

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29年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 小坂 仁

平成 30(2018)年 5 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	1
小坂 仁	
II . 分担研究報告	
1 . 先天性大脳白質形成不全症市民公開セミナーの開催による 家族会との双方向性情報共有体制の確立	5
井上 健、出口貴美子（研究協力者）	
2 . カナバン病の診断治療基準に関する研究	9
久保田 雅也	
3 . 先天性大脳白質形成不全症を呈する疾患の分子細胞遺伝学的診断	12
黒澤 健司	
4 . 遺伝子診断システムの構築	15
才津 浩智	
5 . 大脳白質疾患の分類・定義 POLR3関連疾患の再定義	19
佐々木 征行	
6 . 白質変性症の画像診断に関する研究	23
高梨 潤一	
7 . 後天性白質疾患に関する研究	25
松井 大	
8 . 患者データベース作成および運用に関する検討	27
三重野 牧子	
9 . 進行性白質障害の実態把握	30
山本 俊至	
10 . アレキサンダー病の診療ガイドライン	37
吉田 誠克 （資料）アレキサンダー病の診療ガイドライン	
III . 研究成果の刊行に関する一覧表	48

遺伝性白質疾患の診断・治療・研究システムの構築

研究代表者 小坂 仁 自治医科大学 小児科学 教授

研究要旨

本年度は、包括的な診断・診療・研究体制の構築を目的として引き続き下記の研究を行った。

- ①診断基準の改定と、次世代遺伝子診断システムの運営。
- ②遺伝性白質疾患ポータルサイトの英文化
- ③臨床/基礎研究者・患者会・企業連携と年二回のセミナー開催と自然歴作成のための診療
- ④診療マニュアルの作成

合わせて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を推進した。

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 脳神経内科 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	東京女子医科大学附属遺伝子医療センター 教授
吉田 誠克	京都府立医科大学大学院 神経内科学 准教授

A. 研究目的

目的；下記 13 疾患について、包括的な診断・診療・研究体制の構築を目的として、臨床データと画像レジストリー、診療マニュアル作成を作成した。

(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

B. 研究方法

引き続き下記のようなメンバー；氏名（所属）、主たる担当、で研究を行った。

小坂 仁（自治医科大学小児科学）研究統括、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、主としてアレキサンダー病治療研究（前アレキサンダー病班長）、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、主としてカナバン病診断治療ガイドラインの改定、（前カナバン病班員）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、（前アレキサンダー病班員）、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、後天性白質疾患担当。才津 浩智（浜松医科大学医化学）次世代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、MRI 診断スキームの策定、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、遺伝学的側面支援。山本 俊至（東京女子医科大学遺伝医学研究所）白質疾患医療支援ネットワーク、ガイドライン作成。進行性白質変性症との境界領域。

本年度の課題

- ①白質疾患医療支援ネットワークの運営；主として主治医に対する、診断相談システムを運営し、次世代遺伝子診断システムを運用することにより、実際の診断に協力する。
- ②診療ガイドラインの作成；診断基準、重症度分類の策定・改定をが終了したので、診療ガイドラインを完成させる。
- ④ポータルサイトの構築を進め、情報の英文科を推進する。
- ⑤東京、大阪でセミナーを開催。合わせて患者診察による自然歴の収集を継続する。

C. 結果

下記の成果を得た。

1. 重症度分類の学会での承認（平成 30 年 10 月）
<http://www.nanbyou.or.jp/entry/4887>
2. 診療ガイドラインの策定・改訂 H29.12・25 完成した。
3. 次世代遺伝子診断システムの構築と運営。保険診療としての PLP1 の塩基配列解析、次世代シーケンス解析を組み込んだ遺伝性白質疾患診断に関して、日本全国からの問い合わせに対して、対応している。
4. 医療支援ネットワークの運営。主として、主治医の相談をウェブ会議にて継続しており下記の内容を、2017 年小児神経学会で発表した。先天性大脳白質形成不全症の診断サポートのためのコンサルテーションボード Diagnostic consultation board for supporting clinical diagnosis of hypomyelinating leukodystrophies
5. 市民公開セミナーを 2 回実施した。
東京；第 12 回市民公開セミナーを平成 29 年 7 月 16 日（日曜日）に東京産業技術総合研究所（同研究所人工知能研究センター西田佳史首席研究員/研究チーム長のご厚意による）、特別講演としては、患者会の希望を取り入れ、生活支援・介護支援ロボット開発の現状。として、産業技術総合研究所 ロボットイノベーション研究センター 松本吉央チーム長よりハルを初めとする、介護ロボット技術のご講演があり、その後は患者会からの発表を経て、懇親会により日頃の家族からの疑問点などに班員が応えた。参加された患者は 19 名（PMD17 名、HABC1 名、TUBB41 名、診断未確定 1 名）で同行する家族を含め 63 名であり、北は新潟、南は、兵庫県からの参加者があった。スタッフとしては、班員や看護大学からのボランテ

ィア 28 名で構成し、総勢 91 名の参加者であった。特に看護大学生等の、託児ボランティアが 18 名参加され、家族はセミナーに集中できるような運営で行った。大阪; 第 13 回市民公開セミナー同年 11 月 19 日 (日) に大阪医科大学 (大阪医科大学解剖学近藤洋一教授、小児科大阪医科大学小児科島川修一先生福井美保先生らのご厚意による) 参加者は患者 13 名 (PMD11 名、TUBB4 1 名、診断未確定 2 名、保健師、訪問看護ステーションからそれぞれ 1 名の系 48 名のの参加があり、スタッフとしては、託児ボランティアを含む 30 名で合計 78 名であった。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、特別講演としては、大阪医大近藤洋一解剖学教授により、髄鞘の再生を目指す基礎研究のご講演先生を招いた。公演終了後患者会との活発な討論、相談を実施した。

6. 白質疾患ポータルサイトの構築と運営
7. 治験に向けた協力
セミナーに先立つ、午前中に臨床治験のための臨床尺度の評価を行った。いずれも、6 名、7 名と合計 13 名の臨床評価尺度評価を行った。

D. 考察

H29 年度は、包括的な診断・診療・研究体制の構築を目的として診療マニュアルを作成し、国内外の情報と発信をポータルサイトに集約した。また次世代遺伝子診断システムの運営。遺伝性白質疾患ポータルサイトの英文化臨床/基礎研究者・患者会・企業連携と年二回のセミナー開催と自然歴作成のための診療を継続した。
以上の活動を通じて、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を推進した。

。

E. 健康危険情報

特になし。

F. 研究発表

1. 論文発表

- [1] Usui M, Miyauchi A, Nakano Y, Nakamura S, Jimbo E, Itamura S, et al. Miglustat therapy in a case of early-infantile Niemann-Pick type C. *Brain Dev* 2017;39:886-90.
- [2] Tsuchida N, Nakashima M, Miyauchi A, Yoshitomi S, Kimizu T, Ganesan V, et al. Novel biallelic SZT2 mutations in 3 cases of early-onset epileptic encephalopathy. *Clin Genet* 2017.
- [3] Sehara Y, Fujimoto KI, Ikeguchi K, Katakai Y, Ono F, Takino N, et al. Persistent Expression of Dopamine-Synthesizing Enzymes 15 Years After Gene Transfer in a Primate Model of Parkinson's Disease. *Hum Gene Ther Clin Dev* 2017;28:74-9.
- [4] Sakamoto S, Monden Y, Fukai R, Miyake N, Saito H, Miyauchi A, et al. A case of severe movement disorder with GNAO1 mutation responsive to topiramate. *Brain Dev* 2017;39:439-43.
- [5] Nakamura S, Osaka H, Muramatsu SI, Takino N, Ito M, Aoki S, et al. Gene therapy for a mouse model of glucose transporter-1 deficiency syndrome. *Mol Genet Metab Rep* 2017;10:67-74.
- [6] Matsumoto A, Imagawa E, Miyake N, Ikeda T, Kobayashi M, Goto M, et al. The presence of diminished white matter and corpus callosal thinning in a case with a SOX9 mutation. *Brain Dev* 2017.
- [7] Matsuhashi T, Sato T, Kanno SI,

Suzuki T, Matsuo A, Oba Y, et al. Mitochondrial Acid 5 (MA-5) Facilitates ATP Synthase Oligomerization and Cell Survival in Various Mitochondrial Diseases. *EBioMedicine* 2017;20:27-38.

[8] Lu Y, Ondo Y, Shimojima K, Osaka H, Yamamoto T. A novel TUBB4A mutation G96R identified in a patient with hypomyelinating leukodystrophy onset beyond adolescence. *Hum Genome Var* 2017;4:17035.

[9] Kojima K, Shirai K, Kobayashi M, Miyauchi A, Saitsu H, Matsumoto N, et al. A patient with early myoclonic encephalopathy (EME) with a de novo KCNQ2 mutation. *Brain Dev* 2017.

[10] Koenig MK, Hodgeman R, Riviello JJ, Chung W, Bain J, Chiriboga CA, et al. Phenotype of GABA-transaminase deficiency. *Neurology* 2017;88:1919-24.

[11] Kodachi T, Matsumoto S, Mizuguchi M, Osaka H, Kanai N, Nanba E, et al. Severe demyelination in a patient with a late infantile form of Niemann-Pick disease type C. *Neuropathology* 2017;37:426-30.

[12] Iida S, Nakamura M, Asayama S, Kunieda T, Kaneko S, Osaka H, et al. Rapidly progressive psychotic symptoms triggered by infection in a patient with methylenetetrahydrofolate reductase deficiency: a case report. *BMC Neurol* 2017;17:47.

2. 学会発表等

1) 遺伝性白質疾患の診断・治療・研究

システムの構築 小坂 仁、井上 健、三重野 牧子、吉田 誠克、久保田 雅也、佐々木 征行、松井 大、才津 浩智、高梨 潤一、黒澤 健司、山本 俊至 第 59 回日本小児神経学会学術集会共同研究支援委員会主催セミナー 2018.6.15 大阪

2) 大脳白質形成不全を呈する疾患原因の解明 Congenital cerebral hypomyelination 小坂 仁、井上 健、エキスパートに聞く第 59 回日本小児神経学会学術集会共同研究支援委員会企画 2018.6.15 大阪

3) 市民公開セミナー東京;第12回市民公開セミナーを平成 29 年 7 月 16 日(日曜日) 東京産業技術総合研究所

4) 大阪; 第 13 回市民公開セミナー同年 11 月 19 日(日) 大阪医科大学

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

先天性大脳白質形成不全症市民公開セミナーの開催による
家族会との双方向性情報共有体制の確立

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

我々が、平成 21 年 7 月以来継続して開催している先天性大脳白質形成不全症市民公開セミナーは、本疾患の研究班と家族会の共同作業として、疾患の理解と家族・研究者の情報の相互共有を目的に開催されているもので、本年で年目を迎えた。平成 29 年度も東京と大阪で 2 回のセミナーを開催した。またセミナーに先立ち、専門医による診察も実施し、個別の要望や疑問に応える場を提供した。東京では 17 家族ほか 65 名、大阪では 14 家族ほか 48 名が参加した。班員による疾患理解や研究の進展に関する教育講演のほか、東京では介護支援ロボットに関する松本吉央氏の特別講演、大阪では髄鞘再生医療に関する近藤洋一博士による特別講演、患者家族会からの紹介講演など充実した内容のセミナーとなった。本セミナーは、先天性大脳白質形成不全症の臨床研究を実施していくための重要なネットワークとして、研究者、医療者、患者家族の間の相互理解と協力体制の構築には非常に重要な役割を果たしている。

A. 研究目的

先天性大脳白質形成不全症は、非常に希少な遺伝性の難治性疾患であり、患者の家族のみならず、主治医も疾患に関する詳細な情報を持ち合わせていないことが多く、患者家族は診療現場で不安を抱くことが少なくない。また、多くの患者家族が、相談や疾患に関する話題を共有したいと思っても、稀少疾患であるため、他の家族との交流を持つことが困難で、地域に孤立してしまう。また、疾患に関する知識も一般的には入手することが困難であることから、患者の疾患の原因や治療法、ケアの方法や予後、遺伝カウンセリングなどについて知るための機会がなく、不安の多い生活を送らざるを得ないのが実情である。

そこで、我々は平成 21 年度に前身となる研究班を立ち上げるにあたり、孤立している家族のコミュニティ形成の場として、またこの疾患の医療の現状や研究の進歩の状況について知ることが出来る場として、患者家族やゲアスタッフを対象とした市民公開セミナーを開催することを計画した。平成 21 年度に第 1 回市民公開セミナーを

神奈川県立こども医療センターにおいて開催して以降、毎年市民公開セミナーを開催しており、今年度は第 0 年目の開催を迎えた。

日程調整と会場の選定段階から患者家族会との連携を密にとり、家族会のメンバーが積極的にセミナーの運営に関与する形で準備を行った。また外部からの招待講演者の選定に関しても、家族会との連携をとりつつ実施することにより、家族の希望を活かした講演者の選定を行うことが出来た。こういった動きは、研究班と家族会の連携を維持・強化していくために、非常に重要な機会となっている。4 年前から東京と大阪の 2 カ所で開催するようになり、多くの参加者に恵まれた。また、たくさんのボランティアの方にお手伝い頂きながら、患児と社会との接点として、本疾患の存在を実体験して頂くことも重要と考えている。

B. 研究方法

1. 第 12 回市民公開セミナー（東京）

【実施日】平成 29 年 7 月 16 日（日）

【会場】昨年に引き続き、お台場近くの産

業総合技術研究所臨海センターの会議室を利用した。十分な広さと設備を有しており、バギーをいれても余裕があるようなスペース配分で机を並べ、後方にヨガマットを敷き、乳児や疲れた病児を寝転がしてセミナーを聴くことが出来る。隣の別室におむつ交換スペースなどを設置し、こども連れで参加できるように最大限の配慮をしている。今回も本セミナー実施に合わせて、班員の小児神経科医師による希望者の診察と相談を実施した。診察では、研究班で作成した重症度評価尺度を用いて診察を行なった。家族にとっても患児の症状に関する疑問についても直接、専門医師に質問し、意見を聞くことが出来る貴重な場となっている。

2. 第13回市民公開セミナー（大阪）

【実施日】平成29年11月19日（日）

【会場】今年は会場を大阪医科大学の講義室に移しての開催となった。会場の手配は大阪医科大学解剖学の近藤洋一先生のご厚意を頂いた。車でのアクセスが良好であり、病院である点は、患者家族からは好評を得ている。大阪でも班員の小児神経科医師による診察と相談を希望者に実施した。

C. 研究結果

【参加者】

セミナーに関する周知は、例年通り、患者家族会のネットワークと小児神経学会での発表やチラシ配布になどにより行った。その結果、本年度は東京では患児13名を含む17家族63名に加え、一般参加者を合わせた65名が参加した。ボランティアの託児補助員18名、研究班員含むその他のスタッフが10名ほどいたので、総勢100名弱の参加者となった。大阪では患児13名を含む14家族45名に加え、保健師、介護ステーション職員などの一般参加者を合わせた48名が参加した。これ以外に東京医科大学ボランティア部および園田学園女子大学の学生あわせて15名ほどがボランティアとして参加し、スタッフと合わせ総勢70名ほどの会となった。

東京では、毎年、ボランティアスタッフとともに充実した託児サービスを併設していることもあり、本年も多くのこども達が参加した。大阪でも学生が子どもたちの対応をしてくれるお陰で、保護者はセミナー

に集中することができた。

【運営スタッフ】

本年度のセミナーも、本厚生労働科学研究費（難治性疾患政策研究事業：小坂班）とAMED 難治性疾患実用化研究事業：井上班の共催による研究活動の一部として実施された。研究班員施設からの運営スタッフ以外に患者家族会の役員もスタッフとして運営に関与した。親の会は、東京での意見交換会の計画と運営に至るまで参画し、実質的に運営のかなりの部分を担った。回を重ねるごとに患者家族会の主体的な関わりが大きくなっている点は非常に好ましいと考えている。

【講演】

主要な講演として、班員による教育講演2題とゲストスピーカーによる特別講演を合わせて、計3題の講演を企画した。患者家族会からも子どもを見守る親の体験についての紹介する1演題を行なった。班員の講演は、自治医科大学の小坂仁医師と国立精神・神経医療研究センターの井上健医師が行なった。特別講演は、東京では産業技術総合研究所ロボットイノベーション研究センターの松本吉央博士により「生活支援・介護支援ロボット開発の現状」と題した講演が行われた。重症肢体不自由児の介護は、子どもたちの成長と親の高齢化とともに生活上の大きな問題となる。将来を見据えて今後どのような問題が生じ、それに対してどのように準備をすれば良いのかは、患児を抱える家族の共通の悩みである。介護補助ロボットの開発現場にいる講演者が、介護ロボット開発の現状と問題点について、分かりやすく話をした。

一方、大阪では、会場の提供をして下さった大阪医大解剖学の近藤洋一博士により「髄鞘の再生をめざす基礎研究」と題した講演が行なわれた。近藤博士が米国で行なった幹細胞移植による髄鞘の再生医療を目指した基礎的研究の成果を含め、髄鞘の幹細胞移植治療の可能性について、分かりやすく解説をした。

【科学未来館での託児】

セミナーは長時間に渡るため、どうしてもこども達が退屈してしまう。そうすると両親はセミナーに集中することが出来ない。またこどもたちが楽しく過ごすことが出来

れば、次年度再び参加するモチベーションにもなる。そこで東京でのセミナーでは、例年通りボランティアの託児スタッフが子ども達を隣接する科学未来館に連れ出して見学をする託児を実施した。監督として、研究班の出口貴美子医師がボランティアのメンバーを統括し、臨機応変に対応を指示したため、円滑に託児を行うことが出来た。託児に関しては、申込書を作成し、これに各児に関する注意点や万一の際の連絡先も記載して頂いた。この託児企画は例年実施しているが、参加する家族からも非常に好評であり、ボランティアの学生や若手研究者などにも意義深い機会となっているので、今後も可能な限りセミナーの際の企画として継続していきたい。

【患者家族会主催の意見交換会】

東京では講演終了後に、引き続き講演会場にて患者家族会主催の意見交換会を実施した。参加者が本セミナーに参加する大きな目的の1つが、他の家族との交流であるため、東京でのセミナーでは、毎回、この意見交換会を実施している。子供たちや家族以外にも、研究班員、講演者、スタッフ、ボランティアが参加し、和気あいあいと楽しいひとときを過ごした。こういった機会によって、研究班と患者家族会とのより親密なネットワークを構築することができると考えている。

D. 考察

本セミナーは本年度で計 13 回目の開催を数え、恒例といえる段階に入った。我々も参加する子供たちの成長を実感することができる貴重な場となっている。今後、先天性大脳白質形成不全症の臨床研究を実施していくためには、患者家族会のメンバーを初めとする患者家族の理解と協力が必須である。家族同士、あるいは医療研究者と、実際に会って生の声を聴き、交流するという本セミナーの目的は、これらの相互理解と協力体制の構築には非常に重要な役割を果たしている。また毎回、ボランティア・メンバーの存在は、本疾患を取り巻く人の輪を広げる大きな力となると期待される。本セミナーは、内容に工夫を凝らしつつ、今後も継続的に実施していきたい。

E. 結論

先天性大脳白質形成不全症の患者家族を対象とした市民公開セミナーを実施し、疾患に関する医療や研究の進歩についての情報を提供するとともに、患者家族同士、患者と医療・研究者との交流を深めることが出来た。

F. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Kubo K, Deguchi K, Nagai T, Ito Y, Yoshida K, Endo T, Benner S, Shan W, Kitazawa A, Aramaki M, Ishii K, Shin M, Matsunaga Y, Hayashi K, Kakeyama M, Tohyama C, Tanaka KF, Tanaka K, Takashima S, Nakayama M, Itoh M, Hirata Y, Antalffy B, Armstrong DD, Yamada K, Inoue K, Nakajima K. Association of impaired neuronal migration with cognitive deficits in extremely preterm infants. *JCI Insight* 2017;2(10):e88609.
- (2) Akutsu Y, Shirai K, Takei A, Goto Y, Aoyama T, Watanabe A, Imamura M, Enokizono T, Oto T, Hori T, Suzuki K, Hayashi M, Masumoto K, Inoue K. A patient with peripheral demyelinating neuropathy, central dysmyelinating leukodystrophy, Waardenburg syndrome, and severe hypoganglionosis associated with a novel *SOX10* mutation. *Am J Med Genet Part A*. in press.

2. 学会発表

- (1) K Inoue, H Li, Y Numata, H Saya, Y Goto. Development of treatment for Pelizaeus-Merzbacher disease: drug-repositioning approach targeting a novel cellular pathology. 12th European Pediatric Neurology Society Congress. 2017. 6. 20-24. Cite Internationale, Lyon, France.
- (2) 井上 健、住田 薫、高梨潤一、松田博史、佐々木征行、佐藤典子 統合脳画像収集システムIBISSを利用した

Pelizaesus-Merzbcher病の臨床画像解析と疾患レジストリへの展開 第59回日本小児神経学会 2017年6月15日-17日 大阪国際会議場 大阪

- (3) Inoue K, Sumida K, Takanashi J, Matsuda H, Sasaki M, Sato N. Genetic, clinical, and imaging study of Pelizaesus-Merzbacher disease using the Integrative Brain Imaging Support System (IBISS). The American Society of Human Genetics Annual Meeting 2017. 2017.10.17-21 (10.19) Orange County Convention Center, Orlando, FL, USA
- (4) C. Abe-Hatano, A. Iida, K. Ishikawa, Y. Momozawa, S. Kosugi, I. Nishino, K. Inoue, Y. Kamatani, M. Kubo, Y. Goto. Whole genome sequencing of neurodevelopmental disorders in Japanese. The American Society of Human Genetics Annual Meeting 2017. 2017.10.17-21 (10.19). Orange County Convention Center, Orlando, FL, USA
- (5) 井上健、李コウ、植松有里佳、後藤雄一 小胞体-ゴルジ体輸送障害：Pelizaesus-Merzbacher病の新規細胞分子病態 第62回日本人類遺伝学会 2017年11月15日-18日 神戸国際会議場 神戸

7. 知的財産権の出願・登録状況

なし

カナバン病の診断治療基準に関する研究

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

研究要旨

疾患説明：アスパラトアシラーゼ (Aspartoacylase: ASPA) 遺伝子の異常により生じる進行性の大脳白質変性症であり、常染色体劣性遺伝形式をとる。発症時期により、先天型、乳児型、若年型の3つのタイプに分類されるが、典型例では乳児期早期より低緊張、易刺激性、定額不良を呈し、徐々に大頭症、精神運動発達遅滞、痙性麻痺、視神経萎縮が顕在化する。検査所見として、尿中のN-acetylaspartic acid (NAA)の著明な上昇が特徴的である。多くは10年以内に死亡する予後不良な疾患である。

治療：中枢神経のNAAの蓄積を抑える目的で、リチウム、リポ酸、グリセリルトリアセテートなどの治療が試みられているが、根本的な治療は存在しないが、ウイルスベクターを用いた遺伝子治療が試みられている。

A. 研究目的

カナバン病における診断基準作成、および疾患概要、疫学、病院・病態。臨床症状、検査所見、遺伝診断、治療・ケア、予後、鑑別診断について内外の文献をあたり概要を示す。

B. 研究方法

内外のカナバン病に関する文献をPubMed等を使い収集解析した。

(倫理面への配慮)

特にヒトを対象としたものではない。

C. 研究結果

I. 主要臨床症状(多くは乳幼児期に出現)

1. 精神運動発達遅滞、退行
2. 筋緊張低下
3. 大頭症、顎定不能

4. 痙性、深部腱反射亢進、病的反射陽性

II. 重要な検査所見

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

III. その他の所見

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

【カナバン病 病型】

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。

【診断カテゴリー】

Definite; I. 3つ以上と II. 2つ以上を満たす場合、本症と診断する。

Probable; I. 3つ以上と II. のいずれかを満たす場合

Possible; I. 3つ以上を認める場合

D. 考察

疾患概要

Canavan (1931)により最初に記述され、後に Bertrand と Bogaert (1949)により確立された症候群である。常染色体劣性遺伝形式をとる大脳白質変性疾患であり、神経病理学的には大脳白質の浮腫と海綿状変性を特徴とする。その後の遺伝学的検索により、アスパラトアシラーゼ (Aspartoacylase; ASPA) 遺伝子の異常がこの病気の主たる原因であることが明らかにされた。ASPA は TCA サイクルで生じた N-acetylaspartic acid (NAA) を酢酸とアスパラギン酸に加水分解する酵素であるため、この酵素活性が低下することにより、中枢神経系に NAA が蓄積し神経症状を引き起こす。

疫学

本邦ではわずか1例の報告しかなく、またアンケート調査でも、他に確定診断となった症例の報告がなく、極めて稀な疾患と考えられる。一方、Ashkenazi ユダヤ人での報告例が多く見られている。

病因・病態

ASPA は、通常脳内のオリゴデンドロサイトに多く発現しており、NAA はオリゴデンドロサイトで酢酸とアスパラギン酸に加水分解される。ASPA 遺伝子の異常により ASPA 酵素活性が低下すると、NAA が蓄積するうえに、髄鞘の基質となる酢酸の供給が減少するため、結果として海綿状変性をきたすと考えられている。

臨床症状

最も重篤な先天型では生後数週間以内に、最も一般的な乳児型では生後6ヶ月までに、最も軽症の若年型では4-5歳までに症状が明らかになる。典型例では、病初期には易刺激性と低緊張が見られ、運動発達は定額から遅滞する。その後、大頭症、追視不良、失調、嚥下障害、けいれんなどの症状が顕在化する。視神経萎縮と痙性麻痺が進行し、思春期になる前に亡くなることが多い。

検査・画像所見

検査所見として疾患特異的なものとして、尿中の NAA 排泄が著明に上昇する。患者では、通常の排泄量の数十倍に上る。一般的な血算・生化学検査には異常は認めない。頭部 MRI 検査では、び慢性の白質変性の所見が認められ、皮質下白質に軽度の浮腫を伴う。脳室周囲縁や内包といった中心部白質は初期

には保たれることが多いが、症状が進行すると冒され、萎縮性変化をきたす。淡蒼球や視床は冒されるが、被殻や尾状核は保たれる。MR スペクトロスコピーでは NAA の異常ピークがみられ、NAA/コリン比の上昇が見られる。

遺伝子診断

尿検査をスクリーニングとして、疑わしい例では ASPA 遺伝子検査により診断を確定する。ヒトの ASPA 遺伝子は、17 番染色体短腕に存在し、Kaul らにより 1991 年に同定され、30kb の大きさで 6 つのエクソンと 5 つのイントロンからなる。Ashkenazi ユダヤ人の 96%以上が、codon 285 のミスセンス変異 (Glu285Ala)、codon231 のナンセンス変異 (Tyr231X) が原因であるが、本邦を含め非ユダヤ人からは他の変異も見つかっている。

治療、ケア

カナバン病は、現在のところ根本的な治療がないため、各症状に対応した治療を行う。

予後

自然歴の調査は存在しないが、乳児型では思春期までに死亡すると考えられている。

鑑別診断

大頭症をきたす神経変性疾患として、アレキサンダー病、テイ・サックス病、が挙げられる。3-ヒドロキシ-3-メチルグルタル酸血症がある。大脳の海綿状変性をきたす疾患として、ミトコンドリア病などの先天性代謝異常症やウイルス性脳炎があげられる。

E. 結論

今回のカナバン病診断基準作成、および疾患概要等の報告により稀少な疾患ではあるが疾患概念が広がり早期診断、早期ケアの開始につながることを期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

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（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

先天性大脳白質形成不全症を呈する疾患の分子細胞遺伝学的診断

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 染色体ゲノムの微細構造異常はしばしば先天性大脳白質形成不全症をもたらす。Pelizaeus-Merabacher 病以外でもゲノムの量的効果（重複あるいは欠失）により発症する疾患はあり、その代表が 18q 欠失症候群である。18q 欠失症候群は、18q21 から qter の欠失を原因とする染色体異常症で、myelin basic protein (MBP) のハプロ不全が原先天性大脳白質形成不全症をもたらすと考えられている。今回、新たに FOXP1 遺伝子のハプロ不全（機能喪失）も先天性大脳白質形成不全症を来す可能性が示唆された。

研究協力者
新保裕子（神奈川県立こども医療センター
臨床研究所）

細欠失ならびに点変異）をきたした 2 症例
についてまとめた。次世代シーケンス解析
の有用性をまとめた。

A. 研究目的

18q 欠失症候群は、18 番染色体長腕 q21 から qter の欠失を原因とする染色体異常症である。1964 年に初めて記載された (de Grouchy 1964)。欠失によるハプロ不全が原因で先天性大脳白質形成不全症をもたらす myelin basic protein (MBP) は、18q23 (74.69-74.84Mb from 18pter) にマップされる。したがって、18q 欠失症候群でも、欠失領域に MBP を含まない 18qter 領域の欠失は先天性大脳白質形成不全症を呈さない。このような、ゲノムコピー数変化により、大脳白質形成不全症を来す疾患は潜在する。いうまでもなく、Pelizaeus-Merzbacher 病はその代表である。今回、ミエリンの形成不全症が臨床的に疑われ、次世代シーケンス解析により FOXP1 遺伝子の de novo 変異(微

B. 研究方法

対象は、当施設へ診断および医療管理を目的に定期通院を行っている未診断症例で、初診の際には、家族歴を含め詳細な病歴を聴取し、診察は臨床遺伝専門医によってなされた。神経発達や循環にかかわる症状を認める場合には、施設内診療科とともに、臨床症状の評価を行った。画像評価として頭部 MRI の記録も参照した。

マイクロアレイは、Agilent 社製マイクロアレイシステムを使用し、解析プラットフォームは SurePrint G3 シリーズを用いた。FISH 解析で用いる BAC クローンは、CHORI 32K plate から選択し、通常法で抽出・ラベリング後、Leica CW4000 で観察する。臨床症状は診療記録からまとめた。得られた結果は、hg19 に準拠した UCSC Genome Browser

に従って検討する。ISCA データ、および DECIPHER データなど種々のデータベースを参照して変異の意義を検討する。

メンデル遺伝病疾患パネル解析は TruSight One Sequence Panel (Illumina) を用いて卓上型次世代シーケンサー MiSeq (Illumina) で解析を進めた。得られたデータは、当施設でのオリジナルパイプラインを用いた。variant マッピング: BWA、重複検証: Picard、variant calling と indel realignments: GATK、機能推定: ANNOVAR を組み合わせた。データの可視化は、IGV (Integrative Genomics Viewer) を用いた。参照ゲノムデータベースは、ESP6500、1000 Genomes Project などを用いた。また、HGMD (Human Gene Mutation Database) の最新版も参考とした。日本人データベースとして Human Genetic Variation Database (<http://www.genome.med.kyoto-u.ac.jp/SnpDB/>) を参照した。さらに日本人データの不足を補うため、施設内既存データ (in-house データ) も参照する系とした。CNV スクリーニングについては、当研究グループが用いる次世代シーケンスデータの Z-score による CNV 変換スクリーニング法を採用した。

(倫理面への配慮)

解析に当たっては、施設内倫理承認を得て実施した。文書による同意を全例で得た。

C. 研究結果

先天性の髄鞘形成不全を来す 2 症例に FOXC1 遺伝子の de novo 変異を検出した。1 例は、1 歳女児で、FOXC1 (NM_005249)

exon1:c. C586T:p. Q196* の変異を有し、この変異は既報告変異であった。もう 1 例は、1 歳女児で次世代シーケンスデータの CNV 評価で 14q12 に FOXC1 を含む 3.5Mb の微細欠失を検出した。

D. 考察

18q 欠失症候群 (18q-症候群) は、歴史的にも大脳白質形成不全症との関連が言われてきたが、限られた病理組織像からはむしろ demyelination が示唆されている。しかし、遺伝子産物の機能喪失の影響評価の指標となる pLI では、MBP は 0.57 と極めて低い。また一般集団における CNV の潜在も LoF 変異が疾患発症への影響として弱いことが推測される。

今回、新たにメンデル遺伝病パネル解析プラットフォームである TruSight One Sequencing Panel (イルミナ) により、18q-症候群を念頭に、大脳白質の異常をきたす症例のスクリーニングを行い、2 例に FOXC1 の微細欠失 (ハプロ不全) と機能喪失変異を検出した。この解析系がスクリーニングとして有用であり、新たに FOXC1 が大脳白質形成不全症の原因遺伝子となる可能性が示された。

E. 結論

先天性大脳白質形成不全症を特徴の一つとする症例に対して、メンデル遺伝病パネル解析スクリーニングにより、FOXC1 遺伝子の機能喪失変異とハプロ不全変異を検出した。FOXC1 遺伝子の白質形成への関与も強く疑われた。

F. 研究発表

1. 論文発表

Kuroda Y, Mizuno Y, Mimaki M, Oka A, Sato Y, Ogawa S, Kurosawa K. Two patients with 19p13.2 deletion (Malan syndrome) involving NFIX and CACNA1A with overgrowth, developmental delay, and epilepsy. Clin Dysmorphol. 2017 Oct;26(4):224-227.

2. 学会発表

松井秀司、黒澤健司 IgA および IgG2 欠損と小脳虫部萎縮を呈した MECP2 重複症候群の 1 例 第 59 回日本小児神経学会学術集会 2017.6.15-17 大阪

G. 知的所有権の出願・取得状況

なし

遺伝子診断システムの構築

分担研究者 才津 浩智 浜松医科大学医化学

研究要旨：

近年の次世代シーケンサーの登場と全遺伝子のエクソン領域を網羅的に解析可能な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。これまでの検討により、遺伝性白質疾患の網羅的遺伝子解析として全エクソーム解析が最も有用と考えられる。今回、全エクソーム解析により、髄鞘化遅延を示す3症例でこれまで白質疾患との関連の報告が無かった *WDR45* 変異を同定し、遺伝性白質疾患が疑われる患者では *WDR45* 変異も考慮する必要があることが明らかとなった。

A. B. 研究目的および方法

本研究では、遺伝性白質疾患が疑われる患者で見つかった *WDR45* 変異の3症例について、その臨床所見と変異によって引き起こされるスプライス異常の検討を行った。

C. 結果

(1) 遺伝性白質疾患患者における *WDR45* 変異の同定

症例1は2歳4カ月で、発達遅滞、四肢低緊張、髄鞘化の著明な遅延を認める男児である。この症例のトリオ全エクソーム解析により、*WDR45* NM_007075.3:c.440G>A, p.(Gly147Glu)の *de novo* ミスセンス変異（ヘミ接合性）を同定した。しかしながらこの塩基置換はエクソン8の先頭の塩基置換であり、スプライス異常を起こすことも予想された。そこで、患者由来のリンパ芽球からmRNAを抽出し、逆転写PCRを行ったところ、一部の転写産物でイントロン配列（33塩基）の挿入が確認できた。

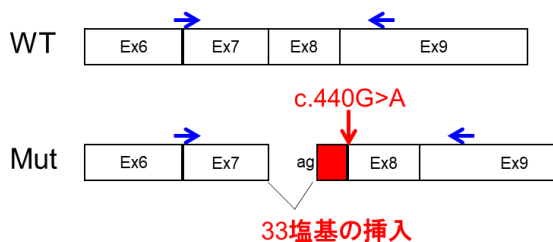


図1. 症例1のスプライス異常の模式図

この挿入によって、in-frame に11アミノ酸が挿入された産物が生成されると予想される。

症例2は Pelizaeus-Merzbacher-like disease 疑いの女児である。患児の全エクソーム解析によって *WDR45* NM_007075.3:c.976+1G>C のヘテロ接合性変異を同定し、サンガー法で、この変異がご両親には認められない *de novo* 変異であることを確認した。症例2のリンパ芽球を用いたスプライス異常の解析では、変異によってエクソン11（146塩基）がスキップする異常転写産物が確認でき、フレームシフトを引き起こすことが確認できた (p. Leu278Hisfs*15)。

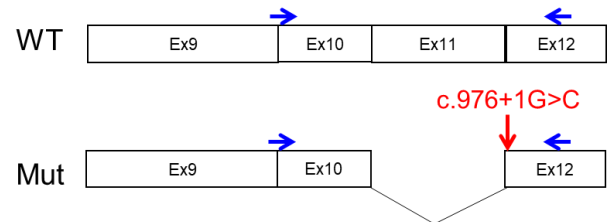


図2. 症例2のスプライス異常の模式図

興味深いことに、患者リンパ芽球では、エクソン11がスキップした異常転写産物のみが発現しており、正常転写産物は認められなかった。このことから、X染色体の不活化

に偏りがあるために、変異アレルのみが発現していると考えられた。実際に Human androgen receptor assay における 2 つのアレルの不活化の割合は 97:3 であり、X 染色体の不活化の偏りが確認できた。

症例 3 は 1 歳 5 カ月の先天性大脳白質形成不全症疑いの男児である。当初、外斜視を主訴に受診し、その後発達遅延ありとのことで生後 7 か月時に紹介となった。頭部 MRI 検査では髄鞘化遅延と脳梁、脳幹の低形成の疑いを認め、1 歳時に再度 MRI を実施したが髄鞘化が進展していないことが明らかになった。染色体を含む各種血液検査には異常を認めなかった。11 か月時にほぼ定額するも、1 歳 5 カ月時には、追視も不十分で寝返りも完全には難しい状態であった。患者の全エクソーム解析で、*WDR45* NM_007075.3:c.137_138dup, p.(Gln47Serfs*36) のヘミ接合性変異を認め、サンガー法で、この変異がご両親には認められない *de novo* 変異であることを確認した。

D. E. 考察および結論

遺伝性白質疾患が疑われる 3 症例で *WDR45* の *de novo* 変異を同定した。2 症例においては男児であり、もう 1 例は女児であった。女児における *WDR45* 変異は、小児期に非進行性の知的障害で発症し、20~30 歳代で急激にジストニアやパーキンソン様症状、精神運動の退行を示す β プロペラ蛋白関連神経変性症 (BPAN) を引き起こすことが知られている。男児例は胎生致死であることが予想されていたが、*WDR45* 変異の男児例の報告も増えてきている。これまで BPAN 患者における小児期早期の脳 MRI 所見の報告は少なく、今回 2 症例が男児であることから、BPAN の重症型の早期の表現型の 1 つとして、髄鞘化の遅延が認められている可能性が考えられる。しかし、通常 BPAN となるフレームシフト変異を有する女児症例 (症例 2) でも髄鞘化の遅延が認められていることから、男女共通の所見であることも否定できず、髄鞘化の遅延を認める患児においては、*WDR45* 変異も考慮する必要があると考えられた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Akita T, Aoto K, Kato M, Shiina M, Mutoh H, Nakashima M, Kuki I, Okazaki S, Magara S, Shiihara T, Yokochi K, Aiba K, Tohyama J, Ohba C, Miyatake S, Miyake N, Ogata K, Fukuda A, Matsumoto N*, **Saito H***. *De novo* variants in *CAMK2A* and *CAMK2B* cause neurodevelopmental disorders. *Ann Clin Transl Neurol.* 2018 Jan 29;5(3):280-296.
2. Mutoh H, Kato M, Akita T, Shibata T, Wakamoto H, Ikeda H, Kitaura H, Aoto K, Nakashima M, Wang T, Ohba C, Miyatake S, Miyake N, Kakita A, Miyake K, Fukuda A, Matsumoto N*, **Saito H***. Biallelic Variants in *CNPF3*, Encoding an Endoplasmic Reticulum Chaperone, Cause Early-Onset Epileptic Encephalopathy. *Am J Hum Genet.* 2018 102, 321-329.
3. Takata A, Miyake N, Tsurusaki Y, Fukai R, Miyatake S, Koshimizu E, Kushima I, Okada T, Morikawa M, Uno Y, Ishizuka K, Nakamura K, Tsujii M, Yoshikawa T, Toyota T, Okamoto N, Hiraki Y, Hashimoto R, Yasuda Y, Saitoh S, Ohashi K, Sakai Y, Ohga S, Hara T, Kato M, Nakamura K, Ito A, Seiwa C, Shirahata E, Osaka H, Matsumoto A, Takeshita S, Tohyama J, Saikusa T, Matsuishi T, Nakamura T, Tsuboi T, Kato T, Suzuki T, **Saito H**, Nakashima M, Mizuguchi T, Tanaka F, Mori N, Ozaki N, Matsumoto N.

- Integrative Analyses of *De Novo* Mutations Provide Deeper Biological Insights into Autism Spectrum Disorder. *Cell Rep.* 2018 16;22(3):734-747.
4. Hiraide T[#], Nakashima M[#], Yamoto K, Fukuda T, Kato M, Ikeda H, Sugie Y, Aoto K, Kaname T, Nakabayashi K, Ogata T, Matsumoto N*, **Saitsu H***. *De novo* variants in *SETD1B* are associated with intellectual disability, epilepsy and autism. *Hum Genet.* 2018 Jan;137(1):95-104.
 5. Miyatake S, Koshimizu E, Shirai I, Kumada S, Nakata Y, Kamemaru A, Nakashima M, Mizuguchi T, Miyake N, **Saitsu H**, Matsumoto N. A familial case of *PDE10A*-associated childhood-onset chorea with bilateral striatal lesions. *Mov Disord.* 2018 Jan;33(1):177-179.
 6. Yamoto K, Okamoto S, Fujisawa Y, Fukami M, **Saitsu H**, Ogata T. *FGFR1* disruption identified by whole genome sequencing in a male with a complex chromosomal rearrangement and hypogonadotropic hypogonadism. *Am J Med Genet A.* 2018 Jan;176(1):139-143.
 7. Kojima K, Shirai K, Kobayashi M, Miyauchi A, **Saitsu H**, Matsumoto N, Osaka H, Yamagata T. A patient with early myoclonic encephalopathy (EME) with a *de novo* *KCNQ2* mutation. *Brain Dev.* 2018 Jan;40(1):69-73.
 8. Minase G, Miyatake S, Nabatame S, Arai H, Koshimizu E, Mizuguchi T, Nakashima M, Miyake N, **Saitsu H**, Miyamoto T, Sengoku K, Matsumoto N. An atypical case of SPG56/CYP2U1-related spastic paraplegia presenting with delayed myelination. *J Hum Genet.* 2017 Nov;62(11):997-1000.
 9. Sollis E, Deriziotis P, **Saitsu H**, Miyake N, Matsumoto N, Hoffer MJV, Ruivenkamp CAL, Alders M, Okamoto N, Bijlsma EK, Plomp AS, Fisher SE. Equivalent missense variant in the *FOXP2* and *FOXP1* transcription factors causes distinct neurodevelopmental disorders. *Hum Mutat.* 2017 Nov;38(11):1542-1554.
 10. Syrbe S, Harms FL, Parrini E, Montomoli M, Mütze U, Helbig KL, Polster T, Albrecht B, Bernbeck U, van Binsbergen E, Biskup S, Burglen L, Denecke J, Heron B, Heyne HO, Hoffmann GF, Hornemann F, Matsushige T, Matsuura R, Kato M, Korenke GC, Kuechler A, Lämmer C, Merckenschlager A, Mignot C, Ruf S, Nakashima M, **Saitsu H**, Stamberger H, Pisano T, Tohyama J, Weckhuysen S, Werckx W, Wickert J, Mari F, Verbeek NE, Møller RS, Koeleman B, Matsumoto N, Dobyns WB, Battaglia D, Lemke JR, Kutsche K, Guerrini R. Delineating *SPTANI* associated phenotypes: from isolated epilepsy to encephalopathy with progressive brain atrophy. *Brain.* 2017 Sep 1;140(9):2322-2336.
 11. Yamoto K, **Saitsu H**, Nakagawa N, Nakajima H, Hasegawa T, Fujisawa Y, Kagami M, Fukami M, Ogata T. *De novo* *IGF2* mutation on the paternal allele in a patient with Silver-Russell syndrome and ectrodactyly. *Hum Mutat.* 2017 Aug;38(8):953-958.
 12. Miyatake S, Okamoto N, Stark Z, Nabetani M, Tsurusaki Y, Nakashima M, Miyake N, Mizuguchi T, Ohtake A, Saitsu H, Matsumoto

- N. *ANKRD11* variants cause variable clinical features associated with KBG syndrome and Coffin-Siris-like syndrome. *J Hum Genet.* 2017 Aug;62(8):741-746.
13. Hori I, Otomo T, Nakashima M, Miya F, Negishi Y, Shiraishi H, Nonoda Y, Magara S, Tohyama J, Okamoto N, Kumagai T, Shimoda K, Yukitake Y, Kajikawa D, Morio T, Hattori A, Nakagawa M, Ando N, Nishino I, Kato M, Tsunoda T, Saito H, Kanemura Y, Yamasaki M, Kosaki K, Matsumoto N, Yoshimori T, Saitoh S. Defects in autophagosome-lysosome fusion underlie Vici syndrome, a neurodevelopmental disorder with multisystem involvement. *Sci Rep.* 2017 Jun 14;7(1):3552.
14. Imagawa E, Higashimoto K, Sakai Y, Numakura C, Okamoto N, Matsunaga S, Ryo A, Sato Y, Sanefuji M, Ihara K, Takada Y, Nishimura G, **Saito H**, Mizuguchi T, Miyatake S, Nakashima M, Miyake N, Soejima H, Matsumoto N. Mutations in genes encoding polycomb repressive complex 2 subunits cause Weaver syndrome. *Hum Mutat.* 2017 Jun;38(6):637-648.
15. Enokizono M, Aida N, Niwa T, Osaka H, Naruto T, Kurosawa K, Ohba C, Suzuki T, **Saito H**, Goto T, Matsumoto N. Neuroimaging findings in Joubert syndrome with *C5orf42* gene mutations: A milder form of molar tooth sign and vermian hypoplasia. *J Neurol Sci.* 2017 May 15;376:7-12.
2. 学会発表
1. **才津浩智**. シンポジウム 遺伝性先天異常症候群研究の最前線 「先天異常疾患と体細胞モザイク変異」第 57 回日本先天異常学会学術集会 2017 年 8 月 26 日、早稲田大学、東京
2. **才津浩智**. 「遺伝カウンセラーが知っておくべき、網羅的遺伝子解析の実際と注意点」2017 年度第一回認定遺伝カウンセラーセミナー 2017 年 6 月 23 日、近畿大学東大阪キャンパス、大阪
3. **Hiroto Saito**. Invited lecture [Genetic Diagnosis of Epileptic Syndrome Using Next Generation Sequencing] The 21th Annual & Scientific Meeting of Taiwan Child Neurology Society. 27 May 2017, Taipei, Taiwan
4. **Hiroto Saito**. Invited lecture [From identification of pathological variants to understanding mechanisms of epileptic syndromes: novel genes and potential mechanisms] The 21th Annual & Scientific Meeting of Taiwan Child Neurology Society. 28 May 2017, Taipei, Taiwan
5. **Hiroto Saito**. [Recent Eponyms in Child Neurology: Three Men's Legacies] Identification of *STXBPI* mutations in patients with Ohtahara syndrome. 14th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology. 13 May 2017, Hilton Fukuoka Sea Hawk Hotel, Fukuoka, Japan

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

大脳白質疾患の分類・定義
POLR3 関連疾患の再定義

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：POLR3 関連疾患の再定義を行った。頭部 MRI で、全般的な大脳白質低形成に加えて小脳萎縮と脳梁低形成の組み合わせをもつことが特徴である。神経学的異常として、痙性あるいは小脳失調による進行性歩行異常、振戦が基本である。経過は、1, 2 歳で神経学的症状が顕在化するも進行は緩徐で、不安定ながら歩行を獲得することが多い。神経学的症状以外に、異常な歯牙（歯が少ない、萌出の遅れ）、下垂体性の低身長・性腺機能低下症（性成熟の遅延/欠損）などが組み合わせられて合併する。神経画像学的所見および臨床所見には例外があり得るので、確定診断には遺伝子診断が必要である。

はじめに

大脳白質の広範な髄鞘低形成に加えて小脳萎縮と脳梁低形成（脳梁菲薄化）をきたす疾患は、2000 年代以降に複数報告された。

1. **LO.** *Leukodystrophy with oligodontia.* Atrouni 2003¹⁾
2. **4H syndrome.** *Hypomyelination with hypodontia and hypogonadotropic hypogonadism.* Wolf et al. 2005²⁾, Timmons et al. 2006³⁾
3. **ADDH.** *Ataxia with delayed dentition and hypomyelination.* Wolf et al. 2007⁴⁾
4. **HCAHC.** *Hypomyelination with cerebellar atrophy and hypoplasia of corpus callosum.* Sasaki et al. 2009⁵⁾
5. **TACH syndrome.** *Tremor-ataxia with central hypomyelination.* Bernard et al. 2010⁶⁾

これらは、臨床症状に若干の相違点があるものの、神経画像学的には共通する異常を認めていた。つまり、いずれも頭部 MRI で、大脳白質髄鞘低形成＋小脳萎縮＋脳梁低形成を認めていた。

2011 年にエクソーム解析を用いた遺伝子解析研究により、4H 症候群は *POLR3A* 遺伝子の異常であることが報告された⁷⁾。一方 HCAHC では *POLR3A* 遺伝子の異常をもつ例と *POLR3B* 遺伝子の異常をもつ例があることが才津・松本らにより見出された⁸⁾。同時に 4H 症候群でも *POLR3B* 遺伝子に異常を持つ例があることも確認された⁹⁾。

これらの結果から HCAHC と 4H 症候群は同じ遺伝子の異常から生じる疾患であることが分かった。HCAHC は 4H 症候群の臨床症状のうち歯芽異常、低身長、あるいは性成熟の遅延・欠損などを伴わないか目立たない例であることが判明した。

1. POLR3 関連疾患の特徴¹⁰⁾

頭部 MRI の特徴：全般的な大脳白質低形成に加えて小脳萎縮と脳梁低形成の組み合わせをもつ。基底核は、容量は保たれ、T2 低信号を示す。

臨床症状：痙性あるいは小脳失調による進行性歩行異常、振戦が基本である。1, 2 歳で運動症状が顕在化するも進行は緩徐で、不安定ながら歩行を獲得することが多い。

他に異常な歯牙（歯が少ない、萌出の遅れ）、下垂体性の低身長・性腺機能低下症（性成熟の遅延/欠損）などが組み合わせられる。

診断名：4H（Hypomyelination, hypodontia, hypogonadotropic hypogonadism） syndrome、ADDH（Ataxia, delayed dentition, and hypomyelination）、L0（Leukodystrophy with oligodontia）、HCAHC（Hypomyelination with cerebellar atrophy and hypoplasia of the corpus callosum）、TACH（Tremor-ataxia with central hypomyelination）、など

責任遺伝子：*(POLR3A/POLR3B)* が同定され、上記疾患が一連の表現型の違いによることが解明され、POLR3 関連疾患と提唱された^{7, 8, 9)}。

2. *POLR3A* 異常症と *POLR3B* 異常症との相違点¹⁰⁾

POLR3A 異常症と *POLR3B* 異常症の臨床的な違いは、当初は区別困難であった。

症状発症年齢は、*POLR3B* 異常症の方が *POLR3A* よりもやや早い。しかし、頭部画像所見を比較すると、*POLR3B* 異常症の方が小脳萎縮程度は強いようである¹¹⁾。また長期経過をみると *POLR3A* 異常症の方が、常時車いすを必要とする人が多くなる。また死亡

率も *POLR3A* の方が *POLR3B* よりも高いと報告されている。

3. *POLRIC* 遺伝子異常¹²⁾

頭部画像検査で大脳白質低形成＋小脳萎縮＋脳梁低形成を示す患者の中で、*POLR3A* 遺伝子にも *POLR3B* 遺伝子にも異常を呈さない症例が少数残されていた。この中から *POLRIC* 遺伝子異常を呈する症例が見いだされた。*POLRIC* 異常症では、*POLR3A* 異常症や *POLR3B* 異常症と比較して小脳萎縮の程度は軽く、報告された 8 例中 3 例では小脳萎縮は認めなかった。

考察

POLR3 関連疾患の臨床症状では、神経症状は比較的均一であるも、神経症状以外の症状に幅があることが分かった。

頭部 MRI 画像所見もかなり共通しているので、本疾患は画像から疑うことが可能となる。

最近、*POLR3A* 変異をもち、広範な大脳白質異常を認めない症例も報告されている（内包や深部白質に異常が限局する例¹³⁾、痙性麻痺＋失調症例¹⁴⁾）ので、診断に当たっては注意が必要である。

POLR3 関連疾患の再定義¹⁵⁾

1. 臨床症状

(1) 神経学的症状：小児期より（成人発症あり）、低年齢発症：3B > 3A

精神運動発達遅滞、失調歩行、振戦、眼振など

(2) 神経症状以外の症状（あることが

多いが、なくてもよい)

歯の症状：萌出の遅れ、歯牙欠損など、二次性徴の遅れ、低身長、近視

2. 頭部 MRI 所見

(1) T2 強調画像 (軽症例あり)

1) 髄鞘低形成：T2 強調画像で、大脳白質全体に高信号 (CSF より低信号)

2) 視放線は低信号 (髄鞘化あり)

3) 視床腹側外側核の低信号

4) 脳梁は年齢と共に薄くなる

5) 小脳萎縮 + 歯状核低信号 (小脳萎縮程度：3B > 3A；1C では軽度)

(2) T1 強調画像：大脳白質信号は正常～広範に皮質と同等

3. 遺伝学的検査

POLR3A, *POLR3B*, あるいは *POLR1C* 遺伝子のいずれかに常染色体劣性遺伝形式の病変変異を認める

参考文献

1. Atrouni S, Darazé A, Tamraz J, et al. Leukodystrophy associated with oligodontia in a large inbred family: fortuitous association or new entity? *Am J Med Genet A*. 2003;118A:76-81.
2. Wolf NI, Harting I, Boltshauser E, et al. Leukoencephalopathy with ataxia, hypodontia, and hypomyelination. *Neurology*. 2005;26;64:1461-1464.
3. Timmons M, Tsokos M, Asab MA, et al. Peripheral and central hypomyelination with hypogonadotropic hypogonadism and hypodontia. *Neurology*. 2006;67:2066-2069.
4. Wolf NI, Harting I, Innes AM, et al. Ataxia, delayed dentition and hypomyelination: a novel leukoencephalopathy. *Neuropediatrics*. 2007;38:64-70.
5. 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.
6. Bernard G, Thiffault I, Tetreault M, et al. Tremor-ataxia with central hypomyelination (TACH) Leukodystrophy maps to chromosome. 10q22.3-10q23.31. *Neurogenetics* 2010;11:457-464.
7. 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.
8. 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;89:644-651.
9. Tetreault 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.
10. Wolf NI, Vanderver A, van Spaendonk RM, et al. Clinical spectrum of 4H leukodystrophy caused by POLR3A and POLR3B mutations. *Neurology.* 2014 Nov 18;83(21):1898-1905.
11. Takanashi J, Osaka H, Saitsu H, et al. Different patterns of cerebellar abnormality and hypomyelination between POLR3A and POLR3B mutations. *Brain Dev.* 2014;36:259-263.
12. Thiffault I, Wolf NI, Forget D, et al. Recessive mutations in POLR1C cause a leukodystrophy by impairing biogenesis of RNA polymerase III. *Nat Commun.* 2015;6:7623.
13. La Piana R, Cayami FK, Tran LT, et al. Diffuse hypomyelination is not obligate for POLR3-related disorders. *Neurology.* 2016; 86:1622-1626.
14. Minnerop M, Kurzwilly D, Wagner H, et al. Hypomorphic mutations in POLR3A are a frequent cause of sporadic and recessive spastic ataxia. *Brain.* 2017;140:1561-1578.
15. Bernard G, Vanderver A. POLR3-Related Leukodystrophy. *GeneReviews™* [Internet]. In: Adam MT, Ardinger HH, Pagon RA, et al. ed. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2018. 2018 Apr

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。大脳白質形成不全症の画像診断、その中でもTUBB4A遺伝子異常に伴う白質変性症、POLR3A/3B/1Cに伴う白質変性症について、ガイドラインを作成した。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

大脳白質形成不全症の画像所見から診断に至るアプローチの概略をまとめる。特に、TUBB4A 遺伝子異常、POLR3A/3B/1C 遺伝子異常に伴う白質変性症に関して、一般小児科医、疾患情報を求める患者さんにガイドラインとして公開することを目的とする。

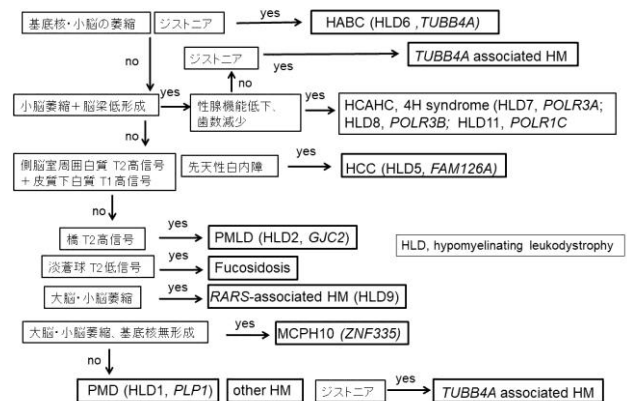
B. 研究方法

大脳白質形成不全（hypomyelination）の特徴的な画像診断と臨床症状の組み合わせから疾患の鑑別を試みる。TUBB4A 遺伝子異常に伴う白質変性症、POLR3A/3B/1C に伴う白質変性症については文献報告を集積し記載する。

C. 研究結果

大脳白質形成不全症診断には白質のびまん性 T2 高信号が必須である。これに加えて特徴的な画像所見（基底核・小脳萎縮、脳梁の菲薄化、基底核消失など）と臨床所見・症状（白内障、ジストニア、二次性徴遅延、歯牙の異常など）の組み合わせで図を作成した。TUBB4A 遺伝子異常に伴う白質変性症、POLR3A/3B/1C に伴う白

質変性症については文献報告に基づき、臨床・画像所見、疾患遺伝子と病態について記載した。



D. 考察

大脳白質形成不全の 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。画像所見から診断の絞り込みが可能となる。

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。

G. 研究発表

論文発表

1. Shimojima K, Higashiguchi T, Kishimoto K, Miyatake S, Miyake N, Takanashi J, Matsumoto N, Yamamoto T. A novel *DARS2* mutation in a Japanese patient with leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement but no lactate elevation. *Hum Genom Var* 2017; 4: 17051, doi:10.1038/hgv.2017.51
2. Hayashi S, Uehara DT, Tanimoto K, Mizuno S, Chinen Y, Furukawa S, Takanashi J, Osaka H, Okamoto N, Inazawa J. Comprehensive investigation of CASK mutations and other genetic etiologies in 41 patients with intellectual disability and microcephaly with pontine and cerebellar hypoplasia (MICPCH). *PLoS One* 2017; 12(8):e0181791
3. Iwama K, Mizuguchi T, Takanashi J, Shibayama H, Shichiji M, Ito S, Oguni H, Yamamoto T, Sekine A, Nagamine S, Ikeda Y, Nishida H, Kumada S, Yoshida T, Awaya T, Tanaka R, Chikuchi R, Niwa H, Oka Y, Miyatake S, Nakashima M, Takata A, Miyake N, Ito S, Saitsu H, Matsumoto N. Identification of novel SNORD118 mutations in seven patients with leukoencephalopathy with brain calcifications and cysts. *Clin Genet* 2017; 92: 180-187. 10.1111/cge.12991
4. Yamamoto T, Endo W, Ohnishi H, Kubota K, Kawamoto N, Inui T, Imamuta A, Takanashi J, Shiina M,

Saitsu H, Ogata K, Matsumoto N, Haginoya K, Fukao F. The first report of Japanese patients with asparagine synthetase deficiency. *Brain Dev* 2017; 39: 236-242, 10.1016/j.braindev.2016.09.010

学会発表

1. Takanashi Jun-ichi: Neuroimaging: How to interpret brain MRI. 14th Asian Oceanian Congress of Child Neurology, Fukuoka, Japan, 2017.5.10.

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし。

後天性白質疾患に関する研究

研究分担者 松井 大 大津赤十字病院脳神経内科部長

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、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、成人型の副腎白質ジストロフィーと硬膜動静脈瘻について考察を加えることとする。

B. 研究方法

当科で診療を行った大脳白質疾患のうち診断が困難であった2疾患について頭部MRIや遺伝子解析による検討を行った。

（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

当科で診療を行った大脳白質疾患のうち診断が困難であった2例につき検討を行った。一例は、頭部MRIで、後頭葉の白質を中心にT2強調像で高信号を認め、同部位は拡散強調像で同心円状に高信号を示した。血液中の極長鎖脂肪酸を測定したとこ

ろ、極長鎖脂肪酸の増加を認めたため、遺伝子解析を行った。その結果CD1遺伝子の1塩基欠失を認め、成人型副腎白質ジストロフィーと診断した。二例目は、硬膜動静脈瘻の症例であるが、その経過中に意識障害やけいれんが出現し、頭部MRIを施行したところ、遺伝性白質疾患と鑑別が困難な大脳白質病変を認めた。

静脈の鬱滞が強くなり、細胞外浮腫が生じたため、大脳白質病変が生じたものと考えられた。

D. 考察

副腎白質ジストロフィーは小児の遺伝性疾患であるが、成人例も存在する。成人例の場合、臨床像も小児とは違うことも多く、診断に難渋することもある。本症例の場合、当初の問診では家族歴が明らかにならなかつた。鑑別にあげることがなかなか難しかった。硬膜動静脈瘻も、通常は、広範な白質病変をきたすことはなく、頭部MRIでの画像を用いた解析が診断の上で有用であると思われた。

E. 結論

遺伝性白質疾患の診断には、遺伝子診

断が必要であるが、その実施にはコストや労力がかかる。そのため効率よく遺伝子診断を行うためには、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重要である。頭部 MRI の所見を詳細に検討するだけでなく、問診をしっかりと行い家族歴を詳細に把握することが改めて重要であると思われた。また、小児の遺伝性白質疾患の成人例の場合、臨床像も異なり注意が必要と思われた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
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
2. 実用新案登録
3. その他 : なし

患者データベース作成および運用に関する検討

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 遺伝性白質疾患を対象とした診療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国内外の動向についての最新情報を概観した。今後医薬品開発につなげることができるような質を担保したレジストリ構築を考え、また、そのデータの信頼性に関する議論も注意深く行っていく必要がある。

A. 研究目的

近年、患者（疾患）レジストリについて国内外で盛んに議論されてきており、「リアルワールドデータ（エビデンス）の活用」がトレンドワードのようになっている。一方で、現実的な作成および運用方針、また、その信頼性についての議論はまだ発展途上である。本研究班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の患者レジストリ構築にあたり、国内外での議論を中心に検討した。

B. 研究方法

希少疾患を対象とした場合の診療ガイドラインおよび患者データベース（レジストリ）構築に関連して、国内外の動向、特にEUで終了した希少疾患ガイドライン開発に関するプロジェクト報告および国内でのレジストリ活用に関する議論に注目し、概観する。

（倫理面への配慮）

本研究は、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

2017年に、EU-fundedプロジェクトで

ある RARE BESTPRACTICES (Platform for sharing best practices for management of rare diseases) の最終報告書が公開された (www.rarebestpractices.eu)。本プロジェクトは、希少疾患を対象として best practices を集め、評価し、広める持続可能な情報交換プラットフォームを作るという4年間のプロジェクトであった。希少疾患の診療ガイドラインを作成する上での方法論としては、GDCとして知られるカナダのMcMaster大学のGuideline Development Checklist およびGRADEの方法論が適切であり、また、既に存在するガイドラインの品質規格を評価するには、AGREE II (Appraisal of Guidelines Research and Evaluation II) ツールに基づくのが適切であると結論づけられた。本プロジェクトでは2疾患を対象に、パイロットガイドラインも作成していた。また、ガイドラインや推奨のみならず、HTA (Health Technology Assessment) 評価にも言及されており、オーファンドラッグの価値評価基準についての議論もなされていた。

一方、国内での患者（疾患）レジストリ活用に関する議論も近年盛んであり、2017年度に参加した「患者レジストリを薬事制度下で活用するためのデータの信

頼性の考え方」シンポジウムでは満員の会場で白熱した議論が交わされていた。リアルワールドエビデンスとして、医薬品等の承認申請等への活用が考えられており、実際に海外ではレジストリを利用したランダム化比較試験が行われている。選択基準や除外基準が日常診療で遭遇する一般集団に近いこと、追跡やモニタリングについても日常診療下に近い方法であることから、一般化可能性が強化され、コストも低くおさえることができるのが利点である。一方で、レジストリの管理や定義に依存する部分が大きく、データの質への懸念や、試験登録に関する同意等の倫理的問題がある。

希少疾患を対象とする場合には、患者数等通常の治験等による開発が困難な状況にあたり、患者レジストリを対照群として活用することを想定するが、承認申請の目的で活用する以上、データの信頼性の担保も必須となる。上記シンポジウムでは、患者レジストリ保有者が将来的に薬事承認申請資料等としての活用を想定する場合、患者レジストリデータのソースとなる記録を原資料等に残すための仕組みを盛り込む、また、活用可能性について患者の同意取得を試みるなどの、設計・運営体制の構築や見直しが必要となることが議論されていた。事前に評価項目やスケジュール、観察項目が規定されている治験と異なり、将来どの程度活用されるか不確実である状況で、どこまで信頼性確保のための方法を採用することができるかという問題がある。

D. 考察

昨年度の研究班報告書でも言及したところであるが、本研究班が対象としている遺伝性白質疾患において患者データベースを構築する上では、特に以下のこと

を考慮する必要があると考えられる。本対象疾患では薬剤、主治医、医療機関情報に加え、疾患の類型別の頸定、座位、独歩、摂食、到達の時期とそれらが消失する期間等、自然歴を明らかにするレジストリが必要とされている。新しい知見が得られた際には、疾患名あるいは類型の増加／統合の可能性がある。治療法の変更や転帰などの追跡情報に関する詳細な情報収集をどの段階で、どの程度の頻度で行うのか、という検討も必要である。国際協調、国際比較のためには、国際的に通用している ICD-10 や MeSH、Orphanet の ID などの疾患分類を用いる、もしくは和名との対応表を所持できる形にすること、調査項目や用語、検査値やその単位もできる限り標準化した形で利用していくことが必要と考えられる。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。また、患者自らの登録、医師からの登録、あるいはその両方とするのかといったことも、それぞれの目的を明らかにした上で、情報の共有範囲についての議論も必要であろう。

本研究班で対象としているような希少疾患や遺伝性白質疾患に限ったことではないが、今後医薬品開発につなげることができる、質を担保したレジストリ構築が必要であり、そのデータの信頼性の議論も注意深く行っていく必要がある。

E. 結論

希少疾患における患者データベース、レジストリ構築のための方向性について検討した。本研究班が対象としている遺伝性白質疾患においても、各種手順書の作成やデータの質の担保も含めて、レジストリ構築および運用に関してはさらなる議論が必要である。

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（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

進行性白質障害の実態把握

研究代表者 山本 俊至 東京女子医科大学附属遺伝子医療センター・教授

研究要旨

研究目的：

遺伝性白質障害の中には発症前までの発達歴に問題がないにも関わらず、ある時期を境に、運動機能障害や認知機能障害を発症し、徐々に症状が進行する疾患群が存在しており、①皮質下嚢胞をもつ大頭型白質脳症、②白質消失病、③乳酸上昇を伴い脳幹・脊髄を含む白質脳症、④卵巣機能障害を伴う進行性白質脳症、などが挙げられるがこのうち①②④について指定難病として認められた。これらの疾患患者においては、感染症による高熱や頭部外傷を契機に、突然運動機能障害やてんかんなどを生じ、階段状に症状が進行して数カ月のうちに寝たきりの状態となってしまうこともある。小児期に発症する場合もあれば、壮年期までまったく普通に日常生活を送ることができる場合もある。これらの疾患は最終的には遺伝子診断でしか診断を確定させることができないため、診断のために、どのようなサポート体制が必要であるか検討した。

研究方法：

遺伝性白質疾患が疑われながらも、未診断のままの患者の診断を進める過程で、どのような注意を払いながら遺伝学的診断を進めるべきかについて検討した。

結果と考察：

2例の新規例について検討した。これまで本邦において報告された「皮質下嚢胞をもつ大頭型白質脳症」患者においては全例、*MLC1* 遺伝子の p. S93L 変異のホモあるいは複合ヘテロ変異を示しているため、まずこの変異の有無についてサンガー法で解析した。1例はこの変異をヘテロで示したため、もうひとつの変異を調べるため、全エクソンを解析し、別のエクソンに 17 bp の欠失を認めた。別の 1例は common 変異を示さなかったため、エクソーム解析を行った。

結論：

未診断遺伝性白質障害の中では皮質下嚢胞をもつ大頭型白質脳症が占める割合が最も高く、しかも日本人特有の common 変異が存在する。したがってこの common 変異の有無をまず最初に解析することが最も効率の良い診断手順となることを確認した。

A. 研究目的

遺伝性白質障害の中には発症前までの発達歴に問題がないにも関わらず、ある時期を境に、運動機能障害や認知機能障害を発症し、徐々に症状が進行する疾患群が存在する。①皮質下嚢胞をもつ大頭型白質脳症、②白質消失病、③乳酸上昇を伴い脳幹・脊髄を含む白質脳症、④卵巣機能障害を伴う進行性白質脳症などが含まれる。このうち①②④について指定難病として認められて

いる。これらの疾患患者においては、感染症による高熱や頭部外傷を契機に、突然運動機能障害やてんかんなどを生じ、階段状に症状が進行して数カ月のうちに寝たきりの状態となってしまうこともある。小児期に発症する場合もあれば、壮年期までまったく普通に日常生活を送ることができる場合もある。ここに挙げた 4 疾患以外にもミトコンドリア異常などの代謝異常によるものも含まれるが、臨床症状や画像パターン

だけで鑑別が困難な疾患が複数含まれる。これらの疾患は最終的には遺伝子診断でしか診断を確定させることができないため、診断のために、どのようなサポート体制が必要であるか検討した。

B. 研究方法

未診断のままにいる患者の診断を進める過程で、どのような注意を払いながら遺伝学的診断を進めるべきかについて検討するため、パイロット study として遺伝性白質疾患が疑われる患者 2 例について検討した。なお、本研究は東京女子医科大学における「遺伝子解析研究に関する倫理審査委員会」で認められた研究の一部として行い、患者あるいはその家族から書面による同意を得て行った。

C. 研究結果

2 例の新規例について検討した。これまで本邦において報告された「皮質下嚢胞をもつ大頭型白質脳症」患者においては全例、*MLC1* 遺伝子の p. S93L 変異のホモあるいは複合ヘテロ変異を示しているため、まずこの変異の有無についてサンガー法で解析した。1 例はこの変異をヘテロで示したため、もうひとつの変異を調べるため、全エクソンを解析し、別のエクソンに 17 bp の欠失を認めた。別の 1 例は common 変異を示さなかったため、エクソーム解析を行った。

D. 考察

日本人皮質下嚢胞をもつ大頭型白質脳症患者においては、p. S93L 変異が common 変異であるため、この変異の有無を同定することが診断に直結する。P. S93L をヘテロで

示した患者においては、予想どおりもう一方の変異が認められたため、まずこの変異の有無を調べるのが効率的であるということが確認できた。

E. 結論

未診断遺伝性白質障害の中では皮質下嚢胞をもつ大頭型白質脳症が占める割合が最も高く、しかも日本人特有の common 変異が存在する。したがってこの common 変異の有無をまず最初に解析することが最も効率の良い診断手順となることを確認した。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Yamamoto T, Lu Y, Nakamura R, Shimojima K, Kira R. Novel A178P mutation in *SLC16A2* in a patient with Allan-Herndon-Dudley syndrome. *Congenit Anom* (in press)
2. Shimojima K, Okamoto N, Ohmura K, Nagase H, Yamamoto T. Infantile spasms related to a 5q31.2-q31.3 microdeletion including *PURA*. *Hum Genome Var* 5; 18007, 2018
3. Shimojima K, Okamoto N, Yamamoto T, A 10q21.3q22.2 microdeletion identified in a patient with severe developmental delay and multiple congenital anomalies including congenital heart defects. *Congenit Anom* 58; 36-38, 2018
4. 福島 茂樹, 瀬戸 俊之, 藤田 賢司, 麻生 和良, 百瀬 有里, 山下 加奈子, 保科 隆男, 佐久間 悟, 新宅 治夫, 東山 滋明, 河邊 譲治, 山本 俊至.

