

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（難治性疾患政策研究事業））  
分担研究報告書

先天性大脳白質形成不全症市民公開セミナーの開催による家族会との双方向性情報共有体制の確立

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  
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

我々は、平成 21 年 7 月以来毎年、先天性大脳白質形成不全症市民公開セミナーを開催している。これは本疾患の研究班と家族会の共同作業として、疾患の理解と家族・研究者の情報の相互共有を目的に開催されているもので、本年度で 8 年目を迎えた。3 年前から東京と大阪で年 2 回開催している。本年も研究班員による講演以外に特別講師を招き、様々な観点からの講演を行った。またセミナーに先立ち、専門医による診察も実施した。東京では 18 家族ほか 65 名、大阪では 13 家族ほか 44 名が参加した。疾患理解や研究の進展に関する教育講演のほか、assistive technology に関する福島勇氏の特別講演、患者家族会からの紹介講演など充実した内容のセミナーとなった。今後、先天性大脳白質形成不全症の臨床研究を実施していくためには、患者家族会のメンバーを初めとする患者家族の理解と協力が必須である。本セミナーは、これらの相互理解と協力体制の構築には非常に重要な役割を果たしている。

A. 研究目的

先天性大脳白質形成不全症は、非常に希少な遺伝性の難治性疾患であり、患者の家族のみならず、主治医も疾患に関する詳細な情報を持ち合わせていないことが多く、患者家族は診察現場で不安を抱くことが少なくない。また、多くの患者家族が、相談や疾患に関する話題を共有したいと思っても、稀少疾患であるため、他の家族との交流を持つことが困難で、地域に孤立してしまう。また、疾患に関する知識も一般的には入手することが困難であることから、患者の疾患の原因や治療法、ケアの方法や予後、遺伝カウンセリングなどについて知るための機会がなく、不安の多い生活を送らざるを得ないのが実情である。

そこで、我々は平成 21 年度に前身となる研究班を立ち上げるにあたり、孤立している家族のコミュニティ形成の場として、またこの疾患の医療の現状や研究の進歩の状況について知ることが出来る場として、患者家族やケアスタッフを対象とした市民公開セミナーを開催することを計画した。そして平成 21 年度に第 1 回市民公開セミナーを神奈川県立こども医療センターにおいて開催した。この会は、予想を大きく上

回る 30 家族 70 人に及ぶ参加者があり、会議室が満員になる盛会であった。この際に、継続してこの会の開催を希望する声が大きかったため、それ以降も、毎年市民公開セミナーを開催しており、今年度は第 8 年目の開催を迎えた。

日程調整と会場の選定段階から患者家族会との連携を密にとり、家族会のメンバーが積極的にセミナーの運営に関与する形で準備を行った。また外部からの招待講演者の選定に関しても、家族会との連携をとつつ実施することにより、家族の希望を活かした講演者の選定を行うことが出来た。こういった動きは、研究班と家族会の連携を維持・強化していくために、非常に重要な機会となっている。3 年前から東京と大阪の 2 カ所で開催するようになり、多くの参加者に恵まれた。また、たくさんのボランティアの方にお手伝い頂き、円滑に会を運営することが出来た。

B. 研究方法

1. 第 10 回市民公開セミナー@東京

【実施日】平成 28 年 7 月 17 日（日）

【会場】昨年引き続き、お台場近くの産業総合技術研究所臨海センターの会議室を

利用した。十分な広さと設備を有しており、バギーをいれても余裕があるようなスペース配分で机を並べ、後方にヨガマットを敷き、乳児や疲れた病児を寝転がしてセミナーを聴くことが出来る。隣の別室におむつ交換スペースなどを設置し、こども連れで参加できるように最大限の配慮をしている。昨年度より本セミナー実施に合わせて、班員の小児神経科医師による診察と相談を実施しており、今回も事前申し込みにより12名の患児の診察を行なった。診察では、研究班で作成した重症度評価尺度を用いて診察を行なった。家族にとっても患児の症状に関する疑問についても直接、専門医師に質問し、意見を聞くことが出来る貴重な場となっている。

## 2. 第11回市民公開セミナー@大阪

【実施日】平成28年11月6日（日）

【会場】昨年に引き続き、大阪大学医学部附属病院講堂を利用した。会場の手配は大阪大学小児科の和田先生のご厚意を頂いた。車でのアクセスが良好であり、病院である点は、患者家族からは好評を得ている。大阪でも班員の小児神経科医師による診察と相談を実施しており、今回も事前申し込みにより8名の患児の診察を行なった。

## C. 研究結果

### 【参加者】

セミナーに関する周知は、例年通り、患者家族会のネットワークと小児神経学会での発表やチラシ配布になどにより行った。その結果、本年度は東京では患児16名を含む18家族59名に加え、遺伝カウンセリングや看護大学の学生、教諭や福祉施設職員などの一般参加者を合わせた65名が参加した。ボランティアの託児補助員24名、研究班員含むその他のスタッフが10名ほどいたので、総勢100名の参加者となった。大阪では患児13名を含む13家族40名に加え、理学療法士、訪問看護師などの一般参加者を合わせた44名が参加した。これ以外

に園田学園女子大学の学生10名ほどがボランティアとして参加し、スタッフと合わせ総勢60名ほどの会となった。

東京では、毎年、ボランティアスタッフとともに充実した託児サービスを併設していることもあり、本年も多くのこども達が参加した。

### 【運営スタッフ】

本年度のセミナーも、本厚生労働科学研究費（難治性疾患政策研究事業：小坂班）とAMED 難治性疾患実用化研究事業：井上班の共催による研究活動の一部として実施された。研究班員施設からの運営スタッフ以外に患者家族会の役員もスタッフとして運営に関与した。親の会は、東京での意見交換会の計画と運営に至るまで参画し、実質的に運営のかなりの部分を担った。回を重ねるごとに患者家族会の主体的な関わりが大きくなっている点は非常に好ましいと考えている。

### 【講演】

主要な講演として、班員による教育講演2題とゲストスピーカーによる特別講演を合わせて、計3題の講演を企画した。患者家族会からも子どもを見守る親の体験についての紹介する1演題を行なった。東京ではこれに加えて、会場提供の産総研の1演題を加えた。班員の講演は、の自治医科大学の小坂仁医師と国立精神・神経医療研究センターの井上健医師が行なった。特別講演は、福岡市立南福岡特別支援学校教諭の福島勇氏により「本体に触らなくてもスマホやタブレットが使えるテクノロジーの活用」と題した講演が行われた。福島氏は、平成25年に引き続き2度目の講演で、患者家族会からの強い希望で再度の講演依頼となった。肢体不自由児の生活や療育を支援する中で、iPadなどのiデバイスや視線制御を利用した実物を交えて数多く紹介する印象的な講演であった。福島氏は東京、大阪で2回の講演に対応して頂いた。

### 【科学未来館での託児】

セミナーは長時間に渡るため、どうしても子ども達が退屈してしまう。そうすると両親はセミナーに集中することが出来ない。また子どもたちが楽しく過ごすことが出来れば、次年度再び参加するモチベーションにもなる。そこで東京でのセミナーでは、前回に引き続き、今回もボランティアの託児スタッフが子ども達を隣接する科学未来館に連れ出し、見学した。監督として、研究班の出口貴美子医師がボランティアのメンバーを統括し、臨機応変に対応を指示したため、円滑に託児を行うことが出来た。託児に関しては、申込書を作成し、これに各児に関する注意点や万一の際の連絡先も記載して頂いた。この託児企画は例年実施しているが、参加する家族からも非常に好評であり、ボランティアの学生や若手研究者などにも意義深い機会となっているので、今後も可能な限りセミナーの際の企画として継続していきたい。

#### 【患者家族会主催の意見交換会】

東京では講演終了後に、会場と同じフロアのオープンスペースにて患者家族会主催の意見交換会を実施した。参加者が本セミナーに参加する大きな目的の1つが、他の家族との交流であるため、東京でのセミナーでは、毎回、この意見交換会を実施している。子供たちや家族以外にも、研究班員、講演者、スタッフ、ボランティアが参加し、和気あいあいに楽しいひとときを過ごした。こういった機会によって、研究班と患者家族会との間のより親密なネットワークを構築することができると考えている。

#### D. 考察

本セミナーは本年度で計12回目の開催を数え、恒例といえる段階に入った。我々も参加する子供たちの成長を実感することができる貴重な場となっている。今後、先天性大脳白質形成不全症の臨床研究を実施していくためには、患者家族会のメンバーを初めとする患者家族の理解と協力が必須である。家族同士、あるいは医療研究者と、

実際に会って生の声を聴き、交流するという本セミナーの目的は、これらの相互理解と協力体制の構築には非常に重要な役割を果たしている。また毎回、ボランティア・メンバーの存在は、本疾患を取り巻く人の輪を広げる大きな力となると期待される。本セミナーは、内容に工夫を凝らしつつ、今後も継続的に実施していきたい。

#### E. 結論

先天性大脳白質形成不全症の患者家族を対象とした市民公開セミナーを実施し、疾患に関する医療や研究の進歩についての情報を提供するとともに、患者家族同士、患者と医療・研究者との交流を深めることが出来た。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 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 multi-center study of 19 patients. *Brain Dev.* 2016;38(6):571-80. doi: 10.1016/j.braindev.2015.12.007
- 2) 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) K Inoue, H Li, P.R. Mangalika, A Nishizawa, Y Numata, S Nakamura, T Morimura, H Saya, Y Goto. ER-Golgi transport may serve as a novel drug target for Pelizaeus-Merzbacher disease caused by PLP1 amino acid substitutions. 13th International Congress of Human Genetics. 2016. 4. 3-7. Kyoto International Conference Center, Kyoto, Japan.
- 2) K. Inoue, Y. Ito, N. Inoue, Y.U. Inoue, S. Nakamura, Y. Matsuda, M. Inagaki, T. Ohkubo, J. Asami, Y.W. Terakawa, S. Kohsaka, Y. Goto, C. Akazawa, T. Inoue. Additive dominant effect of a SOX10 mutation underlying the complex phenotypes of PCWH. 21st Biennial Meeting of the International Society for Developmental Neuroscience. 2016. 5. 11-14. Palais des Congres d' Antibes Juan les Pins, France
- 3) 井上 健、マンガリイ・プリアンティ、西澤絢子、李珩、中村祥子、佐谷秀行、後藤雄一 新規細胞病態を標的とした Pelizaeus-Merzbacher病の治療薬の探索 第58回日本小児神経学会 2016年6月3-5日 東京(京王プラザホテル)
- 4) K Inoue, H Li, P.R. Mangalika, A Nishizawa, H Saya, Y Goto. Impaired ER-Golgi trafficking as a novel therapeutic target for Pelizaeus-Merzbacher disease caused by PLP1 amino acid substitutions. 2016. 10. 18-22. The American Society of Human Genetics Annual Meeting 2016. The Vancouver Convention Centre, Vancouver, Canada

#### 7. 知的財産権の出願・登録状況

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（難治性疾患政策研究事業））  
分担研究報告書

先天性大脳白質形成不全症を呈する 18q-症候群の臨床像ならびに医療管理

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** 18q 欠失症候群は、18q21 から qter の欠失を原因とする染色体異常症で、myelin basic protein (MBP) のハプロ不全が原先天性大脳白質形成不全症をもたらすと考えられている。しかし、病理所見は必ずしも白質形成不全を呈さないことも指摘されている。医療管理としては口唇口蓋裂を含めた合併症管理、発達遅滞に対する早期からの療育介入が重要である。先天性大脳白質形成不全症に含まれ、他疾患との鑑別が重要である。

研究協力者

新保裕子（神奈川県立こども医療センター臨床研究所）

1. 研究目的

18q 欠失症候群は、18 番染色体長腕 q21 から qter の欠失を原因とする染色体異常症である。1964 年に初めて記載された (de Grouchy 1964)。欠失によるハプロ不全が原因で先天性大脳白質形成不全症をもたらす myelin basic protein (MBP) は、18q23 (74.69-74.84Mb from 18pter) にマップされる。したがって、18q 欠失症候群でも、欠失領域に MBP を含まない 18qter 領域の欠失は先天性大脳白質形成不全症を呈さない。今回、先天性大脳白質形成不全症を呈する 18q-症候群の臨床像ならびに医療管理について、文献的考察も交えてまとめた。

