

# 治療可能な 遺伝性神経疾患 診断・治療の手引き

guide for diagnosis and treatment of treatable genetic neurological disorders

編集

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業

遺伝性白質疾患・知的障害をきたす疾患の診断・治療・研究システム構築班



診断と治療社

# 序文

次世代シーケンスにより新しい遺伝性神経が次々に見いだされ、神経系の維持・活動に必要なビタミンや、クレアチンなど生体内分子の輸送や合成・分解に関わる経路も明らかになってきています。臨床上で特に大事なことは、これらの疾患のなかには、治療できる病気が少なからず含まれていることです。これら「治療可能な遺伝性神経疾患」はまれであっても、できるだけ早いうちに鑑別し、神経の変性がはじまる前に治療を開始する必要があります。神経症候や神経画像・検査などからこれらの疾患を想起できるような、診療指針やガイドラインが国内にはありません。われわれの班は遺伝性の自質疾患や知的障害をきたす疾患を対象として調査・研究を続けてきました。この度、治療可能な遺伝性神経疾患に対する手引きを作成することとし、臨床に際して有用な鑑別診断の方法や、疾患概念の概説を加え、冊子媒体としてまとめることといたしました。

第I部では、意識障害、退行などの神経症候を呈している患者さんに関して、どのような所見があればこれら治療可能との診断にいたるのか、できるだけ簡潔に提示しています。その際の組み合わせは頻度よりも「その疾患に特異的な症候や検査」をあげていただくことにし、特異度を上げることを大事に考えております。第II部では、アミノ酸代謝・有機酸代謝といった疾患では、日本先天代謝異常学会を中心に、多くの優れたガイドラインが編纂され公開されていますので、「神経系からみた概説」をまとめています。SLCトランスポーター異常症といった新しい概念の疾患も提示していることも特徴です。第III部では、近年明らかになった疾患を中心に、治療可能な遺伝性神経疾患について、Mindsのガイドライン作成の手順を参考に、系統的な文献検索を行い、疾患概要、治療、診断をエビデンスレベルとともに提示しています。

この本が、一人でも多くの「治療可能な遺伝性神経疾患」の患者さんの診断・治療に役立つとともに、新しい治療法が開発され、この疾患リストが今後増えることを願っております。

2019年12月

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業  
遺伝性自質疾患・知的障害をきたす疾患の診断・治療・研究システム構築班 研究代表者  
小坂 仁

# 4 不随意運動

不随意運動



臨床症状  
(clinical phenotype)

C

画像所見  
(radiology)

R

生化学的所見  
(blood)

B

生理学的所見  
(physiology)

P

生化学的所見  
(urine)

U

特殊検査  
(specific test)

S

生化学的所見  
(liquor)

L

遺伝学的検査  
(genetic test)

G



ジストニア

瀬川病(L-ドーパ反応性ジストニア)

C

ジストニア, 日内変動(運動時, 夕方増強), 姿勢ジストニア(片側の内反尖足), 運動ジストニア(上肢, 頸部など), 深部腱反射亢進

R

頭部MRI: 異常なし

L

髄液中プテリジン(ネオプテリン, ビオプテリン)↓

G

GCH1 遺伝子異常

## Wilson病

C

肝脾腫, ジストニア(構音障害, 歩行障害), 振戦, Kayser-Fleisher 輪, 退行

R

頭部MRI: 基底核病変

B

セルロプラスミン↓, 肝機能障害(AST, ALT ↑)

S

肝銅含有量↑

U

銅↑

## グアニジノ酢酸メチル基転移酵素(GAMT)欠損症

C

知的障害, けいれん, 発達障害(自閉スペクトラム症/自閉症スペクトラム障害(ASD), 多動など), 退行, てんかん

U

グアニジノ酢酸/クレアチニン比↑, クレアチン/クレアチニン比→

B

グアニジノ酢酸↑, クレアチン↓

R

頭部MRS: クレアチン↓

## グルコーストランスポーター1 (GLUT1)欠損症

C

不随意運動(空腹時に悪化), てんかん, 眼球運動異常, 知的障害

L

髄液糖/血糖比&lt;0.45, 糖↓

B

髄液糖/血糖比&lt;0.45

P

脳波: 徐波が食後に改善

## 芳香族L-アミノ酸脱炭酸酵素(AADC)欠損症

C

間欠的な眼球回転発作

R

頭部MRI: 異常なし

L

髄液カテコールアミン異常: ドパミン↓, ホモバニリン酸↓, 3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニルグリコール↓, セロトニン↓, 5-ヒドロキシインドール酢酸↓, L-ドバ↑, 3-D-メチルドバ↑, バニリルマニデル酸↑, 5-ヒドロキシトリプトファン↑

## 7 SLCトランスポーター異常症

## POINT

- ・ヒト遺伝子の1割はトランスポーター関連遺伝子である。
- ・トランスポーターは、ABCトランスポーターとSLCトランスポーターの2つに分類される。
- ・SLCトランスポーターは、神経伝達物質などの内因性物質の輸送に関わり、中枢神経機能の維持に重要な役割を果たし、治療標的としても注目される。

### 神経系からみた概説

細胞は、細胞膜を介して、細胞外から細胞内へ栄養物質を取り込み、細胞内から細胞外へ代謝産物を排出している。細胞膜は、脂質二重層により構成されているため、脂溶性の疎水性物質は単純拡散により細胞膜を通過できるが、水溶性の親水性物質は細胞膜を透過できないため、膜輸送蛋白質(チャネルやトランスポーター)を必要とする。

チャネルは、細胞内外を結ぶ「pore(穴)」をもつ蛋白質であり、主にイオンがその濃度勾配に従って、細胞内→外へ、あるいは、細胞外→内へ輸送される。一方、トランスポーターは、輸送のたびに基質結合部位の向きを細胞内外に1回ごとにスイッチ・リセットしながら基質を輸送するため、その輸送効率も、チャネルに比べて低い。また、トランスポーターは、輸送基質として、内因性物質(無機イオン、アミノ酸、脂肪酸、神経伝達物質、糖類など)だけでなく、外因性物質(薬物や環境化学物質など)も認識する<sup>1)</sup>。

トランスポーターには、ATPの加水分解エネルギーを用いて能動輸送(一次能動輸送)を行うATP結合カセット(ATP binding cassette: ABC)

トランスポーターと、ATPのエネルギーを用いないで輸送を行うSLC(solute carrier)トランスポーターの2つに分類される。ABCトランスポーターは、7つのファミリー(ABCA~ABCG)、49種類の遺伝子が同定されている。SLCトランスポーターは、65ファミリー、400以上のトランスポーターが登録されている<sup>2)</sup>。

SLCトランスポーターは、基質の輸送モードにより、単輸送体(単一の基質を輸送するもの)、共輸送体(複数の基質を共輸送するもの)、交換輸送体(複数の基質を対向輸送するもの)に分けられる。また、細胞内局在により、細胞膜トランスポーター、小胞型トランスポーター、ミトコンドリアトランスポーターに分けられる<sup>3)</sup>。

ヒト遺伝子の1割はトランスポーター関連遺伝子といわれ、SLCトランスポーターをコードしている遺伝子の20%が疾患の責任遺伝子としてOMIMに登録されている。SLCトランスポーター疾患として、インスリン抵抗性、2型糖尿病、高血圧、慢性腎疾患、痛風、喘息、炎症性腸疾患、がんの他に、多くの精神神経疾患と関わり<sup>3)</sup>、トランスポーターをターゲットとした治療法が開発されている。小児神経疾患に関わる主なSLCトランスポーター異常症を示す<sup>4)~6)</sup>(表1)。

表1 小児期に発症する主なSLCトランスポーター異常症

遺伝子	蛋白質	主な基質	疾患名	OMIM	遺伝形式	臨床所見							
						知的(発達)障害	てんかん	不随意運動	運動発達遅滞	小脳症状	眼球運動異常	末梢神経障害	頭部MRI異常
SLC1A1	EAAT3/EAAC1	L-グルタミン酸	ジカルボン酸尿症	222730	AR	○							
SLC1A2	EAAT2/GLT3	L-グルタミン酸など	早期乳児てんかん性脳症41	617105	AD	○	○	○	○				○
SLC1A3	EAAT1	グルタミン酸	発作性失調症6型	612656	AD	○	○		○	○	○		○
SLC1A4	ASCT1	L-セリン, L-アラニン, L-システイン, L-スレオニン	痙性四肢麻痺-薄い脳梁-進行性小頭症	616657	AR	○	○		○	○			○
SLC2A1	GLUT1	グルコースなど	GLUT1欠損症	606777	AD/AR	○	○	○	○	○			
SLC5A7	CHT1	コリン	遺伝性遠位型ニューロパチー7A型	158580	AD				○				○
SLC6A1	GABA-TR	GABAなど	ミオクロニー脱力てんかん	616421	AD	○	○		○				
SLC6A3	DAT	ドパミン	乳児型パーキンソン-ジストニア	613135	AR	○		○	○		○		
SLC6A5	GLYT2	グリシン	Hyperekplexia 3	614618	AD/AR				○				
SLC6A8	CRTR	クレアチン	クレアチントランスポーター欠損症	300352	XLR	○	○	○	○	○	○		○
SLC6A19	SLC6A19	中性アミノ酸	Hartnup 病など	234500	AR	○	○		○	○			
SLC7A5	LAT1	分枝鎖アミノ酸(バリン, イソロイシン, ロイシン)	ASD	未登録	AR	○			○				
SLC9A6	NHE6	トランスフェリン	X連鎖知的障害(Christianson症候群)	300243	XLD	○	○	○	○	○			○
SLC12A5	KCC2	K <sup>+</sup> , Cl <sup>-</sup>	乳児てんかん性脳症34/遊走性焦点発作をともなう乳児てんかん	616645/616685	AR/AD	○	○		○				○
SLC12A6	KCC3	ルビジウム	Andermann 症候群(末梢神経障害をともなう脳梁欠損症)	218000	AR	○			○			○	○
SLC13A5	NACT	クエン酸など	早期乳児てんかん性脳症25	615905	AR	○	○	○	○				○
SLC16A1	MCT1	乳酸など	モノカルボン酸トランスポーター1欠損症	616095	AD/AR	○			○				
SLC16A2	MCT8	T3	Allan-Herndon-Dudley 症候群	300523	XLR	○		○	○	○			○
SLC19A3	THTR2	チアミン	チアミン代謝異常症候群2型	607483	AR	○	○	○	○				○
SLC22A5	OCTN2	カルニチンなど	原発性全身性カルニチン欠損症	212140	AR	○			○				

(つづく)

表1 小児期に発症する主なSLCトランスポーター異常症(つづき)

SLC25A12	CMC1	アスパラギン酸など	早期乳児てんかん性脳症39	612949	AR	○	○		○				○
SLC25A15	ORNT1	オルニチン	高オルニチン血症-高アンモニア血症-ホモシトルリン尿症	238970	AR	○			○				○
SLC25A19	MUP1	チアミンピロリン酸トランスポーター	小頭症(Amish型)	607196	AR	○			○				○
SLC25A22	GC1	L-グルタミン酸	早期乳児てんかん性脳症3	609304	AR	○	○		○				○
SLC30A10	ZnT10	マグネシウム	高マグネシウム血症をとともなうジストニア1型	613280	AR	○		○	○	○			○
SLC33A1	AT1	アセチル-CoA	先天性白内障・難聴・神経変性症	614482	AR	○	○		○	○	○		○
SLC35A1	CST	CMP-シアル酸	先天性グルコシル化異常症2F	603585	AR	○	○	○	○	○			○
SLC35A2	UGALT	UDP-ガラクトースなど	先天性グルコシル化異常症2M	300896	XLD	○	○	○	○	○			○
SLC35A3	UDP-GlcNAc TRANSPORTER	糖ヌクレオチドなど	関節拘縮-知的障害-けいれん	615553	AR	○	○		○				
SLC35C1	FUCT1	GDP-フコース	先天性グルコシル化異常症2C	266265	AR	○	○		○				○
SLC45A1	DNB5	グルコース	神経精神症状をとともなう知的発達障害	617532	AR	○	○		○				
SLC46A1	HCP1/PCFT	葉酸など	先天性葉酸吸収不全	229050	AR	○	○	○	○	○			○
SLC49A1	FLVCR1	ヘム	網膜色素変性症をとともなう後索性失調	609033	AR	○			○				○
SLC49A2	FLVCR2	ヘム	増殖性血管障害および水無脳症症候群	225790	AR	○	○		○			○	○

ASD: 自閉スペクトラム症/自閉症スペクトラム障害 (autism spectrum disorder), Co: コエンザイム (coenzyme), CRT: クレアチントランスポーター (creatin transporter), GLUT1: グルコーストランスポーター 1 (glucose transporter 1).

## 文献

- 1) 安西尚彦, 他: トランスポーターの異常と疾患. 臨床化学 2005; 34:27-32
- 2) Bioparadigms. SLC TABLES (<https://www.bioparadigms.org>)
- 3) 神経系のトランスポーター -up to date. Clin Neurosci 2018; 36
- 4) Lin L, et al.: Nat Rev Drug Discov 2015;14: 543-560

- 5) Hediger MA, et al.: The ABCs of membrane transporters in health and disease (SLC series): introduction. Mol Aspects Med 2013;34: 95-107
- 6) Saudubray JM, et al.: An overview of inborn errors of metabolism affecting the brain: from neurodevelopment to neurodegenerative disorders. Dialogues Clin Neurosci 2018; 20:301-325,2018

(和田敬仁)

## 4

クレアチン輸送・代謝  
(1)脳クレアチン欠乏症候群

## POINT

- ・CCDSsは、脳のクレアチン欠乏により、知的障害(軽度～重度)、言語発達遅滞、てんかん、自閉症スペクトラム、筋緊張低下を主とした症状を呈する。
- ・CCDSsは、クレアチン産生障害を呈するAGAT欠損症やGAMT欠損症と、クレアチン輸送体異常によるCRT欠損症の3疾患から構成される。
- ・AGAT欠損症やGAMT欠損症は、クレアチンの補充療法などの早期開始が有効である。
- ・CRT欠損症は、頻度が高い遺伝性知的障害症候群であり、男性患者の尿スクリーニングを行うことが望ましい(知的障害を呈する男性患者の0.3～3.5%)。

## 疾患概要(図1, 表1)

## 1 定義

クレアチン/リン酸クレアチン系は、脳や筋における化学的エネルギーの細胞質貯蔵作用、脳内GABA系やグルタミン酸系神経伝達の調節作用、抗酸化作用、神経細胞生存増強作用などを持つ。脳クレアチン欠乏症候群(cerebral creatine deficiency syndromes: CCDSs)は、脳内クレアチン欠乏により、知的障害、言語発達遅滞、てんかんを引き起こす<sup>1)</sup>。

## 2 疾患と遺伝子

- ①アルギニン・グリシンアミジノ基転移酵素(L-arginine:glycine amidinotransferase: AGAT)欠損症
  - ・OMIM: #612718
  - ・責任遺伝子: *GATM* (15 q21.1)
  - ・遺伝形式: AR
- ② Guanidinoacetate methyltransferase (GAMT)欠損症
  - ・OMIM: #612736
  - ・責任遺伝子: *GAMT* (19 p13.3)
  - ・遺伝形式: AR
- ③クレアチントランスポーター(creatine transporter: CRT)欠損症
  - ・OMIM: #300352
  - ・責任遺伝子: *SLC6A8* (Xq28)

・遺伝形式: XLR  
(女性でも発症する)

## 治療

## 1 AGAT欠損症 エビデンスレベル4～5

クレアチン補充療法(100～800 mg/kg/day)。早期の治療が予後に関係している<sup>3)</sup>。

## 2 GAMT欠損症 エビデンスレベル4～5

クレアチン補充療法(100 mg/kg/day)に、Guanidinoacetate methyltransferase (GAMT)欠損症は、オルニチンや安息香酸ナトリウムの摂取、蛋白質あるいはアルギニン制限食(250 mg/kg/day)を併用する。早期の治療が予後に関係し、9か月未満での治療開始により正常に近い発達が獲得されている<sup>4-6)</sup>。

## 3 CRT欠損症 エビデンスレベル4～5

有効な治療法ない。CRTの機能活性が残存している症例(女性例を含む)では、クレアチン単独、あるいは、アルギニンやグリシンの併用が有効であるかもしれない<sup>7,8)</sup>。サイクロクレアチン、ホスホクレアチン、クレアミド(クレアチルグリシンエチルエステル)、クレアチンエチルエステル、ドデシルクレアチンエステル、S-アデノシルメチオニンなども可能性がある<sup>10)</sup>。また、蛋白質の折りたたみに影響を与える遺伝子変異の場合、シャペロン療法が有効な可能性がある<sup>10)</sup>。



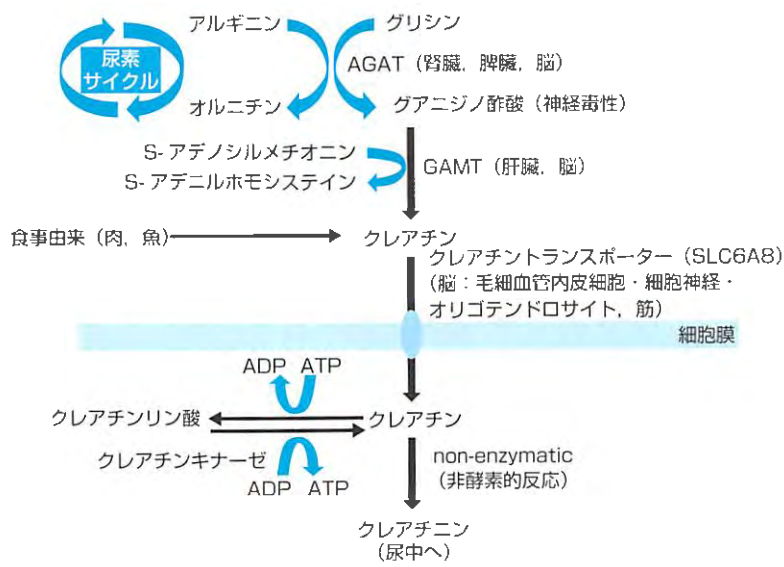


図1 クレアチンの代謝経路と疾患

クレアチンは、食事から摂取されるものと、体内でアルギニンおよびグリシンを原料に2つの酵素(AGATとGAMT)から生成されるものがある。クレアチンは脳毛細血管に存在するクレアチントランスポーター (SLC6A8)により、血液から脳内に供給される。

ADP: アデノシン三リン酸(adenosine diphosphate), AGAT: アルギニン・グリシンアミジノ基転移酵素(L-arginine:glycine amidinotransferase), ATP: アデノシン三リン酸(adenosine triphosphate), GAMT: グアニジノ酢酸メチル基転移酵素(guanidinoacetate methyltransferase)。

表1 3疾患における尿, 血清, 髄液中の代謝産物

欠損症	尿			血清			髄液		
	GAA	Cr	Cr/Cr比	GAA	Cr	Cre	GAA	Cr	Cre
AGAT	低値~正常 (低め)	正常 (低め)	正常 (低め)	低値~正常 (低め)	低値	低値~正常	no data	no data	no data
GAMT	高値	低値~正常 (低め)	正常(低め)	高値	低値		高値	低値	低値
SLC6A8	男性	正常	正常~高値	正常	正常		正常~軽度 高値	正常~軽度 高値	低値
	女性	正常	正常~高値			正常~軽度 高値	no data	no data	no data

GAA: グアニジノ酢酸(guanidinoacetate), Cr: クレアチン(creatinine), Cre: クレアチニン(creatinine)。

### 診断<sup>1)</sup>

#### 1 尿中代謝産物(クレアチン, クレアチニン, グアニジノ酢酸)

CRT欠損症では、尿中クレアチン/クレアチニン(creatinine clearance: Ccr)比が上昇(正常2以下、年齢により変動、注: mg/dLに換算して計算)する。食事の影響をうけるため、8時間以上の絶食後の尿を用いる。あるいは、繰り返

し検査を行うことが望ましい。

クレアチン、クレアチニンの測定は、検査会社で測定可能で、グアニジノ酢酸の測定は、大学・研究機関で測定可能である。

#### 2 脳<sup>1</sup>H-MRS

基底核の測定でクレアチンピークの低下を認める。

#### 3 遺伝学的検査

現時点で保険収載はされていない。大学や研

究機関などで解析可能である。確定診断には必須である。

女性のCRT欠損症の診断は、尿代謝産物や脳<sup>1</sup>H-MRSでは診断できないため、遺伝学的検査が唯一の診断法である。

## 文献

- 1) Jonequel-Chevalier Curt M, et al.: Creatine biosynthesis and transport in health and disease. *Biochimie* 119:146-165, 2015
- 2) Van der Kamp, et al.: Clinical features and X-inactivation in females heterozygous for creatine transporter defect. *Clin Genet* 79: 264-272, 2011
- 3) Stockler-Ipsiroglu S, et al.: Arginine:glycine amidinotransferase (AGAT) deficiency: Clinical features and long term outcomes in 16 patients diagnosed worldwide. *Mol Genet Metab* 116:252-259, 2015
- 4) Khaikin Y, et al.: Treatment outcome of twenty-two patients with guanidinoacetate methyltransferase deficiency: An international retrospective cohort study. *Eur J Paediatr Neurol* 22:369-379, 2018
- 5) Stockler-Ipsiroglu S, et al.: Guanidinoacetate methyltransferase (GAMT) deficiency: outcomes in 48 individuals and recommendations for diagnosis, treatment and monitoring. *Mol Genet Metab* 111:16-25, 2014
- 6) Viau KS, et al.: Evidence-based treatment of guanidinoacetate methyltransferase (GAMT) deficiency. *Mol Genet Metab* 110:255-262, 2013
- 7) Dunbar M, et al.: Treatment of X-linked creatine transporter (SLC6A8) deficiency: systematic review of the literature and three new cases. *Mol Genet Metab* 112:259-274, 2014
- 8) Bruun TUJ, et al.: Treatment outcome of creatine transporter deficiency: international retrospective cohort study. *Metab Brain Dis* 33:875-884, 2018
- 9) Kurosawa Y, et al.: Cyclocreatine treatment improves cognition in mice with creatine transporter deficiency. *J Clin Invest* 122:2837-2846, 2012
- 10) Freissmuth M, et al.: SLC6 Transporter Folding Diseases and Pharmacochaperoning. *Handb Exp Pharmacol* 245:249-270, 2018
- 11) Sharer JD, et al.: Laboratory diagnosis of creatine deficiency syndromes: a technical standard and guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med* 19:256-263, 2017

(和出敬仁)

■小児慢性特定疾病：番号64 脳クレアチン欠乏症候群

■指定難病：未指定

■論文検索式

(agat[All Fields] OR gamt[All Fields]) AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields])

gamt[All Fields] AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields])

slc6a8[All Fields] OR "creatine transporter deficiency"[All Fields] AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields])

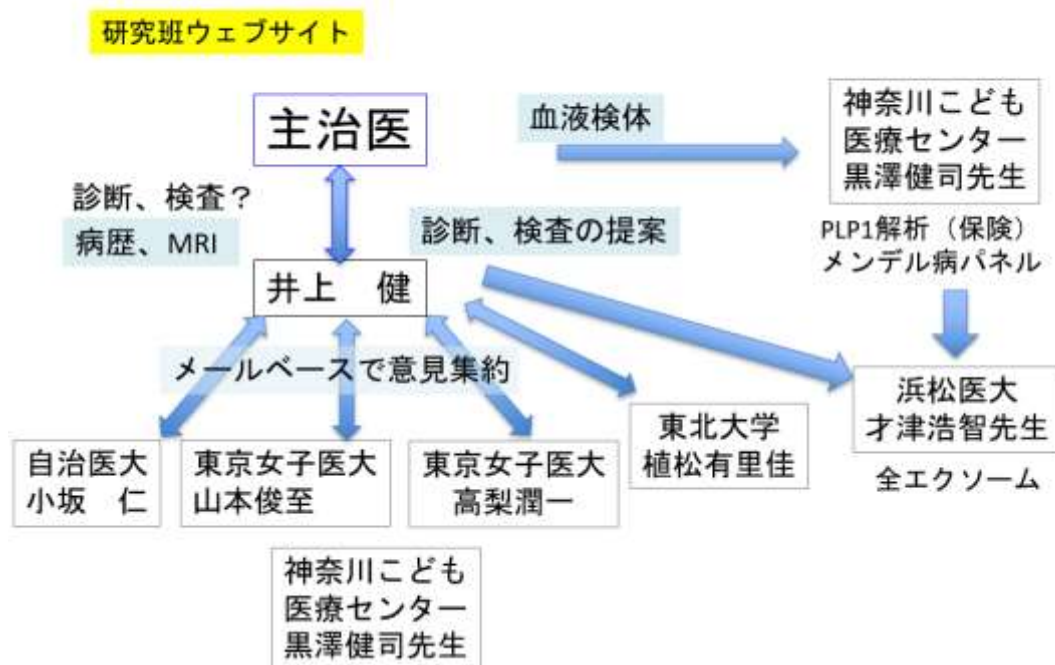
資料2 アンケート調査

第16回先天性大脳白質形成不全症 市民公開セミナー	
(東京開催 2019.7.13)	
アンケート集計結果	
(アンケート回収数：21)	
アンケート項目	回答数
1. セミナー参加の1番の目的はなんですか。	
(1) 根本治療	6
(2) 病気を理解する為	7
(3) 研究の進歩と現状	8
(4) 患者家族との交流	0
(5) その他	0
2. セミナー参加の2番の目的はなんですか。	
(1) 根本治療	0
(2) 病気を理解する為	3
(3) 研究の進歩と現状	11
(4) 患者家族との交流	7
(5) その他	0
3. セミナー参加の3番の目的はなんですか。	
(1) 根本治療	5
(2) 病気を理解する為	4
(3) 研究の進歩と現状	2
(4) 患者家族との交流	9
(5) その他	0
無回答	2
4. セミナーに参加して1番参考になったことはなんですか。	
(1) 研究の進歩と現状	15
(2) 病気の説明	3

	(3) 患者家族との交流	0
	(4) 専門医や研究者との意見交換	1
	無回答	1
<b>5. セミナーに参加して2番目に参考になったことはなんですか。</b>		
	(1) 研究の進歩と現状	4
	(2) 病気の説明	8
	(3) 患者家族との交流	5
	(4) 専門医や研究者との意見交換	3
	無回答	2
<b>6. セミナーに参加して3番目に参考になったことはなんですか。</b>		
	(1) 研究の進歩と現状	0
	(2) 病気の説明	3
	(3) 患者家族との交流	10
	(4) 専門医や研究者との意見交換	2
	無回答	6
<b>7. 1番困っていることはなんですか。</b>		
	(1) 医療ケアに手がかかる	5
	(2) 医療費がかさむ	0
	(3) 遠方の病院に通わざるをえない	0
	(4) 他の兄弟姉妹に時間がさけない	1
	(5) 近所の人や学校・医療関係者の無理解	1
	(6) 家族・親族の無理解	0
	(7) その他	10
	・今のところ特になし	
	・睡眠が整わない	
	・体重が重くなって車椅子等々に乗せるのが大変	
	・患者との時間が取れない（仕事が忙しい）	
	・介助	
	・親の高齢化	

### 資料3 オンラインでの診断コンサルト（中間報告）

## 診断困難症例に対するコンサルテーションの体制



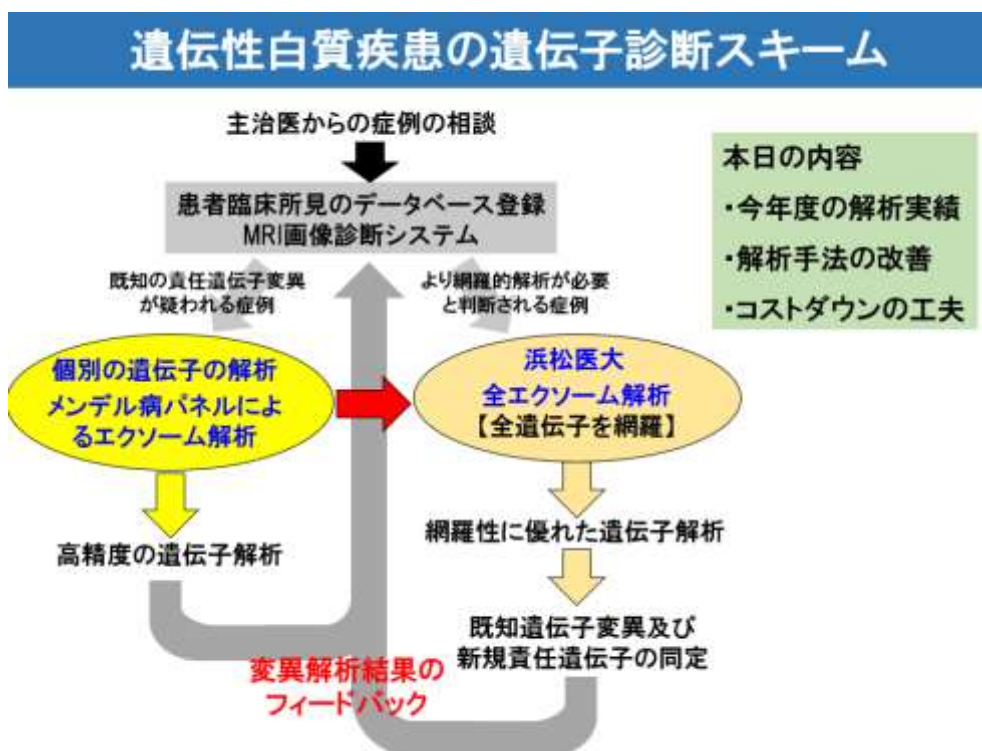
## コンサルテーション

平成26年：8症例	平成29年：25症例
平成27年：7症例	平成30年：19症例
平成28年：7症例	令和1年：27症例

### 近年の特徴

1. 典型的なPMD症例のコンサルテーション及び解析の依頼が減少
2. PMD以外の先天性大脳白質形成不全症でも典型的でない症例のコンサルテーションの増加
3. 既知の11遺伝子以外の新規疾患遺伝子変異が同定される症例の増加

## 資料 4 先天性大脳白質形成不全症の遺伝学的検査まとめ



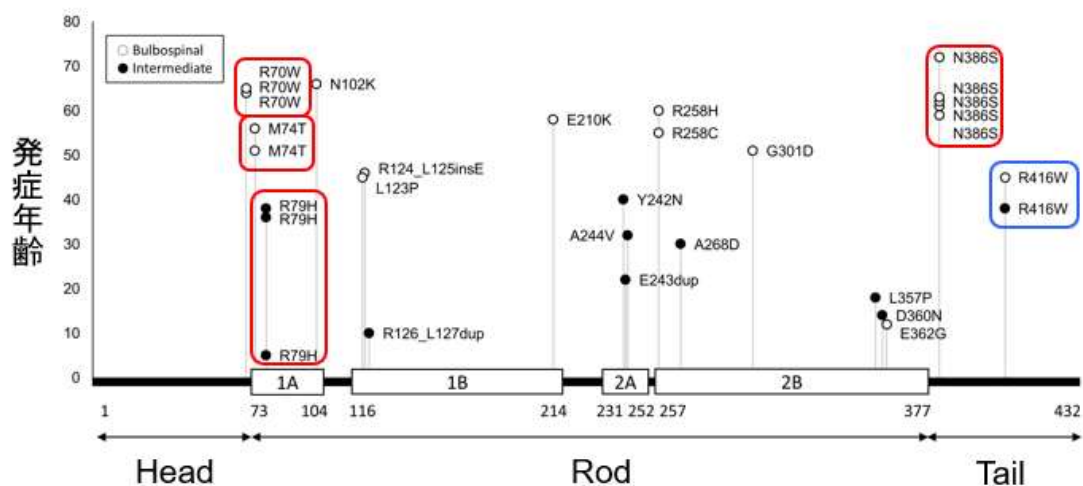
### 研究班症例の全エクソーム解析

PMD132	白質形成不全 +脳幹小脳低形成	Dr.巨田	None
PMD135	白質形成不全	Dr.出口	None
PMD146	PMDL	Dr.植松	None
PMD134	PMD疑い	Dr.池本	<i>TMEM108B</i> NM_018374.4:c.754G>A; p.(Asp252Asn) <i>de novo</i>
PMD147 (SSO1P)	白質変性症	Dr.佐々木	<i>CLCN2</i> NM_004366.6:c.61dupC; p.(Leu21Profs*27) Homo 両親由来
ME305-1	大脳皮質形成不全症	Dr.小坂	<i>POLR3A</i> NM_007055.4:c.1451G>A, p.(Arg484Gln) 片アレルのみ
PMD152	Hypomyelination	Dr.山口	<i>EPRS</i> NM_004446.3:c.3430C>G, p.(Leu1144Val) 父親由来 NM_004446.3:c.1434+2T>C 母親由来
PMD162	hypomyelination+ontine hypoplasia+calcification	Dr.星出	

原因遺伝子変異の同定率  $3/7 = 43\%$

～GFAP変異の蛋白上の位置と発症年齢の関係～

- ・変異はGFAPタンパクドメインの全領域に分布
- ・21種類のGFAP変異:5種類は複数の患者で認められた
- ・各変異に対するgenotype-phenotype関連の解析は困難



結果

～配列保存性に基づいた病原性予測～

- ・予測ツール: PROVEAN



<http://provean.jcvi.org/index.php>

- ・発症年齢  
Neutral (n=9): 58.0 ± 8.8歳  
Deleterious (n=22): 38.9 ± 8.8歳



GFAP変異の病原性予測は発症年齢と有意に関連

