

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 医学部 小児科学 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引き続き下記の研究を行った。

①診断基準の改定と、次世代遺伝子診断システムの運営。

②遺伝性白質疾患ポータルサイトの英文化と医療情報を含めた充実

③臨床/基礎研究者・患者会・企業連携と年二回のセミナー開催と自然歴作成のための診療

④アンケート調査等を通じた診療ガイドラインのクリニカルクエスションの収集と決定

以上の活動を通じ、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を推進した。

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	東京女子医科大学附属遺伝子 医療センター 准教授
吉田 誠克	京都府立医科大学大学院 神経内科学 准教授

A. 研究目的

目的；遺伝性中枢神経疾患の内、グリア細胞（オリゴデンドロサイト、アストロサイト、ミクログリア）に由来する遺伝性疾患は、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いため、横断的に扱う小児から成人までを包括する班を構成し、取り組む。対象疾患は13疾患である。

(1) Pelizaeus-Merzbacher 病 (2) Pelizaeus-Merzbacher 様病 1 (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

これらは共通して根本治療法がなく、重症で進行性の経過をたどり、終生医療的介入が必要である。また診療経験のある医師が少なく、患者には、必要な情報や診断、治療が得られていない。

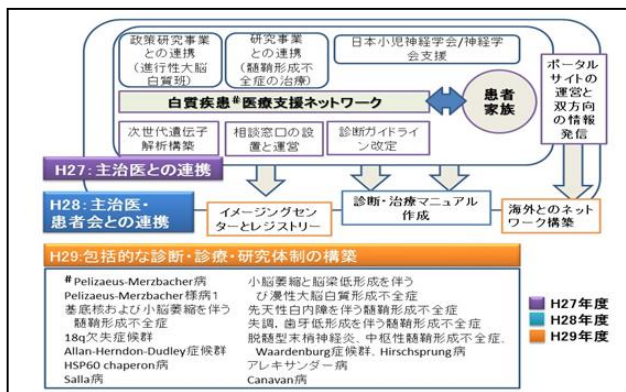


図 1. 研究の概観

## B. 研究方法

引き続き下記のようなメンバー；氏名（所属）、主たる担当、で研究を行った。

小坂仁（自治医科大学小児科学）研究統括、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、主としてアレキサンダー病治療研究（前アレキサンダー病班長）、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、主としてカナバン病診断治療ガイドラインの改定、（前カナバン病班員）、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、（前アレキサンダー病班員）、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、後天性白質疾患担当、才津浩智（浜松医科大学医化学）次世代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、MRI 診断スキームの策定、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、遺伝学的側面支援、山本俊至（東京女子医科大学遺伝医学研究所）白質疾患医療支援ネットワーク、ガイドライン作成、進行性白質変性症との境界領域。

今年度は下記の課題に取り組んだ。

① 白質疾患医療支援ネットワークの運営；学会の支援を得て、診断、治療を中心とした相談窓口を設置し、主治医に対する、診断相談システムを運営し、次世代遺伝子診断システムを運用することにより、実際の診断に係る。

② 診療ガイドラインの作成；引き続き当該班研究の学会支援決定、診断基準、重症度分類の策定・改定を行う。特に今年度は、改定が済んでいない、Alexander 病、Canavan 病を中心に進める。

③ 患者アンケート等を通じ、診療ガイドラインの臨床的クエスチョンを設定し、作成を開始する。

④ ポータルサイトの構築を進め、情報の英文科を推進する。

⑤ 東京、大阪でセミナーを開催。合わせて患者診察による自然歴の収集。討議は班員間の主としてメール会議にて行い、重要な事項は班会議\*で決定した。

\*平成 29 年 1 月 9 日（月・祝）（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）

平成 29 年 1 月 9 日（月・祝）遺伝性白質疾患の診断・治療・研究システムの構築」班

「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 合同班会議

10：10～10：30

本年度の成果および課題 小坂 仁

10：30～10：45

希少疾患での診療ガイドライン作成

三重野 牧子

10：45～11：05

アレキサンダー病の診断基準改定と

診療ガイドライン 吉田 誠克

11：05～11：20

カナバン病の診療ガイドライン作成

久保田 雅也

11：20～11：35

大脳白質疾患の分類・定義 佐々木 征行

11：35～11：55

大脳白質形成不全症の画像分類

高梨 潤一

11：55～12：10

後天性白質疾患の診断 松井 大

13：00～13：20

18q-症候群の診療ガイドライン作成

黒澤 健司

13:20~13:35

Allan-Herndon-Dudley 症候群の

診療ガイドライン作成 山本 俊至

13:35~13:50

次世代シーケンスの診断的位置づけ

才津 浩智

13:50~14:10

脱髄疾患における再生治療 近藤 洋一

(大阪医科大学生命科学講座解剖学教室)

14:10~14:30

Pelizaeus-Merzbacher 病の再生治療

城戸常雄 (株式会社オリゴジェン)

14:45~15:05

本年度の成果および課題 井上 健

15:05~15:20

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)

15:20~15:35

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

15:35~15:50

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

15:50~16:00

講 評 (厚生労働省 難病対策課)

### C. 研究結果

下記の成果を得た。

1) Canavan 病、Alexander 病の診断基準の策定・改定を行った

[http://plaza.umin.ac.jp/~pmd/iden\\_about.html](http://plaza.umin.ac.jp/~pmd/iden_about.html)

2) Canavan 病の診断基準の学会承認を得た。

<http://child-neuro-jp.org/members/iinreport2/kyoudou/kyoudou4.html>

3) Canavan 病の重症度分類の策定・改定を行った。

<http://child-neuro-jp.org/members/iinreport2/kyoudou/kyoudou4.html>

4) 患者アンケート調査からクリニカルクエスチョ

ンを策定し、分担担当者を決定し作成を開始した。  
5) 次世代シーケンス解析を組み込んだ遺伝性白質疾患診断に関して、日本全国からの問い合わせに対して、対応した。そのうち 1 例；沖縄県立南部医療センター・こども医療センター松岡剛司『急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) を発症した PolIII 関連白質ジストロフィーの一例』として H29 年日本小児神経学会にて報告予定。

6) H28. 市民公開セミナーを平成 28 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 18 家族 59 名、大阪 9 家族 40 名で、教育・福祉・医療施設から患者の援助者の参加があった。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。本年度は進歩するソフトウェア・ツールについて福岡市立南福岡特別支援学校の福島勇先生を招いた。公演終了後活発な討論、相談を実施した。東京では、懇親会も行った。何れもボランティアの参加があり、セミナーの間御兄弟を預かり、家族はセミナーに集中できるような運営で行った。

(第 10 回東京[http://plaza.umin.ac.jp/~pmd/seminar\\_10.pdf](http://plaza.umin.ac.jp/~pmd/seminar_10.pdf)  
(報告書<http://plaza.umin.ac.jp/~pmd/seminar.html>)

(第 11 回大阪[http://plaza.umin.ac.jp/~pmd/seminar\\_11.pdf](http://plaza.umin.ac.jp/~pmd/seminar_11.pdf))  
またこれらの会に合わせて、アンケート調査を行い、診療ガイドラインのクリニカルクエスチョンとして取り上げてほしい項目を自由記載して頂き、診療ガイドラインの CQ を策定した。

7) H28. 白質疾患ポータルサイトに、アレキサンダー病の診断基準、カナバン病の診断基準を掲載し、次の項目を英文化し掲載した(カッコ内英文)。先天性大脳白質形成不全症とは (What is congenital cerebral hypomyelination)

診断基準 (Diagnostic criteria)

治療指針 (Diagnostic imaging)

<http://plaza.umin.ac.jp/~pmd/about-e.html>

遺伝性白質疾患とは (What is inherited white matter disorders?)

臨床診断 (Clinical diagnosis)

画像診断 (Diagnostic imaging of white matter abnormalities)

後天性白質疾患 (Differentiation of acquired white matter disorders)

[http://plaza.umin.ac.jp/~pmd/iden\\_about-e.html](http://plaza.umin.ac.jp/~pmd/iden_about-e.html)

8) H28. 遺伝性疾患のレビュー； Gene Review のリンクの承認をへて、Pelizaeus—Merzbacker 病を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。

([http://plaza.umin.ac.jp/~pmd/iden\\_about.html](http://plaza.umin.ac.jp/~pmd/iden_about.html))

#### 9) 遺伝性白質疾患の研究システムの構築

H28. 臨床治験のための臨床尺度の評価を行った。

H28. 先天性白質形成不全症治験準備中のオリゴジェン城戸常雄博士との連携 (H29. 2 月 PMDA 事前面談を行った)。

#### D. 考察

H28 年度は、主治医と患者を対象とした白質疾患医療支援ネットワークの充実を目的とし、例年と同様、患者、家族、企業を対象としたセミナーを大阪と東京で開催した。いずれも午前中には、患者診察を行い、主として Pelizaeus-Merzbacher 病の自然歴収集を行った。またそれに合わせて、患者会のアンケートを行い、診療ガイドラインの作成に関して、取り上げてほしいクリニカルクエスションを集め、決定した。本年度ポータルサイトに関しては、ほぼ英文化が完成した。今後欧州白質変性症協会などと連携して、海外データベースとのリンク、相互交流を通じて、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]Sumida K, Inoue K, Takanashi J, Sasaki M, Watanabe K, Suzuki M, et al. The magnetic resonance imaging spectrum of Pelizaeus-Merzbacher disease: A multicenter study of 19 patients. *Brain Dev.* 2016;38:571-80.

[2]Omata T, Nagai J, Shimbo H, Koizume S, Miyagi Y, Kurosawa K, et al. A splicing mutation of proteolipid protein 1 in Pelizaeus-Merzbacher disease. *Brain Dev.* 2016;38:581-4.

[3]Kondo T, Funayama M, Miyake M, Tsukita K, Era T, Osaka H, et al. Modeling Alexander disease with patient iPSCs reveals cellular and molecular pathology of astrocytes. *Acta Neuropathol Commun.* 2016;4:69.

[4]Akiyama T, Osaka H, Shimbo H, Kuhara T,

Shibata T, Kobayashi K, et al. SSADH deficiency possibly associated with enzyme activity-reducing SNPs. *Brain Dev.* 2016;38:871-4.

##### 2. 学会発表

1. 先天性大脳白質形成不全症ってどんな病気？  
第 10 回市民公開セミナー 2016. 7. 17 東京
2. 先天性大脳白質形成不全症ってどんな病気？  
第 11 回市民公開セミナー 2016. 11. 6 大阪

#### G. 知的財産権の出願・登録状況 特になし