定の難病を抱える子どもの診断. 第 10 回日本小児科学会倫理委員会公開フォーラム, 2016.2.28, 大阪.
 2. 山本俊至, 下島圭子. 疾患 iPS 細胞による小児発達障害の病態解析. 再生医療実現化研究事業・再生医療実現化拠点ネットワークプログラム合同シンポジウム「科学者たちによる挑戦～iPS 細胞を用いた疾患・創薬研究～」, 2015.12.14, 東京.
 3. 山本俊至, 下島圭子, 奥村彰久, 石井敦士, 広瀬伸一. エクソーム解析によって明らかになった *CLCN6* 変異はてんかん関連である. 日本人類遺伝学会第 60 回大会, 2015.10.14-17 東京.
 4. 下島圭子, 山本俊至. トリオ解析の結果良性バリエーションと考えられた large CNV の検討. 日本人類遺伝学会第 60 回大会, 2015.10.14-17 東京.
 5. 三宮範子, 下島圭子, 高橋勇弥, 大橋伯, 遠山潤, 山本俊至. 7q31.33-q32.1 微細欠失と知的障害・発達障害. 日本人類遺伝学会第 60 回大会, 2015.10.14-17 東京.
 6. 山本俊至, 下島圭子, 斎藤聡. 次世代シーケンサー・パネル解析結果を用いた隠れマルコフモデルによるゲノムコピー数解析の試み. 日本人類遺伝学会第 60 回大会, 2015.10.14-17 東京.
 7. 島田姿野, 山本俊至, 下島圭子, 永田智. Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts の日本人患者における *MLC1* 遺伝子変異解析. 日本人類遺伝学会第 60 回大会, 2015.10.14-17 東京.
 8. Yamamoto T. Genetic basis of benign infantile epilepsy. International Symposium on Benign Infantile Seizures, 2015.9.25-26, Tokyo.
 9. 山本俊至. 出生前診断に用いられる遺伝子検査; マイクロアレイの考え方. 日本産科婦人科学会, 『生殖医療に関する遺伝カウンセリング受入れ可能な臨床遺伝専門医』認定講習会, 2015.7.20, 東京.
 10. 下島圭子, 岡本伸彦, 三宮範子, 山本

- 俊至. 2p15-p16.1 微細欠失の2例-既報告例18例との比較-. 第55回日本先天異常学会学術集会／第38回小児遺伝学会学術大会, 2015.7.25-27, 横浜.
11. 三宮範子, 五十嵐成, 坂本優子, 下地一彰, 新島新一, 安藤智博, 下島圭子, 山本俊至. 次世代シーケンサーによる網羅的遺伝子解析で *EFNB1* 変異が認められた *craniofacial syndrome* の女児例. 第55回日本先天異常学会学術集会／第38回小児遺伝学会学術大会, 2015.7.25-27, 横浜.
 12. 山本俊至, 下島圭子. 次世代シーケンサーによる網羅的遺伝子解析で *MED12* 変異が認められた非特異的知的障害の男児例. 第55回日本先天異常学会学術集会／第38回小児遺伝学会学術大会, 2015.7.25-27, 横浜.
 13. 下島圭子, 梅村綾子, 植松貢, 中山東城, 丸山幸一, 井上健, 山本俊至. *SLC16A2* 変異による Allan-Herndon-Dudley 症候群の3例. 第39回日本遺伝カウンセリング学会学術集会. 2015.6.25-8, 千葉.
 14. 三宮範子, 島田姿野, 下島圭子, 山本俊至. 進行性大脳白質障害の実態把握と遺伝子診断. 第39回日本遺伝カウンセリング学会学術集会. 2015.6.25-8, 千葉.
 15. 山本俊至, 下島圭子, 金子博之, 岡本伸彦, 斎藤潤, 北畠康司, 永田浩一, 矢田俊彦, 小坂仁, 山形崇倫. ゲノム構造異常によって発症した自閉症・発達障害の疾患特異的 iPS 細胞を用いた病態解明と治療法開発. 第57回日本小児神経学会学術集会. 2015.5.28-30, 大阪.
 16. 島田姿野, 下島圭子, 平澤恭子, 永田智, 山本俊至. マイクロアレイ染色体検査による 1p36 欠失症候群 50 例の遺伝型表現型相関解析. 第57回日本小児神経学会学術集会. 2015.5.28-30, 大阪.
 17. Okumura A, Yamamoto T, Miyajima M, Shimojima K, Kondo S, Abe S, Ikeno M, Kurahashi H, Takasu M, Shimizu T. 3p interstitial deletion including *PRICKLE2* in identical twins with autistic features. 第57回日本小児神経学会学術集会. 2015.5.28-30, 大阪.
 18. Kurahashi H, Okumura A, Igarashi A, Abe S, Takasu M, Kobayashi K, Ohmori I, Ouchida M, Hirose S, Ishii A, Takahashi S, Awaya T, Yamamoto T. An update of phenotype of infantile epilepsy with a *PRRT2* mutation. 第57回日本小児神経学会学術集会. 2015.5.28-30, 大阪.
 19. 金子博之, 下島圭子, 山本俊至. 疾患 iPS 細胞による小児神経疾患の病態解析. JST-再生医療実現拠点ネットワークプログラム [疾患特異的 iPS 細胞を活用した難病研究]・JST-CREST [iPS 細胞領域] 合同シンポジウム「科学者たちによる難病への挑戦～iPS 細胞を用いた疾患研究～」. 2015.2.23, 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

皮質下嚢胞をもつ大頭型白質脳症の本邦における実態

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:

皮質下嚢胞をもつ大頭型白質脳症は希少疾患であり、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、本邦における実態把握を行った結果に基づき疾患概要と診断基準を策定した。

研究方法:

日本小児神経学会の共同研究支援を受けて、全国の小児神経専門医の在籍する医療機関と重症心身障害児施設を対象に行った調査の結果、存在が明らかになった症例の詳細な情報を収集した。

結果と考察:

7例の患者の存在を明らかにし、詳細な臨床情報と画像データを収集した。その結果から疾患概要と診断基準を策定した。

結論:

遺伝子型がまったく同じであっても発症年齢や進行度にはばらつきがあることが明らかになった。

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、実態を明らかにし、疾患概要・診断基準を策定することにある。本研究における全国調査で明らかになった皮質下嚢胞をもつ大頭型白質脳症(Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts; MLC、MIM # 604004)の7例についてまとめた。

皮質下嚢胞をもつ大頭型白質脳症は、最初の van der Knaap ら(1995)によってはじめて報告された常染色体劣性遺伝性疾患である。乳幼児期における大頭症と、運

動機能のゆっくりとした退行が特徴として知られている。MRI 検査では大脳脳半球の白質における拡散信号異常が認められる。ほとんどの症例で皮質下嚢胞が観察される。2001年、22q13.33に位置する *MLC1*(MIM # 605908)が原因遺伝子であることが明らかになった。

B. 研究方法

本研究は、東京女子医科大学遺伝子解析倫理委員会の承認に基づいて行われている。患者やその家族から書面による同意を得た後、血液サンプルを、MLC の臨床診

断を有する患者から得た。診断は、van der Knaap ら(1995)の基準に基づく。患者からゲノム DNA を抽出し、*MLC1* のすべての exon を Sanger 法で解析した。

C. 研究結果

7人の日本人患者で*MLC1*変異を同定した。7人における14の対立遺伝子のうち11アレルにおいて c.278C>T(p.S93L)ミスセンス変異であった。すべての患者は、対立遺伝子のいずれかで p.S93L を有していた。4人は p.S93L のホモ接合であり、残りの3人の患者は、別の変異との複合ヘテロ接合であった。p.S93L は、以前日本、トルコ、及び Finland から報告されている。特に辻野ら(2003)は p.S93L は MLC 日本人患者における共通の変異であることを報告しており、今回の結果と矛盾しなかった。

D. 考察

本研究では、すべての患者は、MLC の特徴的な画像所見を示した。ただ、側頭葉における皮質下のう胞が検出できない患者があった。これは疾患の進行度によると考えられた。乳幼児期の患者では大頭症が契機となって診断されることがあるが、その場合はまだ何の神経症状も認められない場合がある。

