

**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、このよう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, Takashi 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 65th American Society of Human Genetics Annual Meeting. 2015.10.6-10. Baltimore Convention Center, Baltimore, USA

7. 知的財産権の出願・登録状況

なし