

## 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

### 総括研究報告書

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、白質疾患医療支援ネットワークの形成として下記の研究を行った。

- ① “大脳白質疾患病変画像からの診断ガイドライン”に関して、2021年5月に刊行される。
- ② 先天性大脳白質形成不全症の診断サポートのためのコンサルテーションボードにより各主治医からの診断依頼に討議を行い回答するとともに、一部診断を班員内で担当した。
- ③ 市民公開セミナーを実施した  
以上を通じ、患者の願いである、“最善の診断、治療を生涯受けたい、治療研究を推進してほしい、国内外の情報を伝達してほしい” という希望に応えた。

#### 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び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；

新規調査研究；国際化に対応するため、既存ガイ

ドラインを英文化し、主治医等より、要望の多い下記2つのガイドラインを作成し、トランジション・境界疾患の調査をおこなう

治療可能な遺伝性疾患の早期診断・治療に関するガイドライン（H30,R1）

画像上の白質病変から早期診断に至る診断ガイドライン（R1,R2）

継続；小児～成人を通じた、世界水準のオールジャパン体制を構築し、情報収集把握を行い医療の均てん化とともに、患者・研究者の協調により、治療研究を推進する。

患者レジストリの難病プラットフォームへの統合、年二回の患者会セミナー、セミナーに合わせた自然歴研究、国際白質コンソーシアム GLA との会議、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継続し(H30,R1, R2)、オンラインでの診断コンサルトにより、診断戦略を速やかに立案回答し、診断を紹介あるいは本研究班で実施する(H30,R1, R2)。

方法；

新規研究 1；困難な診断を支援する“白質疾患診断ガイドライン”の作成

既存診断ガイドラインを英文化する（H30）

“白質疾患疑い画像からの診断ガイドライン”を作成する(R1, R2)。

ガイドラインに明記された遺伝子・生化学診断システムを構築する(R1, R2)。

### **新規研究 2 ; “治療可能な神経疾患診断・診療ガイドライン”の作成**

治療法が存在する疾患について、優先的に診断、治療を開始するための“治療可能な神経遺伝性疾患ガイドライン”を作成する (H30,R1)。

ガイドライン上の遺伝子・生化学診断システムを整備し運営する(R1, R2)。

### **新規研究 3 ; トランジション、境界領域を調査し継続的・包括的な提供を行う**

生涯に至り、多診療科が関わる医療体制を目指すために、患者会とセミナーで蓄積された問題点に対し、オンライン会議で議論する。Q&A 形式で班のウェブサイトに掲載し、重要なものはガイドラインとして取り上げる (H30, R1, R2)。

新規白質疾患と境界領域疾患を調査し、アップデートする (H30, R1, R2)。

### **継続研究 ; オールジャパン体制を構築し、患者・研究者と協調し、診断・治療研究を推進する**

年 2 回の患者セミナーを継続し、セミナーに合わせて自然歴の調査を継続し、治験を推進する。GLIA コンソーシアム研究者と共同研究を継続し、国際基準の疾患分類再改定を行う。MRI 画像と臨床情報からなる従来レジストリを難病プラットフォームへ統合する。AMED,NEDO 研究班を支援し、研究者、企業の RS 戦略相談に同行し、新規治療の導出に協力する (H30, R1, R2)。

期待される成果;

#### 早期診断の実現による“神経変性前の治療開始” 神経白質病変からの疾患診断が遅れている。

白質病変は、まず MRI で気づかれるが数百種類にもおよぶ鑑別診断があり、初診時から診断計画を立案するためのガイドラインが臨床現場から待たれている。画像、臨床診断、遺伝子診断の最前線の研究者からなるチームで診断方法を示し、合わせて遺伝子、生化学的検索を日本どこでも行えるための診断体制構築を作成し、白質疾患医療の均てん化を支援する

#### **治療可能な遺伝性神経疾患の診断が遅れている。**

AMED 小児希少・未診断疾患イニシアチブ等により、より年々多くの治療可能な遺伝性疾患が見出されてきている。早期診断治療が可能な疾患は、劇的な治療効果を示す反面、治療の遅れは不可逆的な神経変性をきたすため、全ての臨床医が知る必要がある。そのための診断ガイドラインを、臨

床現場に提示し、AMED 研究班等の成果還元役割も担う。

#### トランジションの推進と境界領域調査による“もれなく生涯を支援する”

難病治療、とくにトランジションの現状を調査し、それを阻害する要因を調査する。

また診断の谷間となる境界領域の疾患定義と細分類をおこない、診断ガイドラインの改定項目と疾患を調査する。

#### オールジャパン診療体制の構築・研究・普及啓発による“世界水準の診断治療実現”

セミナー等の患者会支援を継続し、患者の要請に密着した班としての特色を維持する。また永続可能な画像・臨床レジストリを難病プラットフォームへ集約する。またウェブサイトは引き続き、和文英語表記で提供し国内外の患者会と、医師、研究者、行政が協調した希少難病連携体制を維持する。

