

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

- ① 診断基準・診療ガイドラインの診療ガイドラインの英文化を行い、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。“大脳白質疾患病変画像からの診断ガイドライン”は、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計5回実施した。
- ④ 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した。
- ⑤ 国際共同研究をGLIA コンソーシアム研究者と行った。  
以上を通じ、患者の願いである、“最善の診断、治療を生涯受けて、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。

研究分担者

井上 健	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
久保田 雅也	島田療育センター 小児科 副院長
黒澤 健司	神奈川県立こども医療センター 遺伝科 部長
才津 浩智	浜松医科大学 医学部 教授
佐々木 征行	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
高梨 潤一	東京女子医科大学 医学部 教授
松井 大	大津赤十字病院 脳神経内科 部長
三重野 牧子	自治医科大学 医学部 准教授
村松 一洋	自治医科大学 医学部 准教授
山本 俊至	東京女子医科大学 医学部 教授
吉田 誠克	京都府立医科大学 大学院 医学研究科 神経内科学 准教授
和田 敬仁	京都大学 大学院医学研究科 特定教授

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;

**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)。

B. 研究方法;

**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。

### 平成 30 年

#### 1、診療ガイドラインの英文化(H30年6月)

下記 13 疾患について完成させた

先天性大脳白質形成不全症 (1~11)

(1.Pelizaeus-Merzbacher 病

2.Pelizaeus-Merzbacher 様病 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)

アレキサンダー病 (12)

カナバン病(13)

#### 2 治療可能な疾患ガイドライン策定

統括委員会を設置し、方向性・担当疾患・担当者を決定した。

#### 3 医療支援ネットワークの運営

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 Diagnostic consultation board for supporting clinical diagnosis of hypomyelinating leukodystrophies 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。

#### 4. 市民公開セミナーを 2 回実施した

第 14 回市民公開セミナーを平成 30 年 7 月 15

日(日曜日)に東京産業技術総合研究所で開催した(同研究所人工知能研究センター西田佳史首席研究員/研究チーム長のご厚意による)。特別講演としては、患者会の希望を取り入れ、大阪医大近藤洋一解剖学教授により、髄鞘の再生を目指す基礎研究のご講演のご講演があり、その後は患者会からの発表を経て、懇親会により日頃の家族からの疑問点などに班員が応えた。参加された患者は 15 名で(PMD13 名 HABC1 名、ADDH1 名) 同行する家族を含め 63 名であり、北は新潟、南は、兵庫県からの参加者があった。スタッフとしては、班員や看護大学からのボランティア 29 名で構成し、総勢 99 名の参加者であった。特に看護大学生等の、託児ボランティアが 18 名参加され、家族はセミナーに集中できるような運営で行った。宇宙飛行士の山崎直子さんが途中参加された。

第 15 回市民公開セミナー H30 年 11 月 3 日(日)に大阪医科大学で開催した(大阪医科大学解剖学近藤洋一教授、小児科大阪医科大学小児科島川修一先生福井美保先生らのご厚意による)。参加者は患者 16 名(PMD11 名、TUBB4 1 名、診断未確定 2 名、保健師、訪問看護ステーションからそれぞれ 1 名の系 52 名の参加があり、スタッフとしては、託児ボランティアを含む 13 名で合計 68 名であった。講演は、疾患理解と研究の最前線の情報を知るというテーマを主体に班員によって行われ、特別講演としては、大阪医大近藤洋一解剖学教授により、髄鞘の再生を目指す基礎研究のご講演先生を頂いた。公演終了後患者会との活発な討論、相談を実施した。

#### 6. 白質疾患ポータルサイトの構築と運営、国内外情報交流

引き続きポータルサイトを運営し、国内における担当疾患の情報交流基盤を形成した。

#### 7. 自然歴調査

H30.セミナーに先立つ、午前中に臨床治験のための臨床尺度の評価を行った。東京大阪でそれぞれ 6 名、7 名と合計 13 名の臨床評価尺度評価を行った。自然歴の国際共同研究に着手した。

#### 8. レジストリーの運営・統合および治験協力

班で独自に行っていた各疾患のレジストレーションについて、難病プラットフォームとの面

談を行い、現在のレジストリーの難病プラットフォームへの統合を目指す。また家族会と連携し、クルクミン臨床治験のレジストリーを担った。

## R1 年度

### 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

- 1) 英文化した (H30) 既存の診断ガイドラインを、The 15th Asian Oceanian Congress of Child Neurology (AOCCN) 2019 and 41st Malaysian Paediatric Association Annual Congress にて Clinical aspects of Childhood White Matter Diseases として招待講演にて発表した (マレーシア、小坂; 2019.9.19)
- 2) “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、システマティックレビューを開始した (全班員 2019.6 月)。

### 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た (全班員 H30,R1)。これらは順次 web に公開する。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 (全班員 ; 診断と治療社 2019.12.10 資料 1 抜粋)。

### 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) 生涯に至り、多診療科が関わる医療体制を目指すために、患者会でアンケート調査を 2 回実施した (小坂、井上 ; 2019.7.13、2019.11.3 ; 資料 2 抜粋)。

## 4. 市民公開セミナーを 2 回実施した

第 16 回市民公開セミナーを 2019.7.13 に東京産業技術総合研究所 (同研究所人工知能研究センター 西田佳史首席研究員/研究チーム長のご厚意による)、特別講演としては、患者会の希望を取り入れ、神奈川県立こども医療センター黒澤健司部長により、先天性大脳白質形成不全症の遺伝についてのご講演があり、その後は患者会からの発表を経て、家族からの疑問点などに班員が応えた。参加された患者は 20 名で (PMD17 名 HABC1 名など) 同行する家族を含め 74 名であった。スタッフとしては、班員や看護大学からのボランティア 26 名で構成し、総勢 100 名の参加者であった。特に千葉西総合病院から 7 名参加され、看護大学学生が、5 名の参加があった。患者と兄弟 ; 日本未来科学館にボランティアが連れて出かけ、例年通り、家族はセミナーに集中できるような運営で行った。

第 17 回市民公開セミナー同年 11 月 3 日 (日) に大阪医科大学 (大阪医科大学解剖学近藤洋一教授、小児科大阪医科大学小児科島川修一先生福井美保先生らのご厚意による) 参加者は患者 14 名 (PMD12 名、TUBB4 2 名、診断未確定 2 名など) であった。大阪医科大学から 5 名の参加があり、スタッフとしては、託児ボランティアを含む 15 名で合計 65 名であった。講演は、疾患理解と研究の最前線の情報を知るというテーマを主体に班員によって行われ、特別講演としては、神奈川県立こども医療センター黒澤健司部長により、先天性大脳白質形成不全症の遺伝についてのご講演先生を頂いた。公演終了後患者会との活発な討論、相談を実施した。東京では、親がセミナーに集中できるように、セミナー中にこどもたちを預かり、会場に隣接する科学未来館に連れ出して遊ぶという託児を実施している。この流れが定着し、託児の依頼が増えている。大阪では、大阪医大の近藤先生、小児科の先生方にご尽力をいただいた。大阪医大の医学生のボランティアの参加が多く、保護者との交流も深まった。次世代育成の場にもなっていると思われ、今回は、患者兄弟が、養護教師を目指し、保護者へのアンケートを行い、多くの保護者が快く協力していた。

## 6. 白質疾患ポータルサイトの構築と運営、国内外情報交流

引き続きポータルサイトを運営し、国内における担当疾患の情報交流基盤を形成した。

## 7. 自然歴調査

セミナーに先立つ、午前中に臨床治験のための臨床尺度の評価を行った。東京大阪でそれぞれ臨床評価尺度評価を行った。自然歴の国際共同研究を継続中。

8. オンラインでの、主治医からの診断コンサルトを行った（全班員；資料4）。

9. 診断コンサルト症例の一部に遺伝学的診断を実施し、新しい先天性大脳白質形成不全症を見出した。（全班員；資料5）。

10. GLIA と 6 回にわたるウェブ会議を行い、国際共同治験；自然歴調査のプロトコルを決定した（小坂、井上）。

11. 従来レジストリを難病プラットフォームへ統合中（小坂、井上；様式；EP テクノ作成）。

12. 研究者の RS 戦略相談に同行し、新規治療の導出に協力した（小坂、井上；H30, R1, R2）。

13. アレキサンダー病の遺伝学的検査と表現型解析を行った（吉田）

## R2 年度

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

；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）。

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）。

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）。

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）。

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）

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。

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）

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）

班員による研究により MCT 8 早期診断法を確立した（資料 7、Thyroid, revision）

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・医師主導治験のプロトコル作成に関する研究(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、システマ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

平成 30 年度

1. Tulyeu, J., Tamaura, M., Jimbo, E., Shimbo, H., Takano, K., Iai, M., Yamashita, S., Goto, T., Aida, N., Tokuhiko, E., Yamagata, T., and Osaka, H. (2019) Aggregate formation analysis of GFAP(R416W) found in one case of Alexander disease. *Brain Dev* 41, 195-200
2. Matsumoto, A., Nagashima, M., Iwama, K., Mizuguchi, T., Makino, S., Ikeda, T., Muramatsu, K., Matsumoto, N., Yamagata, T., and Osaka, H. (2019) Rapid progression of a walking disability in a 5-year-old boy with a CLN6 mutation. *Brain Dev* 41, 726-730
3. Kouga, T., Koizume, S., Aoki, S., Jimbo, E., Yamagata, T., Inoue, K., and Osaka, H. (2019) Drug screening for Pelizaeus-Merzbacher disease by quantifying the total levels and membrane localization of PLP1. *Mol Genet Metab Rep* 20, 100474
4. Sekiguchi, F., Tsurusaki, Y., et al., Osaka, H., et al, Matsumoto, N. (2019) Genetic abnormalities in a large cohort of Coffin-Siris syndrome patients. *J Hum Genet* 64, 1173-1186
5. Takata, A., Nakashima, M., Saitsu, et al Osaka, H., Nakamura, K., et al Matsumoto, N. (2019) Comprehensive analysis of coding variants

highlights genetic complexity in developmental and epileptic encephalopathy. *Nature communications* 10, 2506

6. Li H, Okada H, Suzuki S, Sakai K, Izumi H, Matsushima Y, Ichinohe N, Goto Y, Okada T, Inoue K. Gene suppressing therapy for Pelizaeus-Merzbacher disease using artificial miRNA. *JCI Insight*. 2019 May 16; 4(10): e125052 doi: 10.1172/jci.insight.125052

7. Fukada M, Yamada K, Eda S, Inoue K, Ohba C, Matsumoto N, Saitsu H, Nakayama A. Identification of novel compound heterozygous mutations in ACO2 in a patient with progressive cerebral and cerebellar atrophy. *Mol Genet Genomic Med*. 2019 Jul;7(7):e00698. doi: 10.1002/mgg3.698. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31106992.

8. Hijazi H, Coelho FS, Gonzaga-Jauregui C, Bernardini L, Mar SS, Manning MA, Hanson-Kahn A, Naidu S, Srivastava S, Lee JA, Jones JR, Friez MJ, Alberico T, Torres B, Fang P, Cheung SW, Song X, Davis-Williams A, Jornlin C, Wight PA, Patyal P, Taube J, Poretti A, Inoue K, Zhang F, Pehlivan D, Carvalho CMB, Hobson GM, Lupski JR. Xq22 deletions and correlation with distinct neurological disease traits in females: further evidence for a contiguous gene syndrome. *Hum Mutat*. 2019 Aug 26. doi: 10.1002/humu.23902.

9. Miyamoto S, Nakashima M, Ohashi T, Hiraide T, Kurosawa K, Yamamoto T, Takanashi J, Osaka H, Inoue K, Miyazaki T, Wada Y, Okamoto N, Saitsu H. A case of de novo splice site variant in SLC35A2 showing developmental delays, spastic paraplegia, and delayed myelination. *Mol Genet Genomic Med*. 2019 Aug;7(8):e814. doi: 10.1002/mgg3.814. Epub 2019 Jun 23.

10. Yamamoto-Shimajima K, Imaizumi T, Aoki Y, Inoue K, Kaname T, Okuno Y, Muramatsu H, Kato K, Yamamoto T. Elucidation of the pathogenic mechanism and potential treatment strategy for a female patient with spastic paraplegia derived from a single-nucleotide deletion in PLP1. *J Hum Genet*. 2019 Apr 19;64(7):665-671. doi: 10.1038/s10038-019-0600-x.

11. Miyamoto S, Nakashima M, Ohashi T, Hiraide T, Kurosawa K, Yamamoto T, Takanashi J, Osaka H, Inoue K, Miyazaki T, Wada Y, Okamoto N, Saitsu H. A case of de novo splice site variant in SLC35A2 showing developmental delays, spastic paraplegia, and delayed myelination. *Mol Genet Genomic Med*. 2019 Aug;7(8):e814.

12. Shiohama T, Nakashima M, Ikehara H, Kato M, Saitsu H. Low-prevalence mosaicism of chromosome 18q distal deletion identified by exome-based copy number profiling in a child with cerebral hypomyelination. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2019 Jul 21. doi: 10.1111/cga.12351.

13. Miyamoto S, Nakashima M, Ohashi T, Hiraide T, Kurosawa K, Yamamoto T, Takanashi J, Osaka H, Inoue K, Miyazaki T, Wada Y, Okamoto N, Saitsu H. A case of de novo splice site variant in SLC35A2 showing developmental delays, spastic paraplegia, and delayed myelination. *Mol Genet Genom Med* 2019: e814. <https://doi.org/10.1002/mgg3.814>

14. Murofushi Y, Hosoyama K, Kubota K, Sato N, Takahashi Y, Takanashi J. Cerebral white matter lacerations in children caused by repetitive head trauma. *Brain Dev* in press. doi: 10.1016/j.braindev.2019.08.014.

15. Yagisawa T, Mieno M, Ichimaru N, Morita K, Nakamura M, Hotta K, Kenmochi T, Yuzawa K. Trends of kidney transplantation

- in Japan in 2018: data from the kidney transplant registry. *Renal Replacement Therapy* 2019; 5: 3.
16. Okamura H, Kimura N, Mieno M, Matsumoto H, Yuri K, Yamaguchi A. Sutureless repair for postinfarction left ventricular free wall rupture. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;158(3):771-777.
  17. Matsuzono K, Mieno M, Fujimoto S. Ramen restaurant prevalence is associated with stroke mortality in Japan: an ecological study. *Nutr J.* 2019 Sep 4;18(1):53.
  18. Muramatsu K, Chikahisa S, Shimizu N, Séi H, Inoue Y. Rotigotine suppresses sleep-related muscle activity augmented by injection of dialysis patients' sera in a mouse model of restless legs syndrome. *Sci Rep.* 9(1):16344. doi: 10.1038/s41598-019-52735-z. (2019)
  19. Matsumoto A, Nagashima M, Iwama K, Mizuguchi T, Makino S, Ikeda T, Muramatsu K, Matsumoto N, Yamagata T, Osaka H. Rapid progression of a walking disability in a 5-year-old boy with a CLN6 mutation. *Brain Dev.* 41(8):726-730. (2019)
  20. Kuwajima M, Goto M, Kurane K, Shimbo H, Omika N, Jimbo EF, Muramatsu K, Tajika M, Shimura M, Murayama K, Kurosawa K, Yamagata T, Osaka H. MELAS syndrome with m.4450 G>A mutation in mitochondrial tRNAMet gene. *Brain Dev.* 41: 465-469. (2019)
  21. Imaizumi T, Yamamoto-Shimajima K, Yamamoto T. Advantages of ddPCR in detection of PLP1 duplications. *Intractable Rare Dis Res.* 8: 198-202, 2019.
  22. Yamamoto-Shimajima K, Imaizumi T, Aoki Y, Inoue K, Kaname T, Okuno Y, Muramatsu H, Kato K, Yamamoto T. Elucidation of the pathogenic mechanism and potential treatment strategy for a female patient with spastic paraplegia derived from a single-nucleotide deletion in PLP1. *J Hum Genet.* 64: 665-71, 2019.
  23. Yasuda R, Nakano M, Yoshida T, Sato R, Adachi H, Tokuda Y, Mizuta I, Saito K, Matsuura J, Nakagawa M, Tashiro K, Mizuno T. Towards genomic database of Alexander disease to identify variations modifying disease phenotype. *Sci Rep* 2019; 9: 14763.
  24. 吉田誠克.アレキサンダー病の臨床と病態. 京都府立医科大学雑誌 2019: 128: 1-8.

## R1 年度

1. Kawahara, Y., A. Morimoto, Y. Oh, R. Furukawa, K. Wakabayashi, Y. Monden, H. Osaka and T. Yamagata (2020). "Serum and cerebrospinal fluid cytokines in children with acute encephalopathy." *Brain Dev* 42(2): 185-191.
2. Kojima, K., T. Nakajima, N. Taga, A. Miyauchi, M. Kato, A. Matsumoto, T. Ikeda, K. Nakamura, T. Kubota, H. Mizukami, S. Ono, Y. Onuki, T. Sato, H. Osaka, S. I. Muramatsu and T. Yamagata (2019). "Gene therapy improves motor and mental function of aromatic l-amino acid decarboxylase deficiency." *Brain* 142(2): 322-333.
3. Kouga, T., S. Koizume, S. Aoki, E. Jimbo, T. Yamagata, K. Inoue and H. Osaka (2019). "Drug screening for Pelizaeus-Merzbacher disease by quantifying the total levels and membrane localization of PLP1." *Mol Genet Metab Rep* 20: 100474.
4. Kuwajima, M., M. Goto, K. Kurane, H. Shimbo, N. Omika, E. F. Jimbo, K. Muramatsu, M. Tajika, M. Shimura, K. Murayama, K. Kurosawa, T. Yamagata and H. Osaka (2019). "MELAS syndrome with m.4450 G>A mutation in mitochondrial tRNA(Met) gene." *Brain Dev.*



