

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

遺伝性白質疾患・知的障害をきたす疾患の診断・治療・研究システム構築

研究分担者 村松 一洋 自治医科大学小児科 准教授

【研究要旨】

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

A. 研究目的

日常診療における画像診断での白質病変検出は遺伝性白質疾患の診断の契機となる。MRI による疾患特異的な所見と遺伝子診断技術の進歩により診断確定可能となる遺伝性白質疾患数が増加している。これらの全てを、日常診療の現場で把握し診断することは困難である。本研究では、診療に有用な情報を提供するため「遺伝性白質疾患 診断ガイドライン d」を作成することで、適切な時期に診断し治療開始できるような体制を構築することを目的とする。これは患者だけではなく、診療の現場においても期待されているシステムである。

B. 研究方法

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

神経セロイドリポフスチン症 6 型について国内症例を集積する。

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

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

C. 研究結果

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

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

神経セロイドリポフスチン症 6 型が疑われる症例はいなかった。

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

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

D. 考察

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

難病プラットフォームによる疾患レジストリは引き続き登録を進める。

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

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

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

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

E. 結論

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

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

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

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

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

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

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

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

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

## 学会発表

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし