

様式A (8)

〔 厚生労働科学研究費
厚生労働行政推進調査事業費 〕 補助金研究報告書

令和5年5月23日

国立保健医療科学院長 殿

(研究代表者)

| | |
|--------|--------------------------------|
| 研究者の住所 | 〒234-0054 横浜市港南区港南台 5-1-21-203 |
| 所属機関名 | 自治医科大学 |
| 部署・職名 | 医学部・教授 |
| 氏名 | 小坂 仁 |

交付決定日及び文書番号：令和4年6月7日 科学院発 第544号

補助事業名 : 令和4年度〔 厚生労働科学研究費
厚生労働行政推進調査事業費 〕 補助金(難治性疾患政策研究事業)

研究課題名 (課題番号) : 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
(21FC1015)

研究実施期間 : 令和4年4月1日から令和5年3月31日まで
(3)年計画の(2)年目

国庫補助金精算所要額 : 金 19,500,000円也(※当該研究課題に係る総額を記載すること)
(うち間接経費 4,500,000円)

上記補助事業について、厚生労働科学研究費補助金等取扱規程(平成10年4月9日厚生省告示第130号)第16条第2項の規定に基づき下記のとおり研究成果を報告します。

記

1. 研究概要の説明

(1) 研究者別の概要

| 所属機関・ 部署・職名 | 氏名 | 分担した研究項目 及び研究成果の概要 | 研究実施 期間 | 配分を受けた 研究費 | 間接経費 |
|--|-------|--|------------------------------------|---------------|-----------|
| 自治医科大学・医学 部・教授 | 小坂 仁 | (分担項目) 研究統括・事務局 | 令和4年 4月1日 ～ 令和5年 3月31日 | 5,000,000 | 4,500,000 |
| | | (成果の概要) ①新たに17疾患を神経白質 形成不全症として採用しガ イドラインを作成した。 ②治療可能な遺伝性神経疾 患について、特徴的な症状、 生化学的所見、画像所見を もとに、診断や治療方法へ の手がかりになるように作 成した。 ③成人移行のためのガイド ラインを作成した。 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。 市民公開セミナーは20回記 念として、ハイブリッド開 催をおこなった。 | | | |
| 国立精神・ 神経医療研 究センタ ー・神経研 究所 疾病研 究第二部・ 室長 | 井上 健 | (分担項目) オンライン診断 セミナー開催 自然歴調査 GLIA 連携 | 令和4年 4月1日 ～ 令和5年 3月31日 | 1,000,000 | 0 |
| | | (成果の概要) 先天性大脳白質形成不全症 の診断コンサルテーション にて17症例の対応を取りま とめた。患者家族を対象と した市民公開セミナーを令 和4年11月5日にオンライ ンにて開催した。全国疫学 調査実施の一次調査を開始 した。 | | | |
| 神戸中央病 院・脳神経 内科・診療 部長 | 吉田 誠克 | (分担項目) Alexander 病責任者 日本神経学会連携 トランジション | 令和4年 4月1日 ～ 令和5年 3月31日 | 研究代表者 一括計上 | 0 |
| | | (成果の概要) GLIA と連携した臨床治験に むけた Alexander 病の診断 基準の見直し 移行期医療ガイドライン策 定 | | | |

| | | | | | |
|----------------------|-------|--|------------------------------------|---------|---|
| 島田療育センター・小児科・院長 | 久保田雅也 | (分担項目) カナバン病責任者 移行期医療 | 令和4年 4月1日 ～ 令和5年 3月31日 | 600,000 | 0 |
| | | (成果の概要) 移行期医療WGによりガイド ライン作成中である | | | |
| 東京女子医科大学・医学部・教授 | 山本 俊至 | (分担項目) 進行性白質脳症責任者 オンライン診断 | 令和4年 4月1日 ～ 令和5年 3月31日 | 600,000 | 0 |
| | | (成果の概要) 海外における研究実態を調査した。 | | | |
| 京都大学・大学院 医学研究科・特定教授 | 和田 敬仁 | (分担項目) ATR-X、脳クレアチン欠乏症 候群責任者 レジストリ | 令和4年 4月1日 ～ 令和5年 3月31日 | 600,000 | 0 |
| | | (成果の概要) ATR-X 症候群の医師主導治験のための患者登録をすすめた。脳クレアチン欠乏症候群の患者登録をすすめた。 | | | |
| 岡山大学・学術研究院 医歯薬学域・准教授 | 秋山 倫之 | (分担項目) 神経代謝診断拠点形成 | 令和4年 4月1日 ～ 令和5年 3月31日 | 600,000 | 0 |
| | | (成果の概要) 代謝マーカー測定可能施設の調査を継続し、ビタミンB1 関連代謝物測定の候補施設を見つけた。代謝マーカー測定系による生化学診断支援を行い、新規測定系の開発を始めた。 | | | |
| 京都大学・iPS細胞研究所・教授 | 井上 治久 | (分担項目) iPS創薬アップデート TR推進・TR会議 | 令和4年 4月1日 ～ 令和5年 3月31日 | 600,000 | 0 |
| | | (成果の概要) iPS細胞を用いた白質脳症の病態解明と創薬について、情報を収集し平易に要点をまとめた上で研究班HPを通じてTR推進に努めた。 | | | |
| 愛知医科大学・医学部・講師 | 岩山 秀之 | (分担項目) MCT8 家族会-研究班の構築 TR推進 | 令和4年 4月1日 ～ 令和5年 3月31日 | 600,000 | 0 |
| | | (成果の概要) MCT8 家族会の結成が決定 香港のグループと国際研究 ドイツのグループと提携 | | | |

| | | | | | |
|---|-------|---|------------------------------------|---------|---|
| 東北大学・病院・助教 | 植松有里佳 | (分担項目) オンライン診断 治療可能な遺伝性疾患診断 治療の手引き PC, スマホ | 令和4年 4月1日 ～ 令和5年 3月31日 | 600,000 | 0 |
| | | (成果の概要) オンライン診断を行った。 治療可能な遺伝性疾患診断 治療の手引きの部分を含む 研究班のHPを充実させた。 | | | |
| 神奈川県立 こども医療 センター・ 遺伝科・部 長 | 黒澤 健司 | IRUDとの連携 小児遺伝学会との連携(理事 長) | 令和4年 4月1日 ～ 令和5年 3月31日 | 600,000 | 0 |
| | | (成果の概要) 先天性大脳白質形成不全症 をきたす新規遺伝子 U2AF2 を同定した。 | | | |
| 大阪医科薬 科大学・医 学部・教授 | 近藤 洋一 | (分担項目) 神経再生医療推進 HPアップデート | 令和4年 4月1日 ～ 令和5年 3月31日 | 600,000 | 0 |
| | | (成果の概要) 神経再生医療に関する6編 の最新英語論文を要約して HPに掲載した。 | | | |
| 浜松医科大 学・医学 部・教授 | 才津 浩智 | (分担項目) 遺伝子診断システム構築 TR推進 | 令和4年 4月1日 ～ 令和5年 3月31日 | 600,000 | 0 |
| | | (成果の概要) 白質異常を呈する7症例に エクソーム解析を施行し、6 例で原因と考えられる病的 バリエントを同定した。また、 かずさDNA研究所でのパ ネル検査で病的バリエント が同定されなかった Hypomyelination of early myelinating structuresの 症例に対して、パネル検査 データの再解析を行い、病的 と考えられる深部イント ロンバリエントを同定した。 | | | |
| 国立精神・ 神経医療研 究センタ ー・病院 小 児神経診療 部・部長 | 佐々木征行 | (分担項目) 遺伝性白質疾患の臨床診断 HPアップデート 小児神経学会連携(理事、専 門医委員会委員長) | 令和4年 4月1日 ～ 令和5年 3月31日 | 300,000 | 0 |
| | | (成果の概要) 本邦1例目と2例目の TMEM106B異常症の経過は、 遺伝性大脳白質疾患の中 では非常に良好である。 | | | |

| | | | | | |
|---------------------------|-------|---|------------------------------------|---------|---|
| 東京女子医科大学・医学部（八千代医療センター）教授 | 高梨 潤一 | (分担項目) オンライン診断 自然歴調査 | 令和4年 4月1日 ～ 令和5年 3月31日 | 300,000 | 0 |
| | | (成果の概要) 全国から寄せられた未診断症例の頭部画像解析、白質ジストロフィーMRI, MRS解析 | | | |
| 信州大学・学術研究院医学系（医学部附属病院）・講師 | 高野 亨子 | (分担項目) 新規遺伝性白質形成不全症ガイドライン | 令和4年 4月1日 ～ 令和5年 3月31日 | 600,000 | 0 |
| | | (成果の概要) 新規遺伝性白質形成不全症ガイドライン作成のため文献レビューを行いガイドラインを作成した。また、知的障害の原因検索のため遺伝学的検査を行った。 | | | |
| 大津赤十字病院・脳神経内科・部長 | 松井 大 | (分担項目) 移行期医療 HP 後天性白質疾患 | 令和4年 4月1日 ～ 令和5年 3月31日 | 300,000 | 0 |
| | | (成果の概要) 後天性白質疾患に関する研究-特にウイルス感染症と大脳白質病変について-を行った。 | | | |
| 自治医科大学・医学部・准教授 | 三重野牧子 | (分担項目) 希少疾患ガイドライン策定の世界標準調査 班内疫学支援 | 令和4年 4月1日 ～ 令和5年 3月31日 | 300,000 | 0 |
| | | (成果の概要) 希少疾患を含めたガイドライン策定に関して、国内外における情報収集を行った。 | | | |
| 自治医科大学・医学部・准教授 | 村松 一洋 | (分担項目) 新規遺伝性白質形成不全症ガイドライン | 令和4年 4月1日 ～ 令和5年 3月31日 | 600,000 | 0 |
| | | (成果の概要) 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 | | | |

| | | | | | |
|-------------------|-------|--|------------------------------------|---------------|---|
| 東京都立北療育センター・内科・部長 | 望月 葉子 | (分担項目) 移行医療ガイドライン | 令和4年 4月1日 ～ 令和5年 3月31日 | 研究代表者 一括計上 | 0 |
| | | (成果の概要) 当センターでの移行医療に関する研究、学会での移行医療に関する委員会活動の成果を活かし、移行医療ガイドライン作成ワーキンググループでCQを作成し、分担して執筆を開始した。 | | | |
| 東京薬科大学・生命科学部・教授 | 山内 淳司 | (分担項目) 小分子・中分子医薬開発状況アップデート TR 推進・TR 会議 | 令和4年 4月1日 ～ 令和5年 3月31日 | 600,000 | 0 |
| | | (成果の概要) 試験内培養系を用いてリソソームストレスを軽減する短鎖 RNA や化合物などの治療分子候補の開発の現状を隔月ごとに紹介した。これらの紹介内容は当該研究室の研究も含んでいる。 | | | |

(2) 研究実施日程

研究代表者 小坂 仁

| 研究実施内容 | 実 施 日 程 | | | | | | | | | | | |
|-------------------------------------|---------|----|----|------|----|----|-----|-----|------|-------|----|----|
| | 4月 | 5月 | 6月 | 7月 | 8月 | 9月 | 10月 | 11月 | 12月 | 1月 | 2月 | 3月 |
| 研究統括 ガイドライン作成 市民公開セミナー 班会議 | ← | | | | | | | | | | | ▶ |
| | ← | | | | | | | | | | | ▶ |
| | | | | 7/31 | | | | | 11/5 | 12/11 | | |

研究分担者 井上 健

| 研究実施内容 | 実 施 日 程 | | | | | | | | | | | |
|--|---------|----|----|------|----|----|-----|-----|------|-------|----|----|
| | 4月 | 5月 | 6月 | 7月 | 8月 | 9月 | 10月 | 11月 | 12月 | 1月 | 2月 | 3月 |
| 診断コンサルテーション 全国疫学調査 市民公開セミナー 班会議 | | | | | | | | | | | | ▶ |
| | | | | | | | | | | | | ▶ |
| | | | | 7/31 | | | | | 11/5 | 12/11 | | |

研究分担者 吉田 誠克

| 研究実施内容 | 実 施 日 程 | | | | | | | | | | | |
|---|---------|----|------|------|----|------|-----|-----|------|-------|----|-----|
| | 4月 | 5月 | 6月 | 7月 | 8月 | 9月 | 10月 | 11月 | 12月 | 1月 | 2月 | 3月 |
| Alexander病診断基準の見直し 移行ガイドラインWG 班会議 | | | | | | | | | | | | ▶ |
| | | | 6/23 | 7/31 | | 9/27 | | | 12/6 | 12/11 | | 3/7 |

研究分担者 久保田 雅也

| 研究実施内容 | 実 施 日 程 | | | | | | | | | | | |
|----------------|---------|----|----|----|----|----|-----|-----|-------|----|----|----|
| | 4月 | 5月 | 6月 | 7月 | 8月 | 9月 | 10月 | 11月 | 12月 | 1月 | 2月 | 3月 |
| 移行期医療WG 班会議 | | | | | | | | | | | | ▶ |
| | | | | | | | | | 12/11 | | | |

研究分担者 山本 俊至

| 研究実施内容 | 実 施 日 程 | | | | | | | | | | | |
|----------|---------|----|----|------|----|----|-----|-----|-------|----|----|----|
| | 4月 | 5月 | 6月 | 7月 | 8月 | 9月 | 10月 | 11月 | 12月 | 1月 | 2月 | 3月 |
| オンライン診断 | | | | | | | | | | | | → |
| 家族会サポート | | | | | | | | | | | | → |
| 海外研究実態調査 | | | | | | | | | | | | → |
| 班会議 | | | | 7/31 | | | | | 12/11 | | | |

研究分担者 和田 敬仁

| 研究実施内容 | 実 施 日 程 | | | | | | | | | | | |
|---------------------|---------|----|----|----|----|----|-----|-----|-------|----|----|----|
| | 4月 | 5月 | 6月 | 7月 | 8月 | 9月 | 10月 | 11月 | 12月 | 1月 | 2月 | 3月 |
| 脳クレアチン欠乏症候群患者レジストリー | | | | | | | | | | | | → |
| ATR-X症候群患者レジストリー | | | | | | | | | | | | → |
| ATR-X症候群探索的治験 | | | | | | | | | | | | → |
| 班会議 | | | | | | | | | 12/11 | | | |

研究分担者 秋山 倫之

| 研究実施内容 | 実 施 日 程 | | | | | | | | | | | |
|-----------------|---------|----|----|------|----|----|-----|-----|-----|----|----|----|
| | 4月 | 5月 | 6月 | 7月 | 8月 | 9月 | 10月 | 11月 | 12月 | 1月 | 2月 | 3月 |
| 代謝マーカー測定可能施設の調査 | | | | | | | | | | | | → |
| 生化学的診断支援 | | | | | | | | | | | | → |
| 代謝マーカー測定系の新規作成 | | | | | | | | | | | | → |
| 班会議 | | | | 7/31 | | | | | | | | |

研究分担者 井上 治久

| 研究実施内容 | 実 施 日 程 | | | | | | | | | | | |
|--------|---------|----|----|------|----|----|-----|-----|-----|----|----|----|
| | 4月 | 5月 | 6月 | 7月 | 8月 | 9月 | 10月 | 11月 | 12月 | 1月 | 2月 | 3月 |
| iPS創薬 | | | | | | | | | | | | → |
| 班会議 | | | | 7/31 | | | | | | | | |

研究分担者 岩山 秀之

| 研究実施内容 | 実 施 日 程 | | | | | | | | | | | |
|--------------------|---------|----|-----|--------------|-----|------|------|------|-------|------|-----|------|
| | 4月 | 5月 | 6月 | 7月 | 8月 | 9月 | 10月 | 11月 | 12月 | 1月 | 2月 | 3月 |
| 家族会設立の協議 | 4/13 | | 6/8 | | | 9/14 | | | 12/27 | | | 3/28 |
| 香港のグループと国際研究 | | | | | | | 10/3 | | 12/9 | 1/12 | 2/9 | 3/16 |
| ドイツのグループと提携 班会議 | | | | 7/10 7/31 | 8/4 | | | 11/7 | | | | 3/20 |

研究分担者 植松 有里佳

| 研究実施内容 | 実 施 日 程 | | | | | | | | | | | |
|-------------------------------|---------|--------------|----|------|------|----|-----|------|-------|--------------|----|-------------|
| | 4月 | 5月 | 6月 | 7月 | 8月 | 9月 | 10月 | 11月 | 12月 | 1月 | 2月 | 3月 |
| 治療可能な遺伝性疾患診 断治療の手引きPC, スマホ | | 5/12 5/16 | | 7/13 | 8/31 | | | 11/8 | | 1/16 1/17 | | 3/9 3/10 |
| 市民公開セミナー 班会議 | | | | 7/31 | | | | 11/5 | 12/11 | | | |

研究分担者 黒澤 健司

| 研究実施内容 | 実 施 日 程 | | | | | | | | | | | |
|-------------------------|---------|----|----|----|----|----|-----|------|-------|----|----|----|
| | 4月 | 5月 | 6月 | 7月 | 8月 | 9月 | 10月 | 11月 | 12月 | 1月 | 2月 | 3月 |
| IRUDとの連携・小児遺伝 学会との連携 | | | | | | | | | | | | → |
| 市民公開セミナー 班会議 | | | | | | | | 11/5 | 12/11 | | | |

研究分担者 近藤 洋一

| 研究実施内容 | 実 施 日 程 | | | | | | | | | | | |
|----------|---------|------|----|------|------|----|-----|------|-------|-----|----|-----|
| | 4月 | 5月 | 6月 | 7月 | 8月 | 9月 | 10月 | 11月 | 12月 | 1月 | 2月 | 3月 |
| HPアップデート | | 5/18 | | 7/1 | 8/29 | | | 11/4 | | 1/6 | | 3/6 |
| 班会議 | | | | 7/31 | | | | | 12/11 | | | |

研究分担者 才津 浩智

| 研究実施内容 | 実 施 日 程 | | | | | | | | | | | |
|---------------------|---------|----|----|----|----|----|-----|-----|-------|----|----|----|
| | 4月 | 5月 | 6月 | 7月 | 8月 | 9月 | 10月 | 11月 | 12月 | 1月 | 2月 | 3月 |
| 全エクソーム解析 | | | | | | | | | | | | → |
| パネル検査データの再解析 班会議 | | | | | | | | | 12/11 | → | | |

研究分担者 佐々木 征行

| 研究実施内容 | 実 施 日 程 | | | | | | | | | | | |
|---------------------|---------|----|----|------|----|----|-----|-----|-------|----|----|----|
| | 4月 | 5月 | 6月 | 7月 | 8月 | 9月 | 10月 | 11月 | 12月 | 1月 | 2月 | 3月 |
| 情報収集 論文作成 班会議 | | | | 7/31 | | | | | 12/11 | | | |

研究分担者 高梨 潤一

| 研究実施内容 | 実 施 日 程 | | | | | | | | | | | |
|--|---------|----|----|------|----|----|-----|------|-------|----|----|----|
| | 4月 | 5月 | 6月 | 7月 | 8月 | 9月 | 10月 | 11月 | 12月 | 1月 | 2月 | 3月 |
| 全国から寄せられた未診 断症例の頭部画像解析 白質ジストロフィーMRI, MRS解析 市民公開セミナー 班会議 | | | | 7/31 | | | | 11/5 | 12/11 | | | |

研究分担者 高野 亨子

| 研究実施内容 | 実 施 日 程 | | | | | | | | | | | |
|--|---------|----|----|------|----|----|-----|------|-------|----|----|----|
| | 4月 | 5月 | 6月 | 7月 | 8月 | 9月 | 10月 | 11月 | 12月 | 1月 | 2月 | 3月 |
| 新規白質形成不全症調査 ガイドライン作成 市民公開セミナー 班会議 | | | | 7/31 | | | | 11/5 | 12/11 | | | |

研究分担者 松井 大

| 研究実施内容 | 実 施 日 程 | | | | | | | | | | | |
|----------------------------|---------|----|----|------|----|----|-----|-----|-------|----|----|----|
| | 4月 | 5月 | 6月 | 7月 | 8月 | 9月 | 10月 | 11月 | 12月 | 1月 | 2月 | 3月 |
| 後天性白質疾患の臨床的 検討など 班会議 | | | | 7/31 | | | | | 12/11 | | | |

研究分担者 三重野 牧子

| 研究実施内容 | 実 施 日 程 | | | | | | | | | | | |
|-----------------|---------|----|----|----|----|----|-----|-----|-------|----|----|----|
| | 4月 | 5月 | 6月 | 7月 | 8月 | 9月 | 10月 | 11月 | 12月 | 1月 | 2月 | 3月 |
| ガイドライン調査 班会議 | | | | | | | | | 12/11 | | | |

(3). 研究成果の説明

研究の目的：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。本年度は、20 回を迎えている。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だす疾患を調査・決定した。R4 年度はそれらにつきガイドラインを策定する。策定終了後のガイドラインは、順次英文化を進める。

(2) “治療可能な遺伝性疾患診断の診断・治療の手引き” (当班作成；2020 年) 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。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。神経内科学会で戸田達史理事長の元、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、薬価が 1 億 6 千万の治療薬 (脊髄性筋委縮症) が出現するなど、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、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。今期は、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。

研究結果の概要：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

候補 24 疾患の中から、班員の討議により、下線 18 疾患を決定した。

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、アデニロコハ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)

これらの疾患について、班員によりガイドライン作成をした。校正後、Hp にアップロード予定である。

(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)

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、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 SRL ついで LSI メディエンスと交渉中である。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より、早期診断系を作成し、治験準備を進めている。

(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。平成 26 年からの 8 年間で 141 症例の相談を受けた依頼数は、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、望月を中心に QC を設定し 8 月入稿し、本年診断と治療者から刊行予定。

1. 何歳で開始するのが適切か 早川、崎山
2. 移行のための外来が必要か 移行先の選定はどうするか・・・黒田 望月
3. 移行に関わる多職種・・・黒田 望月
4. 患者会の情報・連携 Blumenthal 由夏里 大迫 望月
5. 移行の際に必要な情報は何か・・・Blumenthal 由夏里、大迫
6. 移行医療の成立を左右する要因は何か・・・大迫、小坂
7. 精神科にどんなときにお問い合わせするのか・・・吉田、小沢、佐藤 小児科・成人科が共同で行うべきことはなにか・・・吉田 早川
8. 教育・・・Blumenthal 由夏里、大迫
9. 意思決定: 協働意思決定 ACP・・・久保田 中村 望月
10. 医療的ケアの こと・・・早川、崎山
11. 移行の評価・・・患者・家族が移行の前後で何をすると良いのか?・・・全員

また望月は、日本神経学会 小児-成人移行医療対策特別委員会の委員として、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のワーキンググループ会合を 3 回開催した。

(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。各疾患について、特徴的な症状、生化学的所見、画像所見をもとに、診断や治療方法への手がかりになるように作成した情報サイト（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。当初は、年に1回東京で開催していたが、その後関西地区での開催も行っている。第18,19回とコロナ禍によりウェブ開催となったが、第20回の記念すべき大会はハイブリッドウェブ開催となり、2022年11月5日、3年ぶりに患者様や家族と顔を合わせることができた。

今年度の記念大会では、イーズファミリークリニック本八幡の湯浅正太先生にご講演頂いた。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更に進めた。和田は、ATR-X 症候群の家族会（令和4年7月24日）、コロナ禍のため、ZOOM を用いて、「第9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」を開催。7 家族、認定遺伝カウンセラー1名、臨床遺伝専門医2名が参加し、近況報告など、情報交換を行った。

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継続した。MCT8 欠損症に関しても、レジストリの難病プラットフォームへの統合を行った。

（2）自然歴の調査研究（井上、高梨、小坂）

natural historical data を入力継続した。

（3）新規治療法開発支援（小坂、井上健、井上治久、近藤、山内）

本年度も、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 社と国内での治験体制を整備中である。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、5-アミノレブリン酸治験を開始する予定である。

研究の実施経過：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）

従来の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たく疾患を決定し、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、超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2020年にまとめ、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。遺伝子診断に関しては、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・家族の要望に答える。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、家族会の結成を支援し、新規MCT8欠損症の早期診断方法確立（岩山）を行うとともに、治験準備を支援する。

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。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を行い連携する。

(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。

研究成果の刊行に関する一覧表：別添5のとおり

研究成果による知的財産権の出願・取得状況：該当なし

研究により得られた成果の今後の活用・提供：班のHpに掲載する

2. 厚生労働科学研究費補助金研究報告書表紙 (別添1のとおり)
3. 厚生労働科学研究費補助金研究報告書目次 (別添2のとおり)
4. 厚生労働科学研究費補助金総括研究報告書 (別添3のとおり)
5. 厚生労働科学研究費補助金分担研究報告書 (別添4のとおり)
6. 研究成果の刊行に関する一覧表 (別添5のとおり)
7. 研究成果による特許権等の知的財産権の出願・登録状況 該当なし
8. 健康危険情報 該当なし
9. 厚生労働科学研究費における倫理審査及び利益相反の管理の状況に関する報告 (参考:別添6)