

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）

総括研究報告書

遺伝性白質疾患の診断・治療・研究システムの構築

（H27 - 難治等（難） - 一般 - 020）

研究代表者 小坂 仁 自治医科大学 小児科教授

研究要旨

本年度は、白質疾患医療支援ネットワークの形成として下記の研究を行った。

診断基準・診療ガイドラインの作成と、次世代遺伝子診断システムの構築。

和文・英文医療情報を掲載したポータルサイトの構築・運営。

臨床/基礎研究者・患者会・企業連携と診断・治療・相談システムの確立。

以上より、国内外の情報と発信をポータルサイトに集約し、遺伝性白質疾患の早期診断・治療体制確立による医療の均てん化と国内発治験研究基盤の形成に寄与した。

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 室長
久保田 雅也	国立成育医療研究センター 神経内科 医長
黒澤 健司	神奈川県立こども医療センター 遺伝科 部長
才津 浩智	浜松医科大学 医化学 教授
佐々木 征行	国立精神・神経医療研究センター病院 小児神経科 部長
高梨 潤一	東京女子医科大学八千代医療センター 小児科 教授
松井 大	大津赤十字病院 神経内科 部長
三重野 牧子	自治医科大学 情報センター 准教授
山本 俊至	東京女子医科大学 統合医科学研究所 准教授
吉田 誠克	京都府立医科大学大学院 神経内科学 講師

A . 研究目的

目的；中枢神経の大多数を占めるグリア細胞（右図1，中のオリゴデンドロサイト、アストロサイト、ミクログリアに対応）の遺

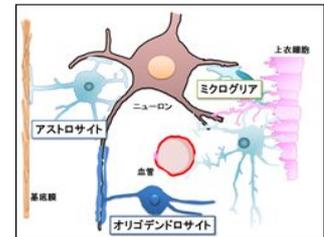


図1、脳の構成細胞とグリア

伝性疾患は、大脳や小脳（右図1，中のオリゴデンドロサイト、アストロサイト、ミクログリアに対応）の遺伝性疾患は、大脳や小脳の“白質”が主たる罹患部位であることから遺伝性白質疾患と総称される。その臨床症状と治療には共通点が多く横断的に扱うメリットが大きい。小児から成人までを包括する、13疾患；（1）Pelizaeus-Merzbacher 病（2）Pelizaeus-Merzbacher 様病（3）基底核および小脳萎縮を伴う髄鞘形成不全症（4）18q 欠失症候群（5）Allan-Herndon-Dudley 症候群（6）HSP60 chaperon 病（7）Salla 病（8）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（9）先天性白内障を伴う髄鞘形成不全症（10）失調、歯牙低形成を伴う髄鞘形成不全症（11）脱髄型末梢神経炎・中枢性髄鞘形成不全症・Waardenburg 症候群・Hirschsprung 病（12）Alexander 病（13）Canavan 病 を扱う横断的な研究を行う。いずれも根本治療法がなく、重症で進行性の経過をたどり、終生医療的介入を要する。また診療経験のある医師が少なく、患者は、情報や診断、治療が得られていない。今年度は下記の課題に取り組んだ。

白質疾患医療支援ネットワークの構築と運営；学会の支援が決定し、関連する政策研究事業、AMED 班との連携のもと主として臨床・画像を中心とした相談窓口を設置し、主治医に対する、相談システムを開始する。

診療ガイドラインの作成；当該班研究の学会支援決定、診断基準、重症度分類の策定・改定を行い、また患者レジストリの方向性について研究を行う。

次世代遺伝子診断システムの構築と運営；班員が個別に行ってきた遺伝子診断を、新しい次世代遺伝子解析システムに移行する。

ポータルサイトの構築と運営（情報を集約化、診断・治療・研究のプラットフォームを作る）

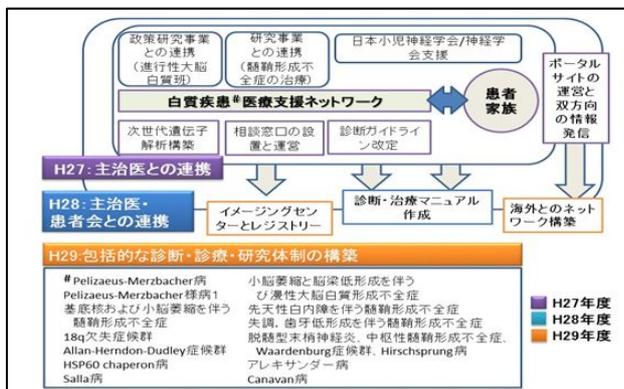


図2. 研究の概要

B. 研究方法

下記のようなメンバー；氏名（所属）主たる担当、で行った。

小坂 仁(自治医科大学小児科学)研究統括、患者データベース作成、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)診断システムの構築と海外との連携。治療研究との連携、三重野 牧子(自治医科大学情報センター)患者データベースの作成、運用、吉田 誠克(京都府立医科大学大学院神経内科)白質疾患医療支援ネットワーク、治療研究、久保田 雅也(国立成育医療研究センター神経内科/東京大学大学院)白質疾患医療支援ネットワーク、診断治療ガイドラインの改定、佐々木 征行(国立精神・神経医療研究センター病院小児神経科)白質疾患医療支援ネットワーク、松井 大(大津赤十字病院神経内科)診断治療ガイドラインの改定、才津 浩智(浜松医科大学医化学)遺伝子診断システムの構築、高梨潤一(東京女子医科大学八千代医療センター小児科)画像診断システムの構築、白質疾患医療

支援ネットワーク、黒澤 健司(神奈川県立こども医療センター遺伝科)白質疾患医療支援ネットワーク、山本 俊至(東京女子医科大学統合医科学研究所)白質疾患医療支援ネットワーク、ガイドライン作成。

主としてメール会議にて討議し、重要な事項は2回の班会議(注)をへて決定した。

(注)平成27年11月12日(京都、関西班)、平成28年2月8日(東京、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業「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」(井上班)との合同会議)

C. 結果および成果

1. 学会からの共同研究支援
小児神経学会に共同研究支援を要請し、受理された(2015年11月25日)。
2. 診断基準の策定・改訂
班員により診断基準の策定・改定を行った。
資料1; 診断基準
3. 重症度分類の策定・改訂
班員により重症度分類の策定・改定を行った。
資料2; 重症度分類
4. 診療ガイドラインの策定・改訂
本年度は希少疾患における診療ガイドラインのあり方の研究を自治医大情報センター三重野らを中心に行った。
5. 次世代遺伝子診断システムの構築
今年度は次世代シーケンス解析を組み込んだ遺伝性白質疾患の実施体制、運用方法につき才津らを中心に行われ、実際に診断が実施された。
7. 医療支援ネットワークの運営開始
市民公開セミナーを平成27年7月に東京、同年11月に大阪と2回開催した。参加家族数は東京20家族、大阪15家族で、教育・福祉・医療施設から患者の援助者の参加あり。講演は、疾患理解と研究の最前線の情報を知るというテーマを主体に班員によって行われた。東京では、患者組織の国際動向に関して、国立保健医療科学院の児玉知子氏に講演を依頼し、班員以

外の臨床家・研究者とのネットワークを拡充している。また、今年からの試みとして、当事者として親の会のメンバーによる講演を実施し、公演終了後活発な討論、相談を実施した。永続的なポータルサイトを利用した、医療支援ネットワークの運営に関しては、現在安全性の観点から詳細を班内で検討中である。

資料 3; セミナー開催要項

8. 白質疾患ポータルサイトの構築と運営
umin 内に白質疾患ポータルサイトを立ち上げ、班員により、診断・治療に関する最新の総説を執筆しアップロードした。

http://plaza.umin.ac.jp/~pmd/iden_about.html

遺伝性白質疾患とは

班員紹介 (各班員)

遺伝性白質疾患の臨床診断 (佐々木 征行)

遺伝性白質疾患の画像診断 (高梨 潤一)

後天性白質疾患 (松井 大)

またこれらの英文も作成し、海外への発信が可能な形とした。

9. 国際シンポジウム開催

Pelizaesus-Merzbacher 病 (PMD) 国際シンポジウムを開催。日本における遺伝性白質疾患の取り組み紹介と国際共同研究のため、米国遺伝性白質疾患 (PMD) 創設研究者退任に合わせ、北米遺伝学会に合わせ実施し、欧州、米国、日本の研究者による研究発表と、患者会の国際連携につき討議し、今後の連携を確認した。

10. Gene Review の翻訳

遺伝性疾患のレビュー; Gene Review の日本語訳を完成。ポータルサイトにリンクし、最新かつ最も詳しい情報を掲載した。

Pelizaesus Merzbacher 病 (黒澤健司)

Alexander 病 (吉田誠克)

D. 考察

H27 年度は、白質疾患医療支援ネットワークの構築と運営を目的とし、学会の支援を受け、関連する政策研究事業、AMED 班との連携のもと主として臨床・画像を中心とした相談を開始した。セミナーを大阪と東京で開催した。初めて、企業に参加を呼びかけ、開発担当者の出席を得ており、ネットワークの形成に近づいた。また

診療ガイドラインの作成に関して、当該班研究の学会支援決定、診断基準、重症度分類の策定・改定は終了した。エビデンスの少ない希少疾患における治療を含めた、診療ガイドライン (準ずる診療マニュアル) の内外の動向を調査し、今後の方向性の研究を行ったので、H28 年度に作成する。また患者レジストリの方向性について研究を行い、既存のシステムへの統合をはかる。また次世代遺伝子診断システムの構築と運営について、今後画像診断は、精神・神経センターの IBISS プラットフォームに統合し先進的疾患 MRI 画像データベースとのリンクを確立することが需要である。本年度ポータルサイトに関しては、充実しつつあり、今年度は更に欧州白質変性症協会などと連携して、医療情報 (診断基準、治験情報、専門診療機関、論文紹介、家族会情報、海外情報等) を更に掲載し、順次情報の英文化を行い、海外データベースとリンクさせ、希少難病ホームページのモデルとなることを目指す。

E. 健康危険情報

特になし。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 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 Pelizaesus-Merzbacher disease. *Brain Dev.* 2016;38:581-584.
2. Osaka H, Inoue K. Pathophysiology and emerging therapeutic strategies in Pelizaesus-Merzbacher Disease. *Expert Opinion on Orphan Drugs.* 2015;127:1447-1459.
3. Kodera, H., H. Osaka, M. Iai, N. Aida, A. Yamashita, Y. Tsurusaki, M. Nakashima, N. Miyake, H. Saitsu, N. Matsumoto. "Mutations in the glutaminyl-tRNA synthetase gene cause early-onset epileptic encephalopathy." *J Hum Genet* 2015;60(2): 97-101.
4. Kouga, T., H. Shimbo, M. Iai, S. Yamashita, A. Ishii, Y. Ihara, S. Hirose, K. Yamakawa., H. Osaka. "Effect of CYP2C19 polymorphisms on stiripentol administration in Japanese cases of Dravet syndrome." *Brain Dev* 2015;37(2): 243-249.
5. Miyatake, C., S. Koizumi, H. Narazaki, T. Asano, H. Osaka, K. Kurosawa, J. Takanashi,

- O. Fujino . "Clinical pictures in Pelizaeus-Merzbacher disease: a report of a case." *J Nippon Med Sch* 2015;82(2): 74-75.
6. Nakamura, S., H. Osaka, S. Muramatsu, S. Aoki, E. F. Jimbo, T. Yamagata. "Mutational and functional analysis of Glucose transporter I deficiency syndrome." *Mol Genet Metab* 2015.
 7. Ohba, C., K. Haginoya, H. Osaka, K. Kubota, A. Ishiyama, T. Hiraide, H. Komaki, M. Sasaki, S. Miyatake, M. Nakashima, Y. Tsurusaki, N. Miyake, F. Tanaka, H. Saitsu and N. Matsumoto. "De novo KIF1A mutations cause intellectual deficit, cerebellar atrophy, lower limb spasticity and visual disturbance." *J Hum Genet* 2015.
 8. Ohba, C., M. Kato, N. Takahashi, H. Osaka, T. Shiihara, J. Tohyama, S. Nabatame, J. Azuma, Y. Fujii, M. Hara, R. Tsurusawa, T. Inoue, R. Ogata, Y. Watanabe, N. Togashi, H. Koderia, M. Nakashima, Y. Tsurusaki, N. Miyake, F. Tanaka, H. Saitsu, N. Matsumoto. "De novo KCNT1 mutations in early-onset epileptic encephalopathy." *Epilepsia* 2015;56(9): e121-e128.
 9. Okada, H., G. Hasegawa, M. Tanaka, H. Osaka, Y. Shiotsu, H. Narumiya, M. Inoue, K. Nakano, N. Nakamura, M. Fukui. "Association between Hemoglobin Concentration and the Progression or Development of Albuminuria in Diabetic Kidney Disease." *PLoS One* 2015;10(5): e0129192.
 10. Saitsu, H., R. Fukai, B. Ben-Zeev, Y. Sakai, M. Mimaki, N. Okamoto, Y. Suzuki, Y. Monden, H. Saito, B. Tziperman, M. Torio, S. Akamine, N. Takahashi, H. Osaka, T. Yamagata, K. Nakamura, Y. Tsurusaki, M. Nakashima, N. Miyake, M. Shiina, K. Ogata and N. Matsumoto. "Phenotypic spectrum of GNAO1 variants: epileptic encephalopathy to involuntary movements with severe developmental delay." *Eur J Hum Genet* 2015.
 11. Sasaki, M., C. Ohba, M. Iai, S. Hirabayashi, H. Osaka, T. Hiraide, H. Saitsu, N. Matsumoto. "Sporadic infantile-onset spinocerebellar ataxia caused by missense mutations of the inositol 1,4,5-triphosphate receptor type 1 gene." *J Neurol* 2015;262(5): 1278-1284.
 12. Tada, H., J. I. Takanashi, H. Okuno, M. Kubota, T. Yamagata, G. Kawano, T. Shiihara, S. I. Hamano, S. Hirose, T. Hayashi, H. Osaka, M. Mizuguchi. "Predictive score for early diagnosis of acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion (AESD)." *J Neurol Sci* 2015.
 13. Takano, K., Y. Tsuyusaki, M. Sato, M. Takagi, R. Anzai, M. Okuda, M. Iai, S. Yamashita, T. Okabe, N. Aida, Y. Tsurusaki, H. Saitsu, N. Matsumoto, H. Osaka. "A Japanese girl with an early-infantile onset vanishing white matter disease resembling Cree leukoencephalopathy." *Brain Dev* 2015;37(6): 638-642.
 14. Tamaura, M., H. Shimbo, M. Iai, S. Yamashita, H. Osaka. "Seizure recurrence following pyridoxine withdrawal in a patient with pyridoxine-dependent epilepsy." *Brain Dev* 2015; 37(4): 442-445.
 15. Wada, T., K. Takano, Y. Tsurusaki, N. Miyake, M. Nakashima, H. Saitsu, N. Matsumoto, H. Osaka. "Japanese familial case of myoclonus-dystonia syndrome with a splicing mutation in SGCE." *Pediatr Int* 2015;57(2): 324-326.
 16. Yamamoto, T., J. Takanashi, K. Kurosawa, K. Deguchi, H. Osaka, K. Inoue. "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* 2015;37(10): 988-989.
2. 学会発表
 1. Gene therapy for a mouse model of glucose transporter-1 deficiency syndrome.
Sachie Nakamura¹, Hitoshi Osaka¹, Shinichi Muramatsu², Naomi Takino, Shiho Aoki¹, Eriko F. Jimbo¹, Kuniko Shimazaki, Tatsushi Onaka, Sumio Ohtsuki, Takanori Yamagata¹
1 Department of Pediatrics, Jichi Medical University, Tochigi, Japan, 2 Division of Neurology, Jichi Medical University, Tochigi, Japan, 3 Department of Neurosurgery, Jichi Medical University, Tochigi, Japan, 4 Division of Brain and Neurophysiology, Jichi Medical University, Tochigi, Japan, 5 Department of Physiology, Jichi Medical University, Tochigi, Japan, 6 Department of Pharmaceutical Microbiology, Faculty of Life Sciences, Kumamoto University, Kumamoto, Japan.
第 21 回日本遺伝子治療学会学術集会 2015.7.24-26. 大阪
 2. Gene therapy for a mouse model of glucose transporter-1 deficiency syndrome.

Sachie Nakamura¹, Hitoshi Osaka¹, Shinichi Muramatsu^{2,f}, Naomi Takino², Shiho Aoki¹, Eriko F. Jimbo¹, Kuniko Shimazaki³, Tatsushi Onaka⁴, Sumio Ohtsuki⁵, Takanori Yamagata¹.

¹ Department of Pediatrics, ² Division of Neurology, ³ Department of Neurosurgery, ⁴ Division of Brain and Neurophysiology, Department of Physiology, Jichi Medical University, Tochigi, Japan; ⁵ Department of Pharmaceutical Microbiology, Faculty of Life Sciences, Kumamoto University, Kumamoto, Japan; ^fCenter for Gene and Cell Therapy, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo, Japan. American Society of Human Genetics Annual Meeting 2016 . 10 . 6 ~ 10 Baltimore, MD

3. 生直後より呼吸障害を認め、気管切開術を要した Pelizaeus-Merzbacher 病 (PMD) の 1 例

植田綾子¹, 小池泰敬¹, 矢田ゆかり¹, 河野由美¹, 新保裕子², 小坂仁¹, 山形崇倫¹
¹ 自治医科大学小児科, ² 神奈川県立こども医療センター 第 57 回日本小児神経学会 2015.5.27-30. 大阪

4. 遺伝性神経難病の治療を目指して、教育講演 小坂仁 . 熊本大学拠点形成研究 A 主催 平成 27 年度第 4 回講演会 2015 年 10 月 30 日 (金) 熊本大学医学部

G . 知的財産権の出願・登録状況

特になし。