

**厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書**

進行性白質脳症の研究成果情報収集と診断支援

研究分担者 山本 俊至 東京女子医科大学遺伝子医療センターゲノム診療科・教授

研究要旨

研究目的：

進行性白質脳症は、頭部外傷や発熱・感染などを契機に階段状に進行する大脳白質障害であり、皮質下嚢胞をもつ大頭型白質脳症(megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts: MLC)、白質消失病、卵巣機能障害を伴う進行性白質脳症の3疾患が含まれる。これらはすべて指定難病となっており、重症度を満たせば認定される。ただし、進行性に白質が障害される疾患はこれ以外にも多く存在しており、最終的に遺伝子診断以外に鑑別する方法がない。

研究方法：

進行性白質脳症が疑われるも、未診断のままである患者に対して、次世代シーケンサーを用いたパネル解析による診断サポートを実施した。

結果と考察：

壮年期で発症した家族歴のない新規患者について解析を行ったところ、過去に報告のない *MLC2* のミスセンス変異がヘテロで認められた。*MLC2* は常染色体劣性遺伝形式だけではなく、優性形式で発症することがあり、血縁者の解析による確認が必要である。*MLC2* 変異の報告は非常に稀であり、引き続き情報収集を行う必要がある。

結論：

進行性白質脳症は希少疾患であり、新規患者は年間数例程度と考えられる。可能な限り患者情報を収集し、実態把握できるシステムの構築が必要であるが、まずは確実な診断支援が必要であり、今後も未診断患者の診断サポートを継続する予定である。

A．研究目的

進行性白質脳症は、頭部外傷や発熱・感染などを契機に階段状に進行する大脳白質障害であり、皮質下嚢胞をもつ大頭型白質脳症 (megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts: MLC)、白質消失病、卵巣機能障害を伴う進行性白質脳症の3疾患が含まれる。これらはすべて指定難病となっており、重症度を満たせば認定される。ただし、進行性に白質が障害される疾患はこれ以外にも多く存在しており、最終的に遺伝子診断以外に鑑別する方法がない。

MLC は *MLC1* のホモ、あるいは複合ヘテロ変異によるが、日本人には common 変異があり、これまで報告された日本人患者のすべては少なくとも1アレルに common 変異を持つ。白質消失病は *EIF2B* のサブユニットである1～5のいずれかの、卵巣機能障害は

AARS2 の各遺伝子のホモ、あるいは複合ヘテロ変異が原因となる。

本研究班においては未診断進行性白質脳症患者の情報を継続して収集するとともに、診断の支援を行っている。本年度は全国から数例のコンサルトがあり、実際2例についてゲノム解析を行い、1例は *MLC1*、もう1例は稀な *MLC2* の変異を持つことが明らかになった。ここでは *MLC2* 変異が認められた希少例を報告する。

B．方法

まず、*MLC1* の common 変異の有無をサンガー法で確認した。*MLC1* common 変異がない場合、次世代シーケンサーによるパネル解析を行った。

なお、本研究は東京女子医科大学における「遺伝子解析研究に関する倫理審査委員会」で認められた研究の一部として行い、

患者あるいはその家族から書面による同意を得て行った。

C . 研究結果

症例は下記のとおりである。

症例：63 歳男性

家族歴：姉二人は健在

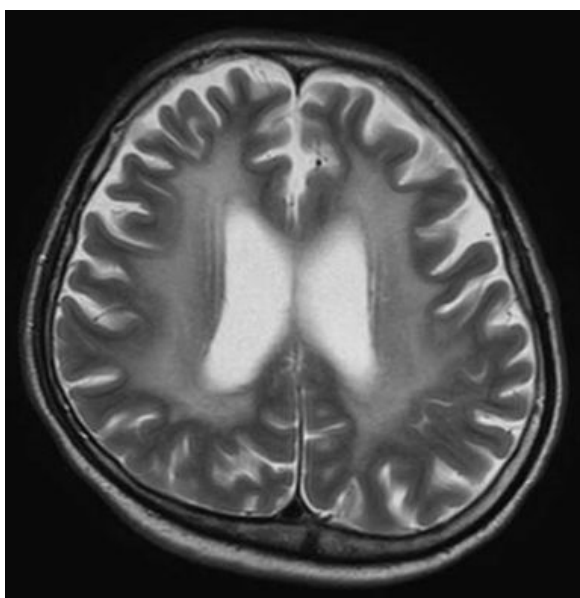
既往歴：25 年前より左足を引きずるような歩き方になり、いくつかの病院で精査を受けるも原因不明。2 年前より排尿障害が出現。

現病歴：脚立からの転落後による頭部打撲後に意識障害が遷延し、入院。

所見：意識障害が遷延。両側 Babinski 反射は陽性。

検査：髄液中のグリシン濃度が 11.1 nmol/ml と上昇

頭部 MRI：FLAIR/T2WI で左右対称に広範な白質病変を認めた。



遺伝子解析結果：解析の結果、これまでに報告のない *MLC2* ミスセンス変異を認めた。有害予想スコアでは pathogenic と考えられた。両親はすでに他界しているため、今

後血縁者の検体で変異の有無を確認する予定である。

D . 考察

MLC 患者においては、ほとんどが *MLC1* 変異によることから、*MLC2* の実態はほとんど解明されていない。*MLC1* は常染色体劣性遺伝形式を示し、*MLC2* も同様であるが、*MLC2* のヘテロ変異で発症する場合もあることが知られている。今回解析した患者には家族歴がなく、見いだされた変異が家族で共有されているかどうか不明である。今後さらに検討する必要がある。

E . 結論

進行性白質脳症は希少疾患であり、新規患者は年間数例程度と考えられる。可能な限り患者情報を収集し、実態把握できるシステムの構築が必要であるが、まずは確実な診断支援が必要であり、今後も未診断患者の診断サポートを継続する予定である。

F . 研究発表

- 論文発表
 - Tsukada I, Shimada S, Shono T, Nishizaki N, Oda H, Suzuki K, Niizuma T, Obinata K, Yamamoto T, Shimizu T. *PRRT2* mutation in a sporadic case of paroxysmal kinesigenic dyskinesia. Juntendo Medical Journal (in press)
 - Nozawa A, Ozeki M, Kawasaki R, Nakama M, Iwata H, Yamamoto T, Fukao T. Identification of homozygous somatic *DICER1* mutation in pleuropulmonary blastoma. J Pediat Hematol Onc (in press)

3. Imaizumi T, Mogami Y, Okamoto N, Yamamoto-Shimajima K, Yamamoto T. A de novo 1p35.2 microdeletion including *PUM1* identified in a patient with sporadic West syndrome. *Congenit Anom* (in press)
4. Yanagishita T, Yamamoto-Shimajima K, Nakano S, Sasaki T, Shigematsu H, Imai K, Yamamoto T. Phenotypic features of 1q41q42 microdeletion including *WDR26* and *FBX028* are clinically recognizable: The first case from Japan. *Brain Dev* (in press)
5. Yamamoto-Shimajima K, Okamoto N, Matsumura W, Okazaki T, Yamamoto T. Three Japanese patients with 3p13 microdeletions involving *FOXP1*. *Brain and Development* (in press)
6. Yamamoto-Shimajima K, Kouwaki M, Kawashima Y, Itomi K, Momosaki K, Ozasa S, Okamoto N, Yokochi K, Yamamoto T. Natural histories of patients with Wolf-Hirschhorn syndrome derived from variable chromosomal abnormalities. *Congenital Anomalies* (in press)
7. Matsuo M, Yamamoto T, Saito K. Long-term natural history of an adult patient with distal 22q11.2 deletion from low copy repeat-D to E. *Congenit Anom* (Kyoto). (in press)
8. 山本俊至, 山本圭子. マイクロアレイ染色体検査の実際. *遺伝医学* 9; 122-127, 2019
9. 山本俊至. 遺伝性腫瘍症候群とその対応. *小児科診療 Up-to-Date* 33; 9-12, 2018
10. Imaizumi T, Kumakura A, Yamamoto-Shimajima K, Ondo Y, Yamamoto T. Identification of a rare homozygous *SZT2* variant due to uniparental disomy in a patient with a neurodevelopmental disorder. *Intractable & Rare Diseases Research* 2018;7:245-250
11. Shimada S, Hirasawa K, Takeshita A, Nakatsukasa H, Yamamoto-Shimajima K, Imaizumi T, Nagata S, Yamamoto T. Novel compound heterozygous *EPG5* mutations consisted with a missense mutation and a microduplication in the exon 1 region identified in a Japanese patient with Vici syndrome. *Am J Med Genet* 176; 2803-2807, 2019
12. Babaya N, Noso S, Hiromine Y, Ito H, Taketomo Y, Yamamoto T, Kawabata Y, Ikegami H. Early-onset diabetes mellitus in a patient with a chromosome 13q34qter microdeletion including *IRS2*. *J Endocr Soc* 2(10); 1207-1213, 2018
13. Akizawa Y, Yamamoto T, Tamura K, Kanno T, Takahashi N, Ohki T, Omori T, Tokushige K, Yamamoto M, Saito K. A novel *MLH1* mutation in a Japanese family with Lynch syndrome associated with small bowel cancer. *Hum Genome Var* 5; 13, 2018
14. Shimada S, Oguni H, Otani Y, Nishikawa A, Ito S, Eto K, Nakazawa T, Yamamoto-Shimajima K, Takanashi J, Nagata S, Yamamoto T. An episode of

- acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion followed by hemiplegia and intractable epilepsy observed in a patient with a novel frameshift mutation in *HNRNPU*. *Brain Dev* 40; 813-818, 2018
15. Akaboshi K, Yamamoto T. Interstitial deletion within 7q31.1q31.3 in a woman with mild intellectual disability and schizophrenia. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 14; 1773-1778, 2018
 16. Yamamoto T, Yamamoto-Shimajima K, Ueda Y, Imai K, Takahashi Y, Imagawa E, Miyake N, Matsumoto N. Independent occurrence of de novo HSPD1 and HIP1 variants in brothers with different neurological disorders - leukodystrophy and autism. *Hum Genome Var* 19; 18, 2018
 17. Yamashita K, Seto T, Fukushima S, Fujita K, Hikita N, Yamamoto T, Shintaku H. Evaluation of the relationship between the serum immunoglobulin G2 level and repeated infectious diseases in children. *Osaka City Med J* 64; 19-30, 2018.
 18. Nakayama T, Ishii A, Yoshida T, Nasu H, Shimajima K, Yamamoto T, Kure S, Hirose S. Somatic mosaic deletions involving *SCN1A* cause Dravet syndrome. *Am J Med Genet A* 176; 657-662, 2018
 19. Yamamoto T, Lu Y, Nakamura R, Shimajima K, Kira R. Novel A178P mutation in *SLC16A2* in a patient with Allan-Herndon-Dudley syndrome. *Congenit Anom* 58; 143-144, 2018
2. 著書
 1. 山本俊至. 11p13 欠失症候群(WAGR 症候群). 内分泌症候群(3版) IV-その他の内分泌疾患を含めて-. 日本臨床(別冊) in press
 3. 学会発表
 1. 山本俊至. 【シンポジウム3 着床前遺伝子スクリーニング：今後の展望】網羅的染色体診断技術の可能性. 第15回日本 A-PART 学術講演会, 2019/03/24, 東京
 2. 服部元史, 石塚喜世伸, 薮内智朗, 金子直人, 三浦健一郎, 橋本多恵子, 山本俊至, 張田豊, 佐藤秀則. 臨床・病理・遺伝学的解析に基づく腎移植後 FSGS 再発リスク. 第52回日本臨床腎移植学会, 2019/02/15, 大阪市
 3. 山本圭子, 柳下友映, 村松みゆき, 今泉太一, 山本俊至. 1p36 欠失症候群家族会の活動と本邦における実態. 第41回日本小児遺伝学会学術集会, 2019/01/12, 名古屋
 4. 今泉太一, 山本圭子, 山本俊至. デジタル PCR を用いたアレイ CGH 解析結果の検証. 第41回日本小児遺伝学会学術集会, 2019/01/12, 名古屋
 5. 柳下友映, 山本圭子, 今泉太一, 恩藤由美子, 西恵理子, 岡本伸彦, 永田智, 山本俊至. 15q サブテロメア欠失 2 症例からの考察. 第41回日本小児遺伝学会学術集会, 2019/01/11, 名古屋

6. 遠山潤, 小松原孝夫, 小林悠, 眞柄慎一, 放上萌美, 中山有美, 松井亨, 加藤光広, 下島圭子, 山本俊至. 石灰化をともなう多小脳回をきたした Pallister-Killian 症候群. 第 41 回日本小児遺伝学会学術集会, 2019/01/11, 名古屋
7. 山本俊至. パイロット試験を経験して (医療者の立場から). 日本産婦人科学会倫理委員会公開シンポジウム【着床前診断-PGT-A 特別臨床研究の概要と今後の展望】, 2018/12/16, 東京
8. 矢川陽介, 有賀 淳, 山本俊至, 成宮孝祐, 工藤健司, 前田新介, 豊島幸憲, 大杉治司, 山本雅一. ホルマリン固定パラフィン包埋手術標本におけるマイクロサテライト不安定性の測定. 第 31 回日本バイオセラピー学会学術集会総会, 2018/12/13, 東京
9. 服部元史, 秋岡祐子, 石塚喜世伸, 藪内智朗, 金子直人, 三浦健一郎, 白井陽子, 谷口洋平, 長澤武, 伴英樹, 高木陽子, 橋本多恵子, 飯田貴也, 山本俊至, 張田豊, 佐藤秀則. 腎移植を受けた小児 FSGS 患者の病因分類および再発リスク評価: 臨床 + 病理 + 遺伝学的アプローチ. 第 40 回日本小児腎不全学会学術集会, 2018/11/09, 宮崎市
10. Iwasaki Naoko, Toshiyuki Yamamoto, Akagawa Hiroyuki, Ogata Makiko, Saito Kayoko. Screening for mutations in 14 kinds of MODY genes in patients with MODY in Japanese by next generation sequencing. The American Society of Human Genetics 2018 Annual Meeting, 2018/10/18, San Diego (USA)
11. 山本俊至. 【特別講演】小児神経科医が知っておくべきゲノム医療. 第 69 回日本小児神経学会関東地方会, 2018/10/13, 東京
12. 今泉太一, 恩藤由美子, 山本圭子, 山本俊至. デジタル PCR を用いた MECP2 遺伝子重複検出法の確立. 日本人類遺伝学会第 63 回大会, 2018/10/12, 横浜
13. 青木貴子, 小倉浩美, 槍澤大樹, 山根孝久, 山本俊至, 菅野仁. 遺伝子パネルシーケンスにより脱水型遺伝性有口赤血球症 (DHSt) と診断し得た一例. 日本人類遺伝学会第 63 回大会, 2018/10/12, 横浜
14. 藤原千代, 竹内絵理子, 榎原幸二, 山本俊至. 自閉症スペクトラム障害と低身長を認めた 19 番環状染色体の一例. 日本人類遺伝学会第 63 回大会, 2018/10/12, 横浜
15. 秋澤叔香, 佐藤祐子, 浦野真理, 菅野俊幸, 山内あけみ, 熊切順, 山本俊至, 小川正樹, 齋藤加代子. 当院における遺伝性乳がん・卵巣がんカウンセリング症例についての後方視的検討と課題. 日本人類遺伝学会第 63 回大会, 2018/10/12, 横浜
16. 赤星恵子, 大野由美子, 松井秀司, 松田光展, 和田恵子, 牧野道子, 椎貴俊秀, 山本俊至. Interstitial deletion of 7q31 in a patient with Schizophrenia. 日本人類遺伝学会第 63 回大会, 2018/10/11, 横浜
17. 山本圭子, 山本俊至. INV-DUP-DEL のほとんどは U-type-exchange による. 日本人類遺伝学会第 63 回大会,

- 2018/10/11, 横浜
18. 村松みゆき, 今泉太一, 柳下友映, 山本圭子, 岡本伸彦, 山本俊至. *OTX2* を含む 14q22.3q23.1 微細欠失を示した両側無眼球症の 1 例. 日本人類遺伝学会第 63 回大会, 2018/10/11, 横浜
 19. 山本俊至. シンポジウム 7 【着床前診断の現状と問題点】着床前染色体異数性診断の現状と課題. 日本人類遺伝学会第 63 回大会, 2018/10/11, 横浜
 20. 白井謙太郎, 渡辺章充, 浦野真理, 佐藤裕子, 松尾真理, 山本俊至. ナンセンス変異による Duchenne 型筋ジストロフィーの遺伝カウンセリングの一例. 日本人類遺伝学会第 63 回大会, 2018/10/11, 横浜
 21. 柳下友映, 今泉太一, 山本圭子, 鞆嶋有紀, 岡本伸彦, 山本俊至. 多彩な症状を示す 1q21.1 微細欠失の 4 例. 日本人類遺伝学会第 63 回大会, 2018/10/11, 横浜
 22. 柳下友映, 今泉太一, 岡本伸彦, 山本圭子, 山本俊至. *USP7* を含む 16p13.2 領域の欠失を示す知的障害の 1 例. 第 58 回日本先天異常学会学術集会, 2018/07/28, 東京
 23. 柳下友映, 山本-下島圭子, 西川恵里子, 岡本伸彦, 山本俊至. *FMR1* を含む X 染色体微細欠失により過成長と精神運動発達遅滞を来した女兒例. 第 42 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会, 2018/06/30, 仙台
 24. 中務秀嗣, 平澤恭子, 島田姿野, 竹下暁子, 小國弘量, 山本俊至, 永田 智. 難治性な下痢により体重増加不良が続く重度精神運動発達遅滞症例; EPG5 複合ヘテロ変異による Vici 症候群か? 第 60 回日本小児神経学会学術集会, 2018/06/01, 千葉
 25. 柳下友映, 今泉太一, 山本-下島圭子, 北原光, 今井克美, 山本俊至. 高度脳波異常を示した *MED13L* 変異によるてんかん性脳症の 1 例. 第 60 回日本小児神経学会学術集会, 2018/05/31, 千葉
 26. 山本俊至, 山本-下島圭子, 幸脇正典, 鞆嶋有紀, 糸見和也, 百崎謙, 小篠史郎, 岡本伸彦, 横地健治. 4p モノソミー症候群 10 例における遺伝子型・表現型相関解析. 第 60 回日本小児神経学会学術集会, 2018/06/01, 千葉
 27. 岩淵恵美, 田中竜太, 塚越隆司, 鈴木竜太郎, 佐藤琢郎, 福島富士子, 泉維昌, 中山純子, 森山伸子, 山本俊至. 成長障害、発達遅滞、てんかんおよび高サイトカイン型急性脳症を来し、網羅的な遺伝子解析で 1q44 欠失が見い出された一例. 第 60 回日本小児神経学会学術集会, 2018/06/01, 千葉
 28. 保科孝男, 瀬戸俊之, 藤田賢司, 匹田典克, 佐久間悟, 山本俊至, 新宅治夫. 早期に診断しえた *STXBP1* 遺伝子変異による新生児期発症てんかんの 1 例. 第 60 回日本小児神経学会学術集会, 2018/05/31, 千葉
 29. 山本-下島圭子, 松村涉, 岡崎哲也, 前垣義弘, 岡本伸彦, 山本俊至. *FOXP1* を含む 3p13 領域の微細欠失を示した 4 症例における遺伝子型表現型相関解析. 第 60 回日本小児神経学会学術集会, 2018/06/01, 千葉

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