

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

遺伝性白質疾患画像診断に関する研究

研究分担者 高梨潤一 東京女子医科大学 医学部（八千代医療センター）教授

研究要旨

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

A. 研究目的

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

B. 研究方法

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

C. 研究結果

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

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

5. ミエリン脂質合成障害：HCC (*FAM126A*, HLD5)

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

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

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

D. 考察

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

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

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

Multimodal MR imaging in acute exacerbation of

methylmalonic acidemia. *Radiol Case Rep* 2023; 18(3): 1010-1014.

Kodama Kazuo, Aoyama Hiromi, Murakami Yoshimi, Takanashi Jun-ichi, Koshimizu Eriko, Miyatake Satoko, Iwama Kazuhiro, Mizuguchi Takeshi, Matsumoto Naomichi, Omata Taku. A case of early-infantile onset, rapidly progressive leukoencephalopathy with calcifications and cysts caused by biallelic SNORD118 variants. *Radiol Case Rep* 2023;18(2023): 1217-1220.

Nemoto Koko, Sano Kentaro, Sato Satoko, Maeda Yasuhiro, Murayama Kei, Takanashi Jun-ichi. A child with mitochondrial DNA deletion presenting diabetes mellitus as an initial symptom. *Radiol Case Rep*.2022;17: 2915-2918.

Murofushi Yuka, Sakuma Hiroshi, Tada Hiroko, Mizuguchi Masashi, Takanashi Jun-ichi. Changes in the treatment of pediatric acute encephalopathy in Japan between 2015 and 2021: A national questionnaire. *Brain Dev* 2023;45(3): 153-160.

Myojin shota, Michihata Nobuaki, Shoji Kensuke, Takanashi Jun-ichi, Matsui Hiroki, Fushimi Kiyohide, Miyairi Isao, Yasunaga Hideo. Prognostic factors among patients with Shiga toxin-producing *Escherichia coli* hemolytic uremic syndrome: A retrospective cohort study using a nationwide inpatient database in Japan. *J Infect Chemother* 2023; in press.

Okamoto Go, Furuya Emari, Terada Kanae, Yasukawa Kumi, Takanashi Jun-ichi, Kobayashi Emiko. Fosphenytoin dosing regimen including optimal timing for the measurement of serum phenytoin concentration in pediatric patients. *Brain Dev* 2022; 44(10):725-731.

So Hayato, Ohashi Takashi, Yamagishi Sae, Mori

Harushi, Takanashi Jun-ichi. Case of autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy associated with Epstein-Barr virus reactivation. *Clin Exp Neuroimmunol* 2022;13(2): 106-110.

Fujita Yuji, Imataka Gyoji, Sakuma Hiroshi, Takanashi Jun-ichi, Yoshihara Shigemi. Multiple encephalopathy syndrome: a case of a novel radiological subtype of acute encephalopathy in childhood. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2022;26: 5729-5735.

Sakuma Hiroshi, Takanashi Jun-ichi, Muramatsu Kazuhiro, Kondo Hidehito, Shiihara Takashi, Suzuki Motomasa, Okanari Kazuo, Kasai Mariko, Mitani Osamu, Nakazawa Tomoyuki, Omata Taku, Shimoda Konomi, Abe Yuichi, Maegaki Yoshihiro, Murayama Kei, Hayashi Yuka, Nagase Hiroaki, Okumura Akihisa, Sakai Yasunari, Tada Hiroko, Mizuguchi Masashi. Severe pediatric acute encephalopathy syndromes related to SARS-CoV-2. *Front Neurosci* 2022; 17: 1085082.

Mitsuishi Tsuyoshi, Miyata Kazunori, Ando Akiko, Sano Kentaro, Takanashi Jun-ichi, Hamada Hiromichi. Author reply to "Onycholysis associated with Kawasaki disease: A comment on characteristic nail lesions in Kawasaki disease: Case series and literature review". *J Dermatol* 2022;49:e293- e294.

Sasaki Yusuke, Fujimori Makoto, Hirose Shoko, Hamada Hiromichi, Takanashi Jun-Ichi. A 11-year-old male with fever, abdominal pain and progressive renal dysfunction. *Pediatr Infect Dis J* 2022; 41(11): 938-940.

高梨潤一. 小児の白質病変をみたらどのように考えたらよいですか? 画像診断 2023; 43(1):77-79.

高梨潤一. 小児急性脳症の臨床・画像最新情報.

日本小児放射線学会雑誌 2022; 38(1): 35-43.

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

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

前垣義弘:監修. 中山書店 2022; 124-133.

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

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

2. 学会発表

高梨潤一：小児白質ジストロフィーの画像診断.

第16回小児神経放射線研究会. 2022.10.29.

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

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

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

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

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

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし