

遺伝性白質疾患の診断・治療・研究システムの構築

研究代表者 小坂 仁 自治医科大学 小児科学 教授

研究要旨

本年度は、包括的な診断・診療・研究体制の構築を目的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
- 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診療マニュアルの作成

合わせて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 脳神経内科部長
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 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；下記 13 疾患について、包括的な診断・診療・研究体制の構築を目的として、臨床データと画像レジストリー、診療マニュアル作成を作成した。

(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

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員）、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。

本年度の課題

- ①白質疾患医療支援ネットワークの運営；主として主治医に対する、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、実際の診断に協力する。
- ②診療ガイドラインの作成；診断基準、重症度分類の策定・改定をが終了したので、診療ガイドラインを完成させる。
- 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を継続する。

C. 結果

下記の成果を得た。

1. 重症度分類の学会での承認（平成 30 年 10 月）
<http://www.nanbyou.or.jp/entry/4887>
2. 診療ガイドラインの策定・改訂 H29.12・25 完成した。
3. 次世代遺伝子診断システムの構築と運営。保険診療としての PLP1 の塩基配列解析、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、対応している。
4. 医療支援ネットワークの運営。主として、主治医の相談をウェブ会議にて継続しており下記の内容を、2017 年小児神経学会で発表した。先天性大脳白質形成不全症の診断サポートのためのコンサルテーションボード Diagnostic consultation board for supporting clinical diagnosis of hypomyelinating leukodystrophies
5. 市民公開セミナーを 2 回実施した。
東京；第 12 回市民公開セミナーを平成 29 年 7 月 16 日（日曜日）に東京産業技術総合研究所（同研究所人工知能研究センター西田佳史首席研究員/研究チーム長のご厚意による）、特別講演としては、患者会の希望を取り入れ、生活支援・介護支援ロボット開発の現状。として、産業技術総合研究所 ロボットイノベーション研究センター 松本吉央チーム長よりハルを初めとする、介護ロボット技術のご講演があり、その後は患者会からの発表を経て、懇親会により日頃の家族からの疑問点などに班員が応えた。参加された患者は 19 名（PMD17 名、HABC1 名、TUBB41 名、診断未確定 1 名）で同行する家族を含め 63 名であり、北は新潟、南は、兵庫県からの参加者があった。スタッフとしては、班員や看護大学からのボランテ

ィア 28 名で構成し、総勢 91 名の参加者であった。特に看護大学生等の、託児ボランティアが 18 名参加され、家族はセミナーに集中できるような運営で行った。大阪; 第 13 回市民公開セミナー同年 11 月 19 日 (日) に大阪医科大学 (大阪医科大学解剖学近藤洋一教授、小児科大阪医科大学小児科島川修一先生福井美保先生らのご厚意による) 参加者は患者 13 名 (PMD11 名、TUBB4 1 名、診断未確定 2 名、保健師、訪問看護ステーションからそれぞれ 1 名の系 48 名の参加があり、スタッフとしては、託児ボランティアを含む 30 名で合計 78 名であった。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、特別講演としては、大阪医大近藤洋一解剖学教授により、髄鞘の再生を目指す基礎研究のご講演先生を招いた。公演終了後患者会との活発な討論、相談を実施した。

6. 白質疾患ポータルサイトの構築と運営
7. 治験に向けた協力
セミナーに先立つ、午前中に臨床治験のための臨床尺度の評価を行った。いずれも、6 名、7 名と合計 13 名の臨床評価尺度評価を行った。

D. 考察

H29 年度は、包括的な診断・診療・研究体制の構築を目的として診療マニュアルを作成し、国内外の情報と発信をポータルサイトに集約した。また次世代遺伝子診断システムの運営。遺伝性白質疾患ポータルサイトの英文化臨床/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を継続した。

以上の活動を通じて、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。

。

E. 健康危険情報

特になし。

F. 研究発表

1. 論文発表

[1] Usui M, Miyauchi A, Nakano Y, Nakamura S, Jimbo E, Itamura S, et al. Miglustat therapy in a case of early-infantile Niemann-Pick type C. *Brain Dev* 2017;39:886-90.

[2] Tsuchida N, Nakashima M, Miyauchi A, Yoshitomi S, Kimizu T, Ganesan V, et al. Novel biallelic SZT2 mutations in 3 cases of early-onset epileptic encephalopathy. *Clin Genet* 2017.

[3] Sehara Y, Fujimoto KI, Ikeguchi K, Katakai Y, Ono F, Takino N, et al. Persistent Expression of Dopamine-Synthesizing Enzymes 15 Years After Gene Transfer in a Primate Model of Parkinson's Disease. *Hum Gene Ther Clin Dev* 2017;28:74-9.

[4] Sakamoto S, Monden Y, Fukai R, Miyake N, Saito H, Miyauchi A, et al. A case of severe movement disorder with GNAO1 mutation responsive to topiramate. *Brain Dev* 2017;39:439-43.

[5] Nakamura S, Osaka H, Muramatsu SI, Takino N, Ito M, Aoki S, et al. Gene therapy for a mouse model of glucose transporter-1 deficiency syndrome. *Mol Genet Metab Rep* 2017;10:67-74.

[6] Matsumoto A, Imagawa E, Miyake N, Ikeda T, Kobayashi M, Goto M, et al. The presence of diminished white matter and corpus callosal thinning in a case with a SOX9 mutation. *Brain Dev* 2017.

[7] Matsuhashi T, Sato T, Kanno SI,

Suzuki T, Matsuo A, Oba Y, et al. Mitochondrial Acid 5 (MA-5) Facilitates ATP Synthase Oligomerization and Cell Survival in Various Mitochondrial Diseases. *EBioMedicine* 2017;20:27-38.

[8] Lu Y, Ondo Y, Shimojima K, Osaka H, Yamamoto T. A novel TUBB4A mutation G96R identified in a patient with hypomyelinating leukodystrophy onset beyond adolescence. *Hum Genome Var* 2017;4:17035.

[9] Kojima K, Shirai K, Kobayashi M, Miyauchi A, Saitsu H, Matsumoto N, et al. A patient with early myoclonic encephalopathy (EME) with a de novo KCNQ2 mutation. *Brain Dev* 2017.

[10] Koenig MK, Hodgeman R, Riviello JJ, Chung W, Bain J, Chiriboga CA, et al. Phenotype of GABA-transaminase deficiency. *Neurology* 2017;88:1919-24.

[11] Kodachi T, Matsumoto S, Mizuguchi M, Osaka H, Kanai N, Nanba E, et al. Severe demyelination in a patient with a late infantile form of Niemann-Pick disease type C. *Neuropathology* 2017;37:426-30.

[12] Iida S, Nakamura M, Asayama S, Kunieda T, Kaneko S, Osaka H, et al. Rapidly progressive psychotic symptoms triggered by infection in a patient with methylenetetrahydrofolate reductase deficiency: a case report. *BMC Neurol* 2017;17:47.

2. 学会発表等

1) 遺伝性白質疾患の診断・治療・研究

システムの構築 小坂 仁、井上 健、三重野 牧子、吉田 誠克、久保田 雅也、佐々木 征行、松井 大、才津 浩智、高梨 潤一、黒澤 健司、山本 俊至 第 59 回日本小児神経学会学術集会共同研究支援委員会主催セミナー 2018.6.15 大阪

2) 大脳白質形成不全を呈する疾患原因の解明 Congenital cerebral hypomyelination 小坂 仁、井上 健、エキスパートに聞く第 59 回日本小児神経学会学術集会共同研究支援委員会企画 2018.6.15 大阪

3) 市民公開セミナー東京;第12回市民公開セミナーを平成 29 年 7 月 16 日(日曜日) 東京産業技術総合研究所

4) 大阪; 第 13 回市民公開セミナー同年 11 月 19 日(日) 大阪医科大学

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし