

- FISH 解析で同定された, *PLP1* 遺伝子を含まない隣接領域の重複の位置効果により, 痙性対麻痺を有する 1 人の男性に神経症状が生じたと考えられた[Lee et al 2006].

表 2. *PLP1* 関連疾患に対する分子遺伝学的検査

遺伝子 ¹	検査方法	検出変異 ²	検査方法ごとの変異検出率 ³		検査の利用
			罹患男性	保因者女性	
<i>PLP1</i>	FISH 法や欠失/重複解析 ^{4,5}	欠失/重複	50% ⁶	50~75%	臨床
	シークエンス解析 ⁷	配列変異体	30% ⁸	脚注 9 を参照	Testing

1. Table A.参照。
2. 遺伝子座変異の分子遺伝学的情報を参照。
3. 検査方法の変異検出力とは, 当該遺伝子に対する検出力である. *PLP1* 関連疾患に一致する臨床所見を有する男性の約 20%では *PLP1* 遺伝子内に変異が同定されないことから, 解析される遺伝子領域ではないはるか上流, もしくは下流にある領域や, イントロンで変異が生じていることがうかがえる。
4. ゲノム DNA に対するシークエンス解析での解析が容易でない欠失/重複を検出する検査. 定量 PCR, リアルタイム PCR, MLPA (多重連鎖反応依存性プローブ増幅) 法, アレイ CGH 法などのさまざまな方法を用いることができる。
5. 報告されている方法には, Gao et al [2005], Regis et al [2005], Wolf et al [2005], Combes et al [2006], Warshawsky et al [2006]がある。
6. 様々なサイズでの遺伝子発現量の変化が少なくとも 50%の *PLP1* 関連疾患の男性患者で見られる [Sisternans et al 1998, Inoue et al 1999]。
7. シークエンス解析で検出される変異は, 遺伝子内の欠失や挿入, ミスセンス変異, ナンセンス変異, スプライス部位の変異などである. 典型的には, エクソンもしくは全遺伝子欠失/重複は検出されない. シークエンス解析の結果を解釈する際にはここをクリック。
8. ほとんどの点変異ではミスセンス変異もしくはフレームシフト変異がおきることとなるが, それぞれのエクソン全体よりも小さい欠失や挿入と同様に, スプライス変異もまたおこりうる [Sisternans et al 1998, Hobson et al 2000, Hobson et al 2002a, Hubner et al 2005, Hobson et al 2006, Wang et al 2006]。シークエンス解析は一般的に, *PLP1* 遺伝子重複が検出されなかったときに行われる. しかし, シークエンス解析に先立って PCR 増幅をおこなうことで, 罹患男性におけるエクソン領域もしくは全遺伝子の欠失を推定することができる。
9. ゲノム DNA のシークエンス解析では, 保因者女性での(複数の)エクソンもしくは全遺伝子欠失を検出することはできない。

1.

検査結果の解釈

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。

検査手順

発端者の診断目的

1.

PLP1 遺伝子の欠失/重複を検査する。マイクロアレイ染色体検査や他の定量的な分子学的検査では、コピー数変異を検出する感度や特異度が高い。 2.もし欠失/重複解析の際に

a.臨床的に高い確率で罹患者と思われる患者にコピー数変化を検出した時には、直接の重複なのか挿入によるものか確かめるために、間期核 FISH を行う。間期核 FISH では、時折みられる、重複が異なる遺伝子座に挿入されている場合を同定することができる。また、重複の体細胞モザイクについても同定することができる。

Note:FISH プローブは通常かなりサイズが大きく(>40kbp)約 20kbp の PLP1 遺伝子の領域外の配列を含むので、FISH 検査で PLP1 重複の可能性は示すことができるが、実際には PLP1 遺伝子自体を含まない PLP1 遺伝子隣接領域の重複を検出することになる[Lee et al 2006]。そのため、もし臨床的に典型的な PLP1 関連疾患と考えられるなら、隣接配列ではなく PLP1 遺伝子の遺伝子発現量を調べる検査を行うべきである。

b.重複や欠失が同定できなければ、PLP1 配列解析を行う。

保因者女性の確定.

保因者女性を確定する場合には、家系内で病因となっている遺伝子変異が予め同定されていて、その家系特異的変異を検出する必要がある。

もし罹患者男性への検査ができなければ

1.欠失/重複を検出する方法を用いて解析を行う。

2.

欠失もしくは重複が同定されない場合、シーケンス解析を行う。

出生前診断と着床前診断 (PGD) . リスクのある妊娠に対する出生前診断と着床前診断 (PGD) に際しては、家系内で病因となっている遺伝子変異が予め同定されていなければならない。

注 : GeneTests Laboratory Directory に掲載されている検査機関で検査が臨床的に検査が行われている場合に限り、臨床的に実施されているとするのが GeneReviews の方針である。こうした掲載には著者、編集者、査読者の意向は必ずしも反映されていない。

遺伝的に関連のある疾患

PLP1 遺伝子変異に関連する表現型は、本疾患以外に存在しない。

臨床像

自然経過

ペリツェウス・メルツバッハー病 (PMD) と X 連鎖性痙性対麻痺 2 型 (SPG2) は、*PLP1* 遺伝子の変異から生じる臨床像の両極に位置している。*PLP1* 遺伝子変異により中枢神経系の髄鞘形成に異常が生じる。同一家系内に PMD に罹患した男性と SPG2 に罹患した男性が観察されている [Hodes et al 1993, Sistermans et al 1998]。

重度、もしくは「先天型」の PMD. 重度、もしくは「先天型」の PMD の発症は出生時、もしくは生後数週間以内である。このような症例では振り様眼振、筋緊張低下、咽頭脱力、および喘鳴を認める。罹患した乳児には痙攣が生じることがあり、運動障害は重度である。

その後、重度 PMD の患児は低身長となり、体重はあまり増えない。筋緊張低下は後に四肢の痙性四肢麻痺に進展するが、極めて重度となる場合が多い。患児は歩行不能であり、上肢をうまく使えないままである。言語表現は極めて限られているが、理解力が優れていることもある。嚥下困難のため経管栄養が必要となることがある。

乳児期、もしくは小児期に死亡することもあるが、多くの場合、誤嚥によるものである。注意深いケアを行えば、20歳代以降まで生存することもある。

古典型 PMD. 古典型 PMD は、Pelizaeus [1885]と Merzbacher [1910]によって初めて報告された。古典型 PMD の罹患者男性には眼振が生じることが多いが、生後数カ月まで認識されないこともある。眼振が生じない場合もまれにある。患児には筋緊張低下を認め、4歳までにふらつき（頭頸部の振戦）、運動失調、痙性四肢不全麻痺が生じる。何らかの目的を持った両腕の随意運動がみられることが多い。後天性の場合、歩行には通常、杖や歩行器などの支援機器が必要となるが、小児後期や青年期に痙性が悪化すると、一般に歩行不能となる。

認知障害もみられるが、重症度の高い患児ほどには悪化せず、言語能力と会話能力の発達がみられることが多い。ジストニア姿勢やアテトーゼのような錐体外路障害が生じることがある。

50歳代や60歳代までの生存が報告されている。

移行型. 発症時は中等度であるが、先天性 PMD や古典型 PMD の重症度となる移行型もみられる。

機能喪失型の *PLP1* null 症候群. 眼振を認めず、主に両下肢を侵す比較的軽度の痙性四肢不全麻痺と、運動失調と、軽度の多発性脱髄性末梢性ニューロパチーを伴う場合、機能喪失型の *PLP1* null 症候群とされる。*PLP1* null 症候群の患者では、一般に古典型 PMD 患者と比較して歩行機能は良好であるが、磁気共鳴分光法から推定される軸索変性のため、進行が速くなる。軸索変性は白質内 N-アセチルアスパラギン酸 (NAA) の減少によって示される[Garbern et al 2002]。

複合型痙性不全対麻痺 (SPG2). 複合型痙性不全対麻痺 (SPG2) では、自律神経失調症（神経因性膀胱など）、運動失調、眼振がみられる場合が多い。複合型痙性対麻痺と比較的軽度の PMD (*PLP1* null 症候群など) を客観的基準で明確に区別することはできない。

純粹型痙性不全対麻痺 (SPG2). 定義上、このほかの顕著な CNS 徴候を認めない痙性不全対麻痺 (SPG2) を純粹型とするが、神経因性膀胱などの自律神経失調症が生じることもある。寿命は正常である。

SPG2 の男性患者には妊孕能があるが、PMD の男性患者にはない。

神経生理学的検査

視覚、聴覚、体性感覚による誘発電位検査では、それぞれの感覚モダリティの潜時は末梢側で正常～正常付近であるが、中枢側では重度の延長、もしくは消失する。

PLP1 遺伝子の機能喪失型アレルや、*PMP1* 特異的領域に影響を及ぼす変異や、幾つかのスプライス部位変異を有する家系を除き[Shy et al 2003, Vauris-Barrière et al 2003], 末梢神経伝導速度は正常である。末梢性ニューロパチーを認める場合には中枢神経系障害と比較して軽度であり、伝導速度が軽度に遅延する。伝導速度は手首や肘など、肢の圧迫されやすい部位で顕著に遅延することがある。

ヘテロ接合体. *PLP1* 変異を有する女性では、症状が現れる場合と現れない場合がある。重度の罹患男性のいる家系ではヘテロ接合体の女性に *PLP1* 関連疾患の臨床症状が生じにくいのに比べて、軽度の罹患男性のいる家系ではヘテロ接合体の女性に症状が生じやすいことが幾つかの治験で観察された[Sivakumar et al 1999, Hurst et al 2006]. このため、男性での症状の重症度と、ヘテロ接合体の女性での神経症状の生じやすさには逆相関が存在する。

ヘテロ接合体の女性が神経学的徴候を発症するリスクは、家系内の罹患男性が *PLP1* null 症候群である場合が最も高く、その次に罹患男性が SPG2 症候群である場合となっている[Hurst et al 2006]. 神経学的徴候の発症リスクが最も低いのは、*PLP1* 重複のヘテロ接合体を有する場合であり、このような場合には通常、軽症のほうにかたよった X 染色体の不活化を認める[Woodward et al 2000].

以下の解釈がなされている。

- 重症の表現型に関連するアレルは、小児初期に乏突起膠細胞（中枢神経系でミエリンを作り出す細胞）のアポトーシス（細胞死）を生じさせる。ヘテロ接合体の女性では、不活化されていない X 染色体上の *PLP1* 遺伝子の変異アレルを発現している乏突起膠細胞は生後まもなくアポトーシスを受けるが、そのうち、不活化されていない X 染色体上に *PLP1* 遺伝子の正常なアレルを発現している乏突起膠細胞によって置き換えられていく。このため、重症型の *PLP1* 変異をもつ女性は、（その他の X 連鎖性劣性疾患と同様）、正常な *PLP1* アレルを有する X 染色体の方が不活化されてしまうことから神経学的徴候が生じたり、（変異 *PLP1* を発現している乏突起膠細胞が存在する間に）一過性の徴候が生じることがあるが、変性を生じさせる乏突起膠細胞が正常な *PLP1* アレルを発現した乏突起膠細胞に置き換わってゆくにつれて、徴候は軽減する[Inoue et al 2001].
- 男性では、軽度の表現型に関連するアレルは、乏突起膠細胞のアポトーシスを生じさせない。ヘテロ接合体の女性では、異常な乏突起膠細胞が残存して神経学的徴候が生じることがある [Sivakumar et al 1999].

Hurst et al [2006]は SPG2, もしくは PMD を有する家系を解析し、罹患男性の表現型の重症度と、ヘテロ接合体の血縁者との間にみられる逆相関に対して、統計的な裏付けを見出した。こうした観察は遺伝カウンセリングに際して重要な意義を持っており、この点については「血縁者のリスク」, 「男性発端者の同胞」の項で議論する。

症状が現れているヘテロ接合体が発端者であることは少なく、罹患者男性の血縁者を調べていくうちに同定される。

遺伝子型と臨床型の関連

遺伝子型と臨床型の関連が存在する場合がある。

重複を有する患者のほとんどが古典型 PMD となるが、なかには先天性 PMD に分類される者もあり、*PLP1* 遺伝子座のコピー数が 3 つ以上である場合もある[Wolf et al 2005]。重複の程度や、切断点や再挿入部位はさまざまであり、ここから臨床像の多様さが説明されると考えられる。多様性を生じさせると考えられるこのほかの原因には、患者の遺伝的背景なども挙げられる。

最重度の臨床症状を生じさせるのは、通常、ミスセンス変異（非保存的アミノ酸置換）やその他の *PLP* 遺伝子の点変異や挿入欠失である。

重症度の低い痙性対麻痺症候群の原因として最多なものは、蛋白構造のうちそれほど重要でないと考えられる部位での保存的アミノ酸置換である。これらの変異部位からアミノ酸の位置と臨床型との間に明瞭な相関関係が示されるわけではない。しかし、アミノ酸残基 117-151 によってコードされる *PLP1* 遺伝子の特異的部位における変異によって、重症度が低下する傾向がある[Cailloux et al 2000]。

これまで PMD は中枢神経系に限った疾患であるとみなされていたが、*PLP1* 遺伝子の欠失などの機能喪失型変異[Raskind et al 1991]や、フレームシフト変異、および開始コドンに影響を及ぼすミスセンス変異を有する患者では、比較的軽度の脱髄性の末梢性ニューロパチーが生じることから、ミエリンプロテオリピド蛋白質（*PLP*）や DM20（選択的スプライシングによる転写産物、以下の段落を参照のこと）が中枢神経系と同様に末梢神経系でも機能していることが示された。さらに、機能喪失型の表現型では、典型的な PMD における表現型と比べると、中枢神経系徴候の重症度は低くなる。機能喪失型の表現型では、主要な運動系と感覚系の中枢神経経路における長さ依存性の変性と、大脳白質での N-アセチルアスパラギン酸の減少との間に相関がみられる。

PLP1 遺伝子は 2 種類の大きな選択的スプライシング転写物をコードしている。すなわち、完全長の遺伝子によってコードされるミエリンプロテオリピド蛋白質（*PLP1*）と、117~151 の残基をコードする *PLP1* 特異的ドメインをもたない DM20 である。末梢性ニューロパチーは比較的軽度の中枢神経系障害と同様、*PLP1* 特異的領域のみに影響を与える変異から生じる[Shy et al 2003]。中枢神経系の障害は、機能喪失型の患者でみられるよりも軽症となることがある。

浸透率

PLP1 遺伝子変異は、男性において完全な浸透度を示す。*PLP1* はげっ歯類からヒトに至るまでアミノ酸配列が完全に保存されていることから、正常配列からの変異はどのようなものであれ有害である可能性が示されている。

表現促進現象

PLP1 遺伝子変異に関しては、表現促進現象の報告はない。

病名

Perizaeus-Merzbacher 病は、ズダン親和性白質ジストロフィーとしても知られている。

プロテオリピド蛋白 1 はこれまでプロテオリピド蛋白と呼ばれていた。主に消化管に類似した遺伝子が発現していることがわかってから、番号がつけられるようになった。

1 番目のメチオニンは翻訳後に切断されるため、以前の文献では通常、アミノ酸番号が 2 番目のコドンでコードされるグリシンから始まっていることに注意すること。

頻度

米国では、全人口における PML の有病率は約 20~50 万人に 1 人と推定されている。

ドイツにおける白質ジストロフィーの調査では、PMD の発症率は 10 万件の生児出産のうち約 0.13 件であった[Heim et al 1997]。

Seeman et al [2003]らは、チェコ共和国において 9 万人の生児出産のうち 1 人に *PLP1* 遺伝子の変異が検出されたと報告した。これはチェコ共和国特有の状況を反映していると思われるが、PMD の有病率は一般に認識されているよりも高い可能性があることが示されている。

鑑別診断

本稿で扱われる疾患に対する遺伝学的検査の実施可能性に関する最新情報は、[GeneTests Laboratory Directory](#) を参照のこと。—編集者注。

PLP1 関連疾患の患者は、初診時に脳性麻痺や非進行性脳症と診断されることが多い。

ペリツェウス・メルツバツハー病 (PMD) . とりわけ X 連鎖性疾患の家族歴がある場合, 2 歳までに生じる眼振, 筋緊張低下の初発症状, および脳 MRI での白質異常 (内包後脚, 中小脳脚と上小脳脚, および内側毛帯と外側毛帯での異常信号など. 正常な新生児では, これらはすべて髄鞘化している) が併発していれば, PMD の診断を疑うべきである. 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 が比較的好くみられる疾患であることを示唆している.

PLP1 関連疾患に一致する臨床所見を有する男性患者の約 20%では, *PLP1* 遺伝子変異が同定できない. 臨床検査で解析が行われない非コード領域にある *PLP1* 遺伝子変異が発症原因の場合もあるが, 別の遺伝子座が原因で類似の臨床症状が生じていることもある. 最近, *SLC16A2* (別名: MCT8) 遺伝子の変異によっても, 新生児期の筋緊張低下, 眼振, 発達遅滞, および広汎な低髄鞘化を呈する X 連鎖性症候群が生じることが示された[Vaurs-Barrière et al 2009]. 「MCT8 変異による甲状腺ホルモン輸送障害」を参照のこと.

FAM126A (別名: *HYCC1*, *HCC*, *DRCTNNB1A*) 遺伝子の変異から, 先天性白内障, 発達遅滞, びまん性の白質ジストロフィーを伴う緩徐進行性の運動失調, 脱髄性末梢性ニューロパチーを呈する常染色体劣性の症候群が発症する. このような場合, 白質ジストロフィーが生じる領域では, T2 強調画像での高信号域と T1 強調画像での低信号域が描出され, (このような領域における水分含有量の増加が示されている) [Biancheri et al 2007].

コネキシン 46.6 をコードする *GJC2* (旧名: *GJA12*) 遺伝子の変異により, 早発性の眼振, 運動機能の発達遅滞, 運動失調, 進行性痙縮, 部分発作, 軽度末梢性ニューロパチー, びまん性白質ジストロフィーを示す MRI 所見を特徴とする常染色体劣性症候群が生じることがわかった[Uhlenberg et al 2004, Bugiani et al 2006, Orthmann-Murphy et al 2007, Salviati et al 2007, Wolf et al 2007, Henneke et al 2008, Sartori et al 2008, Ruf & Uhlenberg 2009].

このほか, イスラエルのベドウィン家系でも常染色体劣性症候群が報告されている. この重度 PMD に類似した症候群は, 後天性小頭症との相関しており, *HSPD1* (旧名: *HSP60*) 遺伝子変異により発症する[Magen et al 2008].

このほか, 異染性白質ジストロフィー, X 連鎖性副腎白質ジストロフィー, クラッペ病, カナバン病などの白質ジストロフィーでは通常, 眼振はみられず, MRI に病変の好発部位を認める. X 連鎖性副腎白質ジストロフィーでは後頭葉の白質, 異染性白質ジストロフィーでは前頭葉の白質に病変が生じることが多い. こうした白質ジストロフィーでは, 神経伝導速度 (NCV) や誘発電位が異常となることが多い. 中枢神経系の低髄鞘化/白質消失を伴う小児期の運動失調 (CACH/VWM) は, 運動失調, 痙直など, さまざまな視神経萎縮を呈する常染色体劣性疾患である[Pronk et al 2006, Scali et al 2006, van der Knaap et al

2006]. 表現型には亜急性の乳児型（発症年齢：1歳未満），小児初期発症型（発症年齢：1～5歳），小児後期／若年発症型（発症年齢：5～15歳），成人発症型がある。

経過は慢性進行性であるが，発熱性疾患や頭部外傷後に急激に悪化することがある。CACH/VWMの診断は，臨床所見，頭部MRIでの特徴的な異常所見，および真核細胞翻訳開始因子（eIF2B）の5つのサブユニットをコードしている5つの遺伝子（EIF2B1, EIF2B2, EIF2B3, EIF2B4, and EIF2B5）のうち1つに変異が同定されることに基づいて行われる[Leegwater et al 2001].

アレキサンダー病は，グリア線維酸性タンパク質（GFAP）をコードする遺伝子の変異によって生じる常染色体優性疾患である[reviewed in Johnson 2002]. 患者には発達遅滞，進行性の痙縮，認知障害，大頭症が現れる。MRIでは特に前頭葉の白質において，T2強調画像で高信号域が示されるが，脳室周囲にはT1強調画像での高信号とT2強調画像での低信号がみられる[van der Knaap et al 2001].

メロシン欠損型先天性筋ジストロフィーの乳児では，大脳白質のT2信号が顕著に増強する。重度の脱力と筋緊張低下を認めるが，眼振はない場合，医師はミオパチーを検討するべきである[Mercuri et al 1995].

進行性多発性硬化症に臨床像が類似している成人発症型の常染色体優性の白質ジストロフィーは，ラミンB1をコードするLMNB1遺伝子の重複によって生じることが示された[Padiath et al 2006].

PRPS1遺伝子の変異によって生じるアーツ症候群は，重度の先天性感音難聴，若年発症型の筋緊張低下，運動発達の遅延，軽度から中等度の知的障害，運動失調，および感染リスクの増大を特徴とするX連鎖性疾患である。視神経萎縮を除くすべての症状は，2歳までに発症する。小児初期に末梢性ニューロパチーの徴候が現れる。MRI画像に白質ジストロフィーを示す所見はみられない。アーツ症候群と報告された2家系の15人の少年のうち12人は，感染症を合併して6歳前に死亡した。保因者女性には，遅発性（20歳以降）に難聴その他の症状が生じることがある。

サラ病（遊離シアル酸蓄積症）の患児には，筋緊張低下，眼振，運動機能や認知機能の発達遅延が生じることがある。PMDでは発作が生じることが多くなるが，サラ病の患児では改善がみられることが多い。臨床症状の重症度は，小児期での死亡の多い永続的な四肢不全麻痺や言語獲得不能を呈する症例から，会話や歩行の開始遅延や軽度の知的障害を伴うが寿命は正常な相対的にみて軽度の症例まで，多岐にわたる。重症児のMRIでは，T2強調画像で必ず高信号を呈する白質に広汎な髄鞘形成異常がみられる。これよりも軽症児では，とりわけ脳室周囲で髄鞘形成が遅延する[Sonninen et al 1999].

先天性の末梢神経の髄鞘低形成，中枢神経の髄鞘形成不全，ワールデンブルグーヒルシュスプルング病を伴う症候群であるPCWHは，SOX10遺伝子の切断変異により生じる[Touraine et al 2000, Inoue et al 2002b, Inoue et al 2004].

痙性対麻痺 2 型 (SPG2) . L1 遺伝子のある種の変異により L1 症候群が生じる. L1 症候群には X 連鎖性の痙性対麻痺 1 型 (SPG1) , MASA 症候群 (知的障害, 失語症, ひきずり歩行, 内転母指) , X 連鎖性水頭症など, さまざまな臨床型が含まれる. このような疾患患者の MRI では脳室腫大や脳梁無形成を認めるが, 白質ジストロフィーは生じない.

コネキシン 47 蛋白質をコードする GJC2 (旧名は GJA12) 遺伝子の変異により, 痙性対麻痺症候群が生じる[Orthmann-Murphy et al 2009].

SPG2 との鑑別では, このほかの常染色体優性や常染色体劣性の痙性対麻痺のいくつかを考慮すること(「遺伝性痙性対麻痺概説」を参照のこと) .

臨床的マネジメント

最初の診断時における評価

PLP1 関連疾患と診断された患者の疾患の程度を測るためには, 以下の評価が推奨されている.

- 呼吸困難や哺乳困難, 脱力, 筋緊張低下, 痙性, 脊柱側弯症, 運動失調, 視力障害, 認知障害, 拘縮, 関節脱臼, 歩行の程度と重症度を判断するための診察.
 - 乳児や小児に対しては, 認識機能や身体機能などの症状に対して治療を行うため, 発達評価を用いて, 子どもができることと必要とされることを判断する.
 - 髄鞘形成異常の程度を判断するために, 脳 MRI を行う (9 月齢以上での有用性は高い) . 年長児や青年では軸索の機能障害を確認するため, 磁気共鳴分光法を行う.
 - 神経伝達速度を用いた末梢神経機能の評価を行うことから, 機能喪失型の *PLP1* 症候群の患者を推定することができる. この検査に信頼性が認められるのは 4 歳以降になってからであろうと考えられる.
- 家族歴により, その他の罹患者やリスク保有者が同定できる.
 - 医学遺伝学的コンサルテーション

症状に対する治療

神経内科, 内科, 整形外科, 呼吸器, 胃腸科の専門家からなるチーム医療による治療が最適である.

特に重症度が高い患者に対しては、早期から嚥下困難や気道保護へ注意しておくことが肝心である。重度の嚥下障害を有する患者には胃瘻栄養が必要となることがある。

発作は最も重症度の高い（先天性の）患者に限られる。このような患者では常時、脳波所見にてんかん波形が示されるわけではないが、一般にカルバマゼピンなどの抗てんかん薬によって奏効がみられる。

痙直は理学療法や定期的なストレッチ運動などの運動などで管理する。理学療法、運動、装具その他の支援機器と併用して、バクロフェン（髄腔内投与など）、ジアゼパム、チザニジンなどの鎮痙薬を使用すると効果的な場合がある。進行した症例では、関節拘縮を軽減する手術が必要となることがある。

重度の脊柱側弯症の結果、とりわけ体位変換時に、肺の合併症や呼吸窮迫が生じることがあり、肺機能を維持するために是正手術が必要となることがある。座席（なかでも車椅子の座席部分）を患者に合うものにしたり、理学療法を行うことで、手術の必要性が低減したり、手術が不要となる場合がある。

PLP1 関連疾患の患児には特別な学校教育が必要となることが多い。発達評価を行うと、子どもができることは何かを正確に評価することができる。重度の運動障害があるわりには、実際の子どもの能力が高いこともある。とりわけ視覚障害や聴覚障害のある子どもとのコミュニケーションに際しては、電気的なコミュニケーションツールなどを用いると容易になることがある。

続発性病変の予防

車椅子の座席を患者に合うものにしたり、理学療法を行うことにより、脊柱側弯症が予防できることがある。言語や嚥下機能の評価を行えば、誤嚥を予防したり軽減したりすることが可能であり、また、適切な栄養や水分の補給をより安全に行うために、経管栄養が必要な患者がわかる場合がある。

経過観察

小児期の発達の進行を観察したり、必要に応じて痙直や整形外科的合併症の治療や監視を行うため、半年から1年に1回、神経内科的評価や物理医学的評価を行うとよい。

回避すべき薬物や環境

長期的な疾患経過を促進させる薬剤や環境は特定されていない。

多発性硬化症患者と同様、発熱時などの体温上昇により、神経内科的徴候や症状が一時的に増悪することがある（ウートフ現象）。

リスクの高い親族への検査

遺伝カウンセリング目的のリスクのある血縁者に対する検査に関連する問題は、「遺伝カウンセリング」を参照のこと。

研究中の治療法

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。

PLP1 遺伝子のコピーを過剰に有する患者や重症型の点変異を有する患者では、理論的に、*PLP1* 遺伝子の発現を抑制する薬剤が有効であると考えられる。このタイプの薬剤について、前臨床試験が進行中である。

さまざまな疾患や病態に対する臨床試験に関する情報へアクセスしたい場合には、ClinicalTrials.gov を参照のこと。

その他

PMD や SPG2 に対する治療に関しては、成功の有無を問わず、比較試験の報告はない。

遺伝カウンセリング

「遺伝カウンセリングは個人や家族に対して遺伝性疾患の本質、遺伝、健康上の影響などの情報を提供し、彼らが医療上あるいは個人的な決断を下すのを援助するプロセスである。以下の項目では遺伝的なリスク評価や家族の遺伝学的状況を明らかにするための家族歴の評価、遺伝子検査について論じる。この項は個々の当事者が直面しうる個人的あるいは文化的な問題に言及しようと意図するものではないし、遺伝専門家へのコンサルトの代用となるものでもない。」

遺伝形式

PLP1 関連疾患の遺伝形式は X 連鎖性である。

患者家族のリスク

男性発端者の両親

- 発端者の父親が罹患者であることはなく、また変異の保因者であることもない。
- 女性では、子どもや血縁者に罹患者がいる場合には、その女性は絶対的ヘテロ接合体（保因者）である。
- 家系解析から、当該家系でこの発端者が唯一の罹患者であることが判明した場合には、罹患者の母親は保因者であるか、*PLP1* 遺伝子の点変異を新生突然変異として有する可能性がある。
 - 家族歴の有無に係わらず、発端者の母親の大多数が *PLP1* 遺伝子変異の保因者である。
 - 重症型の *PLP1* 遺伝子の点変異に関して、新生突然変異が報告されているが[Hodes et al 1998]、祖父の生殖細胞系で生じたと考えられる *PLP1* 遺伝子の重複に関しては報告がない[Woodward et al 1998b, Mimault et al 1999].

男性発端者の同胞

- 同胞のリスクは母親の保因者状態に基づく。
- *PLP1* 遺伝子変異を有する女性には、子ども 1 人 1 人に変異を伝える確率が 50%ある。変異を受け継いだ男性同胞は発症する。変異を受け継いだ女性同胞は保因者となり、軽度から中等度の疾患徴候が現れることがある。罹患者男性に比較的軽度の神経徴候を生じさせる *PLP1* アレルが、ヘテロ接合体での神経徴候の発症に関連している可能性が高いことに注目すべきである。
- この状態では生殖細胞系モザイクが生じる可能性がある。このため、母親の DNA に病原性遺伝子変異が同定されない場合であっても、発端者の同胞が病原性遺伝子変異を受け継ぐリスクは依然として高くなっている[Woodward et al 2003].
- 男性罹患者の表現型が比較的軽症である場合（合併症の有無に係わらず形成不全対麻痺を認める場合）、女性同胞が神経徴候を発症する可能性は高くなる[Hurst et al 2006]。ヘテロ接合体女性が臨床症状を発症するリスクは、男性同胞が機能喪失型の *PLP1* 症候群である場合に最も高くなり、男性同胞が *PLP1* 遺伝子の重複をもつ場合に最も低くなる。*PLP1* 遺伝子重複を有するヘテロ接合体女性に良い方に歪んだ X 染色体の不活化を認めたという報告がある[Woodward et al 2000].

男性発端者の子。 典型的な PMD 男性には妊孕性がないが、痙性対麻痺の患者男性は子どもをもつ可能性がある。罹患者男性は *PLP1* 遺伝子変異を娘全員に伝えるが、息子には伝えない。

その他の男性発端者の血縁者。 発端者の母方の伯／叔母とその子どもに保因者リスク、もしくは発症リスクがある場合がある（発端者の母親の性別、家族関係、保因者状態に基づく）。罹患者男性の重症度が低い場合には、ヘテロ接合体の女性に神経徴候（通常、成人発症型の痙性不全対麻痺）が現れる可能性が高くなる。

保因者診断

ヘテロ接合体の神経機能は通常、正常であるが、軽度から中等度の疾患徴候が現れることがある。

家系内で病原性 *PLP1* 遺伝子変異が同定されている場合、分子遺伝学的検査を通じて保因者の同定が可能である。

遺伝カウンセリングに関連した問題

表現型の多様性. リスクのある男女は同一の親族や同胞間でもさまざまな表現型が共存していることに留意することが肝要である。このため、男性の表現型が軽症化している家系では、子どもの表現型が重症化するリスクがある。

遠位部に挿入された重複. まれに遠位部に挿入された重複から *PLP1* 関連疾患が生じることがあるが、遺伝形式が X 連鎖でない場合もあるため、遺伝カウンセリングで困難な問題が生じやすい[Hodes et al 2000, Inoue et al 2002a].

家族計画

- 遺伝的リスクの確定や出生前診断の実施に関する議論を行う最適な時期は妊娠前である。
- 罹患している若年成人や原因遺伝子変異を有する若年成人への遺伝カウンセリング（子への潜在リスクや生殖に関する選択に関する議論など）の提供は妥当である。

DNA バンキング. DNA バンキングは、将来の使用のために、通常は白血球から調整した DNA を貯蔵しておくことである。検査手法や、遺伝子、変異、疾患への理解は将来改善する可能性があり、患者の DNA を貯蔵しておくことは考慮されるべきである。DNA バンキングを行っている機関一覧を参照のこと。

出生前診断

家系内で *PLP1* 遺伝子の変異が同定されている場合、保因者である妊娠女性に対する出生前診断が可能である[Woodward et al 1999, Regis et al 2001]. 通常の方法では、胎生週数約 10~12 週の絨毛生検(CVS), もしくは通常胎生週数約 15~18 週に行われる羊水穿刺で採取した胎児細胞の DNA 解析, もしくは細胞遺伝学的検査を行って、胎児の性別を判定する。胎児が男性ならば、既知の病原性遺伝子変異に対して、胎児細胞の DNA の解析を行うことができる。同一の親族や同胞間でもさまざまな表現型が共存していることが多いため、罹患胎児の表現型を正確に予測することはできない。このため、男性の表現型が軽症化し

ている家系では、子どもの表現型が重症化するリスクがある。変異を受け継いだ女性同胞は保因者となり、軽度から中等度の疾患徴候が現れることがある。

注：胎生週期とは最終月経の第 1 日から換算するか、超音波による計測によって算出される。

着床前診断 (PGD)。着床前診断 (PGD) は原因遺伝子変異が同定されている家系で可能である。

着床前診断は性別の判断に有用であるだけでなく[de Die-Smulders et al 1998], *PLP1* 遺伝子の病原性点変異の選別にも有用である[Verlinsky et al 2006]。これまで *PLP1* 遺伝子の重複がある家系で出生前診断が行われたことはないが、連鎖マーカーや接合点断片を用いて、異常な X 染色体を正常な X 染色体から区別することは可能であろうと考えられる。(PCR 法を用いた解析で新たに複製された DNA と重複を区別することは困難であろう。)

注：GeneTests Laboratory Directory に掲載されている検査機関で検査が臨床的に検査が行われている場合に限り、臨床的に実施されているとするのが GeneReviews の方針である。こうした掲載には著者、編集者、査読者の意向は必ずしも反映されていない。

分子遺伝学的な発症機序

分子学的病態生理学と Pelizaeus-Merzbacher 病 (PMD) の遺伝学を振り返るには、Garbern [2007], Woodward [2008], Hobson & Garbern [2012]を参照。

Yool et al [2000] によってヒトと動物モデルでの *PLP1* 変異の特徴がまとめられている。遺伝子内の小さい変異によってもたらされる臨床症状にはかなり幅があり、軽度の形成麻痺と失調から重症痙性四肢麻痺、発作、喘鳴、小児期での致死へと多岐にわたっていた。異なる *PLP1* 変異の臨床的な重症度における多様性を説明づける仮説は、Gow and Lazzarini [1996] と Southwood & Gow [2001] によって提示されている。ミスセンス変異と遺伝子内の微細欠失は、ミエリンプロテオリピド蛋白質 (*PLP1*) や *PLP1* アイソフォームの DM20 の異常な折り畳み構造の原因となると推定されている。これらの異常な折り畳み構造の蛋白質は細胞内処理経路を通過することができず、小胞体(ER)に蓄積され、細胞質内に到達できず折りたたまれていない蛋白の応答を活性化することができない (UPR) [Southwood et al 2002]。乏突起膠細胞が軸索を髄鞘化しようとするにつれ、もし *PLP1* と DM20 の両方が ER に蓄積されていれば、UPR-活性化細胞死が引き続いて起こる。しかし、もし DM20 がなく、*PLP1* のみが ER に蓄積されていれば、乏突起膠細胞はいきのびて髄鞘化をおこし、痙性麻痺のようなより重症度の低い状態をひきおこすことになる。

PLP1 蛋白の過剰発現は、*PLP1* 遺伝子発現量の増加がきっかけとなっておこるメカニズムと考えられている。実験段階での報告だが、*PLP1* 蛋白発現の増加によって、コレステロールと脂肪がエンドソームとリソソームの構成成分となることとともに、*PLP1* 蛋白の誤った局在がもたらされると示唆されている

[Simons et al 2000]。これに加えて、PLP1 の遺伝子発現量の増加は、髄液中の N-アスパラグルタミン酸 (NAAG) の増加とも関連している [Mochel et al 2010]。このことは、PMD ではびまん性の軸索損傷がおきていることを示唆する。この PMD における髄鞘化不全と軸索損傷との関連と、他の白質ジストロフィーについては、Mar & Noetzel がまとめている [2010]。

PLP1 の欠失と、おそらく PLP1 の発現をさまたげるいくつかのスプライス変異によって、軽度の髄鞘欠損とより重度の軸索変性がもたらされている。

いくつかの家系内で多様な表現型がみられているが、これは、まだ解明されていない遺伝的背景もしくは環境要因の結果と推測されている。遺伝的背景の効果に焦点をあてた、興味深い動物モデルの例がある。C3H マウスの家系では、187 番目のイソロイシンがスレオニンとなったミスセンス変異 (rumpshaker) によって、寿命が正常 (2 年未満) な軽症例となった。しかし、C57BL/6 の家系では、致死的な症状をもたらすこととなった [Al-Saktawi et 2003]。

遺伝子構造

PLP1 は 7 つのエクソンからなる約 15kbp の遺伝子である。2 つの主な選択的スプライスによる転写産物をコードしている。完全長の転写産物はミエリンプロテオリピド蛋白 (PLP1) をコードしており、転写多型産物は DM20 をコードしているが、DM20 は 117-151 残基によってコードされる PLP1 特異的領域を欠いたものである。遺伝子の詳細な要約と蛋白の情報については、Table A の Gene Symbol を参照のこと。

良性のアレル多型

PLP1 における選択的良性 (非病原性) のアレル多型は以下にまとめた。

正常な遺伝子産物

ミエリンプロテオリピド蛋白 1 (PLP1) は、中枢神経組織の髄鞘を構成する主な蛋白質であり、約 50% の髄鞘蛋白を形作っている。哺乳類の間では、PLP1 は高い保存性を示しており、マウスやラットやヒトの PLP1 配列は 276 のアミノ酸配列で完全に同一である。他の哺乳類での PLP1 でも、ほんの少しの配列が異なるのみである。ミエリンプロテオリピド蛋白に加えて、少なくとも 1 つの遺伝子産物、アイソフォーム DM20 が PLP1 遺伝子によってコードされている。PLP1 と DM20 はどちらも 4 回脂質二重膜を貫通する膜透過蛋白であると予想されている。加えて、この蛋白は、脂肪酸への共有結合のアシル結合を通じて、細胞膜にまで固定されている。PLP1 はおそらく、髄鞘の隣接部位を固定していると考えられる。しかし、さらなる機能、選択的機能が存在する可能性もある [Griffiths et al 1998]。

選択的スプライスによる産物である、DM20 アイソフォームは、末梢神経組織や他の組織でも確認されている。スプライス多型はエクソン 3 でみられるが、ここではエクソンの 3' 側の半分が DM20 の mRNA から切り取られており、アミノ酸残基 117-151 のフレーム内欠失をもたらしている。

PLP1/DM20 での、転写後の蛋白質分解切断は、生体内でおきているようである[Bizzozero et al 2002]。PLP1 由来のペプチドによって、乏突起膠細胞の有糸分裂誘発が促されているという報告がある[Yamada et al 1999]。加えて、最近、DM20 ではなく PLP1 では細胞内のシステイン残基において二量体を形成していることが示された[Daffu et al 2012]。この二量体形成は、挿入/欠失と重複いずれの場合でも、PMD の分子的な疾患発症機序に関与している可能性がある。

異常な遺伝子産物

PLP1 の重複はミエリンプロテオリピド蛋白(PLP1)の過剰発現をもたらし、中枢神経組織で髄鞘を形成する乏突起膠細胞の機能不全や細胞死をひき起こすと推定されている。正常なミエリンプロテオリピド蛋白を過剰発現したトランスジェニックマウスでは、髄鞘形成不全と中枢神経の脱髄どちらの現象も観察されていた[Griffiths et al 1998, Yool et al 2000]。

次世代シーケンスの有用性と遺伝子診断スキーム

研究分担者 才津 浩智 浜松医科大学医化学

研究要旨

遺伝性白質疾患は、乳児期に発症する進行性の疾患であり、いずれも根本的な治療法が未確立である。そのため、患者における疾患原因遺伝子変異の同定（すなわち遺伝子診断）によって、疾患の分子基盤を明らかにすることは、遺伝子変異に基づいた疾患の病態解明と将来的な個別化医療において極めて重要と考えられる。近年、全エクソーム解析の登場により、遺伝子解析のパラダイムシフトが起きている。本研究では、（１）遺伝性白質疾患における全エクソーム解析の有用性と、（２）今後の遺伝性白質疾患の早期遺伝子診断に必要なスキームについて検討を行った。今後、個々の症例において、全エクソーム解析とターゲット遺伝子を絞ったターゲットリシーケンス解析のどちらを選択するかの仕分けシステムを構築することが、コストを抑えた効率的な遺伝子診断に繋がると考えられる。

A. 研究目的

本研究は、（１）遺伝性白質疾患における全エクソーム解析の有用性、（２）今後の遺伝性白質疾患の早期遺伝子診断に必要なスキーム、の２点について検討を行った。

B. 研究方法

遺伝性白質疾患症例に関してこれまでに横浜市立大学で全エクソーム解析を行った症例に関して検討を行った。

C、D. 結果および考察

（１）遺伝性白質疾患診断における次世代シーケンス解析の有用性

近年の次世代シーケンサーの登場と全エクソーム解析の開発により遺伝子解析技術は飛躍的な進歩を遂げている。エクソーム解析は、ゲノム上のエクソン領域（タンパク質をコードする領域）を選択的にキャプチャし、高効率に濃縮してから次世代シーケンサーを用いてシーケンスを行うことで、遺伝子をコードする領域の変異を網羅的かつ効率的に解析する手法である¹⁾。全エクソーム解析を行うことで、全遺伝子の約9割において疾患候補遺伝子変異がリストアップできるようになり、既知の疾患責任遺伝子の変異について一度に検査することが可能となっただけでなく、様々な条件を課して新規の責任遺伝子変異を特定することが可能になった。以下、実際の例を挙げて、遺伝性白質疾患の遺伝子診断における全エクソーム

解析の有用性について述べる。

小脳萎縮と脳梁低形成を伴うび慢性大脳白質形成不全症（diffuse cerebral hypomyelination with cerebellar atrophy and hypoplasia of the corpus callosum: HCAHC）は、2009年に本研究班の班員らが提唱した新しい疾患概念である²⁾。3歳頃から徐々に進行する歩行失調、振戦、緩徐言語、軽度から中等度の精神運動発達遅滞を呈し、頭部MRI画像上、髄鞘化の遅延、小脳萎縮と脳梁の低形成を認める大脳白質形成不全症であり、その原因遺伝子は不明であった。我々は先天性白質形成不全症研究班を通してHCAHCの5家系6名の患者をリクルートし、各家系から1名ずつ5名の全エクソーム解析を行い、原因遺伝子変異の同定を試みた（図1A）。変異の検出はMAQ³⁾およびSoftGenetics社のNextGENeを用いて行い、これら2つの解析方法で共通して検出した1塩基置換を解析対象とした。また、挿入／欠失変異についてはNextGENeのみで検出した。1家系において姉弟例を認めたため常染色体劣性遺伝形式を想定した解析を行い、得られた変異を段階的に絞り込んだ結果、1症例あたり3-8遺伝子が劣性遺伝形式の候補遺伝子として挙げられた（図1B）。

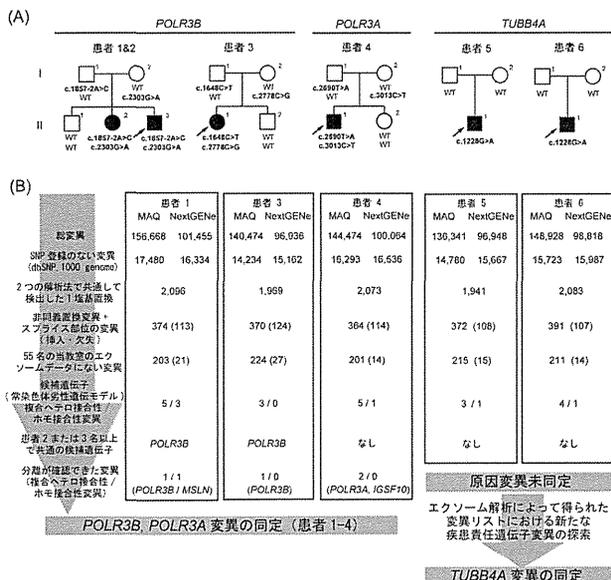


図 1. HCAHC 家系の全エクソーム解析⁴⁾

(A) 患者 1-6 の家系図。黒塗りは HCAHC 患者で、全エクソーム解析を行った患者を矢印で示している。塩基変異は、複合ヘテロ接合性変異および *de novo* 変異の家族内での分離を表している。(B) 全エクソーム解析で得られた変異の段階的絞り込みの過程を示す。結果的に、患者 1-4 では *POLR3A* / *POLR3B* の変異が同定され、患者 5、6 においては *TUBB4A* 変異が同定された。

5 名で共通の候補遺伝子は認めなかったが、2 名共通で *POLR3B* 遺伝子が、1 名に *POLR3A* 遺伝子の複合ヘテロ接合性変異 (2 つある遺伝子座のそれぞれに変異がある状態) を同定し (図 1B)、患者 2 (患者 1 の罹患同胞) についても *POLR3B* 遺伝子の複合ヘテロ接合性変異を確認した (図 1A)。患者 5 および患者 6 については、原因遺伝子変異が特定できなかった。*POLR3A* および *POLR3B* 遺伝子は RNA polymerase III (Pol III) 複合体のコアになるサブユニット (RPC1 および RPC2) をコードしている。複合体の 3 次元モデルの解析から、同定された変異は、サブユニットの構造あるいはサブユニット間の相互作用に影響を及ぼし、Pol III 活性を低下させると予測できた。Pol III は tRNA と 5S rRNA を含む大多数の低分子 RNA をコードする遺伝子を転写しており、これらの低分子 RNA 量が不足することにより髄鞘化不全が起きると考えられた⁴⁾。

基底核および小脳萎縮を伴う髄鞘形成不全症 (Hypomyelination with atrophy of basal ganglia

and cerebellum: H-ABC) は、2002 年に van der Knaap らが提唱した疾患概念で、髄鞘化の遅延と小脳および基底核の萎縮をともなう白質形成不全症である⁵⁾。2013 年に β チューブリンをコードする *TUBB4A* 遺伝子の *de novo* 変異 (ご両親で認められず、患者で起こった新生突然変異) が原因であることが報告された⁶⁾。H-ABC は HCAHC と臨床所見がオーバーラップする疾患である。そこで、*POLR3A* および *POLR3B* 遺伝子変異が見つからなかった HCAHC の 2 例において、エクソーム解析で得られた変異リストで *TUBB4A* 変異の有無を検索したところ、2 症例で共通して c.1228G>A (p.Glu410Lys) 変異が見つかった。この変異は、サンガーシーケンス法で、ご両親に認められない *de novo* 変異であることが確認できた。p.Glu410Lys 変異の 2 症例は、H-ABC に認められる基底核の萎縮は明らかでなかった。チューブリンタンパク質の 3D 構造モデルの解析では、H-ABC 患者で見つかる変異の多くはヘテロダイマーの接合面にあり、縦方向の相互作用に関係しているのに対して、p.Glu410Lys 変異は、プロトフィラメントの外面に位置し、微小管関連蛋白質との相互作用に影響を与える可能性が示唆された (図 2)⁷⁾。

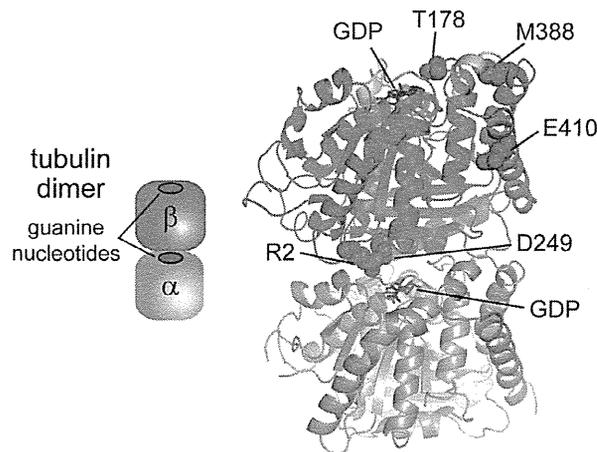


図 2. *TUBB4A* 変異のチューブリン重合に与える影響⁷⁾

H-ABC 患者で見つかった変異アミノ酸 (R2, T178, D249, M388) はヘテロダイマーの接合面にあり、縦方向の相互作用に関係しているのに対して、HCAHC 患者で見つかった変異アミノ酸 (E410) はプロトフィラメントの外面に位置している。

このように、1 つの遺伝性白質疾患 (HCAHC) において全エクソーム解析を行うことにより、

新規原因遺伝子 (*POLR3A*, *POLR3B*) が同定され、さらにオーバーラップする白質疾患の責任遺伝子変異 (*TUBB4A*) も同定された。このことは、画像診断等の臨床所見の詳細な評価と次世代シーケンス解析の網羅性を組み合わせることで、遺伝性白質疾患の遺伝子診断が効率的に行われることを示唆している。

(2) 遺伝性白質疾患の早期遺伝子診断

遺伝性白質疾患は遺伝的多様性が大きい疾患であり、従来の疾患責任遺伝子毎の PCR-シーケンス法による点変異の検出を複数の疾患責任遺伝子に対して行うことは、大変な時間と労力を要する。更に、例えば Pelizaeus-Merzbacher 病の場合、原因遺伝子 *PLP1* のコピー数異常も検討する必要がある。全エクソーム解析をはじめとする次世代シーケンス解析は、網羅的遺伝子解析が可能なのみならず、DNA 断片をキャプチャする場合、コピー数解析も可能である^{8,9)}。また、白質疾患の 30~40% 程度は詳細な MRI 画像解析によっても臨床診断が困難であると推定されており¹⁰⁾、遺伝的多様性を考慮した場合、遺伝性白質疾患の早期遺伝子診断に次世代シーケンス解析は極めて有用と考えられる。最もコストを抑えて、かつ早期の遺伝子診断が可能と考えられる遺伝子診断のスキームを図 3 に示す。

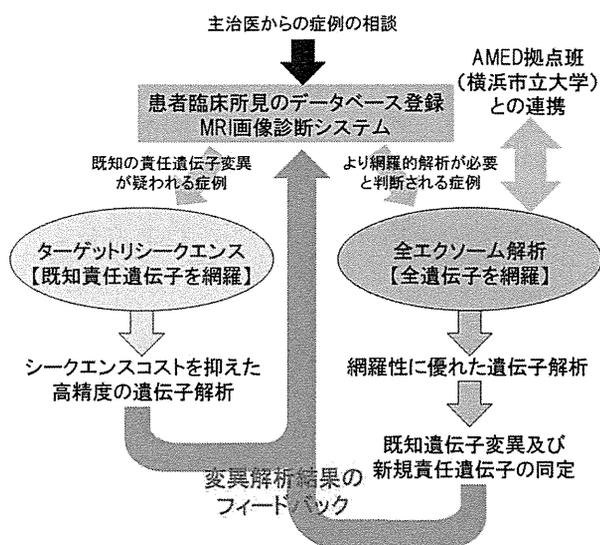


図 3. 遺伝性白質疾患の早期遺伝子診断スキーム案

ターゲットリシーケンス解析は解析対象の遺伝子を既知の責任遺伝子に絞った解析方法であり、全エクソーム解析と比較してシーケンスコストを抑えて高精度の遺伝子解析が可

能である。しかし一方では新規遺伝子の変異は解析できないため、既知の責任遺伝子に異常を認めない症例に関しては、更なる遺伝子診断のために全エクソーム解析が必要となる。今回提案する遺伝子診断のスキームでは、主治医より研究班に症例の相談があった場合、患者情報のデータベース登録と MRI 画像診断システムの運用を行い、ターゲットリシーケンス解析とより網羅的な全エクソーム解析の 2 つの解析方法への症例の振り分けを行う。変異解析結果はデータベースに登録され、変異情報のフィードバックによって更に画像診断システムの診断精度が上がることを期待される。また、全エクソーム解析によって新規責任遺伝子を同定することは、遺伝子診断率を上げるだけでなく、責任遺伝子変異がもたらす病態を解析することによって、画期的な治療法に繋がる可能性がある。

難治性疾患については、中枢神経白質形成異常症の遺伝学的検査としては 3,880 点のみが保険診療として算定可能である。今後、次世代シーケンサーを用いた遺伝子診断のコストダウンを図ることで、診療の質が向上することが期待される。

引用文献

1. Bamshad MJ, Ng SB, Bigham AW, et al. Exome sequencing as a tool for Mendelian disease gene discovery. *Nat Rev Genet* 2011; 12(11): p. 745-55.
2. Sasaki M, Takanashi J, Tada H, et al. Diffuse cerebral hypomyelination with cerebellar atrophy and hypoplasia of the corpus callosum. *Brain Dev* 2009; 31(8): p. 582-7.
3. Li H, Ruan J and Durbin R. Mapping short DNA sequencing reads and calling variants using mapping quality scores. *Genome Res* 2008; 18(11): p. 1851-8.
4. Saito H, Osaka H, Sasaki M, et al., Mutations in *POLR3A* and *POLR3B* Encoding RNA Polymerase III Subunits Cause an Autosomal-Recessive Hypomyelinating Leukoencephalopathy. *Am J Hum Genet* 2011; 89(5): p. 644-51.
5. van der Knaap MS, Naidu S, Pouwels PJ, et al. New syndrome characterized by hypomyelination with atrophy of the basal ganglia and cerebellum. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002; 23(9): p. 1466-74.
6. Simons C, Wolf NI, McNeil N, et al. A de novo mutation in the beta-tubulin gene *TUBB4A* results in the leukoencephalopathy hypomyelination with atrophy of the basal