2. 研究方法

「18q deletion」、「myelin basic protein」、「leukodystrophy」などをキーワードとして、PubMed 等で検索を進めた。MBP のハプロ不全あるいは機能喪失 (loss of function) 変異の疾

患発症への影響評価については、pLI (the probability that a gene is intolerant to a loss of function mutation) を参考とした。pLI の概念や一覧については Lek et al., (Nature 2016 ;536 (7616):285-91) を参考とした。

3. 研究結果

1) 概要

疫学：

現在まで、300 例以上が報告されている。約 40000 出生に 1 例と考えられている。男女比は 0.71。

病因・病態：

18q の欠失領域遺伝子のハプロ不全が臨床症状の原因となる。欠失領域が大きくなれば症状はより重度となる。18q21.2 には Pitt-Hopkins 症候群責任遺伝子 TCF4 があるので、Pitt-Hopkins と似た顔貌を呈する。ミエリン形成不全は、共通する所見で、MBP のハプロ不全が原因と考えられている (Gay et al., 1997)。しかし、この場合のミエリン形成不全と精神遅滞の関連ははっきりしてはいない。MBP 以外の欠失領域と症状の明確な相関は乏しく、同一家系内で臨床症状の幅が大きい家

系の報告もある。てんかんを合併する例もある。18q 欠失症候群は demyelination と指摘されている。Tanaka らは、ring 18 (MBP を含めて、18q 領域の欠失あり) の剖検例について、MRI 所見と比較しつつ病理所見をまとめている。実際にはミエリン化は比較的進んでいて、必ずしもミエリン形成不全の形態を示さず、むしろ Gliosis が進んでいることを指摘している (Tanaka et al., 2012)。つまり、dysmyelination というより demyelination というべきかもしれない。さらに Tada & Takanashi (2014) も同様に、gliosis を指摘している。一方で、モデル動物での MBP のハプロ不全と難聴の相関も報告されている。しかし、実際に MBP の nonsense 変異による truncating variant は報告ないことから、本当に demyelination に直接かかわるか不明である。

症状：

顔貌：顔面正中の低形成、人中は目立たず、下口唇は反転し、上口唇は薄い。目は奥まった印象がある。4分の1以上で先天性心疾患を認める。側弯・後弯などの椎骨異常もある。第5指内わん、内反足、外反股などの骨格異常も伴う。男児の25%で尿道下裂をみとめ、男女両方合わせ、約10%で口唇口蓋裂がある。感音性・あるいは混合難聴がある。様々な眼科的異常もある。甲状腺機能低下症も起こる。精神遅滞は一般に重度。行動面では自閉症スペクトラムの要素が高い。

治療・ケア：

対症療法が中心。早期より細胞遺伝学的に診断を確定することは重要。乳幼児期には、親の需要を促し、定期医療管理に乗せる。療育リハビリ参加も重要。聴覚検診は注意する。先天性心疾患や口唇口蓋裂を合併する場合には、それらの治療を優先する。就学は環境や本人の能力なども考慮する。

予後：

長期的予後は、合併症の内容による。正確な情報に乏しいが、合併症が比較的安定して管理されている場合には、生命予後は必ずしも悪くない。

## 2) 診断

細胞遺伝学的に 18q23 の MBP を含む領域が欠失していることを確認する。

頭部 MRI でミエリン形成不全であることを証明する。

## 3) 治療、治療指針

対症療法。精神遅滞、自閉症スペクトラムについては早期からの療育の介入は重要。

## 4) 鑑別診断

多くの染色体異常症。特に顔貌はダウン症候群と間違えられることもある。その他のミエリン形成不全症も鑑別にあがる。

## 4. 考察

18q 欠失症候群 (18q-症候群) の臨床症状や医療についてまとめた。歴史的にも大脳白質形成不全症との関連が言われてきたが、限られた病理組織像からはむしろ demyelination が示唆されている。しかし、遺伝子産物の機能喪失の影響評価の指標となる pLI では、MBP は 0.57 と極めて低い。また一般集団における CNV の潜在も LoF 変異が疾患発症への影響として弱いことが推測される。

## 5. 結論

先天性大脳白質形成不全症を特徴の一つとする 18q-症候群について、文献的に考察した。限られた病理所見からはむしろ gliosis に近いものが予想されている。MBP のハプロ不全単独で白質形成不全をきたした報告例はなく、発症のメカニズムは引き続きの検討が必要である。

## 6. 研究発表

### 1) 国内

口頭発表

湊川真理、羽田野ちひろ、横井貴之、大橋育子、黒田友紀子、黒澤健司 Pitt-Hopkins 症候群 3 例に対する診断アプローチ 第 119 回日本小児科学会学術集会 2016. 5. 13-15 札幌

原著論文

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 Jun;38(6):581-4.

その他の発表

7. 知的所有権の出願・取得状況  
なし。

## 次世代シーケンスの診断的位置づけ

分担研究者 才津 浩智 浜松医科大学医化学

研究要旨：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。遺伝性白質疾患の効率的な遺伝子診断システムを構築するために、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）ターゲットキャプチャと全エクソーム解析のシーケンスパフォーマンスとコストの比較、について検討を行った。キャプチャキットの性能向上とシーケンスコストの低下、患者検体数を考えると、網羅的遺伝子解析として、ターゲットキャプチャよりも全エクソーム解析がファーストチョイスになると考えられる。

### 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）ターゲットキャプチャと全エクソーム解析のシーケンスパフォーマンスとコストの比較、の２点について検討を行った。

### B. 研究方法

これまでに横浜市立大学・浜松医科大学で全エクソーム解析を行った遺伝性白質疾患 76 症例について検討を行った。また、50 遺伝子を対象としたターゲットキャプチャと全エクソーム解析のシーケンスパフォーマンスとコストを比較した。

### C, D. 結果および考察

#### （１）遺伝性白質疾患診断の全エクソーム解析による病的変異の同定

76 症例の臨床診断（疑いを含む）は、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）が 13 例、Leukodystrophy, hypomyelinating, with hypodontia and hypogonadotropic hypogonadism（4H syndrome）が 13 例、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）が 11 例、Pelizaeus-Merzbacher 様病（Pelizaeus-Merzbacher like disease: PMLD）が 7 例であり、残り 32 例

は臨床的に診断が困難であった。

全エクソーム解析により、76 例中 41 例で原因遺伝子変異の同定に成功した。その内訳を図 1 に示す。やはり臨床的に診断された例では遺伝子診断率も高く、遺伝型－表現型の相関からの原因遺伝子の推定が可能であることが示唆された。

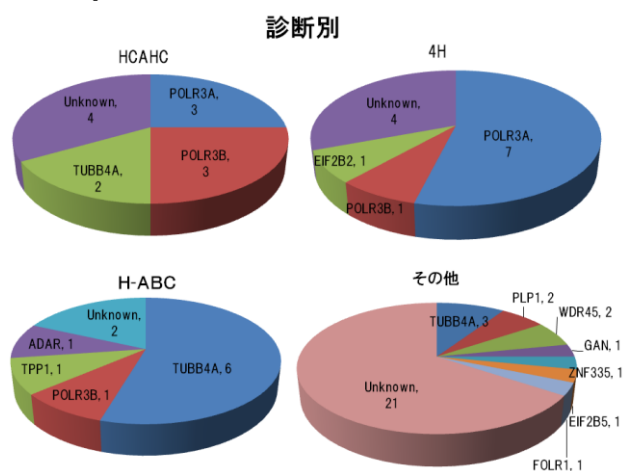


図 1. 全エクソーム解析によって同定された原因遺伝子変異の内訳

一方で、臨床的に診断が困難であった症例では遺伝子診断率は低く、原因遺伝子座の多様性を反映していると考えられた。臨床的に診断が困難であった症例でも、約 1/3 の症例で 7 遺伝子に及ぶ原因変異が特定されていることを考えると、臨床的に診断が困難である症例にこそ、全エクソーム解析の網羅性が威力を発揮するとも言える。次に、そういった症例のうち、3 症例を紹介する。



(2) 臨床所見からは診断が絞り込めず、診断に全エクソーム解析が有効であった3例

症例1は白質変性症、てんかん、発達退行、血族婚があるロシア人女児である。1歳半時に、予防接種後1週間ほどして、数秒一点凝視してボーっとする発作が毎日出現。2歳半には啼泣後けいれん重積があり、退行が始まった。4歳時に頭部MRI画像で大脳白質の異常を指摘され、7歳9か月の受診時には定頸不能であり、シリーズ形成するスパズムおよび強直発作が一日に4~6回認められた。この症例の全エクソーム解析により、*FOLR1*c.466T>G, p.(W156G)のホモ接合性変異を同定した。脳脊髄液中の5-メチルテトラヒドロ葉酸の低値(0.5 nmol/L, 正常範囲42-81 nmol/L)が確認され、Cerebral folate deficiencyの診断となった。8歳時にフォリン酸投与を開始し、頸定および寝返りが可能となり、有意語も数語現れた。また、てんかん発作が減少したため全ての抗てんかん薬を中止することが可能であった。頭部MRI画像では、T2強調画像での白質の高信号の改善、脳容量の増加が認められた(図2)<sup>1)</sup>。

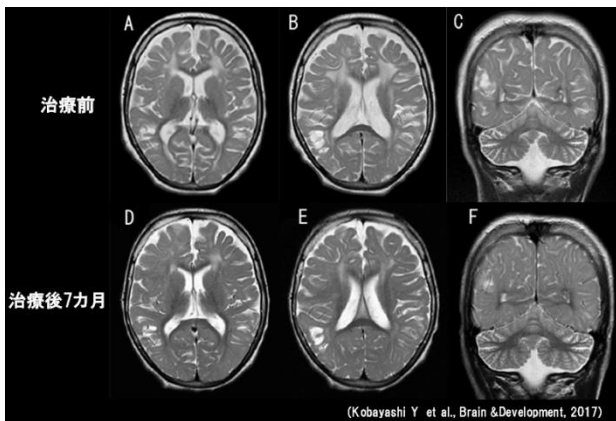


図2. *FOLR1* 変異症例の葉酸治療前後の頭部MRI画像<sup>1)</sup>

症例2は運動発達遅滞、発達退行、白質脳症を呈する日本人女児である。運動発達は遅延しており、2歳でローガード歩行であった。その後、下肢の痙性が進み3歳時にはつかまり立ちのみとなり、2歳2か月のDQ85から2歳11か月時にはDQ65と退行が進んだ。3歳1か月時の頭部MRI画像では、T2強調画像での白質の高信号が認められたが、基底核、脳梁、小脳に明らかな異常は認めなかった。この症例の全エクソーム解析により、4H症候群の責任遺伝子*POLR3A*の複合ヘテロ接合性変異を認め

(c.2015G>A, p.(Gly672Glu); c.685C>T, p.(Arg229\*))、*Pol III* 関連白質ジストロフィーと診断できた(図3)。

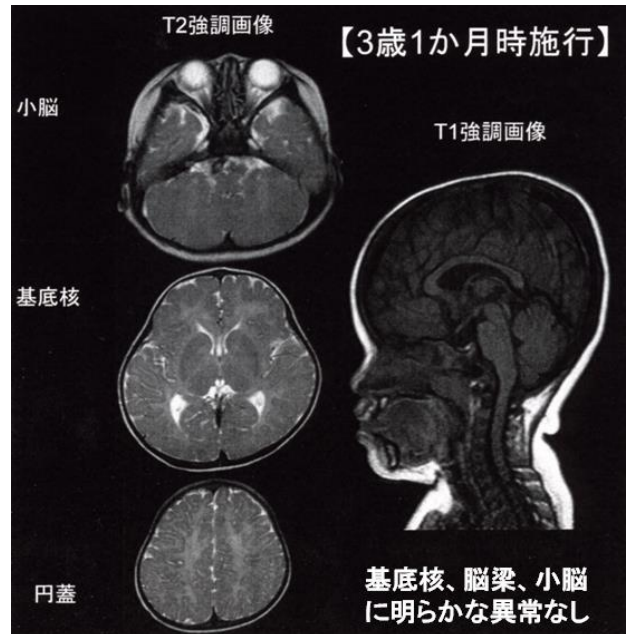


図3. *POLR3A* 変異症例の頭部MRI画像

症例3は白質脳症、脳梁離断症候群を呈する日本人女性である。10代から排尿障害を自覚し、27歳で歩行障害、33歳で視力障害が出現した。35歳時に初診。錐体路症状を認め、Babinski陽性であった。知能低下、歩行障害、排尿障害は徐々に進行し、50歳時車椅子であった。この症例の頭部MRIでは、脳梁の菲薄化とT2強調画像での白質と脳梁の異常信号が認められた(図4)。

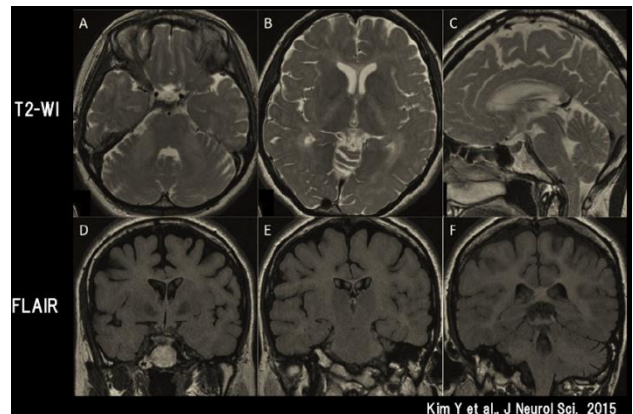


図4. *PLP1* 変異症例の43歳時のMRI画像<sup>2)</sup>

全エクソーム解析で *PLP1* NM\_000533.3: c.347C>A, p.(Thr116Lys)のヘテロ接合性変異を認めた。この変異は既に論文報告があり、同変異をヘミ接合性で有する男児が Pelizaeus-Merzbacher 病に、変異をヘテロ接合性

に有する母親が成人発症の白質脳症を呈していた<sup>3)</sup>。よって、この *PLP1* 変異が原因と考えられた<sup>2)</sup>。

### (3) ターゲットキャプチャと全エクソーム解析のシーケンスパフォーマンスとコストの比較

遺伝性白質疾患は遺伝的多様性が大きい疾患であり、網羅的遺伝子解析が有用である。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、網羅的遺伝子変異解析が可能であるだけでなく、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<sup>4,5)</sup>。これは例えば Pelizaeus-Merzbacher 病の場合、原因遺伝子 *PLP1* の変異とコピー数異常の両方が検査可能となり、検査の有用性は高い。

次世代シーケンスには解析対象の遺伝子を既知の責任遺伝子に絞ったターゲットリシーケンス解析と全エクソーム解析がある。そのカバー率の比較を図5に示す。

	リードの平均の厚み	10リード以上で読まれている塩基の割合(%)	20リード以上で読まれている塩基の割合(%)
全エクソーム解析 (34検体の平均, NextSeq)	102.5	99.6	97.8
50遺伝子のターゲット キャプチャ (48検体の平均, MiSeq 2ラン)	385.4	99.7	99.6

図5. ターゲットキャプチャと全エクソーム解析のカバー率の比較

図5で分かるように、カバー率は、ターゲットキャプチャ(リシーケンス)と全エクソーム解析とでほとんど差が無くなってきている。また、キャプチャ費用は両解析で差は無い。価格差があるのはシーケンスコストであるが、6検体を一度に解析する場合にはその差はわずか2万円弱である。遺伝性白質疾患が希少疾患であることを考えると、6検体以上を一度に解析することは考えにくく、コストは多少割高であっても、網羅性に優れる全エクソーム解析がファーストチョイスになると考えられる。

### 引用文献

1. Kobayashi Y, Tohyama J, Akiyama T, et al., Severe leukoencephalopathy with cortical involvement and peripheral neuropathy due to *FOLR1* deficiency. *Brain Dev* 2017; 39(3); p.266-270.
2. Kim Y, Asano Y, Koide R, et al., Callosal

disconnection syndrome in symptomatic female carrier of Pelizaeus-Merzbacher disease. *J Neurol Sci* 2015; 358(1-2); p. 461-2.

3. Nance MA, Boyadjiev S, Pratt VM, et al., Adult-onset neurodegenerative disorder due to proteolipid protein gene mutation in the mother of a man with Pelizaeus-Merzbacher disease. *Neurology* 1996; 47(5); p. 1333-5.
4. Koder H, Kato M, Nord AS, et al., Targeted capture and sequencing for detection of mutations causing early onset epileptic encephalopathy. *Epilepsia* 2013; 54(7); p. 1262-9.
5. Miyatake S, Koshimizu E, Fujita A, et al., Detecting copy-number variations in whole-exome sequencing data using the eXome Hidden Markov Model: an 'exome-first' approach. *J Hum Genet* 2015; 60(4); p. 175-82.

### D. 健康危険情報

特になし。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. Kobayashi Y, Tohyama J, Akiyama T, Magara S, Kawashima H, Akasaka N, Nakashima M, Saitsu H, Matsumoto N. Severe leukoencephalopathy with cortical involvement and peripheral neuropathy due to *FOLR1* deficiency. *Brain Dev.* 2017 39(3):266-270.
2. Iwama K, Mizuguchi T, Takanashi JI, Shibayama H, Shichiji M, Ito S, Oguni H, Yamamoto T, Sekine A, Nagamine S, Ikeda Y, Nishida H, Kumada S, Yoshida T, Awaya T, Tanaka R, Chikuchi R, Niwa H, Oka YI, Miyatake S, Nakashima M, Takata A, Miyake N, Ito S, Saitsu H, Matsumoto N. Identification of novel *SNORD118* mutations in seven patients with leukoencephalopathy with brain calcifications and cysts. *Clin Genet.* 2017 Feb 8. doi: 10.1111/cge.12991.
3. Lardelli RM, Schaffer AE, Eggens VR, Zaki MS, Grainger S, Sathe S, Van Nostrand EL, Schlachetzki Z, Rosti B, Akizu N, Scott E, Silhavy JL, Heckman LD, Rosti RO, Dikoglu E, Gregor A, Guemez-Gamboa A, Musaev D, Mande R, Widjaja A, Shaw TL, Markmiller S, Marin-Valencia I, Davies JH, de Meirleir L, Kayserili H, Altunoglu U, Freckmann ML, Warwick L, Chitayat D, Blaser S, Çağlayan

- AO, Bilguvar K, Per H, Fagerberg C, Christesen HT, Kibaek M, Aldinger KA, Manchester D, Matsumoto N, Muramatsu K, Saitu H, Shiina M, Ogata K, Foulds N, Dobyns WB, Chi NC, Traver D, Spaccini L, Bova SM, Gabriel SB, Gunel M, Valente EM, Nassogne MC, Bennett EJ, Yeo GW, Baas F, Lykke-Andersen J, Gleeson JG. Biallelic mutations in the 3' exonuclease *TOE1* cause pontocerebellar hypoplasia and uncover a role in snRNA processing. *Nat Genet.* 2017 Mar;49(3):457-464.
4. Saitu H, Watanabe M, Akita T, Ohba C, Sugai K, Ong WP, Shiraishi H, Yuasa S, Matsumoto H, Beng KT, Saitoh S, Miyatake S, Nakashima M, Miyake N, Kato M, Fukuda A, Matsumoto N. Impaired neuronal *KCC2* function by biallelic *SLC12A5* mutations in migrating focal seizures and severe developmental delay. *Sci Rep.* 2016 Jul 20;6:30072. doi: 10.1038/srep30072.
5. Miyake N, Fukai R, Ohba C, Chihara T, Miura M, Shimizu H, Kakita A, Imagawa E, Shiina M, Ogata K, Okuno-Yuguchi J, Fueki N, Ogiso Y, Suzumura H, Watabe Y, Imataka G, Leong HY, Fattal-Valevski A, Kramer U, Miyatake S, Kato M, Okamoto N, Sato Y, Mitsuhashi S, Nishino I, Kaneko N, Nishiyama A, Tamura T, Mizuguchi T, Nakashima M, Tanaka F, Saitu H, Matsumoto N. Biallelic *TBCD* Mutations Cause Early-Onset Neurodegenerative Encephalopathy. *Am J Hum Genet.* 2016 6;99(4):950-961.
6. Zerem A, Haginoya K, Lev D, Blumkin L, Kivity S, Linder I, Shoubridge C, Palmer EE, Field M, Boyle J, Chitayat D, Gaillard WD, Kossoff EH, Willems M, Geneviève D, Tran-Mau-Them F, Epstein O, Heyman E, Dugan S, Masurel-Paulet A, Piton A, Kleefstra T, Pfundt R, Sato R, Tzschach A, Matsumoto N, Saitu H, Leshinsky-Silver E, Lerman-Sagie T. The molecular and phenotypic spectrum of *IQSEC2*-related epilepsy. *Epilepsia.* 2016 Nov;57(11):1858-1869.
7. Sato R, Takanashi J, Tsuyusaki Y, Kato M, Saitu H, Matsumoto N, Takahashi T. Association Between Invisible Basal Ganglia and *ZNF335* Mutations: A Case Report. *Pediatrics.* 2016 Sep;138(3). pii: e20160897.
8. Kojima K, Anzai R, Ohba C, Goto T, Miyauchi A, Thöny B, Saitu H, Matsumoto N, Osaka H, Yamagata T. A female case of aromatic l-amino acid decarboxylase deficiency responsive to MAO-B inhibition. *Brain Dev.* 2016 Nov;38(10):959-963.
9. Zaha K, Matsumoto H, Itoh M, Saitu H, Kato K, Kato M, Ogata S, Murayama K, Kishita Y, Mizuno Y, Kohda M, Nishino I, Ohtake A, Okazaki Y, Matsumoto N, Nonoyama S. *DNM1L*-related encephalopathy in infancy with Leigh syndrome-like phenotype and suppression-burst. *Clin Genet.* 2016 Nov;90(5):472-474.
10. Kurata H, Terashima H, Nakashima M, Okazaki T, Matsumura W, Ohno K, Saito Y, Maegaki Y, Kubota M, Nanba E, Saitu H, Matsumoto N, Kato M. Characterization of *SPATA5*-related encephalopathy in early childhood. *Clin Genet.* 2016 Nov;90(5):437-444.
2. 学会発表
1. Hiroto Saitu. Symposium [Latest Applications of Automation Systems on the Next Generation Sequencing (NGS)] 10th International Conference of Clinical Laboratory Automation. 2016年4月22日、GLAD Hotel Yeouido, Seoul, Korea
2. 才津浩智. 招待講演 「脳外科疾患における体細胞モザイク変異」第5回 トランスレショナルてんかん研究会 2016年5月13日、新潟グランドホテル、新潟
3. 才津浩智. 招待講演 「次世代シーケンス解析による遺伝子診断～原因不明症例における有用性～」New Insights of Molecular Genetics on Growth Disorders. 2016年7月9日、アポロ・ラーニングセンター、東京
4. 才津浩智. 教育講演 「原因不明の小児神経疾患の遺伝子診断」第46回小児神経学セミナー、2016年9月17日、湘南国際村センター、神奈川
5. 才津浩智. 招待講演 小児遺伝と最新技術 「次世代シーケンスによる分子病態の解明」第39回日本小児遺伝学会学術集会、慶應義塾大学三田キャンパス北館ホール、東京
- H. 知的財産権の出願・登録状況
- 特になし

## 大脳白質疾患の分類・定義

### 大脳白質低形成に小脳萎縮と脳梁低形成を伴う一群について

研究分担者 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

研究要旨：大脳白質障害の臨床診断についてまとめた。大脳白質障害は多彩な原因により発症する。臨床症状だけでの鑑別は非常に困難である。退行性の疾患の場合は脱髄性疾患の可能性が高く、進行が目立たない場合は髄鞘低形成のことが多い。鑑別診断には頭部 MRI 画像が非常に有用である。診断および鑑別のためには、発症時期と臨床症状の推移と頭部 MRI 画像所見とを十分に吟味する必要がある。

かが不明であった。

我々は 2009 年に臨床的に軽度知的障害と小脳性失調症状を呈し極緩徐進行性を示し、共通する頭部 MRI 画像所見を呈する 3 症例を報告した<sup>1)</sup>。画像所見から、HCAHC (Hypomyelination with cerebellar atrophy and hypoplasia of the corpus callosum) と命名した。

頭部 MRI 画像からは、大脳白質の広汎な髄鞘低形成に加えて、小脳萎縮と脳梁低形成（菲薄化した脳梁で構造は保たれる）が 3 症例に共通する特徴であった。また基底核に萎縮を見ないことが、それまでに「基底核と小脳の萎縮を伴う大脳白質形成不全症」として臨床的に確立された H-ABC (Hypomyelination with atrophy of the basal ganglia and cerebellum)<sup>2)</sup>との違いであった。

HCAHC の画像は、それまでに報告がなされていた 4H (Hypomyelination, hypodontia, hypogonadotropic hypogonadism) 症候群<sup>3)</sup>、ADHD (Ataxia, delayed dentition, and hypomyelination)<sup>4)</sup>、TACH (Tremor-ataxia with central hypomyelination)、LO (Leukodystrophy with oligodontia) などと共通点をもっており、臨床症状の特徴に類似点と相違点が見られることから、これらが同一疾患なのか異なる疾患なの

#### 1. 4H (Hypomyelination, hypodontia, hypogonadotropic hypogonadism) 症候群

1) 概要：幼児期早期に発症する。小脳失調、痙性、進行性歩行異常を呈する。進行は緩慢で歩行は獲得する。不安定歩行が継続する。知的発達は、軽度の遅れを見ることが多い。歯芽の異常、下垂体性の低身長・性腺機能低下を伴いやすい。

2) 頭部 MRI 画像：頭部 MRI 画像では、T2 強調画像で大脳白質の全般的な淡い高信号像に加えて小脳萎縮、脳梁の菲薄化を認め、さらに基底核の著明な萎縮がないことと基底核および視床の T2 低信号が共通所見である。一方 T1 強調画像では白質高信号を認めることが多く、ある程度の髄鞘化が存在することを示している。経過を追っても T2 で髄鞘化が進展することはなく、T1 ではある程度髄鞘が保たれている。

3) 診断：頭部 MRI 画像で大脳白質低形成を認め、臨床的に歯芽の異常（欠損、萌出の遅れ）と性腺機能低下を認めたら診断できる<sup>3, 4)</sup>。

#### 2. HCAHC (Hypomyelination with cerebellar atrophy and hypoplasia of the corpus callosum)

1) 概要：幼児期早期に発症する。小脳失調、痙

性、進行は緩慢で歩行は獲得する。不安定歩行が継続する。知的発達、軽度の遅れを見ることが多い。長期的には極緩徐進行性の経過をとる。

2) 頭部 MRI 画像 : T2 強調画像では大脳白質全体が高信号で髄鞘化を認めない。T1 強調画像では、初期には深部白質に高信号を呈し、髄鞘化を認めることが多い。経過と共に髄鞘が消失していくが、皮質と同程度で低信号は呈さない。

大脳基底核は萎縮しない。T2 強調画像では大脳基底核と視床は低信号を呈する。

小脳皮質萎縮と脳梁低形成を認める。大脳皮質萎縮を緩徐に認めることがある。

3) 診断 : 緩徐進行性の臨床経過と頭部 MRI 画像で診断する。

歯芽の異常、低身長、性腺機能低下の有無は問わない。

### 3. *Po1 III* 関連白質ジストロフィー (*Po1 III*-related leukodystrophies)

2011 年にエクソーム解析を用いた遺伝子解析により、4H 症候群は *POL3A* 遺伝子の異常であることが報告された<sup>5)</sup>。一方 HCAHC では *POL3A* 遺伝子の異常をもつ例と *POL3B* 遺伝子の異常をもつ例があることが才津・松本らにより見出された<sup>6)</sup>。同時に 4H 症候群でも *POL3B* 遺伝子に異常を持つ例があることも確認された<sup>7)</sup>。

この結果から HCAHC と 4H 症候群は同じ遺伝子の異常から生じる疾患であることが分かった。HCAHC は 4H 症候群の臨床症状のうち歯芽欠損や性成熟などの異常を伴わないか目立たない例であることが判明した。

#### *Po1 III* 関連白質ジストロフィーの特徴

頭部 MRI の特徴 : 一般的な大脳白質低形成に加えて小脳萎縮と脳梁低形成の組み合わせをもつ。基底核の容量は保たれ、T2 低信号を示す。

臨床症状 : 痙性あるいは小脳失調による進行性歩行異常、振戦が基本である。他に異常な歯牙(歯

が少ない、萌出の遅れ)、下垂体性の低身長・性腺機能低下症(性成熟の遅延/欠損)などが組み合わせられる。1, 2 歳で運動症状が顕在化するも進行は緩徐で通常不安定ながら歩行を獲得する。

診断名 : 4H (Hypomyelination, hypodontia, hypogonadotropic hypogonadism) syndrome、ADDH (Ataxia, delayed dentition, and hypomyelination)、TACH (Tremor-ataxia with central hypomyelination)、LO (Leukodystrophy with oligodontia)、HCAHC (Hypomyelination with cerebellar atrophy and hypoplasia of the corpus callosum) など。

責任遺伝子 : (*POL3A/POL3B*) が同定され、上記疾患が一連の表現型の違いによることが解明され、*Po1 III* 関連白質ジストロフィーと提唱された<sup>8, 9)</sup>。

### 4. *POL3A/POL3B* 異常を持たない HCAHC

HCAHC と臨床診断されていた中で、*POL3A* 遺伝子にも *POL3B* 遺伝子にも異常を呈さない症例が少数残されていた。これらの症例の原因遺伝子は不明のままであった。

### 5. H-ABC : Hypomyelination with atrophy of the basal ganglia and cerebellum

2013 年に H-ABC の原因遺伝子 (*TUBB4A*) がようやく見出され、独立疾患として確立された<sup>10)</sup>。

1) 概要 : 幼児期より歩行障害、ジストニア、小脳失調などを呈す緩徐進行性疾患。早期からジストニアを呈することが特徴である。

全般性大脳白質低形成に加えて両側基底核と小脳の萎縮を示す画像所見から独立疾患として報告されていた<sup>2)</sup>。

2) 画像所見 : 基底核、特に尾状核と被殻が著明に萎縮して、T2 強調画像で高信号を呈す。これが全般性髄鞘低形成とともに認められる場合は H-ABC の診断は難しくない。

3) 責任遺伝子 : *TUBB4A* 遺伝子。特定の変異 (D249N)

が多い<sup>10)</sup>。

4) 新たな病型：

①ジストニアを主症状として呈し、頭部MRIでは異常所見を示さない不随意運動症(DYT4)の中に、同じ *TUBB4A* 遺伝子変異を持つ例が見出された<sup>11, 12)</sup>。

②我々が HCAHC と臨床診断して報告した症例<sup>1)</sup>の中に *TUBB4A* 遺伝子変異を持つ症例を才津・松本らが見出した<sup>13)</sup>。典型的な H-ABC にみられる頻度の高い遺伝子変異とは異なる変異をもち、小脳萎縮に加えて大脳萎縮もあるものの被殻は強く萎縮せず信号変化も示さない新しい病型であった<sup>14)</sup>。その後、同じ遺伝子に異なる変異を持ち小脳萎縮を伴わず大脳白質低形成だけを示す一群も報告された<sup>15)</sup>。遺伝子変異型と臨床型にある程度の相関があるようである。

5) 診断：*TUBB4A* 遺伝子変異が見出されれば、H-ABC, HCAHC, DYT4 の病型にかかわらず、*TUBB4A* 関連疾患と呼ぶことが提唱されている。

大脳白質形成不全の鑑別 (H-ABC と 4H 症候群)

	基底核萎縮	小脳萎縮	脳梁低形成	特異的所見	原因遺伝子
H-ABC	(+)	(+)	(+)	基底核萎縮	<i>TUBB4A</i>
4H	(-)	(+)	(+)	歯欠損、低身長	<i>POLR3A</i> , <i>POLR3B</i>
HCAHC	(-)	(+)	(+)	極緩徐進行性	<i>POLR3A</i> <i>POLR3B</i> <i>TUBB4A</i>

## 参考文献

1. Sasaki M, Takanashi J, Tada H, et al. Diffuse cerebral hypomyelination with cerebellar atrophy and hypoplasia of the corpus callosum. *Brain Dev* 2009;31:582-587.
2. 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;23:1466-1474.
3. Timmons M, Tsokos M, Asab MA, et al. Peripheral and central hypomyelination with hypogonadotropic hypogonadism and hypodontia. *Neurology* 2006;67:2066-2069.
4. Wolf NI, Harting I, Boltshauser E, et al. Leukoencephalopathy with ataxia, hypodontia, and hypomyelination. *Neurology.* 2005 26;64:1461-1464.
5. Bernard G, Chouery F, Putorti ML, et al. Mutations of *POLR3A* encoding a catalytic subunit of RNA polymerase Pol III cause a recessive hypomyelinating leukodystrophy. *Am J Hum Genet.* 2011;89:415-423.
6. Saitsu 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;89:644-651.
7. Tétreault M, Choquet K, Orcesi S, et al. Recessive mutations in *POLR3B*, encoding the second largest subunit of Pol III, cause a rare hypomyelinating leukodystrophy. *Am J Hum Genet.* 2011;89:652-655.
8. Bernard G, Vanderver A. Pol III-Related Leukodystrophies. *GeneReviews™* [Internet]. In: Pagon RA, et al. ed. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2013. 2012 Aug 02.
9. Wolf NI, Vanderver A, van Spaendonk RM, et al. Clinical spectrum of 4H leukodystrophy caused by *POLR3A* and *POLR3B* mutations. *Neurology.* 2014 Nov 18;83(21):1898-1905.
10. 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 ganglia and cerebellum. *Am J Hum Genet.* 2013;92:767-773.
11. Lohmann K, Wilcox RA, Winkler S, et al. Whispering dysphonia (DYT4 dystonia) is caused by a mutation in the *TUBB4* gene. *Ann Neurol.* 2013 Apr;73(4):537-545.
12. Hersheson J, Mencacci NE, Davis M, et al. Mutations in the autoregulatory domain of  $\beta$ -tubulin 4a cause hereditary dystonia. *Ann Neurol.* 2013 Apr;73(4):546-553.
13. Miyatake S, Osaka H, Shiina M, et al. Expanding the phenotypic spectrum of *TUBB4A*-associated hypomyelinating leukoencephalopathies. *Neurology* 2014;82:2230-2237.
14. Hamilton EM, Polder E, Vanderver A, et al. Hypomyelination with atrophy of the basal ganglia and cerebellum: further delineation of the phenotype and genotype-phenotype correlation. *Brain.* 2014;137:1921-1930.
15. Pizzino A, Pierson TM, Guo Y, et al. *TUBB4A* de novo mutations cause isolated hypomyelination. *Neurology.* 2014 Sep 2;83(10):898-902.



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））  
分担研究報告書

白質変性症の画像診断に関する研究

研究分担者 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

研究要旨：多くの遺伝性白質変性症でMRIに特徴的な画像所見を呈するが、一方でいまだ未知の疾患が多く存在する。全エクソーム解析（WES）を用いた原因検索の結果、ZNF335遺伝子異常による新たな白質変性症をみいだした。本疾患は、小頭症、脳幹・小脳低形成、びまん性白質信号異常に加えて、基底核の無形成を特徴とする。

A. 研究目的

白質変性症は大脳白質にMRIで信号異常を呈する疾患群であり、MRIの役割は大きい。多くの疾患でMRIに特徴的な画像所見を呈するが、一方でいまだ未知の疾患が多く存在する。近年、これら未診断症例に対して全エクソーム解析（WES）を用いた原因検索が施行されている。

B. 研究方法

症例は2歳女子であり、小頭症（-4SD）、難聴、てんかん、知的障害、運動機能障害、ジストニアを認めた。MRI画像ではびまん性の白質T2高信号、小頭症、脳幹低形成、小脳萎縮に加えて基底核の無形成を認めた。既知の白質変性症に合致しないため、WESを施行した。

C. 研究結果

WESの結果、ZNF335遺伝子にヘテロ接合変異（c. 1505A>G, c. 1399T>C）を認めた。

D. 考察

本遺伝子異常は小頭症を呈する一家系の報告のみであり、autosomal recessive primary microcephaly (MCPH) 10として記載されている。本症例は脳画像を詳細に評価し得た初症例であり、ZNF335遺伝子が脳皮質のみならず基底核の発生にも関与することが想定される。

E. 結論

全エクソーム解析（WES）により新たな白質変性症をみいだすことが期待される。

G. 研究発表  
論文発表

1. Sato R, Takanashi J, Tsuyusaki Y, Kato M, Saitsu H, Komiyama O, Takahashi T. Association between invisible basal ganglia and ZNF335 mutations: a case report. *Pediatrics* 2016; e20160897, DOI: 10.1542/peds.2016-0897.
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, Matsuda H, Sato N. The magnetic resonance imaging spectrum of Pelizaeus-Merzbacher disease: A multicenter study of 19 patients. *Brain Dev* 2016; 38: 571-580. doi: 10.1016/j.braindev.2015.12.007.
3. Iwama K, Mizuguchi T, Takanashi J, Shibayama H, Shichiji M, Ito S, Oguni H, Yamamoto T, Sekine A, Nagamine S, Ikeda Y, Nishida H, Kumada S, Yoshida T, Awaya T, Tanaka R, Chikuchi R, Niwa H, Oka Y,



Miyatake S, Nakashima M, Takata A, Miyake N, Ito S, Saitsu H, Matsumoto N.

Identification of novel SNORD118 mutations in seven patients with leukoencephalopathy with brain calcifications and cysts. *Clin Genet* in press. 10.1111/cge.12991

4. Bamba Y, Shofuda T, Kato M, Pooh RK, Tateishi Y, Takanashi J, Utsunomiya H, Sumida M, Kanematsu D, Suemizu H, Higuchi Y, Akamatsu W, Gallagher D, Miller FD, Yamasaki M, Kanemura Y, Okano H. In vitro characterization of neurite extension using induced pluripotent stem cells derived from lissencephaly patients with TUBA1A missense mutations. *Mol Brain* 2016; 9: 70, 10.1186/s13041-016-0246-y.
5. Matsubara K, Mori H, Hirai N, Yasukawa K, Honda T, Takanashi J. Elevated taurine and glutamate in cerebral juvenile xanthogranuloma on MR spectroscopy. *Brain Dev* 2016; 38: 964-967. 10.1016/j.braindev.2016.07.001.

#### 学会発表

1. 高梨潤一: MR スペクトルスコピーで診る脳代謝. 第 58 回日本小児神経学会学術集会 2016.6.2-5
  2. 高梨潤一: 小児の脳 MRI を診るために 第 1 回小児神経学サテライトセミナー—小児神経入門コース— 2016.6.26.
  3. 高梨潤一: 小児神経救急診療に役立つ画像検査. 第 65 回日本小児神経学会関東地方会 2016.9.24.
  4. 高梨潤一: MR スペクトルスコピーで診る急性期脳病態. 第 35 回 日本蘇生学会 2016.11.11-12.
- H. 知的財産権の出願・登録状況 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（難治性疾患政策研究事業））  
分担研究報告書

後天性白質疾患に関する研究

研究分担者 松井 大 大津赤十字病院神経内科部長

研究要旨： 遺伝性白質疾患の遺伝子診断を、コストや労力の点から効率よく行うためには、後天性白質疾患の鑑別を、臨床所見や画像所見から適切に行う必要がある。本研究では、当科にて診療を行った後天性白質疾患の症例を検討し、後天性白質疾患の鑑別について考察を行った。

A. 研究目的

実際の臨床の現場においては、遺伝性ではない後天性の白質疾患が多く、遺伝性の白質疾患の診断のためには、遺伝子診断の前に、後天性白質疾患を除外することが必要となる。本研究では、最近新しく認識されるようになった神経核内封入体病について考察を加えることとする。

B. 研究方法

当科で診療を行った後天性白質疾患のうち神経核内封入体病を疑う症例について頭部MRIや皮膚組織の免疫組織化学的検討を行った。  
(倫理面への配慮)  
個人を特定できる情報は消去した上で検討

C. 研究結果

当科で診療を行った後天性白質疾患のうち神経核内封入体病を疑う症例は、2例であった。頭部MRIでは、近年神経核内封入体病で特徴的所見と指摘されている皮質下白質での線状の高信号域を認めた。最近、神経核内封入体病に皮膚の免疫組織化学染色が有用との報告があり、皮膚生検を行った後ユビキチン染色を行ったが陰性であった。追加検査で直腸生検も行ったが、正常粘膜所見であった。そのため、他施設に依頼し、再度p62およびユビキチンによる免疫組織化学染色を行ったところ、汗腺の中に多数の核内封入体があることがわかった。

D. 考察

神経核内封入体病は、エオジン好性の核内封入体が、中枢神経系や一般臓器の細胞の核内に認められる神経変性疾患である。成人型の場合、認知症やパーキンソニズム等の症状を認め緩徐進行性であるが、発熱とともに意識障害や痙攣をおこすような脳炎様の症状で発症する場合もあり、その臨床症状からは診断が難しい場合もある。稀な後天性白質疾患であるが、最近、頭部MRIの拡散強調像や皮膚生検が診断に有用であることが報告された。今回の検討においてもその診断に皮膚生検が有用であることがわかった。核内封入体は、ユビキチンやp62で陽性になり細胞内タンパク分解系がその病態に関与している可能性がある。

E. 結論

遺伝性白質疾患の診断には、遺伝子診断が必要であるが、その実施にはコストや労力がかかる。そのため効率よく遺伝子診断を行うためには、臨床所見や画像所見から可能な限り後天性白質疾患を鑑別することが重要である。近年注目されている神経核内封入体病の鑑別には、皮膚生検による免疫組織化学染色が有用であることがわかった。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 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（難治性疾患政策研究事業））  
分担研究報告書

希少疾患における患者レジストリ構築に関する検討

研究分担者 三重野 牧子 自治医科大学情報センター医学情報学准教授

研究要旨 希少疾患における患者レジストリについて、遺伝性白質を対象とした患者レジストリ構築を行っていく上で基礎資料となる文献検索および国際動向に関する検討を行った。グローバルにもローカルにも活用可能で、かつ継続性のあるレジストリを構築していくには、目的を明確にし、用語や手法を標準化していく必要がある。

A. 研究目的

近年、クリニカル・イノベーション・ネットワークの構築が推進されてきており、患者（疾患）レジストリの活用が課題となっている。本研究で対象としている遺伝性白質疾患をはじめとする希少疾患の患者レジストリ構築について、国内外での議論を中心に検討した。

B. 研究方法

希少疾患を対象とした場合の患者レジストリ構築に関して生じる問題点と課題について、国内外の動向も踏まえて議論する。

（倫理面への配慮）

本研究は、患者レジストリ構築に関する方法論研究であるため、個人情報保護に係る問題は生じない。

C. 研究結果

患者レジストリの定義としては、1974年のWHOの定義「あらかじめ決められた科学的、臨床的、あるいは政策的目的を果たすために、系統的あるいは総括的な方法によって収集された個人に関する単一の情報を含む文書のファイル」を中心に、複数知られている。最近のものでは、米国のNIH（NCATS）のORDR（Office of Rare Disease Research）が「患者レジストリは医療情報や家族歴を含む患者情報が標準化され安全な方法で収集・保管されたデータベースである。（以下略）」と定義し、定義上でも標準化やセキュ

リティについて言及している。

患者レジストリを構築する上では、はじめに目的を明確にする必要がある。一般には、有病割合、発症についての詳細なモニタリング、自然史を確立するための基礎とすること、genotypeとphenotypeの情報を得ること、臨床的有用性、安全性モニタリングに関連したアウトカム調査などが重要とされるが、全てをカバーしようとする調査項目が膨大となり、登録率（回収率）に影響してしまう。特に希少疾患では未知のことも多いことから、将来どのような情報が必要になるか予測不能であり、現時点での完璧を求めるよりも、コア項目と拡張可能な部分を分けておくなどの柔軟性も必要と考えられる。

さらに、患者自らの登録、医師からの登録、あるいはその両方とするのかといったことも検討する必要がある。それぞれの目的があるため、1つに統合することは現時点では難しいと考えられるが、同一患者がリンクできるような仕組みを構築することが望ましいと考えられる。また、情報の共有範囲についても明らかにしておく必要がある。

本研究対象の遺伝性白質疾患では、薬剤、主治医、医療機関情報に加え、疾患の類型別の頸定、座位、独歩、摂食、到達の時期とそれらが消失する期間等、自然歴を明らかにするレジストリが必要とされている。新しい知見が得られた際には、疾患名あるいは類型の増加／統合の可能性がある。治療法の変更や転帰などの追跡情報に関する詳細な情報収集

をどの段階で、どの程度の頻度で行うのか、という検討も必要である。国際協調、国際比較のためには、国際的に通用している ICD-10 や MeSH、Orphanet の ID などの疾患分類を用いる、もしくは和名との対応表を所持できる形にすること、調査項目や用語、検査値やその単位もできる限り標準化した形で利用していくことが望ましい。

#### D. 考察

2011 年に国際希少疾患研究コンソーシアム (IRDiRC) が設立され、日本からは 2015 年の AMED をはじめとして複数機関の加盟があり、国際連携が加速されつつある。すでに欧州および米国で議論されてきている知見あるいは方法論を基礎としつつ、本邦また本研究課題である遺伝性白質疾患に必要な視点も加味した、グローバルにもローカルにも活用可能かつ継続性のあるレジストリを構築していく必要がある。国際協調に対しては、すでに異なる国々によって合意形成されてきている EU の方法が参考になると考えられる。調査項目や病名、その他本邦独自のシステムを

どのように標準化していくか、詰めていく必要がある。

#### E. 結論

希少疾患における患者レジストリ構築のための基礎資料と方向性について検討した。

#### F. 健康危険情報

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし。

##### 2. 学会発表

なし。

#### H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

##### 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（難治性疾患等実用化研究事業（難治性疾患政策研究事業））  
分担研究報告書

進行性白質障害の実態把握

研究分担者 山本 俊至 東京女子医科大学附属遺伝子医療センター

研究要旨

**研究目的：**

遺伝性白質障害の中には発症前までの発達歴に問題がないにも関わらず、ある時期を境に、運動機能障害や認知機能障害を発症し、徐々に症状が進行する疾患群が存在する。①皮質下嚢胞をもつ大頭型白質脳症、②白質消失病、③乳酸上昇を伴い脳幹・脊髄を含む白質脳症、④卵巣機能障害を伴う進行性白質脳症などが含まれる。本症患者においては、感染症による高熱や頭部外傷を契機に、突然運動機能障害やてんかんなどを生じ、階段状に症状が進行して数カ月のうちに寝たきりの状態となってしまうこともある。小児期に発症する場合もあれば、壮年期までまったく普通に日常生活を送ることができる場合もある。ここに挙げた4疾患以外にもミトコンドリア異常などの代謝異常によるものも含まれるが、臨床症状や画像パターンだけで鑑別が困難な疾患が複数含まれる。このように希少である上に多様性があり、根本的な原因に辿り着くことが困難な例も多く、実際さまざまな解析を行っても既知の診断に合致せず、原因不明のままである例も少なくない。

**研究方法：**

本研究においては、遺伝性白質疾患の中に含まれるこれらの進行性白質障害の実態を把握し、遺伝性白質疾患の診断・治療・研究システムの全体の中で、進行性白質障害をどうとらえ、診断・治療・研究していくべきか考察する。

**結果と考察：**

これまで本邦において報告された「皮質下嚢胞をもつ大頭型白質脳症」患者においては全例、MLC1 遺伝子の p. S93L 変異のホモあるいは複合ヘテロ変異を示している。このことから、日本人皮質下嚢胞をもつ大頭型白質脳症患者においては、この common 変異をスクリーニングすることが診断に直結するため、p. S93L 変異の有無を検索することが推奨される。他の疾患においては common 変異がないため、むしろエクソーム解析などの次世代シーケンサーによる網羅的な解析手法が推奨される。

**結論：**

本邦における患者報告の大部分は当分担研究者施設において診断されてきた。過去の自験例は報告例を参照して上記の研究結果が導き出された。この研究内容に基づいて疾患概要の解説を作成し、難病情報センターホームページ「病気の解説」に提供した。

**A. 研究目的**

遺伝性白質障害の中には発症前までの発達歴に問題がないにも関わらず、ある時期を境に、運動機能障害や認知機能障害を発症し、徐々に症状が進行する疾患群が存在する。①皮質下嚢胞をもつ大頭型白質脳症、②白質消失病、③乳酸上昇を伴い脳幹・脊髄を含む白質脳症、④卵巣機能障害を伴う進行性白質脳症などが含まれる。本症患者

においては、感染症による高熱や頭部外傷を契機に、突然運動機能障害やてんかんなどを生じ、階段状に症状が進行して数カ月のうちに寝たきりの状態となってしまうこともある。小児期に発症する場合もあれば、壮年期までまったく普通に日常生活を送ることができる場合もある。ここに挙げた4疾患以外にもミトコンドリア異常などの代謝異常によるものも含まれるが、臨床症状や画像

パターンだけで鑑別が困難な疾患が複数含まれる。このように希少である上に多様性があり、根本的な原因に辿り着くことが困難な例も多く、実際さまざまな解析を行っても既知の診断に合致せず、原因不明のままである例も少なくない。

## B. 研究方法

本研究においては、遺伝性白質疾患の中に含まれるこれらの進行性白質障害の実態を把握し、遺伝性白質疾患の診断・治療・研究システムの全体の中で、進行性白質障害をどうとらえ、診断・治療・研究していくべきか考察する。

## C. 研究結果

本邦における患者報告の大部分は当分担研究者施設において診断されてきた。これまで本邦において報告された「皮質下嚢胞をもつ大頭型白質脳症」患者においては全例、*MLCI* 遺伝子の p. S93L 変異のホモあるいは複合ヘテロ変異を示していた。

## D. 考察

日本人皮質下嚢胞をもつ大頭型白質脳症患者においては、p. S93L 変異が common 変異である。そのため、この変異の有無を同定することが診断に直結するため、診断が疑われる患者においては p. S93L 変異の有無をスクリーニングすることが推奨される。他の疾患においては common 変異がない。そのため、むしろエクソーム解析などの次世代シーケンサーによる網羅的な解析手法が推奨される。

## E. 結論

進行性大脳白質障害患者においては、既知の疾患概念に当たらず、確定診断が得られていない未診断例が多く存在する。全エクソーム解析を行っても診断が得られない例もあるため、さらに研究を推進させ、未診断例がきちんと診断できるよう

な体制を構築する必要がある。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Shimojima K, Okamoto N, Yamamoto T. A 10q21.3q22.2 microdeletion identified in a patient with severe developmental delay and multiple congenital anomalies including congenital heart defects. *Congenit Anom* (in press)
2. Okamoto N, Shimojima K, Yamamoto T. Neurological Manifestations of 2q31 Microdeletion Syndrome. *Congenit Anom* (in press)
3. Shimojima K, Okamoto N, Yamamoto T. Possible genes responsible for developmental delay observed in patients with rare 2q23q24 microdeletion syndrome: literature review and description of an additional patient. *Congenit Anom* (in press)
4. Alber M, Kalscheuer VM, Marco E, Sherr EH, Lesca G, Till M, Gradek G, Wiesener A, Korenke CG, Mecier S, Becker F, Yamamoto T, Scherer SW, Marshall C, Walker S, Dutta U, Dalal A, Suckow V, Jamali P, Kahrizi K, Najmabadi H, Minassian BA. The ARHGEF9 Disease: Phenotype Clarification and Genotype-Phenotype Correlation. *Neurol Genet* (in press)
5. Shirai K, Higashi Y, Shimojima K, Yamamoto T. An Xq22.1q22.2 nullisomy in a male patient with severe neurological impairment. *Am J Med Genet A* 173A: 1124-1127, 2017.
6. Murakoshi M, Takasawa K, Nishioka M, Asakawa M, Kashimada K, Yoshimoto T, Yamamoto T, Takekoshi K, Ogawa Y,

- Shimohira M. Abdominal paraganglioma in a young woman with 1p36 deletion syndrome. *Am J Med Genet A* 173A: 495-500, 2017.
7. Matsuo M, Yamauchi A, Ito Y, Sakauchi M, Yamamoto T, Okamoto N, Tsurusaki Y, Miyake N, Matsumoto N, Saito K. Mandibulofacial dysostosis with microcephaly: A case presenting with seizures. *Brain Dev* 39: 177-181, 2017.
  8. Shimojima K, Ondo Y, Matsufuji M, Sano N, Tsuru H, Oyoshi T, Higa N, Tokimura H, Arita K, Yamamoto T. Concurrent occurrence of an inherited 16p13.11 microduplication and a de novo 19p13.3 microdeletion involving *MAP2K2* in a patient with developmental delay, distinctive facial features, and lambdoid synostosis. *Eur J Med Genet* 59: 559-563, 2016.
  9. Yamamoto T, Shimojima K, Matsufuji M, Mashima R, Sakai E, Okuyama T. Aspartylglucosaminuria caused by a novel homozygous mutation in the *AGA* gene was identified by an exome-first approach in a patient from Japan. *Brain Dev* 39; 422-425, 2017.
  10. 四家達彦, 高橋幸利, 木村暢佑, 今井克美, 山下行雄, 山本俊至, 高橋孝雄. 治療戦略の変更によりADLを改善し得た*CDKL5*異常症による難治性てんかんの女兒例. *脳と発達* 49; 28-31, 2017.
  11. Yamamoto T, Shimojima K, Yamazaki S, Ikeno K, Tohyama J. A 16q12.2q21 deletion identified in a patient with developmental delay, epilepsy, short stature, and distinctive features. **Congenit Anom (Kyoto)** 56: 253-255, 2016.
  12. Hamatani M, Jingami N, Tsurusaki Y, Shimada S, Shimojima K, Asada-Utsugi M, Yoshinaga K, Uemura N, Yamashita H, Uemura K, Takahashi R, Matsumoto N, Yamamoto T. The first Japanese case of leukodystrophy with ovarian failure arising from novel compound heterozygous *AARS2* mutations. **J Hum Genet** *J Hum Genet* 61: 899-902, 2016.
  13. Shimojima K, Narai S, Togawa M, Doumoto T, Sangu N, Vanakkere OM, De Paepee A, Edwards M, Whitehall J, Brescianini S, Petit F, Andrieux J, Yamamoto T. 7p22.1 microdeletions involving *ACTB* associated with developmental delay, short stature, and microcephaly. *Eur J Med Genet* 59: 502-6, 2016.
  14. Shimojima K, Maruyama K, Kikuchi M, Imai A, Inoue K, Yamamoto T. Novel *SLC16A2* mutations in patients with Allan-Herndon-Dudley syndrome. *Intractable Rare Dis Res* 5; 214-217, 2016.
  15. Shimojima K, Ondo Y, Nishi E, Mizuno S, Ito M, Ioi A, Shimizu M, Sato M, Inoue M, Okamoto N, Yamamoto T. Loss-of-function mutations and global rearrangements in *GPC3* in patients with Simpson-Golabi-Behmel syndrome. *Hum Genome Var* 3: 16033, 2016.
  16. Morisada N, Ioroi T, Taniguchi-Ikeda M, Ye MJ, Okamoto N, Yamamoto T, Iijima K. A 12p13 *GRIN2B* deletion is associated with developmental delay and macrocephaly. *Hum Genome Var* 3: 16029, 2016.
  17. Yamamoto T, Shimojima K, Ondo Y, Imai K, Chong P-F, Kira R, Amemiya M, Saito A, Okamoto N. Challenges in detecting genomic copy number aberrations using next-generation sequencing data and the eXome Hidden Markov Model: a clinical exome-first diagnostic approach. *Hum*

- Genome Var 3: 16025, 2016.
18. Iwasaki N, Tsurumi M, Asai K, Shimizu W, Watanabe A, Ogata M, Takizawa M, Ide R, Yamamoto T, Saito K. Pancreatic developmental defect evaluated by celiac artery angiography in a patient with MODY5. *Human Genome Var 3*: 16022, 2016.
  19. Banno K, Omori S, Hirata K, Nawa N, Nakagawa N, Nishimura K, Ohtaka M, Nakanishi M, Sakuma T, Yamamoto T, Toki T, Ito E, Yamamoto T, Kokubu C, Takeda J, Taniguchi H, Arahori H, Wada K, Kitabatake Y, Ozono K. Systematic cellular disease models reveal synergistic interaction of trisomy 21 and *GATA1* mutations in hematopoietic abnormalities. *Cell Reports* 15: 1228-41, 2016.
  20. Itakura A, Saito Y, Nishimura Y, Okazaki T, Ohno K, Sejima H, Yamamoto T, Maegaki Y. Successful treatment of migrating partial seizures in Wolf-Hirschhorn syndrome with bromide. *Brain Dev* 38: 658-62, 2016.
  21. 下島圭子, 三宮範子, 島田姿野, 影山優子, 沼部博直, 山本 俊至. 非医療系大学生のダウン症候群および出生前診断についての理解と意識の分析. *日本遺伝カウンセリング学会誌* 37: 39-43, 2016.
  22. Oka M, Shimojima K, Yamamoto T, Hanaoka Y, Sato S, Yasuhara T, Yoshinaga H, Kobayashi K. A novel *HYLS1* homozygous mutation in living siblings with Joubert syndrome. *Clin Genet* 89: 739-43, 2016.
  23. Sangu N, Okamoto N, Shimojima K, Ondo Y, Nishikawa M, Yamamoto T. A de novo microdeletion in a patient with inner ear abnormalities suggests the existence of the responsible gene in 10q26.13. *Human Genome Var 3*: 16008, 2016.
  24. Shimojima K, Okamoto N, Yamamoto T. A novel *TUBB3* mutation in a sporadic patient with asymmetric cortical dysplasia. *Am J Med Genet A* 170A: 1076-9, 2016.
  25. Watanabe S, Shimizu K, Ohashi H, Kosaki R, Okamoto N, Shimojima K, Yamamoto T, Chinen Y, Mizuno S, Dowa Y, Shiomi N, Toda Y, Tashiro K, Shichijo K, Minatozaki K, Aso S, Minagawa K, Hiraki Y, Shimokawa O, Matsumoto T, Fukuda M, Moriuchi H, Yoshiura K, Kondoh T. Detailed analysis of 26 cases of 1q partial duplication/triplication 1 syndrome. *Am J Med Genet A* 170A: 908-17, 2016.
  26. Yamamoto T, Igarashi N, Shimojima K, Sangu N, Sakamoto Y, Shimoji K, Niijima S. Use of targeted next-generation sequencing for molecular diagnosis of craniosynostosis: identification of a novel de novo mutation of *EFNB1*. *Congenit Anom (Kyoto)* 56: 91-3, 2016.
  27. Yamamoto T, Shimojima K, Yano T, Ueda Y, Takayama R, Ikeda H, Imai K. Loss-of-function mutations of *STXBPI* in patients with epileptic encephalopathy. *Brain Dev* 38: 280-4, 2016.
2. 著書
    1. 山本俊至. マイクロアレイ染色体検査. 水口雅・岡明・尾内一信 [編]. 小児臨床検査ガイド 第2版. 文光堂, 東京, (in press)
    2. 下島圭子, 山本俊至. ゲノム解析とiPS細胞を用いた病態. 技術情報協会 [編]. 解析iPS細胞の最新技術開発. 技術情報協会, 東京, pp158-164.
    3. 奥山虎之・山本俊至 [編]. 小児の遺伝性疾患 症例から学ぶ遺伝学的検査診断遺伝力



ウンセリングの進めかた. 診断と治療社, 東京, 2016.

4. 山本俊至. 技術講座 エキスパート: 遺伝子・染色体検査「マイクロアレイ染色体検査概論」. 検査と技術 44; 578-84, 2016.
  5. 山本俊至. 遺伝カウンセリング. 特集 周産期医学必修知識 第8版. 「周産期医学」46巻増刊号 (in press)
  6. 山本俊至. 先天代謝異常におけるマイクロアレイ染色体検査の応用. 小児科診療 79: 727-732, 2016.
  7. 山本俊至. ダウン症候群・染色体異常. こどもの神経の診かた, 新島新一, 山内秀雄, 山本仁 編. 医学書院, 東京 pp227-232, 2016.
- 山本俊至 (訳). 染色体異常と大規模 DNA 変化を調べるための遺伝子検査技術. ゲノム医学, 菅野純夫・福嶋義光 編. ゲノム医学. メディカルサイエンスインターナショナル, 東京 pp452-67, 2016.
3. 学会発表
  1. 山本俊至. 診断未定の難病を抱える子どもの診断. 第10回日本小児科学会倫理委員会公開フォーラム, 2016. 2. 28, 大阪.
  2. 山本俊至, 下島圭子. 疾患 iPS 細胞による小児発達障害の病態解析. 再生医療実現化研究事業・再生医療実現化拠点ネットワークプログラム合同シンポジウム「科学者たちによる挑戦～iPS 細胞を用いた疾患・創薬研究～」, 2015. 12. 14, 東京.
  3. 山本俊至, 下島圭子, 奥村彰久, 石井敦士, 広瀬伸一. エクソーム解析によって明らかになった *CLCN6* 変異はてんかん関連である. 日本人類遺伝学会第60回大会, 2015. 10. 14-17 東京.
  4. 下島圭子, 山本俊至. トリオ解析の結果良性バリエーションと考えられた large CNV の検討.

日本人類遺伝学会第60回大会, 2015. 10. 14-17 東京.

5. 三宮範子, 下島圭子, 高橋勇弥, 大橋伯, 遠山潤, 山本俊至. 7q31.33-q32.1 微細欠失と知的障害・発達障害. 日本人類遺伝学会第60回大会, 2015. 10. 14-17 東京.
6. 山本俊至, 下島圭子, 斎藤聡. 次世代シーケンサー・パネル解析結果を用いた隠れマルコフモデルによるゲノムコピー数解析の試み. 日本人類遺伝学会第60回大会, 2015. 10. 14-17 東京.
7. 島田姿野, 山本俊至, 下島圭子, 永田智. Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts の日本人患者における *MLC1* 遺伝子変異解析. 日本人類遺伝学会第60回大会, 2015. 10. 14-17 東京.
8. Yamamoto T. Genetic basis of benign infantile epilepsy. International Symposium on Benign Infantile Seizures, 2015. 9. 25-26, Tokyo.
9. 山本俊至. 出生前診断に用いられる遺伝子検査; マイクロアレイの考え方. 日本産科婦人科学会, 『生殖医療に関する遺伝カウンセリング受入れ可能な臨床遺伝専門医』認定講習会, 2015. 7. 20, 東京.
10. 下島圭子, 岡本伸彦, 三宮範子, 山本俊至. 2p15-p16.1 微細欠失の2例-既報告例18例との比較-. 第55回日本先天異常学会学術集会/第38回小児遺伝学会学術大会, 2015. 7. 25-27, 横浜.
11. 三宮範子, 五十嵐成, 坂本優子, 下地一彰, 新島新一, 安藤智博, 下島圭子, 山本俊至. 次世代シーケンサーによる網羅的遺伝子解析で *EFNB1* 変異が認められた craniofacial syndrome の女兒例. 第55回日本先天異常学会学術集会/第38回小児遺伝学会学術大会, 2015. 7. 25-27, 横浜.
12. 山本俊至, 下島圭子. 次世代シーケンサー

- による網羅的遺伝子解析で *MED12* 変異が認められた非特異的知的障害の男児例. 第 55 回日本先天異常学会学術集会／第 38 回小児遺伝学会学術大会, 2015. 7. 25-27, 横浜.
13. 下島圭子, 梅村綾子, 植松貢, 中山東城, 丸山幸一, 井上健, 山本俊至. *SLC16A2* 変異による Allan-Herndon-Dudley 症候群の 3 例. 第 39 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会. 2015. 6. 25-8, 千葉.
  14. 三宮範子, 島田姿野, 下島圭子, 山本俊至. 進行性大脳白質障害の実態把握と遺伝子診断. 第 39 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会. 2015. 6. 25-8, 千葉.
  15. 山本俊至, 下島圭子, 金子博之, 岡本伸彦, 斎藤潤, 北畠康司, 永田浩一, 矢田俊彦, 小坂仁, 山形崇倫. ゲノム構造異常によって発症した自閉症・発達障害の疾患特異的 iPS 細胞を用いた病態解明と治療法開発. 第 57 回日本小児神経学会学術集会. 2015. 5. 28-30, 大阪.
  16. 島田姿野, 下島圭子, 平澤恭子, 永田智, 山本俊至. マイクロアレイ染色体検査による 1p36 欠失症候群 50 例の遺伝型表現型相関解析. 第 57 回日本小児神経学会学術集会. 2015. 5. 28-30, 大阪.
  17. Okumura A, Yamamoto T, Miyajima M, Shimojima K, Kondo S, Abe S, Ikeno M, Kurahashi H, Takasu M, Shimizu T. 3p interstitial deletion including *PRICKLE2* in identical twins with autistic features. 第 57 回日本小児神経学会学術集会. 2015. 5. 28-30, 大阪.
  18. Kurahashi H, Okumura A, Igarashi A, Abe S, Takasu M, Kobayashi K, Ohmori I, Ouchida M, Hirose S, Ishii A, Takahashi S, Awaya T, Yamamoto T. An update of phenotype of infantile epilepsy with a *PRRT2* mutation. 第 57 回日本小児神経学会学術集会. 2015. 5. 28-30, 大阪.
  19. 金子博之, 下島圭子, 山本俊至. 疾患 iPS 細胞による小児神経疾患の病態解析. JST-再生医療実現拠点ネットワークプログラム [疾患特異的 iPS 細胞を活用した難病研究]・JST-CREST [iPS 細胞領域] 合同シンポジウム「科学者たちによる難病への挑戦～iPS 細胞を用いた疾患研究～」. 2015. 2. 23, 東京.
  - Dowa Y, Sameshima K, Ichinomiya K, Shiihara T, Shimojima K, Yamamoto T. Two cases of monosomy of 3q with cerebral MRI findings. The 13<sup>th</sup> International Congress of Human Genetics, April 3<sup>rd</sup>-7<sup>th</sup> 2016, Kyoto, Japan.
  20. Moroto M, Chiyonobu T, Tokuda S, Kosaka K, Morioka S, Yamamoto T, Aoki Y, Morimoto M. Similarities of the ectodermal dysplasia, hypohidrotic, with hypothyroidism and agenesis of the corpus callosum (OMIM 225040) and cardio-facio-cutaneous syndrome (OMIM 115150). The 13<sup>th</sup> International Congress of Human Genetics, April 3<sup>rd</sup>-7<sup>th</sup> 2016, Kyoto, Japan.
  21. Ueda K, Okamoto N, Toribe Y, Shimojima K, Yamamoto T. Tatton-Brown-Rahman syndrome due to 2p23 microdeletion. The 13<sup>th</sup> International Congress of Human Genetics, April 3<sup>rd</sup>-7<sup>th</sup> 2016, Kyoto, Japan.
  22. Seto T, Yamamoto T, Shimojima K, Shintaku H. Novel mutation in the *COL1A1* gene causes severe scoliosis and valvular heart disease in a Japanese family with osteogenesis imperfecta. The 13<sup>th</sup> International Congress of Human Genetics, April 3<sup>rd</sup>-7<sup>th</sup> 2016, Kyoto, Japan.
  23. Shimada S, Shimojima K, Yamamoto T, Nagata S. Mutation in the gene encoding eukaryotic translation initiation factor

- 2B in Japanese patients with vanishing white matter disease. The 13<sup>th</sup> International Congress of Human Genetics, April 3<sup>rd</sup>-7<sup>th</sup> 2016, Kyoto, Japan.
24. Matsuo M, Sakauchi M, Yamauchi A, Ito Y, Yamamoto T, Okamoto N, Tsurusaki Y, Miyake N, Matsumoto N, Saito K. A case of mandibulofacial dysostosis with microcephaly presenting with epilepsy. The 13<sup>th</sup> International Congress of Human Genetics, April 3<sup>rd</sup>-7<sup>th</sup> 2016, Kyoto, Japan.
25. Yamamoto T, Shimojima K, Shibata T, Akiyama M, Oka M, Akiyama T, Yoshinaga H, Kobayashi K. Novel *PLA2G6* mutations associated with an exonic deletion due to non-allelic homologous recombination in a patient with infantile neuroaxonal dystrophy. The 13<sup>th</sup> International Congress of Human Genetics, April 3<sup>rd</sup>-7<sup>th</sup> 2016, Kyoto, Japan.
26. Yamamoto T, Shimojima K, Komoike Y, Ishii A, Abe S, Yamashita S, Imai K, Kubota T, Fukasawa T, Okanishi T, Enoki H, Tanabe T, Saito A, Furukawa T, Shimizu T, Milligan CJ, Petrou S, Heron SE, Dibbens LM, Hirose S, Okumura A. Single nucleotide variation in *CLCN6* identified in patients with benign partial epilepsies in infancy and/or febrile seizures. The 13<sup>th</sup> International Congress of Human Genetics, April 3<sup>rd</sup>-7<sup>th</sup> 2016, Kyoto, Japan.
27. Shimojima K, Okumura A, Hayashi M, Kondo T, Inoue H, Yamamoto T. *CHCHD2* is down-regulated in neuronal cells differentiated from iPS cells derived from patients with lissencephaly. The 13<sup>th</sup> International Congress of Human Genetics, April 3<sup>rd</sup>-7<sup>th</sup> 2016, Kyoto, Japan.
28. 山本俊至. [シボジウム 11: 小児神経疾患の最新理解] 網羅的遺伝子診断. 第 58 回日本小児神経学会学術集会 2016. 6. 3-5, 東京.
29. 下島圭子, 岡本伸彦, 山本俊至. 非対称性大脳皮質異形成症例に認められた新規 *TUBB3* 変異. 第 58 回日本小児神経学会学術集会 2016. 6. 3-5, 東京.
30. 島田姿野, 山本俊至, 下島圭子, 永田智. Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts の日本人 8 名における *MLC1* 遺伝子解析. 第 58 回日本小児神経学会学術集会 2016. 6. 3-5, 東京.
31. 山本俊至. 指定発言「種々の介入を要した Emanuel 症候群の乳児期の発達経過」. 第 628 回日本小児科学会東京都地方会講和会, 2016. 6. 11, 東京.
32. 山本俊至, 下島圭子, 恩藤由美子, 岡本伸彦. 次世代シーケンスによる SNV スクリーニングだけでは CNV が見逃される. 第 56 回日本先天異常学会学術集会, 2016. 7. 29-31, 姫路.
33. 下島圭子, 恩藤由美子, 松藤まゆみ, 佐野のぞみ, 水流尚志, 山本俊至. ラムダ縫合早期癒合を示した *MAP2K2* 領域の微細欠失による RASopathies 患者. 第 56 回日本先天異常学会学術集会, 2016. 7. 29-31, 姫路.

## H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他

アレキサンダー病の改定診断基準の臨床的妥当性

研究分担者 吉田 誠克 京都府立医科大学大学院 神経内科学

研究要旨

平成 27 年度の本研究班にてアレキサンダー病 (AxD) の改定診断基準を作成した。この改定基準では *GFAP* 遺伝子検査あるいは病理学的検査による確定診断である definite AxD に加えて、神経所見と特徴的な画像所見および十分な鑑別診断を行った場合を probable AxD とした。probable AxD の臨床的妥当性を当施設で *GFAP* 遺伝子検査を施行した症例を対象に検討したところ、高い特異度が示された。本改定診断基準により *GFAP* 遺伝子検査および病理学的検査が施行できない場合でも十分な AxD の診断が可能となると考えられた。白質疾患に対する医療支援を行う上で有用な基準となりうる。

A. 研究目的

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）「アレキサンダー病の診断基準および治療・ケア指針の作成、病態解明・治療法開発のための研究」班(平成 22-23 年度)にて診断基準を作成した。当時はアレキサンダー病 (AxD)、特に成人期発症例に対する認知度の低さが想定されたために高い感度を意識した。その後、*GFAP* 遺伝子変異陽性 AxD の報告が蓄積し、画像所見をはじめとして特徴的な臨床所見を認めることが分かってきた。そこで平成 27 年度の本研究班においてより高い特異度を意識した診断基準改定を行った（別表）。この改定診断基準においては *GFAP* 遺伝子検査あるいは病理学的検査により診断する definite AxD に加えて、神経所見と特徴的な画像所見および十分な鑑別診断による probable AxD を設けた。本研究ではこの probable AxD の臨床的妥当性を検討した。

B. 研究方法

対象：2012 年 12 月 1 日～2016 年 12

月 31 日に当施設で *GFAP* 遺伝子検査を施行した 78 例（*GFAP* 変異陽性 28 例、*GFAP* 変異陰性 50 例）。

方法：臨床情報は旧診断基準に準拠し当施設で作成した所定の臨床情報用紙（選択式）に遺伝子検査を依頼した担当医が記入したものを採用した。画像所見は臨床情報用紙ならびに依頼施設の画像ファイルを用いて解析した。

C. 研究結果

*GFAP* 変異陽性率は 35.9%であった。Probable AxD の感度は 57.1%、特異度は 94.0%であった（表 1）。

表 1 結果

	<i>GFAP</i> 変異陽性	<i>GFAP</i> 変異陰性	計
診断基準満たす	16	3	19
診断基準満たさない	12	47	59
計	28	50	78

## D. 考察

probable AxD は特異度が高く、GFAP 遺伝子検査および病理学的検査が施行できない場合でもより正確に診断できることが期待される。一方で、感度の低さの理由として 3 点考えられた。1 点目に造影検査施行例が少なく (32/78 (41.0% : 陽性例 35.7%、陰性例 44.0%))、1 型の条件に挙げた 5 項目中 4 項目を満たす症例が少なかったことが考えられた。2 点目に 2 型の特徴的な画像所見の判断が十分に行われていないことが考えられた。すなわち AxD の延髄萎縮は“オタマジヤクシ様”と形容される橋の形態がほぼ保たれた延髄萎縮が特徴であるが、2 型 AxD が疑われた GFAP 変異陰性症例の大半は橋の萎縮を伴っていた。3 点目に probable AxD の基準②に「小脳歯状核門の信号異常あるいは萎縮」を含めたことが考えられる。この所見は 2 型 AxD においても 60% 超の陽性率 (平成 27 年度 総括・分担報告書参照) である。

## E. 結論

本改定診断基準により GFAP 遺伝子検査および病理学的検査が施行できない場合でも正確な AxD の診断が可能となり、白質疾患に対する医療支援に際して有用な基準となりうる。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Ogura H, Maki F, Sasaki N, Yoshida T, Hasegawa Y. Familial adult-onset

Alexander disease with a novel GFAP mutation. *Mov Disord Clin Pract* 3: 300-302, 2016

2) 吉田誠克. 指定難病最前線「アレキサンダー病の診断と現状」. 新薬と臨床. 医薬情報研究所. 第 65 巻 7 号 83-88, 2016.