患者の臨床経過と予後はばらつきが認められた。まったく同じ p.S93L のホモ接合変異でありながら、15ヶ月で発症した例がある一方、41年で発症した例もあった。

MLC の患者では、感染症による発熱や頭部外傷後に階段状に悪化することが明らかになった。この事実は、まったく同一の遺伝子型を共有する患者の間でも臨床症状

が大きく変動する要因となっていると考えられた。

E. 結論

診断が明らかになった MLC 患者7例の遺伝子型と臨床症状の相関についてまとめて報告した(Shimada S, et al. *MLC1 mutations in Japanese patients with megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts. Hum Genome Variation* 1: 14019, 2014.)。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Okamoto N, Toribe Y, Shimojima K, Yamamoto T. 2016. Tatton–Brown–Rahman syndrome due to 2p23 microdeletion. *Am J Med Genet A* [in press].
2. Igarashi A, Okumura A, Shimojima K, Abe S, Ikeno M, Shimizu T, Yamamoto T. Focal seizures and epileptic spasms in a child with Down syndrome from a family with a *PRRT2* mutation. *Brain Dev* [in press]
3. Itakura A, Saito Y, Nishimura Y, Okazaki T, Ohno K, Sejima H, Yamamoto T, Maegaki Y. Successful treatment of migrating partial seizures in Wolf–Hirschhorn syndrome with bromide. *Brain Dev* [in press]
4. Sumida K, Inoue K, Takanashi J-I, Sasaki M, Watanabe K, Suzuki M, Kurahashi H, Omata T, Tanaka M, Yokochi K, Iio J, Iyoda K, Kurokawa T, Matsuo M, Sato T, Iwaki A, Osaka H,

- Kurosawa K, Yamamoto T, Matsumoto N, Maikusa N, Mastuda H, Sato N. The magnetic resonance imaging spectrum of Pelizaeus–Merzbacher disease: A multicenter study of 19 patients. *Brain Dev* [in press]
5. Yamamoto T, Igarashi N, Shimojima K, Sangu N, Sakamoto Y, Shimoji K, Niijima S. Use of targeted next-generation sequencing for molecular diagnosis of craniosynostosis: identification of a novel de novo mutation of *EFNB1*. *Congenit Anom (Kyoto)* [in press]
 6. Yamamoto T. Characteristics of epileptic encephalopathy related to CDLK5 mutations. *J Pediatr Epilepsy* [in press].
 7. Oka M, Shimojima K, Yamamoto T, Hanaoka Y, Sato S, Yasuhara T, Yoshinaga H, Kobayashi K. A novel *HYLS1* homozygous mutation in living siblings with Joubert syndrome. *Clin Genet* [in press].
 8. Watanabe S, Shimizu K, Ohashi H, Kosaki R, Okamoto N, Shimojima K, Yamamoto T, Chinen Y, Mizuno S, Dowa Y, Shiomi N, Toda Y, Tashiro K, Shichijo K, Minatozaki K, Aso S, Minagawa K, Hiraki Y, Shimokawa O, Matsumoto T, Fukuda M, Moriuchi H, Yoshiura KI, Kondoh T. Detailed analysis of 26 cases of 1q partial duplication/triplication syndrome. *Am J Med Genet A* [in press].
 9. Shimojima K, Okamoto N, Yamamoto T. A novel *TUBB3* mutation in a sporadic patient with asymmetric cortical dysplasia. *Am J Med Genet A* [in press].
 10. Yamamoto T, Shimojima K, Yano T, Ueda Y, Takayama R, Ikeda H, Imai K. Loss-of-function mutations of *STXBP1* in patients with epileptic encephalopathy. *Brain Dev* 38: 280-4, 2016.
 11. Ishikawa N, Kobayashi Y, Fujii Y, Yamamoto T, Kobayashi M. Late-onset epileptic spasms in a patient with 22q13.3 deletion syndrome. *Brain Dev* 38: 109-12, 2016.
 12. Yamamoto T, Yoshioka S, Tsurusaki Y, Shino S, Shimojima K, Shigematsu Y, Takeuchi Y, Matsumoto N. White matter abnormalities in an adult patient with L-2-hydroxyglutaric aciduria. *Brain Dev* 38: 142-4, 2016.
 13. Sangu N, Shimojima K, Okumura A, Ando T, Yamamoto T. Characteristics of patients with benign partial epilepsy in infancy without *PRRT2* mutations. *Epilepsy Res* 118: 10-13, 2015.
 14. Shimojima K, Okumura A, Yamamoto T. A de novo microdeletion involving *PFAH1B (LIS1)* related to lissencephaly phenotype. *Data in Brief* 118: 488-91, 2015.
 15. Yamamoto T, Shimojima K, Shibata T, Akiyama M, Oka M, Akiyama T, Yoshinaga H, Kobayashi K. Novel *PLA2G6* mutations associated with an exonic deletion due to non-allelic homologous recombination in a patient

