

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業

遺伝性白質疾患の診断・治療・研究システムの構築

平成27年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 小坂 仁

平成28(2016)年 4月

目 次

I . 総括研究報告

遺伝性白質疾患の診断・治療・研究システムの構築

小坂 仁

(資料) 大脳白質形成不全症ほか診断基準、遺伝性白質疾患重症度分類、
第8回市民公開セミナープログラム、第9回市民公開セミナープログラム、
平成27年度合同班会議プログラム

II . 分担研究報告

1 . 海外の先天性大脳白質形成不全症研究者との連携の確立に関する研究

井上 健、出口貴美子(研究協力者)

2 . Canavan病(CD)診断基準について

久保田 雅也、星野英紀(研究協力者)

3 . GeneReviews (2013年改訂版) にみられるPelizaeus-Merabacher病研究の進展

黒澤 健司

(資料) PLP1関連疾患 (PLP1-Related Disorders)

4 . 次世代シーケンスの有用性と遺伝子診断スキーム

才津 浩智

5 . 大脳白質障害の臨床診断について

佐々木 征行

6 . 白質変性症の画像診断に関する研究

高梨 潤一

7 . 後天性白質疾患に関する研究

松井 大

8 . 希少疾患におけるガイドライン作成の方法および患者レジストリの方向性

三重野 牧子

9 . L1ASによる進行性大脳白質障害について

山本 俊至

10 . アレキサンダー病の診断基準改定

吉田 誠克

(資料) アレキサンダー病診断基準

III . 研究成果の刊行に関する一覧表

IV . 研究成果の刊行物・別刷

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）

総括研究報告書

遺伝性白質疾患の診断・治療・研究システムの構築

（H27 - 難治等（難） - 一般 - 020）

研究代表者 小坂 仁 自治医科大学 小児科教授

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作成と、次世代遺伝子診断システムの構築。

和文・英文医療情報を掲載したポータルサイトの構築・運営。

臨床/基礎研究者・患者会・企業連携と診断・治療・相談システムの確立。

以上より、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に寄与した。

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 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 統合医科学研究所 准教授
吉田 誠克	京都府立医科大学大学院 神経内科学 講師

A . 研究目的

目的；中枢神経の大多数を占めるグリア細胞（右図1，中のオリゴデンドロサイト、アストロサイト、ミクログリアに対応）の遺伝性疾患は、大脳や小脳（右図1，上のオリゴデンドロサイト、アストロサイト、ミクログリアに対応）の“白質”が主たる罹患部位であることから遺伝性白質疾患と総称される。その臨床症状と治療には共通点が多く横断的に扱うメリットが大きい。小児から成人までを包括する、13疾患；（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 を扱う横断的な研究を行う。いずれも根本治療法がなく、重症で進行性の経過をたどり、終生医療的介入を要する。また診療経験のある医師が少なく、患者は、情報や診断、治療が得られていない。今年度は下記の課題に取り組んだ。

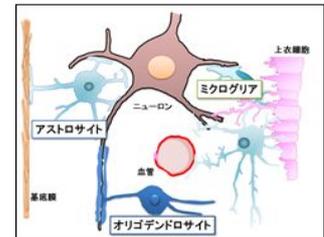


図1、脳の構成細胞とグリア

白質疾患医療支援ネットワークの構築と運営；学会の支援が決定し、関連する政策研究事業、AMED 班との連携のもと主として臨床・画像を中心とした相談窓口を設置し、主治医に対する、相談システムを開始する。

診療ガイドラインの作成；当該班研究の学会支援決定、診断基準、重症度分類の策定・改定を行い、また患者レジストリの方向性について研究を行う。

次世代遺伝子診断システムの構築と運営；班員が個別に行ってきた遺伝子診断を、新しい次世代遺伝子解析システムに移行する。

ポータルサイトの構築と運営（情報を集約化、診断・治療・研究のプラットフォームを作る）

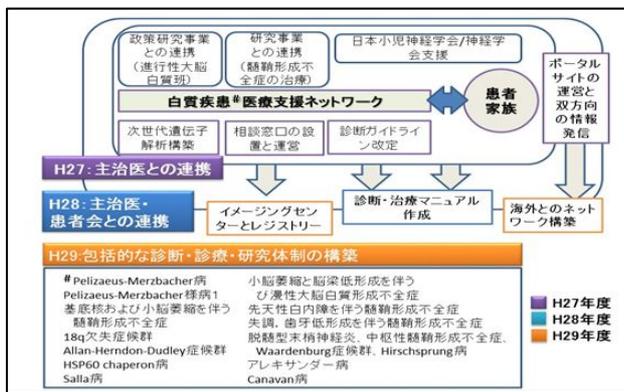


図2. 研究の概要

B. 研究方法

下記のようなメンバー；氏名（所属）主たる担当、で行った。

小坂 仁(自治医科大学小児科学)研究統括、患者データベース作成、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、治療研究、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、診断治療ガイドラインの改定、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、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、才津 浩智(浜松医科大学医化学)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、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、山本 俊至(東京女子医科大学統合医科学研究所)白質疾患医療支援ネットワーク、ガイドライン作成。

主としてメール会議にて討議し、重要な事項は2回の班会議(注)をへて決定した。

(注)平成27年11月12日(京都、関西班)、平成28年2月8日(東京、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業「遺伝性髄鞘形成不全の病態に基づく革新的な治療法の開発のための研究」(井上班)との合同会議)

C. 結果および成果

1. 学会からの共同研究支援
小児神経学会に共同研究支援を要請し、受理された(2015年11月25日)。

2. 診断基準の策定・改訂
班員により診断基準の策定・改定を行った。
資料1; 診断基準

3. 重症度分類の策定・改訂
班員により重症度分類の策定・改定を行った。
資料2; 重症度分類

4. 診療ガイドラインの策定・改訂
本年度は希少疾患における診療ガイドラインのあり方の研究を自治医大情報センター三重野らを中心に行った。

5. 次世代遺伝子診断システムの構築
今年度は次世代シーケンス解析を組み込んだ遺伝性白質疾患の実施体制、運用方法につき才津らを中心に行われ、実際に診断が実施された。

7. 医療支援ネットワークの運営開始
市民公開セミナーを平成27年7月に東京、同年11月に大阪と2回開催した。参加家族数は東京20家族、大阪15家族で、教育・福祉・医療施設から患者の援助者の参加あり。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た。東京では、患者組織の国際動向に関して、国立保健医療科学院の児玉知子氏に講演を依頼し、班員以

外の臨床家・研究者とのネットワークを拡充している。また、今年からの試みとして、当事者として親の会のメンバーによる講演を実施し、公演終了後活発な討論、相談を実施した。永続的なポータルサイトを利用した、医療支援ネットワークの運営に関しては、現在安全性の観点から詳細を班内で検討中である。

資料 3; セミナー開催要項

8. 白質疾患ポータルサイトの構築と運営
umin 内に白質疾患ポータルサイトを立ち上げ、班員により、診断・治療に関する最新の総説を執筆しアップロードした。

http://plaza.umin.ac.jp/~pmd/iden_about.html

遺伝性白質疾患とは

班員紹介 (各班員)

遺伝性白質疾患の臨床診断 (佐々木 征行)

遺伝性白質疾患の画像診断 (高梨 潤一)

後天性白質疾患 (松井 大)

またこれらの英文も作成し、海外への発信が可能な形とした。

9. 国際シンポジウム開催

Pelizaesus-Merzbacher 病 (PMD) 国際シンポジウムを開催。日本における遺伝性白質疾患の取り組み紹介と国際共同研究のため、米国遺伝性白質疾患 (PMD) 創設研究者退任に合わせ、北米遺伝学会に合わせ実施し、欧州、米国、日本の研究者による研究発表と、患者会の国際連携につき討議し、今後の連携を確認した。

10. Gene Review の翻訳

遺伝性疾患のレビュー; Gene Review の日本語訳を完成。ポータルサイトにリンクし、最新かつ最も詳しい情報を掲載した。

Pelizaesus Merzbacher 病 (黒澤健司)

Alexander 病 (吉田誠克)

D. 考察

H27 年度は、白質疾患医療支援ネットワークの構築と運営を目的とし、学会の支援を受け、関連する政策研究事業、AMED 班との連携のもと主として臨床・画像を中心とした相談を開始した。セミナーを大阪と東京で開催した。初めて、企業に参加を呼びかけ、開発担当者の出席を得ており、ネットワークの形成に近づいた。また

診療ガイドラインの作成に関して、当該班研究の学会支援決定、診断基準、重症度分類の策定・改定は終了した。エビデンスの少ない希少疾患における治療を含めた、診療ガイドライン (準ずる診療マニュアル) の内外の動向を調査し、今後の方向性の研究を行ったので、H28 年度に作成する。また患者レジストリの方向性について研究を行い、既存のシステムへの統合をはかる。また次世代遺伝子診断システムの構築と運営について、今後画像診断は、精神・神経センターの IBISS プラットフォームに統合し先進的疾患 MRI 画像データベースとのリンクを確立することが需要である。本年度ポータルサイトに関しては、充実しつつあり、今年度は更に欧州白質変性症協会などと連携して、医療情報 (診断基準、治験情報、専門診療機関、論文紹介、家族会情報、海外情報等) を更に掲載し、順次情報の英文化を行い、海外データベースとリンクさせ、希少難病ホームページのモデルとなることを目指す。

E. 健康危険情報

特になし。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Omata T, Nagai J, Shimbo H, Koizume S, Miyagi Y, Kurosawa K, Yamashita S, Osaka H, Inoue K. A splicing mutation of proteolipid protein 1 in Pelizaesus-Merzbacher disease. *Brain Dev.* 2016;38:581-584.
2. Osaka H, Inoue K. Pathophysiology and emerging therapeutic strategies in Pelizaesus-Merzbacher Disease. *Expert Opinion on Orphan Drugs.* 2015;127:1447-1459.
3. Kodera, H., H. Osaka, M. Iai, N. Aida, A. Yamashita, Y. Tsurusaki, M. Nakashima, N. Miyake, H. Saitsu, N. Matsumoto. "Mutations in the glutaminyl-tRNA synthetase gene cause early-onset epileptic encephalopathy." *J Hum Genet* 2015;60(2): 97-101.
4. Kouga, T., H. Shimbo, M. Iai, S. Yamashita, A. Ishii, Y. Ihara, S. Hirose, K. Yamakawa., H. Osaka. "Effect of CYP2C19 polymorphisms on stiripentol administration in Japanese cases of Dravet syndrome." *Brain Dev* 2015;37(2): 243-249.
5. Miyatake, C., S. Koizumi, H. Narazaki, T. Asano, H. Osaka, K. Kurosawa, J. Takanashi,

- O. Fujino . "Clinical pictures in Pelizaeus-Merzbacher disease: a report of a case." *J Nippon Med Sch* 2015;82(2): 74-75.
6. Nakamura, S., H. Osaka, S. Muramatsu, S. Aoki, E. F. Jimbo, T. Yamagata. "Mutational and functional analysis of Glucose transporter I deficiency syndrome." *Mol Genet Metab* 2015.
 7. Ohba, C., K. Haginoya, H. Osaka, K. Kubota, A. Ishiyama, T. Hiraide, H. Komaki, M. Sasaki, S. Miyatake, M. Nakashima, Y. Tsurusaki, N. Miyake, F. Tanaka, H. Saitsu and N. Matsumoto. "De novo KIF1A mutations cause intellectual deficit, cerebellar atrophy, lower limb spasticity and visual disturbance." *J Hum Genet* 2015.
 8. Ohba, C., M. Kato, N. Takahashi, H. Osaka, T. Shiihara, J. Tohyama, S. Nabatame, J. Azuma, Y. Fujii, M. Hara, R. Tsurusawa, T. Inoue, R. Ogata, Y. Watanabe, N. Togashi, H. Kodera, M. Nakashima, Y. Tsurusaki, N. Miyake, F. Tanaka, H. Saitsu, N. Matsumoto. "De novo KCNT1 mutations in early-onset epileptic encephalopathy." *Epilepsia* 2015;56(9): e121-e128.
 9. Okada, H., G. Hasegawa, M. Tanaka, H. Osaka, Y. Shiotsu, H. Narumiya, M. Inoue, K. Nakano, N. Nakamura, M. Fukui. "Association between Hemoglobin Concentration and the Progression or Development of Albuminuria in Diabetic Kidney Disease." *PLoS One* 2015;10(5): e0129192.
 10. Saitsu, H., R. Fukai, B. Ben-Zeev, Y. Sakai, M. Mimaki, N. Okamoto, Y. Suzuki, Y. Monden, H. Saito, B. Tziperman, M. Torio, S. Akamine, N. Takahashi, H. Osaka, T. Yamagata, K. Nakamura, Y. Tsurusaki, M. Nakashima, N. Miyake, M. Shiina, K. Ogata and N. Matsumoto. "Phenotypic spectrum of GNAO1 variants: epileptic encephalopathy to involuntary movements with severe developmental delay." *Eur J Hum Genet* 2015.
 11. Sasaki, M., C. Ohba, M. Iai, S. Hirabayashi, H. Osaka, T. Hiraide, H. Saitsu, N. Matsumoto. "Sporadic infantile-onset spinocerebellar ataxia caused by missense mutations of the inositol 1,4,5-triphosphate receptor type 1 gene." *J Neurol* 2015;262(5): 1278-1284.
 12. Tada, H., J. I. Takanashi, H. Okuno, M. Kubota, T. Yamagata, G. Kawano, T. Shiihara, S. I. Hamano, S. Hirose, T. Hayashi, H. Osaka, M. Mizuguchi. "Predictive score for early diagnosis of acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion (AESD)." *J Neurol Sci* 2015.
 13. Takano, K., Y. Tsuyusaki, M. Sato, M. Takagi, R. Anzai, M. Okuda, M. Iai, S. Yamashita, T. Okabe, N. Aida, Y. Tsurusaki, H. Saitsu, N. Matsumoto, H. Osaka. "A Japanese girl with an early-infantile onset vanishing white matter disease resembling Cree leukoencephalopathy." *Brain Dev* 2015;37(6): 638-642.
 14. Tamaura, M., H. Shimbo, M. Iai, S. Yamashita, H. Osaka. "Seizure recurrence following pyridoxine withdrawal in a patient with pyridoxine-dependent epilepsy." *Brain Dev* 2015; 37(4): 442-445.
 15. Wada, T., K. Takano, Y. Tsurusaki, N. Miyake, M. Nakashima, H. Saitsu, N. Matsumoto, H. Osaka. "Japanese familial case of myoclonus-dystonia syndrome with a splicing mutation in SGCE." *Pediatr Int* 2015;57(2): 324-326.
 16. Yamamoto, T., J. Takanashi, K. Kurosawa, K. Deguchi, H. Osaka, K. Inoue. "Comment on "Delayed myelination is not a constant feature of Allan-Herndon-Dudley syndrome: Report of a new case and review of the literature" by Azzolini S et al. *Brain & Development* 2014;36:716-720." *Brain Dev* 2015;37(10): 988-989.
2. 学会発表
 1. Gene therapy for a mouse model of glucose transporter-1 deficiency syndrome.
Sachie Nakamura¹, Hitoshi Osaka¹, Shinichi Muramatsu², Naomi Takino, Shiho Aoki¹, Eriko F. Jimbo¹, Kuniko Shimazaki, Tatsushi Onaka, Sumio Ohtsuki, Takanori Yamagata¹
1 Department of Pediatrics, Jichi Medical University, Tochigi, Japan, 2 Division of Neurology, Jichi Medical University, Tochigi, Japan, 3 Department of Neurosurgery, Jichi Medical University, Tochigi, Japan, 4 Division of Brain and Neurophysiology, Jichi Medical University, Tochigi, Japan, 5 Department of Physiology, Jichi Medical University, Tochigi, Japan, 6 Department of Pharmaceutical Microbiology, Faculty of Life Sciences, Kumamoto University, Kumamoto, Japan.
第 21 回日本遺伝子治療学会学術集会 2015.7.24-26. 大阪
 2. Gene therapy for a mouse model of glucose transporter-1 deficiency syndrome.

Sachie Nakamura¹, Hitoshi Osaka¹, Shinichi Muramatsu^{2,f}, Naomi Takino², Shiho Aoki¹, Eriko F. Jimbo¹, Kuniko Shimazaki³, Tatsushi Onaka⁴, Sumio Ohtsuki⁵, Takanori Yamagata¹.

¹ Department of Pediatrics, ² Division of Neurology, ³ Department of Neurosurgery, ⁴ Division of Brain and Neurophysiology, Department of Physiology, Jichi Medical University, Tochigi, Japan; ⁵ Department of Pharmaceutical Microbiology, Faculty of Life Sciences, Kumamoto University, Kumamoto, Japan; ^fCenter for Gene and Cell Therapy, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo, Japan. American Society of Human Genetics Annual Meeting 2016 . 10 . 6 ~ 10 Baltimore, MD

3. 生直後より呼吸障害を認め、気管切開術を要した Pelizaeus-Merzbacher 病 (PMD) の 1 例

植田綾子¹, 小池泰敬¹, 矢田ゆかり¹, 河野由美¹, 新保裕子², 小坂仁¹, 山形崇倫¹
¹ 自治医科大学小児科, ² 神奈川県立こども医療センター第 57 回日本小児神経学会
2015.5.27-30. 大阪

4. 遺伝性神経難病の治療を目指して、教育講演 小坂仁 . 熊本大学拠点形成研究 A 主催 平成 27 年度第 4 回講演会 2015 年 10 月 30 日 (金) 熊本大学医学部

G . 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

資料2； 診断基準；

(1) ペリツェウス・メルツバッハ病の診断基準 (2015年5月作成)

・主要臨床症状

1.痙性四肢麻痺あるいは下肢麻痺	1.あり 2.なし 3.不明
2.眼振	1.あり 2.なし 3.不明
3.精神運動発達遅滞	1.あり 2.なし 3.不明
4.小脳障害：体幹・四肢の失調症状、企図振戦、小児期には測定障害、変換障害、緩弱言語など	1.該当 2.非該当 3.不明
5.基底核障害：固縮、ジストニア	1.該当 2.非該当 3.不明

・重要な検査所見

1.MRI 画像所見：T2 強調画像で、白質にびまん性の高信号領域(脱髄性疾患の所見のあるものは除外する)	1.該当 2.非該当 3.不明
2.遺伝子解析；PLP1 異常	1.該当 2.非該当 3.不明
3.聴性脳幹反応での ないし 波以降の消失	1.該当 2.非該当 3.不明

<診断のカテゴリー> (上記 ~ の項目より、該当すれば項目 にチェックを入れて下さい)

のうち1を含む二つ以上と の1に加え、 の2あるいは の3を満たす男性

(2) ペリツェウス・メルツバッハ様病1の診断基準 (2015年5月作成)

・主要臨床症状

1.痙性四肢麻痺あるいは下肢麻痺	1.あり 2.なし 3.不明
2.眼振	1.あり 2.なし 3.不明
3.精神運動発達遅滞	1.あり 2.なし 3.不明
4.小脳障害：体幹・四肢の失調症状、企図振戦、小児期には測定障害、変換障害、緩弱言語など	1.該当 2.非該当 3.不明
5.基底核障害：固縮、ジストニア	1.該当 2.非該当 3.不明

・重要な検査所見

1.MRI 画像所見：T2 強調画像で、白質にびまん性の高信号領域(脱髄性疾患の所見のあるものは除外する)	1.該当 2.非該当 3.不明
2.遺伝子解析；GJC2 異常	1.該当 2.非該当 3.不明

<診断のカテゴリー> (上記 ~ の項目より、該当すれば項目 にチェックを入れて下さい)

ペリツェウス・メルツバッハ病が除外され、のうち1を含む二つ以上と の1あるいは の2を満たす男性および女性

(3) 基底核および小脳萎縮を伴う髄鞘形成不全症 (2015年5月作成)

・主要臨床症状

1.痙性四肢麻痺あるいは下肢麻痺	1.あり 2.なし 3.不明
2.眼振の頻度は少ない	1.あり 2.なし 3.不明
3.精神運動発達遅滞	1.あり 2.なし 3.不明
4.小脳障害：体幹・四肢の失調症状、企図振戦、小児期には測定障害、変換障害、緩弱言語など	1.該当 2.非該当 3.不明
5.基底核障害：固縮、ジストニア、アテトーゼ	1.該当 2.非該当 3.不明

・重要な検査所見

1.MRI 画像所見：T2強調画像で、白質にびまん性の高信号領域。加えて大脳基底核の進行性萎縮。 (脱髄性疾患の所見のあるものは除外する)	1.該当 2.非該当 3.不明
2.遺伝子解析：TUBB4 異常	1.該当 2.非該当 3.不明

<診断のカテゴリー> (上記 ~ の項目より、該当すれば項目 にチェックを入れて下さい)

のうち1を含む二つ以上と の1あるいは の2を満たす

(4) 18q 欠失症候群の診断基準 (2015年5月作成)

・主要臨床症状(下記の症状のうち、1つでも該当する場合は「該当」を選択。そのうち、該当する項目に☑を入れて下さい)

1.成長障害(特に低身長) 2.発達遅滞 3.筋緊張低下 4.協調運動障害 5.眼振 6.伝音性難聴 7.けいれん 8.小頭症、顔面正中中部低形成、落ちくぼんだ目などからなる特徴的顔貌 9.その他 ()	1.該当 2.非該当 3.不明
--	-----------------

・重要な検査所見

1.MRI 画像所見：T2強調画像で、白質にびまん性の高信号領域 (脱髄性疾患の所見のあるものは除外する)	1.該当 2.非該当 3.不明
2.遺伝子解析；G 分染法染色体検査あるいは FISH 法、マイクロアレイ染色体検査にて MBP 遺伝子を含む 18q23 領域の欠失を認める。	1.該当 2.非該当 3.不明

<診断のカテゴリー> (上記 ~ の項目より、該当すれば項目 にチェックを入れて下さい)

のうち1および2を含む二つ以上と の1に加え、 の2を満たす

(5) アラン・ハーンソン・ダドリー症候群の診断基準 (2015年5月作成)

・主要臨床症状

1.痙性四肢麻痺あるいは下肢麻痺	1.あり 2.なし 3.不明
2.眼振	1.あり 2.なし 3.不明
3.精神運動発達遅滞	1.あり 2.なし 3.不明
4.小脳障害：体幹・四肢の失調症状、企図振戦、小児期には測定障害、変換障害、緩弱言語など	1.該当 2.非該当 3.不明
5.基底核障害：固縮、ジストニア	1.該当 2.非該当 3.不明

・重要な検査所見

1.MRI 画像所見：T2強調画像で、白質にびまん性の高信号領域 (脱髄性疾患の所見のあるものは除外する)	1.該当 2.非該当 3.不明
---	-----------------

のは除外する)	
2. 甲状腺ホルモン検査にて、T4 低値、T3 高値。TSH は正常値上限。	1. 該当 2. 非該当 3. 不明
3. 遺伝子解析；SLC16A2 異常	1. 該当 2. 非該当 3. 不明

<診断のカテゴリー> (上記 ~ の項目より、該当すれば項目 にチェックを入れて下さい)

のうち1を含む二つ以上と の1に加え、 の2あるいは の3を満たす

(6) HSP60 chaperon 病の診断基準 (2015 年5月作成)

・主要臨床症状

1. 痙性四肢麻痺あるいは下肢麻痺	1. あり 2. なし 3. 不明
2. 眼振	1. あり 2. なし 3. 不明
3. 精神運動発達遅滞	1. あり 2. なし 3. 不明
4. 小脳障害：体幹・四肢の失調症状、企図振戦、小児期には測定障害、変換障害、緩弱言語など	1. 該当 2. 非該当 3. 不明
5. 基底核障害：固縮、ジストニア	1. 該当 2. 非該当 3. 不明
6. てんかん、成長障害	1. 該当 2. 非該当 3. 不明

・重要な検査所見

1. MRI 画像所見：T2 強調画像で、白質にびまん性の高信号領域 (脱髄性疾患の所見のあるものは除外する)	1. 該当 2. 非該当 3. 不明
2. 遺伝子解析：HSPD1 異常	1. 該当 2. 非該当 3. 不明

<診断のカテゴリー> (上記 ~ の項目より、該当すれば項目 にチェックを入れて下さい)

のうち1を含む二つ以上と の1あるいは の2を満たす

(7) サラ病の診断基準 (2015 年5月作成)

・主要臨床症状

1. 痙性四肢麻痺あるいは下肢麻痺	1. あり 2. なし 3. 不明
2. 眼振	1. あり 2. なし 3. 不明
3. 精神運動発達遅滞	1. あり 2. なし 3. 不明
4. 小脳障害：体幹・四肢の失調症状、企図振戦、小児期には測定障害、変換障害、緩弱言語など	1. 該当 2. 非該当 3. 不明
5. 基底核障害：固縮、ジストニア	1. 該当 2. 非該当 3. 不明

・重要な検査所見

1. MRI 画像所見：T2 強調画像で、白質にびまん性の高信号領域 (脱髄性疾患の所見のあるものは除外する)	1. 該当 2. 非該当 3. 不明
2. 尿中遊離シアル酸の増加	1. 該当 2. 非該当 3. 不明
3. 遺伝子解析：SLC17A5 異常	1. 該当 2. 非該当 3. 不明

<診断のカテゴリー> (上記 ~ の項目より、該当すれば項目 にチェックを入れて下さい)

のうち1を含む二つ以上と の1に加え、 の2あるいは の3を満たす

(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の診断基準 (2015年5月作成)

・主要臨床症状

1.痙性四肢麻痺あるいは下肢麻痺	1.あり 2.なし 3.不明
2.眼振	1.あり 2.なし 3.不明
3.精神運動発達遅滞	1.あり 2.なし 3.不明
4.小脳障害：体幹・四肢の失調症状、企図振戦、小児期には測定障害、変換障害、緩弱言語など	1.該当 2.非該当 3.不明
5.基底核障害：固縮、ジストニア	1.該当 2.非該当 3.不明

・重要な検査所見

1.MRI 画像所見：T2強調画像で、白質にび慢性的の高信号領域。加えて脳梁低形成と小脳(ことに皮質)萎縮。 (脱髄性疾患の所見のあるものは除外する)	1.該当 2.非該当 3.不明
2.遺伝子解析：POLR3A あるいはPOLR3B 異常	1.該当 2.非該当 3.不明

<診断のカテゴリー> (上記 ~ の項目より、該当すれば項目 にチェックを入れて下さい)

のうち1を含む二つ以上と の1あるいは の2を満たす

(9) 先天性白内障を伴う髄鞘形成不全症の診断基準 (2015年5月作成)

・主要臨床症状

1.痙性四肢麻痺あるいは下肢麻痺	1.あり 2.なし 3.不明
2.白内障	1.あり 2.なし 3.不明
3.精神運動発達遅滞	1.あり 2.なし 3.不明
4.小脳障害：体幹・四肢の失調症状、企図振戦、小児期には測定障害、変換障害、緩弱言語など	1.該当 2.非該当 3.不明
5.末梢神経障害：筋力低下と下肢遠位筋の萎縮	1.該当 2.非該当 3.不明

・重要な検査所見

1.MRI 画像所見：T2強調画像で、白質にび慢性的の高信号領域 (脱髄性疾患の所見のあるものは除外する)	1.該当 2.非該当 3.不明
2.末梢神経伝導速度の低下	1.該当 2.非該当 3.不明
3.遺伝子解析；FAM126A 異常	1.該当 2.非該当 3.不明

<診断のカテゴリー> (上記 ~ の項目より、該当すれば項目 にチェックを入れて下さい)

のうち1および2を含む二つ以上と の1に加え、 の2あるいは の3を満たす

(10) 失調、歯牙低形成を伴う髄鞘形成不全症の診断基準 (2015年5月作成)

・主要臨床症状

1.痙性四肢麻痺あるいは下肢麻痺	1.あり 2.なし 3.不明
2.歯牙低形成	1.あり 2.なし 3.不明
3.精神運動発達遅滞	1.あり 2.なし 3.不明
4.小脳障害：体幹・四肢の失調症状、企図振戦、小児期には測定障害、変換障害、緩弱言語など	1.該当 2.非該当 3.不明
5.下垂体低ゴナドトロピン性性腺機能低下	1.該当 2.非該当 3.不明

・重要な検査所見

1.MRI 画像所見：T2強調画像で、白質にび慢性的の高信号領域。加えて小脳の萎縮。 (脱髄性疾患の所見のあるものは除外する)	1.該当 2.非該当 3.不明
--	-----------------

2.パノラマ撮影で切歯の欠損	1.該当 2.非該当 3.不明
3.遺伝子解析：POLR3A あるいはPOLR3B 異常	1.該当 2.非該当 3.不明

<診断のカテゴリー> (上記 ~ の項目より、該当すれば項目 にチェックを入れて下さい)

のうち1を含む二つ以上と の1に加え、 の2あるいは の3を満たす

(11) 脱髄性末梢神経炎、中枢性脱髄形成不全症、ワーデンバーグ症候群、ヒルシュスプルング病の診断基準 (2015年5月作成)

. 主要臨床症状

1.痙性四肢麻痺あるいは下肢麻痺	1.あり 2.なし 3.不明
2.眼振	1.あり 2.なし 3.不明
3.精神運動発達遅滞	1.あり 2.なし 3.不明
4.小脳障害：体幹・四肢の失調症状、企図振戦、小児期には測定障害、変換障害、緩弱言語など	1.該当 2.非該当 3.不明
5.脱髄性末梢神経障害	1.該当 2.非該当 3.不明
6.ワーデンバーグ症候群；感音性難聴および虹彩、毛髪、皮膚等の低色素性皮膚症状	1.該当 2.非該当 3.不明
7.ヒルシュスプルング病	1.該当 2.非該当 3.不明

. 重要な検査所見

1.MRI 画像所見：T2強調画像で、白質にびまん性の高信号領域（脱髄性疾患の所見のあるものは除外する）	1.該当 2.非該当 3.不明
2.末梢神経伝導速度の低下	1.該当 2.非該当 3.不明
3.遺伝子解析：SOX10 異常	1.該当 2.非該当 3.不明

<診断のカテゴリー> (上記 ~ の項目より、該当すれば項目 にチェックを入れて下さい)

のうち1.5.6.7.の3項目を含む四つ以上と の1に加え、 の2あるいは の3を満たす

(12) Canavan 病 (2015年12月作成)

診断方法	<p>I. 主要臨床症状（多くは乳幼児期に出現）</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 精神運動発達遅滞、退行 2. 筋緊張低下 3. 大頭症、頸定不能 4. 痙性、深部腱反射亢進、病的反射陽性 <p>II. 重要な検査所見</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 尿中の N-acetyl-aspartate (NAA) の著明な上昇（正常上限の 20 倍以上） 2. 皮膚線維芽細胞中の aspartoacylase (ASPA) 活性の低下 3. MRI (T2/FLAIR) で対称性、皮質下優位の白質の高信号、白質優位の萎縮、あるいは ¹H-MRS で NAA ピークの増加と NAA/Cho 比の上昇(正常:1.0-2.4) 4. 遺伝子解析；ASPA 遺伝子異常 <p>. その他の所見</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 追視不良、視神経萎縮 2. 摂食・嚥下障害 3. けいれん 4. 運動失調 5. 常染色体劣性遺伝形式の家族歴 <p>I. 三つ以上と II. 二つ以上を満たす場合、本症と診断する</p>
------	--

	<p>カナバン病病型</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 先天型 生後数週以内に症状が顕在化する。 2. 乳児型 最も多くみられる群で生後6か月頃には低緊張型発達遅滞が明らかになり、大頭症も認められる。 3. 若年型 4-5才までに発症する。
--	--

(13) アレキサンダー病診断基準(案) (2015年12月作成)

I. 各病型の特徴

1. 大脳優位型(1型): 主に乳幼児期発症で、神経学的所見としてけいれん、大頭症、精神運動発達遅滞、頭部MRI所見として前頭部優位の大脳白質病変を認めることを特徴とする。機能予後不良の重症例が多い。新生児期の発症では水頭症や頭蓋内圧亢進症状を認め、乳児期発症と比較してより重篤である。
2. 延髄・脊髄優位型(2型): 学童期から成人期以降の発症で、神経学所見として筋力低下、痙性麻痺、嚥下・構音障害、運動失調、自律神経障害、MRI所見として延髄・上位頸髄の信号異常あるいは萎縮を特徴とする。進行は緩徐であることが多いが、急性増悪を示す症例も存在する。家族内発症が比較的多く認められる。
3. 中間型(3型): 1型および2型の両者の特徴を有する型。発症時期は幼児期から青年期まで幅広い。

II. 診断基準

A. 神経症状

1. けいれん
2. 大頭症
3. 精神運動発達遅滞
4. 筋力低下
5. 腱反射異常
6. バビンスキー徴候陽性
7. 構音障害
8. 嚥下障害
9. 発声障害
10. 口蓋ミオクローヌス
11. 運動失調
12. 自律神経障害: 起立性低血圧、膀胱直腸障害、睡眠時無呼吸
13. 筋強剛
14. 難治性吃逆

B. MRI 所見

1. 前頭部優位の白質信号異常
2. 脳室周囲の縁取り; T2強調画像で低信号、T1強調画像で高信号を示す
3. 基底核と視床の異常; T2強調画像で高信号を伴う腫脹または高・低信号を伴う萎縮
4. 脳幹の異常・萎縮; 延髄あるいは中脳にみられることが多い
5. 造影効果; 脳室周囲、前頭葉白質、視交叉、脳弓、基底核、視床、小脳歯状核、脳幹など
6. 以下のいずれかの像を呈する延髄・上位頸髄の信号異常または萎縮。
 - 1) 橋底部が保たれ、延髄および上位頸髄が萎縮する像(tadpole appearance)
 - 2) T2強調画像において延髄錐体や頸髄の信号異常を伴う像("eye spot" sign)
 - 3) 萎縮を伴わない結節性腫瘤像
7. 小脳歯状核の信号異常

C. 遺伝子検査および病理学的検査

1. 遺伝子検査：GFAP 遺伝子異常
2. 病理学的検査：アストロサイト細胞質内のローゼンタル線維

III. 診断のカテゴリー

確定診断：C.のいずれかを認めた場合

- 1 型：A.の 1~3.の 1 項目以上、および B.の 1~5.のうち 1.を含む 2 つ以上の所見を認める
- 2 型：A.の 4~14.の 1 項目以上、および B.の 6.あるいは 7.の所見を認める
- 3 型：A.の 1~3.の 1 項目以上かつ 4~14.の 1 項目以上、および B.の 1.および 6.の所見を認める

疑い：1~3 型のいずれかの臨床的特徴を有するが、C.のいずれの項目も満たさず、他の疾患が除外できた場合

資料2；重症度分類；

重症度分類に関する事項

Cailloux らの分類（下記の項目のうち、該当する項目に☑を記入すること）

	Form 0 運動発達なし
	Form 1 定額まで獲得（2-4歳の間に）
	Form 2 座位まで獲得（2-5歳の間に）
	Form 3 座位を獲得（1-2歳の間に）後、補助歩行まで可能
	Form 4 自立歩行が可能

modified Rankin Scale (mRS)【該当する番号(0~6)に を囲んでください】

- 0.まったく症候がない 1.症候はあっても明らかな障害はない(日常の勤めや活動は行える)
 2.軽度の障害(発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える)
 3.中等度の障害(何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える) 4.中等度から重度の障害(歩行や身体的要求には介助が必要である)
 5.重度の障害(寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする) 6.死亡

食事・栄養【該当する番号(0~5)に を囲んでください】

- 0.症候なし 1.時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない
 2.食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする 3.食事・栄養摂取に何らかの介助を要する
 4.補助的な非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)を必要とする 5.全面的に非経口的栄養摂取に依存している

呼吸【該当する番号(0~5)に を囲んでください】

- 0.症候なし 1.肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない 2.呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある
 3.呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる
 4.喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要 5.気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要

人工呼吸器に関する事項(使用者のみ詳細記入)

使用の有無	1.あり 2.なし								
開始時期	西暦 年 月				離脱の見込み		1.あり 2.なし		
種類	1.気管切開口を介した人工呼吸器 2.鼻マスク又は顔マスクを介した人工呼吸器								
施行状況	1.間欠的施行 2.夜間に継続的に施行 3.一日中施行 4.現在は未施行								
生活状況	食事	自立	部分介助	全介助	車椅子とベッド間の移動	自立	軽度介助	部分介助	全介助
	整容	自立	部分介助/不可能		トイレ動作	自立	部分介助	全介助	
	入浴	自立	部分介助/不可能		歩行	自立	軽度介助	部分介助	全介助
	階段昇降	自立	部分介助	不能	着替え	自立	部分介助	全介助	
	排便コントロール	自立	部分介助	全介助	排尿コントロール	自立	部分介助	全介助	

先天性大脳白質形成不全症の克服へ向けて

第8回市民公開セミナー テーマ：患児を取り巻く環境

先天性大脳白質形成不全症は、ペリツェウス・メルツバッハー病などの稀ながら重度の障害を伴う小児難治性神経疾患です。8回目のセミナーとなる今回は、難病対策を巡る行政の方向性や親の会のあり方について皆様と考えていきたいと思っております。また、講演後に親の会主催の懇親会を企画しました。是非、ふるってご参加ください。第9回セミナーは11月1日（日）大阪大学病院にて開催の予定です。

日時 平成27年7月19日（日）

受付：12時～ 講演：13時～（託児あり 受付12時半まで）

場所 産業技術総合研究所 臨海副都心センター別館 11階会議室
東京都江東区青海2-4-7 TEL: 03-3599-8001（代表）

【講演】

- 先天性大脳白質形成不全症ってどんな病気？
自治医科大学 小児科 小坂 仁
- 先天性大脳白質形成不全症研究の進展
国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 井上 健
- 希少疾患施策の国際動向～患者組織との関わり～
国立保健医療科学院 国際協力研究部 児玉（川島）知子
- 子どもたちを見守る親の体験から
PMD 親の会メンバー

【親の会 総会・懇親会】

懇親会は17時より開催予定です。お気軽にご参加ください。申し込み、参加費（実費）等についてはセミナーの参加申込者に別途ご連絡。

主催 先天性大脳白質形成不全症リサーチ・ネットワーク
「遺伝性髄鞘形成不全の病態に基づく革新的な治療法の開発のための研究」班
「遺伝性白質疾患の診断・治療・研究システムの構築」班
<http://kcmc.jp/pmd/index.html>

連絡先 国立精神・神経医療研究センター病院 遺伝カウンセリング室
杉本立夏（すぎもと はるか） iden@ncnp.go.jp

参加希望者は上記までメールにて事前登録（締め切り6月30日）をお願いします。情報は上記ウェブサイトへアップいたします。

会場へのアクセスの詳細は産総研ホームページ（臨海副都心センター）をご参照ください。

周辺地図



先天性大脳白質形成不全症の克服へ向けて

第9回市民公開セミナー

テーマ：西日本に広げる輪

先天性大脳白質形成不全症は、ペリツェウス・メルツバッハー病などの稀ながら重度の障害を伴う小児難治性神経疾患です。第9回目のセミナーは、昨年に引き続き2度目の大阪での開催になります。今回は、会場を阪大病院に移しての開催です。

日時 平成27年11月1日(日)

受付：12時～ 講演：13時～

場所 大阪大学医学部附属病院 14階講堂

大阪府吹田市山田丘2番15号 TEL: 06-6879-5111 (代表)

参加費 無料

【講演】

- 先天性大脳白質形成不全症ってどんな病気？

自治医科大学 小児科 小坂 仁

- 先天性大脳白質形成不全症研究の進展

国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 井上 健

- 先天性大脳白質形成不全症の遺伝カウンセリング

神奈川県立こども医療センター 遺伝科 黒澤健司

- 子どもたちを見守る親の体験から

PMD 親の会代表 藤原吉幸

主催 先天性大脳白質形成不全症リサーチ・ネットワーク

「遺伝性髄鞘形成不全の病態に基づく革新的な治療法の開発のための研究」班

「遺伝性白質疾患の診断・治療・研究システムの構築」班

<http://plaza.umin.ac.jp/~pmd/>

連絡先 先天性大脳白質形成不全症親の会

事務局 (pmd-info@m7.gyao.ne.jp)

参加希望者は上記までメールにて事前登録(締め切り10月18日)をお願いします。情報は上記ウェブサイトアップいたします。

会場へのアクセスの詳細は**大阪大学医学部附属病院**ホームページをご参照ください。



国立研究開発法人日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業
「遺伝性髄鞘形成不全の病態に基づく革新的な治療法の開発のための研究」
(課題番号：15ek0109016h0002)
厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
「遺伝性白質疾患の診断・治療・研究システムの構築」
(課題番号：H27 - 難治等(難) - 一般 - 020)

平成27年度 合同班会議

プログラム

日時：平成28年2月14日(日) 10:00 ~
場所：東京女子医科大学病院 総合外来センター 5F 大会議室
(〒162-8666 東京都 新宿区 河田町8-1)

10:00 ~ 10:05 ご挨拶

武村 真治 (国立保健医療科学院 研究事業推進官)

「遺伝性白質疾患の診断・治療・研究システムの構築」班会議

10:05 ~ 10:25 本年度の成果および課題

小坂 仁 (自治医科大学 小児科学)

10:25 ~ 10:35 希少疾患におけるガイドライン作成の方法および
患者レジストリの方向性

三重野 牧子 (自治医科大学 情報センター)

10:35 ~ 10:50 国際PMDカンファレンス

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)

10:50 ~ 11:10 アレキサンダー病の診断基準改定

吉田 誠克 (京都府立医科大学大学院 神経内科)

11:10 ~ 11:25 休憩

11:25 ~ 11:40 カナバン病の診断基準について

星野 英紀 (帝京大学 小児科学)

11:40 ~ 11:55 白質障害の臨床診断

佐々木 征行 (国立精神・神経医療研究センター病院 小児神経診療部)

11:55 ~ 12:10 白質変性症の画像診断

高梨 潤一 (東京女子医科大学 八千代医療センター 小児科)

12:10 ~ 12:25 後天性白質疾患

松井 大 (大津赤十字病院 神経内科)

- 12 : 25 ~ 13 : 00 昼 食
- 13 : 00 ~ 13 : 15 GeneReviews の翻訳・紹介
黒澤 健司 (神奈川県立こども医療センター 遺伝科)
- 13 : 15 ~ 13 : 30 進行性大脳白質障害の疾患概念の確立と鑑別診断法の開発班との
関連と連携
山本 俊至 (東京女子医科大学 統合医科学研究所)
- 13 : 30 ~ 13 : 45 次世代シーケンスの有用性と遺伝子診断スキーム
才津 浩智 (浜松医科大学 医化学講座)
- 13 : 45 ~ 14 : 00 PMD 類似疾患の疾患変異蛋白の性状とモデルマウスの作成への試み
山内 淳司 (国立成育医療研究センター研究所 薬剤治療研究部)
- 14 : 00 ~ 14 : 15 CRISPR/Cas9 による MCT8 異常症の神経障害モデルマウスの作製と
AAV9 を用いた MCT8 異常症の遺伝子治療の開発
岩山 秀之 (愛知医科大学 小児科)
- 14 : 15 ~ 14 : 30 休 憩

「遺伝性髄鞘形成不全の病態に基づく革新的な治療法の開発のための研究」班会議

- 14 : 30 ~ 14 : 50 先天性大脳白質形成不全症の治療法開発にむけた研究戦略
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)
- 14 : 55 ~ 15 : 10 IBISS (Integrative Brain Imaging Support System) にて集積した
Pelizaeus-Merzbacher disease の MRI 解析
高梨 潤一 (東京女子医科大学 八千代医療センター 小児科)

- 15 : 15 ~ 15 : 30 臨床応用にむけた治療評価尺度の作成
小坂 仁 (自治医科大学 小児科学)
- 15 : 35 ~ 15 : 50 遺伝子重複を標的とした AAV による shRNA 遺伝子治療
岡田 尚巳 (日本医科大学 分子遺伝学)
- 15 : 55 ~ 16 : 10 未診断大脳白質障害患者の遺伝子診断と新たな疾患概念の確立
山本 俊至 (東京女子医科大学 統合医科学研究所)
- 16 : 15 ~ 16 : 30 先天性大脳白質形成不全症の遺伝学的診断
黒澤 健司 (神奈川県立こども医療センター 遺伝科)
- 16 : 35 ~ 16 : 50 市民公開セミナー開催と家族会とのネットワーク構築
出口 貴美子 (出口小児科医院 / 慶應義塾大学 解剖学)
- 16 : 55 ~ 17 : 10 ま と め
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)

**厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書**

海外の先天性大脳白質形成不全症研究者との連携の確立に関する研究

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
研究協力者	出口 貴美子	慶応義塾大学 解剖学教室 出口小児科医院

研究要旨

先天性大脳白質形成不全症をはじめとする稀少性難治性疾患においては、その患者数が少ないため、限られた地域内のみでは研究に必要な患者数の確保が難しい。そこで意義のある研究を推進していくためには、国内あるいは国際的な多施設共同研究を実施できる体制を確立することが重要である。国内においては、学会などを介したネットワークを基盤にした研究体制が多く確立されているが、国際的なネットワークの確立は容易ではない。そこで我々は、先天性大脳白質形成不全症の国際的研究基盤を確立することを目的とし、米国で行われる人類遺伝学会に日程を合わせて、先天性大脳白質形成不全症の研究と臨床に関わる研究者による「国際 PMD カンファレンス」を企画開催したので、報告する。

A. 研究目的

先天性大脳白質形成不全症は、遺伝性の中枢神経系髄鞘の形成不全を本態とする重篤かつ稀な神経疾患の一群である。代表的疾患として Pelizaeus-Merzbacher 病(PMD)が知られている。PLP1をはじめ、いくつかの原因遺伝子が同定され、病態が明らかになっているが、患者数は極めて少ない稀少性疾患である。本邦における先天性大脳白質形成不全症の患者数は、我々は実施した全国疫学調査で初めて明らかになったが、全国で200名余りと推定されている。先天性大脳白質形成不全症をはじめとする稀少性難治性疾患においては、その患者数が少ないため、限られた地域内のみ患者を対象としたのでは研究に必要な患者数の確保が難しい。科学的に意義のある研究を推進していくためには、国内あるいは国際的な多施設共同研究を実施できる体制を確立することが重要であることが知られている。しかしながら国際共同研究は、そもそも実際に会って話をするという機会が少なく、その上勝手の違う国の研究者同士で行うため、言葉や慣習など様々な点で困難を

生ずることも多い。従って国際共同研究を実施するための基盤作りとして、実際に顔が見える人間関係を育てることは非常に重要となる。

今回、我々は先天性大脳白質形成不全症に関する国際的な研究者のネットワークを構築することを目的とし、特に多くの研究者が集まる学会に日程を合わせて国際カンファレンスを開催した。この機会により、新たな国際的研究者間ネットワークの確立に寄与することが出来たので、報告をする。

B. 研究方法

「2015PMD conference」と題した国際カンファレンスを平成27年10月9日に、同時期に米国バルチモアで開催されていた米国人類遺伝学会に合わせて開催した。2015年をもって第一線から引退することを決めた米国におけるPMD研究の第一人者であるDuPont Children's HospitalのHobson博士を祝福するための記念カンファレンスとして、我々がカンファレンスの開催を企画した。企画は本研究班とAMED 難治性疾患実用化研究「遺伝性髄鞘

形成不全の病態に基づく革新的な治療法の開発のための研究（研究代表者 井上健）」の共同開催とし、現地米国のPMD基金のサポートを受けた。

会場は米国人類遺伝学会の会場となっているバルチモア国際会議場の近くに立地するホテルを借りた。会議の開催にあたって必要な現地との交渉などに関しては、現地の日本人旅行代理店の方にサポートをして頂くことによって全て日本から行うことが出来た。

C. 研究結果

13名の研究者や関係者が本カンファレンスに参加した。うち日本人は3名、他は米国やカナダからの参加者であった。今回、他のアジア地域や欧州からの参加者はなかったが、開催の周知に際しては、これらの地域の研究者に対してもメールで情報を送付した。残念ながら他の用事などが既に入っているために参加できないという連絡をうけた。

研究発表として、ベイラー医科大学Lupski教授を始め、5名の研究者が、Hobson博士との共同研究に関する話題を含む最新の先天性大脳白質形成不全症研究についての発表を行った。その後、Hobson博士による特別講演として、博士がこれまで取り組んで来た研究に関する総括となる講演を行った。研究発表に関しては、活発な質問などの意見交換が行われた。また、夕刻には参加者による有志の食事会も開催され、個人レベルでの親交を深めることもできた。

D. 考察

国内においては、学会などを介したネットワークを基盤にした研究体制が多く確立されているが、国際的なネットワークの確立は容易ではない。先天性大脳白質形成不全症に関連する研究者は、これまで個人レベルでの交流や共同研究は実施されていたが、国際カンファレンスの開催はほとんど行われてこなかった。今回、小規模ではあるが、この様な形で先天性大脳白質形成不全症に関する国際会

議を開催した意義は大きいと考える。

E. 結論

本研究班とAMED研究班の共同開催により、国際PMDカンファレンスを開催した。今後も同様な機会を設けることにより、より活発な国際共同研究を実施するための基盤となる人間関係の構築を行っていくことが有意義であると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Ito Y, Inoue N, Inoue YU, Nakamura S, Matsuda Y, Inagaki M, Ohkubo T, Asami J, Terakawa YW, Kohsaka S, Goto Y, Akazawa C, Inoue T, Inoue K. Additive dominant effect of a *SOX10* mutation underlies a complex phenotype of PCWH. *Neurobiol Dis.* 2015;80:1-14. doi: 10.1016/j.nbd. 2015.04.013.
2. Sumida K, Inoue K, Takashi J, Sasaki M, Watanabe K, Suzuki M, Kurahashi H, Omata T, Tanaka M, Yokochi K, Iio J, Iyoda K, Kurokawa T, Matsuo M, Sato T, Iwaki A, Osaka H, Kurosawa K, Yamamoto T, Matsumoto N, Maikusa N, Mastuda H, Sato N. The magnetic resonance imaging spectrum of Pelizaeus- Merzbacher disease: A multicenter study of 19 patients. *Brain Dev.* 2016;38(6): 571-80. doi: 10.1016/j.braindev. 2015.12.007
3. Omata T, Nagai J, Shimbo H, Koizume S, Miyagi Y, Kurosawa K, Yamashita S, Osaka H, Inoue K. A splicing mutation of proteolipid protein 1 in Pelizaeus-Merzbacher disease. *Brain Dev.* 2016;38(6): 581-4 doi: 10.1016/j.braindev. 2015.12.002.

2. 学会発表

1. **Inoue K.** GJC2 promoter mutations causing Pelizaeus-Merzbacher-like disease. 2015 PMD Conference. 2015.10.9. Hyatt Regency Baltimore Inner Harbor, Baltimore, USA.

- 2 . K Inoue, P.R. Mangalika, A Nishizawa, H Li, Y Numata, S Nakamura, T Morimura, H Saya, Y Goto. Seeking drugs for Pelizaeus- Merzbacher disease using drug repositioning approach targeting a novel cellular pathology. The 65th American Society of Human Genetics Annual Meeting. 2015.10.6-10. Baltimore Convention Center, Baltimore, USA

7. 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）
分担研究報告書

Canavan 病(CD)診断基準について

研究分担者 久保田 雅也 国立成育医療研究センター神経内科
研究協力者 星野 英紀 帝京大学小児科

研究要旨

カナバン病（CD）は本邦において遺伝子診断された例は1例のみである。まさに稀少難病であるが未診断例もいると考えられ海外文献等を参考に診断基準案を作成した。乳幼児期の低緊張型発達遅滞・退行に加え、大頭などの臨床徴候と画像上の白質変性所見があればまず CD が鑑別の対象に入ってくる。MRS 上の NAA 増加が CD の可能性を示唆し、尿中 NAA の著明な増加は最も診断的価値があると考えられる。

A．研究目的

カナバン病（CD）は1931年にCanavanにより最初に記載されたアスパルトアシラーゼ（aspartoacylase (ASPA)）の欠損により起こる常染色体劣性遺伝の海綿状変性を伴う白質ジストロフィーである。本邦では遺伝子診断された例は1例のみである^{1,2}。まさに稀少難病であるが未診断例もいると考えられ海外文献等を参考に診断基準案を作成した。

B．研究方法

既報告例、本邦の1例を含めて臨床症状、病型、頭部画像所見、尿中 NAA などから診断基準案を作成した。
（倫理面への配慮）

本研究は対象者への研究の意義、個人情報保護、不利益について説明および同意をとった上で行われた。

C．研究結果（診断基準案）

．主要臨床症状

多くは乳幼児期より出現する

1. 精神運動発達遅滞・退行
2. 筋緊張低下
3. 大頭症
4. 痙性

．検査所見

1. 尿中NAAの著明上昇（正常の20倍以上）
2. 皮膚線維芽細胞中のASPA活性の低下
3. 頭部MRI T2強調画像で両側対称性の皮質下白質優位の高信号、白質優位の萎縮、¹H-MRSでNAAピークの増加とNAA/Cho比の上昇
4. 遺伝子解析：ASPA遺伝子異常

．3つ以上と ．2つ以上を満たす場合、本症と診断する。

．その他の所見

1. 視神経萎縮
2. 摂食・嚥下障害
3. けいれん
4. 運動失調
5. 常染色体劣性遺伝形式の家族歴

カナバン病病型

先天型 生後数週以内に症状が顕在化する。

乳児型 最も多くみられる群で生後6か月頃には低緊張型発達遅滞が明らかになり、大頭症が認められる。

若年型 4-5才までに発症する

D．考察

CDは全ての人種にみられるものの稀な疾患でほとんどはアシュケナジ・ユダヤ人であり、日本人では1例が確定診断されたのみである。アシュケナジ・ユダヤ人におけるASPA遺伝子変異は2種類（E285A;854A>C, Y231X;693C>A）の変異が98%を占める。また、非アシュケナジ・ユダヤ人でも多種の変異があるが、そのうちA305E(914C>A)変異が40%程度を占める。多くの変異は遺伝子型と表現型の関連は認めない。

乳幼児期の低緊張型発達遅滞・退行に加え、大頭などの臨床徴候と画像上の白質変性所見があればまずCDが鑑別の対象に入ってくる。MRS上のNAA増加がCDの可能性を示唆し、尿中NAAの著明な増

加が最も診断的価値があると考えられる。遺伝子診断はまだ一般的ではないがエクソム解析を利用すれば既知の遺伝子異常であれば診断のしほり込みには有用である。

E . 結論

CDは稀少難病であるが、未診断例もいると考えられ海外文献等を参考に診断基準案を作成した。

F . 健康危険情報

特になし。

G . 研究発表

1. 論文発表

- 1 Hoshino H, Kubota M. Canavan disease: Clinical features and recent advances in research. *Pediatrics International* 2014;56:477-483.
- 2 久保田 雅也 Canavan病 【神経症候群(第2版)-その他の神経疾患を含めて-】 先天異常/先天奇形 先天形態形成異常 巨頭(脳)症 日本臨床別冊神経症候群IV 2014, pp159-164

2. 学会発表

なし

H . 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

**厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書**

GeneReviews（2013年改訂版）にみられる Pelizaeus-Merabacher 病研究の進展

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

研究要旨

GeneReviews (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>) は、NCBI ホームページ上に開設された各遺伝病を解説する情報リソースで、日本でも高く評価されている。GeneReviews - PLP1 related disorders (2013年版) の邦訳を試みた。2010年版との比較をまとめると、1) ゲノム・遺伝子解析に関する記述がより詳細になった、2) 遺伝学的検査により診断率が向上した、3) 分子病態に関する記述が新しく大きく記載された、4) 治療の可能性も加えられた、の4点に要約できる。分子病態に関する記述が増え、診断から治療の可能性への期待がその記述から推測された。

研究協力者

羽田野ちひろ（神奈川県立こども医療センター遺伝科）

富永牧子（昭和大学横浜市北部病院小児科）

1. 研究目的

GeneReviews

(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>) は、NCBI ホームページ上に開設された各遺伝病を解説する情報リソースで、日本でも高く評価されている。その内容は、簡潔に、実際の医療に有用な情報 (medically actionable information) を中心として、診断・医療管理・遺伝カウンセリングなどを網羅する形でまとめられている。各章は、遺伝医療の専門家によって執筆され、さらに専門家によるしっかりとした査読を経る形となっている。その構成は、要約、臨床像 / 診断・遺伝学的検索、医療

管理 / 遺伝カウンセリング、診断 臨床病型、臨床的検査、遺伝学的検査と検査ごとの陽性検出率、検査の流れ (順序) 保因者診断、臨床像、遺伝子型 - 症状の相関関係、浸透率、発生頻度、鑑別診断、医療管理、遺伝カウンセリング、出生前診断、サポートに関する情報リソース、分子病態、文献 から成り立っている。現在まで 658 章になっている。また、情報の変化に伴い、2 - 4 年ごとに適宜内容も更新されている。こうした GeneReviews の内容の的確さや閲覧者の多いことから、国内では信州大学を中心としてその内容の日本語訳が試みられ、GeneReviews Japan (<http://grj.umin.jp/>) として公開されている (現在の管理運営: 札幌医科大学 遺伝医学 櫻井晃洋教授)。

Pelizaeus-Merzbacher 病も比較的早い時期 (1999 年) から掲載され、これまで改

訂を経ている。現在は、

「Pelizaeus-Merzbacher 病」という名称ではなく、PLP1-related disorders としてまとめられて、現在のウェブ上記載は 2013 年になっている。

これまで、我々は平成 22 年難治性疾患克服研究事業「先天性大脳白質形成不全症の診断と治療に向けた研究」班（研究代表者井上健）で 2010 年版の翻訳、特に遺伝カウンセリングの項について翻訳を行い、臨床に有用な情報として報告書等で公開を行ってきた。今回 2013 年版以降の翻訳がなく、情報の刷新も必要なことから、新たに 2013 年版の翻訳を行った。

2. 研究方法

翻訳対象は GeneReviews にアップされている PLP1-related disorders (Hobson GMH & Kamhitz J) で、2013 年 2 月 28 日改訂版を基とした。既に前版 2010 年の版は GeneReviews Japan に翻訳掲載されているので、その 2010 年の翻訳版に加筆修正する形で 2013 年版の翻訳を進めた。翻訳に際して、前回 2010 年版との異同を明らかにした。翻訳にあたっては、前版翻訳を担当した札幌医大遺伝学桜井晃洋教授に確認をとり進めた。

3. 研究結果

翻訳全体を資料として添付した。

4. 考察

2010 年との比較をまとめると、1) ゲノム・遺伝子解析に関する記述がより詳細になった、2) 遺伝学的検査により診断率が向上した、3) 分子病態に関する

記述が新しく大きく記載された、4) 治療の可能性も加えられた、の 4 点に要約できる。具体的には、2010 年版での遺伝学的検査での検出率について、FISH や欠失・重複解析での男性離患者検出率は 50 - 60%、シーケンス法 15 - 25% と記述されていたが、2013 年版は明確に前者は 50%、後者は 30% と記述された。解析結果解釈の点でも、「臨床所見が PLP1-関連疾患と合致する男性患者の約 20% は、PLP1 遺伝子での同定可能な変異を持っていない。このことは、かならずしも常に解析されない領域で変異が起きていることを示唆している（たとえば、もっと上流もしくは下流の領域やイントロン領域など）。もしくは、PLP1 関連疾患と臨床症状のよく似た異なる疾患である可能性がある。」などの記述が加筆されていた。また、「神経画像によって同定される白質の遺伝性疾患をもつ児に対する最近の調査では、7.4% が PMD に罹患しており、2 番目に多い白質ジストロフィーであった [Bronkowsky et al 2010]。このことは、PMD が比較的良好にみられる疾患であることを示唆している。」といった記述が新たに見られた。さらに、研究中の治療法では、「米国食品医薬品局が認可した第 1 相試験において、中枢神経組織の幹細胞が近年 PMD 患者の脳に移植された [Gupta et al 2012]。その手順は許容されるものであり、髄鞘化が移植領域で確認されている。」という踏み込んだ記述も見られた。

5. 結論

GeneReviews - PLP1 related disorders (2013 年版) の邦訳を試みた。2010 年版

と比較し、ゲノム・遺伝子解析に関する記述がより詳細になり、遺伝学的検査による診断確定率の向上を認めた。分子病態に関する記述が増え、診断から治療の可能性への期待がその記述から推測された。こうした情報リソースは医療従事者のみならず患者家族にとっても有用な情報となると考えられた。

6. 研究発表

1) 国内

口頭発表

羽田野ちひろ、横井貴之、渡邊肇子、露崎悠、新保裕子、榎本友美、成戸卓也、大橋育子、黒田友紀子、後藤知英、黒澤健司 遺伝性小児神経領域疾患診断への臨床エクソームの導入 . 第 57 回日本小児神経学会 2015.5.28-30

横井貴之、大橋育子、黒田友紀子、羽田野ちひろ、榎本友美、成戸卓也、升野光雄、黒澤健司 次世代シーケンサーを用いた遺伝性疾患におけるコピー数異常の検出 . 日本遺伝カウンセリング学会 2015.6.26-28. 千葉

原著論文

Sumida K, Inoue K, Takanashi JI, Sasaki M, Watanabe K, Suzuki M, Kurahashi H, Omata T, Tanaka M, Yokochi K, Iio J, Iyoda K, Kurokawa T, Matsuo M, Sato T, Iwaki A, Osaka H, Kurosawa K, Yamamoto T, Matsumoto N, Maikusa N, Mastuda H, Sato N. The magnetic resonance imaging spectrum of Pelizaeus-Merzbacher disease: A multicenter study of 19 patients. Brain Dev. 2016 Jan 13. [Epub ahead of print]

Miyatake C, Koizumi S, Narazaki H, Asano T, Osaka H, Kurosawa K, Takanashi J, Fujino O. Clinical pictures in pelizaeus-merzbacher disease: a report of a case. J Nippon Med Sch. 2015;82(2):74-5.

その他の発表

2) 海外

Shimbo H, Osaka H, Tachikawa M, Otsuki S, Ito S, Goto T, Tsuyusaki Y, Aida N, Kurosawa K, Kurosawa T, Kato Y, Takano K, Wada T. Molecular genetic study and urine analysis of Japanese patients with cerebral creatine deficiency syndromes. 米国人類遺伝学会 2015 2015.10.6-9. Baltimore.

7. 知的所有権の出願・取得状況

なし。

PLP1 関連疾患

(PLP1-Related Disorders)

[Pelizaeus-Merzbacher Disease, Spastic Paraplegia 2]

Gene Review 著者: James Y Garbern, MD, PhD, Grace M Hobson, PhD

日本語訳者: 窪田美穂 (ボランティア翻訳者)、櫻井晃洋 (信州大学医学部附属病院遺伝子診療部)

Gene Review 最終更新日: 2010.3.16 日本語訳最終更新日: 2012.11.23

原文 [PLP1-Related Disorders](#)

要約

疾患の特徴

PLP1 関連中枢神経系ミエリン形成障害の表現型は、ペリツェウス・メルツバッハー病 (PMD) から痙性対麻痺 2 型 (SPG) まで多岐にわたる。PMD の典型症例は、乳児期、もしくは小児期早期に、眼振、筋緊張低下、および認知障害を伴って発症する。こうした症状は進行して重度の痙縮と運動失調を呈する。寿命は短縮する。SPG2 の症状は痙性不全対麻痺であるが、中枢神経症状を伴う場合もあれば伴わない場合もあり、通常、寿命は短縮しない。表現型は家系内でもばらつきがあるが、通常、同一家系内の徴候にはかなりの一貫性がみられる。女性保因者が軽度から中等度の疾患徴候を示すことがある。

診断・検査

PLP1 関連疾患の臨床診断は、典型的な神経学的所見や X 連鎖性の遺伝形式に基づいて行われる。また、広汎なミエリン異常を呈する MRI 所見に基づいて診断されることも多い。PLP1 遺伝子の分子遺伝学的検査は臨床的に行われている。

臨床的マネジメント

症状の治療：神経内科，内科，整形外科，呼吸器科，胃腸科の専門家からなるチーム医療を行うべきである。治療としては，重度の嚥下障害を呈する患者には胃瘻を造設する。発作には抗てんかん薬を投与する。痙縮には，理学療法，運動，薬物療法（バクロフェン，ジアゼパム，チザニジン，ボツリヌス毒素），装具などによる定期的な管理を行う。また，関節拘縮には手術を行う。脊柱側弯症を有する患者には，車椅子の座席を患者にあったものにしたたり，理学療法を行ったりすることも有効である。重症例では手術が必要となることがある。一般には，特別な教育や評価が必要であり，コミュニケーション支援機器が有益である。

続発的合併症の予防：脊柱側弯症の予防には，車椅子の座席を患者にあったものとしたり，理学療法を行ったりするとよい。

経過観察：小児期には半年から1年に1回，神経内科的評価と理学的評価を行い，発達速度や，痙縮，整形外科的合併症への経過観察を行う。

遺伝カウンセリング

PLP1 関連疾患の遺伝形式は X 連鎖性である。新生突然変異が報告されている。PMD の表現型を有する男性は妊孕力がない。SPG2 の表現型を有する男性には妊孕力を認めることがある。男性発端者の娘は全員が保因者となるが，息子は変異を受け継がない。女性保因者の息子は 50% の確率で変異を受け継ぎ発症する。女性保因者の娘は 50% の確率で保因者となる。リスクのある血縁者の保因者診断と，リスクの高い妊娠に対する出生前診断は，家系内の PML1 遺伝子の病原性遺伝子変異が同定されていれば可能である。

診断

臨床診断

PLP1 関連疾患は，ペリツェウス・メルツバッハー病（PMD）から痙性不全対麻痺 2 型（SPG）までを含み，幅の広い神経内科学的所見を呈する。表現型は家系内でもばらつきがあるが，通常，同一家系内の徴候にはかなりの一貫性がみられる。

Boulloche & Aicardi [1986]，Hodes et al [1993]，および Cailloux et al [2000]は，各自が実施した調査における PMD 患者の臨床徴候をまとめている。この疾患に含まれる表現型を明確な症候群にわけて厳密に分類することは不可能であるが，医学論文で多く用いられている病名を用いてまとめられている（表 1）。

表 1 . PLP1 関連疾患の範囲

表現型	発症年齢	神経学的所見	歩行	会話	死亡年齢
重度「先天性」PMD	新生児期	出生時の眼振・咽頭筋力低下・喘鳴・筋緊張低下・重度痙縮±発作・認知障害	歩行不能	なし．しかし，非言語的コミュニケーションや会話への理解は可能である．	乳児期から 20 歳代まで．
古典的 PMD	生後 5 年間	生後 2 カ月間の眼振・初発症状としての筋緊張低下・痙性四肢不全麻痺・運動失調性のよるめき±ジストニー ,アテトーゼ・認知障害	歩行可能となる場合でも介助が必要．小児期／青年期に歩行不能となる．	通常会話可能	20 歳代から 60 歳代
機能喪失型の PLP1 null 症候群	生後 5 年間	眼振なし・軽度の痙性四肢不全麻痺・運動失調・末梢性ニューロパチー・軽度から中等度の認知障害	歩行可能	会話可能であるが，通常，青年期以降に悪化	40 歳代から 60 歳代
複合型痙性不全対麻痺 (SPG2)	生後 5 年間	眼振・運動失調・自律神経失調症 1・痙性歩行・認知障害はわずか，もしくはなし．	歩行可能	会話可能	30 歳代から 60 歳代
純粋型痙性不全対麻痺 (SPG2)	通常生後 5 年間．20 歳代から 30 歳代の場合もある．	自律神経失調症 ¹ ・痙性歩行・認知障害なし	歩行可能	会話可能	正常

1. 神経因性膀胱

画像検査

磁気共鳴画像 (MRI) . 中枢神経症状を有する患者の診断には，磁気共鳴画像 (MRI) が最も有益である [Nezu et al 1998]

- PMD . PMD の表現型を有するほぼすべての患児はびまん性白質脳症を発症する．この白質脳症は，T2 強調画像もしくは流体減衰反転回復 (フレア) 画像で最も明瞭に描出される．このような画像では，左右の大脳半球，小脳，脳幹の中枢神経系白質で広汎な高信号領域を認める．大多数の小児では白質容量が減少しており，脳梁の菲薄化や髄鞘形成の全般的な減少という形で容易に

観察できる[Plecko et al 2003] .

髄鞘形成の大半は生後 2 年までにおこるため、子どもが少なくとも 1, 2 歳になるまでは、MRI の T2 強調画像に確定的な異常を認めることができない。しかし、正常な場合、新生期に橋部や小脳において髄鞘形成に関連した T1 信号や T2 信号の変化が現れ、3 月齢では内包後脚、脳梁膨大部、視放線において髄鞘形成を示す所見を認める[Barkovich 2005]。初期にこのような変化がみられない場合は、PMD、もしくはその他の脱髄病変を考慮すべきである。

- SPG2 型 .SPG2 型患者では MRI 画像の異常はそれほど重度でなく、T2 強調画像で斑状病変や、より広汎な白質脳症が示されることがある[Hodes et al 1999] .

磁気共鳴検査 (MRS) .磁気共鳴検査 (MRS) では、とりわけ機能喪失型の PLP1 null 症候群患者において、白質内の N-アセチルアスパラギン酸 (NAA) 値の減少を認めることがある[Bonavita et al 2001, Garbern & Hobson 2002, Plecko et al 2003] . 対照的に、PLP1 遺伝子重複型では白質内の NAA 値が増加することがあり、カナパン病と誤診されることがある[Takanashi et al 2002] . PLP1 遺伝子重複型では、代謝産物異常が NAA だけでなくグルタミン、イノシトール、クレアチンの値の上昇で現れることが特徴的であり、この特徴は PMD をその他の白質ジストロフィーや脱髄疾患と鑑別する際に有益なことがある [Hanefeld et al 2005] .

検査

細胞遺伝学的検査 .通常、細胞遺伝学的検査では、PMD の臨床徴候を呈する患者の 1%未満に X 染色体の腕内重複、もしくはより複雑な再構成を認める[Hodes et al 2000] .

分子遺伝学的検査

GeneReviews は、分子遺伝学的検査について、その検査が米国 CLIA の承認を受けた研究機関もしくは米国以外の臨床研究機関によって [GeneTests Laboratory Directory](#) に掲載されている場合に限り、臨床的に実施可能であるとする。GeneTests は研究機関から提出された情報を検証しないし、研究機関の承認状態もしくは実施結果を保証しない。情報を検証するためには、医師は直接それぞれの研究機関と連絡をとらなければならない。編集者注。

遺伝子

PLP1 関連疾患は、PLP1 遺伝子の変異によってもたらされる。

臨床検査

注：PLP1 遺伝子は約 20 kbp ほどの長さであるが、FISH 法で用いられるプローブは通常、極めて長く（40 kbp）、PLP1 遺伝子以外の配列も含まれているため、FISH 検査で PLP1 遺伝子の重複だと考えられたものが、実際は PLP1 遺伝子自身は含まれない隣接領域での重複である可能性もある[Lee et al 2006]。このため、典型的な PLP1 関連疾患の臨床症状が現れている場合には、（PLP1 遺伝子の隣接領域に対する発現量測定ではなく）、PLP1 遺伝子そのものに対する発現量測定を行うべきである。

PLP1 遺伝子発現量の変化はアレイ CGH 法により検出できるが、PCR 検査を用いた場合と同様、アレイ CGH 法では重複した PLP1 遺伝子の転座や隣接領域以外で生じた挿入は同定できない。長い DNA プローブ(BAC アレイなど)を用いたアレイ CGH 法では、FISH 法と同様、偽陽性や偽陰性が出ることもあるが、これらの方法と比べるとオリゴヌクレオチド・アレイを用いたアレイ CGH 法は、感度と特異度が高いことが多い。しかし、アレイ CGH 法で陽性結果が出た場合の確証には PCR 法を用いた解析を用いるべきである。

- **重複** . 遺伝子の量的変化の多くは、典型的には PLP1 遺伝子全体を含む Xq22 におけるタンDEM 重複である。まれに X 染色体 q22 から離れた部位に重複領域が挿入されることがある。このような挿入として、X 染色体 p22、X 染色体 q28[Woodward et al 1998a, Hodes et al 2000]、19 番染色体長腕テロメア[Inoue et al 2002a]、および Y 染色体[Woodward et al 2005]の 4 つが報告されている。
- **欠失** . PLP1 遺伝子全体の欠失は PMD の表現型を有する患者の 2%未満で生じている[Raskind et al 1991; Boespflug-Tanguy et al 1994; Inoue et al 2002a; Shaffer, 未発表の観察所見]。Inoue et al [2002a]は、これまで PLP1 遺伝子欠失を有するといわれた患者において、PLP1 遺伝子の欠失だけでなく、欠失の連結部により遠位の X 染色体の一部が逆位挿入された複雑な再構成を持つ患者を報告した。また、この患者には PLP1 遺伝子の 3'領域の重複もみられた[Hobson et al 2002b, Lee et al 2007]。部分的な PLP1 遺伝子の欠失例も報告されている。
- **位置効果による再構成** . PMD と SPG2 のごく一部は、位置効果による再構成（遺伝子を異種調節要素の制御下におく染色体再構成）から説明できるように思われる。
 - 従来の染色体解析を用いて PLP1 遺伝子近傍であるが PLP1 遺伝子自体を含まない X 染色体の切断部付近で逆位（70 kbp）が同定された小児における PMD 様症候群の解釈として、位置効果によって PLP1 遺伝子の発現調節に異常が生じ可能性が指摘されている[Muncke et al 2004]。

- FISH 解析で同定された，PLP1 遺伝子を含まない隣接領域の重複の位置効果により，瘓性対麻痺を有する 1 人の男性に神経症状が生じたと考えられた[Lee et al 2006]．

表 2．PLP1 関連疾患に対する分子遺伝学的検査

遺伝子 ¹	検査方法	検出変異 ²	検査方法ごとの変異検出率 ³		検査の利用
			罹患者男性	保因者女性	
PLP1	FISH 法や欠失 / 重複解析 ^{4,5}	欠失 / 重複	50 ⁶ %	50～75%	臨床
	シーケンス解析 ⁷	配列変異体	30% ⁸	脚注 9 を参照	Testing

1. Table A. 参照。
2. 遺伝子座変異の分子遺伝学的情報を参照。
3. 検査方法の変異検出力とは，当該遺伝子に対する検出力である．PLP1 関連疾患に一致する臨床所見を有する男性の約 20% では PLP1 遺伝子内に変異が同定されないことから，解析される遺伝子領域ではないはるか上流，もしくは下流にある領域や，イントロンで変異が生じていることがうかがえる。
4. ゲノム DNA に対するシーケンス解析での解析が容易でない欠失 / 重複を検出する検査．定量 PCR，リアルタイム PCR，MLPA（多重連鎖反応依存性プローブ増幅）法，アレイ CGH 法などのさまざまな方法を用いることができる．
5. 報告されている方法には，Gao et al [2005]，Regis et al [2005]，Wolf et al [2005]，Combes et al [2006]，Warshawsky et al [2006]がある。
6. 様々なサイズでの遺伝子発現量の変化が少なくとも 50% の PLP1 関連疾患の男性患者で見られる [Sistermans et al 1998，Inoue et al 1999]。
7. シーケンス解析で検出される変異は，遺伝子内の欠失や挿入，ミスセンス変異，ナンセンス変異，スプライス部位の変異などである．典型的には，エクソンもしくは全遺伝子欠失 / 重複は検出されない。シーケンス解析の結果を解釈する際にはここをクリック。
8. ほとんどの点変異ではミスセンス変異もしくはフレームシフト変異がおきることとなるが，それぞれのエクソン全体よりも小さい欠失や挿入と同様に，スプライス変異もまたおこりうる [Sistermans et al 1998，Hobson et al 2000，Hobson et al 2002a，Hubner et al 2005，Hobson et al 2006，Wang et al 2006]。シーケンス解析は一般的に，PLP1 遺伝子重複が検出されなかったときに行われる。しかし，シーケンス解析に先立って PCR 増幅をおこなうことで，罹患男性におけるエクソン領域もしくは全遺伝子の欠失を推定することができる。
9. ゲノム DNA のシーケンス解析では，保因者女性での(複数の)エクソンもしくは全遺伝子欠失を検出することはできない。

検査結果の解釈

臨床所見が PLP1-関連疾患と合致する男性患者の約 20%は、PLP1 遺伝子での同定可能な変異を持っていない。このことは、かならずしも常には解析されない領域で変異が起きていることを示唆している（たとえば、もっと上流もしくは下流の領域やイントロン領域など）。もしくは、PLP1 関連疾患と臨床症状のよく似た異なる疾患である可能性がある。

検査手順

発端者の診断目的

1.

PLP1 遺伝子の欠失/重複を検査する。マイクロアレイ染色体検査や他の定量的な分子学的検査では、コピー数変異を検出する感度や特異度が高い。2.もし欠失/重複解析の際に

a.臨床的に高い確率で罹患者と思われる患者にコピー数変化を検出した時には、直接の重複なのか挿入によるものか確かめるために、間期核 FISH を行う。間期核 FISH では、時折みられる、重複が異なる遺伝子座に挿入されている場合を同定することができる。また、重複の体細胞モザイクについても同定することができる。

Note:FISH プローブは通常かなりサイズが大きく(>40kbp)約 20kbp の PLP1 遺伝子の領域外の配列を含むので、FISH 検査で PLP1 重複の可能性は示すことができるが、実際には PLP1 遺伝子自体を含まない PLP1 遺伝子隣接領域の重複を検出することになる[Lee et al 2006]。そのため、もし臨床的に典型的な PLP1 関連疾患と考えられるなら、隣接配列ではなく PLP1 遺伝子の遺伝子発現量を調べる検査を行うべきである。

b.重複や欠失が同定できなければ、PLP1 配列解析を行う。

保因者女性の確定.

保因者女性を確定する場合には、家系内で病因となっている遺伝子変異が予め同定されていて、その家系特異的変異を検出する必要がある。

もし罹患者男性への検査ができなければ

1. 欠失/重複を検出する方法を用いて解析を行う。

2.

欠失もしくは重複が同定されない場合、シーケンス解析を行う。

出生前診断と着床前診断 (PGD) . リスクのある妊娠に対する出生前診断と着床前診断 (PGD) に際しては、家系内で病因となっている遺伝子変異が予め同定されていなければならない。

注 : GeneTests Laboratory Directory に掲載されている検査機関で検査が臨床的に検査が行われている場合に関し、臨床的に実施されているとするのが GeneReviews の方針である . こうした掲載には著者、編集者、査読者の意向は必ずしも反映されていない .

遺伝的に関連のある疾患

PLP1 遺伝子変異に関連する表現型は、本疾患以外に存在しない。

臨床像

自然経過

ペリツェウス・メルツバッハー病 (PMD) と X 連鎖性痙性対麻痺 2 型 (SPG2) は、PLP1 遺伝子の変異から生じる臨床像の両極に位置している。PLP1 遺伝子変異により中枢神経系の髄鞘形成に異常が生じる。同一家系内に PMD に罹患した男性と SPG2 に罹患した男性が観察されている [Hodes et al 1993, Sistermans et al 1998] .

重度、もしくは「先天型」の PMD . 重度、もしくは「先天型」の PMD の発症は出生時、もしくは生後数週間以内である。このような症例では振り様眼振、筋緊張低下、咽頭脱力、および喘鳴を認める。罹患した乳児には痙攣が生じることがあり、運動障害は重度である。

その後、重度 PMD の患児は低身長となり、体重はあまり増えない。筋緊張低下は後に四肢の痙性四肢麻痺に進展するが、極めて重度となる場合が多い。患児は歩行不能であり、上肢をうまく使えないままである。言語表現は極めて限られているが、理解力が優れていることもある。嚥下困難のため経管栄養が必要となることがある。

乳児期，もしくは小児期に死亡することもあるが，多くの場合，誤嚥によるものである．注意深いケアを行えば，20歳代以降まで生存することもある．

古典型 PMD．古典型 PMD は，Pelizaeus [1885]と Merzbacher [1910]によって初めて報告された．古典型 PMD の罹患者男性には眼振が生じることが多いが，生後数カ月まで認識されないこともある．眼振が生じない場合もまれにある．患児には筋緊張低下を認め，4歳までにふらつき（頭頸部の振戦），運動失調，痙性四肢不全麻痺が生じる．何らかの目的を持った両腕の随意運動がみられることが多い．後天性の場合，歩行には通常，杖や歩行器などの支援機器が必要となるが，小児後期や青年期に痙性が悪化すると，一般に歩行不能となる．

認知障害もみられるが，重症度の高い患児ほどには悪化せず，言語能力と会話能力の発達がみられることが多い．ジストニア姿勢やアテトーゼのような錐体外路障害が生じることがある．

50歳代や60歳代までの生存が報告されている．

移行型．発症時は中等度であるが，先天性 PMD や古典型 PMD の重症度となる移行型もみられる．

機能喪失型の PLP1 null 症候群．眼振を認めず，主に両下肢を侵す比較的軽度の痙性四肢不全麻痺と，運動失調と，軽度の多発性脱髄性末梢性ニューロパチーを伴う場合，機能喪失型の PLP1 null 症候群とされる．PLP1 null 症候群の患者では，一般に古典型 PMD 患者と比較して歩行機能は良好であるが，磁気共鳴分光法から推定される軸索変性のため，進行が速くなる．軸索変性は白質内 N-アセチルアスパラギン酸（NAA）の減少によって示される [Garbern et al 2002] ．

複合型痙性不全対麻痺（SPG2）．複合型痙性不全対麻痺（SPG2）では，自律神経失調症（神経因性膀胱など），運動失調，眼振がみられることが多い．複合型痙性対麻痺と比較的軽度の PMD（PLP1 null 症候群など）を客観的基準で明確に区別することはできない．

純粹型痙性不全対麻痺（SPG2）．定義上，このほかの顕著な CNS 徴候を認めない痙性不全対麻痺（SPG2）を純粹型とするが，神経因性膀胱などの自律神経失調症が生じることもある．寿命は正常である．

SPG2 の男性患者には妊孕能があるが，PMD の男性患者にはない．

神経生理学的検査

視覚，聴覚，体性感覚による誘発電位検査では，それぞれの感覚モダリティの潜時は末梢側で正常～正常付近であるが，中枢側では重度の延長，もしくは消失する．

PLP1 遺伝子の機能喪失型アレルや、PMP1 特異的領域に影響を及ぼす変異や、幾つかのスプライス部位変異を有する家系を除き [Shy et al 2003, Vaurs-Barrie`re et al 2003] , 末梢神経伝導速度は正常である。末梢性ニューロパチーを認める場合には中枢神経系障害と比較して軽度であり、伝導速度が軽度に遅延する。伝導速度は手首や肘など、肢の圧迫されやすい部位で顕著に遅延することがある。

ヘテロ接合体 . PLP1 変異を有する女性では、症状が現れる場合と現れない場合がある。重度の罹患男性のいる家系ではヘテロ接合体の女性に PLP1 関連疾患の臨床症状が生じにくいのに比べて、軽度の罹患男性のいる家系ではヘテロ接合体の女性に症状が生じやすいことが幾つかの治験で観察された [Sivakumar et al 1999, Hurst et al 2006] . このため、男性での症状の重症度と、ヘテロ接合体の女性での神経症状の生じやすさには逆相関が存在する。

ヘテロ接合体の女性が神経学的徴候を発症するリスクは、家系内の罹患男性が PLP1 null 症候群である場合が最も高く、その次に罹患男性が SPG2 症候群である場合となっている [Hurst et al 2006] . 神経学的徴候の発症リスクが最も低いのは、PLP1 重複のヘテロ接合体を有する場合であり、このような場合には通常、軽症のほうにかたよった X 染色体の不活化を認める [Woodward et al 2000] .

以下の解釈がなされている。

- 重症の表現型に関連するアレルは、小児初期に乏突起膠細胞（中枢神経系でミエリンを作り出す細胞）のアポトーシス（細胞死）を生じさせる。ヘテロ接合体の女性では、不活化されていない X 染色体上の PLP1 遺伝子の変異アレルを発現している乏突起膠細胞は生後まもなくアポトーシスを受けるが、そのうち、不活化されていない X 染色体上に PLP1 遺伝子の正常なアレルを発現している乏突起膠細胞によって置き換えられていく。このため、重症型の PLP1 変異をもつ女性は、（その他の X 連鎖性劣性疾患と同様）、正常な PLP1 アレルを有する X 染色体の方が不活化されてしまうことから神経学的徴候が生じたり、（変異 PLP1 を発現している乏突起膠細胞が存在する間に）一過性の徴候が生じることがあるが、変性を生じさせる乏突起膠細胞が正常な PLP1 アレルを発現した乏突起膠細胞に置き換わってゆくに連れて、徴候は軽減する [Inoue et al 2001] .
- 男性では、軽度の表現型に関連するアレルは、乏突起膠細胞のアポトーシスを生じさせない。ヘテロ接合体の女性では、異常な乏突起膠細胞が残存して神経学的徴候が生じることがある [Sivakumar et al 1999] .

Hurst et al [2006]は SPG2 , もしくは PMD を有する家系を解析し、罹患男性の表現型の重症度と、ヘテロ接合体の血縁者との間にみられる逆相関に対して、統計的な裏付けを見出した。こうした観察は遺伝カウンセリングに際して重要な意義を持っており、この点については「血縁者のリスク」, 「男性発端者の同胞」の項で議論する。

症状が現れているヘテロ接合体が発端者であることは少なく、罹患者男性の血縁者を調べていくうちに同定される。

遺伝子型と臨床型の関連

遺伝子型と臨床型の関連が存在する場合がある。

重複を有する患者のほとんどが古典型 PMD となるが、なかには先天性 PMD に分類される者もあり、PLP1 遺伝子座のコピー数が 3 つ以上である場合もある [Wolf et al 2005]。重複の程度や、切断点や再挿入部位はさまざまであり、ここから臨床像の多様さが説明されると考えられる。多様性を生じさせると考えられるこのほかの原因には、患者の遺伝的背景なども挙げられる。

最重度の臨床症状を生じさせるのは、通常、ミスセンス変異（非保存的アミノ酸置換）やその他の PLP 遺伝子の点変異や挿入欠失である。

重症度の低い痙性対麻痺症候群の原因として最多なものは、蛋白構造のうちそれほど重要でないと考えられる部位での保存的アミノ酸置換である。これらの変異部位からアミノ酸の位置と臨床型との間に明瞭な相関関係が示されるわけではない。しかし、アミノ酸残基 117-151 によってコードされる PLP1 遺伝子の特異的部位における変異によって、重症度が低下する傾向がある [Cailloux et al 2000]。

これまで PMD は中枢神経系に限った疾患であるとみなされていたが、PLP1 遺伝子の欠失などの機能喪失型変異 [Raskind et al 1991] や、フレームシフト変異、および開始コドンに影響を及ぼすミスセンス変異を有する患者では、比較的軽度の脱髄性の末梢性ニューロパチーが生じることから、ミエリンプロテオリピド蛋白質 (PLP) や DM20 (選択的スプライシングによる転写産物、以下の段落を参照のこと) が中枢神経系と同様に末梢神経系でも機能していることが示された。さらに、機能喪失型の表現型では、典型的な PMD における表現型と比べると、中枢神経系徴候の重症度は低くなる。機能喪失型の表現型では、主要な運動系と感覚系の中枢神経経路における長さ依存性の変性と、大脳白質での N-アセチルアスパラギン酸の減少との間に相関がみられる。

PLP1 遺伝子は 2 種類の大きな選択的スプライシング転写物をコードしている。すなわち、完全長の遺伝子によってコードされるミエリンプロテオリピド蛋白質 (PLP1) と、117~151 の残基をコードする PLP1 特異的ドメインをもたない DM20 である。末梢性ニューロパチーは比較的軽度の中枢神経系障害と同様、PLP1 特異的領域のみに影響を与える変異から生じる [Shy et al 2003]。中枢神経系の障害は、機能喪失型の患者でみられるよりも軽症となることがある。

浸透率

PLP1 遺伝子変異は、男性において完全な浸透度を示す。PLP1 はげっ歯類からヒトに至るまでアミノ酸配列が完全に保存されていることから、正常配列からの変異はどのようなものであれ有害である可能性が示されている。

表現促進現象

PLP1 遺伝子変異に関しては、表現促進現象の報告はない。

病名

Perizaeus-Merzbacher 病は、ズダン親和性白質ジストロフィーとしても知られている。

プロテオリピド蛋白 1 はこれまでプロテオリピド蛋白と呼ばれていた。主に消化管に類似した遺伝子が発現していることがわかってから、番号がつけられるようになった。

1 番目のメチオニンは翻訳後に切断されるため、以前の文献では通常、アミノ酸番号が 2 番目のコドンでコードされるグリシンから始まっていることに注意すること。

頻度

米国では、全人口における PML の有病率は約 20～50 万人に 1 人と推定されている。

ドイツにおける白質ジストロフィーの調査では、PMD の発症率は 10 万件の生児出産のうち約 0.13 件であった[Heim et al 1997]。

Seeman et al [2003]らは、チェコ共和国において 9 万人の生児出産のうち 1 人に PLP1 遺伝子の変異が検出されたと報告した。これはチェコ共和国特有の状況を反映していると思われるが、PMD の有病率は一般に認識されているよりも高い可能性があることが示されている。

鑑別診断

本稿で扱われる疾患に対する遺伝学的検査の実施可能性に関する最新情報は、[GeneTests Laboratory Directory](#) を参照のこと。 編集者注.

PLP1 関連疾患の患者は、初診時に脳性麻痺や非進行性脳症と診断されることが多い。

ペリツェウス・メルツバッハー病 (PMD) . とりわけ X 連鎖性疾患の家族歴がある場合 , 2 歳までに生じる眼振 , 筋緊張低下の初発症状 , および脳 MRI での白質異常 (内包後脚 , 中小脳脚と上小脳脚 , および内側毛帯と外側毛帯での異常信号など . 正常な新生児では , これらはすべて髄鞘化している) が併発していれば , PMD の診断を疑うべきである . 神経画像によって同定される白質の遺伝性疾患をもつ児に対する最近の調査では , 7.4% が PMD に罹患しており , 2 番目に多い白質ジストロフィーであった [Bronkowsky et al 2010]. このことは , PMD が比較的よくみられる疾患であることを示唆している .

PLP1 関連疾患に一致する臨床所見を有する男性患者の約 20% では , PLP1 遺伝子変異が同定できない . 臨床検査で解析が行われない非コード領域にある PLP1 遺伝子変異が発症原因の場合もあるが , 別の遺伝子座が原因で類似の臨床症状が生じていることもある . 最近 , SLC16A2 (別名 : MCT8) 遺伝子の変異によっても , 新生児期の筋緊張低下 , 眼振 , 発達遅滞 , および広汎な低髄鞘化を呈する X 連鎖性症候群が生じることが示された [Vauris-Barrière et al 2009] . 「 MCT8 変異による甲状腺ホルモン輸送障害 」 を参照のこと .

FAM126A (別名 : HYCC1 , HCC , DRCTNNB1A) 遺伝子の変異から , 先天性白内障 , 発達遅滞 , びまん性の白質ジストロフィーを伴う緩徐進行性の運動失調 , 脱髄性末梢性ニューロパチーを呈する常染色体劣性の症候群が発症する . このような場合 , 白質ジストロフィーが生じる領域では , T2 強調画像での高信号域と T1 強調画像での低信号域が描出され , (このような領域における水分含有量の増加が示されている) [Biancheri et al 2007] .

コネキシン 46.6 をコードする GJC2 (旧名 : GJA12) 遺伝子の変異により , 早発性の眼振 , 運動機能の発達遅滞 , 運動失調 , 進行性痙縮 , 部分発作 , 軽度末梢性ニューロパチー , びまん性白質ジストロフィーを示す MRI 所見を特徴とする常染色体劣性症候群が生じることがわかった [Uhlenberg et al 2004, Bugiani et al 2006, Orthmann-Murphy et al 2007, Salviati et al 2007, Wolf et al 2007, Henneke et al 2008, Sartori et al 2008, Ruf & Uhlenberg 2009] .

このほか , イスラエルのベドウィン家系でも常染色体劣性症候群が報告されている . この重度 PMD に類似した症候群は , 後天性小頭症との相関しており , HSPD1 (旧名 : HSP60) 遺伝子変異により発症する [Magen et al 2008] .

このほか , 異染性白質ジストロフィー , X 連鎖性副腎白質ジストロフィー , クラッペ病 , カナパン病などの白質ジストロフィーでは通常 , 眼振はみられず , MRI に病変の好発部位を認める . X 連鎖性副腎白質ジストロフィーでは後頭葉の白質 , 異染性白質ジストロフィーでは前頭葉の白質に病変が生じることが多い . こうした白質ジストロフィーでは , 神経伝導速度 (NCV) や誘発電位が異常となることが多い . 中枢神経系の低髄鞘化 / 白質消失を伴う小児期の運動失調 (CACH/VWM) は , 運動失調 , 痙直など , ささまざまな視神経萎縮を呈する常染色体劣性疾患である [Pronk et al 2006, Scali et al 2006, van der Knaap et al

2006] . 表現型には亜急性の乳児型（発症年齢：1歳未満）、小児初期発症型（発症年齢：1～5歳）、小児後期/若年発症型（発症年齢：5～15歳）、成人発症型がある .

経過は慢性進行性であるが、発熱性疾患や頭部外傷後に急激に悪化することがある . CACH/VWM の診断は、臨床所見、頭部 MRI での特徴的な異常所見、および真核細胞翻訳開始因子（eIF2B）の 5 つのサブユニットをコードしている 5 つの遺伝子（EIF2B1, EIF2B2, EIF2B3, EIF2B4, and EIF2B5）のうち 1 つに変異が同定されることに基づいて行われる [Leegwater et al 2001] .

アレキサンダー病は、グリア線維酸性タンパク質（GFAP）をコードする遺伝子の変異によって生じる常染色体優性疾患である [reviewed in Johnson 2002] . 患者には発達遅滞、進行性の痙縮、認知障害、大頭症が現れる . MRI では特に前頭葉の白質において、T2 強調画像で高信号域が示されるが、脳室周囲には T1 強調画像での高信号と T2 強調画像での低信号がみられる [van der Knaap et al 2001] .

メロシン欠損型先天性筋ジストロフィーの乳児では、大脳白質の T2 信号が顕著に増強する . 重度の脱力と筋緊張低下を認めるが、眼振はない場合、医師はミオパチーを検討すべきである [Mercuri et al 1995] .

進行性多発性硬化症に臨床像が類似している成人発症型の常染色体優性の白質ジストロフィーは、ラミン B1 をコードする LMNB1 遺伝子の重複によって生じることが示された [Padiath et al 2006] .

PRPS1 遺伝子の変異によって生じるアーツ症候群は、重度の先天性感音難聴、若年発症型の筋緊張低下、運動発達の遅延、軽度から中等度の知的障害、運動失調、および感染リスクの増大を特徴とする X 連鎖性疾患である . 視神経萎縮を除くすべての症状は、2 歳までに発症する . 小児初期に末梢性ニューロパチーの徴候が現れる . MRI 画像に白質ジストロフィーを示す所見はみられない . アーツ症候群と報告された 2 家系の 15 人の少年のうち 12 人は、感染症を合併して 6 歳前に死亡した . 保因者女性には、遅発性（20 歳以降）に難聴その他の症状が生じることがある .

サラ病（遊離シアル酸蓄積症）の患児には、筋緊張低下、眼振、運動機能や認知機能の発達遅延が生じることがある . PMD では発作が生じることが多くなるが、サラ病の患児では改善がみられることが多い . 臨床症状の重症度は、小児期での死亡の多い永続的な四肢不全麻痺や言語獲得不能を呈する症例から、会話や歩行の開始遅延や軽度の知的障害を伴うが寿命は正常な相対的にみて軽度の症例まで、多岐にわたる . 重症児の MRI では、T2 強調画像で必ず高信号を呈する白質に広汎な髄鞘形成異常がみられる . これよりも軽症児では、とりわけ脳室周囲で髄鞘形成が遅延する [Sonninen et al 1999] .

先天性の末梢神経の髄鞘低形成、中枢神経の髄鞘形成不全、ワールデンブルグ - ヒルシュスプルング病を伴う症候群である PCWH は、SOX10 遺伝子の切断変異により生じる [Touraine et al 2000, Inoue et al 2002b, Inoue et al 2004] .

痙性対麻痺 2 型 (SPG2) . L1 遺伝子のある種の変異により L1 症候群が生じる . L1 症候群には X 連鎖性の痙性対麻痺 1 型 (SPG1) , MASA 症候群 (知的障害, 失語症, ひきずり歩行, 内転母指) , X 連鎖性水頭症など, さまざまな臨床型が含まれる . このような疾患患者の MRI では脳室腫大や脳梁無形成を認めるが, 白質ジストロフィーは生じない .

コネキシン 47 蛋白質をコードする GJC2 (旧名は GJA12) 遺伝子の変異により, 痙性対麻痺症候群が生じる [Orthmann-Murphy et al 2009] .

SPG2 との鑑別では, このほかの常染色体優性や常染色体劣性の痙性対麻痺のいくつかを考慮すること (「遺伝性痙性対麻痺概説」を参照のこと) .

臨床的マネジメント

最初の診断時における評価

PLP1 関連疾患と診断された患者の疾患の程度を測るためには, 以下の評価が推奨されている .

- 呼吸困難や哺乳困難, 脱力, 筋緊張低下, 痙性, 脊柱側弯症, 運動失調, 視力障害, 認知障害, 拘縮, 関節脱臼, 歩行の程度と重症度を判断するための診察.
 - 乳児や小児に対しては, 認識機能や身体機能などの症状に対して治療を行うため, 発達評価を用いて, 子どもができることと必要とされることを判断する .
 - 髄鞘形成異常の程度を判断するために, 脳 MRI を行う (9 月齢以上での有用性は高い) . 年長児や青年では軸索の機能障害を確認するため, 磁気共鳴分光法を行う .
 - 神経伝達速度を用いた末梢神経機能の評価を行うことから, 機能喪失型の PLP1 症候群の患者を推定することができる . この検査に信頼性が認められるのは 4 歳以降になってからであろうと考えられる .
- 家族歴により, その他の罹患者やリスク保有者が同定できる .
 - 医学遺伝学的コンサルテーション

症状に対する治療

神経内科, 内科, 整形外科, 呼吸器, 胃腸科の専門家からなるチーム医療による治療が最適である .

特に重症度が高い患者に対しては、早期から嚥下困難や気道保護へ注意しておくことが肝心である。重度の嚥下障害を有する患者には胃瘻栄養が必要となることがある。

発作は最も重症度の高い（先天性の）患者に限られる。このような患者では常時、脳波所見にてんかん波形が示されるわけではないが、一般にカルバマゼピンなどの抗てんかん薬によって奏効がみられる。

痙直は理学療法や定期的なストレッチ運動などの運動などで管理する。理学療法、運動、装具その他の支援機器と併用して、バクロフェン（髄腔内投与など）、ジアゼパム、チザニジンなどの鎮痙薬を使用すると効果的な場合がある。進行した症例では、関節拘縮を軽減する手術が必要となることがある。

重度の脊柱側弯症の結果、とりわけ体位変換時に、肺の合併症や呼吸窮迫が生じることがあり、肺機能を維持するために是正手術が必要となることがある。座席（なかでも車椅子の座席部分）を患者に合うものにし、理学療法を行うことで、手術の必要性が低減したり、手術が不要となる場合がある。

PLP1 関連疾患の患児には特別な学校教育が必要となることが多い。発達評価を行うと、子どもができることは何かを正確に評価することができる。重度の運動障害があるわりには、実際の子どもの能力が高いこともある。とりわけ視覚障害や聴覚障害のある子どもとのコミュニケーションに際しては、電気的なコミュニケーションツールなどを用いると容易になることがある。

続発性病変の予防

車椅子の座席を患者に合うものにし、理学療法を行うことにより、脊柱側弯症が予防できることがある。言語や嚥下機能の評価を行えば、誤嚥を予防したり軽減したりすることが可能であり、また、適切な栄養や水分の補給をより安全に行うために、経管栄養が必要な患者がわかる場合がある。

経過観察

小児期の発達の進行を観察したり、必要に応じて痙直や整形外科的合併症の治療や監視を行うため、半年から1年に1回、神経内科的評価や物理医学的評価を行うとよい。

回避すべき薬物や環境

長期的な疾患経過を促進させる薬剤や環境は特定されていない。

多発性硬化症患者と同様、発熱時などの体温上昇により、神経内科的徴候や症状が一時的に増悪することがある（ウトフ現象）。

リスクの高い親族への検査

遺伝カウンセリング目的のリスクのある血縁者に対する検査に関連する問題は、「遺伝カウンセリング」を参照のこと。

研究中の治療法

米国食品医薬品局が認可した第 Ⅰ 相試験において、中枢神経組織の幹細胞が近年 PMD 患者の脳に移植された[Gupta et al 2012]。その手順は許容されるものであり、髄鞘化が移植領域で確認されている。

PLP1 遺伝子のコピーを過剰に有する患者や重症型の点変異を有する患者では、理論的に、PLP1 遺伝子の発現を抑制する薬剤が有効であると考えられる。このタイプの薬剤について、前臨床試験が進行中である。

さまざまな疾患や病態に対する臨床試験に関する情報へアクセスしたい場合には、ClinicalTrials.gov を参照のこと。

その他

PMD や SPG2 に対する治療に関しては、成功の有無を問わず、比較試験の報告はない。

遺伝カウンセリング

「遺伝カウンセリングは個人や家族に対して遺伝性疾患の本質、遺伝、健康上の影響などの情報を提供し、彼らが医療上あるいは個人的な決断を下すのを援助するプロセスである。以下の項目では遺伝的なリスク評価や家族の遺伝学的状況を明らかにするための家族歴の評価、遺伝子検査について論じる。この項は個々の当事者が直面しうる個人的あるいは文化的な問題に言及しようと意図するものではないし、遺伝専門家へのコンサルトの代用となるものでもない。」

遺伝形式

PLP1 関連疾患の遺伝形式は X 連鎖性である。

患者家族のリスク

男性発端者の両親

- 発端者の父親が罹患者であることはなく、また変異の保因者であることもない。
- 女性では、子どもや血縁者に罹患者がいる場合には、その女性は絶対的ヘテロ接合体（保因者）である。
- 家系解析から、当該家系でこの発端者が唯一の罹患者であることが判明した場合には、罹患者の母親は保因者であるか、PLP1 遺伝子の点変異を新生突然変異として有する可能性がある。
 - 家族歴の有無に係わらず、発端者の母親の大多数が PLP1 遺伝子変異の保因者である。
 - 重症型の PLP1 遺伝子の点変異に関して、新生突然変異が報告されているが[Hodes et al 1998]、祖父の生殖細胞系で生じたと考えられる PLP1 遺伝子の重複に関しては報告がない[Woodward et al 1998b, Mimault et al 1999]。

男性発端者の同胞

- 同胞のリスクは母親の保因者状態に基づく。
- PLP1 遺伝子変異を有する女性には、子ども 1 人 1 人に変異を伝える確率が 50% である。変異を受け継いだ男性同胞は発症する。変異を受け継いだ女性同胞は保因者となり、軽度から中等度の疾患徴候が現れることがある。罹患者男性に比較的軽度の神経徴候を生じさせる PLP1 アレルが、ヘテロ接合体での神経徴候の発症に関連している可能性が高いことに注目すべきである。
- この状態では生殖細胞系モザイクが生じる可能性がある。このため、母親の DNA に病原性遺伝子変異が同定されない場合であっても、発端者の同胞が病原性遺伝子変異を受け継ぐリスクは依然として高くなっている[Woodward et al 2003]。
- 男性罹患者の表現型が比較的軽症である場合（合併症の有無に係わらず形成不全対麻痺を認める場合）、女性同胞が神経徴候を発症する可能性は高くなる[Hurst et al 2006]。ヘテロ接合体女性が臨床症状を発症するリスクは、男性同胞が機能喪失型の PLP1 症候群である場合に最も高くなり、男性同胞が PLP1 遺伝子の重複をもつ場合に最も低くなる。PLP1 遺伝子重複を有するヘテロ接合体女性に良い方に歪んだ X 染色体の不活化を認めたという報告がある[Woodward et al 2000]。

男性発端者の子。典型的な PMD 男性には妊孕性がないが、痙性対麻痺の患者男性は子どもをもつ可能性がある。罹患者男性は PLP1 遺伝子変異を娘全員に伝えるが、息子には伝えない。

その他の男性発端者の血縁者。発端者の母方の伯／叔母とその子どもに保因者リスク、もしくは発症リスクがある場合がある（発端者の母親の性別、家族関係、保因者状態に基づく）。罹患者男性の重症度が低い場合には、ヘテロ接合体の女性に神経徴候（通常、成人発症型の痙性不全対麻痺）が現れる可能性が高くなる。

保因者診断

ヘテロ接合体の神経機能は通常，正常であるが，軽度から中等度の疾患徴候が現れることがある．

家系内で病原性 PLP1 遺伝子変異が同定されている場合，分子遺伝学的検査を通じて保因者の同定が可能である．

遺伝カウンセリングに関連した問題

表現型の多様性．リスクのある男女は同一の親族や同胞間でもさまざまな表現型が共存していることに留意することが肝要である．このため，男性の表現型が軽症化している家系では，子どもの表現型が重症化するリスクがある．

遠位部に挿入された重複．まれに遠位部に挿入された重複から PLP1 関連疾患が生じることがあるが，遺伝形式が X 連鎖でない場合もあるため，遺伝カウンセリングで困難な問題が生じやすい[Hodes et al 2000, Inoue et al 2002a]．

家族計画

- 遺伝的リスクの確定や出生前診断の実施に関する議論を行う最適な時期は妊娠前である．
- 罹患している若年成人や原因遺伝子変異を有する若年成人への遺伝カウンセリング（子への潜在リスクや生殖に関する選択に関する議論など）の提供は妥当である．

DNA バンキング．DNA バンキングは，将来の使用のために，通常は白血球から調整した DNA を貯蔵しておくことである．検査手法や，遺伝子，変異，疾患への理解は将来改善する可能性があり，患者の DNA を貯蔵しておくことは考慮されるべきである．DNA バンキングを行っている機関一覧を参照のこと．

出生前診断

家系内で PLP1 遺伝子の変異が同定されている場合，保因者である妊娠女性に対する出生前診断が可能である[Woodward et al 1999, Regis et al 2001]．通常の方法では，胎生週数約 10～12 週の絨毛生検 (CVS)，もしくは通常胎生週数約 15～18 週に行われる羊水穿刺で採取した胎児細胞の DNA 解析，もしくは細胞遺伝学的検査を行って，胎児の性別を判定する．胎児が男性ならば，既知の病原性遺伝子変異に対して，胎児細胞の DNA の解析を行うことができる．同一の親族や同胞間でもさまざまな表現型が共存していることが多いため，罹患胎児の表現型を正確に予測することはできない．このため，男性の表現型が軽症化し

ている家系では、子どもの表現型が重症化するリスクがある。変異を受け継いだ女性同胞は保因者となり、軽度から中等度の疾患徴候が現れることがある。

注：胎生週期とは最終月経の第 1 日から換算するか、超音波による計測によって算出される。

着床前診断 (PGD)。着床前診断 (PGD) は原因遺伝子変異が同定されている家系で可能である。

着床前診断は性別の判断に有用であるだけでなく [de Die-Smulders et al 1998]、PLP1 遺伝子の病原性点変異の選別にも有用である [Verlinsky et al 2006]。これまで PLP1 遺伝子の重複がある家系で出生前診断が行われたことはないが、連鎖マーカーや接合点断片を用いて、異常な X 染色体を正常な X 染色体から区別することは可能であろうと考えられる。(PCR 法を用いた解析で新たに複製された DNA と重複を区別することは困難であろう。)

注：GeneTests Laboratory Directory に掲載されている検査機関で検査が臨床的に検査が行われている場合に限り、臨床的に実施されているとするのが GeneReviews の方針である。こうした掲載には著者、編集者、査読者の意向は必ずしも反映されていない。

分子遺伝学的な発症機序

分子学的病態生理学と Pelizaeus-Merzbacher 病 (PMD) の遺伝学を振り返るには、Garbern [2007]、Woodward [2008]、Hobson & Garbern [2012]を参照。

Yool et al [2000] によってヒトと動物モデルでの PLP1 変異の特徴がまとめられている。遺伝子内の小さい変異によってもたらされる臨床症状にはかなり幅があり、軽度の形成麻痺と失調から重症痙性四肢麻痺、発作、喘鳴、小児期での致死へと多岐にわたっていた。異なる PLP1 変異の臨床的な重症度における多様性を説明づける仮説は、Gow and Lazzarini [1996] と Southwood & Gow [2001] によって提示されている。ミスセンス変異と遺伝子内の微細欠失は、ミエリンプロテオリピド蛋白質 (PLP1) や PLP1 アイソフォームの DM20 の異常な折り畳み構造の原因となると推定されている。これらの異常な折り畳み構造の蛋白質は細胞内処理経路を通過することができず、小胞体(ER)に蓄積され、細胞質内に到達できず折りたたまれていない蛋白の応答を活性化することができない (UPR) [Southwood et al 2002]。乏突起膠細胞が軸索を髄鞘化しようとするにつれ、もし PLP1 と DM20 の両方が ER に蓄積されていれば、UPR-活性化細胞死が引き続いて起こる。しかし、もし DM20 がなく、PLP1 のみが ER に蓄積されていれば、乏突起膠細胞はいきのびて髄鞘化をおこし、痙性麻痺のようなより重症度の低い状態をひきおこすことになる。

PLP1 蛋白の過剰発現は、PLP1 遺伝子発現量の増加がきっかけとなっておこるメカニズムと考えられている。実験段階での報告だが、PLP1 蛋白発現の増加によって、コレステロールと脂肪がエンドソームとリソソームの構成成分となることとともに、PLP1 蛋白の誤った局在がもたらされると示唆されている

[Simons et al 2000]。これに加えて、PLP1 の遺伝子発現量の増加は、髄液中の N-アスパラグルタミン酸(NAAG)の増加とも関連している[Mochel et al 2010]。このことは、PMD ではびまん性の軸索損傷がおきていることを示唆する。この PMD における髄鞘化不全と軸索損傷との関連と、他の白質ジストロフィーについては、Mar & Noetzel がまとめている[2010]。

PLP1 の欠失と、おそらく PLP1 の発現をさまたげるいくつかのスプライス変異によって、軽度の髄鞘欠損とより重度の軸索変性をもたらされている。

いくつかの家系内で多様な表現型がみられているが、これは、まだ解明されていない遺伝的背景もしくは環境要因の結果と推測されている。遺伝的背景の効果に焦点をあてた、興味深い動物モデルの例がある。C3H マウスの家系では、187 番目のイソロイシンがスレオニンとなったミスセンス変異(rumpshaker)によって、寿命が正常(2 年未満)な軽症例となった。しかし、C57BL/6 の家系では、致死的な症状をもたらすこととなった[Al-Saktawi et 2003]。

遺伝子構造

PLP1 は 7 つのエクソンからなる約 15kbp の遺伝子である。2 つの主な選択的スプライスによる転写産物をコードしている。完全長の転写産物はミエリンプロテオリピド蛋白 (PLP1) をコードしており、転写多型産物は DM20 をコードしているが、DM20 は 117-151 残基によってコードされる PLP1 特異的領域を欠いたものである。遺伝子の詳細な要約と蛋白の情報については、Table A の Gene Symbol を参照のこと。

良性のアレル多型

PLP1 における選択的良性(非病原性)のアレル多型は以下にまとめた。

正常な遺伝子産物

ミエリンプロテオリピド蛋白 1(PLP1)は、中枢神経組織の髄鞘を構成する主な蛋白質であり、約 50%の髄鞘蛋白を形作っている。哺乳類の間では、PLP1 は高い保存性を示しており、マウスやラットやヒトの PLP1 配列は 276 のアミノ酸配列で完全に同一である。他の哺乳類での PLP1 でも、ほんの少しの配列が異なるのみである。ミエリンプロテオリピド蛋白に加えて、少なくとも 1 つの遺伝子産物、アイソフォーム DM20 が PLP1 遺伝子によってコードされている。PLP1 と DM20 はどちらも 4 回脂質二重膜を貫通する膜透過蛋白であると予想されている。加えて、この蛋白は、脂肪酸への共有結合のアシル結合を通じて、細胞膜にまで固定されている。PLP1 はおそらく、髄鞘の隣接部位を固定していると考えられる。しかし、さらなる機能、選択的機能が存在する可能性もある[Griffiths et al 1998]。

選択的スプライスによる産物である、DM20 アイソフォームは、末梢神経組織や他の組織でも確認されている。スプライス多型はエクソン 3 でみられるが、ここではエクソンの 3'側の半分が DM20 の mRNA から切り取られており、アミノ酸残基 117-151 のフレーム内欠失をもたらしている。

PLP1/DM20 での、転写後の蛋白質分解切断は、生体内でおきているようである[Bizzozero et al 2002]。PLP1 由来のペプチドによって、乏突起膠細胞の有糸分裂誘発が促されているという報告がある[Yamada et al 1999]。加えて、最近、DM20 ではなく PLP1 では細胞内のシステイン残基において二量体を形成していることが示された[Daffu et al 2012]。この二量体形成は、挿入/欠失と重複いずれの場合でも、PMD の分子的な疾患発症機序に関与している可能性がある。

異常な遺伝子産物

PLP1 の重複はミエリンプロテオリピド蛋白(PLP1)の過剰発現をもたらし、中枢神経組織で髄鞘を形成する乏突起膠細胞の機能不全や細胞死をひきおこすと推定されている。正常なミエリンプロテオリピド蛋白を過剰発現したトランスジェニックマウスでは、髄鞘形成不全と中枢神経の脱髄どちらの現象も観察されていた[Griffiths et al 1998, Yool et al 2000]。

平成27年度厚生科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

次世代シーケンスの有用性と遺伝子診断スキーム

研究分担者 才津 浩智 浜松医科大学医化学

研究要旨

遺伝性白質疾患は、乳児期に発症する進行性の疾患であり、いずれも根本的な治療法が未確立である。そのため、患者における疾患原因遺伝子変異の同定（すなわち遺伝子診断）によって、疾患の分子基盤を明らかにすることは、遺伝子変異に基づいた疾患の病態解明と将来的な個別化医療において極めて重要と考えられる。近年、全エクソーム解析の登場により、遺伝子解析のパラダイムシフトがおこっている。本研究では、（１）遺伝性白質疾患における全エクソーム解析の有用性と、（２）今後の遺伝性白質疾患の早期遺伝子診断に必要なスキームについて検討を行った。今後、個々の症例において、全エクソーム解析とターゲット遺伝子を絞ったターゲットリシーケンス解析のどちらを選択するかを仕分けシステムを構築することが、コストを抑えた効率的な遺伝子診断に繋がると考えられる。

A．研究目的

本研究は、（１）遺伝性白質疾患における全エクソーム解析の有用性、（２）今後の遺伝性白質疾患の早期遺伝子診断に必要なスキーム、の２点について検討を行った。

B．研究方法

遺伝性白質疾患症例に関してこれまでに横浜市立大学で全エクソーム解析を行った症例に関して検討を行った。

C、D．結果および考察

(1) 遺伝性白質疾患診断における次世代シーケンス解析の有用性

近年の次世代シーケンサーの登場と全エクソーム解析の開発により遺伝子解析技術は飛躍的な進歩を遂げている。エクソーム解析は、ゲノム上のエクソン領域（タンパク質をコードする領域）を選択的にキャプチャし、高効率に濃縮してから次世代シーケンサーを用いてシーケンスを行うことで、遺伝子をコードする領域の変異を網羅的かつ効率的に解析する手法である¹⁾。全エクソーム解析を行うことで、全遺伝子の約9割において疾患候補遺伝子変異がリストアップできるようになり、既知の疾患責任遺伝子の変異について一度に検査することが可能となっただけでなく、様々な条件を課して新規の責任遺伝子変異を特定することが可能になった。以下、実際の例を挙げて、遺伝性白質疾患の遺伝子診断における全エクソーム

解析の有用性について述べる。

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（diffuse cerebral hypomyelination with cerebellar atrophy and hypoplasia of the corpus callosum: HCAHC）は、2009年に本研究班の班員らが提唱した新しい疾患概念である²⁾。3歳頃から徐々に進行する歩行失調、振戦、緩徐言語、軽度から中等度の精神運動発達遅滞を呈し、頭部MRI画像上、髄鞘化の遅延、小脳萎縮と脳梁の低形成を認める大脳白質形成不全症であり、その原因遺伝子は不明であった。我々は先天性白質形成不全症研究班を通してHCAHCの5家系6名の患者をリクルートし、各家系から1名ずつ5名の全エクソーム解析を行い、原因遺伝子変異の同定を試みた（図1A）。変異の検出はMAQ³⁾およびSoftGenetics社のNextGENeを用いて行い、これら2つの解析方法で共通して検出した1塩基置換を解析対象とした。また、挿入/欠失変異についてはNextGENeのみで検出した。1家系において姉弟例を認めため常染色体劣性遺伝形式を想定した解析を行い、得られた変異を段階的に絞り込んだ結果、1症例あたり3-8遺伝子が劣性遺伝形式の候補遺伝子として挙げられた（図1B）。

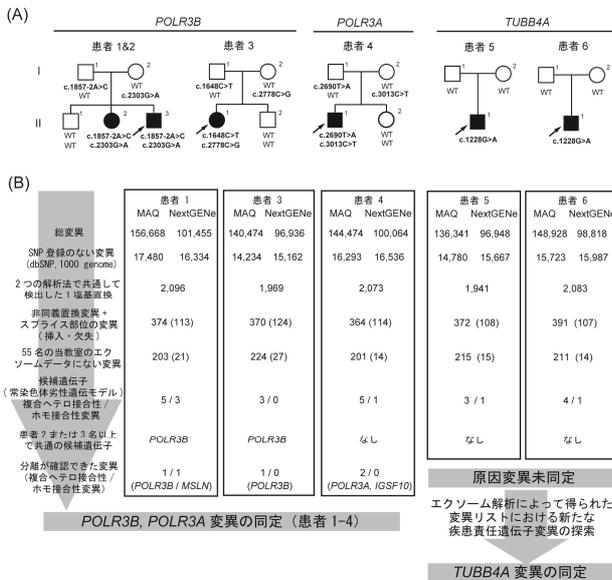


図1. HCAHC 家系の全エクソーム解析⁴⁾

(A)患者 1-6 の家系図。黒塗りは HCAHC 患者で、全エクソーム解析を行った患者を矢印で示している。塩基変異は、複合ヘテロ接合性変異および *de novo* 変異の家族内での分離を表している。(B) 全エクソーム解析で得られた変異の段階的絞り込みの過程を示す。結果的に、患者 1-4 では *POLR3A* / *POLR3B* の変異が同定され、患者 5、6 においては *TUBB4A* 変異が同定された。

5名で共通の候補遺伝子は認めなかったが、2名共通で *POLR3B* 遺伝子が、1名に *POLR3A* 遺伝子の複合ヘテロ接合性変異(2つある遺伝子座のそれぞれに変異がある状態)を同定し(図1B) 患者2(患者1の罹患同胞)についても *POLR3B* 遺伝子の複合ヘテロ接合性変異を確認した(図1A)。患者5および患者6については、原因遺伝子変異が特定できなかった。*POLR3A* および *POLR3B* 遺伝子は RNA polymerase III (Pol III) 複合体のコアになるサブユニット(RPC1 および RPC2)をコードしている。複合体の3次元モデルの解析から、同定された変異は、サブユニットの構造あるいはサブユニット間の相互作用に影響を及ぼし、Pol III 活性を低下させると予測できた。Pol は tRNA と 5S rRNA を含む大多数の低分子 RNA をコードする遺伝子を転写しており、これらの低分子 RNA 量が不足することにより髄鞘化不全が起きると考えられた⁴⁾。

基底核および小脳萎縮を伴う髄鞘形成不全症(Hypomyelination with atrophy of basal ganglia

and cerebellum: H-ABC) は、2002年に van der Knaap らが提唱した疾患概念で、髄鞘化の遅延と小脳および基底核の萎縮をともなう白質形成不全症である⁵⁾。2013年に チュープリンをコードする *TUBB4A* 遺伝子の *de novo* 変異(ご両親で認められず、患者で起こった新生突然変異)が原因であることが報告された⁶⁾。H-ABC は HCAHC と臨床所見がオーバーラップする疾患である。そこで、*POLR3A* および *POLR3B* 遺伝子変異が見つからなかった HCAHC の2例において、エクソーム解析で得られた変異リストで *TUBB4A* 変異の有無を検索したところ、2症例で共通して c.1228G>A (p.Glu410Lys)変異が見つかった。この変異は、サンガーシーケンシング法で、ご両親に認められない *de novo* 変異であることが確認できた。p.Glu410Lys 変異の2症例は、H-ABC に認められる基底核の萎縮は明らかでなかった。チュープリンタンパク質の3D構造モデルの解析では、H-ABC 患者で見つかる変異の多くはヘテロダイマーの接合面にあり、縦方向の相互作用に関係しているのに対して、p.Glu410Lys 変異は、プロトフィラメントの外面に位置し、微小管関連蛋白質との相互作用に影響を与える可能性が示唆された(図2)⁷⁾。

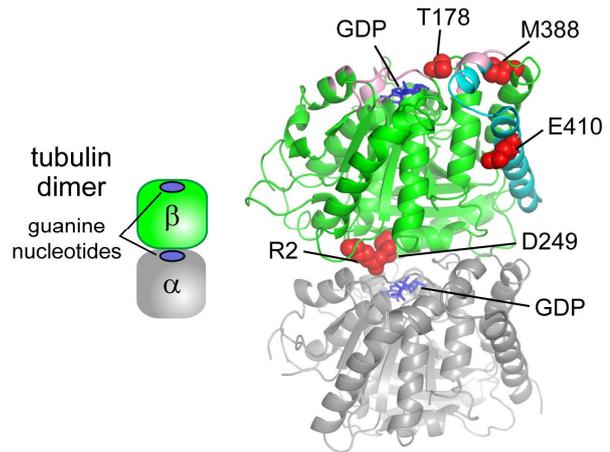


図2. *TUBB4A* 変異のチュープリン重合に与える影響⁷⁾

H-ABC 患者で見つかった変異アミノ酸(R2, T178, D249, M388)はヘテロダイマーの接合面にあり、縦方向の相互作用に関係しているのに対して、HCAHC 患者で見つかった変異アミノ酸(E410)はプロトフィラメントの外面に位置している。

このように、1つの遺伝性白質疾患(HCAHC)において全エクソーム解析を行うことにより、

新規原因遺伝子 (*POLR3A*, *POLR3B*) が同定され、さらにオーバーラップする白質疾患の責任遺伝子変異 (*TUBB4A*) も同定された。このことは、画像診断等の臨床所見の詳細な評価と次世代シーケンス解析の網羅性を組み合わせることで、遺伝性白質疾患の遺伝子診断が効率的に行われることを示唆している。

(2) 遺伝性白質疾患の早期遺伝子診断

遺伝性白質疾患は遺伝的多様性が大きい疾患であり、従来の疾患責任遺伝子毎の PCR-シーケンス法による点変異の検出を複数の疾患責任遺伝子に対して行うことは、大変な時間と労力を要する。更に、例えば Pelizaeus-Merzbacher 病の場合、原因遺伝子 *PLP1* のコピー数異常も検討する必要がある。全エクソーム解析をはじめとする次世代シーケンス解析は、網羅的遺伝子解析が可能のみならず、DNA 断片をキャプチャする場合、コピー数解析も可能である^{8,9)}。また、白質疾患の 30~40% 程度は詳細な MRI 画像解析によっても臨床診断が困難であると推定されており¹⁰⁾、遺伝的多様性を考慮した場合、遺伝性白質疾患の早期遺伝子診断に次世代シーケンス解析は極めて有用と考えられる。最もコストを抑えて、かつ早期の遺伝子診断が可能と考えられる遺伝子診断のスキームを図 3 に示す。

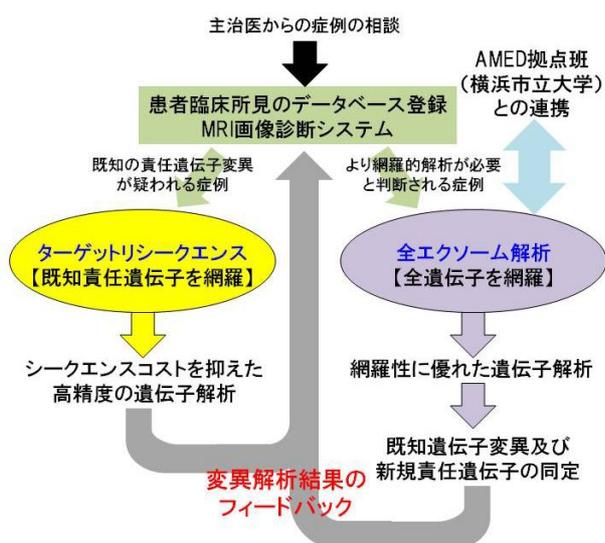


図 3. 遺伝性白質疾患の早期遺伝子診断スキーム案

ターゲットリシーケンス解析は解析対象の遺伝子を既知の責任遺伝子に絞った解析方法であり、全エクソーム解析と比較してシーケンスコストを抑えて高精度の遺伝子解析が可

能である。しかし一方では新規遺伝子の変異は解析できないため、既知の責任遺伝子に異常を認めない症例に関しては、更なる遺伝子診断のために全エクソーム解析が必要となる。今回提案する遺伝子診断のスキームでは、主治医より研究班に症例の相談があった場合、患者情報のデータベース登録と MRI 画像診断システムの運用を行い、ターゲットリシーケンス解析とより網羅的な全エクソーム解析の 2 つの解析方法への症例の振り分けを行う。変異解析結果はデータベースに登録され、変異情報のフィードバックによって更に画像診断システムの診断精度が上がるのが期待される。また、全エクソーム解析によって新規責任遺伝子を同定することは、遺伝子診断率を上げるだけでなく、責任遺伝子変異がもたらす病態を解析することによって、画期的な治療法に繋がる可能性がある。

難治性疾患については、中枢神経白質形成異常症の遺伝学的検査としては 3,880 点のみが保険診療として算定可能である。今後、次世代シーケンサーを用いた遺伝子診断のコストダウンを図ることで、診療の質が向上することが期待される。

引用文献

1. Bamshad MJ, Ng SB, Bigham AW, et al. Exome sequencing as a tool for Mendelian disease gene discovery. *Nat Rev Genet* 2011; 12(11): p. 745-55.
2. Sasaki M, Takanashi J, Tada H, et al. Diffuse cerebral hypomyelination with cerebellar atrophy and hypoplasia of the corpus callosum. *Brain Dev* 2009; 31(8): p. 582-7.
3. Li H, Ruan J and Durbin R. Mapping short DNA sequencing reads and calling variants using mapping quality scores. *Genome Res* 2008; 18(11): p. 1851-8.
4. Saitsu H, Osaka H, Sasaki M, et al., Mutations in *POLR3A* and *POLR3B* Encoding RNA Polymerase III Subunits Cause an Autosomal-Recessive Hypomyelinating Leukoencephalopathy. *Am J Hum Genet* 2011; 89(5): p. 644-51.
5. van der Knaap MS, Naidu S, Pouwels PJ, et al. New syndrome characterized by hypomyelination with atrophy of the basal ganglia and cerebellum. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002; 23(9): p. 1466-74.
6. Simons C, Wolf NI, McNeil N, et al. A de novo mutation in the beta-tubulin gene *TUBB4A* results in the leukoencephalopathy hypomyelination with atrophy of the basal

- ganglia and cerebellum. *Am J Hum Genet* 2013; 92(5): p. 767-73.
7. Miyatake S, Osaka H, Shiina M, et al. Expanding the phenotypic spectrum of TUBB4A-associated hypomyelinating leukoencephalopathies. *Neurology* 2014; 82(24): p. 2230-7.
 8. Kodera H, Kato M, Nord AS, et al. Targeted capture and sequencing for detection of mutations causing early onset epileptic encephalopathy. *Epilepsia* 2013; 54(7): p. 1262-9.
 9. Miyatake S, Koshimizu E, Fujita A, et al. Detecting copy-number variations in whole-exome sequencing data using the eXome Hidden Markov Model: an 'exome-first' approach. *J Hum Genet* 2015; 60(4): p. 175-82.
 10. Schiffmann R and van der Knaap MS. Invited article: an MRI-based approach to the diagnosis of white matter disorders. *Neurology* 2009; 72(8): p. 750-9.

D . 健康危険情報

特になし。

G . 研究発表

1 . 論文発表

1. Kim Y, Asano Y, Koide R, Kimura H, Saitsu H, Matsumoto N, Bandoh M. Callosal disconnection syndrome in symptomatic female carrier of Pelizaeus-Merzbacher disease. *J Neurol Sci.* 2015 Nov 15;358(1-2):461-2. doi: 10.1016/j.jns.2015.08.008.
2. Takano K, Tsuyusaki Y, Sato M, Takagi M, Anzai R, Okuda M, Iai M, Yamashita S, Okabe T, Aida N, Tsurusaki Y, Saitsu H, Matsumoto N, Osaka H. A Japanese girl with an early-infantile onset vanishing white matter disease resembling Cree leukoencephalopathy. *Brain Dev.* 2015 Jun;37(6):638-42. doi: 10.1016/j.braindev.2014.10.002.
3. Tsurusaki Y, Tanaka R, Shimada S, Shimojima K, Shiina M, Nakashima M, Saitsu H, Miyake N, Ogata K, Yamamoto T, Matsumoto N. Novel compound heterozygous *LIAS* mutations cause glycine encephalopathy. *J Hum Genet.* 2015 Oct;60(10):631-5. doi: 10.1038/jhg.2015.72.

2. 学会発表

1. H. Saitsu, M. Nakashima, N. Takei, J. Tohyama, M. Kato, H. Kitaura, M. Shiina, H. Shirozu, H. Masuda, K. Watanabe, C. Ohba, Y. Tsurusaki, N. Miyake, Y.Zheng, T. Sato, H.

Takebayashi, K. Ogata, S. Kameyama, A. Kakita, N. Matsumoto. Somatic mutations in the MTOR gene cause focal cortical dysplasia type IIb. 69th Annual Meeting of American Epilepsy Society, Dec 5 2015, USA

2. 才津浩智、深井綾子、酒井康成、三牧正和、岡本伸彦、鈴木保宏、門田行史、齊藤洋、鳥尾倫子、赤峰哲、高橋長久、小坂仁、山形崇倫、中村和幸、中島光子、鶴崎美徳、三宅紀子、椎名政昭、緒方 一博、松本直通. GNAO1 変異が引き起こす表現型の広がり：てんかん性脳症から不随意運動を伴う発達遅滞まで 日本人類遺伝学会第 60 回大会、2015 年 10 月 16 日、京王プラザホテル、東京都
3. H.Saitsu, R. Fukai, B. Ben-Zeev, Y. Sakai, M. Mimaki, N. Okamoto, Y. Suzuki, Y. Monden, H. Saito, B. Tziperman, M. Torio, S. Akamine, N.Takahashi, H. Osaka, T. Yamagata, K. Nakamura, Y. Tsurusaki, M. Nakashima, N. Miyake, M. Shiina, K. Ogata, N. Matsumoto. Phenotypic spectrum of *GNAO1* variants: epileptic encephalopathy to involuntary movements with severe developmental delay. 65th Annual Meeting of The American Society of Human Genetics, Oct 9 2015, Baltimore, USA
4. Saitsu H, Ohba C, Shiina M, Tohyama J, Haginoya K, Lerman-Sagie T, Okamoto N, Blumkin L, Dorit Lev D, Mukaida S, Nozaki F, Uematsu M, Onuma A, Kodera H, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Tanaka F, Kato M, Ogata K, Matsumoto N. GRIN1 mutations cause encephalopathy with epilepsy, hyperkinetic and stereotyped movement disorders. 第 52 回日本先天異常学会学術集会、2015 年 7 月 25 日、パシフィコ横浜、横浜
5. 才津浩智 . 招待講演 「次世代シーケンサーを用いた乳幼児てんかん性脳症の遺伝要因の解明」第 4 回次世代シーケンス技術応用研究会、2016 年 2 月 29 日、豊橋技術科学大学、豊橋
6. 才津浩智 . 特別講演 「発達期脳神経疾患の遺伝要因の解明」 第 173 回東北小児神経学研究会(四季会)、2016 年 2 月 7 日、アゼリアヒルズ、仙台
7. 才津浩智 . 特別講演 「次世代シーケンサーが切り開く発達期脳神経疾患の原因解明」 第 44 回日本小児神経学会東海地方会、

2016年1月23日、名古屋大学医学部基礎
研究棟 第4講義室、名古屋

8. 才津浩智 . 特別講演 「次世代シーケンサーを用いた包括的遺伝子解析」 第22回遺伝性疾患に関する出生前診断研究会、2016年10月3日、九州大学医学部同窓会館 小講堂、福岡
9. 才津浩智 . 「網羅的遺伝子異常検出系を駆使した乳幼児てんかん性脳症の遺伝要因の解明」 第5回都医学研シンポジウム、2015年11月12日、一橋講堂、東京都
10. 才津浩智 . 招待講演 「次世代シーケンスが切り開く 疾患の原因解明」 日本人類遺伝学会第60回大会, 2015年10月16日、京王プラザホテル、東京都

H . 知的財産権の出願・登録状況

特になし

厚生労働省研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

大脳白質障害の臨床診断について

研究分担者 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

研究要旨

大脳白質障害の臨床診断についてまとめた。大脳白質障害は多彩な原因により発症する。臨床症状だけでの鑑別は非常に困難である。退行性の疾患の場合は脱髄性疾患の可能性が高く、進行の目立たない場合は髄鞘低形成のことが多い。鑑別診断には頭部 MRI 画像が非常に有用である。診断および鑑別のためには、発症時期と臨床症状の推移と頭部 MRI 画像所見とを十分に吟味する必要がある。

1．概念・定義

大脳白質障害は、主に中枢神経の髄鞘を障害する疾患である。変性疾患・代謝性疾患など遺伝性疾患が多い。大脳白質変性症、脱髄性疾患、髄鞘低形成などが含まれる。

2．病因

古典的な分類として、中枢神経の髄鞘を形成する蛋白質（プロテオリピッド蛋白：PLP, ミエリン塩基性蛋白：MBP）、細胞内小器官（ペルオキシソーム、ライソゾーム、ミトコンドリアなど）、代謝関連物質（アミノ酸代謝異常、有機酸代謝異常）などで分類し、その他として細胞内での様々な機能蛋白質をコードする遺伝子の異常が加えられている。（表1）

3．臨床症状

一般的に小児期に発症することが多い。疾患によって発症時期は異なる。一つの疾患の中でも発症時期が症例によって異なる。症状は、運動発達遅滞、運動退行、痙性麻痺、筋緊張亢進、知的障害（遅滞、退行）などが基本である。これに、けいれん発作、小脳性失調、不随意運動

（ジストニアなど）、内分泌障害（低身長、性成熟の遅れ）などを合併することがある。

4．病態

（1）病理学的分類

1）脱髄（demyelination）は、一旦完成した髄鞘が喪失することである。脱髄は中枢神経系にも末梢神経系にも起き得る。

2）髄鞘低形成（hypomyelination）は、髄鞘形成成分が不完全であるため機能的に不完全な髄鞘が存在し、早期に崩壊しやすくなる。髄鞘異形成（dysmyelination）もほぼ同義として使用される。

（2）MRI 画像による分類

病変部の大脳白質の信号強度を、T1 強調画像と T2 強調画像で比較したり、大脳皮質の信号強度と比較したりすることによって、脱髄か髄鞘低形成かにある程度区別できる^{1,2)}。

1）脱髄（demyelination）では、病変部の白質は T2 強調画像で強度高信号でありかつ T1 強調画像で低信号を呈する。一般的に病初期には皮質下白質（U-fiber）は保たれる。

2) 髓鞘低形成 (hypomyelination) では、病変部の白質は大脳皮質と比較して T2 強調画像で軽度高信号であり、かつ T1 強調画像で高信号 (正常パターン)・等信号・軽度低信号と様々な信号強度を呈す。皮質下白質から脳室周囲の深部白質まで同程度の信号強度であることが多い。

この基本画像に加え、大脳白質が量的に増加・減少したり、透明化・嚢胞化したりすることがある。造影剤で造影されたり、石灰化を認めたりすることもある。これらが鑑別診断に有用となる。

5. 診断と鑑別診断

発症時期と症状と頭部 MRI 画像所見からある程度の鑑別が可能である。

A. 脱髄性疾患

(1) Alexander 病

大脳優位型では、頭囲拡大、けいれん、精神運動発達遅滞が主症状である。1歳前には発症することが多い。進行すると痙性四肢麻痺、嚥下障害を呈する。頭部 MRI 画像では前頭葉白質から異常部位が拡がり、基底核も T2 強調画像で高信号を呈することが多い (図1)。異常信号部位では白質量が増大しているように見えることが多い。

脳幹優位型は成人に多く、脳幹萎縮が目立ち大脳白質の信号異常は一定しない。

本症は GFAP 遺伝子の変異で発症し常染色体優性遺伝形式を示す。大脳優位型では、新生突然変異であることが多い。神経病理学的には Rosenthal 線維が特徴とされているが、遺伝子診断ができるようになってからは脳生検で確認する機会は減少している。

(2) 副腎白質ジストロフィー (X-linked adrenoleukodystrophy; ALD)

大脳型は発症時期によって、小児大脳型、思春期大脳型、成人大脳型に分類される。小児大脳型は3歳から10歳の間に視力低下・視野狭窄、行動異常、学業成績低下、歩行障害、けいれんなどで発症する。数年で四肢麻痺により常時臥床まで進行する。

頭部 MRI では側脳室後角周囲の後頭葉・頭頂葉深部白質から脱髄が始まることが多い (図2-1)。ときに前頭葉から始まる場合もある (図2-2)。同じ変異を持つ同一家系内でも発症時期や病型 (大脳型、脊髄型など) が異なることがある。

Xq28 に存在する ABCD1 遺伝子異常により発症し、X 染色体劣性遺伝形式を示す。

血中極長鎖脂肪酸増加が診断上重要である。

(3) Krabbe 病 (GLD)

乳児型は生後6か月以内に頸定不安定、哺乳不良、易刺激性などで気付かれる。末梢神経障害を伴うために、深部腱反射の低下・消失が大きな特徴である。急激に進行し、1歳くらいまでには常時臥床となる。乳児後期型から成人型まで発症時期は幅広い。

頭部 MRI では側脳室後角周囲から後頭頭頂葉白質に脱髄が拡がる。(図3) 内包後脚や小脳髄質にも異常を認めることが多い³⁾。

病歴、画像、末梢神経伝導検査の異常から疑う。最終診断は、ガラクトセレブロシダーゼ活性低下と GALC 遺伝子変異を確認する。

(4) 異染性白質ジストロフィー (MLD)

乳幼児型では1歳半から2歳までの時期に、転びやすい、筋力低下、言葉が減る、などの症状で気付かれる。痙性麻痺、強直けいれん発作などを呈し、数年以内に常時臥床状態になる。本症でも末梢神経障害のために深部腱反射は低下・消失する。発症時期により若年型や成人型もある。

頭部 MRI 画像では、前頭・頭頂・後頭葉の深部白質に脱髄が広がる（図4）。

診断は、病歴、頭部画像所見と末梢神経伝導検査の異常で疑われたら、Aryl sulfatase A の活性低下と ARSA 遺伝子変異を確認する。

（5）Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts (MLC)

乳児期早期から大頭を認める。精神運動発達は軽度の遅れを示す。筋緊張低下や不安定歩行を示しやすい。けいれん発作を伴うこともある。

頭部 MRI 画像では全般的な大脳白質量の増加と T2 強調画像での高信号を基本とし、側頭葉前部や前頭・頭頂葉皮質下白質に嚢胞を形成しやすい（図5）。本疾患は頭部画像所見から独立疾患とされ責任遺伝子（*MLC1*）も同定された⁴⁾。

（6）Leukoencephalopathy with vanishing white matter (VWM)

白質消失病ともいう。発症は1歳から成人まで広い。感染症や軽微な頭部外傷などで階段状に運動退行および知的退行が進行することが多い⁵⁾。T2 強調画像で高信号を示している大脳白質（図6）が、次第に FLAIR 画像で低信号となり脳脊髄液と同様に变化する。*EIF2B1-5* 遺伝子の異常が報告されている。

B. 髄鞘低形成

（1）Pelizaeus-Merzbacher 病 (PMD)

乳児期に、眼振（振り子様あるいは回転性）、精神運動発達遅滞、筋緊張低下などで気付かれる。小脳症状（失調、振戦など）、大脳基底核症状（固縮、ジストニアなど）あるいは強直けいれん発作などを合併することもある。ある程度遺伝子型と臨床型との相関が知られている。先天（Connatal）型では頸定も困難であり、乳幼児期に死亡することもある。古典（Classic）型

では頸定はかなり遅れて獲得して比較的高齢まで生存する例（20～60歳）も多い。

頭部 MRI 画像では、先天型では T2 強調画像で髄鞘はほぼ全て高信号でほとんど形成されない（図7）が、T1 強調画像では等信号のことが多い。T1 で軽度高信号を示して髄鞘が形成されているように見えることもある。

X 染色体上の *PLP1* 遺伝子の重複あるいは変異で発症し、X 染色体劣性遺伝形式を示す。男児で、眼振、頭部画像での低髄鞘化、および聴性脳幹反応（ABR）で III 波以降の消失があれば強く疑う。

（2）Pelizaeus-Merzbacher 様病 (PMD-like disease)

乳児期より眼振と精神運動発達遅滞を呈し頭部 MRI 画像所見も含めて臨床的に PMD と診断されて、*PLP1* 遺伝子に異常が出ない群がある。女児例も含まれる。常染色体劣性遺伝形式をとり、*GJC2* 遺伝子異常が見出された。

（3）18q - 症候群

乳幼児期に精神運動発達遅滞、筋緊張低下、低身長、などに気付かれる。顔貌異常（顔面正中部低形成、くぼんだ眼球、眼裂狭小、鯉様の口など）を示すこともある。特異的な症状はない。

頭部 MRI 画像では T2 強調画像で大脳白質全体の高信号を認める例（図8）から散在性に高信号を認める例まで多彩であり、画像所見からの診断は難しい。

染色体 G-band で 18 番染色体長腕端部に欠失を認めることで診断される。髄鞘化の異常はミエリン塩基性蛋白質（MBP）遺伝子のハプロ不全によると想定されている。

（4）Hypomyelination with atrophy of basal ganglia and cerebellum (H-ABC)

幼児期より歩行障害、ジストニア、小脳失調などを呈し、緩徐進行性である。早期からジストニアを呈することが特徴である。大脳白質低形成に加えて両側基底核と小脳の萎縮を示す画像所見(図9)から独立疾患として報告され、責任遺伝子(*TUBB4A*)が見出され、当初は特定の変異(D249N)に限られることが分かった⁶⁾。常染色体優性遺伝性疾患である。基底核特に尾状核と被殻が著明に萎縮して T2 強調画像で高信号を呈することが特徴的であり、これが髄鞘低形成とともに認められる場合は H-ABC の診断は難しくない。

同じ *TUBB4A* 遺伝子の中に H-ABC とは異なる変異をもち、小脳萎縮はあるものの被殻が強く萎縮せず信号変化も示さない病型(図10)や、不随意運動症だけを呈し頭部 MRI 画像で異常を示さない病型(DYT4)も見出されている。これらを含めて *TUBB4A* 関連疾患と提唱されている。

(5) *Pol III* 関連白質ジストロフィー (*Pol III*-related leukodystrophies)

頭部 MRI 画像で全般的な大脳白質低形成を認めても特異的診断名をつけることが困難なことがしばしばある。これらの中で、小脳萎縮と脳梁低形成の組み合わせをもつ一群がある。これらは、痙性あるいは小脳失調による進行性歩行異常、振戦を基本症状として示し、他の症状つまり異常な歯牙(歯が少ない、萌出の遅れ)や下垂体性の性腺機能低下症(性成熟の遅延/欠損)などの組み合わせによって、4H (Hypomyelination, hypodontia, hypogonadotropic hypogonadism) syndrome⁸⁾、ADDH (Ataxia, delayed dentition, and hypomyelination)、TACH (Tremor-ataxia with central hypomyelination)、LO (Leukodystrophy with oligodontia)、HCAHC (Hypomyelination with cerebellar atrophy

and hypoplasia of the corpus callosum)⁹⁾などの診断名で報告されてきた。いずれも1,2歳で症状が顕在化するも進行は緩徐で通常不安定ながら歩行を獲得する。

責任遺伝子(*POLR3A/POLR3B*)が同定され^{10, 11, 12)}、常染色体劣性遺伝形式をとる。ここに記載した疾患が上記遺伝子の異常による表現型の違いによることが解明され、*Pol III* 関連白質ジストロフィーという診断名が提唱されている¹³⁾。

頭部 MRI 画像では、T2 強調画像で大脳白質の全般的な淡い高信号像に加えて小脳萎縮、脳梁の菲薄化を認め、さらに基底核の著明な萎縮がないことが共通所見である(図11)。一方 T1 強調画像では白質高信号を認めることが多く、ある程度の髄鞘化が存在することを示している。経過を追っても T2 で髄鞘化が進展することはなく、T1 では逆に髄鞘が消失してくることがある。

C. その他の白質異常症

(1) GM2 ガングリオシドーシス

Tay-Sachs 病として有名なリソゾーム病である。生後半年くらいで、運動退行、筋緊張低下、大頭、視覚低下などで気付かれる。眼底に cherry-red 斑がみられる。

頭部 MRI 画像では、T2 強調画像で脳梁と半卵円中心の一部に髄鞘化がみられる。次第に T2 強調での高信号部が拡大していく。また基底核も高信号を呈することが多い(図12)。頭部 MRI 画像では GM1 ガングリオシドーシスもこれとほぼ同様の異常所見を呈する。

(2) Hypomyelination of early myelinating structures (HEMS)

精神運動発達遅滞、眼振、痙性両麻痺などを呈す男児で、頭部 MRI 画像により早期に髄鞘化される部位に T2 強調画像で、高信号域を呈す

疾患である（図 1 3）。2012 年に Novel hypomyelinating leukoencephalopathy affecting early myelinating structures として初めて報告された¹⁴⁾。患者が男児に限られること、PLP1 異常を来す症例の頭部画像（図 1 4）によく似ていることから PLP1 遺伝子異常が想定されていた¹⁵⁾。2015 年に PLP1 遺伝子内の特定部位にスプライス異常があることが報告された¹⁶⁾。

7 . 参考文献

1. Schiffmann R, van der Knaap MS. An MRI-based approach to the diagnosis of white matter disorders. *Neurology* 2009;72:750-759.
2. Steenweg ME, Vanderver A, Blaser S, et al. Magnetic resonance imaging pattern recognition in hypomyelinating disorders. *Brain* 2010;133:2971-2982.
3. Sasaki M, Hanaoka S, Takashima S, et al. MRI and CT findings in Krabbe disease. *Pediatr Neurol* 1991;7:283-288.
4. van der Knaap MS, Boor I, Estévez R. Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts: chronic white matter oedema due to a defect in bran ion and water homeostasis. *Lancet Neurol* 2012;11:973-985.
5. van der Knaap MS, Pronk JC, Sheper GC. Vanishing white matter disease. *Lancet Neurol* 2006;5:413-423.
6. Simons C, Wolf NI, McNeil N, et al. A de novo mutation in the β -tubulin gene *TUBB4A* results in the leukoencephalopathy hypomyelination with atrophy of the basal ganglia and cerebellum. *Am J Hum Genet.* 2013;92:767-73.
7. Miyatake S, Osaka H, Shiina M, et al. Expanding the phenotypic spectrum of *TUBB4A*-associated hypomyelinating leukoencephalopathies. *Neurology* 2014;82(24):2230-7.
8. Timmons M, Tsokos M, Asab MA, et al. Peripheral and central hypomyelination with hypogonadotropic hypogonadism and hypodontia. *Neurology* 2006;67:2066-2069.
9. Sasaki M, Takanashi J, Tada H, et al. Diffuse cerebral hypomyelination with cerebellar atrophy and hypoplasia of the corpus callosum. *Brain Dev* 2009;31:582-587.
10. Saitsu H, Osaka H, Sasaki M, et al. Mutations in *POLR3A* and *POLR3B* encoding RNA polymerase III subunits cause an autosomal-recessive hypomyelinating leukoencephalopathy. *Am J Hum Genet* 2011;89:644-551.
11. Bernard G, Chouery F, Putorti ML, et al. Mutations of *POLR3A* encoding a catalytic subunit of RNA polymerase Pol III cause a recessive hypomyelinating leukodystrophy. *Am J Hum Genet.* 2011;89:415-423.
12. Tétreault M, Choquet K, Orcesi S, et al. Recessive mutations in *POLR3B*, encoding the second largest subunit of Pol III, cause a rare hypomyelinating leukodystrophy. *Am J Hum Genet.* 2011;89:652-655.
13. Bernard G, Vanderver A. Pol III-Related Leukodystrophies. *GeneReviews*TM [Internet]. In: Pagon RA, et al. ed. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2013. 2012 Aug 02.
14. Steenweg ME, Wolf NI, Schieving JH, et al. Novel hypomyelinating leukoencephalopathy affecting early myelinating structures. *Arch Neurol.* 2012;69:125-128.
15. Kubota K, Saito Y, Ohba C, et al. Brain magnetic resonance imaging findings and auditory brainstem response in a child with spastic paraplegia 2 due to a *PLP1* splice site mutation. *Brain Dev* 2015;37:158-162.
16. Kevelam SH, Taube JR, van Spaendonk RML, et al. Altered *PLP1* splicing causes

hypomyelination of early myelinating structures. *Ann Clin Trans Neurol.* 2015;2:648-661.

図の説明

- 1 . Alexander 病 . 1 歳 女 児 . T2 強 調 画 像 . 前 頭 葉 優 位 に 白 質 高 信 号 . 基 底 核 に も 高 信 号 .
- 2 - 1 . ALD . 7 歳 男 児 . T2 強 調 画 像 . 頭 頂 ・ 後 頭 葉 の 深 部 白 質 から 拡 がる 典 型 例 .
- 2 - 1 . ALD . 1 0 歳 男 児 . T2 強 調 画 像 . 前 頭 葉 と 内 包 前 脚 から 始 ま る 前 頭 葉 型 .
- 3 . Krabbe 病 . 1 歳 女 児 . T2 強 調 画 像 . 内 包 から 深 部 白 質 に 高 信 号 .
- 4 . MLD . 2 歳 女 児 . T2 強 調 画 像 . 深 部 白 質 に 線 状 高 信 号 .
- 5 . MLC . 1 歳 女 児 . FLAIR (左) と T2 強 調 画 像 . 白 質 量 が 増 加 し 高 信 号 . 側 頭 葉 先 端 部 に 嚢 胞 形 成 . 脳 梁 に 髓 鞘 を 認 め る .
- 6 . Vanishing white matter 病 . 3 歳 男 児 . T2 強 調 画 像 . 脳 梁 と 内 包 前 脚 お よ び 一 部 の 皮 質 下 白 質 以 外 の 白 質 は 高 信 号 .
- 7 . Pelizaeus-Merzbacher 病 . 1 歳 男 児 . T2 強 調 画 像 と T1 強 調 画 像 . 先 天 型 PMD . T2 で は 髓 鞘 化 は ま っ た く み ら れ ない . T1 で は 内 包 に 高 信 号 を 認 め る .
- 8 . 1 8 q - 症 候 群 . 5 歳 女 児 . T2 強 調 画 像 . 脳 梁 と 半 卵 円 中 心 の 一 部 に 髓 鞘 化 を 認 め る .
- 9 . H-ABC . 4 歳 男 児 . T2 強 調 画 像 (左) と T1 強 調 画 像 . 両 側 尾 状 核 頭 と 被 殻 の 萎 縮 と 信 号 異 常 を 認 め る . T1 で は 髓 鞘 は 皮 質 と 等 信 号 . 小 脳 萎 縮 と 脳 梁 低 形 成 も 認 め る .
- 1 0 . *TUBB4A* 遺 伝 子 変 異 . 3 0 歳 男 性 . 脳 梁 低 形 成 と 小 脳 萎 縮 を 伴 う 大 脳 白 質 低 形 成 (HCAHC) を 認 め 尾 状 核 頭 や 被 殻 は や や 小 振 り な も の の 保 た れ て いる .
- 1 1 . *Pol III* 関 連 白 質 変 性 症 . 1 1 歳 女 児 . T2 強 調 画 像 (左) と T1 強 調 画 像 . 髓 鞘 化 は T2 で は み ら れ ない . T1 で は 脳 梁 に 辛 う じ て 認 め る . HCAHC と し て 報 告 し た 例 . の ち に *POL3A* の 異 常 が み 出 さ れ た .
- 1 2 . GM2 ガ ン グ リ オ シ ド ー シ ス . 1 歳 男 児 . T2 強 調 画 像 で . 脳 梁 と 半 卵 円 中 心 の 一 部 に 髓 鞘 化 を 認 め る . そ れ 以 外 の 大 脳 白 質 は 高 信 号 で あり . 大 脳 基 底 核 も 高 信 号 を 呈 す る .
- 1 3 . Hypomyelination of early myelinating structures . 2 歳 男 児 . T2 強 調 画 像 . 橋 ・ 中 小 脳 脚 ・ 内 包 後 脚 ・ 側 脳 室 周 囲 ・ 中 心 前 回 な どの 早 期 に 髓 鞘 化 が 完 成 す る 白 質 に 高 信 号 域 を 認 め る .
- 1 4 . Spastic paraplegia 2 due to a *PLP1* mutation . 4 歳 男 児 . T2 強 調 画 像 . 髓 鞘 化 の 遅 れ は 図 1 3 と よ く 似 る . 本 児 で は *PLP1* 遺 伝 子 の エ ク ソ ン 3 の ス プ ラ イ ス 異 常 が み 出 さ れ て いる .

表 1 . 一次性大脳白質障害の古典的分類と代表的疾患

1 . 髄鞘蛋白異常症

Pelizaeus-Merzbacher 病 (Proteolipid protein; PLP)

18q syndrome (Myelin basic protein; MBP)

2 . Lysosome 病

Krabbe 病 (Globoid cell leukodystrophy; GLD)

異染性白質ジストロフィー (MLD)

GM1/GM2 gangliosidosis

3 . Peroxisome 病

副腎白質ジストロフィー (ALD)

Zellweger syndrome

4 . Mitochondria 病

Kearns-Sayre syndrome

Progressive cavitating leukoencephalopathy

5 . アミノ酸代謝異常症

フェニルケトン尿症

尿素サイクル異常症

6 . 有機酸代謝異常症

Canavan 病

L-2-hydroxyglutaric aciduria

7 . その他の代謝異常症、変性疾患

Alexander 病

Hypomyelination with atrophy of basal ganglia and cerebellum (H-ABC)

Pol III-related leukodystrophies (4H syndrome, ADDH, TACH, LO, HCAHC)

Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts (MLC)

Leukoencephalopathy with vanishing white matter (VWM)

Hypomyelination with congenital cataracts (HCC)

表2 . 髄鞘低形成に含まれる疾患に特有の症状

認めやすい基本症状：筋緊張低下、痙性四肢麻痺、運動発達遅滞、知的障害（遅滞～退行）

錐体外路症状、眼振、末梢神経障害

外表奇形	18q ⁻ 症候群
乳児期眼振	PMD、PMD-like
早期ジストニア	H-ABC
先天性白内障	HCC
小脳失調症状	<i>POLIII</i> -related leukodystrophy、H-ABC
内分泌異常	<i>POLIII</i> -related leukodystrophy
歯の異常	<i>POLIII</i> -related leukodystrophy
近視	<i>POLIII</i> -related leukodystrophy

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

白質変性症の画像診断に関する研究

研究分担者 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

研究要旨

MRIの出現とともに中枢神経白質病変検出能は飛躍的に向上した。MRI (T1, T2強調画像, FLAIR法) の白質異常をパターン化することで多数の鑑別疾患から絞り込むことが可能となる。最終的に診断がつかなかった場合でも、画像所見を分類しておくことで、新疾患を見出す可能性がある。白質変性症の画像診断について研究班のホームページに記載し、主要な疾患について解説した。診断にたずさわる小児科医、疾患情報を求める患者さんに益すると思われる。

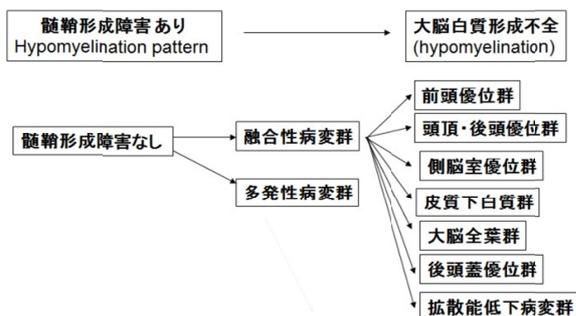
A. 研究目的

大脳白質にMRIで信号異常を呈する疾患群（白質変性症）について、画像所見から診断に至るアプローチの概略をまとめる。研究班ホームページに掲載し、診断にたずさわる小児科医、疾患情報を求める患者さんに公開することを目的とする。

B. 研究方法

白質変性症を大脳白質形成不全（hypomyelination）とそれ以外、さらに病変分布によって図のように分類し記載した。

図. 白質変性症の画像分類



C. 研究結果

前頭優位群は前頭葉優位の広範な白質病変を有する群であり、Alexander disease を代表とする。頭頂後頭優位群は、頭頂後頭葉白質病変を主体とし、X-linked adrenoleukodystrophy (ALD), Krabbe disease

を代表とする。側脳室周囲優位群は、側脳室周囲白質病変を主体とし、皮質下白質（U-fiber）は保持される。MLDをはじめとして多くの疾患で認められる。皮質下白質群は、U-fiber を含む皮質下白質に主たる病変を有する群であり、L-2-hydroxyglutaric aciduria, ガラクトース血症, Kearns-Sayer syndrome などが相当する。全白質群は、大脳全白質の信号異常を呈する群である。megalocephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts (MLC)と leukoencephalopathy with vanishing white matter (VWM)が代表である。多発性病変群は、前述の融合性病変に対し、白質に多発性（散在性）病変を有する一群である。TORCH 症候群、急性散在性脳脊髄炎（ADEM）、多発性硬化症（MS）などが含まれる。以上を研究班ホームページに掲載（http://plaza.umin.ac.jp/~pmd/iden_image.html）した。

D. 考察

白質変性症のMRI画像は、その病態を反映して疾患特異的な異常を呈しうる

E. 結論

MRI画像の詳細な評価により、白質変性症の診断、治療効果判定に益することが期待される。

F . 研究発表

論文発表

1. Sumida K, Inoue K, Takanashi J, Sasaki M, Watanabe K, Suzuki M, Kurahashi H, Omata T, Tanaka M, Yokochi K, Iio J, Iyoda K, Kurokawa T, Matsuo M, Sato T, Iwaki A, Osaka H, Kurosawa K, Yamamoto T, Matsumoto N, Maikusa N, Matsuda H, Sato N. The magnetic resonance imaging spectrum of Pelizaeus-Merzbacher disease: A multicenter study of 19 patients. *Brain Dev* in press.
2. Takanashi J. Neurochemistry of hypomyelination investigated with MR spectroscopy. *Magn Reson Med Sci* 2015; 14: 85-91.
3. Yamamoto T, Takanashi J, Kurosawa K, Deguchi K, Osaka H, Inoue K. Comment on “Delayed myelination is not a constant feature of Allan–Herndon–Dudley syndrome: Report of a new case and review of the literature” by Azzolini S et al. *Brain Dev* 2015; 36: 716–720.
4. Okanishi T, Yamamoto H, Hosokawa T, Ando N, Nagayama Y, Hashimoto Y, Maihara T, Goto T, Kutota M, Kawaguchi C, Yoshida H, Sugiura K, Itomi S, Ohno K, Takanashi J, Hayakawa M, Otsubo H, Okumura A. Diffusion-weighted MRI for early diagnosis of neonatal herpes simplex encephalitis. *Brain Dev* 2015; 37: 423-431.
5. Takeuchi A, Okamoto N, Fujinaga N, Morita H, Shimizu J, Akiyama T, Ninomiya S, Takanashi J, Kubo T. Progressive brain atrophy in Schinzel–Giedion syndrome with a *SETBP1* mutation. *Eur J Med Genet* 2015; 58: 369-371.
6. Miyatake S, Tada H, Moriya S, Takanashi J, Hirano Y, Hayashi M, Oya Y, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Matsumoto N, Saitsu H. Atypical giant

axonal neuropathy arising from a homozygous mutation by uniparental isodisomy. *Clin Genet* 2015; 87: 395-397.

7. Miyatake C, Koizumi S, Narazaki H, Asano T, Osaka H, Kurosawa K, Takanashi J, Fujino O. Clinical pictures in Pelizaeus-Merzbacher disease: a report of a case. *J Nippon Med Sch.* 2015; 82: 74-75.
8. 高梨潤一: 小児神経疾患における MR spectroscopy (MRS) の臨床応用. 続・イメージからせまる小児神経疾患. 日本小児神経学会編. 診断と治療社 2015, 19-22.

学会発表

1. 高梨潤一: MR spectroscopy を理解しようの基礎編. 第 58 回 神経放射線カンファレンス 2015.4.13.
2. 高梨潤一: MR spectroscopy を用いた神経疾患モデルマウス脳代謝解析. 第 3 回 日本生物物理学会九州支部・熊本大学イメージングセミナー 2015.5.7.
3. 高梨潤一: Neurochemistry in hypomyelination on MR spectroscopy. 第 56 回 日本神経学会学術大会 2015.5.20-23.
4. 高梨潤一: 臨床から迫る白質変性症. 第 57 回 日本小児神経学会学術集会 2015.5.27-30.
5. 高梨潤一: MR で診る脳代謝: MR スペクトルスコピーのあれこれ. 第 56 回 神奈川小児神経懇話会 2015.7.25.
6. 高梨潤一: MR spectroscopy で診る脳病態. 第 8 回 Neuro-imaging Refresher Club 2015.11.1.

G . 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）
分担研究報告書**

後天性白質疾患に関する研究

研究分担者 松井 大 大津赤十字病院神経内科部長

研究要旨

遺伝性白質疾患の遺伝子診断を、コストや労力の点から効率よく行うためには、後天性白質疾患の鑑別を、臨床所見や画像所見から適切に行う必要がある。本研究では、主に当科にて診療を行った後天性白質疾患の症例を検討し、後天性白質疾患の鑑別のポイントについて考察を行った。

A．研究目的

実際の臨床の現場においては、遺伝性ではない後天性の白質疾患が多く、遺伝性の白質疾患の診断のためには、遺伝子診断の前に、後天性白質疾患を除外することが必要となる。本研究では、後天性の白質疾患を除外するための鑑別のポイントについて考察することとする。

B．研究方法

主に、最近5年間の間に当科で診療した後天性白質疾患の症例の頭部MRIの画像所見を検討する。

（倫理面への配慮）

個人を特定できる情報は消去した上で検討

C．研究結果

悪性リンパ腫は、比較的均一に造影される。ピンズワンガー病は、T2強調像でびまん性の高信号を認める。脳アミロイドアンギオパチーでは、T2*強調像にて多発する microbleeds を認める。ヘルペス脳炎では、拡散強調像が、病巣の早期検出に有効で、両側性に病変が形成される場合は、左右非対称である。低酸素脳症では、拡散強調像が診断に有用である。CO中毒では、両側大脳白質と淡蒼球にT2強調像で高信号を認める。Marchiafava-Bignami病は、腫大した脳梁はT1強調像で低信号、T2強調像で高信号を示す。多発性硬化症は、病巣はその形状から ovoid lesion や Dawson's finger と呼ばれ、造影病変は、結節状あるいはリング状を示す。SLEの中核病変の画像所見は多彩であるが、脳血管障害や脱髄病変を呈することがある。

D．考察

基本的には、臨床所見・頭部MRIの所見より後天性白質疾患の鑑別は可能であるが、中には鑑別が困難な症例もある。多発性硬化症の Open-ring sign は脳腫瘍との鑑別に有用である。CADASILは、Notch3遺伝子変異により生じる遺伝性疾患で、ピンズワンガー病と類似した画像所見であるが、CADASILは、側頭極までT2強調像で高信号を認める点が、鑑別のポイントである。遺伝性の白質疾患の場合、白質病変は左右対称性に認められることが多い。

E．結論

遺伝性白質疾患の診断には、遺伝子診断が必要となることが多いが、遺伝子診断をコストや労力の面から、効率よく行うためには、臨床所見や画像所見から可能な限り後天性白質疾患を鑑別することが極めて重要である。

F．健康危険情報

なし。

G．研究発表

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）
分担研究報告書**

希少疾患におけるガイドライン作成の方法および患者レジストリの方向性

研究分担者 三重野 牧子 自治医科大学情報センター医学情報学准教授

研究要旨

希少疾患におけるガイドライン作成および患者レジストリについて、今後遺伝性白質を対象としたガイドライン作成および患者レジストリ構築を行っていく上で基礎資料となる文献検索および国際動向に関する検討を行った。既存のエビデンスが少ない中、通常推奨される方法にできるだけ近い形で、グローバルにもローカルにも活用可能なガイドラインおよび継続性のあるレジストリを目指す必要がある。

A．研究目的

本研究で対象としている遺伝性白質疾患をはじめとする希少疾患については、Minds等で推奨されるシステマティックレビューを基本とするような方法で診療ガイドラインを作成することが困難であることが予想される。

初年度である平成27年度は、現状把握および国内外でどのような議論がなされているかを中心に概観することとした。

B．研究方法

診療ガイドライン作成については、Mindsの基本に戻った上で、希少疾患を対象とした場合に生じる問題点と課題について、国内外の動向も踏まえて議論する。同様に、患者レジストリ構築に関して生じ得る問題点についても検討する。

（倫理面への配慮）

本研究は、診療ガイドライン作成方法と患者レジストリ構築に関する方法論研究であるため、個人情報保護に関係する問題は生じない。

C．研究結果

1．診療ガイドライン作成について

診療ガイドライン作成における基本方針とされるMindsでは、診療ガイドラインを「診療上の重要度の高い医療行為について、エビデンスのシステマティックレビューとその総体評価、益と害のバランスなどを考量して、患者と医療者の意思決定を支援するために最適と考えられる推奨を提示する文書」と定義している。作成目的の明確化、作成主体の決定、事務局・診療ガイドライン作成組織の編成、スコープ作成、システマティックレビュー、推奨作成、診療ガイドライン草案作成、外部評価・パブリックコメント募集、公開、普及・導入・評価、改訂のプロセスを経る。

希少疾患を対象とした場合、ガイドラインのベースとなるべき臨床研究が困難であるために、いわゆるエビデンスレベルの高い研究の実施が難しい。母集団が少なく、対象患者の選定や登録も難しく、さらに研究の実施可能性に影響をおよぼす、患者の地理的分布の違いも予想される。統計的有意性に関して、十分な検出力を担保できるサンプルサイズを得ることも難しい。疾病の自然経過に関する情報の乏しさ、エンドポイントとして頑健な指標が何であるか、評価可能なバイオマーカーは存在するか、

等の問題も挙げられる。

こうした多くの課題は世界共通の問題となっているが、そのような中ですでに欧州を中心にワーキンググループが立ち上がり、議論が交わされている。難病・希少疾患対策の国際動向については児玉ら（児玉知子、富田奈穂子、難病・希少疾患対策の国際的な動向、保健医療科学 2011; 60(2): 105-111）に詳しい。その後、欧州（EU）では、RARE-Best Practices のプロジェクトが 2013 年に始動しており、以下に概観する。

EU で始まった RARE Best Practices では、たとえ大規模試験が難しい希少疾患が対象であっても、信頼に足る診療ガイドラインとするには、もっとも良く得られたエビデンスにもとづいてどのように開発されてアップデートされたかという基本原則に則している必要があるとしている。RARE Best Practices は大きく分けて 4 つの phase から成っている（1：「希少疾患についての診療ガイドラインの現状について」、2：「希少疾患の最良の診療ガイドラインについての方法論的な質の標準について決定し、同意する」、3：「最良の診療ガイドラインのパイロット版の検討」、4：「最良の診療ガイドラインでの検討プロセスについての図説」）。文献レビューの方法としては、明確な CQ の定義（PIC0: Patients characteristics, Intervention assessed, Control intervention, Outcome measures, Study design）、包括的な文献検索、含めるものとデータ外挿のものとの研究の選択方法について、含めた研究の方法論的な質の評価方法、データ統合を行う方法について注意する必要がある。また、エビデンスレベルや推奨の強さのグレーディングについて、存在するか、さらにその記述についてのグレーディングシステム、費用効果、介入に関する検討が必要である。推奨の形式化について、パネリスト間でのコンセンサスに到達した方法を記述する。ピアレビ

ューは、内的あるいは外的、専門家あるいは患者により行われる。方法の記述は普及と実装のプロセスを経る。またガイドラインのアップデートに関しては定期的なアップデートの計画、アップデート頻度等の検討が行われる。2 番目の phase にて、効果の推定値の信頼度（エビデンスの質）を評価するため、また、希少疾患の推奨を開発するための最良の方法論への同意がなされる。ここで、このプロセスはすでに定評のある GRADE アプローチを用いる。4 つの phase に関する検討結果が、2016 年までには公表されることが期待されている。

EU では、上記以外にも、公的機関である EU Task Force Rare Diseases が reference center やレジストリ、疫学調査、EU レベルでの施策形成等を行ってきている。また、Rare Disease Task Force (RDTF) と呼ばれる部門で罹患情報や死亡情報の管理を行っている。NGO の患者団体である EURORDIS (European Organisation for Rare Diseases) はホームページも充実しており、情報提供および交流の場となっている。

一方、米国に注目すると、2015 年夏には FDA、CDER、CBER により Rare Diseases: Common Issues in Drug Development Guidance for Industry についてドラフトガイダンスが公開され、自然史研究について、その疾患の病態生理・同定・バイオマーカーの利用について、非臨床研究について、効果の指標（エンドポイント）、有効性と安全性のエビデンス等について等のセクションに分かれて検討が行われている。米国では国立の研究所が運営に関与している Rare Diseases Clinical Research Network (RDCRN) が 2003 年より結成され、疾患タイプごとにコンソーシアムを作って患者グループと協働した活動を行っている。2009 年までの Phase I にてデータセンターを構築した。2015 年 12 月には 200 を超える希少疾患について研究が行われ、4 万人以上の患

者が登録されている。

2. 患者レジストリについて

患者レジストリとは、WHO の定義によれば、「あらかじめ決められた科学的、臨床的、あるいは政策的目的を果たすために、系統的あるいは総括的な方法によって収集された個人に関する単一の情報を含む文書のファイル」である。米国の National Committee on Vital and Health Statistics では、「ある特定の疾患あるいは健康関連イベントの生起が起りやすい条件（たとえばリスク因子）あるいは健康に悪影響を起すことが知られているか疑われるような物質（あるいは機会）への前の曝露をもつ人についての情報の収集、所蔵、検索、解析、普及についての組織されたシステム」と定義している。

希少疾患を対象としたレジストリの目的も、明確にする必要がある。有病割合、発症率について詳細にモニターすること、自然史を確立するための基礎とすること、遺伝性疾患であれば genotype と phenotype の情報を得ること、臨床的有用性や、安全性モニタリングに関連したアウトカム調査も重要である。Orphanet

(<http://www.orpha.net>) のレポートシリーズに、欧州における Rare Disease Registries に関して、特定の疾患あるいは疾患群について地域・国・欧州全体・全世界別あるいは公的・営利・非営利の別のレジストリ一覧が公開されている。全体のおよそ 8 割が公的団体により運営されているとの報告である。レジストリ数の多いところとして、フランスで 134、ドイツで 124、イギリスで 84 のレジストリが挙げら

れている。

さまざまな目的で構築されたレジストリがある一方で、乱立による問題も看過できない。今後、遺伝性白質疾患レジストリを検討していく上では、たとえば J-RARE あるいは Remudy といったすでに存在するレジストリとの連携について、実施可能性を探索する必要がある。

D. 考察

国境を越えたネットワーク化が進む今、すでに欧州および米国で議論されてきている知見あるいは方法論を基礎としつつ、我が国に必要な視点も加味した、グローバルにもローカルにも活用可能なガイドラインおよび継続性のあるレジストリを目指す。国際協調に対しては、すでに異なる国々によって合意形成されてきている EU の方法が参考になると考えられる。

E. 結論

希少疾患における診療ガイドライン作成および患者レジストリ構築のための基礎資料について検討した。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし。
2. 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）
分担研究報告書

LIAS による進行性大脳白質障害について

研究分担者 山本 俊至 東京女子医科大学統合医科学研究所・准教授

研究要旨

研究目的：

遺伝性大脳白質障害の中には、乳幼児期にはまったく症状を示さなかったにも関わらず、徐々に症状を示し、進行性に経過する疾患が存在する。その中には既知の疾患概念に合致せず、近年のゲノム解析の進歩により新たに明らかになった疾患もある。それらの新たな疾患概念を確立させ、本邦における実態を把握する必要がある。

研究方法：

従前より行っているゲノム解析において、既知の疾患概念に合致しない症例を収集し、エクソーム解析によってゲノム診断を試みた。

結果と考察：

LIASの複合ヘテロ変異によるグリシン脳症(glycine encephalopathy)を示した1例が明らかになった。

結論：

今後、さらに情報を収集するとともに、未診断例の診断支援を行っていく予定である。

A．研究目的

遺伝性大脳白質障害の中には、乳幼児期にはまったく症状を示さなかったにも関わらず、徐々に症状を示し、進行性に経過する疾患が存在する。その中には既知の疾患概念に合致せず、近年のゲノム解析の進歩により新たに明らかになった疾患もある。それらの新たな疾患概念を確立させ、本邦における実態を把握する必要がある。本研究においては、進行性に大脳白質障害を来す疾患に関して、本邦における実態を明らかにすることにある。

B．研究方法

(1) 新規例の診断

従前よりの診断サポートにおいて、多くの未診断例が存在していた。それらの患者についてゲノム解析拠点と協力してゲノム解析を行った。

(2) 倫理面への配慮

本研究においては患者情報に基づく研究を行うことから、個人情報に配慮する必要があるため、東京女子医科大学の倫理委員会に申請し、承認を得た。

C．研究結果

症例

21歳の日本人女性。血族婚なし。生後18ヵ月まで精神運動神経に異常はなかった。生後19ヵ月時に上気道感染症に罹り、その3日後突然嘔吐と意識障害、不随意運動を示すようになった。急性期には頭部MRIにも髄液所見にも異常はなかったが、2週間後の血液検査でケトンの上昇はないものの、glycineの上昇が認められた。意識障害は遷延し、3ヵ月後のMRI検査で白質のT2高信号が認められた。患者はその後、経管栄養を要している。有意語はなく、視線が合わず、いわゆる寝たきりの状態である。難治てんかんも続い

ている。MRI では脳の萎縮が進行している。

全エクソーム解析により、LIAS の複合ヘテロ変異が認められた。これらの変異はそれぞれ、両親から受け継がれていた。事後に臨床症状を確認し、グリシン脳症として矛盾しないことが明らかになった。

D . 考察

症例は LIAS の複合ヘテロ変異を示しており、非ケトン性高グリシン血症(non-ketotic hyperglycinemia)と診断した。

E . 結論

本研究において、未診断進行性大脳白質障害患者に対して全エクソーム解析を行ったところ、稀な代謝疾患を同定した(Tsurusaki Y, et al. Novel compound heterozygous mutations in LIAS cause glycine encephalopathy. J Hum Genet 60: 631-5, 2015.)。未診断症例においては、このような代謝疾患の診断が見過ごされている可能性があり、詳細に分析し、患者情報を蓄積する必要がある。

F . 研究発表

1. 論文発表

1. Okamoto N, Toribe Y, Shimojima K, Yamamoto T. 2016. Tatton-Brown-Rahman syndrome due to 2p23 microdeletion. Am J Med Genet A [in press].
2. Igarashi A, Okumura A, Shimojima K, Abe S, Ikeno M, Shimizu T, Yamamoto T. Focal seizures and epileptic spasms in a child with Down syndrome from a family with a *PRRT2* mutation. Brain

Dev [in press]

3. Itakura A, Saito Y, Nishimura Y, Okazaki T, Ohno K, Sejima H, Yamamoto T, Maegaki Y. Successful treatment of migrating partial seizures in Wolf-Hirschhorn syndrome with bromide. Brain Dev [in press]
4. Sumida K, Inoue K, Takanashi J-I, Sasaki M, Watanabe K, Suzuki M, Kurahashi H, Omata T, Tanaka M, Yokochi K, Iio J, Iyoda K, Kurokawa T, Matsuo M, Sato T, Iwaki A, Osaka H, Kurosawa K, Yamamoto T, Matsumoto N, Maikusa N, Mastuda H, Sato N. The magnetic resonance imaging spectrum of Pelizaeus-Merzbacher disease: A multicenter study of 19 patients. Brain Dev [in press]
5. Yamamoto T, Igarashi N, Shimojima K, Sangu N, Sakamoto Y, Shimoji K, Niijima S. Use of targeted next-generation sequencing for molecular diagnosis of craniosynostosis: identification of a novel de novo mutation of *EFNB1*. Congenit Anom (Kyoto) [in press]
6. Yamamoto T. Characteristics of epileptic encephalopathy related to CDLK5 mutations. J Pediatr Epilepsy [in press].
7. Oka M, Shimojima K, Yamamoto T, Hanaoka Y, Sato S, Yasuhara T, Yoshinaga H, Kobayashi K. A novel HYL1 homozygous mutation in living siblings with Joubert syndrome. Clin Genet [in press].

8. Watanabe S, Shimizu K, Ohashi H, Kosaki R, Okamoto N, Shimojima K, Yamamoto T, Chinen Y, Mizuno S, Dowa Y, Shiomi N, Toda Y, Tashiro K, Shichijo K, Minatozaki K, Aso S, Minagawa K, Hiraki Y, Shimokawa O, Matsumoto T, Fukuda M, Moriuchi H, Yoshiura KI, Kondoh T. Detailed analysis of 26 cases of 1q partial duplication/triplication syndrome. *Am J Med Genet A* [in press].
9. Shimojima K, Okamoto N, Yamamoto T. A novel *TUBB3* mutation in a sporadic patient with asymmetric cortical dysplasia. *Am J Med Genet A* [in press].
10. Yamamoto T, Shimojima K, Yano T, Ueda Y, Takayama R, Ikeda H, Imai K. Loss-of-function mutations of *STXBP1* in patients with epileptic encephalopathy. *Brain Dev* 38: 280-4, 2016.
11. Ishikawa N, Kobayashi Y, Fujii Y, Yamamoto T, Kobayashi M. Late-onset epileptic spasms in a patient with 22q13.3 deletion syndrome. *Brain Dev* 38: 109-12, 2016.
12. Yamamoto T, Yoshioka S, Tsurusaki Y, Shino S, Shimojima K, Shigematsu Y, Takeuchi Y, Matsumoto N. White matter abnormalities in an adult patient with L-2-hydroxyglutaric aciduria. *Brain Dev* 38: 142-4, 2016.
13. Sangu N, Shimojima K, Okumura A, Ando T, Yamamoto T. Characteristics of patients with benign partial epilepsy in infancy without *PRRT2* mutations. *Epilepsy Res* 118: 10-13, 2015.
14. Shimojima K, Okumura A, Yamamoto T. A de novo microdeletion involving *PAFAH1B (LIS1)* related to lissencephaly phenotype. Data in *Brief* 118: 488-91, 2015.
15. Yamamoto T, Shimojima K, Shibata T, Akiyama M, Oka M, Akiyama T, Yoshinaga H, Kobayashi K. Novel *PLA2G6* mutations associated with an exonic deletion due to non-allelic homologous recombination in a patient with infantile neuroaxonal dystrophy. *Human Genome Variation* 2: 15048, 2015.
16. Shimojima K, Okumura A, Hayashi M, Kondo T, Inoue H, Yamamoto T. *CHCHD2* is down-regulated in neuronal cells differentiated from iPS cells derived from patients with lissencephaly. *Genomics* 106: 196-203, 2015.
17. Yamamoto T, Shimada S, Shimojima K, Sangu N, Ninomiya S, Kubota M. Leukoencephalopathy associated with 11q24 deletion involving the gene encoding hepatic and glial cell adhesion molecule in two patients. *Eur J Med Genet* 58: 492-6, 2015.
18. Yamamoto T, Takanashi J, Kurosawa K, Deguchi K, Osaka H, Inoue K. Comment on "Delayed myelination is not a constant feature of Allan-Herndon-Dudley syndrome: Report of a new case and review of the literature" by Azzolini S et al. *Brain*

- & Development 2014;36:716-720. Brain Dev 37: 988-9, 2015.
19. Kawahara T, Watanabe H, Omae R, Yamamoto T, Inazu T. A novel *PHEX* mutation in Japanese patients with X-linked hypophosphatemic rickets. Case Rep Genet 2015: 301264, 2015.
 20. Nishigaki S, Hamazaki T, Saito M, Yamamoto T, Seto T, Shintaku H. Periventricular heterotopia and white matter abnormalities in a girl with mosaic ring chromosome 6. Mol Cytogenet 8: 54, 2015.
 21. Yamamoto T, Shimojima K, Kimura N, Mogami Y, Usui D, Takayama R, Ikeda H, Imai K. Recurrent occurrences of *CDKL5* mutations in patients with epileptic encephalopathy. Human Genome Variation 2: 15042, 2015.
 22. Shimojima K, Okamoto N, Yamamoto T. Characteristics of 2p15-p16.1 microdeletion syndrome; review and description of two additional patients. Congenit Anom (Kyoto). 55: 125-32, 2015.
 23. Tsurusaki Y, Tanaka R, Shimada S, Shimojima K, Nakashima M, Saito H, Miyake N, Yamamoto T, Matsumoto N. Novel compound heterozygous mutations in *L1AS* cause glycine encephalopathy. J Hum Genet 60: 631-5, 2015.
 24. Shimada S, Shimojima K, Sangu N, Hoshino A, Hachiya Y, Ohto T, Hashi Y, Nishida K, Mitani M, Kinjo S, Tsurusaki Y, Matsumoto N, Morimoto M, Yamamoto T. Mutations in the genes encoding eukaryotic translation initiation factor 2B in Japanese patients with vanishing white matter disease. Brain Dev 37: 960-6, 2015.
 25. Yamamoto T. [Editorial] Epilepsy in numerical chromosomal abnormalities. J Pediatr Epilepsy 4: 2-3, 2015.
 26. Yamamoto T, Shimada S, Shimojima K, Ikeda H, Oguni K. Epilepsy in 1p36 deletion syndrome is not associated with deletion size. J Pediatr Epilepsy 4: 4-7, 2015.
 27. Okumura A, Yamamoto T, Kurahashi H, Takasu M. Epilepsies in children with 2q24.3 deletion/duplication. J Pediatr Epilepsy 4: 8-16, 2015.
 28. Akiyama T, Yamamoto T. Epilepsy and other symptoms associated with chromosome 9q34.11 microdeletion. J Pediatr Epilepsy 4: 23-9, 2015.
 29. Yamamoto T, Shimada S, Shimojima K, Eto K, Yoshitomi S, Yanagihara K, Imai K, Oguni H, Okamoto N. Xq28 duplications and epilepsy: Influence of the combinatory duplication of *MECP2* and *GDI1*. J Pediatr Epilepsy 4: 30-4, 2015.
 30. Tsurusawa R, Ihara Y, Ogawa A, Yamamoto T. 16p11.2 microdeletion/microduplication syndrome and benign infantile epilepsy. J Pediatr Epilepsy 4: 35-40, 2015.
 31. Okumura A, Ishii A, Shimojima K, Kurahashi H, Yoshitomi S, Imai K,

- Imamura M, Seki Y, Shimizu T, Hirose S, Yamamoto T. Phenotypes of children with 20q13.3 microdeletion affecting *KCNQ2* and *CHRNA4*. *Epileptic Disord* 17: 165-71, 2015.
32. Yamamoto T, Shimojima K. A novel *MED12* mutation associated with non-specific X-linked intellectual disability. *Human Genome Variation* 2: 15018, 2015.
33. Mimaki M, Shiihara T, Watanabe M, Hirakata K, Sakazume S, Ishiguro A, Shimojima K, Yamamoto T, Oka A, Mizuguchi M. Holoprosencephaly with cerebellar vermis hypoplasia in 13q deletion syndrome: Critical region for cerebellar dysgenesis within 13q32.2q34. *Brain Dev* 37: 714-8, 2015.
34. Yoshitomi S, Takahashi Y, Ishizuka M, Yamaguchi T, Watanabe A, Nasu H, Ueda Y, Ohtani H, Ikeda H, Imai K, Shigematsu H, Inoue Y, Tanahashi Y, Aiba K, Ohta H, Shimada S, Yamamoto T. Three patients manifesting early infantile epileptic spasms associated with 2q24.3 microduplications. *Brain Dev* 37: 874-9, 2015.
35. Okumura A, Arai E, Kitamura Y, Abe S, Ikeno M, Fujimaki T, Yamamoto T, Shimizu T. Epilepsy phenotypes in siblings with Norrie disease. *Brain Dev* 37: 978-82, 2015.
36. Aoyama Y, Yamamoto T, Sakaguchi N, Ishige M, Tanaka T, Ichihara T, Ohara K, Kouzan H, Kinosada Y, Fukao T. Application of multiplex ligation-dependent probe amplification, and identification of a heterozygous Alu-associated deletion and a uniparental disomy of chromosome 1 in two patients with 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase deficiency. *Int J Mol Med* 35: 1554-60, 2015.
37. Masuda T, Ueda M, Ueyama H, Shimada S, Ishizaki M, Imamura S, Yamamoto T, Ando Y. Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts caused by compound heterozygous mutations in *MLC1*, in patients with and without subcortical cysts in the brain. *J Neurol Sci* 351: 211-3, 2015.
38. Kawahara T, Watanabe H, Omae R, Yamamoto T, Inazu T. A novel *PHEX* mutation in Japanese patients with X-linked hypophosphatemic rickets. *Case Reports in Genetics* 301264, 2015
39. Shimojima K, Okumura A, Ikeno M, Nishimura A, Saito A, Saito H, Matsumoto N, Yamamoto T. A de novo *TUBB4A* mutation in a patient with hypomyelination mimicking Pelizaeus-Merzbacher disease. *Brai Dev* 37: 281-5, 2015.
40. Shimada S, Shimojima K, Okamoto N, Sangu N, Hirasawa K, Matsuo M, Ikeuchi M, Shimakawa S, Shimizu K, Mizuno S, Kubota M, Adachi M, Saito Y, Tomiwa K, Haginoya K, Numabe H, Kako Y, Hayashi A, Sakamoto H, Hiraki Y, Minami K,

- Takemoto K, Watanabe K, Miura K, Chiyonobu T, Kumada T, Imai K, Maegaki Y, Nagata S, Kosaki K, Izumi T, Nagai T, Yamamoto T. Microarray analysis of 50 patients reveals the critical chromosomal regions responsible for 1p36 deletion syndrome-related complications. *Brain Dev* 37: 515-26, 2015.
41. Yamamoto T, Shimojima K, Sangu N, Komoike Y, Ishii A, Abe S, Yamashita S, Imai K, Kubota T, Fukasawa T, Okanishi T, Enoki H, Tanabe T, Saito A, Furukawa T, Shimizu T, Milligan CJ, Petrou S, Heron SE, Dibbens LM, Hirose S, Okumura A. Single nucleotide variations in *CLCN6* identified in patients with benign partial epilepsies in infancy and/or febrile seizures. *Plos One* 10: e0118946, 2015.
42. Shimojima K, Okamoto N, Tamasaki A, Sangu N, Shimada S, Yamamoto T. An association of 19p13.2 microdeletions with Malan syndrome and Chiari malformation. *Am J Med Genet A* 167A: 724-30, 2015.
43. Chong PF, Haraguchi K, Torio M, Kirino M, Ogata R, Matsukura M, Sakai Y, Ishizaki Y, Yamamoto T, Kira R. A case of pontine tegmental cap dysplasia with comorbidity of oculoauriculovertebral spectrum. *Brain Dev* 37: 171-4, 2015.
44. Furukawa T, Sakamoto H, Takeuchi S, Ameri M, Kuboki Y, Yamamoto T, Hatori T, Yamamoto M, Sugiyama M, Ohike N, Yamaguchi H, Shimizu M, Shibata N, Shimizu K, Shiratori K. Whole exome sequencing reveals recurrent mutations in *BRCA2* and *FAT* genes in acinar cell carcinomas of the pancreas. *Sci Rep* 5: 8829, 2015.
45. Okami N1, Aihara Y, Akagawa H, Yamaguchi K, Kawashima A, Yamamoto T, Okada Y. Network-based gene expression analysis of vascular wall of juvenile Moyamoya disease. *Childs Nerv Syst* 31: 399-404, 2015.
2. 著書
1. 山本俊至. 遺伝カウンセリング. 特集 周産期医学必修知識 第8版. 「周産期医学」46巻増刊号 [in press]
 2. 山本俊至. マイクロアレイ染色体検査. 検査と技術 [in press]
 3. 山本俊至 (訳). 染色体異常と大規模DNA変化を調べるための遺伝子検査技術. ゲノム医学, 菅野純夫・福嶋義光 編. メディカルサイエンスインターナショナル, 東京 [in press]
 4. 山本俊至. ダウン症候群・染色体異常. こどもの神経の診かた, 新島新一, 山内秀雄, 山本仁 編. 医学書院, 東京 [in press]
 5. 山本俊至. マイクロアレイ染色体検査. *小児内科* 47: 1809-12, 2015.
 6. 島田姿野, 山本俊至. 感染症をきっかけに退行が進行する1歳男児. 日本小児神経学会 編. 続・イメージからせまる小児神経疾患. 診断と治療社, 東京, 2015, pp47-8.

7. 山本俊至. 1p36 欠失症候群. 水口雅, 市橋光, 崎山弘 編. 今日の小児治療指針, 医学書院, 東京, 2015, pp182-3.
 8. 山本俊至. Rett 症候群. 水口雅, 市橋光, 崎山弘 編. 今日の小児治療指針, 医学書院, 東京, 2015, pp684-685.
 9. 山本俊至. マイクロアレイ染色体検査. 『小児内科』『小児外科』編集委員会共編. 小児疾患診療のための病態生理 2 小児内科 47 巻増刊号, pp184-190.
 10. 山本俊至. 染色体検査とアレイ CGH. 松原洋一, 呉繁夫, 左合治彦 [編] こどもの病気 遺伝について聞かれたら. 診断と治療社, 東京, pp237-40, 2015
 11. 山本俊至 (訳). 先天性疾患の疫学および遺伝的基礎. 衛藤義勝 [監修] ネルソン小児科学第 19 版 (日本語訳), エルゼビアジャパン pp1802, 2015.
 12. 山本俊至. アレイ CGH 法によるてんかんの分子診断. 医学のあゆみ 253; 543-7, 2015.
3. 学会発表
 1. 山本俊至. 診断未定の難病を抱える子どもの診断. 第 10 回日本小児科学会倫理委員会公開フォーラム, 2016.2.28, 大阪.
 2. 山本俊至, 下島圭子. 疾患 iPS 細胞による小児発達障害の病態解析. 再生医療実現化研究事業・再生医療実現化拠点ネットワークプログラム合同シンポジウム「科学者たちによる挑戦～iPS 細胞を用いた疾患・創薬研究～」, 2015.12.14, 東京.
 3. 山本俊至, 下島圭子, 奥村彰久, 石井敦士, 広瀬伸一. エクソーム解析によ
 - って明らかになった *CLCN6* 変異はてんかん関連である. 日本人類遺伝学会第 60 回大会, 2015.10.14-17 東京.
 4. 下島圭子, 山本俊至. トリオ解析の結果良性バリエーションと考えられた large CNV の検討. 日本人類遺伝学会第 60 回大会, 2015.10.14-17 東京.
 5. 三宮範子, 下島圭子, 高橋勇弥, 大橋伯, 遠山潤, 山本俊至. 7q31.33-q32.1 微細欠失と知的障害・発達障害. 日本人類遺伝学会第 60 回大会, 2015.10.14-17 東京.
 6. 山本俊至, 下島圭子, 斎藤聡. 次世代シーケンサー・パネル解析結果を用いた隠れマルコフモデルによるゲノムコピー数解析の試み. 日本人類遺伝学会第 60 回大会, 2015.10.14-17 東京.
 7. 島田姿野, 山本俊至, 下島圭子, 永田智. Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts の日本人患者における *MLC1* 遺伝子変異解析. 日本人類遺伝学会第 60 回大会, 2015.10.14-17 東京.
 8. Yamamoto T. Genetic basis of benign infantile epilepsy. International Symposium on Benign Infantile Seizures, 2015.9.25-26, Tokyo.
 9. 山本俊至. 出生前診断に用いられる遺伝子検査; マイクロアレイの考え方. 日本産科婦人科学会, 『生殖医療に関する遺伝カウンセリング受入れ可能な臨床遺伝専門医』認定講習会, 2015.7.20, 東京.
 10. 下島圭子, 岡本伸彦, 三宮範子, 山本俊至. 2p15-p16.1 微細欠失の 2 例-既報告例 18 例との比較-. 第 55 回 日本先天

- 異常学会学術集会 / 第 38 回小児遺伝学会学術大会, 2015.7.25-27, 横浜.
11. 三宮範子, 五十嵐成, 坂本優子, 下地一彰, 新島新一, 安藤智博, 下島圭子, 山本俊至. 次世代シーケンサーによる網羅的遺伝子解析で *EFNB1* 変異が認められた craniofacial syndrome の女児例. 第 55 回 日本先天異常学会学術集会 / 第 38 回小児遺伝学会学術大会, 2015.7.25-27, 横浜.
 12. 山本俊至, 下島圭子. 次世代シーケンサーによる網羅的遺伝子解析で *MED12* 変異が認められた非特異的知的障害の男児例. 第 55 回 日本先天異常学会学術集会 / 第 38 回小児遺伝学会学術大会, 2015.7.25-27, 横浜.
 13. 下島圭子, 梅村綾子, 植松貢, 中山東城, 丸山幸一, 井上健, 山本俊至. *SLC16A2* 変異による Allan-Herndon-Dudley 症候群の 3 例. 第 39 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会. 2015.6.25-8, 千葉.
 14. 三宮範子, 島田姿野, 下島圭子, 山本俊至. 進行性大脳白質障害の実態把握と遺伝子診断. 第 39 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会. 2015.6.25-8, 千葉.
 15. 山本俊至, 下島圭子, 金子博之, 岡本伸彦, 斎藤潤, 北畠康司, 永田浩一, 矢田俊彦, 小坂仁, 山形崇倫. ゲノム構造異常によって発症した自閉症・発達障害の疾患特異的 iPS 細胞を用いた病態解明と治療法開発. 第 57 回日本小児神経学会学術集会. 2015.5.28-30, 大阪.
 16. 島田姿野, 下島圭子, 平澤恭子, 永田智, 山本俊至. マイクロアレイ染色体検査による 1p36 欠失症候群 50 例の遺伝型表現型相関解析. 第 57 回日本小児神経学会学術集会. 2015.5.28-30, 大阪.
 17. Okumura A, Yamamoto T, Miyajima M, Shimojima K, Kondo S, Abe S, Ikeno M, Kurahashi H, Takasu M, Shimizu T. 3p interstitial deletion including *PRICKLE2* in identical twins with autistic features. 第 57 回日本小児神経学会学術集会. 2015.5.28-30, 大阪.
 18. Kurahashi H, Okumura A, Igarashi A, Abe S, Takasu M, Kobayashi K, Ohmori I, Ouchida M, Hirose S, Ishii A, Takahashi S, Awaya T, Yamamoto T. An update of phenotype of infantile epilepsy with a *PRRT2* mutation. 第 57 回日本小児神経学会学術集会. 2015.5.28-30, 大阪.
 19. 金子博之, 下島圭子, 山本俊至. 疾患 iPS 細胞による小児神経疾患の病態解析. JST-再生医療実現拠点ネットワークプログラム[疾患特異的 iPS 細胞を活用した難病研究]・JST-CREST[iPS 細胞領域] 合同シンポジウム「科学者たちによる難病への挑戦～iPS 細胞を用いた疾患研究～」. 2015.2.23, 東京.

G . 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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

アレキサンダー病の診断基準改定

分担研究者 吉田 誠克 京都府立医科大学大学院 神経内科学

研究要旨

われわれは2011年に全国調査データならびに論文報告をもとに「アレキサンダー病の臨床診断基準」を作成したが、本病は非常に稀な疾患であることから「診断指針」としての意義を強調した内容であった。診断基準発表からの5年間でわれわれの施設に依頼されたGFAP遺伝子検査は依頼検体数、陽性検体数いずれも倍増している。さらに、2015年7月から本病が指定難病となった。以上より「診断指針」としての役割から「診断基準」への転換が必要な時期と考えられ、診断基準の妥当性について自験例を中心に検討のうえ改訂を行った。

対象はGFAP遺伝子検査陽性アレキサンダー病31症例（1型：3例、2型：20例、3型：8例）。神経症状、MRI画像所見、確定診断（遺伝子検査および病理学的検査）の診断項目と、大脳優位型、延髄・脊髄優位型、中間型の3病型分類からなる基本的構成は妥当と判断した。一方、「確定診断」として必須項目に挙げていた「GFAP遺伝子検査」および「病理学的検査」については、前者においては保険適応がなく、検査可能施設もごく少数に限定されていること、後者においては生前検査が稀であることが問題点として挙げられた。改定診断基準では「遺伝子検査」あるいは「病理学的検査」にて診断された場合をdefiniteとし、これらの検査が施行できていない場合はより厳密にした神経所見と画像所見の項目を満たすことおよび鑑別診断を行うことによりprobableとして確定診断とした。

A. 研究目的

われわれは厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）「アレキサンダー病の診断基準および治療・ケア指針の作成、病態解明・治療法開発のための研究」班にて2009年に全国調査を行い、そのデータならびに論文報告をもとに2011年にアレキサンダー病の臨床診断基準を作成した。この診断基準は本病の診察経験がない小児神経および神経内科

医でも発症年齢に関係なく神経学的所見とMRI所見から本病を鑑別診断に挙げることにより、病理学的検査あるいは遺伝子検査という確定診断法に円滑に到達できることを目的とした。そのため、「指針」としての役割を意識して作成した。

京都府立医科大学神経内科では2006年からGFAP遺伝子検査を全国の施設より承っているが、2011年までの6年間の依頼検体数は39検体（うちGFAP遺伝子変異陽

性例：11(陽性率 28.2%))であったが、診断基準発表後の 2012 年～2015 年末の約 4 年で 81 検体(うち GFAP 遺伝子変異陽性例：24(陽性率 29.6%))と倍増している。これは GFAP 遺伝子検査を公に実施している施設が本邦ではほぼ当施設に限られていることが影響していると思われるが、変異陽性率も保たれていることから本病に対する認識も高まっていることが伺われる。さらに、2015 年 7 月から本病は指定難病となった。以上の流れを踏まえて、当施設で収集した遺伝子型-臨床表現型の関連を再検討して 2011 年診断基準を見直し、「診断指針」の観点から「診断基準」を意識した改定を行った。

B. 研究方法

対象：アレキサンダー病疑いのために当施設に GFAP 遺伝子検査の依頼があった検体のうち、病原性バリエーションと判断した 31 症例。

方法：2011 年の診断基準発表前の症例は各依頼施設からのサマリー、診断基準発表後の症例については診断基準をもとに作成した所定の書式に基づいた臨床情報に基づいて診断指針の妥当性を検討し、さらに PubMed に公開されている国内外のアレキサンダー病の症例報告も参考に改定案を作成した。なお、改定案は本研究班の班会議にて議論のうえ、修正を加えて確定版とした。

C. 研究結果

大脳優位型(1 型：3 例)：GFAP 遺伝子変異陽性患者は 3 例であった。神経所見の「主要徴候」に挙げた「けいれん」「大

頭症」「精神運動発達遅延」の 3 項目のうち 1 つ以上は全例で満たしていた。MRI 画像所見においては診断基準に挙げた 5 項目のうち必須条件とした「前頭部優位の白質信号異常」は 3 例とも認めたが、その他 2 項目を満たした症例は 2 例、1 項目のみ満たした症例は 1 例であった。

延髄・脊髄優位型(2 型：20 例)：神経所見の「主要徴候」に挙げた項目の頻度は「筋力低下」：55.0%、「腱反射異常」：80.0%、「バビンスキー徴候陽性」：70.0%、「構音障害」：65.0%、「嚥下障害」：52.6%、「発声障害」：42.1%、「口蓋ミオクローヌス」：16.7%であった。一方、「主要徴候」に含めなかった「四肢・体幹失調」が 77.8%、「自律神経障害」が 55.6%と主要徴候と同程度の頻度で認められ、中には小脳症状が主体の症例も存在した。さらに高頻度ではないが「筋強剛」(21.1%)のためにパーキンソン症候群と診断されていた症例が複数存在した。MRI 画像所見では「延髄・上位頸髄の萎縮または信号異常」が全例で認められた。また、「小脳歯状核の信号異常」(63.2%)も高率に認められ、「延髄の異常」が軽度であったがこの所見が本病を疑うきっかけとなった症例も存在した。

中間型(3 型)(8 例)：1 型の特徴のうち「精神遅滞」(75.0%)と MRI における「前頭部優位の白質信号異常」(87.5%)と高頻度に認められた。2 型の特徴として、神経所見は 2 型と同様の傾向であったが、MRI において「延髄・上位頸髄の萎縮または信号異常」が全例で認められ、「小脳歯状核の信号異常」も全例で認められた。

また、われわれの解析では認めなかつ

たが、「反復性嘔吐」が唯一の症状であった小児の症例が国内外で 2 報の報告があり、画像所見も両側延髄背側の結節状病変と比較的典型的な画像所見を示していた。複視や側彎などの脊柱異常も当施設の症例や症例報告でも散見された。

D. 考察

以上の解析結果から、神経症状、MRI 画像所見、確定診断(遺伝子検査および病理学的検査)の診断項目と、大脳優位型、延髄・脊髄優位型、中間型の 3 病型分類からなる 2011 年診断基準の基本的構成は「指針」として妥当と判断された。

一方、修正点は以下の通りである。第 1 に 2011 年度診断基準では診断項目を各病型別に「主要徴候」として列挙したが、各病型間でオーバーラップする所見も多いことから、診断項目は病型別にせずひとまとめにして、III に「診断のカテゴリー」を設けて各病型の臨床的特徴を踏まえた充足項目を提示することにした。さらに冒頭に疾患概念と病型分類の概要を記載することで本疾患の特徴を理解しやすくすることに努めた。第 2 に「GFAP 遺伝子変異の同定」あるいは「病理学的検査において特徴的なローゼンタル線維を認めること」を確定診断として必須項目としていたが、前者においては現時点で保険適応検査ではなく、検査可能施設もごく少数に限定されており、後者においては生前診断が行われることは稀であることから、これらの検査が施行できない場合でも本病と診断できることが診断基準として重要と考えられた。改定診断基準では「遺伝子検査」あるいは「病理学

的検査」にて診断された場合を definite とし、これらの検査が施行できていない場合はより厳密にした神経所見と画像所見の項目を満たし、鑑別診断を十分に行うことにより probable として確定診断とした。1 型の MRI 所見については GFAP 遺伝子変異が報告される以前に報告された van der Knaap ら(2001)の MRI 診断基準項目が現在でも有用と考えられ、これに従って 5 項目中 4 項目以上を満たすことを基準とした。2 型の MRI 所見については「延髄・上位頸髄の信号異常または萎縮」が非常に特徴的で、ほぼ全例で認められることからこの所見を必須項目とした。第 3 に「運動失調」、「自律神経症状」は主要徴候と同程度に高頻度に認められる神経所見であり、また「筋強剛」は高頻度ではないがパーキンソン症候群として誤診されていた症例が複数存在したことから鑑別疾患として重要な症候と判断し、今回の基準に「神経症状」に掲げた。また、われわれの解析では認めなかったが、国内外で「反復性嘔吐」が唯一の症状であった報告があり、画像所見は 2 型に矛盾しないことからこれも追加した。また、「小脳歯状核の信号異常」も有用な所見となる場合もあることを踏まえて、これを追加した。複視や脊柱異常については「主要徴候」に随伴して生じる支持所見レベルと判断し、診断基準には記載しないことにした。

E. 結論

以上の検討をもとに、別紙のとおりアレキサンダー病の診断基準(2016 年改訂)を作成した。

問題点としては、画像所見の条件を厳密にしたうえでGFAP 遺伝子検査や病理学的検査診断がなくても診断可能とするために設けた“probable Alexander disease”の妥当性（感度・特異度）の検討が挙げられる。1 型については van der Knaap らの 2001 年 MRI 診断基準項目に従い、世界基準とは思われるが、造影所見まで含めることが本邦の実情に合わない可能性もあり、基準項目数の妥当性は検討を要する。また、2 型の「延髄・上位頸髄の信号異常または萎縮」はこれまでの当施設での解析症例および論文報告をみる限りでは非常に高い診断的価値を有するものと考えられるが、特に萎縮に関しては診断医の主観に頼るところがあり、定量的評価が望まれる。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1. 論文発表

- 1) Iwasaki Y, Saito Y, Mori K, Ito M, Mimuro M, Aiba I, Saito K, Mizuta I, Yoshida T, Nakagawa M, Yoshida M. An autopsied case of adult-onset bulbospinal form Alexander disease with a novel S393R mutation in the GFAP gene. Clin Neuropathol. 2015;34:207-214.
- 2) Yoshida T, Mizuta I, Saito K, Kimura Y, Park K, Ito Y, Haji S, Nakagawa M, Mizuno T. Characteristic abnormal signals in medulla oblongata- ‘eye

spot’ sign: four cases of elderly-onset Alexander disease. Neurology clinical practice. 2015;5:259-262.

- 3) Sugiyama A, Sawai S, Ito S, Mukai H, Beppu M, Yoshida T, Kuwabara S. Incidental diagnosis of an asymptomatic adult-onset Alexander disease by brain magnetic resonance imaging for preoperative evaluation. J Neurol Sci 2015;354:131-132.
- 4) 小坂仁、吉田誠克 . 遺伝子異常による白質脳症「アレキサンダー病」. 小児慢性特定疾病 診断の手引き 診断と治療社 . 2015.

2 . 学会発表

- 1) 吉田誠克 , 水田依久子 , 斉藤光象 , 向井麻央、中川正法、水野敏樹 . 延髄脊髄優位型アレキサンダー病の臨床的・遺伝学的検討 . 第 56 回日本神経学会学術大会 . 2015 年 5 月 21 日 ; 新潟 .
- 2) 吉田誠克 . Alexander 病の臨床 . 他の白質変性症との鑑別ポイント . 第 34 回日本認知症学会学術集会 2015 年 10 月 2 日 ; 青森 (シンポジウム) .

H . 知的所有権の取得状況

なし

(別紙)

アレキサンダー病診断基準(2016年改定)

I. 疾患概念および臨床病型

A. 疾患概念

新生児から成人まで幅広い年齢にみられる進行性の中枢神経白質疾患であり、病理学的に大脳白質、上衣下および軟膜下のアストロサイトにローゼンタル線維を認めることが特徴である。大多数の症例で glial fibrillary acidic protein (GFAP) 遺伝子変異を認める。

B. 臨床病型

1. 大脳優位型(1型): 神経学的所見として、けいれん、大頭症、精神運動発達遅滞を認め、頭部 MRI にて前頭部優位の大脳白質病変を認めることが特徴である。主に乳幼児期発症で、機能予後不良の重症例が多い。新生児期発症例では水頭症や頭蓋内圧亢進症状をきたし、生命予後不良である。
2. 延髄・脊髄優位型(2型): 神経学的所見として、筋力低下、痙性麻痺、球/仮性球麻痺、運動失調、自律神経障害などを種々の組み合わせで認め、MRI にて延髄・上位頸髄の信号異常あるいは萎縮を認めることが特徴である。学童期から成人期以降の発症で、他の病型と比較して緩徐な経過をとることが多い。
3. 中間型(3型): 1型および2型の両者の特徴を有する。発症時期は幼児期から成人期まで幅広い。

II. 診断基準

A. 神経症状

1. けいれん
2. 大頭症
3. 精神運動発達遅滞
4. 四肢運動障害: 筋力低下、痙性麻痺、小脳性運動失調、筋強剛
5. 球麻痺あるいは仮性球麻痺: 嚥下障害、構音障害、発声障害
6. 自律神経障害: 起立性低血圧、膀胱直腸障害、睡眠時無呼吸
7. 口蓋ミオクローヌス
8. 反復性嘔吐

B. MRI 所見

1. 前頭部優位の大脳白質信号異常
2. 脳室周囲の縁取り; T2 強調画像で低信号、T1 強調画像で高信号を示す
3. 基底核と視床の異常; T2 強調画像で高信号を伴う腫脹または高・低信号を伴う萎縮
4. 造影効果; 脳室周囲、前頭葉白質、視交叉、脳弓、基底核、視床、小脳歯状核、脳幹など
5. 脳幹の異常・萎縮
 - 1) 中脳の信号異常

- 2) 延髄・上位頸髄の異常。
 - a) 橋底部が保たれ、延髄および上位頸髄が萎縮する像
 - b) T2 強調画像における延髄錐体や頸髄の信号異常
 - c) 萎縮を伴わない結節性腫瘤像
6. 小脳歯状核門の信号異常あるいは萎縮

C. 遺伝子検査および病理学的検査

1. 遺伝子検査：GFAP 遺伝子変異を同定
2. 病理学的検査：大脳白質，上衣下および軟膜下のアストロサイト細胞質内に特徴的なローゼンタル線維を認める

D. 鑑別診断

Pelizaesus-Merzbacher 病をはじめとする先天性大脳白質形成不全症, megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts, 副腎白質ジストロフィー, 異染性白質ジストロフィー, メロシン欠損型先天性筋ジストロフィー, Krabbe 病, Vanishing white matter disease, Canavan 病, 脳腱黄色腫, 多発性硬化症, neuromyelitis optica, 急性散在性脳脊髄炎, 進行性多巣性白質脳症, 脳腫瘍, 脳血管障害, CADASIL, CARASIL, ミトコンドリア脳筋症, 遺伝性痙性対麻痺, HTLV-I 関連脊髄症, ALS など大脳白質や延髄・脊髄に病変の主座を認める疾患

III. 確定診断：

Definite: A.の 1.~3.の 1 項目以上、および B.の 1.~5.のうち 1.を含む 1 つ以上の所見を認める

A.の 4.~8.の 1 項目以上、および B.の 5.の 2).に挙げる項目の 1 つ以上の所見を認める

上記の あるいは を満たし、C.の 1.あるいは 2.を認めた場合

Probable: A.の 1.~3.の 1 項目以上、および B.の 1.~5.のうち 4 つ以上の所見を認める

A.の 4.~8.の 1 項目以上、および B.の 5.の 2).に挙げる項目の 1 つ以上および 6.の所見を認める

上記の あるいは を満たし、D.の鑑別診断を除外できた場合

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Inoue K	Genetic risk factors for neurodegenerative diseases.	Wada K	Neurodegenerative Disorders as Systemic Diseases.	Springer Japan	Tokyo	2015	117-134
高梨潤一	小児神経疾患におけるMR spectroscopy (MRS) の臨床応用.	日本小児神経学会	続・イメージからせまる小児神経疾患	診断と治療社	東京	2015	19-22

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Osaka H, Inoue K.	Pathophysiology and emerging therapeutic strategies in Pelizaeus-Merzbacher disease.	Expert Opinion on Orphan Drugs	3(12)	1447-1459	2015
Omata T, Nagai J, Shimbo H, Koizume S, Miyagi Y, Kurosawa K, Yamashita S, Osaka H, Inoue K.	A splicing mutation of proteolipid protein 1 in Pelizaeus-Merzbacher disease.	Brain Dev.	38(6)	581-584	2016
Ito Y, Inoue N, Inoue YU, Nakamura S, Matsuda Y, Inagaki M, Ohkubo T, Asami J, Terakawa YW, Kohsaka S, Goto Y, Akazawa C, Inoue T, Inoue K.	Additive dominant effect of a <i>SOX10</i> mutation underlies a complex phenotype of PCWH.	Neurobiol Dis.	80	1-14	2015
Sumida K, Inoue K, Takanashi J, Sasaki M, Watanabe K, Suzuki M, Kurahashi H, Omata T, Tanaka M, Yokochi K, Iio J, Iyoda K, Kurokawa T, Matsuo M, Sato T, Iwaki A, Osaka H, Kurosawa K, Yamamoto T, Matsumoto N, Maikusa N, Mastuda H, Sato N.	The magnetic resonance imaging spectrum of Pelizaeus-Merzbacher disease: A multicenter study of 19 patients.	Brain Dev.	38(6)	571-580	2016

Hoshino H, Kubota M	Clinical features and recent advances in research.	Pediatrics International	56	477-483	2014
久保田 雅也	Canavan病	日本臨床別冊神経症候群IV	神経症候群(第2版)	pp159-164	2014
Miyatake C, Koizumi S, Narazaki H, Asano T, Osaka H, Kurosawa K, Takanashi J, Fujino O.	Clinical pictures in Pelizaeus-Merzbacher disease: a report of a case.	J Nippon Med Sch.	82	74-75	2015
Kim Y, Asano Y, Koide R, Kimura H, Saitsu H, Matsumoto N, Bandoh M.	Callosal disconnection syndrome in symptomatic female carrier of Pelizaeus-Merzbacher disease.	J Neurol Sci.	358(1-2)	461-462	2015
Tsurusaki Y, Tanaka R, Shimada S, Shimojima K, Shiina M, Nakashima M, Saitsu H, Miyake N, Ogata K, Yamamoto T, Matsumoto N.	Novel compound heterozygous <i>L1AS</i> mutations cause glycine encephalopathy.	J Hum Genet.	60(10)	631-635	2015
Takanashi J	Neurochemistry of hypomyelination investigated with MR spectroscopy.	Magn Reson Med Sci.	14	85-91	2015
Yamamoto T, Takanashi J, Kurosawa K, Deguchi K, Osaka H, Inoue K	Comment on "Delayed myelination is not a constant feature of Allan-Herndon-Dudley syndrome: Report of a new case and review of the literature" by Azzolini S et al.	Brain Dev.	37	988-989	2015
Okanishi T, Yamamoto H, Hosokawa T, Ando N, Nagayama Y, Hashimoto Y, Maihara T, Goto T, Kutota M, Kawaguchi C, Yoshida H, Sugiura K, Itomi S, Ohno K, Takanashi J, Hayakawa M, Otsubo H, Okumura A.	Diffusion-weighted MRI for early diagnosis of neonatal herpes simplex encephalitis.	Brain Dev.	37	423-431	2015
Takeuchi A, Okamoto N, Fujinaga N, Morita H, Shimizu J, Akiyama T, Ninomiya S, Takanashi J, Kubo T.	Progressive brain atrophy in Schinzel-Giedion syndrome with a SETBP1 mutation.	Eur J Med Genet.	58	369-371	2015
Miyatake S, Tada H, Moriya S, Takanashi J, Hirano Y, Hayashi M, Oya Y, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Matsumoto N, Saitsu H.	Atypical giant axonal neuropathy arising from a homozygous mutation by uniparental isodisomy.	Clin Genet.	87	395-397	2015

Yamamoto T, Yoshioka S, Tsurusaki Y, Shino S, Shimojima K, Shigematsu Y, Takeuchi Y, Matsumoto N.	White matter abnormalities in an adult patient with L-2-hydroxyglutaric aciduria.	Brain Dev.	38	142-144	2016
Shimada S, Shimojima K, Sangu N, Hoshino A, Hachiya Y, Ohto T, Hashi Y, Nishida K, Mitani M, Kinjo S, Tsurusaki Y, Matsumoto N, Morimoto M, Yamamoto T.	Mutations in the genes encoding eukaryotic translation initiation factor 2B in Japanese patients with vanishing white matter disease.	Brain Dev.	37	960-966	2015
Masuda T, Ueda M, Ueyama H, Shimada S, Ishizaki M, Imamura S, Yamamoto T, Ando Y.	Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts caused by compound heterozygous mutations in MLC1, in patients with and without subcortical cysts in the brain.	J Neurol Sci	351	211-213	2015
Yoshida T, Mizuta I, Saito K, Kimura Y, Park K, Ito Y, Haji S, Nakagawa M, Mizuno T.	Characteristic abnormal signals in medulla oblongata- 'eye spot' sign: four cases of elderly-onset Alexander disease.	Neurology clinical practice.	5	259-262	2015
Sugiyama A, Sawai S, Ito S, Mukai H, Beppu M, Yoshida T, Kuwabara S.	Incidental diagnosis of an asymptomatic adult-onset Alexander disease by brain magnetic resonance imaging for preoperative evaluation.	J Neurol Sci.	354	131-132	2015
Iwasaki Y, Saito Y, Mori K, Ito M, Mimuro M, Aiba I, Saito K, Mizuta I, Yoshida T, Nakagawa M, Yoshida M.	An autopsied case of adult-onset bulbospinal form Alexander disease with a novel S393R mutation in the GFAP gene.	Clin Neuropathol.	34	207-214	2015