

別添 1

平成 28 年度厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策 研究事業

成人発症白質脳症の医療基盤に関する調査研究班 (H28-難治等(難)-一般-029)

平成 28 年度 総括研究報告書

研究代表者 小野寺 理

平成 29 (2017) 年 3 月

別添 2

目 次

I. II. 総括・分担研究報告

成人発症白質脳症の医療基盤に関する調査研究班 ----- 3

研究代表者	小野寺理	新潟大学脳研究所神経内科
研究分担者	水野敏樹	京都府立医科大学，神経内科
	池内健	新潟大学脳研究所

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 7

別添 3、4

I. II. 総括・分担研究報告

平成 28 年度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・分担）研究報告書

成人発症白質脳症の医療基盤に関する調査研究班（H28-難治等(難)-一般-029）

研究代表者 小野寺理 新潟大学脳研究所神経内科

研究分担者 水野敏樹 京都府立医科大学, 神経内科
池内健 新潟大学脳研究所

研究要旨

成人発症の白質脳症には、禿頭と変形性脊椎症を伴う常染色体劣性白質脳症、皮質下梗塞と白質脳症を伴う常染色体優性脳動脈症、神経軸索スフェロイド形成を伴う遺伝性びまん性白質脳症、那須・ハコラ病等が含まれる。

成人発症の白質脳症は、近年、遺伝子の単離が進み、疾患の同定が可能となってきた。しかし、その早期診断、生前診断が困難なことも多い。また、遺伝子診断陰性の症例も、まだ数多く存在する。それらの患者さんに対し、十分な医療体制が提供できていない現状がある。本研究申請では、これらの成人発症の白質脳症の早期診断を可能とし、適切な医療提供が行われるようにする事を目的とする。

本研究計画では、現在の診断基準の妥当性の評価、さらに、遺伝子診断陰性群の疾患群としての特徴の抽出と診断基準の作成を目標とする。本年度は、神経軸索スフェロイド形成を伴う遺伝性びまん性白質脳症にて、特徴的な石灰化パターンは、診断に有効であることを明らかとした。またその表現型は、性別によって影響を受ける事を明らかとした。

A. 研究目的

成人発症の白質脳症には、禿頭と変形性脊椎症を伴う常染色体劣性白質脳症、皮質下梗塞と白質脳症を伴う常染

色体優性脳動脈症、神経軸索スフェロイド形成を伴う遺伝性びまん性白質脳症、那須・ハコラ病等が含まれる。本疾患群は、一般に進行性の運動機能

障害と認知症を来し、その療養も長期に亘るために、本人及び家族の負担も大きい。その為に、これらの疾患群の現状の把握と共に、そのニーズ、情報提供の必要性がある。

成人発症の白質脳症は、近年、遺伝子の単離が進み、疾患の同定が可能となってきた。しかし、その診断には諸症状がそろふことが必要とされ、早期診断には適切では無い。また臨床症状も多彩で有り、遺伝子診断無しでは生前診断が困難なことも多い。また、遺伝子診断陰性の症例も、まだ数多く存在する。それらの患者さんに対し、十分な医療体制が提供できていない現状がある。本研究申請では、これらの成人発症の白質脳症の早期診断を可能とし、適切な医療提供が行われるようにする事を目的とする。

申請者らは、本疾患の一つ、禿頭と変形性脊椎症を伴う常染色体劣性白質脳症の遺伝子を同定し、その臨床像、病態機序について明らかとしてきた。また、各々の疾患について、診断基準を策定し、その分子遺伝学的機序についても明らかとしてきた。その過程で、今まで劣性遺伝性として捉えられてきた禿頭と変形性脊椎症を伴う常染色体劣性白質脳症が、その原因遺伝子の変異型によって、一部は優性遺伝を示すことを明かとし本症診断基準を改訂する必要性について明らかとし

ている。また全国調査によって検索した結果、まだ原因が明らかとなっていない症例も多数存在することが示されている。

本研究計画では、まず現在の診断基準の妥当性の評価、さらに、遺伝子診断によって既存の変異が否定された群の疾患群としての特徴の抽出を行い、これらの群の診断基準を作成することを目標とする。本年度は、今までの各研究班で、遺伝子異常が同定された方、同定されていない方のデータベースを作成し、診断面での留意点について発信する。次年度は、同定されなかった方々についての疾患の特徴を明らかとし、疾患単位としての設立を目指す。

B. 研究方法

本研究計画は今指定疾患となっている3疾患を中心に遂行する、禿頭と変形性脊椎症を伴う常染色体劣性白質脳症は主任研究者である小野寺が、皮質下梗塞と白質脳症を伴う常染色体優性脳動脈症は分担研究者である水野が、神経軸索スフェロイド形成を伴う遺伝性びまん性白質脳症は分担研究者である池内が、那須・ハコラ病は小野寺が担当する。各研究者は、当該疾患の遺伝子診断について全国規模で行ってきた実績がある。本年度は、その実績に伴い、早期診断を目標とし

た、診断基準の作成を行う。すでに遺伝子診断での確定例を多数保有しているため、それらの症例の医療記録を後方視的に検討することにより、早期診断のためのチェックリスト、診断基準を作成することが可能となる。このような基準は、当然、特異度は低くなると考えられるが、治療を考えた場合、以下に早期に見出すかが重要と考える。疾患概念の創出が確定したこれらの疾患に関しては。今年度は、CSF1R 突然変異キャリアの臨床データを収集し、特定の調査シートを使用してデータを標準化した。

(倫理面への配慮)

本研究は遺伝子解析を必要とするため、ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針に沿って、倫理的配慮のもとに実施する。すなわち、十分なインフォームドコンセントを行い文書で同意を得、末梢血から DNA を抽出し、保存する。これらのヒト由来試料や臨床データに関する個人識別情報は、連結可能匿名化を行い、大学内で定められた個人識別情報管理者が厳重に管理する。本研究の一部に関しては新潟大学遺伝子研究倫理委員会審査を受け、承認を得ている。今後全国共同研究推進に当たっては、共同研究機関、対象の拡大について承認を得て行う。遺伝子以外の臨床情報、血液、

画像所見などの使用に関しても、十分な倫理的配慮が必要となる。特に、人を対象とする医学研究に関する倫理方針の各指針に則り、本研究を進める。この点に関して上記の遺伝子研究とは別に新潟大学倫理審査委員会に臨床試料の研究的使用の申請を行い、承認を得て行う。遺伝子解析とは別個にこの点に関しても文書で同意を得る。本研究で対象とするヒト由来資料については、資料、DNA の保存・管理、その後の解析について患者および患者の親族に説明し、研究目的に使用することへの同意を得ている。また個人のプライバシーに関しては十分に保護する。研究を通じて協力者の人権は守られ、現時点で予想される不利益はない。

C. 研究結果 及び D. 考察

神経軸索スフェロイド形成を伴う遺伝性びまん性白質脳症は、コロニー刺激因子 1 受容体遺伝子 (CSF1R) の突然変異に起因するまれな神経変性疾患である。臨床像および MR 画像所見が非特異的であるため、正確な診断は困難である。今回、本症に石灰化が高頻度に合併することを、側脳室の前角に隣接する前白質および頭頂皮質下白質の 1mm CT スキャンを用いて、明らかとした。これらの石灰化は、対称的な"stepping stone appearance"を

示し、矢状 CT 画像が有効であった。1 例では石灰化は出生時から認めた。さらに CSF1R 変異を有する神経軸索スフェロイド形成を伴う遺伝性びまん性白質脳症の 90 家族 122 例を自験例、および論文より解析した。発症の平均年齢は 43 歳 (18~78 歳)、平均死亡年齢は 53 歳 (23~84 歳)、平均発症期間は 6.8 年 (1-29 歳) であった。女性の発症年齢は男性より有意に低かった (40 対 47 歳、 $P = 0.0006$)。年齢に依存した浸透率は、男女間で有意差があった ($P = 0.0013$)。運動機能障害は、20 代に病気が始まった女性で最も頻繁に起きた初期症状であった。脳梁の菲薄化、錐体路における異常信号強度、拡散強調画像による異常信号、および白質における石灰化は、ALSP の特徴的な画像所見であった。石灰化は文献よりも頻繁に報告された (54% 対 3%)。突然変異の 79% が CSF1R のチロシンキナーゼドメインの遠位部分に位置していた (102 例)。明らかな表現型 - 遺伝子型の相関はなかった。

E. 結論

神経軸索スフェロイド形成を伴う遺伝性びまん性白質脳症にて、特徴的な石灰化パターンは、診断に有効であることを明らかとした。またその表現型は、性別によって影響を受ける事を

明らかとした。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Konno T, Broderick DF, Mezaki N, Isami A, Kaneda D, Tashiro Y, Tokutake T, Keegan BM, Woodruff BK, Miura T, Nozaki H, Nishizawa M, Onodera O, Wszolek ZK, Ikeuchi T. Diagnostic Value of Brain Calcifications in Adult-Onset Leukoencephalopathy with Axonal Spheroids and Pigmented Glia. *AJNR* 2017 Jan;38(1):77-83.

Konno T, Yoshida K, Mizuno T, Kawarai T, Tada M, Nozaki H, Ikeda SI, Nishizawa M, Onodera O, Wszolek ZK, Ikeuchi T. Clinical and genetic characterization of adult-onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia associated with CSF1R mutation. *Eur J Neurol*. 2017 Jan;24(1):37-45.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

別添 5

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

Konno T, Broderick DF, Mezaki N, Isami A, Kaneda D, Tashiro Y, Tokutake T, Keegan BM, Woodruff BK, Miura T, Nozaki H, Nishizawa M, Onodera O, Wszolek ZK, Ikeuchi T. Diagnostic Value of Brain Calcifications in Adult-Onset Leukoencephalopathy with Axonal Spheroids and Pigmented Glia. *AJNR* 2017 Jan;38(1):77-83.

Konno T, Yoshida K, Mizuno T, Kawarai T, Tada M, Nozaki H, Ikeda SI, Nishizawa M, Onodera O, Wszolek ZK, Ikeuchi T. Clinical and genetic characterization of adult-onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia associated with CSF1R mutation. *Eur J Neurol*. 2017 Jan;24(1):37-45.

