

- 12 : 25 ~ 13 : 00 昼 食
- 13 : 00 ~ 13 : 15 GeneReviews の翻訳・紹介  
黒澤 健司 (神奈川県立こども医療センター 遺伝科)
- 13 : 15 ~ 13 : 30 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班との  
関連と連携  
山本 俊至 (東京女子医科大学 統合医科学研究所)
- 13 : 30 ~ 13 : 45 次世代シーケンスの有用性と遺伝子診断スキーム  
才津 浩智 (浜松医科大学 医化学講座)
- 13 : 45 ~ 14 : 00 PMD 類似疾患の疾患変異蛋白の性状とモデルマウスの作成への試み  
山内 淳司 (国立成育医療研究センター研究所 薬剤治療研究部)
- 14 : 00 ~ 14 : 15 CRISPR/Cas9 による MCT8 異常症の神経障害モデルマウスの作製と  
AAV9 を用いた MCT8 異常症の遺伝子治療の開発  
岩山 秀之 (愛知医科大学 小児科)
- 14 : 15 ~ 14 : 30 休 憩

**「遺伝性髄鞘形成不全の病態に基づく革新的な治療法の開発のための研究」班会議**

- 14 : 30 ~ 14 : 50 先天性大脳白質形成不全症の治療法開発にむけた研究戦略  
井上 健 (国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 疾病研究第二部)
- 14 : 55 ~ 15 : 10 IBISS (Integrative Brain Imaging Support System) にて集積した  
Pelizaeus-Merzbacher disease の MRI 解析  
高梨 潤一 (東京女子医科大学 八千代医療センター 小児科)

- 15 : 15 ~ 15 : 30 臨床応用にむけた治療評価尺度の作成  
小坂 仁 (自治医科大学 小児科学)
- 15 : 35 ~ 15 : 50 遺伝子重複を標的とした AAV による shRNA 遺伝子治療  
岡田 尚巳 (日本医科大学 分子遺伝学)
- 15 : 55 ~ 16 : 10 未診断大脳白質障害患者の遺伝子診断と新たな疾患概念の確立  
山本 俊至 (東京女子医科大学 統合医科学研究所)
- 16 : 15 ~ 16 : 30 先天性大脳白質形成不全症の遺伝学的診断  
黒澤 健司 (神奈川県立こども医療センター 遺伝科)
- 16 : 35 ~ 16 : 50 市民公開セミナー開催と家族会とのネットワーク構築  
出口 貴美子 (出口小児科医院/慶應義塾大学 解剖学)
- 16 : 55 ~ 17 : 10 ま と め  
井上 健 (国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 疾病研究第二部)

## II. 分担研究報告

厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）  
分担研究報告書

海外の先天性大脳白質形成不全症研究者との連携の確立に関する研究

研究分担者 井上 健 国立精神・神経医療研究センター  
神経研究所疾病研究第二部  
研究協力者 出口 貴美子 慶応義塾大学 解剖学教室  
出口小児科医院

**研究要旨**

先天性大脳白質形成不全症をはじめとする稀少性難治性疾患においては、その患者数が少ないため、限られた地域内のみでは研究に必要な患者数の確保が難しい。そこで意義のある研究を推進していくためには、国内あるいは国際的な多施設共同研究を実施できる体制を確立することが重要である。国内においては、学会などを介したネットワークを基盤にした研究体制が多く確立されているが、国際的なネットワークの確立は容易ではない。そこで我々は、先天性大脳白質形成不全症の国際的研究基盤を確立することを目的とし、米国で行われる人類遺伝学会に日程を合わせて、先天性大脳白質形成不全症の研究と臨床に関わる研究者による「国際 PMD カンファレンス」を企画開催したので、報告する。

**A. 研究目的**

先天性大脳白質形成不全症は、遺伝性の中枢神経系髄鞘の形成不全を本態とする重篤かつ稀な神経疾患の一群である。代表的疾患として Pelizaeus-Merzbacher 病 (PMD) が知られている。PLP1 をはじめ、いくつかの原因遺伝子が同定され、病態が明らかになっているが、患者数は極めて少ない稀少性疾患である。本邦における先天性大脳白質形成不全症の患者数は、我々は実施した全国疫学調査で初めて明らかになったが、全国で 200 名余りと推定されている。先天性大脳白質形成不全症をはじめとする稀少性難治性疾患においては、その患者数が少ないため、限られた地域内のみ患者を対象としたのでは研究に必要な患者数の確保が難しい。科学的に意義のある研究を推進していくためには、国内あるいは国際的な多施設共同研究を実施できる体制を確立することが重要であることが知られている。しかしながら国際共同研究は、そもそも実際に会って話をするという機会が少なく、その上勝手の違う国の研究者同士で行うため、言葉や慣習など様々な点で困難を

生ずることも多い。従って国際共同研究を実施するための基盤作りとして、実際に顔が見える人間関係を育てることは非常に重要となる。

今回、我々は先天性大脳白質形成不全症に関する国際的な研究者のネットワークを構築することを目的とし、特に多くの研究者が集まる学会に日程を合わせて国際カンファレンスを開催した。この機会により、新たな国際的研究者間ネットワークの確立に寄与することが出来たので、報告をする。

**B. 研究方法**

「2015PMD conference」と題した国際カンファレンスを平成 27 年 10 月 9 日に、同時期に米国バルチモアで開催されていた米国人類遺伝学会に合わせて開催した。2015 年をもって第一線から引退することを決めた米国における PMD 研究の第一人者である DuPont Children's Hospital の Hobson 博士を祝福するための記念カンファレンスとして、我々がカンファレンスの開催を企画した。企画は本研究班と AMED 難治性疾患実用化研究「遺伝性髄鞘

形成不全の病態に基づく革新的な治療法の開発のための研究（研究代表者 井上健）」の共同開催とし、現地米国のPMD基金のサポートを受けた。

会場は米国人類遺伝学会の会場となっているバルチモア国際会議場の近くに立地するホテルを借りた。会議の開催にあたって必要な現地との交渉などに関しては、現地の日本人旅行代理店の方にサポートをして頂くことによって全て日本から行うことが出来た。

### C. 研究結果

13名の研究者や関係者が本カンファレンスに参加した。うち日本人は3名、他は米国やカナダからの参加者であった。今回、他のアジア地域や欧州からの参加者はなかったが、開催の周知に際しては、これらの地域の研究者に対してもメールで情報を送付した。残念ながら他の用事などが既に入っているために参加できないという連絡をうけた。

研究発表として、ベイラー医科大学Lupski教授を始め、5名の研究者が、Hobson博士との共同研究に関する話題を含む最新の先天性大脳白質形成不全症研究についての発表を行った。その後、Hobson博士による特別講演として、博士がこれまで取り組んで来た研究に関する総括となる講演を行った。研究発表に関しては、活発な質問などの意見交換が行われた。また、夕刻には参加者による有志の食事会も開催され、個人レベルでの親交を深めることもできた。

### D. 考察

国内においては、学会などを介したネットワークを基盤にした研究体制が多く確立されているが、国際的なネットワークの確立は容易ではない。先天性大脳白質形成不全症に関連する研究者は、これまで個人レベルでの交流や共同研究は実施されていたが、国際カンファレンスの開催はほとんど行われてこなかった。今回、小規模ではあるが、この様な形で先天性大脳白質形成不全症に関する国際会

議を開催した意義は大きいと考える。

### E. 結論

本研究班とAMED研究班の共同開催により、国際PMDカンファレンスを開催した。今後も同様な機会を設けることにより、より活発な国際共同研究を実施するための基盤となる人間関係の構築を行っていくことが有意義であると考えられた。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. 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, Inoue K. Additive dominant effect of a *SOX10* mutation underlies a complex phenotype of PCWH. *Neurobiol Dis.* 2015;80:1-14. doi: 10.1016/j.nbd. 2015.04.013.
2. Sumida K, Inoue K, Takanashi J, 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.* 2016;38(6): 571-80. doi: 10.1016/j.braindev. 2015.12.007
3. Omata T, Nagai J, Shimbo H, Koizume S, Miyagi Y, Kurosawa K, Yamashita S, Osaka H, Inoue K. A splicing mutation of proteolipid protein 1 in Pelizaeus-Merzbacher disease. *Brain Dev.* 2016;38(6): 581-4 doi: 10.1016/j.braindev. 2015.12.002.

#### 2. 学会発表

1. **Inoue K.** GJC2 promoter mutations causing Pelizaeus-Merzbacher-like disease. 2015 PMD Conference. 2015.10.9. Hyatt Regency Baltimore Inner Harbor, Baltimore, USA.

2. K Inoue, P.R. Mangalika, A Nishizawa, H Li, Y Numata, S Nakamura, T Morimura, H Saya, Y Goto. Seeking drugs for Pelizaeus- Merzbacher disease using drug repositioning approach targeting a novel cellular pathology. The 65<sup>th</sup> American Society of Human Genetics Annual Meeting. 2015.10.6-10. Baltimore Convention Center, Baltimore, USA

G. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

# 2015 PMD conference

**@ Hyatt Regency Baltimore Inner Harbor**

**Oct. 9<sup>th</sup>, 2015**

**Recognizing Dr. Grace M. Hobson's distinguished contribution  
to PMD research and (pre-)celebration of her retirement**



**PMD foundation**



Congratulations Prof. Grace M. Hobson!



The cost of this conference is supported, in part, by PMD foundation and grants from AMED and Health Labour Sciences Research Grant, Japan.

1. Opening remark

Dr. James R. Lupski, Baylor College of Medicine

2. Scientific session

(1) Dr. Christine R. Beck, Baylor College of Medicine

(2) Dr. Quasar S Padiath, University of Pittsburgh

(3) Dr. Jeremy J. Laukka, University of Toledo College of Medicine

(4) Dr. Hitoshi Osaka, Jichi Medical Univ.

(5) Dr. Ken Inoue, National Center of Neurology & Psychiatry

3. Guest words

Iris Gonzalez

Vicky Funanage

Stephanie Tantzer

Susan Kirwin

Kimiko Deguchi

And everybody else!

4. Special talk

Dr. Grace M. Hobson

5. Pictures

List of attendees

- Christine R. Beck
- Kimiko Deguchi
- Vicky Funanage
- Iris Gonzalez
- Donald Hobson
- Grace Hobson
- Ken Inoue
- Susan Kirwin
- Jeremy J. Laukka
- James R. Lupski
- Hitoshi Osaka
- Quasar S Padiath
- Stephanie Tantzer



Organized by Ken Inoue and Hitoshi Osaka

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）  
分担研究報告書

Canavan 病 (CD) 診断基準について

研究分担者 久保田 雅也 国立成育医療研究センター神経内科  
研究協力者 星野 英紀 帝京大学小児科

研究要旨

カナバン病 (CD) は本邦において遺伝子診断された例は 1 例のみである。まさに稀少難病であるが未診断例もいると考えられ海外文献等を参考に診断基準案を作成した。乳幼児期の低緊張型発達遅滞・退行に加え、大頭などの臨床徴候と画像上の白質変性所見があればまず CD が鑑別の対象に入ってくる。MRS 上の NAA 増加が CD の可能性を示唆し、尿中 NAA の著明な増加は最も診断的価値があると考えられる。

A. 研究目的

カナバン病 (CD) は 1931 年に Canavan により最初に記載されたアスパルトアシラーゼ (aspartoacylase (ASPA)) の欠損により起こる常染色体劣性遺伝の海綿状変性を伴う白質ジストロフィーである。本邦では遺伝子診断された例は 1 例のみである<sup>1,2</sup>。まさに稀少難病であるが未診断例もいると考えられ海外文献等を参考に診断基準案を作成した。

B. 研究方法

既報告例、本邦の 1 例を含めて臨床症状、病型、頭部画像所見、尿中 NAA などから診断基準案を作成した。

(倫理面への配慮)

本研究は対象者への研究の意義、個人情報保護の保護、不利益について説明および同意をとった上で行われた。

C. 研究結果 (診断基準案)

I. 主要臨床症状

多くは乳幼児期より出現する

1. 精神運動発達遅滞・退行
2. 筋緊張低下
3. 大頭症
4. 瘰癧性

II. 検査所見

1. 尿中NAAの著明上昇 (正常の20倍以上)
2. 皮膚線維芽細胞中のASPA活性の低下
3. 頭部MRI T2強調画像で両側対称性の皮質下白質優位の高信号、白質優位の萎縮、<sup>1</sup>H-MRSでNAAピークの増加とNAA/Cho比の上昇
4. 遺伝子解析: ASPA遺伝子異常

I. 3つ以上とII. 2つ以上を満たす場合、本症と診断する。

III. その他の所見

1. 視神経萎縮
2. 摂食・嚥下障害
3. けいれん
4. 運動失調
5. 常染色体劣性遺伝形式の家族歴

※カナバン病病型

先天型 生後数週以内に症状が顕在化する。

乳児型 最も多くみられる群で生後6か月頃には低緊張型発達遅滞が明らかになり、大頭症が認められる。

若年型 4-5才までに発症する

D. 考察

CDは全ての人種にみられるものの稀な疾患でほとんどはアシュケナージ・ユダヤ人であり、日本人では1例が確定診断されたのみである。アシュケナージユダヤ人における ASPA 遺伝子変異は 2 種類 (E285A;854A>C, Y231X;693C>A) の変異が 98%を占める。また、非アシュケナジ・ユダヤ人でも多種の変異があるが、そのうち A305E(914C>A)変異が 40%程度を占める。多くの変異は遺伝子型と表現型の関連は認めない。

乳幼児期の低緊張型発達遅滞・退行に加え、大頭などの臨床徴候と画像上の白質変性所見があればまず CD が鑑別の対象に入ってくる。MRS 上の NAA 増加が CD の可能性を示唆し、尿中 NAA の著明な増

加が最も診断的価値があると考えられる。遺伝子診断はまだ一般的ではないがエクソム解析を利用すれば既知の遺伝子異常であれば診断のしぼり込みには有用である。

#### E. 結論

CDは稀少難病であるが、未診断例もいると考えられ海外文献等を参考に診断基準案を作成した。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1 Hoshino H, Kubota M. Canavan disease: Clinical features and recent advances in research. *Pediatrics International* 2014; 56:477-483.
- 2 久保田 雅也 Canavan病 【神経症候群(第2版)-その他の神経疾患を含めて-】 先天異常/先天奇形 先天形態形成異常 巨頭(脳)症 日本臨床別冊神経症候群IV 2014, pp159-164

##### 2. 学会発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）  
分担研究報告書

GeneReviews（2013年改訂版）にみられる Pelizaeus-Merabacher 病研究の進展

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

研究要旨

GeneReviews (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>) は、NCBI ホームページ上に開設された各遺伝病を解説する情報リソースで、日本でも高く評価されている。GeneReviews—PLP1 related disorders（2013年版）の邦訳を試みた。2010年版との比較をまとめると、1）ゲノム・遺伝子解析に関する記述がより詳細になった、2）遺伝学的検査により診断率が向上した、3）分子病態に関する記述が新しく大きく記載された、4）治療の可能性も加えられた、の4点に要約できる。分子病態に関する記述が増え、診断から治療の可能性への期待がその記述から推測された。

研究協力者

羽田野ちひろ（神奈川県立こども医療センター遺伝科）

富永牧子（昭和大学横浜市北部病院小児科）

1. 研究目的

GeneReviews

（<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>）は、NCBI ホームページ上に開設された各遺伝病を解説する情報リソースで、日本でも高く評価されている。その内容は、簡潔に、実際の医療に有用な情報（medically actionable information）を中心として、診断・医療管理・遺伝カウンセリングなどを網羅する形でまとめられている。各章は、遺伝医療の専門家によって執筆され、さらに専門家によるしっかりとした査読を経る形となっている。その構成は、要約、臨床像／診断・遺伝学的検索、医療

管理／遺伝カウンセリング、診断 臨床病型、臨床的検査、遺伝学的検査と検査ごとの陽性検出率、検査の流れ（順序）、保因者診断、臨床像、遺伝子型—症状の相関関係、浸透率、発生頻度、鑑別診断、医療管理、遺伝カウンセリング、出生前診断、サポートに関する情報リソース、分子病態、文献 から成り立っている。現在まで 658 章になっている。また、情報の変化に伴い、2—4 年ごとに適宜内容も更新されている。こうした GeneReviews の内容の的確さや閲覧者の多いことから、国内では信州大学を中心としてその内容の日本語訳が試みられ、GeneReviews Japan (<http://grj.umin.jp/>) として公開されている（現在の管理運営：札幌医科大学遺伝医学櫻井晃洋教授）。

Pelizaeus-Merzbacher 病も比較的早い時期（1999 年）から掲載され、これまで改

訂を経ている。現在は、

「Pelizaeus-Merzbacher 病」という名称ではなく、PLP1-related disorders としてまとめられて、現在のウェブ上記載は 2013 年になっている。

これまで、我々は平成 22 年難治性疾患克服研究事業「先天性大脳白質形成不全症の診断と治療に向けた研究」班（研究代表者井上健）で 2010 年版の翻訳、特に遺伝カウンセリングの項について翻訳を行い、臨床に有用な情報として報告書等で公開を行ってきた。今回 2013 年版以降の翻訳がなく、情報の刷新も必要なことから、新たに 2013 年版の翻訳を行った。

## 2. 研究方法

翻訳対象は GeneReviews にアップされている PLP1-related disorders (Hobson GMH & Kamhitz J) で、2013 年 2 月 28 日改訂版を基とした。既に前版 2010 年の版は GeneReviews Japan に翻訳掲載されているので、その 2010 年の翻訳版に加筆修正する形で 2013 年版の翻訳を進めた。翻訳に際して、前回 2010 年版との異同を明らかにした。翻訳にあたっては、前版翻訳を担当した札幌医大遺伝学桜井晃洋教授に確認をとり進めた。

## 3. 研究結果

翻訳全体を資料として添付した。

## 4. 考察

2010 年との比較をまとめると、1) ゲノム・遺伝子解析に関する記述がより詳細になった、2) 遺伝学的検査により診断率が向上した、3) 分子病態に関する

記述が新しく大きく記載された、4) 治療の可能性も加えられた、の 4 点に要約できる。具体的には、2010 年版での遺伝学的検査での検出率について、FISH や欠失・重複解析での男性離患者検出率は 50–60%、シーケンス法 15–25%と記述されていたが、2013 年版は明確に前者は 50%、後者は 30%と記述された。解析結果解釈の点でも、「臨床所見が PLP1-関連疾患と合致する男性患者の約 20%は、PLP1 遺伝子での同定可能な変異を持っていない。このことは、かならずしも常には解析されない領域で変異が起きていることを示唆している（たとえば、もっと上流もしくは下流の領域やイントロン領域など）。もしくは、PLP1 関連疾患と臨床症状のよく似た異なる疾患である可能性がある。」などの記述が加筆されていた。また、「神経画像によって同定される白質の遺伝性疾患をもつ児に対する最近の調査では、7.4%が PMD に罹患しており、2 番目に多い白質ジストロフィーであった [Bronkowsky et al 2010]。このことは、PMD が比較的良好にみられる疾患であることを示唆している。」といった記述が新たに見られた。さらに、研究中の治療法では、「米国食品医薬品局が認可した第 I 相試験において、中枢神経組織の幹細胞が近年 PMD 患者の脳に移植された [Gupta et al 2012]。その手順は許容されうるものであり、髄鞘化が移植領域で確認されている。」という踏み込んだ記述も見られた。

## 5. 結論

GeneReviews – PLP1 related disorders (2013 年版) の邦訳を試みた。2010 年版

と比較し、ゲノム・遺伝子解析に関する記述がより詳細になり、遺伝学的検査による診断確定率の向上を認めた。分子病態に関する記述が増え、診断から治療の可能性への期待がその記述から推測された。こうした情報リソースは医療従事者のみならず患者家族にとっても有用な情報となると考えられた。

## 6. 研究発表

### 1) 国内

#### 口頭発表

羽田野ちひろ、横井貴之、渡邊肇子、露崎悠、新保裕子、榎本友美、成戸卓也、大橋育子、黒田友紀子、後藤知英、黒澤健司 遺伝性小児神経領域疾患診断への臨床エクソームの導入. 第57回日本小児神経学会 2015. 5. 28-30

横井貴之、大橋育子、黒田友紀子、羽田野ちひろ、榎本友美、成戸卓也、升野光雄、黒澤健司 次世代シーケンサーを用いた遺伝性疾患におけるコピー数異常の検出. 日本遺伝カウンセリング学会 2015. 6. 26-28. 千葉

#### 原著論文

Sumida K, Inoue K, Takanashi JI, 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.* 2016 Jan 13. [Epub ahead of print]

Miyatake C, Koizumi S, Narazaki H, Asano T, Osaka H, Kurosawa K, Takanashi J, Fujino O. Clinical pictures in pelizaeus-merzbacher disease: a report of a case. *J Nippon Med Sch.* 2015;82(2):74-5.

#### その他の発表

### 2) 海外

Shimbo H, Osaka H, Tachikawa M, . Otsuki S, Ito S, Goto T, Tsuyusaki Y, Aida N, Kurosawa K, Kurosawa T, Kato Y, Takano K, Wada T. Molecular genetic study and urine analysis of Japanese patients with cerebral creatine deficiency syndromes. 米国人類遺伝学会 2015.10.6-9. Baltimore.

## 7. 知的所有権の出願・取得状況

なし。

# PLP1 関連疾患

## (PLP1-Related Disorders)

### [Pelizaeus-Merzbacher Disease, Spastic Paraplegia 2]

Gene Review 著者: James Y Garbern, MD, PhD, Grace M Hobson, PhD

日本語訳者: 窪田美穂 (ボランティア翻訳者)、櫻井晃洋 (信州大学医学部附属病院遺伝子診療部)

Gene Review 最終更新日: 2010.3.16 日本語訳最終更新日: 2012.11.23

原文 [PLP1-Related Disorders](#)

---

#### 要約

#### 疾患の特徴

PLP1 関連中枢神経系ミエリン形成障害の表現型は、ペリツェウス・メルツバッハー病 (PMD) から痙性対麻痺 2 型 (SPG) まで多岐にわたる。PMD の典型症例は、乳児期、もしくは小児期早期に、眼振、筋緊張低下、および認知障害を伴って発症する。こうした症状は進行して重度の痙縮と運動失調を呈する。寿命は短縮する。SPG2 の症状は痙性不全対麻痺であるが、中枢神経症状を伴う場合もあれば伴わない場合もあり、通常、寿命は短縮しない。表現型は家系内でもばらつきがあるが、通常、同一家系内の徴候にはかなりの一貫性がみられる。女性保因者が軽度から中等度の疾患徴候を示すことがある。

#### 診断・検査

PLP1 関連疾患の臨床診断は、典型的な神経学的所見や X 連鎖性の遺伝形式に基づいて行われる。また、広汎なミエリン異常を呈する MRI 所見に基づいて診断されることも多い。PLP1 遺伝子の分子遺伝学的検査は臨床的に行われている。

#### 臨床的マネジメント

**症状の治療：**神経内科，内科，整形外科，呼吸器科，胃腸科の専門家からなるチーム医療を行うべきである。治療としては，重度の嚥下障害を呈する患者には胃瘻を造設する。発作には抗てんかん薬を投与する。痙縮には，理学療法，運動，薬物療法（バクロフェン，ジアゼパム，チザニジン，ボツリヌス毒素），装具などによる定期的な管理を行う。また，関節拘縮には手術を行う。脊柱側弯症を有する患者には，車椅子の座席を患者にあったものにしたたり，理学療法を行ったりすることも有効である。重症例では手術が必要となることがある。一般には，特別な教育や評価が必要であり，コミュニケーション支援機器が有益である。

**続発的合併症の予防：**脊柱側弯症の予防には，車椅子の座席を患者にあったものとしたり，理学療法を行ったりするとよい。

**経過観察：**小児期には半年から1年に1回，神経内科学的評価と理学的評価を行い，発達速度や，痙縮，整形外科的合併症への経過観察を行う。

## 遺伝カウンセリング

*PLP1* 関連疾患の遺伝形式は X 連鎖性である。新生突然変異が報告されている。PMD の表現型を有する男性は妊孕力がない。SPG2 の表現型を有する男性には妊孕力を認めることがある。男性発端者の娘は全員が保因者となるが，息子は変異を受け継がない。女性保因者の息子は 50% の確率で変異を受け継ぎ発症する。女性保因者の娘は 50% の確率で保因者となる。リスクのある血縁者の保因者診断と，リスクの高い妊娠に対する出生前診断は，家系内の *PML1* 遺伝子の病理性遺伝子変異が同定されていれば可能である。

---

## 診断

### 臨床診断

*PLP1* 関連疾患は，ペリツェウス・メルツバッハー病（PMD）から痙性不全対麻痺 2 型（SPG）までを含み，幅の広い神経内科学的所見を呈する。表現型は家系内でもばらつきがあるが，通常，同一家系内の徴候にはかなりの一貫性がみられる。

Boulloche & Aicardi [1986]，Hodes et al [1993]，および Cailloux et al [2000] は，各自が実施した調査における PMD 患者の臨床徴候をまとめている。この疾患に含まれる表現型を明確な症候群にわけて厳密に分類することは不可能であるが，医学論文で多く用いられている病名を用いてまとめられている（表 1）。

表 1. *PLP1* 関連疾患の範囲

表現型	発症年齢	神経学的所見	歩行	会話	死亡年齢
重度「先天性」PMD	新生児期	出生時の眼振・咽頭筋力低下・喘鳴・筋緊張低下・重度痙縮±発作・認知障害	歩行不能	なし。しかし、非言語的コミュニケーションや会話への理解は可能である。	乳児期から20歳代まで。
古典的 PMD	生後 5 年間	生後 2 カ月間の眼振・初発症状としての筋緊張低下・痙性四肢不全麻痺・運動失調性のよろめき±ジストニー, アテトーゼ・認知障害	歩行可能となる場合でも介助が必要。小児期/青年期に歩行不能となる。	通常会話可能	20 歳代から 60 歳代
機能喪失型の <i>PLP1</i> null 症候群	生後 5 年間	眼振なし・軽度の痙性四肢不全麻痺・運動失調・末梢性ニューロパチー・軽度から中等度の認知障害	歩行可能	会話可能であるが、通常、青年期以降に悪化	40 歳代から 60 歳代
複合型痙性不全対麻痺 (SPG2)	生後 5 年間	眼振・運動失調・自律神経失調症 1・痙性歩行・認知障害はわずか、もしくはなし。	歩行可能	会話可能	30 歳代から 60 歳代
純粋型痙性不全対麻痺 (SPG2)	通常生後 5 年間。20 歳代から 30 歳代の場合もある。	自律神経失調症 <sup>1</sup> ・痙性歩行・認知障害なし	歩行可能	会話可能	正常

## 1. 神経因性膀胱

### 画像検査

**磁気共鳴画像 (MRI)**。中枢神経症状を有する患者の診断には、磁気共鳴画像 (MRI) が最も有益である [Nezu et al 1998]

- PMD**。PMD の表現型を有するほぼすべての患児はびまん性白質脳症を発症する。この白質脳症は、T2 強調画像もしくは流体減衰反転回復 (フレア) 画像で最も明瞭に描出される。このような画像では、左右の大脳半球、小脳、脳幹の中枢神経系白質で広汎な高信号領域を認める。大多数の小児では白質容量が減少しており、脳梁の菲薄化や髄鞘形成の全般的な減少という形で容易に

観察できる[Plecko et al 2003].

髄鞘形成の大半は生後2年までにおこるため、子どもが少なくとも1,2歳になるまでは、MRIのT2強調画像に確定的な異常を認めることができない。しかし、正常な場合、新生期に橋部や小脳において髄鞘形成に関連したT1信号やT2信号の変化が現れ、3月齢では内包後脚、脳梁膨大部、視放線において髄鞘形成を示す所見を認める[Barkovich 2005]。初期にこのような変化がみられない場合は、PMD、もしくはその他の脱髄病変を考慮すべきである。

- **SPG2型**. SPG2型患者ではMRI画像の異常はそれほど重度でなく、T2強調画像で斑状病変や、より広汎な白質脳症が示されることがある[Hodes et al 1999].

**磁気共鳴検査 (MRS)** . 磁気共鳴検査 (MRS) では、とりわけ機能喪失型の *PLP1* null 症候群患者において、白質内の N-アセチルアスパラギン酸 (NAA) 値の減少を認めることがある[Bonavita et al 2001, Garbern & Hobson 2002, Plecko et al 2003]. 対照的に、*PLP1* 遺伝子重複型では白質内の NAA 値が増加することがあり、カナバン病と誤診されることがある[Takanashi et al 2002]. *PLP1* 遺伝子重複型では、代謝産物異常が NAA だけでなくグルタミン、イノシトール、クレアチンの値の上昇で現れることが特徴的であり、この特徴は PMD をその他の白質ジストロフィーや脱髄疾患と鑑別する際に有益なことがある [Hanefeld et al 2005].

## 検査

**細胞遺伝学的検査**. 通常の細胞遺伝学的検査では、PMDの臨床徴候を呈する患者の1%未満にX染色体の腕内重複、もしくはより複雑な再構成を認める[Hodes et al 2000].

## 分子遺伝学的検査

GeneReviewsは、分子遺伝学的検査について、その検査が米国CLIAの承認を受けた研究機関もしくは米国以外の臨床研究機関によって GeneTests Laboratory Directory に掲載されている場合に限り、臨床的に実施可能であるとする。GeneTestsは研究機関から提出された情報を検証しないし、研究機関の承認状態もしくは実施結果を保証しない。情報を検証するためには、医師は直接それぞれの研究機関と連絡をとらなければならない。—編集者注。

## 遺伝子

*PLP1* 関連疾患は、*PLP1* 遺伝子の変異によってもたらされる。

## 臨床検査

注: *PLP1* 遺伝子は約 20 kbp ほどの長さであるが, FISH 法で用いられるプローブは通常, 極めて長く (40 kbp), *PLP1* 遺伝子以外の配列も含まれているため, FISH 検査で *PLP1* 遺伝子の重複だと考えられたものが, 実際は *PLP1* 遺伝子自身は含まれない隣接領域での重複である可能性もある[Lee et al 2006]. このため, 典型的な *PLP1* 関連疾患の臨床症状が現れている場合には, (*PLP1* 遺伝子の隣接領域に対する発現量測定ではなく), *PLP1* 遺伝子そのものに対する発現量測定を行うべきである.

*PLP1* 遺伝子発現量の変化はアレイ CGH 法により検出できるが, PCR 検査を用いた場合と同様, アレイ CGH 法では重複した *PLP1* 遺伝子の転座や隣接領域以外で生じた挿入は同定できない. 長い DNA プローブ (BAC アレイなど) を用いたアレイ CGH 法では, FISH 法と同様, 偽陽性や偽陰性が出ることもあるが, これらの方法と比べるとオリゴヌクレオチド・アレイを用いたアレイ CGH 法は, 感度と特異度が高いことが多い. しかし, アレイ CGH 法で陽性結果が出た場合の確証には PCR 法を用いた解析を用いるべきである.

- **重複.** 遺伝子の量的変化の多くは, 典型的には *PLP1* 遺伝子全体を含む Xq22 におけるタンDEM 重複である. まれに X 染色体 q22 から離れた部位に重複領域が挿入されることがある. このような挿入として, X 染色体 p22, X 染色体 q28[Woodward et al 1998a, Hodes et al 2000], 19 番染色体長腕テロメア[Inoue et al 2002a], および Y 染色体[Woodward et al 2005]の 4 つが報告されている.
- **欠失.** *PLP1* 遺伝子全体の欠失は PMD の表現型を有する患者の 2%未満で生じている[Raskind et al 1991; Boespflug-Tanguy et al 1994; Inoue et al 2002a; Shaffer, 未発表の観察所見]. Inoue et al [2002a]は, これまで *PLP1* 遺伝子欠失を有するといわれた患者において, *PLP1* 遺伝子の欠失だけでなく, 欠失の連結部により遠位の X 染色体の一部が逆位挿入された複雑な再構成を持つ患者を報告した. また, この患者には *PLP1* 遺伝子の 3'領域の重複もみられた[Hobson et al 2002b, Lee et al 2007]. 部分的な *PLP1* 遺伝子の欠失例も報告されている.
- **位置効果による再構成.** PMD と SPG2 のごく一部は, 位置効果による再構成 (遺伝子を異種調節要素の制御下におく染色体再構成) から説明できるように思われる.
  - 従来の染色体解析を用いて *PLP1* 遺伝子近傍であるが *PLP1* 遺伝子自体を含まない X 染色体の切断部付近で逆位 (70 kbp) が同定された小児における PMD 様症候群の解釈として, 位置効果によって *PLP1* 遺伝子の発現調節に異常が生じ可能性が指摘されている [Muncke et al 2004].