

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
総括研究報告書

遺伝性白質疾患・知的障害をきたす疾患の診断・治療・研究システム構築

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、白質疾患医療支援ネットワークの形成として下記の研究を行った。

診断基準・診療ガイドラインの診療ガイドラインの英文化を行った。

治療可能な疾患ガイドライン策定の統括委員会を設置し、方向性・担当疾患・担当者を決定した。医療支援ネットワークの運営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により各主治医からの診断依頼に討議、1W以内に返答し、一部診断を班員内で担当した。市民公開セミナーを2回実施し、自然歴調査を行った
以上を通じ、患者の願いである、“最善の診断、治療を生涯受けたい、治療研究を推進してほしい、国内外の情報を伝達してほしい” という希望に応えた。

A. 研究目的

大脳白質疾患および知的障害を呈する疾患を対象とする。

白質疾患；遺伝的ミエリン形成不全；先天性大脳白質形成不全症

((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) 遺伝性脱髄疾患；ア

レキサンダー病、カナバン病、進行性白質脳症

(皮質下嚢胞をもつ大頭型白質脳症、白質消失

病、卵巣機能障害を伴う進行性白質脳症)

知的障害；ATR-X, 脳クレアチン欠乏症候群

(アルギニン・グリシンアミジノ基転移酵素欠

損症、グアニジノ酢酸メチル基転移酵素欠損症、

クラアチントランスポーター欠損症)。

小児神経学会の共同研究支援下に、年二回の患

者対象セミナー、国際会議、治験・創薬支援を、

医師、研究者、家族会等の代表からなる研究班

で長期に継続しており着実に行う。地域の主治

医からの、依頼に対し、オンラインでの診断コンサルトにより、診断戦略を速やかに立案し回答し年々、その数が増えており継続する。診断のための検査を紹介あるいは本研究班で実施できる体制を構築し、地域における難病治療拠点の育成支援を継続する。治療可能な神経疾患診断ガイドライン”を作成し、白質疾患診断ガイドライン”の作成を開始する。

特色；

I. 困難な診断を支援する；白質疾患診断ガイドラインの作成

A) 適切に早期診断されるよう、白質病変や症状からの鑑別を行うための、実地臨床に即した診断ガイドラインを作成する。

B) ガイドラインに明記された遺伝子・生化学診断システムを構築する。

II. 治療可能な疾患を見逃さない；治療可能な神経疾患診断・診療ガイドラインの作成

A) 知的障害や麻痺などの神経症状をきたす疾患のうち、治療法が存在する疾患については、優先的に診断し、治療を開始するためのガイドラインを作成する。

B) ガイドライン上の遺伝子・生化学診断システムを班内・外に整備し運営する。

III. 継続的・包括的な提供を行う

生涯に至り小児科、内科、耳鼻科、眼科、整形外科など多診療科が関わる医療体制を目指す

ために、患者会とセミナーで蓄積された問題点に対し、オンライン会議で議論し、Q&A形式で班のウェブサイトに掲載する。重要なものはガイドラインとして取り上げる。

IV. 新しい治療法開発の支援を行う；
患者公開セミナーを継続し、新規疾患についても開催を支援する、国際会議を継続し、国際基準の疾患分類とガイドラインの質を保つ。精神・神経医療研究センターの画像集積システムを用い、MRI画像と臨床情報からなるレジストリーを確立し、難病プラットフォームへの統一を計る。自然歴の調査を継続し、希少疾患の治験を推進する。遺伝子・細胞治療等開発のハブとして、AMED, NEDO 研究班を支援し、研究者、企業のRS戦略相談に同行してきた、今後も患者会と連携し新規治療の導出に協力する。

図2. 研究の概観

研究項目	2018年度				2019年度				2020年度			
	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q
白質画像ガイドライン	ガイドライン作成 ATR-X脳クレアチン欠乏症候群、進行性白質脳症				統括委員会設置とスコープ策定 システムティックレビュー 推奨決定				白質疾患再分類 診断システムの構築・運営 ガイドライン策定			
治療可能な神経疾患診断・診療ガイドライン	統括委員会設置とスコープ策定 システムティックレビュー 推奨決定				ガイドライン策定 診断システムの構築・運営				ガイドライン学会承認			
トランジション・境界領域	問題点のピックアップと整理				クリニカルクエスションの抽出				ガイドライン			
事務局対応	14回東京 15回大阪 ◆San Diego				16回東京 17回大阪 ◆Houston				18回東京 19回大阪 ◆San Diego			
セミナー・国際会議企画運営					レジストリー登録、自然歴調査							
主治患者対応					診断コンサルタント、診療アドバイス							
ウェブサイト更新					ウェブサイトの更新・運営・翻訳・国際対応				掲載			
創薬支援					AMED班、企業対応、治験相談・実施協力(PMDA同行含む)							

B. 研究方法

診療拠点形成支援

1. 診断コンサルタント、診療アドバイス(小坂、井上、黒澤、高梨、山本、統括;井上 H27 より継続中)

主治医からの診断、治療の問い合わせに1週間以内に班員内で意見統一し、主治医に報告。地域での診療拠点形成を支援する(H30年度およびその後継続)。

白質疾患診断ガイドライン作成と診断・診療システムの構築・運営

個別ガイドラインの完成(和田、山本、小坂)

1. 初年度には、新規疾患の進行性白質脳症(皮質下嚢胞をもつ大頭型白質脳症、白質消失病、卵巣機能障害を伴う進行性白質脳症)および

ATR-X, 脳クレアチン欠乏症候群(アルギニン・グリシンアミジノ基転移酵素欠損症、グアニジノ酢酸メチル基転移酵素欠損症、クラアチントランスポーター欠損症)の診療ガイドラインを作成する。脳クレアチン欠乏症候群については、ハンドブック(改定第二版)が既に作成されており、ウェブ上で公開可能な形式に統一を図る(H30)

白質疾患ガイドライン作成(井上、松井他、統括;高梨、吉田、小坂)

1. 白質疾患分類を国際分類に合わせる形での変更を検討する。オンライン会議、北米遺伝学会で会議を開き、ヨーロッパ・アメリカの研究者の意見を踏まえ決定する(H30,31)。
2. 初診時から、白質病変からの診断支援を行うための、ガイドラインを作成する。本年度は、ガイドライン統括委員会とスコープ策定を行い、システムティックレビューを行う(H30)。

治療可能な神経疾患診断・診療ガイドライン作成

1. ガイドライン策定(班員全員参加、統括;村松、和田、小坂)
白質画像ガイドライン統括委員会設置とスコープ策定を行い(H30)、システムティックレビューを行う(H30)。推奨を決定しする(H30)。

以上により、H32年度にガイドラインの学会承認を得て、ウェブサイトに公開することを目指す。

2. 診断システム構築・運営(井上、才津、山本、小坂、黒澤、高梨)
上記診断を国内で迅速に行えるための、体制構築を開始する(H30,R1)。

トランジション・境界領域

13回に渡る患者公開セミナーからトランジションの問題(小児科領域から、スムーズな成人への移行ができていない)整形外科、耳鼻科、眼科等の小児科・内科との境界領域の問題などが数多く集積されている。今まで

作成した診療ガイドラインではこれら対応していないため、問題点を班員内で共有し、班員内で回答可能なものは、Q and A としてウェブサイトに掲載する（H30）

事務局対応

1. セミナー、国際会議の運営（井上、小坂、出口、藤原）
年2回患者会と連携して行っている、市民公開セミナーを2回開催する（第14、15回；東京、大阪）セミナーの午前中は、診察により自然歴調査を行い、今後の治験に備える（二重盲検の代わりに自然歴との比較による治験を可能とする）。北米遺伝子学会に合わせアメリカ PMD foundation と行う会議を継続し、分類システムを統一させ、国際治験に備える（H30より開始）。
2. レジストリー（井上、高梨、小坂、研究協力者；松田、佐藤）
国立精神・神経医療研究センターの脳病態統合イメージングセンターに装備されているオンライン画像集積システム IBISS を用い、MRI 画像を患者臨床情報とともに収集し、患者登録システムを確立する共同研究を開始した（H29）。このレジストリーへ随時患者登録を進め、患者登録システムとして基盤整備を行い、これらの成果を、難病プラットフォームに統合する（H30より開始）。

C、結果および

下記の成果を得た。

1. 診療ガイドラインの英文化(H30年6月)

下記13疾患について完成させた

先天性大脳白質形成不全症（1～11）

（1.Pelizaeus-Merzbacher 病

2.Pelizaeus-Merzbacher 様病 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)

アレキサンダー病（12）

カナバン病(13)

2 治療可能な疾患ガイドライン策定

統括委員会を設置し、方向性・担当疾患・担当者を決定した。

3 医療支援ネットワークの運営

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 により各主治医からの診断依頼に討議、1W 以内に返答し、一部診断を班員内で担当した。

4. 市民公開セミナーを2回実施した

第14回市民公開セミナーを平成30年7月15日（日曜日）に東京産業技術総合研究所で開催した（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、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15名で（PMD13名 HABC1名、ADDH1名）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29名で構成し、総勢99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。宇宙飛行士の山崎直子さんが途中参加された。

第15回市民公開セミナーH30年11月3日（日）に大阪医科大学で開催した（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16名（PMD11名、TUBB41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52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13名で合計68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頂いた。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、国内外情報交流

引き続きポータルサイトを運営し、国内における担当疾患の情報交流基盤を形成した。

7. 自然歴調査

H30.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。東京大阪でそれぞれ6名、7名と合計13名の臨床評価尺度評価を行った。自然歴の国際共同研究に着手した。

8. レジストリーの運営・統合および治験協力班で独自に行っていた各疾患のレジストレーションについて、難病プラットフォームとの面談を行い、現在のレジストリーの難病プラットフォームへの統合を目指す。また家族会と連携し、クルクミン臨床治験のレジストリーを担った。

D. 考察

本年度は、診断基準・診療ガイドラインの診療ガイドラインの英文化を行い、治療可能な疾患ガイドライン策定の統括委員会を設置し、方向性・担当疾患・担当者を決定した。また医療支援ネットワークの運営とした、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により各主治医からの診断依頼に討議、1W以内に返答し、一部診断を職員内で担当した。このコンサルテーションボードは年々、依頼が増加し定着している。市民公開セミナーを2回実施し、自然歴調査を行った。以上を通じ、患者の願いである、“最善の診断、治療を生涯受けたい、治療研究を推進してほしい、国内外の情報を伝達してほしい”という希望に応えた。

E. 健康危険情報
特になし。

F. 研究発表

1. 論文発表(1, 2は添付)

1. Matsumoto, A., Tulyeu, J., Furukawa, R., Watanabe, C., Monden, Y., Nozaki, Y., Mori, M., Namekawa, M., Jimbo, E.F., Aihara, T., Yamagata, T., Osaka, H., 2018. A case of severe Alexander disease with de novo c. 239T>C, p.(F80S), in GFAP. Brain Dev.
2. Tulyeu, J., Tamaura, M., Jimbo, E., Shimbo, H., Takano, K., Iai, M., Yamashita, S., Goto, T., Aida, N., Tokuhiko, E., Yamagata, T., Osaka, H., 2018. Aggregate formation analysis of GFAP(R416W) found in one case of Alexander disease. Brain Dev.
3. Ueda, A., Shimbo, H., Yada, Y., Koike, Y., Yamagata, T., Osaka, H., 2018. Pelizaeus-Merzbacher disease can be a differential diagnosis in males presenting with severe neonatal respiratory distress and hypotonia. Hum Genome Var 5, 18013. 988-989.

2. 学会発表

国際学会

Janyerkye Tulyeu, Eriko F. Jimbo, Shiho Aoki, Takanori Yamagata, Hitoshi Osaka. Establishment of cell lines for drug screening for Alexander disease using glial fibrillary acidic protein cellular localization. ASHG (The American Society of Human Genetics) 2018 Annual Meeting Oct.16~Oct.21

Akihiko Miyauchi 1, Takeshi Kouga 1, Eriko Jimbo 1, Tetsuro Matsushashi 2, Takaaki Abe 2, Takanori Yamagata 1, Hitoshi Osaka 1

Drug screening for mitochondrial disease using fibroblasts from patients with mitochondrial disease. UMDF Mitochondrial Medicine 2018: Nashville USA June 27, 2018 - June 30, 2018

国内学会

中村 幸恵 山形 崇倫 小坂 仁、グルコーストランスポーター1 欠損症に対する遺伝子治療法開発 (口頭) 福岡 (第 121 回日本小児科学会) 2018.4.20 国内

小坂 仁、小児神経疾患に対する治療法開発研究戦略と臨床応用の展望 (口頭) 幕張 (第 58 回日本小児神経学会) 2018.5.31

小坂 仁 グルコーストランスポーター1 欠損症に対する遺伝子治療 (口頭) 下野自治医大 (遺伝子治療研究センター (CGTR : Center for Gene Therapy Research) 設立記念キックオフ・シンポジウム 2019) 2019.2.21

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) 日本ミトコンドリア学会 第 18 回年会 2018 年 12 月 7 日 (金) ~ 9 日 (日) 久留米大学旭町キャンパス 最優秀演題賞 Janyerkye Tulyeu, Eriko F. Jimbo, Shiho Aoki, Takanori Yamagata, Hitoshi Osaka Establishment of cell lines for drug screening for Alexander disease using glial fibrillary acidic protein cellular localization ASHG (The American Society of Human Genetics) 2018 Annual Meeting Oct.16~Oct.21

Akihiko Miyauchi 1, Takeshi Kouga 1, Eriko Jimbo 1, Tetsuro Matsuhashi 2, Takaaki Abe 2, Takanori Yamagata 1, Hitoshi Osaka 1 Drug screening for mitochondrial disease using fibroblasts from patients with mitochondrial disease. UMDF Mitochondrial Medicine 2018: Nashville USA June 27, 2018 - June 30, 2018

H . 知的財産権の出願・登録状況
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)

国際出願 PH-7699-PCT 51802298249 H30.11.7 出願
小坂仁、山形崇倫、神保恵理子、宮内彰彦、阿部高明

発明の名称
特願 17-23 プロテオリピドタンパク質 1 の構造不全の改善剤
出願番号 特願 2018-094878 出願日 平成 30 年 5 月 16 日

小坂仁、山形崇倫、神保恵理子、甲賀健史

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