- 強直間代発作と労作時脱力を繰り返した *PRRT2* 遺伝子異常症の 1 例. 小児科臨床 71; 41-46, 2018
5. Seto T, Hamazaki T, Nishigaki S, Kudo S, Shintaku H, Ondo Y, Shimojima K, Yamamoto T. A novel *CASK* mutation identified in siblings exhibiting developmental disorders with/without microcephaly. *Intractable Rare Dis Res* 6; 177-182, 2017
 6. Shimojima K, Okamoto N, Goel H, Ondo Y, Yamamoto T. Familial 9q33q34 microduplication in siblings with developmental disorders and acrocephaly. *Eur J Med Genet* 60; 650-654, 2017
 7. Hanafusa H, Morisada N, Ishida Y, Sakata R, Morita K, Miura S, Ye M-Y, Yamamoto T, Okamoto N, Nozu K, Iijima K. A girl with the smallest de novo microdeletion of 20q11.2; intellectual disability and dysmorphic features. *Hum Genome Var* 4; 17050, 2017
 8. Okamoto K, Tsuchiya Y, Kuki I, Yamamoto T, Saitsu H, Kitagawa D, Matsumoto N. Disturbed chromosome segregation and multipolar spindle formation in a patient with *CHAMP1* mutation. *Mol Genet Genomic Med* 5; 585-591, 2017
 9. Matsumaru S, Oguni H, Ogura H, Shimojima k, Nagata S, Kanno H, Yamamoto T. A novel *PGK1* mutation associated with neurological dysfunction and the absence of episodes of hemolytic anemia or myoglobinuria. *Intractable Rare Dis Res* 6: 132-136, 2017.
 10. Lu YP, Ondo Y, Shimojima K, Osaka H, Yamamoto T. A novel *TUBB4A* mutation G96R identified in a patient with hypomyelinating leukodystrophy onset beyond adolescence. *Hum Genome Var* 4: 17035, 2017.
 11. Shimojima K, Yamamoto T. Characteristics of rare and private deletions identified in phenotypically normal individuals. *Hum Genome Var* 4; 17037, 2017.
 12. Shimojima K, Ondo Y, Okamoto N, Yamamoto T. A 15q14 microdeletion involving *MEIS2* identified in a patient with autism spectrum disorder. *Hum Genome Var* 4; 17029, 2017.
 13. Baba S, Sugawara Y, Moriyama K, Inaji M, Maehara T, Yamamoto T, Morio T. Amelioration of intractable epilepsy by adjunct vagus nerve stimulation therapy in a girl with a *CDKL5* mutation. *Brain Dev* 39: 341-344, 2017.
 14. Yamamoto T, Shimojima K, Ondo Y, Shimakawa S, Okamoto N. *MED13L* haploinsufficiency syndrome: A de novo frameshift and recurrent intragenic deletions due to parental mosaicism. *Am J Med Genet A*. 173A; 1264-1269, 2017.
 15. Okamoto N, Shimojima K, Yamamoto T.

- Neurological Manifestations of 2q31 Microdeletion Syndrome. *Congenit Anom* 57; 197–200, 2017
16. Shimojima K, Higashiguchi T, Kishimoto K, Miyatake S, Miyake N, Takanashi J, Matsumoto N, Yamamoto T. A novel *DARS2* mutation in a Japanese patient with leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement but no lactate elevation. *Hum Genome Var* 4; 1705, 2017
 17. Iwama K, Mizuguchi T, Takanashi J, Shibayama H, Shichiji M, Ito S, Oguni H, Yamamoto T, Sekine A, Nagamine S, Ikeda Y, Nishida H, Kumada S, Yoshida T, Awaya T, Tanaka R, Chikuchi R, Niwa H, Oka Y, Miyatake S, Nakashima M, Takata A, Miyake N, Ito S, Saitsu H, Matsumoto N. Identification of novel *SNORD118* mutations in seven patients with leukoencephalopathy with brain calcifications and cysts. *Clin Genet* 92; 180–187, 2017
 18. Lu YP, Chong P-F, Kira R, Seto T, Ondo Y, Shimojima K, Yamamoto T. Mutations in *NSDI* and *NFIX* in three patients with clinical features of Sotos syndrome and Malan syndrome. *J Pediatr Genet* 6; 234–237, 2017
 19. Shimojima K, Okamoto N, Yamamoto T. Possible genes responsible for developmental delay observed in patients with rare 2q23q24 microdeletion syndrome: literature review and description of an additional patient. *Congenit Anom* 57; 109–113, 2017
 20. Alber M, Kalscheuer VM, Marco E, Sherr EH, Lesca G, Till M, Gradek G, Wiesener A, Korenke CG, Mecier S, Becker F, Yamamoto T, Scherer SW, Marshall C, Walker S, Dutta U, Dalal A, Suckow V, Jamali P, Kahrizi K, Najmabadi H, Minassian BA. The *ARHGEF9* Disease: Phenotype Clarification and Genotype-Phenotype Correlation. *Neurol Genet* 3: e148, 2017
 21. Shirai K, Higashi Y, Shimojima K, Yamamoto T. An Xq22.1q22.2 nullisomy in a male patient with severe neurological impairment. *Am J Med Genet A* 173A; 1124–1127, 2017.
 22. Sangu N, Shimojima K, Takahashi Y, Ohashi T, Tohyama J, Yamamoto T. A 7q31.33q32.1 microdeletion including *LRRC4* and *GRM8* is associated with severe intellectual disability and characteristics of autism. *Hum Genome Var* 4; 17001, 2017.
 23. Murakoshi M, Takasawa K, Nishioka M, Asakawa M, Kashimada K, Yoshimoto T, Yamamoto T, Takekoshi K, Ogawa Y, Shimohira M. Abdominal paraganglioma in a young woman with 1p36 deletion syndrome. *Am J Med Genet A* 173A; 495–500, 2017.
 24. Matsuo M, Yamauchi A, Ito Y, Sakauchi M, Yamamoto T, Okamoto N, Tsurusaki Y, Miyake N, Matsumoto N, Saito K. Mandibulofacial dysostosis with

- microcephaly: A case presenting with seizures. *Brain Dev* 39; 177-181, 2017.
25. Yamamoto T, Shimojima K, Matsufuji M, Mashima R, Sakai E, Okuyama T. Aspartylglucosaminuria caused by a novel homozygous mutation in the *AGA* gene was identified by an exome-first approach in a patient from Japan. *Brain Dev* 39; 422-425, 2017.
 26. 四家達彦, 高橋幸利, 木村暢佑, 今井克美, 山下行雄, 山本俊至, 高橋孝雄. 治療戦略の変更により ADL を改善し得た *CDKL5* 異常症による難治性てんかんの女児例. *脳と発達* 49; 28-31, 2017.
2. 著書
 1. 山本俊至. がんゲノム医療. 東京女子医科大学雑誌. 88(1); 1-5, 2018
 2. 山本俊至. 進行性白質脳症の特徴と診断の実際. *新薬と臨床* 67; 271-276, 2018
 3. 山本俊至. 【ニューロジェネティクス新時代 次世代シーケンサーが拓く新しい世界】筋疾患・神経疾患のジェネティクス てんかん. *Clinical Neuroscience* 36; 233-235, 2018.
 4. 山本俊至. マイクロアレイ染色体検査. 水口雅・岡明・尾内一信 [編]. 小児臨床検査ガイド 第2版. 文光堂, 東京, pp668-672, 2017.
 3. 学会発表
 1. 松尾真理, 山本俊至, 洲鎌倫子, 齋藤加代子. 1q43-44 部分トリソミーの1例. 第40回日本小児遺伝学会学術集会, 2018/01/13, 東京
 2. 渡辺基子, 金子実基子, 山本俊至. X染色体を含む転座による 3:1 分離で生じた過剰マーカー染色体を示す重度発達遅滞症例. 第40回日本小児遺伝学会学術集会, 2018/01/13, 東京
 3. 瀬戸俊之, 山本俊至, 新宅治夫. Zinc-Finger469 遺伝子異常が認められた複数の脱臼歴と骨密度定価を呈する一例. 第40回日本小児遺伝学会学術集会, 2018/01/13, 東京
 4. 高野梢, 下島圭子, 岡本伸彦, 山本俊至. Proximal 22q13 欠失; SHANK3 のハプロ不全だけでは症状を説明できない症例について. 第40回日本小児遺伝学会学術集会, 2018/01/12, 東京
 5. 下島圭子, 岡本伸彦, 山本俊至. PURA を含む 5q31 微細欠失の新規例. 第40回日本小児遺伝学会学術集会, 2018/01/12, 東京
 6. 柳下友映, 下島圭子, 中野さやか, 今井克美, 山本俊至. WDR26 ハプロ不全によるてんかん症候群; 新規 1q41q42 微細欠失からの考察. 第40回日本小児遺伝学会学術集会, 2018/01/12, 東京
 7. 今泉太一, 渡辺基子, 下島圭子, 熊倉啓, 山本俊至. 1番染色体 UPD による SZT2 ホモ接合変異によって生じたと考えられる重度知的障害症例. 第40回日本小児遺伝学会学術集会, 2018/01/12, 東京
 8. 山内泰輔, 白井謙太郎, 永吉友香子, 神保教広, 南洋輔, 堀哲夫, 今村公俊, 渡辺章充, 山本俊至. 上気道狭窄とて

- んかん発作の対応に苦慮しクリニカル
エクソーム解析で診断が確定した
Schinzel-Giedion 症候群の乳児例. 第
40 回日本小児遺伝学会学術集会,
2018/01/12, 東京
9. Sekiguchi H, Sato K, Abe T, Yamamoto
E, Sakai A, Yamamoto T, Hagiwara N.
Insight into Polygenetic
Abnormalities in Japanese
Heterozygous Familial
Hypercholesterolemia. BCVR The 1st
JCS Council Forum on Basic
CardioVascular Research, 2018/01/06,
Tokyo, Japan
 10. 二宮伸介, 久保田真通, 萩野佳代, 山
本俊至. 16q11.2q12.2 の微細欠失をき
たした 1 例. 日本人類遺伝学会第 62
回大会, 2017/11/17, 神戸
 11. 下島圭子, 白井謙太郎, 岡本伸彦, 山
本俊至. X 染色体上のゲノムコピー数
異常を認めた症例の考察. 日本人類遺
伝学会第 62 回大会, 2017/11/17, 神戸
 12. 菊池規子, 関口治樹, 佐藤加代子, 菅
野仁, 山本俊至, 萩原誠久. ヘテロ家
族性高コレステロール血症: 日本人に
おける多遺伝子異常とその特徴. 日本
人類遺伝学会第 62 回大会, 2017/11/17,
神戸
 13. 森島靖行, 沼部博直, 若井未央, 森地
振一郎, 石田悠, 稲垣夏子, 柏木保代,
山本俊至, 河島尚志. モザイク 13q へ
キサソミーの一例. 日本人類遺伝学会
第 62 回大会, 2017/11/17, 神戸
 14. 山本俊至, 下島圭子, 恩藤由美子, 岡
本伸彦. 自閉症スペクトラム患者に認
められた MEIS2 を含む 15q14 微細欠失.
日本人類遺伝学会第 62 回大会,
2017/11/17, 神戸
 15. 山本俊至. [シンポジウム]染色体微細
構造異常による小児神経疾患とその発
症メカニズム. 日本人類遺伝学会第 62
回大会, 2017/11/17, 神戸
 16. 結城奏, 白井謙太郎, 高瀬千尋, 山内
健, 神保教広, 堀哲夫, 榎本啓典, 渡
辺章充, 山本俊至. RAD21 を含む 8 番
染色体長腕の微細欠失による Cornelia
de Lange syndrome-like phenotype の
1 例. 日本人類遺伝学会第 62 回大会,
2017/11/16, 神戸
 17. 秋澤叔香, 浦野真理, 大木岳志, 大森
鉄平, 松尾真理, 佐藤裕子, 川上和之,
山本俊至, 富田尚裕, 徳重克年, 山本
雅一, 松井英雄, 齋藤加代子. 遺伝性
腫瘍を疑い小腸がんから診断した
Lynch 症候群の 1 家系. 日本人類遺
伝学会第 62 回大会, 2017/11/16, 神戸
 18. 稲垣秀人, 完山和生, 加藤武馬, 大内
雄矢, 山本俊至, 倉橋浩樹. 逆位重複・
端部欠失の全ゲノムシーケンスによる
切断点解析. 日本人類遺伝学会第 62
回大会, 2017/11/16, 神戸
 19. 松尾真理, 山本俊至, 齋藤加代子. [シ
ンポジウム]網羅的ゲノム解析におけ
る遺伝カウンセリングと遺伝カウンセ
ラーの役割. 日本人類遺伝学会第 62
回大会, 2017/11/16, 神戸
 20. Yamamoto T, Shimojima K. [シンポジ
ウム] Neuro-functional analysis
using disease-specific iPS cells.
Bulletin of the Japanese Society for
Neurochemistry, 2017/09/08, Sendai
 21. 下島圭子, 岡本伸彦, 山本俊至.

- 2q23q24 微細欠失症候群の患者に認められる発達遅滞の候補遺伝子絞り込み. 第57回日本先天異常学会学術集会, 2017/08/26, 東京
22. 山本俊至, 下島圭子, 岡本伸彦, 齋藤加代子. CTNNA3 変異の表現型との関係についての考察. 第24回日本遺伝子診療学会大会, 2017/07/15, 東京
23. 山本俊至, 下島圭子, 岡本伸彦. 網羅的ゲノム解析により発達障害患者に認められた de novo 遺伝子変異. 第59回日本小児神経学会学術集会, 2017/06/15, 大阪
24. 島田姿野, 小國弘量, 大谷ゆい, 西川愛, 伊藤進, 衛藤薫, 中澤友幸, 永田智, 山本俊至. 発達遅滞を呈し感染を契機に急性脳症を来した HNRNP 遺伝子変異の1男児例. 第59回日本小児神経学会学術集会, 2017/06/16, 大阪
25. 小坂仁, 井上健, 久保田雅也, 黒澤健司, 才津浩智, 佐々木征行, 高梨潤一, 松井大, 三重野牧子, 山本俊至, 吉田誠克. 遺伝性白質疾患の診断・治療・研究システムの構築. 第59回日本小児神経学会学術集会, 2017/06/16, 大阪
26. 林仁美, 鶴澤礼実, 小川厚, 山本俊至. マイクロアレイ CGH 検査で診断した Rubinstein-Taybi 症候群の3歳男児例. 第59回日本小児神経学会学術集会, 2017/06/16, 大阪
27. 松岡剛司, 比屋根真彦, 大府正治, 山本俊至, 小坂仁, 高梨潤一, 才津浩智, 井上健. 急性散在性脳脊髄炎(ADEM)を発症した PolIII 関連白質ジストロフィーの一例. 第59回日本小児神経学会学術集会, 2017/06/15, 大阪
28. 兵頭勇紀, 秋山麻里, 小林勝弘, 山本俊至. GABRG2 de novo 変異を有し難治てんかんと四肢麻痺を示す1女子例. 第28回日本小児神経学会中国・四国地方会, 2017/7/15, 岡山
29. 高野梢, 浦野真理, 松尾真理, 荒川玲子, 岩崎直子, 山内あけみ, 近藤恵里, 秋澤叔香, 佐藤裕子, 金子実基子, 渡辺基子, 山本俊至, 小川正樹, 齋藤加代子. 東京女子医科大学における無侵襲的出生前遺伝学的検査の遺伝カウンセリングの検討. 第41回日本遺伝カウンセリング学会学術集会, 2017.6.22-25, 東大阪市
30. 山本俊至, 下島圭子, 岡本伸彦, 齋藤加代子. 同胞間で反復して認められた染色体微細構造異常 親世代の低頻度モザイク CNV. 第41回日本遺伝カウンセリング学会学術集会, 2017.6.22-25, 東大阪市

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他

アレキサンダー病の診療ガイドライン

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

アレキサンダー病 (AxD) の発症年齢は乳児期から高齢者まで幅広く、臨床症状も大脳を病変の主座とする型や延髄・脊髄を病変の主座とする型が存在し多彩である。そのため適切な医療支援や病態・治療研究を実施するためには基盤となる診療ガイドラインが必須である。平成 29 年度は AxD の概要、診断、治療、鑑別疾患、最近のトピックの各項目に対して、平成 27-28 年度の本研究班にて作成した AxD の診断基準、および PubMed および医学中央雑誌 web を用いてそれぞれの項目に対応した検索式を適用して抽出した文献を基に診療ガイドラインを作成した。

A. 研究目的

アレキサンダー病 (AxD) の最初の報告は 1949 年の Alexander WS による乳児剖検例で、以後、アストロサイト細胞質内のローゼンタル線維を病理学的特徴とする乳幼児期発症の予後不良の大脳白質疾患と考えられてきた。しかし、2001 年に glial fibrillary acidic protein (GFAP) 遺伝子変異が報告されて以降、発症年齢は乳児期から高齢者まで幅広く、臨床症状も大脳を病変の主座とする型や延髄・脊髄を病変の主座とする型が存在し多彩であることが分かってきた。そのため適切な医療支援や病態・治療研究を実施するためには基盤となる診療ガイドラインが必須となる。平成 29 年度は平成 27 - 28 年度の本研究班で作成した診断基準および文献検索を基に AxD の診療ガイドラインを作成した。

B. 研究方法

AxD の概要、診断、治療、鑑別疾患、最近のトピックの各項目に対して、PubMed および医学中央雑誌 web を用いて各項目に対応した検索式を適用して文献を抽出した。診断基準は平成 27-28 年度に本研究班にて作成した改訂診断基準(厚生労働科学研究費補助金「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 (平成 22-23 年度) にて作成した診断基準を改定)を用いた。診療ガイドラインは本研究班にてピア

レビューを行った。

C. 研究結果

別資料「アレキサンダー病の診療ガイドライン」の通り。

E. 結論

本診療ガイドラインは今後の適切な医療支援および治療研究の基盤となりうる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yoshida T, Yasuda R, Mizuta I, Nakagawa M, Mizuno T. Quantitative evaluation of brain stem atrophy using MRI in adult patients with Alexander disease. *Eur Neurol* 77: 296-302, 2017
- 2) Yasuda R, Yoshida T, Mizuta I, Nakagawa M, Mizuno. A novel three-base duplication E243dup of GFAP identified in a patient with Alexander disease. *Hum Genome Var* 4: 17028, 2017.
- 3) Kawahara Y, Yamashita T, Ohta Y, Sato K, Nomura E, Takemoto M, Hashikawa N, Shang J, Yoshida T, Abe K. Alexander's disease type 2 with a

novel glial fibrillary acidic protein gene mutation and unique clinical features. *Neurol Clin Neurosci* 5: 183-185, 2017

2. 学会発表

- 1) Yoshida T., Mizuta I, Yasuda R, Matuura J, Mieno M, Kubota M, Sasaki M, Matsui M, Saitsu H, Takanashi J, Kurosawa K, Yamamoto T, Inoue K, Mizuno T, Osaka H. Revised guidelines for diagnosing Alexander disease and their validity. The 18th World Congress of Neurology. Sep. 18, 2017: Kyoto.

H. 知的所有権の取得状況

なし

別資料：アレキサンダー病の診療ガイドライン

アレキサンダー病

Alexander disease (ALXDRD, OMIM#203450)

疾患説明；アストロサイト細胞質内のローゼンタル線維を病理学的特徴とする中枢神経系の白質変性疾患。98%の症例で glial fibrillary acidic protein (GFAP) をコードする GFAP 遺伝子に変異を認める。発症年齢は乳児期から高齢者まで幅広い。臨床病型は主に乳児期発症で大脳白質病変を主体とする型(大脳優位型：1型)、主に成人期発症で延髄・脊髄病変を主体とする型(延髄・脊髄優位型：2型)および両者の特徴をもつ型(中間型：3型)に分類される。

治療；根治治療法はなく、抗けいれん薬などによる対症療法が行われる。

I. 概要

1) 定義

1949年に Alexander WS が記載した難治性けいれん、水頭症、精神遅滞を呈した15か月の乳児剖検例が最初の報告である¹⁾。病理学的にアストロサイトの細胞質内にグリア線維性酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein: GFAP)、 α B-クリスタリン、熱ショック蛋白を主な構成成分とするローゼンタル線維を認めることが特徴であり、98%の症例において GFAP 遺伝子変異を認める²⁾。

臨床病型は乳児型(2歳未満の発症)、若年型(2歳から12歳未満の発症)および成人型(12歳以上の発症)の発症年齢による分類が用いられてきたが、2011年に Prust ら³⁾と吉田ら⁴⁾は独立して新しい病型分類を提唱した。

① Prust らの病型分類³⁾

既報告185症例と新規の30症例に対して統計学的手法を用いて以下の2型に分類した。

I型：早期発症でけいれん、大頭症、運動発達遅延、脳症、栄養不良、発作性の症状悪化を認め、典型的な頭部MRI所見⁵⁾を呈する。

II型：晩期発症で自律神経障害、眼球運動障害、球症状を認め、非典型的な頭部MRI所見⁶⁾を呈する。

② 吉田らの病型分類⁴⁾

日本の全国調査にて得られた35症例の臨床症状およびMRI画像所見に基づいて以下の3型に分類した。

大脳優位型(1型)：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。

延髄・脊髄優位型(2型)：筋力低下、痙性麻痺、球麻痺/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。

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。

乳児型の発症年齢および臨床所見は Prust らの I 型および吉田らの 1 型にほぼ対応し、成人型の臨床所見は Prust らの II 型および吉田らの 2 型あるいは 3 型にほぼ対応する。大脳症状と延髄・脊髄症状の両者を示す症例は吉田らの 3 型に分類できるが、他の分類ではそれぞれのすべての病型に該当しうる(図1)。なお、本ガイドラインの各項目は各参考文献で使用された分類に従って記載した。

2) 疫学

頻度：日本における全国調査から有病者数は約 50 名，有病率は 270 万人に 1 人と推定される⁴⁾。

性差：乳児型では男児優位の傾向があるが，若年型・成人型では男女差を認めない⁴⁾。

病型別頻度：GeneReviews®による既報告をもとに算出した病型別頻度は乳児型が約 42%，若年型が約 22%，成人型が約 33%である⁷⁾。日本の全国調査から算出した病型別頻度は乳児型が 27.3%，若年型が 24.2%，成人型が 48.5%であった⁴⁾。

遺伝：乳児型および若年型はほぼすべてが *de novo* 変異である⁴⁾。成人型の約 65%で常染色体優性遺伝形式を示唆する家族内発症が認められた⁴⁾。しかし，家系解析の報告は少なく，浸透率についても不明である。

3) 病因・病態

ヒト野生型 GFAP を過剰発現させたトランスジェニックマウスにおいて GFAP 発現量に比例した寿命の短縮とローゼンタル線維の出現を認めた⁸⁾ことから機能獲得性機序が推定されている。一方，アレキサンダー病患者では GFAP 遺伝子変異(大部分がミスセンス変異)を認めるが²⁾，変異 GFAP 遺伝子導入トランスジェニックおよびノックインモデルマウスは臨床表現型を十分に示さない^{9),10)}。このことから，GFAP 遺伝子変異はアレキサンダー病発症の必要条件であるが，GFAP 発現量の増加を十分条件とすることが示唆される。

現段階で提唱されている病態仮説は以下の通りである¹¹⁾⁻¹³⁾。GFAP 遺伝子変異に伴い形成される”変異 GFAP オリゴマー(4-6 分子の coiled-coil 重合体)”によりプロテアソーム系の機能が低下する。これにより毒性閾値を超える変異 GFAP の蓄積とアストロサイトの活性化が生じ，変異 GFAP の合成がさらに促進されるポジティブフィードバックが形成される。変異 GFAP の蓄積が促進されるにつれて，分子シャペロンである α B クリスタリンの枯渇やグルタミン酸トランスポーターの異常などのアストロサイト機能障害，ローゼンタル線維の形成がもたらされる。

しかし，GFAP 合成促進に関わるポジティブフィードバックやローゼンタル線維の毒性効果およびアストロサイト機能障害の詳細については十分な証明がされていない。

なお，ヒトのアレキサンダー病において GFAP 遺伝子の multiplication の報告はなく，GFAP の量的変化に影響を与える修飾因子の存在が示唆される。遺伝的修飾因子の候補の 1 つとして GFAP プロモーター遺伝子多型が報告されている¹⁴⁾。

アレキサンダー病のもう一つの病理学的特徴である脱髄については，モデルマウスの研究から K 緩衝系の異常によるミエリン形成や維持の障害が推測されている¹⁵⁾が詳細な機序は不明である。

4) 臨床症状

新生児から 70 歳代まで幅広い年齢層で発症が認められる。

1 型：けいれん，大頭症，精神運動発達遅滞が 3 大症状である⁴⁾。けいれんは難治性のことが多いが，学童期以降に軽減する症例もある。大頭症は乳幼児期に目立つが，年齢とともに目立たなくなる。経過とともに痙性麻痺，構音障害，発声障害，嚥下障害などの延髄・脊髄症状が進行する。新生児期発症例は水頭症，頭蓋内圧亢進，難治性けいれんおよび発育不良をきたし，重症である。

2 型：四肢筋力低下，痙性麻痺，筋強剛，四肢・体幹失調，構音障害，発声障害，嚥下障害，自律神経障害(起立性低血圧，膀胱直腸障害，睡眠時無呼吸)などの延髄・脊髄症状および小脳症状を種々の程度で認める⁴⁾。運動症状はしばしば左右差を認める。口蓋振戦は高頻度ではないが家族性の場合にはアレキサンダー病が強く疑われる。1 型の 3 大症状であるけいれん，大頭症，精神運動発達遅滞は通常認めない。認知症の報告は少数であるが，前頭側頭型認知症に類似した認知機能低下を示した症例が存在する。一過性の反復性嘔吐が唯一の症状で，MRI にて両側延髄背側に結節状病変を示す小児の症例報告がある^{16),17)}。

3型：1型と2型の両者の特徴を有する⁴⁾。1型の長期生存例、精神運動発達遅滞+2型が含まれる。後者の症例は学童期以降に2型の症状が顕在化して初めて医療機関を受診することもあり、その際に精神運動発達遅滞が判明することがある。また、熱性けいれんや原因不明の脳症の既往をもつ症例もあり、乳幼児期にけいれんを繰り返していたが、学童期までに軽減あるいは消失したという病歴が聴取できることがある。側彎などの脊柱異常や複視を伴うことがある。

5) 検査

5)-1 画像検査

1型：van der Knaapらは白質脳症患者217名に対する頭部MRIの多施設後ろ向き研究にて、①前頭部優位の広範な大脳白質異常、②T2強調画像で低信号、T1強調画像で高信号を示す脳室周囲の縁取り、③基底核と視床の異常、④脳幹の異常(特に中脳と延髄)、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、脳幹の1か所以上)の5項目の基準のうち4項目を満たした場合はアレキサンダー病の病理学的所見と一致率が高いことを報告した⁵⁾。

2型：頭部MRIにて延髄・頸髄の萎縮・異常信号をほぼ全例で認める⁴⁾。典型的には橋が保たれた延髄・上位頸髄の著明な萎縮を呈するオタマジヤクシ様(tadpole appearance)の脳幹形態を示す¹⁸⁾。高齢者や軽症例で延髄・頸髄の萎縮が軽度の場合は頭部MRI水平断にてメダマチョウの眼状紋(eye spot)様の延髄錐体の異常信号を認めることがある¹⁹⁾。大脳、中脳、橋の錘体路には通常異常信号を認めない。10歳代前半から20歳代の若年例では延髄の結節状・腫瘤状異常信号を認めることがある。小脳歯状核門の信号異常²⁰⁾やFLAIR像にて中脳の縁取り(midbrain periventricular rim)²¹⁾も高率にみられる所見である。

テント上はT2強調画像にてperiventricular garlandと表現される側脳室壁に沿った花弁状の高信号を認める⁶⁾。この病変は造影効果を示すことがあり、ローゼンタル線維が多数出現する部分とされる。前頭葉優位の大脳白質病変は認めないが、側脳室前角周囲にcap状病変を示すことがある。

3型：大脳白質病変と延髄・頸髄の萎縮・異常信号といった1型と2型の両者の特徴を呈する⁴⁾。大脳白質病変の程度には症例差があり、嚢胞化を伴う症例が多い。Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cystsやvanishing white matter diseaseと鑑別を要するが、3型アレキサンダー病では延髄・頸髄萎縮が必発であることが鑑別点である。

5)-2 遺伝子検査

98%の症例においてGFAP遺伝子変異を認める^{2),7)}。これまで100種類以上のGFAP遺伝子変異が報告されている。大多数がミスセンス変異であるが、インフレーム挿入/欠失変異、終止コドン近傍のフレームシフト変異およびスプライス変異の報告もある²²⁾。ミスセンス変異はGFAPドメインの全域に分布するが、rod domainの1A、2A、2B領域とtail domainに多く、特にCpGが関与するR79、R88、R239、R416が置換される変異は人種を越えて認められ、アレキサンダー病のhot spotである²⁾。R79、R88、R239が置換される変異は1型および3型で認められ、R416が置換される変異(R416W)は1型、2型、3型すべての型で報告されている⁴⁾。一方、2型に頻度の高い変異は特に存在しない⁴⁾。

6) 治療およびケア

治療は対症療法にとどまる。けいれんに対する抗てんかん薬の投与、栄養管理、併発する感染症に対する抗生物質の投与、痙性麻痺に対する抗痙縮薬、学習障害や認知機能障害に対する療育・ケアが行われる⁷⁾。

7) 食事・栄養

栄養管理、併発する感染症に対する抗生物質の投与、学習障害や認知機能障害に対する療

育を行う⁷⁾。運動機能障害として筋力低下、痙性麻痺、四肢・体幹失調を認めうるが、症状の程度や組み合わせには個人差があり、適切な評価のうえでのリハビリテーションが望まれる。嚥下障害がみられる場合は、とろみ食にするなど食事形態の工夫が必要である⁷⁾。

8) 予後

I型の生命予後は約14年である³⁾。新生児期発症例は水頭症や頭蓋内圧亢進症状のために生後数週から数か月で死亡することが多い。乳児期発症例は難治性けいれんや栄養障害、感染症などのため学童期までに死亡する症例が多い。一方で学童期までにけいれんが軽減・消失する症例も存在し、このような症例は精神遅滞と進行性の歩行障害や嚥下障害など延髄・脊髄症状を認めるものの生命予後は新生児期発症例や難治性けいれんを伴う乳児期発症例と比較すると良好である。II型の生命予後は約25年³⁾でありI型と比較して良好であるが、運動症状・球症状・呼吸症状などが急激に増悪する症例²³⁾から軽微な症状²⁴⁾にとどまる症例まで機能予後としては症例間の差が大きいが推測される。

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. 口蓋振戦
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

Pelizaeus-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, 脳髄黄色腫, 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

確定診断:

Definite: ①A. の 1.~3. の 1 項目以上, および B. の 1. の所見を認める

②A. 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①あるいは②を満たし, C. の 1. あるいは 2. を認めた場合

Probable: ①A. 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

②A. 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①あるいは②を満たし, D. の鑑別診断を除外できた場合

Definite および Probable の①は吉田らの 1 型, ②は 2 型, ①および②の両者を満たすものは 3 型に相当する.

III. 最近のトピック

病態仮説に基づき, GFAP の発現抑制や α B クリスタリンの発現増加をもたらす薬剤が治療候補薬剤としていくつか報告されている. 細胞実験レベルでは第 3 世代セフェム系の抗生剤である ceftriaxone²⁵⁾やポリフェノール類の 1 つである curcumin²⁶⁾の報告がある. モデルマウスにおいては抗精神病薬のリチウムの有効性が報告されている²⁷⁾. ただし, 治療有効域が狭く毒性も強いことが問題点とされる²⁷⁾. 別の治療戦略として, グリア由来の NO が非細胞自律性神経変性に関与することを示した研究²⁸⁾やムスカリン性アセチルコリン受容体アンタゴニストによる酸化ストレス抑制に注目した研究がある²⁹⁾. さらにアレキサンダー病患者の皮膚あるいは血液から誘導した iPS 細胞の作製が報告され³⁰⁾, 今後の病態および治療研究の重要なツールとなることが期待されている.

引用文献

(末尾に記載のないものは全てエビデンスレベル VI)

- 1) Alexander WS. Progressive fibrinoid degeneration of fibrillary astrocytes associated with mental retardation in a hydrocephalic infant. *Brain* 1949; 72: 373-381. エビデンスレベル V
- 2) Brenner M, Johnson AB, Boespflug-Tanguy O, Rodriguez D, Goldman JE, Messing A. Mutations in *GFAP*, encoding glial fibrillary acidic protein, are associated with Alexander disease. *Nat Genet* 2001; 27: 117-120. エビデンスレベル IVb
- 3) Prust M, Wang J, Morizono H, Messing A, Brenner M, Gordon E, Hartka T, Sokohl A, Schiffmann R, Gordish-Dressman H, Albin R, Amartino H, Brockman K, Dinopoulos A, Dotti MT, Fain D, Fernandez R, Ferreira J, Fleming J, Gill D, Griebel M, Heilstedt H, Kaplan P, Lewis D, Nakagawa M, Pedersen R, Reddy A, Sawaishi Y, Schneider M, Sherr E, Takiyama Y, Wakabayashi K, Gorospe JR, Vanderver A. GFAP mutations, age at onset, and clinical subtypes in Alexander disease. *Neurology* 2011; 77: 1287-1294. エビデンスレベル IVb

- 4) Yoshida T, Sasaki M, Yoshida M, Namekawa M, Okamoto Y, Tsujino S, Sasayama H, Mizuta I, Nakagawa M. Nationwide survey of Alexander disease in Japan and proposed new guidelines for diagnosis. *J Neurol* 2011; 258: 1998-2008. エビデンスレベル IVb
- 5) van der Knaap MS, Naidu S, Breiter SN, Blaser S, Stroink H, Springer S, Begger JC, van Coster R, Barth PG, Thomas NH, Valk J, Powers JM. Alexander disease: diagnosis with MR imaging. *Am J Neuroradiol* 2001; 22: 541-552 エビデンスレベル IVb
- 6) van der Knaap MS, Ramesh V, Schiffmann R, Blaser S, Kyllerman M, Gholkar A, Ellison DW, van der Voorn JP, van Dooren SJM, Jakobs C, Barkhof F, Salomons GS. Alexander disease. Ventricular garlands and abnormalities of the medulla and spinal cord. *Neurology* 2006; 66: 494-498 エビデンスレベル V
- 7) Srivastava S, Naidu S. Alexander disease. GeneReviews®[Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017. 2002 Nov 15 [updated 2015 Jan 8].
- 8) Messing A, Head MW, Galles K, Galbreath EJ, Goldman JE, Brenner M. Fatal encephalopathy with astrocyte inclusions in GFAP transgenic mice. *Am J Pathol* 1998; 152: 391-398.
- 9) Hagemann TL, Connor JX, Messing A. Alexander disease-associated glial fibrillary acidic protein mutations in mice induce Rosenthal fiber formation and white matter stress response. *J Neurosci* 2006; 26: 11162-11173.
- 10) Tanaka FK, Takebayashi H, Yamazaki Y, Ono K, Naruse M, Iwasato T, Itohara S, Kato H, Ikenaka K. Murine model of Alexander disease: analysis of GFAP aggregate formation and its pathological significance. *GLIA* 2007; 55: 617-631.
- 11) Tang G, Xu Z, Goldman JE. Synergistic effects of the SAPK/JNK and the proteasome pathway on glial fibrillary acidic protein (GFAP) accumulation in Alexander disease. *J Biol Chem* 2006; 281: 38634-38643.
- 12) Tang G, Perng MD, Wilk S, Quinlan R, Goldman JE. Oligomers of mutant glial fibrillary acidic protein (GFAP) inhibit the proteasome system in Alexander disease astrocytes, and the small heat shock protein α B-crystallin reverses the inhibition. *J Biol Chem* 2010; 285: 10527-10537.
- 13) Hagemann TL, Boelens WC, Wawrousek EF, Messing A. Suppression of GFAP toxicity by α B-crystallin in mouse models of Alexander disease. *Hum Mol Genet* 2009; 18: 1190-1199.
- 14) Yoshida T, Mizuta I, Saito K, Ohara R, Kurisaki H, Ohnari K, Riku Y, Hayashi Y, Suzuki H, Shii H, Fujiwara Y, Yonezu T, Nagaishi A, Nakagawa M. Effects of a polymorphism in the GFAP promoter on the age of onset and ambulatory disability in late-onset Alexander disease. *J Hum Genet* 2013; 58: 635-638. エビデンスレベル V
- 15) Messing A, Brenner M, Feany MB, Nedergaard M, Goldman JE. Alexander disease. *J Neurosci*. 2012; 32: 5017-5023.
- 16) Niinikoski H, Haataja L, Brander A, Valanne L, Blaser S. Alexander disease as a cause of nocturnal vomiting in a 7-year-old girl. *Pediatr Radiol* 2009; 39: 872-875. エビデンスレベル V
- 17) Namekawa M, Takiyama Y, Honda J, Sakoe K, Naoi T, Shimazaki H, Yamagata T, Momoi MY, Nakano I. A novel adult case of juvenile-onset Alexander disease: complete remission of neurological symptoms for over 12 years, despite insidiously progressive cervicomedullary atrophy. *Neurol Sci* 2012; 33: 1389-1392. エビデンスレベル V
- 18) Namekawa M, Takiyama Y, Honda J, Shimazaki H, Sakoe K, Nakano I. Adult-onset Alexander disease with typical “tadpole” brainstem atrophy and unusual bilateral

- basal ganglia involvement: a case report and review of the literature. *BMC Neurol* 2010; 10:21. エビデンスレベル V
- 19) 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. エビデンスレベル V
 - 20) Graff-Radford J, Schwartz K, GavriloVA RH, Lachance DH, Kumar N. Neuroimaging and clinical features in type II (late-onset) Alexander disease. *Neurology* 2014; 82: 49-56. エビデンスレベル V
 - 21) Farina L, Pareyson D, Minati L, Ceccherini I, Chiapparini L, Romano S, Gambaro P, Fancellu R, Savoiardo M. Can MR imaging diagnose adult-onset Alexander disease? *Am J Neuroradiology* 2008; 29: 1190-1196. エビデンスレベル V
 - 22) Flint D, Li R, Webster LS, Naidu S, Kolodny E, Percy A, van der Knaap M, Powers JM, Mantovani JF, Ekstein J, Goldman JE, Messing A, Brenner M. Splice site, frameshift, and chimeric *GFAP* mutations in Alexander disease. *Hum Mutat* 2012; 33: 1141-1148. エビデンスレベル V
 - 23) Ayaki T, Shinohara M, Tatsumi S, Namekawa M, Yamamoto T. A case of sporadic adult Alexander disease presenting with acute onset, remission and relapse. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 1292-1293. エビデンスレベル V
 - 24) 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. エビデンスレベル V
 - 25) Bachetti T, Zanni ED, Balbi P, Bocca P, Prigione I, Deiana GA, Rezzani A, Ceccherini I, Sechi GP. In vitro treatments with ceftriaxone promote elimination of mutant glial fibrillary acidic protein and transcription down-regulation. *Exp Cell Res* 2010; 316: 2152-2165.
 - 26) Bachetti T, Di Zanni E, Balbi P, Ravazzolo R, Sechi GP, Ceccherini I. Beneficial effects of curcumin on GFAP filament organization and down-regulation of GFAP expression in an in vitro model of Alexander disease. *Exp Cell Res* 2012; 318: 1844-1854.
 - 27) LaPash Daniels CM, Paffenroth E, Austin EV, Glebov K, Lewis D, Walter J, Messing A. Lithium decreases glial fibrillary acidic protein in a mouse model of Alexander disease. *PLoS One* 2015; 10: e0138132.
 - 28) Wang L, Hagemann TL, Kalwa H, Michel T, Messing A, Feany MB. Nitric oxide mediates glial-induced neurodegeneration in Alexander disease. *Nat Commun* 2015; 6:8966.
 - 29) Wang L, Hagemann TL, Messing A, Feany MB. An in vivo pharmacological screen identifies cholinergic signalling as a therapeutic target in glial-based nervous system disease. *J Neurosci* 2016; 36: 1445-1455.
 - 30) Kondo T, Funayama M, Miyake M, Tsukita K, Era T, Osaka H, Ayaki T, Takahashi R, Inoue H. Modeling Alexander disease with patient iPSCs reveals cellular and molecular pathology of astrocytes. *Acta Neuropathol Comm* 2016; 4:69.

文献検索

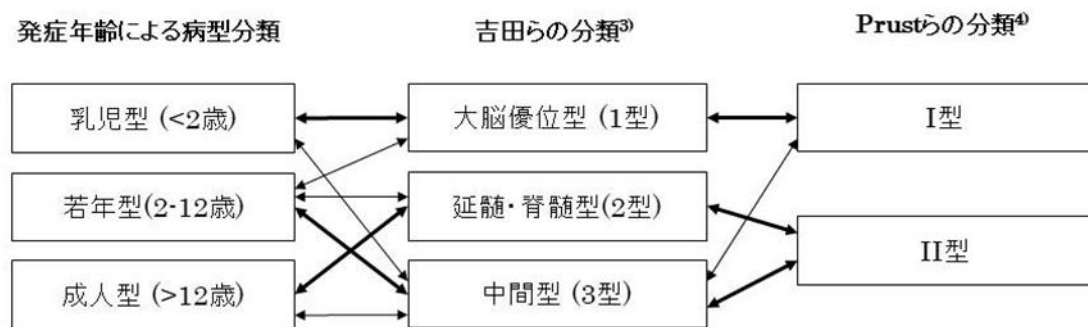
1. 概要

1) 定義

PubMed(検索 2016 年 12 月 27 日)

- “Alexander Disease” [MeSH Major Topic] 195 件
 医中誌(検索 2016 年 12 月 27 日)
 ((Alexander 病/TH or アレキサンダー病/AL)) and (PT=会議録除く) 88 件
- 2) 疫学
 PubMed(検索 2016 年 12 月 27 日)
 “Alexander Disease/epidemiology” [Mesh] 4 件
 医中誌(検索 2016 年 12 月 27 日)
 ((Alexander 病/TH or アレキサンダー病/AL)) and((有病率/TH or 有病/AL))and
 (PT=会議録除く) 1 件
- 3) 病因・病態
 PubMed(検索 2016 年 12 月 27 日)
 “Alexander Disease/etiology” [Majr] 106 件
 医中誌(検索 2016 年 12 月 27 日)
 ((病態生理/TH or 病態/AL))or 病因/AL)and ((Alexander 病/TH or アレキサンダー
 病/AL)) and (PT=会議録除く) 21 件
 ハンドリサーチ
- 4) 臨床症状
 PubMed(検索 2016 年 12 月 27 日)
 “Alexander Disease” [Majr] AND “humans” [MeSH Terms] 184 件
 医中誌(検索 2016 年 12 月 27 日)
 ((Alexander 病/TH or アレキサンダー病/AL)) and((徴候と症状/TH or 症状
 /AL)) and (PT=会議録除く) 17 件
- 5) 検査
 5)-1 画像
 5)-2 遺伝子検査
- 6) 治療・ケア
- 7) 食事・栄養
 PubMed(検索 2016 年 12 月 27 日)
 “Alexander Disease” [MeSH Major Topic] 195 件
 医中誌(検索 2016 年 12 月 27 日)
 ((Alexander 病/TH or アレキサンダー病/AL)) and (PT=会議録除く) 88 件
- 8) 予後
 PubMed(検索 2016 年 12 月 27 日)
 ((“prognosis”) OR “mortality”) AND “Alexander Disease” [MeSH Major
 Topic] 5 件
 医中誌(検索 2016 年 12 月 27 日)
 ((Alexander 病/TH or アレキサンダー病/AL)) and((予後/TH or 予後/AL))and
 (PT=会議録除く) 2 件
3. 最近のトピック
 PubMed(検索 2016 年 12 月 27 日)
 “Alexander Disease” [Majr] AND (“2014/01/01” [PDAT] :
 “2016/12/31” [PDAT]) 28 件
 医中誌(検索 2016 年 12 月 27 日)
 ((Alexander 病/TH or アレキサンダー病/AL)) and (DT=2011:2016 PT=会議録除く)
 24 件

図1 アレキサンダー病の病型分類ならびに各分類の関連



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
黒澤健司	遺伝カウンセリング	伊藤利之	こどものリハビリテーション医学第3版	医学書院	東京	2017	
山本俊至	マイクロアレイ染色体検査	水口雅・岡明・尾内一信	小児臨床検査ガイド 第2版	文光堂	東京	2017	668-672

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
Akiyama, T., Hayashi, Y., Hanaoka, Y., Shibata, T., Akiyama, M., Nakamura, K., Tsuyuzaki Y, Kubota M, Yoshinaga H, Kobayashi, K	Simultaneous measurement of monoamine metabolites and 5-methyltetrahydrofolate in the cerebrospinal fluid of children.	Clinica Chimica Acta	465	5-10	2017
Alber M, Kalscheuer VM, Marco E, Sherr EH, Letts CA, G, Till M, Gradek G, Wiesner A, Korenke CG, Mecier S, Becker F, Yamamoto T, Scherer SW, Marshall C, Walker S, Dutta U, Dalal A, Suckow V, Jamali P, Kahrizi K, Najmabadi H, Minassian BA.	The ARHGEF9 Disease: Phenotype Clarification and Genotype-Phenotype Correlation.	Neurol Genet	3	e148	2017
Baba S, Sugawara Y, Moriyama K, Inaji M, Maebara T, Yamamoto T, Morio T.	Amelioration of intractable epilepsy by adjunct vagus nerve stimulation therapy in a girl with a CDKL5 mutation.	Brain Dev	39	341-344	2017
Enokizono M, Aida N, Niwa T, Ohsaka H, Naruto T, Kurosawa K, Ohba C, Suzuki T, Saitsu H, Gotto T, Matsumoto N.	Neuroimaging findings in Joubert syndrome with C5orf42 gene mutations: A milder form of molar tooth sign and vermian hypoplasia.	J Neurol Sci	376	7-12.	2017

Hanafusa H, Morisada N, Ishida Y, Sakata R, Morita K, Miura S, Ye M-Y, Yamamoto T, Okamoto N, Nozu K, Iijima K.	A girl with the smallest de novo microdeletion of 20q11.2; intellectual disability and dysmorphic features.	Hum Genome V4		17050	2017
Hayashi S, Uehara DT, Tanimoto K, Mizuno S, Chinen Y, Furukawa S, Takanashi J, Osaka H, Okamoto N, Inazawa J	Comprehensive investigation of CASK mutations and other genetic etiologies in 41 patients with intellectual disability and microcephaly with pontine and cerebellar hypoplasia (MICPCH).	PLoS One	12	e0181791	2017
Hori I, Otomoto T, Nakashima M, Miya F, Negishi Y, Shiraishi H, Nonoda Y, Magara S, Tohyama J, Okamoto N, Kumagai T, Shimoda K, Yukitake Y, Kajikawa D, Morio T, Hattori A, Nakagawa M, Ando N, Nishino I, Kato M, Tsunoda T, Saito H, Kanemura Y, Yamasaki M, Kosaki K, Matsumoto N, Yoshimori T, Saitoh S.	Defects in autophagosome-lysosome fusion underlie Vici syndrome, a neurodevelopmental disorder with multisystem involvement.	Sci Rep.	7(1)	3552	2017
Iida S, Nakamura M, Asayama S, Kunieda T, Kaneko S, Osaka H, Kusaka H.	Rapidly progressive psychotic symptoms triggered by infection in a patient with methylenetetrahydrofolate reductase deficiency: a case report.	BMC Neurol.	17(1)	47	2017

Imagawa E, Higa shimoto K, Saka i Y, Numakura C, Okamoto N, M atsunaga S, Ryo A, Sato Y, San efuji M, Ihara K, Takada Y, Ni shimura G, Sait su H, Mizuguchi T, Miyatake S, Nakashima M, M iyake N, Soejim a H, Matsumoto N.	Mutations in genes e ncoding polycomb rep ressive complex 2 su bunits cause Weaver syndrome.	Hum Mutat.	38(6)	637-648.	2017
Iwama K, Mizugu chi T, Takanash i J, Shibayama H, Shichiji M, Ito S, Oguni H, Yamamoto T, Sec kine A, Nagamin e S, Ikeda Y, N ishida H, Kumad a S, Yoshida T, Awaya T, Tanak a R, Chikuchi R, Niwa H, Oka Y, Miyatake S, Nakashima M, Ta kata A, Miyake N, Ito S, Sait u H, Matsumoto N.	Identification of no vel SNORD118 mutatio ns in seven patients with leukoencephalo pathy with brain cal cifications and cyst s.	Clin Genet	92	180-187	2017
Kawahara Y, Yam ashita T, Ohta Y, Sato K, Nomu ra E, Takemoto M, Hashikawa N, Shang J, Yoshid a T, Abe K.	Alexander's disease type 2 with a novel glial fibrillary aci dic protein gene mut ation and unique cli nical features.	Neurol Clin Neurosci	5	183-185	2017
Kobayashi Y, To hyama J, Akiyam a T, Magara S, Kawashima H, Aki asaka N, Nakash ima M, Sait u H, Matsumoto N.	Severe leukoencephal opathy with cortical involvement and per ipheral neuropathy d ue to FOLR1 deficien cy.	Brain Dev.	29(3)	266-270	2017
Kodachi T, Mats umoto S, Mizugu chi M, Osaka H, Kanai N, Nanba E, Ohno K, Yam agata T.	Severe demyelination in a patient with agy. late infantile form of Niemann-Pick dis ease type C.	Neuropatholo	37(5)	426-430	2017

Koenig MK, Hodgeman R, Riviere JJ, Chung W, Bain J, Chiriboga CA, Ichikawa K, Osaka H, Tsuji M, Gibson KM, Bonnen PE, Pearl PL.	Phenotype of GABA-transaminase deficiency.	Neurology.	88(20)	1919-1924	2017
Kosaki, R., Terashima, H., Kubota, M., & Kosaki, K.	Acute myeloid leukemia associated DNMT3A p. Arg882His mutation in a patient with Tatton Brown-Rahman overgrowth syndrome as a constitutional mutation.	Am J Med Genet A.	173	250-253	2017
Kubo K, Deguchi K, Nagai T, Ito Y, Yoshida K, Endo T, Benner S, Shan W, Kitazawa A, Aramaki M, Ishii K, Shin M, Matsunaga Y, Hayashi K, Kakeyama M, Tohyama C, Tanaka KF, Tanaka K, Takashima S, Nakayama M, Itoh M, Hirata Y, Antalffy B, Armstrong DD, Yamada K, Inoue K, Nakajima K.	Association of impaired neuronal migration with cognitive deficits in extremely preterm infants.	JCI Insight	2(10)	e88609	2017
Kuroda Y, Mizuno Y, Mimaki M, Oka A, Sato Y, Ogawa S, Kuroswa K.	Two patients with 19p13.2 deletion (Malan syndrome) involving NFIX and CACNA1A with overgrowth, developmental delay, and epilepsy.	Clin Dysmorphol.	26(4)	224-227.	2017

<p>Lardelli RM, Sc haffer AE, Egge ns VR, Zaki MS, Grainger S, Sa the S, Van Nost rand EL, Schla hetzki Z, Rosti B, Akizu N, Sc ott E, Silhavy JL, Heckman LD, Rosti RO, Diko glu E, Gregor A, Guemez-Gambo a A, Musaev D, Mande R, Widjaj a A, Shaw TL, M arkmiller S, Ma rin-Valencia I, Davies JH, de Meirleir L, Kay serili H, Altun oglu U, Freckma nn ML, Warwick L, Chitayat D, Blaser S, Çağ l ayan AO, Bilguv ar K, Per H1 Fa gerberg C, Chri stesen HT, Kiba ek M, Aldinger KA, Manchester D, Matsumoto N, Muramatsu K, S aitsu H, Shiina M, Ogata K, Fo ulds N, Dobyns WB, Chi NC, Tra ver D, Spaccini L, Bova SM, Ga briel SB, Gunel M, Valente EM, Nassogne MC, B ennett EJ, Yeo GW, Baas F, Lyk ke-Andersen J, Gleeson JG.</p>	<p>Biallelic mutations in the 3' exonucleas e TOE1 cause pontoce bellar hypoplasia and uncover a role i n snRNA processing.</p>	<p>Nat Genet. 49(3)</p>	<p>457-464</p>	<p>2017</p>
<p>Lu YP, Chong P- F, Kira R, Seto T, Ondo Y, Shi mojima K, Yamam oto T.</p>	<p>Mutations in NSD1 an d NFIX in three patinet s with clinical fe atures of Sotos syn drome and Malan synd rome.</p>	<p>J Pediatr Ge 6</p>	<p>234-237</p>	<p>2017</p>
<p>Lu YP, Ondo Y, Shimojima K, Os aka H, Yamamoto T.</p>	<p>A novel TUBB4A mutat ion G96R identified in a patient with hy pomyelinating leukod ystrophy onset beyon d adolescence.</p>	<p>Hum Genome V 4</p>	<p>17035</p>	<p>2017</p>

Matsuhashi T, Sato T, Kanno S, I, Suzuki T, Matsuo A, Oba Y, Kikusato M, Ogawara E, Kudo T, Suzuki K, Ohara O, Shimbo H, Nanto F, Yamaguchi H, Saigusa D, Mukaiyama Y, Watabe A, Kikuchi K, Shima H, Mishima E, Akiyama Y, Oikawa Y, Hsin-Jung HO, Akiyama Y, Suzuki C, Uematsu M, Ogata M, Kumagai N, Toyomizu M, Hozawa A, Mano N, Owada Y, Aiba S, Yanagisawa T, Tomioka Y, Kure S, Ito S, Nakada K, Hayashi K, Osaka H, Abe T.	Mitochondrial Acid 5 (MMA5) Facilitates ATP Synthase Oligomerization and Cell Survival in Various Mitochondrial Diseases.	EBioMedicine	20	27-38	2017
Matsumaru S, Oguni H, Ogura H, Shimojima K, Nagata S, Kanno H, Yamamoto T.	A novel PGK1 mutation associated with neurological dysfunction and the absence of episodes of hemolytic anemia or myoglobinuria.	Intractable Rare Dis Res	6	132-136	2017
Matsuo M, Yamachi A, Ito Y, Sakauchi M, Yamamoto T, Okamoto N, Tsurusaki Y, Miyake N, Matsumoto N, Saito K.	Mandibulofacial dysostosis with microcephaly: A case presenting with seizures.	Brain Dev	39	177-181	2017
Minase G, Miyatake S, Nabatame S, Arai H, Koshimizu E, Mizuguchi T, Nakashima M, Miyake N, Saito H, Miyamoto T, Sengoku K, Matsumoto N.	An atypical case of SPG56/CYP2U1-related spastic paraplegia presenting with delayed myelination.	J Hum Genet.	62(11)	997-1000.	2017

Miyatake S, Okamoto N, Stark Z, Nabetani M, Tsurusaki Y, Nakashima M, Miyake N, Mizuguchi T, Ohtake A, Saito H, Matsumoto N.	ANKRD11 variants cause variable clinical features associated with KBG syndrome and Coffin-Siris-like syndrome.	J Hum Genet.	62(8)	741-746.	2017
Murakoshi M, Takasawa K, Nishio M, Asakawa M, Kashimada K, Yoshimoto T, Yamamoto T, Takakoshi K, Ogawa Y, Shimohira M.	Abdominal paraganglioma in a young woman with 1p36 deletion syndrome.	Am J Med Genet A	173A	495-500	2017
Nakamura S, Osaka H, Muramatsu SI, Takino N, Ito M, Aoki S, Jimbo EF, Shimazaki K, Onaka T, Ohtsuki S, Terasaki T, Yamagata T.	Gene therapy for a mouse model of glucose transporter-1 deficiency syndrome.	Mol Genet Metab Rep	10	67-74	2017
Okamoto K, Tsuchiya Y, Kuki I, Yamamoto T, Saito H, Kitagawa D, Matsumoto N.	Disturbed chromosome segregation and multipolar spindle formation in a patient with CHAMP1 mutation.	Mol Genet Genomic Med	5	585-591	2017
Okamoto N, Shimojima K, Yamamoto T.	Neurological Manifestations of 2q31 Microdeletion Syndrome.	Congenit Anom	57	197-200	2017
Sakamoto S, Monden Y, Fukai R, Miyake N, Saito H, Miyauchi A, Matsumoto A, Nagashima M, Osaka H, Matsumoto N, Yamagata T.	A case of severe movement disorder with GNAO1 mutation responsive to topiramate.	Brain Dev	39	439-443	2017
Sangu N, Shimojima K, Takahashi Y, Ohashi T, Tohyama J, Yamamoto T.	A 7q31.33q32.1 microdeletion including LRRRC4 and GRM8 is associated with severe intellectual disability and characteristics of autism.	Hum Genome Var	4	17001	2017
Sehara Y, Fujimoto KI, Ikeguchi K, Katakai Y, Ono F, Takino N, Ito M, Ozawa K, Muramatsu S, I.	Persistent Expression of Dopamine-Synthesizing Enzymes 15 Years After Gene Transfer in a Primate Model of Parkinson's Disease.	Hum Gene Ther Clin Dev	28	74-79	2017

Seto T, Hamazaki T, Nishigaki S, Kudo S, Shinzaki H, Ondo Y, Shimojima K, Yamamoto T.	A novel CASK mutation identified in siblings exhibiting developmental disorders with/without microcephaly.	Intractable Rare Dis Res	6	177-182	2017
Shigematsu Y, Hayashi R, Yoshida K, Shimizu A, Kubota M, Komori M,	Novel heterozygous deletion mutation c.821delC in the AAA domain of BCS1L underlies Björnstad syndrome	J Dermatol.	44	e111-e112	2017
Shimojima K, Higashiguchi T, Kishimoto K, Miyatake S, Miyake N, Takanashi J, Matsumoto N, Yamamoto T.	A novel <i>DARS2</i> mutation in a Japanese patient with leukoencephalopathy with brain stem and spinal cord involvement but no lactate elevation	Hum Genom Var	4	17051	2017
Shimojima K, Ondo Y, Okamoto N, Yamamoto T.	A 15q14 microdeletion involving MEIS2 identified in a patient with autism spectrum disorder.	Hum Genome Var	4	17029	2017
Shimojima K, Okamoto N, Goel H, Ondo Y, Yamamoto T.	Familial 9q33q34 microduplication in siblings with developmental disorders and acrocephaly.	Eur J Med Genet	60	650-654	2017
Shimojima K, Okamoto N, Yamamoto T.	Possible genes responsible for developmental delay observed in patients with rare 2q23q24 microdeletion syndrome: literature review and description of an additional patient.	Congenit Anom	57	109-113	2017
Shimojima K, Yamamoto T.	Characteristics of rare and private deletions identified in phenotypically normal individuals.	Hum Genome Var	4	17037	2017
Shirai K, Higashi Y, Shimojima K, Yamamoto T.	An Xq22.1q22.2 nullisomy in a male patient with severe neurological impairment.	Am J Med Genet A	173A	1124-1127	2017
Sollis E, Deriziotis P, Saitsumoto H, Miyake N, Matsumoto N, Hofner MJV, Ruivenkamp CAL, Alders M, Okamoto N, Bijlsma EK, Pilom AS, Fisher SE.	Equivalent missense variant in the FOXP2 and FOXP1 transcription factors causes distinct neurodevelopmental disorders.	Hum Mutat.	38(11)	1542-1554.	2017

<p>Syrbe S, Harms FL, Parrini E, Montomoli M, Mültze U, Helbig KL, Polster T, Albrecht B, Bernbeck U, van Binsbergen E, Biskup S, Burglen L, Denecke J, Heron B, Heyne HO, Hoffmann GF, Hornemann F, Matsushige T, Matsuura R, Kato M, Korenke GC, Kuechler A, Lämmer C, Merkenschlager A, Mignot C, Ruf S, Nakashima M, Saitsu H, Stamberger H, Pisano T, Tohyama J, Weckhuysen S, Werckx W, Wickert J, Mari F, Verbeek NE, Møller RS, Koeleman B, Matsumoto N, Dobyns WB, Battaglia D, Lemke JR, Kutsche K, Guerrini R.</p>	<p>Delineating SPTAN1 associated phenotype: from isolated epilepsy to encephalopathy with progressive brain atrophy.</p>	<p>Brain.</p>	<p>140(9)</p>	<p>2322-2336.</p>	<p>2017</p>
<p>Tsuchida N, Nakashima M, Miyachi A, Yoshitomi S, Kimizu T, Ganesan V, Teik KW, Ch'ng GS, Kato M, Mizuguchi T, Takata A, Miyatake S, Miyake N, Osaka H, Yamagata T, Nakajima H, Saitsu H, Matsumoto N.</p>	<p>Novel biallelic SZT2 mutations in 3 cases of early-onset epileptic encephalopathy.</p>	<p>Clin Genet.</p>	<p>93(2)</p>	<p>266-274</p>	<p>2017</p>
<p>Usui M, Miyauchi A, Nakano Y, Nakamura S, Jimbo E, Itamura S, Adachi K, Nanba E, Narita A, Yamagata T, Osaka H.</p>	<p>Miglustat therapy in a case of early-infantile Niemann-Pick type C.</p>	<p>Brain Dev</p>	<p>39</p>	<p>886-890</p>	<p>2017</p>

Yamamoto T, Endo W, Ohnishi H, Kubota K, Kawamoto N, Inui T, Imamuta A, Takashi J, Shiina M, Saitsu H, Ogata K, Matsumoto N, Haginoya K, Fukao F.	The first report of Japanese patients with asparagine synthetase deficiency	Brain Dev	39	236-242	2017
Yamamoto T, Shimojima K, Matsumoto M, Mashima R, Sakai E, Okuyama T.	Aspartylglucosaminuria caused by a novel homozygous mutation in the AGA gene was identified by an exome-first approach in a patient from Japan.	Brain Dev	39	422- 425	2017
Yamamoto T, Shimojima K, Ondo Y, Shimakawa S, Okamoto N.	MED13L haploinsufficiency syndrome: A de novo frameshift and recurrent intragenic deletions due to parental mosaicism.	Am J Med Genet A.	173A	1264-1269	2017
Yamamoto K, Saitsu H, Nakagawa N, Nakajima H, Hasegawa T, Fujisawa Y, Kagami M, Fukami M, Ogata T.	De novo IGF2 mutation on the paternal allele in a patient with Silver-Russell syndrome and ectrodactyly.	Hum Mutat.	38(8)	953-958.	2017
Yasuda R, Yoshida T, Mizuta I, Nakagawa M, Mizuno T.	A novel three-base duplication E243dup of GFAP identified in a patient with Alexander disease.	Hum Genome V4	4	17028	2017
Yoshida T, Yasuda R, Mizuta I, Nakagawa M, Mizuno T.	Quantitative evaluation of brain stem atrophy using MRI in adult patients with Alexander disease.	Eur Neurol	77	296-302	2017
星野英紀, 久保田雅也	カナバン病の特徴と治療の実際	新薬と臨床	66	1340-1343.	2017
四家達彦, 高橋幸利, 木村暢佑, 今井克美, 山下行雄, 山本俊至, 高橋孝雄.	治療戦略の変更によりADLを改善し得たCDKL5異常症による難治性てんかんの女児例.	脳と発達	49	28-31	2017

Akita T, Aoto K, Kato M, Shiina M, Mutoh H, Nakashima M, Kuki I, Okazaki S, Magara S, Shiihara T, Yokochi K, Aiba K, Toshiyama J, Ohba C, Miyatake S, Miyake N, Ogata K, Fukuda A, Matsumoto N*, Saitsu H*.	De novo variants in CAMK2A and CAMK2B cause neurodevelopmental disorders.	Ann Clin Transl Neurol.	5(3)	280-296.	2018
Akutsu Y, Shirai K, Takei A, Goto Y, Aoyama T, Watanabe A, Imamura M, Enokizono T, Oto T, Hori T, Suzuki K, Hayashi M, Masumoto K, Inoue K.	A patient with peripheral demyelinating neuropathy, central dysmyelinating leukodystrophy, Waardenburg syndrome, and severe hypoganglionosis associated with a novel <i>SOX10</i> mutation.	Am J Med Genet A.	176(5)	1195-1199	2018
Hayakawa I, Kubota M.	Ictal pouting: kabuki visage or chapeau de gendarme?	Pract Neurol	doi:10.1136/practneurol-2017-001847		2018
Hiraide T, Nakashima M, Yamoto K, Fukuda T, Kato M, Ikeda H, Sugie Y, Aoto K, Kaname T, Nakabayashi K, Ogata T, Matsumoto N, Saitsu H.	De novo variants in SETD1B are associated with intellectual disability, epilepsy and autism.	Hum Genet.	137(1)	95-104.	2018
Kojima K, Shirai K, Kobayashi M, Miyauchi A, Saitsu H, Matsumoto N, Osaka H, Yamagata T.	A patient with early myoclonic encephalopathy (EME) with a de novo <i>KCNQ2</i> mutation.	Brain Dev.	40(1)	69-73	2018
Matsumoto A, Imayama E, Miyake N, Ikeda T, Kobayashi M, Goto M, Matsumoto N, Yamagata T, Osaka H.	The presence of diminished white matter and corpus callosal thinning in a case with a <i>SOX9</i> mutation.	Brain Dev	40(4)	325-329	2018
Miyatake S, Koshimizu E, Shirai I, Kumada S, Nakata Y, Kamemaru A, Nakashima M, Mizuguchi T, Miyake N, Saitsu H, Matsumoto N.	A familial case of <i>PDE10A</i> -associated childhood-onset chorea with bilateral striatal lesions. Mov Disord.	Mov Disord.	33(1)	177-179.	2018

Mutoh H, Kato M, Akita T, Shibata T, Wakamoto H, Ikeda H, Kitaura H, Aoto K, Nakashima M, Wang T, Ohba C, Miyatake S, Miyake N, Kakita A, Miyake K, Fukuda A, Matsumoto N, Saitsu H	Biallelic Variants in CNPY3, Encoding an Endoplasmic Reticulum Chaperone, Cause Early-Onset Epileptic Encephalopathy.	Am J Hum Genet.	102	321- 329	2018
Shimajima K, Okamoto N, Ohmura K, Nagase H, Yamamoto T.	Infantile spasms related to a 5q31.2-q31.3 microdeletion including PURA.	Hum Genome Var	5	18007	2018
Shimajima K, Okamoto N, Yamamoto T,	A 10q21.3q22.2 microdeletion identified in a patient with severe developmental delay and multiple congenital anomalies including congenital heart defects.	Congenit Anom	58	36-38	2018
Takata A, Miyake N, Tsurusaki Y, Fukai R, Miyatake S, Koshimizu E, Kushima I, Okada T, Morikawa M, Uno Y, Ishizuka K, Nakamura K, Tsujii M, Yoshikawa T, Toyota T, Okamoto N, Hiraki Y, Hashimoto R, Yasuda Y, Saitoh S, Ohashi K, Sakai Y, Ohgata S, Hara T, Kato M, Nakamura K, Ito A, Seiwa C, Shirahata E, Osaka H, Matsumoto A, Takeshita S, Tohyama J, Saikusa T, Matsuishi T, Nakamura T, Tsuboi T, Kato T, Suzuki T, Saitsu H, Nakashima M, Mizuguchi T, Tanaka F, Morinaka N, Ozaki N, Matsumoto N.	Integrative Analyses of De Novo Mutations Provide Deeper Biological Insights into Autism Spectrum Disorder.	Cell Rep.	16;22(3)	734-747	2018

Yamamoto T, Lu Y, Nakamura R, Shimojima K, Kira R.	Novel A178P mutation in SLC16A2 in a patient with Allan-Herndon-Dudley syndrome.	Congenit Anom (Kyoto)	doi: 10.1111/cga.12251.		In press
Yamoto K, Okamoto S, Fujisawa Y, Fukami M, Saito H, Ogata T.	FGFR1 disruption identified by whole genome sequencing in a male with a complex chromosomal rearrangement and hypogonadotropic hypogonadism.	Am J Med Genet A.	176(1)	139-143.	2018
福島 茂樹, 瀬戸俊之, 藤田 賢司, 麻生 和良, 百瀬 有里, 山下加奈子, 保科隆男, 佐久間悟, 新宅 治夫, 東山 滋明, 河邊 讓治, 山本 俊至.	強直間代発作と労作時脱力を繰り返したPRRT2遺伝子異常症の1例.	小児科臨床	71	41-46	2018
山本俊至	がんゲノム医療	東京女子医科大学雑誌	88(1)	1-5	2018
山本俊至	進行性白質脳症の特徴と診断の実際.	新薬と臨床	67	271-276	2018
山本俊至	【ニューロジェネティクス新時代 次世代シーケンサーが拓く新しい世界】筋疾患・神経疾患のジェネティクス てんかん.	Clinical Neuroscience	36	233-235	2018