

治療可能なミトコンドリア病の早期診断法の開発 ～ECHS1 欠損症の尿を用いた診断～

研究分担者 小坂 仁 自治医科大学小児科学

研究要旨

Short-chain enoyl-CoA hydratase (ECHS1)欠損症は、治療が可能な Leigh 脳症である。国内には診断可能な施設がなく、本邦での疫学や早期診断治療に貢献するために尿を用いた診断系を確立した。中間代謝物である尿中の Methacrylyl-CoA 代謝産物である S-(2-carboxypropyl)-cysteine、S-(2-carboxypropyl)-cysteamine および Acryloyl-CoA 代謝産物である S-(2-carboxyethyl)-cysteine、S-(2-carboxyethyl)-cysteamine の測定系を確立し、国内 5 症例で解析を行った。S-(2-carboxypropyl)-cysteine/cysteamine が優位に上昇しており、バリン代謝系の異常が主病態であると考えられた。

A. 研究目的

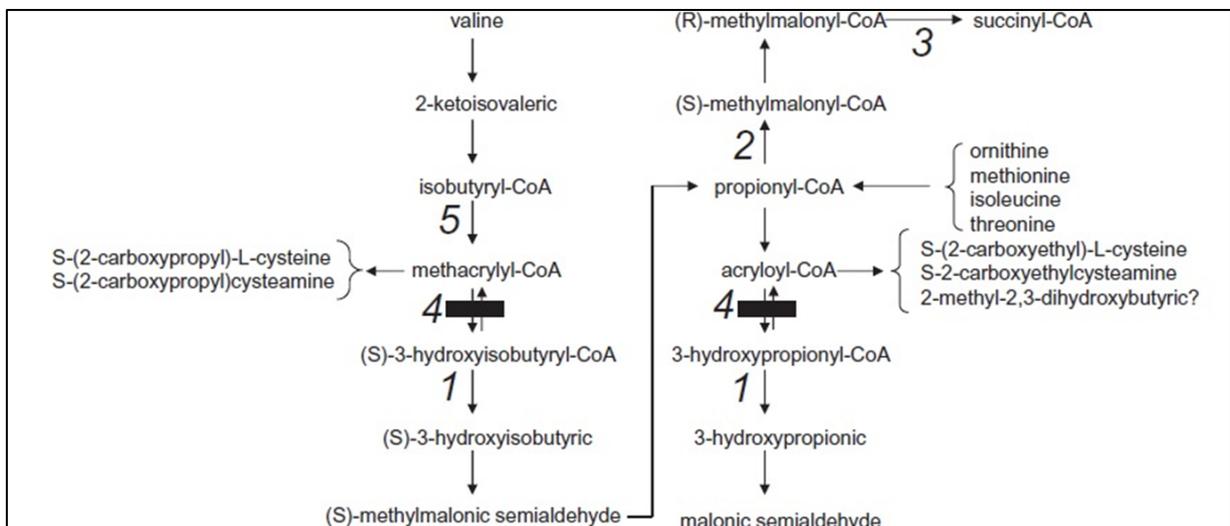
Short-chain enoyl-CoA hydratase (ECHS1)欠損症は、2014年に初めてオーストラリアの Leigh 脳症の兄弟例で報告された新しい常染色体劣性遺伝病である。Leigh 脳症の多くはミトコンドリア膜の呼吸鎖複合体異常により発症するが、ECHS1 欠損症はミトコンドリア呼吸鎖複合体異常が見られない。ECHS1 欠損では蓄積物や臨床症状が、バリン代謝経路の異常である、3-hydroxyisobutyryl-CoA hydrolase (HIBCH)欠損症と似ていることから、ECHS1 欠損症もバリンの中間代謝物蓄積による神経毒性が主たる病態ではないかと推測されている。ECHS1 は、バリン代謝のみならず、他の分枝鎖アミノ酸：ロイシン・イソロイシンの代謝、中・短鎖脂肪酸代謝、トリプトファン代謝にも関与している (Fig. 1)。本疾患の神経毒性としては、硫化物を有するシステインやシステアミンなどに非常に反応性の高い

Methacrylyl-CoA や acryloyl-CoA の増加が関与しているのではないかと推測されている。この疾患でバリン制限食にて神経症状が改善したという報告がある。(Soler-Alfonso, et al. Pediatric Neurology 2015)。また ECHS1 が代謝に関わる分枝鎖アミノ酸（バリン・ロイシン・イソロイシン）とトリプトファン・脂肪酸を可能な限り除去した蛋白制限食事療法が治療として有効である可能性がある。そのため、バリンの中間代謝物がメインなのかあるいは、それ以外のアミノ酸の代謝物が神経毒性に関わるのかを同定すること、またこの疾患の早期診断系を作成することは、治療戦略を考える上で重要である。

B. 研究計画・方法（概要）

1) 目的代謝物

Fig. 1 ECHS1 が関わる反応と代謝物
 尿中の Methacrylyl-CoA 代謝産物



S-(2-carboxypropyl)-cysteine
 S-(2-carboxypropyl)-cysteamine
 Acryloyl-CoA 代謝産物の測定
 S-(2-carboxyethyl)-cysteine
 S-(2-carboxyethyl)-cysteamine
 を目的とする (Fig. 2)。

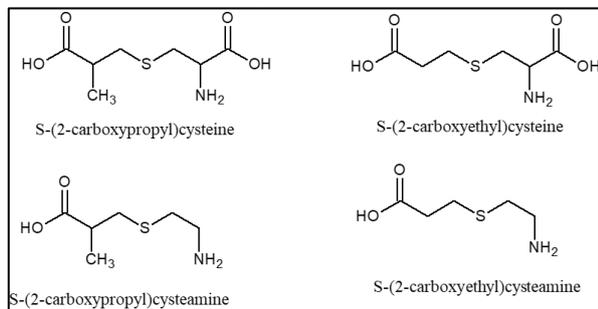


Fig. 2 ECHS1 での尿中メタボライト

2) 内部標準物質の合成

定量の内部標準物質としては、物理化学的性質が同じである水素同位体標識化合物を合成することが望ましいため、S-(2-carboxypropyl)-cysteine では S-(2-carboxypropyl)D₂-cysteine を S-(2-carboxyethyl)-cysteine では S-(D₃-2-carboxyethyl)cysteine を東京化成に依頼・合成した。Cysteamine は合成が難しいため S-(2-carboxypropyl)-cysteamine については類似体 S-(2-carboxypropyl)-cysteine で、S-(2-carboxyethyl)-cysteamine については S-(2-carboxyethyl)-cysteine で代用し、LC-MSMS にて測定した。サンプルの前処置、カラム、溶出条件等を本年度は尿をもちい検討した。

C. 研究結果.

分析条件 1 として、ペンタフルオロフェニルプロピルを固定相として持つカラム：Discovery HS F5-3 (150x2.1mm, 3um) 移動相 A：0.1% Formic acid-water 移動相 B：0.1% Formic acid-Acetonitrile Time Program：B. Conc. 2%(0-3min)→95%(8-11min)→2%(11-14min) サンプル注入量：2uL 流速：0.25mL/min カラム温度：40℃で行ったが、再現性が得られなかった。そこで C18 を含む種々のカラムを検討したが同様の結果であった。そこで溶出に際し、濃度勾配をゆっくりと 2%B→25%B→50%B と変化させ、シングルピークを得た。

D. 考察

ECHS1 欠損症において、神経毒性に関わるとされる中間メタボライトの測定系を測定した。従来本邦にてこれらの測定を行える施設がなかったため、今後他施設からの検体を測定することにより、早期診断、治療に貢献する。国内における、5 症例において、尿からの有意な上昇を確認することができたが、S-(2-carboxypropyl)-cysteine/cysteamine がより優位な上昇を認めており、バリンの中間代謝物がより病態に関係している可能性が示された。また血清・尿中のこれらの中間代謝物を比較したところ、血清中メタクリル CoA の代謝産物は優位に上昇したが、血清中のアクリオイル CoA の優位な上昇は認めなかった。以上より、血液からの診断にはバリンの代謝物である、S-(2-carboxypropyl)-cysteine/cysteamine の測定が有用であると考えられる。

E. 結論

現在尿中有機酸分析により 2,3-OH-2-methylbutiric acid (2,3OH2MB) のピークから疑われている ECHS1 欠損症の病態に即した診断系を作成した。今後本邦における疫学解明や早期診断に貢献するものと考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ikeda T, Osaka H, Shimbo H, Tajika M, Yamazaki M, Ueda A, et al. Mitochondrial DNA 3243A>T mutation in a patient with MELAS syndrome. Hum Genome Var. 2018;5:25.
- 2) Kuwajima M, Goto M, Kurane K, Shimbo H, Omika N, Jimbo EF, et al. MELAS syndrome with m.4450 G>A mutation in mitochondrial tRNA(Met) gene. Brain Dev. 2019.

2. 学会発表

- 1) Akihiko Miyauchi¹, Takeshi Kouga¹, Eriko Jimbo¹, Tetsuro Matsushashi², Takaaki Abe², Takanori Yamagata¹, Hitoshi Osaka¹ Drug screening for mitochondrial disease using fibroblasts from patients with mitochondrial disease. UMDf Mitochondrial Medicine 2018:

Nashville USA June 27, 2018 - June 30, 2018

- 2) ミトコンドリア病に対する新規治療薬
宮内彰彦 1)、甲賀健史 1)、神保恵理子
1)、松橋徹郎 2)、阿部高明 2)、山形崇
倫 1)、小坂仁 1) 1) 自治医科大学小児
科学 2) 東北大学大学院医工学研究科
・分子病態医工学 2018 日本ミトコン
ドリア学会 第18回年会 2018年12月
7日～9日 久留米大学旭町キャンパス 最
優秀演題賞

H. 知的財産権

1. 特許

ミトコンドリアの機能障害の改善剤、及
びミトコンドリアの機能障害に起因する
疾患又は症状の予防又は治療薬、並びに
それらの用途特願 2017-214460

(29.11.7 出願 ; 30.5.16 優先権出願)

小坂仁、山形崇倫、神保恵理子、宮内彰
彦、阿部高明

ミトコンドリア内でタンパク質を発現さ
せるための核酸、前記核酸を封入

した脂質膜構造体及びそれらの利用

特願 2018-031349 H30.2.23

原島秀吉、山田勇磨、宗宮加奈、小坂仁

ミトコンドリア病の治療薬としてのL-アルギニンの長期有用性の研究

研究分担者 古賀 靖敏 久留米大学医学部小児科・教授

研究要旨

ミトコンドリア病の MELAS に対する L-アルギニン治療の長期有用性について、治験に参加された全症例 25 例に関する 9 年間の長期フォローアップを実施し、過去の自然歴データと比較し、その長期有用性について検討した。L-アルギニンの医師主導治験は 2008 年 12 月から 2011 年 6 月までの約 2 年間実施し、その後 2017 年 5 月までの 7 年間のフォローアップした。FAS 有効症例は、アルギニンの内服治験では 13 名で、小児型/成人型は 6/7 名、年齢は 8 歳から 47 歳で、アルギニン投与量は 0.5 g/kg/日であった。急性期静注治験は 10 名で、小児型/成人型は 5/5 名、年齢は 9 歳から 24 歳で、投与量は 10%L-アルギニン・HC1 溶液で 0.5g/kg/回であった。アルギニンの内服は、発作間歇期を有意に延長し、発作頻度を減らし発作の重症度を軽減した。また、アルギニンの静注治療は、発作時の頭痛、嘔吐を有意に改善した。2 年間の治験中は、死亡例が 0 で寝たきりとなる症例もいなかった。MELAS に対するアルギニン治療は、発作急性期の静注、および発作間歇期の内服を行い、血漿中アルギニンのトラフ濃度が 168 $\mu\text{mol/l}$ 以上にコントロールする事で、死亡率を軽減し、患者の QOL を改善する事が示された。

A. 研究目的

MELAS の薬物治療にはアルギニンの治療が有効であるという事が報告されているが、その長期治療効果については未だ報告がない。今回、医師主導治験に参加した 25 名の 9 年間のフォローアップを行い、その治療レジメンを提唱する。

B. 研究方法

患者は臨床病理遺伝学的に確定した MELAS 患者 25 名であった。脳卒中様発作急性期治療にエントリーした 10 名 (JMACTR-IIA00023)、および内服試験にエントリーした 15 名 (JMACTR-IIA00025) について、医師主導治験期間の 2 年間、およびその後の 7 年間のフォローアップを行い、発作の頻度および重症度 (JMDRS および NMDAS)、発作発生比率、生命予後を評価した。
(倫理面への配慮)

ミトコンドリア病患者血清の採取と分析については久留米大学医学部倫理委員会の承認を得て実施した。

C. 研究結果

医師主導治験は 2008 年 12 月から 2011 年 6 月までの約 2 年間実施し、その後 2017 年 5 月までの 7 年間のフォローアップした。FAS 有効症例は、アルギニンの内服治験は 13 名で、小児型/成人型は 6/7 名、年齢は 8 歳から 47 歳で、アルギニン投与量は 0.5 g/kg/日であった。急性期静注治験は 10 名で、小児型/成人型は 5/5

名、年齢は 9 歳から 24 歳で、投与量は 10%L-アルギニン・HC1 溶液で 0.5g/kg/回であった。アルギニンの内服は、発作間歇期を有意に延長し、発作頻度を減らし発作の重症度を軽減した。アルギニンの静注治療は、発作時の頭痛、嘔吐を有意に改善した。2 年間の治験中は、死亡例が 0 で寝たきりとなる症例もいなかった。

D. 考察

MELAS に対するアルギニン治療は、発作急性期の静注、および発作間歇期の内服を行い、血漿中アルギニンのトラフ濃度が 168 $\mu\text{mol/l}$ 以上にコントロールする事で、死亡率を軽減し、患者の QOL を改善する事が示された。

E. 結論

以上の結果から MELAS に対する L-アルギニン治療の長期有用性が明らかになった。アルギニン治療における治療レジメンは有用と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Harada H, Hayashi T, Nishi H, Kusaba K, Koga Y, Koga Y, Nonaka I, Kimura A. Phenotypic expression of a novel desmin gene mutation: hypertrophic cardiomyopathy followed by systemic

myopathy. Journal of human genetics. 2018;63(2):249-254.

- 2) Kimura T, Kagami M, Matsubara K, Yatsuga S, Mukasa R, Yatsuga C, Matsumoto T, Koga Y. Temple syndrome diagnosed in an adult patient with clinical autism spectrum disorder. Clinical Case Reports. 2019;7(1):15-18.
- 3) Ohsawa Y, Hagiwara H, Nishimatsu SI, Hirakawa A, Kamimura N, Ohtsubo H, Fukai Y, Murakami T, Koga Y, Goto Y, Ohta S, Sunada Y. Taurine supplementation for prevention of stroke-like episodes in MELAS: a multicentre, open-label, 52-week phase III trial. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. 2019;90(5):529-536.

2. 学会発表

- 1) Koga Y, Povalko N, Inoue E, Nakamura H, Ishii A, Suzuki Y, Yoneda M, Kanda F, Kubota M, Okada H, Fujii K. Therapeutic Regimen of L-arginine for Patients with MELAS: 9-year, Prospective, Multicentre, Clinical Research Integrating the Data from Two 2-year Clinical Trials with 7-year Follow-up. 2018 AAN Annual Meeting (American Academy of Neurology). 2018. 4. 21-27 (Los Angeles, USA).
- 2) Koga Y, Povalko N, Inoue E, Nakamura H, Ishii A, Suzuki Y, Yoneda M, Kanda F, Kubota M, Okada H, Fujii K. Therapeutic regimen of L-Arginine for Patients with MELAS: 9-year, prospective, multicenter, clinical research integrating the data from two 2-year clinical trials with 7-year follow-up. 4th European Stroke Organisation Conference. 2018. 5. 16-18 (Gothenburg, Sweden).
- 3) Koga Y. Therapeutic regimen of L-Arginine for Patients with MELAS: 9-year, prospective, multicenter, clinical research integrating the data from two 2-year clinical trials with 7-year follow-up. 2nd Edition of International Conference on Neurology and Brain Disorders. 2018. 6. 4-6. 6 (Rome, Italy).

G. 知的財産権の出願・登録状況
なし

ミトコンドリア病の生殖補助医療の研究

研究分担者 末岡 浩 慶應義塾大学医学部産婦人科学（産科） 准教授

研究要旨

ミトコンドリア病が次世代の疾患発症に対する生殖医療面での対策を技術面、社会倫理面から情報収集および検討を行った。移植胚の選択を行う着床前遺伝子診断および卵子に対する核移植技術に関する可能性と課題について検討した。胚の変異比率は両極に偏在し、中間的なヘテロプラスミー比率の胚を得なかった。変異比率の分布はなお検討の余地がある。安全性について法的・倫理的課題を含め社会倫理的議論を推し進め研究面での応用への道を早急に検討することが望まれる。

A. 研究目的

ミトコンドリア病が次世代の疾患発症に対する生殖医療面での対策を技術面、社会倫理面から情報収集および検討を行う。

B. 研究方法

体外受精によって得られたヒト胚から一部の細胞を生検し、遺伝子解析をすることで疾患発生を予防できる移植胚の選択を行う着床前遺伝子診断 (preimplantation genetic diagnosis: PGD) の成果から課題を抽出する。

近年、英国で倫理的議論と法整備の上で開始されたヒト卵子に対する核移植技術に関する可能性と課題について検討する。

（倫理面への配慮）

本研究は調査を主とするため倫理面における課題はない。但し、PGDについては慶應義塾大学医学部倫理委員会における審査・承認を得て実施した。

C. 研究結果

1. 卵子形成におけるミトコンドリア

DNA (mt DNA) の減少および変異DNAの分配における疾患発症メカニズムを仮定として、変異mtDNA比率を測定した上で、低いヘテロプラスミーの胚を選択して行うPGDにおいて、8993 T>G変異2例および10197 G>A変異例1例における実施事例からデータ解析を行った。

両変異共に胚の変異比率は両極に偏在し、中間的なヘテロプラスミー比率の胚を得なかった。特に8993T>G変異においては95%以上の高い変異比率の胚が極めて優位であり罹患児の発症の可能性が

高いことを示した。

胚生検の時期については採卵後3日目の8細胞期の初期胚および5～6日目の胚盤胞期における栄養外胚葉からの生検が行われた。各胚細胞の変異比率の分布はなお検討の余地がある。

2. 核移植技術による生殖過程での変異遺伝子継承の防止については、英国法の変更により開始された。その間に米国で活動している中国系医師が中心となったグループによりメキシコでの核移植実施による出産例の報告がなされた。これに対して安全性確保や研究のプロセスなど充分な検討がなされぬままルール不明瞭な第三国で実施されたことに対して批判があり、アメリカ食品医薬品局から注意勧告がなされた。

技術面での課題として変異mt DNAを有する女性の卵子核を脱核し、mt DNAが正常な女性の卵子に注入する際に一部変異mt DNAを持ち込むcarry overの程度について多年議論されてきたが、光学機器の進歩によってその比率は1%未満となっている。しかし、少ないcarry overでも高い変異比率を示す胚が得られる可能性を示唆するES cell lineにおける研究成果が示され、完全に安全性を立証するには至っていない。同時に過去において体細胞のmt DNAを含む一部の細胞質を卵子内に注入した事例において15%もの染色体異数性が発生した報告もあり、手技自体の安全性について課題がないとは言えない。

法的・倫理的課題としては、①親子関係の不透明性、②遺伝子面でのキメラ作製につながる、③卵子提供者の確保と代償などが挙げられる。

D. 考察

ミトコンドリア病の生殖医療面での次世代発症の防止については新たな生殖医療技術を用いて臨床面での導入が検討されてきた。モデル動物による立証研究が行いづらいため同疾患の困難性があり、特に有効性の立証と安全性の確保に関するデータ集積がヒトへの応用によって立証されなければならない点が必要な課題である。

その一方で、難病であるミトコンドリア病に対して一刻も早く対策が望まれている。ゲノム編集を含め、今後あらゆる技術の導入が検討される技術的背景が整ってきており、今後の研究が待たれるところである。

わが国において、これらの技術導入に関する法整備がなされているとは言えず、指針によって逐次議論されている。世界に先駆けて迅速に難病対策に新たな技術の導入を検討する制度作りが期待される。

E. 結論

ミトコンドリア病に対する生殖医療技術の応用の選択肢は技術面においては拡大傾向にある。わが国において安全性と有用性を含め社会倫理的議論を研究面での応用を推進することが望まれる。

F. 健康危険情報

なし

(分担研究報告書には記入せずに、総括

研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1) Yuki Mizuguchi, **Kou Sueoka**, Suguru Sato, Junko Maki, Kenji Sato, Mamoru Tanaka, Daisuke Aoki: Determining the safe cut-off point for preimplantation genetic diagnosis (PGD) of mitochondrial DNA (mtDNA) disorders. “公益社団法人日本産科婦人科学会 第70回学術講演会”. (2018. 5.10-13)

2) **末岡 浩**: ミトコンドリア病に対する生殖補助医療からのアプローチ (シンポジウム4). “第60回日本小児神経学会学術集会”. 幕張メッセ 国際会議場 (千葉県千葉市) (2018. 5.31-6.2)

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

ミトコンドリア病の遺伝子治療法開発

研究分担者 田中 雅嗣 医薬基盤・健康・栄養研究所 客員研究員

研究要旨

ミトコンドリア病の遺伝子治療法開発には、mtDNA 配列を改変するシステムが必須である。ヒトのミトコンドリアゲノム編集に必要な mtDNA ヘテロプラスミーのレベルを操作する既存の方法および最新のシステムについて検討した。

A. 研究目的

ミトコンドリアを標的とする *Sma*I 制限酵素 (Tanaka et al. 2002)、Zinc-fingerヌクレアーゼ、TAL エフェクターヌクレアーゼなどの様々なアプローチが、細胞中のミトコンドリア DNA (mtDNA)ヘテロプラスミーレベルを操作するために開発されてきた。これらのアプローチは、特異的なタンパク質-核酸相互作用によって標的 mtDNA を切り出す能力に基づいている。しかし、配列特異的 TALEN および ZFN の開発は複雑で技術的に困難である。

B. 研究方法

short guide RNA (gRNA)を利用して、RNA-guided endonuclease (RGEN)にDNAを認識させ、部位特異的切断を誘導する。ミトコンドリアを標的にしたRGEN/SpCas9およびRGEN/AsCpf1を構築し、mtDNAのコピー数を減少させようかどうかを検討した。

(倫理面への配慮)

ミトコンドリア病のモデル細胞を用いた。

C. 研究結果

現在の技術では、gRNAをミトコンドリアに選択的に送り込む効率が低いことが明らかになった。システムのさらなる改良によって病因 mtDNA変異をより効果的に除去することが可能になるであろう。

D. 考察

MITO-Porter (Yamada et al. 2008, 2017) は gRNA を含め、サイズや物理化学的特性にかかわらず幅広い種類の分子をミトコンドリアに送達することができる。

E. 結論

MITO-Porter と RGEN/SpCas9 および RGEN/AsCpf1 を組み合わせることによって、病因 mtDNA 変異の特異的破壊が可能となるだろう。

F. 研究発表

1. 論文発表

Verechshagina N, Nikitchina N, Yamada Y, Harashima H, Tanaka M, Orishchenko K, Mazunin I: Future of human mitochondrial DNA editing technologies. Mitochondrial DNA Part A doi: 10.1080/24701394.2018.1472773, 2018

2. 学会発表

Mitochondria-targeted RNA-guided endonucleases SpCas9 and AsCpf1 ASMRM 2018, Busan, Korea

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

ミトコンドリア病レジストリー構築

研究分担者 三牧 正和 帝京大学医学小児科 教授

研究要旨

ミトコンドリア病の治療法の臨床研究を推進するためには、確定診断されたミトコンドリア病患者のレジストリーを構築し、活用していくことが必要である。将来の臨床試験を行うにあたり必要な情報を登録できるよう、患者登録シートを作成した。ミトコンドリア病の三大病型（MELAS、CPEO、MERRF）の罹患患者を対象とし、国立精神・神経医療研究センターにて構築されている、筋ジストロフィーの登録事業（Remudy）を敷衍する形態で、ミトコンドリア病の患者レジストリーを構築した。

A. 研究目的

ミトコンドリア病の治療法の臨床研究を推進するためには、確定診断されたミトコンドリア病患者のレジストリーを構築し、活用することが必要である。ミトコンドリア病は、臨床症状が多様で、多数の臨床病型が存在し、かつ、原因となる遺伝子変異が多様である。したがって、原因遺伝子による患者選別や臨床症状（病型）による患者選別を行い、できるだけ均一の患者群において臨床試験を遂行することが望ましい。日本におけるミトコンドリア病の臨床試験を行うに際して、原因遺伝子や臨床症状（病型）を根拠にした患者リクルートを推進するために、ミトコンドリア病患者レジストリーを構築することが目的である。

B. 研究方法

ミトコンドリア病の確定診断を受けている患者、すなわち、指定難病、小児慢性特定疾患の指定を受けている患者や、国立精神・神経医療研究センターで確定診断を受けたミトコンドリア病患者、および、全国の登録希望患者を対象とする。実用化研究班（村山班）が構築している主に小児患者を中心としたレジストリーと連携し、三大病型（MELAS、CPEO、MERRF）の罹患患者を対象とし、既に国立精神・神経医療研究センターにて構築されている、筋ジストロフィーの登録事業（Remudy）を敷衍する形態で作業を進める。将来の臨床試験を行うにあたり必要な情報を登録できるようシートを作成し、患者登録を開始する。登録情報は、1～2年毎に最新情報に更新する。その際には、患者及び担当医に対して登録されたメールを用いて、情報更新を依頼する。

（倫理面への配慮）

国立精神・神経医療研究センターの倫理審査を受

けて行う。個人情報については、情報管理システムを

用いて情報を暗号化して管理する。情報へのアクセスは、ID、パスワードを用いて管理する。臨床試験等が具体化する場合は、研究者や製薬企業等に提供する情報等を含め新たな研究として倫理申請を行う。

C. 研究結果

患者登録シートには、将来の臨床試験に役立てるための以下の情報を項目とした（詳細は添付書類参照）。

- ①個人情報（記入日、かかりつけ病院名、カルテ番号、氏名、生年月日、性別、自宅住所、電話番号、メールアドレス）
 - ②過去に他のデータベースへの登録、患者会への参加、家族歴、血族婚の有無、家族診断の根拠
 - ③診断名、遺伝子変異（ミトコンドリアDNA）、遺伝子変異（核DNA）の内容
 - ④臨床情報（初発症状、中枢神経症状、筋症状、心症状、腎症状、血液症状、肝症状、目の症状、耳の症状、内分泌症状、消化器症状、皮膚症状、その他の臓器症状）
 - ⑤検査所見（検査日、乳酸・ピルビン酸値、頭部MRI、眼底検査、筋生検、その他の所見）
 - ⑥現在の生活状況
 - ⑦患者本人の同意能力
 - ⑧現在の治験参加、過去の治験参加の情報
- 登録シートの項目を収集情報とするシステムを構築できた。

D. 結論

本研究の活動は、AMED 難治性疾患実用化研究班（村山班）と連携しながら進めている。次年度では、患者レジストリーの運用と、その拡大を確実に進めることが課題である。

E. 健康危険情報

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 三牧正和. ミトコンドリア遺伝, 臨床遺伝学テキストノート(日本人類遺伝学会編集), 診断と治療社, 東京, pp.42-52, 2018
- 2) Ishiyama A, Muramatsu K, Uchino S, Sakai C, Matsushima Y, Makioka N, Ogata T, Suzuki E, Komaki H, Sasaki M, Mimaki M, Goto YI, Nishino I. NDUF3 variants that disrupt mitochondrial complex I assembly may associate with cavitating leukoencephalopathy. Clin Genet 93(5): 1103-1106, 2018

2. 学会発表

- 1) 三牧正和: ミトコンドリア病診断のピットフォール. 第60回日本小児神経学会学術集会, 千葉, 2018年5月31日

G. 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

ミトコンドリア病の調査研究

研究分担者 山嵜達也 東京大学医学部耳鼻咽喉科頭頸部外科 教授

研究要旨

- 1) ミトコンドリア遺伝子3243位点変異の患者に対して、タウリン内服の効果を検討した。非投与群と比べ有意では無いが、難聴の進行を遅くする傾向が見られた。
- 2) 進行性外眼筋麻痺に進行性両側高度感音難聴を伴う症例でRRM2B 遺伝子変異を見いだした。難聴は進行性で重度であり、人工内耳埋め込み術を施行したところ、術後12ヶ月時点での語音聴取検査（福田版）で聴取能92%と良好な聴取成績が得られた。

A. 研究目的

1) ミトコンドリア遺伝子3243位点変異による難聴・糖尿病（MIDD）の患者では感音難聴が徐々に進行することが知られているが、有効な治療法はまだない。タウリンは酸化ストレスの軽減とミトコンドリア機能障害の予防が示唆されており、難聴進行抑制の効果が得られるか検討した。

2) 当科難聴外来を受診した感音難聴患者のうち、若年発症型感音難聴に該当した症例および両側の緩徐な進行性難聴を示した症例に難聴遺伝子検査を行い、ミトコンドリア遺伝子異常による感音難聴患者を同定して、病歴や聴力を解析した。

B. 研究方法

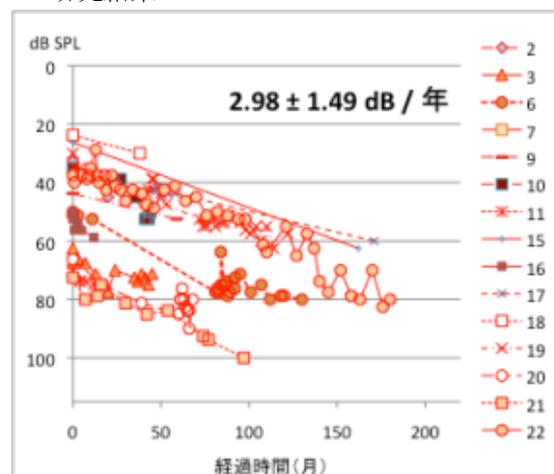
1) MIDD患者では純音聴力を2~3カ月ごとに計測している。これらの患者にはコエンザイムQ10などの任意での購入を勧めている。処方として希望者にはタウリン3.06g/日を投与し、その難聴の進行速度を投与前後で比較した。

2) 当科難聴外来を受診した感音難聴患者のうち、若年発症型感音難聴に該当した症例および両側の緩徐な進行性難聴を示した症例に難聴遺伝子検査を行い、次世代シーケンス法またはインベーター法（BML）による19遺伝子、154種類解析を施行した。このうちRRM2B遺伝子変異による進行性外眼筋麻痺（CPEO）と感音難聴症例を見いだしたので、その病像を検討した。

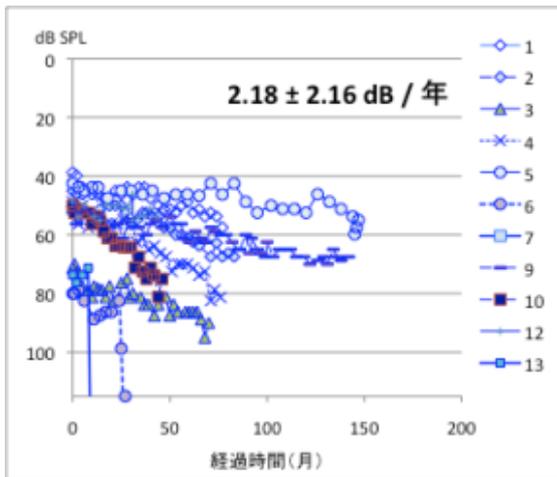
（倫理面への配慮）

本研究の臨床研究は非侵襲性の検査（標準純音聴力検査）を基本とし、通常臨床の一環として行うため、検査に関して特別な不利益は生じないが、東京大学倫理委員会から承認を得て施行している。

C. 研究結果



1) タウリン投与群と非投与群の良聴耳の聴力検査閾値の推移を図に示す。急性突発難聴のエピソードを除いた平均の聴力低下速度は、タウリンを投与しない自然経過群（図上）では 2.98 ± 1.49 dBであり、タウリンを投与した群（図下）では 2.18 ± 2.16 dBであった。タウリンを投与した場合、投与しない場合に比べて聴力の低下速度がやや緩和される傾向が認められたが、*t* 検定では有意差は認められなかった。また、タウリンの服用を行っても急性突発難聴エピソードの発生回数は減少せず、また、閾値が75dB HLを超えてから服用開始した場合、難聴の進行や急性突発難聴に伴う失聴を抑止できないことが明らかになった。しかしながら、難聴が中等度の早い段階（55dB HL未満）でタウリンの服用を開始した場合、かなり長期にわたって（10年以上）進行を抑制可能な例があることがわかった（図下の症例2、5、9）。タウリン服用中、特に有害反応は認めなかった。



2) CPE0の原因遺伝子として核遺伝子のRRM2Bが最近報告されている。我々もCPE0に進行性両側高度感音難聴を伴う症例でRRM2B 遺伝子変異を見だし、人工内耳埋め込み術を施行した。

症例は42歳女性で、小児期より難聴があり小学校4年生頃の聴力検査で難聴を指摘された。中学校1年生時に両側の聴力低下を認め、21歳時に両側難聴の進行がみられ大学病院で精査を受け聴覚障害3級の診断で補聴器の装用を開始した。26歳時に再度聴力の低下を認め、聴覚障害2級の診断となり補聴器の調整を受けた。補聴器装用でも右はほとんど聴取不能であり、左の補聴器を使用していた。30歳時に転居を機に別の大学病院に通院となり難聴増悪時に内服加療で経過を見られていた。30歳時より左方視時の複視が出現し、同大学病院眼科で精査を受けたが異常は指摘されなかった。39歳時に複視の増悪が生じ、上向き自発眼振、上方視不能となり当科受診となった。難聴の家族歴として、父、父方の祖母およびその兄弟、母方の祖母に難聴を認め、内2人は若年発症であった。

当科初診時の純音聴力検査では4分法で右112.5dB、左116.3dBの重度感音難聴を認めた。カロリック検査では右8°/sec、左3°/sec 両側とも反応低下を認めたが、これらは眼球速度低下による症状と考えられた。一方で、VEMPでは両側反応正常であった。プロモントリーテストでは、50~200Hzで両側とも音知覚が確認できた。その他の所見として両側末梢性外眼筋麻痺（内転、上転、下転）、頸部や上下肢の筋力低下を認めた。画像所見では内耳奇形はなく、脳MRIで広範な対称性の白質病変を認めた。採血検査で耐糖能障害や腎機能障害などの異常所見を認めなかった。以上より臨床的にCPE0の診断に至った。経過中に左の聴取能の悪化を自覚し、ヒドロコルチゾンの点滴投与を行ったが症状は改善せず、左人工内耳埋め込み術を施行した。

術中に筋生検を行ったところ、ragged red fiber、筋繊維におけるCOX 活性の部分欠損を認め、ミトコンドリア病に矛盾しない所見

であった。その後、遺伝子検査をおこない、Exome 解析の結果、RRM2B 遺伝子にg.97C>T (p. P33S) 変異を

ホモ接合性に認めた。人工内耳術後12ヶ月時点での語音聴取検査（福田版）で聴取能92%と良好な聴取成績が得られている。

D. 考察

タウリンのミトコンドリア病進行遅延効果についてはいくつか効果を認めたとの報告がある。慢性の感音難聴は治療で改善は得られないこと、ミトコンドリア遺伝子異常に伴う場合は確実に難聴が進行悪化することを考慮すると、少数例の検討ではあるが、効果は期待できる。今後 randomized control study など、多数例による検討が必要と考えられる。

核遺伝子である RRM2B 遺伝子の変異は常染色体優性、常染色体劣性の両遺伝形式をとる。常染色体劣性遺伝の場合は若年の発症に加え、ミトコンドリア機能障害の様々な症状を呈すると言われている。今回の症例は p. P33S のホモ変異であり、家族歴としても常染色体劣性が疑われ、若年発症の進行性の重度難聴及び筋力低下など様々な所見を呈していた点が過去の報告に合致していた。本変異では 36% に難聴を認めたとの報告があるが、渉猟し得た限りでは人工内耳をおこなった症例は今回が初の報告である。一般にミトコンドリア遺伝子異常に伴う重度難聴に対して、人工内耳は良好な聴取能を提供できることが報告されており、今回も同様に良好な聴取成績が得られた。今後は CPE0 を呈する患者においては RRM2B 遺伝子変異も含めた精査を

行い、難聴の進行がみられた際には人工内耳も積極的に検討することが望ましいと考えられる。

E. 結論

ミトコンドリア遺伝子 3 2 4 3 位点変異の患者に対して、タウリン内服の効果を検討した。非投与群と比べ有意では無いが、難聴の進行を遅くする傾向が見られた。

進行性外眼筋麻痺に進行性両側高度感音難聴を伴う症例で RRM2B 遺伝子変異を見いだした。難聴は進行性で重度であり、人工内耳埋め込み術を施行したところ、術後12ヶ月時点での語音聴取検査（福田版）で聴取能92%と良好な聴取成績が得られた。

研究発表

論文発表

1) Yujiro Hoshi, Akinori Kashio*, Erika Ogata, Yusuke Akamatsu, Tatsuya Yamasoba. Cochlear implantation for hearing loss due to an A8296G mitochondrial DNA mutation. Otolaryngology Case Reports 10:47-49, 2019

学会発表

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

ミトコンドリア病における DPC データを用いた疫学調査研究

研究分担者：藤野 善久（産業医科大学 産業生態科学研究所 環境疫学研究室 教授）
松田 晋哉（産業医科大学医学部 公衆衛生学教室 教授）
三牧 正和（帝京大学医学部・小児科・教授）
後藤 雄一（国立精神・神経医療研究センター神経研究所・部長）

研究要旨

本研究では、わが国のミトコンドリア病の有病者数についてレセプトデータ(DPC, Diagnosis Procedure Combination)を用いて推定する記述疫学研究である。使用したデータは、個別に情報提供に関する契約を結んでいる DPC 病院の患者データであり、約 1,100 施設において述べ 300 万件を有する大規模なデータである。研究班データより抽出された 2014 年度および 2015 年度の本疾患の全入院件数 2,552 件から、有病者数は 1,386 人と推定された。罹患率（新規発症者）数については把握できなかった。

研究協力者：

居林 興輝（産業医科大学 産業生態科学研究所 環境疫学研究室 大学院）
藤本 賢治（産業医科大学医学部 公衆衛生学教室 特任助教）
大谷 誠（産業医科大学 産業保健データサイエンスセンター 助教）
伏見 清秀（東京医科歯科大学大学院 医療政策情報学分野 教授）

である。

*DPC データの原本は、厚生労働省によって管理されており、現時点では研究利用を含めて公開はされていない。そこで本研究では、DPC 調査研究班（厚生労働科学研究費補助金）メンバーによって DPC 参加病院から個別に情報収集されたデータである「研究班データ」を用いた。この研究班データは、病床数ベースで DPC データの約 9 割をカバーしていると推定されている。

A. 研究目的

従来、わが国のミトコンドリア病の有病者数および罹患率の把握は、病院アンケート調査を主体とした疫学調査によって行われてきた。

しかし、近年レセプトデータの利用環境が整備・拡充されつつあることから、これらを用いて有病者数および罹患率をより迅速かつ正確に把握することが可能となると考えられる。

そこで本研究では、ミトコンドリア病の有病者数および罹患率について、レセプトデータ(DPC)を用いて記述疫学的に推定した。

B. 研究方法

1) 対象

国内の DPC 病院と個別に情報提供に関する契約を結んで収集する DPC データ（通称「研究班データ*」、約 1,100 施設、レセプトベースで述べ 300 万件）および精神科入院患者の調査データを用いた。実際の契約およびデータ収集については、一般社団法人診断群分類研究支援機構に委託した。

また、実際に利用したデータの期間は、2014 年度 1 月～2015 年度 12 月までの 2 年分のデータ

2) 方法

研究班データに記録されているテキスト病名および ICD10 コードの中から、ミトコンドリア病および関連する病名（疾病グループ①～⑤）について検索を行い、患者データを抽出した（表 1. -表 3.）。データは暗号化したハードディスクドライブに格納され、一般社団法人診断群分類研究支援機構から直接受領した。

このデータを用いて記述疫学的調査を実施した。統計ソフトは、Stata/IC 15.0 for Windows(StataCorp LLC)を用いた。

3) 評価項目

主要評価項目は、ミトコンドリア病患者の有病者数ならびに罹患率の推定とした。

また、副次評価項目として、各種統計量の報告および病名のバリエーションや付随する医療行為の把握を目的とした。

4) 倫理面およびプライバシーへの配慮

本研究は産業医科大学における倫理委員会にて承認を得て実施された。また、本報告書にお

いて患者数表記の際、10人未満の度数については“<10”とした。加えて、ある項目の合計から10人未満の度数が推測可能な場合は、次に小さな度数を実数ではなく不等号で表記した。以下に例を示す。

例. 合計100人の度数がそれぞれ(35人、25人、20人、15人、5人)の場合
→(35、25、20、<20、<10)

C. 研究結果

1) 主要評価項目（有病者数および罹患者数の推定）

2014年度と2015年度の2年間の研究班データから合計2,552件のミトコンドリア病患者データを抽出した。この値は、2年間における当該疾患の総入院回数にほぼ一致する値と推定される。さらに、入院時の患者IDが等しいと同一患者、異なると別の患者と仮定し、患者IDの重複を考慮することによって患者数、つまり有病者数を1,386人と推定した（表4.）。罹患者数に関しては、推定が困難であった（詳細は考察に記述する）。

2) 副次評価項目

副次評価項目として、各変数を用いた記述疫学的調査を実施した（表5.）。

2)-1. 各種統計量その1（疾病グループごとの記述統計量を中心に記載）

疾病グループ①～⑤について、各々の度数分布を示した。また、疾病グループ①と他の疾病グループとの重複、性別、年齢階級、年齢の詳細を示した（表6.-表12.）。

表6.より、疾病グループの90%以上が①（MELAS）である。表7.より、疾病グループ①との重複は、疾病グループ②（Leigh脳症）が最も多く、27人であった。表8.より、性別は疾病グループ②は女性に多い（男:女=35:50）が、他の疾病グループはほぼ均等に分布していた。表9.より、年齢階級は疾病グループ①は幅広い階級に分布しているのに対して、②は比較的若年者が多い傾向が認められた。表10.より、患者平均年齢は35歳であった。また、疾病グループ②は平均年齢11歳であり、若年患者が多い傾向が認められた。表11.より、全体の平均在院日数は25日であった。また、疾病グループ②は、他のグループと比較して平均在院日数が短く、14日であった。表12.より、全体の平均在院日数25日と比較して、0歳と80歳以降の平均在院日数が極めて長く（各々、42日と59日）、一方で1-5歳、6-9歳、10-14歳の年齢階級において平均在院日数が極めて短い傾向が認められた（各々、15日と16日と13日）。

2)-2. 各種統計量その2（患者全体の記述統計量を中心に記載）

ここでは、患者の都道府県別[†]の分布状況、作成変数ごとの度数分布、ICD10分類ごとの度数分布、退院転帰別の患者の度数分布および在院日数を示した（表13.-表16.）。

また、ミトコンドリア病の重要な病態として、アシドーシスをはじめとする電解質および酸塩基平衡の異常が挙げられる。そこで、ICD10の分類E87（その他の体液、電解質及び酸塩基平衡障害）を抽出したところ、結果は合計10人であった。内訳については、各々の度数が10人未満のため、プライバシーを考慮して表は省略した。

[†]研究班データに記載されている郵便番号より、上2ケタを用いて都道府県の割り付けを行った。

表13.より、東京都（166人）、大阪府（108人）などの大都市圏を中心に患者数が多い傾向が認められた。表14.より、MRI検査およびピルビン酸と乳酸の測定が高頻度に認められた（各々、47%と40%と49%）。表15.より、ICD10の分類G（神経系の疾患）および分類E（内分泌、栄養及び代謝疾患）が高頻度に認められた（各々、32%と22%）。表16.より、退院時転帰は2（軽快したと判断される場合）と4（最も医療資源を投入した傷病が不変と判断される場合）が高頻度に認められた（各々、67%と13%）。また、全体の平均在院日数である25日と比較して、7（最も医療資源を投入した傷病以外による死亡）が極めて長く（80日）、1（最も医療資源を投入した傷病が治癒・軽快したと判断される場合）が短かった（15日）。

D. 考察

本研究で推定されたミトコンドリア病の有病者数は1,386人であった。一方、各々年度は異なるが、平成27年度末の特定医療費（指定難病）受給者証所持者数1,482人および平成26年度の小児慢性疾患登録数251人を合わせた1,732人が、難病等における申請書類集計によって推定される有病者数とみなせる。これら双方の推定において、本研究の利点は難病等の書類申請を行っていない患者数も集計に加えることができる点である。欠点としては、比較的病状が安定しており、外来通院のみで加療を継続している患者は、DPCが適応されない、つまり入院しないため本研究では把握することができない。その点において、ミトコンドリア病の患者実数の把握という点では、本研究は不完全な一面もあ

るが、入院加療を要する重症度の高い患者群に対して医療計画を立案するという観点では、有用な手法となり得ると考えられた。

罹患者数については、推定が困難であった。方法論としては、2014年度には存在せず、2015年度に新たに出現した患者IDを抽出し、それらを新規罹患者と定義した。それらの合計は662人であった。この662人の中には、外来ですでに治療を受けている患者、1年以上の入院間隔が空いた患者、転居やその他の事情で入院先病院が変わった患者が多く含まれていることが予想されるため、罹患者数の推定値とはなり得ないと判断した。

E. 結論

本研究手法により推定された有病者数は必ずしも患者実数を反映するものではないが、入院加療を必要とする比較的重症度の高い、つまり多くの医療資源を必要とする患者の把握には有用である。加えて、より詳細な有病者数の把握には、外来患者のレセプトデータが不可欠である。罹患者数の把握は、患者の症状の軽重、転居等の社会的事情により本研究手法では推定が困難であった。

また、本研究において使用された研究班データは、各種統計量の出力および統計解析が可能であることが分かった。

本研究班においては、レセプトを用いた有病者数推計の精度を高めるために、ミトコンドリア病におけるNDB(National Database)の使用を申請中である。これが可能になれば、外来レセプトデータを含めた、より広範かつ詳細な患者像の把握・分析が可能になると考えられる。

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（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。

H. 参考文献

- 1) 厚生労働省. 平成27年度末現在 特定医療費（指定難病）受給者証所持者数. 衛生行政報告例.
- 2) 小児慢性特定疾病情報室. 小児慢性特定疾病対策研究事業における登録データの精度向上に関する研究—平成26年度の小児慢性特定疾病対策研究事業の疾病登録状況（中間報告）—. 小児慢性特定疾病対策の推進に寄与する実践的基盤提供にむけた研究.
- 3) 藤野善久. ミトコンドリア病におけるDPCデータを用いた疫学調査研究. 平成30年度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））「ミトコンドリア病の調査研究」分担研究報告書

表 1. 利用データベース*

年度, 年	2014	2015
(DPC 参加病院数), 件	1, 584	1, 580
研究班データ病院数, 件	1, 189	1, 262
全データ件数, 件	7, 882, 624	8, 019, 442
抽出データ件数, 件	1, 417	1, 442
抽出データ病院数, 件	342	365

* 「DPC 参加病院数」とは、DPC が実施されている全ての病院数のことであり、参考のため記載した。実際に利用したのは、「研究班データ病院数」である。

表 2. データ抽出条件

下記のいずれかの項目に、検索病名（表 3.）がある患者
入院契機病名
資源病名
主病名
併存症
合併症

表 3. 検索病名（疾病グループ①～⑤）*

① MELAS ^a
② Leigh 脳症
③ CPEO/KSS ^b
④ MERRF ^c
⑤ Leber 病
(⑥新生児/乳児ミトコンドリア病) [†]

*病名表記には揺らぎがあるため、検索には各々以下の病名（「」内）を用いた。

①MELAS：「MELAS」「メラス」「メラス症候群」「ミトコンドリア脳筋症・乳酸アシドーシス・脳卒中様症候群」

②Leigh 脳症：「Leigh 脳症」「Leigh 症候群」「リー脳症」「リー症候群」「亜急性壊死性脳症」

③CPEO/KSS：「CPEO」「慢性進行性外眼筋麻痺」「慢性進行性外眼筋麻痺症候群」「KSS」「カーンズ・セイヤ症候群」「Kearns-Sayre 症候群」

④MERRF：「MERRF」「マーフ」「赤色ぼろ線維・ミオクローヌステんかん症候群」

⑤Leber 病：「Leber 病」「レーベル病」「レーバー病」「レーベル遺伝性視神経症」

(⑥新生児/乳児ミトコンドリア病：「新生児ミトコンドリア病」「乳児ミトコンドリア病」「新生児・乳児ミトコンドリア病」)

^{a)}mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, stroke-like episodes

^{b)}chronic progressive external ophthalmoplegia/Kearns-Sayre syndrome

^{c)}myoclonus epilepsy associated with ragged-red fibers

[†]新生児、乳児に発症するミトコンドリア病。本研究の分類では疾病グループ①～⑤のいずれかに含まれる。

表 4. 入院回数と患者数の推定

年度, 年	入院回数, 回	患者数, 人	入院回数平均値 (標準偏差), 回	入院回数中央値 (四分位範囲), 回	最大入院 回数, 回	死亡数, 人
2014	1,146	764	1.5(1.2)	1(1-2)	15	43
2015	1,406	871	1.5(1.6)	1(1-2)	22	40
2014 -2015*	2,552	1,386	1.8(2.1)	1(1-2)	37	83

* 2014年度と2015年度の一体データ。重複データのため、患者数は2014年度、2015年度の和とはなっていない。

表 5. 作成変数

変数名*	変数	薬効†
難病法に基づく医療費助成制度	0/1	
生検（皮膚・筋）	0/1	
標本作成		
染色	0/1	
頭部 MRI	0/1	
MRI すべて	0/1	
ピルビン酸	0/1	
乳酸	0/1	
難病外来指導管理料 ^a	0/1	
人工呼吸器導入時相談支援加算（難病外来指導管理料） ^b	0/1	
食事（指定難病）	0/1	
在宅酸素	0/1	
在宅経管栄養	0/1	
経管栄養・薬剤投与用カテーテル交換法	0/1	
間歇的経管栄養法加算	0/1	
鼻腔栄養	0/1	
在宅中心静脈栄養法指導管理料	0/1	
中心静脈設置	0/1	
在宅人工呼吸指導管理料	0/1	
人工呼吸器 ^c	days	
酸素吸入 ^d	days	
救命救急 ^e	days	
準重症児	0/1	
重症児	0/1	
超重症児	0/1	
胃瘻造設術	0/1	
胃瘻より流動食点滴注入	0/1	
抗てんかん薬	0/1	113
精神神経薬	0/1	117
ビタミン ^f	days	312, 313, 317, 319
ビタミン注射薬 ^g	days	312, 313, 317, 319
強心剤	0/1	211
利尿剤	0/1	213
血圧降下剤	0/1	214
血管収縮剤	0/1	216

重曹	0/1
ウラリット	0/1
アルギニン	0/1
カルチニン	0/1
タウリン	0/1
輸血 ^{h)}	days

*0/1:0=なし/1=ありの二値変数。days:内服又は投与の日数(単位:/日)。

†日本標準商品分類番号の薬効分類コード。

a), b) ミトコンドリア病対象。

c), d), e), f), g), h) 使用無しは欠損処理。

g) 注射に限定。

h) 赤血球・全血。

表 6. 各疾病グループの度数分布

疾病グループ	患者数, 人 (%)
①	1, 282 (93)
②	85 (6)
③	42 (3)
④	<10
⑤	<30
(新生児/乳児)	64 (5)
合計	1, 386

表 7. 疾病グループ①と他グループとの重複

疾病グループ	疾病グループ①, 人
②	27
③	17
④	<10
⑤	<10

表 8. 各疾病グループの性別構成

疾病グループ	患者性別	
	男, 人	女, 人
①	614	668
②	35	50
③	20	22
④	<10	<10
⑤	<20	<10

表 9. 各疾病グループの年齢階級別患者数

年齢階級, 歳	全患者, 人 (%)	患者数, 人(%)					難病*, 人	小児慢性 †, 人	
		疾病グループ							
		①	②	③	④	⑤			
0	64(5)	62(5)	<10	<10	<10	<10	17	251	
1-5	162(12)	141(11)	30(35)	<10	<10	<10			
6-9	78(6)	67(5)	15(18)	<10	<10	<10			
10-14	94(7)	81(6)	15(18)	<10	<10	<10	38		
15-19	94(7)	86(7)	13(15)	<10	<10	<10			
20-29	139(10)	133(10)	<10	<10	<10	<10	198		
30-39	151(11)	142(11)	<10	<10	<10	<10	281		
40-49	176(13)	169(13)	<10	<10	<10	<10	322		
50-59	151(11)	142(11)	<10	<10	<10	<10	240		
60-69	166(12)	158(12)	<10	<10	<10	<10	231		
70-79	89(6)	82(6)	<10	<10	<10	<10	154		
80-	22(2)	19(1)	<10	<10	<10	<10			
合計	1,386	1,282	85	42	<10	20	1,481		251

*特定疾患（難病）医療受給者証所持者数（ミトコンドリア病、平成 26 年末）。参考のため記載した（参考文献 1.）。

†小児慢性特定疾患治療研究事業登録数（平成 26 年度）。ミトコンドリア遺伝子異常による糖尿病（3 人）、ミトコンドリア病（37 人）、ミトコンドリア脳筋症（211 人）を足した。参考のため記載した（参考文献 2.）。

表 10. 各疾病グループの年齢詳細

疾病グループ	患者数, 人 (%)	年齢, 歳			
		平均値 (標準偏差)	中央値(四分位 範囲)	最小値	最大値
①	1,282(93)	34.8(24.0)	35(13-55)	0	92
②	85(6)	10.9(11.8)	8(4-15)	0	80
③	42(3)	54.4(19.7)	54.5(41-72)	15	82
④	<10	55.0(10.8)	57(56-59)	37	66
⑤	<30	34.8(24.0)	35(13-55)	0	92
全体	1,386	34.3(24.2)	35(12-55)	0	92

表 11. 各疾病グループの在院日数詳細

疾病グループ	患者数, 人 (%)	在院日数, 日			
		平均値 (標準偏差)	中央値 (四分位 範囲)	最小値	最大値
①	1, 282 (93)	25. 4 (40. 3)	13 (6-29)	2	695
②	85 (6)	14. 1 (21. 9)	6 (4-14)	2	150
③	42 (3)	31. 2 (33. 3)	20 (5-41)	2	126
④	<10	21. 4 (19. 8)	10 (8-29)	7	53
⑤	<30	25. 8 (23. 2)	19. 5 (5. 5-35)	2	86
全体	1, 386	25. 0 (39. 5)	12 (6-29)	2	695

表 12. 年齢階級別在院日数

年齢階級, 歳	患者数, 人 (%)	在院日数, 日			
		平均値 (標準 偏差)	中央値 (四分位 範囲)	最小値	最大値
0	64 (5)	42. 3 (66. 0)	5. 5 (2-14. 5)	2	364
1-5	162 (12)	15. 2 (26. 9)	5. 5 (3-11)	2	176
6-9	78 (6)	15. 8 (25. 0)	6 (3-12)	2	119
10-14	94 (7)	12. 6 (22. 3)	8 (4-14)	2	207
15-19	94 (7)	21. 6 (46. 1)	8 (4-22)	2	400
20-29	139 (10)	23. 6 (60. 4)	12 (7-24)	2	695
30-39	151 (11)	23. 5 (27. 7)	15 (8-29)	2	195
40-49	176 (13)	26. 1 (25. 6)	18 (8-34)	2	143
50-59	151 (11)	31. 8 (43. 6)	17 (10-38)	2	296
60-69	166 (12)	32. 4 (33. 5)	21 (10-42)	2	178
70-79	89 (6)	24. 1 (20. 7)	17 (11-29)	2	92
80-	22 (2)	58. 8 (79. 8)	19. 5 (8-76)	2	336
合計	1, 386	25. 0 (39. 5)	12 (6-29)	2	695

表 13. 患者の都道府県別分布

都道府県	難病*, 人	患者数, 人(%)
北海道	46	63(5)
青 森	18	11(1)
岩 手	19	24(2)
宮 城	22	23(2)
秋 田	6	<10
山 形	11	10(1)
福 島	17	13(1)
茨 城	35	36(3)
栃 木	16	14(1)
群 馬	22	19(1)
埼 玉	72	51(4)
千 葉	64	67(5)
東 京	166	120(9)
神奈川	97	68(5)
新 潟	30	17(1)
富 山	18	<10
石 川	14	14(1)
福 井	16	10(1)
山 梨	3	<10
長 野	24	20(1)
岐 阜	16	15(1)
静 岡	30	29(2)
愛 知	66	68(5)
三 重	14	15(1)
滋 賀	25	18(1)
京 都	36	34(2)
大 阪	108	141(10)
兵 庫	62	52(4)
奈 良	20	23(2)
和歌山	16	<10
鳥 取	5	12(1)
島 根	11	11(1)
岡 山	15	26(2)
広 島	36	43(3)
山 口	14	10(1)

徳島	10	<10
香川	9	<10
愛媛	19	18(1)
高知	4	12(1)
福岡	61	60(4)
佐賀	8	18(1)
長崎	22	16(1)
熊本	19	31(2)
大分	24	21(2)
宮崎	27	16(1)
鹿児島	60	57(4)
沖縄	28	32(2)
合計	1,481	1,386

*特定疾患（難病）医療受給者証所持者数（ミトコンドリア病、平成26年末）。参考のため記載した（参考文献1.）。

表 14. 作成変数ごとの患者数(患者数 1,386 人)

変数名	患者数, 人(%)
難病法に基づく医療費助成制度	<10
生検(皮膚・筋)	95(7)
標本作成	157(11)
染色	26(2)
頭部 MRI	<10
MRI すべて	657(47)
ピルビン酸	561(40)
乳酸	678(49)
難病外来指導管理料	<10
人工呼吸器導入時相談支援加算(難病外来指導管理料)	<10
食事(指定難病)	<10
在宅酸素	21(2)
在宅経管栄養	48(3)
経管栄養・薬剤投与用カテーテル交換法	27(2)
間歇的経管栄養法加算	<10
鼻腔栄養	260(19)
在宅中心静脈栄養法指導管理料	<10
中心静脈設置	127(9)
在宅人工呼吸指導管理料	55(4)
準重症児	22(2)
重症児	23(2)
超重症児	45(3)
胃瘻造設術	25(2)
胃瘻より流動食点滴注入	67(5)
抗てんかん薬	436(31)
精神神経薬	332(24)
強心剤	524(38)
利尿剤	225(16)
血圧降下剤	245(18)
血管収縮剤	49(4)
重曹	86(6)
ウラリット	32(2)
アルギニン	76(5)
カルチニン	186(13)

タウリン	33 (2)
ビタミン内服薬, 日	
内服なし	729 (53)
1-4 日	259 (19)
5-9 日	147 (11)
10 日以上	251 (18)
ビタミン注射薬, 日	
注射なし	1,032 (74)
1-4 日	133 (10)
5-9 日	97 (7)
10 日以上	124 (9)
輸血, 日	
輸血なし	1,320 (95)
1-4 日	57 (4)
5 日以上	<10
酸素吸入, 日	
吸入なし	1,066 (77)
1-6 日	215 (16)
7-13 日	54 (4)
14 日以上	51 (4)
人工呼吸器, 日	
装着なし	1,166 (84)
1-6 日	89 (6)
7-13 日	44 (3)
14 日以上	87 (6)
ICU 入室, 日	
入室なし	1,332 (96)
1-2 日	23 (2)
3-6 日	12 (1)
7 日以上	19 (1)

表 15. ICD10 分類における入院契機病名別の患者数

章	分類 ID	分類表記	患者数, 人 (%)
1	A00-B99	感染症及び寄生虫症	35 (3)
2	C00-D48	新生物<腫瘍>	14 (1)
3	D50-D89	血液及び造血器の疾患並びに免疫機構の障害	<10
4	E00-E90	内分泌, 栄養及び代謝疾患	300 (22)
5	F00-F99	精神及び行動の障害	10 (1)
6	G00-G99	神経系の疾患	439 (32)
7	H00-H59	眼及び付属器の疾患	55 (4)
8	H60-H95	耳及び乳様突起の疾患	13 (1)
9	I00-I99	循環器系の疾患	134 (10)
10	J00-J99	呼吸器系の疾患	164 (12)
11	K00-K93	消化器系の疾患	52 (4)
12	L00-L99	皮膚及び皮下組織の疾患	<10
13	M00-M99	筋骨格系及び結合組織の疾患	26 (2)
14	N00-N99	腎尿路生殖器系の疾患	31 (2)
15	000-099	妊娠, 分娩及び産じょく<褥>	<10
16	P00-P96	周産期に発生した病態	<10
17	Q00-Q99	先天奇形, 変形及び染色体異常	<10
18	R00-R99	症状, 徴候及び異常臨床所見・異常検査所見で他に分類されないもの	49 (4)
19	S00-T98	損傷, 中毒及びその他の外因の影響	32 (2)
20	V01-Y98	傷病及び死亡の外因	<10
21	Z00-Z99	健康状態に影響を及ぼす要因及び保健サービスの利用	<10
22	U00-U99	特殊目的用コード	<10
		合計	1, 386

表 16. 退院転帰別の在院日数

	退院時転帰 (DPC 様式 1)	患者数, 人 (%)	在院日数, 日			
			平均値 (標準 偏差)	中央値 (四分 位範囲)	最 小 値	最 大 値
1	最も医療資源を投入した傷病が治癒 ・軽快したと判断される場合	30(2)	14.9(18.3)	7(4-17)	2	83
2	軽快したと判断される場合	929(67)	25.7(33.7)	14(7-31)	2	364
3	最も医療資源を投入した傷病 (白血 病、潰瘍性大腸炎、クローン病等) が寛解したと判断される場合	<20	33.5(27.7)	25(10-60)	8	92
4	最も医療資源を投入した傷病が不変 と判断される場合	174(13)	24.0(39.7)	13(5-27)	2	400
5	最も医療資源を投入した傷病が増悪 したと判断される場合	<10	28.7(26.4)	22(5-47)	4	72
6	最も医療資源を投入した傷病による 死亡	49(4)	37.7(37.9)	19(10-59)	2	132
7	最も医療資源を投入した傷病以外に よる死亡	34(2)	80.0(131.0)	39.5(15-75)	3	695
9	その他	153(11)	7.5(10.5)	5(3-8)	2	90
	合計	1,386	25.0(39.5)	12(6-29)	2	695

ジュベール症候群関連疾患、レット症候群、MECP2重複症候群の研究総括

研究分担者 伊藤雅之 国立精神・神経医療研究センター 室長
研究協力者 小保内俊雅 多摩北部医療センター小児科 部長
研究協力者 北見欣一 東京都立小児総合医療センター 医師

研究要旨

本研究では、(a)レット症候群 (RTT) と MECP2 重複症候群 (MECP2ds) の研究、(b)ジュベール症候群関連疾患 (JSRD) の研究を行なった。

(a) ①レット症候群 (RTT) と MECP2 重複症候群 (MECP2ds) の疫学調査、②遺伝子検査の体制の確立、③MECP2ds の診断基準の作成、④診療ガイドライン作成を行った。これにより、RTT と MECP2ds の自然歴と実態の解明と診療体制の整備を行う。MECP2ds においては、小児慢性特定疾病および指定難病登録を行った。結果的に、稀少性難病である RTT と MECP2ds の診療向上をはかることができる。

(b) ジュベール症候群関連疾患 (JSRD: セニール・ローケン症候群、COACH 症候群、有馬症候群を含む) の原因遺伝子解析を行った。診断あるいは疑われた 30 症例の解析の結果、20 例の原因遺伝子異常を明らかにした。未解明症例について、全エキソーム解析を進め、全例の解析結果を待って遺伝疫学的解明を行う。また、JSRD の診療ガイドラインを作成し、難病情報センターに提供した。今後も引き続き診療支援を行う。

A. 研究目的

本研究では、(a)レット症候群 (RTT) と MECP2 重複症候群 (MECP2ds) の研究、(b)ジュベール症候群関連疾患 (JSRD) の研究を行ない、多角的な診療支援を行う。

(a) ①レット症候群 (RTT) の追跡調査と MECP2 重複症候群 (MECP2ds) の疫学調査を行い、その結果から自然歴、臨床および遺伝学的実態を明らかにし、②遺伝子検査の体制を確立し、③診断基準を作成し、④診療ガイドライン作成をする。MECP2ds においては、小児慢性特定疾病および指定難病登録を行う。さらに、関連学会発表および公開シンポジウム開催し、RTT と MECP2ds の普及と啓発に努める。

(b) ジュベール症候群関連疾患 (JSRD: セニール・ローケン症候群、COACH 症候群、有馬症候群を含む) の原因遺伝子は、すべて繊毛の構造に関連する分子をコードし数 100kDa に及ぶ巨大分子である。遺伝子解析の困難さに加えて、疾患の稀少性のために遺伝子診断に至る症例が少ないのが現状である。そこで、次世代シーケンサーを用いて、効率的な遺伝子解析を行う。また、JSRD の診療ガイドラインを作成し、診療支援を行う。

B. 研究方法

(a) RTT と MECP2ds の臨床研究：①疫学調査とその解析：RTT 患者データベース登録されている患者の追跡調査を行う。同一患者での症状の変化を経年的に解析し、自然歴を明らかにする。また、MECP2ds 患者の疫学調査は小児神経学会ネットワークと主要な医

療・療育機関へのアンケートを行う。MECP2ds 患者の疫学調査の結果、必要に応じて遺伝子診断を行う。遺伝子診断は次の②の体制下で行う。MECP2ds の患者数（有病率）と実態を明らかにする。これらの臨床データを基に患者家族会の協力下で MECP2ds 患者データベースを構築する。

②遺伝子診断の体制整備：RTT の遺伝子診断は、MECP2 と FOXP1、CDKL5 について調べる。MECP2ds の遺伝子診断は MLPA 法あるいは定量 PCR 法によるスクリーニング後、アレイ CGH と FISH 法により行う。

(b) JSRD の臨床研究：臨床的に JSRD と診断あるいは疑われた 30 例患者の遺伝子解析を行った。はじめに、ターゲットシーケンス解析を行い、遺伝子異常が見つかった際には、各種データベースから病因性を探索し、サンガー法による検証を行った。遺伝子異常がなかった場合は、全エキソーム解析を行った。

遺伝子診断は、当該施設の倫理委員会の承認を得て、患者あるいは保護者への十分な説明と同意を得て行われた。

MINDS に準拠したレビューと手続きを行い、JSRD の診療ガイドラインを作成した。

C. 結果

(a) RTT と MECP2ds の臨床研究：①疫学調査とその解析：RTT 患者データベースに登録されている 150 例の登録者に対して、現況調査として再度登録用紙の提供を依頼した。MECP2ds の疫学調査は、患者会の協力のもと診断基準を作成した。疫学調査の結果、対象

740 施設のうち 589 施設から回答を得た (回答率 79.6%)。39 施設、54 名の患者がいることがわかった。二次調査を 39 施設に対して行ない、解析中である。これらの結果より、厚生労働省難病対策課に対して、小児慢性特定疾病および指定難病登録申請を行った。

②遺伝子診断の体制整備：患者会の協力のもと、MECP2ds の遺伝子診断は MLPA 法、定量 PCR 法とアレイ CGH と FISH 法による検査体制を確立した。

(b) JSRD の臨床研究：遺伝子解析した 30 例のうち、病因性が考えられた遺伝子異常は 20 検体であった。ターゲットシーケンス解析の検出率は低かった。ミスセンス変異と欠失が多く認められた。*C5ORF42*、*CEP290* と *TMEM67* が多かった。*CEP290* と *TMEM67* は約 10% 程度と報告され、比較的頻度が高い原因遺伝子とされていたが、今回の解析では頻度は高くなった。

JSRD の診療ガイドラインを作成し、日本小児神経学会のレビュー、修正等を経て完成し、難病情報センターに提供した。

D. 考察

(a) RTT と MECP2ds の臨床研究：RTT の自然歴調査は、治験を行う上で重要な資料となる。また、MECP2ds の疫学調査は、これまで世界的にも報告がなく、貴重な資料を提供することができる。MECP2ds の小児慢性特定疾病および指定難病の未登録は、幼小児期から成人に至る長期の医療・療育を強いられる患者およびその家族にとって、早期に解決しなければならない。

(b) JSRD の臨床研究：遺伝子診断システムを確立し、原因遺伝子の発見に貢献した。JSRD の診療ガイドラインと合わせて、診療支援体制が確立してきた。しかし、遺伝子診断は高額で高度な技術を要することから、継続的な診断には経済的な支援が必要である。

E. 結論

(a) RTT と MECP2ds の臨床研究：RTT 患者データベース登録の追跡調査と MECP2ds 患者の疫学調査を行なっている。また、対象疾患の遺伝子診断体制を整備した。MECP2ds の小児慢性特定疾病および指定難病の早期登録が必要である。

(b) JSRD の臨床研究：JSRD の遺伝子診断を確立した。しかし、高額で高度な技術であり、継続的な診断には経済的な支援が必要である。また、JSRD の診療ガイドラインを作成した。これらにより、診療支援体制が確立してきた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 伊藤雅之. レット症候群の概要. 難病と在宅ケア 2018; 24(5):30-34.
2. Itoh M, Ide S, Iwasaki Y, Saito T, Narita K, Dai H, Yamakura S, Furue T, Kitayama H, Maeda K, Takahashi E, Matsui K, Goto Y, Takeda S,

Arima M. Arima Syndrome with specific variations of *CEP290* gene; clinical comparison with Joubert syndrome and Joubert syndrome-related diseases. *Brain Dev* 2018;40(4):259-267.

2. 学会発表

1. 伊藤雅之. レット症候群患者データベース. レット症候群・MECP2 重複症候群 合同シンポジウム in Tokyo. 東京. 2019 年 2 月 3 日.
2. 伊藤雅之. 治験・臨床研究に向けたレット症候群患者データベースの活用. 第 60 回日本小児神経学会 共同研究支援委員会主催セミナー 第二部: エキスパートに聞く「患者登録システムを活用した治験・臨床研究の推進」. 幕張. 2018 年 6 月 1 日.
3. Itoh M. Genetic distribution of Joubert syndrome and Joubert syndrome related diseases in Japan. *EMBO Workshop Cilia 2018*, Copenhagen, Denmark, 2-5 October 2018.

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

ジュベール症候群関連疾患の診療ガイドライン作成

研究分担者 岡 明 東京大学大学院医学系研究科小児科学 教授

研究要旨

本研究では、ジュベール症候群とセニール・ローケン症候群、COACH 症候群、有馬症候群を対象としたジュベール症候群関連疾患について、診療ガイドラインを作成した。これらの疾患は、稀少性が高く診断が困難であるだけでなく、その治療や療育の対応が混乱している。これまでの研究成果から、各分野の専門家を集め、診療ガイドライン作成委員会を作り、システマティック・レビュー作業により診療ガイドラインを編集し、日本小児神経学会の校閲を経て作成した。「ジュベール症候群関連疾患診療ガイドライン 2018」は、難病情報センターや患者会などへ提供した。

A. 研究目的

ジュベール症候群とセニール・ローケン症候群、COACH 症候群、有馬症候群を対象としたジュベール症候群関連疾患について、診療ガイドラインを作成する。これらの疾患は、小脳虫部欠損と脳幹形成障害、網膜障害、腎障害など多彩な症状を呈する疾患群であるが、稀少性が高く診断が困難であるだけでなく、その治療や療育の対応が混乱している。我々は全国調査を行い、患者数と多様な臨床像を呈することを明らかにしてきた。これまでの研究成果から、小児科、小児神経科、小児腎臓科、小児眼科、リハビリテーション科、療育、臨床遺伝等の専門家を集め、これら 4 疾患の診療ガイドラインを作成する。

B. 研究方法と結果

対象疾患の臨床像の多様性と特殊性から、東京大学医学部附属病院小児科を中心に診療経験のある専門家を集め、Minds (Medical Information Network Distribution Service) のマニュアルに従って診療ガイドライン作成委員会を作った。その後、岩崎裕治ら（分担研究者：東京都立東部療育センター）の作成した Clinical questions (CQ) を検討し、PubMed からの 544 論文と医学中央雑誌からの 125 論文をシステマティック・レビュー対象とした。各執筆者による原稿作成と編集委員会による編集作業、および患者会の意見を取り入れ、診療ガイドラインを作成し、日本小児神経学会の専門家校閲を経て、「ジュベール症候群関連疾患診療ガイドライン 2018」を完成させた。

C. 考察

システマティック・レビューのために検索しえた論文は相当数にのぼるが、症例報告や総説が多く、専門家や患者会の意見を交えて個別の CQ への対応を行なった。今後、作成した診療ガイドラインは日本小児神経学会と日本神経学会の専門家校閲を加えて再編集した。

(参考文献)

1. 小島原典子, 中山健夫, 森實敏夫, 山口直人, 吉田雅博編集. Minds 診療ガイドライン作成マニュアル Ver. 2.0. 公益財団法人日本医療機能評価機構発行. 2016年3月15日.
2. 森實敏夫, 吉田雅博, 小島原典子編集, 福井次矢, 山口直人監修. Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014. 医学書院. 2015年3月15日.

D. 結論

ジュベール症候群関連疾患診療ガイドライン作成委員会と患者会の協力のもとに「ジュベール症候群関連疾患診療ガイドライン 2018」を作成した。難病情報センターや患者会などへ提供した。

E. 研究発表

1. 論文発表
1. Suganuma E, Oka A, Sakata H, Adachi N, Asanuma S, Oguma E, Yamaguchi A, Furuichi M, Uejima Y, Sato S, Takano T, Kawano Y, Tanaka R, Arai T, Oh-Ishi T. 10-year follow-up of congenital cytomegalovirus infection complicated with severe neurological findings in infancy: a case report. BMC Pediatr 2018 Nov 23;18(1):369.
2. Koyano S, Morioka I, Oka A, Moriuchi H, Asano K, Ito Y, Yoshikawa T, Yamada H, Suzutani T, Inoue N, Japanese Congenital Cytomegalovirus Study Group. More than two years follow-up of infants with congenital cytomegalovirus infection in Japan. Pediatr Int 2018;60(1):57-62.
3. Nakamura M, Kita S, Kikuchi R, Hirata Y, Shindo T, Shimizu N, Inuzuka R, Oka A, Kamibeppu K. A Qualitative Assessment of

Adolescent Girls' Perception of Living with Congenital Heart Disease: Focusing on Future Pregnancies and Childbirth. J Pediatr Nurs 2018;38:e12-e18.

4. Ae R, Nakamura Y, Tada H, Kono Y, Matsui E, Itabashi K, Ogawa M, Sasahara T, Matsubara Y, Kojo T, Kotani K, Makino N, Aoyama Y, Sano T, Kosami K, Yamashita M, Oka A. An 18-Year Follow-up Survey of Dioxin Levels in Human Milk in Japan. J Epidemiol 2018;28(6);300-306.

2. 学会発表

なし。

F. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

疫学研究と重症度評価法の確立

研究分担者：岩崎裕治（東京都立東部療育センター）

研究要旨

ジュベール症候群とジュベール症候群関連疾患（セニール・ローケン症候群、COACH 症候群、有馬症候群）は、稀少性が高く診断が困難であるだけでなく、その治療や療育の対応が遅れる現状がある。これまで、我々は診断のみならず広く診療支援を行ってきた。本研究では、全国疫学調査の結果に基づきの診断基準を作成し、診療ガイドラインを作成し、医療機関などへの情報提供・周知を行なう。

具体的には、診療ガイドライン作成委員会を作り、システィマテック・レビュー作業を行ない、ガイドラインを作成した。そのガイドラインを出版し配布を行なった。また疾患に対しての診断などの相談を行なった。また、この研究班が主導して発足した、ジュベール症候群関連疾患の家族会について、研修などの支援を実施した。

A. 研究目的

これまで、我々はジュベール症候群とジュベール症候群関連疾患の全国疫学調査を行い、患者数と臨床症状の特異性などについて明らかにしてきた。対象疾患は、小脳虫部欠損と脳幹形成障害、網膜障害、腎障害など多彩な症状を呈する疾患群であるが、稀少性が高く診断が困難であるだけでなく、診断が遅れることによる治療や療育の対応が混乱することが少なくない。本邦では、全国に約 100 名の患者数と少ないため、経験のある診療にあたる医療機関と関係者が少ないのが現状である。このため、我々は診断依頼などの診療支援を行ってきた。これらの成果に基づき、昨年作成した診断基準を含む診療ガイドラインの作成を行い、出版、配布などを実施しさらなる情報提供を実施する。また、この研究班が主導して発足した日本ジュベール症候群とその関連疾患家族会の支援を行なう。

B. 研究方法

アンケート調査の内容から、Clinical questions (CQ) を抽出し、岡明ら（分担研究者：東京大学医学部附属病院）とともに診療ガイドライン作成委員会を作った。また、PubMed からの 544 論文と医学中央雑誌からの 125 論文をシスティマテック・レビュー対象とした。これをもとに、診療ガイドラインの作成を行った。作成した診断基準もガイドラインに収録した。このガイドラインにつき、出版を行い、関連施設への配布を行なった。

上記家族会については、研究班の会議にあわせて実施し、研究班への出席も可能とし、ご意見やご質問にお答えした。また作業療法士、言語聴覚士による研修会を実施した。

C. 結果

研究班への参加は 10 名。午後には家族会主催による研修を実施した。講師は、都立東部療育センター作業療法士および言語聴覚士で、遊び方、おもちゃの使い方などにつき、ご指導いただいた。こちらの参加者は、32 名であった。

ガイドラインについては、診療ガイドライン作成委員会を作り、システィマテック・レビューを実施し、作成したものの再度見直しと、出版・配布を行なった。

D. 考察

対象論文には症例報告や総説が多く、専門家の意見を交えて編集作業にあたる必要があった。また、家族会にも提示してその意見も参考にした。家族会の登録者も徐々に増加し、研修や、情報交換などを目的にして実施された。今後も継続して活動を支援していく。

E. 結論

ジュベール症候群及びジュベール症候群関連疾患の診断基準を確立し、診療ガイドライン作成した。またガイドラインの出版・配布を行った。日本ジュベール症候群とその関連疾患家族会については、今後も継続して支援活動を行なっていく。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 高木真理子, 真野ちひろ, 岩崎裕治, 岡明, 伊藤雅之. Joubert 症候群および関連疾患に関する全国調査と診断基準. (投稿中)

2) 岩崎裕治, 高度医療と療育. 日本重症心身障害学会 44 : 3-6, 2019

2. 学会発表

1) 山本雅章, 岩崎裕治, 木原肖子, 堀江久子, 齋木博, 重症心身障害者の先駆的 GH の運営と課題. 日本重症心身障害学会, 東京, 2018

2) 佐藤匠, 浅野京子, 益山龍雄, 岩崎裕治, 加我牧子, 当センター鎮静 MRI 検査時におけるカプノメーターを用いたモニタリングによる使用経験. 日本重症心身障害学会, 東京, 2018

3) 村松かおる, 荒井康裕, 益山龍雄, 岩崎裕治, 加我牧子, カルニチン含有経管栄養剤の長期使用の効果. 日本重症心身障害学会, 東京, 2018

4) 佐藤直行, 荒川基紀, 船津久美, 岩崎裕治, 抗てんかん薬および栄養管理が重症心身障害児(者)の血中カルニチン濃度に及ぼす影響. 日本重症心身障害学会, 東京, 2018

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

参考文献

1. 小島原典子, 中山健夫, 森實敏夫, 山口直人, 吉田雅博編集. Minds 診療ガイドライン作成マニュアル Ver. 2.0. 公益財団法人日本医療機能評価機構発行. 2016年3月15日.
2. 森實敏夫, 吉田雅博, 小島原典子編集, 福井次矢, 山口直人監修. Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014. 医学書院. 2015年3月15日.

レット症候群とMECP2重複症候群の診断基準作成と臨床評価法の確立に関する研究

研究分担者 松石豊次郎 久留米大学高次脳疾患研究所 客員教授
研究協力者 弓削康太郎、八戸由佳子、七種朋子 久留米大学小児科

研究要旨

レット症候群（RTT）とMECP2重複症候群の自然歴、臨床的な重症度、臨床評価方法を確立する事は、患者さんのケア、および新規治療法などの開発にも重要である。現在、検討中の診断基準、患者さんの調査票などを臨床の現場で用い、MECP2重複症候群では本邦での有病率調査も行う。

A. 研究目的

レット症候群（RTT）とMECP2重複症候群（MECP2-DS）の国際的な統一された診断基準、および重症度を含む臨床評価法は無い。上記の策定と検証を行うため、国際誌に報告された論文を日本語訳し、日本の患者さんで、各種評価法の特徴、有用性、および実行可能性などを検証する。更に、RTT診療ガイドブックの改定に参加し、小児神経科医師、および一般小児科で使用しやすいガイドブックを作成し、社会実装に役立てる。

B. 研究方法

世界約70の論文を吟味し、重症度分類、臨床評価、その他から抜粋し、臨床現場での各評価法の有用性、実行可能性を検証する。当院でフォローアップ中の患者さん、家族会の協力を得て約7例でパイロット研究を行う。重要な症状のジストニアなどは、国際基準のBurke-Marsden-Fahn基準のRTTでの有用性を検討する。MECP2重複症候群は、研究班で作成された診断基準、その他の調査票を用い有病率、その他の調査に参加する。

（倫理面への配慮）

本研究は、研究対象が発達期である児童である事を十分に配慮し、信頼関係が構築された患者さんの両親、養護者に研究参加への申し込みをおこなう。研究の趣旨、内容が理解できた保護者で、十分なインフォームドコンセントが得られた者のみを対象とする。ヒトのすべての研究は連結可能匿名化を行う。

C. 研究結果

RTTの研究の実施経過：重症度分類、臨床評価では、共同研究でパイロット研究を行い、3人のRTT患者さんで検討し、それぞれの評価法の有用性、不足している点を検討した。MECP2重複症候群は当研究班で、第一次アンケート調査が試行され、一定数の確定診断がなされた方、および可能性の高い患者さんが把握されている。

D. 考察

レット症候群の重症度分類、臨床評価、治療薬開発に向けた、検討中の各種スケールは有用であり、患者さ

らのサポートにも繋がる事が期待される。MECP2重複症候群患者さんの本邦での診断基準が確立でき実態が判明する事が期待される。変研究班は、患者会との連携が緊密であり、社会実装に役立つ成果が期待できる。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Saikusa T, Hara M, Iwama K, Yuge K, Ohba C, Okada J, Hisano T, Yamashita Y, Okamoto N, Saitsu H, Matsumoto N, Matsuishi T. De novo HDAC8 mutation causes Rett-related disorder with distinctive facial features and multiple congenital anomalies. Brain Dev 2018;40: 406-409.

2) Yuge K, Iwama K, Yonee C, --Matsuishi T. A novel STXBP1 mutation causes typical Rett syndrome in a Japanese girl. Brain Dev. 2018; 40:493-497.

3) 高橋知之, 弓削康太郎, 松石豊次郎, 山下裕史朗. レット症候群の病態とMeCP2の多様な役割. 総説—医学・医療の最前線シリーズ. 久留米医学会雑誌. 2018年、第81巻、頁1-8.

2. 著書 無

3. 学会発表

1. Orimoto K, Matsuishi T, Yuge K, Horike S, Meguro M. Ghrelin improves dystonia/behavioral dysfunctions with an atypical form of Rett syndrome patient. 59th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology 2018.5.26 (Sapporo)

2. グレリンはレット症候群の症状を改善する—新規治療法開発の未来への扉—、口頭、松石豊次郎、Bio JAPAN 2018.11.9 (横浜)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

無

2. 実用新案登録

3. その他 無し

レット症候群とMECP2重複症候群の遺伝子診断体制の確立と疫学調査に関する研究

分担研究者 高橋 悟 旭川医科大学小児科

研究要旨

レット症候群とMECP2重複症候群の遺伝子診断体制を確立し、診療支援と疫学調査を進めることを目的とした。臨床症状に基づく診断基準に合致していない症例では、病因遺伝子に変異を認めなかった。一方、診断基準に合致しながらも、サンガー法とMLPA法による候補遺伝子解析では変異を同定できない症例は少なからず存在し、非翻訳領域における変異や低頻度モザイク変異あるいは座位異質性を考慮した注意深い解析が必要と考えられた。

A. 研究目的

レット症候群とMECP2重複症候群の診療支援に向けて、遺伝子診断体制を確立し、疫学調査・解析を行う。

B. 研究方法

レット症候群の遺伝子診断は、MECP2, CDKL5, FOXP1 遺伝子について、サンガー法あるいはMLPA法にて行う。変異が同定されなかった場合には、次世代シーケンサーを用いた全エクソーム解析を行う。MECP2重複症候群では、MLPA法にて数的異常のスクリーニングを行い、より詳細な重複範囲の決定のためにはアレイCGH法にて解析を行う。転座が疑われる女性患者の場合には、FISH法を行う。

（倫理面への配慮）

遺伝子診断は、旭川医科大学の倫理委員会の承認を得て、患者あるいは保護者への十分な説明と同意が得られた場合に行われる（承認番号 775-2, 17145-2）。

C. 研究結果

本年度は、レット症候群の遺伝子診断の依頼を22件受けた。レット症候群の診断基準に合致していたのは14例であり、そのうち11例(79%)でMECP2遺伝子に変異が同定された。CDKL5遺伝子、FOXP1遺伝子に変異が同定された症例はなかった。病因遺伝子変異を同定できなかった3例については、次世代シーケンサーを用いた全エクソーム解析を

行ない、解析中である。診断基準に合致していなかった8例では、いずれの遺伝子にも変異は同定されなかった。

MECP2重複症候群の遺伝子診断の依頼は3件あり、そのうち2例でMECP2遺伝子の数的異常を確認した。今後は、より詳細な重複範囲の決定のために、array CGH法による解析を予定している。MECP2遺伝子重複を認めなかった症例は、重度の精神運動発達遅滞を呈し、気道感染を頻回に繰り返していた。しかし、顔貌の特徴はなく、てんかん発症が乳児期と早期であった点は、MECP2重複症候群としては否定的な所見であった。

D. 考察

レット症候群、MECP2重複症候群の臨床症状による診断基準に合致していない症例において、病因遺伝子変異が同定された例はなかった。この結果は、診断基準の特異度が高いことを意味している。一方、診断基準に合致している症例においても、候補遺伝子解析で変異が同定されない場合があり、非翻訳領域における変異や低頻度モザイク変異あるいは他の遺伝子変異が同じ表現型を示す座位異質性の可能性を考慮する必要がある。

E. 結論

レット症候群とMECP2重複症候群の遺伝子診断体制を確立した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Harada K, Yamamoto M, Konishi Y, Koyano K, Takahashi S, Namba M, Kusaka T. Hypoplastic hippocampus in atypical Rett syndrome with a novel FOXP1 mutation. Brain Dev 2018; 40: 49-52
- 2) Shioda T, Takahashi S, Kaname T, Yamauchi T, Fukuoka T. MECP2 mutation in a boy with severe apnea and sick sinus syndrome. Brain Dev 2018; 40: 714-718

2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

MECP2 重複症候群の成人期臨床像の解析について

分担研究者 青天目 信

大阪大学大学院医学系研究科小児科学・講師

研究要旨

MECP2 重複症候群は、2005年に新しく報告された歴史の浅い疾患で、症状や疫学といった臨床的特徴は、まだ十分に解明されていない。包括的な診療を行うためには、成人後も見据えた診療が必要であり、過去の症例報告などから成人例の特徴を抽出して検討した。いまだに、成人例の特徴を独立して検討した研究はないが、症例報告などから、成人期における問題点が一部明らかになっており、今後の臨床経験の蓄積が必要である。

A. 研究目的

レット症候群とMECP2重複症候群は、双方とも遺伝子発現調節因子であるMECP2の異常により発症する疾患で、レット症候群は機能喪失、MECP2重複症候群は機能獲得により生じる。双方とも重度の知的障害と種々の神経症状を呈する。レット症候群の研究の歴史は長く、臨床像や疫学について、詳細に判明しているが、MECP2重複症候群は、最初の報告が2005年であり、症状の解明は途上にあり、遺伝子診断が容易でないために、国内外の双方で疫学データはまだない。

本研究では、MECP2重複症候群の臨床像・診断基準を作成するために、過去のMECP2重複症候群に関する論文を総括して、成人期の問題を検討することとした。

B. 研究方法

MECP2重複症候群の症例報告、総説論文をまとめて、成人期の問題について検討する。

(倫理面への配慮)

症例報告など、過去の論文をまとめる研究であるため、倫理面での問題はないと考えられた。

C. 研究結果

1. 検索結果

2019年3月1日にPubMed

(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>)

にて、MECP2 duplication syndromeを検索用語として検索をしたところ、99件がhitした。

このうち、動物実験・細胞実験などを除いた症例報告で、日本語・英語のものは、54件であった。

このうち、成人期の病像について記載したものは多くはない¹⁻³。

知的には中等度から重度知的障害を呈し、有意語を獲得するのは2-4割程度であり、獲得しても退行するのは27-76%と幅があるが、痙性や失調のために独歩能力が失われるものも多い。てんかんは43-59%に認められ、難治例が62-81%である。てんかんが難治に経過する間に、他の神経症候が退行することが多い。

25歳までに27-40%の患者が呼吸器感染症により死亡するとされている^{3, 4}。ただ、この死亡率については、年少例では診断前に死亡していると考えられることから、過小評価であるとも考えられている。これまでに最高齢の患者は、報告時点で37歳、45歳、49歳である。

重複部位の長さが重症度と相関するとされており、生命予後決定因子である可能性もある。

文献

1. Van Esch H. MECP2 Duplication Syndrome. *Molecular syndromology* 2012;2:128-136.
2. Lim Z, Downs J, Wong K, Ellaway C, Leonard H. Expanding the clinical picture of the MECP2 Duplication syndrome. *Clinical genetics* 2017;91:557-563.
3. Miguet M, Faivre L, Amiel J, et al. Further delineation of the MECP2 duplication syndrome phenotype in 59 French male patients, with a particular focus on morphological and neurological features. *Journal of medical genetics* 2018;55:359-371.
4. Ramocki MB, Tavyev YJ, Peters SU. The MECP2 duplication syndrome. *American journal of medical genetics Part A* 2010;152a:1079-1088.

D. 考察

現時点で、成人例の報告が少なく、小児期から思春期にかけての多数例の報告含まれる成人の情報から成人例の特徴を知るしかない状態である。

E. 結論

MECP2重複症候群の成人例での臨床的特徴は、断片的に知られているのみであり、今後の症例の蓄積が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Itoh M, Dai H, Horike SI, Gonzalez J, Kitami Y, Meguro-Horike M, Kuki I, Shimakawa S, Yoshinaga H, Ota Y, Okazaki

T, Maegaki Y, Nabatame S, Okazaki S, Kawawaki H, Ueno N, Goto YI, Kato Y. Biallelic KARS pathogenic variants cause an early-onset progressive leukodystrophy. *Brain in press*

2. 学会発表

1. 西川 由衣, 三牧 正和, 青天目 信, 石井 淳子, 水野 雄太, 佐々木 亜希子, 永井 佳美, 堀江 豪, 佐々木 元, 本村 あい, 小田 洋一郎. 発作性異常眼球運動から診断に至ったグルコーストランスポーター1欠損症. 第121回日本小児科学会学術集会: 18. 04. 20-22, 福岡 日本小児科学会雑誌 2018;122(2):262
2. 松重 武志, 井上 裕文, 星出 まどか, 岡 桃子, 林 良子, 青天目 信, 長谷川 俊史. グルコーストランスポーター1欠損症としてフォロー中に白質信号異常を呈した1例. 第60回日本小児神経学会: 18. 05. 31-06. 02, 千葉 脳と発達 2018;50;(Suppl)S312
3. 岩谷 祥子, 下野 九理子, 林 良子, 廣恒 実加, 谷河 純平, 富永 康仁, 青天目 信, 押野 悟, 貴島 晴彦, 大藪 恵一. 結節性硬化症における脳磁場計測による高周波律動の検討. 第60回日本小児神経学会: 18. 05. 31-06. 02, 千葉 脳と発達 2018;50;(Suppl)

4. 谷河 純平, 岡本 伸彦, 富永 康仁, 北井 征宏, 青天目 信, 宮武 聡子, 三宅 紀子, 松本 直通, 木下 タロウ, 村上 良子, 大藪 恵一. 先天性GPI欠損症と鑑別を要した症例を含むZTTK症候群の新規3例の検討. 第60回日本小児神経学会: 18. 05. 31-06. 02, 千葉 脳と発達 2018;50;(Suppl)

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

G. 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

MECP2重複症候群の網羅的ゲノム解析

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部長

研究要旨

MECP2重複症候群は、乳児期から始まる筋緊張低下、重度の精神運動発達遅滞、言語発達遅滞、進行性の形成四肢麻痺、繰り返す気道感染を特徴とする重症の神経発達障害症候群である。原因は、Xq28領域にマップされるMECP2遺伝子の重複で、臨床症状からの診断は比較的難しく、網羅的なゲノムスクリーニングが適応となる。診断未確定症例群におけるMECP2重複例の検出解析手段として、メンデル遺伝病パネル解析とマイクロアレイ染色体検査を組み合わせた方法が有用であるかを検討した結果、3家系でMECP2遺伝子を含むXq28領域の重複を検出した。本方法が極めて有用であり、早期の医療介入のためにも重要と考えられた。

A. 研究目的

先天異常は、一般集団の約2-3%に及ぶ遺伝的異質性の高い疾患で、その発生頻度からも病因解析研究は常に医学の大きな課題である。医療においてその正確な診断は不可欠である。しかし、遺伝的異質性が高いが故に、原因解明は膨大な労力を要する。一般に中等度以上の精神遅滞の病因における遺伝的背景の占める割合は、染色体検査で検出可能な疾患は3%、マイクロアレイ染色体検査で検出できる疾患は12%程度とされている。本研究では、次世代シーケンス技術やマイクロアレイ染色体検査を用いて、正確な診断を行い、診療ガイドラインを確立することを目的とする。

MECP2重複症候群は、乳児期から始まる筋緊張低下、重度の精神運動発達遅滞、言語発達遅滞、進行性の形成四肢麻痺、繰り返す気道感染を特徴とする重症の神経発達障害症候群である。全身強直性のてんかん発作を伴うこともある。繰り返す気道感染は生命予後への影響が大きい。原因は、Xq28領域にマップされるMECP2遺伝子の重複で、重複は0.3Mbから4Mb以上に及ぶが家系ごとに異なる。X連鎖劣性遺伝形式をとり、女性では保因者となる。根本的な治療は今案ではあるものの、早期の診断による医療的介入は重要である。しかし、臨床症状からの診断は比較的難しく、網羅的なゲノムスクリーニングで検出される例が目立つ。

こうしたことを背景に、実際の診断未確定症例群におけるMECP2重複例の検出解析手段として、メンデル遺伝病パネル解析とマイクロアレイ染色体検査を組み合わせた方法が有用であるかを検討した。

B. 研究方法

施設内スクリーニングの対象は、神奈川県立こども医療センター受診歴のある診断未確定症例で、染色体検査など一般的な遺伝学的検査がなされて染色体異常症は臨床的に否定されている。

メンデル遺伝病疾患パネル解析はTruSight One Sequencing Panel (Illumina) を用いて卓上型次世代シーケンサーMiSeq (Illumina) で解析を進めた。得られたデータは、当施設でのオリジナルパイプラインを用いた。variant マッピング: BWA、重複検証: Picard、variant calling と indel realignments: GATK、機能推定: ANNOVAR を組み合わせた。データの可視化は、IGV

(Integrative Genomics Viewer) を用いた。参照ゲノムデータベースは、ESP6500、1000 Genomes Project などを用いた。また、HGMD (Human Gene Mutation Database) の最新版も参考とした。日本人データベースとして Human Genetic Variation Database

(<http://www.genome.med.kyoto-u.ac.jp/SnpDB/>) を参照した。さらに日本人データの不足を補うため、施設内既存データ (in-house データ) も参照する系とした。このパイプラインで約 80 の variants に絞り込まれることを自施設経験で既に確認している。複合ヘテロあるいはホモ接合 variant は、10-20 遺伝子で統合データベース GeneCards などから検討を進めた。

マイクロアレイ CGH は、Agilent 社製マイクロアレイシステムを用い、アレイは SurePrint G3 Human CGH Microarray kit 8x60K を用いた。解析手順は、Agilent 社による標準プロトコールに準じて進めた。得られたデータの解析は Agilent Genomic Workbench ソフトウェアを用いた。データは DLR spread 値 < 0.30 を採用した。比較対照 DNA は、Promega 社製 Female および Male

genomic DNA を用いた。解析したゲノム DNA は、QIAamp DNA Blood Mini kit を用いて自動抽出機で末梢血液から抽出した。アレイ CGH で検出されたゲノムコピー数異常は、ISCN2009 に準じて記載した。参照ゲノムマップとして UCSC Genome Browser on Human Feb. 2009 (hg19) Assembly を用いた。

(倫理面への配慮)

解析に当たっては、施設内倫理承認を得て実施した。文書による同意を全例で得た。すべての個人情報には潜在化させた。

C. 研究結果

3家系で、MECP2 遺伝子を含む Xq28 領域の重複を検出した。重複は 0.5Mb から 2Mb におよび、3家系とも重複範囲は異なった。いずれもメンデル遺伝病パネル解析を最初に行い、得られたデータの read depths を Copy number variant (CNV) に変換し、異常を認めた場合には、マイクロアレイ染色体検査を組み合わせた。CNV 変換としては、eXome Hidden Markov Model (XHMM) および Log2 ratio を用いた方法による二重チェックを用いた。得られた CNV は、当該領域の BAC クローンをプローブとして FISH 法により確定が可能であった。

D. 考察

今回、診断未確定症例群における MECP2 重複例の検出解析手段として、メンデル遺伝病パネル解析とマイクロアレイ染色体検査を組み合わせた方法が有用であるかを自験例から検討した結果、3家系に MECP2 重複症候群例を検出した。いずれの症例も、診断確定後に臨床経過や症状を検証すると、MECP2 重複症候群として典型例であることが分かった。しかし、こうした方法に頼らない臨床症状のみでは鑑別診断に挙げることも困難であった。今後、こうした遺伝学的検査の保険収載が課題と思われる。さらに、保因者診断として、マイクロアレイ染色体検査やメンデル遺伝病パネル解析は、完全ではなく、転座を考慮すると保因者診断では FISH 法も適応となる場合があることも確認した。総合的なゲノム解析体制が必要であると考えられた。

E. 結論

マイクロアレイ染色体検査と次世代シーケンサーによるメンデル遺伝病パネル解析を組み合わせ、MECP2 重複症候群のスクリーニングを行い、3家系で疾患特異的 CNV を検出することができた。総合的なゲノム診療体制での遺伝学的解析が MECP2 症候群では必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

Kuroda Y, Ohashi I, Naruto T, Ida K, Enomoto Y, Saito T, Nagai JI, Yanagi S, Ueda H, Kurosawa K. Familial total anomalous pulmonary venous return with 15q11.2 (BP1-BP2) microdeletion. J Hum Genet. 2018 Nov;63(11):1185-1188. doi: 10.1038/s10038-018-0499-7.

Yokoi T, Saito T, Nagai JI, Kurosawa K. 17q21.32-q22 Deletion in a girl with osteogenesis imperfecta, tricho-dento-osseous syndrome, and intellectual disability. Congenit Anom (Kyoto). 2019;59:51-52.

黒澤健司 多発性翼状片症候群 日本臨床 内分泌症候群 (第3版) IV 領域別症候群シリーズ4 443-445、2019

黒澤健司 CHARGE 症候群 日本臨床 内分泌症候群 (第3版) IV 領域別症候群シリーズ4 p475-479、2019

2. 学会発表

黒澤健司 染色体微細構造異常の解析と臨床 第58回日本先天異常学会 2018.7.27-29. 東京

黒澤健司 染色体微細欠失と腫瘍発生 第175回染色体研究会 2018.10.6. 東京

横井貴之、榎本友美、鶴崎美徳、上原朋子、小崎健次郎、黒澤健司 Whole Exome Sequencing で遺伝学的に診断した皮膚症状の乏しいD群色素性乾皮症 (Xeroderma pigmentosum group D without skin symptoms diagnosed with Whole Exome Sequencing) 日本人類遺伝学会第63回大会 2018. 10. 10-13 横浜

池田頌子、望月昭彦、長瀬寛美、西川智子、村上博昭、黒田友紀子、黒澤健司、石川浩史 胎児超音波にて膀胱の腹腔外脱出を認め、出生後にGoltz症候群と診断した1例 (Goltz syndrome with omphalocele : A case report.) 日本人類遺伝学会第63回大会 2018. 10. 10-13 横浜

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

健康危険情報

該当なし。