

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4年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 小坂 仁

令和5(2023)年 5月

# 目 次

I. 総括研究報告	
遺伝性白質疾患・知的障害をきたす疾患の診断・治療・研究システム構築	----- 1
小坂 仁	
II. 分担研究報告	
1. 先天性大脳白質形成不全症の診断コンサルテーション	----- 6
井上 健 他	
2. 治験を見据えたアレキサンダー病の臨床分類	----- 10
吉田 誠克	
3. 神経難病の移行期医療における協働意思決定に関する文献的研究	----- 12
久保田 雅也	
4. 進行性白質障害研究に関する海外情報収集	----- 15
山本 俊至	
5. 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	----- 20
和田 敬仁	
6. 治療可能な疾患の国内診断体制の調査・診断システムの構築と運営	----- 22
秋山 倫之	
7. iPS細胞を用いた白質疾患の病態探索と創薬プラットフォームの構築	----- 25
井上 治久	
8. MCT8異常症の早期診断・治療法に関する研究	----- 27
岩山 秀之	
9. 治療可能な遺伝性疾患診断治療の手引きのPC、スマホ版作成とオンライン診断	----- 30
植松 有里佳	
10. 先天性大脳白質形成不全症の遺伝学的検査	----- 32
黒澤 健司	
11. 神経再生医療推進HPアップデート	----- 34
近藤 洋一	
12. 遺伝子診断システムの構築	----- 36
才津 浩智	

13. 小児の遺伝性大脳白質疾患 Up-date 2022 —TMEM106B異常症2例の自然経過— 佐々木 征行	-----	40
14. 遺伝性白質疾患画像診断に関する研究 高梨 潤一	-----	42
15. 新規遺伝性白質形成不全症ガイドラインに関する研究 高野 亨子	-----	45
16. 後天性白質疾患に関する研究 松井 大	-----	47
17. 希少疾患ガイドラインに関する最近の動向 三重野 牧子	-----	49
18. 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 村松 一洋	-----	51
19. 遺伝性白質疾患・知的障害をきたす疾患の移行ガイドライン作成に関する研究 望月 葉子 他	-----	53
20. 小分子・中分子医薬開発状況アップデート TR推進・TR会議 山内 淳司	-----	59
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	62

様式A (8)

〔 厚生労働科学研究費  
厚生労働行政推進調査事業費 〕 補助金研究報告書

令和5年5月23日

国立保健医療科学院長 殿

(研究代表者)

研究者の住所	〒234-0054 横浜市港南区港南台 5-1-21-203
所属機関名	自治医科大学
部署・職名	医学部・教授
氏名	小坂 仁

交付決定日及び文書番号：令和4年6月7日 科学院発 第544号

補助事業名 : 令和4年度〔 厚生労働科学研究費  
厚生労働行政推進調査事業費 〕 補助金(難治性疾患政策研究事業)

研究課題名 (課題番号) : 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  
(21FC1015)

研究実施期間 : 令和4年4月1日から令和5年3月31日まで  
(3)年計画の(2)年目

国庫補助金精算所要額 : 金 19,500,000円也(※当該研究課題に係る総額を記載すること)  
(うち間接経費 4,500,000円)

上記補助事業について、厚生労働科学研究費補助金等取扱規程(平成10年4月9日厚生省告示第130号)第16条第2項の規定に基づき下記のとおり研究成果を報告します。

記

1. 研究概要の説明

(1) 研究者別の概要

所属機関・ 部署・職名	氏名	分担した研究項目 及び研究成果の概要	研究実施 期間	配分を受けた 研究費	間接経費
自治医科大学・医学 部・教授	小坂 仁	(分担項目) 研究統括・事務局	令和4年 4月1日 ～ 令和5年 3月31日	5,000,000	4,500,000
		(成果の概要) ①新たに17疾患を神経白質 形成不全症として採用しガ イドラインを作成した。 ②治療可能な遺伝性神経疾 患について、特徴的な症状、 生化学的所見、画像所見を もとに、診断や治療方法へ の手がかりになるように作 成した。 ③成人移行のためのガイド ラインを作成した。 ④市民公開セミナー、TR 会 議を実施し、治験準備を支 援した。 市民公開セミナーは20回記 念として、ハイブリッド開 催をおこなった。			
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	井上 健	(分担項目) オンライン診断 セミナー開催 自然歴調査 GLIA 連携	令和4年 4月1日 ～ 令和5年 3月31日	1,000,000	0
		(成果の概要) 先天性大脳白質形成不全症 の診断コンサルテーション にて17症例の対応を取りま とめた。患者家族を対象と した市民公開セミナーを令 和4年11月5日にオンライ ンにて開催した。全国疫学 調査実施の一次調査を開始 した。			
神戸中央病 院・脳神経 内科・診療 部長	吉田 誠克	(分担項目) Alexander 病責任者 日本神経学会連携 トランジション	令和4年 4月1日 ～ 令和5年 3月31日	研究代表者 一括計上	0
		(成果の概要) GLIA と連携した臨床治験に むけた Alexander 病の診断 基準の見直し 移行期医療ガイドライン策 定			

島田療育センター・小児科・院長	久保田雅也	(分担項目) カナバン病責任者 移行期医療	令和4年 4月1日 ～ 令和5年 3月31日	600,000	0
		(成果の概要) 移行期医療WGによりガイド ライン作成中である			
東京女子医科大学・医学部・教授	山本 俊至	(分担項目) 進行性白質脳症責任者 オンライン診断	令和4年 4月1日 ～ 令和5年 3月31日	600,000	0
		(成果の概要) 海外における研究実態を調査した。			
京都大学・大学院 医学研究科・特定教授	和田 敬仁	(分担項目) ATR-X、脳クレアチン欠乏症 候群責任者 レジストリ	令和4年 4月1日 ～ 令和5年 3月31日	600,000	0
		(成果の概要) ATR-X 症候群の医師主導治験のための患者登録をすすめた。脳クレアチン欠乏症候群の患者登録をすすめた。			
岡山大学・学術研究院 医歯薬学域・准教授	秋山 倫之	(分担項目) 神経代謝診断拠点形成	令和4年 4月1日 ～ 令和5年 3月31日	600,000	0
		(成果の概要) 代謝マーカー測定可能施設の調査を継続し、ビタミンB1 関連代謝物測定の候補施設を見つけた。代謝マーカー測定系による生化学診断支援を行い、新規測定系の開発を始めた。			
京都大学・iPS細胞研究所・教授	井上 治久	(分担項目) iPS創薬アップデート TR推進・TR会議	令和4年 4月1日 ～ 令和5年 3月31日	600,000	0
		(成果の概要) iPS細胞を用いた白質脳症の病態解明と創薬について、情報を収集し平易に要点をまとめた上で研究班HPを通じてTR推進に努めた。			
愛知医科大学・医学部・講師	岩山 秀之	(分担項目) MCT8 家族会-研究班の構築 TR推進	令和4年 4月1日 ～ 令和5年 3月31日	600,000	0
		(成果の概要) MCT8 家族会の結成が決定 香港のグループと国際研究 ドイツのグループと提携			

東北大学・病院・助教	植松有里佳	(分担項目) オンライン診断 治療可能な遺伝性疾患診断 治療の手引き PC, スマホ	令和4年 4月1日 ～ 令和5年 3月31日	600,000	0
		(成果の概要) オンライン診断を行った。 治療可能な遺伝性疾患診断 治療の手引きの部分を含む 研究班のHPを充実させた。			
神奈川県立 こども医療 センター・ 遺伝科・部 長	黒澤 健司	IRUDとの連携 小児遺伝学会との連携(理事長)	令和4年 4月1日 ～ 令和5年 3月31日	600,000	0
		(成果の概要) 先天性大脳白質形成不全症 をきたす新規遺伝子 U2AF2 を同定した。			
大阪医科薬 科大学・医 学部・教授	近藤 洋一	(分担項目) 神経再生医療推進 HPアップデート	令和4年 4月1日 ～ 令和5年 3月31日	600,000	0
		(成果の概要) 神経再生医療に関する6編 の最新英語論文を要約して HPに掲載した。			
浜松医科大 学・医学 部・教授	才津 浩智	(分担項目) 遺伝子診断システム構築 TR推進	令和4年 4月1日 ～ 令和5年 3月31日	600,000	0
		(成果の概要) 白質異常を呈する7症例に エクソーム解析を施行し、6 例で原因と考えられる病的 バリエーションを同定した。また、かずさDNA研究所でのパ ネル検査で病的バリエーション が同定されなかった Hypomyelination of early myelinating structuresの 症例に対して、パネル検査 データの再解析を行い、病的 と考えられる深部イント ロンバリエーションを同定した。			
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	佐々木征行	(分担項目) 遺伝性白質疾患の臨床診断 HPアップデート 小児神経学会連携(理事、専 門医委員会委員長)	令和4年 4月1日 ～ 令和5年 3月31日	300,000	0
		(成果の概要) 本邦1例目と2例目の TMEM106B異常症の経過は、 遺伝性大脳白質疾患の中 では非常に良好である。			

東京女子医科大学・医学部（八千代医療センター）教授	高梨 潤一	(分担項目) オンライン診断 自然歴調査	令和4年 4月1日 ～ 令和5年 3月31日	300,000	0
		(成果の概要) 全国から寄せられた未診断症例の頭部画像解析、白質ジストロフィーMRI, MRS解析			
信州大学・学術研究院医学系（医学部附属病院）・講師	高野 亨子	(分担項目) 新規遺伝性白質形成不全症ガイドライン	令和4年 4月1日 ～ 令和5年 3月31日	600,000	0
		(成果の概要) 新規遺伝性白質形成不全症ガイドライン作成のため文献レビューを行いガイドラインを作成した。また、知的障害の原因検索のため遺伝学的検査を行った。			
大津赤十字病院・脳神経内科・部長	松井 大	(分担項目) 移行期医療 HP 後天性白質疾患	令和4年 4月1日 ～ 令和5年 3月31日	300,000	0
		(成果の概要) 後天性白質疾患に関する研究-特にウイルス感染症と大脳白質病変について-を行った。			
自治医科大学・医学部・准教授	三重野牧子	(分担項目) 希少疾患ガイドライン策定の世界標準調査 班内疫学支援	令和4年 4月1日 ～ 令和5年 3月31日	300,000	0
		(成果の概要) 希少疾患を含めたガイドライン策定に関して、国内外における情報収集を行った。			
自治医科大学・医学部・准教授	村松 一洋	(分担項目) 新規遺伝性白質形成不全症ガイドライン	令和4年 4月1日 ～ 令和5年 3月31日	600,000	0
		(成果の概要) 新規遺伝性白質形成不全症ガイドライン作成、疾患レジストリ整備、神経セロイドリポフスチン症の症例集積、鉄沈着神経変性症の症例集積、疾患啓発のためのweb site構築			



東京都立北療育センター・内科・部長	望月 葉子	(分担項目) 移行医療ガイドライン	令和4年 4月1日 ～ 令和5年 3月31日	研究代表者 一括計上	0
		(成果の概要) 当センターでの移行医療に関する研究、学会での移行医療に関する委員会活動の成果を活かし、移行医療ガイドライン作成ワーキンググループでCQを作成し、分担して執筆を開始した。			
東京薬科大学・生命科学部・教授	山内 淳司	(分担項目) 小分子・中分子医薬開発状況アップデート TR 推進・TR 会議	令和4年 4月1日 ～ 令和5年 3月31日	600,000	0
		(成果の概要) 試験内培養系を用いてリソソームストレスを軽減する短鎖 RNA や化合物などの治療分子候補の開発の現状を隔月ごとに紹介した。これらの紹介内容は当該研究室の研究も含んでいる。			

(2) 研究実施日程

研究代表者 小坂 仁

研究実施内容	実 施 日 程											
	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月
研究統括 ガイドライン作成 市民公開セミナー 班会議	←											▶
	←								11/5	12/11		▶
				7/31								

研究分担者 井上 健

研究実施内容	実 施 日 程											
	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月
診断コンサルテーション 全国疫学調査 市民公開セミナー 班会議												▶
									11/5	12/11		▶
				7/31								

研究分担者 吉田 誠克

研究実施内容	実 施 日 程											
	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月
Alexander病診断基準の見直し 移行ガイドラインWG 班会議												▶
			6/23	7/31		9/27			12/6	12/11		3/7

研究分担者 久保田 雅也

研究実施内容	実 施 日 程											
	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月
移行期医療WG 班会議												▶
									12/11			

研究分担者 山本 俊至

研究実施内容	実 施 日 程											
	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月
オンライン診断												→
家族会サポート												→
海外研究実態調査												→
班会議				7/31					12/11			

研究分担者 和田 敬仁

研究実施内容	実 施 日 程											
	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月
脳クレアチン欠乏症候群患者レジストリー												→
ATR-X症候群患者レジストリー												→
ATR-X症候群探索的治験												→
班会議									12/11			

研究分担者 秋山 倫之

研究実施内容	実 施 日 程											
	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月
代謝マーカー測定可能施設の調査												→
生化学的診断支援												→
代謝マーカー測定系の新規作成												→
班会議				7/31								

研究分担者 井上 治久

研究実施内容	実 施 日 程											
	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月
iPS創薬												→
班会議				7/31								

研究分担者 岩山 秀之

研究実施内容	実 施 日 程											
	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月
家族会設立の協議	4/13		6/8			9/14			12/27			3/28
香港のグループと国際研究 ドイツのグループと提携 班会議				7/10 7/31	8/4		10/3	11/7	12/9	1/12	2/9	3/16 3/20

研究分担者 植松 有里佳

研究実施内容	実 施 日 程											
	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月
治療可能な遺伝性疾患診 断治療の手引きPC, スマホ 市民公開セミナー 班会議		5/12 5/16		7/13 7/31	8/31			11/8 11/5		1/16 1/17		3/9 3/10
								12/11				

研究分担者 黒澤 健司

研究実施内容	実 施 日 程											
	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月
IRUDとの連携・小児遺伝 学会との連携 市民公開セミナー 班会議								11/5	12/11			→

研究分担者 近藤 洋一

研究実施内容	実 施 日 程											
	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月
HPアップデート 班会議		5/18		7/1 7/31	8/29			11/4	12/11	1/6		3/6

研究分担者 才津 浩智

研究実施内容	実 施 日 程											
	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月
全エクソーム解析 パネル検査データの再解析 班会議									12/11	→		→

研究分担者 佐々木 征行

研究実施内容	実 施 日 程											
	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月
情報収集 論文作成 班会議				7/31					12/11			

研究分担者 高梨 潤一

研究実施内容	実 施 日 程											
	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月
全国から寄せられた未診 断症例の頭部画像解析 白質ジストロフィーMRI, MRS解析 市民公開セミナー 班会議				7/31				11/5	12/11			

研究分担者 高野 亨子

研究実施内容	実 施 日 程											
	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月
新規白質形成不全症調査 ガイドライン作成 市民公開セミナー 班会議				7/31				11/5	12/11			

研究分担者 松井 大

研究実施内容	実 施 日 程											
	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月
後天性白質疾患の臨床的 検討など 班会議				7/31					12/11			

研究分担者 三重野 牧子

研究実施内容	実 施 日 程											
	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月
ガイドライン調査 班会議									12/11			



### (3). 研究成果の説明

研究の目的：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；

当班では、患者対象セミナー・アンケートを実施してきた。本年度は、20 回を迎えている。患者家族の願いは、早く確定診断されたい、適切な治療を生涯受けたい、治療研究を推進してほしいに集約される。それぞれに対応した I-III の課題に取り組む。

I; 迅速な確定診断 (患者側の視点；診断を受ける)

(1) 大脳白質形成不全症 11 疾患に加え新規白質形成不全症として報告された疾患のうち、大脳白質形成不全症として定義をみだす疾患を調査・決定した。R4 年度はそれらにつきガイドラインを策定する。策定終了後のガイドラインは、順次英文化を進める。

(2) “治療可能な遺伝性疾患診断の診断・治療の手引き” (当班作成；2020 年) を作成したので、それに対応した診断体制を作る。診断体制の構築は、関連する厚労政策・AMED ミトコンドリア班等と連携し行う。継続中の“オンラインでの診断コンサルト”を継続する。1 週間以内に、診断方法を速やかに立案、回答する。一部の検査は本研究班で実施し、地域における難病治療拠点の育成を支援する。

II; 切れ目のない包括的支援 (支援を受ける)

成人移行支援は、小児科学会からの指針、“小児期発症慢性疾患を持つ移行期患者が疾患の個別性を超えて成人診療へ移行するための診療体制の整備に向けた調査研究班”等により、提言が行われてきた。しかし知的障害を伴う神経疾患では自立支援は困難であり、対応する提言、ガイドラインはない。従来の小児科からの視点に、受け手側の視点をいれた神経疾患の移行期医療について、小児科医、神経内科医のチームで取り組み、発表・提言する。神経内科学会で戸田達史理事長の元、2020 年 7 月 11 日に「小児-成人移行医療対策特別委員会」(望月秀樹委員長) が 2 年間の期限で設置されたので、協調して行う。

III 治療法開発支援 (治療法開発に参加する)

希少難病治療開発は、薬価が 1 億 6 千万の治療薬 (脊髄性筋委縮症) が出現するなど、日本の科学振興や、国の将来を担う成長分野となりうる。患者家族も、自ら積極的に創薬に貢献したいという願いが強い。いままで当班は国際会議や創薬支援を、医師、研究者、家族会等の代表からなる研究班で行ってきた。今期は、この分野の主たる国内研究者を研究分担者として迎え、治療開発を患者・家族・臨床医・研究者が一体となり行うためのプラットフォームを形成し、治療開発を推進する。

研究結果の概要：1 もれなく診断する；診断を受ける

(1) 遺伝子診断法の確立

候補 24 疾患の中から、班員の討議により、下線 18 疾患を決定した。

RARS 関連髄鞘形成不全症、Trichothiodystrophy with photosensitivity (TTD1,2, Tay syndrome)、  
フコシドーシス、ERPS 関連髄鞘形成不全症、AIMP1 関連髄鞘形成不全症、Congenital  
Hypomyelinating Neuropathy 3 (CHN3)、  
Spastic ataxia-8 with hypomyelinating leukodystrophy、X-linked hypomyelination with

spondylometaphyseal dysplasia (H-SMD)、

TMEM106B 関連髄鞘形成不全症 (HLD16)、

TMEM63B 関連髄鞘形成不全症 (HLD19)、

HIKESHI 関連髄鞘形成不全症 (HLD13)、

脳葉酸輸送欠乏による神経変性症、アデニロコハク酸リアーゼ欠損症、3-ホスホグリセリン酸脱水素酵素欠損症、フマラーゼ欠損症、アスパラギン酸-グルタミン酸担体イソフォーム 1 欠損症/早期乳児てんかん性脳症 39 型、原発性小頭症 10 型、発達性てんかん性脳症 5 (SPTAN1 脳症)、グアニジノアセテートメチルトランスファー酵素欠損症、PTPN23 関連白質疾患、Huppke-Brendel syndrome、FOXG1 欠損症 (先天型レット症候群)

VPS11 関連髄鞘形成不全症 (HLD12)、DEGS1 関連髄鞘形成不全症 (HLD18)

これらの疾患について、班員によりガイドライン作成をした。校正後、Hp にアップロード予定である。

## (2) 治療可能な疾患 (主として神経代謝病) 診断システムの構築 (秋山、小坂)

研究班で 2019 年に出版した「治療可能な遺伝性神経疾患 診断・治療の手引き」に掲載された 18 疾患を対象とした。対象疾患に関し、診断に有用と考えられる代謝バイオマーカーとその検査施設を検索した。対象とした 18 疾患のうち、診断に特異性が高い代謝バイオマーカーが存在するものは、チアミンピロホスホキナーゼ 1 欠損症、ピオチン反応性大脳基底核病、モリブデン補助因子欠損症 A 型、エチルマロン酸脳症、脳葉酸輸送欠損症、メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素欠損症、脳ドパミン-セロトニン小胞トランスポーター変異疾患、ドパミントランスポーター欠乏症候群、脳クレアチン欠乏症候群、グルコーストランスポーター 1 欠損症の 10 疾患であった。

これら 10 疾患のうち、保険検査のみで診断可能な疾患は、グルコーストランスポーター欠損症、メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素欠損症のみであった。他の 8 疾患では、非保険検査や研究検査の併用が確定診断に必要であった。しかし、チアミンピロホスホキナーゼ 1 欠損症とピオチン反応性大脳基底核病では、診断に有用と考えられる代謝バイオマーカー (前者は全血チアミン-1 リン酸とチアミン-2 リン酸、後者は髄液遊離チアミン) を国内では測定できない状況であることが判明した。そのため SRL ついで LSI メディエンスと交渉中である。岩山は MCT8 異常症患者の新生児期の保存濾紙血と正常新生児の濾紙血より、早期診断系を作成し、治験準備を進めている。

## (3) オンライン診断システムの継続 (井上健、小坂、黒澤; PMD 高梨、山本、植松 H27 より継続中)

主治医からの診断、治療の問い合わせに 1 週間以内に班員内で意見統一し、主治医に報告する。平成 26 年からの 8 年間で 141 症例の相談を受けた依頼数は、平成 29 年度以降は年間 20~25 件程度でコンスタントに依頼を受けており、認知が確立されて来ていることが推測される。

## 2. 生涯にわたり包括的な医療を行う; 生涯にわたる支援を受ける

### (1) 移行期医療 (久保田、小坂、望月、吉田、松井、佐々木、高梨、村松)

久保田、望月を中心に QC を設定し 8 月入稿し、本年診断と治療者から刊行予定。

1. 何歳で開始するのが適切か 早川、崎山
2. 移行のための外来が必要か 移行先の選定はどうするか・・・黒田 望月
3. 移行に関わる多職種・・・黒田 望月
4. 患者会の情報・連携 Blumenthal 由夏里 大迫 望月
5. 移行の際に必要な情報は何か・・・Blumenthal 由夏里、大迫
6. 移行医療の成立を左右する要因は何か・・・大迫、小坂
7. 精神科にどんなときにお問い合わせするのか・・・吉田、小沢、佐藤 小児科・成人科が共同で行うべきことはなにか・・・吉田 早川
8. 教育・・・Blumenthal 由夏里、大迫
9. 意思決定: 協働意思決定 ACP・・・久保田 中村 望月
10. 医療的ケアの こと・・・早川、崎山
11. 移行の評価・・・患者・家族が移行の前後で何をすると良いのか?・・・全員

また望月は、日本神経学会 小児-成人移行医療対策特別委員会の委員として、神経学会会員へ移行医療を周知すべくワークショップを開催した。以上を基に、移行ガイドライン作成のワーキンググループ会合を 3 回開催した。

### (2) 医療情報の収集・改定・発信 (植松、松井、近藤、小坂)

発刊された治療可能な遺伝性疾患診断治療の手引きについて、本研究班のホームページ上に、新た



なサイト [http://plaza.umin.ac.jp/~pmd/iden\\_guidance.html](http://plaza.umin.ac.jp/~pmd/iden_guidance.html) を作成した。症候、疾患カテゴリーにページを分けて作成した。各疾患について、特徴的な症状、生化学的所見、画像所見をもとに、診断や治療方法への手がかりになるように作成した情報サイト（植松）。総論としての、遺伝性白質疾患について、大脳白質髄鞘形成不全症を呈す症例の中から新たに **TMEM106B** 異常症例を見出した。**POLR3A** 変異例に、全身ジストニアと両側線条体萎縮を来した姉妹例を見出した。（佐々木）、鑑別診断としての、後天性白質疾患（松井）を大津赤十字病院の症例に即して、アップデートした。

### （3）患者会支援（小坂、出口、井上健、山本、久保田、吉田、岩山、高野、井上治久、近藤、山内）

患者会と連携して行っている、市民公開セミナーを引き続き開催した。当初は、年に1回東京で開催していたが、その後関西地区での開催も行っている。第18,19回とコロナ禍によりウェブ開催となったが、第20回の記念すべき大会はハイブリッドウェブ開催となり、2022年11月5日、3年ぶりに患者様や家族と顔を合わせることができた。

今年度の記念大会では、イーズファミリークリニック本八幡の湯浅正太先生にご講演頂いた。また遺伝子治療（井上 健）、再生医療（近藤）、iPS 創薬（井上治久）、小分子・中分子医薬開発（山内）の研究開発状況をリアルタイムで、ホームページに掲載した。岩山は新規 MCT8 欠損症の早期診断方法確立（LC-MS/MS による rT3 測定）を行い、日本における治験準備を更に進めた。和田は、ATR-X 症候群の家族会（令和4年7月24日）、コロナ禍のため、ZOOM を用いて、「第9回 ATR-X 症候群患者さんに関わる皆さんのための勉強会 on Zoom」を開催。7 家族、認定遺伝カウンセラー1名、臨床遺伝専門医2名が参加し、近況報告など、情報交換を行った。

### 3. 新しい治療法開発を支援する；治療法開発に参加する

#### （1）難病プラットフォームの稼働（和田、小坂、村松、三重野、井上）

難病プラットフォームに関して入力を開始継続した。MCT8 欠損症に関しても、レジストリの難病プラットフォームへの統合を行った。

#### （2）自然歴の調査研究（井上、高梨、小坂）

natural historical data を入力継続した。

#### （3）新規治療法開発支援（小坂、井上健、井上治久、近藤、山内）

本年度も、TR 会議を開催し、日本発治療研究が加速した。岩山は、MCT8 異常症の治験の計画のために欧州で Triac の治験を行っている Egetis 社と国内での治験体制を整備中である。また、AMED 事業との連携として本研究班班員の AMED 研究として、ATR-X 症候群に対する 5-アミノレブリン酸による医師主導治験；和田、AAV による先天性大脳白質形成不全症の遺伝子治療法開発；井上オートファジー病 SENDA/BPAN に対する遺伝子治療開発、村松を支援した。和田は、5-アミノレブリン酸治験を開始する予定である。

研究の実施経過：1. もれなく診断する；診断を受ける

#### （1）遺伝子診断法の確立（小坂、井上、黒沢、山本、高梨、村松、高野、三重野）

従来の11疾患に加え新規白質形成不全症として報告された疾患のうち、大脳白質形成不全症の定義をみたく疾患を決定し、新たにガイドラインを策定する。

#### （2）治療可能な疾患（主として神経代謝病）診断システムの構築（秋山、小坂）

IRUDP を始めとする次世代解析により明らかになる新規疾患は、超希少難病疾患であり、その種類は数千を超える。それらの疾患の中には、早期治療が劇的に予後を改善し、社会参画を可能にするようなものがある。これらの手引きを2020年にまとめ、2021年度には、ウェブ上で閲覧利用可能な形式とした。取り上げた”治療可能な18疾患”について、遺伝学的な検査が存在しない疾患については、東日本、西日本にこれらの生化学的、酵素学的診断を行う拠点を形成する。18疾患の内、10疾患はミトコンドリア病に分類されるためミトコンドリア病 AMED 班、政策班および神経代謝病研究会と協力して行う。

#### （3）オンライン診断システムの継続（井上健、小坂、黒澤； PMD 高梨、山本、植松 H27 より継続中）

主治医からの診断、治療の問い合わせに1週間以内に班員内で意見統一し、主治医に報告する。遺伝子診断に関しては、PMD；黒澤、進行性白質脳症；山本、エクソーム解析；才津が主として担当する。

## 2. 生涯にわたり包括的な医療を行う；生涯にわたる支援を受ける

### (1) 移行期医療（久保田、小坂、望月、吉田、松井、佐々木、高梨、村松）

「小児—成人移行医療対策特別委員会」（望月秀樹委員長）との連携を強化し、自立が困難な、神経疾患の児の移行期医療の支援ガイドを日本小児神経学会、日本神経学会と協力し作成し、日本小児神経学会総会、日本神経学会総会等で発表する。

### (2) 医療情報の収集・改定・発信（植松、松井、近藤、小坂）

発刊された治療可能な遺伝性疾患診断治療の手引きについて、ベッドサイドでの使用を念頭に於き、スマートフォンないしPCで使用できるように、up-dateする（植松）。総論としての、遺伝性白質疾患の臨床診断（佐々木）、鑑別診断としての、後天性白質疾患（松井）をアップデートする。

### (3) 患者会支援（小坂、出口、井上健、山本、久保田、吉田、岩山、高野、井上治久、近藤、山内）

患者会と連携して行っている、市民公開セミナーを引き続き開催するが、コロナの状況を踏まえ、ハイブリッドとし1回開催する。特に今回は20回記念大会として行う。国内の遺伝子治療（小坂、井上 健）、再生医療（近藤）、iPS創薬（井上治久）、小分子・中分子医薬開発（山内）の研究開発状況をリアルタイムで、ホームページに掲載し、患者・家族の要望に答える。白質形成不全症のうち、MCT8欠損症は、患者数が本邦で20名以上あり、疾患の経過が他と異なるため、家族会の結成を支援し、新規MCT8欠損症の早期診断方法確立（岩山）を行うとともに、治験準備を支援する。

## 3. 新しい治療法開発を支援する；治療法開発に参加する

### (1) 難病プラットフォームの稼働（和田、小坂、村松、三重野、井上）

難病プラットフォームに関して入力を開始する。他疾患に関しても、レジストリの難病プラットフォームへの統合を行い連携する。

### (2) 自然歴の調査研究（井上、高梨、小坂）

遺伝子治療等の治験を想定し、国際コンソーシウム；GLIAと協働してnatural historical data（臨床・画像スコアリング；倫理承認A2016-078）を入力する。これにより、二重盲検を回避した自然歴と対比させた、国際治験が可能となり新たな治療法開発が加速する。

### (3) 新規治療法開発支援（小坂、井上健、井上治久、近藤、山内）

研究者・臨床医・家族会が参加する治療研究に焦点をあてたトランスレーショナル（TR）会議を開催する（年一回）。フロントランナーの研究者・臨床医が患者セミナーやTR会議を通じ、Patient Journeyに対し理解を深め、日本発治療研究が加速する。研究計画、治験立案に対しては、班員が希少難病専門家として助言し、PMDAのRS戦略相談に同行・助言する。また、AMED事業との連携として本研究班班員のAMED研究や研究費申請をサポートするとともに、難治性疾患政策研究事業の他の研究班と連携する。本年度は特にMLC（皮質下嚢胞をもつ大頭型白質脳症）等についてAMED申請をサポートする。

研究成果の刊行に関する一覧表：別添5のとおり

研究成果による知的財産権の出願・取得状況：該当なし

研究により得られた成果の今後の活用・提供：班のHpに掲載する

2. 厚生労働科学研究費補助金研究報告書表紙 (別添1のとおり)
3. 厚生労働科学研究費補助金研究報告書目次 (別添2のとおり)
4. 厚生労働科学研究費補助金総括研究報告書 (別添3のとおり)
5. 厚生労働科学研究費補助金分担研究報告書 (別添4のとおり)
6. 研究成果の刊行に関する一覧表 (別添5のとおり)
7. 研究成果による特許権等の知的財産権の出願・登録状況 該当なし
8. 健康危険情報 該当なし
9. 厚生労働科学研究費における倫理審査及び利益相反の管理の状況に関する報告 (参考:別添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

研究代表者 小坂 仁 自治医科大学 小児科教授

研究要旨

本年度は、下記の研究を行った。

- ① 新たに 17 疾患を神経白質形成不全症として採用しガイドラインを作成した。
- ② 治療可能な遺伝性神経疾患について、特徴的な症状、生化学的所見、画像所見をもとに、診断や治療方法への手がかりになるように作成した。
- ③ 成人移行のためのガイドラインを作成した。
- ④ 市民公開セミナー、TR 会議を実施し、治験準備を支援した。  
市民公開セミナーは 20 回記念として、ハイブリッド開催をおこなった。

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;

当班では、患者対象セミナー・アンケートを実施

してきた。本年度は、20 回を迎えている。患者家族の願いは、早く確定診断されたい、適切な治療を生涯受けたい、治療研究を推進してほしいに集約される。それぞれに対応した I-III の課題に取り組む。

I; 迅速な確定診断（患者側の視点; 診断を受ける）

(1) 大脳白質形成不全症 11 疾患に加え新規白質形成不全症として報告された疾患のうち、大脳白質形成不全症として定義をみだす疾患を調査・決定した。R4 年度はそれらにつきガイドラインを策定する。策定終了後のガイドラインは、順次英文化を進める。

(2) “治療可能な遺伝性疾患診断の診断・治療の手引き”（当班作成; 2020 年）を作成したので、それに対応した診断体制を作る。診断体制の構築は、関連する厚労政策・AMED ミトコンドリア班等と連携し行う。継続中の“オンラインでの診断コンサルト”を継続する。1 週間以内に、診断方法を速やかに立案、回答する。一部の検査は本研究班で実施し、地域における難病治療拠点の育成を支援する。

II; 切れ目のない包括的支援（支援を受ける）

成人移行支援は、小児科学会からの指針、“小児期発症慢性疾患を持つ移行期患者が疾患の個別性を超えて成人診療へ移行するための診療体制

の整備に向けた調査研究班”等により、提言が行われてきた。しかし知的障害を伴う神経疾患では自立支援は困難であり、対応する提言、ガイドラインはない。従来の小児科からの視点に、受け手側の視点をいれた神経疾患の移行期医療について、小児科医、神経内科医のチームで取り組み、発表・提言する。神経内科学会で戸田達史理事長の元、2020年7月11日に「小児-成人移行医療対策特別委員会」（望月秀樹委員長）が2年間の期限で設置されたので、協調して行う。

### III 治療法開発支援（治療法開発に参加する）

希少難病治療開発は、薬価が1億6千万の治療薬（脊髄性筋委縮症）が出現するなど、日本の科学振興や、国の将来を担う成長分野となりうる。患者家族も、自ら積極的に創薬に貢献したいという願いが強い。いままで当班は国際会議や創薬支援を、医師、研究者、家族会等の代表からなる研究班で行ってきた。今期は、この分野の主たる国内研究者を研究分担者として迎え、治療開発を患者・家族・臨床医・研究者が一体となり行うためのプラットフォームを形成し、治療開発を推進する。

#### 方法;

##### 1. もれなく診断する；診断を受ける

（1）遺伝子診断法の確立（小坂、井上、黒沢、山本、高梨、村松、高野、三重野）

従来の11疾患に加え新規白質形成不全症として報告された疾患のうち、大脳白質形成不全症の定義をみたく疾患を決定し、新たにガイドラインを策定する。

（2）治療可能な疾患（主として神経代謝病）診断システムの構築（秋山、小坂）

IRUDPを始めとする次世代解析により明らかになる新規疾患は、超希少難病疾患であり、その種類は数千を超える。それらの疾患の中には、早期治療が劇的に予後を改善し、社会参画を可能にするようなものがある。これらの手引きを2020年にまとめ、2021年度には、ウェブ上で閲覧利用可能な形式とした。取り上げた”治療可能な18疾患”について、遺伝学的な検査が存在しない疾患については、東日本、西日本にこれらの生化学的、酵素学的診断を行う拠点を形成する。18疾患の内、10疾患はミトコンドリア病に分類されるためミトコンドリア病AMED班、政策班および神経代

謝病研究会と協力して行う。

（3）オンライン診断システムの継続（井上健、小坂、黒澤；PMD高梨、山本、植松 H27より継続中）

主治医からの診断、治療の問い合わせに1週間以内に班員内で意見統一し、主治医に報告する。遺伝子診断に関しては、PMD；黒澤、進行性白質脳症；山本、エクソーム解析；才津が主として担当する。

2. 生涯にわたり包括的な医療を行う；生涯にわたる支援を受ける

（1）移行期医療（久保田、小坂、望月、吉田、松井、佐々木、高梨、村松）

「小児-成人移行医療対策特別委員会」（望月秀樹委員長）との連携を強化し、自立が困難な、神経疾患の児の移行期医療の支援ガイドを日本小児神経学会、日本神経学会と協力し作成し、日本小児神経学会総会、日本神経学会総会等で発表する。

（2）医療情報の収集・改定・発信（植松、松井、近藤、小坂）

発行された治療可能な遺伝性疾患診断治療の手引きについて、ベッドサイドでの使用を念頭に於き、スマートフォンないしPCで使用できるように、up-dateする（植松）。総論としての、遺伝性白質疾患の臨床診断（佐々木）、鑑別診断としての、後天性白質疾患（松井）をアップデートする。

（3）患者会支援（小坂、出口、井上健、山本、久保田、吉田、岩山、高野、井上治久、近藤、山内）

患者会と連携して行っている、市民公開セミナーを引き続き開催するが、コロナの状況を踏まえ、ハイブリッドとし1回開催する。特に今回は20回記念大会として行う。国内の遺伝子治療（小坂、井上健）、再生医療（近藤）、iPS創薬（井上治久）、小分子・中分子医薬開発（山内）の研究開発状況をリアルタイムで、ホームページに掲載し、患者・家族の要望に応える。白質形成不全症のうち、MCT8欠損症は、患者数が本邦で20名以上あり、疾患の経過が他と異なるため、家族会の結成を支援し、新規MCT8欠損症の早期診断方法確立（岩山）を行うとともに、治験準備を支援する。

3. 新しい治療法開発を支援する；治療法開発に参加する

(1) 難病プラットフォームの稼働(和田、小坂、村松、三重野、井上)

難病プラットフォームに関して入力を開始する。他疾患に関しても、レジストリの難病プラットフォームへの統合を行い連携する。

(2) 自然歴の調査研究(井上、高梨、小坂)  
遺伝子治療等の治験を想定し、国際コンソーシウム；GLIAと協働して natural historical data (臨床・画像スコアリング；倫理承認 A2016-078) を入力する。これにより、二重盲検を回避した自然歴と対比させた、国際治験が可能となり新たな治療法開発が加速する。

(3) 新規治療法開発支援(小坂、井上健、井上治久、近藤、山内)

研究者・臨床医・家族会が参加する治療研究に焦点をあてたトランスレーショナル(TR)会議を開催する(年一回)。フロントランナーの研究者・臨床医が患者セミナーやTR会議を通じ、Patient Journey に対し理解を深め、日本発治療研究が加速する。研究計画、治験立案に対しては、班員が希少難病専門家として助言し、PMDAのRS戦略相談に同行・助言する。また、AMED事業との連携として本研究班班員のAMED研究や研究費申請をサポートするとともに、難治性疾患政策研究事業の他の研究班と連携する。本年度は特にMLC(皮質下嚢胞をもつ大頭型白質脳症)等についてAMED申請をサポートする。

## C、研究結果

### 1 もれなく診断する；診断を受ける

#### (1) 遺伝子診断法の確立

候補 24 疾患の中から、班員の討議により、下線 18 疾患を決定した。

RARS 関連髄鞘形成不全症、Trichothiodystrophy with photosensitivity (TTD1,2, Tay syndrome)、フコシドーシス、ERPS 関連髄鞘形成不全症、AIMP1 関連髄鞘形成不全症、Congenital Hypomyelinating Neuropathy 3 (CHN3)、Spastic ataxia-8 with hypomyelinating leukodystrophy、X-linked hypomyelination with spondylometaphyseal dysplasia (H-SMD)、

TMEM106B 関連髄鞘形成不全症 (HLD16)、TMEM63B 関連髄鞘形成不全症 (HLD19)、HIKESHI 関連髄鞘形成不全症 (HLD13)、脳葉酸輸送欠乏による神経変性症、アデニロコハク酸リアーゼ欠損症、3-ホスホグリセリン酸脱水素酵素欠損症、フマラーゼ欠損症、アスパラギン酸-グルタミン酸担体イソフォーム 1 欠損症/早期乳児てんかん性脳症 39 型、原発性小頭症 10 型、発達性てんかん性脳症 5 (SPTAN1 脳症)、グアニジノアセテートメチルトランスファー酵素欠損症、PTPN23 関連白質疾患、Huppke-Brendel syndrome、FOXG1 欠損症(先天型レット症候群) VPS11 関連髄鞘形成不全症 (HLD12)、DEGS1 関連髄鞘形成不全症 (HLD18)

これらの疾患について、班員によりガイドライン作成をした。校正後、Hp にアップロード予定である。

### (2) 治療可能な疾患(主として神経代謝病)診断システムの構築(秋山、小坂)

研究班で 2019 年に出版した「治療可能な遺伝性神経疾患 診断・治療の手引き」に掲載された 18 疾患を対象とした。対象疾患に関し、診断に有用と考えられる代謝バイオマーカーとその検査施設を検索した。対象とした 18 疾患のうち、診断に特異性が高い代謝バイオマーカーが存在するものは、チアミンピロホスホキナーゼ 1 欠損症、ピオチン反応性大脳基底核病、モリブデン補助因子欠損症 A 型、エチルマロン酸脳症、脳葉酸輸送欠損症、メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素欠損症、脳ドパミン-セロトニン小胞トランスポーター変異疾患、ドパミントランスポーター欠乏症候群、脳クレアチン欠乏症候群、グルコーストランスポーター 1 欠損症の 10 疾患であった。

これら 10 疾患のうち、保険検査のみで診断可能な疾患は、グルコーストランスポーター欠損症、メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素欠損症のみであった。他の 8 疾患では、非保険検査や研究検査の併用が確定診断に必要であった。しかし、チアミンピロホスホキナーゼ 1 欠損症とピオチン反応性大脳基底核病では、診断に有用と考えられる代謝バイオマーカー(前者は全血チアミン-1 リン酸とチアミン-2 リン酸、後者は髄液遊離チアミン)を国内では測定できない状況であることが判明した。そのため SRL ついで LSI メディエ

ンスと交渉中である。岩山は MCT8 異常症患者の新生児期の保存濾紙血と正常新生児の濾紙血より、早期診断系を作成し、治験準備を進めている。

### (3) オンライン診断システムの継続 (井上健、小坂、黒澤； PMD 高梨、山本、植松 H27 より継続中)

主治医からの診断、治療の問い合わせに1週間以内に班員内で意見統一し、主治医に報告する。平成26年からの8年間で141症例の相談を受けた依頼数は、平成29年度以降は年間20～25件程度でコンスタントに依頼を受けており、認知が確立されて来ていることが推測される。

## 2. 生涯にわたり包括的な医療を行う；生涯にわたる支援を受ける

### (1) 移行期医療 (久保田、小坂、望月、吉田、松井、佐々木、高梨、村松)

久保田、望月を中心に QC を設定し 8 月入稿し、本年診断と治療者から刊行予定。

1. 何歳で開始するのが適当か 早川、崎山
2. 移行のための外来が必要か 移行先の選定はどうか・・・黒田 望月
3. 移行に関わる多職種・・・黒田 望月
4. 患者会の情報・連携 Blumenthal 由夏里 大迫 望月
5. 移行の際に必要な情報は何か・・・Blumenthal 由夏里、大迫
6. 移行医療の成立を左右する要因は何か・・・大迫、小坂
7. 精神科にどんなときにお願ひするのか・・・吉田、小沢、佐藤 小児科・成人科が共同で行うべきことはなにか・・・吉田 早川
8. 教育・・・Blumenthal 由夏里、大迫
9. 意思決定：協働意思決定 ACP・・・久保田 中村 望月
10. 医療的ケアのこと・・・早川、崎山
11. 移行の評価・・・患者・家族が移行の前後で何をすると良いのか？・・・全員

また望月は、日本神経学会 小児一成人移行医療対策特別委員会の委員として、神経学会会員へ移行医療を周知すべくワークショップを開催した。以上を基に、移行ガイドライン作成のワーキンググループ会合を3回開催した。

### (2) 医療情報の収集・改定・発信 (植松、松井、近藤、小坂)

発刊された治療可能な遺伝性疾患診断治療の手引きについて、本研究班のホームページ上に、新たなサイト

[http://plaza.umin.ac.jp/~pmd/iden\\_guidance.html](http://plaza.umin.ac.jp/~pmd/iden_guidance.html) を作成した。症候、疾患カテゴリーにページを分けて作成した。各疾患について、特徴的な症状、生化学的所見、画像所見をもとに、診断や治療方法への手がかりになるように作成した情報サイト (植松)。総論としての、遺伝性白質疾患について、大脳白質髄鞘形成不全症を呈す症例の中から新たに TMEM106B 異常症例を見出した。POLR3A 変異例に、全身ジストニアと両側線条体萎縮を来した姉妹例を見出した。(佐々木)、鑑別診断としての、後天性白質疾患 (松井) を大津赤十字病院の症例に即して、アップデートした。

### (3) 患者会支援 (小坂、出口、井上健、山本、久保田、吉田、岩山、高野、井上治久、近藤、山内)

患者会と連携して行っている、市民公開セミナーを引き続き開催した。当初は、年に1回東京で開催していたが、その後関西地区での開催も行っている。第18,19回とコロナ禍によりウェブ開催となったが、第20回の記念すべき大会はハイブリッドウェブ開催となり、2022年11月5日、3年ぶりに患者様や家族と顔を合わせることができた。

今年度の記念大会では、イーズファミリークリニック本八幡の湯浅正太先生にご講演頂いた。また遺伝子治療 (井上 健)、再生医療 (近藤)、iPS 創薬 (井上治久)、小分子・中分子医薬開発 (山内) の研究開発状況をリアルタイムで、ホームページに掲載した。岩山は新規 MCT8 欠損症の早期診断方法確立 (LC-MS/MS による rT3 測定) を行い、日本における治験準備を更に進めた。和田は、ATR-X 症候群の家族会 (令和4年7月24日)、コロナ禍のため、ZOOM を用いて、「第9回 ATR-X 症候群患者さんに関わる皆さんのための勉強会 on Zoom」を開催。7 家族、認定遺伝カウンセラー1名、臨床遺伝専門医2名が参加し、近況報告など、情報交換を行った。

### 3. 新しい治療法開発を支援する；治療法開発に参加する

#### (1) 難病プラットフォームの稼働 (和田、小坂、村松、三重野、井上)

難病プラットフォームに関して入力を開始継続した。MCT8 欠損症に関しても、レジストリの難

病プラットフォームへの統合を行った。

### (2) 自然歴の調査研究 (井上、高梨、小坂)

natural historical data を入力継続した。

### (3) 新規治療法開発支援 (小坂、井上健、井上治久、近藤、山内)

本年度も、TR 会議を開催し、日本発治療研究が加速した。岩山は、MCT8 異常症の治験の計画のために欧州で Triac の治験を行っている Egetis 社と国内での治験体制を整備中である。また、AMED 事業との連携として本研究班班員の AMED 研究として、ATR-X 症候群に対する 5-アミノレブリン酸による医師主導治験；和田、AAV による先天性大脳白質形成不全症の遺伝子治療法開発；井上オートファジー病 SENDA/BPAN に対する遺伝子治療開発、村松を支援した。和田は、5-アミノレブリン酸治験を開始する予定である。

### D. 考察

本年度は、新たに遺伝子が単離された 17 疾患を、国際基準の観点から神経白質形成不全症として採用しガイドラインを作成した。また診断・診療ガイドラインを現場で使用しやすいように情報を PC、スマートフォン用に改定を進め、現場で早期診断・適切な医療が行われるように更に整備した。治療が可能な疾患については、検査体制が国内で完結できるよう進め、2 疾患が次年度に持ち越された。

移行医療について、“小児－成人移行医療対策特別委員会”と連携し、移行のためのガイドライン作成を行い、年度内の刊行を目指している。これにより自立が困難でかつ医療的な依存度の高い、小児期発症神経疾患の成人移行に関しての国の施策へ反映させ、患者家族が安心して継続的な医療を享受できる体制を目指す。

希少難病治療薬開発は、現在再生医療、遺伝子医療の発達とともに、国の成長戦略の一端を担える。患者・家族も加わり、難病研究開発に参加することにより、日本発治療薬開発を促進し、自らの将来に希望をもち、社会貢献に参加するという意義を見出すことができる。班がハブとなり、国内の基礎研究者、臨床研究者と連携をとり、治験準備が加速した。

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 という希望に応えた。

### E. 健康危険情報

特になし。

### F. 研究発表

主たる発表論文

[1] M. Hashiguchi, Y. Monden, Y. Nozaki, K. Watanabe, M. Nakashima, H. Saitsu, T. Yamagata, H. Osaka, A TUBB4A Met363Thr variant in pediatric hypomyelination without atrophy of the basal ganglia Hum Genome Var 9 (2022) 19.

[2] K. Tsukida, S.I. Muramatsu, H. Osaka, T. Yamagata, K. Muramatsu, WDR45 variants cause ferrous iron loss due to impaired ferritinophagy associated with nuclear receptor coactivator 4 and WD repeat domain phosphoinositide interacting protein 4 reduction Brain communications 4 (2022) fcac304.

### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし



厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

分担研究報告書

## 先天性大脳白質形成不全症の診断コンサルテーション

井上 健<sup>1</sup>、植松有里佳<sup>2</sup>、黒澤健司<sup>3</sup>、才津浩智<sup>4</sup>、高梨潤一<sup>5</sup>、山本俊至<sup>6</sup>、小坂 仁<sup>7</sup>

1 国立精神・神経医療研究センター 神経研究所疾病研究第二部

2 東北大学小児科

3 神奈川県立こども医療センター 遺伝科

4 浜松医科大学 医化学

5 東京女子医科大学八千代医療センター 小児科

6 東京女子医科大学 医学部

7 自治医科大学 小児科

### 研究要旨

【背景】先天性大脳白質形成不全症は、Pelizaeus-Merzbacher 病とその類似疾患を含む中枢神経系の髄鞘形成不全を共通の病態基盤とする疾患群の総称である。近年、網羅的ゲノム解析により新規の疾患原因遺伝子が次々に同定されてきているが、多様な臨床画像所見を示すため、検査を進め、確定診断をサポートするコンサルテーションは有用と考えられる。【方法】診断に迷う先天性大脳白質形成不全症が疑われる症例について、全国からメールベースでの診断コンサルテーションを受け、必要に応じて遺伝学的解析を実施し、確定診断につなげるための診断サポートをおこなう。【結果】平成 26 年からの 9 年間で 155 症例の相談を受けた（令和 4 年は 17 例）。【考察】先天性大脳白質形成不全症は、生化学的な診断が困難であるため、確定診断のためには遺伝学的検査を要する。網羅的遺伝子解析による新たな疾患遺伝子の同定が進み、本疾患の疾患概念の広がりや遺伝学的多様性が明らかになりつつある。

#### A. 研究目的

先天性大脳白質形成不全症は、乳児期より生涯に渡って重篤な運動発達

障害を呈する小児の難治性遺伝性疾患群で、中枢神経系の髄鞘形成不全を本態とする疾患群の総称で、これまで

本邦では Pelizaeus-Merzbacher 病 (PMD) など 11 疾患に分類され、過去の研究班ではこれらの診断基準の策定を行なった。一方、近年これら 11 疾患以外の新たな疾患遺伝子が複数報告され、新規の先天性大脳白質形成不全症が見出されている。またこれまで他疾患の原因遺伝子として知られていた遺伝子の変異が先天性大脳白質形成不全症患者に見出されており、分子レベルでは他疾患との境界線が曖昧となりつつある。これらの事実は、臨床現場における疾患群としての概念の広がり示唆する。

先天性大脳白質形成不全症はどれも極めて希少な疾患であることから、これが疑われる症例に出会った場合には、診断に苦慮することが稀ではない。特に遺伝学的検査の実施や鑑別診断についての医学的判断は容易ではない。こういった背景のもと我々はこれまで新たに先天性大脳白質形成不全症が疑われた患者の主治医からの問い合わせに対応し、臨床および画像所見に基づいた診断と鑑別診断、遺伝子検査の実施などについての助言と情報提供、さらに必要に応じて遺伝子解析の実施を行ってきた。令和 4 年度の実績について報告する。

## B. 研究方法

研究班のウェブサイト「先天性大脳白

質形成不全症：PMD と類縁疾患に関するネットワーク (<http://plaza.umin.ac.jp/~pmd/>)」や学会発表などを介して、全国の医師より先天性大脳白質形成不全症の診断に関する相談が年間 20 件以上寄せられる。これらの相談に対して、画像、臨床、臨床遺伝、遺伝子解析を各専門とする班員チームを作り、寄せられた相談症例に関するコンサルテーションをメールベースで実施する。診断、画像所見、検査、遺伝学的解析などについて取りまとめたレポートを 2 週間以内に返却する。その症例が先天性大脳白質形成不全症の可能性が高い場合には、標的遺伝子解析およびエクソーム解析などの実施について提案を行い、患者家族の実施希望がある場合には適切と思われる方法での遺伝学的解析を実施する。家族には親の会などの情報を伝え、医療以外の面でもサポートする体制を作る。

令和 4 年度の大きな遺伝子解析体制の変化として、先天性大脳白質形成不全症として保険収載されている 11 遺伝子について、かずさ DNA 研究所において一括での保険検査体制が整ったことを受けて、これらの遺伝子の解析については、研究ベースではなく、医療として提供できるようになった。従ってコンサルテーションを受けた症例についても、かずさ DNA 研究所で

の検査実施が遺伝子解析フローの主要な選択肢となった。

### C. 研究結果

令和4年のコンサルテーション依頼数は17件であった。平成26年から令和4年までの9年間での合計155件であった。令和2年からの3年間で60件の依頼を受けている。依頼数は、平成29年度以降はコンスタントに年間20～25件程度で推移しており、学会発表や口コミなどでその認知がある程度確立されて来ていることが推測されている。

実際に遺伝学的解析を行うなどして疾患原因変異が同定された症例としては、令和3年はPLP1のdeep intron3 (HEMS)、POLR3A、SOX10などの遺伝子に疾患原因変異が同定された。

かずさDNA研究所では11遺伝子の解析を実施するが、結果の解釈などについては、本研究班が全面的にバックアップする体制をとり、検査結果の解釈や陰性時の検査の進め方の提案などについての助言を行っており、本疾患の医療の質の向上に寄与している。

### D. 考察

前研究班の3年間で70症例のコンサルテーションの依頼を受けた。令和3年は21件、令和4年は17件の依頼

があり、これら全ての症例について、班員による鑑別診断や遺伝学的検査の進め方についての助言を主治医に返却した。本年度よりかずさDNA研究所での保険収載検査として、先天性大脳白質形成不全症11遺伝子の遺伝子解析が医療として提供されることとなり、本疾患の遺伝学的診断は新たなフェーズを迎えることになった。一方で、近年の遺伝学的解析の進歩に伴い、先天性大脳白質形成不全症の疾患原因遺伝子の数が年々増加している。本研究班で診断基準等を定めた11疾患以外に多くの新規の原因遺伝子が少なくとも20個が同定されている。本コンサルテーションでもこれら従来の疾患分類に含まれない遺伝子に異常のある症例を少なくとも3症例同定しており、我が国にも患者が存在することが示唆される。今後、我が国における患者の実態を把握するための全国疫学調査を実施するなどして、従来の疾患原因遺伝子に加え、新たな疾患原因遺伝子に変異を持つ症例の把握を急ぎ、これらの患者が必要な医療ケアを着実に受けられる体制を作る必要がある。

### E. 結論

先天性大脳白質形成不全症コンサルテーションを継続して実施し、令和4年は17症例の対応を行なった。本

研究課題では、昨年度と合わせて約41症例の相談を受けている。稀少であることから、診断に苦慮することが多い本疾患に関する我が国の医療の均等化と質の向上に寄与することができたのではないかと考える。近年、先天性大脳白質形成不全症の新たな疾患原因遺伝子が同定されており、これらの新規遺伝子に関連する疾患については、まだその臨床情報の蓄積が十分でない。こういった疾患の掘り起こしと情報の蓄積も今後の重要な課題であると考えられる。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Akahoshi K, Nakagawa E, Goto YI, Inoue K. Duplication within two regions distal to MECP2: clinical similarity with MECP2 duplication syndrome. BMC Med Genomics. 2023 Mar 6;16(1):43. doi: 10.1186/s12920-023-01465-3. PMID: 36879246

### 2. 学会発表

- 1) 植松有里佳、植松貢、山本俊至、才津浩智、堅田有宇、及川善嗣、西條直哉、乾健彦、村山圭、大竹明、小坂仁、高梨潤一、呉繁夫、井上 健 HPDL遺伝子異常症の多様な大脳白質病変とケトン食の

有効性 第64回日本小児神経学会 2022年6月2日—5日群馬（Gメッセ群馬）

- 2) 安井 利夫、仁木 啓史、雪野 満、安富 大祐、井上 健 30代で脱髄性末梢神経障害が顕在化した脱髄性末梢神経障害・中枢性髄鞘形成不全症・ワーデンバーグ症候群・ヒルシュスプルング病（PCWH）の軽症例の37歳男性例 第241回日本神経学会関東・甲信越地方会 2022年6月4日 東京（砂防会館）
- 3) 堀内恵美子、岡部慎吾、尾花和子、井上 健、橋田秀司 長期フォローされたPCWH症例における神経症状 第67回人類遺伝学会 2022年12月14日—17日（15日）横浜（パシフィコ横浜）
- 4) Heng Li, Reiko Mishima, Yu-ichi Goto, Ken Inoue. Globally impaired ER-Golgi trafficking via ER calcium depletion as a cellular pathogenesis of Pelizaeus-Merzbacher Disease. (ポスター) 第45回日本分子生物学会年会 2022年11月30日—12月2日 東京（幕張メッセ）

## G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## 治験を見据えたアレキサンダー病の臨床分類

分担研究者 吉田誠克 JCHO 神戸中央病院 脳神経内科

### 研究要旨

アレキサンダー病（Alexander disease; ALXDRD）においては、核酸医薬を用いた遺伝子治療の国際治験が始まっている。しかし、発症年齢は乳児から成人まで幅広く、臨床表現型は多彩であるため、臨床分類が統一されていないという臨床治験の遂行上の欠点がある。本研究では、これまでに提唱されている 3 種類の臨床分類の有用性を、*GFAP* 遺伝子変異陽性の 20 症例を題材に比較検討することにより、将来を見据えた臨床治験の円滑な遂行に貢献する分類法を確立することを目指した。

### A. 研究目的

アレキサンダー病（Alexander disease; ALXDRD）においては、① *glial fibrillary acidic protein (GFAP)* 遺伝子が唯一知られている原因遺伝子である、② *GFAP null mouse* は軽微な臨床表現型しか示さない、③ *GFAP* の過剰発現レベルと疾患の重症度に相関がある、ことが明らかにされている。この知見をもとに、*GFAP* mRNA を治療標的として開発されたアンチセンスオリゴヌクレオチドを用いた国際臨床治験が進行中である。治験の遂行にあたっては、当然ながら ALXDRD の診断が必須であり、本治験においても「ALXDRD の診断に合致する臨床表現型と MRI 画像」および「*GFAP* 遺伝子変異の証明」が、key inclusion criteria とされている。しかし、ALXDRD は乳児から成人まで幅広い年齢で発症し、多様な臨床症状を示すことが知られている。これまで主

に 3 つの臨床分類が提唱されているが、どの分類が治験に最適なのか検討されていない。本研究では、今後の臨床治験の円滑な遂行に貢献することを目的として、これまでに提唱されている臨床分類の有用性の比較検討を行った。

### B. 研究方法

Global Leukodystrophy Initiative (GLIA) の ALXDRD Workgroup において検討をすすめた。*GFAP* 遺伝子変異陽性の 20 症例を題材に、次の 4 種類の情報を記載したシートを用意した：①臨床症状のみ、②臨床症状と年齢、③MRI のみ、④臨床症状、年齢および MRI。それぞれのシートに対して、workgroup のメンバーそれぞれが、以下の各臨床病型に臨床分類を行った。臨床分類は、1) 発症年齢に基づいた分類（2 歳未満（乳児型）、2 歳以上－12 歳未満（若

年型), 12 歳以上 (成人型)), 2) Prust らの分類 (Type I, Type II), 3) 吉田らの分類 (大脳優位型, 延髄・脊髄優位型, 中間型) を用いた. 各症例において, 4 種類の情報が一致する確率を各臨床分類に対して検討する.

### C. 研究結果

報告書作成時点で, workgroup 内で解析中である.

### D. 考察

発症年齢による臨床分類は, 原因遺伝子が報告される以前から使用されており, 最も浸透している. 一方で, 乳児型を典型と位置づけており, 若年型および成人型の概念が非常にあいまいである. Prust らの分類は, 既報告と自験例を含めた多数例に対して統計学的手法を用いて 2 型に分類し, 特徴的な臨床所見と画像所見を記載した. しかし, 対象となった症例は乳児期～若年期であったため, 若年以降の発症である Type II の概念がやはりあいまいなままであった. また, 2 型分類であるために, 両者の特徴を示す症例の分類が困難となることが懸念される. 吉田らの分類は, 日本での全国調査をもとに臨床症状と MRI 所見から 3 つの病型に分類した. この分類の利点は, 成人期発症の症例が数多く含まれていたため, 乳児期発症の大脳優位型と成人期以降発症の延髄脊髄優位型と明確に病型

を定義できたことである. さらに, 中間型を定義することにより, 両者の特徴をもつ症例の分類が可能である. 一方で, 日本人患者のみを対象とした調査に基づいた分類のため, 世界基準になりうるか懸念があった.

### E. 結論

ALXDRD は罹患率 370 万に 1 人の超希少疾患でありながら, その臨床表現型は多様であり, 臨床病型の確立は難問である. しかし, 将来の臨床治験においては必須の課題であり, 本研究においてその課題が克服されることが望まれる.

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

1) 吉田誠克. アレキサンダー病にみられる異常GFAP. 京府医大誌 131:133-139, 2022

#### 2. 学会発表

1) 吉田誠克、水田依久子、安田怜、水野敏樹. Alexander 病疑い症例に対する GFAP- $\epsilon$  アイソフォームの遺伝子解析. 第 63 回日本神経学会学術大会. 2022 年 5 月 19 日; 東京.

### H. 知的所有権の取得状況

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

神経難病の移行期医療における協働意思決定に関する文献的研究

研究分担者 久保田雅也 島田療育センター 院長

**研究要旨**

知的障害(Intellectual Disabilities, ID)を合併する神経難病におけるSDMの課題やその具体的方法に関して文献的に調査を行った。IDが重い場合、患者本人が直接言葉で意思を表明することは困難であるが、最大限患者を理解した者たちが意見をすり合わせ、一致点を共有する努力が重要である。IDが重い場合は、多くのSDMの方法は援用が困難であり、代理意思決定(surrogate decision making, SrDM)が行なわれる。主として高齢者の緩和ケアに関する報告が多い。そこでは「家族（もしくはその代理）による代理決定プロセス」、「専門家による代理決定支援」、「家族（もしくはその代理）の代理決定に対する心理的負担」などが問題となる。移行医療、特にIDを有する神経難病に関してはこれらの蓄積を援用してさらに個別化、地域性、継続性を探索して行く必要がある。

**A. 研究目的**

1990年代初頭に科学的根拠に基づく医療の実践としてevidence-based medicine (EBM)が提唱され(1)、広がったが、その合意形成法としてのInformed Consent(説明の上での同意)の一方方向性を補完するために協働意思決定(Shared Decision Making, SDM)が出現した。今回は知的障害(Intellectual Disabilities, ID)を合併する神経難病におけるSDMの課題やその具体的方法に関して文献的に調査を行った。

**B. 研究方法**

Shared Decision Making, Transition, Intractable Disease, Intellectual Disabilityをkey wordsとしてGoogle Scholarにより文献を収集し、基本的にはhand searchにより文献を精査した。移行期医療に特化したSDMの文献はなかった。

(倫理面への配慮)

本研究は島田療育センター倫理委員会の承認を受けた。

**C. 研究結果とD. 考察**

NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) においては、SDMとは個人(person)とヘルスケアの専門家がその個人のケアに関する決定をするに至る

ためにわからない段階から協働するプロセスであると定義している(1)。具体的には医療者の科学的根拠に基づく医療(EBM)とともにその個人の選択や信念、価値観などを踏まえてコミュニケーションを取り、その個人が共有したナラティブな情報からリスクやベネフィットを理解した上で、結果が異なるであろう選択を医療者とともに双方向性に情報・ゴール・責任を共有していく過程である。SDMとEBMの関係に関してHoffman et al.

(2)は「SDMのないEBMはエビデンスによる専制に転じる。同様にEBMを無視したSDMは不十分なものになる。」と述べている。消費者主義(患者を医療というサービスの消費者と考える)やパターナリズムに傾き過ぎず、意思決定の主体を協働で保とうとするSDMの基本となる(3)。

IDを有する患者の医療に関する報告はあるが(3)、患者のIDの重症度によりSDMへの関与の仕方が、異なってくる。

IDが重い場合、患者本人が直接言葉で意思を表明することは困難であるが、最大限患者を理解した者たちが意見をすり合わせ、一致点を共有する努力が重要である(3)。

SDMの実践による効果は不明な部分が多く、誰の視点に立つかで異なるが、少なくとも患者の視点に立つと疾患理解や満足度等の認知・感情に関するアウトカム改善が最も関連する(4)。数字を最終的な拠り所とするEBM

では到達できない意思決定がSDMでは共有される可能性があり、そのことは小児-成人移行医療においてもメリットになりうる。

小児期発症の神経難病患者ではIDを有することも多く、保護者を含めた支援者との関わりを含めた継続医療が必要となる。このような疾患では治療方法選択の効果が不確実であること、20才での医療・福祉制度の切り替わり、基礎疾患と関連性のない加齢による疾患の可能性、保護者の高齢化などの問題が出現することなどからSDMを利用した長期にわたる対話の場の設定が必要である (5)。

ダウン症候群の移行支援ガイド(6)には「12歳頃より移行支援を開始し、14歳頃までに合併症に関する小児科での再評価を行い、遅くとも15～16歳頃までには移行ポリシーを共有し具体的な準備(患者、保護者、小児科医師、歯科医師による話し合い開始、サマリー作成、成人診療科の理解、地域の特性理解、患者自身が意思決定プロセスに参加)を進め、20代のうちには成人診療科へ移行することが望ましい」とされている。SDMというタームは出てこないが、上記過程での手続きや志向はSDMによる。

IDが重い場合は、多くのSDMの方法は援用が困難であり、代理意思決定(surrogate decision making, SrDM)が行なわれる。主として高齢者の緩和ケアに関しての報告が多い。そこでは「家族(もしくはその代理)による代理決定プロセス」、「専門家による代理決定支援」、「家族(もしくはその代理)の代理決定に対する心理的負担」などが問題となる(7)。具体的には胃瘻を造設するかどうかという問題などが家族にのしかかる。家族は医学的知識の欠如や患者本人の意思確認の困難さという二重の不確かさの中で決定することになる。こういう事態を避けるには事前の語り合いによる患者の嗜好を優先したAdvance Care Planning, ACP)が必要である。移行に特化したSrDMやACPの研究は緒についたばかりであるが、高齢者の緩和ケアの中で議論されるSrDMやACPは移行医療の過程でも有用だと考える。

## E. 結論

今回の調査で協働意思決定(Shared Decision Making, SDM)、代理意思決定(surrogate decision making, SrDM)は様々な疾患の治療方針決定、緩和ケアの方向付けなどにお

ける情報共有の手段として試行錯誤が続けられている。移行医療、特にIDを有する神経難病に関してはこれらの蓄積を援用してさらに個別化、地域性、継続性を探索して行く必要がある。

## 文献

- 1) <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/nice-guidelines/shared-decision-making> (2023/02/15 最終閲覧)
- 2) Hoffmann TC, et al. The connection between evidence-based medicine and shared decision making. JAMA, 2014;312:1295-1296.
- 3) Adams RC, et al. Shared Decision-Making and Children With Disabilities: Pathways to Consensus. Pediatrics. 2017;139: e20170956
- 4) Shay LA, et al. “Where is the Evidence? A Systematic Review of Shared Decision Making and Patient Outcomes” Medical Decision Making. 2015;35:114-131.
- 5) 尾方克久、他：神経系疾患を対象とする小児-成人移行医療についての展望：現状と課題. 臨床神経 2022;62:261-266.
- 6) 竹内 千仙、他. ダウン症候群のある患者の移行支援ガイド. 日本ダウン症学会 ダウン症候群の移行医療に関するタスクフォース <https://japandownsyndromeassociation.org/wp-content/uploads/2021/04/jdsa-transition-healthcare-guide.pdf> (2023/02/15 最終閲覧)
- 7) 牧野公美子、他 日本における高齢者の終末期医療に関する家族による代理決定についての文献レビュー 老年看護学 2018;23:65-74.

## F. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

## G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を



含む。)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他

## 進行性白質障害研究に関する海外情報収集

研究分担者 山本 俊至 東京女子医科大学ゲノム診療科・教授

### 研究要旨

#### 研究目的:

進行性白質障害に関する海外の研究情報を収集し、本邦における研究に資することを目的とした。

#### 研究方法:

海外の研究拠点のホームページ、あるいは治験情報などをインターネットで検索した。

#### 結果と考察:

白質消失病に関しては、一部治験が準備されていることがわかった。今後、本邦においても治験が実施される可能性を考え、対象となり得る患者の把握を行う必要がある。

#### 結論:

希少難病においては世界の研究動向を常に把握しておく必要がある。今回、当研究班が担当する疾患についての治験が海外で行われている情報が得られたため、有効性が確認された場合、国内でも直ちに治験に着手できるよう、患者の把握を行うことが重要であることが示唆された。

#### A. 研究目的

希少難病の研究においては世界の研究動向に常に目を向け、把握しておくことが重要である。そこで、本研究では、海外の進行性白質障害に関する研究情報を収集し、本邦における研究に資することを目的とした。

#### B. 方法

海外の研究拠点のホームページ、あるいは治験情報などをインターネットで検索した。

#### C. 研究結果

アムステルダム大学医療センター (<https://www.vumc.com/departments/center-for-children-with-white-matter-disorders.htm>) で白質消失病(Leukoencephalopathy with vanishing white matter; VWM)に対する治験が実施されていることが判明した。

治験は Guanabenz を使ったものである。Guanabenz VWM の進行を遅らせ、さらには改善するのに有効かどうか評価する治験が実施されているという。Guanabenz は、高血圧の治療に何十

年も使用されてきた古くてよく知られた薬であり、アメリカの省庁である FDA の承認を受けている。動物実験で Guanabenz の有効性を研究したところ、長期の高用量投与によりマウスの症状を改善し、運動機能の重要な改善と脳病理の改善の両方につながることを示された (<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/1/nan.12411>)。高用量の Guanabenz による長期治療は VWM 患者にも有益である可能性がある。Guanabenz は高血圧の治療のために成人によって何年も使用されており、この患者集団において安全であることが証明されている。ただし、マウスはヒトとは異なるため、ヒトの VWM における Guanabenz の効果は治験によって調査する必要がある。

#### D. 考察

VWMは、eukaryotic initiation factor 2B (eIF2B) 遺伝子の両対立遺伝子変異によって引き起こされる。感染による発熱や頭部外傷などのストレスに応答して階段状に進行することが知られている。今のところ根本的な治療法はない。eIF2B は、細

胞ストレスに対する生理学的応答である統合ストレス応答 (ISR) の調節に不可欠である。VWM モデルマウスの前臨床研究では、ISR が VWM の病態生理学の鍵であることが明らかになった。 $\alpha$ 2-アドレナリン作動薬である Guanabenz は、ISR を減衰させ、VWM の神経病理に有益な効果をもたらすことが明らかになっている。

近い将来、本邦においても治験が行われる可能性があるが、希少疾患であり、患者数があまり集まらない可能性がある。少しでも多くの対象患者を治験にエントリーすることができるように、研究班として患者把握を行うことの重要性が再確認された。

## E. 結論

VWM の治験が本邦でも行われる可能性を念頭に、今後より詳細な患者把握を実施していく必要性が再確認された。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Nakahara E, Shimojima Yamamoto K, Ogura H, Aoki T, Utsugisawa T, Azuma K, Akagawa H, Watanabe K, Muraoka M, Nakamura F, Kamei M, Tatebayashi K, Shinozuka J, Yamane T, Hibino M, Katsura Y, Nakano-Akamatsu S, Kadowaki N, Maru Y, Ito E, Ohga S, Yagasaki H, Morioka I, Yamamoto T, Kanno H: Variant spectrum of PIEZO1 and KCNN4 in Japanese patients with dehydrated hereditary stomatocytosis. *Hum Genome Var* 10: 8, 2023.
2. Tamura T, Yamamoto Shimojima K, Shiihara T, Sakazume S, Okamoto N, Yagasaki H, Morioka I, Kanno H, Yamamoto T: Interstitial microdeletions of 3q26.2q26.31 in

two patients with neurodevelopmental delay and distinctive features. *Am J Med Genet A* 191: 400-7, 2023.

3. Tamura T, Shimojima Yamamoto K, Okamoto N, Yagasaki H, Morioka I, Kanno H, Minakuchi Y, Toyoda A, Yamamoto T: Long-read sequence analysis for clustered genomic copy number aberrations revealed architectures of intricately intertwined rearrangements. *Am J Med Genet A* 191: 112-9, 2023.
4. Tsuchiya Y, Kobayashi H, Kanno H, Yamamoto T: Beta-tricalcium phosphate as a possible adjuvant in  $\gamma$   $\delta$  Tcell-based immune therapy for human disorders. *Tokyo Women's Medical University Journal* 6: 101-7, 2022.
5. Kato K, Kuroda T, Yamadera-Egawa R, Ezoe K, Aoyama N, Usami A, Miki T, Yamamoto T, Takeshita T: Preimplantation Genetic Testing for Aneuploidy for Recurrent Pregnancy Loss and Recurrent Implantation Failure in Minimal Ovarian Stimulation Cycle for Women Aged 35-42 Years: Live Birth Rate, Developmental Follow-up of Children, and Embryo Ranking. *Reprod Sci* 30: 974-83, 2023.
6. Inoue Y, Machida O, Kita Y, Yamamoto T: Need for revision of the ACMG/AMP guidelines for interpretation of X-linked variants. *Intractable & Rare Diseases Research* 11: 120-4, 2022.
7. Machida O, Yamamoto Shimojima K, Shiihara T, Akamine S, Kira R, Hasegawa Y, Nishi E, Okamoto N, Nagata S, Yamamoto T: Interstitial deletions in the proximal

- regions of 6q: 12 original cases and a literature review. *Intractable & Rare Diseases Research* 11: 143–8, 2022.
8. Muramatsu M, Shimojima Yamamoto K, Pin Fee Chong P-F, Ryutaro Kira R, Nobuhiko Okamoto N, Yamamoto T: Genotype–phenotype correlation in six patients with interstitial deletions spanning 13q31. *No To Hattatsu* 54: 317–22, 2022.
  9. Yamamoto N, Okazaki S, Kuki I, Yamada N, Nagase S, Nukui M, Inoue T, Kawakita R, Yorifuji T, Hoshina T, Seto T, Yamamoto T, Kawawaki H: Possible critical region associated with late-onset spasms in 17p13.1–p13.2 microdeletion syndrome: a report of two new cases and review of the literature. *Epileptic Disorders* 24: 567–71, 2022.
  10. Ludwig L, Lareau C, EBao E, Liu N, Utsugisawa T, Tseng A, Myers S, Verboon J, Ulirsch J, Luo W, Muus C, Fiorini C, Olive M, Vockley C, Munschauer M, Hunter A, Ogura H, Yamamoto T, Inada H, Nakagawa S, Ohzono S, Subramanian V, Chiarle R, Glader B, Carr S, Aryee M, Kundaje A, Orkin S, Regev A, McCavit T, Kanno H, Sankaran V: Congenital Anemia Reveals Distinct Targeting Mechanisms for Master Transcription Factor GATA1. *Blood* 139: 2534–46, 2022.
  11. Tamura T, Shimojima Yamamoto K, Imaizumi T, Yamamoto H, Miyamoto Y, Yagasaki H, Morioka I, Kanno H, Yamamoto T: Breakpoint analysis for cytogenetically balanced translocation revealed unexpected complex structural abnormalities and suggested the position effect for MEF2C. *Am J Med Genet A* (in press)
  12. Eto K, Machida O, Yanagishita T, Yamamoto Shimojima K, Chiba K, Aihara Y, Nagata M, Ishihara Y, Miyashita Y, Asano Y, Nagata S, Yamamoto T: Novel BCL11B truncation variant in a patient with developmental delay, distinctive features, epilepsy, and early craniosynostosis. *Hum Genome Var* 9: 43, 2022.
  13. Kaneko S, Shimbo A, Irabu H, Yamamoto T, Shimizu M: Inverted–duplication–deletion of chromosome 10q identified in a patient with systemic lupus erythematosus. *Pediatr Int* e15396, 2022.
  14. 杉原 進, 竹内千仙, 沼部博直, 山本俊至, 今井祐之: 日光過敏症から骨髄性プロトポルフイリン症と診断されたモザイク型 18q21.2–q22.1 欠失の 1 例. *脳と発達* 54: 352–5, 2022.
  15. Okuda T, Moroto M, Yamamoto T: Non-invasive prenatal testing suggesting an abnormality in chromosome 15 confirmed to be a case of Prader-Willi syndrome caused by trisomy rescue in the neonatal period. *J Obstet Gynecol Res* 48: 2214–8, 2022.
  16. Aso K, Soutome T, Satoh M, Aoki T, Ogura H, Yamamoto T, Kanno H, Takahashi H: Association of autosomal-recessive-type distal renal tubular acidosis and Glanzmann thrombasthenia as a consequence of runs of homozygosity. *Clinical Case Reports* 10: e06070, 2022.
  17. 山本俊至: ゲノム医療. *小児科* 63 (増刊号): 1499-1505, 2022.
  18. 山本俊至: 出生前診断・着床前診断の現

- 状と課題. 日本小児科学会雑誌 126: 1459-64, 2022.
2. 著書
1. 山本俊至: 小児科領域におけるゲノム医療による診断率は40%程度が限界か? 小児科診療 Controversy 34-9. 中外医学社, 東京, 2022.
  2. 山本俊至: 神経発達症における遺伝学的検査は必要か? 小児科診療 Controversy 76-80. 中外医学社, 東京, 2022.
3. 学会発表
1. 町田修, 山本俊至: サブテロミア欠失を伴った環状21番染色体を示した1例. 第45回日本小児遺伝学会学術集会, 東京, 2023/1/28
  2. 下村里奈, 田村豪良, 町田修, 柳下友映, 下島圭子, 雨宮光宏, 斎藤聡, 山本俊至: In-house データベースを利用した CNV チェックサイトの構築. 第45回日本小児遺伝学会学術集会, 東京, 2023/1/28
  3. 柳下友映, 下村里奈, 町田修, 下島圭子, 永田智, 山本俊至: Potocki-Lupski 症候群家族会の設立. 第45回日本小児遺伝学会学術集会, 東京, 2023/1/28
  4. 下島圭子, 清水健司, 松本歩, 竹内千仙, 栗屋智就, 西恵理子, 今泉太一, 北洋輔, 山本俊至: 染色体微細構造異常症候群の実態調査. 第45回日本小児遺伝学会学術集会, 東京, 2023/1/28
  5. 山崎あや, 下島圭子, 堀部悠, 橋本友美, 中林章, 山本俊至: 当院における着床前遺伝学的検査の実施状況. 第45回日本小児遺伝学会学術集会, 東京, 2023/1/28
  6. 田村豪良, 今泉太一, 下島圭子, 森岡一朗, 山本俊至: デジタル PCR を用いた CNV 定量家族解析の有用性. 第45回日本小児遺伝学会学術集会, 東京, 2023/1/28
  7. 山本俊至: マイクロアレイ染色体検査結果の解釈について. 第7回認定遺伝カウンセラーアドバンスド研修会, 東京 (WEB), 2023/1/22
  8. 柳下友映, 星野恭子, 石垣景子, 佐藤孝俊, 福永道郎, 木村一恵, 山本圭子, 朝野仁裕, 永田智, 山本俊至: HECW2 変異に起因する中枢神経・筋障害の重症度に関する考察. 日本人類遺伝学会第67回大会, 横浜, 2022/12/15
  9. 井上陽子, 町田修, 山本俊至: X連鎖バリエーションの解釈における ACMG/AMP ガイドラインの改訂の必要性. 日本人類遺伝学会第67回大会, 横浜, 2022/12/15
  10. 下村里奈, 田村豪良, 町田修, 柳下友映, 山本圭子, 雨宮光宏, 斎藤聡, 山本俊至: CNV チェックサイトの構築. 日本人類遺伝学会第67回大会, 横浜, 2022/12/15
  11. 町田修, 下島圭子, 田村豪良, 長谷川結子, 岡本伸彦, 山本俊至: NKX2-1 を含む14q13 微細欠失により発達遅滞を示した4例. 日本人類遺伝学会第67回大会, 横浜, 2022/12/15
  12. 山本俊至: アレイ CGH の臨床現場での活用. New Insights of Molecular Genetics on Growth Disorders 2022, 東京 (Web), 2022/10/22
  13. 山本俊至: 【シンポジウム8】「NIPT(Non-Invasive Prenatal Genetic Testing)の現状と今後」小児科学会の基本姿勢. 第58回日本周産期・新生児医学会学術集会, 横浜, 2022/7/11
  14. 山本俊至: マイクロアレイ検査とてんかんに

- ついて. 第 13 回 北海道小児神経研究会, 札幌(web), 2022/7/9
15. 坂本晴子, 新居敏, 岡田英徳, 西川和希, 住本真一, 山本俊至: 14 番染色体長腕微細欠失による brain-lung-thyroid syndrome の同胞例. 第 46 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会, 東京, 2022/7/1
  16. 伊藤 進, 柳下友映, 下村里奈, 西川愛子, 永田美保, 朝野仁裕, 山本俊至, 永田 智: ペランパネルが著効した STX1B 変異によるミオクロニー脱力発作を伴うてんかんの一例. 第 16 回日本てんかん学会関東甲信越地方会, 東京(ハイブリッド), 2022/6/25
  17. 衛藤 薫, 柳下友映, 西川愛子, 中務秀嗣, 伊藤 進, 平澤恭子, 山本俊至, 永田 智: 視力低下の家族の気づきが診断の契機となった Lamb-Shaffer 症候群の 1 例. 第 64 回日本小児神経学会学術集会, 高崎(現地開催+Web), 2022/6/3
  18. 山本圭子, 町田 修, 田村豪良, 長谷川結子, 岡本伸彦, 山本俊至: Young-Simpson 症候群の原因遺伝子 KAT6B を含む 10q22.3 微細欠失の 2 例. 第 64 回日本小児神経学会学術集会, 高崎(現地開催+Web), 2022/6/3
  19. 柳下友映, 衛藤 薫, 西恵理子, 山本圭子, 永田 智, 山本俊至: MEF2C が位置する 5q14.3 の微細欠失を示した 2 例. 第 64 回日本小児神経学会学術集会, 高崎(現地開催+Web), 2022/6/3
  20. 町田 修, 田村豪良, 山本圭子, 山本俊至: TCF20 を含む 22q13.2 微細欠失を示した神経発達症女性の 1 例. 第 64 回日本小児神経学会学術集会, 高崎(現地開催+Web), 2022/6/3
  21. 山本俊至: 【教育講演】出生前診断・着床前診断の現状と課題. 第 125 回日本小児科学会学術集会, 福島(ハイブリッド), 2022/4/16
  22. 田嶋華子, 小川樹里, 山本俊至, 川上康彦, 右田真: 頭囲拡大と発達遅滞で発症し、MLC1 遺伝子変異を認めた Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts の一例. 第 125 回日本小児科学会学術集会, 福島(ハイブリッド), 2022/4/16

#### 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

ATR-X 症候群および脳クレアチン欠乏症に関する臨床研究

研究分担者 和田 敬仁 京都大学大学院医学研究科・特定教授

### 研究要旨

ATR-X 症候群、および、脳クレアチン欠乏症（AGAT 欠損症と、GAMT 欠損症、および、クレアチンクレアチントランスポーター欠損症）は知的障害を主症状とする症候群である。ATR-X 症候群はモデルマウスを用いた研究により、5-アミノレブリン酸による知的障害に対する有効性が期待されている。また、脳クレアチン欠乏症候群のうち、AGAT 欠損症と GAMT 欠損症に対してはクレアチン投与が有効であり、治療法のある知的障害症候群として注目されている。もっとも頻度の高い知的障害症候群の一つであるクレアチンクレアチントランスポーター欠損症に対しては、有効な治療法がなく、開発が望まれる。本研究では、①ATR-X 症候群および脳クレアチン欠乏症候群の患者レジストリー、②ATR-X 症候群に対する 5-アミノレブリン酸の医師主導治験（探索的研究）および、その効果評価としてのバイオマーカーの付随研究に向けて取り組んでいる。

### A. 研究目的

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

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

ATR-X症候群は、X連鎖性知的障害症の一つであり、エピジェネティクスの破綻により、複数の遺伝子発現異常を来し、重度知的障害を主症状に多彩な症状を呈する。現在までに、約100症例が診断されている。我々は、5-アミノレブリン酸が知的障害の改善に有効である可能性を報告し(Shioda N, et al. Nature Medicine, 2018)、現在、患者さんに対する医師主導探索的治験を実施している。

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

発達障害や知的障がいなど様々な症状で発症する。欧米においては、様々な治療が試みられ、治療法のある知的障害症候群として注目されている。

### B. 研究方法

#### ① 患者レジストリーの整備

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

(ア)ホームページの作成

(イ)患者会の実施

#### ② ATR-X症候群および脳クレアチン欠乏症候群の診断支援

#### ③ ATR-X 症候群の医師主導治験および付随研究の実施

### C. 研究結果

#### ① 患者レジストリー制度

2023年4月1日現在で、脳クレアチン欠乏症候群は7家系9例（内訳；クレアチントランスポーター欠損症6家系8症例、GAMT 欠損症1家系1例）、ATR-X 症候群は50家系52症例が登録されている。

#### ② ホームページ

<http://atr-x.jp>

疾患概要、患者レジストリー制度などを紹介している。

#### ③ 患者会の開催

ATR-X 症候群の家族会（第9回 ATR-X 症候群患者さんに関わる皆さんのための勉強会 on Zoom を令和4年7月24日にWEB上(ZOOM)で開催し

た。6家族、臨床医2名、認定遺伝カウンセラー1名が参加し、近況報告、治験準備の進捗状況について、情報交換を行った。

④ ATR-X症候群および脳クレアチン欠乏症候群の診断支援

かずさ遺伝子検査室により ATR-X 症候群および脳クレアチン欠乏症候群の一部の遺伝学的診断が実施され、診断支援を行っている。

ATR-X 症候群；令和4年度は5症例で ATRX 遺伝子解析が行われ、うち1症例で診断確定、4例は病的バリエーションは検出されなかった。

脳クレアチン欠乏症候群；令和4年度は4症例で解析が行われ、1例で *SLC6A8* 遺伝子に病的バリエーションが検出されたが、*GAMT* 遺伝子にヘテロバリエーションが検出された症例においては、その病的意義は検討中である。

⑤ ATR-X 症候群の5-アミノレブリン酸による医師主導探索的治験の実施

令和4年度AMED難治性疾患実用化研究事業「ATR-X症候群に対する5-アミノレブリン酸による治験」により、ATR-X症候群の患者に対する5-アミノレブリン酸による探索的医師主導治験を京都大学医学部附属病院で5人の対象者に対して実施し、現在進行中である。発達評価、視線計測装置を用いた評価を行っている。付随研究として、(a)唾液中のTERRAのRNA発現解析、(b)DNAメチル化プロファイリング、(c)α/βグロビンを含むプロテオーム解析を行っている。

(倫理面への配慮)

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

D. 考察

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

ATR-X 症候群の患者レジストリーでは日本で診断されている患者数の約5割が、脳クレアチン欠乏症候群では約5割が登録されている。

特に、クレアチントランスポーター欠損症に関しては、推定される患者数に比較して、患者の診断数が低い。その理由は、日本は欧米に比べ、患者数の頻度が低い可能性もあるが、臨床家における知的障害の原因追及に対する関心の低さ、疾患の周知度の低さが主因であることが想像される。脳クレアチン欠乏症候群は令和3年11月1日に指定難病に登録され、また、令和4年4月1日から脳クレアチン欠

乏症候群の3疾患に対する遺伝学的検査が保険収載された。かずさ遺伝子検査室への検査依頼数が増加傾向にあり、鑑別診断として本症候群が検討されていることを示している。

ATR-X 症候群は、かずさ遺伝子検査室への検査依頼数が増加傾向にあることを考えると、鑑別診断として本疾患が周知されていることを示している。令和4年度に5-アミノレブリン酸に治験が開始された。患者レジストリー、臨床情報の集積を継続していく。

E. 結論

ATR-X 症候群は、5-アミノレブリン酸による治験を令和4年度中に開始し、予定通り進行中である。ATR-X 症候群、および脳クレアチン欠乏症候群の患者レジストリーも症例を蓄積している。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 和田敬仁. 指定難病最前線 脳クレアチン欠乏症候群. 新薬と臨床 71 ; 272-275, 2022
2. Kojima K, Wada T, Shimbo H, Ikeda T, Jimbo EF, Saito H, Matsumoto N, Yamagata T. The ATRX splicing variant c.21-1G>A is asymptomatic. Hum Genome Var 9:33, 2022

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他



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」  
分担研究報告書

治療可能な疾患の国内診断体制の調査・診断システムの構築と運営

研究分担者 秋山倫之 岡山大学学術研究院医歯薬学域小児医科学分野発達神経病態学領域

研究要旨

前年度の調査で判明した「診断に有用な代謝バイオマーカーが国内で測定できない 2 疾患」につき、バイオマーカー測定可能施設の調査を続けた結果、候補施設が見つかった。また、モリブデン補因子欠損症のバイオマーカーである S-スルホシステインが、臨床検査で測定可能になったことが判明した。診断システムの運営として、脳葉酸輸送欠損症と脳クレアチン欠乏症候群につき、生化学的診断支援を行った。脳クレアチン欠乏症候群のバイオマーカーであるグアニジノ酢酸の測定系につき、高感度化、試料前処理の簡略化、時間短縮を目指した新規測定系の開発を始めた。

A. 研究目的

治療可能な遺伝性神経疾患の国内における診断体制の現状を前年度に引き続き調査する。また、対象となる疾患の診断システムの構築と運営を行う。

B. 研究方法

研究班で 2019 年に出版した「治療可能な遺伝性神経疾患 診断・治療の手引き」に掲載された 18 疾患を対象とした。前年度の調査研究で判明した「診断に有用な代謝バイオマーカーが存在し、かつ国内でこれらの測定を行えない 2 疾患」を中心に、代謝バイオマーカーの測定可能施設を引き続き調査した。

また、対象疾患のうち、脳葉酸輸送欠損症と脳クレアチン欠乏症候群につき、診断システムの運営を行い、脳クレアチン欠乏症候群については新規測定系の開発を始めた。

(倫理面への配慮)

調査研究に関しては、公的に入手可能な情報を用いた調査研究であり、倫理面の問題は無い。

診断システムの運営と改良に関しては、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に従い、岡山大学倫理審査委員会の承認を得たうえで行った。

C. 研究結果

前年度の調査で判明した「診断に有用な代謝バイオマーカーが存在し、かつ国内でこれらの測定を行えない 2 疾患」は、チアミンピロホスホキナーゼ 1 欠損症とピオチン反応性大脳基底核病であった。これらの診断に有用と考えられる遊離チアミン、チアミン-1 リン酸 (TMP)、チアミン-2 リン酸 (TPP) の測定系開発につき、臨床検査会社と相談を行った。その結果、「相当な時間

を要する見込み」という回答を得た。その後、引き続き調査を行い、北海道医療大学衛生薬学講座にて遊離チアミン、TMP、TPPの同時測定系が確立されたことが判明した。

モリブデン補因子欠損症の診断マーカーであるS-スルホシステインは、従来は研究検査での測定のみであったが、臨床検査のアミノ酸分析(株式会社LSIメディエンス)で測定可能になったことが判明した。

診断システムの運営として、脳葉酸輸送欠損症を含む脳葉酸欠乏症の診断補助としての髄液および血清中5-メチルテトラヒドロ葉酸(活性型葉酸)測定、脳クレアチン欠乏症候群の診断補助としての尿、血清および髄液中グアニジノ酢酸測定を行った。

また、グアニジノ酢酸の測定精度の向上と短時間化を行うべく、液体クロマトグラフィ・質量分析(LC/MS)を用いた新規測定系の開発を始めた。現在、血清検体に対する分析条件がほぼ確定し、今後バリデーションに進む予定である。

#### D. 考察

前年度の調査で判明した「診断に有用な代謝バイオマーカーが存在し、かつ国内でこれらの測定を行えない2疾患」に対し、バイオマーカー測定の候補施設が見つかった。今後、臨床検体(全血や髄液)においての測定が可能かどうか検討を行い、基準値設定に進めていけるよう相談を重ねていく予定である。

モリブデン補因子欠損症のバイオマーカーが臨床検査で測定可能になり、確定診断へのハードルが下がった。

グアニジノ酢酸の岡山大学における現行の測定系は、尿検体については、紫外線測定

のため感度が低く夾雑物との分離が不完全であるため、定量性に問題があった。また、髄液・血清検体については、蛍光測定のため高感度ではあるものの、試料の前処理(徐タンパクと蛍光誘導体化)が煩雑であり、分析に長時間を要することが課題であった。新規開発中の測定系では、これらの問題を改善できるものと期待される。

#### E. 結論

前年度の調査研究で判明した、国内で代謝バイオマーカーが測定できないビタミンB1に関連した2疾患につき、バイオマーカー測定の候補施設を見つけることができた。モリブデン補因子欠損症のバイオマーカーであるS-スルホシステインの測定が、臨床検査で可能になった。脳葉酸輸送欠損症を含む脳葉酸欠乏症と脳クレアチン欠乏症候群の生化学的診断支援を行った。脳クレアチン欠乏症候群のバイオマーカーの1つであるグアニジノ酢酸については、従来の課題を改善すべく、測定系の新規開発を進めている。

#### F. 健康危険情報

該当なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Akiyama T, Kuki I, Kim K, Yamamoto N, Yamada Y, Igarashi K, Ishihara T, Hatano Y, Kobayashi K.

Folic acid inhibits 5-methyltetrahydrofolate transport across the blood-cerebrospinal fluid barrier: clinical biochemical data from two cases.

JIMD Rep 2022;63:529-535.

2) Hyodo Y, Akiyama T, Fukuyama T, Mimaki M, Watanabe K, Kumagai T, Kobayashi K.

Simultaneous assay of urine sepiapterin and creatinine in patients with sepiapterin reductase deficiency.

Clin Chim Acta 2022;534:167-172

## 2. 学会発表

1) 秋山倫之, 三枝大輔、秋山麻里、兵頭勇紀、道上理絵、井上拓志、所谷知穂、森篤志、小林勝弘. 尿中メタボローム解析を用いた未治療てんかんのバイオマーカー探索のための予備研究. 第64回日本小児神経学会学術集会、高崎、2022年6月2～5日.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

該当なし。

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

iPS細胞を用いた白質疾患の病態探索と創薬プラットフォームの構築  
分担研究者：井上 治久 京都大学 iPS細胞研究所 教授

**要旨**

iPS 細胞から白質疾患の病態アストロサイトなどへの分化誘導法を最適化し、創薬研究に供することを目的と分化誘導法を改変して、多クローン間において分化特性の差異について検討を進め、分化の最適化と安定性評価を行った。今後 iPS 細胞由来の神経系細胞は、病態・創薬研究に重要なツールとなることが予測される。

**A. 研究目的**

iPS 細胞を用いた白質疾患の病態探索と創薬プラットフォームの構築。

**B. 研究方法**

iPS 細胞から白質疾患の病態を構成することが知られているアストロサイトなどへの分化誘導法を最適化し、創薬研究に用いるためのプラットフォーム構築を行う。

(倫理面への配慮)

倫理審査を受けたインフォームド・コンセントを取得して樹立された iPS 細胞を用い、個人情報保護にも務めた。

**C. 研究結果**

iPS 細胞からアストロサイトへの分化誘導法を改変し、多クローン間において分化特性の差異について検討を進めた。

**D. 考察**

白質疾患との関連性が示唆されているものの、ヒトマテリアルの入手が困難であったアストロサイトを始めとする脳神経系細胞が、ヒト iPS 細胞

を起点として調整することが可能になった。しかし、アストロサイトやオリゴデンドロサイトの分化誘導には数ヶ月という非常に長い分化培養期間を要し、実験バッチ間および iPS 細胞クローン間の変動が大きいことが問題であった。今回取り組んだ、iPS 細胞からアストロサイトへの分化誘導法を改変する取り組みは、分化誘導機関が短縮されているために創薬研究により適合したプラットフォームとなりうると思う。

**E. 結論**

白質疾患病態探索と創薬に用いるための、iPS 細胞由来の神経系細胞分化の最適化と安定性評価を行った。今後 iPS 細胞由来の神経系細胞は、病態・創薬研究に重要なツールとなることが予測される。

**F. 健康危険情報**

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

**G. 研究発表**

1. 論文発表:別紙4に記載

2. 学会発表:別紙4に記載  
(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。)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
- 3.その他  
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

「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」

分担研究報告書

## MCT8 異常症の早期診断・治療法に関する研究

研究分担者 岩山 秀之 愛知医科大学医学部小児科学講座・講師

**研究要旨** MCT8 異常症の早期診断・治療法に関する研究を行う。LC-MS/MS による rT3 測定により早期診断を行うことを目指す。欧州で効果があると判定された新薬（Triac）の国内での実用化を目指すとともに海外のグループと国際研究を行う。

### A. 研究目的

遺伝性甲状腺疾患である MCT8 異常症は重度の発達遅滞を来す。早期診断法や治療法は確立していない。本研究は rT3 測定による早期診断法の確立と、欧州で治療効果が報告された新薬（Triac）の国内での実用化を目指すとともに海外のグループと国際研究や患者会・レジストリの構築を行う。

### B. 研究方法

#### ・早期診断法の開発

2022 年 10 月に研究分担者の出版した論文（Iwayama, et al. Thyroid. 2021）を見た香港のグループ（主任研究者 Rachel Yiu）から MCT8 異常症の新規患者の rT3 を測定してくれないかと依頼があった。患者は 1 歳に

なる男児で、発達遅滞をきっかけに NGS で MCT8 遺伝子にスプライス部位変異が発見された。症状は MCT8 異常症で矛盾がなかった。新生児期（日齢 1）、1 歳時の患者濾紙血と香港の新生児スクリーニングで使用されている正常新生児の濾紙血（n=32）を収集した。LC-MS/MS で rT3 を測定し、日齢 1 での MCT8 異常症の rT3 値について検討した。過去の報告では、日本の濾紙を用いて、日齢 4-5 で採血しており、他国の濾紙で日齢 1 で採血した検体を用いて rT3 値を測定するのは初めてである。

（倫理面への配慮）

保存してあった検体を研究目的で使用することを説明し文書にて同意を得た。

- ・新薬の国内での実用化

昨年、PMDA と甲状腺ホルモンアナログである Triac の国内での実用化に向けて必要な条件の確認を行った。その教義に基づいて、製薬メーカー2社から問い合わせがあり、臨床試験の実施に関して協議した。

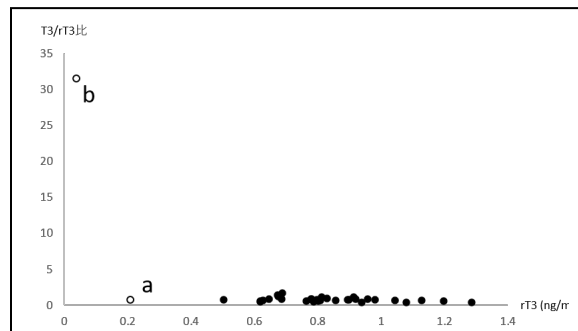
- ・エクソン欠失モデルマウス検体の輸送

研究分担者が行っている動物実験で、Crispr/Cas9 で作成したモデルマウスの MCT8 蛋白の欠失が確認できないという問題で研究が停滞している。この問題を解決するためにドイツのグループと提携し、エクソンを欠失したモデルマウスの検体を送付してもらうことが計画した。ドイツのマウスと比較することで、研究分担者のモデルマウスが、1) MCT8 蛋白が欠失しているか、2) ウェスタンブロットで MCT8 蛋白の検出に機能する抗体はどれかの2点が明らかとなることが予想される。また、Crispr/Cas9 で作成しフレームシフト変異が入っているにもかかわらず標的蛋白が欠失しないという現象は過去にも報告されており (Makino, et al. Scientific Reports. 2016)、同様の現象が起こっているとすれば新規の遺伝子制御機構の解明に繋がる大きな発見である可能性が存在する。

- ・患者会・レジストリの構築

患者会の設立に向けて患者家族と協議する。レジストリの構築は、当班会議の難病プラットフォームの登録システムを利用する方針で小児内分泌学会とも調整する。

### C. 研究結果



- ・香港の新生児スクリーニングで使用される濾紙を用いて、日齢1 (図 1a)、1歳時 (図 1b) の患者と正常新生児の濾紙血 (図 1の黒丸、n=32) を収集し、LC-MS/MS で T3、rT3 を測定した。結果、1歳時の T3 低値、T3/rT3 比高値、日齢1の rT3 低値は既報と同様だったが、日齢1の T3/rT3 比は正常新生児と同様で既報と異なっていた。

- ・2社と臨床試験につき協議したが不調に終わり実用化のめどはたっていない。

- ・現在、ドイツからエクソン欠失モデルマウスの検体の送付につき調整中である。5月以降に検体を送られてくる予定である。

### D. 考察

- ・既報では、rT3 および rT3/T3 比はともに正常新生児より低値だったが、今回の結果

から T3/rT3 比は採血した日齢により異なる傾向を持つ可能性が示唆された。世界的に見れば新生児スクリーニングの採血を日齢 1-2 で行う国が多いことから、この知見は重要と思われる。また、他国で使われている濾紙でも、新生児期に MCT8 異常症患者児をスクリーニングできる可能性があるという知見を得たことも重要である。

・臨床試験が進まない背景には、MCT8 異常症の患者数が少ないだけでなく、患者会およびレジストリ構築が不十分であることも影響していると考えられるので、引き続きそれらの整備を進めていく。

## E. 結論

MCT8 異常症の早期診断法や新薬の実用化に向けて研究を進める。香港を対象とした大規模解析研究を行うことができるか香港のグループと可能性を検討している。

## F. 健康危険情報 特記事項なし

## G. 研究発表

1. 論文発表 今年度は本研究に関する論文発表はない。現在、下記の論文を投稿中である。

2. 学会発表 今年度は本研究に関する学会発表はない。

## 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）  
「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」  
分担研究報告書

治療可能な遺伝性疾患診断治療の手引きの PC、スマホ版作成とオンライン診断  
研究分担者 植松有里佳 東北大学病院小児科 助教

研究要旨

「治療可能な遺伝性神経疾患 診断・治療の手引き」を診療を行う上で使いやすいうように作成した PC 版の充実とホームページのアップデートを行った。

A. 研究目的

2020 年 1 月に診断と治療社より発刊された「治療可能な遺伝性神経疾患 診断・治療の手引き」を診療を行う上で使いやすいように作成した当研究班のホームページ上の PC 版の内容の充実させるとともに、同ホームページをアップデートし、医療関係者だけでなく患者や患者家族に還元できるように内容を充実させる。オンライン診断では、診療情報や画像をもとに、診断や必要な検査について報告する。

B. 研究方法

本研究班のホームページ ([http://plaza.umin.ac.jp/~pmd/iden\\_about.html](http://plaza.umin.ac.jp/~pmd/iden_about.html)) の中に開設した、昨年度治療可能な遺伝性神経疾患 診断・治療の手引きに関するサイトを充実させるために検討を行う。加えて、本研究班の活動としてホームページの内容の充実に努める。オンライン診療については、得られた情報に基づき、診断などについて報告する。ホームページ作成にあたっては、人や動物を対象としな

いことから倫理面の問題はない。オンライン診断にあたっては、個人情報の扱いに対する配慮を十分に行う。

C. 研究結果

本研究班のホームページ上に、昨年度作成した「治療可能な遺伝性神経疾患 診断・治療の手引き」  
[http://plaza.umin.ac.jp/~pmd/iden\\_guidance.html](http://plaza.umin.ac.jp/~pmd/iden_guidance.html) について疾患別に検査可能機関や相談先の記載について検討したが、常に施設情報が変化するためホームページ上での記載を最新のものにすることが難しいという問題があり、実現には至らなかった。2020 年 1 月以降で新たに治療可能となった疾患が多数出てきており、例えばハンター病や神経セロイドリポフスチン症 II 型などの治療できる様になった疾患について加えることを班会議で報告した。ホームページについては、国内外の治療トピックアップデートも 2 ヶ月に一度行った。

D. 考察

本研究で作成したサイトは、検査結果や症候などから、治療可能な遺伝性神経疾患を早期に診断するための一助になると考えている。さらに、医学の進歩に伴い、治療可能な疾患も増えてきていることから、適宜情報を更新し、充実したサイトとなるようにする必要がある。オンライン診断において診断に至り、新たな知見が得られることも多く、症例を蓄積することが必要である。

#### E. 結論

治療可能な遺伝性神経疾患 診断・治療の手引きについての PC・スマホ版のサイト及び研究班のホームページを充実させた。オンライン診断をおこなった。

#### G. 研究発表

なし。

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

先天性大脳白質形成不全症の遺伝学的検査

分担研究者 黒澤健司 神奈川県立こども医療センター遺伝科部長

研究要旨

大脳白質形成不全の遺伝学的診断のため、網羅的遺伝子解析であるエクソーム解析を施行した。トリオエクソーム解析によって *U2AF2* 遺伝子に *de novo* のミスセンスバリエントを検出した。*U2AF2* 遺伝子はこれまでに知的障害・発達遅滞の遺伝子として報告されていたが、大脳白質形成不全症の合併は新規の知見であった。網羅的遺伝子解析は遺伝的異質性の高い本疾患群の遺伝学的診断、新規候補遺伝子探索に有用であることがわかった。

研究協力者 黒田友紀子 神奈川県立こども医療センター遺伝科 医長

A. 研究目的

大脳白質形成不全の原因遺伝子はこれまでに 26 以上報告されている。このように遺伝的異質性が高い大脳白質形成不全では網羅的遺伝子解析が有用である。網羅的遺伝子解析は、既知の遺伝子診断だけではなく新規遺伝子の発見が可能である。今回、当施設で女兒でありながら *PLP1* 遺伝子の重複ないしは病的バリエントによる Pelizaeus-Merzbacher 病 (PMD) が臨床症状から考慮された例に対してエクソーム解析により、大脳白質形成不全の新規遺伝子候補を同定することができた。

B. 研究方法

エクソーム解析は Agilent SureSelect Human All Exon キットでターゲットエンリッチメントを行い、Illumina NovaSeq を用いてトリオエクソーム解析を行った。パイプラインは BWA+GATK で解析した。エクソン領域、およびその周辺(±8bp)よりコントロールデータベースでアレル頻度 1%以下をバリエントとしてコールした。コントロールデータベースは genome Aggregation Database (gnomAD exome 2.1.1 and genome 3.1), the NHLBI GO Exome Sequencing Project 6500 (ESP6500), the 1000 Genomes Project, the Human Genetic Variation Database (1000G), the Japanese Multi Omics Reference Panel (jMorp) genome variant database に加えて当施設のインハウスデータ(115 人)を用いた。常染色体顕性遺伝形式遺伝子の候補(*de novo* variant)は、コントロールデータベースに登録のないバリエントを対象とした。

(倫理面の配慮)

本研究では患者の全ゲノムデータを扱うため、個人情報取り扱いについては十分な配慮を行った。

研究対象者の人権の擁護とプライバシー保護に配慮し、文部科学省・厚生労働省「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（令和 3 年 3 月 23 日、令和 4 年 3 月 10 日一部改正）」など各種法令、指針・規範を遵守して研究を実施した。また、施設内の倫理委員会で許可を得て行った。

C. 研究結果

生後 2 ヶ月時に眼振を契機に紹介受診された女兒。頭部 MRI で大脳白質全体が T1 低信号・T2 高信号と先天性大脳白質形成不全の所見を認めた。生後 21 ヶ月時に定額獲得せず、重度の発達遅滞を認めた。眼振は減少傾向にあったが、過敏性、不随意運動を認めた。頭部 MRI では、視放線、皮質脊髓路を除いて T2 高信号であり髄鞘化の遅延、脳梁低形成、小脳・橋低形成を認めた。

エクソーム解析の平均カバレッジは 101.5 であり、カバー率は 94.8% (10 リード以上)であった。常染色体顕性遺伝形式候補(*de novo*)で 5 個、常染色体潜性遺伝形式(複合ヘテロ接合体)で 3 遺伝子が検出された。そのうち、脳での発現が確認されている遺伝子や知的障害や発達遅滞と関連している遺伝子は *U2AF2* (*de novo*)であった。*U2AF2* のバリエントは chr19:55661173C>T (hg38) NM\_007279.3 c.470C>T (p.Pro157Leu)であった。同バリエントは、コントロールデータベースに登録のないまれなバリエントであった。ACMG2015 バリエントガイドラインに沿った病原性判定では、病原性あり (Likely pathogenic, PS2+PM1+PM2\_supporting)に該当した。

D. 考察

*U2AF2* 遺伝子は RNA 結合タンパクでスプライシング関連因子である。これまでに発達遅滞・知的障害の原因遺伝子として複数の報告があったが、

大脳白質形成不全症との関連は報告されていなかった。これまでに論文・疾患バリエーションデータベースを合わせて発達遅滞を認めているのは12例である。詳細な臨床症状が明らかになっているのは1例 p.Arg149Trp [Hiraide et al.,2021.]であり、知的障害・発達遅滞とMRI上で脳梁低形成が報告されている。本症例は論文では未報告変異であるが、疾患データベースであるDECIPHERで症例と同じバリエーション(p.Pro157Leu)が発達遅滞、眼振、脳梁低形成として登録されていた。

本バリエーションはRNA結合ドメインであるRRM1ドメインに位置するバリエーションであり、種間で保存性の高い領域である。これまでに登録されているバリエーションの多くがRRM1ドメイン(コドン149-231)に位置しており、RRM1ドメインのバリエーションは影響が大きいと予想された。U2AF2遺伝子異常による大脳白質形成不全の発症メカニズムは不明だが、スプライシング異常がRNA polymerase II関連の大脳白質形成不全の病態に関わっていることがPOLR1C遺伝子異常例より示されている[Kashiki et al. 2020]。U2AF2でもコドン154などのRRM1ドメインで保存性の高い領域の変異が導入された細胞においてスプライシングに影響が出ることが報告されている。本症例でもスプライシング異常が大脳白質形成不全の病態に関わっている可能性が示唆された。

## E. 結論

大脳白質形成不全症に対する網羅的遺伝子解析により、新規候補遺伝子を検出することができた。大脳白質形成不全のさまざまな発症メカニズムや病態を明らかにすることは、今後の治療戦略への糸口になることが期待される。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Kuroda Y, Matsufuji M, Enomoto Y, Osaka Y, Takanashi J, Yamamoto T, Numata-Uematsu Y, Tabata K, Kurosawa K, Inoue K. A *de novo* U2AF2 heterozygous variant associated with hypomyelinating leukodystrophy. American Journal of Medical Genetics Part A (2023) [論文受理後]

### 2. 学会発表

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）  
「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」  
分担研究報告書

神経再生医療推進 HP アップデート

研究分担者 近藤 洋一 大阪医科薬科大学 教授

**要旨**

大阪医科薬科大学にて髄鞘再生に関する多面的な基礎研究を行った。  
また、中枢神経系の髄鞘（または神経）再生を目指す最新の基礎研究および臨床研究を PubMed 等を利用して検索しホームページで紹介した。

**研究内容**

髄鞘再生に関する基礎研究

1. 疾患特異的 iPS 細胞を用いたアレキサンダー病モデルマウスの作製

アレキサンダー病については忠実な動物モデルが存在しないため、ヒトアストロサイトを用いないと病態は再現できないとの仮説のもと、患者 iPS 細胞から誘導したグリア細胞を脳内にもつキメラマウスを作製してアレキサンダー病のモデルとすることを試みている。これまでこのアレキサンダー病特異的グリア細胞キメラマウスの組織学的解析を進めていたが、アレキサンダー病の病理学的特徴であるローゼンタール線維がヒトアストロサイト内に出現せず、その原因を考察している。アレキサンダー病発症にはグリア線維性酸性蛋白 (GFAP) の遺伝子の変異だけでは不十分で、何らかのトリガーとなるもの（例えば炎症性のシグナル）が関わって初めてアストロサイトの機能異常が生じるのではないかと考えて、脳内炎症環境の一側面としての酸化ストレスを in

vitro で付加する実験を行った。H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 添加により正常アストロサイト内でもローゼンタール線維様の凝集物が生成するが、患者由来アストロサイトの場合、より低濃度の H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 添加でも凝集物がみられることがわかった。

2. ヒト神経幹細胞移植による先天性大脳白質形成不全モデルマウスに対する髄鞘再生

ベンチャー企業オリゴジェン(株)と共同研究を行っている。免疫不全・髄鞘形成不全マウスを先天性大脳白質形成不全症のモデルとして、オリゴジェンが開発した、髄鞘形成能の高いヒト神経幹細胞であるオリゴジーニーを脳内移植し、マウスの寿命延長効果や移植細胞による髄鞘形成の広がりを調べている。オリゴジーニーの細胞株の違いによって脳内分布が異なる現象がみられ、脳領域特異的な再生治療に応用できる可能性が示唆されたが、現在のところ違いを生んでいる分子の特定には至っていない。

3. 再生医療に用いるオリゴデンドロサイト前駆細胞の培養に最適な分化状態の同定移植による髄鞘再生治療に用いる細胞のソースとしてヒト iPS 細胞に期待が寄せられている。実際に脳内に移植される細胞には、腫瘍化しないことは勿論、高い遊走能と分化能、そして迅速な髄鞘形成能が求められる。オリゴデンドロサイト前駆細胞(OPC)はこうした特徴を備えるが、OPC のなかでも種々の分化段階があることが示唆されている。細胞移植に最適化した分化段階の OPC を維持培養するための条件を求めることは重要な課題であり、本研究室ではヒト iPS 細胞から分化誘導した OPC のシングルセル解析により探索中である。OPC の分化をドライブする遺伝子をとらえつつあるが、いくつかの遺伝子をピックアップして培養細胞で実際に分化の制御能があるかを検証しているところである。

#### 4. クラッペ病モデルマウスを用いた in vivo 遺伝子編集の試み

クラッペ病(グロボイド細胞白質ジストロフィー)のモデルである twitcher マウスはライソゾーム酵素のひとつガラクトセレブロシダーゼ(GALC)の遺伝子にナンセンスミューテーションを持つ。そのため髄鞘の構成要素であるガラクトセレブロシドを代謝できず、全身の神経系に広範で急速進行性の脱髄を生じる。この研究は遺伝子編集技術を利用した in vivo での遺伝子変異修復の可能性を示すことを目的とする。twitcher マウス由来の TwS1 シュワン細胞株に対し CRISPR/Cas9 システムを用いて in vitro で遺伝子変異を修復でき、GALC 活性

が復活してことを確認したので、今年度は、in vivo での治療応用を検討するために twitcher マウスを購入しコロニーを樹立中である。またオリゴデンドロサイト/OPC 特異的に感染できる AAV ベクターを構築中である。

#### HP アップデート

先天性大脳白質形成不全症をはじめとする中枢神経系の白質疾患に対する再生医療研究について、最新の論文を紹介し、社会および専門家、特に当該疾患の患者さんとその家族に対しての情報発信と啓発を行うことを目的とした。

2022 年度の 5 月、7 月、9 月、11 月、1 月、および 3 月初旬に、PubMed や Google Scholar を用いて、直近 2 か月分の神経再生医療に関する英文論文を検索した。先天性大脳白質形成不全症には限定せず、広く脱髄疾患や髄鞘形成不全症を対象とするため、“myelin repair”, “remyelination”, “stem cells”, “transplantation”等のキーワードを適宜組み合わせて絞り込んだ。その後、内容を検討し、高い関心を呼びそうな論文を選んで要約し、コメントを交えて、「先天性大脳白質形成不全症：PMD と類縁疾患に関するネットワーク」のホームページ <https://plaza.umin.ac.jp/~pmd/research.html> に紹介した。2022 年度分として計 6 編の論文を紹介した。

令和4年度厚生科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

遺伝性白質疾患・知的障害をきたす疾患の診断・治療・研究システム構築班

分担研究課題：遺伝子診断システムの構築

TR 推進

分担研究者 才津 浩智 浜松医科大学 医学部 教授

研究要旨：

白質異常を呈する7症例にエクソーム解析を施行し、6例で原因と考えられる病的バリエントを同定した。また、かずさDNA研究所でのパネル検査で病的バリエントが同定されなかったHypomyelination of early myelinating structuresの症例に対して、パネル検査データの再解析を行い、病的と考えられる深部イントロンバリエントを同定した。遺伝子診断により、橋渡し研究において重要な希少疾患のレジストリの充実に貢献することができた。

A、B. 研究目的および方法

本研究では、白質異常を呈する6症例において、同定した病的バリエントと臨床所見について検討し、また、パネル検査データの再解析の現状とその有用性について検討を行った。

C. 結果

(1) エクソーム解析で同定した病的バリエントと臨床所見

症例1は男児で、31週で出生した。双胎妊娠の同胞（女児）の発達に異常なし。3歳時に撮像した頭部MRIにて、T2強調画像でのびまん性白質高信号と小脳萎縮を認め、H-ABCあるいはPOLIII関連疾患が疑われた。患児のエクソーム解析をおこなったところ、H-ABCの原因遺伝子TUBB4Aのミスセンスバリエントが同定され（NM\_006087.4:c.535G>A p.(Val179Met)）、ご両親に認められない*de novo*バリエントであった。本バリエントと同一部位の異なる塩基置換（c.535G>C若しくはc.535G>T）が病的バリエントとして登録されており、米国臨床遺伝・ゲノム学会（ACMG）のガイドラインではLikely pathogenic（PS2, PM2, PM5, PP3）と判断されたため、病的バリエントとして報告した。

症例2は15歳女児で、小学校に入学したころから勉強や巧緻性、協調運動の苦手さを指摘されていた。その後、軽度知的障害の診断で療

育、リハビリを続けていたが、13歳ごろ失調性歩行が悪化し、紹介受診となった。神経学的には小脳失調が主体で、明らかな痙直や歯牙形成異常も認めなかったが、二次性徴の遅れは認められた。頭部MRIにて、T2強調画像でのびまん性高信号と、T1強調画像でのコントラスト不良と脳梁低形成、小脳の萎縮が認められ、POLIII関連疾患あるいはH-ABCが疑われた。患児のエクソーム解析をおこなったところ、POLIII関連疾患の原因遺伝子の一つである、POLRIC（NM\_203290.4）に複合ヘテロ接合性バリエントを同定した。父由来バリエントはc.595A>T, p.(Ile199Phe)で、過去に白質形成異常症患者で報告のあるバリエントであった。一方、母由来のc.98A>G, p.(Tyr33Cys)バリエントは新規バリエントであった。どちらも日本人データベース（14K JPN）で登録のない稀なバリエントであった。ACMGのガイドラインではc.98A>GバリエントはUncertain Significance（PM2, PM3, PP3）、c.595A>TバリエントはLikely Pathogenic（PS1, PM2, PP3）であると判断されたが、臨床所見が合致するため、本症例の疾患原因である可能性が非常に高いと考えられた。

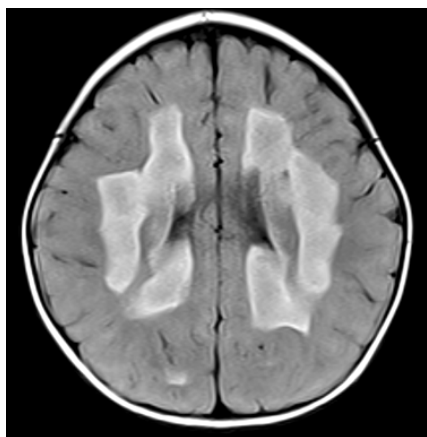
症例3は58歳女性で、緩徐進行性の痙性歩行が認められ、現在杖歩行している。不随意運動や失調は認めなかった。身体所見としては、軽度の禿頭、歯がもろいという所見があり、両手の3-5指の先天的癒着、バセドウ病、潰瘍性

大腸炎、緑内障、偏頭痛の既往が認められた。頭部 MRI で白質の軽い T2 高信号があり、hypomyelination の疑いでエクソーム解析を行ったところ、Oculodentodigital dysplasia の原因遺伝子である *GJAI* に NM\_000165.5:c.338T>C, p.(Leu113Pro) バリアントが同定された。このバリアントは過去に Oculodentodigital dysplasia 患者で報告のあるバリアントで、ACMG のガイドラインでは、Likely Pathogenic (PS1, PM2, PP3) と判断された。合趾症やエナメル質の低形成（歯牙のもろさ）、緑内障、禿頭など臨床症状も合致していた。

症例 4 は 1 歳男児で、発達の遅れと上肢・体幹優位の筋緊張低下を認めた。頭部 MRI では髄鞘化遅延と白質容量の低下があり、非特異的な所見で候補遺伝子が絞られないためエクソーム解析を行った。エクソームデータを用いたコピー数解析により、22q13ter の約 7.6MB の欠失が認められ、この欠失は両親では認められない *de novo* の欠失であった。*SHANK3* 遺伝子を含む 22q13 領域の欠失は全般性発達障害や筋緊張低下、脳梁形成不全・髄鞘化遅延を占めず Phelan-McDermid syndrome (OMIM# 606232) の原因であり、本症例の原因であると考えられた。

症例 5 は 7 歳男児で、低出生後、原因不明の溶血性貧血で輸血が行われた。自閉スペクトラム症の診断でフォロー中にてんかんを発症し、頭部 MRI では白質信号変化を認めた。遺伝子検査の希望がありエクソーム解析を行ったところ、*COL4A1* の *de novo* ミスセンスバリアントを認めた (NM\_001845.6:c.625G>A, p.(Gly209Ser))。出生後の溶血性貧血も説明可能で、ACMG のガイドラインでは Pathogenic (PS1, PS2, PM2, PP3) であった。

症例 6 は 1 歳女児で、生後 7 カ月までの発達は正常であったが、8 カ月より退行を認め、水



平性眼振と下肢の筋緊張亢進が認められた。頭部 MRI では、大脳深部白質においてびまん性に病変を認め (図 1、T2 FLAIR 画像)、また、MRS

では著明な乳酸ピークが認められ、progressive cavitating leukoencephalopathy が疑われた。エクソーム解析を行ったところ、*IBA57* (NM\_001010867.4) の複合ヘテロ接合性バリアントを同定した。父由来バリアントは c.49\_67dup, p.(Leu23Profs\*61) で、母由来のバリアントは c.991C>G, p.(Leu331Val) であり、どちらも新規バリアントであった。c.49\_67dup は日本人データベース (38K JPN) でアレル頻度 0.000142 と極めて稀なバリアントであり、c.991C>G は登録が認められなかった。*IBA57* 遺伝子の病的バリアントは、下肢優位の痙性麻痺や遠位筋の萎縮、遠位の感覚障害、凹足、視神経萎縮、progressive cavitating leukoencephalopathy、血清/髄液での乳酸上昇などを呈すことから、表現型と一致していた。ACMG のガイドラインでは c.49\_67dup バリアントは Likely Pathogenic (PVS1, PM2)、c.991C>G バリアントは Uncertain Significance (PM2, PM3, PP3) であると判断されたが、臨床所見からも本バリアントが疾患原因である可能性が高いと考えられた。

## (2) かずさ DNA 研究所でのパネル検査データの再解析

症例は 2 歳の男児で、1 歳 8 カ月頃から左眼に持続する水平性眼振が認められたため紹介受診し、頭部 MRI で内包後脚に縞状に高信号があり、後頭葉白質の白質の淡い高信号も認めたため、Hypomyelination of Early Myelinating Structures (HEMS) が疑われた。かずさ DNA 研究所で先天性大脳白質形成不全症遺伝子検査 (*PLP1*, *GJC2*, *TUBB4A*, *MBP*, *SLC16A2*, *HSPD1*, *SLC17A5*, *POLR3B*, *FAM126A*, *POLR3A*, *SOX10* の 11 遺伝子解析対象遺伝子) を施行したが、病的バリアントは同定されなかった。HEMS は *PLP1* 遺伝子の深部エクソンの病的バリアントで引き起こされることも報告されていたため、研究班で再解析を行った。かずさ DNA 研究所の先天性大脳白質形成不全症遺伝子検査では、25 遺伝子を解析し、そのうち公式の解析対象 11 遺伝子だけの結果が報告される。今回、25 遺伝子のデータを解析する予定であったが、解析対象の 11 遺伝子のみが返却されていた。再解析の結果、*PLP1* 遺伝子の深部イントロンバリアント (NM\_000533.5:c.453+162G>A) がヘミ接合性に同定された。c.453+162G>A バリアントは 38KJPN や gnomAD で登録のない極めて稀なバリアントであり、近傍に 2 つの病的バリアント (c.453+159G>A および c.453+164G>A)



の報告が認められる。このことから本バリエントの病的意義が疑われたため、奈川県立こども医療センター臨床研究所 新保裕子先生にミニジーンズプライミング解析を依頼し、変異型では *PLP1* の発現量が激減していたことから、病的と考えられた。

#### D. E. 考察および結論

本研究では、白質異常 7 症例に対してエクソーム解析を行い、6 症例において原因と考えられる病的バリエントを同定することができた。6 症例中 2 症例（症例 1 と症例 2）では臨床所見から H-ABC あるいは POLIII 関連疾患が想定されており、後方視的には症例 1 はかずさ DNA 研究所の先天性大脳白質形成不全症遺伝子検査で診断可能であり、症例 2 もパネル遺伝子検査後の再解析を行うことで診断可能であったと考えられた。しかし、残り 4 症例についてはパネル検査の解析対象外の遺伝子・ゲノムの異常であり、エクソーム解析でなければ診断できなかった。欧米では、エクソーム解析を行い全遺伝子のバリエント情報を入手した上で、患者の臨床所見に合わせて解析対象遺伝子を絞り結果返却する virtual panel 検査の運用が進んでいる。エクソーム解析のコストも低下しているため、そのようなエクソーム解析を用いた virtual panel 検査が望まれる。もしエクソーム解析での virtual panel 検査が可能であれば、今回の 4 症例についても保険での virtual panel 検査から研究での再解析という流れで診断することが可能である。

エクソーム解析で診断できた症例 3 では、頭部 MRI 画像での hypomyelination の所見だけでなく、軽度の禿頭、歯がもろいという身体所見や、両手の 3-5 指の先天性癒着、バセドウ病、潰瘍性大腸炎、緑内障、偏頭痛の合併症が認められた。合趾症やエナメル質の低形成（歯牙のもろさ）、緑内障、禿頭は *GJAI* バリエントが引き起こす臨床所見と一致しており、身体所見、合併症の重要性が再確認される結果であった。

今回、1 例において、かずさ DNA 研究所でのパネル検査の後に、Bam ファイル形式でデータを頂き再解析した。25 遺伝子を対象にキャプチャを行っているはずだが、11 遺伝子のデータしか送られておらず、今後の対応についてかずさ DNA 研究所と議論する必要がある。本症例において、深部イントロンの病的バリエントが

同定されたことから、再解析は有用であることが明確に示された。深部イントロンのバリエントの病的意義を証明するためには、ミニジーンズプライミング解析が必要であり、バリエントの解釈に関する必要な労力と考えられる。衛生検査所であるかずさ DNA 研究所ではこのような労力を費やすことが不可能なことは自明であり、今後シーケンスしてバリエントを同定するまでのステップと、同定されたバリエントの評価・解釈のステップとに分けてコストを検討することが、遺伝医療の医療実装に重要だと考えられた。

今回、エクソーム解析を用いた網羅的遺伝子解析で、6 例で遺伝子診断がなされた。希少疾患のレジストリは、本研究班の目的の一つである橋渡し研究において重要であり、その充実に貢献する成果であった。

F. 健康危険情報  
特になし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Miyamoto S, Nakamura K, Kato M, Nakashima M, **Saitu H\***. Identification of pathogenic deep intronic variant and exonic LINE-1 insertion in a patient with Meckel syndrome. *Ann Hum Genet.* 2023 Mar 27. doi: 10.1111/ahg.12507.
2. Hiraide T, Shimizu K, Okumura Y, Miyamoto S, Nakashima M, Ogata T, **Saitu H\***. A deep intronic *TCTN2* variant activating a cryptic exon predicted by SpliceRover in a patient with Joubert syndrome. *J Hum Genet.* 2023 Mar 10. doi: 10.1038/s10038-023-01143-3.
3. Fukahori K, Yamoto K, **Saitu H**, Ogata T, Nagasaki K. *PORCN*-related microphthalmia with limb anomalies: Case report and literature review. *Am J Med Genet A.* 2023 Feb;191(2):636-639. doi: 10.1002/ajmg.a.63048.
4. Morikawa H, Nishina S, Torii K, Hosono K, Yokoi T, Shigeyasu C, Yamada M, Kosuga M, Fukami M, **Saitu H**, Azuma N, Hori Y, Hotta Y. A pediatric case of congenital stromal corneal dystrophy caused by the novel variant c.953del of the DCN gene. *Hum Genome Var.* 2023 Mar 24;10(1):9. doi: 10.1038/s41439-023-00239-8.
5. Watanabe K, Nakashima M, Wakatsuki R,

- Bunai T, Ouchi Y, Nakamura T, Miyajima H, **Saitsu H\***. Cognitive Impairment in a Complex Family With AAGGG and ACAGG Repeat Expansions in RFC1 Detected by ExpansionHunter Denovo. *Neurol Genet*. 2022 May 16;8(3):e682. doi: 10.1212/NXG.0000000000000682.doi:10.1016/j.braindev.2022.02.001.
6. Hiraide T, Akita T\*, Uematsu K, Miyamoto S, Nakashima M, Sasaki M, Fukuda A, Kato M, **Saitsu H\***. A novel de novo *KCNBI* variant altering channel characteristics in a patient with periventricular heterotopia, abnormal corpus callosum, and mild seizure outcome. *J Hum Genet*. 2023 Jan;68(1):25-31. doi: 10.1038/s10038-022-01090-5.
  7. Masunaga Y, Nishimura G, Takahashi K, Hishiyama T, Imamura M, Kashimada K, Kadoya M, Wada Y, Okamoto N, Oba D, Ohashi H, Ikeno M, Sakamoto Y, Fukami M, **Saitsu H**, Ogata T. Clinical and molecular findings in three Japanese patients with N-acetylneuraminic acid synthetase-congenital disorder of glycosylation (NANS-CDG). *Sci Rep*. 2022 Oct 12;12(1):17079. doi: 10.1038/s41598-022-21751-x.
  8. Kojima K, Wada T, Shimbo H, Ikeda T, Jimbo EF, **Saitsu H**, Matsumoto N, Yamagata T. The *ATRX* splicing variant c.21-1G>A is asymptomatic. *Hum Genome Var*. 2022 Sep 14;9(1):33. doi: 10.1038/s41439-022-00212-x.
  9. Kawashima S, Yuno A, Sano S, Nakamura A, Ishiwata K, Kawasaki T, Hosomichi K, Nakabayashi K, Akustu H, **Saitsu H**, Fukami M, Usui T, Ogata T, Kagami M. Familial pseudohypoparathyroidism type 1B caused by an SVA retrotransposon insertion on the *GNAS* locus. *J Bone Miner Res*. 2022 Oct;37(10):1850-1859. doi:10.1002/jbmr.4652.
  10. Hashiguchi M, Monden Y, Nozaki Y, Watanabe K, Nakashima M, **Saitsu H**, Yamagata T, Osaka H. A *TUBB4A* Met363Thr variant in pediatric hypomyelination without atrophy of the basal ganglia. *Hum Genome Var*. 2022 Jun 3;9(1):19. doi:10.1038/s41439-022-00198-6.
  11. Abe K, Ando K, Kato M, **Saitsu H**, Nakashima M, Aoki S, Kimura T. A New Case With Cortical Malformation Caused by Biallelic Variants in *LAMC3*. *Neurol Genet*. 2022 May 9;8(3):e680. doi: 10.1212/NXG.0000000000000680.
  12. Komatsu K, Fukumura S, Minagawa K, Nakashima M, **Saitsu H\***. A new case of concurrent existence of PRRT2-associated paroxysmal movement disorders with c.649dup variant and 16p11.2 microdeletion syndrome. *Brain Dev*. 2022 Aug;44(7):474-479. doi: 10.1016/j.braindev.2022.03.008.
  13. Masunaga Y, Ohkubo Y, Nishimura G, Ueno T, Fujisawa Y, Fukami M, **Saitsu H**, Ogata T. *ACAN* biallelic variants in a girl with severe idiopathic short stature. *J Hum Genet*. 2022 Aug;67(8):481-486. doi: 10.1038/s10038-022-01030-3.
2. 学会発表
    1. **才津浩智**. シンポジウム 19 「稀少疾患ゲノミクス：病因・病態解明に向けた多面的なアプローチ」 希少疾患の診断の進歩: WES 再解析/WGS/RNA-seq 解析の現状と有用性 日本人類遺伝学会第 67 回大会 2022 年 12 月 17 日、パシフィコ横浜
    2. **才津浩智**. シンポジウム 6 「ゲノムの変化からみた先天異常の成り立ち」 全ゲノムおよびトランスクリプトーム解析による疾患原因の同定 第 62 回日本先天異常学会学術集会 2022 年 7 月 31 日、金沢市文化ホール
    3. **才津浩智**. 共同研究支援委員会主催セミナー 網羅的遺伝子解析による病的意義不明例の検出と病態・機能解析、第 64 回日本小児神経学会学術集会、2022 年 6 月 4 日、G メッセ群馬、高崎
  - H. 知的財産権の出願・登録状況  
特になし

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

小児の遺伝性大脳白質疾患 Up-date 2022

*TMEM106B* 異常症 2 例の自然経過

研究分担者 佐々木征行 国立精神・神経医療研究センター病院

研究要旨：大脳白質髄鞘形成不全症を呈す症例の中から新たな診断が確定される患者を見出すことが目的である。本邦 1 例目と 2 例目の *TMEM106B* 異常症の症例を定期的にフォローして来たので、臨床経過の特徴について簡単にまとめた。本疾患は比較的臨床症状の軽い大脳白質髄鞘形成不全症と考えられる。

A. 研究目的

- ①大脳白質髄鞘形成不全症を呈す症例の中から新たな診断が確定される患者を見出し、原因遺伝子を特定すること。
- ②大脳白質形成不全症を呈す患者の自然経過(natural history)を記録すること。

B. 研究方法

- ①大脳白質髄鞘形成不全症を呈す症例で未診断である場合には、新たに遺伝子解析を行い、診断を確定する。(倫理面への配慮：本研究は当センター倫理委員会の承認を得た。承認番号 A2015-149)
- ②大脳白質形成不全症を呈す原因遺伝子の異常を呈する患者を見出した場合に、自然経過について記載する。

当科では *TMEM106B* 異常症の症例を 2 例経過観察している。症例 A は本邦 1 例目、症例 B は本邦 2 例目である。この 2 例におけるこれまでの自然経過を簡単に報告する。

C. 研究結果

- ①症例 A 6 歳 0 か月男児

本例は、1 か月で眼振を指摘され、3 か月時に頭部 MRI で髄鞘化遅延を指摘された。頸定 7 か月、座位 2 歳 0 か月、つかまり立ち 2 歳 0 か月、伝い歩き 2 歳 4 か月と遅れていた。

頭部 MRI で髄鞘化が進まず、2 歳 4 か月時点で全エクソーム解析が施行され、*TMEM106B* 遺伝子にヘテロ接合性新生変異(c.754G>A:p.Asp252Asn)が確認され、*TMEM106* 異常症と診断された。その後、2 歳 8 か月に施行した頭部 MRI では、T2 強調画像で髄鞘化は全く見られず T1 強調画像で深部白質の髄鞘化がわずかに認められていた。

運動発達はゆっくりと伸びており 5 歳 1 か月で独歩可能になった。6 歳時点でごく簡単な言語の理解はあるが有意語はない。

## ②症例 B 9歳2か月女児

本例は、新生児期の ABR で II 波以降の波形分離を指摘された。生後 3 か月に強直けいれん発作を起こし 4 か月で眼振を指摘された。

本例は 1 歳時には頭部 MRI で T1 および T2 強調画像のいずれでも髄鞘は全く認めなかった。しかし 6 歳時には T1 で深部白質に髄鞘化を認め、歩行や小走りも可能になっていた。知的にも二語文を話すことができた。遺伝子検査では、*TMEM106B* 遺伝子に、ヘテロ接合性新生変異(c.754G>C:p.Asp252His)を認め、病因と判断した。

9 歳時現在では、歩行は安定しており学校のマラソン大会で 800 m 以上をゆっくりと走り通すことができた。知的発達の軽度遅滞はあるものの日常的な会話は大きな問題なくできるようになっている。

## D. 考察

① *TMEM106B* 異常症例は、国内では私たちの知る限り症例 A と症例 B の 2 例だけのようなものである。症例 A は既報告と同じ変異であったが、症例 B は同じ部位の異なる変異であった。

臨床的には両例とも軽度から中等度の知的障害を持っている。運動面ではゆっくりと改善する経過をとり、症例 A は 5 歳で、症例 B は 6 歳までには歩行が可能となっていた。

頭部 MRI 画像では、T1 強調画像で深部白質がゆっくりと髄鞘化が進む経過を呈し、それに伴って運動発達もゆっくりと改善する経過を示している。

ゆっくり髄鞘化が認められ、運動発達・知的発達ともにゆっくりと改善する経過が両

例の共通点であった。比較的良好な経過をたどる大脳白質形成不全症である。

報告が稀な疾患であるため、今後も丁寧な経過観察が必要である。

## E. 結論

*TMEM106B* 異常症は非常にまれではあるが、比較的発達予後の良好な疾患の可能性が高い。今後も症例蓄積が必要である。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

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

遺伝性白質疾患画像診断に関する研究

研究分担者 高梨潤一 東京女子医科大学 医学部（八千代医療センター）教授

研究要旨

髄鞘形成不全性白質ジストロフィー（hypomyelination leukodystrophy; HLD）を発症機序から 1. ミエリン構成蛋白の異常、2. 軸索骨格蛋白の異常、3. tRNA 異常、4. オリゴデンドロサイト発生に必要な転写因子の異常、5. ミエリン脂質合成障害、6. 細胞質から核への運搬体分子の異常、7. ライソソーム機能障害、8. ミトコンドリア・小胞体機能障害に分類し臨床像・画像所見を検討した。脊髄病変を有する場合にアミノアシル tRNA 合成酵素の異常、画像に比して臨床像が軽い場合に *TMEM63A*, *106B* を鑑別の上位にあげるべきと考えられた。一方で臨床像・画像所見は多彩であり、特定の発症機序に特徴的な臨床・画像所見は認めなかった。

A. 研究目的

分子遺伝学の発展とともに、近年数多くの遺伝性白質疾患が見いだされている。神経画像、特に MRI における白質病変や臨床症状から、適切な早期診断、鑑別診断が期待される。髄鞘形成不全性白質ジストロフィー（hypomyelination leukodystrophy; HLD）を発症機序から分類し、発症機序に特徴的な臨床像・画像所見を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

Wolf NI, et al. Nat Rev Neurol 2021; 17: 88-103. に記載された発症機序に基づく HLD 分類に従い、臨床像、画像所見を検討した。

C. 研究結果

1. ミエリン構成蛋白の異常；PMD (*PLP1*, HLD1), HEMS, PMLD (*CJC2*, HLD2), ODDD (*CJAI*), 18q-synd. (*MBP*), *CNP*-related HLD (HLD20), *CLDN11*-related HLD (HLD22)
2. 軸索骨格蛋白の異常；H-ABC (*TUBB4A*, HLD6),
3. tRNA 合成障害；4H synd. (*POLR3A*, *3B*, *1C*, *3K*, HLD7, 8, 11, 21), HBSL (*DARS1*), HLD15 (*EPRS1*), HLD9 (*RARS1*), DEE29 (*AARSI*), HLD3, 7 (*AIPM1*, 2),
4. オリゴデンドロサイト発生に必要な転写因子

の異常；PCWH (*SOX10*), *NKX6-2* related HLD, *WT-1* related HLD,

5. ミエリン脂質合成障害：HCC (*FAM126A*, HLD5)

6. 細胞質から核への運搬体分子の異常：*HIKESHI*-related HLD (HLD13)

7. ライソソーム機能障害：*TMEM106B*-related HLD (HLD16), *TMEM63A*-related HLD (HLD19), Salla disease (*SLC17A5*), *SNAP29*--related HLD, *VPS11*-related HLD (HLD12), Fucosidosis (*FUCA1*)

8. ミトコンドリア・小胞体機能障害：H-SMD (*AIFM1*), *ELOVL1*-related HLD

D. 考察

脊髄病変を有する場合にアミノアシル tRNA 合成酵素の異常、画像に比して臨床像が軽い場合に *TMEM63A*, *106B* を鑑別の上位にあげるべきと考えられた。一方で臨床像・画像所見は多彩であり、特定の発症機序に特徴的な臨床・画像所見は認めなかった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Saito Riho, Hayashi Yuka, Kimura Sho, Yasukawa Kumi, Murayama Kei, Takanashi Jun-ichi\*.

Multimodal MR imaging in acute exacerbation of

- methylmalonic acidemia. *Radiol Case Rep* 2023; 18(3): 1010-1014.
- Kodama Kazuo, Aoyama Hiromi, Murakami Yoshimi, Takanashi Jun-ichi, Koshimizu Eriko, Miyatake Satoko, Iwama Kazuhiro, Mizuguchi Takeshi, Matsumoto Naomichi, Omata Taku. A case of early-infantile onset, rapidly progressive leukoencephalopathy with calcifications and cysts caused by biallelic SNORD118 variants. *Radiol Case Rep* 2023;18(2023): 1217-1220.
- Nemoto Koko, Sano Kentaro, Sato Satoko, Maeda Yasuhiro, Murayama Kei, Takanashi Jun-ichi. A child with mitochondrial DNA deletion presenting diabetes mellitus as an initial symptom. *Radiol Case Rep*.2022;17: 2915-2918.
- Murofushi Yuka, Sakuma Hiroshi, Tada Hiroko, Mizuguchi Masashi, Takanashi Jun-ichi. Changes in the treatment of pediatric acute encephalopathy in Japan between 2015 and 2021: A national questionnaire. *Brain Dev* 2023;45(3): 153-160.
- Myojin shota, Michihata Nobuaki, Shoji Kensuke, Takanashi Jun-ichi, Matsui Hiroki, Fushimi Kiyohide, Miyairi Isao, Yasunaga Hideo. Prognostic factors among patients with Shiga toxin-producing *Escherichia coli* hemolytic uremic syndrome: A retrospective cohort study using a nationwide inpatient database in Japan. *J Infect Chemother* 2023; in press.
- Okamoto Go, Furuya Emari, Terada Kanae, Yasukawa Kumi, Takanashi Jun-ichi, Kobayashi Emiko. Fosphenytoin dosing regimen including optimal timing for the measurement of serum phenytoin concentration in pediatric patients. *Brain Dev* 2022; 44(10):725-731.
- So Hayato, Ohashi Takashi, Yamagishi Sae, Mori Harushi, Takanashi Jun-ichi. Case of autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy associated with Epstein-Barr virus reactivation. *Clin Exp Neuroimmunol* 2022;13(2): 106-110.
- Fujita Yuji, Imataka Gyoji, Sakuma Hiroshi, Takanashi Jun-ichi, Yoshihara Shigemi. Multiple encephalopathy syndrome: a case of a novel radiological subtype of acute encephalopathy in childhood. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2022;26: 5729-5735.
- Sakuma Hiroshi, Takanashi Jun-ichi, Muramatsu Kazuhiro, Kondo Hidehito, Shiihara Takashi, Suzuki Motomasa, Okanari Kazuo, Kasai Mariko, Mitani Osamu, Nakazawa Tomoyuki, Omata Taku, Shimoda Konomi, Abe Yuichi, Maegaki Yoshihiro, Murayama Kei, Hayashi Yuka, Nagase Hiroaki, Okumura Akihisa, Sakai Yasunari, Tada Hiroko, Mizuguchi Masashi. Severe pediatric acute encephalopathy syndromes related to SARS-CoV-2. *Front Neurosci* 2022; 17: 1085082.
- Mitsuishi Tsuyoshi, Miyata Kazunori, Ando Akiko, Sano Kentaro, Takanashi Jun-ichi, Hamada Hiromichi. Author reply to "Onycholysis associated with Kawasaki disease: A comment on characteristic nail lesions in Kawasaki disease: Case series and literature review". *J Dermatol* 2022;49:e293- e294.
- Sasaki Yusuke, Fujimori Makoto, Hirose Shoko, Hamada Hiromichi, Takanashi Jun-Ichi. A 11-year-old male with fever, abdominal pain and progressive renal dysfunction. *Pediatr Infect Dis J* 2022; 41(11): 938-940.
- 高梨潤一. 小児の白質病変をみたらどのように考えたらよいですか? *画像診断* 2023; 43(1):77-79.
- 高梨潤一. 小児急性脳症の臨床・画像最新情報.

日本小児放射線学会雑誌 2022; 38(1): 35-43.

高梨潤一. 画像によるてんかんの病因・鑑別診断.  
ペランパネルによるてんかん治療のストラテジー 第2版. 高橋幸利:監修. 先端医学社 2022;  
45-51.

高梨潤一. けいれん重積型(二相性)急性脳症  
(AESD). 小児急性脳炎・脳症のとりえ方と治療戦略.  
小児急性脳炎・脳症のとりえ方と治療戦略.

前垣義弘:監修. 中山書店 2022; 124-133.

高梨潤一. 頭部画像検査. 小児急性脳炎・脳症の  
とりえ方と治療戦略. 小児急性脳炎・脳症のとり  
え方と治療戦略. 前垣義弘:監修. 中山書店 2022;  
43-49.

高梨潤一. 序文、CQ1、画像診断、AESD、MERS.  
小児急性脳症診療ガイドライン 2023. 日本小児神  
経学会 2023; 1-125.

## 2. 学会発表

高梨潤一: 小児白質ジストロフィーの画像診断.

第16回小児神経放射線研究会. 2022.10.29.

高梨潤一: 小児の脳 MRI; 知っておきたいことと  
臨床応用. 第102回日本小児科学会高知地方会.  
2022.9.11.

高梨潤一: 遺伝性白質ジストロフィー. 第58回日  
本医学放射線学会秋季臨床大会. 2022.9.

高梨潤一: 小児急性脳症の画像と臨床. 第21回小  
児核医学研究会. 2022.6.25.

高梨潤一: 小児急性脳症診療ガイドライン 2022  
作成経過. 第64回日本小児神経学会学術集会.  
2022.6.4.

高梨潤一: 自己免疫性 GFAP アストロサイトパチ  
ーの神経画像. 第64回日本小児神経学会学術集  
会. 2022.6.2.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

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

新規遺伝性白質形成不全症ガイドラインに関する研究

研究分担者 高野 亨子 信州大学・学術研究院医学系（医学部附属病院）・講師

研究要旨

新規遺伝性白質形成不全症ガイドライン作成のため文献レビューを行い、Ichthyotic keratoderma, spasticity, hypomyelination, and dysmorphic facial features (IKSHD) のガイドラインを作成した。また、当院遺伝子医療研究センター外来を受診した白質病変を伴う神経発達症およびてんかん患者原因調査を行った。今年度は新たな該当患者を認めなかった。遺伝性白質疾患は稀な疾患のため、ガイドラインの作成および遺伝学的検査体制の充実は確定診断に有用であると考えられた。

A. 研究目的

1) 新規遺伝性白質形成不全症ガイドラインを作成する。2) 当センター外来を受診した神経発達症患者における白質病変の調査および原因を明らかにする。

B. 研究方法

1) 2018年にKutkowska-Kaźmierczakらによって初めて報告された魚鱗癬性角化症を伴う中枢神経系の髄鞘形成不全症 Ichthyotic keratoderma, spasticity, hypomyelination, and dysmorphic facial features (IKSHD) の文献レビューを行った。2) 2014年4月より2022年3月の間に当センターを受診した白質病変を伴う神経発達症およびてんかん患者を診療録より抽出し、初診時診断病名、遺伝学的検査受検の有無、確定診断等について検討した。

(倫理面への配慮)

2) に関して 信州大学医学部倫理委員会

の承認（承認番号 636）を受け、倫理面へ十分配慮し行っている。

C. 研究結果

1) 4患者（3文献）の報告があり、ガイドラインを作成した。2) 今年度は新たに29名の神経発達症およびてんかん患者に対し遺伝学的検査を行った。白質病変を伴う神経発達症患者は新たに認めなかった。前年度までに白質病変が認められた患者は5名で、遺伝学的検査で原因が判明した患者は4名であった（Kleefstra 症候群2名、アレキサンダー病、HHH 症候群各1名）。

D. 考察

遺伝性白質形成不全症は稀な疾患であることから、文献レビューによるガイドライン作成が有用であると考えられた。また、遺伝学的検査は確定診断に必要であると考えられた。



## E. 結論

遺伝性白質疾患のガイドラインの作成および遺伝学的検査体制の充実は遺伝性白質疾患の確定診断に必要であると考えられました。

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

該当なし

### 2. 学会発表

該当なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

### 1. 特許取得

該当なし

### 2. 実用新案登録

該当なし

### 3. その他

該当なし

## 後天性白質疾患に関する研究

研究分担者 松井 大 大津赤十字病院脳神経内科部長

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

### A. 研究目的

実際の臨床の現場においては、遺伝性ではない後天性白質疾患が多く、遺伝性の白質疾患の診断のためには、遺伝子診断の前に、後天性白質疾患を除外することが必要となる。本研究では、ウイルス感染症と大脳白質病変について考察を加えることとする。

### B. 研究方法

当科で2022年4月から2023年3月までの1年間で診療を行った症例のうち、多発性白質病変を認め診断に難渋した症例に対してJCウイルス測定と頭部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

脳脊髄液中のJCウイルス遺伝子を測定した2例のうち、1例が陽性で progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) と診

断した。もう1例は陰性で、皮膚生検等を施行するも確定診断には至らなかった。

PMLの症例は、頭部MRI画像で大脳白質に多発性のT2強調像で高信号の病変を認めた。拡散強調像では、辺縁に強い高信号部を認めた。大脳皮質には病変は含まれず、造影効果も認めなかった。抗CD20モノクローナル抗体で治療中であり、大脳白質病変の拡大に伴い、高次脳機能障害も進行していった。

### D. 考察

PMLは、JCウイルスが大脳白質の脱髄を引き起こす中枢神経系の感染症である。PMLの基礎疾患として、従来はHIV感染症が多かったが、最近では血液疾患、悪性腫瘍、膠原病、臓器移植など免疫不全状態を背景とした症例が増えてきている。また、薬剤（免疫抑制剤、分子標的薬など）の投与に伴うPMLが増加してきている。本症例でも血液疾患に対して抗CD20モノクローナル抗体が投与されていた。PMLの場合、宿主

側の細胞傷害性 T 細胞による細胞性免疫の低下により、JC ウイルスの増殖を抑制できないのが病態に関与していると考えられている。

頭部 MRI の画像上、造影効果や浮腫を伴わない大脳白質病変、拡散強調像で病巣辺縁に高信号を伴う病巣を認めた場合に PML を疑うことが必要である。頭部 MRI 画像で PML が疑われた場合は、脳脊髄中の JC ウイルス遺伝子を測定するのが診断に有用である。また、免疫抑制剤や分子標的薬の投与中の症例では、PML の発症リスクをあらかじめ評価するため、JC ウイルスの抗体価を測定するのも重要である。

#### E. 結論

PML は極めて稀な疾患であったが、近年、免疫抑制剤や分子標的薬の使用頻度の増加等により PML のリスクが増加している。頭部 MRI の画像上、大脳白質を中心に、浮腫や造影効果に乏しい多発性の病巣を認めた場合、PML の可能性を考える必要がある。その際、脳脊髄液中の JC ウイルスゲノムをターゲットとした PCR 検査が有用である。

#### F. 健康危険情報：なし

#### G. 研究発表

1. 論文発表：なし
2. 学会発表：なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他：なし

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

希少疾患ガイドラインに関する最近の動向

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疾患に関連して、診療ガイドライン策定に関する最近の動向について情報収集を行った。策定の方法論としては、GRADE アプローチに従う等の基本方針に大きな変化はないものの、ツールの評価とさらなるエビデンスの蓄積を進めていく必要があると考えられた。

**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・希少疾患にも関連したガイドライン策定に関する最近の動向について情報収集した。

**B. 研究方法**

診療ガイドライン策定のための資料としては、国内ではMinds（EBM普及推進事業）の提供資料を中心に、また、海外での動向についてはGRADE（Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations）（<http://www.gradeworkinggroup.org/>）に関連する資料、FDAの動向、また、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](http://www.rarebestpractices.eu)）等からの新たな情報発信や検討事項の有無、最近の議論について情報収集を行った。

（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**

Mindsのガイドラインライブラリ（<https://minds.jcqh.or.jp/>）の提言に掲載されているように、希少疾患のみに特有の診療ガイドライン作成方法が提案されているわけではなく、基本的な方法は他の疾患と同様である。システマティックレビューを行い、害と益のバランスの評価等に基づいて推奨を決定する。すべてのプロセスにおいて、厳密な作成、プロセスの透明性の確保に留意する必要があることも同様である。希少疾患を対象とした場合は、当該疾患のレジストリの利用や自然史の把握、定性的なシステマティックレビュー、場合によっては推奨作成せずに研究提言の形に留めておくことも検討すべき事項となる。

EUでまとめられたRARE BESTPRACTICESは2013年1月～2016年12月に行われた4年間のプロジェクトであったが、正規プロジェクト終了後も参加メンバーを中心に様々な取り組みが継続しており、臨床疫学分野の主要雑誌であるJournal of Clinical Epidemiologyにも多くの報告が掲載されている。やはりGRADEアプローチに厳格に従うことが推奨されており、評価ツールとしてAGREEのReporting ChecklistとAGREE II instrumentを補助的に使うことが標準的な流れとなってきた。

すでに公開されている診療ガイドラインをシステマティックに評価する研究も、2022年内にいくつか報告されている。とくにUchidaらの報告（JMAJ, 2022;5(4):460-470）は日本にお

ける希少疾患の診療ガイドラインを対象に評価した研究であり、AGREE II instrumentを用いた評価を行っている。AGREE IIの6つのドメイン (Scope and Purpose, Stakeholder Involvement, Rigor of Development, Clarity of Presentation, Applicability, Editorial Independence) ごとに7件法スコアを算出している。その結果、Rigor of Developmentの点数が低く、また調査対象となった55の診療ガイドラインのうち12ガイドライン(22%)の推奨は、ケースレポートやケースシリーズのレビューからのエキスパートコンセンサスに拠っていたことが示されている。

その他、カナダのMcMasterグループのYaoらの報告(J Clin Epidemiol 2022;146:77-85)では、AGREE IIだけでなく様々なチェックリストも含めたレビューが行われていた。

#### D. 考察

診療ガイドライン策定は、対象が希少疾患に限らずとも、方法論としてはGRADEアプローチに従うこととAGREEのチェックリストを用いることが国際標準、あるいは強く推奨される方法としてしばしば挙げられている。希少疾患を含めたガイドラインを評価する研究も進んでいる。近年は、対象集団が少ない場合や希少疾患を対象とした臨床試験の方法論についての統計学的な研究も盛んになってきており、Partingtonの指摘(J Clin Epidemiol 2022; 144:93-101)のように、頻度論的アプローチの利用では

どうしても十分な検出力を有する目標症例数を達成できないが、ヒストリカルデータやエキスパートオピニオンを事前情報としたベイズ流アプローチの利用も提案されている。引き続き、適切な臨床試験実施によるエビデンスの蓄積も望まれる。

#### E. 結論

希少疾患を対象としたガイドライン策定に関する最近の動向について概観した。策定時にはGRADEアプローチに従うと同時に、さらなるエビデンス蓄積も重要である。

#### 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。

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 村松 一洋 自治医科大学小児科 准教授

【研究要旨】

新規遺伝性白質形成不全症ガイドライン作成  
疾患レジストリ整備  
神経セロイドリポフスチン症の症例集積  
鉄沈着神経変性症の症例集積  
疾患啓発のための web site 構築

A. 研究目的

日常診療における画像診断での白質病変検出は遺伝性白質疾患の診断の契機となる。MRI による疾患特異的な所見と遺伝子診断技術の進歩により診断確定可能となる遺伝性白質疾患数が増加している。これらの全てを、日常診療の現場で把握し診断することは困難である。本研究では、診療に有用な情報を提供するため「遺伝性白質疾患 診断ガイドライン d」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システムである。

B. 研究方法

VPS11 異常を原因とする髄鞘形成不全症 VPS11-related hypomyelinating leukodystrophy (HLD12) について診療ガイドラインを作成する。

神経セロイドリポフスチン症 6 型について国内症例を集積する。

鉄沈着神経変性症が疑われる症例に関して遺伝子診断を実施した。特に WDR45 異常症について国内症例を集積する。

医療現場および一般を対象として疾患啓発目的に web site を構築する。

C. 研究結果

低髄鞘性の白質ジストロフィー12 (HLD12) は、常染色体潜性遺伝性神経疾患であり、生後数ヶ月で運動発達の著しい遅延が顕在化し知的障害を呈する。小頭症で有意語なく、筋緊張低下や痙縮による随意的運動の消失など重度の障害を呈する。脳画像では髄鞘形成遅延を認める。顕著なジストニアや後弓反張姿勢を特徴とし、VPS11 などのオ

ートファジー／エンドリソームシステムの構成要素をコードする遺伝子の変異により引き起こされる。本疾患に関してガイドラインを作成した。

神経セロイドリポフスチン症 6 型が疑われる症例はいなかった。

知的障害と白質形成不全、基底核鉄沈着を呈し、鉄沈着神経変性症が疑われる症例に関して直接シーケンス法、あるいは網羅的遺伝子解析を実施した。

鉄沈着神経変性症のうち、WDR45 異常症について医療従事者並びに一般市民向けに、疾患概要や遺伝子解析相談情報を含めた web site を運用継続した。

D. 考察

HLD12 はまだ疾患の存在が十分に認知されていないと考えられ、今後の啓発が必要となる。

難病プラットフォームによる疾患レジストリは引き続き登録を進める。

神経セロイドリポフスチン症 6 型においては国内患者 4 名の経過を収集し、現状では治療法がないため自然歴を把握している。

知的障害と白質形成不全を呈し、鉄沈着神経変性症が疑われる症例に関して、診断を含めた医療従事者からの相談を随時実施した。遺伝子診断については、直接シーケンス法、あるいは網羅的遺伝子解析を実施し、確定診断に寄与した。

疾患 web site により、これらの疾患に関してのより正確な情報を得る方策が確立した。

<https://www.jichi.ac.jp/autophagy/>  
合わせて家族会の支援も実施した。

E. 結論

本研究班の成果の一つとして、新規疾患のガイドラインを作成し、白質形成不全や知的障害

症例の診断に大いに寄与した。レジストリの運用を進めた。疾患啓発 web site により、正確な情報へのアクセス方法が確立した。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

Sakuma H, Takanashi JI, Muramatsu K, Kondo H, Shiihara T, Suzuki M, Okanari K, Kasai M, Mitani O, Nakazawa T, Omata T, Shimoda K, Abe Y, Maegaki Y, Murayama K, Murofushi Y, Nagase H, Okumura A, Sakai Y, Tada H, Mizuguchi M; Japanese Pediatric Neuro-COVID-19 Study Group. Severe pediatric acute encephalopathy syndromes related to SARS-CoV-2. *Front Neurosci.* 2023;17:1085082. doi: 10.3389/fnins.2023.1085082. PMID: 36922927

Tsukida K, Muramatsu SI, Osaka H, Yamagata T and Muramatsu K. WDR45 variants cause ferrous iron loss due to impaired ferritinophagy associated with NCOA4 and WIPI4 reduction. *Brain Commun.* 2022;4(6),fcac304, <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcac304>. PMID: 36751498.

Sakamoto M, Iwama K, Sasaki M, Ishiyama A, Komaki H, Saito T, Takeshita E, Shimizu-Motohashi Y, Haginoya K, Kobayashi T, Goto T, Tsuyusaki Y, Iai M, Kurosawa K, Osaka H, Tohyama J, Kobayashi Y, Okamoto N, Suzuki Y, Kumada S, Inoue K, Mashimo H, Arisaka A, Kuki I, Saijo H, Yokochi K, Kato M, Inaba Y, Gomi Y, Saitoh S, Shirai K, Morimoto M, Izumi Y, Watanabe Y, Nagamitsu SI, Sakai Y, Fukumura S, Muramatsu K, Ogata T, Yamada K, Ishigaki K, Hirasawa K, Shimoda K, Akasaka M, Kohashi K, Sakakibara T, Ikuno M, Sugino N, Yonekawa T, Gürsoy S, Cinleti T, Kim CA, Teik KW, Yan CM, Haniffa M, Ohba C, Ito S, Saitsu H, Saida K, Tsuchida N, Uchiyama Y, Koshimizu E, Fujita A, Hamanaka K, Misawa K, Miyatake S, Mizuguchi T, Miyake N, Matsumoto N. Genetic and clinical landscape of childhood cerebellar hypoplasia and atrophy. *Genet Med.* 2022 Oct 28:S1098-3600(22)00898-X. doi: 10.1016/j.gim.2022.08.007. PMID: 36305856.

Muramatsu K, Muramatsu SI. Adeno-associated virus vector-based gene therapies for pediatric diseases. *Pediatr Neonatol.* 2022: S1875-9572(22)00213-3. doi: 10.1016/j.pedneo.2022.09.004. PMID: 36266189.

5. Yamane H, Seki M, Ikeda T, Matsumoto A, Furui S, Sato T, Muramatsu K, Tajima T,

Yamagata T. An Adolescent Patient with Sick Sinus Syndrome Complicated by Hypothyroidism Carrying an SCN5A Variant. *Int Heart J.* 2022;63(3):627-632. doi: 10.1536/ihj.21-722. PMID: 35650162.

## 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）  
「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」  
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移行ガイドライン作成に関する研究**

研究分担者 望月葉子 東京都立北療育医療センター・内科部長  
研究協力者 大迫美穂 内科  
早川美佳 通園科（小児科）  
南谷幹之 小児科、今井祐之 小児科  
竹内千仙 内科／東京慈恵会医科大学附属病院遺伝診療部

研究要旨：当院における移行後の経過の調査から、体調管理や急性期医療への対応は地域医療機関との連携が重要で、両親が健在な間に本人の将来の生活を含めたアドバンス・ケア・プランニングについての相談が必要であることが明らかになった。地域の医療機関等への調査からは、患者・家族への生涯にわたる患者教育、移行や小児期発症疾患・障害についての医師への教育、十分な人的資源が必要であることが明らかになった。移行に携わっている医療者の調査では、移行の準備段階からの小児科と成人診療科の協力を重視していた。脳性麻痺の移行についてのシステマティックレビューでは、対象者を知的障害のない脳性麻痺患者に限定した研究が多く、知的障害の存在を考慮すべきであることが明らかになった。これらの知見を生かして学会の委員会活動に携わると共に移行ガイドライン作成を進めたい。

A. 研究目的

知的障害を伴う神経疾患の移行支援について、小児科医、神経内科医のチームで取り組み、受け手側の視点を入れたガイドラインを作成する。

B. 研究方法

1) 当院での神経系疾患の小児一成人移行医療についての調査・検討

① 2018年8月から2019年10月の間

に、当院の移行カンファレンスを経て小児科から内科に移行し、研究参加への同意を得て移行医療に関して検討した22例の報告後の経過を調査した。

② 研究参加の同意が得られた患者・介護者で、2020年11月1日から12月31日までの間に当院内科を受診、小児科に通院した／通院している患者に、移行時の経験と成人期医



療について質問紙と診療録による調査を行った。

- ③ 2021年1月に東京都北区・板橋区・練馬区の医師会会員と同3区の訪問看護ステーションの看護師、当院と医療連携のある医療施設の医師を対象に、小児期発症の神経疾患患者の移行医療に関するアンケート調査を行った。
- ④ 「小児科から成人診療科への移行を語る会」参加者36人に小児期発症の神経疾患患者の移行医療に関するアンケートフォームを送付して調査した。
- ⑤ 知的障害を伴う脳性麻痺についてのシステマティックレビューを行った。
- ⑥ 1988年1月1日-2018年7月31日に当院内科を受診したダウン症(DS)患者188人に研究説明文書を郵送し、同意が得られた初診時40歳以上のダウン症患者について、診療録から後方視的に、患者基本属性、就労・日中活動の状況、居住環境、来院の経緯、受診目的を調査した。

各研究は、東京都立北療育医療センタ

一、研究倫理委員会の承認を得た。

## 2) ガイドライン作成

ワーキンググループ活動で、ガイドライン作成を進めた。

- 3) 日本神経学会小児一成人移行医療対策特別委委員会、日本難病医療ネットワーク学会小児一成人移行医療特別委委員会としての移行医療対策への取り組み

## C. 研究結果

### 1) 当院での移行医療への取り組みと移行医療についての調査検討

2018年から開始した小児科・内科移行カンファレンスを継続した。また、小児科・内科・精神科医師、看護師・小児科・内科医師による移行カンファレンスも開始した。

- ① 22例のうち、通院を中止した1例と入所した2例を除いた19例(移行時年齢30から56歳)のその後の経過において、移行後には、本人の体調変化のほかに、介護者の体調変化による本人の生活環境の変化への対応も必要になる場合があった。地域医療連携の構築は、時間がかかる場合があるが、体調管理や急性期医療への対応は地域医療機関との連携が重要である。そして、両親が健在な間に本人の将来の生活を含めたアドバンス・ケア・プランニング(ACP)についての相談が必要であることが明らかになった。【学会一般演題1】。
- ② 111人の回答のうち、半数の患者は小児科からの紹介を経ずに移行していた。成人期医療への移行における困難

経験として、受診可能な成人診療科の情報や、移行についての相談先がなかったことがあげられた。また、成人診療科では、複数科にわたる受診の調整や、医師に病歴を理解してもらうことの大変さがあった。一方、成人診療科を受診した利点として、年齢や現在の健康状態に合った医療やサービス利用を受けられ、成人の専門科を受診できたことなどがあった。移行医療を成功させるには、患者・家族への生涯にわたる教育、移行や小児期発症疾患・障害についての医師への教育、十分な人的資源が必要であることが明らかになった【論文5、学会一般演題5】。

- ③ 1334 か所に質問紙・Webで調査を行い、Web回答が得られたものを解析した。276の回答を得た（回答率：20.8%）；94人が上記患者の診療に関わっていると答え、そのうち85人がプライマリケアプロバイダーとして日常的な体調管理等を行っていた（開業医62人、勤務医12人、看護師11人）。これらの医師・看護師とも、これらの患者に定期的な診察やケアの他に、医療デバイスの管理、患者教育を行っていた。医師は自らの専門分野以外の合併症の対応や、緊急時の入院先の確保を課題と考えていた。医師・看護師ともにこれらの患者の診療に関わる事は、自らの経験を深める貴重な機会であるにとらえ、患者と長期に関われることにやりがいを感じていた。医師・看護師は緊急時の入院や患者情報の共有において、専門医との協力を望んでいた。【学会一般演題3】

- ④ 23人が回答し、うち19人（小児科医9人、脳神経内科医4人、看護師6人）が成人の小児期発症神経系疾患患者の診療に携わっており、そのうち医師13人の回答を解析した。小児科医はこれらの成人患者の診療上の困難として、緊急時の入院先の確保（9人）、成人期の慢性疾患の管理（8人）、成人の医療福祉サービスについての知識不足（5人）、終末期の意思決定（5人）を挙げ、移行の障壁として、家族が希望しない（7人）、身体・知的障害の存在（6人）、体調が不安定（6人）、成人診療科に関する情報不足（4人）を挙げた。脳神経内科医は、これら成人患者の診療上での困難として、小児科からの情報提供が不十分（5人）、キーパーソンの不在（4人）、合併症の管理（4人）を挙げた。移行が不要であると答えたものはいなかった。「両科の併診を経て移行」や「小児診療と必要な部分の成人期医療」は両科医ともに支持し、「成人になればすぐに移行」は小児科医のみが支持していた。小児科医・脳神経内科医ともに、移行を不要と考える医師はおらず、移行の準備段階からの両科の協力を重視していることが明らかになった。【学会一般演題4】
- ⑤ 13論文が適合し、“Triple aim”とされる、「ケアの経験」「健康状態」「コストやサービス利用」の3観点において、移行のアウトカムを包括的に評価した。移行に関しての介入を評価した論文は2つのみであり、十分な準備が移行に対する満足と関連していたが、

移行プログラムが、患者の健康ニーズに与える影響は不明であった。13 論文のうち 9 論文では対象者を知的障害のない脳性麻痺患者に限定していた。患者・家族は移行について「ケアの経験」、「健康状態」「コストやサービス利用」の全ての観点において、満足しておらず、満たされない健康上のニーズや、社会的孤立を抱えていた。脳性麻痺患者の移行医療における介入研究は十分になされているとは言えない状況にある。さらに、一般的に、脳性麻痺患者の半数は知的障害を合併することを考えると、研究を実施する際には、知的障害の存在を考慮すべきであることが明らかになった。【論文 4】。

- ⑥ 成人期 DS には、肥満、高脂血症、高尿酸血症の合併が多く、40 歳を超えててんかん、認知症（アルツハイマー病）、もやもや病などの中枢神経系合併症が多くなった。成人期・高齢期の DS は増えており、小児期から成人期にかけて必要な医療提供体制整備が重要であることが明らかになった。【論文 6、学会一般演題 2】

#### 2) ガイドライン作成

ガイドライン作成に向けたワーキンググループをオンラインで 4 回開催し、移行ガイドラインの CQ を作成、分担して執筆を開始した。

#### 3) 日本神経学会、日本難病医療ネットワーク学会の委員会活動

日本神経学会小児－成人移行医療対策特別委員会ワークショップとして、小児診療科と成人診療科の連携推進をテーマに開催

した第 4 回小児科から成人診療科への移行を語る会について学会誌に報告した【論文 1】。また、当院での取り組み等の報告をした【論文 2、3、学会シンポジウム 1、2】。さらに、第 63 回日本神経学会学術大会において、神経系疾患を対象とする小児－成人移行医療への取り組み：小児診療科医師と成人診療科医師との連携として移行医療に関するシンポジウム、第 5 回小児科から成人診療科への移行を語る会（神経学会特別委員会主催ワークショップ）の企画・開催をした。

本年度、日本難病医療ネットワーク学会にも小児－成人移行医療特別委員会が設置され、委員長として移行医療対策に取り組んだ。

#### D. 考察

当院における移行後の経過の調査からは、体調管理や急性期医療への対応は地域医療機関との連携が重要で、両親が健在な間に本人の将来の生活を含めた ACP についての相談が必要であることが明らかになった。地域の医療機関等への調査からは、患者・家族への生涯にわたる患者教育、移行や小児期発症疾患・障害についての医師への教育、十分な人的資源が必要であることが明らかになった。移行に携わっている医療者の調査では、移行の準備段階からの両科の協力を重視していた。脳性麻痺の移行についてのシステムティックレビューでは、対象者を知的障害のない脳性麻痺患者に限定した研究が多く、知的障害の存在を考慮すべきであることが明らかになった。これらの知見を生かして学会の委員会活動に携わると共に、小児科・成人診療科医師、関係する

多職種、そして患者・家族にも役に立つ移行ガイドライン作成を進めたい。

#### E. 結論

当院の移行医療へ取り組み、日本神経学会、日本難病医療ネットワーク学会の移行医療に関する委員としての活動を生かし、移行ガイドライン作成をワーキンググループで進めた。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 望月葉子：特集 脳神経内科医に求められる移行期医療 移行医療の現状と課題－脳神経内科の立場から. *Brain Nerve* 74(6):741-746, 2022
- 2) 望月葉子:特集 神経治療における小児－成人移行医療 重症心身障害児(者)の移行医療. *神経治療学* 39(2):78-83, 2022
- 3) 望月葉子、尾方克久、熊田聡子、鈴木保宏、一ノ瀬英史、崎山快夫、齊藤利雄、望月秀樹、日本神経学会小児－成人移行医療対策特別委員会：小児期発症神経系疾患を対象とする小児－成人移行医療への取り組み：小児診療科と成人診療科との連携推進. *臨床神経* 63(2):67-72, 2023
- 4) Osako M, Yamaoka Y, Takeuchi C, Mochizuki Y, Fujiwara T: Health care transition for cerebral palsy with intellectual disabilities: A systematic review. *Rev Neurol (Paris)*

S0035-3787(23)00820-2.2023 Online ahead of print.

- 5) Osako M, Yamaoka Y, Takeuchi C, Mochizuki Y, Fujiwara T: Benefits and challenges of pediatric-to-adult health care transition in childhood-onset neurological conditions. *Neurology Clinical Practice* 13(2): e200139, 2023
  - 6) Kanbara Y, Takeuchi C, Mochizuki Y, Osako M, Sasaki M, Hidehiko M. Medical needs of adults with Down syndrome in a regional medical and rehabilitation center in Japan. *J of Nippon Medical School in press*
- ##### 2. 学会発表
- ##### シンポジウム
- 1) 望月葉子:学会委員会主催セミナー(9) 社会活動・広報委員会②:神経発達障害児の移行期医療支援について 障害者総合医療療育施設における小児－成人移行医療:脳神経内科医の立場から. 第 64 回日本小児神経学会学術集会 脳と発達 54 Suppl:S172, 2022
  - 2) 望月葉子:脳性麻痺患者の移行医療:障害者総合医療療育施設での取り組み. 第 59 回日本リハビリテーション医学会学術集会 合同シンポジウム 21 (日本脳性麻痺研究会合同企画) 小児慢性疾患患者の移行期医療 (脳性麻痺を中心に). *プログラム・抄録集* sp319, 2022
- ##### 一般演題
- 1) 望月葉子、大迫美穂、竹内千仙:小児期発症神経系疾患を有する患者の成人診療科移行後の長期経過. 第 63 回日本神経学会学術大会 (一般演題 ポスター). *臨床神経* 62:S271, 2022

- 2) 竹内千仙、大迫美穂、望月葉子：成人期  
ダウン症候群における中枢神経合併症。  
第63回日本神経学会学術大会（一般演  
題 ポスター）。臨床神経 62:S339, 2022
- 3) Osako M, Yamaoka Y, Takeuchi C,  
Fujiwara T, Mochizuki Y : Roles of primary  
care providers in caring for adults with  
childhood-onset neurological conditions. 第  
63回日本神経学会学術大会（一般演題  
ポスター）。臨床神経 62:S384, 2022
- 4) 大迫美穂、山岡祐衣、竹内千仙、藤原  
武男、望月葉子：小児期発症神経系疾患  
患者の成人期医療への移行 ―小児科  
医と脳神経内科医に対する調査―。第  
40回日本神経治療学会学術集会（一般  
演題 口演）。神経治療 39(6):S252,  
2022
- 5) 大迫美穂、山岡祐衣、竹内千仙、藤原 武  
男、望月葉子：小児期発症神経系疾患患  
者のサービス利用と介護者の実態。第  
10回日本難病医療ネットワーク学会学  
術集会（一般演題 口演）。日本難病医  
療ネットワーク学会誌 10(1):99,2022

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

小分子・中分子医薬開発状況アップデート TR 推進・TR 会議

研究分担者 山内 淳司 東京薬科大学教授

研究要旨

先天性大脳白質形成不全症の責任遺伝子が毎年複数種類明らかにされ、それらの責任遺伝子の変異部位の同定も急速に進んでいる。これらは次世代型の著しい遺伝子解析技術の進歩によるものであるが、多くの責任遺伝子とそれらの変異がどのように薄層髄鞘を呈するような細胞病態を引き起こすのかについての研究が進んでいない。これらの原因のひとつは、病態モデルの作出や治療標的分子および治療薬の開発の研究が遺伝子解析に追従できないためである。そこで当該分担研究においては、小分子および中分子医薬開発状況の情報を整理し、それらの開発研究の現状をアップデートする。それらの情報をインターネット上の高い頻度で更新および公開することで、一般および研究者間共有し、診断から治療、そして研究システムネットワークの構築の基礎をつくることに貢献する。

A. 研究目的

次世代型核酸配列決定技術の飛躍的な進歩により、ペリチェウス・メルツバッヘル病 (Pelizaeus-Merzbacher disease [PMD]) のを第一の責任遺伝子 (Hypomyelinating leukodystrophy 1 [HLD1]) とした先天性大脳白質形成不全症 (Hypomyelinating leukodystrophies [HLDs]) の責任遺伝子は現在 25 種類以上明らかにされるに至った。しかしながら、これらの治療に関する研究はモデル細胞を用いたインビトロにおける研究ですら、遺伝子探索研究に追従できていない。

当該分担研究においては小分子および中分子医薬開発状況の情報を整理し、それらの開発研究の現状をアップデートすることで、一般および研究者間共有し、診断から治療、そして研究システムネットワークの構築に貢献することを目的としている。

B. 研究方法

公開されている文献情報を PubMed やそれぞれの学術誌のウェブサイトなどの公的統合情報から、最近の小分子および中分子医薬開発および研究状況を取得し整理する。そのなかで治療標的候補分子および治療薬候補分子のなかで有力な情報をアップデートする。また当該研究室で行っている研究についても情報を公開する。

(倫理面への配慮)

遺伝子組換えおよび動物実験に関しては東

京薬科大学遺伝子組換えおよび動物実験委員会で審査および承認を得ている。

C. 研究結果

① HLD13 (C110RF73 の点変異を原因とする先天性大脳白質形成不全症) におけるオリゴデンドロサイトの細胞病態モデルを作成し、その原因が細胞骨格の異常による形態分化不全を原因としたものであるということが報告され  
(<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33535532/>) これを日本語で情報共有した。

② HLD17 (AIMP2 の点変異を原因とする先天性大脳白質形成不全症) の細胞病態モデルにおけるオリゴデンドロサイトの形態分化不全が特異的 siRNA によるゴルジ体ストレスの軽減で改善されるという報告があり  
(<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34523057/>) これを日本語で情報共有した。

③ HLD7 (POLR3A の点変異を原因とする先天性大脳白質形成不全症) の細胞病態モデルにおけるオリゴデンドロサイトの形態分化不全がイブプロフェンによるリソソームストレスの軽減で改善されるという報告があり  
(<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35076634/>) これを日本語で情報共有した。

④ HLD8 (POLR3B の点変異を原因とする先天性大脳白質形成不全症) の細胞病態モデルにおけるオリゴデンドロサイトの形態分化不全

がイブプロフェンによるリソソームストレスの軽減で改善されるという報告があり (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35225888/) これを日本語で情報共有した。

⑤ HLD15 (EPRS1 の点変異を原因とする先天性大脳白質形成不全症) の細胞病態モデルにおけるオリゴデンドロサイトの形態分化不全が Rab7 関連遺伝子によるエンドリソソームストレスの軽減で改善されるという報告があり (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35225888/) これを日本語で情報共有した。

#### D. 考察

最新の小分子および中分子医薬開発状況に関する情報を提供することはできている。しかしながら、どの研究内容も緒についたばかりであるため、さらなる医学基礎研究の進展を促すための情報発信が求められる。

#### E. 結論

小分子および中分子医薬開発状況の最新情報を提供し、日本語のインターネット上で公開した。

#### F. 健康危険情報 該当なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表 (原著査読有り)

(1) Tomohiro Torii, Remina Shirai, Risa Kiminami., Satoshi Nishino, Takanari Sato, Sui Sawaguchi, Nana Fukushima, Yoichi Seki, Yuki Miyamoto, and Junji Yamauchi\* (2022) Hypomyelinating leukodystrophy 10 (HLD10)-associated mutations of PYCR2 form large size mitochondria, inhibiting oligodendroglial cell morphological differentiation. *Neurol. Int.* 14, 1062-1080: \*Corresponding author

(2) Shiori Memezawa, Takanari Sato, Arisa Ochiai, Miku Fukawa, Sui Sawaguchi, Kazunori Sango, Yuki Miyamoto, and Junji Yamauchi\* (2022) The antiepileptic valproic acid ameliorates Charcot-Marie-Tooth 2W (CMT2W)

disease-associated HARS1 mutation-induced inhibition of neuronal cell morphological differentiation through c-Jun N-terminal kinase. *Neurochem. Res.* 47, 2684-2702: \*Corresponding author

(3) Takanari Sato, Remina Shirai, Mikinori Isogai, Masahiro Yamamoto, Yuki Miyamoto, and Junji Yamauchi\* (2022) Hyaluronic acid and its receptor CD44, acting through TMEM2, inhibit morphological differentiation in oligodendroglial cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 624, 102-111: \*Corresponding author

(4) Satoshi Nishino, Yoko Fujiki, Takanari Sato, Yukino Kato, Remina Shirai, Hiroaki Oizumi, Masahiro Yamamoto, Katsuya Ohbuchi, Yuki Miyamoto, Kazushige Mizoguchi, and Junji Yamauchi\* (2022) Hesperetin, a citrus flavonoid, ameliorates inflammatory cytokine-mediated inhibition of oligodendroglial cell morphological differentiation. *Neurol. Int.* 14:471-487: \*Corresponding author

(5) Yukino Kato, Kenji Tago, Shoya Fukatsu, Miyu Okabe, Remina Shirai, Hiroaki Oizumi, Katsuya Ohbuchi, Masahiro Yamamoto, Kazushige Mizoguchi, Yuki Miyamoto, and Junji Yamauchi\* (2022) CRISPR/CasRx-mediated RNA knockdown reveals that ACE2 is involved in the regulation of oligodendroglial cell morphological differentiation. *Non-coding RNA* 8, 42: \*Corresponding author

(6) Arisa Ochiai, Sui Sawaguchi, Shiori Memezawa, Yoichi Seki, Takako Morimoto, Hiroaki Oizumi, Katsuya Ohbuchi, Masahiro Yamamoto, Kazushige Mizoguchi, Yuki Miyamoto, and Junji Yamauchi\* (2022) Knockdown of Golgi stress-responsive caspase-2 ameliorates HLD17-associated AIMP2 mutant-mediated inhibition of oligodendroglial cell morphological differentiation. *Neurochem. Res.* 47, 2617-2631: \*Corresponding author

(7) Yuki Miyamoto, Tomohiro Torii, Keiichi Homma, Hiroaki Oizumi, Katsuya Ohbuchi, Kazushige Mizoguchi, Shou Takashima, and Junji Yamauchi\* (2022) The adaptor SH2B1 and the phosphatase PTP4A1 regulate the phosphorylation of cytohesin-2 in myelinating Schwann cells in mice. *Sci. Signal.* (サイエンス姉妹誌) 15, eabi5276: \*Corresponding author

(8) Sui Sawaguchi, Rimi Suzuki, Hiroaki Oizumi, Katsuya Ohbuchi, Masahiro Yamamoto, Kazushige Mizoguchi, Yuki Miyamoto, and Junji Yamauchi\* (2022) Hypomyelinating leukodystrophy 8 (HLD8)-associated mutation of POLR3B leads to defective oligodendroglial morphological differentiation whose effect is reversed by ibuprofen. *Neurol. Int.* 14, 212-244: \*Corresponding author

(9) Sui Sawaguchi, Kenji Tago, Hiroaki Oizumi, Katsuya Ohbuchi, Masahiro Yamamoto, Kazushige Mizoguchi, Yuki Miyamoto, and Junji Yamauchi\* (2022) Hypomyelinating leukodystrophy 7 (HLD7)-associated mutation of POLR3A is

related to defective oligodendroglial cell differentiation, which is ameliorated by ibuprofen. *Neurol. Int.* 14, 11-33: \*Corresponding author

## 2. 学会発表 (シンポジウム)

- (1) 宮本 幸、山内淳司 サイトヘジン 2 (Arf6 交換因子) -SH2B1 (アダプター) -PTP4A1 (ホスファターゼ) からなるシグナル複合体による末梢神経系の有髄神経発生とその関係疾患の治療標的分子としての基礎的な役割 (企画/座長 三五一憲、山内淳司) 2022 年 10 月・日本生化学会年会・名古屋
- (2) 山内淳司 ヘスペリジンは炎症性サイトカインによるオリゴデンドログリア細胞の分化阻害を改善する 2022 年 11 月・日本ヘスペリジン研究会・お茶の水

## 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



研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
小坂 仁、 井上 健	大脳白質変性症		「小児疾患診療のための病態生理3 改訂第6版」小児内科2022年54巻増刊号	東京医学社		2022	p348-352
高梨潤一	序文、CQ1、画像診断、AESD、MERS	日本小児神経学会	小児急性脳症診療ガイドライン2023	診断と治療社	東京	2023	1-125
高梨潤一	頭部画像検査	前垣義弘	小児急性脳炎・脳症のとりえ方と治療戦略	中山書店	東京	2022	43-49
高梨潤一	けいれん重積型(二相性)急性脳症(AESD)	前垣義弘	小児急性脳炎・脳症のとりえ方と治療戦略	中山書店	東京	2022	124-133
高梨潤一	画像によるてんかんの病因・鑑別診断	高橋幸利	ペランパネルによるてんかん治療のストラテジー 第2版	先端医学社	東京	2022	45-51
山本俊至	小児科領域におけるゲノム医療による診断率は40%程度が限界か？	金子一成(監修)	小児科診療Controversy	中外医学社	東京	2022	34-9
山本俊至	神経発達症における遺伝学的検査は必要か？	金子一成(監修)	小児科診療Controversy	中外医学社	東京	2022	76-80

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
Akahoshi K, Nakagawa E, Goto YI, Inoue K.	Duplication within two regions distal to MECP2: clinical similarity with MECP2 duplication syndrome.	BMC Med Genomics.	16(1)	43	2023
Tamura T, Shimojima Y, Yamamoto K, Imaizumi T, Yamamoto H, Miyamoto Y, Yagasaki H, Morioka I, Kanno H, Yamamoto T	Breakpoint analysis for cytogenetically balanced translocation revealed unexpected complex structural abnormalities and suggested the position effect for MEF2C.	Am J Med Genet A			In press
Fukahori K, Yamoto K, Saitsu H, Ogata T, Nagasaki K.	<i>PORCN</i> -related microphthalmia with limb anomalies: Case report and literature review.	Am J Med Genet A.	191(2)	636-639	2023
Hiraide T, Shimizu K, Okumura Y, Miyamoto S, Nakashima M, Ogata T, Saitsu H.	A deep intronic <i>TCTN2</i> variant activating a cryptic exon predicted by SpliceRover in a patient with Joubert syndrome.	J Hum Genet.	In press	In press	2023 Mar 10. Online publication
Iwayama H, Kawahara K, Takagi M, Numoto S, Azuma Y, Kurahashi H, Yasue Y, Kawajiri H, Yanase A, Ito T, Kimura S, Kumagai T, Okumura A.	Long-term efficacy of nusinersen and its evaluation in adolescent and adult patients with spinal muscular atrophy types 1 and 2.	Brain Dev.	45	110-116	2023
Kanbara Y, Takeuchi C, Mochizuki Y, Osako M, Sasaki M, Hidehiko M	Medical needs of adults with Down syndrome in a regional medical and rehabilitation center in Japan	J of Nippon Medical School	in press		2023
Kato K, Kuroda T, Yamadera-Egawa R, Ezoe K, Aoyama N, Usami A, Miki T, Yamamoto T, Takeshita T	Preimplantation Genetic Testing for Aneuploidy for Recurrent Pregnancy Loss and Recurrent Implantation Failure in Minimal Ovarian Stimulation Cycle for Women Aged 35-42 Years: Live Birth Rate, Developmental Follow-up of Children, and Embryo Ranking.	Reprod Sci	30	974-83	2023
Kodama Kazuo, Aoyama Hiromi, Murakami Yoshimi, Takanashi Jun-ichi, Koshimizu Eriko, Miyatake Satoko, Iwama Kazuhiro, Mizuguchi Takeshi, Matsumoto	A case of early-infantile onset, rapidly progressive leukoencephalopathy with calcifications and cysts caused by biallelic SNORD118 variants	Radiol Case Rep	18(2023)	1217-1220	2023

Kuroda Y, Matsufuji M, Enomoto Y, Osaka Y, Takanashi J, Yamamoto T, Numata-Uematsu Y, Tabata K, Kurosawa K, Inoue K.	A <i>de novo</i> <i>U2AF2</i> heterozygous variant associated with hypomyelinating leukodystrophy.	American Journal of Medical Genetics Part A			2023 [論文受理後]
Miyamoto S, Nakamura K, Kato M, Nakashima M, Saitsu H.	Identification of pathogenic deep intronic variant and exonic LINE-1 insertion in a patient with Meckel syndrome.	Ann Hum Genet.	In press	In press	2023 Mar 27. Online publication
Morikawa H, Nishina S, Torii K, Hosono K, Yokoi T, Shigeasu C, Yamada M, Kosuga M, Fukami M, Saitsu H, Azu	A pediatric case of congenital stromal corneal dystrophy caused by the novel variant c.953del of the DCN gene.	Hum Genome Var.	24;10(1):9.	Online journal	2023
Murofushi Yuka, Sakuma Hiroshi, Tada Hiroko, Mizuguchi Masashi, Takanashi Jun-ichi	Changes in the treatment of pediatric acute encephalopathy in Japan between 2015 and 2021: A national questionnaire-based survey	Brain Dev	45	153-160	2023
Myojin shota, Michihata Nobuaki, Shoji Kensuke, Takanashi Jun-ichi, Matsui Hiroki, Fushimi Kiyohide, Miyairi Isao, Yasunaga Hi	Prognostic factors among patients with Shiga toxin-producing Escherichia coli hemolytic uremic syndrome: A retrospective cohort study using a nationwide inpatient database in Japan	J Infect Chemother	in press		2023
Nakahara E, Shimojima Yamamoto K, Ogura H, Aoki T, Utsugisawa T, Azuma K, Akagawa H, Watanabe K, Muraoka M, Nakamura F, Kamei M, Tatebayashi K, Shinozuka J, Yamanabe T, Hibino M, Katsura Y, Nakano-Akama S, Kadowaki N, Maru Y, Ito E, Ohga S, Yagasaki H, Morioka I, Yamamoto T, Kanno H	Variant spectrum of PIEZO1 and KCNN4 in Japanese patients with dehydrated hereditary stomatocytosis.	Hum Genome Var	10	8	2023
Osako M, Yamaoka Y, Takeuchi C, Mochizuki Y, Fujiwara T	Health care transition for cerebral palsy with intellectual disabilities: A systematic review	Rev Neurol (Paris)	S0035-3787(23)00820-2. 2023 Online ahead of print		2023

Osako M, Yamaoka Y, Takeuchi C, Mochizuki Y, Fujiwara T	Benefits and challenges of pediatric-to-adult health care transition in childhood-onset neurological conditions	Neurology Clinical Practice	13(2)	e200139	2023
Saito Riho, Hayashi Yuka, Kimura Sho, Yasukawa Kumi, Murayama Kei, Takanashi Jun-ichi	Multimodal MR imaging in acute exacerbation of methylmalonic acidemia	Radiol Case Rep	18(3)	1010-1014	2023
Sakuma H, Takanashi J, Muramatsu K, Kondo H, Shiihara T, Suzuki M, Okanari K, Kasai M, Mitani O, Nakazawa T, Omata T, Shimoda K, Abe Y, Maegaki Y, Murayama K, Hayashi Y, Nagase H, Okumura A, Sakai Y, Tada H, Mizuguchi M	Severe pediatric acute encephalopathy syndromes related to SARS-CoV-2	Front Neurosci	17	1085082	2023
Tamura T, Yamamoto Shimojima K, Shiihara T, Sakazume S, Okamoto N, Yagasaki H, Morioka I, Kanno H, Yamamoto T	Interstitial microdeletions of 3q26.2q26.31 in two patients with neurodevelopmental delay and distinctive features.	Am J Med Genet A	191	400-7	2023
Abe K, Ando K, Katano M, Saito H, Nakashima M, Aoki S, Kimura T. A	New Case With Cortical Malformation Caused by Biallelic Variants in <i>LAMC3</i> .	Neurol Genet	9;8(3):e680	Online journal	2022
Akiyama T, Kuki I, Kim K, Yamamoto N, Yamada Y, Igarashi K, Ishihara T, Hatano Y, Kobayashi K	Folic acid inhibits 5-methyltetrahydrofolate transport across the blood-cerebrospinal fluid barrier: clinical biochemical data from two cases	JIMD Rep	63(6)	529-535	2022
Arisa Ochiai, Sui Sawaguchi, Shiori Memezawa, Yoichi Sasaki, Takako Morimoto, Hiroaki Oizumi, Katsuya Ohbuchii, Masahiro Yamamoto, Kazushige Mizoguchi, Yuki Miyamoto, and Junji Yamachi	Knockdown of Golgi stress-responsive caspase-2 ameliorates HLD17-associated AIMP2 mutant-mediated inhibition of oligodendroglial cell morphological differentiation.	Neurochem. Res.	47	2617-2631	2022
Aso K, Soutome T, Satoh M, Aoki T, Oogura H, Yamamoto T, Kanno H, Takahashi H	Association of autosomal recessive-type distal renal tubular acidosis and Glanzmann thrombasthenia as a consequence of runs of homozygosity.	Clinical Case Reports	10	e06070	2022

Eto K, Machida O, Yanagishita T, Yamamoto Shimojima K, Chiba K, Aihara Y, Nagata M, Ishihara Y, Miyashita Y, Asano Y, Nagata S, Yamamoto T	Novel BCL11B truncation variant in a patient with developmental delay, distinctive features, epilepsy, and early craniosynostosis.	Hum Genome Var	9	43	2022
Fujita Yuji, Imataka Gyoji, Sakuma Hiroshi, Takanashi Jun-ichi, Yoshihara Shigemi	Multiple encephalopathy syndrome: a case of a novel radiological subtype of acute encephalopathy in childhood	Eur Rev Med Pharmacol Sci	26	5729-5735	2022
Hashiguchi M, Monden Y, Nozaki Y, Watanabe K, Nakashima M, Saitsu H, Yamagata T, Osaka H.	A TUBB4A Met363Thr variant in pediatric hypomyelination without atrophy of the basal ganglia.	Hum Genome Var.	3;9(1):19	Online journal	2022
Hiraide T, Akita T, Uematsu K, Miyamoto S, Nakashima M, Sasaki M, Fukuda A, Kato M, Saitsu H.	A novel de novo <i>KCNBI</i> variant altering channel characteristics in a patient with periventricular heterotopia, abnormal corpus callosum, and mild seizure outcome.	J Hum Genet	68(1)	25-31	2022
Hyodo Y, Akiyama T, Fukuyama T, Mimaki M, Watanabe K, Kumagai T, Kobayashi K	Simultaneous assay of urine sepiapterin and creatinine in patients with sepiapterin reductase deficiency	Clin Chim Acta	534	167-172	2022
Inoue Y, Machida O, Kita Y, Yamamoto T	Need for revision of the ACMG/AMP guidelines for interpretation of X-linked variants.	Intractable & Rare Diseases Research	11	120-4	2022
Iwayama H, Ishihara N, Kawahara K, Madokoro Y, Togawa Y, Muramatsu K, Murakami A, Kuru S, Kumagai T, Ohashi W, Nanya K, Hasegawa S, Katsuno M, Okumura A.	Early immunological responses to the mRNA SARS-CoV-2 vaccine in patients with neuromuscular disorders.	Front Immunol.	13	996134	2022
Kaneko S, Shimbo A, Irabu H, Yamamoto T, Shimizu M	Inverted-duplication-deletion of chromosome 10q identified in a patient with systemic lupus erythematosus.	Pediatr Int		e15396	2022
Kawashima S, Yuno A, Sano S, Nakamura A, Ishiwata K, Kawasaki T, Hosomichi K, Nakabayashi K, Akustu H, Saitsu H, Fukami M, Usui T, Ogata T, Kagami M.	Familial pseudohypoparathyroidism type 1B caused by an SVA retrotransposon insertion on the GNAS locus.	J Bone Miner Res.	37(10)	1850-1859	2022

Kojima K, Wada T, Shimbo H, Ikeda T, Jimbo EF, Saitsu H, Matsumoto N, Yamagata T.	The ATRX splicing variant c.21-1G>A is asymptomatic.	Hum Genome Var	9	1-4	2022
Komatsu K, Fukumura S, Minagawa K, Nakashima M, Saitsu H.	A new case of concurrent existence of PRRT2-associated paroxysmal movement disorders with c.649dup variant and 16p11.2 microdeletion syndrome.	Brain Dev.	44(7)	474-479	2022
Kondo T, Yada Y, Ikeuchi T, Inoue H	CDiP technology for reverse engineering of sporadic Alzheimer's disease.	Journal of Human Genetics.	68(3)	231-235	2022
Ludwig L, Lareau C, EBao E, Liu N, Utsugisawa T, Tseng A, Myers S, Verboson J, Ulirsch J, Luo W, Muus C, Fiorini C, Olive M, Vockley C, Munschauer M, Hunter A, Ogura H, Yamamoto T, Inada H, Nakagawa S, Ohzono S, Subramanian V, Chiarle R, Glader B, Carr S, Aryee M, Kundaje A, Orkin S, Regev A, McCavit T, Kanno H, Sankaran V	A Congenital Anemia Reveals Distinct Targeting Mechanisms for Master Transcription Factor GATA1.	Blood	139	2534-46	2022
Machida O, Yamamoto Shimojima K, Shiohara T, Akamine S, Kira R, Hasegawa Y, Nishi E, Okamoto N, Nagata S, Yamamoto T	Interstitial deletions in the proximal regions of 6q: 12 original cases and a literature review.	Intractable & Rare Diseases Research	11	143-8	2022
Masunaga Y, Nishimura G, Takahashi K, Hishiyama T, Imamura M, Kashimada K, Kadoya M, Wada Y, Okamoto N, Obafemi D, Ohashi H, Ikeno M, Sakamoto Y, Fukami M, Saitsu H, Ogata T.	Clinical and molecular findings in three Japanese patients with N-acetylneuraminic acid synthetase-congenital disorder of glycosylation (NANS-CDG).	Sci Rep.	12:12(1):17079.	Online journal	2022
Masunaga Y, Ohkubo Y, Nishimura G, Ueno T, Fujisawa Y, Fukami M, Saitsu H, Ogata T.	ACAN biallelic variants in a girl with severe idiopathic short stature.	J Hum Gene	67(8)	481-486	2022

Mitsuishi Tsuyoshi, Miyata Kazunori, Ando Akiko, Sanjo Kentaro, Takahashi Jun-ichi, Hamada Hiromichi	Author reply to "Onycholysis associated with Kawasaki disease: A comment on characteristic nail lesions in Kawasaki disease: Case series and literature review"	J Dermatol	49	e293- e294	2022
Muramatsu K, Muramatsu SI.	Adeno-associated virus vector-based gene therapies for pediatric diseases.	Pediatr Neonatol	S1875-9572 (22)		2022
Muramatsu M, Shimojima Yamamoto K, Poon Fee Chong P-F, Ryutaro Kira R, Nohuhiko Okamoto N, Yamamoto T	Genotype-phenotype correlation in six patients with interstitial deletions spanning 13q31.	No To Hattatsu	54	317-22	2022
Murase H, Zhu Y, Sakaida K, Mizuno H, Mori H, Iwayama H, Suzuki N, Nagai N, Okumura A.	Case report: Five patients with myocarditis after mRNA COVID-19 vaccination.	Front Pediatr.	10	977476	2022
Nemoto Koko, Sano Kentaro, Sato Satoru, Maeda Yasuhiko, Murayama Kei, Takanashi Jun-ichi	A child with mitochondrial DNA deletion presenting diabetes mellitus as an initial symptom	Radiol Case Rep	17	2915-2918	2022
Okamoto Go, Furuya Emari, Terada Kaname, Yasukawa Kumi, Takanashi Jun-ichi, Kobayashi Emiko	Fosphenytoin dosing regimen including optimal timing for the measurement of serum phenytoin concentration in pediatric patients	Brain Dev	44	725-731	2022
Okuda T, Moroto M, Yamamoto T	Non-invasive prenatal testing suggesting an abnormality in chromosome 15 confirmed to be a case of Prader-Willi syndrome caused by trisomy rescue in the neonatal period.	J Obstet Gynecol Res	48	2214-8	2022
Ozaki H, Suga H, Sakakibara M, Soen M, Miyake N, Miwata T, Taga S, Nagai T, Kano M, Mitsumoto K, Miyata T, Kobayashi T, Sugiyama M, Onoue T, Takagi H, Hagiwara D, Iwama S, Banno R, Iguchi G, Takahashi Y, Muguruma K, Inoue H & Arima H	Differentiation of human induced pluripotent stem cells into hypothalamic vasopressin neurons with minimal exogenous signals and partial conversion to the naive state	Scientific Reports	12	17381	2022

<p>Sakamoto M, Iwama K, Sasaki M, Ishiyama A, Komaki H, Saito T, Takeshita E, Shimizu-Motohashi Y, Haginoya K, Kobayashi T, Goto T, Tsuyusaki Y, Iai M, Kurosawa K, Osaka H, Tohyama J, Kobayashi Y, Okamoto N, Suzuki Y, Kumada S, Inoue K, Mashimo H, Arisaka A, Kuki I, Saijo H, Yokochi K, Kato M, Inaba Y, Gomi Y, Saitoh S, Shirai K, Morimoto M, Izumi Y, Watanabe Y, Nagamitsu SI, Sakai Y, Fukumura S, Muramatsu K, Ogata T, Yamada K, Ishigaki K, Hirasawa K, Shimoda K, Akasaka M, Kohashi K, Sakakibara T, Ikuno M, Sugino N, Yonekawa T, Gürsoy S, Cinleti T, Kim CA, Teik KW, Yan CM, Haniffa M, Ohba C, Ito S, Saitsu H, Saida K, Tsuchida N, Uchiyama Y, Koshimizu E, Fujita A, Hamanaka K, Misawa K, Miyatake S, Mizuguchi T, Miyake N, Matsumoto N.</p>	<p>Genetic and clinical landscape of childhood cerebellar hypoplasia and atrophy.</p>	<p>Genet Med. 22</p>	<p>22</p>	<p>S1098-3600</p>	<p>2022</p>
<p>Sasaki Yusuke, Fujimori Makoto, Hirose Shoko, Hamada Hiromichi, Takanashi Jun-Ichi</p>	<p>A 11-Year-old Male with Fever, Abdominal Pain and Progressive Renal Dysfunction</p>	<p>Pediatr Infect Dis J</p>	<p>41(11)</p>	<p>938- 940</p>	<p>2022</p>
<p>Satoshi Nishino, Yoko Fujiki, Takanashi Sato, Yukino Kamoto, Remina Shirai, Hiroaki Oizumi, Masahiro Yamamoto, Katsuya Ohbuchi, Yuki Miyamoto, Kazushige Mizoguchi, and Junji Yamauchi</p>	<p>Hesperetin, a citrus flavonoid, ameliorates inflammatory cytokine-mediated inhibition of oligodendroglial cell morphological differentiation.</p>	<p>Neurol. In</p>	<p>14</p>	<p>471-487</p>	<p>2022</p>



Shiori Memezawa, Takanari Sato, Arisa Ochiai, Miku Fukawa, Sui Sawaguchi, Kazunori Sango, Yuki Miyamoto, and Junji Yamauchi	The antiepileptic valproic acid ameliorates Charcot-Marie-Tooth 2W (CMT2W) disease-associated HARS1 mutation-induced inhibition of neuronal cell morphological differentiation through c-Jun N-terminal kinase.	Neurochem. Res.	47	2684-2702	2022
So Hayato, Ohashi Takashi, Yamagishi Sae, Mori Harushi, Takanashi Junichi	Case of autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy associated with Epstein-Barr virus reactivation.	Clin Exp Neuroimmunol	13	106-110	2022
Sui Sawaguchi, Kenji Tago, Hiroaki Oizumi, Katsuya Ohbuchi, Masahiro Yamamoto, Kazushige Mizoguchi, Yuki Miyamoto, and Junji Yamauchi	Hypomyelinating leukodystrophy 7 (HLD7)-associated mutation of POLR3A is related to defective oligodendroglial cell differentiation, which is ameliorated by ibuprofen.	Neurol. Int.	14	11-33	2022
Sui Sawaguchi, Rimi Suzuki, Hiroaki Oizumi, Katsuya Ohbuchi, Masahiro Yamamoto, Kazushige Mizoguchi, Yuki Miyamoto, and Junji Yamauchi	Hypomyelinating leukodystrophy 8 (HLD8)-associated mutation of POLR3B leads to defective oligodendroglial morphological differentiation whose effect is reversed by ibuprofen.	Neurol. Int.	14	212-244	2022
Takanari Sato, Remina Shirai, Mikinoori Isogai, Masahiro Yamamoto, Yuki Miyamoto, and Junji Yamauchi	Hyaluronic acid and its receptor CD44, acting through TMEM2, inhibit morphological differentiation in oligodendroglial cells.	Biochem. Biophys. Res. Commun.	624	102-111	2022
Tomohiro Torii, Remina Shirai, Risakiminami., Satoshi Nishino, Takanari Sato, Sui Sawaguchi, Nana Fukushima, Yoichi Seki, Yuki Miyamoto, and Junji Yamauchi	Hypomyelinating leukodystrophy 10 (HLD10)-associated mutations of PYCR2 form large size mitochondria, inhibiting oligodendroglial cell morphological differentiation.	Neurol. Int.	14	1062-1080	2022
Tsuchiya Y, Kobayashi H, Kanno H, Yamamoto T	Beta-tricalcium phosphate as a possible adjuvant in $\gamma$ $\delta$ T cell-based immune therapy for human disorders.	Tokyo Women's Medical University Journal	6	101-7	2022
Tsukida K, Muramatsu SI, Osaka H, Yamagata T and Muramatsu K.	WDR45 variants cause ferrous iron loss due to impaired ferritinophagy associated with NCOA4 and WIPI4 reduction.	Brain Commun.	4(6)	fcac304	2022

Yamamoto N, Okazaki S, Kuki I, Yamada N, Nagase S, Nukui M, Inoue T, Kawakita R, Yorifuji T, Hoshina T, Seto T, Yamamoto T, Kawawaki H	Possible critical region associated with late-onset spasms in 17p13.1-p13.2 microdeletion syndrome: a report of two new cases and review of the literature.	Epileptic Disorders	24	567-71	2022
Yamane H, Seki M, Ikeda T, Matsumoto A, Furui S, Sato T, Muramatsu K, Tajima T, Yamagata T.	An Adolescent Patient with Sick Sinus Syndrome Complicated by Hypothyroidism Carrying an SCN5A Variant.	Int Heart J.	63(3)	627-632	2022
Yuki Miyamoto, Tomohiro Torii, Keiichi Homma, Hiroaki Oizumi, Katsuya Ohbuchi, Kazushige Mizoguchi, Shou Takashima, and Junji Yamauchi	The adaptor SH2B1 and the phosphatase PTP4A1 regulate the phosphorylation of cytohesin-2 in myelinating Schwann cells in mice.	Sci. Signal	15	eabi5276	2022
Yukino Kato, Kenji Tago, Shoya Fukatsu, Miyu Okabe, Reina Shirai, Hiroaki Oizumi, Katsuya Ohbuchi, masahiro Yamamoto, Kazushige Mizoguchi, Yuki Miyamoto, and Junji Yamauchi	CRISPR/CasRx-mediated RNA knockdown reveals that ACE2 is involved in the regulation of oligodendroglial cell morphological differentiation.	Non-coding RNA	8	42	2022
Watanabe K, Nakashima M, Wakatsuki R, Bunai T, Uchiyama Y, Nakamura T, Miyajima H, Saitsu H.	Cognitive Impairment in a Complex Family With AAGGG and ACAGG Repeat Expansions in RFC1 Detected by ExpansionHunter.	Neurol Genet.	16;8(3):e682	Online journal	2022
高梨潤一	小児の白質病変をみたらどのように考えたらよいですか？	画像診断	43(1)	77-79	2023
河野岳生, 近藤孝之, 井上治久	iPS細胞とAIによる神経変性疾患早期診断の展望	NEURO LOGICA	17	6 - 9	2022
望月葉子	特集 脳神経内科医に求められる移行期医療 移行医療の現状と課題－脳神経内科の立場から	Brain Nerve	74(6)	741-746	2022
望月葉子	特集 神経治療における小児－成人移行医療 重症心身障害児(者)の移行医療	神経治療学	39(2)	78-83	2022

望月葉子、尾方克久、熊田聡子、鈴木保宏、一ノ瀬英史、崎山快夫、齊藤利雄、望月秀樹、日本神経学会小児-成人移行医療対策特別委員会	小児期発症神経系疾患を対象とする小児-成人移行医療への取り組み：小児診療科と成人診療科との連携推進	臨床神経	63(2)	67-72	2022
西下直希, 近藤孝之, 井上治久	自動細胞製造技術委とiPS細胞の産業化	生物工学	100(5)	252	2022
菅三佳, 井上治久	iPS細胞研究の新知見からの発展：脳オルガノイドによるてんかんの病態研究	日本臨牀	80(12)	1905	2022
杉原 進, 竹内千仙, 沼部博直, 山本俊至, 今井祐之	日光過敏症から骨髄性プロトポルフィリン症と診断されたモザイク型18q21.2-q22.1欠失の1例.	脳と発達	54	352-5	2022
高梨潤一	小児急性脳症の臨床・画像最新情報	日本小児放射線学会雑誌	38(1)	35-43	2022
和田敬仁	指定難病最前線 脳クレアチン欠乏症候群.	新薬と臨牀	71	272-275	2022
山本俊至	ゲノム医療.	小児科	63 (増刊号)	1499-1505	2022
山本俊至	出生前診断・着床前診断の現状と課題.	日本小児科学会雑誌	126	1459-64	2022
吉田 誠克	アレキサンダー病にみられる異常GFAP.	京府医大誌	131	131-139	2022

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

次の職員の令和 4 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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

## 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

## 6. 利益相反の管理

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

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 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 中込 和幸

次の職員の令和4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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立精神・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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

## 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

## 6. 利益相反の管理

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

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 独立行政法人地域医療機能推進機構 神戸中央病院

所属研究機関長 職 名 病院長

氏 名 松本 圭吾

次の職員の令和4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 (所属部署・職名) 脳神経内科 診療部長

(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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

## 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

## 6. 利益相反の管理

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

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 島田療育センター

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 河 幹夫

次の職員の令和4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 (所属部署・職名) 院長

(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)
人を対象とする生命科学・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"/>	島田療育センター	<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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

## 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

## 6. 利益相反の管理

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

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京女子医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 丸 義朗

次の職員の令和 4 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) 医学部・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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。



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 伊佐 正

次の職員の令和4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 (所属部署・職名) 大学院医学研究科・特定教授

(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)
人を対象とする生命科学・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	<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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

## 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

## 6. 利益相反の管理

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

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人岡山大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 榎野 博史

次の職員の令和4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 (所属部署・職名) 学術研究院医歯薬学域・准教授

(氏名・フリガナ) 秋山 倫之・アキヤマ トモユキ

## 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)
人を対象とする生命科学・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"/>	岡山大学	<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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

## 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

## 6. 利益相反の管理

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

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人京都大学

所属研究機関長 職 名 総長

氏 名 湊 長博

次の職員の令和4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 (所属部署・職名) iPS細胞研究所・教授

(氏名・フリガナ) 井上 治久・イノウエ ハルヒサ

## 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)
人を対象とする生命科学・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	<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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

## 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

## 6. 利益相反の管理

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

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 愛知医科大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 祖父江 元

次の職員の令和4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 (所属部署・職名) 医学部・講師

(氏名・フリガナ) 岩山 秀之・イワヤマ ヒデユキ

## 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)
人を対象とする生命科学・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"/>	愛知医科大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	愛知医科大学	<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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	愛知医科大学	<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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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5年4月7日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東北大学

所属研究機関長 職 名 総長

氏 名 大野 英男

次の職員の令和4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 (所属部署・職名) 病院・助教

(氏名・フリガナ) 植松 有里佳・ウエマツ ユリカ

#### 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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (有の場合はその内容: 研究実施の際の留意点を示した )

(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5年3月31日

国立保健医療科学院長 殿

地方独立行政法人神奈川県立病院機構  
機関名 神奈川県立こども医療センター

所属研究機関長 職名 総長

氏名 町田 治郎

次の職員の令和4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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>	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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

#### 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

#### 6. 利益相反の管理

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

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 大阪医科薬科大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 佐野 浩一

次の職員の令和4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 (所属部署・職名) 医学部・教授

(氏名・フリガナ) 近藤 洋一・コンドウ ヨウイチ

## 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)
人を対象とする生命科学・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"/>	大阪医科薬科大学	<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"/>
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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	大阪医科薬科大学	<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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

## 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

## 6. 利益相反の管理

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

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 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

次の職員の令和4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 (所属部署・職名) 医学部・教授

(氏名・フリガナ) 才津 浩智 (サイト 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)
人を対象とする生命科学・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"/>	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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

## 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

## 6. 利益相反の管理

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

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



国立保健医療科学院長 殿

機関名 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 中込和幸

次の職員の令和4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 (所属部署・職名) 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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 5 年 3 月 27 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 丸 義朗

次の職員の令和 4 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) 医学部(八千代医療センター)・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 5年 3月 22日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人信州大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 中村 宗一郎(公印省略)

次の職員の令和4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 (所属部署・職名) 学術研究院医学系(医学部附属病院)・講師

(氏名・フリガナ) 高野 亨子 (タカノ キョウコ)

#### 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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

#### 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

#### 6. 利益相反の管理

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

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 大津赤十字病院

所属研究機関長 職名 院長

氏名 小川 修

次の職員の令和4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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

## 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

## 6. 利益相反の管理

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

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 自治医科大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 永井良三

次の職員の令和4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 (所属部署・職名) 医学部・准教授

(氏名・フリガナ) 三重野牧子・ミエノマキコ

## 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

## 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

## 6. 利益相反の管理

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

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 自治医科大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 永井 良三

次の職員の令和 4 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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>	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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 5 年 4 月 4 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京都立北療育医療センター

所属研究機関長 職 名 院長

氏 名 忠願寺 義通

次の職員の令和 4 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 (所属部署・職名) 内科・部長

(氏名・フリガナ) 望月 葉子・モチヅキ ヨウコ

#### 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)
人を対象とする生命科学・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"/>	東京都立北療育医療センター	<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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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5年3月29日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京薬科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 平塚 明

次の職員の令和4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 (所属部署・職名) 生命科学部・教授

(氏名・フリガナ) 山内 淳司・ヤマウチ ジュンジ

#### 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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京薬科大学	<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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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。