3) 吉田誠克. アレキサンダー病の臨床と病態. *Dementia Japan* 31:10-17, 2017

4) Hayashi Y, Nagasawa M, Asano T, Yoshida T, Kimura A, Inuzuka T. Central hypothermia associated with Alexander disease. *Clin Neurol Neurosurg* 157: 31-33, 2017.

### 2. 学会発表

1) Yoshida T. Mizuta I, Yasuda R, Saito K, Mukai M, Nakagawa M, Mizuno T. Clinical phenotype-genotype correlation of Alexander disease with GFAP mutation: Analysis of 34 Japanese cases. The 13<sup>th</sup> International Congress of Human Genetics. Apr. 6, 2016: Kyoto.

2) 吉田誠克, 水田依久子, 安田 怜, 水野敏樹. 成人アレキサンダー病患者の脳幹の形態学的 MRI 画像解析. 第 57 回日本神経学会学術大会. 2016 年 5 月 19 日; 神戸.

## H. 知的所有権の取得状況

なし

## 別表：アレキサンダー病の改訂診断基準

### I. 疾患概念および臨床病型

#### A. 疾患概念

新生児から成人まで幅広い年齢にみられる進行性の中枢神経白質疾患であり、病理学的に大脳白質、上衣下および軟膜下のアストロサイトにローゼンタル線維を認めることが特徴である。大多数の症例で glial fibrillary acidic protein (GFAP) 遺伝子変異を認める。

#### B. 臨床病型

1. 大脳優位型 (1型)：神経学的所見として、けいれん、大頭症、精神運動発達遅滞を認め、頭部 MRI にて前頭部優位の大脳白質病変を認めることが特徴である。主に乳幼児期発症で、機能予後不良の重症例が多い。新生児期発症例では水頭症や頭蓋内圧亢進症状をきたし、生命予後不良である。
2. 延髄・脊髄優位型 (2型)：神経学的所見として、筋力低下、痙性麻痺、球/仮性球麻痺、運動失調、自律神経障害などを種々の組み合わせで認め、MRI にて延髄・上位頸髄の信号異常あるいは萎縮を認めることが特徴である。学童期から成人期以降の発症で、他の病型と比較して緩徐な経過をとることが多い。
3. 中間型 (3型)：1型および2型の両者の特徴を有する。発症時期は幼児期から成人期まで幅広い。

### II. 診断基準

#### A. 神経症状

1. けいれん
2. 大頭症
3. 精神運動発達遅滞
4. 四肢運動障害：筋力低下、痙性麻痺、小脳性運動失調、筋強剛
5. 球麻痺あるいは仮性球麻痺：嚥下障害、構音障害、発声障害
6. 自律神経障害：起立性低血圧、膀胱直腸障害、睡眠時無呼吸
7. 口蓋ミオクローヌス
8. 反復性嘔吐

#### B. MRI 所見

1. 前頭部優位の大脳白質信号異常
2. 脳室周囲の縁取り；T2 強調画像で低信号、T1 強調画像で高信号を示す
3. 基底核と視床の異常；T2 強調画像で高信号を伴う腫脹または高・低信号を伴う萎縮
4. 造影効果；脳室周囲、前頭葉白質、視交叉、脳弓、基底核、視床、小脳歯状核、脳幹など
5. 脳幹の異常・萎縮
  - 1) 中脳の信号異常
  - 2) 延髄・上位頸髄の異常。
    - a) 橋底部が保たれ、延髄および上位頸髄が萎縮する像
    - b) T2 強調画像における延髄錐体や頸髄の信号異常
    - c) 萎縮を伴わない結節性腫瘤像
6. 小脳歯状核門の信号異常あるいは萎縮

#### C. 遺伝子検査および病理学的検査

1. 遺伝子検査：GFAP 遺伝子変異を同定
2. 病理学的検査：大脳白質、上衣下および軟膜下のアストロサイト細胞質内に特徴的なローゼンタル線維を認める

#### D. 鑑別診断

Pelizaeus-Merzbacher 病をはじめとする先天性大脳白質形成不全症, megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts, 副腎白質ジストロフィー, 異染色性白質ジストロフィー, メロシン欠損型先天性筋ジストロフィー, Krabbe 病, Vanishing white matter disease, Canavan 病, 脳髓

黄色腫, 多発性硬化症, neuromyelitis optica, 急性散在性脳脊髄炎, 進行性多巣性白質脳症, 脳腫瘍, 脳血管障害, CADASIL, CARASIL, ミトコンドリア脳筋症, 遺伝性痙性対麻痺, HTLV-I 関連脊髄症, ALS など  
大脳白質や延髄・脊髄に病変の主座を認める疾患

### III. 確定診断:

Definite: ①A. の 1.~3. の 1 項目以上、および B. の 1.~5. のうち 1. を含む 1 つ以上の所見を認める

②A. の 4.~8. の 1 項目以上、および B. の 5. の 2). に挙げる項目の 1 つ以上の所見を認める

上記の①あるいは②を満たし、C. の 1. あるいは 2. を認めた場合

Probable: ①A. の 1.~3. の 1 項目以上、および B. の 1.~5. のうち 4 つ以上の所見を認める

②A. の 4.~8. の 1 項目以上、および B. の 5. の 2). に挙げる項目の 1 つ以上および 6. の所見を認める

上記の①あるいは②を満たし、D. の鑑別診断を除外できた場合

## MCT8 欠損症の全国実態調査

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

### 研究要旨

Allan-Herndon-Dudley 症候群（MCT8 欠損症）の全国実態調査を 1027 病院・施設に対して行った。一次調査で同症の診療経験の判明した 31 病院・施設（のべ 50 症例（遺伝子診断 45 例））に症例調査票を送付し、18 病院・施設から生存例 29 例、死亡例 1 のデータが得られた。有病率は 1/1900000、発症率（百万出生あたり）は 3.99（95%CI 2.05-5.94）であった。いずれも最重度の精神運動発達遅滞の状態であった。fT3/fT4 比は正常と比較し、高値であり fT3, fT4, TSH 単独の値よりも診断の際のマーカーとして有用であろうと考えられた。

### A. 研究目的

Allan-Herndon-Dudley 症候群（MCT8 欠損症）は MCT8 (SLC16A2) 遺伝子変異による甲状腺ホルモン輸送障害を原因とし、乳児期の筋緊張低下、重度知的障害、進行性痙攣性四肢麻痺、アテトーゼ様の不随意運動を呈する X 染色体劣性遺伝形式をとる男児のみの疾患である。世界的にはこの 10 年で 100 家系以上が見出されているが本邦では学会報告や症例報告が散見されるのみで全国実態調査は施行されていない。本研究では本症候群の包括的診療ガイドライン確立のために全国での診療実態の疫学調査を行った。

### B. 研究方法

<一次調査> 全国の研修指定病院、療育センター、日本小児総合医療施設、周産期母子医療センター合計 1027 病院・施設に Allan-Herndon-Dudley 症候群（MCT8 欠損症）の診療経験の有無を尋ねた。

<二次調査> 一次調査で診療経験有りと回答した病院・施設に症例の神経学的状態、診断根拠・検査所見等を尋ねた。

### （倫理面への配慮）

本研究は当センター倫理委員会の承認を得た。（課題番号 1055）

### C. 研究結果

一次調査は 694 病院から回答を得た（回答率：67.6%）。MCT8 欠損症と診断された症例は遺伝子診断で 45 例、疑いが 5 例であった。

二次調査では一次調査で患者ありとの回答があった 31 病院・施設（のべ 50 症例（遺伝子診断 45 例））に症例調査票を送付し、18 病院・施設から生存例 29 例、死亡例 1 のデータが得られた。

30 例の主なデータ

平均年齢：10.1 才（2.0-29.3）中央値 9.0 才

診断時年齢：5.0 才（0.4-20.5）（1 才以下 8 例）[図 1](#) に年齢分布を示す。

有病率は 1/1900000、発症率（百万出生あたり）は 3.99（95%CI 2.05-5.94）であった。

平均在胎週数：40.4 週

平均出生時体重：3150g

平均出生時頭囲：33.4cm

新生児仮死：0/28、哺乳障害：5/28



新生児けいれん：1/28、呼吸障害：1/28  
頤定完成 6/30

座位保持以降の運動発達および有意語：  
0/30

頭部 MRI：異常なし 7/30、髄鞘化遅延  
16/30

脳波：異常あり 10/23、SEP（体性感覚誘  
発電位）：異常あり 7/10

TSH (mU/L)  $3.58 \pm 2.17$ , n:  $2.16 \pm 1.03$

fT3 (pg/mL)  $6.76 \pm 1.81$ , n:  $4.06 \pm 0.50$

fT4 (ng/dL)  $0.63 \pm 0.17$ , n:  $1.35 \pm 0.14$

fT3/fT4  $11.49 \pm 4.00$ , n:  $3.03 \pm 0.38$

（正常値はOto et al. Thyroid Research  
(2015) 8:10 より）

#### D. 考察

集計された30例はいずれも最重度の精神運動発達遅滞の状態であった。海外からは歩行可能な症例の報告もあるが、そういう例はなかった。新生児期に病態を決定するような異常はなく、出生時頭囲も正常範囲であった。

これまで調べた限りでは本症の有病率とは発症率の報告はない。今回の有病率1/1900000と発症率(百万出生あたり)3.99は未診断の症例の可能性も考えると最低値と考えるべきであろう。

頭部MRI上の髄鞘化遅延は半数以上に認められた。本症は発達に伴い髄鞘化が改善する（4才前後で）とする報告もあるが、非髄鞘化遅延例の撮像時年齢が高い傾向にはあったが、髄鞘化遅延例との間に撮像時年齢に有意差は認めず。経時的にMRIを撮像した例はなく、撮像時年齢もばらつきが大きく今後の検討が必要である。

例数は多くないがSEP（体性感覚誘発電位）に多く異常を認め(7/10)、中枢におけ

る髄鞘化遅延と関連した所見と考えられた。

従来から知られている高fT3、低fT4、正常もしくは軽度高値のTSHが確認された。fT3/fT4比は正常と比較し、平均で3倍以上高値でありfT3、fT4、TSH単独の値よりも診断の際のマーカーとして有用であろうと考えられた。

#### E. 結論

Allan-Herndon-Dudley症候群（MCT8 欠損症）の有病率は1/1900000、発症率(百万出生あたり)は3.99(95%CI 2.05-5.94)であった。いずれも最重度の精神運動発達遅滞の状態であった。fT3/fT4比は正常と比較し、高値でありfT3、fT4、TSH単独の値よりも診断の際のマーカーとして有用であろうと考えられた。

#### F. 研究発表

1. 論文発表  
なし

2. 学会発表  
なし

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

特許取得 なし

2. 実用新案登録  
なし

3. その他  
なし

图1 MCT8欠損症患者数 (生存例29例、死亡例1)