以上を通じ、患者の願いである、早期診断、最善の診断、治療を生涯受けたい、治療研究を推進してほしい、国内外の情報を伝達してほしい という希望に応える。

C、研究結果および  
下記の成果を得た。

### **新規研究 1 ; 困難な診断を支援する“白質疾患診断ガイドライン”の作成**

“遺伝性白質疾患 診断の手引き”に関して、ガイドライン作成が終了し、2021. 5 月刊行予定である。

### **新規研究 2 ; “治療可能な神経疾患診断・診療ガイドライン”の作成**

1) “治療可能な神経遺伝性疾患ガイドライン”に関して 2019.12. 10 班研究による書籍として刊行済み。

### **新規研究 3 ; トランジション、境界領域を調査し継続的・包括的な提供を行う**

- 1) 成育医療センターでの移行症例 299 例の調査を施行した。
- 2) ワーキンググループ (小坂、出口、久保田)

でのメール会議を通じ、小児科側から見た問題点とその解決案を提示した。今後受け手側の神経内科グループ（東京都立北療育医療センター 内科部長 望月葉子医師らと、CQ を設定し課題として更に研究を継続する。

### 継続研究；オールジャパン体制の構築による診断・治療研究を推進する

- 1) 先天性大脳白質形成不全症の患者セミナーを継続した（夏のセミナーはコロナ禍で中止、秋のセミナーはズーム形式で実施）。セミナーでオンラインでのコンサルテーションを行った（小坂、井上 2019.7.13、2019.11.3）。
- 2) オンラインでの、主治医からの診断コンサルトを継続した（全班員）。
- 3) 国際コンソーシウム GLIA と 6 回にわたるウェブ会議を行い、国際 PMD シンポジウムに参加した。国際共同治験；ペンシルベニア小児病院(Vandever 医師)が主導する PMD 自然歴研究について、本邦に割り当てられた 15 症例の臨床情報解析を開始した（井上、高梨）。
- 4) 診断コンサルト症例の一部に対して、遺伝学的診断を実施した。（全班員）。
- 5) 日本小児神経学会総会を主催し（佐々木）、白質形成不全症の第一人者である Van der Knaap の招待講演を企画した（佐々木、座長；小坂>コロナ禍により中止）
- 6) 先天性大脳白質形成不全症のレジストレーションを難病プラットフォームで開始した（小坂、井上）。画像データベースは、難病プラットフォームでの運用が困難であり、当班で整備してきた国立精神・神経医療研究センターで稼働している画像収集システム IBISS を継続している。
- 7) 白質形成不全症の細胞治療に関し、安全性試験の対面助言に同行し、新規治療の導出に協力した（小坂、井上；2020.8.19）
- 8) アレキサンダー病の遺伝学的検査と表現型解析を継続した（吉田）

### 9) 班員による研究により MCT 8 早期診断法を確立した

- 10) AMED 研究費応募の支援・申請を行った
- ①患者アストロサイトをを用いた希少疾患病態解明と創薬研究（令和 2 年度創薬基盤推進研究事業；iPS 研究所 近藤孝之）（小坂；2020. 2 月；支援）
- ②クレアチントランスポーター欠損症の遺伝子治療開発（AMED 難治性疾患実用化研究事業、令和 3 年度 再生・細胞医療・遺伝子治療のシーズ探索研究（再生等ステップ 0）熊本大学 大槻純男（小坂；2020. 12 月；支援）
- ③ATR-X 症候群に対する 5-アミノレブリン酸の有効性と安全性に関する研究（AMED 難治性疾患実用化研究事業、令和 3 年度 希少難治性疾患に対する画期的な医薬品の実用化に関する研究、A-1 医薬品の治験準備（医薬品ステップ 1）（和田；2020. 12 月；応募）
- ④ATR-X 症候群に対する 5-アミノレブリン酸の有効性と安全性に関する研究（AMED 難治性疾患実用化研究事業、令和 3 年度 患者のニーズに応える医薬品開発に資する臨床研究・治験の推進 1 医薬品開発を目指す臨床研究・医師主導治験の Protokol 作成に関する研究（準備：ステップ 1）（和田；2020. 12 月；応募）
- ⑤従来の疾患分類に含まれない先天性大脳白質形成不全症の遺伝学的診断と診療ガイドライン作成に向けたエビデンス創出研究（AMED 難治性疾患実用化研究事業、D 希少難治性疾患の診療に直結するエビデンス創出研究（エビデンス創出）（井上；2020. 12 月；応募）
- ⑥難治性疾患等実用化研究事業 難治性疾患実用化研究事業、人工 miRNA を搭載した遺伝子発現抑制 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 C-1. 希少難治性疾患に対する画期的な再生・細胞医療・遺伝子治療の実用化に関する研究分野／再生・細胞医療・遺伝子治療のシーズ探索研究（再生等ステップ 0）（井上；2020. 12 月；応募）

### D. 考察

本年度は、“大脳白質疾患病変画像からの診断ガイドライン（仮題）”に関して、統括委員会を設置して、システムティックレビューを開始し、

“治療可能な神経遺伝性疾患ガイドライン”に関してシステマティックレビュー、推奨決定を経て、ガイドラインを作成し、これらのガイドラインに、総論1；“症候からどのように診断するのか、”総論2；先天性代謝性疾患との関係の章を加え班研究による書籍として刊行した。また先天性大脳白質形成不全症の診断サポートのためのコンサルテーションボードにより各主治医からの診断依頼に討議、1W以内に返答し、一部診断を班員内で担当した。例年通り、市民公開セミナーを2回（東京、大阪）実施し、自然歴調査を行った以上を通じ、患者の願いである、“最善の診断、治療を生涯受けたい、治療研究を推進してほしい、国内外の情報を伝達してほしい”という希望に応えた。

E. 健康危険情報  
特になし。

F. 研究発表  
主たる発表論文

[1]

1. T. Yoshida, Clinical characteristics of Alexander disease *Neurodegenerative disease management* 10 (2020) 325-333.
2. T. Wada, S. Suzuki, N. Shioda, 5-Aminolevulinic acid can ameliorate language dysfunction of patients with ATR-X syndrome *Congenit Anom (Kyoto)* 60 (2020) 147-148.
3. T. Uemura, S. Ito, T. Masuda, H. Shimbo, T. Goto, H. Osaka, T. Wada, P.O. Couraud, S. Ohtsuki, Cyclocreatine Transport by SLC6A8, the Creatine Transporter, in HEK293 Cells, a Human Blood-Brain Barrier Model Cell, and CCDSs Patient-Derived Fibroblasts *Pharmaceutical research* 37 (2020) 61.
4. Sugiyama, N. Sato, Y. Kimura, H. Fujii, Y. Shigemoto, F. Suzuki, Z.I. Tanei, Y. Saito, M. Sasaki, Y. Takahashi, H. Matsuda, S. Kuwabara, The cerebellar white matter

lesions in dentatorubral-pallidoluysian atrophy *J Neurol Sci* 416 (2020) 117040.

5. M. Sasaki, Integrating science to find cures in child neurology *Developmental medicine and child neurology* 62 (2020) 405.
6. Ozaki, M. Sasaki, T. Hiraide, N. Sumitomo, E. Takeshita, Y. Shimizu-Motohashi, A. Ishiyama, T. Saito, H. Komaki, E. Nakagawa, N. Sato, M. Nakashima, H. Saitsu, A case of CLCN2-related leukoencephalopathy with bright tree appearance during aseptic meningitis *Brain Dev* 42 (2020) 462-467.
7. T. Ogawa, K. Ogaki, M. Ishiguro, M. Ando, T. Yoshida, K. Noda, N. Hattori, Y. Okuma, Novel GFAP p. Glu206Ala Mutation in Alexander Disease with Decreased Dopamine Transporter Uptake Movement disorders *clinical practice* 7 (2020) 720-722.
8. Y. Murofushi, K. Hosoyama, K. Kubota, N. Sato, Y. Takahashi, J.I. Takanashi, Cerebral white matter lacerations in children caused by repetitive head trauma *Brain Dev* 42 (2020) 83-87.
9. R. Kosaki, M. Kubota, T. Uehara, H. Suzuki, T. Takenouchi, K. Kosaki, Consecutive medical exome analysis at a tertiary center: Diagnostic and health-economic outcomes *Am J Med Genet A* 182 (2020) 1601-1607.
10. H. Kashiki, H. Li, S. Miyamoto, H. Ueno, Y. Tsurusaki, C. Ikeda, H. Kurata, T. Okada, T. Shimazu, H. Imamura, Y. Enomoto, J.I. Takanashi, K. Kurosawa, H. Saitsu, K. Inoue, POLR1C variants dysregulate splicing and cause hypomyelinating leukodystrophy *Neurology. Genetics* 6 (2020) e524.
11. S. Ikemoto, S.I. Hamano, K. Kikuchi, R. Koichihara, Y. Hirata, R. Matsuura, T. Hiraide, M. Nakashima, K. Inoue, K. Kurosawa, H. Saitsu, A recurrent

TMEM106B mutation in hypomyelinating leukodystrophy: A rapid diagnostic assay  
*Brain Dev* 42 (2020) 603-606.

12. T. Hiraide, M. Nakashima, T. Ikeda, D. Tanaka, H. Osaka, H. Saitsu, Identification of a deep intronic POLR3A variant causing inclusion of a pseudoexon derived from an Alu element in Pol III-related leukodystrophy  
*J Hum Genet* 65 (2020) 921-925.
13. S. Asamitsu, Y. Yabuki, S. Ikenoshita, T. Wada, N. Shioda, Pharmacological prospects of G-quadruplexes for neurological diseases using porphyrins  
*Biochem Biophys Res Commun* 531 (2020) 51-55.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし