

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

令和元年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 小坂 仁

令和2(2020)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	
(資料1) 治療可能な遺伝性神経疾患診断治療の手引き (抜粋)	
(資料2) アンケート調査 抜粋	
(資料3) オンラインでの診断コンサルト	
(資料4) 先天性大脳白質形成不全症の遺伝学的検査まとめ	
(資料5) アレキサンダー病の遺伝学的検査と表現型	
II. 分担研究報告	
1. 疾患の克服に向けた国際共同研究の推進： Pelizaeus-Merzbacher病の自然歴調査研究への取り組み	24
井上 健	
2. 白質病変拡大と臨床症状が急速に進行したKARS遺伝子変異を有する白質変性症	28
久保田 雅也	
3. 先天性大脳白質形成不全症および類縁疾患のゲノム解析	30
黒澤 健司	
4. 遺伝子診断システムの構築	32
才津 浩智	
5. 大脳白質疾患 up-date	36
佐々木 征行	
6. 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	39
高梨 潤一	
7. 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	41
松井 大	
8. 希少難病における診療ガイドライン策定	43
三重野 牧子	
9. 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	46
村松 一洋	
10. 進行性白質脳症の研究結果情報収集と診断支援	48
山本 俊至	
11. 疾患表現型修飾遺伝子同定のためのアレキサンダー病 ゲノムデータベース構築に向けて	56
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	59
和田 敬仁	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	62

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。

- ① “大脳白質疾患病変画像からの診断ガイドライン（仮題）”に関して、統括委員会を設置して、システムティックレビューを開始した。
- ② “治療可能な神経遺伝性疾患ガイドライン”に関してシステムティックレビュー、推奨決定を経て、ガイドラインを作成し、これらのガイドラインに、総論1；“症候からどのように診断するのか、” 総論2；先天性代謝性疾患との関係の章を加え班研究による書籍として刊行した。
- ③ 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。
- ④ 市民公開セミナーを2回（東京、大阪）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

我々の班の対象は、大脳白質疾患および知的障害を呈する疾患であり、現在下記の疾患群を扱っている。

-
- ①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；アレキサンダー病、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）
 - ②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）。

目的；

新規調査研究；国際化に対応するため、既存ガイドラインを英文化し、主治医等より、要望の多い下記2つのガイドラインを作成し、トランジション・境界疾患の調査をおこなう

治療可能な遺伝性疾患の早期診断・治療に関するガイドライン（H30,R1）

画像上の白質病変から早期診断に至る診断ガイドライン（R1,R2）

継続；小児～成人を通じた、世界水準のオールジャパン体制を構築し、情報収集把握を行い医療の均てん化とともに、患者・研究者の協調により、治療研究を推進する。

患者レジストリの難病プラットフォームへの統合、年二回の患者会セミナー、セミナーに合わせた自然歴研究、国際白質コンソーシアム GLA との会議、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継続し（H30,R1, R2）、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回答し、診断を紹介あるいは本研究班で実施する（H30,R1, R2）。

方法;

新規研究 1 ; 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

既存診断ガイドラインを英文化する (H30)
“白質疾患疑い画像からの診断ガイドライン”を作成する (R1, R2)。

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 (R1, R2)。

新規研究 2 ; “治療可能な神経疾患診断・診療ガイドライン”の作成

治療法が存在する疾患について、優先的に診断、治療を開始するための“治療可能な神経遺伝性疾患ガイドライン”を作成する (H30,R1)。

ガイドライン上の遺伝子・生化学診断システムを整備し運営する (R1, R2)。

新規研究 3 ; トランジション、境界領域を調査し継続的・包括的な提供を行う

生涯に至り、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する。Q&A 形式で班のウェブサイトに掲載し、重要なものはガイドラインとして取り上げる (H30, R1, R2)。

新規白質疾患と境界領域疾患を調査し、アップデートする (H30, R1, R2)。

継続研究 ; オールジャパン体制を構築し、患者・研究者と協調し、診断・治療研究を推進する

年 2 回の患者セミナーを継続し、セミナーに合わせて自然歴の調査を継続し、治験を推進する。GLIA コンソーシアム研究者と共同研究を継続し、国際基準の疾患分類再改定を行う。MRI 画像と臨床情報からなる従来レジストリを難病プラットフォームへ統合する。AMED,NEDO 研究班を支援し、研究者、企業の RS 戦略相談に同行し、新規治療の導出に協力する (H30, R1, R2)。

期待される成果;

早期診断の実現による“神経変性前の治療開始”

神経白質病変からの疾患診断が遅れている。

白質病変は、まず MRI で気づかれるが数百種類にもおよぶ鑑別診断があり、初診時から診断計画を立案するためのガイドラインが臨床現場から待たれている。画像、臨床診断、遺伝子診断の最前線の研究者からなるチームで診断方法を示し、合わせて遺伝子、生化学的検索を日本どこでも行えるための診断体制構築を作成し、白質疾患医療の均てん化を支援する

治療可能な遺伝性神経疾患の診断が遅れている。AMED 小児希少・未診断疾患イニシアチブ等により、より年々多くの治療可能な遺伝性疾患が見出されてきている。早期診断治療が可能な疾患は、劇的な治療効果を示す反面、治療の遅れは不可逆的な神経変性をきたすため、全ての臨床医が知る必要がある。そのための診断ガイドラインを、臨床現場に提示し、AMED 研究班等の成果還元役割も担う。

トランジションの推進と境界領域調査による“もれなく生涯を支援する”

難病治療、とくにトランジションの現状を調査し、それを阻害する要因を調査する。

また診断の谷間となる境界領域の疾患定義と細分類をおこない、診断ガイドラインの改定項目と疾患を調査する。

オールジャパン診療体制の構築・研究・普及啓発による“世界水準の診断治療実現”

セミナー等の患者会支援を継続し、患者の要請に密着した班としての特色を維持する。また永続可能な画像・臨床レジストリを難病プラットフォームへ集約する。またウェブサイトは引き続き、和文英語表記で提供し国内外の患者会と、医師、研究者、行政が協調した希少難病連携体制を維持する。

以上を通じ、患者の願いである、早期診断、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 という希望に応える。

C、研究結果および

下記の成果を得た (資料添付)。

新規研究 1 ; 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

1) 英文化した (H30) 既存の診断ガイドラインを、The 15th Asian Oceanian Congress of Child Neurology (AOCCN) 2019 and 41st Malaysian Paediatric Association Annual Congress にて Clinical aspects of Childhood White Matter Diseases として招待講演にて発表した (マレーシア、小坂; 2019.9.19)

2) “大脳白質疾患病変画像からの診断ガイドライン (仮題)”に関して、統括委員会を設置して、システマティックレビューを開始した (全班員 2019.6 月)。

新規研究 2 ; “治療可能な神経疾患診断・診療ガイドライン”の作成

1) “治療可能な神経遺伝性疾患ガイドライン”に関してシステマティックレビュー、推奨決定を経て、ガイドラインを作成した (全班員 H30,R1)。これらは順次 web に公開する。これらのガイドラインに、総論 1 ; “症候からどのように診断するのか、” 総論 2 ; 先天性代謝性疾患との関係の章を加え班研究による書籍として刊行した (全班員 ; 診断と治療社 2019.12.10 資料 1 抜粋)。

新規研究 3 ; トランジション、境界領域を調査し継続的・包括的な提供を行う

1) 生涯に至り、多診療科が関わる医療体制を目指すために、患者会でアンケート調査を 2 回実施した (小坂、井上 ; 2019.7.13、2019.11.3 ; 資料 2 抜粋)。

4. 市民公開セミナーを 2 回実施した

第 16 回市民公開セミナーを 2019.7.13 に東京産業技術総合研究所 (同研究所人工知能研究センター西田佳史首席研究員/研究チーム長のご厚意による)、特別講演としては、患者会の希望を取り入れ、神奈川県立こども医療センター黒澤健司部長により、先天性大脳白質形成不全症の遺伝についてのご講演があり、その後は患者会からの発表を経て、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 20 名で (PMD17 名 HABC1 名など) 同行する家族を含め 74 名であった。スタッフとしては、班員や看護大学からのボランティア 26 名で構成し、総勢 100 名の参加者であった。特に千葉西総合病院から 7 名参加され、看護大学学生が、5 名の参加があった。患者と兄弟 ; 日本未来科学館にボランティアが連れて出掛け、例年通り、家族はセミナーに集中できるような運営で行った。

第 17 回市民公開セミナー同年 11 月 3 日 (日) に大阪医科大学 (大阪医科大学解剖学近藤洋一教授、小児科大阪医科大学小児科島川修一先生福井美保先生らのご厚意による) 参加者は患者 14 名 (PMD12 名、TUBB4 2 名、診断未確定 2 名など) であった。大阪医科大学から 5 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 15 名で合計 65 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、神奈川県立こども医療センター黒澤健司部長により、先天性大脳白質形成不全症の遺伝について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。東京では、親がセミナーに集中できるように、セミナー中にこどもたちを預かり、会場に隣接する科学未来館に連れ出して遊ぶという託児を実施している。この流れが定着し、託児の依頼が増えている。大阪では、大阪医大の近藤先生、小児科の先生方にご尽力をいただいた。大阪医大の医学生ボランティアの参加が多く、保護者との交流も深まった。次世代育成の場にもなっていると思われ、今回は、患者兄弟が、養護教師を目指し、保護者へのアンケートを行い、多くの保護者が快く協力していた。

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

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臨床評価尺度評価を行った。自然歴の国際共同研究を継続中。

8. オンラインでの、主治医からの診断コンサルトを行った (全班員 ; 資料 4)。

9. 診断コンサルト症例の一部に遺伝学的診断を実施し、新しい先天性大脳白質形成不全症を見出した。(全班員 ; 資料 5)。

10. GLIA と 6 回にわたるウェブ会議を行い、国際共同治験 ; 自然歴調査のプロトコルを決定した (小坂、井上)。

11. 従来レジストリを難病プラットフォームへ統合中（小坂、井上；様式；EP テクノ作成）。
12. 研究者のRS戦略相談に同行し、新規治療の導出に協力した（小坂、井上；H30, R1, R2）。
13. アレキサンダー病の遺伝学的検査と表現型解析を行った（吉田；資料6）

D. 考察

本年度は、“大脳白質疾患病変画像からの診断ガイドライン（仮題）”に関して、統括委員会を設置して、システマティックレビューを開始し、“治療可能な神経遺伝性疾患ガイドライン”に関してシステマティックレビュー、推奨決定を経て、ガイドラインを作成し、これらのガイドラインに、総論1；“症候からどのように診断するのか、”総論2；先天性代謝性疾患との関係の章を加え班研究による書籍として刊行した。ま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、一部診断を班員内で担当した。例年通り、市民公開セミナーを2回（東京、大阪）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

ワークショップ—新規神経代謝病の治療法—クレアチン代謝異常症 SLC6A8 異常、GAMT 欠損症、AGAT 欠損症 小坂 仁 第3回神経代謝病研究会 2018年7月5日（木）13:00～19:00 東京慈恵会医科大学1号館講堂（3階）

Gene therapy of genetic neurological disorders

Hitoshi Osaka¹, Sachie Nakamura¹, Karin Kojima¹, Akihiko Miyauchi¹, Kurokawa Yoshie¹, Takeshi Nakajima², Hiroaki Mizukami³, Shin-ichi Muramatsu^{4,5}, Takanori Yamagata¹ 1 Department of Pediatrics, 2 Department of Neurosurgery, 3 Division of Genetic Therapeutics, 4 Division of Neurological Gene Therapy, Jichi Medical

University, Shimotsuke, Tochigi, 329-0498, Japan 5 Center for Gene & Cell Therapy, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo 第25回日本遺伝子細胞治療学会 (JSGCT2019) 2019年7月21日（日）東京

Apomorphine was identified as a potential therapeutic drug for mitochondrial disease Akihiko Miyauchi¹, Takeshi Kouga¹, Eriko Jimbo¹, Tetsuro Matsuhashi², Takaaki Abe², Takanori Yamagata¹, Hitoshi Osaka¹ 1 Department of Pediatrics, Jichi Medical University, Tochigi, Japan 2 Department of Clinical Biology and Hormonal Regulation, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, Japan Pediatric Academic Societies Meeting 2020 Philadelphia, USA

Apomorphine has a cell protective effect in mitochondrial disease cells Akihiko Miyauchi¹, Takeshi Kouga¹, Eriko Jimbo¹, Tetsuro Matsuhashi², Takaaki Abe², Takanori Yamagata¹, Hitoshi Osaka¹ 1. Department of Pediatrics, Jichi Medical University, Tochigi, Japan 2. Department of Clinical Biology and Hormonal Regulation, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, Japan 第61回日本小児神経学会学術集会. 2019年6月1日名古屋

Long-term effect of the gene therapy using AAV vectors with the human intrinsic GLUT1 promoter for *Glut1*-deficient mice Sachie Nakamura^a, Hitoshi Osaka^a, Shin-ichi Muramatsu^{b,g}, Naomi Takino^b, Mik Ito^b, Eriko F. Jimbo^a, Kuniko Shimazaki^c, Tatsushi Onaka^d, Sumio Ohtsuki^e, Tetsuya Terasaki^f, Takanori Yamagata^a. ^aDepartment of Pediatrics, Jichi Medical University, Tochigi, Japan; ^bDivision of Neurology, Jichi Medical University, Tochigi, Japan; ^cDepartment of Neurosurgery, Jichi Medical University, Tochigi, Japan; ^dDivision of Brain and Neurophysiology, Department of

Physiology, Jichi Medical University, Tochigi, Japan; ^eDepartment of Pharmaceutical Microbiology, Faculty of Life Sciences, Kumamoto University, Kumamoto, Japan; ^fDivision of Membrane Transport and Drug Targeting, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tohoku University, Sendai, Japan; ^gCenter for Gene and Cell Therapy, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo, Japan. ASHG(The American Society of Human Genetics) 2019 Annual Meeting 2019.10.15-20 Houston Tx USA

第6回 glut1 異常症患者会総会 Glut1 の遺伝子治療 小坂 仁 2019. 08. 31 あいち健康の森

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小坂 仁¹⁾、中村幸恵¹⁾、中嶋 剛²⁾、久米晃啓³⁾、村松慎一⁴⁾、山形崇倫¹⁾ 1) 自治医科大学小児科学 2) 自治医科大学脳神経外科学 3) 自治医科大学臨床研究支援センター4) 自治医科大学神経内科学 第61回日本小児神経学会学術集会 2019年6月1日名古屋国際会議場

難治性小児神経疾患に対する遺伝子治療 小坂 仁¹⁾、中村幸恵¹⁾、小島華林¹⁾、黒川愛恵¹⁾、宮内彰彦¹⁾、池田尚広¹⁾、神保恵理子¹⁾、村松一洋¹⁾、村松慎一²⁾、山形崇倫¹⁾ 1) 自治医科大学 小児科学 2) 神経内科学 第4回遺伝性代謝病研究会 東京 2019年6月29日

先天性大脳白質形成不全症 第16回市民公開セミナー 小坂 仁、小児神経疾患の遺伝子治療 東京産業技術総合研究所 2019.7.13

先天性大脳白質形成不全症 第17回市民公開セミナー 小坂 仁、小児神経疾患の遺伝子治療 大阪医科大学 2019.11.3

グルコーストランスポーター1欠損の遺伝子治療

小坂 仁¹⁾、中村幸恵¹⁾、中嶋 剛²⁾、久米晃啓³⁾、村松慎一⁴⁾、山形崇倫¹⁾、

伊藤康⁵⁾ 1)自治医科大学小児科学 2) 脳神経外科学 3) 臨床研究支援センター 4) 神経内科学

5)東京女子医科大学小児科 第2回 JMU-CGTR シンポジウム 2020日時: 2020年2月17日 自治医科大学地域医療情報研修センター中講堂

グルコーストランスポーター1欠損の遺伝子治療

小坂 仁¹⁾、中村幸恵¹⁾、中嶋 剛²⁾、久米晃啓³⁾、村松慎一⁴⁾、山形崇倫¹⁾、伊藤康⁵⁾ 1) 自治医科大学小児科学 2) 脳神経外科学 3) 臨床研究支援センター 4) 神経内科学 5) 東京女子医科大学小児科 群馬大学未来先端研究機構ウイルスベクター開発研究センターキックオフシンポジウム令和元年12月11日昭和キャンパス 刀城会館

Gene therapy for Glucose Transporter Type-1 (GLUT-1) deficiency Hitoshi Osaka¹, Sachie Nakamura¹, Karin Kojima¹, Akihiko Miyauchi¹, Kurokawa Yoshie¹, Takeshi Nakajima², Hiroaki Mizukami³, Shin-ichi Muramatsu^{4,5}, Takanori Yamagata¹ 1 Department of Pediatrics, 2 Department of Neurosurgery, 3 Division of Genetic Therapeutics, 4 Division of Neurological Gene Therapy, Jichi Medical University, Shimotsuke, Tochigi, 329-0498, Japan 5 Center for Gene & Cell Therapy, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo Gene & Cell Therapy Symposium 2020 2, 22 [Tokyo] 13:00 - 18:10

1. 論文発表

1. Kawahara, Y., A. Morimoto, Y. Oh, R. Furukawa, K. Wakabayashi, Y. Monden, H. Osaka and T. Yamagata (2020). "Serum and cerebrospinal fluid cytokines in children with acute encephalopathy." Brain Dev **42**(2): 185-191.

2. Kojima, K., T. Nakajima, N. Taga, A. Miyauchi, M. Kato, A. Matsumoto, T. Ikeda, K. Nakamura, T. Kubota, H. Mizukami, S. Ono, Y. Onuki, T. Sato, H. Osaka, S. I. Muramatsu and T. Yamagata (2019). "Gene therapy improves motor and mental function of aromatic l-amino acid decarboxylase deficiency." Brain **142**(2): 322-333.
3. Kouga, T., S. Koizume, S. Aoki, E. Jimbo, T. Yamagata, K. Inoue and H. Osaka (2019). "Drug screening for Pelizaeus-Merzbacher disease by quantifying the total levels and membrane localization of PLP1." Mol Genet Metab Rep **20**: 100474.
4. Kuwajima, M., M. Goto, K. Kurane, H. Shimbo, N. Omika, E. F. Jimbo, K. Muramatsu, M. Tajika, M. Shimura, K. Murayama, K. Kurosawa, T. Yamagata and H. Osaka (2019). "MELAS syndrome with m.4450 G>A mutation in mitochondrial tRNA(Met) gene." Brain Dev.
5. Matsumoto, A., M. Nagashima, K. Iwama, T. Mizuguchi, S. Makino, T. Ikeda, K. Muramatsu, N. Matsumoto, T. Yamagata and H. Osaka (2019). "Rapid progression of a walking disability in a 5-year-old boy with a CLN6 mutation." Brain Dev **41**(8): 726-730.
6. Miyamoto, S., M. Nakashima, T. Ohashi, T. Hiraide, K. Kurosawa, T. Yamamoto, J. Takanashi, H. Osaka, K. Inoue, T. Miyazaki, Y. Wada, N. Okamoto and H. Saitsu (2019). "A case of de novo splice site variant in SLC35A2 showing developmental delays, spastic paraplegia, and delayed myelination." Mol Genet Genomic Med **7**(8): e814.
7. Miyauchi, A., T. Kouga, E. F. Jimbo, T. Matsuhashi, T. Abe, T. Yamagata and H. Osaka (2019). "Apomorphine rescues reactive oxygen species-induced apoptosis of fibroblasts with mitochondrial disease." Mitochondrion **49**: 111-120.
8. Sekiguchi, F., Y. Tsurusaki, N. Okamoto, K. W. Teik, S. Mizuno, H. Suzumura, B. Isidor, W. P. Ong, M. Haniffa, S. M. White, M. Matsuo, K. Saito, S. Phadke, T. Kosho, P. Yap, M. Goyal, L. A. Clarke, R. Sachdev, G. McGillivray, R. J. Leventer, C. Patel, T. Yamagata, H. Osaka, Y. Hisaeda, H. Ohashi, K. Shimizu, K. Nagasaki, J. Hamada, S. Dateki, T. Sato, Y. Chinen, T. Awaya, T. Kato, K. Iwanaga, M. Kawai, T. Matsuoka, Y. Shimoji, T. Y. Tan, S. Kapoor, N. Gregersen, M. Rossi, M. Marie-Laure, L. McGregor, K. Oishi, L. Mehta, G. Gillies, P. J. Lockhart, K. Pope, A. Shukla, K. M. Girisha, G. M. H. Abdel-Salam, D. Mowat, D. Coman, O. H. Kim, M. P. Cordier, K. Gibson, J. Milunsky, J. Liebelt, H. Cox, S. El Chehadeh, A. Toutain, K. Saida, H. Aoi, G. Minase, N. Tsuchida, K. Iwama, Y. Uchiyama, T. Suzuki, K. Hamanaka, Y. Azuma, A. Fujita, E. Imagawa, E. Koshimizu, A. Takata, S. Mitsuhashi, S. Miyatake, T. Mizuguchi, N. Miyake and N. Matsumoto (2019). "Genetic abnormalities in a large cohort of Coffin-Siris syndrome patients." J Hum Genet **64**(12): 1173-1186.
9. Takata, A., M. Nakashima, H. Saitsu, T. Mizuguchi, S. Mitsuhashi, Y. Takahashi, N. Okamoto, H. Osaka, K. Nakamura, J. Tohyama, K. Haginoya, S. Takeshita, I. Kuki, T. Okanishi, T. Goto, M. Sasaki, Y. Sakai, N. Miyake, S. Miyatake, N. Tsuchida, K. Iwama, G. Minase, F. Sekiguchi, A. Fujita, E. Imagawa, E. Koshimizu, Y. Uchiyama, K. Hamanaka, C. Ohba, T. Itai, H. Aoi, K. Saida, T. Sakaguchi, K. Den, R. Takahashi, H. Ikeda, T. Yamaguchi, K. Tsukamoto, S. Yoshitomi, T. Oboshi, K. Imai, T. Kimizu, Y. Kobayashi,

M. Kubota, H. Kashii, S. Baba, M. Iai, R. Kira, M. Hara, M. Ohta, Y. Miyata, R. Miyata, J. I. Takanashi, J. Matsui, K. Yokochi, M. Shimono, M. Amamoto, R. Takayama, S. Hirabayashi, K. Aiba, H. Matsumoto, S. Nabatame, T. Shiihara, M. Kato and N. Matsumoto (2019). "Comprehensive analysis of coding variants highlights genetic complexity in developmental and epileptic encephalopathy." Nat Commun **10**(1): 2506.

10. Tulyeu, J., H. Kumagai, E. Jimbo, S. Watanabe, K. Yokoyama, L. Cui, H. Osaka, M. Mieno and T. Yamagata (2019). "Probiotics Prevents Sensitization to Oral Antigen and Subsequent Increases in Intestinal Tight Junction Permeability in Juvenile-Young Adult Rats." Microorganisms **7**(10).
11. Yamagishi, H., M. Goto, H. Osaka, M. Kuwajima, K. Muramatsu and T. Yamagata (2020). "Praxis-induced reflex seizures in two Japanese cases with ring chromosome 20 syndrome." Epileptic Disord.

2. 学会発表

Gene therapy of genetic neurological disorders
Hitoshi Osaka¹, Sachie Nakamura¹, Karin Kojima¹, Akihiko Miyauchi¹, Kurokawa Yoshie¹, Takeshi Nakajima², Hiroaki Mizukami³, Shin-ichi Muramatsu^{4,5}, Takanori Yamagata¹ 1 Department of Pediatrics, 2 Department of Neurosurgery, 3 Division of Genetic Therapeutics, 4 Division of Neurological Gene Therapy, Jichi Medical University, Shimotsuke, Tochigi, 329-0498, Japan 5 Center for Gene & Cell Therapy, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo
JSGCT2019, 2019年7月21日(日) 東京

Apomorphine was identified as a potential therapeutic drug for mitochondrial disease

Akihiko Miyauchi¹, Takeshi Kouga¹, Eriko Jimbo¹, Tetsuro Matsushashi², Takaaki Abe², Takanori Yamagata¹, Hitoshi Osaka¹

1 Department of Pediatrics, Jichi Medical University, Tochigi, Japan 2 Department of Clinical Biology and Hormonal Regulation, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, Japan Pediatric Academic Societies Meeting2020 Philadelphia, USA

Apomorphine has a cell protective effect in mitochondrial disease cells
Akihiko Miyauchi¹), Takeshi Kouga¹), Eriko Jimbo¹), Tetsuro Matsushashi²), Takaaki Abe²), Takanori Yamagata¹), Hitoshi Osaka¹) 1.Department of Pediatrics, Jichi Medical University, Tochigi, Japan 2.Department of Clinical Biology and Hormonal Regulation, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, Japan 第61回日本小児神経学会学術集会. 2019年6月1日名古屋

第6回 glut1 異常症患者会総会 Glut1 の遺伝子治療 小坂 仁 2019. 08. 31 あいち健康の森

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 小坂 仁 1)、中村幸恵 1)、中嶋 剛 2)、久米晃啓 3)、村松慎一 4)、山形崇倫 1) 1) 自治医科大学小児科学 2) 自治医科大学脳神経外科学 3) 自治医科大学臨床研究支援センター 4) 自治医科大学神経内科学 第61回日本小児神経学会学術集会 2019年6月1日名古屋国際会議場

難治性小児神経疾患に対する遺伝子治療
小坂仁¹)、中村幸恵¹)、小島華林¹)、黒川愛恵¹)、宮内彰彦¹)、池田尚広¹)、神保恵理子¹)、村松一洋¹)、村松慎一²)、山形崇倫¹) 1) 自治医科大学 小児科学 2) 神経内科学 第4回遺伝性代謝病

研究会 2019年6月29日

先天性大脳白質形成不全症 第16回市民公開セミナー
小児神経疾患の遺伝子治療 小坂 仁
東京産業技術総合研究所 2019.7.13

先天性大脳白質形成不全症 第17回市民公開セミナー
小児神経疾患の遺伝子治療 小坂 仁
大阪医科大学 2019.11.3

グルコーストランスポーター1欠損の遺伝子治療
小坂 仁¹⁾、中村幸恵¹⁾、中嶋 剛²⁾、久米晃啓³⁾、
村松慎一⁴⁾、山形崇倫¹⁾、伊藤康⁵⁾
1)自治医科大学小児科学 2)脳神経外科学 3)臨床研究支援センター 4)神経内科学
5)東京女子医科大学小児科 2回 JMU-CGTR
シンポジウム 2020 日時: 2020年2月17日 自治医科大学地域医療情報研修センター中講堂

グルコーストランスポーター1欠損の遺伝子治療
小坂 仁¹⁾、中村幸恵¹⁾、中嶋 剛²⁾、久米晃啓³⁾、
村松慎一⁴⁾、山形崇倫¹⁾、伊藤康⁵⁾
1)自治医科大学小児科学 2)脳神経外科学 3)臨床研究支援センター 4)神経内科学 5)東京女子医科大学小児科
群馬大学未来先端研究機構ウイルスベクター開発研究センターキックオフシンポジウム 令和元年12月11日 昭和キャンパス刀城会館

Gene therapy for Glucose Transporter Type-1 (GLUT-1) deficiency Hitoshi Osaka¹, Sachie Nakamura¹, Karin Kojima¹, Akihiko Miyauchi¹, Kurokawa Yoshie¹, Takeshi Nakajima², Hiroaki Mizukami³, Shin-ichi Muramatsu^{4,5}, Takanori Yamagata¹
1 Department of Pediatrics, 2 Department of Neurosurgery, 3 Division of Genetic Therapeutics, 4 Division of Neurological Gene Therapy, Jichi Medical University, Shimotsuke, Tochigi, 329-0498, Japan

5 Center for Gene & Cell Therapy, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo
Gene & Cell Therapy Symposium2020
2. 22 [Tokyo] 13:00 - 18:10

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; 令和1年11月21日公開) 小坂仁、山形崇倫、神保恵理子、宮内彰彦、阿部高明

疾患の克服に向けた国際共同研究の推進：Pelizaeus-Merzbacher 病の自然歴調査 研究への取り組み

井上 健¹、高梨潤一²、小坂 仁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 室長

2 東京女子医科大学八千代医療センター 小児科 教授

3 自治医科大学 小児科 教授

研究要旨

稀少性難治性疾患は患者数が極めて少ないものが多く、その臨床症状の多様性や疾患の自然歴についての知見は、記述的なものにとどまるものが多い。近年、遺伝子治療やゲノム編集技術の進歩などにより、これらの稀少性難病に対しても根本的な治療の可能性があることが、明らかになりつつある。稀少性疾患の臨床治験においては、症例数の確保が困難であり、かつ倫理的にも二重盲検法の適用が困難な場合がある。こういった場合には、既知の未治療の疾患自然歴との比較が有用となる。すなわち新規の治療法の臨床応用を進めていくためには、定量的データとして疾患本来の自然歴を確立しておくことが必要である。こういった共通認識のもと、先天性大脳白質形成不全症の臨床研究に取り組む国際的な研究者が共同でその代表的疾患である Pelizaeus-Merzbacher 病の疾患自然歴の収集を後方視野的に取り組むことになったのでその概要について報告する。

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る。以前、我々が実施したわが国における全国疫学調査では、最も頻度の高い Pelizaeus-Merzbacher 病 (PMD) でも男児 10 万出生あたり 1.4 人と推測されている (Numata et al. 2014)。PMD 以外の先天性大脳白質形成不全症はさらに稀少である。従って、これらの疾患の自然歴については、多数症例に関して、客観的数値や評価項目を用いた研究は行われておらず、もっぱら記述的な記載のみであった。

近年、遺伝子治療、幹細胞移植、ゲノム編集など革新的な分子細胞生物学的技術が次々に開発され、これまで

治療がなかったこれらの難治性疾患についても、治療法開発の可能性が見えてきた。今後、こういった先進技術を用いた分子標的治療や幹細胞治療が迅速に実用化されるためには、その有効性を確実に評価できる臨床的基盤の早急な整備が必要であり、その一つが疾患の自然歴である。

稀少性難治性疾患の臨床試験においては、多数症例を対象とした二重盲検法の実施が困難である。従ってその治療効果の検証には、疾患の自然歴との比較が有用となる。しかし、稀少性疾患においては、国内の患者数は少なく、また原因遺伝子変異によって、重症度も異なることから、なるべく多くの症例を集めたデータの集積が重要

である。そこで我々は、米国のペンシルベニア小児病院 (CHOP) が中心となって実施を計画している PMD の自然歴調査に参画し、合計 100 症例の自然歴に関するデータを収集することとなった。

B. 研究方法

【研究参加国】共同研究を取り仕切るのは、CHOP の Vanderver 博士であり、米国以外に日本を含め 5 カ国の研究者が参画している。

研究代表者

A. Vanderver (アメリカ、CHOP)

分担研究者

C. Stutterd (オーストラリア)

N. Wolf (オランダ)

G. Bernard (カナダ)

Harting (ドイツ)

井上 健、(小坂 仁、高梨潤一) (日本)

【予定症例数】100 例程度の PMD 症例を国際的に登録し、後方視的に臨床および画像情報を登録する。本邦からは 15 症例の登録を予定。

【登録方法】情報の登録は CHOP がもつ登録データベースを用いる。

【倫理審査】CHOP での倫理審査終了し、NCNP での倫理審査も終了した。

【研究資金】主要な研究資金は、米国の非営利患者団体である PMD foundation がサポートし、同時に収集されたデータへのアクセス権も共有する。将来的に国際共同治療研究・治療を実施するための基盤とする計画である。

C. 研究結果

本年度は、国際共同研究の枠組みの構築を行なった。対象者の数は、全体で 95 症例とした。日本からは 15 症例の登録予定となった。評価項目について

は、次の項目を決定した。

- 1) Leukodystrophy Functional Disability Rating Scale
- 2) Time to Event Measures
- 3) MRI Scoring system for PMD affected individuals
- 4) 他に CHOP が従来から収集している臨床情報シートに準ずる項目として、患者背景、変異、臨床症状、検査所見、GMFM クラス、WISC-IV あるいは WAIS、使用している薬剤などを含む。

患者リクルートは、現在までに 9 例について、IC を取得しており、順次 CHOP のデータベースに情報登録を行う予定である。

D. 考察

国際共同研究による 100 症例の PMD の後方視野的横断研究による自然歴の調査は、これまで例のない取り組みである。今後、この研究で得られた疾患自然歴のデータは、治療法開発研究によってもたらされる新たな治療法の臨床応用において、有用な情報となることは確実である。

E. 結論

国際共同研究として、PMD の自然歴研究に関するプラットフォームを確定し、研究が開始された。今後、1 年間で 15 症例の登録を進める予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- ① Yamamoto-Shimajima K, Imaizumi T, Aoki Y, Inoue K, Kaname T, Okuno Y, Muramatsu H, Kato K, Yamamoto T. Elucidation of the pathogenic mechanism and potential treatment strategy for a female patient with

- spastic paraplegia derived from a single-nucleotide deletion in PLP1. *J Hum Genet.* 2019 Apr 19;64(7):665-671. doi: 10.1038/s10038-019-0600-x.
- ② Li H, Okada H, Suzuki S, Sakai K, Izumi H, Matsushima Y, Ichinohe N, Goto Y, Okada T, Inoue K. Gene suppressing therapy for Pelizaeus-Merzbacher disease using artificial miRNA. *JCI Insight.* 2019 May 16; 4(10): e125052 doi: 10.1172/jci.insight.125052
- ③ Kouga T, Koizume S, Aoki S, Jimbo E, Yamagata T, Inoue K, Osaka H. Drug screening for Pelizaeus-Merzbacher disease by quantifying the total levels and membrane localization of PLP1. *Mol Genet Metab Rep.* 2019 May 7;20:100474. doi: 10.1016/j.ymgmr.2019.100474. eCollection 2019 Sep. PubMed PMID: 31110947; PubMed Central PMCID: PMC6510973.
- ④ Fukada M, Yamada K, Eda S, Inoue K, Ohba C, Matsumoto N, Saitsu H, Nakayama A. Identification of novel compound heterozygous mutations in ACO2 in a patient with progressive cerebral and cerebellar atrophy. *Mol Genet Genomic Med.* 2019 May 20;7(7):e00698. doi: 10.1002/mgg3.698. PubMed PMID: 31106992.
- ⑤ Hijazi H, Coelho FS, Gonzaga-Jauregui C, Bernardini L, Mar SS, Manning MA, Hanson-Kahn A, Naidu S, Srivastava S, Lee JA, Jones JR, Friez MJ, Alberico T, Torres B, Fang P, Cheung SW, Song X, Davis-Williams A, Jornlin C, Wight PA, Patyal P, Taube J, Poretti A, Inoue K, Zhang F, Pehlivan D, Carvalho CMB, Hobson GM, Lupski JR. Xq22 deletions and correlation with distinct neurological disease traits in females: further evidence for a contiguous gene syndrome. *Hum Mutat.* 2020;41(1):150-168. doi: 10.1002/humu.23902.
- ⑥ Miyamoto S, Nakashima M, Ohashi T, Hiraide T, Kurosawa K, Yamamoto T, Takanashi J, Osaka H, Inoue K, Miyazaki T, Wada Y, Okamoto N, Saitsu H. A case of de novo splice site variant in SLC35A2 showing developmental delays, spastic paraplegia, and delayed myelination. *Mol Genet Genomic Med.* 2019 Aug;7(8):e814. doi: 10.1002/mgg3.814. Epub 2019 Jun 23.
- ⑦ Hirasawa-Inoue A, Takeshita E, Shimizu-Motohashi Y, Ishiyama A, Saito T, Komaki H, Nakagawa E, Sugai K, Inoue K, Goto YI, Sasaki M. Static Leukoencephalopathy Associated with 17p13.3 Microdeletion Syndrome: A Case Report. *Neuropediatrics.* 2019 Dec;50(6):387-390. doi: 10.1055/s-0039-1693972. Epub 2019 Aug 1. PubMed PMID: 31370080.
2. 学会発表
- ① 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

2019. 10. 15-19 (10. 16). George R. Brown Convention Center Houston, USA.

- ② 宮本祥子、中島光子、大橋伯、平出拓也、宮崎岳大、黒沢健司、山本俊至、高梨潤一、小坂仁、井上健、和田芳直、岡本伸彦、才津浩智 De novo スプライスサイト変異が同定された SLC35A2-CDG の1症例 (口演) 第64回人類遺伝学会、2019年11月6日-9日 (11月7日) 長崎ブリックホール 長崎
- ③ Inoue K, Li H, Okada H, Suzuki S, Sakai K, Ichinohe N, Goto Y, Okada T. Gene suppressing therapy for Pelizaeus-Merzbacher disease using artificial miRNA. (口演) 第64回人類遺伝学会、2019年11月6日-9日 (11月8日) 長崎ブリックホール 長崎
- ④ 李コウ、岡田浩典、鈴木禎史、境和久、泉仁美、松島由紀子、一戸紀孝、岡田尚巳、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 (ポスター) NEURO2019 2019年7月25日~28日 朱鷺メッセ 新潟
- ⑤ Inoue K, Li H, Okada H, Suzuki S, Sakai K, Ichinohe N, Goto Y, Okada T. *PLP1* gene suppression therapy for Pelizaeus-Merzbacher disease using artificial miRNA (poster) The American Society of Human Genetics Annual Meeting 2019.

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

白質病変拡大と臨床症状が急速に進行した *KARS* 遺伝子変異を有する白質変性症

研究分担者 久保田雅也 国立成育医療研究センター神経内科

研究要旨

ミトコンドリア異常症においても白質変性が知られているが、今回白質病変拡大と臨床症状の悪化が急速に進行した *KARS* 遺伝子変異(c.1786C>T (既報告)、c.1051C>T (新奇変異))を伴うミトコンドリア病に対し、Vitamine B系、Vitamine E、CoQ、ビオチン、L-カルチンなどの mitochondrial rescue とケトン食療法を開始した。開始から3か月であるが、ケトン比3を維持し、特記すべき副作用は認めず。以上の治療効果の評価には長期を要するが、これらの神経保護作用に期待し、臨床症状、画像所見の推移を観察していきたい。

A. 研究目的

ミトコンドリア異常症においても白質変性が知られているが、今回白質病変と臨床症状の悪化が急速に進行した *KARS* 遺伝子変異を伴うミトコンドリア病に対し、ケトン食療法を開始し、経過観察したので報告する。

B. 研究方法

カルテを後方視的に精査し、診断までの経過、その後の臨床症状の推移、および治療経過を解析検討した。

(倫理面への配慮)

個人情報保護に留意し、ヘルシンキ宣言に沿って解析を行った。

C. 研究結果

症例 6才男児。周産期に問題なし。先天性難聴があり、生後8か月で運動発達遅滞を指摘された。1歳時の頭部CTで両側大脳白質に石灰化あり。21か月で独歩可能となった。3才半で補聴器装着下で2語文表出は可能であった。3歳10か月より左上下肢優位の痙性不全麻痺が出現、その後退行し、5歳で移動や経口摂取が困難となった。てんかんはこれまでのところ合併せず。頭部MRIで進行性に拡大する大脳白質病変(図1)、MRSでNAA低下、乳酸ピークを認めた(図2)。髄液(一般、乳酸、ピルビン酸)、末梢神経伝導速度、脳波、眼底に異常はなかった。全エクソーム解析により *KARS* 遺伝子にミスセンス変異(c.1786C>T (既報告)、c.1051C>T (新奇変異))

が検出された。

ミトコンドリア病の可能性が高く、症状の進行が急速で、顔面神経麻痺、嚥下機能低下など脳幹病変も想定されたのでVB、E系、CoQ、ビオチン、L-カルチンなどの mitochondrial rescue とケトン食療法を開始した。現在開始から3か月であるがケトン比3を維持し、特記すべき副作用は認めず。以上の治療効果の評価には長期を要するが、これらの神経保護作用に期待し、臨床症状、画像所見の推移を観察していきたい。

D. 考察

細胞質とミトコンドリアで機能するLysil-tRNA合成酵素をコードする *KARS* 遺伝子の両アレル変異により進行性白質脳症を呈することが報告されている。常染色体劣性遺伝が想定され、特徴として早期からの哺乳障害、低緊張型発達遅滞、先天性難聴、頭部および脊髄のCT上の石灰化、頭部MRI上錐体路を含む大脳白質の信号異常が認められる。臨床的には少数の歩行可能な患者も2-3才で急速に退行し、痙性四肢麻痺で臥床状態となる。本症例は臨床経過、頭部画像所見は既報告に一致する *KARS* 遺伝子変異を伴う白質変性症と考えられる。

VB、E系、CoQ、ビオチン、L-カルチンなどの mitochondrial rescue とケトン食療法は一部のミトコンドリア病で効果が認められている。神経保護作用、神経細胞膜の安定化、伝達物質の調節などが効果の機序として想定されている。現在のところ特に副作用は認めておらず、今後長期に経過観察していく予定である。

E. 結論

KARS 遺伝子にミスセンス変異(c.1786C>T(既報告)、c.1051C>T(新奇変異))が検出された白質変性症に対し、VB、E 系、CoQ、ビオチン、L-カルチンなどの mitochondrial rescue とケトン食療法を行い経過観察中である。特に現在のところ副作用は認めず。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

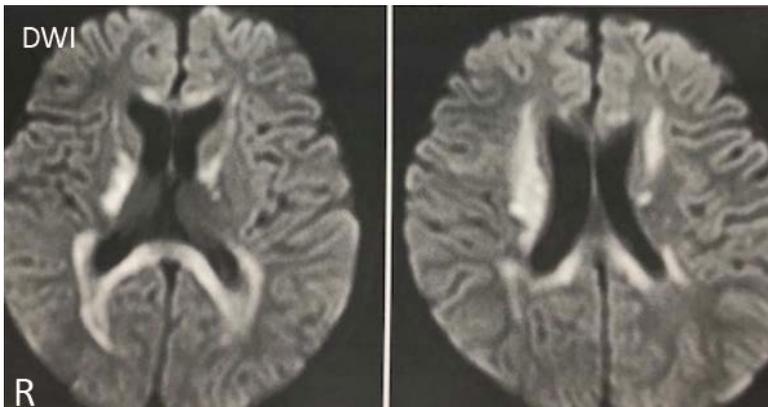


図1 MRI (DWI)

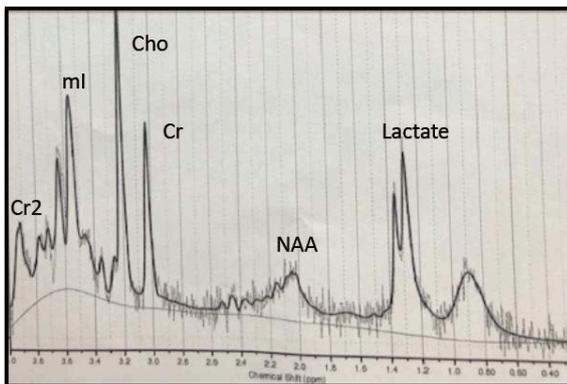


図2 MRS (大脳白質T2WI高信号領域)

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

先天性大脳白質形成不全症および類縁疾患のゲノム解析

研究分担者 黒澤健司

地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立こども医療センター遺伝科 部長

研究要旨

先天性大脳白質形成不全症は、遺伝的異質性の高い大脳白質を中心とした髄鞘形成不全を主たる病理所見とする疾患であり、代表的疾患として Pelizaeus-Merzbacher 病 (PMD) があげられる。PMD は X 連鎖劣性遺伝形式を呈し、その正確な診断は医療管理のみでなく、患者家族の遺伝カウンセリングなどでも極めて重要である。遺伝的異質性が高い疾患の遺伝子診断は膨大な労力を要し、網羅的解析が不可欠となる。今回網羅的解析により 4 家系の同疾患家系の解析を行い、1 家系ではこれまで報告のない *GJC2* の遺伝子変異を検出した。遺伝学的検査の一つとして網羅的解析をいかに臨床に結び付けるかが、今後の課題と思われた。

A. 研究目的

中枢神経ミエリン構成タンパクであるプロテオリピドプロテインをコードする *PLP1* 遺伝子の異常は、先天性大脳白質形成不全症の代表である Pelizaeus-Merzbacher 病 (PMD) から 2 型瘧性対麻痺 (SPG2) まで、幅広い臨床像をもたらす。Pelizaeus-Merzbacher 病も含め先天性大脳白質形成不全症の多くは遺伝性疾患に分類され、診断の確定は遺伝学的検査による。先天性の大脳白質形成不全症は、遺伝的異質性が比較的高く、臨床症状のみで診断を特定することは難しい。遺伝子の多様性だけでなく、同一遺伝子の変異の位置なども多様性が高いことが特徴の一つである。*PLP1* 変異だけでも、エクソン内あるいはスプライスサイトの点変異、スプライス異常を惹起するイントロン内深くに存在する変異、マイクロアレイで検出可能なゲノム重複、染色体転座に由来する場合など、変異の種類は極めて多い。

先天性大脳白質形成不全症の遺伝子レベルでの診断は、再発の可能性評価や予後の推定、遺伝カウンセリングに不可欠である。こうした遺伝的異質性の高い疾患にける遺伝学的検査

では、次世代シーケンサーを用いた網羅的解析が不可欠となりつつある。今回、これまでの標準的な遺伝子解析 (qPCR 法やサンガー法) に加え、次世代シーケンスによる原因不明の先天性大脳白質形成不全症家系の解析をおこなったので、その課題をまとめた。

B. 研究方法

対象は、診断が未定の神経疾患を疑われる 4 家系で、先天性大脳白質形成不全症を特徴とした。解析方法として、臨床エクソームキット (TruSight One Sequence Panel, Illumina) を用いて卓上型次世代シーケンサー MiSeq (Illumina) で解析を進めた。得られたデータは、当施設でのオリジナルパイプライン (BWA、Snpeff、GATK を組み合わせた。データの可視化は、IGV (Integrative Genomics Viewer) を用いた。参照ゲノムデータベースは、gnomAD、1000 Genomes Project などを用いた。また、HGMD (Human Gene Mutation Database : <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>) の最新版も参考とした。日本人データベースとして Human Genetic Variation Database (<http://www.genome.med.kyoto-u.ac.jp/SnpDB/>) や Tommo を参照した。さらに日本人データの不足を補うため、施設内既存 Exome データ (in-house データ) も参照する系とした。メン

デル遺伝病臨床エクソームで変異が検出されない場合には、全エクソーム解析を組み合わせた。

(倫理面への配慮)

解析にあたっては施設内倫理審査を経たのちに、対象症例に対して文書による同意のもとで解析を進めた。

C. 研究結果

4家系中1家系同胞発症例でGJC2遺伝子の複合ヘテロ異常を検出した。一方の変異は既報告変異で、国内でも確認されている変異である(p.R125*)。もう一方の変異はこれまで報告のない新規の変異(p.Thr191fs)であった。GJC2は、Pelizaeus-Merzbacher like disease (PMLD)と知られていて、現在まで64の疾患発症にかかわる変異が知られている。本家系の変異はいずれも、短縮型の機能喪失変異であり、原因とみなせる。臨床症状と合わせて、経過と変異の関連性を検討する必要がある。

D. 考察

先天性大脳白質形成不全症の遺伝子診断の解析方法として、次世代シーケンスによる網羅的解析を行い、1家系で原因となりえる複合ヘテロ変異をGJC2遺伝子に検出することができた。既存データベースは、解析において極めて重要な役割を果たした。また、variantの意義づけは推測プログラムによるものなので、症例ごとの十分な臨床評価が重要であることがかった。今後、実際の患者集団解析とゲノムデータベースの比較がますます重要になってくると思われた。

次世代シーケンスのプラットフォームに由来する解析のpitfallは多く、その全貌はなかなか把握できないが、臨床評価によるオントロジー解析の組み合わせは、今後有用性が増してくるかもしれない。さらに、予想スコアの低い、しかしオントロジー解析で可能性が高い変異に対しては、モデル動物での機能解析が必要となる。PLP1などの種間の保存性を考慮に入れた機能解析をいかに迅速に臨床と並行して実施するかは、今後の課題かもしれない。

E. 結論

網羅的解析により4家系の同疾患家系の解析を行い、1家系ではこれまで報告のないGJC2の遺伝子変異を検出した。遺伝学的検査の一つとして網羅的解析をいかに臨床に結び付けるかが、今後の課題と思われた。

F. 健康被害状況

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Kuroda Y, Kimura Y, Uehara T, Kosaki K, Kurosawa K. The refinement of 16p13.3 microdeletion syndrome from a case presentation of a girl with epilepsy and intellectual disability. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2019 Jun 24. doi: 10.1111/cga.12347. [Epub ahead of print] PMID:31231897

2. 学会発表

1) 森貴幸、黒田友紀子、太田さやか、柿本優、竹中暁、下田木の実、佐藤敦志、岡明、黒澤健司、水口雅 知的障害・大脳白質病変を呈したKIAA2022 遺伝子重複男児例 日本人類遺伝学会第64回大会 2019.11.6-9 長崎

2) 熊木達郎、蒲ひかり、山本亜矢子、池田梓、露崎悠、辻恵、井合瑞江、黒澤健司、山下純正、後藤知英 ACTH療法中に脳実質内の出血を認めたCOL4A1 遺伝子変異の一例 第61回日本小児神経学会 2019.5.31-6.2 名古屋

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

なし

遺伝子診断システムの構築

分担研究者 才津 浩智 浜松医科大学 医学部 教授

研究要旨：

これまでの研究で、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の有用性を明らかにしてきた。今回、白質異常を呈する3症例において、全エクソーム解析により *TMEM106B*, *CLCN2* 変異を同定し、また 18 q 遠位端のモザイク欠失をエクソームデータを用いたコピー数解析で同定した。更に、*POLR3A* に片アレルの変異のみを認めた症例において、全ゲノム解析によりイントロンの変異を同定し、変異によって新たなエクソンが生成されることを RNA 解析で明らかにした。この知見は、全ゲノム解析によって診断率が向上する可能性を示している。

A、B. 研究目的および方法

本研究では、白質異常を呈する4症例において、その臨床所見と同定した変異およびコピー数異常の病的意義について検討した。

C. 結果

(1) *TMEM106B* 変異

症例1は2歳の男児で、乳児期早期からの眼振と運動発達の遅れを認め、頭部MRIにおける髄鞘化遅延(図1)、ABRにおけるI波以降の消失という所見から Pelizaeus-Merzbacher 病が疑われた。しかし、神奈川県立こども医療センターで行われた *PLP1* 遺伝子の定量PCRによるコピー数解析、サンガー法による変異解析およびメンデル遺伝病パネル解析では原因遺伝子変異は同定されなかった。そこで当教室で全エクソーム解析を行ったところ、*TMEM106B* 遺伝子に *de novo* 変異を同定した (NM_018374.4:c.754G>A: p.(Asp252Asn))。 *TMEM106B* 遺伝子変異による白質異常症はこれまでに5症例が報告されているが、全て同じ c.754G>A の *de novo* 変異であり、本変異によって Pelizaeus-Merzbacher 病に非常に類似した病気が引き起こされたと考えられる。 *TMEM106B* 遺伝子はライソゾームの膜に発現するタンパク質であり、ライソゾームがミエリン形成に重要な役割を果たしていることが明らかになった。

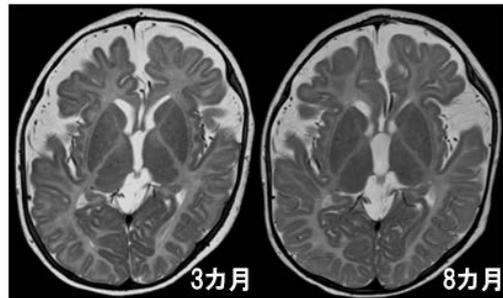


図1. 症例1の頭部MRI T2強調画像

(2) *CLCN2* 変異

症例2は13歳の男児で、発達歴に異常は認めなかった。6歳時に発熱と頭痛があり、髄膜炎の診断で入院となった。その際に、頭部MRI拡散強調画像で、大脳白質、内包後脚、中小脳脚～小脳髄質、橋(橋縦束)に高信号が認められた。経過観察のMRI検査では、T2強調画像で内包後脚～橋～中小脳脚～小脳髄質に高信号を認め、大脳白質は脳梁を含め淡い高信号を呈し、白質異常の所見であったが、本人に明らかな症状は認めなかった。MRI異常の原因究明を目的として全エクソーム解析を行ったところ、クロライドチャンネルをコードする *CLCN2* 遺伝子にホモ接合性のフレームシフト変異 (c.61dupC, p.(Leu21Profs*27)) を認めた。同じ遺伝子変異は日本人の1症例で報告されており、この変異によってMRI異常が引き起こされたと考えられた。ご両親の血族婚は無かったが、共にヘテロ接合性キャリアーであった。東北メディカルメガバンクにおける同変異のアレル頻度は0.0019であ

り、約 500 人に 1 人が保因者と考えられる。そのため、c.61dupC 変異による白質異常症は、今後も一定数の頻度で起こると考えられた。

(3) 18q モザイク欠失

症例 3 は 10 歳の女児で、乳児期より発達の遅れ、筋緊張の低下と小頭症、顔貌異常や多発奇形が認められた。5 歳時の頭部 MRI 検査では、脳梁の完全欠損とび慢性の大脳白質のミエリン形成不全が認められた。11 歳時に全エクソーム解析を行ったところ、18q21.31qter に約 20Mb の *de novo* モザイク欠失を認めた

(図 2)。この知見は、全エクソーム解析により、変異解析に加えてコピー数解析を加えることで、診断率が向上することを示している。

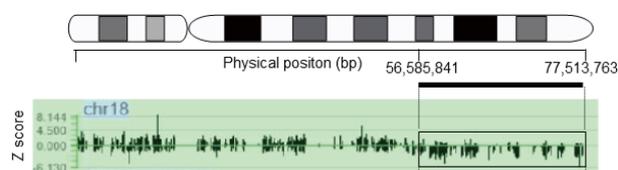


図 2. 全エクソーム解析データの XHMM 解析によるモザイク欠失の同定

(4) POLR3A 変異

症例 4 は 11 歳の男児で、3 歳頃から自閉症、知的障害、発育不良（低身長、低体重）でフォローされていた。9 歳時にインフルエンザ肺炎に罹患時に急性脳症も併発し、その際の頭部 MRI 検査で白質変性症が疑われた。10 歳児の頭部 MRI では大脳白質形成不全、小脳萎縮、脳梁低形成が認められ、PolIII 関連白質ジストロフィーが疑われた。全エクソーム解析を行ったところ、既知の原因遺伝子である *POLR3A* のヘテロ接合性ミスセンス変異

(NM_007055.3:c.1451G>A:p.(Arg484Gln)) を認めた。しかし、*POLR3A* の両アレル性変異が PolIII 関連白質ジストロフィーを引き起こすため、全エクソーム解析では同定できないイントロン領域の変異が関与している可能性が考えられた。そこで本症例の全ゲノム解析を施行した。*POLR3A* 遺伝子領域に注目して稀な変異を検索したところ、エクソンから 312-bp 離れたイントロンに一塩基置換を認めた

(NM_007055.3:c.645+312C>T)。2 つの変異はそれぞれ父親、母親由来であり、両アレル性変異であった。c.1451G>A 変異はアレル頻度が 0.000003980 であり、c.645+312C>T は公共

のデータベースに登録のない極めて稀な変異であった。人工知能を用いたスプライス異常予測プログラムである SpliceAI で評価したところ、変異によって新たなドナー部位が生成されることが強く予測された。そこで、患者末梢血単核球から RNA を抽出し、スプライス異常の有無を検討したところ、SpliceAI が予測した通りに新たなエクソンがイントロン内に生じることが確認された (図 3)。PCR 産物のシーケンスの結果、129bp が転写産物に挿入されていることが確認された。

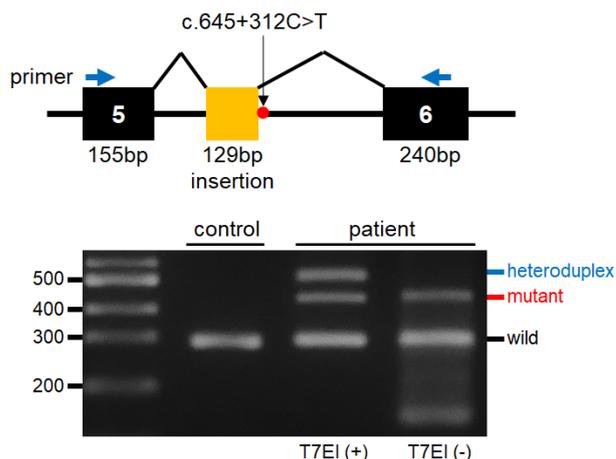


図 3. 変異による新たなエクソン生成

(Exon5 および Exon6 に PCR プライマーを設計し、RT-PCR を実施。患者において 3 本の増幅産物を認めたが、ヘテロ 2 本鎖 DNA を認識して切断する酵素である T7 Endonuclease I (T7EI) で処理すると、一方は切断されヘテロ 2 本鎖 DNA であったことが分かった)

D. E. 考察および結論

白質異常を呈する 3 症例において、全エクソーム解析により *TMEM106B*, *CLCN2* 変異および 18q モザイク欠失を同定した。また *POLR3A* に片アレルの変異のみを認めた症例において全ゲノム解析を施行し、スプライシング異常を引き起こすイントロン変異の同定に成功した。全エクソーム解析では解析不能で、全ゲノム解析によって解析が可能となるイントロンの変異は、これまではその病的意義の評価が困難であったが、最近の人工知能の発展によって、*in silico* でのスプライス異常予測が可能になった (SpliceAI)。全ゲノム解析にはゲノム構造異常を精度よく検出可能である利点もあり、シーケンスコストが低下して全エクソーム解析と全ゲノム解析のコスト差が小さくなっている現状では、全ゲノム

解析を第一選択として網羅的遺伝子解析を行うことも考慮するべきである。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ozaki A, Sasaki M, Hiraide T, Sumitomo N, Takeshita E, Shimizu-Motohashi Y, Ishiyama A, Saito T, Komaki H, Nakagawa E, Sato N, Nakashima M, **Saitu H**. A case of *CLCN2*-related leukoencephalopathy with bright tree appearance during aseptic meningitis. *Brain Dev.* 2020 Mar 12. pii: S0387-7604(20)30089-9.
2. Hiraide T, Watanabe S, Matsubayashi T, Yanagi K, Nakashima M, Ogata T, **Saitu H**. A de novo *TOP2B* variant associated with global developmental delay and autism spectrum disorder. *Mol Genet Genomic Med.* 2020 Mar;8(3):e1145.
3. Hiraide T, Kubota K, Kono Y, Watanabe S, Matsubayashi T, Nakashima M, Kaname T, Fukao T, Shimozawa N, Ogata T, **Saitu H**. *POLR3A* variants in striatal involvement without diffuse hypomyelination. *Brain Dev.* 2020 Apr;42(4):363-368.
4. Yamoto K, **Saitu H**, Nishimura G, Kosaki R, Takayama S, Haga N, Tonoki H, Okumura A, Horii E, Okamoto N, Suzumura H, Ikegawa S, Kato F, Fujisawa Y, Nagata E, Takada S, Fukami M, Ogata T. Comprehensive clinical and molecular studies in split-hand/foot malformation: identification of two plausible candidate genes (*LRP6* and *UBA2*). *Eur J Hum Genet.* 2019 Dec;27(12):1845-1857.
5. Nakashima M, Ogata K, **Saitu H**, Matsumoto N. Reply to "Reduced *CYFIP2* Stability by Arg87 Variants Causing Human Neurological Disorders". *Ann Neurol.* 2019 Nov;86(5):805-806.
6. Ohishi A, Masunaga Y, Iijima S, Yamoto K, Kato F, Fukami M, **Saitu H**, Ogata T. De novo *ZBTB7A* variant in a patient with macrocephaly, intellectual disability, and sleep apnea: implications for the phenotypic development in 19p13.3 microdeletions. *J Hum Genet.* 2020 Jan;65(2):181-186.
7. Masunaga Y, Inoue T, Yamoto K, Fujisawa Y, Sato Y, Kawashima-Sonoyama Y, Morisada N, Iijima K, Ohata Y, Namba N, Suzumura H, Kuribayashi R, Yamaguchi Y, Yoshihashi H, Fukami M, **Saitu H**, Kagami M, Ogata T. *IGF2* Mutations: Report of Five Cases, Review of the Literature, and Comparison with H19/*IGF2:IG-DMR* Epimutations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 Jan 1;105(1):116-125
8. Okano S, Shimada S, Tanaka R, Okayama A, Kajihama A, Suzuki N, Nakau K, Takahashi S, Matsumoto N, **Saitu H**, Tanboon J, Nishino I, Azuma H. Life-threatening muscle complications of *COL4A1*-related disorder. *Brain Dev.* 2020 Jan;42(1):93-97.
9. Hiraide T, Kaba Yasui H, Kato M, Nakashima M, **Saitu H**. A de novo variant in *RAC3* causes severe global developmental delay and a middle interhemispheric variant of holoprosencephaly. *J Hum Genet.* 2019 Nov;64(11):1127-1132.
10. Shimizu D, Sakamoto R, Yamoto K, **Saitu H**, Fukami M, Nishimura G, Ogata T. De novo *AFF3* variant in a patient with mesomelic dysplasia with foot malformation. *J Hum Genet.* 2019 Oct;64(10):1041-1044.
11. Yamoto K, **Saitu H**, Nishimura G, Kosaki R, Takayama S, Haga N, Tonoki H, Okumura A, Horii E, Okamoto N, Suzumura H, Ikegawa S, Kato F, Fujisawa Y, Nagata E, Takada S, Fukami M, Ogata T. Comprehensive clinical and molecular studies in split-hand/foot malformation: identification of two plausible candidate genes (*LRP6* and *UBA2*). *Eur J Hum Genet.* Dec;27(12):1845-1857.
12. Miyamoto S, Nakashima M, Ohashi T, Hiraide T, Kurosawa K, Yamamoto T, Takanashi J, Osaka H, Inoue K, Miyazaki T, Wada Y, Okamoto N, **Saitu H**. A case of de novo splice site variant in *SLC35A2* showing developmental delays, spastic paraplegia, and delayed myelination. *Mol Genet Genomic Med.* 2019 Aug;7(8):e814.
13. Fujita A, Higashijima T, Shirozu H, Masuda H, Sonoda M, Tohyama J, Kato M, Nakashima M, Tsurusaki Y, Mitsuhashi S, Mizuguchi T, Takata A, Miyatake S, Miyake N, Fukuda M, Kameyama S, **Saitu H**, Matsumoto N. Pathogenic variants of *DYNC2H1*, *KIAA0556*, and *PTPN11* associated with hypothalamic hamartoma. *Neurology.* 2019 Jul 16;93(3):e237-e251.

14. Takata A#, Nakashima M#, **Saitsu H**#, Mizuguchi T, Mitsunashi S, Takahashi Y, Okamoto N, Osaka H, Nakamura K, Tohyama J, Haginoya K, Takeshita S, Kuki I, Okanishi T, Goto T, Sasaki M, Sakai Y, Miyake N, Miyatake S, Tsuchida N, Iwama K, Minase G, Sekiguchi F, Fujita A, Imagawa E, Koshimizu E, Uchiyama Y, Hamanaka K, Ohba C, Itai T, Aoi H, Saida K, Sakaguchi T, Den K, Takahashi R, Ikeda H, Yamaguchi T, Tsukamoto K, Yoshitomi S, Oboshi T, Imai K, Kimizu T, Kobayashi Y, Kubota M, Kashii H, Baba S, Iai M, Kira R, Hara M, Ohta M, Miyata Y, Miyata R, Takanashi JI, Matsui J, Yokochi K, Shimono M, Amamoto M, Takayama R, Hirabayashi S, Aiba K, Matsumoto H, Nabatame S, Shiihara T, Kato M, Matsumoto N. Comprehensive analysis of coding variants highlights genetic complexity in developmental and epileptic encephalopathy. *Nat Commun.* 2019 Jun 7;10(1):2506.
 15. Hiraide T, Hattori A, Ieda D, Hori I, Saitoh S, Nakashima M, **Saitsu H**. De novo variants in SETD1B cause intellectual disability, autism spectrum disorder, and epilepsy with myoclonic absences. *Epilepsia Open.* 2019 May 24;4(3):476-481.
 16. Miyado M, Fukami M, Takada S, Terao M, Nakabayashi K, Hata K, Matsubara Y, Tanaka Y, Sasaki G, Nagasaki K, Shiina M, Ogata K, Masunaga Y, **Saitsu H**, Ogata T. Germline-Derived Gain-of-Function Variants of Gs α -Coding GNAS Gene Identified in Nephrogenic Syndrome of Inappropriate Antidiuresis. *J Am Soc Nephrol.* 2019 May;30(5):877-889.
 17. Iwama K, Mizuguchi T, Takeshita E, Nakagawa E, Okazaki T, Nomura Y, Iijima Y, Kajiura 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, Mitsunashi S, Miyatake S, Takata A, Miyake N, Ogata K, Ito S, **Saitsu H**, Matsuishi T, Goto YI, Matsumoto N. Genetic landscape of Rett syndrome-like phenotypes revealed by whole exome sequencing. *J Med Genet.* 2019 Jun;56(6):396-407.
 18. Yoshitomi S, Takahashi Y, Yamaguchi T, Oboshi T, Horino A, Ikeda H, Imai K, Okanishi T, Nakashima M, **Saitsu H**, Matsumoto N, Yoshimoto J, Fujita T, Ishii A, Hirose S, Inoue Y. Quinidine therapy and therapeutic drug monitoring in four patients with KCNT1 mutations. *Epileptic Disord.* 2019 Feb 1;21(1):48-54.
 19. Hiraide T, Ogata T, Watanabe S, Nakashima M, Fukuda T, **Saitsu H**. Coexistence of a CAV3 mutation and a DMD deletion in a family with complex muscular diseases. *Brain Dev.* 2019 May;41(5):474-479.
 20. Nakashima M, Negishi Y, Hori I, Hattori A, Saitoh S, **Saitsu H**. A case of early-onset epileptic encephalopathy with a homozygous *TBC1D24* variant caused by uniparental isodisomy. *Am J Med Genet A.* 2019 Apr;179(4):645-649.
 21. Nakashima M, Tohyama J, Nakagawa E, Watanabe Y, Siew CG, Kwong CS, Yamoto K, Hiraide T, Fukuda T, Kaname T, Nakabayashi K, Hata K, Ogata T, **Saitsu H**, Matsumoto N. Identification of de novo *CSNK2A1* and *CSNK2B* variants in cases of global developmental delay with seizures. *J Hum Genet.* 2019 Apr;64(4):313-322.
2. 学会発表
1. **才津浩智**. 「ゲノムから見た先天異常」第 59 回日本先天異常学会、第 19 回生殖発生発達教育セミナー、2019 年 7 月 28 日、名古屋
- H. 知的財産権の出願・登録状況
- 特になし

研究要旨

大脳白質疾患は多数知られているが確定診断に至らない症例が少なくない。頭部画像検査で大脳白質疾患が疑われたものの、非常に稀な疾患と確定診断するまでに時間を要した2例を経験した。臨床症状では診断は困難で、後方視的には頭部 MRI 画像が診断に有用であった。症例1：2歳5か月男児、運動発達の遅れと早期に髄鞘化される脳白質領域の髄鞘化の遅れが当初の問題点であった。臨床的には痙性両麻痺を呈し、髄鞘化は徐々に進む経過を示した。1歳8歳時に *PLP1* のイントロン領域に点変異を見出し、HEMS (Hypomyelination of early myelinated structures) と診断確定した。症例2：6歳男児、無菌性髄膜炎罹患時に頭部 MRI で脳白質異常信号が確認された。けいれん重積型急性脳症で認められる皮質下白質の拡散能低下 (Bright tree appearance) を一過性に認め、臨床症状消失後も内包後脚から大脳脚および中小脳脚に T2/FLAIR での高信号が継続した。1歳2歳時に受けた網羅的遺伝子解析で *CLCN2* にホモ接合性変異を認め *CLCN2* 関連神経疾患と診断確定した。2例とも頭部 MRI で特徴があったものの臨床的な診断は困難で、遺伝子診断の重要性が確認された。

A. 研究目的

小児期に発症する大脳白質疾患は多数知られている。比較的容易に診断確定する症例もあるが、診断に難渋する症例も稀ではない。

頭部 MRI で大脳白質異常が見出されてから6年以上経過後に、遺伝子解析により診断確定した2症例を報告する。より詳細な診断ガイドライン作成のため有用と考える。

B. 研究方法

症例1. 2歳5か月男児

主訴：運動発達遅滞、眼振、振戦

発達歴：GA39週、仮死なし。追視3か月、頸定4か月、座位7か月、つかまり立ち11か月、独歩未、有意語1歳4か月

現病歴：生後7か月、眼振と手の震え。1歳8か月、未歩行のため療育センター受診。頭部 MRI で異常を認め、2歳当科紹介受診。水平性眼振、体幹動揺、企図振戦、筋緊張低下、深部腱反射亢進、下肢病的反射陽性を認めた。痙性両麻痺と大脳白質 T2 高信号より Pelizaeus-Merzbacher 病の軽症型を疑い、*PLP1* 遺伝子検査を行った。重複・欠失はなく、exon 内に変異を認めなかった。

その後も悪化なく痙性両麻痺継続、立位は不可能、移動はバニーホッピング。臨床的に進行は認めなかったが、徐々に大脳白質高信号域が拡がってくるため、18歳時に *PLP1* の intron 部の遺伝子解析を本研究班に依頼した。

症例2. 初診時 6歳男児

主訴：発熱頭痛時の頭部 MRI 異常

家族歴：なし、発達歴：順調

現病歴：6歳、発熱・頭痛が6日間続き近医受診。項部硬直あり入院。髄液検査で細胞数 227/3 (ほぼ単核球)、蛋白 50mg/dl、糖 55mg/dl。意識障害・けいれんなし。頭痛継続するため、入院3日目に頭部 MRI、DWI で bright tree appearance (BTA)あり。内包後脚、大脳脚、橋(縦束)、中小脳脚、小脳髄質などに DWI および T2 で高信号。

入院後1週間で頭痛消失、臨床的には無菌性髄膜炎の経過。症状と画像所見に乖離あり、入院1か月後、当科紹介受診。診察上は全く異常所見なし。頭部 MRI：BTA は消失。それ以外は急性期と同様

6年経過。特記すべき臨床症状なし。MRI 画像で改善を認めなかったが遺伝性白質脳症を疑い exome 解析を本研究班に依頼。

(倫理面への配慮) 両例とも遺伝子解析に当たり両親から文書による承諾を得た。

C. 研究結果

症例1. *PLP1* の c.453+159G>A (intron 3 に splice 異常をきたすことが予測される変異、既報告と同部位)を確認。→ Hypomyelination of Early Myelinated Structures (HEMS)と診断。(神奈川県立こども医療センター遺伝科黒

澤先生)

症例 2. *CLCN2* にホモ接合性変異 ; c.61dupC, p.(Leu21Profs*27) を認めた. 両親ともにヘテロ接合性変異を認め、*CLCN2* 関連神経疾患と診断. (浜松医大医化学 才津先生)

D. 考察

症例 1 は非進行性痙攣性両麻痺 (遺伝性痙攣性対麻痺) を呈し、症例 2 は無菌性髄膜炎後に神経学的異常は呈していなかったものの、いずれも頭部 MRI では特異的な異常所見を示していた.

症例 1 では、2 歳時に中心溝周囲大脳白質、半卵円中心、内包後脚、視放線、橋背側などの早期に髄鞘化する白質が T2 で高信号を呈していた. この画像は本疾患に特徴的であり、診断的価値があると考えられる.

一方症例 2 では、急性期に大脳皮質下白質の BTA を認めていたことから当初は急性脳症の軽症型を疑っていた. しかし、内包後脚、大脳脚、中小脳脚などの T2 高信号が改善しないことより何らかの白質脳症が基礎にあることを想定して遺伝子検査を行った. *CLCN2* という塩素チャンネル遺伝子に異常を認めた. 既報告例と比較したところ、長期間にわたって認めた T2 高信号域が *CLCN2* 関連神経疾患に典型的で、臨床症状が軽いことも本症によく合う所見であり、診断確定できた. 後方視的にこちらの MRI 画像も診断的価値のあるものであった.

E. 結論

特異的な頭部 MRI 画像所見を呈す非常に稀な大脳白質疾患を呈した 2 例を報告した. いずれも確定診断には遺伝子解析が有用であった.

F. 研究発表

1. 論文発表

Ozaki A, Sasaki M, et al. A case of *CLCN2*-related leukoencephalopathy with bright tree appearance during aseptic meningitis. *Brain Dev.* [Epub ahead of print]

2. 学会発表

尾崎文美、佐々木征行、ほか. 無菌性髄膜炎時の bright tree appearance で気付かれた *CLCN2* 関連大脳白質脳症の 1 例. 第 14 回小児神経放射線研究会. 国立精神・神経医療研究センター. 東京. 2019 年 10 月 26 日.

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む.)

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

図 1. 症例 1. 2 歳時. T2 強調画像. 小脳歯状核門、内包後脚、視放線、半卵円中心から中心前回および中心後回に高信号域を認める.

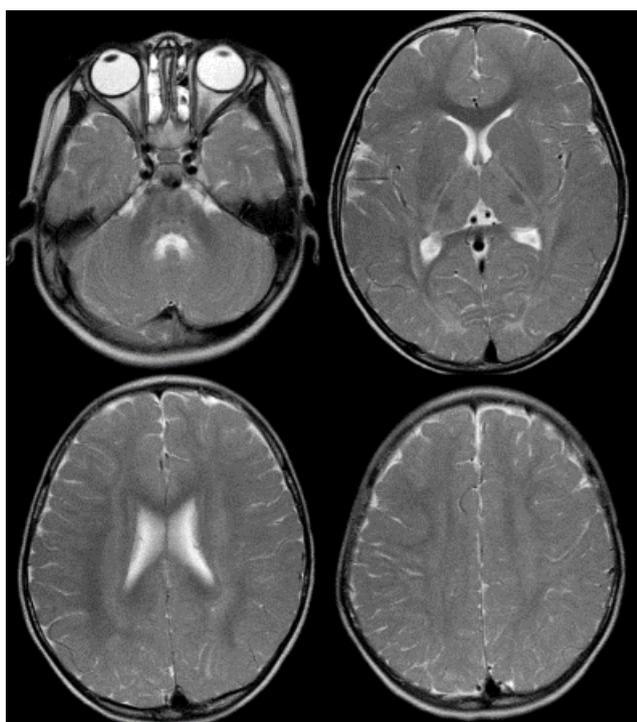
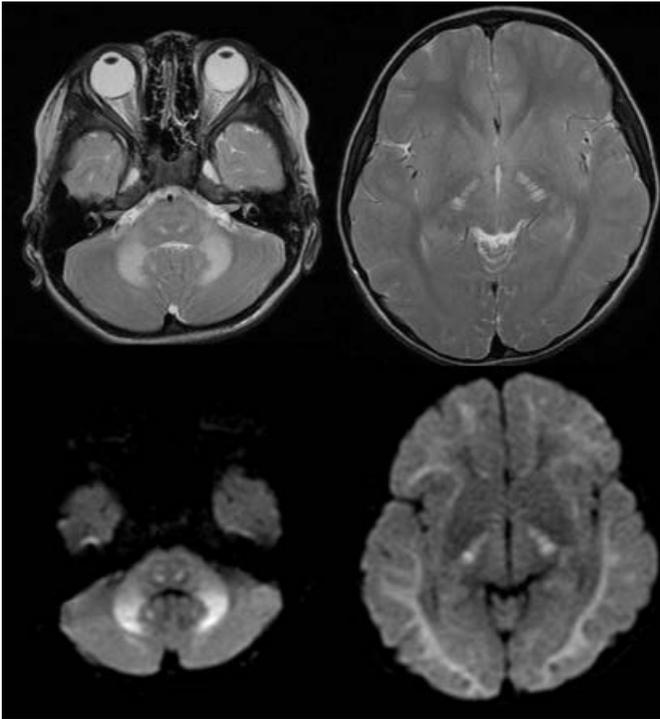


図2. 症例2. 6歳の無菌性髄膜炎時. 上段T2強調画像、下段拡散強調画像.
T2強調画像では内包後脚と中小脳脚から小脳髄質に高信号域を認める.
拡散強調画像ではT2で高信号の部位に加えて皮質下白質にも高信号域を呈する.



研究要旨

N-acetyl-aspartyl-glutamate (NAAG) はシナプス前グルタミン酸代謝型受容体 (mGluR3) に作用しグルタミン酸放出を抑制するとともに、グリア細胞では神経保護成長因子の放出を促し、NMDA 受容体を介する神経興奮毒性に対し神経保護作用を有するとされる。また Pelizaeus-Merzbacher disease (PMD) での高値が報告されている。NAAG の経年的定量値は明確でないため、MR spectroscopy (MRS) を用い小児期の NAAG を計測した。年齢と NAAG の定量値には直線的な相関 (Spearman's $\rho = 0.634$, $p < 0.0001$, $y = 0.0807x + 0.3711$) が認められた。今回の結果は、PMD を含めた白質変性症における NAAG 定量解析の基礎的データとなる。

A. 研究目的

N-acetyl-aspartyl-glutamate (NAAG) は神経細胞にて N-acetyl-aspartate (NAA) とグルタミン酸から合成される。NAAG は、シナプス前グルタミン酸代謝型受容体 (mGluR3) に作用しグルタミン酸放出を抑制するとともに、グリア細胞では神経保護成長因子の放出を促し、NMDA 受容体を介する神経興奮毒性に対し神経保護作用を有する。我々は MR spectroscopy (MRS) を用い、Pelizaeus-Merzbacher disease (PMD) において total NAA (NAA+NAAG) の高値を報告した。また PMD 患児の髄液で NAAG が高値とされている。しかし NAAG の経年的定量値は明確でない。今回 MRS を用い NAAG の経年的定量値を検討した。

B. 研究方法

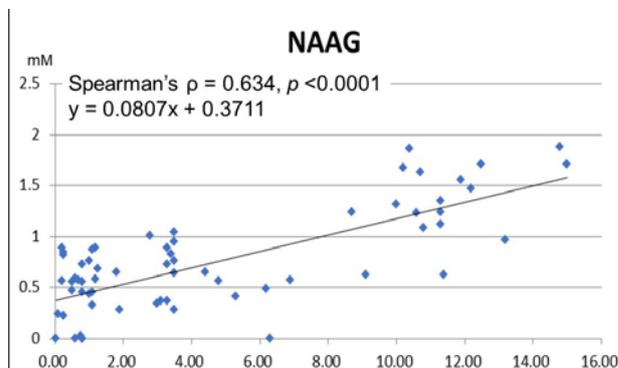
当センター小児科でけいれん性疾患、頭痛、頭囲異常、チックなどを主訴に MR 検査 (Philips, Ingenia CX 3.0T) を施行し、MRI 上異常病変を認めなかった 65 症例 (生後 1 か月から 15 歳) を対象とした。MRS は PRESS 法 (TR/TE/NEX=5000/30/32, ROI=半卵円中心, VOI=15x20x15mm) で施行し、LCModel (water scaling 法, Proton density=35.88M, corrected by R=1.3 [0-6 month], 1.2 [6-12 Mo], 1.1 [12-24 Mo]) で解析した。

(倫理面への配慮)

本研究は学内倫理審査委員会の承認を得て施行された (#3535R)。

C. 研究結果

年齢と NAAG の定量値には直線的な相関 (Spearman's $\rho = 0.634$, $p < 0.0001$, $y = 0.0807x + 0.3711$) が認められた。



D. 考察

小児期からの脳代謝物定量値の経年的報告 (2.0 テスラ MR 装置、LCModel による定量解析) は 1 つのみである。NAAG は年齢と相関して増加し、 0.4 ± 0.5 mmol/l (0-1 year), 0.9 ± 0.5 mmol/l (2-5 years), 0.8 ± 0.4 mmol/l (5-10 years), 1.6 ± 0.6 mmol/l (10-18 years) とされ、今回の検討と近似している。また、ラット脳梁の NAAG 濃度は、ミエリン形成の開始時の P7 ($0.16 \mu\text{mol/g}$ 湿重量) から成熟マウス ($0.32 \mu\text{mol/g}$ 湿重量) の間で約 2 倍に増加することが示されている。これらから今回の結果が妥当であると考えられる。

E. 結論

NAAG は年齢とともに増加し、10 歳以降は 1.0 mM 以上を呈する。PMD を含めた白質変性症における NAAG 定量解析の基礎的データとなる。

F. 研究発表

1. 論文発表

Fujii H, Sato N, Takanashi J, Kimura Y, Morimoto E, Shigemoto Y, Sasaki M, Sugimoto H. Altered MR imaging findings in a Japanese female child

with PRUNE1-related disorder. *Brain Dev* 2020; 42: 302-306.

Miyamoto S, Nakashima M, Ohashi T, Hiraide T, Kurosawa K, Yamamoto T, Takanashi J, Osaka H, Inoue K, Miyazaki T, Wada Y, Okamoto N, Saitsu H. A case of de novo splice site variant in SLC35A2 showing developmental delays, spastic paraplegia, and delayed myelination. *Mol Genet Genom Med* 2019: e814.

2. 学会発表

2020年度日本小児放射線学会、欧州神経放射線学会（ESNR）で発表予定

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（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

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

研究分担者 松井 大 大津赤十字病院脳神経内科部長

研究要旨

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

A. 研究目的

臨床の現場においては、頻度としては遺伝性の大脳白質疾患よりも後天性の白質疾患が圧倒的に多い。そのため遺伝性白質疾患の診断のためには、遺伝子診断の前に後天性白質疾患を除外することが必要となる。本研究では、後天性白質疾患の中で多発性硬化症と進行性多巣性白質脳症について考察を加えることとする。

B. 研究方法

当科で診察を行った大脳白質疾患のうち多発性硬化症が疑われ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

当科で診療を行っている多発性硬化症の患者の中で、IFB β 、フマル酸ジメチル、グラチラマー酢酸塩などの治療を行っても難治性で大脳白質病変が進行している症例を認めた。本症例においては、抗 JCV 抗体価が高かった。

D. 考察

後天性白質疾患の中で多発性硬化症は、鑑別すべき白質疾患の一つである。近年、多発性硬化症の治療法の選択肢が増えたが、その治療法の中には、びまん性の大脳白質病変を引き起こす進行性多巣性白質脳症のリスクとなる薬剤が含まれている。進行性多巣性白

質脳症は、JC ウイルスにより引き起こされる脱髄性疾患であり、免疫不全の患者に好発する。頭部 MRI 上、皮質下白質が障害され、造影効果がみられないことが多い。フマル酸ジメチル、フィンゴリモド、ナタリズマブの投与時にリスクがあり、特に JC ウイルスの抗体価が高い場合は、注意が必要である。多発性硬化症の患者の場合、白質病変が多発性硬化症の増悪によるものであるか、進行性多巣性白質脳症を合併しているのかが、問題となるが、ナタリズマブ関連の進行性多巣性白質脳症では、頭部 MRI 上、大脳皮質下病変が多く、他の原因による進行性多巣性白質脳症よりも造影効果が高頻度といわれている。

E. 結論

近年多発性硬化症の治療法の選択肢が増えている中で、進行性多巣性白質脳症のリスクも増えている。後天性白質疾患の鑑別には多発性硬化症の鑑別のみでなく、進行性多巣性白質脳症も鑑別する必要があり、進行する白質病変を示す場合や新しい免疫療法を開始する場合には、JC ウイルスの抗体価を評価することが重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

[出版物]治療可能な遺伝性神経疾患 診断・治療の手引き. 遺伝性白質疾患・知的障害をきたす疾患の診断・治療・研究システム構築班編集. 松井大: ミトコンドリア呼吸鎖複合体 1 欠乏症 (ACAD9 欠損症)、79-80 頁、2019 年、診断

と治療社

2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況：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

希少難病における診療ガイドライン策定支援

研究分担者 三重野 牧子 自治医科大学情報センター医学情報学准教授

研究要旨 遺伝性白質疾患・知的障害をきたす疾患を含む希少難病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収集を継続した。実際に希少難病で診療ガイドライン策定が行われた事例に注目し、本研究において応用できる策定支援およびそのプロセスについて検討を行った。

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、国内外での議論についての情報を更新し、本研究で適切な診療ガイドラインを作成するための方法について検討した。

B. 研究方法

診療ガイドラインとしては、従来から検討しているとおり、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と公衆衛生上の位置づけも再度確認する。特に EU でまとめられた希少疾患ガイドライン開発に関するプロジェクト RARE BESTPRACTICES (Platform for sharing best practices for management of rare diseases) (www.rarebestpractices.eu) 報告、および実際に希少疾患において診療ガイドラインが策定された事例に注目する。希少難病を対象とした場合でも適切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

RARE BESTPRACTICES の最終報告書でも推奨されているところであるが、希少疾患の診療ガイドラインを策定する上で GRADE の方法論

(Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations) はもっとも強力なツールであることが示唆されている。BMJ においても特集が組まれており、BMJ Best Practice (<https://bestpractice.bmj.com>) という独自の web サイトは教育ツールとしての活用も推奨でき、オンラインツールキットとしての役割も大きい。確からしさに関する評定 (certainty rating) としては、very low (真の効果は推定した効果とかなりかけ離れているだろう) から、low (真の効果は推定した効果とかなり違うかもしれない)、moderate (真の効果は推定した効果に近いだろうと著者らは信じている)、high (著者らには、真の効果は推定した効果に類似しているという大きな自信がある) までの 4 段階で評価しており、機械的というよりは主観的な要素が強いが、より現実的である。確からしさに係る評定がおちる要因としては、バイアスのリスクや不正確さ、不一致、間接的、出版バイアスが挙げられ、確からしさを上げる要因としては、効果はかなり大きいこと、用量反応性があること、効果がある状況ではすべての残差交絡が効果の大きさを減じるような場合、が挙げられている。

実際に希少疾患に対して診療ガイドラインが

策定された事例としては、Pai らによる検討が詳しい(BMC Medical Research Methodology 2019, 19:67)。希少疾患での診療ガイドライン策定に関しての障壁となっていることとしては、これまでの指摘と共通する部分も多いが、以下の点が挙げられている。バイアスや交絡因子を最小化できるような適切な規模の研究を行うのが困難である、患者リクルートが困難である、診断基準が明確でなかったり確定診断ができなかったりするケースが多い、研究計画や患者組み入れの手がかりになりうる信頼できる患者レジストリの不足、重篤なケースも多くプラセボ服用の問題がある、出版バイアスの問題、仮に出版された研究が入手できた場合でも患者背景や方法等が不均一である、PRO (Patient Reported Outcomes: 疾患特異的 QOL 調査票) 等が用いられている場合の調査票の妥当性など、多くの指摘がなされている。そこで、Rare Best Practices Working Group のフレームを用いて、質的研究の活用や、構造化された観察フォームで収集された場合の expert-based evidence、当該希少疾患と共通点があるようなより頻度の高い疾患に雇っている集団からのデータの外挿ができる場合に間接エビデンスによる分析がなされたようなケースについて、3つの研究が分析された。特に注目すべき点を中心に以下に述べる。

1. 血友病ガイドラインのケースでは、間接エビデンス、質的研究、expert-based evidence が活用されていた。expert-based evidence については、「回答者の意見」ではなく「客観的情報」を回答者に要求する点が強調されている。重要なアウトカムについては、未発表データや観察者個人による情報であっても別に裏付けできるようなモデルも検討し、ガイドライン委員会に情報提供されている。
2. 劇症型抗リン脂質抗体症候群(CAPS)ガイドラインのケースでは、間接エビデンスや expert-based evidence に加えて、患者レジストリが活用されている。CAPS レジスト

リは患者の臨床データ、検査データ、治療データに関して網羅的に記録しており、アクセシビリティも優れているとのことである。とくに有益であるのが、重要な薬剤使用状況のデータが存在することであった。

3. 鎌状赤血球病ガイドラインのケースでは、質的研究と expert-based evidence が活用された。ガイドライン委員会とは独立の方法論グループが結成され、文献検索が行われた。委員会グループも一方で出版、未出版にかかわらず情報提供を行うことが要求され、両グループで議論されるというプロセスをとった。

Pai らは、希少疾患のガイドライン策定で理論的に障壁になる部分を超えて、GRADE に沿いながらも運用可能であったアプローチを提案している。その中でもっとも効果的であったのが、(未出版であっても) 専門家たちから大量かつ系統的に収集した、観察されたエビデンスであり、また、委員会における率直な議論であったと結論づけている。他疾患からの間接エビデンスの利用や、当該疾患レジストリも、出版されているが確からしさは弱いとされるエビデンスを補完することができ、質的研究においては、推奨を決定する際に考慮すべき要因に関する情報を拾い集める重要な役割を担うことも示された。

D. 考察

希少疾患に関するエビデンスおよびエビデンス産生方法については、臨床試験の方法論として、たとえば階層デザインやベイズデザイン等、研究としての報告は近年増加傾向にある。しかしながら、複雑なデザインであるために、現実問題として実際に計画して実施することは、通常のランダム化比較試験よりも技術的にも困難であることが多い。Pai らの先行研究で示唆されるように、一般的な診療ガイドライン策定プロセスを踏む一方で、エビデンスの弱い部分に関しては最大限補完できるような方法

を、個別事例（疾患）ごとに慎重に検討していく必要がある。患者レジストリ、間接的なエビデンス、専門家ベースのエビデンス、質的研究を組み合わせることで、希少難病に関する質の高い診療ガイドライン策定が可能になるだろう。とくに今後、診療ガイドライン策定を検討する疾患については、全数調査かつ重要なアウトカムについてのデータが得られるような患者レジストリ構築は必須と考えられる。

また、Patient Reported Outcome (PRO)については、Paiらは注意喚起しているものの、疾患によっては妥当性も確認されている例もあり、希少難病においても重要な指標として活用できる可能性があると考えられる。診療ガイドライン策定における適用可能性については今後、検討が必要である。

E. 結論

希少疾患における診療ガイドライン策定に関する先行研究について概観し、本研究課題である遺伝性白質疾患・知的障害をきたす疾患への応用可能性について検討した。診療ガイドライン策定の基本手順を踏襲することは重要であるが、少しでも根拠となりうるデータを収集できる体制を整えて議論を重ねていく必要がある。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

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ガイドライン作成統括責任者作成統括責任者を担当し、原稿執筆、編集作業を行い「治療可能な神経疾患 診断・治療の手引き」を発刊した。

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

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、各執筆担当者を選定して原稿作成、編集校正作業を経て発刊した。

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

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 18疾患（ミトコンドリア病 10疾患、SLC病 6疾患、その他 2疾患）を盛り込み 2019年末に「治療可能な神経疾患診断・治療の手引き」を診断と治療社より発刊した。

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。ミトコンドリア関連、脳内ビタミントランスporter関連の疾患などを中心とし、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掲載した。

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に至った。

このような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。

実際に、読者からの問い合わせもすでにあり、診療の現場で大いに活かされていることが明らかである。

E. 結論

本研究班の成果の一つとして、診療の現場および患者にとって非常に有用な「治療可能

な神経疾患診断・治療の手引き」が出版された。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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、①皮質下嚢胞をもつ大頭型白質脳症(megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts: MLC)、②白質消失病、③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、鑑別診断には遺伝学的検査以外に方法がない。その一方、3疾患の遺伝学的検査は保険適用になっていないため、今のところ研究として診断を支援するしかないのが現状である。診断を支援し、症例の掘り起しを行い、疾患に実態を把握することが本研究の目的である。

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、遺伝学的検査を提供し、診断をサポートした。

結果と考察:

発達の遅れと大頭症を示し、頭部画像診断でMLCが疑われた1歳女児についてコンサルトがあった。MLC1の遺伝学的検査を実施し、日本人 common 変異と新規スプライシング変異の複合ヘテロ接合が認められた。患者は現在経過観察中である。

結論:

進行性白質脳症の中でもMLCは最も頻度が高く、臨床症状から比較的鑑別が得られやすい。MLC1の遺伝学的検査は保険適用とされることが望ましいと考えられる。

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、①皮質下嚢胞をもつ大頭型白質脳症(megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts: MLC)、②白質消失病、③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、最終的に遺伝学的検査

以外に診断を確定させる方法がない。

このうちMLCは側脳室下角近傍ののう胞性変化と大頭症が特徴的であり、比較的鑑別が容易である。しかもこれまでに報告された日本人MLC患者は責任遺伝子であるMLC1の少なくとも一方のアリルにcommon変異を持っている。そのため、診断のアプローチとしては、まずcommon変異を検索し、common変異がホモで認められれば診断が確定する。もし、common変異がヘテロで認められた場合は、他のエクソン領域も解析し、複合ヘテロ変異によるかどうか検索する

こととなる。逆に common 変異が認められない場合は、MLC である可能性が低いため、全エクソン解析を行う必要はない。

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が、本年度診断支援を行った患者において common 変異と新規スプライシング変異による複合ヘテロと診断された例があったので報告する。

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 変異が認められた場合、さらに他のエクソン領域にまで解析対象を広げた。

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:1 歳女兒

家族歴:二卵性双胎の 1 子

周産期歴:帝王切開にて出生。低血糖のため NICU にて経過観察され、14 日後に退院した。

現病歴:10 か月健診で軽度の運動発達遅滞と頭囲拡大を指摘され、紹介された。頭部 MRI 検査が行われ、広範な大脳白質病変が認められ、MLC が疑われた。双胎の同胞は特に症状を示していない。

遺伝子解析結果:書面による同意取得後、*MLC1* common 変異の有無を解析したところ、ヘテロ変異を認めた。さらに全エクソン

領域を解析したところ、エクソン5のスプライシングドナーサイトにヘテロ変異を認めた。両変異は父と母の双方から受け継がれており、複合ヘテロと診断した。エクソン5のスプライシングドナーサイト変異は過去に報告のない新規変異であった。

D. 考察

MLC 患者においては、発達遅滞と大頭症、MRI による特徴的な所見から、比較的鑑別が容易である。本症例も *MLC1* の common 変異と新規変異の組み合わせによる複合テロ変異で比較的容易に診断に至った。MLC は進行性の疾患であり、注意深く経過観察する必要がある。

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が、遺伝学的検査でしか診断を確定させることができない。このうち MLC は日本人 common 変異が存在することから比較的診断が容易であり、*MLC1* の遺伝学的検査は保険収載されるべきと考える。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Imaizumi T, Yamamoto-Shimajima K, Yanagishita T, Ondo Y, Yamamoto T. Analyses of breakpoint-junctions of complex genomic rearrangements comprising multiple consecutive microdeletions by nanopore sequencing. *J Hum Genet* (in press)
2. Suzuki T, Togawa T, Kanno H, Ogura H, Yamamoto T, Sugiura T, Kouwaki M,

- Saitoh S. A novel α -spectrin pathogenic variant in trans to α -spectrin LELY causing neonatal jaundice with hemolytic anemia from hereditary pyropoikilocytosis coexisting with Gilbert syndrome. *J Pediatr Hemat/Onc* (in press)
3. Kanda S, Ohmuraya M, Akagawa H, Horita S, Yoshida Y, Kaneko N, Sugawara N, Ishizuka K, Miura K, Harita Y, Yamamoto T, Oka A, Araki K, Furukawa T, Hattori M. Deletion in the cobalamin synthetase W domain-containing protein 1 gene is associated with congenital anomalies of the kidney and urinary Tract. *J Am Soc Nephrol*. 31: 139-147, 2020.
 4. Yamamoto-Shimajima K, Imaizumi T, Akagawa H, Kanno H, Yamamoto T. Primrose syndrome associated with unclassified immunodeficiency and a novel ZBTB20 mutation. *Am J Med Genet A*. 182: 521-526, 2020.
 5. 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 (Kyoto)*. 60: 10-14, 2020.
 6. 村松みゆき, 白井謙太郎, 今泉太一, 柳下友映, 山本圭子, 山本俊至. Duchenne型筋ジストロフィー患者の母親で認められたモザイク変異と遺伝カウンセリング. *脳と発達* 52: 41-44, 2020.
 7. Yamamoto T, Imaizumi T, Yamamoto-Shimajima K, Lu Y, Yanagishita T, Shimada S, Chong PF, Kira R, Ueda R, Ishiyama A, Takeshita E, Momosaki K, Ozasa S, Akiyama T, Kobayashi K, Oomatsu H, Kitahara H, Yamaguchi T, Imai K, Kurahashi H, Okumura A, Oguni H, Seto T, Okamoto N. Genomic backgrounds of Japanese patients with undiagnosed neurodevelopmental disorders. *Brain Dev*. 41: 776-782, 2019.
 8. Sato T, Sugiura-Ogasawara M, Ozawa F, Yamamoto T, Kato T, Kurahashi H, Kuroda T, Aoyama N, Kato K, Kobayashi R, Fukuda A, Utsunomiya T, Kuwahara A, Saito H, Takeshita T, Irahara M. Preimplantation genetic testing for aneuploidy: a comparison of live birth rates in patients with recurrent pregnancy loss due to embryonic aneuploidy or recurrent implantation failure. *Hum Reprod*. 34: 2340-2348, 2019.
 9. Okumura A, Shimajima K, Kurahashi H, Numoto S, Shimada S, Ishii A, Ohmori I, Takahashi S, Awaya T, Kubota T, Sakakibara T, Ishihara N, Hattori A, Torisu H, Tohyama J, Inoue T, Haibara A, Nishida T, Yuhara Y, Miya K, Tanaka R, Hirose S, Yamamoto T. PRRT2 mutations in Japanese patients with benign infantile epilepsy and paroxysmal kinesigenic dyskinesia. *Seizure*. 71: 1-5, 2019.
 10. Yanagishita T, Yamamoto-Shimajima K,

- Koike T, Nasu H, Takahashi Y, Akiyama T, Nagata S, Yamamoto T. Compound heterozygous ALDH7A1 mutation causes the hemi-allelic expression in a patient with pyridoxine-dependent epilepsy. *Tokyo Women's Medical University Journal* 3: 73-77, 2019.
11. Hoshina T, Seto T, Shimono T, Sakamoto H, Okuyama T, Hamazaki T, Yamamoto T. Narrowing down the region responsible for 1q23.3q24.1 microdeletion by identifying the smallest deletion. *Hum Genome Var* 6: 47, 2019.
 12. 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 (Kyoto)* 59: 169-173, 2019.
 13. Tomita Y, Chong P-F, Yamamoto T, Akaminea S, Imaizumi T, Kira R. Sequential radiologic findings in osteopathia striata with cranial sclerosis. *Diagn Interv Imaging* 100: 529-531, 2019.
 14. Imaizumi T, Yamamoto-Shimajima K, Yamamoto T. Advantages of ddPCR in detection of PLP1 duplications. *Intractable Rare Dis Res.* 8: 198-202, 2019.
 15. Yamamoto-Shimajima K, Imaizumi T, Aoki Y, Inoue K, Kaname T, Okuno Y, Muramatsu H, Kato K, Yamamoto T. Elucidation of the pathogenic mechanism and potential treatment strategy for a female patient with spastic paraplegia derived from a single-nucleotide deletion in PLP1. *J Hum Genet.* 64: 665-671, 2019.
 16. Miyamoto S, Nakashima M, Ohashi T, Hiraide T, Kurosawa K, Yamamoto T, Takanashi J, Osaka H, Inoue K, Miyazaki T, Wada Y, Okamoto N, Saitsu H. A case of de novo splice site variant in SLC35A2 showing developmental delays, spastic paraplegia, and delayed myelination. *Mol Genet Genomic Med.* 7: e814, 2019.
 17. Yanagishita T, Yamamoto-Shimajima K, Nakano 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: 452-455, 2019.
 18. Imaizumi T, Mogami Y, Okamoto N, Yamamoto-Shimajima K, Yamamoto T. De novo 1p35.2 microdeletion including PUM1 identified in a patient with sporadic West syndrome. *Congenit Anom (Kyoto).* 59: 193-194, 2019.
2. 著書
 1. 山本俊至. リボフラミン反応(3)モリブデン補助因子欠損症 A 型. 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

- 構築班[編]. 治療可能な遺伝性神経疾患 診断・治療の手引き. 診断と治療社, 東京, 2020.
2. 山本俊至[監修]. 症例でわかる小児神経疾患の遺伝学的アプローチ. 診断と治療社, 東京, 2019.
 3. 山本俊至. 染色体微細構造異常と小児神経疾患. 中村公俊, 佐村修[編]. 【遺伝子医学 MOOK 別冊 最新遺伝医学研究と遺伝カウンセリング(シリーズ4)】最新小児・周産期遺伝医学研究と遺伝カウンセリング, メディカルドゥ, 大阪, 2019.
 4. 山本俊至. 1p36 欠失症候群. 水澤英洋, 五十嵐隆, 北川泰久, 高橋和久, 弓倉整[編]. 日本医師会雑誌 指定難病ペディア 2019 148 巻・特別号(1), 日本医師会, 東京, 2019.
 5. 山本俊至. 進行性白質脳症. 水澤英洋, 五十嵐隆, 北川泰久, 高橋和久, 弓倉整[編]. 日本医師会雑誌 指定難病ペディア 2019 148 巻・特別号(1), 日本医師会, 東京, 2019.
 6. 山本俊至. Williams 症候群の遺伝学. 小児科診療 82: 895-900, 2019.
3. 学会発表
 1. 岩崎直子, 赤川浩之, 尾形真規子, 滝澤美保, 富岡光枝, 馬場園哲也, 山本俊至. 次世代シーケンサーを用いた MODY14 遺伝子の網羅的解析. 第 62 階日本糖尿病学会, 仙台, 2019/5/23.
 2. 今泉太一, 山本圭子, 椎原 隆, 岡本伸彦, 山本俊至. 10 番染色体長腕サブテロメア欠失の 6 例. 第 61 回日本小児神経学会学術集会, 名古屋 2019/5/31.
 3. 森岡景子, 高橋幸利, 臼井大介, 東本和紀, 大星大観, 伊藤智城, 木村暢佑, 植田祐樹, 山口解冬, 大谷英之, 今井克美, 重松秀夫, 井上有史, 加藤光広, 山本俊至. CDKL5 遺伝子異常による難治てんかん 10 例の検討: 発達の特徴. 第 61 回日本小児神経学会学術集会, 名古屋, 2019/5/31.
 4. 山本俊至. 【セミナー】「脳と発達」で論文 accept を勝ち取るには? 第 61 回日本小児神経学会学術集会, 名古屋, 2019/5/31.
 5. 山本圭子, 青木雄介, 井上 健, 山本俊至. 女性 Pelizaeus-Merzbacher 病患者の発症メカニズムと治療戦略の検討. 第 61 回日本小児神経学会学術集会, 名古屋, 2019/5/31.
 6. 柳下友映, 山本圭子, 恩藤由美子, 岡本信彦, 永田 智, 山本俊至. 精神運動発達遅滞・特徴的顔貌・心奇形を認める 19q13.32 欠失の新規症例. 第 61 回日本小児神経学会学術集会, 名古屋, 2019/5/31.
 7. 若林 慶, 小坂 仁, 小林華林, 今泉太一, 山本俊至, 山形崇倫. 乳児期から大脳半球の萎縮とジストニアを認めた MCT8 欠損症の 1 例. 第 61 回日本小児神経学会学術集会, 名古屋, 2019/5/31.
 8. Sunag A, Fujita K, Hikita N, Sakuma S, Hamazaki T, Yamamoto T, Seto T. Successful treatment with perampanel to control myclonic seizure in an infant with neuronal ceroid lipofuscinosis type

14. International Symposium on Neonatal Seizures: Deepening Insights into Developmental Brain Injury: The 20th Annual Meeting of Infantile Seizure Society, Nagoya, 2019/5/31.
9. Akamine S, Chong P F, Yamashita F, Maeda K, Yamamoto T, Kira R. A case of chromosome 8p inverted duplication deletion syndrome with infantile spasms and severe developmental delay. International Symposium on Neonatal Seizures: Deepening Insights into Developmental Brain Injury: The 20th Annual Meeting of Infantile Seizure Society, Nagoya, 2019/5/31.
10. 荒井 篤, 熊倉 啓, 吉田真衣, 石嶺里枝, 佐々木宏太, 山本俊至, 岡本伸彦, 秦 大資 てんかんと自閉症スペクトラム症を伴った SZT2 変異例と CHD2 変異例の報告. 第 61 回日本小児神経学会学術集会, 名古屋, 2019/6/1.
11. 比屋根真彦, 松岡剛司, 山本俊至, 井上 健. 1 ヶ月時難治てんかんで発症し、肝脾腫、呼吸不全が急激に進行した大脳白質消失病の男児例. 第 61 回日本小児神経学会学術集会, 名古屋, 2019/6/1.
12. 橋詰拓摩, 衛藤薫, 鈴木美穂, 佐藤友哉, 柳下友映, 南雲薫子, 西川愛子, 中務秀嗣, 伊藤進, 平澤恭子, 山本俊至, 永田 智. LIS1 遺伝子のスプライシング変異を認めた古典型滑脳症一例. 第 4 回 副都心小児科カンファレンス, 東京, 2019/6/26.
13. Yamamoto T, Imaizumi T, Yamamoto-Shimajima K, Yanagishita T, Seto T, Okamoto N. Genomic backgrounds of Japanese patients with undiagnosed neurodevelopmental disorders. The 59th Annual Meeting of the Japanese Teratology Society/ The 13th World Congress of the International Cleftlip and Palate Foundation -CLEFT 2019-, Nagoya, 2019/7/26.
14. 山本俊至, 山本圭子, 恩藤由美子, 青山直樹, 黒田知子, 加藤恵一. 着床前染色体異数性診断(PGT-A)に用いる染色体数的異常の診断方法の検討. 臨床遺伝 2019 in Sapporo/第 26 回日本遺伝子診療学会大会・第 43 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会合同学術集会, 札幌, 2019/8/2.
15. 山本圭子, 今泉太一, 赤川浩之, 山本俊至. 全エクソーム解析で診断された Primrose 症候群の本邦第 1 例. 臨床遺伝 2019 in Sapporo/第 26 回日本遺伝子診療学会大会・第 43 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会合同学術集会札幌, 2019/8/2.
16. 今泉太一, チョンピンフィー, 吉良龍太郎, 山本圭子, 山本俊至. NGS 解析で診断された MECP2 重複症候群の 1 家系. 臨床遺伝 2019 in Sapporo/第 26 回日本遺伝子診療学会大会・第 43 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会合同学術集会札幌, 2019/8/2.
17. 井上陽子, 本岡里英子, 今泉太一, 恩藤由美子, 山本圭子, 山本俊至. 皮質下嚢胞をもつ大脳型白質脳症亜系遺伝子 MLC2 のヘテロ変異が同定され

- た 1 例. 臨床遺伝 2019 in Sapporo/第 26 回日本遺伝子診療学会大会・第 43 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会合同学術集会札幌, 2019/8/2.
18. 柳下友映, 山本圭子, 小池敬義, 那須裕郷, 高橋幸利, 秋山倫之, 永田智, 山本俊至. ALDH7A1 の複合ヘテロ変異が同定できたビタミン依存性てんかんの 1 例. 臨床遺伝 2019 in Sapporo/第 26 回日本遺伝子診療学会大会・第 43 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会合同学術集会, 札幌, 2019/8/3.
 19. 村松みゆき, チョンピンフィー, 吉良龍太郎, 山本圭子, 岡本伸彦, 山本俊至. 13 番染色体構造異常 6 例の遺伝子型・表現型相関. 臨床遺伝 2019 in Sapporo/第 26 回日本遺伝子診療学会大会・第 43 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会合同学術集会, 札幌, 2019/8/3.
 20. 岩崎直子, 大友真理, 浦野真理, 佐藤裕子, 坂井晶子, 山本俊至, 齋藤加代子. GLP-1 受動体作動薬が糖尿病および肝機能障害に有効であった筋強直ジストロフィーの同胞例. 臨床遺伝 2019 in Sapporo/第 26 回日本遺伝子診療学会大会・第 43 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会合同学術集会, 札幌, 2019/8/3.
 21. 山本俊至, 今泉太一, 山本圭子, 柳下友映, 瀬戸俊之, 岡本伸彦. 神経発達障害に対するクリニカルシーケンスの診断効率. 日本人類遺伝学会第 64 回大会, 長崎, 2019/11/7.
 22. 山本圭子, 鈴木宏, 岡本伸彦, 山本俊至. NKX2-5 が位置する 5q35.1 領域の中間部欠失を示した 3 例. 日本人類遺伝学会第 64 回大会, 長崎, 2019/11/7.
 23. 柳下友映, 山本圭子, 今泉太一, 恩藤由美子, 岡本伸彦, 山本俊至. 超ロングシーケンスによる染色体構造異常の新たなメカニズムの解析. 日本人類遺伝学会第 64 回大会, 長崎, 2019/11/7.
 24. 今泉太一, 山本圭子, 柳下友映, 恩藤由美子, 山本俊至. ロングリードシーケンサーを用いた複雑な染色体構造異常の切断点解析. 日本人類遺伝学会第 64 回大会, 長崎, 2019/11/7.
 25. 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. MED13 遺伝子を含む 17q23 微細欠失を示した男児例. 日本人類遺伝学会第 64 回大会, 長崎, 2019/11/7.
 26. 青木貴子, 小倉浩美, 檜澤大樹, 山本俊至, 中原衣里菜, 矢ヶ崎博, 森岡一朗, 菅野仁. 先天性溶血性貧血関連遺伝子パネルを用いた新生児溶血性疾患の病因解析. 日本人類遺伝学会第 64 回大会, 長崎, 2019/11/7.
 27. 堀田純子, 馬場遥香, 濱崎考史, 山本俊至, 瀬戸俊之. 2q23.3q24.2 欠失の 1 女児例. 日本人類遺伝学会第 64 回大会, 長崎, 2019/11/7.
 28. 岩崎直子, 大澤真里, 長谷美智代, 松尾真理, 山本俊至, 馬場園哲也, 齋藤加代子. Consensus guideline に基づいた糖尿病個別化医療のアウトカム. 日本人類遺伝学会第 64 回大会, 長崎, 2019/11/7.

29. 宮本祥子, 中島光子, 大橋伯, 平出拓也, 宮崎岳大, 黒澤健司, 山本俊至, 高梨潤一, 小坂仁, 井上健, 和田芳直, 岡本伸彦, 才津浩智. De novo スプライスサイト変異が同定された SLC35A2-CDG の 1 例. 日本人類遺伝学会第 64 回大会, 長崎, 2019/11/7.
30. 井上陽子, 今泉太一, 柳下友映, 山本圭子, 岡本伸彦, 山本俊至. 重度発達遅滞を示した SATB2 を含む 2q33.1 領域の染色体重複例. 日本人類遺伝学会第 64 回大会, 長崎, 2019/11/7.
31. 柳下友映, 衛藤薫, 山本圭子, 今泉太一, 永田智, 山本俊至. LIS1 の de novo スプライシング変異による滑脳症の 1 例. 日本人類遺伝学会第 64 回大会, 長崎, 2019/11/8.
32. 山本俊至. 【シポジウム】新型出生前診断(NIPT)における懸念. 第 2 回日本ダウン症会議, 東京, 2019/11/17.
33. 山本俊至. 【特別講演】小児神経科医が知っておくべき臨床遺伝学的検査. 第 20 回 常総セミナー, つくば市, 2020/2/1.

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

疾患表現型修飾遺伝子同定のためのアレキサンダー病
ゲノムデータベース構築に向けて

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

アレキサンダー病 (Alexander disease; AxD) の発症年齢に関連する疾患修飾遺伝子を明らかにするために、晩期発症(延髄脊髄優位型, 中間型)AxD 患者について関連解析を行った。対象は *GFAP* ヘテロ変異を認めた発端者 31 例。 *GFAP* 変異の違いによる影響を調整するため、PROVEAN を用いて "Neutral" または "Deleterious" に分類した。全エクソームシーケンス (WES) と DNA マイクロアレイ解析によりゲノムデータを取得し、発症年齢を目的変数、*GFAP* 変異効果予測を共変量として、各バリエントについてロジスティック回帰分析による関連解析を行った。次いで AxD 病態生理との関連が報告されている 33 の候補遺伝子に注目した。 *GFAP* 変異効果予測は 9 例が Neutral, 22 例が Deleterious で、発症年齢に有意差を認めた (Neutral 58.0±8.8 歳, Deleterious 38.9±8.8 歳, $p<0.01$)。発症年齢に関する関連解析では WES で 46 バリエント, マイクロアレイ解析で 645 の SNPs が $p<0.01$ を示したが、ゲノムワイドレベルにおける有意水準には至らなかった。候補遺伝子の解析では *GAN*, *SLC1A2*, *CASP3*, *HDACs*, *PI3K* のバリエントに $p<0.05$ の関連が示された。超稀少単一遺伝子疾患である AxD のゲノムワイド解析は挑戦的であるが、今回の成果は、疾患表現型修飾遺伝子を同定するためのゲノムデータベース構築に向けて基盤となる。

A. 研究目的

アレキサンダー病 (Alexander disease; AxD) は *glial fibrillary acidic protein (GFAP)* 遺伝子変異による極めて稀な一次性アストロサイト疾患である。大脳優位型は乳児期発症の痙攣, 大頭症, 精神運動発達遅滞を呈し, 頭部 MRI では前頭部優位の白質病変が特徴である。延髄脊髄優位型は主に若年期から成人期発症で筋力低下, 痙攣性, 球症状を呈し, MRI では延髄・脊髄の異常信号や萎縮が特徴である。中間型は両病型の特徴を有する。大脳優位型は 70% の症例で *GFAP* 遺伝子の R79, R88, R239 に変異を有し, 表現型は *GFAP* 変異による規定が推測される。一方で, 延髄脊髄型,

中間型では幅広い発症年齢を呈し, 変異のホットスポットは認められず, *GFAP* 変異以外に表現型の多様性を修飾する因子の存在が予測される。近年, ハンチントン病やデュシャンヌ型筋ジストロフィーといった単一遺伝子疾患において, ゲノムワイド関連解析を用いて表現型の多様性に関連する遺伝子座が報告された。われわれは晩期発症(延髄脊髄優位型, 中間型)AxD 患者について, 全エクソームシーケンス (whole exome-sequencing; WES) と DNA マイクロアレイ解析によりゲノムデータを取得し, 表現型多様性に関連する遺伝子を発症年齢に注目して試みた。

B. 研究方法

対象は 2004 年から 2016 年までに当施設で *GFAP* ヘテロ変異を同定した日本人 AxD 患者 40 例。依頼施設からの臨床情報と脳・脊髄 MRI をもとに病型を分類した。追加解析の同意が得られなかった症例および大脳優位型の症例を除外し、発端者である 31 例の延髄脊髄優位型または中間型 AxD 患者を解析対象とした。WES は SureSelect Human All Exon V5 (Agilent Technologies) を使用してターゲットキャプチャーを行い、HiScanSQ (Illumina) を用いてシーケンスを行った。マイクロアレイ解析では tag SNPs を含む約 55 万個のマーカーを搭載した InfiniumCoreExome-24 v.1.1 BeadChip (Illumina) を用いてハイブリダイゼーションを行った。*GFAP* 変異の違いによる発症年齢への影響を調整するため、変異効果予測ツールである PROVEAN を用いて *GFAP* 変異を”Neutral”または”Deleterious”に分類した。WES, マイクロアレイデータを使用して、発症年齢 (45 歳未満または 45 歳以上) を目的変数, *GFAP* 変異効果予測 (Neutral または Deleterious) を共変量として、各バリエーションについてロジスティック回帰分析による関連解析を行った。次いで AxD 病態生理との関連が報告されている 33 の候補遺伝子に注目した。

C. 研究結果

晩期発症の AxD の発症年齢は幅広く (5-72 歳), 10-30 歳代と 60 歳前後に二峰性のピークを認めた。これに基づいて 45 歳未満発症を若年発症群 (n=13), 45 歳以上発症を高年齢発症群 (n=18) と定義した。高年齢発症群は全例で延髄脊髄型を呈し, 若年

発症群は 92% で中間型を呈した。同一 *GFAP* 変異を有する症例は同じ発症年齢群に分類される傾向にあったが, p.R416W 変異は若年, 高年齢発症群の双方に患者を認めた。*GFAP* 変異効果予測は 9 例が Neutral, 22 例が Deleterious で, 発症年齢に有意差を認めた (Neutral 58.0±8.8 歳, Deleterious 38.9±8.8 歳, p<0.01)。*GFAP* 変異効果予測で調整した発症年齢に関する関連解析では WES で 46 バリエーション, マイクロアレイ解析で 645 の SNPs が p<0.01 を示したが, ゲノムワイドレベルにおける有意水準には至らなかった。候補遺伝子解析では *GAN*, *SLC1A2*, *CASP3*, *HDACs*, *PI3K* のバリエーションに p<0.05 の関連が示された。*GAN* は *GFAP* 蛋白分解, *SLC1A2* はグルタミン酸毒性, *CASP3* はアストロサイトの生存, *HDACs* と *PI3K* は *GFAP* 発現調節との関連が報告されている。

D. 考察

AxD を含む超稀少単一遺伝子疾患のゲノムワイド解析として初めての報告で, 発症年齢に関連する複数の遺伝子を同定した。晩期発症 AxD では既報告 (平均発症年齢 21 歳) と比較して本研究の対象では 45 歳以上が 58% と高年齢発症の割合が高く, また幅広い発症年齢が明らかになり, 多様性に関連する修飾遺伝子の存在が示唆された。

E. 結論

非常に稀な単一遺伝子疾患である AxD に対してゲノムワイドで有意な修飾遺伝子を同定することは挑戦的であるが, 今回の成果は, AxD の疾患表現型修飾遺伝子を同定するためのゲノムデータベース構築に向けて基盤となるものである。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yasuda R, Nakano M, Yoshida T, Sato R, Adachi H, Tokuda Y, Mizuta I, Saito K, Matsuura J, Nakagawa M, Tashiro K, Mizuno T. Towards genomic database of Alexander disease to identify variations modifying disease phenotype. *Sci Rep* 9: 14763, 2019
- 2) Kora K, Kato T, Ide M, Tanaka T, Yoshida T. Inflammatory neuropathology of infantile Alexander disease: a case report. *Brain and Dev* 42: 64-68, 2020
- 3) Yoshida T, Mizuta I, Yasuda R, Nakagawa M, Mizuno T. Characteristics of cerebral lesions in adult-onset Alexander disease. *Neurological Sciences* 41: 225-227, 2020
- 4) 松山友美, 佐竹真理恵, 亀井遼太郎, 吉田誠克. 繰り返す意識消失と転倒を契機に急激に増悪する歩行障害を認めた Alexander 病の 1 例. *臨床神経* 60: 137-141, 2020

2. 学会発表

- 1) 吉田誠克, 水田依久子, 安田怜, 松浦潤, 齋藤光象, 中川正法, 水野敏樹. 成人期発症アレキサンダー病の大脳病変の特徴. 第 60 回日本神経学会学術大会. 2019 年 5 月 25 日 ; 大阪.
- 2) 吉田誠克, 水田依久子, 安田怜, 松浦潤, 齋藤光象, 中川正法, 水野敏樹. 小児期

発症のアレキサンダー病の臨床学的データ. 第 61 回日本小児神経学会学術大会. 2019 年 6 月 1 日 ; 名古屋.

- 3) 吉田誠克, 水田依久子, 安田怜, 中川正法, 水野敏樹. アレキサンダー病の家族内発症に関する遺伝学的データ. 第 64 回日本人類遺伝学会. 2019 年 11 月 9 日 ; 長崎.
- 4) 三木知子, 横田修, 原口俊, 水田依久子, 吉田誠克, 竹之下慎太郎, 寺田整司, 山田了士. GFAP 遺伝子の R416W 変異を伴う家族性成人型 Alexander 病の一剖検例. 第 47 回 臨床神経病理懇話会・第 10 回 日本神経病理学会中国四国地方会. 2019 年 11 月 24 日 ; 岡山.

H. 知的所有権の取得状況

なし

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Inoue K.	Pelizaesus-Merzbacher Disease: Molecular and Cellular Pathologies and Associated Phenotypes.	Sango K., Yamauchi J., Oigata T., Susuki K.	Myelin. Advances in Experimental Medicine and Biology, vol 1190.	Springer	Singapore	2019	201-216.
Kubota M	Cockayne Syndrome: Clinical Aspects	Nishigori C., Sugasawa K.	DNA Repair Disorders	Springer	Singapore	2019	115-132
小坂 仁	有機酸代謝異常症	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・研究システム構築班	治療可能な遺伝性神経疾患	診断と治療社	東京	2019	42-45
小坂 仁	ミトコンドリア病	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・研究システム構築班	治療可能な遺伝性神経疾患	診断と治療社	東京	2019	55-57
黒澤健司	大頭症	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・研究システム構築班	治療可能な遺伝性神経疾患	診断と治療社	東京	2019	14-15
佐々木征行	付随運動	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・研究システム構築班	治療可能な遺伝性神経疾患	診断と治療社	東京	2019	16-19

高梨潤一	尿素サイクル異常症	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・研究システム構築班	治療可能な遺伝性神経疾患 診断・治療の手引き	診断と治療社	東京	2019	58-62
松井 大	リボフラビン反応(1)ミトコンドリア呼吸鎖複合体1欠乏症 (ACAD9欠損症)	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・研究システム構築班	治療可能な遺伝性神経疾患 診断・治療の手引き	診断と治療社	東京	2019	79-80
村松一洋	ライゾーム病, ペルオキシソーム病	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・研究システム構築班	治療可能な遺伝性神経疾患 診断・治療の手引き	診断と治療社	東京	2019	51-54
村松一洋	リボフラビン反応(1)Brown-Vialletto-Van Lsere症候群, Fazio-Londe病	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・研究システム構築班	治療可能な遺伝性神経疾患 診断・治療の手引き	診断と治療社	東京	2019	77-78
柳下友映, 山本俊至	チアミン(ビタミンB ₁)代謝異常症候群(2)ピオチン反応性大脳基底核病	厚生労働省難治性疾患等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・研究システム構築班	治療可能な遺伝性神経疾患 診断・治療の手引き	診断と治療社	東京	2019	75-76
山本俊至	リボフラミン反応(3)モリブデン補助因子欠損症A型.	厚生労働省難治性疾患等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・研究システム構築班	治療可能な遺伝性神経疾患 診断・治療の手引き	診断と治療社	東京	2019	81-83

今泉太一, 山本俊至	ウリジン反応性 てんかん性脳症	厚生労働省難 治性疾患等政 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 築班	治療可能な 遺伝性神経 疾患 診 断・治療の手 引き	診断と治 療社	東京	2019	114-115
山本俊至	染色体微細構造 異常と小児神経 疾患	中村公俊、佐村 修	【遺伝子医 学MOOK別冊 最新遺伝 医学研究と 遺伝カウ ンセリング(シ リーズ4)】 最新小 児・周産期遺 伝医学研究 と遺伝カウ ンセリング	メディカ ルドゥ	大阪	2019	
山本俊至 〔監修〕		山本俊至	症例でわか る小児神経 疾患の遺伝 学的アプロ ーチ	診断と治 療社	東京	2019	
吉田誠克	リボフラビン反 応 コエンザイ ムQ10欠損症	厚生労働省難 治性疾患等政 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 築班	治療可能な 遺伝性神経 疾患 診 断・治療の手 引き	診断と治 療社	東京	2019	84-86
和田敬仁	SLCトランスポー ター異常症	厚生労働省難 治性疾患等政 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 築班	治療可能な 遺伝性神経 疾患 診 断・治療の手 引き	診断と治 療社	東京	2020	63-65
和田敬仁	脳クレアチン欠 乏症候群	厚生労働省難 治性疾患等政 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 築班	治療可能な 遺伝性神経 疾患 診 断・治療の手 引き	診断と治 療社	東京	2020	107-109

和田敬仁	遺伝学的検査の 手続き	厚生労働省難 治性疾患等政 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 築班	小児神経疾 患の遺伝学 的アプロー チ	診断と治 療社	東京	2019	45-53
和田敬仁	知的障害を呈し た15才男児	厚生労働省難 治性疾患等政 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 築班	小児神経疾 患の遺伝学 的アプロー チ	診断と治 療社	東京	2019	130-132
和田敬仁	X連鎖知的障害症 候群の兄弟例	厚生労働省難 治性疾患等政 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 築班	小児神経疾 患の遺伝学 的アプロー チ	診断と治 療社	東京	2019	133-135
和田敬仁	頭痛、視力障害を 大した15才女 児	厚生労働省難 治性疾患等政 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 築班	小児神経疾 患の遺伝学 的アプロー チ	診断と治 療社	東京	2019	141-142

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
Asamitsu S, Yabuki Y, Ikenoshita S, Wada T, Shioda N.	Pharmacological prospects of G-quadruplexes for neurological diseases using porphyrins.	Biochem Biophys Res Commun.	;S0006-291X(20)	30123-30126.	2020
Fujii H, Sato N, Takanashi J, Kimura Y, Morimoto E, Shigemoto Y, Sasaki M, Sugimoto H	Altered MR imaging findings in a Japanese female child with PRUNE1-related disorder.	Brain Dev	42	302-306	2020
Hijazi H, Coelho FS, Gonzaga-Jauregui C, Bernardini L, Mar SS, Manning MA, Hanson-Kahn A, Naidu S, Srivastava S, Lee JA, Jones JR, Friez MJ, Alberico T, Torres B, Fang P, Cheung SW, Song X, Davis-Williams A, Jornlin C, Wight PA, Patyal P, Taube J, Porretti A, Inoue K, Zhang F, Pehlivan D, Carvalho CMB, Hobson GM, Lupski JR.	Xq22 deletions and correlation with distinct neurological disease traits in females: further evidence for a contiguous gene syndrome.	Hum Mutat.	41(1)	150-168	2020
Hiraide T, Kubota K, Kono Y, Watanabe S, Matsubayashi T, Nakashima M, Kaname T, Fukao T, Shimozawa N, Ogata T, Saitsu H.	POLR3A variants in striatal involvement without diffuse hypomyelination.	Brain Dev.	42(4)	363-368	2020
Hiraide T, Watanabe S, Matsubayashi T, Yanagi K, Nakashima M, Ogata T, Saitsu H.	A de novo TOP2B variant associated with global developmental delay and autism spectrum disorder.	Mol Genet Genomic Med.	8(3)	e1145	2020
Imaizumi T, Yamamoto-Shimozima K, Yamamoto H, Yamamoto T.	Establishment of a simple and rapid method to detect MECP2 duplications using digital polymerase chain reaction.	Congenit Anom (Kyoto).	60	10-14	2020
Imaizumi T, Yamamoto-Shimozima K, Yanagishita T, Ondo Y, Yamamoto T.	Analyses of breakpoint-junctions of complex genomic rearrangements comprising multiple consecutive microdeletions by nanopore sequencing.	J Hum Genet		doi: 10.1038/s10038-020-0762-6.	2020

Kanda S, Ohmuraya M, Akagawa H, Horita S, Yoshida Y, Kaneko N, Sugawara N, Ishizuka K, Miura K, Harita Y, Yamamoto T, Oka A, Araki K, Furukawa T, Hattori M.	Deletion in the cobalamin synthetase W domain-containing protein 1 gene is associated with congenital anomalies of the kidney and urinary Tract.	Am Soc Nephrol.	31	139-147	2020
Kawahara Y., A. Morimoto, Y. Oh., R. Furukawa., K. Wakabayashi., Y. Monden., H. Osaka., T. Yamagata.	Serum and cerebrospinal fluid cytokines in children with acute encephalopathy.	Brain Dev	42(2)	185-191	2020
Kora K, Yoshida T et al.	Inflammatory neuropathology of infantile Alexander disease: a case report.	Brain and Development	42	64-68	2020
Masunaga Y, Inoue T, Yamoto K, Fujisawa Y, Sato Y, Kawashima-Sonoyama Y, Morisada N, Iijima K, Ohata Y, Namba N, Suzumura H, Kuribayashi R, Yamaguchi Y, Yoshihashi H, Fukami M, Saitsu H, Kagami M, Ogata T.	IGF2 Mutations: Report of Five Cases, Review of the Literature, and Comparison with H19/IGF2:IG-DMR Epimutations.	Clin Endocrinol Metab.	105(1)	116- 125	2020
Ohishi A, Masunaga Y, Iijima S, Yamoto K, Kato F, Fukami M, Saitsu H, Ogata T.	De novo ZBTB7A variant in a patient with macrocephaly, intellectual disability, and sleep apnea: implications for the phenotypic development in 19p13.3 microdeletions.	J Hum Genet	65(2)	181-186	2020
Okano S, Shimada S, Tanaka R, Okayama A, Kajihama A, Suzuki N, Nakau K, Takahashi S, Matsumoto N, Saitsu H, Tanboon J, Nishino I, Azuma H.	Life-threatening muscle complication of COL4A1-related disorder.	Brain Dev.	42(1)	93-97	2020
Ozaki A, Sasaki M, Hiraidate T, Sumitomo N, Takeshita E, Shimizu-Motohashi Y, Ishiyama A, Saito T, Komaki H, Nakagawa E, Sato N, Nakashima M, Saitsu H.	A case of CLCN2-related leukoencephalopathy with bright tree appearance during aseptic meningitis.	Brain Dev.	S0387-7604(20)	30089-9	2020

Suzuki T, Togawa T, Kanno H, Ogura H, Yamamoto T, Sugiura T, Kouwaki M, Saitoh S.	A novel α -spectrin pathogenic variant in trans to α -spectrin LELY causing neonatal jaundice with hemolytic anemia from hereditary pyropoikilocytosis coexisting with Gilbert syndrome.	J Pediatr Hemat/Onc		doi: 10.1097/MPH.0000000000001796.	2020
Uemura T, Ito S, Masuda T, Shimbo H, Goto T, Osaka H, Wada T, Couraud PO, Ohtsuki S.	Cyclocreatine Transport by SLC6A8, the Creatine Transporter, in HEK293 Cells, a Human Blood-Brain Barrier Model Cell, and CCDS Patient-Derived Fibroblasts.	Pharm Res	37(3)	61	2020
Yamagishi, H., M. Goto, H. Osaka, M. Kuwajima, K. Muramatsu and T. Yamagata	Praxis-induced reflex seizures in two Japanese cases with ring chromosome 20 syndrome.	Epileptic Disorders	22(2)	214-218	2020
Yamamoto-Shimajima K, Imaizumi T, Akagawa H, Kanno H, Yamamoto T.	Primrose syndrome associated with unclassified immunodeficiency and a novel ZBTB20 mutation.	Am J Med Genet A.	182	521-526	2020
Yoshida T, et al.	Characteristics of cerebral lesions in adult-onset Alexander disease.	Neurol Sci	41	225-227	2020
松山友美, 吉田誠克, 他	繰り返す意識消失と転倒を契機に急激に増悪する歩行障害を認めたAlexander病の1例.	臨床神経	60	137-141	2020
村松みゆき, 白井謙太郎, 今泉太一, 柳下友映, 山本圭子, 山本俊至.	Duchenne型筋ジストロフィー患者の母親で認められたモザイク変異と遺伝カウンセリング	脳と発達	52	41-44	2020

Fujita A, Higashijima T, Shirozu H, Masuda H, Sonoda M, Tohyama J, Kato M, Nakashima M, Tsurusaki Y, Mitsuhashi S, Mizuguchi T, Takata A, Miyatake S, Miyake N, Fukuda M, Kameyama S, Saitsu H, Matsumoto N.	Pathogenic variants of DYNC2H1, KIAA0556, and PTPN11 associated with hypothalamic hamartoma.	Neurology.	93(3)	e237-e251	2019
Fukada M, Yamada K, Eda S, Inoue K, Ohba C, Matsumoto N, Saitsu H, Nakayama A.	Identification of novel compound heterozygous mutations in ACO2 in a patient with progressive cerebral and cerebellar atrophy.	Mol Genet Genomic Med.	7(7)	e00698	2019
Hayakawa I, Abe Y, Ono H, Kubota M	Severe congenital RYR1-associated myopathy complicated with atrial tachycardia and sinus node dysfunction: a case report.	Ital J Pediatr	45	doi: 10.1186/s13052-019-0756-1	2019
Hayakawa I, Kubota M	Digital Amputation by Congenital Insensitivity to Pain with Anhidrosis.	The Journal of Pediatrics		DOI: https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.01.023	2019
Hiraide T, Hattori A, Ieda D, Hori I, Saitoh S, Nakashima M, Saitsu H.	De novo variants in SETD1B cause intellectual disability, autism spectrum disorder, and epilepsy with myoclonic absences.	Epilepsia Open.	4(3)	476-481	2019
Hiraide T, Kaba Yasui H, Kato M, Nakashima M, Saitsu H.	A de novo variant in RAC3 causes severe global developmental delay and a middle interhemispheric variant of holoprosencephaly.	J Hum Genet.	64(11)	1127-1132	2019
Hiraide T, Ogata T, Watanabe S, Nakashima M, Fukuda T, Saitsu H.	Coexistence of a CAV3 mutation and a DMD deletion in a family with complex muscular diseases.	Brain Dev.	41(5)	474-479	2019
Hirasawa-Inoue A, Takeshita E, Shimizu-Motohashi Y, Ishiyama A, Saito T, Komaki H, Nakagawa E, Sugai K, Inoue K, Goto YI, Sasaki M.	Static Leukoencephalopathy Associated with 17p13.3 Microdeletion Syndrome: A Case Report.	Neuropediatrics	50(6)	387-390.	2019

Hoshina T, Seto T, Shimonoto T, Sakamoto H, Okuyama T, Hamazaki T, Yamamoto T.	Narrowing down the region responsible for 1q23.3q24.1 microdeletion by identifying the smallest deletion.	Hum Genome Var	6	47	2019
Imaizumi T, Mogami Y, Okamoto N, Yamamoto-Shimojima K, Yamamoto T.	De novo 1p35.2 microdeletion including PUM1 identified in a patient with sporadic West syndrome.	Congenit Anom (Kyoto).	59	193-194	2019
Imaizumi T, Yamamoto-Shimojima K, Yamamoto T.	Advantages of ddPCR in detection of PLP1 duplications.	Intractable Rare Dis Res.	8	198-202	2019
Iwama K, Mizuguchi T, Takeshita E, Nakagawa E, Okazaki T, Nomura Y, Iijima Y, Kajiura 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, Nabata me 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.	56(6)	396-407	2019
Kojima, K., T. Nakajima, N. Taga, A. Miyauchi, M. Kato, A. Matsumoto, T. Ikeda, K. Nakamura, T. Kubota, H. Mizukami, S. Ono, Y. Onuki, T. Sato, H. Osaka, S. I. Muramatsu and T. Yamagata	Gene therapy improves motor and mental function of aromatic l-amino acid decarboxylase deficiency.	Brain	142(2)	322-333	2019
Kouga, T., S. Koizume, S. Aoki, E. Jimbo, T. Yamagata, K. Inoue and H. Osaka	Drug screening for Pelizaeus-Merzbacher disease by quantifying the total levels and membrane localization of PLP1.	Mol Genet Metab Rep	20	100474	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
Kroda Y, Kimura Y, Uehara T, Kosaki K, Kurosawa K	The refinement of 16p13.3 microdeletion syndrome from a case presentation of a girl with epilepsy and intellectual disability.	Congenit Anom (Kyoto).		doi: 10.1111/cga.12347. [Epub ahead of print] PMID:31231897	2019
Kuwajima, M., M. Goto, K. Kurane, H. Shimbo, N. Omika, E. F. Jimbo, K. Muramatsu, M. Tajika, M. Shimura, K. Murayama, K. Kurosawa, T. Yamagata and H. Osaka	MELAS syndrome with m.4450 G>A mutation in mitochondrial tRNA(Met) gene.	Brain Dev.	41(5)	465-469	2019
Li H, Okada H, Suzuki S, Sakai K, Izumi H, Matsushima Y, Ichinohe N, Goto Y, Okada T, Inoue K.	Gene suppressing therapy for Pelizaeus-Merzbacher disease using artificial miRNA.	JCI Insight.	4(10)	e125052	2019
Matsumoto, A., M. Nagashima, K. Iwama, T. Mizuguchi, S. Makino, T. Ikeda, K. Muramatsu, N. Matsumoto, T. Yamagata and H. Osaka	Rapid progression of a walking disability in a 5-year-old boy with a CLN6 mutation.	Brain Dev	41(8)	726-730	2019
Miyado M, Fukami M, Takada S, Terao M, Nakabayashi K, Hata K, Matsubara Y, Tanaka Y, Sasaki G, Nagasaki K, Shiina M, Ogata K, Masunaga Y, Saitsu H, Ogata T.	Germline-Derived Gain-of-Function Variants of Gs α -Coding GNAS Gene Identified in Nephrogenic Syndrome of Inappropriate Antidiuresis.	J Am Soc Nephrol.	30(5)	877-889	2019
Miyamoto S, Nakashima M, Ohashi T, Hiraide T, Kurosawa K, Yamamoto T, Takanashi J, Osaka H, Inoue K, Miyazaki T, Wada Y, Okamoto N, Saitsu H.	A case of de novo splice site variant in SLC35A2 showing developmental delays, spastic paraplegia, and delayed myelination.	Mol Genet Genomic Med.	7(8)	e814	2019

Miyauchi, A., T. Kouga, E. F. Jimbo, T. Matsuhashi, T. Abe, T. Yamagata and H. Osaka	Apomorphine rescues reactive oxygen species-induced apoptosis of fibroblasts with mitochondrial disease.	Mitochondrial disease	49	111-120	2019
Nakashima M, Negishi Y, Hori I, Hattori A, Saitoh S, Saito H.	A case of early-onset epileptic encephalopathy with a homozygous TBC1D24 variant caused by uniparental isodisomy.	Am J Med Genet et A.	179(4)	645-649	2019
Nakashima M, Ogata K, Saito H, Matsumoto N.	Reply to "Reduced CYFIP2 Stability by Arg87 Variants Causing Human Neurological Disorders".	Ann Neurol.	86(5)	805-806	2019
Nakashima M, Tohyama J, Nakagawa E, Watanabe Y, Siu CG, Kwong CS, Yamoto K, Hiraide T, Fukuda T, Kaname T, Nakabayashi K, Hata K, Ogata T, Saito H, Matsumoto N.	Identification of de novo CSNK2A1 and CSNK2B variants in cases of global developmental delay with seizures.	J Hum Genet.	64(4)	313-322	2019
Okumura A, Shimojima K, Kurahashi H, Numoto S, Shimada S, Ishii A, Ohmori I, Takahashi S, Awaya T, Kubota T, Sakakibara T, Ishihara N, Hattori A, Torisu H, Tohyama J, Inoue T, Haibara A, Nishida T, Yuhara Y, Miya K, Tanaka R, Hirose S, Yamamoto T.	PRRT2 mutations in Japanese patients with benign infantile epilepsy and paroxysmal kinesigenic dyskinesia.	Seizure.	71	1-5	2019
Sato T, Sugiura-Ogasawara M, Ozawa F, Yamamoto T, Kato T, Kurahashi H, Kuroda T, Aoyama N, Kato K, Kobayashi R, Fukuda A, Utsunomiya T, Kuwahara A, Saito H, Takeshita T, Irahara M.	Preimplantation genetic testing for aneuploidy: a comparison of live birth rates in patients with recurrent pregnancy loss due to embryonic aneuploidy or recurrent implantation failure.	Hum Reprod.	34	2340-2348	2019

<p>Sekiguchi, F., Y. Tsurusaki, N. Okamoto, K. W. Teikoku, S. Mizuno, H. Suzumura, B. Isidor, W. P. Ong, M. Haniffa, S. M. White, M. Matsuo, K. Saito, S. P. Hadke, T. Kosho, P. Yap, M. Goyal, L. A. Clarke, R. Sachdev, G. McGillivray, R. J. Leventer, C. Patel, T. Yamagata, H. Osaka, Y. Hisaeda, H. Ohashi, K. Shimizu, K. Nagasaki, J. Hamada, S. Dateki, T. Sato, Y. Chinen, T. Awaya, T. Kato, K. Iwanaga, M. Kawai, T. Matsuoka, Y. Shimoji, T. Y. Tan, S. Kapoor, N. Gregersen, M. Rossi, M. Marie-Laure, L. McGregor, K. Oishi, L. Mehta, G. Gillies, P. J. Lockhart, K. Pope, A. Shukla, K. M. Girisha, G. M. H. Abdel-Salam, D. Mowat, D. Coman, O. H. Kim, M. P. Cordier, K. Gibson, J. Milunsky, J. Liebelt, H. Cox, S. El Chehadeh, A. Toutain, K. Saida, H. Aoi, G. Minase, N. Tsuchida, K. Iwama, Y. Uchiyama, T. Suzuki, K. Hamanaka, Y. Azuma, A. Fujita, E. Imagawa, E. Koshimizu, A. Takata, S. Mitsuhashi, S. Miyatake, T. Mizuguchi, N. Miyake and N. Matsumoto</p>	<p>Genetic abnormalities in a large cohort of Coffin-Siris syndrome patients.</p>	<p>J Hum Genet</p>	<p>64(12)</p>	<p>1173-1186</p>	<p>2019</p>
<p>Shimizu D, Sakamoto R, Yamamoto K, Saitsu H, Fukami M, Nishimura G, Ogata T.</p>	<p>De novo AFF3 variant in a patient with mesomelic dysplasia with foot malformation.</p>	<p>J Hum Gene</p>	<p>64(10)</p>	<p>1041-1044</p>	<p>2019</p>

<p>Takata A, Nakashima M, Saitsu H, Mizuguchi T, Mitsuhashi S, Takahashi Y, Okamoto N, Osaka H, Nakamura K, Tohyama J, Haginoya K, Takeshita S, Kuki I, Okanishi T, Goto T, Sasaki M, Sakai Y, Miyake N, Miyatake S, Tsuchida N, Iwama K, Minase G, Sekiguchi F, Fujita A, Imagawa E, Koshimizu E, Uchiyama Y, Hamanaka K, Ohba C, Itai T, Aoi H, Saida K, Sakaguchi T, Den K, Takahashi R, Ikeda H, Yamaguchi T, Tsukamoto K, Yoshitomi S, Oboshi T, Imai K, Kimizu T, Kobayashi Y, Kubota M, Kashii H, Baba S, Iai M, Kira R, Hara M, Ohta M, Miyata Y, Miyata R, Takahashi JI, Matsui J, Yokochi K, Shimono M, Amamoto M, Takayama R, Hirabayashi S, Aiba K, Matsumoto H, Nabatame S, Shihara T, Kato M, Matsumoto N.</p>	<p>Comprehensive analysis of coding variants highlights genomic complexity in developmental and epileptic encephalopathy.</p>	<p>Nat Commun</p>	<p>10(1)</p>	<p>2506</p>	<p>2019</p>
<p>Tomita Y, Chong P-F, Yamamoto T, Akamine S, Imaizumi T, Kira R.</p>	<p>Sequential radiologic findings in osteopathia striata with cranial sclerosis.</p>	<p>Diagn Interv Imaging</p>	<p>100</p>	<p>529-531</p>	<p>2019</p>
<p>Tulyeu, J., H. Kumagai, E. Jimbo, S. Watanabe, K. Yokoyama, L. Cui, H. Osaka, M. Mieno and T. Yamagata</p>	<p>Probiotics Prevents Sensitization to Oral Antigen and Subsequent Increases in Intestinal Tight Junction Permeability in Juvenile-Young Adult Rats.</p>	<p>Microorganisms</p>	<p>7(10)</p>	<p>463</p>	<p>2019</p>
<p>Yamamoto-Shimajima K, Imaizumi T, Aoki Y, Inoue K, Kaname T, Okuno Y, Muramatsu H, Kato K, Yamamoto T.</p>	<p>Elucidation of the pathogenic mechanism and potential treatment strategy for a female patient with spastic paraplegia derived from a single-nucleotide deletion in PLP1.</p>	<p>J Hum Genet.</p>	<p>64(7)</p>	<p>665-671</p>	<p>2019</p>

Yamamoto-Shimajima K, Kouchi M, Kawashima Y, Ito 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 (Kyoto)	59	169-173	2019
Yamamoto T, Imaizumi T, Yamamoto-Shimajima K, Lu Y, Yanagishita T, Shimada S, Chong PF, Kira R, Ueda R, Ishiyama A, Takeshita E, Momosaki K, Ozasa S, Akiyama T, Kobayashi K, Oomatsu H, Kitahara H, Yamaguchi T, Imai K, Kurahashi H, Okumura A, Oguni H, Seto T, Okamoto N.	Genomic backgrounds of Japanese patients with undiagnosed neurodevelopmental disorders.	Brain Dev.	41	776-782	2019
Yamamoto K, Saitsu H, Nishimura G, Kosaki R, Takayama S, Haga N, Tonoki H, Okumura A, Horii E, Okamoto N, Suzumura H, Ikegawa S, Kato F, Fujisawa Y, Nagata E, Takada S, Fukami M, Ogata T.	Comprehensive clinical and molecular studies in split-hand/foot malformation: identification of two plausible candidate genes (LRP6 and UBA2).	Eur J Hum Genet.	27(12)	1845-1857	2019
Yanagishita T, Yamamoto-Shimajima K, Koike T, Nasu H, Takahashi Y, Akiyama T, Nagata S, Yamamoto T.	Compound heterozygous ALDH7A1 mutation causes the hemiallelic expression in a patient with pyridoxine-dependent epilepsy.	Tokyo Women's Medical University Journal	3	73-77	2019
Yanagishita T, Yamamoto-Shimajima K, Nakano 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	452-455	2019
Yoshitomi S, Takahashi Y, Yamaguchi T, Oboshi T, Horino A, Ikeda H, Imai K, Okanishi T, Nakashima M, Saitsu H, Matsumoto N, Yoshimoto J, Fujita T, Ishii A, Hirose S, Inoue Y.	Quinidine therapy and therapeutic drug monitoring in four patients with KCNT1 mutations.	Epileptic Disord.	21(1)	48-54	2019
Wada T, Suzuki S, Shioda N.	5-Aminolevulinic acid can ameliorate language dysfunction of patients with ATR-X syndrome.	Congenit Anom (Kyoto).	[e-pub]	doi: 10.1111/cga.12365.	2019

山本俊至	1p36欠失症候群	日本医師会 雑誌【指定 難病ペディ ア2019】	148		2019
山本俊至	進行性白質脳症	日本医師会 雑誌【指定 難病ペディ ア2019】	148		2019
山本俊至	Williams症候群の遺 伝学	小児科診療	82	895-900	2019
和田敬仁	個別の指定難病 染 色体・遺伝子関連 A TR-X症候群[指定難 病180]	日本医師会 雑誌【指定 難病ペディ ア2019】	148	S307-S308	2019
和田敬仁	指定難病最前線 (Vol ume 84) ATR-X(X連 鎖αサラセミア・知 的障がい)症候群	新薬と臨牀	68	672-676	2019
Nabbout R, Belousova E, B enedik MP, Carter T, Cott in V et al. ; TOSCA Conso rtium and TOSCA Investiga tors (Kubota M et al.)	Epilepsy in tubero us sclerosis compl ex: Findings from the TOSCA Study	Epilepsia 0 pen	4	73-84.	2018



治療可能な 遺伝性神経疾患 診断・治療の手引き

guide for diagnosis and treatment of treatable genetic neurological disorders

編集

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・研究システム構築班



診断と治療社

序文

次世代シーケンスにより新しい遺伝性神経が次々に見いだされ、神経系の維持・活動に必要なビタミンや、クレアチンなど生体内分子の輸送や合成・分解に関わる経路も明らかになってきています。臨床上で特に大事なことは、これらの疾患のなかには、治療できる病気が少なからず含まれていることです。これら「治療可能な遺伝性神経疾患」はまれであっても、できるだけ早いうちに鑑別し、神経の変性がはじまる前に治療を開始する必要があります。神経症候や神経画像・検査などからこれらの疾患を想起できるような、診療指針やガイドラインが国内にはありません。われわれの班は遺伝性の自質疾患や知的障害をきたす疾患を対象として調査・研究を続けてきました。この度、治療可能な遺伝性神経疾患に対する手引きを作成することとし、臨床に際して有用な鑑別診断の方法や、疾患概念の概説を加え、冊子媒体としてまとめることといたしました。

第I部では、意識障害、退行などの神経症候を呈している患者さんに関して、どのような所見があればこれら治療可能との診断にいたるのか、できるだけ簡潔に提示しています。その際の組み合わせは頻度よりも「その疾患に特異的な症候や検査」をあげていただくことにし、特異度を上げることを大事に考えております。第II部では、アミノ酸代謝・有機酸代謝といった疾患では、日本先天代謝異常学会を中心に、多くの優れたガイドラインが編纂され公開されていますので、「神経系からみた概説」をまとめています。SLCトランスポーター異常症といった新しい概念の疾患も提示していることも特徴です。第III部では、近年明らかになった疾患を中心に、治療可能な遺伝性神経疾患について、Mindsのガイドライン作成の手順を参考に、系統的な文献検索を行い、疾患概要、治療、診断をエビデンスレベルとともに提示しています。

この本が、一人でも多くの「治療可能な遺伝性神経疾患」の患者さんの診断・治療に役立つとともに、新しい治療法が開発され、この疾患リストが今後増えることを願っております。

2019年12月

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業
遺伝性自質疾患・知的障害をきたす疾患の診断・治療・研究システム構築班 研究代表者
小坂 仁

4 不随意運動

不随意運動



臨床症状
(clinical phenotype)

C

画像所見
(radiology)

R

生化学的所見
(blood)

B

生理学的所見
(physiology)

P

生化学的所見
(urine)

U

特殊検査
(specific test)

S

生化学的所見
(liquor)

L

遺伝学的検査
(genetic test)

G



ジストニア

瀬川病(L-ドーパ反応性ジストニア)

C

ジストニア, 日内変動(運動時, 夕方増強), 姿勢ジストニア(片側の内反尖足), 運動ジストニア(上肢, 頸部など), 深部腱反射亢進

R

頭部MRI: 異常なし

L

髄液中プテリジン(ネオプテリン, ビオプテリン)↓

G

GCH1 遺伝子異常

Wilson病

C

肝脾腫, ジストニア(構音障害, 歩行障害), 振戦, Kayser-Fleisher 輪, 退行

R

頭部MRI: 基底核病変

B

セルロプラスミン↓, 肝機能障害(AST, ALT ↑)

S

肝銅含有量↑

U

銅↑

グアニジノ酢酸メチル基転移酵素(GAMT)欠損症

C

知的障害, けいれん, 発達障害(自閉スペクトラム症/自閉症スペクトラム障害(ASD), 多動など), 退行, てんかん

U

グアニジノ酢酸/クレアチニン比↑, クレアチン/クレアチニン比→

B

グアニジノ酢酸↑, クレアチン↓

R

頭部MRS: クレアチン↓

グルコーストランスポーター1 (GLUT1)欠損症

C

不随意運動(空腹時に悪化), てんかん, 眼球運動異常, 知的障害

L

髄液糖/血糖比<0.45, 糖↓

B

髄液糖/血糖比<0.45

P

脳波: 徐波が食後に改善

芳香族L-アミノ酸脱炭酸酵素(AADC)欠損症

C

間欠的な眼球回転発作

R

頭部MRI: 異常なし

L

髄液カテコールアミン異常: ドパミン↓, ホモバニリン酸↓, 3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニルグリコール↓, セロトニン↓, 5-ヒドロキシインドール酢酸↓, L-ドバ↑, 3-D-メチルドバ↑, バニリルマニデル酸↑, 5-ヒドロキシトリプトファン↑

7 SLCトランスポーター異常症

POINT

- ・ヒト遺伝子の1割はトランスポーター関連遺伝子である。
- ・トランスポーターは、ABCトランスポーターとSLCトランスポーターの2つに分類される。
- ・SLCトランスポーターは、神経伝達物質などの内因性物質の輸送に関わり、中枢神経機能の維持に重要な役割を果たし、治療標的としても注目される。

神経系からみた概説

細胞は、細胞膜を介して、細胞外から細胞内へ栄養物質を取り込み、細胞内から細胞外へ代謝産物を排出している。細胞膜は、脂質二重層により構成されているため、脂溶性の疎水性物質は単純拡散により細胞膜を通過できるが、水溶性の親水性物質は細胞膜を透過できないため、膜輸送蛋白質(チャネルやトランスポーター)を必要とする。

チャネルは、細胞内外を結ぶ「pore(穴)」をもつ蛋白質であり、主にイオンがその濃度勾配に従って、細胞内→外へ、あるいは、細胞外→内へ輸送される。一方、トランスポーターは、輸送のたびに基質結合部位の向きを細胞内外に1回ごとにスイッチ・リセットしながら基質を輸送するため、その輸送効率も、チャネルに比べて低い。また、トランスポーターは、輸送基質として、内因性物質(無機イオン、アミノ酸、脂肪酸、神経伝達物質、糖類など)だけでなく、外因性物質(薬物や環境化学物質など)も認識する¹⁾。

トランスポーターには、ATPの加水分解エネルギーを用いて能動輸送(一次能動輸送)を行うATP結合カセット(ATP binding cassette: ABC)

トランスポーターと、ATPのエネルギーを用いないで輸送を行うSLC(solute carrier)トランスポーターの2つに分類される。ABCトランスポーターは、7つのファミリー(ABCA~ABCG)、49種類の遺伝子が同定されている。SLCトランスポーターは、65ファミリー、400以上のトランスポーターが登録されている²⁾。

SLCトランスポーターは、基質の輸送モードにより、単輸送体(単一の基質を輸送するもの)、共輸送体(複数の基質を共輸送するもの)、交換輸送体(複数の基質を対向輸送するもの)に分けられる。また、細胞内局在により、細胞膜トランスポーター、小胞型トランスポーター、ミトコンドリアトランスポーターに分けられる³⁾。

ヒト遺伝子の1割はトランスポーター関連遺伝子といわれ、SLCトランスポーターをコードしている遺伝子の20%が疾患の責任遺伝子としてOMIMに登録されている。SLCトランスポーター疾患として、インスリン抵抗性、2型糖尿病、高血圧、慢性腎疾患、痛風、喘息、炎症性腸疾患、がんの他に、多くの精神神経疾患と関わり³⁾、トランスポーターをターゲットとした治療法が開発されている。小児神経疾患に関わる主なSLCトランスポーター異常症を示す^{4~6)}(表1)。

表1 小児期に発症する主なSLCトランスポーター異常症

遺伝子	蛋白質	主な基質	疾患名	OMIM	遺伝形式	臨床所見							
						知的(発達)障害	てんかん	不随意運動	運動発達遅滞	小脳症状	眼球運動異常	末梢神経障害	頭部MRI異常
SLC1A1	EAAT3/EAAC1	L-グルタミン酸	ジカルボン酸尿症	222730	AR	○							
SLC1A2	EAAT2/GLT3	L-グルタミン酸など	早期乳児てんかん性脳症41	617105	AD	○	○	○	○				○
SLC1A3	EAAT1	グルタミン酸	発作性失調症6型	612656	AD	○	○		○	○	○		○
SLC1A4	ASCT1	L-セリン, L-アラニン, L-システイン, L-スレオニン	痙性四肢麻痺-薄い脳梁-進行性小頭症	616657	AR	○	○		○	○			○
SLC2A1	GLUT1	グルコースなど	GLUT1欠損症	606777	AD/AR	○	○	○	○	○			
SLC5A7	CHT1	コリン	遺伝性遠位型ニューロパチー7A型	158580	AD				○				○
SLC6A1	GABA-TR	GABAなど	ミオクロニー脱力てんかん	616421	AD	○	○		○				
SLC6A3	DAT	ドパミン	乳児型パーキンソン-ジストニア	613135	AR	○		○	○		○		
SLC6A5	GLYT2	グリシン	Hyperekplexia 3	614618	AD/AR				○				
SLC6A8	CRTR	クレアチン	クレアチントランスポーター欠損症	300352	XLR	○	○	○	○	○	○		○
SLC6A19	SLC6A19	中性アミノ酸	Hartnup病など	234500	AR	○	○		○	○			
SLC7A5	LAT1	分枝鎖アミノ酸(バリン, イソロイシン, ロイシン)	ASD	未登録	AR	○			○				
SLC9A6	NHE6	トランスフェリン	X連鎖知的障害(Christianson症候群)	300243	XLD	○	○	○	○	○			○
SLC12A5	KCC2	K ⁺ , Cl ⁻	乳児てんかん性脳症34/遊走性焦点発作をともなう乳児てんかん	616645/616685	AR/AD	○	○		○				○
SLC12A6	KCC3	ルビジウム	Andermann症候群(末梢神経障害をともなう脳梁欠損症)	218000	AR	○			○			○	○
SLC13A5	NACT	クエン酸など	早期乳児てんかん性脳症25	615905	AR	○	○	○	○				○
SLC16A1	MCT1	乳酸など	モノカルボン酸トランスポーター1欠損症	616095	AD/AR	○			○				
SLC16A2	MCT8	T3	Allan-Herndon-Dudley症候群	300523	XLR	○		○	○	○			○
SLC19A3	THTR2	チアミン	チアミン代謝異常症候群2型	607483	AR	○	○	○	○				○
SLC22A5	OCTN2	カルニチンなど	原発性全身性カルニチン欠損症	212140	AR	○			○				

(つづく)

表1 小児期に発症する主なSLCトランスポーター異常症(つづき)

SLC25A12	CMC1	アスパラギン酸など	早期乳児てんかん性脳症39	612949	AR	○	○		○				○
SLC25A15	ORNT1	オルニチン	高オルニチン血症-高アンモニア血症-ホモシトルリン尿症	238970	AR	○			○				○
SLC25A19	MUP1	チアミンピロリン酸トランスポーター	小頭症(Amish型)	607196	AR	○			○				○
SLC25A22	GC1	L-グルタミン酸	早期乳児てんかん性脳症3	609304	AR	○	○		○				○
SLC30A10	ZnT10	マグネシウム	高マグネシウム血症をともなうジストニア1型	613280	AR	○		○	○	○			○
SLC33A1	AT1	アセチル-CoA	先天性白内障・難聴・神経変性症	614482	AR	○	○		○	○	○		○
SLC35A1	CST	CMP-シアル酸	先天性グルコシル化異常症2F	603585	AR	○	○	○	○	○			○
SLC35A2	UGALT	UDP-ガラクトースなど	先天性グルコシル化異常症2M	300896	XLD	○	○	○	○	○			○
SLC35A3	UDP-GlcNAc TRANSPORTER	糖ヌクレオチドなど	関節拘縮-知的障害-けいれん	615553	AR	○	○		○				
SLC35C1	FUCT1	GDP-フコース	先天性グルコシル化異常症2C	266265	AR	○	○		○				○
SLC45A1	DNB5	グルコース	神経精神症状をともなう知的発達障害	617532	AR	○	○		○				
SLC46A1	HCP1/PCFT	葉酸など	先天性葉酸吸収不全	229050	AR	○	○	○	○	○			○
SLC49A1	FLVCR1	ヘム	網膜色素変性症をともなう後索性失調	609033	AR	○			○				○
SLC49A2	FLVCR2	ヘム	増殖性血管障害および水無脳症症候群	225790	AR	○	○		○			○	○

ASD: 自閉スペクトラム症/自閉症スペクトラム障害 (autism spectrum disorder), Co: コエンザイム (coenzyme), CRT: クレアチントランスポーター (creatin transporter), GLUT1: グルコーストランスポーター 1 (glucose transporter 1).

文献

- 1) 安西尚彦, 他: トランスポーターの異常と疾患. 臨床化学 2005; 34:27-32
- 2) Bioparadigms. SLC TABLES (<https://www.bioparadigms.org>)
- 3) 神経系のトランスポーター -up to date. Clin Neurosci 2018; 36
- 4) Lin L, et al.: Nat Rev Drug Discov 2015;14: 543-560

- 5) Hediger MA, et al.: The ABCs of membrane transporters in health and disease (SLC series): introduction. Mol Aspects Med 2013;34: 95-107
- 6) Saudubray JM, et al.: An overview of inborn errors of metabolism affecting the brain: from neurodevelopment to neurodegenerative disorders. Dialogues Clin Neurosci 2018; 20:301-325,2018

(和田敬仁)

4

クレアチン輸送・代謝
(1) 脳クレアチン欠乏症候群

POINT

- ・CCDSsは、脳のクレアチン欠乏により、知的障害(軽度～重度)、言語発達遅滞、てんかん、自閉症スペクトラム、筋緊張低下を主とした症状を呈する。
- ・CCDSsは、クレアチン産生障害を呈するAGAT欠損症やGAMT欠損症と、クレアチン輸送体異常によるCRT欠損症の3疾患から構成される。
- ・AGAT欠損症やGAMT欠損症は、クレアチンの補充療法などの早期開始が有効である。
- ・CRT欠損症は、頻度が高い遺伝性知的障害症候群であり、男性患者の尿スクリーニングを行うことが望ましい(知的障害を呈する男性患者の0.3～3.5%)。

疾患概要(図1, 表1)

1 定義

クレアチン/リン酸クレアチン系は、脳や筋における化学的エネルギーの細胞質貯蔵作用、脳内GABA系やグルタミン酸系神経伝達の調節作用、抗酸化作用、神経細胞生存増強作用などを持つ。脳クレアチン欠乏症候群(cerebral creatine deficiency syndromes: CCDSs)は、脳内クレアチン欠乏により、知的障害、言語発達遅滞、てんかんを引き起こす¹⁾。

2 疾患と遺伝子

- ① アルギニン・グリシンアミジノ基転移酵素(L-arginine:glycine amidinotransferase: AGAT)欠損症
 - ・OMIM: #612718
 - ・責任遺伝子: *GATM* (15 q21.1)
 - ・遺伝形式: AR
- ② グアニジノ酢酸メチル基転移酵素(guanidinoacetate methyltransferase: GAMT)欠損症
 - ・OMIM: #612736
 - ・責任遺伝子: *GAMT* (19 p13.3)
 - ・遺伝形式: AR
- ③ クレアチントランスポーター(creatine transporter: CRT)欠損症
 - ・OMIM: #300352
 - ・責任遺伝子: *SLC6A8* (Xq28)

・遺伝形式: XLR
(女性でも発症する)

治療

1 AGAT欠損症 エビデンスレベル4～5

クレアチン補充療法(100～800 mg/kg/day)。早期の治療が予後に関係している³⁾。

2 GAMT欠損症 エビデンスレベル4～5

クレアチン補充療法(100 mg/kg/day)に、グアニジノ酢酸産生抑制目的で、オルニチンや安息香酸ナトリウムの摂取、蛋白質あるいはアルギニン制限食(250 mg/kg/day)を併用する。早期の治療が予後に関係し、9か月未満での治療開始により正常に近い発達が獲得されている⁴⁻⁶⁾。

3 CRT欠損症 エビデンスレベル4～5

有効な治療法ない。CRTの機能活性が残存している症例(女性例を含む)では、クレアチン単独、あるいは、アルギニンやグリシンの併用が有効であるかもしれない^{7,8)}。サイクロクレアチン、ホスホクレアチン、クレアミド(クレアチルグリシンエチルエステル)、クレアチンエチルエステル、ドデシルクレアチンエステル、S-アデノシルメチオニンなども可能性がある¹⁰⁾。また、蛋白質の折りたたみに影響を与える遺伝子変異の場合、シャペロン療法が有効な可能性がある¹⁰⁾。

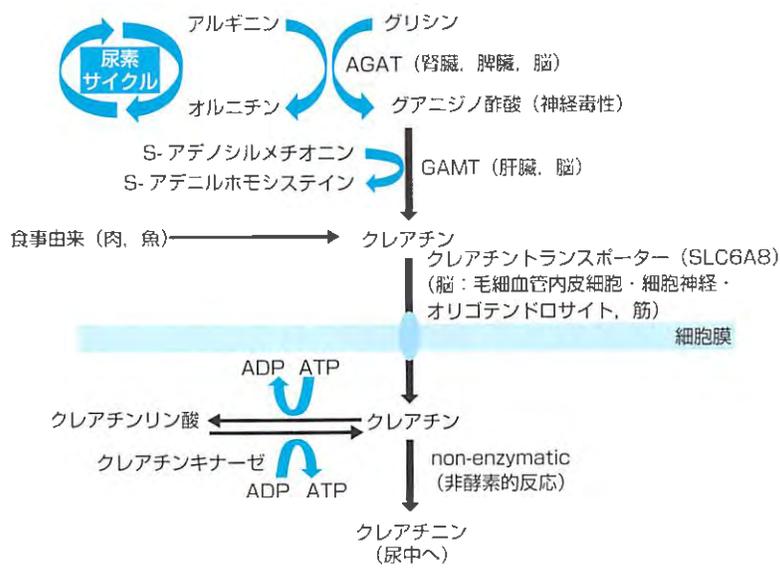


図1 クレアチンの代謝経路と疾患

クレアチンは、食事から摂取されるものと、体内でアルギニンおよびグリシンを原料に2つの酵素(AGATとGAMT)から生成されるものがある。クレアチンは脳毛細血管に存在するクレアチントランスポーター (SLC6A8)により、血液から脳内に供給される。

ADP：アデノシン三リン酸(adenosine diphosphate), AGAT：アルギニン・グリシンアミジノ基転移酵素(L-arginine:glycine amidinotransferase), ATP：アデノシン三リン酸(adenosine triphosphate), GAMT：グアニジノ酢酸メチル基転移酵素(guanidinoacetate methyltransferase)。

表1 3疾患における尿、血清、髄液中の代謝産物

欠損症	尿			血清			髄液		
	GAA	Cr	Cr/Cr比	GAA	Cr	Cre	GAA	Cr	Cre
AGAT	低値～正常 (低め)	正常 (低め)	正常 (低め)	低値～正常 (低め)	低値	低値～正常	no data	no data	no data
GAMT	高値	低値～正常 (低め)	正常(低め)	高値	低値		高値	低値	低値
SLC6A8	男性	正常	正常～高値	正常	正常		正常～軽度 高値	正常～軽度 高値	低値
	女性	正常	正常～高値			正常～軽度 高値	no data	no data	no data

GAA：グアニジノ酢酸(guanidinoacetate), Cr：クレアチン(creatinine), Cre：クレアチニン(creatinine)。

診断¹⁾

1 尿中代謝産物(クレアチン, クレアチニン, グアニジノ酢酸)

CRT欠損症では、尿中クレアチン/クレアチニン(creatinine clearance: Ccr)比が上昇(正常2以下、年齢により変動、注:mg/dLに換算して計算)する。食事の影響をうけるため、8時間以上の絶食後の尿を用いる。あるいは、繰り返

し検査を行うことが望ましい。

クレアチン、クレアチニンの測定は、検査会社で測定可能で、グアニジノ酢酸の測定は、大学・研究機関で測定可能である。

2 脳¹H-MRS

基底核の測定でクレアチンピークの低下を認める。

3 遺伝学的検査

現時点で保険収載はされていない。大学や研

究機関などで解析可能である。確定診断には必須である。

女性のCRT欠損症の診断は、尿代謝産物や脳¹H-MRSでは診断できないため、遺伝学的検査が唯一の診断法である。

文献

- 1) Jonequel-Chevalier Curt M, et al.: Creatine biosynthesis and transport in health and disease. *Biochimie* 119:146-165, 2015
- 2) Van der Kamp, et al.: Clinical features and X-inactivation in females heterozygous for creatine transporter defect. *Clin Genet* 79: 264-272, 2011
- 3) Stockler-Ipsiroglu S, et al.: Arginine:glycine amidinotransferase (AGAT) deficiency: Clinical features and long term outcomes in 16 patients diagnosed worldwide. *Mol Genet Metab* 116:252-259, 2015
- 4) Khaikin Y, et al.: Treatment outcome of twenty-two patients with guanidinoacetate methyltransferase deficiency: An international retrospective cohort study. *Eur J Paediatr Neurol* 22:369-379, 2018
- 5) Stockler-Ipsiroglu S, et al.: Guanidinoacetate methyltransferase (GAMT) deficiency: outcomes in 48 individuals and recommendations for diagnosis, treatment and monitoring. *Mol Genet Metab* 111:16-25, 2014
- 6) Viau KS, et al.: Evidence-based treatment of guanidinoacetate methyltransferase (GAMT) deficiency. *Mol Genet Metab* 110:255-262, 2013
- 7) Dunbar M, et al.: Treatment of X-linked creatine transporter (SLC6A8) deficiency: systematic review of the literature and three new cases. *Mol Genet Metab* 112:259-274, 2014
- 8) Bruun TUJ, et al.: Treatment outcome of creatine transporter deficiency: international retrospective cohort study. *Metab Brain Dis* 33:875-884, 2018
- 9) Kurosawa Y, et al.: Cyclocreatine treatment improves cognition in mice with creatine transporter deficiency. *J Clin Invest* 122:2837-2846, 2012
- 10) Freissmuth M, et al.: SLC6 Transporter Folding Diseases and Pharmacochaperoning. *Handb Exp Pharmacol* 245:249-270, 2018
- 11) Sharer JD, et al.: Laboratory diagnosis of creatine deficiency syndromes: a technical standard and guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med* 19:256-263, 2017

(和出敬仁)

■小児慢性特定疾病：番号64 脳クレアチン欠乏症候群

■指定難病：未指定

■論文検索式

(agat[All Fields] OR gamt[All Fields]) AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields])

gamt[All Fields] AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields])

slc6a8[All Fields] OR "creatine transporter deficiency"[All Fields] AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields])

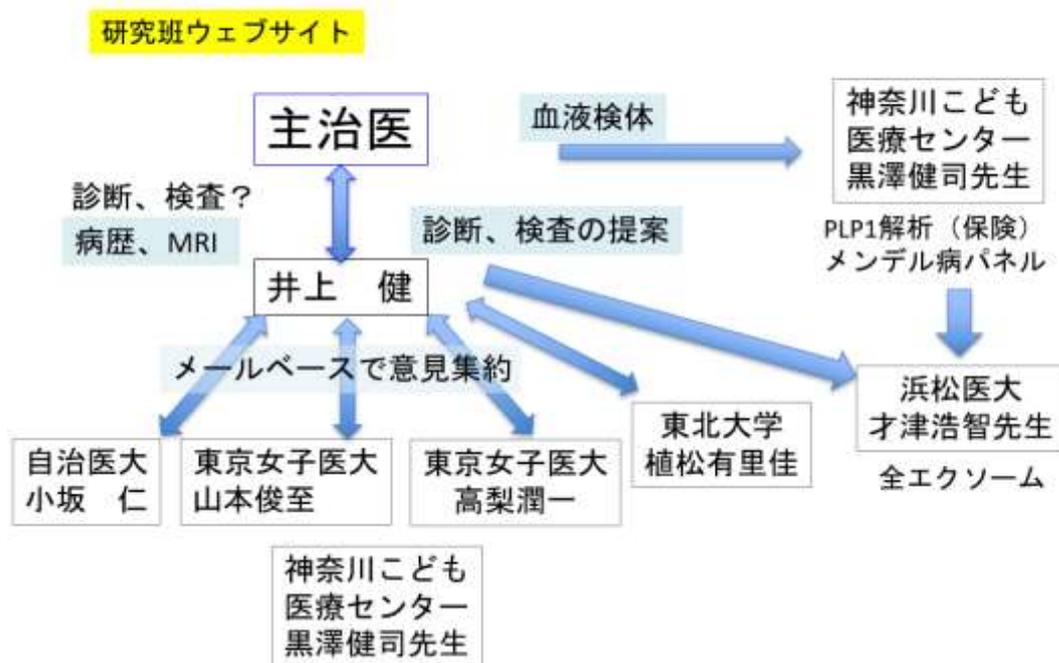
資料2 アンケート調査

第16回先天性大脳白質形成不全症 市民公開セミナー	
(東京開催 2019.7.13)	
アンケート集計結果	
(アンケート回収数：21)	
アンケート項目	回答数
1. セミナー参加の1番の目的はなんですか。	
(1) 根本治療	6
(2) 病気を理解する為	7
(3) 研究の進歩と現状	8
(4) 患者家族との交流	0
(5) その他	0
2. セミナー参加の2番の目的はなんですか。	
(1) 根本治療	0
(2) 病気を理解する為	3
(3) 研究の進歩と現状	11
(4) 患者家族との交流	7
(5) その他	0
3. セミナー参加の3番の目的はなんですか。	
(1) 根本治療	5
(2) 病気を理解する為	4
(3) 研究の進歩と現状	2
(4) 患者家族との交流	9
(5) その他	0
無回答	2
4. セミナーに参加して1番参考になったことはなんですか。	
(1) 研究の進歩と現状	15
(2) 病気の説明	3

(3) 患者家族との交流	0
(4) 専門医や研究者との意見交換	1
無回答	1
5. セミナーに参加して2番目に参考になったことはなんですか。	
(1) 研究の進歩と現状	4
(2) 病気の説明	8
(3) 患者家族との交流	5
(4) 専門医や研究者との意見交換	3
無回答	2
6. セミナーに参加して3番目に参考になったことはなんですか。	
(1) 研究の進歩と現状	0
(2) 病気の説明	3
(3) 患者家族との交流	10
(4) 専門医や研究者との意見交換	2
無回答	6
7. 1番困っていることはなんですか。	
(1) 医療ケアに手がかかる	5
(2) 医療費がかさむ	0
(3) 遠方の病院に通わざるをえない	0
(4) 他の兄弟姉妹に時間がさけない	1
(5) 近所の人や学校・医療関係者の無理解	1
(6) 家族・親族の無理解	0
(7) その他	10
・今のところ特になし	
・睡眠が整わない	
・体重が重くなって車椅子等々に乗せるのが大変	
・患者との時間が取れない（仕事が忙しい）	
・介助	
・親の高齢化	

資料3 オンラインでの診断コンサルト（中間報告）

診断困難症例に対するコンサルテーションの体制



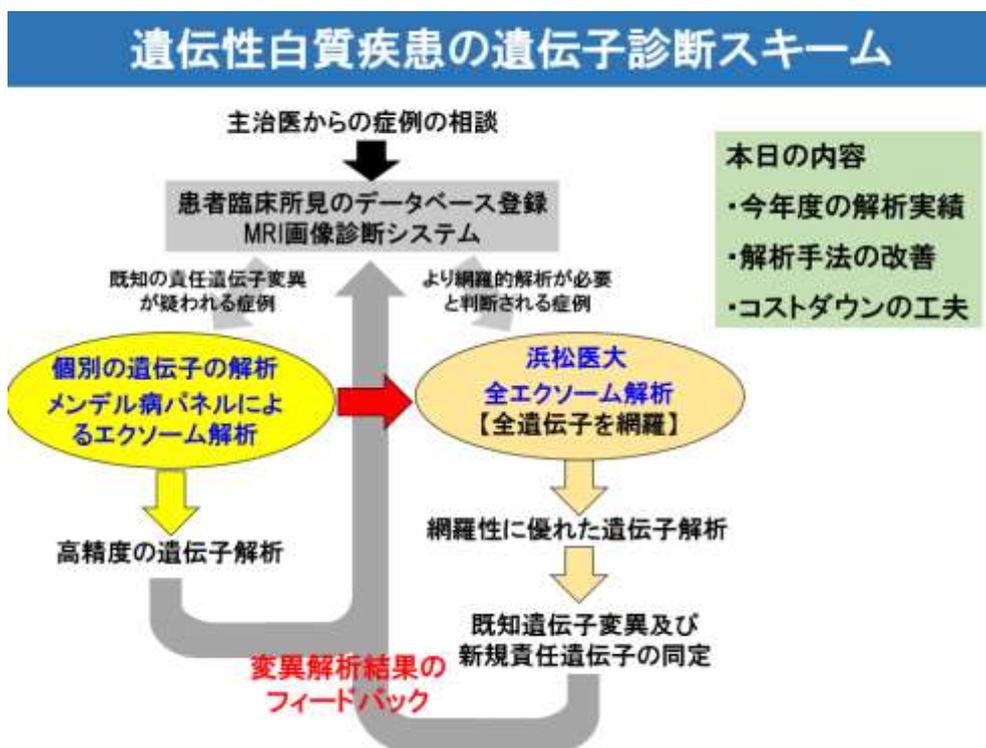
コンサルテーション

平成26年：8症例	平成29年：25症例
平成27年：7症例	平成30年：19症例
平成28年：7症例	令和1年：27症例

近年の特徴

1. 典型的なPMD症例のコンサルテーション及び解析の依頼が減少
2. PMD以外の先天性大脳白質形成不全症でも典型的でない症例のコンサルテーションの増加
3. 既知の11遺伝子以外の新規疾患遺伝子変異が同定される症例の増加

資料 4 先天性大脳白質形成不全症の遺伝学的検査まとめ



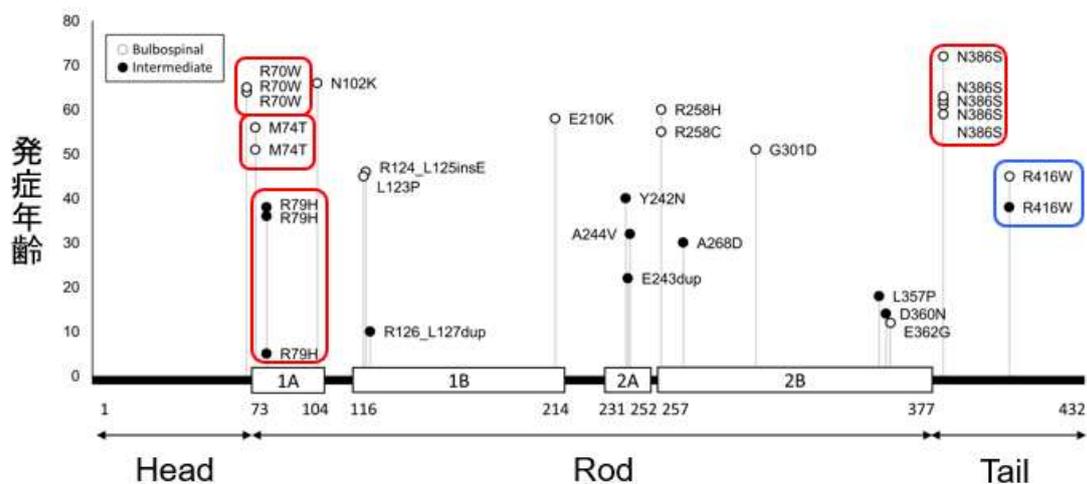
研究班症例の全エクソーム解析

PMD132	白質形成不全 +脳幹小脳低形成	Dr.巨田	None
PMD135	白質形成不全	Dr.出口	None
PMD146	PMDL	Dr.植松	None
PMD134	PMD疑い	Dr.池本	<i>TMEM108B</i> NM_018374.4:c.754G>A; p.(Asp252Asn) <i>de novo</i>
PMD147 (SSO1P)	白質変性症	Dr.佐々木	<i>CLCN2</i> NM_004366.6:c.61dupC; p.(Leu21Profs*27) Homo 両親由来
ME305-1	大脳皮質形成不全症	Dr.小坂	<i>POLR3A</i> NM_007055.4:c.1451G>A, p.(Arg484Gln) 片アレルのみ
PMD152	Hypomyelination	Dr.山口	<i>EPRS</i> NM_004446.3:c.3430C>G, p.(Leu1144Val) 父親由来 NM_004446.3:c.1434+2T>C 母親由来
PMD162	hypomyelination+ontine hypoplasia+calcification	Dr.星出	

原因遺伝子変異の同定率 $3/7 = 43\%$

～GFAP変異の蛋白上の位置と発症年齢の関係～

- ・変異はGFAPタンパクドメインの全領域に分布
- ・21種類のGFAP変異:5種類は複数の患者で認められた
- ・各変異に対するgenotype-phenotype関連の解析は困難



結果

～配列保存性に基づいた病原性予測～

- ・予測ツール: PROVEAN

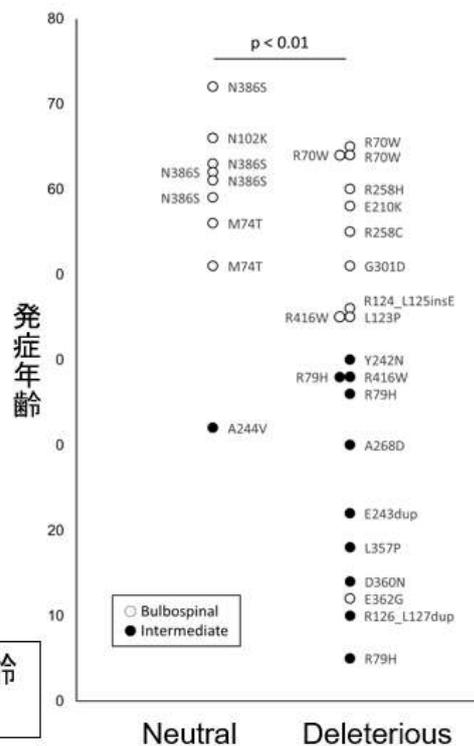


<http://provean.jcvi.org/index.php>

- ・発症年齢
Neutral (n=9): 58.0 ± 8.8歳
Deleterious (n=22): 38.9 ± 8.8歳



GFAP変異の病原性予測は発症年齢と有意に関連



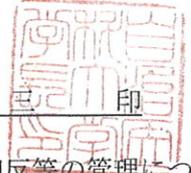
2019年3月26日

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。

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 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） 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 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 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 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 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 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。

令和2年4月9日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 地方独立行政法人神奈川県立病院機構
 神奈川県立こども医療センター
 所属研究機関長 職名 総長
 氏名 町田 治郎



次の職員の令和元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) 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。

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。

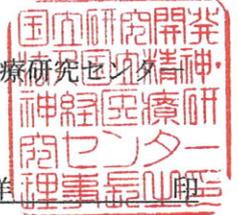
2019年4月1日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 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。

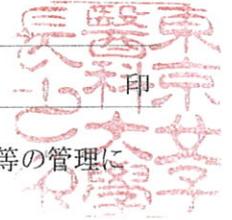
平成 31 年 2 月 25 日

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) 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。

2020年 3月31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 浩三



次の職員の令和元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・研究システムの構築
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□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 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) 情報センター・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□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。

令和2年 3月 2日

国立保健医療科学院長 殿

京都府公立大学法人
機関名 京都府立医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 竹中 洋 印



次の職員の令和元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) 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。

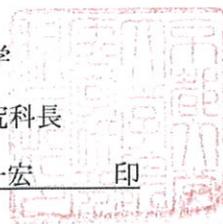
2019年 4月 1日

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 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。