

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）研究事業

ジュベール症候群およびジュベール症候群関連疾患の診療支援と
診療ガイドライン作成・普及のための研究

(H28-難治等（難）一般-010)

平成28年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 伊藤 雅之

平成29（2017）年 5月

目 次

I. 総括研究報告

ジュベール症候群およびジュベール症候群関連疾患の診療支援と 診療ガイドライン作成・普及のための研究 -----	4
伊藤雅之	

(資料) 診断基準 (案)

II. 分担研究報告

1. ジュベール症候群およびジュベール症候群関連疾患の遺伝子診断の確立と診断支援 -----	8
伊藤 雅之	
2. 診療ガイドラインの作成 -----	10
岡 明	
3. 疫学研究と患者支援体制の整備 -----	11
岩崎 裕治	

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	12
---------------------------	----

ジュベール症候群およびジュベール症候群関連疾患の診療支援と診療ガイドライン作成・普及のための
研究

研究代表者 伊藤 雅之 国立精神・神経医療研究センター 室長

研究要旨

ジュベール症候群及びジュベール症候群関連疾患（セニール・ローケン症候群、COACH症候群、有馬症候群）の遺伝子診断を含めた診療支援と診療ガイドラインを作成する。これらの疾患は、稀少性が高く診断が困難であるだけでなく、その治療や療育の対応が遅れる現状がある。これまで、我々は診断のみならず広く診療支援を行ってきた。これらの実績から診断基準を作成する。また、多様で特殊性の高い症状を呈することから各分野の専門家を集め、診療ガイドライン作成委員会を作り、システマテック・レビュー作業を行なう。

対象疾患の24原因遺伝子について、次世代シーケンサーを用いてターゲットシーケンス解析を行った。診断あるいは疑われた20症例の解析の結果、5例の原因遺伝子異常を明らかにした。遺伝子異常の検出率は高いものでないことがわかった。未解明症例について、全エクソーム解析を進め、全例の解析結果を待って遺伝疫学的解明を行う。

また、医療関係者と患者家族を対象とした講演会を開催した。

分担研究者

岡 明 東京大学医学部小児科 教授
岩崎 裕治 東京都立東部療育センター 副院長

研究協力者

神田祥一郎 東京大学医学部小児科 助教
播摩 光宣 東京大学医学部形成外科 助教
真野 浩志 東京大学医学部リハビリテーション科 助教
高木真理子 東京都立東部療育センター 医師
真野ちひろ 東京都立東部療育センター 医師
井手 秀平 東京都立北療育センター城南分園園長
小保内俊雅 多摩北部医療センター小児科 部長
北見 欣一 東京都立小児総合医療センター 医師

A. 研究目的

ジュベール症候群及びジュベール症候群関連疾患（セニール・ローケン症候群、COACH症候群、有馬症候群）の診療支援と診療ガイドラインを作成する。これまで、我々は全国疫学調査を行い、患者数と臨床症状の特異性などについて明らかにし、診療支援を行ってきた。これらの成果に基づき、診断基準の作成と診療ガイドラインの作成を行う。対象疾患は、小脳虫部欠損と脳幹形成障害、網膜障害、腎障害など多彩な症状を呈する疾患群である。稀少性が高く診断が困難であるだけでなく、診断が遅れることによる治療や療育の対応が混乱することが少なくない。本邦では、全国に約100名の患者数（推定値）と少ないため、経験のある診療にあたる医療機関と関係者が少ないのが現状である。多様な症状へ対応するため、小児科、小児神経科、小児腎臓科、小児

眼科、リハビリテーション科、療育、臨床遺伝等の専門家を集め、診療ガイドラインを作成する。

一方、これら疾患の原因遺伝子は、これまで24個の遺伝子が知られている。これらの遺伝子はすべて繊毛の構造に関連する分子をコードし、その分子の多くは数100kDaに及ぶ巨大分子である。遺伝子解析の困難さに加えて、疾患の稀少性のために遺伝子診断に至る症例が少ないのが現状である。そこで、次世代シーケンサーを用いて、既知24原因遺伝子を対象にターゲットシーケンス解析を行う。これにより、効率的な遺伝子診断システムを確立し、診療支援を行う。

B. 研究方法と結果

対象疾患の臨床像の多様性と特殊性から、東京大学医学部附属病院小児科を中心に診療経験のある専門家を集め、Minds (Medical Information Network Distribution Service)のマニュアルに従って診療ガイドライン作成委員会を作った。アンケート調査の内容から、Clinical questions (CQ)を抽出し、検討を加え、PubMedからの577論文と医学中央雑誌からの152論文をシステマテック・レビュー対象とした。また、これまでの海外の現状と論文等より、診断基準（案）を作成し、妥当性について検討を行った。

遺伝子診断は、臨床的にジュベール症候群及びジュベール症候群関連疾患と診断あるいは疑われ研究参加の同意を得た患者に対して行った。本年度は、20例のDNA検体を解析した。解析は次のように行った。はじめに、患者血液より抽出したDNAを用いて、既知の24原因遺伝子に対して multiplex primers を設計し、マニュアルに従っ

て次世代シーケンサー（Ion Torrent, Life Technologies 社）でターゲットシーケンス解析を行った。その後、遺伝子異常が見つかった際には、SNP データベースへの照会とし病因性が想定されるものについて、サンガー法による DNA シーケンス解析で検証を行った。遺伝子異常が見つからなかった場合は、全エキソーム解析を行った。

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

また、医療関係者と患者家族を対象とした講演会（平成28年12月4日、東京）を開催し47名の参加者を得た。

（倫理面への配慮等）

すべての研究は、各研究施設の当該倫理委員会の承認を得て、患者あるいは大諾者への十分な説明と同意を得てのちに行った。また、当該研究施設の利益相反(COI)に関する審査、承認を得たのちに行った。

C. 考察

診療ガイドライン作成委員会を作り、システマティック・レビューを開始した。対象論文には症例報告や総説が多く、専門家の意見を交えて編集作業にあたる必要がある。一方、作成した診断基準（案）は、アンケート調査の結果と照らし合わせて、概ね妥当であると考えられた。

遺伝子解析では、ターゲットシーケンス解析の検出率は25%であった。遺伝子診断にはこれだけでなく、複数の解析法が必要である。

D. 結論

ジュベール症候群及びジュベール症候群関連疾患の既知 24 原因遺伝子について、ターゲットシーケ

ンス解析を開発した。これまで、20 検体を解析し、5 例の遺伝子異常を明らかにした。

ジュベール症候群及びジュベール症候群関連疾患の診療ガイドライン作成委員会を作った。システマティック・レビューを開始した。

ジュベール症候群及びジュベール症候群関連疾患の診療ガイドライン作成委員会を作り、システマティック・レビューを開始した。作成した診断基準（案）の妥当性を検討した。

E. 健康危険情報
なし。

F. 研究発表
1. 論文発表
なし。

2. 学会発表
1. 高木真理子, 真野ちひろ, 岩崎裕治, 岡明, 伊藤雅之. Joubert症候群および類縁疾患に関する全国調査. 第39回日本小児遺伝学会学術集会. 東京. 平成28年12月9日.

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）
1. 特許取得
なし。
2. 実用新案登録
なし。
3. その他
なし。

(資料)

ジュベール症候群の診断基準(案)

症状・所見	Saraiva, 1992	Steinlin, 1997	Maria, 1999	Zaki, 2008	研究班案
小脳虫部低形成	◎	◎	◎	◎	◎
筋緊張低下	◎		◎	◎	◎
発達遅滞	◎	○	◎	◎	◎
異常な呼吸	◎(どちらか)	○	○	○	◎ A:異常な呼吸または、異常な眼球運動 または眼球運動失行
異常な眼球運動		○	○		
眼球運動失行		○	○	◎	
眼症状 (網膜異常、網膜欠損、斜視 眼瞼下垂等)		○	○	○	○
特徴的な顔貌		◎	○		○
他臓器の異常(多指症、大頭症、 小頭症、心疾患、肝疾患、腎疾患等)		○	○	○	○
特徴的な頭部MRI所見		◎	◎	◎	◎

診断基準のうち、◎は必須症状、○は必須ではないがしばしば合併する症状

◎の必須症状があれば、確定。

異常な呼吸、または異常な眼球運動または眼球運動失行の症状がどちらかのみ、また、MTSがない場合でもAがあれば疑いとする。

ジュベール症候群およびジュベール症候群関連疾患の遺伝子診断の確立と診断支援

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

研究要旨

ジュベール症候群及びジュベール症候群関連疾患（セニール・ローケン症候群、COACH 症候群、有馬症候群）の 24 原因遺伝子について、次世代シークエンサーを用いてターゲットシークエンス解析を行った。診断あるいは疑われた 20 症例の解析の結果、5 例の原因遺伝子異常を明らかにした。遺伝子異常の検出率が高いものでないことがわかった。未解明症例について、全エキソーム解析を進め、全例の解析結果を待って遺伝疫学的解明を行う。

A. 研究目的

ジュベール症候群及びジュベール症候群関連疾患（セニール・ローケン症候群、COACH 症候群、有馬症候群）の原因遺伝子は、これまで 24 個の遺伝子が知られている。これらの遺伝子はすべて繊毛の構造に関連する分子をコードし、その分子の多くは数 100kDa に及ぶ巨大分子である。遺伝子解析の困難さに加えて、疾患の稀少性のために遺伝子診断に至る症例が少ないのが現状である。そこで、次世代シークエンサーを用いて、既知 24 原因遺伝子を対象にターゲットシークエンス解析を行う。これにより、効率的な遺伝子診断システムを確立し、診療支援を行う。

B. 研究方法

対象は、臨床的にジュベール症候群及びジュベール症候群関連疾患と診断あるいは疑われた患者の血液より抽出した DNA である。本年度は、20 例の DNA 検体を解析した。解析は次のように行った。

はじめに、既知の 24 原因遺伝子に対して multiplex primers を設計し、マニュアルに従って次世代シークエンサー（Ion Torrent, Life Technologies 社）でターゲットシークエンス解析を行った。その後、遺伝子異常が見つかった際には、SNP データベースへの照会とし病因性が想定されるものについて、サンガー法による DNA シークエンス解析で検証を行った。遺伝子異常が見つからなかった場合は、全エキソーム解析を行った。

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

C. 結果

遺伝子解析した 20 検体のうち、ターゲットシークエンス解析及びサンガー法による病因性があると考えられた遺伝子異常は 5 検体であった。5 例はいずれもミスセンス変異であり、1 アレルに欠失が認められ

た。5 例のうち、3 例が *C5ORF42* で、*CEP290* と *TMEM67* が各 1 例であった。15 例について、全エキソーム解析の準備を行なっている。

D. 考察

これまでのところ、ターゲットシークエンス解析は 25% の検出率であり、決して高いものでないことがわかった。*CEP290* と *TMEM67* は約 10% 程度と報告され、比較的頻度が高い原因遺伝子とされていたが、今回の解析では頻度が低かった。これに関しては、現在進めている全エキソーム解析の結果を待つ必要がある。

E. 結論

ジュベール症候群及びジュベール症候群関連疾患の既知 24 原因遺伝子について、ターゲットシークエンス解析を開発した。これまで、20 検体を解析し、5 例の遺伝子異常を明らかにした。

F. 参考文献

1. Romani M, Micalizzi A, Valente EM. Joubert syndrome: congenital cerebellar ataxia with the molar tooth. *Lancet Neurol* 2013;12(9):894-905.
2. Coppieters F, Lefever S, Leroy BP, De Baere E. CEP290, a gene with many faces: mutation overview and presentation of CEP290base. *Hum Mutat* 2010;31(10):1097-108.

G. 研究発表

1. 論文発表
なし。
2. 学会発表
1. 高木真理子, 真野ちひろ, 岩崎裕治, 岡明, 伊藤雅之. Joubert 症候群および類縁疾患に関する全国調査. 第 39 回日本小児遺伝学会学術集会. 東京. 平成 28 年 12 月 9 日.

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（難治性疾患政策研究事業））
分担研究報告書

ジュベール症候群およびジュベール症候群関連疾患の診療ガイドラインの作成のための基盤研究

研究分担者 岡 明 東京大学大学院医学系研究科小児科学 教授
研究協力者 神田祥一郎 東京大学大学院医学系研究科小児科学 助教
研究協力者 播摩光宣 東京大学大学院医学系研究科形成外科学 助教
研究協力者 真野浩志 東京大学大学院医学系研究科リハビリテーション学 助教

研究要旨

本研究では、ジュベール症候群とセニール・ローケン症候群、COACH 症候群、有馬症候群を対象としたジュベール症候群関連疾患について、診療ガイドラインを作成する。これらの疾患は、稀少性が高く診断が困難であるだけでなく、その治療や療育の対応が混乱している。これまでの研究成果から、各分野の専門家を集め、診療ガイドライン作成委員会を作り、システマテック・レビュー作業に入った。システマテック・レビューだけでは不十分な点が想定され、専門家の意見を交えて編集作業にあたる必要がある。

A. 研究目的

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

B. 研究方法と結果

対象疾患の臨床像の多様性と特殊性から、東京大学医学部附属病院小児科を中心に診療経験のある専門家を集め、Minds (Medical Information Network Distribution Service) のマニュアルに従って診療ガイドライン作成委員会を作った。その後、岩崎裕治ら（分担研究者：東京都立東部療育センター）の作成した Clinical questions (CQ) を検討し、PubMed からの 577 論文と医学中央雑誌からの 152 論文をシステマテック・レビュー対象とした。

C. 考察

システマテック・レビューのために検索しえた論文は相当数にのぼるが、症例報告や総説が多く、個別の CQ への対応には不十分な点が想定され、専門

家の意見を交えて編集作業にあたる必要がある。

D. 結論

ジュベール症候群及びジュベール症候群関連疾患の診療ガイドライン作成委員会を作った。システマテック・レビューを開始した。

E. 参考文献

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

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
1. 高木真理子, 真野ちひろ, 岩崎裕治, 岡明, 伊藤雅之. Joubert 症候群および類縁疾患に関する全国調査. 第39回日本小児遺伝学会学術集会. 東京. 平成28年12月9日.

H. 知的財産権の出願・登録

なし

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

ジュベール症候群及びジュベール症候群関連疾患のガイドライン作成のための臨床研究

研究分担者 岩崎裕治 東京都立東部療育センター小児科 副院長
研究協力者 高木真理子 東京都立東部療育センター小児科 医師
研究協力者 真野ちひろ 東京都立東部療育センター小児科 医師
研究協力者 井手秀平 東京都立北療育センター城南分園 園長

研究要旨

本研究では、全国疫学調査の結果に基づきジュベール症候群とジュベール症候群関連疾患（セニール・ローケン症候群、COACH 症候群、有馬症候群）の診断基準を作成し、診療ガイドラインを作成する。これらの疾患は、稀少性が高く診断が困難であるだけでなく、その治療や療育の対応が遅れる現状がある。これまで、我々は診断のみならず広く診療支援を行ってきた。これらの実績から診断基準を作成する。また、診療ガイドライン作成委員会を作り、システマテック・レビュー作業を行なっている。

また、医療関係者と患者家族を対象とした講演会（平成 28 年 12 月 4 日、東京）を開催し 47 名の参加者を得た。

A. 研究目的

これまで、我々はジュベール症候群とジュベール症候群関連疾患の全国疫学調査を行い、患者数と臨床症状の特異性などについて明らかにしてきた。対象疾患は、小脳虫部欠損と脳幹形成障害、網膜障害、腎障害など多彩な症状を呈する疾患群であるが、稀少性が高く診断が困難であるだけでなく、診断が遅れることによる治療や療育の対応が混乱することが少なくない。本邦では、全国に約100名の患者数（推定値）と少ないため、経験のある診療にあたる医療機関と関係者が少ないのが現状である。このため、我々は診断依頼などの診療支援を行ってきた。これらの成果に基づき、診断基準の作成と診療ガイドラインの作成を行う。

B. 研究方法と結果

アンケート調査の内容から、Clinical questions (CQ)を抽出し、岡明ら（分担研究者：東京大学医学部附属病院）とともに診療ガイドライン作成委員会を作った。また、PubMedからの577論文と医学中央雑誌からの152論文をシステマテック・レビュー対象とした。一方、これまでの海外の現状と論文等より、診断基準（案）を作成し、妥当性について検討を行った。

また、医療関係者と患者家族を対象とした講演会（平成28年12月4日、東京）を開催し47名の参加者を得た。

C. 考察

診療ガイドライン作成委員会を作り、システマテック・レビューを開始した。対象論文には症例報告や総説が多く、専門家の意見を交えて編集作業にあたる必要がある。一方、作成した診断基準（案）

は、アンケート調査の結果と照らし合わせて、概ね妥当であると考えられた。

D. 結論

ジュベール症候群及びジュベール症候群関連疾患の診療ガイドライン作成委員会を作り、システマテック・レビューを開始した。作成した診断基準（案）の妥当性を検討した。

E. 参考文献

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

G. 研究発表

1. 論文発表
なし。

2. 学会発表

1. 高木真理子, 真野ちひろ, 岩崎裕治, 岡明, 伊藤雅之. Joubert 症候群および類縁疾患に関する全国調査. 第 39 回日本小児遺伝学会学術集会. 東京. 平成 28 年 12 月 9 日.

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。

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
なし							

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
なし					