

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患政策研究事業

遺伝性白質疾患・知的障害をきたす疾患の
診断・治療・研究システム構築

平成30年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 小坂 仁

令和元(2019)年 5月

目 次

| | |
|---|----|
| I . 総括研究報告 | |
| 遺伝性白質疾患・知的障害をきたす疾患の診断・治療・研究システム構築 | 1 |
| 小坂 仁 | |
| II . 分担研究報告 | |
| 1 . 患者家族会との双方向性情報共有体制の確立 | |
| : 先天性大脳白質形成不全症市民公開セミナーの開催 | 6 |
| 井上 健、出口貴美子（研究協力者） | |
| 2 . MCT8 (Monocarboxylate Transporter 8) 欠損症 全国実態調査について | 10 |
| 久保田 雅也 | |
| 3 . 先天性大脳白質形成不全症を呈する18q-症候群および類縁疾患のゲノム解析 | 12 |
| 黒澤 健司 | |
| 4 . 遺伝子診断システムの構築 | 15 |
| 才津 浩智 | |
| 5 . 遺伝性白質疾患 up-date | 18 |
| 佐々木 征行 | |
| 6 . TUBB4A遺伝子関連白質変性症の MR spectroscopy 研究 | 21 |
| 高梨 潤一 | |
| 7 . 後天性白質疾患に関する研究 | 23 |
| 松井 大 | |
| 8 . 希少難病における診療ガイドライン策定 | 25 |
| 三重野 牧子 | |
| 9 . 治療可能な神経疾患ガイドライン作成に関する研究 | 28 |
| 村松 一洋 | |
| 10 . 進行性白質脳症の研究成果情報収集と診断支援 | 29 |
| 山本 俊至 | |
| 11 . 青年期以降に診断されたAlexander病の遺伝学的・臨床学的データ | 36 |
| 吉田 誠克 | |
| 12 . ATR-X症候群および脳クレアチン欠乏症に関する臨床研究 | 39 |
| 和田 敬仁 | |
| III . 研究成果の刊行に関する一覧表 | 41 |

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
総括研究報告書

遺伝性白質疾患・知的障害をきたす疾患の診断・治療・研究システム構築

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、白質疾患医療支援ネットワークの形成として下記の研究を行った。

診断基準・診療ガイドラインの診療ガイドラインの英文化を行った。

治療可能な疾患ガイドライン策定の統括委員会を設置し、方向性・担当疾患・担当者を決定した。

医療支援ネットワークの運営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により各主治医からの診断依頼に討議、1W以内に返答し、一部診断を班員内で担当した。

市民公開セミナーを2回実施し、自然歴調査を行った

以上を通じ、患者の願いである、“最善の診断、治療を生涯受けたい、治療研究を推進してほしい、国内外の情報を伝達してほしい” という希望に応えた。

A. 研究目的

大脳白質疾患および知的障害を呈する疾患を対象とする。

白質疾患；遺伝的ミエリン形成不全；先天性大脳白質形成不全症

((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) 遺伝性脱髄疾患；ア

レキサクター病、カナバン病、進行性白質脳症

(皮質下嚢胞をもつ大頭型白質脳症、白質消失

病、卵巣機能障害を伴う進行性白質脳症)

知的障害；ATR-X, 脳クレアチン欠乏症候群

(アルギニン・グリシンアミジノ基転移酵素欠

損症、グアニジノ酢酸メチル基転移酵素欠損症、

クラアチントランスポーター欠損症)。

小児神経学会の共同研究支援下に、年二回の患

者対象セミナー、国際会議、治験・創薬支援を、

医師、研究者、家族会等の代表からなる研究班

で長期に継続しており着実に行う。地域の主治

医からの、依頼に対し、オンラインでの診断コンサルトにより、診断戦略を速やかに立案し回答し年々、その数が増えており継続する。診断のための検査を紹介あるいは本研究班で実施できる体制を構築し、地域における難病治療拠点の育成支援を継続する。治療可能な神経疾患診断ガイドライン”を作成し、白質疾患診断ガイドライン”の作成を開始する。

特色；

I. 困難な診断を支援する；白質疾患診断ガイドラインの作成

A) 適切に早期診断されるよう、白質病変や症状からの鑑別を行うための、実地臨床に即した診断ガイドラインを作成する。

B) ガイドラインに明記された遺伝子・生化学診断システムを構築する。

II. 治療可能な疾患を見逃さない；治療可能な神経疾患診断・診療ガイドラインの作成

A) 知的障害や麻痺などの神経症状をきたす疾患のうち、治療法が存在する疾患については、優先的に診断し、治療を開始するためのガイドラインを作成する。

B) ガイドライン上の遺伝子・生化学診断システムを班内・外に整備し運営する。

III. 継続的・包括的な提供を行う

生涯に至り小児科、内科、耳鼻科、眼科、整形外科など多診療科が関わる医療体制を目指す

ために、患者会とセミナーで蓄積された問題点に対し、オンライン会議で議論し、Q&A形式で班のウェブサイトに掲載する。重要なものはガイドラインとして取り上げる。

IV. 新しい治療法開発の支援を行う；
患者公開セミナーを継続し、新規疾患についても開催を支援する、国際会議を継続し、国際基準の疾患分類とガイドラインの質を保つ。精神・神経医療研究センターの画像集積システムを用い、MRI画像と臨床情報からなるレジストリーを確立し、難病プラットフォームへの統一を計る。自然歴の調査を継続し、希少疾患の治験を推進する。遺伝子・細胞治療等開発のハブとして、AMED, NEDO 研究班を支援し、研究者、企業のRS戦略相談に同行してきた、今後も患者会と連携し新規治療の導出に協力する。

図2. 研究の概観

| 研究項目 | 2018年度 | | | | 2019年度 | | | | 2020年度 | | | |
|----------------------|--|----|----|----|--|----|----|----|-------------------------------------|----|----|----|
| | 1Q | 2Q | 3Q | 4Q | 1Q | 2Q | 3Q | 4Q | 1Q | 2Q | 3Q | 4Q |
| 白質画像ガイドライン | ガイドライン作成 ATR-X脳クレアチン欠乏症候群、進行性白質脳症 | | | | 統括委員会設置とスコープ策定 システムティックレビュー 推奨決定 | | | | 白質疾患再分類 診断システムの構築・運営 ガイドライン策定 | | | |
| 治療可能な神経疾患診断・診療ガイドライン | 統括委員会設置とスコープ策定 システムティックレビュー 推奨決定 | | | | ガイドライン策定 診断システムの構築・運営 | | | | ガイドライン学会承認 | | | |
| トランジション・境界領域 | 問題点のピックアップと整理 | | | | クリニカルクエスションの抽出 | | | | ガイドライン | | | |
| 事務局対応 | 14回東京 15回大阪 ◆San Diego | | | | 16回東京 17回大阪 ◆Houston | | | | 18回東京 19回大阪 ◆San Diego | | | |
| セミナー・国際会議企画運営 | | | | | レジストリー登録、自然歴調査 | | | | | | | |
| 主治患者対応 | | | | | 診断コンサルタント、診療アドバイス | | | | | | | |
| ウェブサイト更新 | | | | | ウェブサイトの更新・運営・翻訳・国際対応 | | | | 掲載 | | | |
| 創薬支援 | | | | | AMED班、企業対応、治験相談・実施協力(PMDA同行含む) | | | | | | | |

B. 研究方法

診療拠点形成支援

1. 診断コンサルタント、診療アドバイス(小坂、井上、黒澤、高梨、山本、統括;井上 H27 より継続中)

主治医からの診断、治療の問い合わせに1週間以内に班員内で意見統一し、主治医に報告。地域での診療拠点形成を支援する(H30年度およびその後継続)。

白質疾患診断ガイドライン作成と診断・診療システムの構築・運営

個別ガイドラインの完成(和田、山本、小坂)

1. 初年度には、新規疾患の進行性白質脳症(皮質下嚢胞をもつ大頭型白質脳症、白質消失病、卵巣機能障害を伴う進行性白質脳症)および

ATR-X, 脳クレアチン欠乏症候群(アルギニン・グリシンアミジノ基転移酵素欠損症、グアニジノ酢酸メチル基転移酵素欠損症、クアラチントランスポーター欠損症)の診療ガイドラインを作成する。脳クレアチン欠乏症候群については、ハンドブック(改定第二版)が既に作成されており、ウェブ上で公開可能な形式に統一を図る(H30)

白質疾患ガイドライン作成(井上、松井他、統括;高梨、吉田、小坂)

1. 白質疾患分類を国際分類に合わせる形での変更を検討する。オンライン会議、北米遺伝学会で会議を開き、ヨーロッパ・アメリカの研究者の意見を踏まえ決定する(H30,31)。
2. 初診時から、白質病変からの診断支援を行うための、ガイドラインを作成する。本年度は、ガイドライン統括委員会とスコープ策定を行い、システムティックレビューを行う(H30)。

治療可能な神経疾患診断・診療ガイドライン作成

1. ガイドライン策定(班員全員参加、統括;村松、和田、小坂)
白質画像ガイドライン統括委員会設置とスコープ策定を行い(H30)、システムティックレビューを行う(H30)。推奨を決定しする(H30)。

以上により、H32年度にガイドラインの学会承認を得て、ウェブサイトに公開することを目指す。

2. 診断システム構築・運営(井上、才津、山本、小坂、黒澤、高梨)
上記診断を国内で迅速に行えるための、体制構築を開始する(H30,R1)。

トランジション・境界領域

13回に渡る患者公開セミナーからトランジションの問題(小児科領域から、スムーズな成人への移行ができていない)整形外科、耳鼻科、眼科等の小児科・内科との境界領域の問題などが数多く集積されている。今まで

作成した診療ガイドラインではこれら対応していないため、問題点を班員内で共有し、班員内で回答可能なものは、Q and A としてウェブサイトに掲載する（H30）

事務局対応

1. セミナー、国際会議の運営（井上、小坂、出口、藤原）
年2回患者会と連携して行っている、市民公開セミナーを2回開催する（第14、15回；東京、大阪）セミナーの午前中は、診察により自然歴調査を行い、今後の治験に備える（二重盲検の代わりに自然歴との比較による治験を可能とする）。北米遺伝子学会に合わせアメリカ PMD foundation と行う会議を継続し、分類システムを統一させ、国際治験に備える（H30より開始）。
2. レジストリー（井上、高梨、小坂、研究協力者；松田、佐藤）
国立精神・神経医療研究センターの脳病態統合イメージングセンターに装備されているオンライン画像集積システム IBISS を用い、MRI 画像を患者臨床情報とともに収集し、患者登録システムを確立する共同研究を開始した（H29）。このレジストリーへ随時患者登録を進め、患者登録システムとして基盤整備を行い、これらの成果を、難病プラットフォームに統合する（H30より開始）。

C、結果および

下記の成果を得た。

1. 診療ガイドラインの英文化(H30年6月)

下記13疾患について完成させた

先天性大脳白質形成不全症（1～11）

（1.Pelizaeus-Merzbacher 病

2.Pelizaeus-Merzbacher 様病 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)

アレキサンダー病（12）

カナバン病(13)

2 治療可能な疾患ガイドライン策定

統括委員会を設置し、方向性・担当疾患・担当者を決定した。

3 医療支援ネットワークの運営

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 により各主治医からの診断依頼に討議、1W 以内に返答し、一部診断を班員内で担当した。

4. 市民公開セミナーを2回実施した

第14回市民公開セミナーを平成30年7月15日（日曜日）に東京産業技術総合研究所で開催した（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、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15名で（PMD13名 HABC1名、ADDH1名）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29名で構成し、総勢99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。宇宙飛行士の山崎直子さんが途中参加された。

第15回市民公開セミナーH30年11月3日（日）に大阪医科大学で開催した（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16名（PMD11名、TUBB41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52名の参加があり、スタッフとしては、託児ボランティアを含む13名で合計68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頂いた。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、国内外情報交流

引き続きポータルサイトを運営し、国内における担当疾患の情報交流基盤を形成した。

7. 自然歴調査

H30.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。東京大阪でそれぞれ6名、7名と合計13名の臨床評価尺度評価を行った。自然歴の国際共同研究に着手した。

8. レジストリーの運営・統合および治験協力班で独自に行っていた各疾患のレジストレーションについて、難病プラットフォームとの面談を行い、現在のレジストリーの難病プラットフォームへの統合を目指す。また家族会と連携し、クルクミン臨床治験のレジストリーを担った。

D. 考察

本年度は、診断基準・診療ガイドラインの診療ガイドラインの英文化を行い、治療可能な疾患ガイドライン策定の統括委員会を設置し、方向性・担当疾患・担当者を決定した。また医療支援ネットワークの運営とした、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により各主治医からの診断依頼に討議、1W以内に返答し、一部診断を職員内で担当した。このコンサルテーションボードは年々、依頼が増加し定着している。市民公開セミナーを2回実施し、自然歴調査を行った。以上を通じ、患者の願いである、“最善の診断、治療を生涯受けたい、治療研究を推進してほしい、国内外の情報を伝達してほしい”という希望に応えた。

E. 健康危険情報
特になし。

F. 研究発表

1. 論文発表(1, 2は添付)

1. Matsumoto, A., Tulyeu, J., Furukawa, R., Watanabe, C., Monden, Y., Nozaki, Y., Mori, M., Namekawa, M., Jimbo, E.F., Aihara, T., Yamagata, T., Osaka, H., 2018. A case of severe Alexander disease with de novo c. 239T>C, p.(F80S), in GFAP. Brain Dev.
2. Tulyeu, J., Tamaura, M., Jimbo, E., Shimbo, H., Takano, K., Iai, M., Yamashita, S., Goto, T., Aida, N., Tokuhiko, E., Yamagata, T., Osaka, H., 2018. Aggregate formation analysis of GFAP(R416W) found in one case of Alexander disease. Brain Dev.
3. Ueda, A., Shimbo, H., Yada, Y., Koike, Y., Yamagata, T., Osaka, H., 2018. Pelizaeus-Merzbacher disease can be a differential diagnosis in males presenting with severe neonatal respiratory distress and hypotonia. Hum Genome Var 5, 18013. 988-989.

2. 学会発表

国際学会

Janyerkye Tulyeu, Eriko F. Jimbo, Shiho Aoki, Takanori Yamagata, Hitoshi Osaka. Establishment of cell lines for drug screening for Alexander disease using glial fibrillary acidic protein cellular localization. ASHG (The American Society of Human Genetics) 2018 Annual Meeting Oct.16~Oct.21

Akihiko Miyauchi 1, Takeshi Kouga 1, Eriko Jimbo 1, Tetsuro Matsushashi 2, Takaaki Abe 2, Takanori Yamagata 1, Hitoshi Osaka 1

Drug screening for mitochondrial disease using fibroblasts from patients with mitochondrial disease. UMDF Mitochondrial Medicine 2018: Nashville USA June 27, 2018 - June 30, 2018

国内学会

中村 幸恵 山形 崇倫 小坂 仁、グルコーストランスポーター1 欠損症に対する遺伝子治療法開発 (口頭) 福岡 (第 121 回日本小児科学会) 2018.4.20 国内

小坂 仁、小児神経疾患に対する治療法開発研究戦略と臨床応用の展望 (口頭) 幕張 (第 58 回日本小児神経学会) 2018.5.31

小坂 仁 グルコーストランスポーター1 欠損症に対する遺伝子治療 (口頭) 下野自治医大 (遺伝子治療研究センター (CGTR : Center for Gene Therapy Research) 設立記念キックオフ・シンポジウム 2019) 2019.2.21

ミトコンドリア病に対する新規治療薬 宮内彰彦 1)、甲賀健史 1)、神保恵理子 1)、松橋徹郎 2)、阿部高明 2)、山形崇倫 1)、小坂仁 1) 日本ミトコンドリア学会 第 18 回年会 2018 年 12 月 7 日 (金) ~ 9 日 (日) 久留米大学旭町キャンパス 最優秀演題賞 Janyerkye Tulyeu, Eriko F. Jimbo, Shiho Aoki, Takanori Yamagata, Hitoshi Osaka Establishment of cell lines for drug screening for Alexander disease using glial fibrillary acidic protein cellular localization ASHG (The American Society of Human Genetics) 2018 Annual Meeting Oct.16~Oct.21

Akihiko Miyauchi 1, Takeshi Kouga 1, Eriko Jimbo 1, Tetsuro Matsuhashi 2, Takaaki Abe 2, Takanori Yamagata 1, Hitoshi Osaka 1 Drug screening for mitochondrial disease using fibroblasts from patients with mitochondrial disease. UMDF Mitochondrial Medicine 2018: Nashville USA June 27, 2018 - June 30, 2018

H . 知的財産権の出願・登録状況
ミトコンドリアの機能障害の改善剤、及びミトコ

ンドリアの機能障害に起因する疾患又は症状の予防又は治療薬、並びにそれらの用途
特願 2017-214460 (29.11.7 出願 ; 30.5.16 優先権出願)

国際出願 PH-7699-PCT 51802298249 H30.11.7 出願
小坂仁、山形崇倫、神保恵理子、宮内彰彦、阿部高明

発明の名称
特願 17-23 プロテオリピドタンパク質 1 の構造不全の改善剤
出願番号 特願 2018-094878 出願日 平成 30 年 5 月 16 日

小坂仁、山形崇倫、神保恵理子、甲賀健史

ミトコンドリアの機能障害の改善剤、及びミトコンドリアの機能障害に起因する疾患又は症状の予防又は治療薬、並びにそれらの用途
特願 2017-214460 (29.11.7 出願 ; 30.5.16 優先権出願)

小坂仁、山形崇倫、神保恵理子、宮内彰彦、阿部高明

ミトコンドリア内でタンパク質を発現させるための核酸、前記核酸を封入した脂質膜構造体及びそれらの利用
特願 2018-031349 H30 . 2 . 23

原島秀吉、山田勇磨、宗宮加奈、小坂仁

厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業） 分担研究報告書

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

井上 健¹、出口貴美子^{2,3}

1 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

2 慶応義塾大学 解剖学教室

3 出口小児科医院

研究要旨

患者家族会と双方向性の情報共有体制を確立することは、患者の日常生活に根ざしたクリニカルクエスチョンのあぶり出しや臨床研究の実施にあたっての意義の共有など、難治性疾患の医療の向上に重要な役割を果たしうる。我々は平成 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、疾患の理解と家族・研究者の情報の相互共有を目的として本疾患の研究班と家族会の共同作業として開催されており、本年度で 10 年目を迎えた。平成 30 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 20 家族を含む合計 62 名、大阪では 17 家族ほか 51 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、髄鞘再生医療に関する基礎研究の進展について大阪医科大学の近藤洋一博士による講演、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、患者家族やケ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 10 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。5 年前から東京と大阪の 2 カ所で開催するようになり、参加者の利便性が向上している。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 14 回市民公開セミナー（東京）

【実施日】平成 30 年 7 月 15 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15回市民公開セミナー（大阪）

【実施日】平成30年11月3日（祝）

【会場】会場は昨年に引き続き、大阪医科大学の講義室での開催となった。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。また大阪医科大学小児科の医師もご参加いただき、会場でのマットの設置やオムツ替えコーナーの設置などの準備のお手伝いをして頂いた。加えて同大学ボランティア部の学生がセミナー中の病児や健常児の遊び相手となってもらい、保護者がセミナーに集中できる環境を作った。大阪において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などに由り行った。その結果、本年度は東京では患児15名を含む20家族60名に加え、一般参加者を合わせた62名が参加した。ボランティアの託児補助員25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16名を含む17家族47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51名が参加した。これ以外に東京医科大学ボランティア部の学生あわせて5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65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、本年も多くの子ども達が参加した。大阪は比較的低年齢の子どもが多いが、ボランティア部の医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】

東京、大阪ともに同じ内容の講演を行なった。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が「先天性大脳白質形成不全症の治療を目指して」という演題で、国立精神・神経医療研究センターの井上健医師が「クルクミンによるPMD治療の可能性と国際協同」という演題で行なった。

特別講演は、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、昨年度の大阪での講演に引き続き、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、どうしても子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。また子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15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。東京、大阪ともに毎回新規の参加者を迎えており、本疾患に関する一般的な情報が不足する中、貴重な情報収集の場となっている。また、先天性大脳白質形成不全症に関する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) 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*. 2018;176(5):1195-1199. doi: 10.1002/ajmg.a.38657.

2. 学会発表

- (1) 井上 健、黒澤健司、才津浩智、山本俊至、小坂 仁、高梨潤一 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 第60回日本小児神経学会 2018年5月31日-6月2日(5月31日) 幕張メッセ 千葉
- (2) 植松有里佳、植松貢、佐藤亮、井上 健、呉繁夫 線維芽細胞から神経細胞へのdirect conversionによる疾患原因遺伝子変異の機能解析 第60回日本小児神経学会 2018年5月31日-6月2日(6月1日) 幕張メッセ 千葉
- (3) 佐野賢太郎、室伏佑香、森山陽子、安藤直樹、池野充、井上 健、小坂仁、後藤知英、佐々木征行、萩野谷和裕、森本昌史、和田敬仁、高梨潤一 TUBB4A関連白質変性症7例のMR spectroscopyによる検討 第60回日本小児神経学会 2018年5月31日-6月2日(6月1日) 幕張メッセ 千葉
- (4) Inoue K, Li, H Okada H, Goto Y, Okada T. Development of AAV enabling oligodendrocyte-specific gene suppression: implication for the treatment of Pelizaeus- Merzbacher disease. 11th FENS, Forum of Neuroscience. 2018. 7 7-11 (7.8). (Poster) Berlin ExpoCenter City, Berlin, Germany.

- (5) 井上健、李コウ、岡田浩典、後藤雄一、岡田尚巳 Artificial miRNAシステムを用いたAAV遺伝子発現抑制治療法の開発：Pelizaeus-Merzbacher病の治療法開発を目指して 第63回日本人類遺伝学会 2018年10月10日-13日 (10.13) パシフィコ横浜 横浜
- (6) Inoue K, Li H, Okada H, Goto Y, Okada T. AAV gene therapy with artificial miRNA-mediated oligodendrocyte-specific gene suppression: implication for the treatment of Pelizaeus-Merzbacher disease with PLP1 duplication. The American Society of Human Genetics Annual Meeting 2018. 2018.10.16-20. (10.17) Oral. San Diego Convention Center, San Diego USA.
- (7) H. Hijazi, G.M. Hobson, L. Bernardini, S.S. Mar, M.A. Manning, A. Hanson-Kahn, C. Gonzaga-Jauregui, P. Simons, K. Sperle, F.S. Coelho, J.A. Lee, P. Fang, S.W. Cheung, K. Inoue, D. Pehlivan, J.R. Lupski, C.M.B Carvalho. Clinical and genomic characterization of seven novel PLP1 deletion cases reveals large-deletion syndrome specific to female cases. The American Society of Human Genetics Annual Meeting 2018. 2018.10.16-20. (10.18) Poster. San Diego Convention Center, San Diego USA.
- (8) T. Kouga, S. Koizume, E. Jimbo, T. Yamagata, K. Inoue, H. Osaka. Chemical chaperone screening for Pelizaeus-Merzbacher disease. The American Society of Human Genetics Annual Meeting 2018. 2018.10.16-20. (10.19) Poster. San Diego Convention Center, San Diego USA.
- (9) 李 コウ、岡田 浩典、境 和久、岡田 尚巳、一戸 紀孝、後藤 雄一、井上 健 Pelizaeus- Merzbacher病におけるPLP1遺伝子重複を標的としたAAVによるartificial miRNA遺伝子治療 第41回日本分子生物学会年会 2018年11

月28日-30日(11月28日)パシフィコ
横浜 横浜

7. 知的財産権の出願・登録状況

なし

**厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書**

MCT8 (Monocarboxylate Transporter 8) 欠損症 全国実態調査について

研究分担者 久保田雅也 国立成育医療研究センター神経内科 診療部長

研究要旨

MCT8欠損症の臨床実態が初めて明らかにされた。一次調査でのべ50症例(遺伝子診断45例)(31病院・施設)、二次調査で生存例32例、死亡例3(21病院・施設)を集積、全例重度の精神運動発達遅滞を呈した。Prevalence $\approx 1/1900000$ 、Incidence(百万出生あたり) ≈ 3.67 (95%CI 1.80-5.54)であった。fT3/fT4が高値(11.49 ± 4.00)でfT3, fT4単独よりも診断の参考になる。頭部MRIでは髄鞘化遅延を17/31(54.8%)、脳波異常を11/24(45.8%)、SEP異常を7/10(70%)に認め、診断および病態を考得る上で重要な所見であった。

A. 研究目的

MCT8 (Monocarboxylate Transporter 8) 欠損症全国における患者数と重症度、臨床経過の実態調査を行う。

B. 研究方法

研修指定病院、療育センター、日本小児総合医療施設、周産期母子医療センター 合計1027病院・施設に質問紙を郵送。

一次調査：最近10年間でAllan-Herndon-Dudley症候群(MCT8欠損症)と診断した患者の有無と症例数、二次調査：一次調査で患者ありとの回答があった31病院(のべ53症例(遺伝子診断45例)に症例調査票を送付。

倫理面への配慮)

当院倫理委員会の承認済み。

C. 研究結果

一次調査：回答率：67.6%、症例数(31病院)：遺伝子診断 のべ45例、遺伝子診断なしだが遺伝子診断例のいところ3例、疑い のべ5例

二次調査：21病院・施設より生存例32例、死亡例3(重複3例を除く)(遺伝子診断されている31例、遺伝子診断なしだが遺伝子診断例のいところ3例、疑診例1例)。平均年齢：12.3才(2.0~35.0)中央値9.6才、診断時年齢：5.2才(0.4-20.5)(1才以下9例)であった。

Prevalence $\approx 1/1900000$ 、Incidence(百万出生あたり) ≈ 3.67 (95%CI 1.80-5.54)であった。

fT3/fT4が正常コントロール(3.03 ± 0.38)と比較し高値(11.49 ± 4.00)であり、fT3, fT4単独よりも診断の参考になる。頭部MRIでは髄鞘化遅延を17/31(54.8%)、脳波異常を11/24(45.8%)、SEP異常を7/10(70%)に認めた。

D. 考察

MCT8欠損症の臨床実態が初めて明らかにされた。全例重度の精神運動発達遅滞を伴い、海外からの報告のある歩行可能な軽度の患者は認めなかった。これが本邦における特徴であるのか、軽症の未診断例が存在するのかは不明である。今回見出されたfT3/fT4比の高値(11.49 ± 4.00)は簡便で有用な本症候群の診断biomarkerとなりえる。今後、このfT3/fT4比を用いることによりdyskinetic CPと診断されている患者の新たな診断見直しがなされる可能性がある。

E. 結論

MCT8欠損症の臨床実態が初めて明らかにされた。全例重度の精神運動発達遅滞を伴った。fT3/fT4比の高値(11.49 ± 4.00)は簡便で有用な本症候群の診断biomarkerとなりえる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

久保田雅也、八鍬瑛子、寺嶋宙、星野英紀
MCT8欠損症 (Allan-Herndon-Dudley 症候群)
の全国実態調査 第121回日本小児科学会学
術集会、2018 福岡

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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

先天性大脳白質形成不全症を呈する 18q-症候群および類縁疾患のゲノム解析

黒澤 健司

地方独立行政法人神奈川県立病院機構 構神奈川県立こども医療センター遺伝科

研究要旨

18q 欠失症候群は、myelin basic protein (MBP) を含む 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。しかし、病理所見は必ずしも白質形成不全とは異なることも指摘されている。医療的対応として合併症管理など早期からの介入が重要である。18q 欠失症候群をはじめとしてゲノム欠失が原因となる先天性大脳白質形成不全症もある。今回、対象患者スクリーニングにより Xq28 重複症候群を検出した。他疾患との鑑別が重要である。先天性大脳白質形成不全症を来すゲノム異常の多様性が確認された。

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）

1. 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。今回、先天性大脳白質形成不全症を呈する 18q-症候群の潜在の有無をマイクロアレイ染色体解析でスクリーニングした。網羅的解析による効果や新たな疾患の検出について検討した。

2. 研究方法

対象は、小児科受診歴のある先天性大脳白質形成不全症を特徴とする症例で、染色体検査など一般的な遺伝学的検査がなされて染色体異常症は臨床的に否定されている。マイクロアレイ CGH は、Agilent 社製マイクロアレイシステムを用い、アレイは SurePrint G3 Human CGH Microarray kit 8x60K を用いた。解析手順は、Agilent 社による標準プロトコールに準じて進めた。得られたデータの解析は Agilent Genomic Workbench ソフトウェアを用いた。データは DLR spread 値 < 0.30 を採用した。比較対照 DNA は、Promega 社製 Female および Male genomic DNA を用いた。解析したゲノム DNA は、QIAamp DNA Blood Mini kit を用いて自動抽出機で末梢血液から抽出した。アレイ CGH で検出されたゲノムコピー数異常は、ISCN2016 に準じて記載した。参照ゲノムマップとして UCSC Genome Browser on Human Feb. 2009 (hg19) Assembly を用いた。

検出された CNV を原因とする染色体微細構造異常量の医療管理および疾患概要は文

献的考察を中心にまとめた。先天異常症候群を含む遺伝病の疾患概要ならびに遺伝カウンセリング、診療ガイドラインとして GeneReviews (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) や OMIM (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>) や個別症例報告も参照した。

(倫理面への配慮)

マイクロアレイ CGH による解析は、こども医療センター倫理審査において、承認を得たものである。検査前に十分な説明を行い、文書により同意のもとで解析を行った。解析にあたっては、全ての個人情報と潜在化した。

3. 研究結果

先天性大脳白質形成不全の診断を受けていた男児例に Xq28 重複を検出した。重複は chrX:153140483-153713921 (q28, 573kb) で、L1CAM, MECP2 など多数の OMIM gene を含んだ。これまでも、Xq28 重複症候群で大脳白質の形成不全が指摘されていることから、症例の臨床像と一致すると結論付けた。

4. 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。必ずしも、マイクロアレイスクリ

ーニングで 18q 欠失症候群が有意に検出されることはなかった。

今回、新たに症例のスクリーニングを行い、1例に Xq28 重複症候群症例を検出できた。この解析系がスクリーニングとして有用であり、新たに Xq28 重複症候群が大脳白質形成不全症の原因となる可能性が示された。

5. 結論

先天性大脳白質形成不全症を特徴の一つとする 18q-症候群の検出を目的に CNV スクリーニングを行った結果、Xq28 重複症候群を検出した。Xq28 領域、特に MECP2 遺伝子の先天性大脳白質形成不全に至るメカニズムが課題として残された。引き続きの症例集積が新たな先天性大脳白質形成不全の発症メカニズム解明に有用であることが示唆された。

6. 研究発表

1) 国内

口頭発表

小林良行, 石川暢恒, 谷博雄, 小林正夫, 兵頭純夫, 黒澤健司 髄鞘化遅延、脳梁低形成を認め FOXP1 遺伝子変異が同定された 1 女児例. 第 121 回日本小児科学会学術集会 2018.4.20-22. 福岡

富士根明雄、熊野麻美、津田明美、津田英夫、黒澤健司 レボドパ内服が有用であった brain-lung-thyroid syndrome の 1 例 第 60 回日本小児神経学会 2018.5.31-6.2 幕張

原著論文

黒田友紀子 黒澤健司 序論：シンポジウ

ム 2 遺伝学的検査に振り回されない小児
神経診療:適応から結果解釈・説明まで 脳
と発達 2018;50:181-2.

黒澤健司 希少難病における診断・治療の
進歩 こども医療センター医学誌
2018;47:76-78.

Sato Y, Shibasaki J, Aida N, Hiiiragi
K, Kimura Y, Akahira-Azuma M, Yumi
Enomoto Y, Tsurusaki Y, Kurosawa K.
Novel *COL4A1* mutation in a fetus with
early prenatal onset of
schizencephaly. Human Genome Variation
2018; 5, : 4. doi:10.1038/s41439-018-
0005-y

その他の発表

7. 知的所有権の出願・取得状況
なし。

厚生科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

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

これまでの検討により、遺伝性白質疾患の遺伝子診断技術として、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が最も有用と考えられる。今回、白質異常を呈する5症例において、全エクソーム解析により *NDUFAF5*, *SLC35A2*, *HSD17B4*, *COL4A1* 変異を同定し、白質疾患の遺伝的多様性と網羅的遺伝子解析の必要性が明らかとなった。

A. B. 研究目的および方法

本研究では、白質異常を呈する5症例において、その臨床所見と全エクソーム解析で同定した変異の病的意義について検討した。

C. 結果

(1) *NDUFAF5* 変異

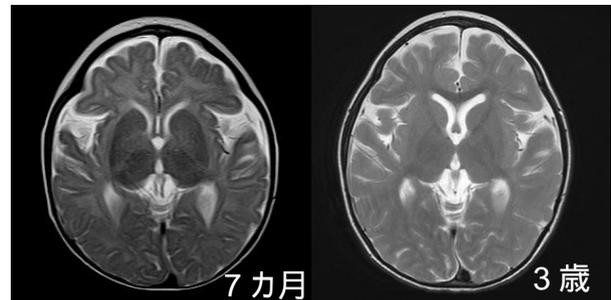
症例1および症例2は一卵性双胎の男児で、生後1-2カ月から兄弟ともに眼振を認め、3か月時の頭部MRI検査ではT1WIで脳全体が均一な信号を呈し、hypomyelinationと考えられた。1歳4か月時のMRIの再検でもhypomyelinationの所見は認められ、未定額と発達は著しく遅れていた。全エクソーム解析では、ミトコンドリアの複合体Iの構成因子をコードする *NDUFAF5* の複合ヘテロ接合性変異が同定された。NM_024120.4: c.423T>A:p.(Asp141Glu)はgnomADに登録のない極めて稀な変異で、Asp141はS-adenosyl-L-methionineの結合に重要なアミノ酸であった。また、NM_024120.4: c.848C>T:p.(Ala283Val)は、gnomADで251,238アレル中3アレルしか認めない極めて稀な変異で、両変異ともにPoyPhen-2の病的予測はprobably pathogenicであった。しかし、乳酸値の上昇は認めないことから、非定型のミトコンドリア病である可能性が疑われ、現在、皮膚線維芽細胞を用いたミトコンドリアの機能解析を行っている。

(2) *SLC35A2* 変異

症例3は3歳の女児で、発達の遅れを指摘され、7カ月時に撮影したMRIで髄鞘化遅延が認められた。1歳8カ月、3歳時のMRIでは髄鞘化は進行していたが(図1)重度発達遅滞と痙

図1. *SLC35A2* 変異症例の髄鞘化遅延

性四肢麻痺が認められた。全エクソーム解析では、グリコシル化の材料となるUDP-ガラクトースの輸送体をコードする *SLC35A2* のヘテロ接合性変異(スプライス部位の変異)を同定し



(NM_005660.2:c.274+1G>A) 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。血液白血球より抽出したRNAを用いたスプライス異常の解析では、変異によってイントロン2の33塩基が保持される異常転写産物が確認でき(図2)、11アミノ酸が挿入された異常遺伝子産物が生成されることが予想された。これまでの *SLC35A2* 変異症例は、筋緊張が低下する 경우가ほとんどであり、本症例のような痙性四肢麻痺は極めて稀である。 *SLC35A2* 変異症例で通常認めるてんかんも認められないことから、本症例は11アミノ酸の挿入による軽度の機能低下により引き起こされた非典型例と考えられた。

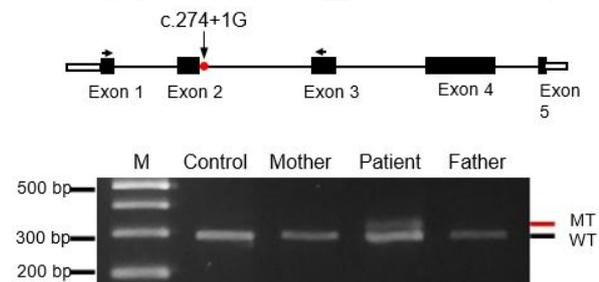


図2. *SLC35A2* スプライス異常(患者で長い異常転写産物を認める)

(3) HSD17B4 変異の同定

症例 4 は 5 歳の男児で、生後すぐに感音性難聴が判明した。1 歳 3 カ月時の MRI で後頭部有意に T2, FLAIR で淡い高信号を示す深部白質病変を認めた。2 歳頃から感染に伴い急速な精神運動退行および痙性の進行を繰り返し、その都度、後頭部有意の白質病変の拡大を認めた。極長鎖脂肪酸の増加は認めなかった。全エクソーム解析で、ペルオキシソームでの脂肪酸の酸化で働く D-二頭酵素をコードする *HSD17B4* 遺伝子の複合ヘテロ接合性変異を認めた。NM_000414.3:c.350A>T:p.(Asp117Val) および NM_000414.3:c.394C>T:p.(Arg132Trp) はどちらも極めて稀な変異で、p.(Arg132Trp) は過去にペルオキシソーム病患者で同定された病的変異であった。遺伝子解析結果を受けての脂肪酸分析では、フィタン酸、プリスタン酸の蓄積を認め、分枝鎖脂肪酸におけるペルオキシソーム酸化の軽度の異常が示唆され、非典型的な D-二頭酵素欠損症と考えられた。

(3) COL4A1 変異の同定

症例 5 は 10 歳の男児で、中等度の知的障害と調節性内斜視、遠視とコントロール可能なてんかんが認められた。MRI では、左側脳室の拡大と深部白質の T2 高信号を認めた。全エクソーム解析では、IV 型コラーゲンをコードする *COL4A1* のヘテロ接合性変異を同定し (NM_001845.4:c.2662G>A, p.(Gly888Arg)) 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。コラーゲンの Gly-X-Y リピート中の Gly のアミノ酸置換であり、左側脳室の拡大の孔脳症に合致する所見も認められたため、この *COL4A1* 変異が原因と考えられた。

D. E. 考察および結論

白質異常を呈する 5 症例において、全エクソーム解析により *NDUFAF5*, *SLC35A2*, *HSD17B4*, *COL4A1* 変異を同定した。*COL4A1* 変異症例を除き、5 症例はどれも典型的な症状でなく、当該遺伝子の軽度の機能異常によって引き起こされる非典型例と考えられ、臨床所見から原因遺伝子変異を推定することが困難であった。そのような症例においても、全エクソーム解析によって原因遺伝子変異が同定されており、遺伝的にヘテロな集団である白質疾患においては、全エクソーム解析のような網羅的遺伝子解析が有用であることが、改めて確認された。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Takashima S, Saitsu H, Shimozawa N. Expanding the concept of peroxisomal diseases and efficient diagnostic system in Japan. *J Hum Genet.* 2019 Feb;64(2):145-152.
2. Miyatake S, Schneeberger S, Koyama N, Yokochi K, Ohmura K, Shiina M, Mori H, Koshimizu E, Imagawa E, Uchiyama Y, Mitsuhashi S, Frith MC, Fujita A, Satoh M, Taguri M, Tomono Y, Takahashi K, Doi H, Takeuchi H, Nakashima M, Mizuguchi T, Takata A, Miyake N, Saitsu H, Tanaka F, Ogata K, Hennet T, Matsumoto N. Biallelic *COLGALT1* variants are associated with cerebral small vessel disease. *Ann Neurol.* 2018 Dec;84(6):843-853.
3. Shiraku H, Nakashima M, Takeshita S, Khoo CS, Haniffa M, Ch'ng GS, Takada K, Nakajima K, Ohta M, Okanishi T, Kanai S, Fujimoto A, Saitsu H, Matsumoto N, Kato M. *PLPBP* mutations cause variable phenotypes of developmental and epileptic encephalopathy. *Epilepsia Open.* 2018 Nov 1;3(4):495-502.
4. Hamada N, Ogaya S, Nakashima M, Nishijo T, Sugawara Y, Iwamoto I, Ito H, Maki Y, Shirai K, Baba S, Maruyama K, Saitsu H, Kato M, Matsumoto N, Momiyama T, Nagata KI. *De novo PHACTR1* mutations in West syndrome and their pathophysiological effects. *Brain.* 2018 Nov 1;141(11):3098-3114.
5. Tsuchida N, Hamada K, Shiina M, Kato M, Kobayashi Y, Tohyama J, Kimura K, Hoshino K, Ganesan V, Teik KW, Nakashima M, Mitsuhashi S, Mizuguchi T, Takata A, Miyake N, Saitsu H, Ogata K, Miyatake S, Matsumoto N. *GRIN2D* variants in three cases of developmental and epileptic encephalopathy. *Clin Genet.* 2018 Dec;94(6):538-547.
6. Chong PF, Saitsu H, Sakai Y, Imagi T, Nakamura R, Matsukura M, Matsumoto N, Kira R. Deletions of *SCN2A* and *SCN3A*

- genes in a patient with West syndrome and autistic spectrum disorder. *Seizure*. 2018 Aug;60:91-93.
7. Sato T, Kato M, Moriyama K, Haraguchi K, **Saitsu H**, Matsumoto N, Moriuchi H. A case of tubulinopathy presenting with porencephaly caused by a novel missense mutation in the *TUBA1A* gene. *Brain Dev*. 2018 Oct;40(9):819-823.
 8. Hamanaka K, Miyatake S, Zerem A, Lev D, Blumkin L, Yokochi K, Fujita A, Imagawa E, Iwama K, Nakashima M, Mitsunashi S, Mizuguchi T, Takata A, Miyake N, **Saitsu H**, van der Knaap MS, Lerman-Sagie T, Matsumoto N. Expanding the phenotype of *IBA57* mutations: related leukodystrophy can remain asymptomatic. *J Hum Genet*. 2018 Dec;63(12):1223-1229.
 9. Belal H, Nakashima M, Matsumoto H, Yokochi K, Taniguchi-Ikeda M, Aoto K, Amin MB, Maruyama A, Nagase H, Mizuguchi T, Miyatake S, Miyake N, Iijima K, Nonoyama S, Matsumoto N*, **Saitsu H***. *De novo* variants in *RHOBTB2*, an atypical Rho GTPase gene, cause epileptic encephalopathy. *Hum Mutat*. 2018 Aug;39(8):1070-1075.
 10. Kunii M, Doi H, Ishii Y, Ohba C, Tanaka K, Tada M, Fukai R, Hashiguchi S, Kishida H, Ueda N, Kudo Y, Kugimoto C, Nakano T, Udaka N, Miyatake S, Miyake N, **Saitsu H**, Ito Y, Takahashi K, Nakamura H, Tomita-Katsumoto A, Takeuchi H, Koyano S, Matsumoto N, Tanaka F. Genetic analysis of adult leukoencephalopathy patients using a custom-designed gene panel. *Clin Genet*. 2018 Aug;94(2):232-238.
 11. Takeguchi R, Haginoya K, Uchiyama Y, Fujita A, Nagura M, Takeshita E, Inui T, Okubo Y, Sato R, Miyabayashi T, Togashi N, Saito T, Nakagawa E, Sugai K, Nakashima M, **Saitsu H**, Matsumoto N, Sasaki M. Two Japanese cases of epileptic encephalopathy associated with an *FGF12* mutation. *Brain Dev*. 2018 Sep;40(8):728-732..
 12. Fassio A, Esposito A, Kato M, **Saitsu H**, Mei D, Marini C, Conti V, Nakashima M, Okamoto N, Olmez Turker A, Albus B, Semerci Gündüz CN, Yanagihara K, Belmonte E, Maragliano L, Ramsey K, Balak C, Siniard A, Narayanan V; C4RCD Research Group, Ohba C, Shiina M, Ogata K, Matsumoto N, Benfenati F, Guerrini R. *De novo* mutations of the *ATP6V1A* gene cause developmental encephalopathy with epilepsy. *Brain*. 2018 Jun 1;141(6):1703-1718.
 13. Saikusa T, Hara M, Iwama K, Yuge K, Ohba C, Okada JI, Hisano T, Yamashita Y, Okamoto N, **Saitsu H**, Matsumoto N, Matsuishi T. *De novo* *HDAC8* mutation causes Rett-related disorder with distinctive facial features and multiple congenital anomalies. *Brain Dev*. 2018 May;40(5):406-409.
 14. Mizuguchi T, Nakashima M, Kato M, Okamoto N, Kurahashi H, Ekhilevitch N, Shiina M, Nishimura G, Shibata T, Matsuo M, Ikeda T, Ogata K, Tsuchida N, Mitsunashi S, Miyatake S, Takata A, Miyake N, Hata K, Kaname T, Matsubara Y, **Saitsu H**, Matsumoto N. Loss-of-function and gain-of-function mutations in *PPP3CA* cause two distinct disorders. *Hum Mol Genet*. 2018 Apr 15;27(8):1421-1433.
2. 学会発表
 1. **才津浩智**. 「発達期脳神経疾患の遺伝要因と分子病態の解明」第110回東海臨床遺伝・代謝懇話会、2019年2月16日、名古屋
 2. **才津浩智**. 「発達期脳神経疾患の分子病態の解明」第24回日本小児神経学会東北地方会、2018年11月10日、山形
 3. **才津浩智**. 「遺伝子診断技術」第28回遺伝医学セミナー、2018年9月8日、大阪
 4. **才津浩智**. 「難治性疾患の全エクソーム解析」*Endocrinology Debate and Global Exchange in Japan*、2018年7月22日、東京
 5. **才津浩智**. シンポジウム ゲノム医療の幕開け 「網羅的遺伝子解析による遺伝性疾患の診断」第58回日本臨床化学会年次学術集会 2018年8月24日、名古屋
- H. 知的財産権の出願・登録状況
- 特になし

厚生労働省研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

遺伝性白質疾患 up-date

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

近年、大脳白質疾患の原因遺伝子が多数確定されたことにより、各種疾患の病態生理の理解が進んできている。病態生理から考えられる異常な細胞あるいは細胞内の部位や機能により、遺伝性大脳白質疾患群の新たな分類が van der Knaap らによって提案された。今回は、遺伝性大脳白質疾患群の病態生理の検証を行い、頭部 MRI 画像の共通性の有無等についても確認を行った。この van der Knaap らの新たな分類は病態生理によく合ったもので、使用する価値があると考えられる。今後の新たな治療戦略を考えるうえでも、この新しい分類は非常に有効なものとなることが期待される。

はじめに

主に大脳白質に異常を来す遺伝性疾患は多数ある。その分類の仕方については、これまでは脱髄性疾患と髄鞘形成不全に大きく分けられてきた。近年、それぞれの疾患の原因遺伝子が解明され、その分子生物学的機構についての解明も進んでいる。ここでは主な遺伝性大脳白質疾患群を近年の考え方に従って分類してみる。

van der Knaap の分類 (2017) ¹⁾

A new classification of genetic white matter disorders based on a cellular pathology

- (1) Myelin disorders
- (2) Astrocytopathies
- (3) Leuko-axonopathies
- (4) Microgliopathies
- (5) Leuko-vasculopathies

(1) Myelin disorders

病態の主座が、髄鞘 (myelin) 自体にあるか、あるいはグリア細胞の中で髄鞘を形成する働きをする寡突起細胞 (oligodendrocyte) に存在する。

1) 髄鞘形成不全 (hypomyelination)

a. Pelizaeus-Merzbacher 病 (PMD)

髄鞘タンパク質の 50% を占める PLP をコードする *PLP1* 遺伝子の重複、欠失、点変異などを原因とする。

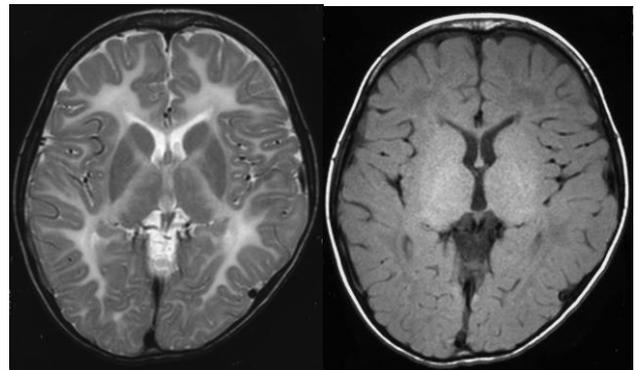
b. Hypomyelination of early myelinated structures ²⁾

PLP1 遺伝子のエクソン 3B 内の変異かイントロン 3 内の変異によりスプライス部位に変化を来し、

PLP1 RNA を不安定化させ、PLP1/DM20 を減少させる。症状は PMD より軽症。

c. SOX-10 異常症

図 1. PMD T2 強調画像 T1 強調画像



2) 脱髄疾患 (demyelination)

一度完成した髄鞘が、寡突起細胞内への異常沈着物の影響で破壊され、グリア細胞により非可逆的に器質化される疾患群の総称である。

頭部 MRI では病初期に皮質下白質が障害を受けにくい。

a. Metachromatic leukodystrophy [MLD]

b. Multiple sulfatase deficiency

c. Globoid cell leukodystrophy [Krabbe disease]

d. X-linked adrenoleukodystrophy [ALD]

図 2. MLD T2 強調画像

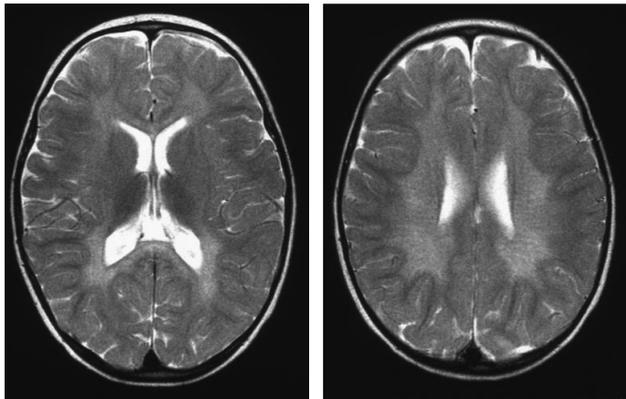
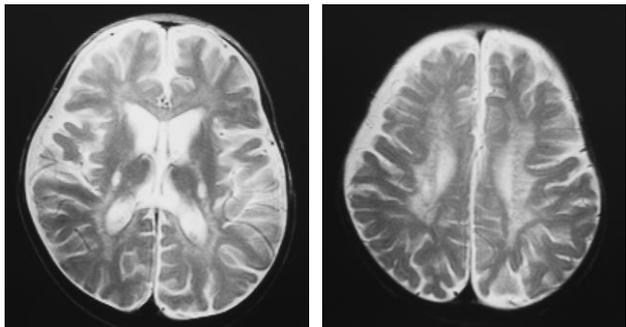


図 3. Krabbe 病 T2 強調画像



3) 髄鞘空胞化 (myelin vacuolization)

a. Mitochondrial diseases with leukoencephalopathy

IBA57 遺伝子変異や NDUFAF3 遺伝子変異などで大脳白質内に空胞を呈す大脳白質脳症を呈すことが知られている。

b. Phenylketonuria

c. Canavan disease

図 4. IBA57 異常症³⁾

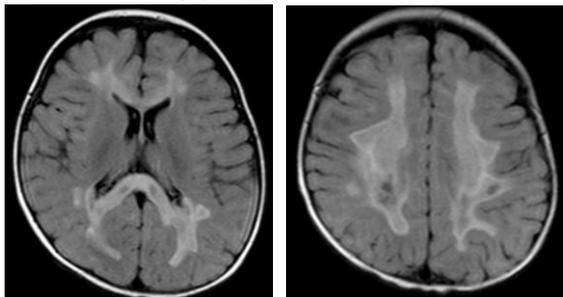
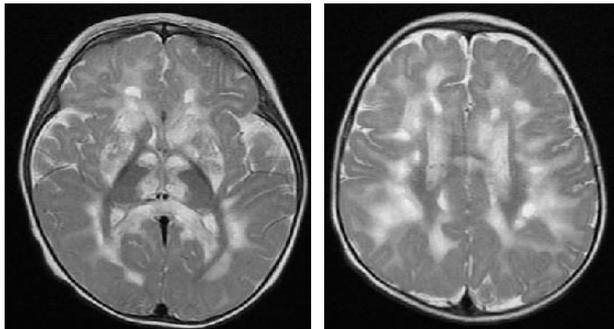


図 5. NDUFAF3 異常症⁴⁾



(2) Astrocytopathies (アストロサイト病)

グリア細胞のうちアストロサイトに特異的な遺伝子産物の異常やアストロサイトの機能異常による大脳白質疾患である。

これらの疾患は進行すると大脳白質内に水と同程度の MRI 信号強度を示す嚢胞を呈することが共通した特徴である。

a. Alexander disease

アストロサイトに特異的な GFAP (glial fibrillary acidic protein) の異常によって発生する。大脳白質に異常を来す病態についてはまだ完全には解明されていない。

b. Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts [MLC]

c. Vanishing white matter

図 6. Alexander 病 1 歳 T2 12 歳 FLAIR

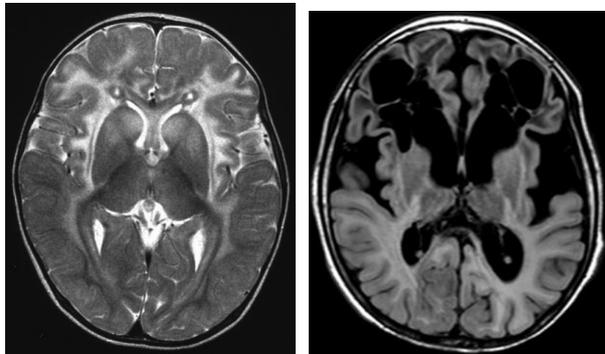
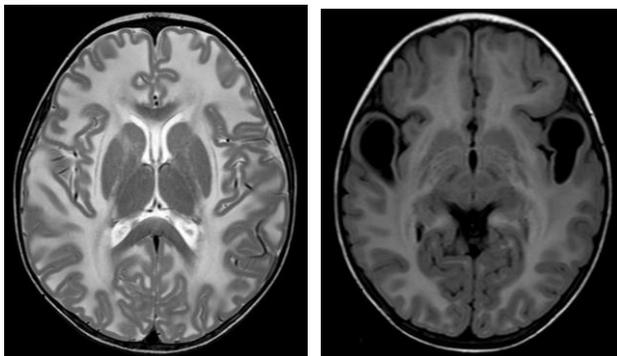


図 7. MLC T2 FLAIR



(3) Leuko-axonopathies (白質軸索病)

神経細胞内や軸索内の輸送に問題があって、二次的に起きる大脳白質疾患である。

a. Hypomyelination with atrophy of the basal ganglia and cerebellum [H-ABC]⁵⁾

本症は β -tubulin に異常を来す疾患である。 β -tubulin は微小管を構成し軸索輸送の際に線路のような役目をして様々な分子の移動を助けている。

b. Hypomyelination with congenital cataract

c. Pol III-related leukodystrophies^{6,7,8)}

本症は、RNA ポリメラーゼ 3 を構成するサブユニ

ットをコードする遺伝子 (*POLR3A*, *POLR3B*) の異常で発症する。RNA ポリメラーゼは DNA から mRNA を転写するときに必要な酵素である。

本酵素の機能低下により、大脳白質異常、歯牙形成、内分泌異常を来すと想定されている。

- d. Leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and high lactate
- e. Hypomyelination with brainstem and spinal cord involvement and leg spasticity
- f. Giant axonal neuropathy
- g. Early-onset neuronal degenerative disorders

1. Gangliosidosis GM1 and GM2

GM1 ガングリオシドーシスや GM2 ガングリオシドーシスは神経細胞の障害を主とする疾患でありながら、頭部 MRI 画像では大脳白質と基底核に異常所見を来す疾患として扱われる。

図 8. H-ABC T2 T1

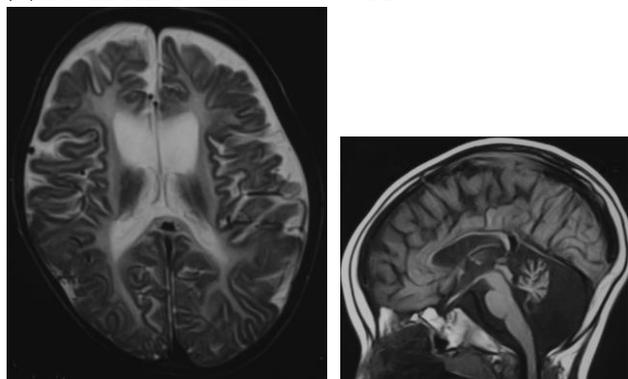


図 9. Pol III 関連白質ジストロフィー T2 T1

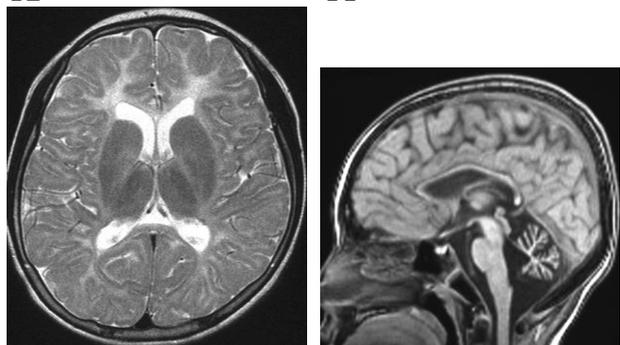
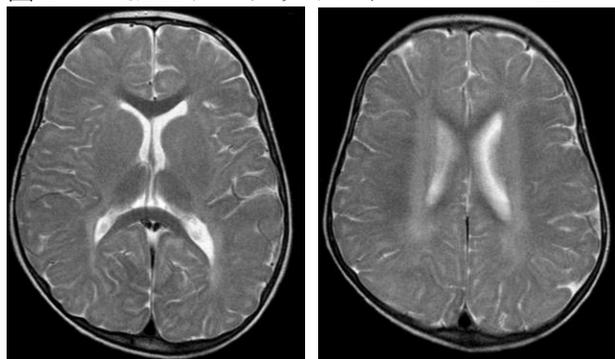


図 10. GM1 ガングリオシドーシス T2



結語

van der Knaap らの分類は病態生理によく合っており、使用する価値のある分類と考える。

大脳白質疾患を病態生理から改めて捕らえ直すことは、今後の治療戦略を練るためにも非常に重要なことである。

参考文献

1. van der Knaap MS, Bugiani M. Leukodystrophies: a proposed classification system based on pathological changes and pathogenetic mechanisms. *Acta Neuropathol* 2017;134:351-82.
2. Kevelam SH, Taube JR, van Spaendonk RM, et al. Altered PLP1 splicing causes hypomyelination of early myelinating structures. *Ann Clin Transl Neurol*. 2015; 2:648-61.
3. Ishiyama A, Sakai C, Matsushima Y, et al. *IBA57* mutations abrogate iron-sulfur cluster assembly leading to cavitating leukoencephalopathy. *Neurol Genet*. 2017; 3:e184.
4. Ishiyama A, Muramatsu K, Uchino S, et al. *NDUFAF3* Variants that Disrupt Mitochondrial Complex I Assembly may associate with Cavitating Leukoencephalopathy. *Clin Genet*. 2018; 93:1103-6.
5. Simons C, Wolf NI, McNeil N, et al. A de novo mutation in the beta-tubulin gene *TUBB4A* results in the leukoencephalopathy hypomyelination with atrophy of the basal ganglia and cerebellum. *Am J Hum Genet* 2013;92:767-73.
6. 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;89:415-23.
7. 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;89:644-51.
8. Tétreault M, Choquet K, Orcesi S, et al. Recessive mutations in *POLR3B*, encoding the second largest subunit of Pol III, cause a rare hypomyelinating leukodystrophy. *Am J Hum Genet*. 2011;89:652-5.

厚生労働省研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

TUBB4A遺伝子関連白質変性症の MR spectroscopy 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

TUBB4A関連白質変性症は、MRI上先天性大脳白質形成不全に加えて基底核・小脳の萎縮を呈し、hypomyelination with atrophy of the basal ganglia and cerebellum (H-ABC)として知られている。われわれは国内TUBB4A関連白質変性症8症例のMR spectroscopy につき検討した。MRSではhypomyelination (H) パターンが5例、demyelination (D) パターンが3例であった。同一遺伝子異常を認める3組6症例は、D/Hパターンが1症例ずつであり、genotypeとMRS所見は合致しなかった。TUBB4A関連白質変性症では、髄鞘形成不全に加えて脱髄が関与している可能性がある。

A. 研究目的

まとまった報告のないTUBB4A 関連白質変性症 8 症例の MR spectroscopy から病態を考察する。

B. 研究方法

国立精神・神経医療研究センター・脳病態統合イメージングセンターの Integrative Brain Imaging Support System に集積された TUBB4A 関連白質変性症 10 例のうち、白質に MRS が施行された 8 症例（うち 3 組 6 名は同一の遺伝子異常）を対象とした。NAA と Cho の視覚的評価（両ピークを結んだ線の傾き）で髄鞘形成不全（H）パターンと脱髄（D）パターンに分類した。東京女子医科大学倫理委員会（4245）国立精神・神経医療研究センター（A2016-078）の承認を得ている。

C. 研究結果

MRS では H パターンが 5 例、D パターンが 3 例であった。同一遺伝子異常を認める 3 組 6 症例は、D/H パターンが 1 症例ずつであり、genotype と MRS 所見は合致しなかった。MRI 所見では、HABC 4 例、HCAHC 4 例であり、c.1228G>A, c.785G>A 異常を有する 2 組 4 症例は HCAHC, c745G>A 異常を有する 1 組 2 症例は HABC であった。

| | Pt 1 | Pt 2 | Pt 3 | Pt 4 | Pt 5 | Pt 6 | Pt 7 | Pt 8 |
|--------|-----------|-----------|----------|----------|--------|----------|----------|----------|
| 変異 | c.1228G>A | c.1228G>A | c.745G>A | c.745G>A | c5G>A | c.533C>G | c.785G>A | c.785G>A |
| 撮像年齢 | 16 | 38 | 8 | 3 | 12 | 0(8M) | 0(7M) | 1(17M) |
| 発症年齢 | 1(12M) | 1(12M) | 1(19M) | 1(18M) | 0(1M) | 0(6M) | 0(2M) | 0(3M) |
| 最大運動発達 | 不安定な自立歩行 | 不安定な自立歩行 | 介助歩行 | 数歩の歩行 | 未測定 | 未測定 | 未測定 | 未測定 |
| 知的障害 | mild | moderate | severe | severe | severe | severe | moderate | severe |
| MRI所見 | | | | | | | | |
| 表現型 | HCAHC | HCAHC | H-ABC | H-ABC | H-ABC | H-ABC | HCAHC | HCAHC |
| 髄鞘形成不全 | + | + | + | + | + | + | + | + |
| 基底核の萎縮 | - | ± | + | + | + | + | + | + |
| 小脳の萎縮 | + | + | + | + | + | + | + | + |
| 脳梁の低形成 | + | + | + | + | + | + | - | - |
| MRS所見 | D | H | H | D | H | H | D | H |

H-ABC: Hypomyelination with atrophy of the basal ganglia and cerebellum
HCAHC: Hypomyelination with cerebellar atrophy and hypoplasia of the corpus callosum
D: 脱髄パターン, H: 髄鞘形成不全パターン

D. 考察 TUBB4A 変異のモデルラット、ヒト脳検体の病理では、髄鞘形成不全に加えて続発する脱髄の関与が報告されている。H/D 両パターンを認めた MRS 所見はこの病理所見を反映している可能性がある。同一の遺伝子変異で両パターンを示した理由は不明であり、更なる検討が必要である。

E. 結論 TUBB4A関連白質変性症では、髄鞘形成不全に加えて脱髄が関与している可能性がある。

G. 研究発表

論文発表

1. Yokota K, Sano K, Murofushi Y, Yoshimaru D, Takanshi J. Neurochemistry evaluated by MR spectroscopy in a patient with xeroderma pigmentosum group A. Brain Dev 2018; 40: 931-933.

2. 藤田瑞穂, 下山恭平, 大塚直哉,
前田泰宏, 林北見, 才津浩智, 松本
直通, 高梨潤一. 先天性片麻痺を呈し
たCOL4A1関連症候群の父子例
脳と発達 2018; 50: 424-428.

2. 学会発表

高梨潤一: MR spectroscopy で診る脳
病態. 第60回日本小児神経学会.

脳と発達 2018; 50: S144.

高梨潤一: 神経放射線と分子遺伝学の
コラボレーション. 脳と発達 2018;
50: S186.

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし。

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

後天性白質疾患に関する研究

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、Machiafava-Bignami 病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症例について頭部 MRI の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

意識障害にて救急搬送される症例の中には、大脳白質病変を呈する症例も存在する。髄液検査やビタミンの測定、生化学的検査が重要であるが、脳梁病変や拡散強調画像所見等から Machiafava-Bignami 病と診断した症例が存在した。

D．考察

Machiafava-Bignami 病は、稀な疾患であるが、慢性アルコール中毒や低栄養の患者にみられる。頭部 MRI では大脳白質病変を呈するが、意識障害や痙攣発作で、救急搬送されこともあり、その鑑別は重要である。

脳梁病変を認めることが特徴であり、T2 強調画像で脳梁の高信号を認め、sandwich sign と呼ばれる所見を呈することがある。

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。大脳白質病変を呈する疾患の中で、脳梁病変を認める場合は、Machiafava-Bignami 病を考慮する必要がある。

なお、今年度は、オランダの van der Knaap らの vanishing white matter disease(VWM)の Natural history についての共同研究（38 カ国からなる国際研究）の成果が論文発表された。これは、共同研究に参加した 38 カ国から集められた EIF2B 遺伝子異常を認めた VWM 296 例の症例を解析したもので、VWM の phenotype には、幅があり、発症年齢が予後を決定する因子として重要であること、成人発症例では、小児発症

例よりも予後はよいが、認知機能障害が見られやすいことなどがわかった。

F . 健康危険情報：なし

G . 研究発表

1. 論文発表

Hamilton EMC, van der Lei HDW, Vermeulen G, Gerver JAM, Lourenco CM, Naidu S, Mierzewska H, Gemke RJJ, de Vet HCW, Uitdehaag BMJ, Lissenberg-Witte BI, VWM Research Group (Matsui M. et al.), van der Knaap MS. Natural History of Vanishing White Matter. Ann Neurol 84:274-288, 2018

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。)

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

希少難病における診療ガイドライン策定

研究分担者 三重野 牧子 自治医科大学情報センター 医学情報学 准教授

研究要旨

希少難病の公衆衛生上の位置づけ、および遺伝性白質疾患・知的障害をきたす疾患を対象とした診療ガイドライン策定のうえで基礎資料となる国内外の動向についての情報を収集し、最近の議論について概観した。

A．研究目的

本研究で対象としている遺伝性白質疾患・知的障害をきたす疾患をはじめとする希少難病における診療ガイドライン策定に関して、国内外での最近の議論および位置づけについて概観し、希少難病を対象とした場合でも妥当な診療ガイドラインを作成できるような方法について検討することとした。

B．研究方法

診療ガイドラインとしては、Minds（EBM普及推進事業）の提供資料を中心に検討する。希少疾患に関しては、欧米での希少疾患政策の最近の動向に関して検索し、公衆衛生上の位置づけも確認する。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に注目し、概観する。希少難病を対象とした診療ガイドラインを策定する際は、Minds等で推奨されるシステムティックレビューを基本とするような方法で診療ガイドラインを作成することが困難であることが想定されるが、希少難病を対象とした場合でも妥当な診療ガイドラインを策定していく方法について検討する。

（倫理面への配慮）

本研究は、既存文献検索および方法論研究であるため、個人情報保護に関する問題は生じない。

C．研究結果

希少難病の公衆衛生上の位置づけとしては、個々の疾患の患者数は極めて少数である一方で、その症状の重さや情報の少なさ、ケアへのアクセスの困難さなどから世界的問題であることが多くの報告から指摘されている。各国および地域における希少疾患政策についてはとくにDharssiらのレビューに詳しい(Dharssi et al. Orphanet Journal of Rare Diseases 2017)。「希少」の基準についても、患者数が20万人未満の場合とする場合と、有病率（1万人中の患者数：この患者数も様々である）で定義する場合がある。治療やケアの改善に関しての政策も、進捗はそれぞれであり、各国の足並みは揃っていない。近年は患者コミュニティとの連携もより重要視されてきており、希少疾患に対するベストプラクティスは様々な観点からも発展途上にある。

日本国内で診療ガイドラインの利用、学習、策定等に携わる際に欠かせない存在であるMinds（EBM普及推進事業）のMindsガイドラインライブラリ(<https://minds.jcqhc.or.jp/>)は年々改訂が進み、ユーザーフレンドリーなツールとなってきている。Mindsでは診療ガイドラインを「診療上の重要度の高い医療行為について、エビデンスのシステムティックレビューとその総体評価、益と害のバランスなどを考量して、患者と医療者の意思決定を支援するために最適と考えられる推奨を提示する文書」と定義し、「信頼性」が第一に求められることが強調されている。そし

て、エビデンスにもとづいて科学的な判断がなされていること、また、作成プロセスに不偏性が確保されていて偏った判断の影響が許容範囲にあることに言及されている。

診療ガイドライン作成マニュアルも改訂され、2017年版が公開されている。クリニカルクエスチョン(CQ)は、臨床上の問題、課題で、患者アウトカムを左右する意思決定のポイントに設定されるが、このCQ作成時に臨床的文脈の中における臨床課題の位置づけを明らかにすることが推奨されている。検査法は診断にどのくらい有効で、害がどの程度か、また、介入はアウトカムを改善するか、またその害はどの程度かといったことも含まれる。

推奨(Recommendation)は、エビデンス、益と害、患者の価値観、希望、費用などの評価にもとづき意思決定を支援する文書であり、診断、治療、予防などのための選択肢について作成されるものである。

全体の流れとしては、当該疾患の診療の全体を整理し、ガイドラインで取り上げる重要な臨床課題を検討し、決定するが、この臨床課題に対して検査や治療方法など、ガイドラインが答えるべきCQを設定することとなる。そして、それぞれのCQに対して、発表されている研究を文献データベースから網羅的に拾い上げ、それを専門家が研究方法などについて吟味することで取捨選択してまとめ、それらの根拠にもとづいてさまざまな臨床状況における推奨を決定する。作成手順として、作成目的の明確化、作成主体の決定、事務局・診療ガイドライン作成組織の編成・スコープ作成、システマティックレビュー、推奨作成、診療ガイドライン草案作成、外部評価・パブリックコメント募集、公開、普及・導入・評価、改訂となる。その過程において、COI管理とアップデートの重要性について推奨を決定するということである。また、同様に、厳密に作成することと、その作成プロセスの透明性を確保することも重要で

ても特記されている。

EUでは希少疾患ガイドライン開発について4年間のプロジェクトを実施し、2017年に最終報告書が公開された。この、RARE BEST PRACTICES (Platform for sharing best practices for management of rare diseases) (www.rarebestpractices.eu)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成することを目的としたプロジェクトであった。最終報告書では、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ている。なお、本邦においては、MindsからAGREE IIオリジナル英語版の日本語訳が提供されるようになったため、日本語で利用することが可能である。

D. 考察

本研究班が対象としている遺伝性白質疾患・知的障害をきたす疾患を念頭におき、希少難病の位置づけおよび診療ガイドライン策定に関する最近の動向を確認した。一般的な診療ガイドライン策定に関連するインフラは整いつつあるが、情報・治療・ケアへのアクセス等の困難な課題を抱えている希少難病を対象とする場合はまた異なった対応が必要となることであろう。診療ガイドライン策定そのもののプロセスに関しては、希少疾患でない場合と基本的には同様のプロセスを踏むこととなる。すなわち、システマティックレビューを行い、益と害のバランスの評価を行ってある。現実には、システマティックレビューを行うことが困難な場合も予想され、個別の対応および様々な角度からの丁寧な議

論が求められることもありうる。患者レジストリや自然史把握のできるデータベースの作成および利用も今後さらに推進していく必要があると考えられる。

E．結論

希少難病における診療ガイドライン策定のための基礎資料について概観した。本研究班が対象としている遺伝性白質疾患・知的障害をきたす疾患においても、診療ガイドライン策定の基本手順を踏襲し、議論を重ねていく必要がある。

F．健康危険情報

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。

厚生労働科学研究補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

治療可能な神経疾患ガイドライン作成に関する研究

研究分担者 村松 一洋 自治医科大学小児科 准教授

研究要旨

「治療可能な神経疾患診断・治療の手引き」作成を担当している。掲載疾患、分担執筆者の選定を進めた。

A．研究目的

遺伝子診断技術の進歩により診断確定可能となる疾患が増加してきている。それにより一般に認知されていない疾患が当然多数存在するようになった。多くは診断が可能となったのみで、治療方法があるわけではないため、仮に診断できたとしても、それ以上の恩恵を患者が受けることはできない。しかしながら、その一部には画期的な治療法が開発されている疾患がある。このような疾患に関しては、見逃すべきではなく、迅速に診断し治療を開始すべきである。その一方で、診療の現場においてそのすべてを把握することは極めて困難である。本研究では、診療の現場に有用な情報を提供するための「治療可能な神経疾患診断・治療の手引き」を作成することで、適切な時期に診断し治療開始できるような体制を構築することを目的とする。これは患者だけではなく、診療の現場においても期待されている内容である。

B．研究方法

「治療可能な神経疾患診断・治療の手引き」の出版準備

小坂仁研究総括、和田敬仁分担研究者、高梨潤一分担研究者および、診断と治療社編集部とともに掲載内容を検討し、取り上げるべき疾患、執筆担当者を選定した。

C．研究結果

「治療可能な神経疾患診断・治療の手引き」の出版準備

第1部 症候 7項目（意識障害、知的退行、大頭症、不随意運動、眼球運動異常、肝脾腫、てんかん）第2部総論7項目（アミノ酸代謝異常、有機酸代謝異常、脂肪酸代謝異常、ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病、ミトコンドリア病、尿素サイクル異常症、SLC病、神経伝達物質病）第3部

各論17疾患（ミトコンドリア病10疾患、SLC病5疾患、その他2疾患）を取り上げることを決定し、執筆予定者を選定した。今後、正式に依頼する。平成31年度完成に向けて準備を進めている。

D．考察

治療可能なもので他研究班・ガイドラインがないものについて Minds に準拠し扱う。脳内ビタミントランスポーター関連の疾患などを中心とする。他研究班が研究している疾患においても、神経症候の記載がないもの、または神経科医からの目線の内容が必要なものを扱う。他研究班かがアップデートしない疾患を扱うことで最新の情報を提供する。といった特徴を有するものであり、診療の現場及び患者にとっても非常に有用と考えられる。

E．結論

「治療可能な神経疾患診断・治療の手引き」の出版準備は順調に進んでいる。

F．健康危険情報
特になし。

G．研究発表
特になし。

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

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

進行性白質脳症の研究成果情報収集と診断支援

研究分担者 山本 俊至 東京女子医科大学遺伝子医療センターゲノム診療科・教授

研究要旨

研究目的：

進行性白質脳症は、頭部外傷や発熱・感染などを契機に階段状に進行する大脳白質障害であり、皮質下嚢胞をもつ大頭型白質脳症(megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts: MLC)、白質消失病、卵巣機能障害を伴う進行性白質脳症の3疾患が含まれる。これらはすべて指定難病となっており、重症度を満たせば認定される。ただし、進行性に白質が障害される疾患はこれ以外にも多く存在しており、最終的に遺伝子診断以外に鑑別する方法がない。

研究方法：

進行性白質脳症が疑われるも、未診断のままである患者に対して、次世代シーケンサーを用いたパネル解析による診断サポートを実施した。

結果と考察：

壮年期で発症した家族歴のない新規患者について解析を行ったところ、過去に報告のない *MLC2* のミスセンス変異がヘテロで認められた。*MLC2* は常染色体劣性遺伝形式だけではなく、優性形式で発症することがあり、血縁者の解析による確認が必要である。*MLC2* 変異の報告は非常に稀であり、引き続き情報収集を行う必要がある。

結論：

進行性白質脳症は希少疾患であり、新規患者は年間数例程度と考えられる。可能な限り患者情報を収集し、実態把握できるシステムの構築が必要であるが、まずは確実な診断支援が必要であり、今後も未診断患者の診断サポートを継続する予定である。

A . 研究目的

進行性白質脳症は、頭部外傷や発熱・感染などを契機に階段状に進行する大脳白質障害であり、皮質下嚢胞をもつ大頭型白質脳症 (megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts: MLC)、白質消失病、卵巣機能障害を伴う進行性白質脳症の3疾患が含まれる。これらはすべて指定難病となっており、重症度を満たせば認定される。ただし、進行性に白質が障害される疾患はこれ以外にも多く存在しており、最終的に遺伝子診断以外に鑑別する方法がない。

MLC は *MLC1* のホモ、あるいは複合ヘテロ変異によるが、日本人には common 変異があり、これまで報告された日本人患者のすべては少なくとも1アレルに common 変異を持つ。白質消失病は *EIF2B* のサブユニットである1～5のいずれかの、卵巣機能障害は

AARS2 の各遺伝子のホモ、あるいは複合ヘテロ変異が原因となる。

本研究班においては未診断進行性白質脳症患者の情報を継続して収集するとともに、診断の支援を行っている。本年度は全国から数例のコンサルトがあり、実際2例についてゲノム解析を行い、1例は *MLC1*、もう1例は稀な *MLC2* の変異を持つことが明らかになった。ここでは *MLC2* 変異が認められた希少例を報告する。

B . 方法

まず、*MLC1* の common 変異の有無をサンガー法で確認した。*MLC1* common 変異がない場合、次世代シーケンサーによるパネル解析を行った。

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

症例は下記のとおりである。

症例：63 歳男性

家族歴：姉二人は健在

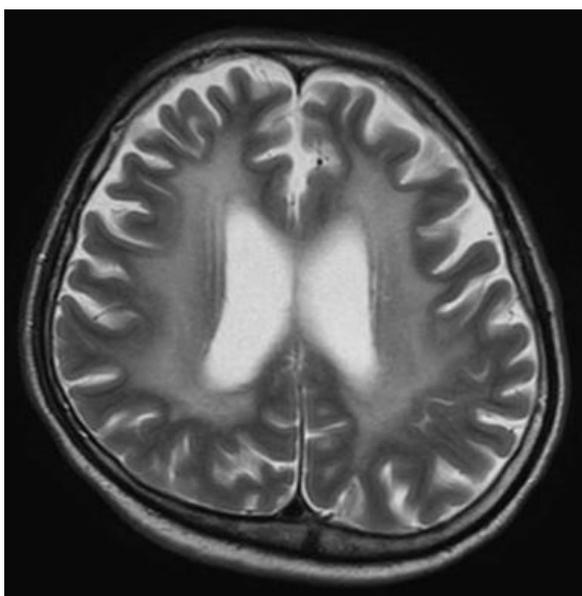
既往歴：25 年前より左足を引きずるような歩き方になり、いくつかの病院で精査を受けるも原因不明。2 年前より排尿障害が出現。

現病歴：脚立からの転落後による頭部打撲後に意識障害が遷延し、入院。

所見：意識障害が遷延。両側 Babinski 反射は陽性。

検査：髄液中のグリシン濃度が 11.1 nmol/ml と上昇

頭部 MRI：FLAIR/T2WI で左右対称に広範な白質病変を認めた。



遺伝子解析結果：解析の結果、これまでに報告のない *MLC2* ミスセンス変異を認めた。有害予想スコアでは pathogenic と考えられた。両親はすでに他界しているため、今

後血縁者の検体で変異の有無を確認する予定である。

D . 考察

MLC 患者においては、ほとんどが *MLC1* 変異によることから、*MLC2* の実態はほとんど解明されていない。*MLC1* は常染色体劣性遺伝形式を示し、*MLC2* も同様であるが、*MLC2* のヘテロ変異で発症する場合もあることが知られている。今回解析した患者には家族歴がなく、見いだされた変異が家族で共有されているかどうか不明である。今後さらに検討する必要がある。

E . 結論

進行性白質脳症は希少疾患であり、新規患者は年間数例程度と考えられる。可能な限り患者情報を収集し、実態把握できるシステムの構築が必要であるが、まずは確実な診断支援が必要であり、今後も未診断患者の診断サポートを継続する予定である。

F . 研究発表

- 論文発表
 - Tsukada I, Shimada S, Shono T, Nishizaki N, Oda H, Suzuki K, Niizuma T, Obinata K, Yamamoto T, Shimizu T. *PRRT2* mutation in a sporadic case of paroxysmal kinesigenic dyskinesia. Juntendo Medical Journal (in press)
 - Nozawa A, Ozeki M, Kawasaki R, Nakama M, Iwata H, Yamamoto T, Fukao T. Identification of homozygous somatic *DICER1* mutation in pleuropulmonary blastoma. J Pediatr Hematol Onc (in press)

3. Imaizumi T, Mogami Y, Okamoto N, Yamamoto-Shimajima K, Yamamoto T. A de novo 1p35.2 microdeletion including *PUM1* identified in a patient with sporadic West syndrome. *Congenit Anom* (in press)
4. Yanagishita T, Yamamoto-Shimajima K, Nakano S, Sasaki T, Shigematsu H, Imai K, Yamamoto T. Phenotypic features of 1q41q42 microdeletion including *WDR26* and *FBX028* are clinically recognizable: The first case from Japan. *Brain Dev* (in press)
5. Yamamoto-Shimajima K, Okamoto N, Matsumura W, Okazaki T, Yamamoto T. Three Japanese patients with 3p13 microdeletions involving *FOXP1*. *Brain and Development* (in press)
6. Yamamoto-Shimajima K, Kouwaki M, Kawashima Y, Itomi K, Momosaki K, Ozasa S, Okamoto N, Yokochi K, Yamamoto T. Natural histories of patients with Wolf-Hirschhorn syndrome derived from variable chromosomal abnormalities. *Congenital Anomalies* (in press)
7. Matsuo M, Yamamoto T, Saito K. Long-term natural history of an adult patient with distal 22q11.2 deletion from low copy repeat-D to E. *Congenit Anom* (Kyoto). (in press)
8. 山本俊至, 山本圭子. マイクロアレイ染色体検査の実際. *遺伝医学* 9; 122-127, 2019
9. 山本俊至. 遺伝性腫瘍症候群とその対応. *小児科診療 Up-to-Date* 33; 9-12, 2018
10. Imaizumi T, Kumakura A, Yamamoto-Shimajima K, Ondo Y, Yamamoto T. Identification of a rare homozygous *SZT2* variant due to uniparental disomy in a patient with a neurodevelopmental disorder. *Intractable & Rare Diseases Research* 2018;7:245-250
11. Shimada S, Hirasawa K, Takeshita A, Nakatsukasa H, Yamamoto-Shimajima K, Imaizumi T, Nagata S, Yamamoto T. Novel compound heterozygous *EPG5* mutations consisted with a missense mutation and a microduplication in the exon 1 region identified in a Japanese patient with Vici syndrome. *Am J Med Genet* 176; 2803-2807, 2019
12. Babaya N, Noso S, Hiromine Y, Ito H, Taketomo Y, Yamamoto T, Kawabata Y, Ikegami H. Early-onset diabetes mellitus in a patient with a chromosome 13q34qter microdeletion including *IRS2*. *J Endocr Soc* 2(10); 1207-1213, 2018
13. Akizawa Y, Yamamoto T, Tamura K, Kanno T, Takahashi N, Ohki T, Omori T, Tokushige K, Yamamoto M, Saito K. A novel *MLH1* mutation in a Japanese family with Lynch syndrome associated with small bowel cancer. *Hum Genome Var* 5; 13, 2018
14. Shimada S, Oguni H, Otani Y, Nishikawa A, Ito S, Eto K, Nakazawa T, Yamamoto-Shimajima K, Takanashi J, Nagata S, Yamamoto T. An episode of

- acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion followed by hemiplegia and intractable epilepsy observed in a patient with a novel frameshift mutation in *HNRNPU*. *Brain Dev* 40; 813-818, 2018
15. Akaboshi K, Yamamoto T. Interstitial deletion within 7q31.1q31.3 in a woman with mild intellectual disability and schizophrenia. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 14; 1773-1778, 2018
 16. Yamamoto T, Yamamoto-Shimajima K, Ueda Y, Imai K, Takahashi Y, Imagawa E, Miyake N, Matsumoto N. Independent occurrence of de novo HSPD1 and HIP1 variants in brothers with different neurological disorders - leukodystrophy and autism. *Hum Genome Var* 19; 18, 2018
 17. Yamashita K, Seto T, Fukushima S, Fujita K, Hikita N, Yamamoto T, Shintaku H. Evaluation of the relationship between the serum immunoglobulin G2 level and repeated infectious diseases in children. *Osaka City Med J* 64; 19-30, 2018.
 18. Nakayama T, Ishii A, Yoshida T, Nasu H, Shimajima K, Yamamoto T, Kure S, Hirose S. Somatic mosaic deletions involving *SCN1A* cause Dravet syndrome. *Am J Med Genet A* 176; 657-662, 2018
 19. Yamamoto T, Lu Y, Nakamura R, Shimajima K, Kira R. Novel A178P mutation in *SLC16A2* in a patient with Allan-Herndon-Dudley syndrome. *Congenit Anom* 58; 143-144, 2018
2. 著書
 1. 山本俊至. 11p13 欠失症候群 (WAGR 症候群). 内分泌症候群 (3 版) IV-その他の内分泌疾患を含めて-. 日本臨床 (別冊) in press
 3. 学会発表
 1. 山本俊至. 【シンポジウム 3 着床前遺伝子スクリーニング：今後の展望】網羅的染色体診断技術の可能性. 第 15 回日本 A-PART 学術講演会, 2019/03/24, 東京
 2. 服部元史, 石塚喜世伸, 藪内智朗, 金子直人, 三浦健一郎, 橋本多恵子, 山本俊至, 張田豊, 佐藤秀則. 臨床・病理・遺伝学的解析に基づく腎移植後 FSGS 再発リスク. 第 52 回日本臨床腎移植学会, 2019/02/15, 大阪市
 3. 山本圭子, 柳下友映, 村松みゆき, 今泉太一, 山本俊至. 1p36 欠失症候群家族会の活動と本邦における実態. 第 41 回日本小児遺伝学会学術集会, 2019/01/12, 名古屋
 4. 今泉太一, 山本圭子, 山本俊至. デジタル PCR を用いたアレイ CGH 解析結果の検証. 第 41 回日本小児遺伝学会学術集会, 2019/01/12, 名古屋
 5. 柳下友映, 山本圭子, 今泉太一, 恩藤由美子, 西恵理子, 岡本伸彦, 永田智, 山本俊至. 15q サブテロメア欠失 2 症例からの考察. 第 41 回日本小児遺伝学会学術集会, 2019/01/11, 名古屋

6. 遠山潤, 小松原孝夫, 小林悠, 眞柄慎一, 放上萌美, 中山有美, 松井亨, 加藤光広, 下島圭子, 山本俊至. 石灰化をともなう多小脳回をきたした Pallister-Killian 症候群. 第 41 回日本小児遺伝学会学術集会, 2019/01/11, 名古屋
7. 山本俊至. パイロット試験を経験して (医療者の立場から). 日本産婦人科学会倫理委員会公開シンポジウム【着床前診断-PGT-A 特別臨床研究の概要と今後の展望】, 2018/12/16, 東京
8. 矢川陽介, 有賀 淳, 山本俊至, 成宮孝祐, 工藤健司, 前田新介, 豊島幸憲, 大杉治司, 山本雅一. ホルマリン固定パラフィン包埋手術標本におけるマイクロサテライト不安定性の測定. 第 31 回日本バイオセラピー学会学術集会総会, 2018/12/13, 東京
9. 服部元史, 秋岡祐子, 石塚喜世伸, 藪内智朗, 金子直人, 三浦健一郎, 白井陽子, 谷口洋平, 長澤武, 伴英樹, 高木陽子, 橋本多恵子, 飯田貴也, 山本俊至, 張田豊, 佐藤秀則. 腎移植を受けた小児 FSGS 患者の病因分類および再発リスク評価: 臨床 + 病理 + 遺伝学的アプローチ. 第 40 回日本小児腎不全学会学術集会, 2018/11/09, 宮崎市
10. Iwasaki Naoko, Toshiyuki Yamamoto, Akagawa Hiroyuki, Ogata Makiko, Saito Kayoko. Screening for mutations in 14 kinds of MODY genes in patients with MODY in Japanese by next generation sequencing. The American Society of Human Genetics 2018 Annual Meeting, 2018/10/18, San Diego (USA)
11. 山本俊至. 【特別講演】小児神経科医が知っておくべきゲノム医療. 第 69 回日本小児神経学会関東地方会, 2018/10/13, 東京
12. 今泉太一, 恩藤由美子, 山本圭子, 山本俊至. デジタル PCR を用いた MECP2 遺伝子重複検出法の確立. 日本人類遺伝学会第 63 回大会, 2018/10/12, 横浜
13. 青木貴子, 小倉浩美, 槍澤大樹, 山根孝久, 山本俊至, 菅野仁. 遺伝子パネルシーケンスにより脱水型遺伝性有口赤血球症 (DHSt) と診断し得た一例. 日本人類遺伝学会第 63 回大会, 2018/10/12, 横浜
14. 藤原千代, 竹内絵理子, 榎原幸二, 山本俊至. 自閉症スペクトラム障害と低身長を認めた 19 番環状染色体の一例. 日本人類遺伝学会第 63 回大会, 2018/10/12, 横浜
15. 秋澤叔香, 佐藤祐子, 浦野真理, 菅野俊幸, 山内あけみ, 熊切順, 山本俊至, 小川正樹, 齋藤加代子. 当院における遺伝性乳がん・卵巣がんカウンセリング症例についての後方視的検討と課題. 日本人類遺伝学会第 63 回大会, 2018/10/12, 横浜
16. 赤星恵子, 大野由美子, 松井秀司, 松田光展, 和田恵子, 牧野道子, 椎貴俊秀, 山本俊至. Interstitial deletion of 7q31 in a patient with Schizophrenia. 日本人類遺伝学会第 63 回大会, 2018/10/11, 横浜
17. 山本圭子, 山本俊至. INV-DUP-DEL のほとんどは U-type-exchange による. 日本人類遺伝学会第 63 回大会,

- 2018/10/11, 横浜
18. 村松みゆき, 今泉太一, 柳下友映, 山本圭子, 岡本伸彦, 山本俊至. *OTX2* を含む 14q22.3q23.1 微細欠失を示した両側無眼球症の 1 例. 日本人類遺伝学会第 63 回大会, 2018/10/11, 横浜
 19. 山本俊至. シンポジウム 7 【着床前診断の現状と問題点】着床前染色体異数性診断の現状と課題. 日本人類遺伝学会第 63 回大会, 2018/10/11, 横浜
 20. 白井謙太郎, 渡辺章充, 浦野真理, 佐藤裕子, 松尾真理, 山本俊至. ナンセンス変異による Duchenne 型筋ジストロフィーの遺伝カウンセリングの一例. 日本人類遺伝学会第 63 回大会, 2018/10/11, 横浜
 21. 柳下友映, 今泉太一, 山本圭子, 鞆嶋有紀, 岡本伸彦, 山本俊至. 多彩な症状を示す 1q21.1 微細欠失の 4 例. 日本人類遺伝学会第 63 回大会, 2018/10/11, 横浜
 22. 柳下友映, 今泉太一, 岡本伸彦, 山本圭子, 山本俊至. *USP7* を含む 16p13.2 領域の欠失を示す知的障害の 1 例. 第 58 回日本先天異常学会学術集会, 2018/07/28, 東京
 23. 柳下友映, 山本-下島圭子, 西川恵里子, 岡本伸彦, 山本俊至. *FMR1* を含む X 染色体微細欠失により過成長と精神運動発達遅滞を来した女兒例. 第 42 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会, 2018/06/30, 仙台
 24. 中務秀嗣, 平澤恭子, 島田姿野, 竹下暁子, 小國弘量, 山本俊至, 永田 智. 難治性な下痢により体重増加不良が続く重度精神運動発達遅滞症例; EPG5 複合ヘテロ変異による Vici 症候群か? 第 60 回日本小児神経学会学術集会, 2018/06/01, 千葉
 25. 柳下友映, 今泉太一, 山本-下島圭子, 北原光, 今井克美, 山本俊至. 高度脳波異常を示した *MED13L* 変異によるてんかん性脳症の 1 例. 第 60 回日本小児神経学会学術集会, 2018/05/31, 千葉
 26. 山本俊至, 山本-下島圭子, 幸脇正典, 鞆嶋有紀, 糸見和也, 百崎謙, 小篠史郎, 岡本伸彦, 横地健治. 4p モノソミー症候群 10 例における遺伝子型・表現型相関解析. 第 60 回日本小児神経学会学術集会, 2018/06/01, 千葉
 27. 岩淵恵美, 田中竜太, 塚越隆司, 鈴木竜太郎, 佐藤琢郎, 福島富士子, 泉維昌, 中山純子, 森山伸子, 山本俊至. 成長障害、発達遅滞、てんかんおよび高サイトカイン型急性脳症を来し、網羅的な遺伝子解析で 1q44 欠失が見い出された一例. 第 60 回日本小児神経学会学術集会, 2018/06/01, 千葉
 28. 保科孝男, 瀬戸俊之, 藤田賢司, 匹田典克, 佐久間悟, 山本俊至, 新宅治夫. 早期に診断しえた *STXBP1* 遺伝子変異による新生児期発症てんかんの 1 例. 第 60 回日本小児神経学会学術集会, 2018/05/31, 千葉
 29. 山本-下島圭子, 松村涉, 岡崎哲也, 前垣義弘, 岡本伸彦, 山本俊至. *FOXP1* を含む 3p13 領域の微細欠失を示した 4 症例における遺伝子型表現型相関解析. 第 60 回日本小児神経学会学術集会, 2018/06/01, 千葉

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

難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

青年期以降に診断された Alexander 病の遺伝学的・臨床学的データ

分担研究者 吉田誠克 京都府立医科大学大学院 医学研究科 神経内科

研究要旨

Alexander 病 (AxD) は長年乳幼児期発症の脳白質脳症と認知されてきたが、近年、延髄・脊髄に病変の主座を認める青年期以降の症例報告が増加している。本研究では当施設にて青年期以降に診断した *GFAP* 変異陽性 AxD 患者 46 例の遺伝学的・臨床的データを解析した。発症年齢は 0 歳から 72 歳と非常に幅広いが、約半数は 50 歳以上であった。発症から診断までの期間は 9 年で、診断の遅れが示唆された。*GFAP* 変異は 93.5% がエクソン内のミスセンス変異であったが、乳幼児期発症例と異なり hot spot は認めなかった。初発症状は約半数が歩行障害や下肢筋力低下といった運動障害であったが、残りはふらつき、構音障害、首下がりに多彩であった。大脳症状を伴う患者群ではそれを伴わない患者群と比較して若年発症で、診断までの期間が長く、球症状と側弯の頻度が高い傾向を示した。近年、変異 *GFAP* の発現抑制を標的とした基礎的治療研究の報告が散見される。今後ヒトに対する臨床試験が実現した際にわれわれが示した臨床データは有用と考える。

A. 研究目的

Alexander 病 (Alexander disease: AxD) は 98% の症例で *GFAP* 変異を認める希な神経変性疾患である。AxD は最初の報告以降長年にわたり乳幼児期発症の予後不良の脳白質脳症とされてきたが、近年、延髄・脊髄に病変の主座を認める緩徐進行性の青年期以降の症例が増加してきている。また、変異 *GFAP* の過剰な蓄積が疾患の重症度に関連するという基礎研究データをもとにその発現抑制を標的とした drug-repositioning や antisense oligonucleotide suppression による治療研究が進んでいる。今後ヒトに対する臨床試験に応用される治療薬が発見あるいは開発されることが期待されるが、そのためには AxD の遺伝学的・臨床学的特徴に関する正確な理解が必要となる。本研究では当施設で遺伝子解析にて青年期以降に診断した

GFAP 変異陽性 AxD 患者の遺伝学的・臨床的データを報告する。

B. 研究方法

2006 年から 2018 年 4 月まで当施設で解析した検査時年齢 16 歳以上の *GFAP* 変異陽性 AxD 46 例。臨床情報は各施設からのサマリーおよび所定の臨床情報様式による。情報には検査時年齢、発症時年齢、家族歴、既往歴、初発症状、検査時の神経学的所見、MRI 所見が含まれる。

C. 研究結果

検査時年齢は 52.3 歳 (16-74 歳)。発症年齢は 43.9 歳 (0-72 歳) で、50 歳以上の発症が 21 例 (46.7%) を占めていた。診断までの年数は 9 年 (0-46: 中央値 5 年) であった。家族内発症を 13 家系 15 例 (31.7%) で認めた。遺伝形式は常染色体優性が示唆された。既

往歴・併存症を有する患者は 28 例(60.9%)であったが、特異的な疾患は認めなかった。初発症状として歩行障害 16 例(34.8%)、下肢筋力低下 6 例(13.0%)の頻度が高いが、その他はふらつき、構音障害、首下がりなど多彩であった。遺伝子検査時(発症から平均 9 年)の神経学的所見として筋力低下、腱反射異常、球症状、小脳失調、自律神経障害を比較的多く認めた。GFAP 変異はエクソン領域のミスセンス変異ヘテロ接合体が 43 例 (93.5%)、ミスセンス変異ホモ接合体が 1 例 (2.2%)、エクソン領域の 3 塩基挿入変異が 2 例 (4.3%)であった。明らかな hot spot は認めなかった。GFAP D295N 多型を 36.3%で認めたが ExAC や HGVD によるデータベースで得られる多型頻度と有意差はなかった。IVS 3-12 C>T 多型はデータベースで得られる多型頻度と比較して有意に低かった。大脳症状(けいれん、大頭症、精神遅滞)を伴う患者群(10 例)は、大脳症状を伴わない患者群(36 例)と比較して発症年齢が低く(18.1 歳 vs 50.6 歳)、発症から診断までの期間は長く(18.5 年 vs 6.3 年)、GFAP D295N 多型が少ない傾向にあった(22.2% vs 40.0%)。神経学的所見は大脳症状を伴う患者群において球症状と側弯が、大脳症状を伴わない患者群において運動機能障害が多い傾向がみられた。

D. 考察

青年期以降に診断された AxD は 0 歳から 72 歳と非常に広い発症年齢幅を示したが、約半数は 50 歳以上であった。Prust ら (Neurology 2011)が成人期発症 AxD の臨床的特徴をまとめた報告では 10 歳代から 30 歳代までの発症年齢幅であったことから少

なくとも本邦では高齢発症が多いことが示唆された。診断までの期間は 9 年と長く、臨床診断の難しさが伺われる。家族歴は約 3 分の 1 に認め、ほぼ全例が *de novo* 変異である乳幼児期発症例と対照的であった。GFAP 変異は大多数がエクソン内のミスセンス変異であったが、乳幼児期発症例(R79, R88, R239, R416 が約 75%を占める)と異なり明らかな hot spot はなかった。イントロン多型(IVS 3-12 C>T)が 2 つのデータベースと比較して有意に低い頻度を示した。ただし、その意義は不明である。初発症状は約半数において歩行障害や下肢筋力低下といった運動障害であったが、その他は多彩であった。大脳症状を伴う患者群はそれを伴わない患者群と比較して若年発症で、診断までの期間が長く、球症状と側弯がみられやすい特徴が示された。これは若年発症患者は大脳症状と延髄・脊髄症状が混在するなど多様な症候や非特異的な症候を示すために発症早期に AxD を疑うことが困難であることが推測される。われわれの検討は青年期以降の AxD を理解する上で有益なデータとなると同時に今後臨床試験が実現した場合の障壁も浮き彫りにした。すなわち、AxD の希少性に加えて、幅広い患者層の存在、同一変異の少なさ(対象者の選定への影響)、多様な神経症状(治療効果の指標作成の難しさ)が挙げられる。各病型の自然史の更なる理解が必要と考える。

E. 結論

AxD は長らく乳児期発症の大脳白質疾患と認知されてきた歴史があり、延髄・脊髄を病変の主座とする青年期以降の症例に対する認知度は低いものと思われる。一方で

基礎研究データに基づく治療薬の開発は確実に進んでいる。ヒトへの治療応用に際して、乳幼児から高齢者まで多彩な年齢層と症状を示す本病においては正確な疾患の理解にもとづく治療効果の指標作成が不可欠であり、この観点からもわれわれのデータは有用と考える。

F．健康危険情報

なし

G．研究発表

1. 論文発表

- 1) 吉田誠克 .アレキサンダー病の臨床と病態 . 京都府立医科大学雑誌 128: 1-8, 2019
- 2) Saito K, Shigetomi E, Yasuda R, Sato R, Nakano M, Tashiro K, Tanaka FK, Ikenaka K, Mikoshiba K, Mizuta I, Yoshida T, Nakagawa M, Mizuno T, Koizumi S. Aberrant astrocyte Ca²⁺ signals “AxCa signals” exacerbate pathological alterations in an Alexander disease model. GLIA 66: 1053-1067, 2018
- 3) 前田憲多郎, 岩井克成, 小林洋介, 辻裕丈, 吉田誠克, 小林靖 . 首下がりを主訴としたアレキサンダー病の1例 . 臨床神経学 58:198-201, 2018

2. 学会発表

- 1) 増子真嗣, 近藤恭史, 佐藤充人, 田沢浩一, 加藤修明, 吉田邦弘, 関島良樹, 松浦潤, 水田依久子, 吉田誠克 . 新規 GFAP 遺伝子変異を認めた成人発症 Alexander 病の2家系 . 第59回日本神経学会学術大会 . 2018

年5月24日;札幌 .

- 2) 安田怜, 吉田誠克, 中野正和, 佐藤隆一, 足立博子, 徳田雄市, 水田依久子, 斎藤光象, 松浦潤, 中川正法, 田代啓, 水野敏樹 . 晩期発症型アレキサンダー病の発症年齢に関連する遺伝的変異の検討 . 第59回日本神経学会学術大会 . 2018年5月24日;札幌 .
- 3) 大鷲祐貴, 佐藤翔紀, 工藤彰彦, 佐藤智香, 長沼亮滋, 上床尚, 白井慎一, 高橋育子, 松島理明, 矢部一郎, 吉田誠克, 佐々木秀直 . 急速に両側声帯麻痺をきたし, 新規 GFAP 遺伝子変化を認めたアレキサンダー病 . 第59回日本神経学会学術大会 . 2018年5月26日;札幌 .
- 4) 吉田誠克, 水田依久子, 安田怜, 松浦潤, 斎藤光象, 中川正法, 水野敏樹 . Genetic and clinical data on Alexander disease after adolescence . 第63回日本人類遺伝学会 . 2018年10月13日;横浜 .

H．知的所有権の取得状況

なし

厚生労働科学研究補助金（難治性疾患政策研究事業） 分担研究報告書

ATR-X 症候群および脳クレアチン欠乏症に関する臨床研究

研究分担者 和田 敬仁 京都大学大学院 医学研究科 准教授

研究要旨

ATR-X症候群、および、脳クレアチン欠乏症（AGAT欠損症と、GAMT欠損症、および、クレアチンクレアチントランスporter欠損症）は知的障害を主症状とする症候群である。ATR-X症候群は日本国内に約100症例、GAMT症候群は1例、クレアチントランスporter欠損症は7家系12症例が診断されている。ATR-X症候群は5-アミノレブリン酸の知的障害による有効性が報告されている。また、脳クレアチン欠乏症候群はクレアチン投与が有効であり、治療法のある知的障害症候群として注目されている。特に、クレアチントランスporter欠損症は、遺伝性知的障がい症候群の中で、ダウン症候群に次いで、もっとも頻度の高い疾患のひとつであるが、日本では未診断症例が多数存在していると考えられる。本研究では、近い将来の臨床研究を進めるための患者レジストリーの整備、疾患周知のためのハンドブックパンフレットの作成、および、「治療可能な神経疾患診断・治療の手引き」の出版準備を進めている。

A．研究目的

知的障害は有病率が2～3%と高い病態であるが、その原因は多数の遺伝要因や環境要因からなる。適切な療育にはその原因解明が必須であり、近年の分子遺伝学的進歩により、知的障害の責任遺伝子が多数同定され、その中には、治療法のある疾患も含まれている。

本研究では、知的障害症候群の一つであるATR-X症候群、および、脳クレアチン欠乏症を対象としている。

ATR-X症候群は、X連鎖性知的障害症の一つであり、エピジェネティクスの破綻により、複数の遺伝子発現異常を来し、重度知的障害を主症状に多彩な症状を呈する。現在までに、約100症例が診断されている。我々は、5-アミノレブリン酸が知的障害の改善に有効である可能性を報告し(Shioda N, et al. Nature Medicine, 2018)、近い将来の患者さんへの臨床研究準備を進めている。

脳クレアチン欠乏症は、クレアチン産生障害であるAGAT（GATM）欠損症とGAMT欠損症、および、クレアチン輸送障害であるクレアチントランスporter欠損症の3疾患からなる。日本国内で診断された症例は、論文報告症例を含めて、クレアチントランスporter欠損症は7家系12症例、GAMT欠損症は1家系1症例である。特に、クレアチントランスporter欠損症は、遺伝性知的障がい症候群の中で、ダウン症候群に次いで、もっとも頻度の高い疾患のひとつであり、欧米では知的障がい男性患者の0.3～3.5%の頻度と推定され、日本国内での推定患者数は、日本の人口を1億2千万人、知的障がいの有病率を3%とすると、0.5～5万人罹患していると推定される。また、この疾患はX連鎖性疾患ではあり男

性は典型的な症状を呈するが、女性の場合、正常から、発達障害や知的障がいなど様々な症状で発症する。欧米においては、様々な治療が試みられ、治療法のある知的障害症候群として注目されている。

本研究では、将来の臨床研究に備えた患者レジストリー制度を構築と充実、疾患の周知のためのハンドブック、ガイドブック、情報発信のためのホームページの作成、指定難病、および、小児慢性特定疾患の診断基準、重症度分類の検討、「治療可能な神経疾患診断・治療の手引き」の出版準備、を行う。

B．研究方法

本研究は、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に則り、京都大学医学部医の倫理委員会の承諾（R0799,および、R0952）により患者レジストリー制度を構築した。

患者レジストリーの整備

事務局を京都大学とし、患者・ご家族の同意により、患者・ご家族から直接医療情報を郵送によりお送り頂き、必要に応じて、患者・ご家族の同意の元で、主治医と連携し、医療情報を確認するシステムである。

ハンドブック、および、パンフレットの作成
脳クレアチン欠乏症候群に対する、ハンドブック、および、パンフレットの作成

ホームページの作成

診断基準、および、重症度分類の妥当性について検討

ATR-X症候群（指定難病、および、小児慢性特定疾病）、および、脳クレアチン欠乏症候群（小児慢性特定疾病）の診断基準、および、重症度分類の妥当性について検討した。

「治療可能な神経疾患診断・治療の手引き」の出版準備

小坂仁研究班班長、および、高梨潤一先生、村松一洋先生、および、診断と治療社編集部の皆さんと、取り上げるべき疾患を検討した。

C．研究結果

患者レジストリー制度

2019年3月1日現在で、脳クレアチン欠乏症候群は、クレアチントランスポーター欠損症4家系5症例、ATR-X症候群は、32家系34症例が登録されている。

ハンドブック、および、パンフレットの作成医療者向けに、「脳クレアチン欠乏症候群ハンドブック2019改訂第3版」を作成した。A5判、38ページからなり、疾患概要、病態、遺伝子、遺伝カウンセリングなどの情報から構成されている。また、一般患者向けに、「脳クレアチン欠乏症候群パンフレット」を作成した。A4版、巻き三つ折りとし、医療機関外来で手にことが出来ることを目的とした。QRコードの活用により、必要なサイトに容易にアクセス出来るように工夫した。

ホームページ

<http://atr-x.jp>

疾患概要、患者レジストリー制度などを紹介している。

診断基準、および、重症度分類の妥当性について検討

ATR-X症候群は、平成27年7月に指定難病、平成30年4月に小児慢性特定疾病に、脳クレアチン欠乏症候群は平成30年4月に小児慢性特定疾病の対象疾患にそれぞれ登録された。患者・ご家族からの、事務手続き上の問題点については現時点では上がってきていない。

「治療可能な神経疾患診断・治療の手引き」の出版準備

第1部 症候 7項目（意識障害、知的退行、大頭症、不随意運動、眼球運動異常、肝脾腫、てんかん）第2部総論 7項目（アミノ酸代謝異常、有機酸代謝異常、脂肪酸代謝異常、ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病、ミトコンドリア病、尿素サイクル異常症、SLC病、神経伝達物質病）第3部 各論 17疾患（ミトコンドリア病10疾患、SLC病5疾患、その他2疾患）を取り上げることに決定し、平成31年度完成に向けて準備を進めている。

D．考察

将来の臨床研究や治験を進めるにあたり、遺伝子変異ごとの病態の解明と治療法の開発、および、分子遺伝学的に確定診断された患者のレジストリーの基盤整備は重要である。

患者レジストリーでは、ATR-X症候群および脳クレアチン欠乏症候群ともに、日本で診断されている患者数の約3割が登録されている。

特に、クレアチントランスポーター欠損症に関しては、推定される患者数に比較して、患者の診断数が低い。その理由は、日本は欧米に比べ、患者数の頻度が低い可能性もあるが、臨床家における知的障害に対する関心の低さ、疾患の周知度の低さが主因であることが想像される。より積極的な情報発信が必要と考えられる。

E．健康危険情報

特になし。

F．研究発表

1. 論文発表

Shioda N*, Yabuki Y, Yamaguchi K, Onozato M, Li Y, Kurosawa K, Tanabe H, Okamoto N, Era T, Sugiyama H, Wada T*, Fukunaga K*. Targeting G-quadruplex DNA as cognitive function therapy for ATR-X syndrome. Nat Med. 24:802-813, 2018

2. 学会発表

Wada T, Suzuki S, Shioda N. 5-Aminolevulinic acid may ameliorate the cognitive function of patients of ATR-X syndrome. Annual meeting of American Society of Human Genetics, San Diego, Oct 16-20, 2018. (Poster presentation)

G．知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

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 |
|-----------|--------------------------------------|---------------------------|---------------------------------------|----------|-----------|----------|---------|
| 井上 健 | 「メンデルの法則」「遺伝率」「集団遺伝」 | 一般社団法人日本人類遺伝学会 | 「コアカリ準拠臨床遺伝学テキスト-ゲノム医療に必要な考え方を身につける-」 | 診断と治療社 | 東京 | 2018 | 20-24 |
| 高梨潤一 | 主に小児にみられる拡散強調画像高信号の鑑別 | 青木茂樹、大場洋 | 頭部の鑑別診断のポイント | 秀潤社 | 東京 | 2018 | 48-52 |
| Kubota M. | Cockayne Syndrome: Clinical Aspects. | Nishiqori C., Sugasawa K. | DNA Repair Disorders | Springer | Singapore | 2019 | 115-132 |
| 山本俊至 | 11p13欠失症候群 (WAGR症候群) | | 内分泌症候群(3版) IV-その他の内分泌疾患を含めて- | 株日本臨床社 | 大阪 | in press | 2019 |

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 |
|---|---|------------------|------|---------|------|
| 藤田瑞穂, 下山恭平, 大塚直哉, 前田泰宏, 林北見, 才津浩智, 松本直通, 高梨潤一 | 先天性片麻痺を呈したCOL4A1関連症候群の父子例 | 脳と発達 | 50 | 424-428 | 2018 |
| 黒田友紀子, 黒澤健司 | 序論: シンポジウム2 遺伝学的検査に振り回されない小児神経診療: 適応から結果解釈・説明まで | 脳と発達 | 50 | 181-182 | 2018 |
| 黒澤健司 | 希少難病における診断・治療の進歩 | こども医療センター医学誌 | 47 | 76-78 | 2018 |
| 前田憲多郎, 吉田誠克, 他 | 首下がりを中心としたアレキサンダー病の1例 | 臨床神経 | 58 | 198-201 | 2018 |
| 山本俊至 | 遺伝性腫瘍症候群とその対応 | 小児科診療 Up-to-Date | 33 | 9-12 | 2018 |
| 山本俊至, 山本圭子 | マイクロアレイ染色体検査の実際 | 遺伝子医学 | 9(1) | 122-127 | 2019 |
| 吉田誠克 | アレキサンダー病の臨床と病態 | 京都府立医科大学雑誌 | 128 | 1-8 | 2019 |

| | | | | | |
|--|---|--|----------|------------|------|
| Akaboshi K, Yamamoto T | Interstitial deletion within 7q31.1q31.3 in a woman with mild intellectual disability and schizophrenia | Neuropsychiatric Disease and Treatment | 14 | 1773-1778 | 2018 |
| Akizawa Y, Yamamoto T, Tamura K, Kanno T, Takahashi N, Ohki T, Omori T, Tokushige K, Yamamoto M, Saito K. | A novel MLH1 mutation in a Japanese family with Lynch syndrome associated with small bowel cancer | Hum Genome Var | 5 | 13 | 2018 |
| Akutsu Y, Shirai K, Takei A, Goto Y, Aoyama T, Watanabe A, Imamura M, Enokizono T, Oto T, Horii 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 Part A | 176(5) | 1195-1199 | 2018 |
| Babaya N, Noso S, Hiromine Y, Ito H, Taketomo Y, Yamamoto T, Kawabata Y, Ikegami H | Early-Onset Diabetes Mellitus in a Patient With a Chromosome 13q34qter Microdeletion Including IRS2 | J Endocr Soc | 2(10) | 1207-1213 | 2018 |
| Belal H, Nakashima M, Matsumoto H, Yokochi K, Taniguchi-Ikeda M, Aoto K, Amin MB, Maruyama A, Nagase H, Mizuguchi T, Miyatake S, Miyake N, Iijima K, Nonoyama S, Matsumoto N, Saito H. | De novo variants in <i>RHOBTB2</i> , an atypical Rho GTPase gene, cause epileptic encephalopathy. | Hum Mutat | 39(8) | 1070-1075. | 2018 |
| Calmels N, Botta E, Jia N, Fawcett H, Nardone T, Nakazawa Y, Lanzafame M, Moriwaki S, Sugita K, Kubota M, O'Bringer C, Spitz MA, Stefanini M, Laugel V, Orioli D, Ogi T, Lehmann AR. | Functional and clinical relevance of novel mutations in a large cohort of patients with Cockayne syndrome. | J Med Genet | 55 | 329- 343 | 2018 |
| Chong PF, Saito H, Sakai Y, Imagi T, Nakamura R, Matsukura M, Matsumoto N, Kira R. | Deletions of <i>SCN2A</i> and <i>SCN3A</i> genes in a patient with West syndrome and autistic spectrum disorder. | Seizure. | 60 | 91-93 | 2018 |
| Fassio A, Esposito A, Kato M, Saito H, Mei D, Marini C, Conti V, Nakashima M, Okamoto N, Olmez Turker A, Albuz B, Semerci Gündüz CN, Yanagihara K, Belmonte E, Maragliano L, Ramsey K, Balak C, Siniard A, Narayanan V; C4RCD Research Group, Ohba C, Shiina M, Ogata K, Matsumoto N, Benfenati F, Guerrini R. | De novo mutations of the <i>ATP6V1A</i> gene cause developmental encephalopathy with epilepsy. | Brain. | 1;141(6) | 1703-1718. | 2018 |

| | | | | | |
|---|--|--------------------------------------|-----------|------------|------|
| Hamada N, Ogaya S, Nakashima M, Nishijo T, Sugawara Y, Iwamoto I, Ito H, Maki Y, Shirai K, Baba S, Maruyama K, Saitsu H, Kato M, Matsumoto N, Momiyama T, Nagata KI. | <i>De novo PHACTR1</i> mutations in West syndrome and their pathophysiological effects. | Brain | 1;141(11) | 3098-3114. | 2018 |
| Hamanaka K, Miyatake S, Zerem A, Lev D, Blumkin L, Yokochi K, Fujita A, Imagawa E, Iwama K, Nakashima M, Mitsuhashi S, Mizuguchi T, Takata A, Miyake N, Saitsu H, van der Knaap MS, Lerman-Sagie T, Matsumoto N. | Expanding the phenotype of IBA57 mutations: related leukodystrophy can remain asymptomatic. | J Hum Genet | 63(12) | 1223-1229 | 2018 |
| Hamilton EMC, van der Lei HDW, Vermeulen G, Gerver JAM, Lourenço CM, Naidu S, Mierzevska H, Gemke RJJ, de Vet HCW, Uitdehaag BMJ, Lissenberg-Witte BI, VWM Research Group (Matsui M et al.), van der Knaap MS. | Natural History of Vanishing White Matter. | Ann Neurol | 84 | 274-288 | 2018 |
| Hayakawa I, Kubota M. | Ictal pouting: kabuki visage or chapeau de gendarme? | Pract Neurol | 18(5) | 410-412 | 2018 |
| Imaizumi T, Kumakura A, Yamamoto-Shimajima K, Ondo Y, Yamamoto T | Identification of a rare homozygous SZT2 variant due to uniparental disomy in a patient with a neurodevelopmental disorder | Intractable & Rare Diseases Research | 7(4) | 245-250 | 2018 |
| Ishiyama A, Muramatsu K, Uchino S, Sakai C, Matsushima Y, Makioka N, Ogata T, Suzuki E, Komaki H, Sasaki M, Mimaki M, Goto YI, Nishino I. | <i>NDUFAF3</i> Variants that Disrupt Mitochondrial Complex I Assembly may associate with Cavitating Leukoencephalopathy. | Clin Genet | 93 | 1103-6 | 2018 |
| Kunii M, Doi H, Ishii Y, Ohba C, Tanaka K, Tada M, Fukai R, Higuchi S, Kishida H, Ueda N, Kudo Y, Kugimoto C, Nakano T, Uda N, Miyatake S, Miyake N, Saitsu H, Ito Y, Takahashi K, Nakamura H, Tomita-Katsumoto A, Takeuchi H, Koyano S, Matsumoto N, Tanaka F. | Genetic analysis of adult leukoencephalopathy patients using a custom-designed gene panel. | Clin Genet. | 94(2) | 232-238 | 2018 |

| | | | | | |
|---|---|------------------|----------|------------|------|
| Matsumoto, A., Tulyeu, J., Furukawa, R., Watanabe, C., Monden, Y., Nozaki, Y., Mori, M., Namekawa, M., Jimbo, E.F., Aihara, T., Yamagata, T., Ohsaka, H. | A case of severe Alexander disease with de novo c. 239T>C, p.(F80S), in GFAP. | Brain Dev. | 40(7) | 587-591 | 2018 |
| Miyatake S, Schneeberger S, Koyama N, Yokochi K, Ohmura K, Shiina M, Mori H, Koshimizu E, Imagawa E, Uchiyama Y, Mitsuhashi S, Frith MC, Fujita A, Satoh M, Taguri M, Tomono Y, Takahashi K, Doi H, Takeuchi H, Nakashima M, Mizuguchi T, Takata A, Miyake N, Saitsu H, Tanaka F, Ogata K, Hennet T, Matsumoto N. | Biallelic COLGALT1 variants are associated with cerebral small vessel disease. | Ann Neurol. | 84(6) | 843-853 | 2018 |
| Mizuguchi T, Nakashima M, Kato M, Okamoto N, Kurahashi H, Ekhlévitch N, Shiina M, Nishimura G, Shibata T, Matsuo M, Ikeda T, Ogata K, Tsuchida N, Mitsuhashi S, Miyake S, Takata A, Miyake N, Hata K, Kaname T, Matsubara Y, Saitsu H, Matsumoto N. | Loss-of-function and gain-of-function mutations in PPP3CA cause two distinct disorders. | Hum Mol Genet. | 15:27(8) | 1421-1433. | 2018 |
| Nagai K, Maekawa T, Terashima H, Kubota M, Ishiguro A. | Severe anti-GAD antibody-associated encephalitis after stem cell transplantation. | Brain Dev. | 41(3) | 301-304 | 2018 |
| Nakayama T, Ishii A, Yoshida T, Nasu H, Shimojima K, Yamamoto T, Kure S, Hirose S. | Somatic mosaic deletions involving SCN1A cause Dravet syndrome. | Am J Med Genet A | 176 | 657-662 | 2018 |
| Saikusa T, Hara M, Iwama K, Yuge K, Ohba C, Okada JI, Hisano T, Yamashita Y, Okamoto N, Saitsu H, Matsumoto N, Matsuishi T. | De novo HDAC8 mutation causes Rett-related disorder with distinctive facial features and multiple congenital anomalies. | Brain Dev. | 40(5) | 406-409 | 2018 |
| Saito K, Shigetomi E, Yasuda R, Sato R, Nakano M, Tashiro K, Tanaka FK, Ikenaka K, Mikoshiha K, Mizuta I, Yoshida T, Nakagawa M, Mizuno T, Koizumi S. | Aberrant astrocyte Ca ²⁺ signals "AxCa signals" exacerbate pathological alterations in an Alexander disease model. | GLIA | 66 | 1053-1067 | 2018 |

| | | | | | |
|--|---|------------------------|---------|-----------|------|
| Sato T, Kato M, Moriyama K, Haraguchi K, Saitsu H, Matsumoto N, Moriuchi H. | A case of tubulinopathy presenting with porencephaly caused by a novel missense mutation in the TUBA1A gene. | Brain Dev. | 40(9) | 819-823 | 2018 |
| Sato, Y Shibusaki J, Aida N, Hiiragi K, Kimura Y, Akahira-Azuma M, Yumi Enomoto Y, Tsurusaki Y, Kurosawa K. | Novel <i>COL4A1</i> mutation in a fetus with early prenatal onset of schizencephaly. | Human Genome Variation | 5 | 4 | 2018 |
| Shimada S, Hirasawa K, Takeshita A, Nakatsukasa H, Yamamoto-Shimajima K, Imaizumi T, Nagata S, Yamamoto T. | Novel compound heterozygous EPG5 mutations consisted with a missense mutation and a microduplication in the exon 1 region identified in a Japanese patient with Vici syndrome. | Am J Med Genet | 176(12) | 2803-2807 | 2018 |
| Shimada S, Hirasawa K, Takeshita A, Nakatsukasa H, Yamamoto-Shimajima K, Imaizumi T, Nagata S, Yamamoto T | Novel compound heterozygous EPG5 mutations consisted with a missense mutation and a microduplication in the exon 1 region identified in a Japanese patient with Vici syndrome | Am J Med Genet A | 176(12) | 2803-2807 | 2018 |
| Shimada S, Oguni H, Otani Y, Nishikawa A, Ito S, Eto K, Nakazawa T, Yamamoto-Shimajima K, Takanashi J, Nagata S, Yamamoto T | An episode of acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion followed by hemiplegia and intractable epilepsy observed in a patient with a novel frameshift mutation in HNRNPU | Brain Dev | 40(9) | 813-818 | 2018 |
| Shioda N*, Yabuki Y, Yamaguchi K, Onozato M, Li Y, Kurosawa K, Tanabe H, Okamoto N, Era T, Sugiyama H, Wada T* and Fukunaga K. | Targeting G-quadruplex DNA as cognitive function therapy for ATR-X syndrome. | Nature Medicine | 24 | 802-813 | 2018 |
| Shiraku H, Nakashima M, Takeshita S, Khoo CS, Haniffa M, Ch'ng GS, Takada K, Nakajima K, Ohta M, Okanishi T, Kanai S, Fujimoto A, Saitsu H, Matsumoto N, Kato M. | PLPBP mutations cause variable phenotypes of developmental and epileptic encephalopathy. | Epilepsia Open. | 1;3(4) | 495-502 | 2018 |
| Takeguchi R, Haginoya K, Uchiyama Y, Fujita A, Nagura M, Takeshita E, Inui T, Okubo Y, Sato R, Miyabayashi T, Togashi N, Saito T, Nakagawa E, Sugai K, Nakashima M, Saitsu H, Matsumoto N, Sasaki M. | Two Japanese cases of epileptic encephalopathy associated with an FGF12 mutation. | Brain Dev. | 40(8) | 728-732 | 2018 |
| Tojima M, Murakami G, Hikawa R, Yamakado H, Yamashita H, Takahashi R, Matsui M. | Homozygous 31 trinucleotide repeats in the SCA2 allele are pathogenic for cerebellar ataxia. | Neurol genet, | 4(6) | E283 | 2018 |

| | | | | | |
|---|---|---------------------------|----------|---------|------|
| Tsuchida N, Hamada K, Shiina M, Kato M, Kobayashi Y, Tohyama J, Kimura K, Hoshino K, Ganesan V, Teik KW, Nakashima M, Mitsuhashi S, Mizuguchi T, Takata A, Miyake N, Saito H, Ogata K, Miyatake S, Matsumoto N. | GRIN2D variants in three cases of developmental and epileptic encephalopathy. | Clin Genet. | 94(6) | 538-547 | 2018 |
| Tulyeu, J., Tamaura, M., Jimbo, E., Shimbo, H., Takano, K., Iai, M., Yamashita, S., Goto, T., Aida, N., Tokuhiko, E., Yamagata, T., Osaka, H. | Aggregate formation analysis of GFAP(R416W) found in one case of Alexander disease. | Brain Dev. | 41(2) | 195-200 | 2018 |
| Ueda, A., Shimbo, H., Yada, Y., Koike, Y., Yamagata, T., Osaka, H. | Pelizaeus-Merzbacher disease can be a differential diagnosis in males presenting with severe neonatal respiratory distress and hypotonia. | Hum Genome Var | 29:5 | 18013 | 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 | 58 | 143-144 | 2018 |
| Yamamoto T, Yamamoto-Shimojima K, Ueda Y, Imai K, Takahashi Y, Imagawa E, Miyake N, Matsumoto N | Independent occurrence of de novo HSPD1 and HIP1 variants in brothers with different neurological disorders - leukodystrophy and autism | Hum Genome Var | 5 | 18 | 2018 |
| Yamashita K, Seto T, Fukushima S, Fujita K, Hikita N, Yamamoto T, Shintaku H. | Evaluation of the relationship between the serum immunoglobulin G2 level and repeated infectious diseases in children. | Osaka City Med J | 64 | 19-30 | 2018 |
| Yanagishita T, Yamamoto-Shimojima K, Nakanishi S, Sasaki T, Shigematsu H, Imai K, Yamamoto T | Phenotypic features of 1q41q42 microdeletion including WDR26 and FBXO28 are clinically recognizable: The first case from Japan | Brain Dev | 41(5) | 452-455 | 2018 |
| Yokota K, Sano S, Murofushi Y, Yoshimaru D, Takanashi J. | Neurochemistry evaluated by MR spectroscopy in a patient with xeroderma pigmentosum group A. | Brain Dev | 40 | 931-933 | 2018 |
| Hayakawa I, Kubota M. | Digital Amputation by Congenital Insensitivity to Pain with Anhidrosis. | The Journal of Pediatrics | 208 | 290 | 2019 |
| Iida A, Takeshita E, Kosugi S, Kamatani Y, Momozawa Y, Kubo M, Nakagawa E, Kurosawa K, Inoue K, Goto YI. | A novel intragenic deletion in OPHN1 in a Japanese patient with Dandy-Walker malformation. | Hum Genome Var | 6 | 1 | 2019 |
| Imaizumi T, Mogami Y, Okamoto N, Yamamoto-Shimojima K, Yamamoto T | A de novo 1p35.2 microdeletion including PUM1 identified in a patient with sporadic West syndrome | Congenit Anom | in press | | 2019 |

| | | | | | |
|--|--|----------------------|----------|----------|------|
| Imaizumi T, Yamamoto-Shimajima K, Yamamoto H, Yamamoto T | Establishment of a simple and rapid method to detect MECP2 duplications using digital polymerase chain reaction | Congenit Anom | in press | | 2019 |
| Iwama K, Mizuguchi T, Takeshita E, Nakagawa E, Okazaki T, Nomura Y, Iijima Y, Kajiu I, Sugai K, Saito T, Sasaki M, Yuge K, Saikusa T, Okamoto N, Takahashi S, Amamoto M, Tomita I, Kumada S, Anzai Y, Hoshino K, Fattal-Valevski A, Shiroma N, Ohfu M, Moroto M, Tanda K, Nakagawa T, Sakakibara T, Nabatame S, Matsuo M, Yamamoto A, Yukishita S, Inoue K, Waga C, Nakamura Y, Watanabe S, Ohba C, Sengoku T, Fujita A, Mitsuhashi S, Miyatake S, Takata A, Miyake N, Ogata K, Ito S, Saito H, Matsuishi T, Goto YI, Matsumoto N. | Genetic landscape of Rett syndrome-like phenotypes revealed by whole exome sequencing. | J Med Genet. | In press | | 2019 |
| Kanamori K, Terashima H, Anzai M, Ishiguro A, Kubota M. | Prolonged mild disturbance of consciousness and acute encephalopathy. | Pediatr Int. | 61(2) | 175-179 | 2019 |
| Kumagai T, Terashima H, Uchida H, Fukuda A, Kasahara M, Kosuga M, Okuyama T, Tsunoda T, Inui A, Fujisawa T, Narita A, Eto Y, Kubota M. | A case of Niemann-Pick disease type C with neonatal liver failure initially diagnosed as neonatal hemochromatosis. | Brain Dev. | 41 | 460-464. | 2019 |
| Matsuo M, Yamamoto T, Saito K. | Long-term natural history of an adult patient with distal 22q11.2 deletion from low copy repeat-D to E. | Congenit Anom | 59(3) | 102-103 | 2019 |
| Nozawa A, Ozeki M, Kawasaki R, Nakama M, Iwata H, Yamamoto T, Fukao T | Identification of homozygous somatic DICER1 mutation in pleuropulmonary blastoma | J Pediat Hematol Onc | in press | | 2019 |
| Okazaki-Fukui K, Kubota M, Terashima H, Ishiguro A. | Early administration of vitamins B1 and B6 and L-carnitine prevents a second attack of acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion: a case control study. | Brain Dev. | In press | | 2019 |
| Takashima S, Saito H, Shimozawa N. | Expanding the concept of peroxisomal diseases and efficient diagnostic system in Japan. | J Hum Genet. | 64(2) | 145-152 | 2019 |

| | | | | | |
|---|--|--------------------------|----------|---------|------|
| Tsukada I, Shimada S, Shono T, Nishizaki N, Oda H, Suzuki K, Niizuma T, Obinata K, Yamamoto T, Shimizu T | PRRT2 mutation in a sporadic case of paroxysmal kinesigenic dyskinesia | Juntendo Medical Journal | in press | | 2019 |
| Yamamoto-Shimajima K, Kouwaki M, Kawashima Y, Itomi K, Momosaki K, Ozasa S, Okamoto N, Yokochi K, Yamamoto T. | Natural histories of patients with Wolf-Hirschhorn syndrome derived from variable chromosomal abnormalities. | Congenit Anom | in press | | 2019 |
| Yamamoto-Shimajima K, Okamoto N, Matsumura W, Okazaki T, Yamamoto T. | Three Japanese patients with 3p13 microdeletions involving FOXP1 | Brain Dev | 41(3) | 257-262 | 2019 |

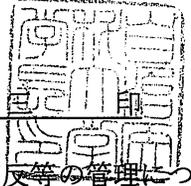
2019年3月26日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 自治医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 永井良



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業)

2. 研究課題名 遺伝性白質疾患・知的障害をきたす疾患の診断・治療・研究システム構築

3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・教授

(氏名・フリガナ) 小坂 仁 (オサカ ヒトシ)

4. 倫理審査の状況

| | 該当性の有無 | | 左記で該当がある場合のみ記入 (※1) | | |
|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|--------|--------------------------|
| | 有 | 無 | 審査済み | 審査した機関 | 未審査 (※2) |
| ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | 自治医科大学 | <input type="checkbox"/> |
| 遺伝子治療等臨床研究に関する指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3) | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| 厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:) | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

| | |
|-------------|---|
| 研究倫理教育の受講状況 | 受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/> |
|-------------|---|

6. 利益相反の管理

| | |
|--------------------------|---|
| 当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:) |
| 当研究機関におけるCOI委員会設置の有無 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:) |
| 当研究に係るCOIについての報告・審査の有無 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:) |
| 当研究に係るCOIについての指導・管理の有無 | 有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:) |

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

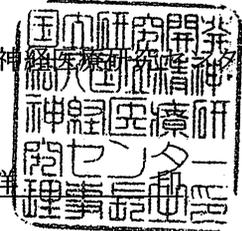
平成31年3月18日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立精神・神経医療研究センター

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 水澤 英洋



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 遺伝性白質疾患・知的障害をきたす疾患の診断・治療・研究システム構築
- 3. 研究者名 （所属部局・職名）神経研究所 疾病研究第二部・室長
（氏名・フリガナ）井上 健・イノウエ ケン

4. 倫理審査の状況

| | 該当性の有無 | | 左記で該当がある場合のみ記入（※1） | | |
|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-----------------|--------------------------|
| | 有 | 無 | 審査済み | 審査した機関 | 未審査（※2） |
| ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | 国立精神・神経医療研究センター | <input type="checkbox"/> |
| 遺伝子治療等臨床研究に関する指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3） | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| 厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:) | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

| | |
|-------------|---|
| 研究倫理教育の受講状況 | 受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/> |
|-------------|---|

6. 利益相反の管理

| | |
|--------------------------|---|
| 当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:) |
| 当研究機関におけるCOI委員会設置の有無 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:) |
| 当研究に係るCOIについての報告・審査の有無 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:) |
| 当研究に係るCOIについての指導・管理の有無 | 有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:) |

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

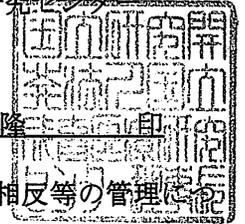
平成31年 3月 25日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立成育医療研究センター

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 五十嵐 隆



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 遺伝性白質疾患・知的障害をきたす疾患の診断・治療・研究システム構築
3. 研究者名 (所属部局・職名) 神経内科 診療部長
(氏名・フリガナ) 久保田雅也・クボタマサヤ

4. 倫理審査の状況

| | 該当性の有無 | | 左記で該当がある場合のみ記入 (※1) | | |
|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|--------------|--------------------------|
| | 有 | 無 | 審査済み | 審査した機関 | 未審査 (※2) |
| ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| 遺伝子治療等臨床研究に関する指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3) | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | 国立成育医療研究センター | <input type="checkbox"/> |
| 厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:) | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

| | |
|-------------|---|
| 研究倫理教育の受講状況 | 受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/> |
|-------------|---|

6. 利益相反の管理

| | |
|--------------------------|---|
| 当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:) |
| 当研究機関におけるCOI委員会設置の有無 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:) |
| 当研究に係るCOIについての報告・審査の有無 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:) |
| 当研究に係るCOIについての指導・管理の有無 | 有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:) |

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年4月5日

国立保健医療科学院長 殿

地方独立行政法人神奈川県立病院機構

機関名

神奈川県立こども医療センター

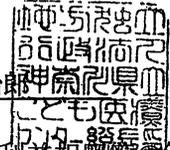
所属研究機関長

職名

総長

氏名

町田 治郎



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 遺伝性白質疾患・知的障害をきたす疾患の診断・治療・研究システム構築
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 遺伝科・部長
(氏名・フリガナ) 黒澤 健司 (クロサワ ケンジ)

4. 倫理審査の状況

| | 該当性の有無 | | 左記で該当がある場合のみ記入 (※1) | | |
|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|----------------|--------------------------|
| | 有 | 無 | 審査済み | 審査した機関 | 未審査 (※2) |
| ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | 神奈川県立こども医療センター | <input type="checkbox"/> |
| 遺伝子治療等臨床研究に関する指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3) | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| 厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:) | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

| | |
|-------------|---|
| 研究倫理教育の受講状況 | 受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/> |
|-------------|---|

6. 利益相反の管理

| | |
|--------------------------|---|
| 当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:) |
| 当研究機関におけるCOI委員会設置の有無 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:) |
| 当研究に係るCOIについての報告・審査の有無 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:) |
| 当研究に係るCOIについての指導・管理の有無 | 有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:) |

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年 3月25日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人 浜松医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 今野 弘之



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業)
- 2. 研究課題名 遺伝性白質疾患・知的障害をきたす疾患の診断・治療・研究システム構築
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・教授
(氏名・フリガナ) 才津 浩智 (サイツ ヒロトモ)

4. 倫理審査の状況

| | 該当性の有無 | | 左記で該当がある場合のみ記入 (※1) | | |
|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|--------|--------------------------|
| | 有 | 無 | 審査済み | 審査した機関 | 未審査 (※2) |
| ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | 浜松医科大学 | <input type="checkbox"/> |
| 遺伝子治療等臨床研究に関する指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3) | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| 厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:) | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

| | |
|-------------|---|
| 研究倫理教育の受講状況 | 受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/> |
|-------------|---|

6. 利益相反の管理

| | |
|--------------------------|---|
| 当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:) |
| 当研究機関におけるCOI委員会設置の有無 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:) |
| 当研究に係るCOIについての報告・審査の有無 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:) |
| 当研究に係るCOIについての指導・管理の有無 | 有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:) |

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

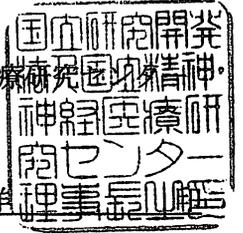
2019年4月1日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立精神・神経医療研究センター

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 水澤 英洋



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業)

2. 研究課題名 遺伝性白質疾患・知的障害をきたす疾患の診断・治療・研究システム構築

3. 研究者名 (所属部局・職名) 国立精神・神経医療研究センター病院 小児神経診療部・部長

(氏名・フリガナ) 佐々木 征行 ・ ササキ マサユキ

4. 倫理審査の状況

| | 該当性の有無 | | 左記で該当がある場合のみ記入 (※1) | | |
|-------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------|--------------------------|--------|--------------------------|
| | 有 | 無 | 審査済み | 審査した機関 | 未審査 (※2) |
| ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| 遺伝子治療等臨床研究に関する指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3) | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| 厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:) | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

| | |
|-------------|---|
| 研究倫理教育の受講状況 | 受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/> |
|-------------|---|

6. 利益相反の管理

| | |
|--------------------------|---|
| 当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:) |
| 当研究機関におけるCOI委員会設置の有無 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:) |
| 当研究に係るCOIについての報告・審査の有無 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:) |
| 当研究に係るCOIについての指導・管理の有無 | 有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:) |

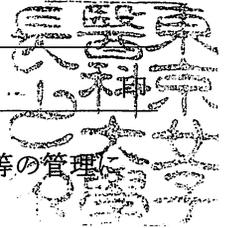
(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京女子医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 吉岡 俊正



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 遺伝性白質疾患・知的障害をきたす疾患の診断・治療・研究システム構築
3. 研究者名 （所属部局・職名） 八千代医療センター 小児科 ・ 教授
（氏名・フリガナ） 高梨 潤一 ・ タカナシ ジュンイチ

4. 倫理審査の状況

| | 該当性の有無 | | 左記で該当がある場合のみ記入 (※1) | | |
|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|----------|--------------------------|
| | 有 | 無 | 審査済み | 審査した機関 | 未審査(※2) |
| ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | 東京女子医科大学 | <input type="checkbox"/> |
| 遺伝子治療等臨床研究に関する指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3) | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | 東京女子医科大学 | <input type="checkbox"/> |
| 厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:) | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

| | |
|-------------|---|
| 研究倫理教育の受講状況 | 受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/> |
|-------------|---|

6. 利益相反の管理

| | |
|--------------------------|---|
| 当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:) |
| 当研究機関におけるCOI委員会設置の有無 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:) |
| 当研究に係るCOIについての報告・審査の有無 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:) |
| 当研究に係るCOIについての指導・管理の有無 | 有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:) |

(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

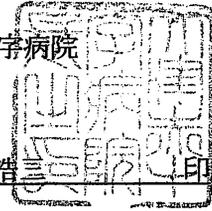
2019年 3月29日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 大津赤十字病院

所属研究機関長 職名 院長

氏名 石川 浩



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 遺伝性白質疾患・知的障害をきたす疾患の診断・治療・研究システム構築
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 脳神経内科 部長
(氏名・フリガナ) 松井 大 (マツイ マサル)

4. 倫理審査の状況

| | 該当性の有無 | | 左記で該当がある場合のみ記入 (※1) | | |
|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|---------|--------------------------|
| | 有 | 無 | 審査済み | 審査した機関 | 未審査 (※2) |
| ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| 遺伝子治療等臨床研究に関する指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3) | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | 大津赤十字病院 | <input type="checkbox"/> |
| 厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：) | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

| | |
|-------------|---|
| 研究倫理教育の受講状況 | 受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/> |
|-------------|---|

6. 利益相反の管理

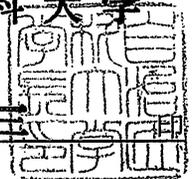
| | |
|--------------------------|---|
| 当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:) |
| 当研究機関におけるCOI委員会設置の有無 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:) |
| 当研究に係るCOIについての報告・審査の有無 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:) |
| 当研究に係るCOIについての指導・管理の有無 | 有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:) |

- (留意事項)
- ・該当する口をチェックを入れること。
 - ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2019年4月 / 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 **自治医科大学**
 所属研究機関長 職名 **学長**
 氏名 **永井良三**



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 遺伝性白質疾患・知的障害をきたす疾患の診断・治療・研究システム構築
3. 研究者名 （所属部局・職名）医学部・准教授
（氏名・フリガナ）三重野牧子・ミエノマキコ

4. 倫理審査の状況

| | 該当性の有無 | | 左記で該当がある場合のみ記入（※1） | | |
|-------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------|--------------------------|--------|--------------------------|
| | 有 | 無 | 審査済み | 審査した機関 | 未審査（※2） |
| ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| 遺伝子治療等臨床研究に関する指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3） | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| 厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称：) | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

| | |
|-------------|---|
| 研究倫理教育の受講状況 | 受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/> |
|-------------|---|

6. 利益相反の管理

| | |
|--------------------------|---|
| 当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：) |
| 当研究機関におけるCOI委員会設置の有無 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関：) |
| 当研究に係るCOIについての報告・審査の有無 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：) |
| 当研究に係るCOIについての指導・管理の有無 | 有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容：) |

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

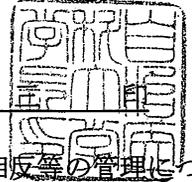
2019年4月3日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 自治医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 永井良



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業)

2. 研究課題名 遺伝性白質疾患・知的障害をきたす疾患の診断・治療・研究システム構築

3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・准教授

(氏名・フリガナ) 村松一洋 (ムラマツ カズヒロ)

4. 倫理審査の状況

| | 該当性の有無 | | 左記で該当がある場合のみ記入 (※1) | | |
|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|--------|--------------------------|
| | 有 | 無 | 審査済み | 審査した機関 | 未審査 (※2) |
| ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | 自治医科大学 | <input type="checkbox"/> |
| 遺伝子治療等臨床研究に関する指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3) | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| 厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:) | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

| | |
|-------------|---|
| 研究倫理教育の受講状況 | 受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/> |
|-------------|---|

6. 利益相反の管理

| | |
|--------------------------|---|
| 当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:) |
| 当研究機関におけるCOI委員会設置の有無 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:) |
| 当研究に係るCOIについての報告・審査の有無 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:) |
| 当研究に係るCOIについての指導・管理の有無 | 有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:) |

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

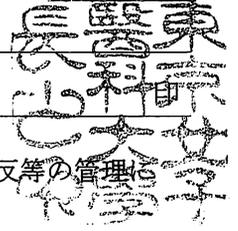
平成 31 年 2 月 15 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京女子医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 吉岡 俊正



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 遺伝性白質疾患・知的障害をきたす疾患の診断・治療・研究システム構築
3. 研究者名 （所属部局・職名） 附属遺伝子医療センター ・ 教授
（氏名・フリガナ） 山本 俊至 ・ ヤマモト トシユキ

4. 倫理審査の状況

| | 該当性の有無 | | 左記で該当がある場合のみ記入 (※1) | | |
|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|----------|--------------------------|
| | 有 | 無 | 審査済み | 審査した機関 | 未審査(※2) |
| ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | 東京女子医科大学 | <input type="checkbox"/> |
| 遺伝子治療等臨床研究に関する指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3) | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| 厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:) | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

| | |
|-------------|---|
| 研究倫理教育の受講状況 | 受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/> |
|-------------|---|

6. 利益相反の管理

| | |
|--------------------------|--|
| 当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由 :) |
| 当研究機関におけるCOI委員会設置の有無 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関 :) |
| 当研究に係るCOIについての報告・審査の有無 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由 :) |
| 当研究に係るCOIについての指導・管理の有無 | 有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容 :) |

(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

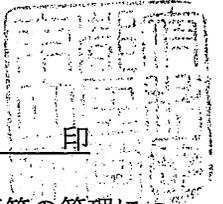
平成31年1月3日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 京都府公立大学法人
京都府立医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 竹中 洋



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 研究課題名 遺伝性白質疾患・知的障害をきたす疾患の診断・治療・研究システム構築
- 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学研究科 神経内科 准教授
(氏名・フリガナ) 吉田 誠克 (ヨシダ トモカツ)

4. 倫理審査の状況

| | 該当性の有無 | | 左記で該当がある場合のみ記入 (※1) | | |
|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|----------|--------------------------|
| | 有 | 無 | 審査済み | 審査した機関 | 未審査 (※2) |
| ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | 京都府立医科大学 | <input type="checkbox"/> |
| 遺伝子治療等臨床研究に関する指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3) | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | 京都府立医科大学 | <input type="checkbox"/> |
| 厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:) | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

| | |
|-------------|---|
| 研究倫理教育の受講状況 | 受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/> |
|-------------|---|

6. 利益相反の管理

| | |
|--------------------------|---|
| 当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:) |
| 当研究機関におけるCOI委員会設置の有無 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:) |
| 当研究に係るCOIについての報告・審査の有無 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:) |
| 当研究に係るCOIについての指導・管理の有無 | 有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:) |

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

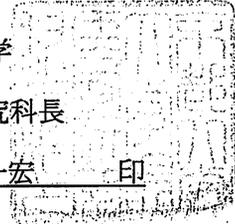
2019年 4月 1日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 京都大学

所属研究機関長 職名 医学研究科長

氏名 岩井 一宏 印



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

2. 研究課題名 遺伝性白質疾患・知的障害をきたす疾患の診断・治療・研究システム構築

3. 研究者名 （所属部局・職名） 京都大学大学院・准教授

（氏名・フリガナ） 和田敬仁・ワダタカヒト

4. 倫理審査の状況

| | 該当性の有無 | | 左記で該当がある場合のみ記入（※1） | | |
|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------|--------------------------|
| | 有 | 無 | 審査済み | 審査した機関 | 未審査（※2） |
| ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| 遺伝子治療等臨床研究に関する指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3） | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | 京都大学医の倫理委員会 | <input type="checkbox"/> |
| 厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称： ） | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査の場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

| | |
|-------------|---|
| 研究倫理教育の受講状況 | 受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/> |
|-------------|---|

6. 利益相反の管理

| | |
|--------------------------|---|
| 当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： ） |
| 当研究機関におけるCOI委員会設置の有無 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関： ） |
| 当研究に係るCOIについての報告・審査の有無 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： ） |
| 当研究に係るCOIについての指導・管理の有無 | 有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容： ） |

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。