

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5年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 小坂 仁

令和6(2024)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	-----	7
井上 健 他		
2. GFAP遺伝子変異陽性アレキサンダー病の臨床データ	-----	12
吉田 誠克		
3. 第18回島田セミナーについて	-----	17
久保田 雅也		
4. 進行性白質障害の治療研究に向けた情報収集	-----	20
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	-----	27
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	-----	30
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	-----	32
井上 治久		
8. MCT8異常症の早期診断・治療法に関する研究	-----	33
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	-----	36
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	-----	38
黒澤 健司		
11. 神経再生医療推進HPアップデート	-----	40
近藤 洋一		
12. 遺伝子診断システムの構築	-----	42
才津 浩智		

13. 遺伝性白質疾患画像診断に関する研究	-----	47
高梨 潤一		
14. 新規遺伝性白質形成不全症ガイドラインに関する研究	-----	50
高野 亨子		
15. 後天性白質疾患に関する研究	-----	52
松井 大		
16. 希少疾患ガイドラインおよびレジストリに関する最近の動向	-----	54
三重野 牧子		
17. 新規遺伝性白質形成不全症ガイドライン	-----	56
村松 一洋		
18. 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	-----	59
19. 小分子・中分子医薬開発状況アップデート	TR推進・TR会議 -----	64
山内 淳司		
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	67

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（R5年度）

本年度は、下記の研究を行った。

- ① 治療可能な遺伝性神経疾患について、臨床の役に立つように Hp 用に作成した。
 - ② 成人移行のためのガイドラインを刊行した。
 - ③ 班会議、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 21 回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、21 回を迎えた。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。R5 年度はそれらにつきガイドラインを策定し、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。神経内科学会の「小児－成人移行医療対策特別委員会」（望月秀樹委員長）と協調して行う。

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（脊髄性筋萎縮症）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、自ら積極的に創業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会議や創業支援を、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だす疾患を決定し、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置き、スマートフォンないしPCで使えるように、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

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

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

班員の討議により 18 疾患を決定した。

- 1 RARS1-related leukodystrophy RARS1 関連髄鞘形成不全症
- 2 Hypomyelination with brain stem and spinal cord involvement and leg spasticity 脳幹および脊髄病変と下肢痙性を伴う髄鞘形成不全症
- 3 Trichothiodystrophy with photosensitivity (TTD1~9, Tay syndrome) —
- 4 Fucosidosis フコシドーシス
- 5 EPRS-related hypomyelinating leukodystrophy (HLD15) EPRS 関連髄鞘形成不全症
- 6 AIMP1- and AIMP2-related hypomyelinating leukodystrophy (HLD3) AIMP1 関連髄鞘形成不全症

- 7 Congenital Hypomyelinating Neuropathy 3 (CHN3) —
- 8 Spastic ataxia-8 with hypomyelinating leukodystrophy —
- 9 X-linked hypomyelination with spondylometaphyseal dysplasia (H-SMD) —
- 10 TMEM106B-related hypomyelinating leukodystrophy (HLD16) TMEM106B 関連髄鞘形成不全症
- 11 TMEM63A-related hypomyelinating leukodystrophy (HLD19) TMEM63A 関連髄鞘形成不全症
- 12 HIKESHI-related hypomyelinating leukodystrophy (HLD13) HIKESHI 関連髄鞘形成不全症
- 13 VPS11-related hypomyelinating leukodystrophy (HLD12) VPS11 関連髄鞘形成不全症
- 14 DEGS1-related hypomyelinating leukodystrophy (HLD18) DEGS1 関連髄鞘形成不全症
- 15 CNP-related hypomyelination CNP 関連髄鞘形成不全症
- 16 SNAP29-related disorder SNAP29 関連疾患
- 17 Hypomyelination with disorders of sex development 性分化疾患を伴う髄鞘形成不全症
- 18 Ichthyotic keratoderma, spasticity, hypomyelination and dysmorphic facial features (一) は適切な邦訳がないもの

これらの疾患について、班員によりガイドライン作成を行い Hp にアップロードした。

(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 疾患のうち、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引き続き検索した。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。そのため LSI メディエンスと検査方法につき、引き続き交渉中である。岩山は MCT8 異常症患者の濾紙

血からの、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いる。

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を設定し診断と治療者から刊行された。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、日本神経学会でも以降医療についてシンポジウムを組んだ。

(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、http://plaza.umin.ac.jp/~pmd/iden_guidance.htmlを作成し、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をアップデートした(植松)。

(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21回大会はハイブリッドウェブ開催; 2023年11月11日、科学未来館で行った。プログラム内容;

【講演1】 13:05-13:30

『先天性大脳白質形成不全症: 遺伝性疾患医療の新時代』

自治医科大学 小児科 小坂 仁

【講演2】 13:35-14:00

『病態解明と治療研究の進展』

国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 井上 健

【次世代を担う若手医師・研究者たち】

【講演3】 14:10-14:25

『PMD患者さんとの出会いから、髄鞘化培養モデルの確立まで』

東北大学病院 小児科 植松有里佳

【講演4】 14:25-14:40

『先天性大脳白質形成不全症の疫学情報最新アップデート』

国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 田畑健士郎

【講演5】 14:40-14:55

『先天性大脳白質形成不全症と井上先生、小坂先生、黒澤先生との出会い』

自治医科大学 小児科 三谷忠宏

【その他】 15:00-15:30

家族会からの連絡事項、質問コーナーなど

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を確立し、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5年9月17日)、「第10回 ATR-X 症候群患者さんに関わる皆さんのための勉強会」を開催し、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、レジストリー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 収集を継続した。

(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 研究である、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

学会発表

1. 小坂 仁. 小児遺伝性難病治療法の開発～遺伝子治療を中心として～第 4 回小児製剤研究会 2024 年 2 月 9 日, 国内, 口頭

2. 小坂 仁, 中村幸恵, 伊藤康, 神保恵理子, 中嶋 剛, 村松慎一, 山形崇倫

AAV ベクターの delivery と distribution の検討 JMU-CGTR Symposium, 2024 年 2 月 5 日, 国内, 口頭

3. 小坂 仁 小児神経難病に対する遺伝子治療の開発と実践 第 90 回医療薬学公開シンポジウム 2023 年 11 月 18 日, 国内, 口頭

4. 小坂 仁 アデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターによる遺伝子治療シンポジウム 15「難病に対する遺伝子治療実用化への展開」2023 年 5 月 26 日国内, 口頭

5. 小坂 仁 「遺伝性神経難病の治療を目指して」特別講演 第 79 回日本小児神経学会関東地方会 2023 年 10 月 28 日, 国内, 口頭

6. 小坂 仁 神経代謝病の遺伝子治療 第 28 回日本ライソゾーム病研究会 シンポジウム 2023 年 11 月 10 日, 国内, 口頭

7. Hitoshi Osaka, Ken Inoue Update in leukodystrophy The 16th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology, AOCCN 2023 2023/08/04 Bangkok, Thailand

8. Hitoshi Osaka, Sachie Nakamura, Kurokawa Yoshie, Karin Kojima, Chika Watanabe, Akihiko Miyauchi, Kazuhiro Muramatsu, Eriko Jimbo, Takeshi Nakajima, Shin-ichi Muramatsu, Takanori Yamagata Gene therapy using AAV vector for genetic neurological disorders Cutting edge of AAV vectors - From basic research to clinical application the 64th Annual Meeting of the Japanese Society of Neuropathology & The 66th Annual Meeting of the Japanese Society for Neurochemistry. 2023/7/7 国内, 口頭

9. Hitoshi Osaka, Sachie Nakamura, Kurokawa Yoshie, Karin Kojima, Chika Watanabe, Akihiko Miyauchi, Kazuhiro Muramatsu, Eriko Jimbo,

Takeshi Nakajima, Shin-ichi Muramatsu, Takanori Yamagata Gene Therapy for Glut1 Deficiency Syndrome ASGCT Around the World: Innovation in Japan 2023/3/28 Web

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

論文発表

1. Koshu, K., Muramatsu, K., Maru, T., Kurokawa, Y., Mizobe, Y., Yamagishi, H., Matsubara, D., Yokoyama, K., Jimbo, E., Kumagai, H., et al. (2023). Neonatal onset of Niemann-Pick disease type C in a patient with cholesterol re-accumulation in the transplanted liver and inflammatory bowel disease. *Brain Dev* 45, 517-522. 10.1016/j.braindev.2023.06.006.
2. Kuroda, Y., Matsufuji, M., Enomoto, Y., Osaka, H., Takanashi, J.I., Yamamoto, T., Numata-Uematsu, Y., Tabata, K., Kurosawa, K., and Inoue, K. (2023). A de novo U2AF2 heterozygous variant associated with hypomyelinating leukodystrophy. *Am J Med Genet A* 191, 2245-2248. 10.1002/ajmg.a.63229.
3. Matsumoto, A., Kano, S., Kobayashi, N., Matsuki, M., Furukawa, R., Yamagishi, H., Yoshinari, H., Nakata, W., Wakabayashi, H., Tsuda, H., et al. (2024). Unfavorable switching of skewed X chromosome inactivation leads to Menkes disease in a female infant. *Sci Rep* 14, 440. 10.1038/s41598-023-50668-2.
4. Ohori, S., Miyauchi, A., Osaka, H., Lourenco, C.M., Arakaki, N., Sengoku, T., Ogata, K., Honjo, R.S., Kim, C.A., Mitsuhashi, S., et al. (2023). Biallelic structural variations within FGF12 detected by long-read sequencing in epilepsy. *Life Sci Alliance* 6. 10.26508/lsa.202302025.

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

- 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 医生化学
- 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 10 年間で 172 症例の相談を受けた（令和 5 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 年度に大きく遺伝子解析体制に変化をもたらした先天性大脳白質形成不全症の原因 11 遺伝子の保険収載とこれらのかずさ DNA 研究所におけるパネル解析による保険医療での検査体制の整備を受けて、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5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5年までの10年間での合計172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5年は *PLP1* triplication、*PLP1* deep intron 変異 (HEMS) *ASXL1*, *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、令和

5年は17件の依頼があり、本研究班の3年間での依頼数は55件であった。依頼数が若干減少しているが、これはかずさDNA研究所などによって保険収載の11遺伝子に関する臨床検査が実施されるようになり、これらの症例が必ずしも研究班へコンサルテーションに乗らないことが原因と推測される。コンサルテーションの依頼を受けた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。

コンサルテーションを経て診断が確定した症例について、本年度は2つの論文報告がなされた。1例はKurodaらによる *U2AF2* の de novo 変異による症例で(1)、もう1例はYamashitaらによるHEMSの *PLP1* イントロン3変異の報告である(2)。

昨年度よりかずさ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が同定しており、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5年は17症例の対応を行なった。本研究課題では、3年間で55症例の相談を受けた。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) Kuroda Y, Matsufuji M, Enomoto Y, Osaka H, Takanashi JI, Yamamoto T,

Numata-Uematsu Y, Tabata K, Kurosawa K, Inoue K. A de novo *U2AF2* heterozygous variant associated with hypomyelinating leukodystrophy. *Am J Med Genet A*. 2023Aug;191(8):2245-2248. doi: 10.1002/ajmg.a.63229.

- 2) Yamashita K, Kikuchi K, Hatai E, Fujii, F, Chong PF, Sakai Y, Saitsu H, Inoue K, Togao O, Ishigami K. Diagnostic MR imaging features of hypomyelination of early myelinating structures: A case report. *Neuroradiology Journal*. DOI: 10.1177/19714009231224419
- 3) Shirakawa Y, Li H, Inoue Y, Izumi H, Kaga Y, Goto YI, Inoue K, Inagaki M. Abnormality in GABAergic postsynaptic transmission associated with anxiety in *Bronx waltzer* mice with an *Srrm4* mutation. *IBRO Neurosci Rep*. 2023;16:67-77. doi: 10.1016/j.ibneur.2023.12.005.
- 4) Yamamoto A, Shimizu-Motohashi Y, Ishiyama A, Kurosawa K, Sasaki M, Sato N, Osaka H, Takanashi J, Inoue K. An open-label administration of bioavailable-form curcumin on patients with Pelizaeus-Merzbacher disease. *PedNeurol*. 2024;151:80-83. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneuro.1.2023.11.014>

2. 学会発表

- (1) 谷口直子、下村英毅、田中めぐみ、徳永沙知、李 知子、井上 健、黒澤健司、才津浩智、竹島泰弘 運動機能障害の緩やかな進行を契機に診断に至った *POLRIC* 遺伝子変異による *PolIII* 関連白質ジストロフィーの一例 第65回日本小児神経学会 2023年5月25日—27日 (25日) (ポスター) 岡山 (岡山コンベンションセンター)

- (2) Inoue K, Yamamoto A, Shimizu-Motohashi Y, Ishiyama A, Sasaki M, Sato N, Osaka H, Takanashi J. An open-label trial of bioavailable-form curcumin on patients with Pelizaeus-Merzbacher disease. 15th European Paediatric Neurology Society Congress. 2023,6,20-24. Prague Congress Centre, Prague, Czech. (poster)
- (3) Deguchi K, Nakamura A, Saito A, Nishida Y, Matuzaki A, Inoue K. Is transient hypertonia in the lower extremities in infancy an early sign of autism spectrum disorder? An on-going prospective study. 15th European Paediatric Neurology Society Congress. 2023,6,20-24. Prague Congress Centre, Prague, Czech. (poster)
- (4) 荒井篤、田畑健士郎、齋藤貴志、野々田豊、山本薫、住友典子、山本寿子、馬場信平、竹下絵里、本橋裕子、井上健、小牧宏文 Waardenburg 症候群と大脳白質形成不全症と表現型の異なる SOX10 遺伝子異常の兄妹例 多摩神経懇話会 2024 年 1 月 27 日 (口演)
- (5) 鈴木禎史、李コウ、後藤雄一、井上健 疾患特異的 iPS 細胞を用いたペリツェウス・メルツバッハ病病態モデル構築と表現系解析 第 64 回日本神経病理学会総会学術研究会/第 66 回日本神経化学会大会合同大会 2023 年 7 月 6 日 (木) ~ 8 日 (土) 神戸国際会議場 (ポスター)
- (6) 李 コウ、三島 玲子、後藤 雄一、井上 健 PMD の新規細胞病態：カルシウムの恒常性障害を介したミトコンドリア機能破綻 第 46 回日本分子生物学会年会 2023 年 12 月 6 日~8 日、神戸ポートアイランド (ポスター)

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

GFAP 遺伝子変異陽性アレキサンダー病の臨床データ

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

2006 年 4 月から 2022 年 6 月末まで京都府立医科大学脳神経内科学教室にアレキサンダー病（Alexander disease; ALXDRD）疑いとして全国の施設からの依頼で *GFAP* 遺伝子解析を実施し、遺伝子変異が同定された 95 症例について、発症年齢層の分布、家系内発症率、変異遺伝子の特徴、臨床症状、MRI 所見を示した。近年の核酸医薬の技術発展により、ALXDRD においても *GFAP* の発現抑制を戦略とする遺伝子治療の国際治験が始まっているが、超希少疾患の上に、乳児から成人まで幅広い年齢層で発症し、多彩な臨床表現型を示す疾患であり、臨床データは不足している。本研究は、今後のさらなる臨床治験の遂行において必要とされる臨床データの一助になりうる。

A. 研究目的

アレキサンダー病（Alexander disease; ALXDRD）はアストロサイト細胞質内にローゼンタル線維を認めることを病理学的特徴とする一次性アストロサイト疾患である。1949 年の最初の症例報告以降、乳児期発症の予後不良の脳白質疾患とされてきたが、2001 年に病理学的に診断された ALXDRD において *glial fibrillary acidic protein* (*GFAP*) 遺伝子変異を認めることが報告されて以降、乳児期発症例とは全く異なる臨床症状を示す成人期発症例が報告されるようになった。京都府立医科大学脳神経内科学教室では 2006 年から 2022 年 6 月末まで ALXDRD 疑いの患者に対する *GFAP* 遺伝子解析を行い、95 症例の変異陽性例を得た。解析時には画像所見を含む臨床症状に

関する情報も集積してきた。ALXDRD は本邦での有病率が 1/270 万人の非常に稀な疾患であり、95 症例の臨床データは本病の臨床的特徴を理解するうえで貴重と考える。

B. 研究方法

2006 年 4 月から 2022 年 6 月末まで京都府立医科大学脳神経内科学教室に ALXDRD 疑いとして全国の施設からの依頼で解析した、*GFAP* 遺伝子変異陽性の 95 症例。臨床情報は各施設からのサマリー（4 症例：2006 年 4 月～2009 年末）および所定の臨床情報様式（91 症例：2010 年 1 月～2022 年 6 月末）による。臨床情報様式には性別、検査時年齢、発症時年齢、家族内発症の有無、既往歴、初発症状、検査時の神経学的所見（筋力低下、腱

反射，バビンスキー反射，筋強剛，感覚障害，構音障害，発声障害，嚥下障害，眼振，運動失調(四肢および体幹)，口蓋ミオクロームス，起立性低血圧，膀胱直腸障害，睡眠異常，けいれん，大頭症，認知症，精神遅滞，精神症状，脊柱異常)，MRI 所見（脳幹の萎縮または信号異常（延髄，橋，中脳），頸髄の萎縮または信号異常，小脳の萎縮または信号異常，脳室周囲の縁取り，前頭部優位の白質信号異常，基底核と視床の異常，造影効果，その他），生理検査（末梢神経伝導検査（運動神経，感覚神経），脳波，体性感覚誘発電位，運動誘発電位，脳幹聴覚誘発電位，視覚誘発電位），重症度評価（ADL 評価，食事・栄養，呼吸），その他（自由記載）が含まれる．なお，重症度評価は 2015 年 1 月より追加した項目である．

病型は Yoshida らの分類に基づいた(J Neurol 2011)．①1 型（大脳優位型）：主に乳児期発症でけいれん，大頭症，精神運動発達遅滞を呈し，頭部 MRI では前頭部優位の白質病変を特徴とする．②2 型（延髄・脊髄優位型）：主に若年期から成人期発症で筋力低下，痙性，球症状を呈し，MRI では延髄・脊髄の異常信号や萎縮を特徴とする．③3 型（中間型）：両病型の特徴を有する．

C. 研究結果

年度別の解析実績を表 1 に示す．*GFAP* 変異陽性者数は 6-12 症例/年で，陽性率は 35.2%であった．発症年齢は 2 歳未満と 40-60 歳代にピークを認めた（図 1）．発症年齢 2 歳未満の症例は 1 型あるいは 3 型で，40-60 歳代の症例は全例 2 型であった．1 型は乳児期～学童期での発症，3 型は乳児

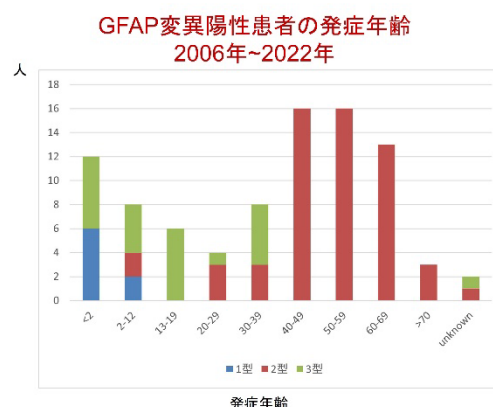
期～30 歳代での発症，2 型は幼児期から 70 歳代以上まで幅広い年齢での発症を認めたが，大部分は 40 歳代以降の発症であった．家系内発症は，2 型で 20 家系 24 症例（発症率：35.7% (20/54 家系)），3 型で 5 家系 6 症例（発症率 33.3% (5/15 家系)）で認めた．1 型では家系内発症を認めなかった．

表 1

年度別の解析実績

年	2006～2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	total
全解析数	121	16	22	26	24	29	21	11	270
<i>GFAP</i> 変異陽性数	36	8	7	12	9	10	6	7	95
陽性率(%)	29.8	50.0	31.8	46.1	37.5	34.5	28.6	63.6	35.2

図 1

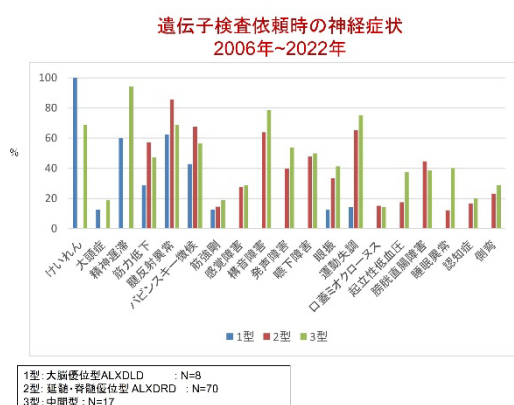


GFAP 変異は，エクソン領域のミスセンス変異ヘテロ接合体が 86 例 (90.5%)，エクソン領域のインフレーム変異が 5 例 (5.3%)，ミスセンス変異ホモ接合体，アウトオブフレーム変異（最終エクソンの 16 塩基のフレームシフト），スプライス部位変異，ε-アイソフォームのエクソン内の同義置換（スプライスバリエーションをもたらす）が各 1 例（各 1.1%）であった．明らかな hot spot は認めなかったが，R70W，R79H，R88C，

R276L,N386S, R416W の各変異は 3 家系以上で検出された。これらの変異は本邦以外からも報告されている。R79H と R88C は 1 型および 3 型で認められ、その他の変異は 2 型および 3 型で認められた。

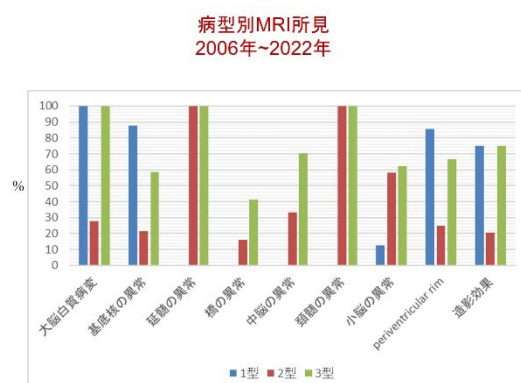
病型別の神経学的所見を図 2 に示す。1 型ではけいれんを全例に認め、精神遅滞、腱反射異常を約 60% の症例に認めた。大頭症は 12.5% であった。2 型では、筋力低下、腱反射異常、球症状、小脳失調、自律神経障害が頻度の多い症候であったが、いずれも 40–60% 程度であった。けいれんおよび精神遅滞はなかった。3 型では、精神遅滞、構音障害、運動失調が高頻度にみられる症状であった。けいれんは約 70% の症例で認めた。

図 2 :



病型別の MRI 所見を図 3 に示す。1 型では大脳白質病変を全例で認め、基底核の異常、periventricular rim、造影効果を高頻度に認めた。2 型では延髄の異常及び頸髄の異常を全例で認めた。一方で、大脳白質病変など 1 型で高頻度に認めた所見は低頻度であった。3 型は大脳白質病変、延髄の異常および頸髄の異常を全例で認めた。

図 3 :



D. 考察

ALXDRD は本邦の調査にて有病率 1/270 万人と推定される超希少疾患である。一方、*GFAP* 遺伝子が唯一の原因遺伝子であること、疾患モデル研究により *GFAP* の発現量増加が病態に関連すること、*GFAP* 発現抑制による病理学的な改善効果が示されたことから、*GFAP* 発現抑制をターゲットとした核酸医薬が開発され、現在国際治験が進行している。しかし、新生児から高齢者まで幅広い年齢層で発症し、神経症状は多彩であり、自然史もまとめられておらず、臨床的効果を確認するにはデータが不足している。

本研究は、16 年にわたり *GFAP* 遺伝子変異陽性 95 症例の臨床データを収集した。発症年齢は、2 歳未満と 40–60 歳代の二峰性ピークを示し、前者は大脳優位型の表現型を示し、後者は延髄・脊髄優位型の表現型を示した。2 型および 3 型の約 1/3 で家系内発症がみられた。変異の 90% は *GFAP* エクソン領域のミスセンス変異ヘテロ接合体であったが、挿入・欠失変異、スプライス部位変異やマイナーアイソフォームの変異など多彩な変異の種類を示しうる。Hot spot は明らかではないが、複

数家系で同定された変異のデータから、変異部位と臨床病型との関連が示唆された。神経症状については、1型ではけいれんと精神遅滞、3型では精神遅滞と構音障害、運動失調が高頻度にみられ、ALXDRDを疑う症候となりうる。一方、2型では筋力低下、球症状、運動失調および自律神経障害を呈しうるが、高頻度といえる症状はなく、種々の組み合わせの症状を呈するものと思われる。さらに2型には、脊髄小脳変性症（多系統萎縮症含む）、筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン症候群（特に進行性核上性麻痺）、痙性対麻痺など様々な神経変性疾患と診断されていた症例あるいは家族歴が少なからず含まれており、多彩な表現型を示すことが示唆され、神経症状のみで2型を疑うことは困難なのかもしれない。一方で、MRI所見では特徴的な延髄および頸髄の異常を全例で認めており、診断には画像所見が起点になるものと思われる。2型に臨床分類については、脊髄小脳変性症型、パーキンソニズム型、運動ニューロン型など細分化できるかもしれない。

本研究の限界として、臨床情報はGFAP検査時時点のみであるため、自然史を明らかにできていない。また、画像所見において、1型では大脳白質病変、2型では延髄および脊髄の異常を全例で認めたが、これらの特徴は解析期間中に認知度が高まっており、解析依頼時のカバーレターから推測するに画像所見のみから本症を疑った症例も少なくない印象がある。裏を返せば、これらの所見を呈さない症例は見落とされている可能性もある。

E. 結論

GFAP遺伝子変異陽性のALXDRD95症

例の疫学および臨床データを解析した。本研究においては吉田が提唱した臨床病型を基に解析を進めたが、世界的には複数の臨床病型が報告され、統一されていないのが現状である。昨年度の研究分担報告書の通り、現在、国際的なALXDRD Workgroupにおいて、最も有用性の高い既存の臨床病型を明らかにする試みが進められている。本研究は日本人を対象にしており、世界基準となる臨床病型が示された際に、データを再検討したい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sanjo N, Suzuki M, Rei Yoshihama R, Toyoshima Y, Mizuta I, Fujita N, Usuda H, Uchiyama Y, Yasuda R, Yoshida T, Yamada M, Yokota T. Substitution of Glu to Lys at codon 332 on the GFAP gene alone is causative for adult-onset Alexander disease. Intern Med 63: 309-313, 2024

2. 学会発表

- 1) 船水章央、吉田誠克. 当院自験例におけるGFAP新規変異アレキサンダー病の臨床的特徴. 第64回日本神経学会学術大会. 2023年6月1日；千葉.
- 2) 森本 展年, 森本 みずき, 平 佑貴, 高橋 義秋, 水田 依久子, 吉田誠克. GFAP 遺伝子 D78N 変異を有する Alexander 病 3 家系の臨床的検討. 第 64 回日本神経学会学術大

会．2023 年 6 月 1 日；千葉．

H．知的所有権の取得状況

なし

第 18 回島田セミナーについて

研究分担者 久保田雅也 島田療育センター院長

研究要旨

第 18 回島田セミナーにおいて「ケアする者のケアをどうするか 現状と課題」と題して 2023 年 9 月 23 日、ひがしまつど小児科三平元氏と一般社団法人日本ケアラー連盟理事児玉真美氏に講演をお願いした。三平氏はケアラー支援について、国は方向性を示し、いくつかの地方公共団体は、地域の団体と連携して取り組んでいる経過があり、情報提供と普及啓発の重要性を述べた。児玉氏は自分が障害を持つ子どもの親になって生活は激変、離職、根深い社会通念「障害のある子の面倒は母親が見るのが当たり前」があり、医療と福祉の制度も、それが前提であることを知り、この社会通念をパラダイムシフトして新しい「ケアラー支援」、「介護者その人の人生を支える」ための支援が必要と訴えた。誰かのケアを誰かが行う場合に既定の社会的通念や制度的改変が時間にかかるが、重要である。

A. 研究目的

遺伝性白質疾患をはじめとする神経難病のケアにおいて疾患当事者の対策は治療を含めて様々な研究がなされているが、その患者を毎日見ている家族の実態はあまり問題にされてこなかった。今回、「ケアする者のケアをどうするか 現状と課題」と題して 2023 年 9 月 23 日、ひがしまつど小児科、一般社団法人日本きょうだい福祉協会理事、元厚生省母子保健課課長補佐三平元先氏と一般社団法人日本ケアラー連盟理事児玉真美氏にケアする者の現状と課題について講演をお願いした。

B. 研究方法

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）班の援助のもと、2023 年 9 月 23 日にオンライン（ZOOM）にてセミナーを開催し、医療関係者、家族、福祉・教育関係者など約 150 名の聴講者が集まった。まず久保田が短く歴史を振り返り、

引き続き上記 2 名の演者に「ケアする者のケアをどうするか 現状と課題」という趣旨から講演をお願いした。

C. 研究結果

久保田は日本の重症児ケアにおける歴史を振り返り、1967 年重症児施設法制化による「全員入所」「施設収容保護」政策が 10 年も経ないうちに在宅福祉サービスへと転換され、家族主義ともいえるケア体制が温存され、現在の医療的ケア児の出現で家族、特に母親の肩にかかる負担が限界に達していることを報告した。1978 年の「厚生白書」の中の「老親と子の同居はわが国の特質であり、福祉における含み資産」である」という言葉は高齢者介護に対して述べられたものであるが、現在の重症児医療の家族主義にも通底している。長年にわたり共同性を支えてきたアジア的農耕共同体的遺制（相互扶助と親和性、それと裏腹の閉鎖性）がもはや時代に合わなくなり、新しい共同性が求められていると考える。

三平氏は「国・地方公共団体によるきょうだい支援」と題してケアラー支援の公的活動に言及された。その中で「成育医療等基本方針」、「小慢児童のきょうだい支援に関する情報収集・分析」、「きょうだい支援取組事例集」、「介護者支援事業」、「医療的ケア児等総合支援事業」の中でのきょうだい児支援、「発達障害児者及び家族等支援事業」の中での保護者、きょうだいに対するピアサポートなどを紹介し、きょうだい支援について、国は方向性を示し、いくつかの地方公共団体は、地域の団体と連携して取り組んでいる経過を詳述し、情報提供と普及啓発の重要性を強調した。

ご自身の娘さんが重症心身障害者である児玉真美さんは「親・ケアラーへの支援をめぐる現状と課題について」と題して講演された。児玉氏はケアラーをケアに必要な家族や近親者・友人・知人などを無償でケアする人たちと位置づけ、心身の不調や不眠など不健康を抱え、孤立しがちであることを述べ、ケアが必要な人の支援法だけでなく、ケアする人の支援法が必要だと訴えた。最近、埼玉や北海道に「ケアラー支援条例」が制定され、実態調査では、障害児者のケアラーは、高齢者のケアラーに比べてケアの時間も期間も圧倒的に長いことがわかった。自分が障害を持つ子どもの親になって生活は激変、離職、根深い社会通念「障害のある子の面倒は母親が見るのが当たり前」があり、医療と福祉の制度も、それを前提にできていたことを知る。

1995年制定の英国「ケアラーズ・アクト（介護者法）」紹介。ケアラーを個人として認めてサービスを提供、ケアラー・アセスメントの請求権やヤングケアラーへの支援を明文化。

介護保険等の従来型の「家族支援」は「介護者として頑張ってもらおう」ための支援（ex. つぶれたら介護できなくなるからレスパイト）だが、パラダイムシフトして新しい「ケアラー

支援」、「介護者その人の人生を支える」ための支援が必要と自身の老いや多重介護、地域資源の不足の中で訴えた。

D. 考察

「ケアする者のケアをどうするか 現状と課題」というテーマでの講演からケアラー支援について、国は方向性を示し、いくつかの地方公共団体は、条例が制定され、地域の団体と連携して取り組んでいる経過が詳述され、情報提供と普及啓発の重要性が明らかになった。まだ一部の地域での試みではあるが、制度として成熟し、全国に広がっていくことが期待される。

ケアラー当事者としての痛切な訴えは、社会通念として「障害のある子の面倒は母親が見るのが当たり前」という歴史的な枠組みがあり、医療と福祉の制度も、それを前提にできていることから、それを乗り越える、より大きな社会のパラダイムシフトが必要というものであった。今後ケアラー支援という場合に、考慮されるべき社会モデルの基になることが期待される。

E. 結論

歴史的に患者のケアが家族（ケアラー）の手によってなされてきたが、ケアラーもケアされるべき人にいずれはなる。その両者が同じレベルで大切にされる社会であってほしい。ケアは契約やコンプライアンスだけで語れるものではないだろうが、善意と犠牲だけで続けられるものでもない。誰かのケアを誰かが行う場合に既定の社会的通念や制度的改変が時間にかかるが、重要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表 なし

2. 学会発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

進行性白質障害の治療研究に向けた情報収集

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：

海外において進行性白質障害に対する研究が進んでいる。その一方、緩徐進行性の疾患である本症においては、治療による効果の判定の難しさが指摘されている。そこで今年度は、進行性白質障害の治療研究を行うにあたり、治療効果判定のためのバイオマーカーを検討するための情報収集を行った。

研究方法：

PUBMED を利用し、“biomarker” をキーワードに文献検索した。

結果と考察：

白質消失病、皮質下嚢胞をもつ大頭型白質脳症ともに複数の文献がヒットしたが、追試験が行われ、確立した方法はなかった。また、多くは髄液を利用したアッセイ方法となっており、簡便な方法ではなかった。

結論：

近い将来、これらの疾患に対する治療研究が開始される可能性があるが、効果的なバイオマーカーを発見することが急務である。

A. 研究目的

前年度の本研究において、進行性白質障害のうち特に白質消失病 (Leukoencephalopathy with vanishing white matter) に対する治療研究が海外で進んでいることが明らかになった。その一方、緩徐進行性の疾患である本症においては、治療による効果の判定の難しさが指摘されている。そこで今年度は、進行性白質障害のうち白質消失病 (Leukoencephalopathy with vanishing white matter) と皮質下嚢胞をもつ大頭型白質脳症 (Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts) の治療研究を行うにあたり、治療効果判定のためのバイオマーカーを検討するための情報収集を行った。

B. 方法

PUBMED を利用し、“biomarker” をキーワードに文献検索した。

C. 研究結果

[vanishing white matter] と [biomarker] をキーワードとして PUBMED 検索したところ、15 件の文献がヒットした。そのうち、“van der Knaap MS, et al. Increased cerebrospinal fluid glycine: a biochemical marker for a leukoencephalopathy with vanishing white matter. J Child Neurol. 1999;14:728-31.” では髄液中のグリシン濃度がバイオマーカーとなる可能性があることを報告しているが、その後の追試はない。“Vanderver A, et al.

Decreased asialotransferrin in cerebrospinal fluid of patients with childhood-onset ataxia and central nervous system hypomyelination/vanishing white matter disease. Clin Chem. 2005;51:2031-42.”では、髄液におけるトランスフェリン・アイソフォーム異常が臨床診断バイオマーカーとなる可能性があることを指摘しているが、これもその後追試報告がない。“Asundi J, et al. GDF15 is a dynamic biomarker of the integrated stress response in the central nervous system. CNS Neurosci Ther. 2024;30:e14600.”ではマウスモデルの髄液で GDF15 の発現が亢進していると報告しており、バイオマーカーとなる可能性を指摘している。

次に [megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cyst] と [biomarker] をキーワードとして PUBMED 検索したところ、“Petrini S, et al. Monocytes and macrophages as biomarkers for the diagnosis of megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts. Mol Cell Neurosci. 2013;56:307-21.” という文献がヒットした。この研究では患者由来のマクロファージは異常な細胞形態をしており、細胞内カルシウム流入、低浸透圧ストレスに対する反応の変化を示したとされている。

D. 考察

今回、進行性白質障害に対する治療法が開発された場合、治療効果判定のため

のバイオマーカーが必要となるため、海外での動向を調べるために文献検索を行った。白質消失病についてはバイオマーカーとなり得る複数の因子が報告されているが、いずれも髄液中の因子についてであり、臨床で簡便に使える方法とは言えなかった。

一方、皮質下嚢胞をもつ大頭型白質脳症においては末梢血のマクロファージにおける所見がバイオマーカーとなり得るとの報告であった。しかしながら、その後の追試験がなく、治療の効果判定に使用できる感度が不明であり、効率の良いバイオマーカーとは考えられなかった。

E. 結論

近い将来、これらの疾患に対する治療研究が開始される可能性があるが、効果的なバイオマーカーを発見することが急務である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Chida-Nagai A, Akagawa H, Sawai S, Ma Y-J, Yakuwa S, Muneuch J, Yasuda K, Yamazawa H, Yamamoto T, Takakuwa E, Tomaru U, Furutani Y, Kato T, Harada G, Inai K, Nakanishi T, Manabe A, Takeda A, Jing Z-C. Identification of PTGIS rare variants in patients with Williams syndrome and severe peripheral pulmonary stenosis. J Am Heart Asso (in press)
2. Machida O, Sakamoto H, Yamamoto KS, Hasegawa Y, Nii S, Okada H,

- Nishikawa K, Sumimoto SI, Nishi E, Okamoto N, Yamamoto T. Haploinsufficiency of NKX2-1 is likely to contribute to developmental delay involving 14q13 microdeletions. *Intractable Rare Dis Res*. 2024 Feb;13(1):36-41. doi: 10.5582/irdr.2023.01119. PMID: 38404736; PMCID: PMC10883847.
3. Yamazaki A, Kuroda T, Kawasaki N, Kato K, Shimojima Yamamoto K, Iwasa T, Kuwahara A, Taniguchi Y, Takeshita T, Kita Y, Mikami M, Irahara M, Yamamoto T. Preimplantation genetic testing using comprehensive genomic copy number analysis is beneficial for balanced translocation carriers. *J Hum Genet*. 2024 Jan;69(1):41-45. doi: 10.1038/s10038-023-01202-9. Epub 2023 Oct 23. PMID: 37872345.
 4. Kurosaka H, Yamamoto S, Hirasawa K, Yanagishita T, Fujioka K, Yagasaki H, Nagata M, Ishihara Y, Yonei A, Asano Y, Nagata N, Tsujimoto T, Inubushi T, Yamamoto T, Sakai N, Yamashiro T. Craniofacial and dental characteristics of three Japanese individuals with SATB2-associated syndrome. *Am J Med Genet A*. 2023 Jul;191(7):1984-1989. doi: 10.1002/ajmg.a.63225. Epub 2023 May 4. PMID: 37141439.
 5. Shimojima Yamamoto K, Tamura T, Okamoto N, Nishi E, Noguchi A, Takahashi I, Sawaishi Y, Shimizu M, Kanno H, Minakuchi Y, Toyoda A, Yamamoto T. Identification of small-sized intrachromosomal segments at the ends of INV-DUP-DEL patterns. *J Hum Genet*. 2023 Nov;68(11):751-757. doi: 10.1038/s10038-023-01181-x. Epub 2023 Jul 10. PMID: 37423943.
 6. Shimomura R, Yanagishita T, Ishiguro K, Shichiji M, Sato T, Shimojima Yamamoto K, Nagata M, Ishihara Y, Miyashita Y, Ishigaki K, Nagata S, Asano Y, Yamamoto T. Rare mosaic variant of GJA1 in a patient with a neurodevelopmental disorder. *Hum Genome Var*. 2024 Jan 15;11(1):2. doi: 10.1038/s41439-023-00262-9. PMID: 38221519; PMCID: PMC10788341.
 7. Shimojima Yamamoto K, Yoshimura A, Yamamoto T. Biallelic KCTD3 nonsense variant derived from paternal uniparental isodisomy of chromosome 1 in a patient with developmental epileptic encephalopathy and distinctive features. *Hum Genome Var*. 2023 Aug 7;10(1):22. doi: 10.1038/s41439-023-00250-z. PMID: 37550298; PMCID: PMC10406933.
 8. 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.* 2023 Jun;191(6):1632–1638. doi: 10.1002/ajmg.a.63182. Epub 2023 Mar 14. PMID: 36916329.
9. Kuroda Y, Matsufuji M, Enomoto Y, Osaka H, Takanashi JI, Yamamoto T, Numata-Uematsu Y, Tabata K, Kurosawa K, Inoue K. A de novo U2AF2 heterozygous variant associated with hypomyelinating leukodystrophy. *Am J Med Genet A.* 2023 Aug;191(8):2245–2248. doi: 10.1002/ajmg.a.63229. Epub 2023 May 3. PMID: 37134193.
 10. Nakahara E, Yamamoto KS, 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.* 2023 Mar 2;10(1):8. doi: 10.1038/s41439-023-00235-y. PMID: 36864026; PMCID: PMC9981561.
 11. 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.* 2023 Mar;30(3):974–983. doi: 10.1007/s43032-022-01073-z. Epub 2022 Sep 9. PMID: 36085548.
 12. 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.* 2023 Feb;191(2):400–407. doi: 10.1002/ajmg.a.63034. Epub 2022 Nov 7. PMID: 36345653.
 13. Miura K, Kaneko N, Hashimoto T, Ishizuka K, Shirai Y, Hisano M, Chikamoto H, Akioka Y, Kanda S, Harita Y, Yamamoto T, Hattori M. Precise clinicopathologic findings for application of genetic testing in pediatric kidney transplant recipients with focal segmental glomerulosclerosis/steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2023 Feb;38(2):417–429. doi: 10.1007/s00467-022-05604-3.

- Epub 2022 Jun 2. PMID: 35655039.
14. Tamura T, Yamamoto Shimojima 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*. 2023 Jan;191(1):112-119. doi: 10.1002/ajmg.a.62997. Epub 2022 Oct 25. PMID: 36282026.
2. 著書
 1. Tamura T, Imaizumi T, Shimojima Yamamoto K, Yamamoto T. Chapter 24: Genomic Copy Number Analysis Using Droplet Digital PCR: A Simple Method with EvaGreen Single-Color Fluorescent Design. *Cerebral Cortex Development* in press. Springer Nature, London, 2024. 3
 2. 山本俊至：全ゲノム増幅と網羅的ゲノム解析の進歩。着床前遺伝学的検査 (PGT) の最前線と遺伝カウンセリング 33-37. *メディカル ドゥ*, 大阪, 2024. 1
 3. 学会発表
 1. Imaizumi T, Shimomura R, Machida O, Yanagishita T, Shimojima Yamamoto K, Nagata M, Ishihara Y, Miyashita Y, Asano Y, Yamamoto T. Type 2 congenital generalized lipodystrophy by NOTCH2 variant. *Human Genetics Asia* 2023, 東京, 2023/10
 2. Shimomura R, Yanagishita T, Ishiguro K, Shichiji M, Sato T, Shimojima Yamamoto K, Ishigaki K, Nagata S, Nagata M, Asano Y, Yamamoto T. A rare mosaic variant of GJA1 in a patient with neurodevelopmental disorder. *Human Genetics Asia* 2023, 東京, 2023/10
 3. Yamamoto T, Shimojima Yamamoto K, Yoshimura A, Kanno H. Homozygous KCTD3 nonsense variant due to UPD associated with syndromic developmental epileptic encephalopathy. *Human Genetics Asia* 2023, 東京, 2023/10
 4. Yamazaki A, Kawasaki N, Kuroda T, Kato K, Takeshita T, Kuwahara A, Iwasa T, Irahara M, Yamamoto T. Efficiency of PGT-SR in chromosomally balanced translocation couples. *Human Genetics Asia* 2023, 東京, 2023/10
 5. Kato K, Kawasaki N, Hayashi H, Ohata K, Miki T, Usami A, Yamamoto T, Kuroda T. PGT-SR using aCGH and FISH analysis for detecting unbalanced chromosome segments involving less than 5Mb: A Case Report. *Human Genetics Asia* 2023, 東京, 2023/10
 6. Shirai K, Shimomura R, Kameyama S, Kondo T, Yamamoto T. A novel FBN1

- variant associated with mild cardiac phenotype of neonatal Marfan syndrome. Human Genetics Asia 2023, 東京, 2023/10
7. Machida O, Imaizumi T, Miyamoto Y, Shimomura R, Yanagishita T, Shimojima Yamamoto K, Nagata M, Ishihara Y, Miyashita Y, Asano Y, Yamamoto T. A novel GNAO1 variant identified in a patient with clinically diagnosed as cerebral palsy. Human Genetics Asia 2023, 東京, 2023/10
 8. 橋詰拓摩, 佐藤孝俊, 柳下友映, 村上てるみ, 朝野仁裕, 山本俊至, 永田 智. 精神運動発達遅滞と筋緊張低下を呈し、全エクソームシーケンスにより確定診断に至った GNAO1 異常症の 1 例. 第 80 回日本小児神経学会関東地方会, 千葉(現地開催+Web), 2024/03
 9. 町田 修, 拜地愛子, 下村里奈, 柳下友映, 永田 智, 下島圭子, 石原康貴, 宮下洋平, 朝野仁裕, 山本俊至. 2 番染色体の短腕と長腕の 2 か所に偶発的に生じた微細欠失による神経発達障害を示した 1 例. 第 46 回日本小児遺伝学会, 沖縄, 2023/12
 10. 山本俊至. 【教育講演】遺伝と医療倫理について. 第 693 回日本小児科学会東京都地方会講話会, 東京, 2023/10
 11. 山本俊至. 生殖医療分野における遺伝学的検査の質保証. 第 30 回日本遺伝子診療学会大会/第 8 回クリニカルバイオバンク学会シンポジウム・合同学術集会, 千葉, 2023/07
 12. 近藤恵里, 浦野真理, 佐藤裕子, 加藤環, 松尾真理, 朝野仁裕, 山本俊至, 齋藤加代子. バリエント解釈の見直しを契機に確定診断に至った Stormorken 症候群の一例. 第 47 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会, 松本, 2023/07
 13. 佐藤裕子, 浦野真理, 加藤環, 松尾真理, 池田有美, 山本俊至, 齋藤加代子. 乳がんの術前における BRCA 遺伝学的検査が患者に及ぼす心理的影響について. 第 47 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会, 松本, 2023/07
 14. 坂本晴子, 秋丸憲子, 藤野寿典, 住本真一, 山本俊至. 保険適用となったマイクロアレイ染色体検査を実施した 37 例の検討. 第 47 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会, 松本, 2023/07
 15. 山本俊至. 【シンポジウム 28: ゲノム解析時代の小児神経診療】遺伝学的診断の進め方: 染色体アレイ解析から全ゲノム解析まで. 第 65 回日本小児神経学会学術集会, 岡山, 2023/05
 16. 町田 修, 柳下友映, 下村里奈, 田村豪良, 下島圭子, 岡本伸彦, 永田智, 山本俊至. MAGI1 を含む 3p14 微細欠失の 2 例. 第 65 回日本小児神経学会学術集会, 岡山, 2023/05
 17. 柳下友映, 下村里奈, 町田 修, 山本圭子, 永田 智, 山本俊至. Potocki-Lupski 症候群家族会の支援.

第 65 回日本小児神経学会学術集会,
岡山, 2023/05

18. 山本俊至. 【シンポジウム 1 : マイクロアレイ染色体検査で明らかになる染色体微細構造異常症候群の診療体制を考える】研究班による当事者支援. 第 65 回日本小児神経学会学術集会, 岡山, 2023/05
19. 山本俊至. 【特別企画 3 : 将来の未知の感染症[X] パンデミックに対する "Preparedness" はどうあるべきか?】感染パンデミック災害における個人情報のあるり方の問題. 第 126 回日本小児科学会学術集会, 東京, 2023/04
20. 山本俊至. 【特別企画 1 : 出生前診断 NIPT に対する日本医学会と小児科学会の取り組み】NIPT に対する日本小児科学会の取り組み. 第 126 回日本小児科学会学術集会, 東京, 2023/04
21. 山本俊至. フォーラム開催趣旨の説明. 第 14 回日本小児科学会倫理委員会公開フォーラム, 東京(Web), 2024/03

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候群（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。我々は、患者さんやご家族のネットワークの充実、および、臨床および基礎研究推進のため患者レジストリーの充実に取り組んでいる。現在までに、ATR-X 症候群は 63 症例、脳クレアチン欠乏症候群は 9 症例が登録されている。ATR-X 症候群に対しては、5-アミノレブリン酸を用いた探索的医師主導治験を 5 例の症例に対して計画通り実施し、認知機能の改善を認めた症例を確認し、5-アミノレブリン酸の ATR-X 症候群の認知機能改善薬としての可能性が期待された。また、ATR-X 症候群の自然経過として、登録されている 63 名中 10 名（うち 18 歳未満 6 名）の方がお亡くなりになり、合併症の重症度とは必ずしも関連せず、日常生活を元気に過ごしていたにも関わらず、感染症や原因不明の要因を契機として、急変する可能性があることが明らかとなり、ATR-X 症候群の特性として注目される。

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）、令和4～5年度に、5名の患者さんを対象とした探索的医師主導治験を計画通り実施した。

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8家系13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

令和6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7家系9症例、GAMT 欠損症1家系1例）、ATR-X 症候群は63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 10 回 ATR-X 症候群患者さんに関わる皆さんのための勉強会）を令和 5 年 9 月 17 日に神奈川県立こども医療センター講堂および ZOOM を用いて、開催した。現地参加 11 家族、ZOOM 参加 5 家族、臨床医 2 名、認定遺伝カウンセラー 1 名が参加した。和田からの医師主導治験の実施状況の報告、黒澤健司先生による医療情報の提供、そして、家族間で情報交換を行い、盛会のうちに終了した。

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 5 年度は 9 症例で ATRX 遺伝子解析が行われ、うち 4 症例で病的バリエーションが検出され診断が確定した。

脳クレアチン欠乏症候群；令和 5 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診断が確定した。

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・5 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、計画通り完了した。発達評価、視線計測装置を用いた評価を行った。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た。

（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 6 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と推測されるが、診断に至った例は少なく、欧米に比べると日本における本疾患の頻度の低さが疑われる。

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 5 年度に 5-アミノレブリン酸に治験計画通り完了し、認知機能の改善効果を期待させる結果が得られている。今後も、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 5 年度に予定通り完了した。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

なし

2. 学会発表

1. 和田敬仁 ATR-X 症候群に対する医師主導治験への道のり. 共同研究推進委員会主催セミナー トランスレーショナル・リサーチのすすめ. 第 00 回日本小児神経学会総会（2023 年 5 月 26 日、岡山）

2. Takahito Wada, Nobuhiko Okamoto, Kenji Kurosawa. Study of the cause of death in patients with ATR-X syndrome in Japan. Annual Meeting of American Society of Human Genetics, 2023.11.1-5, Washington D.C., USA, Poster

3. Takahito Wada, Kenji Kurosawa, Nobuhiko Okamoto, Takeshi Yoshida, Koichiro Yoshiura, Norifumi Shioda. An exploratory physician-

initiated clinical trial of 5-ALA for ATR-X syndrome in Japan. International Workshop on Fragile X & Other Neurodevelopmental Disorders, 2023/11/6-9, Buford, GA, USA, Poster

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

前年度に引き続き、本研究班で対象とする治療可能な遺伝性神経疾患 18 疾患に関し、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が、新たな測定可能施設は見つからなかった。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引き続き行った。新規患者は見つからなかった。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新規測定系開発を前年度に引き続き進めたが、分析機器不調のため長期間の修理を要し、開発に大きな遅延が生じた。修理完了後、開発を引き続き進める予定である。

A. 研究目的

本研究班で対象とする治療可能な遺伝性神経疾患 18 疾患に関し、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引き続き行う。

B. 研究方法

本研究班で 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。これらの疾患に対し、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。

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引き続き行った。また、前年度に開始した、脳クレアチン欠乏症候群の代謝バイオマーカーに対する新規測定系の開発を続けた。

（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開発に関しては、「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

今年度の調査では、対象とした 18 疾患に関する代謝バイオマーカーの新たな測定可能施設は見つからなかった。

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。今

年度の測定では、これらの疾患の新規患者は見つからなかった。

前年度より、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ていた。血清検体に対する分析条件が確定し、バリデーションの最中であったが、質量分析計の不調により長期間の修理を要したため (本報告書作成時点で修理は未完了)、今年度後半は充分に実験を行えなかった。修理完了後に血清検体でのバリデーションを続け、さらに尿・髄液検体の測定システム開発も試みる予定である。

D. 考察

対象疾患の代謝バイオマーカーの測定可能施設を今年度は新たに見つけられなかったため、今後独自に測定システムを開発することを検討すべきかも知れない。

グアニジノ酢酸の LC/MS による定量は検査精度の点で現行の紫外線・蛍光測定より有利と考えられるが、今年度は測定機器の不調に見舞われ、測定系を確立することができなかった。今後、測定系の確立に向けて実験を重ねていきたい。

E. 結論

今年度は、本研究班で対象としている治療可能な遺伝性神経疾患 18 疾患に関する代謝バイオマーカーの新たな測定施設を見つけることはできなかった。今後、必要性の高い代謝バイオマーカーに関しては、本研究班で測定システムを構築していく必要があるかも知れない。

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引き続き行った。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の新規測定システム開発については、今年度は機器の不調で大きく遅延してしまったが、機器修理の完了後に前へ進めていきたい。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Akiyama T, Saigusa D, Inoue T, Tokorodani C, Akiyama M, Michiue R, Mori A, Hishinuma E, Matsukawa N, Shibata T, Tsuchiya H, Kobayashi K. Exploration of urine metabolic biomarkers for new-onset, untreated pediatric epilepsy: A gas and liquid chromatography mass spectrometry-based metabolomics study. Brain Dev 2024; 46: 180-186.

2. 学会発表

1) 秋山倫之. ビタミン B6 依存性てんかんの診断. 第 65 回日本小児神経学会学術集会、岡山、2023 年 5 月 25～27 日.
2) 秋山倫之. ビタミン・補酵素関連てんかん. 第 65 回日本小児神経学会学術集会、岡山、2023 年 5 月 25～27 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

研究者分担者 井上 治久 京都大学iPS細胞研究所 教授

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、個人情報の保護にも務めた。

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することで、誘導時間の最適化を進めアストロサイトマーカーの発現を確認し、方法の構築を継続して行った。さらに、アストロサイトのサイトカイン産生能や細胞遊走など機能評価を行うスクリーニング系を構築し論文発表を行った (Noanaka et al. J Cell Mol Med . 2024, doi: 10.1111/jcmm.18214.)。

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、アストロサイトを用いた創薬スクリーニングにつながる。また白質疾患の病態は、ア

ストロサイトの多様な機能障害の関与が想定されている。今回構築を進めた機能評価系は、このようなアストロサイトの白質疾患における病態をモデル化し治療法開発につながることを期待される。

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マーカー評価を行った。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 5 に記載
 2. 学会発表:別紙 5 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

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

昨年度から引き続き香港のグループ（主任研究者 Rachel Yiu）と国際共同研究を行っている。香港の新規患者の rT3 を含む甲状腺機能検査を行い、異なる日齢での採血（日齢 1 vs 日齢 4-5）、異なる濾紙血（香港 vs 日本）を比較し、結果を論文化した。

（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

MCT8 異常症の新薬（甲状腺ホルモンアナログ・Triac）の国内での実用化に向けて、日本での開発・販売権を取得した藤本製薬の担当者と協議を継続している。

・MCT8 異常症の新薬による胎児治療

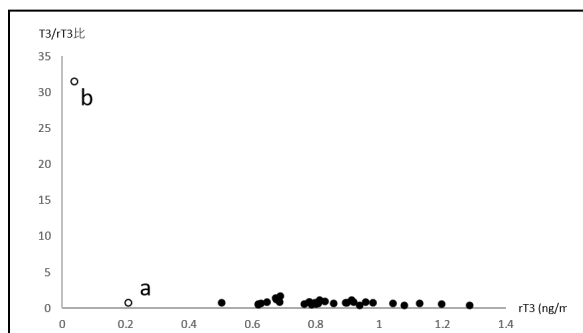
アメリカのグループ（主任研究者 Weiss R）と MCT8 異常症の新薬（甲状腺ホルモンアナログ・DITPA）による胎児治療の国際共同研究を行っている。MCT8 欠損症と診断された第 1 子を持つ母親が一卵性双胎を妊娠し、胎児診断でいずれも MCT8 欠損症と診断された。宗教上の問題で中絶を選択せず、妊娠を継続することとなった。妊娠母体に DITPA を内服させ、臍帯から採血することで胎児の血液を採取し DITPA による胎児治療を試みた。当研究室では胎児お

よび母体の血液中の甲状腺機能および薬物濃度を LC-MSMS を用いて測定した。

・患者会・レジストリの構築

2024 年 4 月に患者会の設立が実施できた。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。

・藤本製薬と治験グループの組織および治験計画についての協議を継続している。

・DITPA による胎児治療は特許取得と関連する可能性があり、結果を記載できない。

D. 考察

・既報とは異なる日齢での採血、濾紙、研究実施場所でも rT3 および rT3/T3 比が MCT8 欠損症の新生児スクリーニングに有用である可能性を示し、論文化もできた。

・昨年度まで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た。今年度は家族会の設立とともに、新薬の開発・販売権を取得した製薬企業も現れ、臨床試験の実施に向けて順調である。

E. 結論

MCT8 異常症の早期診断法に関する国際共同研究の結果を論文化できた。Triac の臨床試験の実施を向けて調整を進めていく。アメリカのグループと DITPA による胎児治療の国際共同研究を継続して行っていく。

F. 健康危険情報 特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Allan-Herndon-Dudley syndrome in Hong Kong: Implication for newborn screening.

Yiu RS, Ling TK, Ko CH, Poon SW, Poon GW, Wong FC, Law CY, Iwayama H, Lam CW.

Clin Chim Acta. 2023 Nov 1;551:117621. doi:
10.1016/j.cca.2023.117621. Epub 2023 Nov 3.
PMID: 37925810

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きように作成した PC 版スマホ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冊子体の「治療可能な遺伝性神経疾患 診断・治療の手引き」について、診療を行う上で使いやすきように当研究班のホームページ上で PC 版、スマホ版を作成し、その充実を図るとともに、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) の中に開設した、「治療可能な遺伝性神経疾患 診断・治療の手引き」というサイトを医療者が使用しやすきように充実させるために、元となる冊子体にある「症候」、「総論」、「各論」の中で治療可能な疾患を全て検査などとともに検索できるようにする。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 HP 上で、「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 というタブを設けており、これに新たな治療法が見出された疾患や、治療可能となった神経疾患疾患について、例えばハンター病や神経セロイドリポフスチン症Ⅱ型の治療法も含めて加えて検索できるようにした。その他昨年度まで行えていなかった葉酸、葉酸輸送・代謝関連疾患等について、アップデートし、原著に含まれるほぼ全ての疾患を検索可能な状態にした。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。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。今後画像に特化した検索項目を設けることなどにより、診断の一助になる可能性があるのではないかと考えている。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。

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

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

先天性大脳白質形成不全を合併した Phelan-McDermid 症候群を経験した。現在までに同様例は複数例報告されている。発症メカニズムとして、染色体微細欠失により正常相同染色体上の ARSA 遺伝子の病的ないしは hypomorphic な変異のヘミ接合が疑われる。染色体微細欠失では、それ自体がミエリン形成の遅れをきたすこともあるが、潜性遺伝形式をとる先天性大脳白質形成不全症の片アレル欠失によるヘミ接合変異による発症も念頭に置く必要がある。

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

先天性大脳白質形成不全症は遺伝的異質性の高い疾患で、原因遺伝子はこれまでに 26 以上報告されてきている。こうしたメンデル遺伝形式をとる疾患のほかに、18q 部分モノソミーのように染色体微細欠失として知られる疾患も含まれる。このように遺伝的異質性が高い先天性大脳白質形成不全症では網羅的遺伝子解析に加え、ゲノム染色体再構成を検出する検査が有用である。今回、当施設で大脳白質形成不全をきたした 22q13 欠失症候群の症例を経験した。22q13 領域にはハプロ不全で発症する Phelan-McDermid 症候群の責任遺伝子 SHANK3 があるが、同時に異染色性白質ジストロフィー (MLD: Metachromatic leukodystrophy) の責任遺伝子 ARSA (Arylsulfatase A) も存在する。欠失により Phelan-McDermid 症候群が発症するが、同時に接合となった ARSA に機能低下のバリエーションがある場合には大脳白質ジストロフィーが発症する可能性も潜在する。その発症メカニズムについて検討した。

B. 研究方法

マイクロアレイ染色体検査は、Agilent 社製マイクロアレイシステムを使用し、解析プラットフォームは GenetiSure Agilent を使用する商業ベースの解析プラットフォームを用いた。結果の解釈は、DECIPHER, UCSC Genome Browser など既存ウェブサイトデータベースを参照した。FISH 解析で用いる BAC クローンは、CHORI 32K plate から選択し、通常法で抽出・ラベリング後、Carl Zeiss 製蛍光顕微鏡と MetaSysrwsms 製 Isis で観察をおこなった。臨床症状は診療記録からまとめた。得られた結果は、hg19 に準拠した UCSC Genome Browser に従って検討した。

(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。解析は文書による同意書を得たうえで実施した。データの公表については施設内の倫理委員会で許可を得て実施した。

C. 研究結果

満期で出生し、出生体重は 2310g、身長は 48 cm、頭囲は 33.5 cm であった。出生後、発達の遅れが目立つために、頭部 MRI を実施。このとき脳梁欠損のほかに、髄鞘化の遅れを指摘された。精査目的にマイクロアレイ染色体検査を実施、22 番染色体 q13.33 領域から qter までの約 1.0Mb の欠失に加え、7q33-qter の重複を検出した。失領域には Phelan-McDermid 症候群責任遺伝子である SHANK3 を含み、転座を伴う Phelan-McDermid 症候群の診断となった。

D. 考察

現在まで、同様の 22q13 領域欠失による Phelan-McDermid 症候群に大脳白質形成不全を伴った症例は数例報告がある (Bisgaard et al., Clin Genet. 2009; Mingbunjerdsuk et al., J Child Neurol. 2021)。既報告例では、ヘミ接合となったアレルのシーケンスを行い、病的バリエーションを検出したことを報告している (Mingbunjerdsuk et al., 2021)。本例では、対象となる AESA のシーケンスは実施していない。髄鞘化の判断として、1 歳以降の髄鞘化の状況を経時的に評価して判断すべきであるが、全体として髄鞘化の遅れは目立ちつつある。正常相同染色体に存在する ARSA に hypomorphic な

いしは pathogenic なバリエントが存在すれば、本例の髄鞘化遅延は十分説明可能と思われる。

先天性大脳白質形成不全症には、常染色体顕性、潜性、X連鎖潜性、いずれも存在する。原因遺伝子方アレル欠失を含む比較的大きな欠失では、その大きな欠失の影響による知的障害や脳構造異常に隠れ、ミエリン形成に関連する遺伝子の hypomorphic ないしは pathogenic なバリエントの存在に気づかれない可能性がある。正常一般集団ゲノムデータベース gnomAD4.0 でも、ARSA 病的バリエントとその頻度は p.Leu102CysfsTer6 が 19/1437858、p.Leu102ProfsTer32 が 46/1589359、p.Ser98Phe が 62/1594964、p.Arg86Gln が 98/1604536 と一定の頻度で潜在する。病的バリエントがヘミ接合となる可能性は一定の割合で存在することが予想される。したがって染色体微細欠失、構造異常症での大脳白質の形成不全、髄鞘化遅延については改めての遺伝子ベースでの検討も必要かもしれない。

E. 結論

Phelan-McDermid 症候群に髄鞘化遅延の症例を経験した。潜性疾患の責任遺伝子が染色体微細欠失・再構成の領域内に含まれている場合には、ヘミ接合となることから、正常相同染色体側の当該遺伝子に hypomorphic ないしは pathogenic なバリエントがある場合には、そのヘミ接合となり潜性疾患が発症する可能性がある。マイクロアレイ染色体検査の普及と同時にこうした症例の潜在に注意する必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

黒澤健司 新生児成育医学会雑誌 マイクロアレイ染色体検査の原理と臨床応用. 2024;36:2-4.

黒澤健司 先天異常症候群 小児科臨床 2023;76:193-196.

2. 学会発表

Kurosawa K, Saito Y, Kuroda Y. Cerebral vasculopathy in Rubinstein-Taybi syndrome. American Society of Human Genetics 2023, 2023.11.1-5, Washington DC.

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に紹介した。

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発症機序の解明
アレキサンダー病 (AxD) 患者由来の iPS 細胞 2 株（乳幼児期発症 1 株 [A195-7] と学童時期発症 1 株 [A266]）と本研究室で作製したこれらの株の GFAP 遺伝子変異部位を正常に戻した株（それぞれ A195-7*、A266*）を用いて、AxD の症状の出る脳や脊髄を分化誘導し、脳や脊髄運動領域に発現している因子を確認した。これらの細胞をさらに長期間培養し、グリア前駆細胞で発現している PDGFRa が誘導されていることを確認した。さらに培養を続けると、脊髄領域の細胞に関しては、未熟なオリゴデンドロサイトに発現している O4 で解析したところ、A195-7*や A266*で発現が上昇していることを確認した。脳領域に関しては、今回の培養期間（150 日付近）でのグリア前駆細胞への誘導効率は A195-7 と A195-7*では特に大きな差はなかったが、A266 と A266*

の PDGFRa の発現を比較すると A266 で発現が低い傾向があった。ただ、実験のロット差が大きかったため、再現を取る必要がある。また、誘導した細胞の性質を生体内で調べるために、90 日から 120 日ほど誘導したグリア前駆細胞を生後 1 日目の免疫不全マウスやオリゴデンドロサイト特異的に発現するミエリン塩基性タンパク質を欠損している Shiverer マウスの脳内に移植して、ヒトのグリア細胞を持つキメラマウスを作製した。免疫不全マウスは主にアストロサイトを解析するために、Shiverer マウスは主にオリゴデンドロサイトを解析するために実験に使用した。移植した細胞がマウスの脳内に定着し、アストロサイトやオリゴデンドロサイトに分化しているかを確認するために、移植後、71 日目のマウスの脳内をヒト特異的に認識する抗体を用いて調べた。その結果、移植した細胞がマウスの脳内に分布し、アストロサイトやオリゴデンドロサイトに分化が進んでいることを確認した。

以上より、A266 株に関しては、in vitro の解析で GFAP 変異による異常が観察された。今後は再現性を取るとともに、遺伝子発現の違いやマウスの脳内で移植細胞をさらに分化させたときの性質の違いを解析する予定である。

2. 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。これまでに 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 活性が復活することを確認したので、2023 年度は、in vivo での治療応用を検討した。GALC 遺伝子を修復する CRISPR/Cas9 システムを AAV9 ベクターに載せて twitcher マウスの脳内および静脈内に投与したところ、マウスの寿命延長を確認できた。今後、n 数を増やししながら、in vivo での遺伝子修復の効率、GALC 活性回復の程度、神経症状の改善等を定量的に解析していく。

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。

2023 年度の 5 月、7 月、9 月、11 月、1 月、および 3 月初旬に、PubMed 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」のホームページ上 (<https://plaza.umin.ac.jp/~pmd/research.html>) に紹介した。2023 年度分として計 6 編の論文を紹介した。

令和5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 2 症例にエクソーム解析を施行し、1 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、もう一例は、令和 3 年度に導入した皮膚線維芽細胞を似た発現プロファイルを持つ尿由来上皮細胞（以下、尿細胞と略）の RNA シークエンス解析、およびターゲットロングリードシークエンスで診断することができた。一方、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白質異常を呈する 8 症例に対して、パネル検査データの再解析（2 次解析）を行い、病的と考えられるバリエーションを 5 例において同定した。エクソーム解析症例よりもパネル検査の 2 次解析を行う症例が多くなっており、大脳白質形成不全症のパネル検査が浸透していることが示唆される。本研究を通じ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 10 症例において、同定した病的バリエーションと網羅的遺伝子解析（パネル検査データの 2 次解析を含む）の有用性について検討した。また、尿細胞の RNA シークエンス解析とターゲットロングリードシークエンスで診断出来た症例に関してはその有用性について検討した。

C. 結果

(1) エクソーム解析で病的バリエーションを同定した症例

症例は 22 歳の女性で、20 歳過ぎから頭痛と眩暈、軽度の視力障害を呈した。頭部 MRI 検査で、内包の両側後肢、大脳脚、上小脳脚および中小脳脚における拡散の減少を伴う T2 延長が認められ、CLCN2 関連白質異常症が疑われた。エクソーム解析をおこなったところ、CLCN2 のホモ接合バリエーション（NM_004366.6:c.61dup, p.(Leu21Profs*27)）が同定された。本バリエーションは、東北メディカルメガバンクが公開している 5 万 4 千人の日本人アレル頻度データ（54K JPN）では 0.002 であるが、80 万人のデータである Genome Aggregation Database（gnomAD）v4.0.0

では、東アジア以外では全く認められない。過去 2 例の日本人症例で報告されており、日本人に特有のバリエーションと考えられた。

(2) 尿細胞の RNA シークエンス解析とターゲットロングリードシークエンスの有用性

単純脳回、白質異常、脳梁の形成不全、小脳虫部形成不全を呈し、染色体検査で染色分体早期解離を呈する症例にエクソーム解析を行い、染色分体早期解離の原因遺伝子の一つである BUB1B 遺伝子に母親由来の既知の c.1452-5A>G ヘテロ接合性バリエーションを同定した。しかし、BUB1B 異常で起こる染色分体早期解離は常染色体潜性遺伝形式であり、父親由来の病的バリエーションはエクソーム解析では同定されなかった。そこで、尿細胞の RNA シークエンス解析と全ゲノム解析（ショートリード）を行ったが、全ゲノム解析でも原因となるバリエーションは同定されなかった。しかし、RNA シークエンス解析では BUB1B 遺伝子のイントロン 2 に異常なリードの集積が認められ、イントロン 2 で異常スプライシングが起こっていることが示唆された（図 1 上段）。そこで数 kb 以上のロングリードシークエンスが可能な Nanopore シークエンサーを用いて、ターゲッ

ト領域を集中的にシーケンスする Adaptive

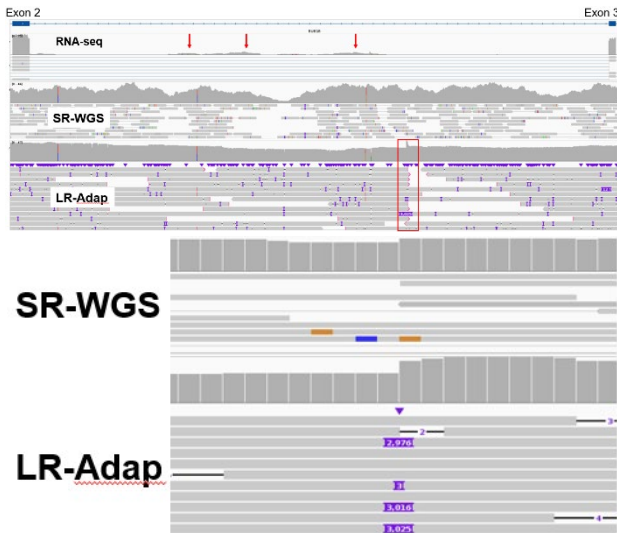


図 1. RNA-seq, ショートリード全ゲノム解析 (SR-WGS), ロングリード Adaptive sampling (LR-Adap) のアライメント結果

異常な RNA-seq リードを赤矢印、Adaptive sampling で同定した挿入を赤枠で示す。下段は赤枠部分の拡大図。約 3-kb の挿入が認められる。

Sampling を行い、イントロン 2 の異常を徹底的に調べたところ、ショートリード全ゲノム解析では同定されなかった約 3kb の挿入がイントロン 2 にあることが分かった (図 1 上段の赤枠、下段)。配列から *Alu* と *SV4* トランスポゾンが挿入されており、日本人 222 名のロングリードシーケンスデータベースである JSV1 によると、1/444 アレルで登録のある挿入であり、稀なゲノム異常と考えられた。

しかし、イントロンへのトランスポゾンの挿入と RNA シーケンス解析での異常リードとの因果関係はこのデータでは分からなかった。そこで、トランスポゾンの挿入配列を加えた新たな参照ゲノム配列を作成し、RNA シーケンスデータを再解析したところ、挿入配列から *BUB1B* のエクソン 3 にスプライスされる異常転写産物が 16 リードで認められた

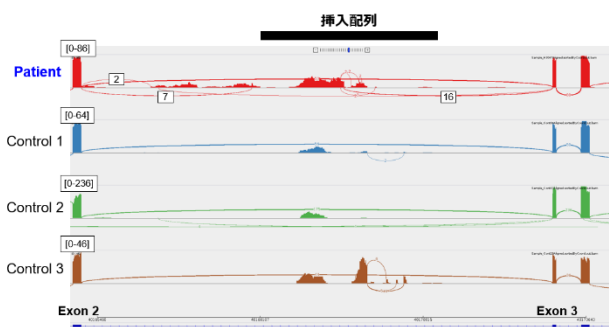


図 2. RNA-seq データの Sashimi plot

(図 2)。このことからトランスポゾンの挿入によって異常なスプライシングが引き起こされたことが強く示唆された。今回、どちらもスプライス異常を引き起こす非コード領域のバリエーションが同定されたが、母親由来の c.1452-5A>G バリエーションと父親由来のトランスポゾンの挿入を持つアレルからどの割合で異常な転写産物ができるかは不明であった。そこで、患者および母親の RNA シーケンスデータを解析して、nonsense mediated mRNA decay によって異常転写産物が壊されることを指標に各アレルから生じる異常転写産物の割合を推定した。図 3 に示すように、母親由来の c. c.1452-5G と c.1045A は同一アレル上にある、父親由来のイントロン 2 へのトランスポゾンの挿入と c.1045G が同一アレル上にある。母親の RNA シーケンスデータでは、c.1045A が 10%、c.1045G が 90%と明らかに c.1045A (つまり c.1452-5G) アレルからの転写産物の割合が低く、ほとんどの転写産物が nonsense mediated mRNA decay で壊されていると考えられた。一方、患者の RNA シーケンスデータでは、c.1045A が 26%、c.1045G が 74%であり、c.1045G (つまり挿入がある) アレルからの転写産物もある程度壊されている

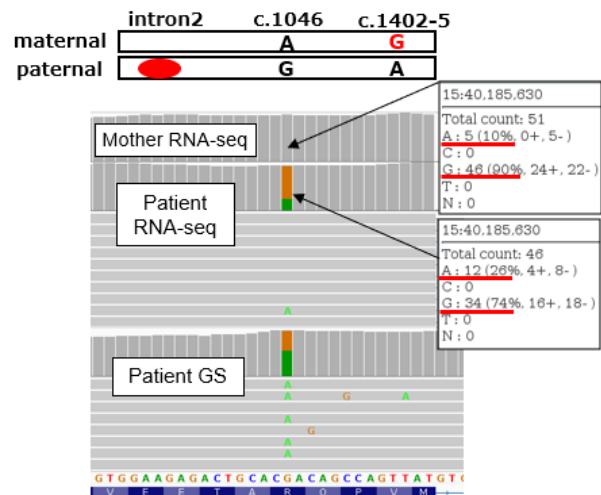


図 3. RNA-seq データによる片アレル性発現解析

ことが明らかになった。さらに、尿細胞を用いた Immunoblot によって、患者では *BUB1B* のタンパク質量が著しく減少していることが分かり、この 2 つのバリエーションが原因となっていることが証明された。

(3) かずさ DNA 研究所でのパネル検査データの再解析

かずさ DNA 研究所でのパネル検査データの再解析を 8 症例に対して行い、病的と考えられるバリエーションを 5 例において同定した。8 症例中、研究班内での臨床所見の検討によって原因候補遺伝子が絞り込まれていた例が 5 例あり、うち 3 例 (60%) において想定された遺伝子に病的バリエーションを同定した。この結果は、本研究班の活動の有用性を示す結果であった。残り 2 例においては、臨床所見から想定される遺伝子がパネル検査では解析対象となっていなかった。一方、臨床所見が比較的非特異的であり、解析対象遺伝子が絞り込まれていなかった 3 症例においても、2 例で病的バリエーションを同定した。1 例は、Leukodystrophy, hypomyelinating, 19, transient infantile (OMIM# 618688) の原因遺伝子として知られている *TMEM63A* 遺伝子のヘテロ接合性ミスセンスバリエーションが同定された

(NM_014698.3:c.1658G>A, p.(Gly553Asp))。本バリエーションは、54K JPN, gnomAD v4.0.0 に登録のない非常に稀なバリエーションであった。本疾患は常染色体顕性遺伝形式を示し、乳児期早期に眼振、発達遅滞、髄鞘形成不全を示す。これらの症状は小児期に徐々に軽快することが報告されているが、同じ Gly553 のアミノ酸置換の日本人症例では、重度の髄鞘形成不全と全般的発達遅滞が報告されていた。眼振、発達の遅れは家系内の複数名で認められており、この *TMEM63A* バリエーションと共分離が確認され、原因と考えられた。もう一例においては、特徴的顔貌・摂食障害・関節拘縮・成長障害などを特徴とする Bohring-Opitz syndrome (MIM # 605039) の原因遺伝子である *ASLX1* 遺伝子にヘテロ接合性のフレームシフトバリエーション (NM_015338.6:c.1934dup, p.(Gly646TrpfsTer12)) を同定した。本バリエーションは、複数の論文で病的と報告されていることから、病的バリエーションと判断された。

D. E. 考察および結論

今回、令和 3 年度に導入した皮膚線維芽細胞を似た発現プロファイルを持つ尿細胞の RNA シークエンス解析と Immunoblot 解析をすることで、非翻訳領域におけるバリエーションを同定し、かつそれらが病的であることを証明することができた。最終的にはターゲットロングリードシークエンスでトランスポゾンの挿入が同定された訳だが、ロングリードシークエンスを行った理由が RNA シークエンスでのイントロン

2 に認められた異常リードであり、片アレル性発現の評価によって各アレルから生じる異常転写産物が評価できたことも合わせると、尿細胞の RNA シークエンス解析は必要不可欠であった。*BUB1B* 遺伝子は血液ではほとんど発現しておらず、非侵襲的に入手できる尿細胞の有用性が確認された。

今回、ショートリードの全ゲノム解析ではイントロン 2 へのトランスポゾンの挿入が同定できなかった。その原因として、挿入がリピート配列上で起こったことが考えられる。リピート配列の異常を含めたゲノム構造異常の検出はロングリードシークエンスが有用であることが知られているが、コスト面で課題があった。今回おこなった Adaptive sampling は、読みたいゲノムの範囲を指定するだけで、その領域を重点的に読む解析であり、ゲノム全体をシークエンスする方法よりもコスト面を低く抑えて解析することが可能である。臨床所見から原因遺伝子が絞り込まれている症例においては、リピート領域の異常を見逃さないために、積極的に Adaptive sampling のようなターゲットロングリードシークエンスを行う必要がある。

今回、8 症例において、かずさ DNA 研究所でのパネル検査の後に、Fastq ファイル形式でデータを頂き再解析した。先天性大脳白質形成異常症の原因となっている 25 遺伝子だけでなく、500 前後の遺伝子がキャプチャされていることが解析で明らかになった。研究班内での臨床所見の検討によって原因候補遺伝子が絞り込まれていた 5 例中 2 例では病的バリエーションが同定されなかったが、この 2 例では臨床所見から想定される遺伝子がキャプチャされておらず、2 次解析の限界も明らかになった。パネル検査は臨床所見から原因となる遺伝子が絞り込める場合には有用であり、実際に 3 検体で病的バリエーションが同定された。うち 1 例は *PLP1* 遺伝子の深部イントロンバリエーションが同定されており (NM_000533.5:c.454-320A>C)、通常のエクソーム解析では同定されないバリエーションであることから、パネル検査がエクソーム解析よりも優れている点があることは明らかである。海外ではエクソーム解析、全ゲノム解析を行って網羅的にデータを取得した後に、バーチャルパネル検査で特定の遺伝子を対象に解析することが行われている。コスト的に合理的であり、今後はバーチャルパネル検査の方向になると予想される。その際においても、バリエーションの解釈ができる人材を育成することが重要である。

F. 健康危険情報
特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Tsuchiya M, Bunai T, Watanabe K, **Saitsu H**, Goshima S. Cerebellar Ataxia With Neuropathy and Vestibular Areflexia Syndrome Due to Replication Factor C Subunit 1 Gene Repeat Expansion. Clin Nucl Med. 2024 Mar 1;49(3):242-243. doi:10.1097/RLU.0000000000005047. Epub 2024 Jan 15. PMID: 38306376.
2. Abe T, Yamashita K, Kikuchi K, Hatai E, Fujii F, Chong PF, Sakai Y, **Saitsu H**, Inoue K, Togao O, Ishigami K. Diagnostic MR imaging features of hypomyelination of early myelinating structures: A case report. Neuroradiol J. 2023 Dec 25;19714009231224419. doi: 10.1177/19714009231224419. Epub ahead of print. PMID:38146229.
3. Kawakami R, Hiraide T, Watanabe K, Miyamoto S, Hira K, Komatsu K, Ishigaki H, Sakaguchi K, Maekawa M, Yamashita K, Fukuda T, Miyairi I, Ogata T, **Saitsu H***. RNA sequencing and target long-read sequencing reveal an intronic transposon insertion causing aberrant splicing. J Hum Genet. 2024 Feb;69(2):91-99. doi:10.1038/s10038-023-01211-8. Epub 2023 Dec 15. PMID: 38102195.
4. Yamoto K, Kato F, Yamoto M, Fukumoto K, Shimizu K, **Saitsu H**, Ogata T. *TBX5* pathogenic variant in a patient with congenital heart defect and tracheal stenosis. Congenit Anom (Kyoto). 2024 Jan;64(1):23-27. doi: 10.1111/cga.12548. Epub 2023 Dec 7. PMID: 38062907.
5. Samejima M, Nakashima M, Shibasaki J, **Saitsu H**, Kato M. Splicing variant of WDR37 in a case of Neurooculocardiogenitourinary syndrome. Brain Dev. 2024 Mar;46(3):154-159. doi: 10.1016/j.braindev.2023.11.007. Epub 2023 Dec 3. PMID:38044197.
6. Watanabe K, Kubota K, Nakashima M*, **Saitsu H***. A case of infantile spasms with three possibly pathogenic de novo missense variants in NF1 and GABBR1. Hum Genome Var. 2023 Nov 22;10(1):30. doi: 10.1038/s41439-023-00256-7. PMID:37993422; PMCID: PMC10665374.
7. Masunaga Y, Ono H, Fujisawa Y, Taniguchi K, **Saitsu H**, Ogata T. Sotos syndrome with marked overgrowth in three Japanese patients with heterozygous likely pathogenic NSD1 variants: case reports with review of literature. Endocr J. 2024 Jan 29;71(1):75-81. doi: 10.1507/endocrj.EJ23-0502. Epub 2023 Nov 22. PMID:37989294.
8. Aoki S, Watanabe K, Kato M, Konishi Y, Kubota K, Kobayashi E, Nakashima M*, **Saitsu H***. Two novel cases of biallelic *SMPD4* variants with brain structural abnormalities. Neurogenetics. 2024 Jan;25(1):3-11. doi: 10.1007/s10048-023-00737-5. Epub 2023 Oct 26.
9. Furukawa S, Kato M, Nomura T, Sumitomo N, Yoneno S, Nakashima M, **Saitsu H***. Novel compound heterozygous ATP1A2 variants in a patient with fetal akinesia/hypokinesia sequence. Am J Med Genet A. 2024 Mar;194(3):e63453. doi:10.1002/ajmg.a.63453. Epub 2023 Oct 23. PMID: 37870493.
10. Torii K, Nishina S, Morikawa H, Mizobuchi K, Takayama M, Tachibana N, Kurata K, Hikoya A, Sato M, Nakano T, Fukami M, Azuma N, Hayashi T, **Saitsu H**, Hotta Y. The Structural Abnormalities Are Deeply Involved in the Cause of RPGRIP1-Related Retinal Dystrophy in Japanese Patients. Int J Mol Sci. 2023 Sep 5;24(18):13678. doi: 10.3390/ijms241813678.
11. Fujisawa Y, Masunaga Y, Tanikawa W, Nakashima S, Ueda D, Sano S, Fukami M, **Saitsu H**, Yazawa T, Ogata T. Serum steroid metabolite profiling by LC-MS/MS in two phenotypic male patients with HSD17B3 deficiency: Implications for hormonal diagnosis. J Steroid Biochem Mol Biol. 2023 Nov;234:106403. doi: 10.1016/j.jsbmb.2023.106403. Epub 2023 Sep 22.
12. Yoh Y, Shiohama T, Uchida T, Ebata R, Kobayashi H, Okunushi K, Kato M, Watanabe K, Nakashima M, **Saitsu H**, Hamada H. Case report: Progressive pulmonary artery hypertension in a case of megalencephaly-capillary malformation syndrome. Front Genet. 2023 Aug 8;14:1221745. doi: 10.3389/fgene.2023.1221745.
13. Kobayashi Y, Tohyama J, Akasaka N, Yamada K, Hojo M, Seki E, Miura M, Soma N, Ono T, Kato M, Nakashima M, **Saitsu H**,

Matsumoto N. The HCN1 p.Ser399Pro variant causes epileptic encephalopathy with super-refractory status epilepticus. Hum Genome Var. 2023 Jun 23;10(1):20. doi: 10.1038/s41439-023-00247-8

14. Akiyama M, Akiyama T, **Saito H**, Tokioka Y, Tsukahara R, Tsuchiya H, Shibata T, Kobayashi K. A female patient with adolescent-onset progressive myoclonus epilepsy carrying a truncating MECP2 mutation. Brain Dev. 2023 Nov;45(10):597-602. doi: 10.1016/j.braindev.2023.07.006.
15. Ikeda A, Kumaki T, Tsuyusaki Y, Tsuji M, Enomoto Y, Fujita A, **Saito H**, Matsumoto N, Kurosawa K, Goto T. Genetic and clinical features of pediatric-onset hereditary spastic paraplegia: a single-center study in Japan. Front Neurol. 2023 May 12;14:1085228. doi: 10.3389/fneur.2023.1085228. eCollection 2023.

2. 学会発表

1. **才津浩智**. シンポジウム 10 「広がる遺伝性白質疾患の最前線」 遺伝子解析による大脳白質形成不全症発症メカニズムの解明、第 64 回日本神経学会学術集会、2023 年 5 月 31 日、幕張メッセ
2. **才津浩智**. シンポジウム 2 「ゲノム医療を担う人材育成」 ジェネティックエキスパート認定制度の役割と展望、第 30 回日本遺伝診療学会大会、2023 年 7 月 28 日、三井ガーデンホテル千葉
3. **才津浩智**: 特別講演 1 「網羅的遺伝子解析とマウスモデル解析による遺伝性疾患の病態解明」 第 63 回日本先天異常学会学術集会、2023 年 7 月 29 日、つくば国際会議場
4. **才津浩智**. 招待講演 「網羅的遺伝子解析による希少疾患の遺伝子診断」 Next generation central meeting、2023 年 12 月 2 日、ノボノルディスクファーマ（明治安田生命ビル）

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

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

MR スペクトロスコピー（MRS）は非侵襲的な脳代謝測定を可能とする。中枢神経系を構成する神経細胞（NAA）、アストログリア（mIns）、オリゴデンドロサイト・ミエリン（Cho）ごとに代謝マーカーが存在し、白質ジストロフィーの病態を推測しうる。髄鞘形成不全性白質ジストロフィー（hypomyelination leukodystrophy; HLD）では Cho 低値と NAA 高値～正常、脱髄性白質ジストロフィー（demyelinating leukodystrophy; DLD）では Cho 高値と NAA 低値が観察される。髄鞘浮腫性白質ジストロフィー（intramyelinic leukodystrophy; iMLD）に関しては MRS の情報が乏しく、特に髄鞘マーカーである Cho が高低どちらを呈するのか未解決である。今回 iMLD の代用疾患である CLCN2 関連白質ジストロフィーの MRS 解析を実施し、Cho 低値を初めて報告した。

A. 研究目的

MR スペクトロスコピー（MRS）は非侵襲的な脳代謝測定を可能とする。中枢神経系を構成する神経細胞（N-acetyl aspartate; NAA）、アストログリア（myo-Inositol; mIns）、オリゴデンドロサイト・ミエリン（Choline; Cho）ごとに代謝マーカーが存在し、白質ジストロフィーの病態を推測しうる。髄鞘形成不全性白質ジストロフィー（hypomyelination leukodystrophy; HLD）では Cho 低値と NAA 高値から正常、脱髄性白質ジストロフィー（demyelinating leukodystrophy; DLD）では Cho 高値と NAA 低値が観察される。髄鞘浮腫性白質ジストロフィー（intramyelinic leukodystrophy; iMLD）の MRS データは乏しく代表疾患である CLCN2 の検討を行った。

B. 研究方法

患者は 10 歳代から頭痛、めまい、夜間の霞目を主訴とする 20 歳代女性で、頭部 MRI にて内包後脚、大脳脚、中小脳脚などに拡散脳底化を認めた。

特徴的な雅俗所見から CLCN2 関連白質ジストロフィーを疑い、遺伝子診断で確定した。MRS は MRI では異常の明らかでない半卵円中心で実施（PRESS; TR/TE=5,000/30 msec）し、LCModel を用いて定量解析した。

C. 研究結果

MRS の解析結果は、

Cho = 1.14 mM (age-matched control, 1.57 ± 0.11 mM [mean $\pm$ SD]), NAA = 7.60 mM (age-matched control, 9.3 ± 0.2 mM), mIns 4.62 mM (age-matched control, 4.1 ± 0.4 mM), Creatine (Cr) 4.64 mM (age-matched control, 4.6 ± 0.6 mM)であり、Cho, NAA の低値が観察された。Cr, mIns は正常範囲であった。左右白質における複数回の MRS 検査で同様の結果を得た。

D. 考察

MRS は非侵襲的に脳代謝を計測し、病態特有のパターンを示す。iMLD では HLD 同様 Cho 低値を呈することが明らかとなった。iMLD, HLD, DLD

ともに MRI T2 強調画像では白質の高信号を呈するため、MRS を同時に実施することで未診断の白質ジストロフィーの病態を推定することが可能となる。

病態ごとの1H-MRS所見	NAA	Cr	Cho	mIns	Lac,他
髄鞘形成不全 (Hypomyelination (HLD))	↑/→	↑	↓	↑	
脱髄 (demyelination, DLD)	↓	↑/↓	↑	↑	検出する
髄鞘浮腫 (intramyelinic edema)	↓/→	→	↓	→	

E. 結論

白質ジストロフィーに MRS を実施することで白質病態に迫ることが可能となることが示された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- Hiroshi Sakuma, Jun-ichi Takanashi, et al.
Severe pediatric acute encephalopathy syndromes triggered by SARS-CoV-2. Front Neurosci 2023; 17:1085082. doi: 10.3389/fnins.2023.1085082
- Yukiko Kuroda, Mayumi Matsufuji, Yumi Enomoto, Hitoshi Osaka, Jun-ichi Takanashi, Toshiyuki Yamamoto, Yurika Numata-Uematsu, Kenshiro Tabata, Hiroto Saito, Kenji Kurosawa, Ken Inoue. A de novo U2AF2 heterozygous variant associated with hypomyelinating leukodystrophy. Am J Med Genet A 2023; 191: 2245-2248. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.63229>
- Murofushi Y, Sakauma H, Tada H, Mizuguchi M, Takanashi J. Changes in the treatment of pediatric acute encephalopathy in Japan between 2015 and 2021: a national questionnaire-based survey. Brain Dev 2023; 45: 153-160. doi.org/10.1016/j.braindev.2022.10.008
- Kodama K, Aoyama H, Murakami Y, Takanashi J,

Koshimizu E, Miyatake S, Iwama K, Mizuguchi T, Matsumoto N, Omata T. A case of early-infantile onset, rapidly progressive leukoencephalopathy with calcifications and cysts caused by biallelic *SNORD118* variants. Radiol Case Rep 2023; 18: 1217-1220.

- Saito R, Murofushi Y, Kimura S, Yasukawa K, Murayama K, Takanashi J. Multimodal MR imaging in acute exacerbation of methylmalonic academia. Radiol Case Rep 2023; 18: 1010-1014.
- Kimura S, Sato M, Shimoyama K, Honda T, Yasukawa K, Takanashi JI. Electrical impedance tomography for evaluating child respiratory rehabilitation. Pediatr Int 2023; 65(1): e15572. doi: 10.1111/ped.15572.
- Myojin S, Michihata N, Shoji K, Takanashi JI, Matsui H, Fushimi K, Miyairi I, Yasunaga H. 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; 29(6): 610-614. doi: 10.1016/j.jiac.2023.02.016.
- Takanashi J, Uetani H. Neuroimaging in acute infection-triggered encephalopathy syndromes. Front Neurosci 2023; 10 August 2023, 1235364. doi: 10.3389/fnins.2023.1235364.
- Sano K, Miya F, Kato M, Omata T, Takanashi J. Neurochemistry evaluated by magnetic resonance spectroscopy in a patient with *FBXO28*-related developmental and

epileptic encephalopathy. Brain Dev 2023; 45: 583-587.

10. Yasukohchi M, Omata T, Ochiai K, Sano K, Murofushi Y, Kimura S, Takase N, Honda T, Yasukawa K, Takanashi JI. Factors influencing the development of infantile traumatic brain injury with a biphasic clinical course and late reduced diffusion. J Neurol Sci. 2024; 457:122904. doi: 10.1016/j.jns.2024.122904.
11. Yamamoto A, Shomizu-Motohashi Y, Ishiyama A, Kurosawa K, Sasaki M, Sato N, Osaka H, Takanashi J, Inoue K. An open-label administration of bioavailable-form curcumin on patients with Pelizaeus-Merzbacher disease. Pediatr Neurol 2024;151:80-83. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2023.11.014.
12. Mariko Kasai, Hiroshi Sakuma, Jun-ichi Takanashi, et al. Clinical characteristics of SARS-CoV-2-associated encephalopathy in children: Nationwide epidemiological study J Neurol Sci 2024; 457: 122867. doi: 10.1016/j.jns.2024.122867.
13. 高梨潤一. COVID-19 関連脳症. 小児科診療 2024; 87: 319-323.

2. 学会発表

1. 高梨潤一: MRI 白質病変へのアプローチ. 第 20 回小児神経学入門講座/第 41 回米子セミナー. 2023.9.17
2. 高梨潤一: 小児急性脳症診療ガイドライン 2023. 第 226 回日本小児科学会千葉地方会/第 1487 回千葉医学会分科会. 2023.9.10.
3. 高梨潤一: 小児の脳 MR を楽しもう. 第 8 回小児神経学サテライトセミナー. 2023.9.3
4. 高梨潤一: MRI, MR spectroscopy で診る遺伝性白質疾患. 第 64 回日本神経学会学術大会. 2023.5.31.
5. 高梨潤一: MR spectroscopy による脳代謝解析最前線. 第 65 回日本小児神経学会学術集会. 2023.5.27.
6. 高梨潤一: 出血性ショック脳症症候群 (HSES) 診療の問題点 overview. 第 65 回日本小児神経学会学術集会. 2023.5.25.

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

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、文献レビューおよび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の原因調査を行った。今年度は新たに 4 名の該当患者を認めた。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) 新規遺伝性白質形成不全症ガイドラインを作成するため、文献検索およびレビューを行う、2) 2023 年 4 月より 2024 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 6054）を受け、倫理面へ十分配慮し行っている。

C. 研究結果

1) 今年度は文献レビューを行い、ガイドラインの作成の準備を行った。2) 今年度は

当センターに新たに 23 名の神経発達症およびてんかん患者が来談した。4 名に白質病変を認めた。「画像で診る遺伝性白質疾患 診断の手引き」を用いて鑑別疾患の絞り込みを行い、当研究班に画像所見のコンサルテーションを行った。知的発達症および下肢痙性を呈する 2 例（同胞例）は遺伝学的検査でシェーグレン・ラルソン症候群と確定診断された。原因不明の脳性麻痺と診断されていた男性は Pelizaeus-Merzbacher 病関連疾患が疑われ現在保険診療で遺伝子解析中である。発達性てんかん性脳症（DEE）の男児の白質病変は、DEE に伴う髄鞘化遅延の所見と診断され IRUD に登録予定である。2014 年以降、白質病変が認められた患者は 323 名中 9 名であった。1 名は先天性感染症が疑われた。その他は Kleefstra 症候群 2 名、シェーグレン・ラルソン症候群 2 名（同胞例）、アレキサンダー病 1 名、HHH 症候群 1 名、遺伝学的検査中 2 名であった。

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、ガイドラインおよびコンサルト事業は診断に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

希少疾患である遺伝性白質疾患のガイドライン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れた。

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

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

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症例を検討し、遺伝性疾患と後天性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。ただ、疾患の中には、臨床経過から後天性疾患が疑われながら、遺伝性疾患の場合もあり、今回 SENDA/BPAN の症例について考察を加えた。

B. 研究方法

頭部 MRI の解析を行い、WDR45 遺伝子の解析は、班会議の班員の所属施設である自治医科大学小児科に依頼した。

（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

運動機能が小児期には保たれ、30 歳から急速に運動症状が進行し、2 年間でほぼ寝たきりの状態になった症例に対して、後天

性疾患の診断目的で、頭部 MRI を施行したところ、両側淡蒼球に T1 強調像で高信号、T2 強調像で低信号、黒質に T1 強調像で線状低信号域を認めた。画像的に、脳内鉄沈着を伴う神経変性疾患である SENDA/BPAN が疑われたため、WDR45 遺伝子の Exon3-12 を直接シーケンス法で解析した結果、WDR45 遺伝子のスプライシング部位の変異(c.830+1G>C, c.827+1G>C))を認めた。

D. 考察

SEND/BPAN は、脳内鉄沈着を伴う神経変性疾患の一つであり、オートファジーに関与する WDR45 遺伝子異常による生じる疾患である。遺伝性の疾患であるものの、小児期の運動機能はある程度保たれており、成人期になり急速に進行するジストニア、パーキンソニズム、認知症を認める。

本症例の場合、家族歴もなく、歩行も可能で、30 歳になり急速に運動症状が進行し、病歴上は後天性疾患の合併の可能性が考えられたが、遺伝子解析の結果、遺伝性疾患であることがわかった。SEND/BPAN は、

このように特徴的な臨床経過をたどる疾患である。原因遺伝子は、オートファジーに関与する WDR45 遺伝子である。頭部 MRI 画像では、黒質と淡蒼球に鉄沈着の所見として T1 強調像で高信号、T2 強調像で低信号を呈し、黒質では、T1 強調像で中心の線状低信号を伴うのが特徴的な所見であり、頭部 MRI の画像解析が診断に有用である。

E. 結論

SENDA/BPAN は極めて稀な疾患であり特異な臨床経過を特徴とする。家族歴がなく、病歴上、後天性疾患が疑われる症例の中にも遺伝性疾患が存在する可能性があり、注意が必要である。

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：

杉山智子、松本瑞樹、奥田真也、溝部万里奈、中村尚香、八杉凌平、小野翔平、北川 理、武山博文、村松一洋、小坂 仁、松井 大
経過中に原因不明の高熱と高 CK 血症を伴った Beta-propeller protein-associated neurodegeneration (BPAN) の一例
第 126 回日本神経学会近畿地方会
(2023 年 12 月 16 日、大阪)

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およびレジストリ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および疾患レジストリ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、希少疾患に対しても、これまで提唱されてきた GRADE アプローチに従い、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いう点で大きな変化はまだみられていないが、FDA の希少疾患を対象としたガイダンス（最終版）が発表され、また、疾患レジストリの利活用に関しては、産官学で連携した、促進に向けた検討がここ数年で幅広くなってきている。

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・希少疾患に関連した診療ガイドライン策定および疾患レジストリの利活用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、昨年度までの検討と同様に、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) (<https://www.gradeworkinggroup.org/>) に関連する資料、FDA の動向に注目した。また、希少疾患・難病等のレジストリ利活用に関する最近の議論について、日本製薬工業協会医薬品評価委員会臨床評価部会の資料を中心に情報収集を行った。

(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、個人情報保護に関係する問題は生じない。

C. 研究結果

希少疾患を対象とした場合、診療ガイドライン策定で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っている。

FDA は、2023 年末に、希少疾患を対象とした、医薬品および生物学的製剤の開発における検討事項としての（主に企業向け）ガイダンスを発表した (<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/rare-diseases-considerations-development-drugs-and-biological-products>)。本ガイダンスは 2019 年にドラフトとして公開されていたものの最終版とのことである。最初に自然歴研究について言及されており、希少疾患の自然歴は不明な点が多いため、医薬品開発の最初の段階で前向きに適切に設計することの必要性が強調されている。また、開発中の医薬品の有効性評価については、自然歴研究から得られた情報の活用や、当該疾患の代表的なサブ集団で検討すべきこと、エンドポイントを適切に設定すべきことが強調されている。サンプルサイズが小さいことについては、様々な患者からのアウトカムをできるだけ区別できるよう、連続量変

数を2値にするなどの情報のロスが起こるようなことは避けるべきである、とも書かれている。また、特に小児を対象とした場合に考慮すべき事項としても、ひとつのセクションが設けられていた。計画する際には、その疾患が生涯にわたってみられる場合の、病態生理学と臨床的な転帰の類似性の間のオーバーラップの程度に注意すべきであり、対象を小児のみにするのか、大人まで含めるのかといった検討をしなければならない、その際のエンドポイントをどうすべきか、という問題があることも指摘されている。当該希少疾患の疫学が重要となっている。

疾患レジストリの利活用については、希少疾患を対象とする場合においても信頼性の担保が重要であり、信頼性担保のための統計的事項の考察もなされてきているところである。利活用が進んでいる分野は、データが充足していてレジストリの運営・管理体制が十分に構築されているケースが多く、小児・希少疾患・難病レジストリ特有の難点としては、疾患や病態が細分化されていて、目的の異なるそれぞれのレジストリが存在し、レジストリの数は多いが、マンパワーの問題や、個々の検討が困難になっている点がやはり挙げられる。

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。疾患レジストリに利活用に関する議論では、大枠の疾患の中に細分化された疾患を有するレジストリの有用可能性が示唆されている。信頼性担保のための統計的事項についての議論も増えてきており、引き続き、適切な臨床研究実施によるエビデンスの蓄積およびレジストリデータの活用基盤のさらなる発展が望まれる。

E. 結論

希少疾患を対象としたガイドライン策定および疾患レジストリ利活用に関する最近の動向について概観した。特にここ数年で、希少疾患のレジストリ利活用に関する議論が幅広く行われてきていた。

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。

新規遺伝性白質形成不全症ガイドライン

研究分担者： 村松 一洋

自治医科大学小児科・教授

研究要旨

新規遺伝性白質形成不全症ガイドラインの VPS11 異常症を作成した。疾患レジストリ整備と登録推進、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を継続した。疾患啓発のための web sit 管理運営と更新を継続した。

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。これらの全ての疾患を、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」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 sit 運営し、情報を適宜更新する。

(倫理面への配慮)

疾患レジストリは難病プラットフォームのシステムを利用しており、京都大学を主管とした中央倫理審査で承認されている。

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原稿を作成した。

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 を運用継続し情報を適宜更新するほか、家族会の開催を支援した。

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推進する。

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記録している。

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/>

今年度は家族会発足の会の開催支援も実施した。

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. 健康危険情報

該当なし

(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

該当なし

2. 学会発表

村松一洋「オートファジー病の遺伝子治療」第28回日本遺伝子細胞治療学会シンポジウム8
2022年7月15日開催

村松一洋「WDR45 遺伝子異常によるオートファジー関連神経変性症 BPAN/ SENDA」第17回パーキンソン病・運動障害疾患コンGRESS. 2023年7月20-22日開催

Kazuhiro Muramatsu, 「Development for Gene therapy of Neurodegenerative Diseases」第29回日本遺伝子細胞治療学会学術集会 JSGC T-JSCNシンポジウム. 2023年9月11-13日開催
Kazuhiro Muramatsu, 「Development for Gene therapy of Neuromuscular Disorders」Human Genetics Asia2023 シンポジウム23、2023年10月12-14日開催

Kiwako Tsukida, Shin-ichi Muramatsu, Hitosshi Osaka, Takanori Yamagata, Kazuhiro Muramatsu, 「Gene transfer of WDR45 restored ferritinophagy in SENDA/BPAN patient-derived cells」The 30th European Society of Gene and Cell Therapy 2023年10月24日～27日開催

Kazuhiro Muramatsu, 「Development of Gene therapy for Neurological Disorders」18th Asian Society for Pediatric Research (ASPR 2023), 2023年11月12日開催 on the web

村松一洋、山形崇倫「先天代謝異常の in vivo 遺伝子治療開発」第6回JMU-CGTRシンポジウム

ム 2024年2月5日開催

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

国際 PCT/JP2022/44719 海外移行申請準備中

「鉄蓄積性神経変性疾患の治療のための組換えアデノ随伴ウイルスベクター」

村松一洋、月田貴和子、村松慎一、山形崇倫、自治医科大学

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

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

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

研究要旨：本研究初年度から活動しているワーキンググループメンバーである小児・成人の診療科医師、看護師、当事者が前年度作成した移行医療に関する13項目を分担して執筆し、『希少神経難病・知的障害の成人移行支援の手引きー遺伝性白質疾患も含めて』を発刊した。日本神経学会、日本難病医療ネットワーク学会での移行医療に関するシンポジウム等も継続され、関連学会間の連携も行うことができた。当院における成人移行支援に関する調査からは、患者教育、地域医療連携・専門医－かかりつけ医間の連携の深化、多職種連携の重要性が明らかになった。これらの知見を生かして多職種による移行外来を開始し、患者の健康状態、疾患理解、医療サービス利用状況、QOLについて評価し、より良い成人移行支援に取り組みたい。

A. 研究目的

当院での神経系疾患の小児－成人移行医療についての調査・検討を行うとともに、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) ガイドライン作成

- ① 項目ごとに分担して原稿作成
- ② コラム原稿作成

③ 入稿・校正し、出版

2) 当院での神経系疾患の小児－成人移行医療についての調査・検討

- ① 昨年度の医師会会員、訪問看護ステーションの看護師、当院と医療連携のある施設の医師への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結果を論文にまとめて投稿。
- ② 知的障害のある人のエイジングについての対応を知るため、「知的障害のある成人の Vineland-II を用い

た適応行動アセスメント」研究を開始。

- ③ 「障害者医療施設における小児期発症神経系疾患患者のための多職種による移行外来」研究を開始。
- ④ 障害者医療教育の重要性を明らかにするために「障害者医療施設での勤務経験が医師の障害者医療の理解に与える影響」、「障害者医療施設でのローテーション経験が医師・医学生の障害者医療の理解に与える影響」研究を開始。

3) 日本神経学会小児一成人移行医療対策特別委員会委員、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員会委員長としての移行医療対策への取り組み

C. 研究結果

1) ガイドライン：手引きとして発刊

- ① 本研究初年度から活動しているワーキンググループメンバーである小児・成人の診療科医師、看護師、当事者が前年度作成した13項目を分担して執筆した。各項目を異なる職種が複数名で担当した。
- ② コラムとして、架空の事例で、現実には直面しそうな事柄や、気に留めておいたほうが良いことなどを記載した。
- ③ 8月から順次入稿、9月に初校、著者校正、再校正を経て、12月20日出版された。【著書1】

2) 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

- ① 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結果（昨年度学会発表）を論文投稿した【論文5】。成人の小児期発症神経系疾患患者の疾患理解とunmet needs(UN)について、患者・地域医療の医師・移行医療に関与する主に脳神経内科医と小児科医らを対象に調査を行った。患者は自身の疾患の名称や内服薬は理解しているが、疾患の自然歴や合併症の知識が乏しかった。3分の1の患者が整形外科的なUNを抱えていたが、神経系医師はこれらの症状への対応が困難で、さらに地域医師は、成人の小児期発症神経患者のほぼ全てのUNについて対応が困難と答えた。これらの患者の診療のためには診療科間、専門医－非専門医間の連携が必要である。【学会一般演題2】。

- ② これまでの成果をもとに、多職種による移行外来のパイロット研究を開始した。
- ③ Vineland-II 適応行動尺度を用いて知的障害のある成人患者の適応行動評価を実施し、ダウン症候群患者の適応行動のパターンを明らかにした【学会一般演題3】。
- ④ 移行外来研究参加の患者・家族を対象に SEI-QoL を用いた QOL 調査を行った。半構造化面接法である SEI-QoL を用いたインタビューをすることで、成人診療科の医療従事者が、患者・家族の生活を理解することの助けになった【学会一般演題5】。
- ⑤ 障害者医療施設での勤務は、内科医師の障害者医療についての理解を向

上させた【学会一般演題 6】。

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

- ① ワークショップ：日本神経学会小児－成人移行医療対策特別委員会主催、日本難病医療ネットワーク学会小児－成人移行医療特別委員会が共催、日本難病看護学会認定難病看護師更新ポイント対応として、小児科から成人診療科への移行を語る会を開催した。成人移行支援の課題と神経系疾患における小児－成人移行医療の実際をテーマに開催した第 5 回について学会誌に報告し【論文 6】、各地における成人移行支援の取り組み－移行期医療支援センターの活動をテーマに第 6 回を 2024 年 1 月 24 日に開催した。
- ② シンポジウム：第 64 回日本神経学会学術大会において、神経系疾患の小児－成人移行医療：現在地と課題として開催した【学会 1】。第 28 回日本難病看護学会学術集会では、三学会合同企画：神経系疾患を対象とする小児－成人移行医療の現状と課題。において、シンポジストになった【学会 3、論文 4】。第 11 回日本難病医療ネットワーク学会では、多職種連携による難病患者の小児－成人移行支援推進に向けて：各地の取り組みからとして開催し【学会 4】、移行医療の基礎知識として講演した【講演 1】。
- ③ 第 65 回日本神経学会学術大会に

において、シンポジウム：小児－成人移行医療：地域・病院の実情に応じた取り組み、教育コース：もう怯まない！小児期発症神経系疾患の成人移行を上手く引き受ける要諦が採択されている。

D. 考察

研究班の移行医療担当のメンバーを中心にワーキンググループを形成し、移行の手引きを期間内に発刊することができた。知的障害を対象とし、小児科と成人診療科の医師、看護師、当事者が協働執筆した点、コラムが入っている点は本邦で初めてであり、広く活用されるように機会あるごとに紹介している。

関連学会での移行医療に関するシンポジウム等も継続され、学会間の連携もできてきた。当院における成人移行支援に関する調査から、患者教育、地域医療連携・専門医－かかりつけ医間の連携の深化、多職種連携の重要性が明らかになった。これらの知見を生かして多職種による移行外来を開始し、患者の健康状態、疾患理解、医療サービス利用状況、QOL について評価し、より良い成人移行支援を可能にしたい。

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会活動を生かし、ワーキンググループで『希少神経難病・知的障害の成人移行支援の手引き－遺伝性白質疾患も含めて』を発刊することができた。

- F. 健康危険情報
なし
- G. 研究発表
1. 論文発表
 - 1) 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) 179 (6):585-598, 2023
 - 2) 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 90 (2):210-219, 2023
 - 3) 望月葉子：脳性麻痺児の成人移行支援特集 障害児の成人移行支援の課題とトランジション、総合リハビリテーション 51(11):1169-1175, 2023
 - 4) 望月葉子：神経系疾患を対象とする小児－成人移行医療の現状と課題：難病看護師への期待、日本難病看護学会誌 28(3):37-42, 2023
 - 5) Osako M, Yamaoka Y, Mochizuki Y, Fujiwara T: Role of primary care for individuals with childhood-onset neurologic conditions. Health Care Transitions 2: 100037, 2024
 - 6) 尾方克久、望月葉子、熊田聡子、富田直、崎山快夫、菊池健二郎、早川美佳、大迫美穂、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、日本難病医療ネットワーク学会小児－成人移行医療特別委員会：委員会報告 成人移行支援の課題と神経系疾患における小児－成人移行医療の実際、臨床神経 64 (7) in press
 2. 学会発表

シンポジウム

 - 1) 望月葉子、尾方克久：企画・座長 神経系疾患の小児－成人移行医療：現在地と課題、第 64 回 日本神経学会学術大会（千葉）シンポジウム 18 公募シンポジウム 臨床神経 63:S99, 2023
 - 2) 望月葉子：公募シンポジウム 長期経過神経疾患の神経病理歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症（DRPLA）の長期生存例、第 64 回日本神経病理学会総会学術研究会/第 66 回日本神経化学会大会 合同大会 Neuropathology 43 suppl :97, 2023
 - 3) 望月葉子：神経系疾患を対象とする小児－成人移行医療の現状と課題：難病看護師への期待 シンポジウム 2 三学会合同企画：神経系疾患を対象とする小児－成人移行医療の現状と課題、第 28 回日本難病看護学会学術集会 難病看護 28(2):34, 2023
 - 4) 望月葉子、尾方克久：企画・座長：シンポジウム 2 多職種連携による難病患者の小児－成人移行支援推進に向けて：各地の取り組みから、日本難病医療ネットワーク学会機関誌 11(1):66-71, 2023
 - 5) 早川美佳、大迫美穂：重症心身障害児・者の移行医療：療育センターでの移行支援、シンポジウム 4 てんかん以外の病気の移行期医療：他領域の現状と課題から”生涯医療“において学ぶこと、てんかん研究 41(2):228-229, 2023

講演

- 1) 望月葉子：移行医療の基礎知識 基礎から学ぶ難病医療 4. 第 11 回日本難病医療ネットワーク学会学術集会 日本難病医療ネットワーク学会機関誌 11(1):66-71, 2023
- 一般演題
 - 1) 笠井高士、竹内千仙、篠本真紀子、建部陽嗣、森井芙貴子、大道卓摩、藤野雄三、毛受泰子、大迫美穂、望月葉子、水野敏樹、徳田隆彦：Comparison between DSQID total/sub-item scores and plasma p-tau in adults with Down syndrome. 第 64 回日本神経学会学術大会（一般演題口演）. 臨床神経 63:S201, 2023
 - 2) 大迫美穂、山岡祐衣、藤原 武男、望月葉子：成人の小児期発症神経系疾患患者の unmet needs と医師の役割. 第 64 回日本神経学会学術大会（一般演題ポスター）. 臨床神経 63:S307, 2023
 - 3) Osako M, Kanbara Y, Kobayashi S, Asai K, Iijima Y, Mochizuki Y: Vineland-II adaptive behavior profile of adults with genetic disorders and intellectual disability. 日本人類遺伝学会第68回大会 Human Genetics Asia 2023 合同開催 第14回アジアパシフィック人類遺伝学会（APCHG）第22回東アジア人類遺伝学会連合（EAUHGS）（一般演題 ポスター）.
 - 4) 齊藤利雄、崎山快夫、尾方克久、望月葉子、望月秀樹：日本神経学会会員を対象とした移行医療アンケート調査. 第11回日本難病医療ネットワーク学会学術集会（優秀演題候補 口演）日本難病医療ネットワーク学会機関誌 11(1):97, 2023
 - 5) 大迫美穂、藤井聡江、永澤由紀子、深澤広美、木村美香、北川原裕、神原容子、望月葉子: SEIQoL-DW を用いた小児期発症神経系疾患患者とその家族に対する移行支援. 第 11 回日本難病医療ネットワーク学会学術集会 日本難病医療ネットワーク学会機関誌 11(1):126, 2023
 - 6) 大迫美穂、望月葉子、檀直彰、忠願寺義通：障害者医療施設での勤務経験が医師の障害者医療の理解に与える影響 第41回日本神経治療学会学術大会（一般演題 口演）. 神経治療40(6):S252, 2023
3. 著書
 - 1) 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・研究医システム構築班：希少神経難病・知的障害の成人移行支援の手引きー遺伝性白質疾患も含めて. 診断と治療社 東京 2023
- 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

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）毎年複数種類の先天性大脳白質形成不全症の責任遺伝子とそれぞれの変異部位の同定が急速に進んでいる。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。しかし、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

飛躍的な次世代型核酸配列決定技術の進歩により、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（NCBI の OMIM ウェブサイトによる）は現在 26 種類以上明らかにされている。また、OMIM ウェブサイトに責任遺伝子として登録はされていないものの、文献的には 30 種類以上ある。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 22 型大脳白質形成不全症 (HLD22) 責任遺伝子産物である Cldn11 の変異と疾患原因に関する報告
(<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33313762/>) を紹介し日本語で情報共有した。

② 25 型大脳白質形成不全症 (HLD25) 責任遺伝子産物である TMEM163 の変異と疾患原因に関する報告
(<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33313762/>) を紹介し日本語で情報共有した。

③ 1 型大脳白質形成不全症 (HLD1) に関する研究の現状を述べるとともに、その原因となる小胞体ストレスの軽減に関する新たな RNA 創薬候補
(<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37248316/>) を紹介し日本語で情報共有し

④ 19 型大脳白質形成不全症 (HLD19) 責任遺伝子産物である TMEM63A の変異と疾患原因に関する内容とその低分子創薬候補に関

す る 知 見
(<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37543036/>) を紹介し日本語で情報共有した。

⑤ 13 型大脳白質形成不全症 (HLD13) 責任遺伝子産物である Hikeshi の変異と疾患原因に関する内容と核膜輸送の効率化における 標 的 の 可 能 性
(<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37965292/>) を紹介し日本語で情報共有した。

⑥ 現在までの大脳白質形成不全症責任遺伝子産物の変異と疾患原因に関する報告および創薬標的探索状況
(<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37755363/>) を紹介し日本語で情報共有した。

D. 考察

新たな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ものの、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) Investigating the Protective Effects of a Citrus Flavonoid on the Retardation Morphogenesis of the Oligodendroglia-like Cell Line by Rnd2 Knockdown. Fukatsu S, Miyamoto Y, Oka Y, Ishibashi M, Shirai R, Ishida Y, Endo S, Katoh H, Yamauchi J. *Neurol Int.* 2023 Dec 26;16(1):33-61

(2) RhoG-Binding Domain of Elmo1 Ameliorates Excessive Process Elongation Induced by Autism Spectrum

Disorder-Associated Sema5A. Okabe M, Miyamoto Y, Ikoma Y, Takahashi M, Shirai R, Kukimoto-Niino M, Shirouzu M, Yamauchi J. *Pathophysiology.* 2023 Nov 27;30(4):548-566

(3) Defective oligodendrocyte differentiation by hypomyelinating leukodystrophy 13 (HLD13)-associated mutation of Hikeshi. Miyamoto Y, Hattori K, Yamauchi J. *Mol Genet Metab Rep.* 2023 Oct 27;37:101017

(4) Molecular Pathogenic Mechanisms of Hypomyelinating Leukodystrophies (HLDs). Torii T, Yamauchi J. *Neurol Int.* 2023 Sep 11;15(3):1155-1173

(5) Lethal adulthood myelin breakdown by oligodendrocyte-specific Ddx54 knockout. Oizumi H, Miyamoto Y, Seiwa C, Yamamoto M, Yoshioka N, Iizuka S, Torii T, Ohbuchi K, Mizoguchi K, Yamauchi J, Asou H. *iScience.* 2023 Jul 21;26(10):107448

(6) FTD/ALS Type 7-Associated Thr104Asn Mutation of CHMP2B Blunts Neuronal Process Elongation, and Is Recovered by Knockdown of Arf4, the Golgi Stress Regulator. Shirai R, Cho M, Isogai M, Fukatsu S, Okabe M, Okawa M, Miyamoto Y, Torii T, Yamauchi J. *Neurol Int.* 2023 Aug 11;15(3):980-993

(7) Knockdown of Rab7B, But Not of Rab7A, Which Antagonistically Regulates Oligodendroglial Cell Morphological Differentiation, Recovers Tunicamycin-Induced Defective Differentiation in FBD-102b Cells. Fukushima N, Shirai R, Sato T, Nakamura S, Ochiai A, Miyamoto Y, Yamauchi J. *J Mol Neurosci.* 2023 Jun;73(6):363-374

(8) Extracellular HSPA5 is autocrinally involved in the regulation of neuronal

process elongation. Fukawa M, Shirai R, Torii T, Nakata K, Fukatsu S, Sato T, Homma K, Miyamoto Y, Yamauchi J. Biochem Biophys Res Commun. 2023 Jul 5;664:50-58

(9) Hesperetin Ameliorates Inhibition of Neuronal and Oligodendroglial Cell Differentiation Phenotypes Induced by Knockdown of Rab2b, an Autism Spectrum Disorder-Associated Gene Product. Kato Y, Shirai R, Ohbuchi K, Oizumi H, Yamamoto M, Miyata W, Iguchi T, Mimaki Y, Miyamoto Y, Yamauchi J. Neurol Int. 2023 Mar 10;15(1):371-391

2. 学会発表（特別講演）

(1) 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可能性 2023 年 9 月・日本病態生理学会年会・新宿

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
Tamura T, Imajima T, Shimajima Y, Yamamoto K, Yamamoto T	Genomic Copy Number Analysis Using Droplet Digital PCR: A Simple Method with EvaGreen Single-Color Fluorescent Design		Cerebral Cortex Development	Springer Nature	London	2024	In press
小坂 仁、井上 健	先天性大脳白質形成不全症	加藤元博	最新ガイドライン準拠 小児科診断・治療指針 改訂第三版	中山書店	東京	2024	812-814
高梨潤一	感染症に関連した小児の急性脳症	福井次矢、他	今日の治療指針 2024	医学書院	東京	2024	1524-1525
高梨潤一	小児急性脳症	門脇孝、他	診療ガイドライン UP-TO-DATE.	メディカルレビュー社	東京	2024	1001-1004
高梨潤一	MRSの臨床応用	大場洋、高梨潤一、森壘	小児神経の画像診断	Gakken	東京	2024	146-159
高梨潤一	急性脳症・脳炎	大場洋、高梨潤一、森壘	小児神経の画像診断	Gakken	東京	2024	412-431
高梨潤一	髄鞘形成不全性白質ジストロフィー	大場洋、高梨潤一、森壘	小児神経の画像診断	Gakken	東京	2024	432-443
山本俊至	全ゲノム増幅と網羅的ゲノム解析の進歩		着床前遺伝学的検査 (PGT) の最前線と遺伝カウンセリング	メディカルドゥ	大阪	2024	33-37
小坂仁、久保田雅也、望月葉子、他	希少神経難病・知的障害の成人移行支援の手引き-遺伝性白質疾患も含めて	厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業 遺伝性白質疾患・知的障害をきたす疾患の診断・治療・研究システム構築班	希少神経難病・知的障害の成人移行支援の手引き-遺伝性白質疾患も含めて	診断と治療社	東京	2023	88
高梨潤一	興奮毒性型脳症 (AE) と MERS	宮寄治	小児画像診断の勘道コロNEO	メディカルレビュー社	東京	2023	48-50
高梨潤一	インフルエンザ脳症 (ANE, HSES)	宮寄治	小児画像診断の勘道コロNEO	メディカルレビュー社	東京	2023	45-47
高梨潤一	急性脳炎・脳症	高橋幸利	小児の治療指針	診断と治療社	東京	2023	759-768

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Akiyama T, Saigusa D, Inoue T, Tokorodani C, Akiyama M, Michiue R, Mori A, Hishinuma E, Matsukawa N, Shibata T, Tsuchiya H, Kobayashi K.	Exploration of urine metabolite biomarkers for new-onset, untreated pediatric epilepsy: A gas and liquid chromatography mass spectrometry-based metabolomics study.	Brain Dev	46	180-186	2024
Aoki S, Watanabe K, Kato M, Konishi Y, Kubota K, Kobayashi E, Nakashima M*, Saitsu H*.	Two novel cases of biallelic <i>SMPD4</i> variants with brain structural abnormalities.	Neurogenetics.	25(1)	3-11	2024
Chida-Nagai A, Akagawa H, Sawai S, Ma Y-J, Yakuwa S, Muneuch J, Yasuda K, Yamazawa H, Yamamoto T, Takakuwa E, Tomaru U, Furutani Y, Kato T, Harada G, Inai K, Nakanishi T, Manabe A, Takeda A, Jing Z-C.	Identification of PTGIS rare variants in patients with Williams syndrome and severe peripheral pulmonary stenosis	J Am Heart Ass	13(9)	e032872	2024
Furukawa S, Kato M, Nomura T, Sumitomo N, Yoneno S, Nakashima M, Saitsu H*.	Novel compound heterozygous <i>ATP1A2</i> variants in a patient with fetal akinesia/hypokinesia sequence.	Am J Med Genet	194(3)	e63453	2024
Hayashi Y, Sehara Y, Watanabe R, Ohba K, Takayanagi Y, Sakiyama Y, Muramatsu K, Mizukami H.	Therapeutic Strategy for Fabry Disease by Intravenous Administration of Adeno-Associated Virus 9 in a Symptomatic Mouse Model.	Hum Gene Ther	35	192-201	2024
Kasai M, Sakuma H, Takanashi J, et al.	Clinical characteristics of SARS-CoV-2-associated encephalopathy in children: Nationwide epidemiological study	J Neurol Sci	457	122867	2024
Kawakami R, Hiraide T, Watanabe K, Miyamoto S, Hirai A K, Komatsu K, Ishigaki H, Sakaguchi K, Maekawa M, Yamashita K, Fukuda T, Miyairi I, Ogata T, Saitsu H*.	RNA sequencing and target long-read sequencing reveal an intronic transposon insertion causing aberrant splicing.	J Hum Genet.	69(2)	91-99	2024
Masunaga Y, Ono H, Fujisawa Y, Taniguchi K, Saitsu H, Ogata T.	Sotos syndrome with marked overgrowth in three Japanese patients with heterozygous likely pathogenic <i>NSD1</i> variants: case reports with review of literature.	Endocr J.	71(1)	75-81	2024
Matsumoto, A., Kano, S., Kobayashi, N., Matsuki, M., Furukawa, R., Yamagishi, H., Yoshinari, H., Nakakata, W., Wakabayashi, H., Tsuda, H., et al.	Unfavorable switching of skewed X chromosome inactivation leads to Menkes disease in a female infant.	Sci Rep.	14(1)	440	2024

Nonaka H, Kondo T, Suga M, Yamanaka R, Sagara Y, Tsukita K, Mitsutomi N, Homma K, Saito R, Miyoshi F, Ohzeki H, Okuyama M, Inoue H	Induced pluripotent stem cell-based assays recapture multiple properties of human astrocytes	Journal of Cellular and Molecular Medicine	28 (7)	e18214	2024
Osako M, Yamaoka Y, Mochizuki Y, Fujiwara T	Role of primary care for individuals with childhood-onset neurologic conditions	Health Care Transitions	2	100037	2024
Samejima M, Nakashima M, Shibasaki J, Saitsu H, Kato M.	Splicing variant of WDR37 in a case of Neurooculocardiogenitourinary syndrome.	Brain Dev.	46(3)	154-159	2024
Sanjo N, Suzuki M, Rei Yoshihama R, Toyoshima Y, Mizuta I, Fujita N, Usuda H, Uchiyama Y, Yasuda R, Yoshida T, Yamada M, Yokota T.	Substitution of glu to Lys at codon 332 on the GFAP gene alone is causative for adult-onset Alexander disease.	Intern Med	63	309-313	2024
Suong D, Imamura K, Kato Y, Inoue H	Design of neural organoids engineered by mechanical forces	IBRO Neuroscience Reports	16	190-195	2024
Tsuchiya M, Bunai T, Watanabe K, Saitsu H	Goshima S. Cerebellar Ataxia With Neuropathy and Vestibular Areflexia Syndrome Due to R	Clin Nucl Med.	49(3)	242-243	2024
Yamamoto A, Shimizu-Motohashi Y, Ishiyama A, Kurosawa K, Sasaki M, Sato N, Osaka H, Takanashi J, Inoue K.	An open-label administration of bioavailable-form curcumin on patients with Pelizaeus-Merzbacher disease.	<i>PedNeurol.</i>	151	80-83	2024
Yamazaki A, Kuroda T, Kawasaki N, Kato K, Shimojima A, Yamamoto K, Iwasa T, Kuwahara A, Taniguchi Y, Takeshita T, Kita Y, Mikami M, Irahara M, Yamamoto T.	Preimplantation genetic testing using comprehensive genomic copy number analysis is beneficial for balanced translocation carriers	J Hum Genet	69(1)	41-45	2024
Yamoto K, Kato F, Yamoto M, Fukumoto K, Shimizu K, Saitsu H, Ogata T.	<i>TBX5</i> pathogenic variant in a patient with congenital heart defect and tracheal stenosis.	Congenit Anom (Kyoto).	64(1)	23-27	2024
Yasukohchi M, Omata T, Ochiai K, Sano K, Murofushi Y, Kimura S, Takase N, Honda T, Yasukawa K, Takanashi JI.	Factors influencing the development of infantile traumatic brain injury with a biphasic clinical course and late reduced diffusion.	J Neurol Sci	457	122904	2024
井上治久	iPS細胞による神経変性疾患の治療薬研究	日本内科学会雑誌	113	104	2024

尾方克久、望月葉子、熊田聡子、富田直、崎山快夫、菊池健二郎、早川美佳、大迫美穂、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、日本難病医療ネットワーク学会小児－成人移行医療特別委員会	委員会報告 成人移行支援の課題と神経系疾患における小児－成人移行医療の実際	臨床神経	64 (7)	in press	2024
黒澤健司	マイクロアレイ染色体検査の原理と臨床応用	新生児成育医学 会雑誌	36	2-4	2024
高梨潤一	COVID-19関連脳症	小児科診療	87	319-323	2024
Abe T, Yamashita K, Kikuchi K, Hatai E, Fujii F, Chong PF, Sakai Y, Saitsu H, Inoue K, Togao O, Ishigami K.	Diagnostic MR imaging features of hypomyelination of early myelinating structures: A case report.	Neuroradiol J.	Dec 25	19714009231224419	2023
Akiyama M, Akiyama T, Saitsu H, Tokioka Y, Tsukahara R, Tsuchiya H, Shibata T, Kobayashi K.	A female patient with adolescent-onset progressive myoclonus epilepsy carrying a truncating MECP2 mutation.	Brain Dev.	45(10)	597-602	2023
Fujisawa Y, Masunaga Y, Tanikawa W, Nakashima S, Ueda D, Sano S, Fukami M, Saitsu H, Yazawa T, Ogata T.	Serum steroid metabolite profiling by LC-MS/MS in two phenotypic male patients with HSD17B3 deficiency: Implications for hormonal diagnosis.	J Steroid Biochem Mol Biol.	234	106403	2023
Fukatsu S, Miyamoto Y, Okawa Y, Ishibashi M, Shirai R, Ishida Y, Endo S, Kato H, Yamauchi J	Investigating the Protective Effects of a Citrus Flavonoid on the Retardation Morphogenesis of the Oligodendroglia-like Cell Line by Rnd2 Knockdown	Neurol. Int.	16(1)	33-61	2023
Fukawa M, Shirai R, Torii T, Nakata K, Fukatsu S, Sato T, Homma K, Miyamoto Y, Yamauchi J	Extracellular HSPA5 is autocritically involved in the regulation of neuronal process elongation	Biochem. Biophys. Res. Commun.	664	50-58	2023
Fukushima N, Shirai R, Saito T, Nakamura S, Ochiai A, Miyamoto Y, Yamauchi J	Knockdown of Rab7B, But Not of Rab7A, Which Antagonistically Regulates Oligodendroglial Cell Morphological Differentiation, Recovers Tunicamycin-Induced Defective Differentiation in FBD-102b Cells	J. Mol. Neurosci.	73(6)	363-374	2023
Hayashi Y, Sehara Y, Watanabe R, Ohba K, Takayanagi Y, Muramatsu K, Sakiyama Y, Mizukami H.	Therapeutic strategy for Fabry disease by intravenous administration of adeno-associated virus 2 or 9 in α -galactosidase A-deficient mice.	J Gene Med.	25	E3560	2023
Hiroshi Sakuma, Jun-ichi Takanashi, Hidehito Kondoh, et al	Severe pediatric acute encephalopathy syndromes triggered by SARS-CoV-2	Front Neurosci	17	1085082	2023

Ikeda A, Kumaki T, Tsuyusaki Y, Tsuji M, Enomoto Y, Fujita A, Saitsu H, Matsumoto N, Kurosawa K, Goto T.	Genetic and clinical features of pediatric-onset hereditary spastic paraplegia: a single-center study in Japan.	Front Neurol.	14	1085228	2023
Kanbara Y, Takeuchi C, Morichizuki 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	90 (2)	10-219	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(3)	974-983	2023
Kato Y, Shirai R, Ohbuchi K, Oizumi H, Yamamoto M, Miyata W, Iguchi T, Mimaki Y, Miyamoto Y, Yamauchi J	Hesperetin Ameliorates Inhibition of Neuronal and Oligodendroglial Cell Differentiation Phenotypes Induced by Knockdown of Rab2b, an Autism Spectrum Disorder-Associated Gene Product	Neurol. Int.	15(1)	371-391	2023
Kobayashi Y, Tohyama J, Akasaka N, Yamada K, Hojo M, Seki E, Miura M, Soma N, Ono T, Kato M, Nakashima M, Saitsu H, Matsumoto N.	The HCN1 p.Ser399Pro variant causes epileptic encephalopathy with super-refractory status epilepticus.	Hum Genome Var	10(1)	20	2023
Kodama K, Aoyama H, Murakami Y, Takanashi J, Koshimizu, Miyatake S, Iwama K, Mizuguchi T, Matsumoto N, Omata T	A case of early-infantile onset, rapidly progressive leukoencephalopathy with calcifications and cysts caused by biallelic <i>SNORD118</i> variants.	Radiol Case Rep	18	1217-1220	2023
Koshu K, Muramatsu K, Maru T, Kurokawa Y, Mizobe Y, Yamagishi H, Matsubara D, Yokoyama K, Jimbo E, Kumagai H, Sanada Y, Sakuma Y, Fukushima N, Narita A, Yamagata T, Osaka H.	Neonatal onset of Niemann-Pick disease type C in a patient with cholesterol re-accumulation in the transplanted liver and inflammatory bowel disease.	Brain Dev.	45	517-522	2023
Kubota M, Haga N	Impact of the COVID - 19 pandemic on families of patients with congenital insensitivity to pain with anhidrosis.	Ped Int	65	e15415	2023
Kurane K, Wakae K, Yamagishi H, Kawahara Y, Ono M, Tamura D, Furuya K, Taga N, Matsuki M, Yamagata T, Muramatsu K.	The first case of hemorrhagic shock and encephalopathy syndrome with fulminant hypercytopenemia associated with pediatric COVID-19.	Brain Dev.	46	44-48	2023

Kuroda Y, Matsufuji M, Enomoto Y, Osaka H, Takanashi JI, Yamamoto T, Numata-Uematsu Y, Tabata K, Kurosawa K, Inoue K.	A de novo <i>U2AF2</i> heterozygous variant associated with hypomyelinating leukodystrophy.	<i>Am J Med Genet A</i>	191(8)	2245-2248	2023
Kurosaka H, Yamamoto S, Hirasawa K, Yanagishita T, Fujioka K, Yagasaki H, Nagata M, Ishihara Y, Yonei A, Asano Y, Nagata N, Tsujimoto T, Inubushi T, Yamamoto T, Sakai N, Yamashiro T	Craniofacial and dental characteristics of three Japanese individuals with genetically diagnosed SATB2-associated syndrome	<i>Am J Med Genet A</i>	191(7)	1984-1989	2023
Machida O, Sakamoto H, Yamamoto KS, Hasegawa Y, Nishi S, Okada H, Nishikawa K, Sumimoto SI, Nishi E, Okamoto N, Yamamoto T.	Haploinsufficiency of NKX2-1 is likely to contribute to developmental delay involving 14q13 microdeletions	<i>Intractable Rare Dis Res</i>	13(1)	36-41	2023
Miura K, Kaneko N, Hashimoto T, Ishizuka K, Shirai Y, Hisano M, Chikamoto H, Akioka Y, Kanda S, Harita Y, Yamamoto T, Hattori M	Precise clinicopathologic findings for application of genetic testing in pediatric kidney transplant recipients with focal segmental glomerulosclerosis/steroid-resistant nephrotic syndrome	<i>Pediatr Nephrol</i>	38(2)	417-429	2023
Miyamoto Y, Hattori K, Yamauchi J	Defective oligodendrocyte differentiation by hypomyelinating leukodystrophy 13 (HLD13)-associated mutation of Hiveshii	<i>Mol. Genet. Metab. Rep.</i>	37	101017	2023
Murofushi Y, Hayakawa I, Kawai M, Abe Y, Kosaki R, Suzuki H, Takenouchi T, Kubota M.	Oral baclofen therapy for multifocal spinal myoclonus with TBC1D24 variant.	<i>Movement Disorders Clinical Practice</i>	10	719-721	2023
Murofushi Y, Sakauma H, Tada H, Mizuguchi M, Takanashi J.	Changes in the treatment of pediatric acute encephalopathy in Japan between 2015 and 2021: a national questionnaire-based survey.	<i>Brain Dev</i>	45	153-160	2023
Myojin S, Michihata N, Shoji K, Takanashi JI, et al.	Prognostic factors among patients with Shiga toxin-producing <i>Escherichia coli</i> hemolytic uremic syndrome: A retrospective cohort study using a nationwide inpatient database in Japan.	<i>J Infect Chemother</i>	29	610-614	2023

Nakahara E, Yamamoto KS, Ogura H, Aoki T, Utsugisawa T, Azuma K, Akagawa H, Watanabe K, Muraoka M, Nomakamura F, Kamei M, Tatebayashi K, Shinozuka J, Yamane T, Hibino M, Katsura Y, Nakano-Akamatsu S, Kawakami N, Maru Y, Ito E, Ohga S, Yagasaki H, Morioaka I, Yamamoto T, Kanno H	Variant spectrum of PIEZO1 and KCNN4 in Japanese patients with dehydrated hereditary stomatocytosis	Hum Genome Var	10(1)	8	2023
Numata-Uematsu Y, Wakatsuki S, Kobayashi-Ujiie Y, Sakai K, Ichinohe N, Arakaki T.	In vitro myelination using explant culture of dorsal root ganglia: An efficient tool for analyzing peripheral nerve differentiation and disease modeling.	PLoS One	5	e0285897	2023
Ohori, S., Miyauchi, A., Osaka, H., Lourenco, C. M., Arakaki, N., Sengoku, T., Ogata, K., Honjo, R. S., Kim, C.A., Mitsuhashi, S., et al.	Biallelic structural variations within FGF12 detected by long-read sequencing in epilepsy.	Life Sci Alliance	6(8)	e202302025	2023
Oizumi H, Miyamoto Y, Seiwa C, Yamamoto M, Yoshioka N, Iizuka S, Torii T, Ohbuchi K, Mizoguchi K, Yamauchi J, Asou H	Lethal adulthood myelin breakdown by oligodendrocyte-specific Ddx54 knockout	iScience	26(10)	107448	2023
Okabe M, Miyamoto Y, Ikoma Y, Takahashi M, Shirai R, Kukimoto-Niino M, Shirouzu M, Yamauchi J	RhoG-Binding Domain of Elmo1 Ameliorates Excessive Process Elongation Induced by Autism Spectrum Disorder-Associated Sema5A	Pathophysiology	30(4)	548-566	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)	179 (6)	85-598	2023
Saito R, Murofushi Y, Kimura S, Yasukawa K, Murayama K, Takanashi J.	Multimodal MR imaging in acute exacerbation of methylmalonic acidemia	Radiol Case Rep	18	1010-1014	2023
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	17	1085082	2023
Sano K, Miya F, Kato M, Omata T, Takanashi J.	Neurochemistry evaluated by magnetic resonance spectroscopy in a patient with <i>FBXO28</i> -related developmental and epileptic encephalopathy	Brain Dev	45	583-587	2023

Shimajima Yamamoto K, Tamura T, Okamoto N, Nishi E, Noguchi A, Takahashi I, Sawaishi Y, Shimizu M, Kanno H, Minakuchi Y, Toyoda A, Yamamoto T	Identification of small-sized intrachromosomal segments at the ends of INV-DUP-DEL patterns	J Hum Genet	68(11)	751-757	2023
Shimomura R, Yanagishita T, Ishiguro K, Shichiji M, Sato T, Shimajima Yamamoto K, Nagata M, Ishihara Y, Miyashita Y, Ishigaki K, Nagata S, Asano Y, Yamamoto T	Rare mosaic variant of GJA1 in a patient with a neurodevelopmental disorder	Hum Genome Var	11(1)	2	2023
Shimajima Yamamoto K, Yoshimura A, Yamamoto T	Biallelic KCTD3 nonsense variant derived from paternal uniparental isodisomy of chromosome 1 in a patient with developmental epileptic encephalopathy and distinctive features	Hum Genome Var	10(1)	22	2023
Shirai R, Cho M, Isogai M, Fukatsu S, Okabe M, Okawa M, Miyamoto Y, Torii T, Yamauchi J	FTD/ALS Type 7-Associated Thr104Asn Mutation of CHMP2B Blunts Neuronal Process Elongation, and Is Recovered by Knockdown of Arf4, the Golgi Stress Regulator	Neurol. Int.	15(3)	980-993	2023
Shirakawa Y, Li H, Inoue Y, Izumi H, Kaga Y, Goto YI, Inoue K, Inagaki M.	Abnormality in GABAergic postsynaptic transmission associated with anxiety in Bronx waltzer mice with an Srrm4 mutation.	IBRO Neurosci Rep	16	67-77	2023
Takanashi J, Uetani H	Neuroimaging in acute infection-triggered encephalopathy syndromes.	Front Neurisci	17	1235364	2023
Tamura T, Shimajima 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	191(6)	1632-1638	2023
Tamura T, Yamamoto Shimajima 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(1)	112-119	2023
Tamura T, Yamamoto Shimajima 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(2)	400-407	2023

Torii K, Nishina S, Morikawa H, Mizobuchi K, Takayama M, Tachibana N, Kuratama K, Hikoya A, Sato M, Nakano T, Fukami M, Azuma N, Hayashi T, Saitsu H, Hotta Y.	The Structural Abnormalities Are Deeply Involved in the Cause of RPGRIP1-Related Retinal Dystrophy in Japanese Patients.	Int J Mol Sci.	24(18)	13678	2023
Torii T, Yamauchi J	Molecular Pathogenic Mechanisms of Hypomyelinating Leukodystrophies (HLDs)	Neurol. Int.	15(3)	1155-1173	2023
Watanabe K, Kubota K, Nakashima M*, Saitsu H*	A case of infantile spasms with three possibly pathogenic de novo missense variants in NF1 and GABBR1.	Hum Genome Var.	10(1)	30	2023
Yamashita K, Kikuchi K, Hatai E, Fujii, F, Chong P, F, Sakai Y, Saitsu H, Inoue K, Togao O, Ishigami K.	Diagnostic MR imaging features of hypomyelination of early myelinating structures: A case report.	Neuroradiol J	Dec 25	19714009231224419	2023
Yiu RS, Ling TK, Ko CH, Poon SW, Poon GW, Wong FC, Law CY, <u>Iwayama H</u> , Lam CW.	Allan-Herndon-Dudley syndrome in Hong Kong: Implication for newborn screening.	Clin Chim Acta	551	117621	2023
Yoh Y, Shiohama T, Uchida T, Ebata R, Kobayashi H, Okunishi K, Kato M, Watanabe K, Nakashima M, Saitsu H, Hamada H.	Case report: Progressive pulmonary artery hypertension in a case of megalencephaly-capillary malformation syndrome.	Front Genet.	14	1221745	2023
Yukiko Kuroda, Mayumi Matsufuji, Yumi Enomoto, Hitoshi Osaka, Jun-ichi Takayashi, et al.	A de novo U2AF2 heterozygous variant associated with hypomyelinating leukodystrophy.	Am J Med Genet A	191	2245-2248	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	7	6-9	2023
黒澤健司	先天異常症候群	小児科臨床	76	193-196	2023
鈴木英文, 今村恵子, 井上治久	iPS細胞技術を用いた神経変性疾患研究	実験医学増刊	41 (12)	144-149	2023
宗実悠佳, 行武洋, 今村恵子, 井上治久	iPS細胞データと人工知能を用いた神経変性疾患研究	実験医学増刊	41 (15)	191-196	2023
村田静風, 今村恵子, 井上治久	疾患特異的iPS細胞によるALS創薬	BIO Clinica	38 (11)	3-9	2023

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5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)	☒	☐	☐	自治医科大学	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
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	☐	☒	☐		☐
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：)	☐	☒	☐		☐

(※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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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5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)	☒	☐	☒	国立精神・神経医療研究センター	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
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	☐	☒	☐		☐
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：)	☐	☒	☐		☐

(※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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容:)

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5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)	☐	☒	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
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	☐	☒	☐		☐
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：)	☐	☒	☐		☐

(※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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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5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) 小児科・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)	☒	☐	☒	島田療育センター	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
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	☐	☒	☐		☐
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：)	☐	☒	☐		☐

(※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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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 5 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)	☒	☐	☒	東京女子医科大学	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
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	☐	☒	☐		☐
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：)	☐	☒	☐		☐

(※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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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 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5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)	☒	☐	☒	京都大学	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
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	☐	☒	☐		☐
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：)	☐	☒	☐		☐

(※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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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 那須 保友

次の職員の令和5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 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		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)	☒ ☐	☒	岡山大学	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ ☒	☐		☐
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	☐ ☒	☐		☐
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:)	☐ ☒	☐		☐

(※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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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5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)	☒	☐	☒	愛知医科大学	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☒	☐	☒	愛知医科大学	☐
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	☒	☐	☒	愛知医科大学	☐
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：)	☐	☒	☐		☐

(※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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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5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)	☒	☐	☒	京都大学	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
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	☐	☒	☐		☐
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：)	☐	☒	☐		☐

(※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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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 6 年 4 月 8 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人東北大学

所属研究機関長 職 名 総長

氏 名 富永 悌二

次の職員の令和5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 病院・助教

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)	☐	☒	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
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	☐	☒	☐		☐
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：)	☐	☒	☐		☐

(※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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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6年4月1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 黒田 達夫

次の職員の令和5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)	☒	☐	☒	神奈川県立こども医療センター	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
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	☐	☒	☐		☐
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：)	☐	☒	☐		☐

(※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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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5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)	☒	☐	☒	大阪医科薬科大学	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
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	☒	☐	☒	大阪医科薬科大学	☐
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：)	☐	☒	☐		☐

(※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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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 6 年 3 月 28 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 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5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 (サイン 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)	☒	☐	☒	浜松医科大学	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
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	☐	☒	☐		☐
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:)	☐	☒	☐		☐

(※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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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 5 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)	☒	☐	☒	東京女子医科大学	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
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	☐	☒	☐		☐
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:)	☐	☒	☐		☐

(※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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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 国立大学法人信州大学
所属研究機関長 職 名 学 長
氏 名 中村 宗一郎

次の職員の令和5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)	☐	☒	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
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	☐	☒	☐		☐
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:)	☐	☒	☐		☐

(※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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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5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)	☒	☐	☒	大津赤十字病院	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
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	☐	☒	☐		☐
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：)	☐	☒	☐		☐

(※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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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5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)	☐	☒	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
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	☐	☒	☐		☐
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：)	☐	☒	☐		☐

(※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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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5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) 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)	☒	☐	☒	自治医科大学	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
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	☐	☒	☐		☐
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：)	☐	☒	☐		☐

(※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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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5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)	☒	☐	☒	東京都立北療育医療センター	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
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	☐	☒	☐		☐
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：)	☐	☒	☐		☐

(※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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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6年3月26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 三巻 祥浩

次の職員の令和5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)	☐	☒	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
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	☒	☐	☒	東京薬科大学	☐
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：)	☐	☒	☐		☐

(※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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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。