

進行性白質障害研究に関する海外情報収集

研究分担者 山本 俊至 東京女子医科大学ゲノム診療科・教授

研究要旨

研究目的:

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

研究方法:

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

結果と考察:

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

結論:

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

A. 研究目的

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

B. 方法

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

C. 研究結果

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

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

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

D. 考察

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

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

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

E. 結論

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

F. 研究発表

1. 論文発表

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

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

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

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

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

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

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他