

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、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 小児一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別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えず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、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。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。

（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. 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. Saitsu, 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. Hiraiishi, 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.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし