

遺伝性白質疾患・知的障害をきたす疾患の診断・治療・研究システム構築

研究代表者 小坂 仁 自治医科大学 小児科教授

研究要旨

本年度は、下記の研究を行った。

- ① 新たに遺伝子が単離された疾患を、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開始した
 - ② 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整備を進めるとともに国内での診断体制を整備した。
 - ③ 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開始した、
 - ④ 市民公開セミナー、TR 会議を実施し、治験準備を支援した。
- 以上を通じ、患者の願いである、“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” という希望に応えた。

A. 研究目的

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

①白質疾患；遺伝的ミエリン形成不全；先天性大脳白質形成不全症

(1) Pelizaeus-Merzbacher 病 (2) Pelizaeus-Merzbacher 様病 1 (3) 基底核および小脳萎縮を伴う髄鞘形成不全症 (4) 18q 欠失症候群 (5) Allan-Herndon-Dudley 症候群 (6) HSP60 chaperon 病 (7) Salla 病 (8) 小脳萎縮と脳梁低形成を伴う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（計 18 回）。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たく疾患を調査・決定した。本年度はそれらにつきガイドラインを策定する。またアジア圏からの臨床医からの要請に基づき、順次ガイドラインの英文化を進める。

(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。保険収載がない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。特に神経内科学会で戸田達史理事長の命により 2020 年 7 月 11 日に「小児－成人移行医療対策特別委員会」（望月秀樹委員長）が 2 年間の期限で設置されたので、協調して行う。

III 治療法開発支援（治療法開発に参加する）

希少難病治療開発は、福祉政策を超え日本の科学振興や、国の将来を担う成長分野となりうる。患者家族も受け身ではなく、自ら積極的に創薬に貢献したいという願いが強い。いままで当班は国際会議や創薬支援を、医師、研究者、家族会等の代表からなる研究班で行ってきた。次期 3 年間では、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）

班研究の一環で行われた全エクソーム解析等により、新規遺伝子が単離されてきた。従来 11 疾患に加え新規白質形成不全症として報告された疾患のうち、大脳白質形成不全症の定義をみたく疾患について国際的なコンソーシウムである GLIA と協調しつつ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、極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 2019 年

にまとめ、IRUDP 事業の現場への還元の役割を担い、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”については、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。遺伝子診断は PMD；黒澤、進行性白質脳症；山本、エクソーム解析；才津が主として担当する。

2. 生涯にわたり包括的な医療を行う；生涯にわたる支援を受ける

(1) 移行期医療（久保田、小坂、望月、吉田、松井、佐々木、高梨、村松）

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

(2) 医療情報の収集・改定・発信（植松、松井、近藤、小坂）

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

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

患者会と連携して行っている、市民公開セミナーを引き続き開催するが、コロナの状況を踏まえ、ハイブリッドとし 1 回開催する。特に今回は 20 回記念大会として行う。国内の遺伝子治療（小坂、井上 健）、再生医療（近藤）、iPS 創薬（井上治久）、小分子・中分子医薬開発（山内）の研究開

発状況をリアルタイムで、ホームページに掲載し、患者・家族の要望に応える。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、独自の家族会、勉強会の要望が強い。家族会の結成を支援しセミナーの企画を行うとともに、新規 MCT8 欠損症の早期診断方法確立(岩山)を行うとともに、治験準備の受け皿をつくる。

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。本研究班の、他疾患に関しても、レジストリの難病プラットフォームへの統合につき検討する。

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

(3) 新規治療法開発支援(小坂、井上健、井上治久、近藤、山内)

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

C、研究結果

1 もれなく診断する；診断を受ける

(1) 遺伝子診断法の確立

班研究の一環で行われた全エクソーム解析等により、新規遺伝子が痰利された疾患につき、次の

24 疾患が定義を満たしていた。

RARS 関連髄鞘形成不全症、Trichothiodystrophy with photosensitivity (TTD1,2, Tay syndrome)、フコシドーシス、ERPS 関連髄鞘形成不全症、AIMP1 関連髄鞘形成不全症、Congenital Hypomyelinating Neuropathy 3 (CHN3)、Spastic ataxia-8 with hypomyelinating leukodystrophy、X-linked hypomyelination with spondylometaphyseal dysplasia (H-SMD)、TMEM106B 関連髄鞘形成不全症 (HLD16)、TMEM63B 関連髄鞘形成不全症 (HLD19)、HIKESHI 関連髄鞘形成不全症 (HLD13)、脳葉酸輸送欠乏による神経変性症、アデニロコホク酸リアーゼ欠損症、3-ホスホグリセリン酸脱水素酵素欠損症、フマラーゼ欠損症、アスパラギン酸-グルタミン酸担体イソフォーム 1 欠損症/早期乳児てんかん性脳症 39 型、原発性小頭症 10 型、発達性てんかん性脳症 5 (SPTAN1 脳症)、グアニジノアセテートメチルトランスファー酵素欠損症、PTPN23 関連白質疾患、Huppke-Brendel syndrome、FOXG1 欠損症(先天型レット症候群) VPS11 関連髄鞘形成不全症 (HLD12)、DEGS1 関連髄鞘形成不全症 (HLD18)

研究期間内のガイドライン作成を開始した。

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

これら 10 疾患のうち、保険検査のみで診断可能な疾患は、以下の 2 疾患であった。グルコーストランスポーター欠損症、メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素欠損症のみであった。他の 8 疾患では、非保険検査や研究検査の併用が確定診断に必要であった。しかし、チアミンピロホスホキナーゼ

1 欠損症とビオチン反応性大脳基底核病では、診断に有用と考えられる代謝バイオマーカー（前者は全血チアミン-1 リン酸とチアミン-2 リン酸、後者は髄液遊離チアミン）を国内では測定できない状況であることが判明した。そのため 2022 年 1 月 24 日に SRL と zoom 会議を行い、国内での測定基盤の形成について討議を開始した。岩山は MCT8 異常症患者の新生児期の保存濾紙血と正常新生児の濾紙血を収集し、LC-MS/MS で測定した rT3 値を比較し、早期診断の可能性を検証した。

（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。令和 3 年のコンサルテーション依頼数は 21 件であった。平成 30 年から令和 3 年までの 3 年間の合計 70 件であった。依頼数は、平成 29 年度以降は年間 20～25 件程度でコンスタントに依頼を受けており、認知が確立されて来ていることが推測される。

2. 生涯にわたり包括的な医療を行う；生涯にわたる支援を受ける

（1）移行期医療（久保田、小坂、望月、吉田、松井、佐々木、高梨、村松）

久保田は、島田療育センターはちおうじにおける 2018.1～2021.8 までの移行医療の実態および国立成育医療研究センター神経内科における 2019.1～2020.7 までの移行医療の実態調査を行い、移行医療の実態調査から考えられるガイドライン CQ として、以下を設定した

何才で開始するのが適当か、
移行のための外来（多職種）は必要か、
移行先の選定はどうするか、
移行の際に必要な情報は何か、
合併症の重症度により何が問題になるか、
移行医療の成立を左右する要因は何か、
小児科／成人科が共同で行なうべきことは何か、
利用できる社会資源は何か、
移行を評価する tool はあるか
望月は、東京都立北療育医療センターにて小児科・内科移行カンファレンスを開始した。移行例の調査より、移行の利点と問題点を明らかにした。

さらに、移行支援者と移行患者への実態調査から、移行には、小児科と内科の情報共有の重要性、移行支援としてガイドラインやサポートシステムの必要性が明らかになった。また、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、委員会報告論文を作成し、神経学会会員へ移行医療を周知すべくワークショップを開催した。以上を基に、移行ガイドライン作成に向けたワーキンググループを開始した。

（2）医療情報の収集・改定・発信（植松、松井、近藤、小坂）

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

http://plaza.umin.ac.jp/~pmd/iden_guidance.html を作成した。症候、疾患カテゴリーにページを分けて作成した。症候では、7つの症候について当てはまる疾患とその特徴的な検査項目などがまとめて見られるように工夫した。また、全体を検索できるようにし、キーワードから疾患の絞り込みができるようにした。（植松）。総論としての、遺伝性白質疾患について、大脳白質髄鞘形成不全症を呈す症例の中から新たに TMEM106B 異常症例を見出した。POLR3A 変異例に、全身ジストニアと両側線条体萎縮を来した姉妹例を見出した。（佐々木）、鑑別診断としての、後天性白質疾患（松井）を大津赤十字病院の症例に即して、アップデートした。

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

患者会と連携して行っている、市民公開セミナーを引き続き開催した。また遺伝子治療（井上 健）、再生医療（近藤）、iPS 創薬（井上治久）、小分子・中分子医薬開発（山内）の研究開発状況をリアルタイムで、ホームページに掲載した。岩山は新規 MCT8 欠損症の早期診断方法確立（LC-MS/MS による rT3 測定）を行い、日本における治験準備を進めた。和田は、ATR-X 症候群の家族会（第 8 回 ATR-X 症候群患者さんに関わる皆さんのための勉強会 on Zoom を令和 3 年 7 月 22 日に WEB 上(ZOOM)で開催した。15 家族と基礎研究者 2 名、臨床医 3 名、認定遺伝カウンセラー 2 名が参加し、近況報告、治験準備の進捗状況について、情報交換を行うとともに、脳クレアチン欠乏症候群の指定難病への登録に向けて準備を進め、令和

3年11月1日に登録された。(告示番号334)

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した。本研究班の、他疾患に関しても、レジストリの難病プラットフォームへの統合につき検討する。

(2) 自然歴の調査研究(井上、高梨、小坂)

natural historical data を入力開始した。

(3) 新規治療法開発支援(小坂、井上健、井上治久、近藤、山内)

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 社と連携した。また、AMED 事業との連携として本研究班班員の AMED 研究として、ATR-X 症候群に対する 5-アミノレブリン酸による医師主導治験；和田、AAV による先天性大脳白質形成不全症の遺伝子治療法開発；井上オートファジー病 SENDA/BPAN に対する遺伝子治療開発、村松を支援した。和田は、令和4年度に5-アミノレブリン酸に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開始した。また診断・診療ガイドラインを現場で使用しやすいうように情報を PC、スマートフォン用に整備を進め、現場で早期診断・適切な医療が行われるように整備した。特に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た。

従来の成人移行期医療の手順は自立を前提とされた神経疾患への適応は困難であり、受け手側の神経 内科の立場を取り入れ、神経内科学会に設立された“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開始した、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、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・家族が、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。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、治療を生涯受けて、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

論文発表

1. Koshu, K., T. Ikeda, D. Tamura, K. Muramatsu, H. Osaka, S. Ono, K. Adachi, E. Nanba, T. Nakajima and T. Yamagata (2021). "Gallbladder cancer with ascites in a child with metachromatic leukodystrophy." *Brain Dev* 43(1): 140-143.
2. Numata-Uematsu, Y., M. Uematsu, T. Yamamoto, H. Saito, Y. Katata, Y. Oikawa, N. Saijyo, T. Inui, K. Murayama, A. Ohtake, H. Osaka, J. I. Takanashi, S. Kure and K. Inoue (2021). "Leigh syndrome-like MRI changes in a patient with biallelic HPDL variants treated with ketogenic diet." *Mol Genet Metab Rep* 29: 100800.
3. Uchiyama, Y., D. Yamaguchi, K. Iwama, S. Miyatake, K. Hamanaka, N. Tsuchida, H. Aoi, Y. Azuma, T. Itai, K. Saida, H. Fukuda, F. Sekiguchi, T. Sakaguchi, M. Lei, S. Ohori, M. Sakamoto, M. Kato, T. Koike, Y. Takahashi, K. Tanda, Y. Hyodo, R. S. Honjo, D. R. Bertola, C. A. Kim, M. Goto, T. Okazaki, H. Yamada, Y. Maegaki, H. Osaka, L. H. Ngu, C. G. Siew, K. W. Teik, M. Akasaka, H. Doi, F. Tanaka, T. Goto, L. Guo, S. Ikegawa, K. Haginoya, M. Haniffa, N. Hiraishi, Y. Hiraki, S. Ikemoto, A. Daida, S. I. Hamano, M.

- Miura, A. Ishiyama, O. Kawano, A. Kondo, H. Matsumoto, N. Okamoto, T. Okanishi, Y. Oyoshi, E. Takeshita, T. Suzuki, Y. Ogawa, H. Handa, Y. Miyazono, E. Koshimizu, A. Fujita, A. Takata, N. Miyake, T. Mizuguchi and N. Matsumoto (2021). "Efficient detection of copy-number variations using exome data: Batch- and sex-based analyses." *Hum Mutat* 42(1): 50-65.
4. Wakabayashi, K., H. Osaka, K. Kojima, T. Imaizumi, T. Yamamoto and T. Yamagata (2021). "MCT8 deficiency in a patient with a novel frameshift variant in the SLC16A2 gene." *Hum Genome Var* 8(1): 10. Iwayama H, Kakita H, Iwasa M, Adachi S, Takano K, Kikuchi M, Fujisawa Y, Osaka H, Yamada Y, Okumura A, Hirani K, Weiss RE, Refetoff S. Measurement of Reverse Triiodothyronine Level and the Triiodothyronine to Reverse Triiodothyronine Ratio in Dried Blood Spot Samples at Birth May Facilitate Early Detection of Monocarboxylate Transporter 8 Deficiency. *Thyroid*. 2021;31(9):1316-1321.
5. 6. Yamamoto A, Fukumura S, Habata Y, Miyamoto S, Nakashima M, Takashima S, Kawasaki Y, Shimosawa N, Saitsu H. Novel HSD17B4 Variants Cause Progressive Leukodystrophy in Childhood: Case Report and Literature Review. *Child Neurol Open*. 2021 Oct 11;8:2329048X211048613. doi:10.1177/2329048X211048613.
6. 7. Fukumura S, Hiraide T, Yamamoto A, Tsuchida K, Aoto K, Nakashima M, Saitsu H. A novel de novo TMEM63A variant in a patient with severe hypomyelination and global developmental delay. *Brain Dev*. 2021 Sep 28:S0387-7604(21)00177-7. doi:10.1016/j.braindev.2021.09.006.
7. 8. Watanabe K, Nakashima M, Kumada S, Mashimo H, Enokizono M, Yamada K, Kato M, Saitsu H. Identification of two novel de novo TUBB variants in cases with brain malformations: case reports and literature review. *J Hum Genet*. 2021 Dec;66(12):1193-1197. doi:10.1038/s10038-021-00956-4.
- 学会発表**
- (1)井上 健、植松有里佳、黒澤健司、才津浩智、高梨潤一、山本俊至、小坂 仁 Diagnostic support for hypomyelinating leukodystrophies: through the consultation consortium. (口演) 第63回日本小児神経学会 2021年5月27日－29日 (28日) WEB開催
- H. 知的財産権の出願・登録状況
- なし

厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

分担研究報告書

先天性大脳白質形成不全症の診断コンサルテーション

井上 健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 8 年間で 141 症例の相談を受けた（令和 3 年は 21 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を示唆する。

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 3 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。

C. 研究結果

令和 3 年のコンサルテーション依頼数は 21 件であった。平成 30 年から令和 3 年までの 3 年間での合計 70 件であった。依頼数は、平成 29 年度以降は年間 20 ～ 25 件程度でコンスタントに依頼を受けており、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。主治医からの依頼に基づき、各症例について、個人情報を含まない臨床情報、MRI 画像情報を主治医から提供を受け、これを班員間で共有して、鑑別診断と遺伝学的検査の可否を含む解析の方向性についてのディスカッションをメールベースで行い、その情報を取りまとめて主治医に返却した。遺伝学的解析が診断に寄与することが期待されると判断した場合には、患者が解析を希望するか否かを主治医に確認していただき、希望がある場合には班員施設にて実施する解析の種類に応じて診療あるいは研究として解析を行った。研究班では実施していない解析が好ましいと判断された場合には他施設での解析を推奨した。

実際に遺伝学的解析を行うなどして疾患原因変異が同定された症例としては、令和3年は *UBTF*、*GABRG2* などが同定された。

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年も引き続き21件の依頼があり、これら全ての症例について、班員による鑑別診断や遺伝学的検査の進め方についての助言を主治医に返却した。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12個が同定されている。本コンサルテーションでもこれら従来の疾患分類に含まれない遺伝子に異常のある症例を少なくとも3症例同定しており、我が国にも患者が存在することが示唆される。今後、我が国における患者の実態を把握するための全国疫学調査を実施するなどして、従来の疾患原因遺伝子に加え、新たな疾患原因遺伝子に変異を持つ症例の把握を急ぎ、これらの患者が必要な医療ケアを着実に受けられる体制を作る必要がある。

E. 結論

先天性大脳白質形成不全症コンサルテーションを継続して実施し、令和3年は21症例の対応を行なった。過去3年間では約70症例の相談を受けている。稀少であることから、診断に苦慮することが多い本疾患に関する我が国の医療の均等化と質の向上に寄与することができたのではないかと考える。近年、先天性大脳白質形成不全症の新たな疾患原因遺伝子が同定されており、これらの新規遺伝子に関連する疾患については、まだその臨床情報の蓄積が十分でない。こういった疾患の掘り起こしと情報の蓄積も今後の重要な課題であると考えられ

る。

F. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Numata-Uematsu Y, Uematsu M, Yamamoto T, Saitsu H, Katata Y, Oikawa Y, Saijyo N, Inui T, Murayama K, Ohtake A, Osaka H, Takanashi JI, Kure S, Inoue K. Leigh syndrome-like MRI changes in a patient with biallelic *HPDL* variants treated with ketogenic diet. *Mol Genet Metab Rep.* 2021 Sep 4;29:100800. doi: 10.1016/j.ymgmr.2021.100800. PMID: 34522618; PMCID: PMC8427265.

2. 学会発表

- (1) 木許恭宏, 前田謙一, 池田俊郎, 井上 健, 盛武 浩 A case of PCWH with a novel missense mutation in the *SOX10* gene. (ポスター) 第63回日本小児神経学会 2021年5月27日-29日 (28日) WEB開催
- (2) 檜木 仁, 李コウ, 宮本祥子, 上野弘恵, 鶴崎美德, 池田ちづる, 藏田洋文, 岡田拓巳, 島津智之, 今村穂積, 榎本友美, 高梨潤一, 黒澤健司, 才津浩智, 井上 健 *POLR1C* variants dysregulate splicing and cause

hypomyelinating leukodystrophy.

(口演) 第63回日本小児神経学会 2021年5月27日-29日 (28日) WEB開催

- (3) 井上 健, 植松有里佳, 黒澤健司, 才津浩智, 高梨潤一, 山本俊至, 小坂 仁 Diagnostic support for hypomyelinating leukodystrophies: through the consultation consortium. (口演) 第63回日本小児神経学会 2021年5月27日-29日 (28日) WEB開催

G. 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

遺伝性白質疾患のiPS細胞を用いた病態解明および創薬に関する研究

研究分担者 井上 治久 京都大学 iPS細胞研究所 教授

研究要旨: 遺伝性白質疾患・知的障害をきたす疾患の病態探索および創薬のために、iPS 細胞を用いた疾患モデルは、患者の中枢神経系細胞を取り扱えるという点で、重要なツールである。そこで本研究では、遺伝性白質疾患・知的障害をきたす疾患の病態が生じる神経系細胞への分化誘導技術を創薬スクリーニングに適合する、ロバストネスの高い分化誘導系を構築することで、iPS 細胞を用いた創薬研究の加速を目指す。

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。

B. 研究方法

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

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

iPS 細胞からアストロサイトへの分化誘導法を

変更し、より安定性の高い分化誘導型を構築した。

D. 考察

白質疾患との関連性が示唆されているものの、ヒトマテリアルの入手が困難であったアストロサイトを始めとする脳神経系細胞が、ヒト iPS 細胞を起点として調整することが可能になった。しかし、アストロサイトやオリゴデンドロサイトの分化誘導には数ヶ月という非常に長い分化培養期間を要し、実験バッチ間および iPS 細胞クローン間の変動が大きいことが問題であった。今回取り組んだ、iPS 細胞からアストロサイトへの分化誘導法を改変する取り組みは、とくに、安定性が必要となる創薬研究により適合したプラットフォームとなりうると考える。

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最適化を行った。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. 研究発表

1. 論文発表:別紙4に記載
2. 学会発表:
 - ① 井上治久: Drug discovery for neurodegenerative disorders using disease-specific iPSCs, 第62回日本神経学会, 2021
 - ② 井上治久:iPS細胞を用いた脳神経疾患の研究, 第159回山口県医師会生涯研修セミナー, 2021
 - ③ 井上治久:リプログラミング技術を用いた脳神経疾患研究, 第4回クリニカルニューロサイエンス in 愛媛, 2021
 - ④ 井上治久:ヒト幹細胞を用いた脳神経疾患の研究, 第4回曙橋神経懇話会, 2021
 - ⑤ 井上治久:iPS細胞を用いた神経難病治療薬の開発, 「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」班令和3年度スタートアップ班会議, 2021
 - ⑥ 井上治久:リプログラミング技術を用いた神経難病の研究, 第1回MBTコンソーシアム, 2021
 - ⑦ 井上治久:認知症のiPS細胞研究のお話, 日本認知症予防学会 第9回米子研修会ランチョンセミナー, 2021

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
- 3.その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

「遺伝性白質疾患・知的障害をきたす疾患の診断・治療・研究システム構築」

分担研究報告書

MCT8 異常症の早期診断・治療法に関する研究

研究分担者 岩山 秀之 愛知医科大学医学部小児科学講座・講師

研究要旨 MCT8 異常症の早期診断・治療法に関する研究を行う。LC-MS/MS による rT3 測定により早期診断を行うことを目指す。遺伝子治療を中心とした動物研究を行うとともに、海外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。

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。本研究では、rT3 測定による早期診断法の確立と、海外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。

B. 研究方法

- ・早期診断法の開発

MCT8 異常症患者の新生児期の保存濾紙血と正常新生児の濾紙血を収集し、LC-MS/MS で測定した rT3 値を比較し、早期診断の可能性を検証した。

（倫理面への配慮）

研究内容を説明し文書にて同意を得た。

- ・新薬の国内での実用化

MCT8 異常症に対し、甲状腺ホルモンアナログである Triac の効果が報告された。国内での実用化に際し、必要なデータや許可などについて情報収集を行う。

C. 研究結果

- ・MCT8 異常症患者は、正常新生児より、重なりを持たずに rT3 は低値、rT3/T3 比は高値だった ($p < 0.0001$)。

- ・PMDA と事前面談を行い、医薬品戦略相談に進む方針。必要資料は以下の通り。

概要、臨床試験計画書、治験薬の概要書、参考文献、ロードマップ（実験済み、実験中、実験予定の非臨床試験、臨床試験）

D. 考察

- ・rT3 値、T3/rT3 比の測定は MCT8 異常症の早期診断に有用な可能性が示された。

- ・資料を収集すれば、Triac の有用性を評価する医師主導治験が可能と考えられた。

E. 結論

rT3 測定による MCT8 異常症の早期診断法に関する大規模解析を行うことで、有用性や MCT8 異常症の発症頻度を明らかにする。ま

た、治験の計画のために欧州で Triac の治験を行っている Egetis 社と連携する。

F. 健康危険情報 特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表 MCT8 異常症の MRI の特徴について *Frontiers in Neurology* (IF 3.552)、rT3 測定による MCT8 異常症の早期発見について *Thyroid* (IF 6.568) にて発表した。

Iwayama H, Tanaka T, Aoyama K, Moroto M, Adachi S, Fujisawa Y, Matsuura H, Takano K, Mizuno H, Okumura A. Regional Difference in Myelination in Monocarboxylate Transporter 8 Deficiency: Case Reports and Literature Review of Cases in Japan. *Front Neurol*. 2021 Jul 15;12:657820. doi: 10.3389/fneur.2021.657820.

Iwayama H, Kakita H, Iwasa M, Adachi S, Takano K, Kikuchi M, Fujisawa Y, Osaka H, Yamada Y, Okumura A, Hirani K, Weiss RE, Refetoff S. Measurement of Reverse Triiodothyronine Level and the Triiodothyronine to Reverse Triiodothyronine Ratio in Dried Blood Spot Samples at Birth May Facilitate Early Detection of Monocarboxylate Transporter 8 Deficiency. *Thyroid*. 2021;31(9):1316-1321.

2. 学会発表 rT3 測定による MCT8 異常症の早期発見について、小児内分泌学会、医用マスペクトル学会、アメリカ内分泌学会で発表した。

Hideyuki Iwayama, Hiroki Kakita, Masumi Iwasa, Shinsuke Adachi, Kyoko Takano,

Masahiro Kikuchi, Yasuko Fujisawa, Hitoshi Osaka, Yasumasa Yamada, Akihisa Okumura, Khemraj Hirani, Roy E Weiss, and Samuel Refetoff. Reverse T3 (rT3) and T3/rT3 Ratio in Newborn Dried Blood Samples May Facilitate Early Diagnosis of MCT8 Deficiency. The Endocrine Society's 103rd Annual Meeting. 2022.3.6. San Diego

岩山 秀之. T3, rT3 測定による MCT8 異常症の早期診断の可能性. 第 21 回愛知小児内分泌カンファレンス. 2021.6.19. 名古屋

Hideyuki Iwayama, Hiroki Kakita, Masumi Iwasa, Shinsuke Adachi, Kyoko Takano, Masahiro Kikuchi, Yasuko Fujisawa, Hitoshi Osaka, Yasumasa Yamada, Akihisa Okumura, Khemraj Hirani, Roy E Weiss, and Samuel Refetoff. Measurement of reverse T3 level and the T3 to reverse T3 ratio in dried blood spot samples at birth may facilitate early detection of monocarboxylate transporter 8 deficiency. 第 54 回日本小児内分泌学会. 2022.10.28. 東京

Hideyuki Iwayama, Hiroki Kakita, Masumi Iwasa, Shinsuke Adachi, Kyoko Takano, Masahiro Kikuchi, Yasuko Fujisawa, Hitoshi Osaka, Yasumasa Yamada, Akihisa Okumura, Khemraj Hirani, Roy E Weiss, and Samuel Refetoff. 出生時の乾燥濾紙血中のリバース (r) トリヨードサイロニン (T3) 濃度および T3/rT3 比を測定することにより、Monocarboxylate Transporter 8 異常症の早期発見につながる可能性がある. 第 46 回医用マスペクトル学会. 2021.9.17. 仙台

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

高齢発症アレキサンダー病の臨床的特徴

分担研究者 吉田誠克 京都府立医科大学大学院 医学研究科 脳神経内科学

研究要旨

アレキサンダー病（Alexander disease; ALXDRD）は乳児から成人まで幅広い年齢で発症することが知られているが、65歳以上の高齢発症例の報告は非常に少ない。しかし、我々の施設で解析した85例のGFAP遺伝子変異陽性のALXDRDのうち実に10.6%(9症例)が高齢発症であった。そこで本研究ではその9例の神経学的所見および頭部MRIについて評価した。9症例の平均発症年齢は68.2歳で、発症から診断までの期間は2.2年であった。診断時の主要な神経症状は、筋力低下、錐体路徴候、運動失調であった。3分の2の症例で診断時には何らかの介助が必要であった、介助の必要性の有無は罹病期間と相関を認め、発症から2年以内に要介助になる傾向を示した。MRIによる脳幹萎縮の定量的形態評価では典型的な延髄・脊髄優位型ALXDRDを示した。脳梁インデックス(corpus callosum index: CCI)は罹病期間と負の相関傾向が見られた。以上より、高齢発症ALXDRDでは、神経学的所見およびMRI所見はより若年の成人で認められる延髄・脊髄優位型ALXDRDと同様の特徴を示したが、進行はより若年での成人発症例より早いことが明らかになった。また、CCIは高齢発症ALXDRDの重症度マーカーの候補となりうる。本研究はALXDRDの臨床スペクトラムを理解する一助となりうる。

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し、ほぼすべての症例で *glial fibrillary acidic protein (GFAP)* 遺伝子変異を認める稀な一次性アストロサイト疾患である。

最初の報告は1949年に Alexander WS による15か月の乳児剖検例で(Alexander WS. Brain 1949)、その後約50年間ALXDRDは乳児期発症の予後不良の脳白質疾患として認識されていた。しかし、

2001年にGFAP遺伝子が原因遺伝子であることが報告されると、延髄～上位頸髄の病変を主体とする成人症例の報告が相次いだ。現在では、ALXDRDは乳児期発症で主に脳白質を病変の主座とする脳優位型と、成人発症で主に延髄・頸髄を病変の主座とする延髄・脊髄優位型、両者の特徴を示す中間型に大きく分類することができる。現在では、ALXDRDは乳児期から成人まで幅広い年齢層で発症しうる疾患であることが明らかとなったが、65歳以上の高齢での発症例の報告は、渉猟した限り3例しかな

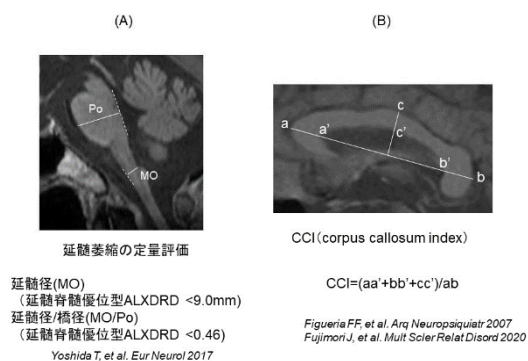
い. 一方, 当施設では 2020 年末の時点で *GFAP* 遺伝子変異を同定した 85 例のうち, 9 例(10.6%)が 65 歳以上の高齢発症であった. この乖離は高齢発症例の認知度の低さによるものと思われた. そこで, 本研究では ALXDRD の臨床スペクトラムをさらに理解するために, この 9 例の臨床的特徴を明らかにした.

B. 研究方法

対象は 2004 年から 2020 年 12 月までに当施設で *GFAP* 遺伝子変異を同定した 85 症例のうち, 発症時年齢が 65 歳以上であった 9 症例(男性 6 名, 女性 3 名. すべて日本人). このうち 1 例は英文で症例報告されている(Sugiyama A, et al. *J Neurol Sci* 2015). 臨床情報は, 当施設が *GFAP* 遺伝子検査を請け負う際に各施設の担当医が所定の書式に記載した内容から取得した. ここには, 発症時年齢, 家族歴, 既往歴, 初発症状, 診断(依頼)時の神経学的所見, MRI 所見, 診断(依頼)時の日常生活動作(Activation of Daily Living (ADL))が含まれる. 神経学的所見には, 上肢および下肢の筋力低下, 腱反射, バビンスキー徴候, 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, 口蓋振戦, 起立性低血圧, 膀胱直腸障害, 睡眠障害, けいれん, 頭囲拡大, 精神遅滞, 認知障害, 側弯が含まれた. MRI 所見は 3 種類のパラメーターで評価した. ①延髄萎縮の定量的評価: T1 強調画像の矢状断にて, 延髄径と延髄径/橋径比(図 1A) (Yoshida T, et al. *Euro Neurol* 2017), ②大脳白質病変の広がり: Fazekas scale の脳室周囲白

質病変を利用(Yoshida T, et al. *Neurol Sci* 2020), ③脳梁萎縮の評価: corpus callosum index (CCI) (図 1B)(Figueira FF, et al. *Arq Neuropsiquiatr* 2007; Fujimori J, et al. *Mult Scler Relat Dis* 2020).

図 1



ADLは modified Rankin Scale(mRS)を用いた. さらに, ALXDRD では, 発症年齢が若いほど, 臨床症状は重度となる傾向があることから, 高齢発症例は軽症例が多い(報告数が少ない一因かもしれない)と仮説を立て, 罹病期間をマッチさせた 11 例の 30-50 歳発症の延髄・脊髄優位型 ALXDRD を対象群として, 神経学的所見, MRI 評価のうち延髄萎縮の定量的評価, CCI, ADL を比較検討した.

C. 研究結果

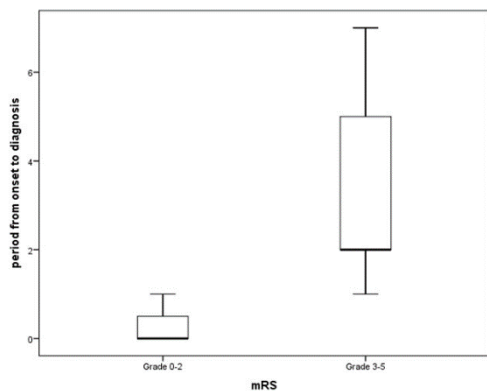
9 症例の発症年齢は 68.2 歳(65-76 歳)で, 罹病期間は 2.2 年(0-7 年). 家族歴は不明の 1 例を除き, 2 例(25%). *GFAP* 遺伝子変異は症例間で同一のものではなく, 4 症例は singleton であった. 7 例は *GFAP* 遺伝子のコード領域の点変異をヘテロ接合体で認め, 1 例はスプライス部位の点変異, 残り 1 例はコード領域の点変異をホモ接合体で認め

た。すべての症例で何らかの併存症・既往歴を有していたが、特異的なものはなかった。

主な初発症状は、歩行障害でふらつき感を伴うものと伴わないものがあった。主な診断時の神経学的所見は、下肢の腱反射亢進(100%)と筋力低下(66.7%)、バビンスキー徴候(77.8%)、小脳症状(66.7%)であった。球症状および自律神経症状は、いずれも33.3%であった。これらの神経学的所見は対象群と類似した傾向であった。

9例中6例(66.7%)で日常生活に何らかの介助が必要(mRSのgrade3あるいは4に相当)であり、70%が介助不要であった対象群と対照的であった。高齢発症群をmRS2以下の介助不要群とmRS3以上の要介助群に分けて罹病期間を比較すると、罹病期間の長さとの有意な相関がみられた(図2)。

図 2



頭部 MRI による各パラメーターのデータを図 3 に示す。延髄の定量的評価では測定できたすべての症例で延髄径/橋径比の有意な減少(カットオフ値: 0.46(Yoshida T, et al. Eur Neurol 2017))を認め、形態学的に橋が保たれた延髄萎縮、いわゆる“おたまじゃくし様”の延髄・脊髄優位型

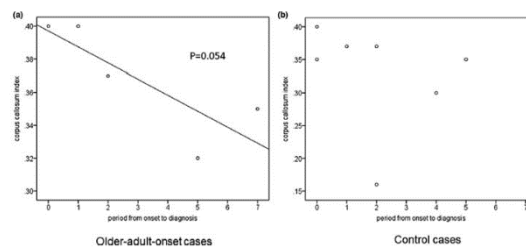
ALXDRD に特徴的な形態を示した。ただし、延髄径/橋径比および延髄径いずれも対象群との差は認めなかった。大脳白質病変は、すべての症例が Fazekas scale の grade 1 あるいは 2 に相当した。CCI は罹病期間と負の相関傾向を認めた($p = 0.054$)。対象群では、CCI と罹病期間に相関傾向は認めなかった(図 3)。

表 1

Case	Medulla diameter (mm)	Medulla to pons ratio	Fazekas grade	CCI
1	8.4	0.43	1	NA
2	6.7	0.32	2	0.40
3	7.3	0.33	2	0.35
4	5.6	0.29	2	0.32
5	8.0	0.36	2	0.37
6	NA	NA	1	NA
7	8.6	0.38	1	NA
8	NA	NA	2	NA
9	9.5	0.40	2	0.40

Note: Fazekas grade: grade 0, absent; grade 1, "caps" or pencil-thin lining; grade 2, smooth "halo"; and grade 3, irregular periventricular signal extending into deep white matter.

図 3



D. 考察

高齢発症の ALXDRD の初発症状、診断時の神経学的所見、頭部 MRI の形態学的特徴は、より若年発症の ALXDRD と大きな違いはなく、全例で延髄・脊髄優位型 ALXDRD のカテゴリーに分類できた。

一方、発症から 2 年以上では日常生活に何らかの介助が必要となった。これまで成人期発症の延髄・脊髄優位型 ALXDRD は乳幼児期発症の大脳型 ALXDRD より軽症で経過も緩やかで、さらに、延髄・脊髄優

位型の中でも、発症年齢が遅いほど軽症と考えられてきたが、高齢発症では発症後の進行はむしろ早いことが示唆された。

また、高齢発症例では CCI と罹病期間に負の相関傾向が認められた。大脳優位型 ALXDRD では大脳白質病変が主体であるが、延髄・脊髄優位型 ALXDRD では、大脳白質病変は軽度である。しかし、精神発達遅滞や認知機能低下を示す患者が少なからず存在する。CCI は多発性硬化症における脳容量の経時的変化を評価する指標として報告されたが、延髄・脊髄優位型 ALXDRD においても類似の変化が示される可能性があり、高齢発症 ALXDRD の大脳白質病変の重症度マーカーの候補となりうる。課題としては、個々の症例での経時的変化のデータ取得が挙げられる。

G. 結論

高齢発症の ALXDRD の臨床的特徴をまとめた。神経症状や頭部 MRI における形態学的特徴は、成人期発症の延髄・脊髄優位型 ALXDRD と同じ特徴を示すが、発症後の進行は早いことが示唆された。また、大脳白質障害の客観的指標として corpus callosum index が有望であった。本研究は、ALXDRD の臨床スペクトラムのさらなる理解に貢献するものと思われる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Amano E, Yoshida T, Mizuta I, Oyama J, Sakashita S, Ueyama S, Machida A, Yokota T. Activation of a cryptic splice site of GFAP in a patient with adult-onset Alexander disease. *Neurol Genet* 7: e626, 2021

2) Yoshida T, Mizuta I, Yasuda R, Mizuno T. Clinical and radiological characteristics of older-adult-onset Alexander disease. *Euro J Neurol*. 28: 3760-3767, 2021

3) Oshima Y, Takahashi-Iwata I, Sato S, Harada T, Yoshida T, Yabe. Adult-onset Alexander disease with transient swelling of the medulla oblongata. *Neurology* 2021. Online ahead of print.

4) Hamada S, Kato T, Kora K, Kawaguchi T, Okubo T, Ide M, Tanaka T, Yoshida T, Sakakibara T. Ketogenic diet therapy for intractable epilepsy in infantile Alexander disease: A small case series and analysis of astroglial chemokines and proinflammatory cytokines. *Epi Res* 170: 106519, 2021

2. 学会発表

1) 吉田誠克, 水田依久子, 安田怜, 中川正法, 水野敏樹. 高齢発症のアレキサンダー病患者の臨床学的特徴. 第 62 回日本神経学会学術大会. 2021 年 5 月 20 日; 京都.

2) 吉田誠克, 水田依久子, 安田怜, 水野敏樹. Alexander 病疑い症例に対する GFAP- ϵ アイソフォームの遺伝子解析. 第 66 回日本人類遺伝学会. 2021 年 10 月 14 日; 横浜.

H. 知的所有権の取得状況

なし

重度神経疾患の移行ガイドラインに関する研究

研究分担者 久保田 雅也 島田療育センター 院長

研究要旨

島田療育センターはちおうじにおける2018.1～2021.8までの移行医療の実態（発達障害）、および国立成育医療研究センター神経内科における2019.1～2020.7までの移行医療の実態（てんかん）を調査し、移行例と未移行例の比較から、現状と問題点を明らかにし、ガイドラインにおける適切なクリニカルクエスチョン（CQ）の創出を目的とした。考えられるガイドラインCQは、何才で開始するのが適当か、移行のための外来（多職種）は必要か、移行先の選定はどうするか、移行の際に必要な情報は何か、合併症の重症度により何が問題になるか、移行医療の成立を左右する要因は何か、小児科／成人科が共同で行なうべきことは何か、利用できる社会資源は何か、移行を評価するtoolはあるか等である。これらはガイドラインにおいて地域性や疾患の個別性を加味しながら、わかりやすく示す必要がある。

A. 研究目的

神経疾患の小児領域から成人領域への移行が議論されているが、システムも不十分で理念ばかり先行している。現在まで移行の一つの型として発達障害をみる施設で行われてきたことと小児ナショナルセンター病院の神経内科（小児神経科）でのてんかん移行の現状をみることで問題点を明らかにし、ガイドラインにおける適切なクリニカルクエスチョン（CQ）の創出を目的とする。

B. 研究方法

対象と方法

- ① 島田療育センターはちおうじにおける2018.1～2021.8までの移行医療の実態（発達障害）を解析し、現在の移行システムの中でどういう役割を果たし、何が問題となるかを調査した。この間に移行した患者数 154名（12～57才）、男女比 114：40、平均年齢 21.6才である。
- ② 国立成育医療研究センター神経内科における2019.1～2020.7までの移行医療の実態（てんかん）を調査し、移行群118例と未移行群69例の特性を比較検討し、問題点を抽出した。
以上を基にCQの創出とその意義を考察した。

（倫理面への配慮）

本研究は島田療育センターの倫理委員会の承認をえた。

C. 研究結果

- ① 島田療育センター八王子の移行の流れとしては福祉相談科が、東京都福祉保健局から発行されている「精神科・精神神経科・心療内科医療機関名簿」に記載されている八王子市内と近隣地域の病院、診療所の精神科・心療内科に問い合わせをして、移行に関して受け入れ状況を確認し、医療機関のリストを作成、12～15才で移行に関して説明開始、18歳 障害支援区分認定医師意見書作成、移行について外来で相談、20歳の障害者基礎年金

診断書作成までをひとつの区切りとする。この間にCQとして院内の体制はどうあるべきか、何才で移行医療を開始するのが適当か、移行医療に関して必要な情報、日常的に共有すべき課題は何かが挙げられた。

- ② 国立成育医療研究センター神経内科における2019.1～2020.7の間に移行を進めたてんかん患者187名のうち移行群118例（平均年齢27.4才）、未移行群（69例（平均年齢27才）であった。両群の比較検討から、移行医療に関する相談を早期から継続しておこなうことで移行が進むこと、てんかん病型、発作コントロール状況、抗てんかん薬数は移行医療の妨げとなる要因とはならないこと、併存症で染色体・先天奇形合併以外は有意差なし、移行先に関しては、在宅往診、神経内科・脳外科診療所は、全身状態を含めたかかりつけ医として、病院神経内科・脳神経外科、てんかん専門診療機関では、てんかん以外の問題が少なく、てんかんに特化した専門診療、精神科では、てんかんを合併している精神疾患・発達障害の治療目的とした移行が行なわれていることがわかった。これらの結果から移行医療のための外来（多職種）は必要か、移行医療の成立を左右する要因は何か、合併症の重症度により何が問題になるか、移行先の選定はどうするかがCQとして考えられた。

D. 考察

- ① 島田療育センターはちおうじは発達障害、重症心身障害の診断、治療、リハビリ、ケア、通所を行なっている外来のみの病院である。発達障害の患者の精神科・精神神経科・心療内科への移行の実態が示された。移行医療のための院内体制の確立、相談開始年齢、小児科、精神科・精神神経科・心療内科で日常的に共有すべき情報などが課題として挙げられた。これらはガイドラインにおいて地域性や疾患の個別性を加味しながら、わかりやすく示す必要がある。

- ② 国立成育医療研究センター神経内科における2019.1-2020.7のてんかん患者の移行の実態が示された。①と同様に早期からの移行医療に関する相談の重要性が認められた。移行先を細かく見ると在宅往診、神経内科・脳外科診療所は、全身状態も診るかかりつけ医として、病院神経内科・脳神経外科、てんかん専門診療機関では、てんかに特化した専門診療、精神科では、合併している精神疾患・発達障害の治療目的とした移行医療における機能分化がなされていた。

昨年の調査でてんかん患者の移行において1. A DLが全介助、2. 自閉症スペクトラムを合併、3. 他科受診（神経以外の合併症）の3点がスムーズな移行を困難にする因子であったが、今回は必ずしもこれらが移行を阻む大きな因子ではなかった。おそらくこれは、移行先の機能分化によりより適切な（ニーズにあった）移行がなされたこととも関連する。このためには①と同様に移行医療（特に移行先選択）のための院内体制確立や情報共有が必要である。ガイドラインにはより具体的な方法が解説される必要がある。

以上の2つの病院における移行医療の実態調査から考えられるガイドライン CQ は、何才で開始するのが適当か、移行のための外来（多職種）は必要か、移行先の選定はどうするか、移行の際に必要な情報は何か、合併症の重症度により何が問題になるか、移行医療の成立を左右する要因は何か、小児科／成人科が共同で行なうべきことは何か、利用できる社会資源は何か、移行を評価する tool はあるか等である。

移行医療のガイドライン (GL) 特有の課題としては対象とする疾患決定はどうするか、医療行為の選択とエビデンスを主に推奨・解説する従来の G とは異なること、医学モデルに加え社会モデルとしての移行医療を考慮する必要があること、地域ごとに異なる課題をどう盛り込むか、役に立つガイドライン策定のためには最低限何が必要か等が挙げられる。

E. 結論

発達障害、およびてんかんを対象疾患として2つの病院における移行医療の実態を調査し、ガイドラインとして備えるべき CQ を検討した。開始年齢、移行のための組織、関連科での共有すべき情報、社会資源、阻害因子、地域性、評価 tool などが重要なポイントとして挙げられた。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

G. 知的財産権の出願・登録状況

- なし
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録

なし
3. その他 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）
分担研究報告書

神経再生医療推進 HP アップデート

研究分担者 近藤 洋一 大阪医科薬科大学 教授

要旨

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

研究内容

髄鞘再生に関する基礎研究

1. 疾患特異的 iPS 細胞を用いたアレキサンダー病モデルマウスの作製

忠実な動物モデルがないアレキサンダー病について、患者 iPS 細胞から誘導したグリア細胞を脳内にもつキメラマウスを作製してアレキサンダー病のモデルとする試みである。これまでこのアレキサンダー病特異的グリア細胞キメラマウスの組織学的解析を進めていたが、アレキサンダー病の病理学的特徴であるローゼンタール線維がヒトアストロサイト内に出現せず、その原因を考察している。iPS 細胞からグリア細胞を誘導して 500 日以上経た細胞も使っており、アストロサイトは十分に成熟しているはずであるが、ヒトのライフスパンを考えるとそれでも不十分なのかもしれない。また移植後のヒトアストロサイトは生着しているものの、マウスの中枢神経系に組み込まれて本来の機能を発揮しているかどうかは不明である。研究室では現在、アレキサンダー病発症にはグリア線維性酸性蛋白 (GFAP) の遺伝子の変異だけでは不十分で、何らか

のトリガーとなるもの（例えば炎症性のシグナル）が関わって初めてアストロサイトの機能異常が生じるのではないかと仮定して、その因子を探索中である。

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

ベンチャー企業オリゴジェン(株)と共同研究を行っている。免疫不全・髄鞘形成不全マウスを先天性大脳白質形成不全症のモデルとして、オリゴジェンが開発した、髄鞘形成能の高いヒト神経幹細胞であるオリゴジーニーを脳内移植し、マウスの寿命延長効果や移植細胞による髄鞘形成の広がりを調べている。オリゴジーニーの細胞株の違いによって脳内分布が異なる現象がみられており、現在、その原因を分子生物学的・組織学的に調べている。

3. 再生医療に用いるオリゴデンドロサイト前駆細胞の培養に最適な分化状態の同定
移植による髄鞘再生治療に用いる細胞のソースとしてヒト iPS 細胞に期待が寄せら

れている。実際に脳内に移植される細胞には、腫瘍化しないことは勿論、高い遊走能と分化能、そして迅速な髄鞘形成能が求められる。オリゴデンドロサイト前駆細胞(OPC)はこうした特徴を備えるが、OPCのなかでも種々の分化段階があることが示唆されている。細胞移植に最適化した分化段階のOPCを維持培養するための条件を求めることは重要な課題であり、本研究室ではヒトiPS細胞から分化誘導したOPCのシングルセル解析により探索中である。本年度は実際にOPCのシングルセル解析を行うことができ、現在、long non-coding RNAも含めたOPCの分化を制御する因子を解析している。

4. クラッペ病モデルマウスを用いた *in vivo* 遺伝子編集の試み

クラッペ病(グロボイド細胞白質ジストロフィー)のモデルである twitcher マウスはライソゾーム酵素のひとつガラクトセレブロシダーゼ(GALC)の遺伝子にナンセンスミューテーションを持つ。そのため髄鞘の構成要素であるガラクトセレブロシドを代謝できず、全身の神経系に広範で急速進行性の脱髄を生じる。この研究は遺伝子編集技術を利用した *in vivo* での遺伝子変異修復の可能性を示すことを目的とする。本年度は 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た。今後、遺伝子修復された TwS1 細胞に GALC 活性が復活しているかを検討し、*in vivo* での投与方法の検討へ移行する。

HP アップデート

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

2021年度の9月、11月、1月、および3月初旬に、PubMedやGoogle Scholarを用いて、直近2か月分の神経再生医療に関する英文論文を検索した。先天性大脳白質形成不全症には限定せず、広く脱髄疾患や髄鞘形成不全症を対象とするため、“myelin repair”, “remyelination”, “stem cells”, “transplantation”等のキーワードを適宜組み合わせて絞り込んだ。その後、内容を検討し、高い関心を呼びそうな論文を選んで要約し、コメントも交えたかたちで、「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。2021年度分として計6編の論文を紹介した。

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症は、大脳白質を中心とした髄鞘形成不全を特徴とする遺伝的異質性の高い疾患で、画像および病理所見を診断の手掛かりとして来た。代表的疾患として X 連鎖劣性遺伝形式を示す Pelizaeus-Merzbacher 病 (PMD) があがり、診断確定のために遺伝学的検査は不可欠である。2021 年 10 月にマイクロアレイ染色体検査が保険収載となり、適用疾患に PMD も加えられている。今後、マイクロアレイ染色体が先天性大脳白質形成不全症の遺伝学的検査の第 1 段階として導入される可能性が高い。注意点として、マイクロアレイ染色体検査の限界を理解し、適切な遺伝カウンセリングのもと、行われるべきと考えられた。マイクロアレイ染色体で検出可能な大脳白質形成不全症についても検討を加えた。

A. 研究目的

先天性大脳白質形成不全症は、大脳白質を中心とした髄鞘形成不全を特徴とする遺伝的異質性の高い疾患で、画像および病理所見を診断の手掛かりとして来た。代表的疾患として X 連鎖劣性遺伝形式を示し、PLP1 遺伝子の重複ないしは病的バリエーションによる Pelizaeus-Merzbacher 病 (PMD) があがり、診断確定のために遺伝学的検査は不可欠である。2021 年 10 月にマイクロアレイ染色体検査が保険収載となり、適用疾患に PMD も加えられている。今後、マイクロアレイ染色体が先天性大脳白質形成不全症の遺伝学的検査の第 1 段階として導入される可能性が高い。しかし、実臨床としては、PMD に限定せず、広くゲノムのコピー数変化による神経疾患の診断が可能である。文献的考察も含め、マイクロアレイ染色体検査で診断される可能性がある先天性大脳白質形成不全症についてまとめた。

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 SurePrint G3 シリーズを用いた。FISH 解析で用いる BAC クローンは、CHORI 32K plate から選択し、通常法で抽出・ラベリング後、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。ISCA データ、および DECIPHER データなど種々のデータベースを参照して検出された copy number variations (CNV) の意義を検討した。文献的考察として、「Leukodystrophy」

「haploinsufficiency」などをキーワードとして PubMed より文献を検索した。また、GeneReviews (www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/)、HGMD Professional も参考とした。

(倫理面の配慮)

解析は施設内倫理承認のもとで行われ、解析にあたっては本人（得られない場合には代諾者）より文書による同意書を得たのちに行った。

C. 研究結果

GeneReviews

(www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/) では、PLP1 関連疾患の鑑別として、AIFM1、DARS1、EPRS1、FAM126A、GJA1、GJC2、HSPD1、NKX6-2、POLR3A、POLR3、POLR3K、POLR1C、RARS1、SLC16A2、SLC17A5、SOX10、TMEM106B、TMEM63A、TUBB4A が上がっている。このうち、常染色体優性遺伝形式を示すのは、SOX10、TMEM106B、TMEM63A、TUBB4A である。このうち、CNV は発症原因として報告ある疾患は、SOX10 (10 例) のみであった。一方、文献的には、CNV によるハプロ不全で発症する leukodystrophy の原因遺伝子ないしは領域として、22q13.3 欠失による Phelan-McDermid 症候群や 18q 部分モノソミーが上がる。また、hypomyelination とゲノムの微細欠失では、SPTAN1 を含む 9q34.11 欠失が上がった。したがって、先天性大脳白質形成不全症ないしは先天性の髄鞘化遅延、低髄鞘化をきたす疾患では、PLP1 に限定せず、広く全染色体領域について病的 CNV の評価が必要であった。

極めてまれであるが、PMD でも PLP1 遺伝子を含

む領域の常染色体ないしは X 染色体の他の領域への挿入転座による発症例があることから、BAC clone などによる FISH 検査も念頭に置く必要があった。

D. 考察

先天性大脳白質形成不全症ないしは先天性の髄鞘化遅延、低髄鞘化をきたす疾患は幅広く、非特異的でもある。多くは、発達遅滞を主訴に医療機関を受診し、頭部 MRI により髄鞘化の病的変化が指摘される。マイクロアレイ染色体検査が保険適用になったことから、マイクロアレイ染色体検査が次の First line 検査となるかもしれない。その場合、常に念頭におくのが、基本的な細胞遺伝学的理解である。マイクロアレイ染色体検査の検査としての限界の理解も必要である。すなわち、転座などの再構成は検出できないことや、検出の精度限界、モザイク検出の限界、均衡型転座は検出できないことなどである。また、基本事項としてゲノムブラウザーやデータベースの操作を熟知しておく必要がある。施設ごとの体制も必要かもしれない。

E. 結論

ゲノムのコピー数変化で発症する先天性の大脳白質形成不全症ないしは先天性の髄鞘化遅延、低髄鞘化をきたす疾患のマイクロアレイ染色体検査による診断と留意点を検討した。基本的な細胞遺伝学的理解も必要と考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

Enomoto Y, Tsurusaki Y, Tominaga M, Kobayashi S, Inoue M, Fujita K, Kumaki T, Murakami H, Kurosawa K. A Recurrent Variant in POLR1B, c.3007C>T; p.Arg1003Cys, Associated with Atresia of the External Canal and Microtia in Treacher Collins Syndrome Type 4. *Mol Syndromol*. 2021 Apr;12(2):127-132.

Ohashi I, Kuroda Y, Enomoto Y, Murakami H, Masuno M, Kurosawa K. 6p21.33 Deletion encompassing CSNK2B is associated with relative macrocephaly, facial dysmorphism, and mild intellectual disability. *Clin Dysmorphol*. 2021 Jul 1;30(3):139-141.

Kumaki, T., Enomoto, Y., Aida, N., Goto, T., & Kurosawa, K. (2022). Progression of cerebral and cerebellar atrophy in congenital contractures of limbs and face, hypotonia, and developmental delay. *Pediatrics International* 64(1), e14734. <https://doi.org/10.1111/ped.14734>

2. 学会発表

黒澤健司 榎本友美 鶴崎美德 SET および

SPTAN1 を含む 9q34.11 欠失症候群は地歴障害と特徴的顔貌を示す 第 61 回日本先天異常学会学術集会 2021.8.7-8. 東京 ウェブ ポスター

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
「遺伝性白質疾患・知的障害をきたす疾患の診断・治療・研究システム構築」
分担研究報告書

小児の遺伝性大脳白質疾患 Up-date 2021

研究分担者 佐々木征行 国立精神・神経医療研究センター病院

研究要旨：大脳白質髄鞘形成不全症を呈す症例の中から新たな診断が確定される患者を見出すことが目的である。今年度は新たに *TMEM106B* 異常症例を見出した。本邦 2 例目となった。*POLR3A* 変異例に、全身ジストニアと両側線条体萎縮を来した姉妹例を見出した。

A. 研究目的

- ①大脳白質髄鞘形成不全症を呈す症例の中から新たな診断が確定される患者を見出すこと。
- ②大脳白質形成不全症を呈す原因遺伝子変異を呈する新たな患者を見出すこと。

B. 研究方法

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

C. 研究結果

- ①今年度は新たに *TMEM106B* 異常症例を見出した。本邦 2 例目となった。本例は 1 歳時には頭部 MRI で T1 および T2 強調画

像のいずれでも髄鞘は全く認めなかった。しかし 6 歳時には T1 で深部白質に髄鞘化を認め、歩行や小走りも可能になっていた。知的にも二語文を話すほど、よい発達を呈していた。

- ②大脳白質形成不全症を来すことが知られている *POLR3A* 変異例に、全身ジストニアと両側線条体萎縮を来した姉妹例を見出した。本例の頭部 MRI 画像を検討すると、2 歳頃より両側尾状核および被殻の萎縮と T2 強調画像での高信号が見られ、進行性の萎縮を認めた。さらに脳幹（中脳の上小脳脚交叉）から両側上小脳脚にかけての連絡線維に T2 高信号を認めた。

D. 考察

- ① *TMEM106B* 異常症例は本邦で 2 例目となった。1 例目と同じ部位の異なる遺伝子変異が原因であった。ゆっくり髄鞘化が認められ運動発達、知的発達ともにゆっくりと改善する経過であることが共通点であった。比較的良好な経過をたどる大脳白質

形成不全症と言える。

②*POLR3A*変異では大脳白質形成不全症の他、ジストニアが前面に出るタイプがある。脳幹内の連絡線維（白質）に一過性の異常が出現することが興味深い。

E. 結論

①*TMEM106B* 異常症は非常に稀のため今後も症例蓄積が必要である。②*POLR3A* 変異ではある程度の遺伝変異と臨床型の相関が存在することが想定される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

令和3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

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5症例において、全エクソーム解析により *GABRG2*, *UBTF* 遺伝子の病的バリエーションを同定した。更に、全エクソーム解析でも診断できない症例に対するアプローチとして、RNA シークエンスによる片アレル性発現遺伝子の検出系を確立した。皮膚線維芽細胞を似た発現プロファイルを持つ尿由来細胞を用いた RNA シークエンスを加えることで遺伝性白質疾患に対する最先端の診断システムが構築できた。

A、B. 研究目的および方法

本研究では、白質異常を呈する5症例において、同定した病的バリエーションと臨床所見について検討し、また、尿細胞を用いた RNA シークエンス解析の有用性について検討した。

C. 結果

(1) 同定した病的バリエーションと臨床所見

症例1は生後7か月(修正4か月)の男児で、27週5日に超低出生体重児として帝王切開で分娩となった。出生後気管挿管によって呼吸管理を行ったが、抜管後も無呼吸発作が頻発し、脳波等の検査によって部分発作の診断となった。カルバマゼピン投与によって一時的に軽快したがすぐに再燃し、身体診察にて、両側上下肢の腱反射の亢進、Babinski 反射の残存、水平性眼振、経口哺乳不良、ミオクローヌスなどの所見を認めるようになった。頭部 MRI では大脳皮質、白質ともに萎縮が認められ、髄鞘化の進行を認めなかった。全エクソーム解析にて *GABRG2* のミスセンスバリエーションが同定され (NM_198904.2:c.929C>G, p.(Thr310Ser))、ご両親に認められない *de novo* バリエーションであった。また、変異型アレルが約25%である体細胞モザイクバリエーションであることを確認した。*GABRG2* 遺伝子は常染色体顕性(優性)遺伝形式を示す Developmental and epileptic

encephalopathy 74 (OMIM# 618396) あるいは Epilepsy, generalized, with febrile seizures plus, type 3 (OMIM# 607681) の原因遺伝子であり、生後1か月以内に発症する難治性てんかんと発達遅滞や知的障害などの精神運動障害を呈することが知られており、頭部画像所見では一部の症例において髄鞘化の遅延が認められていることから (Shen et al., *Brain* 2017)、表現型も一致している。米国臨床遺伝・ゲノム学会 (ACMG) のガイドラインでは Likely pathogenic (PS2, PM2, PP3) と判断されたため、病的バリエーションとして報告した。

症例2は9歳女児で、3歳以降の発達退行を主訴に紹介受診となった。頭部 MRI 検査で大脳全体の萎縮と皮質と比較して白質の高信号が目立ち、放射線科からは *TUBB4A* 関連髄鞘形成不全症も鑑別に上がるとの読影があり、研究班に相談があった。全エクソーム解析を行ったところ、*UBTF* 遺伝子に *de novo* バリエーションを同定した (NM_014233.4:c.628G>A, p.(Glu210Lys))。 *UBTF* 遺伝子は常染色体顕性(優性)遺伝形式を示す Neurodegeneration, childhood onset, with brain atrophy (OMIM# 600673) の原因遺伝子である。23歳までは正常あるいは軽度の運動精神発達を呈し、その後運動・認知能の著しい退行が進行し、運動能の喪失、言語発達の障害及び重度の知的障害をきたすことが報告されており (Toro et al., *Hum Mol Genet.* 2018)、患

者の臨床所見と合致する部分があった。
c.628G>A バリエントは既報の病的バリエントで、*UBTF* 遺伝子ではこのバリエントのみが報告されており、ACMG のガイドラインに照らしても Pathogenic (PS1, PS2, PM1, PM2, PP3) であることから、病的と考えられた。

(2) 尿細胞を用いた RNA シークエンス解析
入手が容易な末梢血白血球と比べて、侵襲が必要な皮膚線維芽細胞の方が多くのメンデル遺伝病の原因遺伝子が高発現しており、RNA-seq による遺伝子診断に有用であることが示されている (Murdock et al., *J Clin Invest.* 2021)。しかしながら、皮膚線維芽細胞の採取には皮膚生検という侵襲があり、RNA シークエンスを遺伝子診断システムに組み入れる際の課題となっていた。そこで分担研究者は非侵襲的に繰り返し採取可能である尿から入手可能な腎上皮細胞由来の human urinary derived cells (hUDCs) に注目し、hUDCs の RNA シークエンスの有用性について、臨床的に入手可能で現在広く用いられている末梢血白血球 (PBMC) と皮膚線維芽細胞 (Fibroblast)、リンパ芽球 (LCL) をもちいた RNA シークエンスデータと比較した。

1. 主成分分析

図 1 に示すように主成分分析において、hUDCs は Fibroblast と似た発現パターンを呈することが明らかとなった。また、PBMC はばらつきが大きいと考えられた。

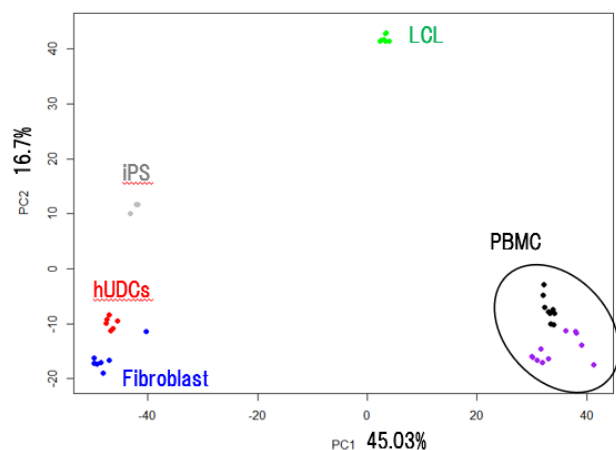


図 1. RNA シークエンスによる発現データの主成分分析

hUDCs (赤)、Fibroblast (青)、iPS 細胞 (灰色)、LCL (緑)、PBMC (黒および紫)

2. 髄鞘化異常関連遺伝子の発現

公共のデータベースから以下の HPO term ("hypomyelination", "CNS demyelination",

"Abnormal CNS myelination", "Delayed myelination") に関連する 247 遺伝子を抽出しその発現量を TPM (Transcripts Per Million) を指標に比較した。一般的に TPM 10 以上を高発現、TPM < 1 は低発現と考えられる。

図 2 に示すように、hUDCs は 247 遺伝子中、低発現の遺伝子が最も少ない細胞であり、7 割の遺伝子が高発現していた。このことから、hUDCs は遺伝性白質疾患の RNA シークエンス解析に、Fibroblast と同等以上に適していることが分かった。

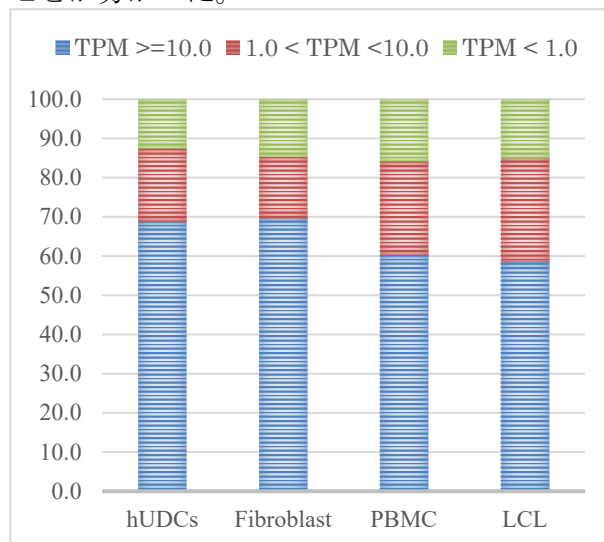


図 2. 各細胞における高発現 (TPM>10)、中発現 (1<TPM<10) および低発現 (TPM<1) の遺伝子の割合

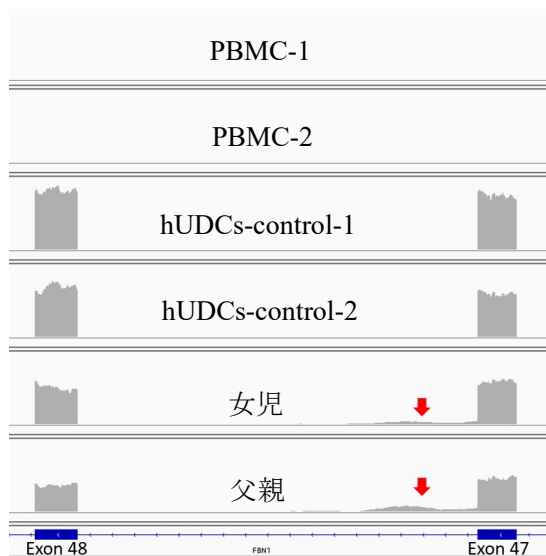
さらにこれら 247 遺伝子について hUDCs と PBMC を比較して 1.5 倍以上の増加あるいは減少を認めた遺伝子を調べたところ、47% の遺伝子において 1.5 倍以上の発現増加が認められており、減少した遺伝子はわずか 18% であった。

3. hUDCs を用いたマルチオミクス解析によって疾患原因が解明された例

全ゲノム解析と hUDCs を用いた RNA シークエンス解析によって疾患原因が解明された例を紹介する。

症例は 13 歳の女兒で、大動脈瘤の手術既往のある父親とともに臨床的に Marfan 症候群と診断された (改訂 Ghent 基準は女兒が 9 点で父親が 7 点)。しかしながら、女兒のかずさ DNA 研究所でのパネル検査、および父親の信州大学遺伝性結合組織疾患パネル検査では異常が認められなかったため、浜松医科大学で全ゲノム解析と hUDCs を用いた RNA シーク

エンス解析を行った。その結果、Marfan 症候群の原因遺伝子である *FBNI* にイントロンバリエーション（イントロン 47, NM_000138.4:c.5789-15G>A）を認めた。RNA シークエンスでは、イントロン 47 にアライメントされるリードを認め（赤矢印）、RT-PCR でイントロン保持を確認した。



更に RNA シークエンスにおいて、ゲノムでは両アレル性のバリエーションを有しているにもかかわらず RNA では片アレルが優位に発現している遺伝子を調べたところ、*FBNI* において片アレルが優位に発現していることが分かった。これらの知見から、*FBNI* のイントロンバリエーションによって異常なスプライシングが起こり、その異常転写産物が壊されることで片アレル性発現を呈していると結論付けられた

(Hiraide et al., *J Hum Genet.* 2021)。

D. E. 考察および結論

本研究では、幅広い表現型を示す白質異常症例に対して全エクソーム解析を行い、2 例において原因と考えられる病的バリエーションを同定することができた。いずれも事前の研究班での表現型の検討では原因の候補となる遺伝子が絞り切れなかった症例で、網羅的な遺伝子診断システムの有用性を示すものである。

国のゲノム医療の方針として全ゲノム解析の医療実装が掲げられている。遺伝子のエクソン領域の解析は全エクソーム解析と同様のバリエーションの評価が可能であるが、全ゲノム解析で同定されるバリエーションの大多数を占める非翻訳領域においては、バリエーションが遺伝子発現に与える影響を評価する必要がある。RNA シークエンスは遺伝子発現をダイレクトに評価可能であり、非翻訳領域のバリエーション

の解釈に極めて有用である。しかしながら遺伝子発現には組織特異性があり、どの細胞を RNA シークエンス解析に用いるかという大きな問題があった。hUDCs は非侵襲的に入手可能であり、髄鞘化異常関連遺伝子の解析に最適であることが本研究で明らかになった。神経疾患患者では、自己排尿が不能の場合も多く、そのような患者にどのようにアプローチするかなど、解決すべき課題はあるが、今後全ゲノム解析の結果解釈に必要な RNA シークエンス解析のソースとして、hUDCs は第一選択となると考えられる。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Sakata Y, Sano K, Aoki S, **Saitsu H**, Takanashi JI. Neurochemistry evaluated by MR spectroscopy in a patient with *SPTANI*-related developmental and epileptic encephalopathy. *Brain Dev.* 2022 Feb 23:S0387-7604(22)00020-1. doi:10.1016/j.braindev.2022.02.001.
2. Furukawa S, Miyamoto S, Fukumura S, Kubota K, Taga T, Nakashima M, **Saitsu H**. Two novel heterozygous variants in *ATPIA3* cause movement disorders. *Hum Genome Var.* 2022 Feb 18;9(1):7. doi: 10.1038/s41439-022-00184-y.
3. Miyamoto S, Nakashima M, Fukumura S, Kumada S, **Saitsu H**. An intronic *GNAOI* variant leading to in-frame insertion cause movement disorder controlled by deep brain stimulation. *Neurogenetics.* 2022 Apr;23(2):129-135. doi: 10.1007/s10048-022-00686-5.
4. Hiraide T, Shimizu K, Miyamoto S, Aoto K, Nakashima M, Yamaguchi T, Kosho T, Ogata T, **Saitsu H**. Genome sequencing and RNA sequencing of urinary cells reveal an intronic *FBNI* variant causing aberrant splicing. *J Hum Genet.* 2022 Jan 24. doi: 10.1038/s10038-022-01016-1.
5. Hiraide T, Masunaga Y, Honda A, Kato F, Fukuda T, Fukami M, Nakashima M, **Saitsu H**, Ogata T. Retrotransposition disrupting *EBP* in a girl and her mother with X-linked dominant chondrodysplasia punctata. *J Hum Genet.* 2022 Jan 9. doi: 10.1038/s10038-021-

- 01000-1.
6. Yamamoto A, Fukumura S, Habata Y, Miyamoto S, Nakashima M, Takashima S, Kawasaki Y, Shimozawa N, **Saitsu H**. Novel *HSD17B4* Variants Cause Progressive Leukodystrophy in Childhood: Case Report and Literature Review. *Child Neurol Open*. 2021 Oct 11;8:2329048X211048613. doi:10.1177/2329048X211048613.
 7. Fukumura S, Hiraide T, Yamamoto A, Tsuchida K, Aoto K, Nakashima M, **Saitsu H**. A novel de novo *TMEM63A* variant in a patient with severe hypomyelination and global developmental delay. *Brain Dev*. 2021 Sep 28:S0387-7604(21)00177-7. doi:10.1016/j.braindev.2021.09.006.
 8. Watanabe K, Nakashima M, Kumada S, Mashimo H, Enokizono M, Yamada K, Kato M, **Saitsu H**. Identification of two novel de novo *TUBB* variants in cases with brain malformations: case reports and literature review. *J Hum Genet*. 2021 Dec;66(12):1193-1197. doi:10.1038/s10038-021-00956-4.
 9. Miyamoto S, Kato M, Sugiyama K, Horiguchi R, Nakashima M, Aoto K, Mutoh H, **Saitsu H**. A boy with biallelic frameshift variants in *TTC5* and brain malformation resembling tubulinopathies. *J Hum Genet*. 2021 Dec;66(12):1189-1192. doi:10.1038/s10038-021-00953-7.
 10. Hiraide T, Tanaka T, Masunaga Y, Ohkubo Y, Nakashima M, Fukuda T, Ogata T, **Saitsu H**. Global developmental delay, systemic dysmorphism and epilepsy in a patient with a de novo *U2AF2* variant. *J Hum Genet*. 2021 Dec;66(12):1185-1187. doi:10.1038/s10038-021-00948-4.
 11. Hiraide T, Wada Y, Matsubayashi T, Kadoya M, Masunaga Y, Ohkubo Y, Nakashima M, Okamoto N, Ogata T, **Saitsu H**. Novel *ALG12* variants and hydronephrosis in sibs with impaired N-glycosylation. *Brain Dev*. 2021 Oct;43(9):945-951. doi: 10.1016/j.braindev.2021.05.013.
 12. Miyamoto S, Kato M, Hiraide T, Shiohama T, Goto T, Hojo A, Ebata A, Suzuki M, Kobayashi K, Chong PF, Kira R, Matsushita HB, Ikeda H, Hoshino K, Matsufuji M, Moriyama N, Furuyama M, Yamamoto T, Nakashima M, **Saitsu H**. Comprehensive genetic analysis confers high diagnostic yield in 16 Japanese patients with corpus callosum anomalies. *J Hum Genet*. 2021 Nov;66(11):1061-1068. doi: 10.1038/s10038-021-00932-y.
 13. Aoto K, Kato M, Akita T, Nakashima M, Mutoh H, Akasaka N, Tohyama J, Nomura Y, Hoshino K, Ago Y, Tanaka R, Epstein O, Ben-Haim R, Heyman E, Miyazaki T, Belal H, Takabayashi S, Ohba C, Takata A, Mizuguchi T, Miyatake S, Miyake N, Fukuda A, Matsumoto N, and **Saitsu H**. *ATP6V0A1* encoding the $\alpha 1$ -subunit of the V0 domain of vacuolar H^+ -ATPases is essential for brain development in humans and mice. *Nat Commun*. 2021 Apr 8;12(1):2107. doi: 10.1038/s41467-021-22389-5.
 14. Hiraide T, Yamoto K, Masunaga Y, Asahina M, Endoh Y, Ohkubo Y, Matsubayashi T, Tsurui S, Yamada H, Yanagi K, Nakashima M, Hirano K, Sugimura H, Fukuda T, Ogata T, **Saitsu H**. Genetic and phenotypic analysis of 101 patients with developmental delay or intellectual disability using whole-exome sequencing. *Clin Genet*. 2021 Jul;100(1):40-50. 2021 Feb 28. doi: 10.1111/cge.13951.
2. 学会発表
1. **才津浩智**：教育セッション 5：バリエーションの記載法と評価・解釈。日本人類遺伝学会第 66 回大会／第 28 回日本遺伝子診療学会大会合同開催。2022 年 10 月 14 日
- 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

疾患レジストリ構築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難病に関連して、疾患レジストリ構築に関する最近の動向について情報収集を行った。産官学とも、様々な前向きな検討がなされており、本研究課題についても、実用可能性と標準化に関して議論を深めていく必要があると考えられた。

A. 研究目的

近年、リアルワールドデータへの関心とも相まって、疾患レジストリないしは患者レジストリの利活用に関する機運が高まっている。本研究で対象としている遺伝性白質疾患・知的障害をきたす疾患をはじめとする希少難病にも関連した最近の議論について、情報収集を行った。

B. 研究方法

産官学における疾患レジストリに関する取り組み、タスクフォース、班研究報告、通達等から情報収集を行い、本研究課題への適用可能性について検討した。

（倫理面への配慮）

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

C. 研究結果

多く言及されているプロジェクトとしては、レジストリ活用した臨床開発の整備を目的とした取り組みであるクリニカル・イノベーション・ネットワーク（CNI）が挙げられる（<https://cinc.ncgm.go.jp/>）。ウェブサイトには様々なレジストリや成果物の紹介に加え、「レジストリ作成と運用の手引き」等の、実際

にレジストリを作成・運用する研究者らが精読すべき情報がまとめられている。運営体制や品質管理、関連法規、倫理上の注意などにも言及されている。

神経筋疾患領域におけるレジストリについては上野らに詳しい（保健医療科学 2019, Vol. 68 No. 3）。とくに、承認申請データにつなげるには国際標準を利用することが必須になると考えられるが、上野らは医学研究における国際標準である CDISC 標準の利用についても検討している。CDISC 標準は、データを収集、構造化、分析（計画、収集、交換、解析）するための標準を実装している（<https://www.cdisc.org/ja>）。どの疾患にも共通する基本的なものであるため、ある特定の疾患領域に特化した標準については発展途上である。CDISC 標準は、介入研究をベースに作成されているが、観察研究への利活用も議論されてきている。

D. 考察

近年、疾患レジストリの利活用に関する議論は増加傾向にある。レジストリについては、信頼性の確保、また品質をどう担保するのか、品質管理や標準化も重要になってくる。希少疾患を対象にした場合においても、疾患の特異性を加味しつつ、国際標準の利用も今後検討していく必要があると考えられる。

E. 結論

希少疾患を念頭において、疾患レジストリ構築に関する最近の動向について概観した。疾患特異性、実用可能性と標準化のバランスがとれるように議論を重ねていく必要がある。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

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）次世代型の著しい遺伝子解析技術の進歩で、先天性大脳白質形成不全症の責任遺伝子が多く発見され、責任遺伝子の変異部位の同定も進んでいる。しかしながら、その急速な進歩の反面、ほとんどの責任遺伝子に関連した疾患に関する創薬に必要な細胞病態などを再現する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追いつかないのが現状である。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

ペリチェウス・メルツバッヘル病（Pelizaeus-Merzbacher disease [PMD]）を第一責任遺伝子 Hypomyelinating leukodystrophy 1 [HLD1]とした先天性大脳白質形成不全症（Hypomyelinating leukodystrophies [HLDs]）は、現在20種類以上の責任遺伝子が明らかにされている。これらは次世代型核酸配列決定技術の進歩によるものである。その反面、治療研究はこれらの進歩に追いついていない。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

公開されている各種の文献情報をそれぞれの学術誌のウェブサイトやPubMed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状況を単離し整理する。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）

動物実験に関しては東京薬科大学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 HLD3 (AIMP1 の点変異およびフレームシフトを原因とする先天性大脳白質形成不全症) の細胞病態モデルにおける神経系幹細胞の形態分化不全をバルプロ酸で改善できるという報告 (DOI: 10.3390/medicines7050025) があり、これを日本語で情報共有した。
- ② HLD12 (VPS11 の点変異を原因とする先天性大脳白質形成不全症) の細胞病態モデルにおけるオリゴデンドロサイトの形態分化不全がオキサリ酸により改善されるという報告 (DOI: 10.3390/biomedicines8040089) があり、これを日本語で情報共有した。
- ③ HLD13 (C11ORF73 の点変異を原因とする先天性大脳白質形成不全症) の細胞病態モデルにおけるオリゴデンドロサイトの形態分化不全は細胞骨格の異常でおきることが報告され (DOI: 10.3390/medicines8020009) 、これを日本語で情報共有した。
- ④ HLD17 (AIMP2 の点変異を原因とする先天性大脳白質形成不全症) の細胞病態モデルにおけるオリゴデンドロサイトの形態分化不全がカスパーゼ2に対するRNA干渉配列により改善されるという報告 (DOI: 10.1007/s11064-021-03451-6) があり、これを日本語で情報共有した。

D. 考察

小分子および中分子医薬開発状況の最新情報を提供することはできている。しかし、これらの内容の研究は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と情報発信が求められる。

E. 結論

複数個の小分子および中分子医薬開発状況の最新情報を提供し、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) Kenji Tago, Satoshi Ohta, Chihiro Aoki-Ohmura, Megumi Funakoshi-Tago, Miho Sashikawa, Takeshi Matsui, Yuki Miyamoto, Taeko Wada, Tomoyuki Oshio, Mayumi Komine, Jitsuhiro Matsugi, Yusuke Furukawa, Mamitaro Ohtsuki, Junji Yamauchi, and Ken Yanagisawa (2021) K15 promoter-driven enforced expression of NKIRAS exhibits tumor suppressive activity against the development of DMBA/TPA-induced skin tumors. *Sci. Rep.* 11, 20658

(2) Akiko Ito, Masahiro Fukaya, Takeyuki Sugawara, Yoshinobu Hara, Hirotsugu Okamoto, Junji Yamauchi, and Hiroyuki Sakagami (2021) Cytohesin-2 mediates group I metabotropic glutamate receptor-dependent mechanical allodynia through the activation of ADP ribosylation factor 6 in the spinal cord. *Neurobiol. Dis.* 159, 105466

(3) Yukino Kato, Arisa Ochiai, Yoichi Seki, Takako Morimoto, Hiroaki Oizumi, Katsuya Ohbuchi, Kazushige Mizoguchi, Masahiro Yamamoto, Hiroyuki Sakagami, Yuki Miyamoto, and Junji Yamauchi* (2021) Phospholipase D and phosphatidylinositol-4-phosphate

5-kinase 1 are involved in the regulation of oligodendrocyte morphological differentiation. *Exp. Cell Res.* 405, 112654: *Corresponding author

(4) Yuki Miyamoto, Tomohiro Torii, Miho Terao, Shuji Takada, Akito Tanoue, Hironori Katoh, and Junji Yamauchi* (2021) Rnd2 differentially regulates oligodendrocyte myelination at different developmental periods. *Mol. Biol. Cell* 32, 769- 787: *Corresponding author

(5) Sui Sawaguchi, Mizuki Goto, Yukino Kato, Marina Tanaka, Kenji Tago, Hiroaki Oizumi, Katsuya Ohbuchi, Kazushige Mizoguchi, Yuki Miyamoto, and Junji Yamauchi* (2021) Hypomyelinating leukodystrophy 15 (HLD15)-associated mutation of EPRS1 leads to its polymeric aggregation in Rab7-positive vesicle structures, inhibiting oligodendroglial cell morphological differentiation. *Polymers* 13, 1074: *Corresponding author

(6) Kohei Hattori, Kenji Tago, Shiori Memezawa, Arisa Ochiai, Sui Sawaguchi, Yukino Kato, Takanari Sato, Kazuma Tomizuka, Hiroaki Oizumi, Katsuya Ohbuchi, Kazushige Mizoguchi, Yuki Miyamoto, and Junji Yamauchi* (2021) The infantile leukoencephalopathy-associated mutation of C11ORF73/HIKESHI proteins generates de novo interactive activity with Filamin A, inhibiting oligodendroglial cell morphological differentiation. *Medicines* 8, 9: *Corresponding author

(7) Ruri Tsuneishi, Noriaki Saku, Shoko Miyata, Saeko Akiyama, Palaksha Kanive Javaregowda, Kenta Ite, Nagisa Takashima, Masashi Toyoda, Tohru Kimura, Masahiko Kuroda, Atsuko Nakazawa, Mureo

Kasahara, Hidenori Nonaka, Akihide Kamiya, Tohru Kiyono, Junji Yamauchi, and Akihiro Umezawa (2021) Ammonia-based enrichment and long-term propagation of zone I hepatocyte-like cells. *Sci. Rep.* 11, 11381

(8) Tomoko Shibuya, Takahisa Nakane, Akihito Takano, Junji Yamauchi, and Takako Morimoto (2021) Dopamine modulation of chemotactic behavior in response to natural aroma substances in *Drosophila melanogaster* larvae. *Phytomedicine Plus* 1, 100007

2. 学会発表 (シンポジウム)

(1) Yuki Miyamoto, and Junji Yamauchi: The roles of VCAM1 in oligodendrocyte

myelination and the possible therapeutic target for Pelizaeus-Merzbacher disease. The 16th meeting of the Asian-Pacific Society Neurochemistry (APSN) December 2021 (Conference scheduled on December 2020), MBS, Singapore

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

進行性白質障害当事者団体設立サポート

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:

皮質下嚢胞をもつ大頭型白質脳症(以下MLC)患者家族の申し出により、家族会設立をサポートし、発足させることを目指した。

研究方法:

そこでこれまでに遺伝子診断により診断を確定した患者の主治医に声掛けを行い、当事者団体設立のサポートを行った。

結果と考察:

本研究班の活動によりMLCと診断された複数の家族が参加し、家族会が発足した。

結論:

当事者団体の存在意義は、当事者同士の悩みを共有するなどのいわゆるピアサポートにある。日常の生活に即した情報を共有することによって、生活の質の向上や将来に対する安心に繋がることが期待される。さらに治験などの研究の情報が当事者に伝わりやすくなるため、その実施がよりスムーズになることが期待できる。

A. 研究目的

難病を抱える当事者にとって、医療機関から提供される医療サポートは重要である。しかし、疾患ならではの困難や不安などは当事者でなければわからないため、これらを解決するためには、医療機関によるサポートだけでは十分でないことが多い。これら日常生活における困難を解決するためには、当事者同士の情報共有や助け合いなどの連携、いわゆるピアサポートが有効な場合がある。当事者にしかわからない悩みや不安を共有することで安心が得られたり、当事者にとって有用な情報を交換することで、日常生活の質を向上させることができる場合がある。罹患患者数が極端に少ない希少難病の場合、当事者同士が連携できる場が少ないため、当事者団体を介した連携は特に重要であり、当事者家族にとって

は心の拠り所となる。

今回、皮質下嚢胞をもつ大頭型白質脳症(以下MLC)患者家族の申し出により、家族会設立をサポートし、発足させることを目指した。

B. 方法

これまでに本研究班の活動によりMLCと診断された患者家族から、家族会設立の希望と、それに対するサポートの依頼があった。そこでこれまでに遺伝子診断により診断を確定した患者の主治医に声掛けを行い、患者家族会への参加意向を確認した。参加希望を示した患者家族から直接連絡を受け付け、発起人に繋いだ。

C. 研究結果

これまで本研究班の活動によりMLCと診断された複数の家族が参加し、家族会が発足した。ホームページ (<https://mlcjapan.com/>)が開設され、勉強会などが開かれている。

D. 考察

MLC は中枢神経アストロサイトの膜構造タンパクの異常によって生じる常染色体潜性(劣性)の進行性疾患である。近年先天性疾患に対する遺伝子治療が実用化され、その応用範囲が拡大しつつある。MLC においても、海外において遺伝子治療の基礎研究が行われており、近い将来実用化される可能性がある。新たな治療法の開発段階においては臨床治験の実施が必要となる。その場合の1つのハードルが対象患者のリクルートである。今回、MLC 患者団体が発足したことで、このような治験情報が当事者に伝わりやすくなるため、その実施がよりスムーズになると期待できる。

それ以前に当事者団体の存在意義は、そもそも当事者同士の悩みを共有するなどのいわゆるピアサポートにある。日常の生活に即した情報を共有することによって、生活の質の向上や将来に対する安心に繋がることが期待される。

E. 結論

当事者団体が設立されたことにより、当事者団体との連携によって厚生労働研究がより充実したものになることが期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Ludwig L, Lareau C, Bao E, Liu N,

Utsugisawa T, Tseng A, Myers S, Verboon J, Ulirsch J, Luo W, Muus C, Fiorini C, Olive M, Vockley C, Munschauer M, Hunter A, Ogura H, Yamamoto T, Inada H, Nakagawa S, Ohzono S, Subramanian V, Chiarle R, Glader B, Carr S, Aryee M, Kundaje A, Orkin S, Regev A, McCavit T, Kanno H, Sankaran V: A Congenital Anemia Reveals Distinct Targeting Mechanisms for Master Transcription Factor GATA1. *Blood* (in press)

2. Okuda T, Moroto M, Yamamoto T: Non-invasive prenatal testing suggesting an abnormality in chromosome 15 confirmed to be a case of Prader-Willi syndrome caused by trisomy rescue in the neonatal period. *J Obstet Gynaecol Res* (in press)
3. Sakaue T, Obata Y, Fujishima Y, Kozawa J, Otsuki M, Yamamoto T, Maeda N, Nishizawa H, Shimomura I: Japanese patient with a 2p25.3 terminal deletion presented with early-onset obesity, intellectual disability, and diabetes mellitus; a case report. *J Diabetes Investig* 13: 391–396, 2022.
4. Yamamoto Shimojima K, Utsugisawa T, Ogura H, Aoki T, Kawakami T, Ohga S, Ohara A, Ito E, Yamamoto T, Kanno H: Clinical and genetic diagnosis of thirteen Japanese patients with hereditary spherocytosis. *Hum Genome Var* 9: 1, 2022.
5. Yanagishita T, Hirade T, Yamamoto-Shimojima K, Funatsuka M, Miyamoto

- Y, Maeda M, Yanagi K, Kaname T, Nagata S, Nagata M, Ishihara Y, Miyashita Y, Asano Y, Sakata Y, Kosaki K, Yamamoto T: HECW2-related disorder in four Japanese patients. *Am J Med Genet A* 185: 2895–2902, 2021.
6. Nishi E, Uehara T, Yanagi K, Hasegawa Y, Ueda K, Kaname T, Yamamoto T, Kosaki K, Okamoto N: Clinical spectrum of individuals with de novo EBF3 variants or deletions. *Am J Med Genet A* 185: 2913–2921, 2021.
 7. Ichise E, Chiyonobu T, Ishikawa M, Tanaka Y, Shibata M, Tozawa T, Taura Y, Yamashita S, Yoshida M, Morimoto M, Higurashi N, Yamamoto T, Okano H, Hirose S: Impaired neuronal activity and differential gene expression in STXBP1 encephalopathy patient iPSC-derived GABAergic neurons. *Hum Mol Genet* 30:1337–1348, 2021.
 8. Shimojima Yamamoto K, Yanagishita T, Yamamoto H, Miyamoto Y, Nagata M, Ishihara Y, Miyashita Y, Asano Y, Sakata Y, Yamamoto T: Recurrent de novo pathogenic variant of WASF1 in a Japanese patient with neurodevelopmental disorder with absent language and variable seizures. *Hum Genome Var* 8: 43, 2021.
 9. Yamamoto T: Genomic Aberrations Associated with the Pathophysiological Mechanisms of Neurodevelopmental Disorders. *Cells* 10: 2317, 2021.
 10. Ueda K, Ogawa S, Matsuda K, Hasegawa Y, Nishi E, Yanagi K, Kaname T, Yamamoto T, Okamoto N: Blended phenotype of combination of HERC2 and AP3B2 deficiency and Angelman syndrome caused by paternal isodisomy of chromosome 15. *Am J Med Genet A* 185: 3092–3098, 2021.
 11. Numata-Uematsu Y, Uematsu M, Yamamoto T, Saitsu H, Katata Y, Oikawa Y, Saijyo N, Inui T, Murayama K, Ohtake A, Osaka H, Takanashi J, Kure S, Inoue K: Leigh syndrome-like MRI changes in a patient with biallelic HPDL variants successfully treated with ketogenic diet. *Mol Genet Metab* 29:100800, 2021.
 12. Yamamoto-Shimojima K, Akagawa H, Yanagi K, Kaname T, Okamoto N, Yamamoto T: Deep intronic deletion in intron 3 of PLP1 associated with severe phenotype of Pelizaeus-Merzbacher disease. *Hum Genome Var* 8:14, 2021.
 13. 杉原 進, 竹内千仙, 沼部博直, 山本俊至, 今井祐之: 日光過敏症から骨髄性プロトポルフィリン症と診断されたモザイク型 18q21.2-q22.1 欠失の 1 例. *脳と発達* (in press)
 14. 柳下友映, 下島圭子, 西 恵理子, チョン ピンフィー, 山田 博之, 岡本 伸彦, 永田智, 山本俊至: 日本人 Potocki-Lupski 症候群 7 症例の臨床症状. *脳と発達* 53: 456–461, 2021.
 15. 山本圭子, 山本俊至: 小児疾患診療

- のための病態生理 2 改訂6版 III. 染色体異常、先天異常 1. マイクロアレイ染色体検査. 小児内科 53 (増刊号): 174-181, 2021.
16. 山本俊至: 神経発達症とゲノム医療. 小児科 62: 1545-1554, 2021.
 17. 山本俊至: MLPA 法. 遺伝子医学 11: 123-127, 2021.
 18. 山本俊至: [特集]これからの出生前遺伝学的検査を考える 【各論】小児科医が考える出生前検査へのサポート体制とは. 周産期医学 51: 765-768, 2021.
2. 著書
1. 山本俊至: Prof.山本のマイクロアレイ染色体検査入門 1-120. 診断と治療社, 東京, 2021.
 2. 山本俊至: Jacobsen 症候群(JBS). 画像で診る遺伝性白質疾患 診断の手引き 62-63. 診断と治療社, 東京, 2021.
 3. 山本俊至: 生殖医療における染色体解析法 (PGT-A など). 生殖医療遺伝カウンセリングマニュアル 23-27. 中外医学社, 東京, 2021.
3. 学会発表
1. 山本俊至: 網羅的ゲノム解析. 名古屋市立大学新生児・小児医学分野講演会, 名古屋(Web), 2022/02
 2. 山本俊至: 網羅的遺伝子解析結果を判断する. 日本小児科学会 網羅的遺伝子解析 Web セミナー, 東京(Web), 2022/02
 3. 山本俊至: 不育症 PGT-SR、PGT-A の胚診断法. 第 4 回日本不育症学会認定講習会, 名古屋(Web), 2022/02
 4. 山本俊至: 表現型と遺伝子型のデータを共有および比較する. 統合データベース講習会:AJACS オンライン9「疾患に関する多型データを解析する」, 東京(Web), 2021/12
 5. 山本俊至: 遺伝子診断の現状について. CDKL5 らぶはんず家族会:講演会, 東京(Web), 2021/12
 6. 中原 衣里菜, 下島 圭子, 青木貴子, 小倉 浩美, 槍澤 大樹, 赤川浩之, 山本俊至, 丸義朗, 中村文彦, 谷ヶ崎博, 伊藤悦朗, 大賀正一, 菅野仁: Efficient Screening Tests and Gene Mutation Spectrum for Hereditary Stomatocytosis in Japan. The 63rd ASH annual meeting and exposition, Atlanta, 2021/12
 7. 衛藤 薫, 柳下友映, 永田 智, 山本俊至: 頭蓋骨早期癒合症を合併し、BCL11b 遺伝子の新規ヘテロ接合性変異を認めた男児例. 第 44 回日本小児遺伝学会学術集会、第 3 回日本ダウン症学会合同学術集会, 東京 (Web), 2021/11
 8. 山本圭子, 柳下友映, 山本寿子, 宮本雄策, 永田美保, 石原康貴, 朝野仁裕仁裕, 山本俊至: WASF1 ナンセンス変異により重度の発達遅滞を示す日本人初症例. 第 44 回日本小児遺伝学会学術集会、第 3 回日本ダウン症学会合同学術集会, 東京 (Web), 2021/11
 9. 山本俊至: 【会長講演】小児遺伝と私. 第 44 回日本小児遺伝学会学術集会、第 3 回日本ダウン症学会合同学術集

- 会, 東京(Web), 2021/11
10. 町田 修, 山本圭子, 椎原 隆, 赤峰哲, 吉良龍太郎, 長谷川結子, 西恵理子, 岡本伸彦, 永田 智, 菅野 仁, 山本俊至: 6 番染色体長腕中間部欠失 11 例の遺伝子型・表現型相関. 第 44 回日本小児遺伝学会学術集会、第 3 回日本ダウン症学会合同学術集会, 東京(Web), 2021/11
 11. 柳下友映, 衛藤 薫, 山本-下島圭子, 世川 修, 永田美保, 石原康記, 宮下洋平, 朝野仁裕, 坂田 康, 永田 智, 山本俊至: 重度の発達遅滞と頻繁に嘔吐を伴う日本人患者における ZSWIM6 の de novo 変異症例の考察. 第 44 回日本小児遺伝学会学術集会、第 3 回日本ダウン症学会合同学術集会, 東京(Web), 2021/11
 12. 田村豪良, 山本圭子, 椎原 隆, 坂爪悟, 岡本伸彦, 谷ヶ崎 博, 菅野 仁, 山本俊至: 3q26.2q26.31 微細欠失により発達遅滞と特徴的症候を示した 2 症例. 第 44 回日本小児遺伝学会学術集会、第 3 回日本ダウン症学会合同学術集会, 東京(Web), 2021/11
 13. 堀田純子, 馬場遥香, 浄弘裕紀子, 小野智愛, 佐久間 悟, 濱崎考史, 山本俊至, 瀬戸俊之: SEPSECS 遺伝子に新規変異が同定された痙性対麻痺の男児例. 第 44 回日本小児遺伝学会学術集会、第 3 回日本ダウン症学会合同学術集会, 東京(Web), 2021/11
 14. 中原衣里菜, 下島圭子, 青木貴子, 小倉浩美, 槍澤大樹, 森岡一朗, 山本俊至, 菅野仁: 先天性溶血性貧血診断における網羅的遺伝子検査の意義. 日本人類遺伝学会第 66 回大会・第 28 回日本遺伝子診療学会, 神奈川, 2021/10
 15. 下島圭子, 田村豪良, 澤石由記夫, 岡本伸彦, 豊田敦, 菅野仁, 山本俊至: Inverted-duplication-deletion に不均衡転座が cap された 2 症例における構造以上の切断点解析. 日本人類遺伝学会第 66 回大会・第 28 回日本遺伝子診療学会, 神奈川, 2021/10
 16. 村松みゆき, 山本圭子, チョン・ピンフイー, 吉良龍太郎, 岡本伸彦, 山本俊至: 13q31 微細欠失患者 6 例における遺伝子型・表現型関連解析. 日本人類遺伝学会第 66 回大会・第 28 回日本遺伝子診療学会, 横浜, 2021/10
 17. 田村豪良, 下島圭子, 谷ヶ崎博, 菅野仁, 岡本伸彦, 豊田敦, 山本俊至: ロングリード・シーケンスによる連続する 2 つの微細欠失の構造解析. 日本人類遺伝学会第 66 回大会・第 28 回日本遺伝子診療学会, 神奈川, 2021/10
 18. 山本俊至: 【シンポジウム 17: てんかん症候群診断における遺伝子解析の意義】染色体微細構造異常とてんかん症候群. 第 54 回日本てんかん学会学術集会, 名古屋(Web), 2021/09
 19. 中原衣里菜, 菅野仁, 山本俊至, 谷ヶ崎博, 森岡一朗: 臍帯血赤血球を用いた赤血球膜異常症のスクリーニング法. 第 83 回日本血液学会学術集会, 宮城, 2021/09
 20. 田村豪良, 下島圭子, 山本俊至, 青木貴子, 小倉浩美, 槍澤大樹, 岡部龍太, 亀井美智, 谷ヶ崎博, 森岡一

- 朗, 菅野仁: 網羅的遺伝子解析により診断された band4.2 異常症 (4.2Nippon)2 例の臨床的比較. 第 83 回日本血液学会学術集会, 宮城, 2021/09
21. 山本俊至: 【Ⅱ. PART1:PGT-A・SR 特別臨床研究中間集計報告】 2. 中間集計結果: 検査に関する問題点. 日本産科婦人科学会倫理委員会「第 1 回 PGT-A・SR 臨床研究に関する公開シンポジウム」, 東京(Web), 2021/09
22. 山本俊至: 【教育講演】保険診療となるマイクロアレイ染色体検査の小児神経疾患領域での運用. 第 63 回日本小児神経学会学術集会, 福岡(Web), 2021/05
23. 柳下友映, 平出拓也, 舟塚 真, 遠藤雄策, 福田冬季子, 山本圭子, 宮本雄策, 柳 久美子, 要 匡, 永田 智, 永田美保, 石原康貴, 朝野仁裕, 山本俊至: 日本人 4 人の HECW2 変異に起因する障害の検討. 第 63 回日本小児神経学会学術集会, 福岡(Web), 2021/05
24. 山本圭子, 大澤光次郎, 齋藤潤, 山本俊至: Xq22 欠失女性患者由来 iPS 細胞を用いた病態解析. 第 63 回日本小児神経学会学術集会, 福岡(Web), 2021/05
25. チョンピンフィー, 松原祥江, 川上沙織, 赤峰 哲, 山本俊至, 吉良龍太郎: 乳児期に哺乳不良を認めた Potochi-Lupski 症候群の 2 例. 第 63 回日本小児神経学会学術集会, 福岡(Web), 2021/05
26. 倉橋宏和, 沼本真吾, 東 慶輝, 岩山秀之, 奥村彰久, 石井敦士, 廣瀬伸一, 松本直通, 水口 剛, 土田奈緒美, 瀧澤まりな, 内山由理, 山本俊至, 高橋 悟: 当院のてんかん外来における遺伝子解析の有用性. 第 63 回日本小児神経学会学術集会, 福岡(Web), 2021/05
27. 山本俊至: 【第 8 回遺伝学実践教育セミナー-Web で学ぶ小児神経科医に必須の遺伝子解析の解釈の仕方-】網羅的ゲノム解析の結果をどのように解釈するか. 第 63 回日本小児神経学会学術集会, 福岡(Web), 2021/05

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

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

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

治療可能な遺伝性神経疾患 18 疾患に対し、国内における診断体制を調査した。診断に特異的な代謝バイオマーカーが存在するのは 10 疾患であり、2 疾患では保険検査のみで確定診断が可能であった。残りの 8 疾患では非保険検査や研究検査が必要であるが、ビタミン B1 関連の 2 疾患では、診断に有用な代謝バイオマーカーが国内で測定できないことが判明した。これら 2 疾患の国内での診断体制の構築が急務であると考えられた。

A. 研究目的

治療可能な遺伝性神経疾患の国内における診断体制の現状を調査する。

B. 研究方法

研究班で 2019 年に出版した「治療可能な遺伝性神経疾患 診断・治療の手引き」に掲載された 18 疾患を対象とした。対象疾患に関し、論文、先天性代謝疾患データベース (IEMbase、<http://www.iembase.org/>)、学会その他のウェブサイトを用い、診断に有用と考えられる代謝バイオマーカーとその検査施設を検索した。

(倫理面への配慮)

本研究は公的に入手可能な情報のみを用いた調査研究であり、倫理面の問題はない。

C. 研究結果

対象とした 18 疾患のうち、診断に特異性が高い代謝バイオマーカーが存在するもの

は、チアミノピロホスホキナーゼ 1 欠損症、ピオチン反応性大脳基底核病、モリブデン補助因子欠損症 A 型、エチルマロン酸脳症、脳葉酸輸送欠損症、メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素欠損症、脳ドパミン-セロトニン小胞トランスポーター変異疾患、ドパミントランスポーター欠乏症候群、脳クレアチン欠乏症候群、グルコーストランスポーター 1 欠損症の 10 疾患であった。

これら 10 疾患のうち、保険検査のみで診断可能な疾患は、以下の 2 疾患であった。

1. グルコーストランスポーター欠損症 (髄液糖↓、髄液糖/血糖比↓、髄液乳酸↓〜→、*SLC2A1* 遺伝子検査)
2. メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素欠損症 (尿ホモシスチン↑、血漿総ホモシステイン↑、血漿メチオニン↓、*MTHFR* 遺伝子検査)

他の 8 疾患では、非保険検査や研究検査の併用が確定診断に必要であった。しかし、チアミノピロホスホキナーゼ 1 欠損症とピ

オチン反応性大脳基底核病では、診断に有用と考えられる代謝バイオマーカー（前者は全血チアミン-1リン酸とチアミン-2リン酸、後者は髄液遊離チアミン）を国内では測定できない状況であることが判明した。

D. 考察

対象とした治療可能な遺伝性神経疾患18疾患のうち、診断に有用な代謝バイオマーカーが存在し、かつ国内でこれらの測定を行えない疾患は2疾患であった。これらはいずれもビタミンB1関連疾患であるが、国内で行えるビタミンB1測定は全血中総チアミン（チアミンおよびそのリン酸化物の合計）測定のみであり、これら2疾患の診断に用いることはできない。

今後、遊離チアミン、チアミン-1リン酸、チアミン-2リン酸を分けて測定できるようにし、全血のみならず髄液にも測定対象を拡大することができれば、これらの2疾患の国内での診断がより容易になると考えられる。技術的には既存のビタミンB1測定システムを拡張することで開発し得ると考えられたため、臨床検査会社と会議を行い、測定システム開発の可能性を検討していただくことにした。

E. 結論

対象とした治療可能な遺伝性神経疾患18疾患のうち、国内における診断体制を調査した。その結果、診断に特異的な代謝バイオマーカーが存在するのは10疾患であった。このうち8疾患では、保険検査、非保険検査、研究検査の併用で確定診断に至ることができるが、ビタミンB1に関連した2疾患については国内で代謝バイオマーカーが

測定できないことが判明した。今後、これらのバイオマーカー測定の体制を整えていく必要がある。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Sugiyama Y, Watanabe T, Tajika M, Matsushashi T, Shimura M, Fushimi T, Ichimoto K, Matsunaga A, Ebihara T, Tsuruoka T, Akiyama T, Murayama K.

A Japanese single-center experience of the efficacy and safety of asfotase alfa in pediatric-onset hypophosphatasia.

Orphanet J Rare Dis 2022;17:78.

2. 学会発表

1) 秋山倫之, 久原とみ子, 大瀬守眞, 秋山麻里, 柴田敬, 花岡義行, 土屋弘樹, 兵頭勇紀, 小林勝弘. 小児神経疾患患者における尿中メタボローム解析の経験. 第63回日本小児神経学会学術集会、福岡、2021年5月27～29日.

2) 秋山倫之. 成人てんかん患者における先天性代謝異常症. 教育講演3、第54回日本てんかん学会学術集会、名古屋、2021年9月23～25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

後天性白質疾患に関する研究

研究分担者 松井 大 大津赤十字病院脳神経内科部長

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

A. 研究目的

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

B. 研究方法

当科で2021年4月から2022年3月までの1年間で診療を行った症例のうち、初期の臨床診断として脳炎が疑われた症例の頭部MRIの解析による検討を行った。

（倫理面への配慮）

個人を特定できる情報は消去した上で検討

C. 研究結果

臨床的に脳炎が疑われた症例は、7例であり、そのうち2例は自己免疫性脳炎（抗NMDA受容体抗体、抗LGI1抗体陽性）であった。

頭部MRI画像で両側後頭葉皮質～白質、

左前頭葉白質に多発性にFLAIR高信号を呈する病変を認め、脳炎や脳膿瘍が疑われた症例では、肺病変のBAL液の培養からScedosporium apiospermum、脳膿瘍の出血部からの病理組織で糸状菌感染を認めた。

D. 考察

Scedosporium apiospermumは、自然界に生息する土壌真菌であり、深在性皮膚真菌症の起原菌の一つである。近年、好中球減少や免疫抑制治療時の免疫不全状態の患者における日和見感染症としてスケドスポリウム症が認識されるようになった。スケドスポリウム感染症では、吸入あるいは外傷などにより局所に感染を引き起こし、肺などの病巣から血行播種により、脳などに二次病巣を引き起こすと考えられており、本症例の検査結果とも矛盾はしない。

本症例のように中枢神経系の病変を認める場合、脳膿瘍を呈することが多いが、脳病変を呈するスケドスポリウム感染症の報告は稀である。

E. 結論

脳炎などの神経感染症では、大脳白質病変を認めることが多いわけではないが、本症例のように、免疫抑制剤を使用中の症例においては、スケドスポリウム感染症のような稀な真菌感染症が、多発性に脳病変を引き起こすことがあり、鑑別疾患としてスケドスポリウム感染症の可能性を考えることは重要であると思われた。

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表

1. 論文発表：なし
2. 学会発表：なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他：なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

「遺伝性白質疾患・知的障害をきたす疾患の診断・治療・研究システム構築」
分担研究報告書

治療可能な遺伝性疾患診断治療の手引きの PC、スマホ版作成とオンライン診断

研究分担者 植松有里佳 東北大学病院小児科 助教

研究要旨

「治療可能な遺伝性神経疾患 診断・治療の手引き」を診療を行う上で使いやすいうように、PC やスマホ版として作成した。

A. 研究目的

2020 年 1 月に診断と治療社より発刊された「治療可能な遺伝性神経疾患 診断・治療の手引き」を診療を行う上で使いやすいように、PC やスマホ版として作成する。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、治療可能な遺伝性神経疾患 診断・治療の手引きに関するサイトを新たに開設し、その中に各種検査項目による疾患の絞り込みや検索などが行えるように整える。オンライン診療については、得られた情報に基づき、診断などについて報告する。ホームページ作成にあたっては、人や動物を対象としないことから倫理面の問題はない。オンライン診断にあたっては、個人情報の扱いに対する配慮を十分に行う。

C. 研究結果

本研究班のホームページ上に、新たなサイト
http://plaza.umin.ac.jp/~pmd/iden_guidance.html を作成した。症候、疾患カテゴリーにページを分けて作成した。症候では、7つの症候について当てはまる疾患とその特徴的な検査項目などがまとめて見られるように工夫した。また、全体を検索できるようにし、キーワードから疾患の絞り込みができるようにした。オンライン診断については、依頼を受けてから可能な限り迅速に報告を行った。

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。今後の治療研究の進歩に伴い、治療可能な疾患は増えていくと考えられるため、適宜情報を更新し、充実したサイトとなるようにする必要がある。オンライン診断において診断に至り、新たな知見が得られる

ことは多く、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・スマホ版のサイトを開設することができた。オンライン診断をおこなった。

G. 1. 論文発表

Numata-Uematsu Y, Uematsu M, Yamamoto T, Saitsu H, Katata Y, Oikawa Y, Saijyo N, Inui T, Murayama K, Ohtake A, Osaka H, Takanashi JI, Kure S, Inoue K. Leigh syndrome-like MRI changes in a patient with biallelic *HPDL* variants treated with ketogenic diet. *Mol Genet Metab Rep.* 2021 Sep 4;29:100800.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

遺伝性白質疾患・知的障害をきたす疾患の診断・治療・研究システム構築

研究分担者 村松 一洋 自治医科大学小児科 准教授

【研究要旨】

神経セロイドリポフスチン症の症例集積
鉄沈着神経変性症の症例集積
疾患啓発のための web site 構築

A. 研究目的

日常診療において、中枢神経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 による特徴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が増加してきている。これらの疾患を全て、診療の現場で把握し診断することはもやは困難である。本研究では、診療の現場に有用な情報を提供するための「遺伝性白質疾患 診断の手引き」を作成することで、適切な時期に診断し治療開始できるような体制を構築することを目的とする。これは患者だけではなく、診療の現場においても期待されている内容である。

B. 研究方法

神経セロイドリポフスチン症が疑われる症例に関して遺伝子診断を実施した。特に 6 型について国内症例を集積する。

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

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

C. 研究結果

退行と白質形成不全を呈し、神経セロイドリポフスチン症が疑われる症例に関して網羅的遺伝子解析を実施した。

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 を構築した。

D. 考察

神経セロイドリポフスチン症 2 型は、国内でも脳室内酵素補充療法が開始されたため、早期発見が重要になる。また、6 型においては国内患者 4 名の経過を収集し、現状では治療がないため自然歴を把握している。

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

web site を構築により、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/>

E. 結論

本研究班の成果の一つとして、白質形成不全や知的障害症例の診断に大いに寄与した。web site 構築により、正確な情報へのアクセスが確立した。

F. 研究発表

1. 論文発表

Sugitate R, Muramatsu K, Ogata T, Goto M, Hayashi S, Sawaura N, Kawada-Nagashima M, Matsui A, Yamagata T. Recurrent pneumonia in three patients with MECP2 duplication syndrome with aspiration as the possible cause. *Brain Dev.* 2022;S0387-7604(22)00052-3. doi: 10.1016/j.braindev.2022.03.005. Epub ahead of print. PMID: 35351320.2.

Kuwajima M, Kojima K, Osaka H, Hamada Y, Jimbo E, Watanabe M, Aoki S, Sato-Shirai I, Ichimoto K, Fushimi T, Murayama K, Ohtake A, Kohda M, Kishita Y, Yatsuka Y, Uchino S, Mimaki M, Miyake N, Matsumoto N, Okazaki Y, Ogata T, Yamagata T, Muramatsu K. Valine metabolites analysis in ECHS1 deficiency. *Mol Genet Metab Rep.* 2021 Oct 9;29:100809. doi:

10.1016/j.ymgmr.2021.100809. PMID:
34667719; PMCID: PMC8507190.
Kurokawa Y, Osaka H, Kouga T, Jimbo E,
Muramatsu K, Nakamura S, Takayanagi Y,
Onaka T, Muramatsu SI, Yamagata T. Gene
Therapy in a Mouse Model of Niemann-Pick
Disease Type C1. Hum Gene Ther. 2021
Jun;32(11-12):589-598. doi:
10.1089/hum.2020.175. Epub 2021 Feb 22.
PMID: 33256498; PMCID: PMC8236559.

学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
「遺伝性白質疾患・知的障害をきたす疾患の診断・治療・研究システム構築」
分担研究報告書

遺伝性白質疾患・知的障害をきたす疾患の移行ガイドライン作成に関する研究

研究分担者 望月葉子 東京都立北療育医療センター・内科部長
研究協力者 大迫美穂 内科／東京医科歯科大学大学院医師学総合研究科、
早川美佳 通園科（小児科）、竹内千仙内科、
南谷幹之 小児科、今井祐之 小児科

研究要旨：当院では、内科にて移行例を調査・報告したことを契機に、小児科・内科移行カンファレンスを開始した。移行例の調査より、移行の利点と問題点を明らかにした。さらに、移行支援者と移行患者への実態調査から、移行には、小児科と内科の情報共有の重要性、移行支援としてガイドラインやサポートシステムの必要性が明らかになった。また、日本神経学会 小児一成人移行医療対策特別委員会の委員として、委員会報告論文を作成し、神経学会会員へ移行医療を周知すべくワークショップを開催した。以上を基に、移行ガイドライン作成に向けたワーキンググループを開始した。

A. 研究目的

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

B. 研究方法

1) 当院での神経系疾患の小児一成人移行医療についての調査

- ① 2018年8月から2019年10月の間に、当院の移行カンファレンスを経て小児科から内科に移行し、本研究参加への同意を得た22例を対象とし、疾患名、治療の内容、地域医療連携と社会資源の利用状況について、診療録と移行カンファレンス議

事録を後方視的に調査した。

- ② 2019年10月～2020年9月の1年間の当院の内科外来受診患者のレセプト情報から、患者の病名、外来医学管理料（特定疾患療養管理料、てんかん指導料）算定の有無を調査した。
- ③ 研究参加の同意が得られた患者・介護者で、2020年11月1日から12月31日までの間に当院内科を受診、小児科に通院した／通院している患者に、質問紙と診療録による調査を行った。
- ④ 2018年4月から2020年3月に40歳代で当院小児科を受診していた患者を対象とし、疾患名、大島分類、

医療的ケアの有無と内容、てんかんの有無、小児科での診療内容、2020年3月までの成人診療科移行の可否について、診療録をもとに調査した。さらに、小児科主治医に移行について聞き取り調査した。

- ⑤ 2021年1月に都内医療機関・重症心身障害者通所事業所の計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。
 - ⑥ ダウン症についての検討として、③の対象者のうちのダウン症患者について、また、1988年1月1日-2018年7月31日に当院内科を受診したダウン症患者188人に研究説明文書を郵送し、同意が得られた初診時40歳以上のダウン症患者について、診療録から後方視的に、患者基本属性、就労・日中活動の状況、居住環境、来院の経緯、受診目的を調査した。
 - ⑦ 当院で長期経過観察した spastic paraplegia 11 (SPG11) 剖検例について小児科・内科医師共同で神経病理医と共に報告した。
各研究は、東京都立北療育医療センター、研究倫理委員会の承認を得た。
- 2) ガイドライン作成に向けたワーキンググループを組織し、ガイドラインの作成指針を検討。

C. 研究結果

1-1) 当院での移行医療への取り組み

2017年8月から2018年3月に当院内科

で診療した患者の診療録より、小児科からの紹介状を持参された患者を移行例として調査し、問題点として、患者・家族の移行に対する認識不足、成人診療科での移行患者受け入れの躊躇が挙げられた（臨床神経59: 79-281, 2019）。2018年から小児科・内科移行カンファレンスを開始した。

- ① 移行例の取り組みについての調査より、移行は、診断・治療を見直すきっかけになり、患者・家族の病状理解が向上し、将来の見通しをたて、患者の病状や家庭環境等の変化に備えられるようになる、そして、適切な地域医療連携、適切な社会資源利用をすることで、必要な医療を受け、家族の介護負担を減らすと共に、患者のQOLの向上が得られるようになるという利点がある。一方、個別対応が必要で時間を要する問題が明らかになった【論文1】。
- ② 移行例の取り組みについての調査より、患者1人当たり、小児科医が病歴整理に1から2時間と患者・家族への移行の説明に約30分、小児科・内科のカンファレンスに約20分、内科では初診に30分から1時間、医療ソーシャルワーカーと支援のための看護師はそれぞれ患者・家族との面談に1時間、内科医師と共に患者・家族、時に地域スタッフとのケアカンファレンスに1時間ほどの時間を要した。小児科で移行の話をしてから、内科に移行して、ケアカンファレンスまでに数ヶ月かかる場合もあり、移行には多くの専門職とそれぞれの専門職が要する時間が必要であった。また、内科外来患

者では脳性麻痺の 50%、ダウン症候群の 76%に疾患そのものについての療養指導をしても指導料加算を算定できていなかった。以上より、遺構に関する診療報酬、成人診療科の実態に即した診療報酬加算算定が必要と考察した【学会 1】。

- ③ 移行した患者で質問紙に回答のあった 51 人からは、移行時の問題として、病院に関する情報がない、病歴が伝わっていない、成人診療科で対応してもらえなかったということがあり、移行後は専門家の受診ができ、年齢にあった治療ができる一方、受診の負担が増加するという問題もあった。今後、小児科と成人診療科での病歴の共有や、小児科医への成人後の医療・福祉制度の情報提供の必要性、成人診療科への小児期発症の疾患や障害についての啓発が必要と考えられた【学会 2】。
- ④ 40 歳代で当院小児科を受診した 52 例の調査では、医療的ケアの必要な例や、急変する例があり、健康管理に課題があった。小児科主治医が移行例を提案し、9 例が内科に移行できた。小児科医からは、移行の話を切り出すきっかけの難しさ、手順のわかりにくさ、安定しているので患者・家族から断られるという移行の困難さが挙げられた【学会 3】。
- ⑤ 計 277 の回答（回答率 20.8%）があり、そのうち Web 回答は 52（回答者は医師 31、看護師 9、相談支援員 4、その他 8）であった。成人の小児期発症の神経系疾患患者の在宅医療では、医師・看護師・理学療法士・作業療法

士などの専門職は様々な役割を果たしていた。成人期医療への円滑な移行のために、患者情報の共有や、多職種連携の一層の推進が必要であることが考察された【学会 4】。

- ⑥ 40 歳以上のダウン症の約 3 割は健康診断の目的で受診し、健康上問題なく生活していた。しかし、疾患加療が必要なものも多く、継続的な健康管理への取り組みが必要であった。ダウン症患者では、小児期から成人期にかけての継続した支援が必要で、家族にとっても疾患に関する知識のアップデートが必要であった。遺伝専門職の関わりも有用と考察された【学会 5-7】。
- ⑦ 学齢期に発症し、脳梁菲薄化を伴う痙性対麻痺と診断され、44 歳の時に遺伝外来を受診し、検索の結果 SPG11 と診断された男性。病理学的には運動系だけでなく広範囲な変性があり、変性部位にほぼ一致して p 62 陽性好酸性封入体があり、さらに、SPG11 の既報告例の所見に加えて、外側膝状体病変、Lewy 小体病理が見られた【論文 2】。

1-2) 日本神経学会の取り組み

2019 年に有志で移行医療への取り組みの要望を提出し、2020 年 7 月に日本小児神経学会の協力を得て、「日本神経学会 小児－成人移行医療対策特別委員会」が承認された。本年、移行医療についての現状と課題を作成した【論文 3】。また、神経学会会員へ周知するために、委員会メンバーを全国の各地域の代表も加わることになり、また、会員へのアンケート調査と会員向けパンフレットも作成している。さらに、小児診療科と成人診療科の連携推進をテーマ

に第9回日本難病医療ネットワーク学会
学術集会 シンポジウム【学会8】・第4
回小児科から成人診療科への移行を語る会
(神経学会特別委員会主催ワークショップ)
の企画・開催をした。

2) ガイドライン作成に向けたワーキング グループ (WG) 開始

ガイドライン作成に向けて、院内研究協
力者との検討では、対象者の選定、移行の
効果の評価、移行の準備、内容、評価、小
児科の役割が課題となり、システムティッ
クレビューの困難さが挙げられた。そし
て、患者の役に立つガイドラインのあり方
も課題になった。

第1回 WGを7人で開催、以下を決定
した。

対象疾患：白質脳症、知的障害

構成：総論と各論とし、各論を小児科と
成人診療科視点で記載する。

今後参加メンバーを増やすこととし、ク
リニカルクエスト作成、レビュー方法を
検討する。

D. 考察

当院での調査・検討より、小児期発症神
経系患者の成人診療科への移行には利点
があり、患者・家族も移行したことの利点
を感じていた。しかし、移行に際しては、患
者・家族の情報不足という指摘のみなら
ず、医療者においても情報不足、情報共有
不足、そして移行を進める方法に困難を感
じていることが明らかになった。これらの
問題解決のために、日本神経学会 小児一
成人移行医療対策特別委員会の活動を継続
すること、そして、小児科と成人診療科の

情報共有やより良い移行医療システム作り
のため、さらに、患者・家族にも役に立つ
移行ガイドラインの作成が必要であること
が明らかになった。ガイドライン作成 WG
により、作成を進めたいと考える。

E. 結論

当院の移行医療へ取り組み、日本神経学
会の委員としての活動を生かし、移行ガイ
ドライン作成 WGを開始した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 大迫美穂、竹内千仙、望月葉子：小児
期発症の神経系疾患を有する患者の成
人診療科への移行－知的・運動障害を
有する患者への取り組み－. 神経治療
学 38(2): 112-122, 2021
- 2) Hayakawa M, Matsubara T, Mochizuki
Y, Takeuchi C, Minamitani N, Imai M,
Kosaki K, Arai T, Murayama S: An
autopsied case report of spastic
paraplegia with thin corpus callosum
carrying a novel mutation in the
SPG11 gene: widespread degeneration
with eosinophilic inclusions. BMC
Neurology 22(1): 2, 2022
- 3) 尾方克久、望月葉子、齊藤利雄、崎山
快夫、水口雅、久保田雅、三牧正和、
奥野龍禎、池田昭夫、小森哲夫、米山
明、望月秀樹、日本神経学会小児一
成人移行医療対策特別委員会. 神経系疾
患を対象とする小児一成人移行医療に

についての展望：現状と課題. 臨床神経
62(4): 261-266, 2022

2. 学会発表

- 1) 望月葉子、大迫美穂、竹内千仙：小児期
発症神経系疾患患者の成人期医療への
移行に関わる診療実態. 第62回 日本
神経学会学術大会（一般演題口演）臨床
神経 61: S245, 2021
- 2) 大迫美穂、山岡祐衣、竹内千仙、藤原
武男、望月葉子：小児期発症神経系疾
患の小児科-成人診療科への移行医療
の推進に向けた実態調査. 第62回 日
本神経学会学術大会（一般演題 ポス
ター）臨床神経 61: S335, 2021
- 3) 早川美佳、南谷幹之、大迫美穂、竹内千
仙、鳥山泰嵩、杉原進、鈴木淑子、落合
幸勝、望月葉子、今井祐之：当院小児科
外来通院中の 40 歳代重症心身障害児
（者）等の利用状況と成人診療科移行
について. 第 63 回日本小児神経学会学
術集会（一般演題 ポスター）. 脳と発
達 53: S311, 2021
- 4) 大迫美穂、山岡祐衣、竹内千仙、望月
葉子、藤原 武男：小児期発症神経系疾
患患者の成人期医療への移行における
在宅医療の支援者の役割 第39回日本
神経治療学会学術集会（一般演題口演）
神経治療学 36: S284, 2021
- 5) 神原容子、竹内千仙、大迫美穂、佐々木
元子、三宅秀彦、望月葉子：成人期Down
症候群における移行医療の意義 -遺
伝専門職の視点から-日本人類遺伝学
会第66回大会 第28回日本遺伝子診療
学会大会 合同開催（一般演題 ポス
ター）抄録集 386, 2021
- 6) 神原容子、竹内千仙、大迫美穂、佐々木

元子、三宅秀彦、望月葉子: 40歳以上の
Down症候群患者の生活実態および来
院状況の調査. 第44回日本小児遺伝学
会学術集会、第3回日本ダウン症学会
学術集会、第3回日本ダウン症会議学術
集合同学術集会（一般演題 ポスター）.
抄録号 120, 2021

- 7) 大迫美穂、竹内千仙、山岡祐、藤原武
男、望月葉子：ダウン症候群における患
者教育の現状 -小児期から成人期への
継続的な診療に向けて.-第44回日本小
児遺伝学会学術集会、第3回日本ダウ
ン症学会学術集会、第3回日本ダウン症
会議学術集合同学術集会（一般演題
ポスター）. 抄録号 121, 2021
- 8) 望月葉子：障害者総合医療療育施設に
おける小児-成人移行医療の現状と課
題. 第9回日本難病医療ネットワーク
学会学術集会 シンポジウム3神経系
疾患を対象とする小児-成人移行医療
への取り組み：小児診療科と成人診療
科との連携推進. 日本難病医療ネット
ワーク学会機関誌 9(1):45, 2021

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

ATR-X 症候群および脳クレアチン欠乏症に関する臨床研究

研究分担者 和田 敬仁 京都大学大学院医学研究科・特定教授

研究要旨

ATR-X 症候群、および、脳クレアチン欠乏症（AGAT 欠損症と、GAMT 欠損症、および、クレアチンクレアチントランスポーター欠損症）は知的障害を主症状とする症候群である。ATR-X 症候群はモデルマウスを用いた研究により、5-アミノレブリン酸による知的障害に対する有効性が期待されている。また、脳クレアチン欠乏症候群のうち、AGAT 欠損症と GAMT 欠損症に対してはクレアチン投与が有効であり、治療法のある知的障害症候群として注目されている。もっとも頻度の高い知的障害症候群の一つであるクレアチンクレアチントランスポーター欠損症に対しては、有効な治療法がなく、開発が望まれる。本研究では、①ATR-X 症候群に対する 5-アミノレブリン酸の治験を令和 4 年に開始、②脳クレアチン欠乏症候群の指定難病への登録、に向けて取り組んだ。

A. 研究目的

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

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

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

脳クレアチン欠乏症は、クレアチン産生障害である AGAT (GATM) 欠損症と GAMT 欠損症、および、クレアチン輸送障害であるクレアチントランスポーター欠損症の 3 疾患からなる。日本国内で診断された症例は、論文報告症例を含めて、クレアチントランスポーター欠損症は 7 家系 12 症例、GAMT 欠損症は 1 家系 1 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。

② ホームページの作成

③ 患者会

④ 脳クレアチン欠乏症候群の指定難病への登録

⑤ ATR-X症候群および脳クレアチン欠乏症候群の診断支援

⑥ ATR-X 症候群の治験に向けての準備

C. 研究結果

① 患者レジストリー制度

2022 年 4 月 1 日現在で、脳クレアチン欠乏症候群は 7 家系 9 例（内訳；クレアチントランスポーター欠損症 6 家系 8 症例、GAMT 欠損症 1 家系 1 例）、ATR-X 症候群は 40 家系 42 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 8 回 ATR-X 症候群患者さんに関わる皆さんのための勉強会 on Zoom を令和 3 年 7 月 22 日に WEB 上(ZOOM)で開催した。15 家族と基礎研究者 2 名、臨床医 3 名、認定遺伝カウンセラー 2 名が参加し、近況報告、治療準備の進捗状況について、情報交換を行った。

④ 脳クレアチン欠乏症候群の指定難病登録

脳クレアチン欠乏症候群の指定難病への登録に向けて準備を進め、令和 3 年 11 月 1 日に登録された。(告示番号 334)

⑤ 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 3 年度は 7 症例で ATRX 遺伝子解析が行われ、うち 1 症例で診断確定、6 例でバリエーションは検出されなかった。
脳クレアチン欠乏症候群；令和 3 年度は 3 症例で解析が行われ、1 例で SLC6A8 遺伝子に病的バリエーションが検出された。

⑥ ATR-X 症候群の治療準備

ATR-X 症候群の患者に対する 5-アミノレブリン酸による治療準備 (AMED 橋渡し事業 PreC) をすすめるため、令和 3 年 6 月 25 日および 9 月 13 日に PMDA 事前面談、12 月 13 日に対面助言を行い、プロトコールは合意に達した。令和 4 年度 AMED 難治性疾患実用化研究事業「ATR-X 症候群に対する 5-アミノレブリン酸による治療」により、京都大学医学部附属病院で治療開始予定である。

(倫理面への配慮)

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

D. 考察

将来の臨床研究や治療を進めるにあたり、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 3 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ことにより、今後症例数の増加が期待されることである。

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と考えることが出来る。令和 4 年度に 5-アミノレブリン酸に治療が開始される予定であり、患者レジストリー、臨床情報の集積を継続していく必要がある。

E. 結論

ATR-X 症候群は、5-アミノレブリン酸による治療を令和 4 年度中に開始する予定である。脳クレアチン欠乏症候群は、令和 3 年度に指定難病に登録され、遺伝学的検査も令和 4 年度より保険収載されたため、今後診断症例数が増加することが期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 和田敬仁. 指定難病最前線 脳クレアチン欠乏症候群. 新薬と臨床 71 ; 272-275, 2022
2. 和田敬仁. 【小児遺伝子疾患事典】先天異常症候群 ATRX(関連疾患:ATR-X 症候群) 小児科診療 84 ; 1423-1425, 2021
- 3: 和田敬仁. 【エピゲノムで新たな解明が進む「先天性疾患」】(第 3 章)先天性疾患 クロマチンリモデリング因子異常症 ATR-X(X 連鎖 α サラセミア・知的障害)症候群. 遺伝子医学 MOOK36 ; 144-150, 2021

2. 学会発表

和田敬仁 ATR-X 症候群に対するアミノレブリン酸による治療に向けての取り組み 日本小児神経学会 2021.5.27-29、福岡 (Web)

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

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、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患者の原因調査を行った。5名中4名が遺伝学的検査により確定診断され、遺伝学的検査の有用性が示唆された。ガイドラインの作成および遺伝学的検査体制の充実が必要である。

A. 研究目的

新規遺伝性白質形成不全症ガイドライン作成の準備のため、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患者の原因を明らかにする。

B. 研究方法

2014年4月より2021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)

本研究に関して 信州大学医学部倫理委員会の承認（承認番号 636）を受け、倫理面へ十分配慮し行っている。

C. 研究結果

白質病変を伴う患者を5名認めた。受診時の臨床診断は症例 1.アレキサンダー病疑い、症例 2.高アンモニア血症、症例 3.脳室周囲白質軟化症、精神運動発達遅滞、症例

4.白質病変・嚢胞、基底核石灰化、知的発達症、症例 5.精神運動発達遅滞であった。

症例 4 について当研究班に画像診断コンサルトを行い先天的感染症が疑われたため遺伝学的検査は行わなかった。その他4名について遺伝学的検査を施行し、症例 1.アレキサンダー病、症例 2.HHH 症候群（高オルニチン血症・高アンモニア血症・ホモシトルリン尿症）、症例 3.と 5.Kleefstra 症候群と確定診断された。症例 2 は治療により白質病変の消失を認めた。非特異的な白質病変を認めた Kleefstra 症候群の2例では経過観察中に白質病変の消失を認めた。

D. 考察

限られた症例数であるが、5名中4名で遺伝要因が明らかになったことから白質病変を伴う神経発達症やてんかん患者の原因検索として遺伝学的検査が有用であることが示唆された。また、Kleefstra 症候群の2例は過去の報告と同様に白質病変

を伴っていた。先天異常症候群も遺伝性白質疾患の鑑別疾患として重要であると考えられた。

E. 結論

遺伝性白質疾患の確定診断には遺伝学的検査が有用であることが示唆された。

ガイドラインの作成および遺伝学的検査体制の充実が必要である。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Hoshino Y, Kodaira M, Matsuno A, Kaneko T, Fukuyama T, Takano K, Yazaki M, Sekijima Y. Reversible Leukoencephalopathy in a Man with Childhood-onset Hyperornithinemia-Hyperammonemia-Homocitrullinuria Syndrome. *Intern Med.*2022; 61: 553-557.

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

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

神経画像、特に MRI における白質病変や臨床症状から、適切に早期診断、鑑別診断を行うための実地臨床に即した診断手引書「画像で診る遺伝性白質疾患 診断の手引き」を 2021 年 6 月に発刊した。新たな白質疾患のアップデートに努めるとともに、オンライン症例相談に対応した。髄鞘形成不全性白質ジストロフィーである *SPTAN1* 関連発達性てんかん脳症の MR spectroscopy 解析から本疾患の脳病態を推定した。

A. 研究目的

分子遺伝学の発展とともに、近年数多くの遺伝性白質疾患が見いだされている。神経画像、特に MRI における白質病変や臨床症状から、適切な早期診断、鑑別診断が期待される。本年度の研究目的は、2021 年 6 月に発刊された「画像で診る遺伝性白質疾患 診断の手引き」で扱われた疾患に、新たな遺伝性白質疾患を追加すること、MRS を用い *SPTAN1* 関連発達性てんかん脳症の病態を解明することである。

B. 研究方法

1. 「画像で診る遺伝性白質疾患 診断の手引き」で扱われた髄鞘形成不全性白質ジストロフィー (hypomyelinating leukodystrophy [HLD]) 44 疾患、脱髄性白質ジストロフィー (demyelinating leukodystrophy; DLD) 106 疾患に追記すべき疾患を PubMed を用いて検索した。
2. *SPTAN1* 関連発達性てんかん脳症自験例に MR spectroscopy を施行し脳化学異常を解析した。(倫理面の配慮) 倫理委員会承認、インフォームドコンセント取得済み。

C. 研究結果

1. 追加すべき白質疾患として *POLR3K* 遺伝子異常 (HLD21)、*CLDN11* 遺伝子異常 (HLD22)、*PI4KA* 遺伝子異常を班会議で報告した。
2. *SPTAN1* 関連発達性てんかん脳症の MRI は髄鞘形成不全、大脳萎縮、脳幹小脳低形成が認められた。MR spectroscopy では N-acetylaspartate (NAA), choline (Cho) の低下と glutamate (Glu), glutamine (Gln) の上昇を呈した。NAA 低下は神

経ネットワークの機能障害、Cho 低下は髄鞘形成不全、Glu/Gln 上昇は Glu/Gln サイクル異常を反映していることが想定される。

D. 考察

1. 新たな遺伝性白質疾患は年々報告されている。疾患のアップデートを継続して行うことで早期診断、鑑別診断に益する。
2. *SPTAN1* がコードする α -フォドリンは Glu の開口分泌に必要であり、その障害が Glu/Gln サイクル異常をきたす可能性がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Sakata Y, Sano K, Aoki S, Saito H, Takanashi J. Neurochemistry evaluated by MR spectroscopy in a patient with *SPTAN1*-related developmental and epileptic encephalopathy. *Bain Dev* in press.
2. 学会発表

1. 高梨潤一：新たな白質ジストロフィーの画像診断 第 63 回日本小児神経学会. 2021.5.
2. 高梨潤一：小児急性脳症の臨床・画像最新情報. 第 57 回日本小児放射線学会. 2021.6.12.
3. 高梨潤一：小児 MRI 画像診断の基礎と応用. 第 37 回日本小児神経学会北海道地方会. 2021. 10. 30
4. H. 知的財産権の出願・登録状況 なし