- with infantile neuroaxonal dystrophy. *Human Genome Variation* 2: 15048, 2015.
16. Shimojima K, Okumura A, Hayashi M, Kondo T, Inoue H, Yamamoto T. *CHCHD2* is down-regulated in neuronal cells differentiated from iPS cells derived from patients with lissencephaly. *Genomics* 106: 196-203, 2015.
 17. Yamamoto T, Shimada S, Shimojima K, Sangu N, Ninomiya S, Kubota M. Leukoencephalopathy associated with 11q24 deletion involving the gene encoding hepatic and glial cell adhesion molecule in two patients. *Eur J Med Genet* 58: 492-6, 2015.
 18. Yamamoto T, Takanashi J, Kurosawa K, Deguchi K, Osaka H, Inoue K. Comment on "Delayed myelination is not a constant feature of Allan-Herndon-Dudley syndrome: Report of a new case and review of the literature" by Azzolini S et al. *Brain & Development* 2014;36:716-720. *Brain Dev* 37: 988-9, 2015.
 19. Kawahara T, Watanabe H, Omae R, Yamamoto T, Inazu T. A novel *PHEX* mutation in Japanese patients with X-linked hypophosphatemic rickets. *Case Rep Genet* 2015: 301264, 2015.
 20. Nishigaki S, Hamazaki T, Saito M, Yamamoto T, Seto T, Shintaku H. Periventricular heterotopia and white matter abnormalities in a girl with mosaic ring chromosome 6. *Mol Cytogenet* 8: 54, 2015.
 21. Yamamoto T, Shimojima K, Kimura N, Mogami Y, Usui D, Takayama R, Ikeda H, Imai K. Recurrent occurrences of *CDKL5* mutations in patients with epileptic encephalopathy. *Human Genome Variation* 2: 15042, 2015.
 22. Shimojima K, Okamoto N, Yamamoto T. Characteristics of 2p15-p16.1 microdeletion syndrome; review and description of two additional patients. *Congenit Anom (Kyoto)*. 55: 125-32, 2015.
 23. Tsurusaki Y, Tanaka R, Shimada S, Shimojima K, Nakashima M, Saitsu H, Miyake N, Yamamoto T, Matsumoto N. Novel compound heterozygous mutations in *LIAS* cause glycine encephalopathy. *J Hum Genet* 60: 631-5, 2015.
 24. Shimada S, Shimojima K, Sangu N, Hoshino A, Hachiya Y, Ohto T, Hashi Y, Nishida K, Mitani M, Kinjo S, Tsurusaki Y, Matsumoto N, Morimoto M, Yamamoto T. Mutations in the genes encoding eukaryotic translation initiation factor 2B in Japanese patients with vanishing white matter disease. *Brain Dev* 37: 960-6, 2015.
 25. Yamamoto T. [Editorial] Epilepsy in numerical chromosomal abnormalities. *J Pediatr Epilepsy* 4: 2-3, 2015.
 26. Yamamoto T, Shimada S, Shimojima K, Ikeda H, Oguni K. Epilepsy in 1p36 deletion syndrome is not associated with deletion size. *J Pediatr Epilepsy* 4: 4-7, 2015.