5. Matsumoto, A., M. Nagashima, K. Iwama, T. Mizuguchi, S. Makino, T. Ikeda, K. Muramatsu, N. Matsumoto, T. Yamagata and H. Osaka (2019). "Rapid progression of a walking disability in a 5-year-old boy with a CLN6 mutation." *Brain Dev* 41(8): 726-730.
6. Miyamoto, S., M. Nakashima, T. Ohashi, T. Hiraide, K. Kurosawa, T. Yamamoto, J. Takanashi, H. Osaka, K. Inoue, T. Miyazaki, Y. Wada, N. Okamoto and H. Saitsu (2019). "A case of de novo splice site variant in SLC35A2 showing developmental delays, spastic paraplegia, and delayed myelination." *Mol Genet Genomic Med* 7(8): e814.
7. Miyauchi, A., T. Kouga, E. F. Jimbo, T. Matsushashi, T. Abe, T. Yamagata and H. Osaka (2019). "Apomorphine rescues reactive oxygen species-induced apoptosis of fibroblasts with mitochondrial disease." *Mitochondrion* 49: 111-120.
8. Sekiguchi, F., Y. Tsurusaki, N. Okamoto, K. W. Teik, S. Mizuno, H. Suzumura, B. Isidor, W. P. Ong, M. Haniffa, S. M. White, M. Matsuo, K. Saito, S. Phadke, T. Kosho, P. Yap, M. Goyal, L. A. Clarke, R. Sachdev, G. McGillivray, R. J. Leventer, C. Patel, T. Yamagata, H. Osaka, Y. Hisaeda, H. Ohashi, K. Shimizu, K. Nagasaki, J. Hamada, S. Dateki, T. Sato, Y. Chinen, T. Awaya, T. Kato, K. Iwanaga, M. Kawai, T. Matsuoka, Y. Shimoji, T. Y. Tan, S. Kapoor, N. Gregersen, M. Rossi, M. Marie-Laure, L. McGregor, K. Oishi, L. Mehta, G. Gillies, P. J. Lockhart, K. Pope, A. Shukla, K. M. Girisha, G. M. H. Abdel-Salam, D. Mowat, D. Coman, O. H. Kim, M. P. Cordier, K. Gibson, J. Milunsky, J. Liebelt, H. Cox, S. El Chehadeh, A. Toutain, K. Saida, H. Aoi, G. Minase, N. Tsuchida, K. Iwama, Y. Uchiyama, T. Suzuki, K. Hamanaka, Y. Azuma, A. Fujita, E. Imagawa, E. Koshimizu, A. Takata, S. Mitsushashi, S. Miyatake, T. Mizuguchi, N. Miyake and N. Matsumoto (2019). "Genetic abnormalities in a large cohort of Coffin-Siris syndrome patients." *J Hum Genet* 64(12): 1173-1186.
9. Takata, A., M. Nakashima, H. Saitsu, T. Mizuguchi, S. Mitsushashi, Y. Takahashi, N. Okamoto, H. Osaka, K. Nakamura, J. Tohyama, K. Haginoya, S. Takeshita, I. Kuki, T. Okanishi, T. Goto, M. Sasaki, Y. Sakai, N. Miyake, S. Miyatake, N. Tsuchida, K. Iwama, G. Minase, F. Sekiguchi, A. Fujita, E. Imagawa, E. Koshimizu, Y. Uchiyama, K. Hamanaka, C. Ohba, T. Itai, H. Aoi, K. Saida, T. Sakaguchi, K. Den, R. Takahashi, H. Ikeda, T. Yamaguchi, K. Tsukamoto, S. Yoshitomi, T. Oboshi, K. Imai, T. Kimizu, Y. Kobayashi, M. Kubota, H. Kashii, S. Baba, M. Iai, R. Kira, M. Hara, M. Ohta, Y. Miyata, R. Miyata, J. I. Takanashi, J. Matsui, K. Yokochi, M. Shimono, M. Amamoto, R. Takayama, S. Hirabayashi, K. Aiba, H. Matsumoto, S. Nabatame, T. Shiihara, M. Kato and N. Matsumoto (2019). "Comprehensive analysis of coding variants highlights genetic complexity in developmental and epileptic encephalopathy." *Nat Commun* 10(1): 2506.
10. Tulyeu, J., H. Kumagai, E. Jimbo, S. Watanabe, K. Yokoyama, L. Cui, H. Osaka, M. Mieno and T. Yamagata (2019). "Probiotics Prevents Sensitization to Oral Antigen and Subsequent Increases in Intestinal Tight Junction Permeability in Juvenile-Young Adult Rats." *Microorganisms* 7(10).
11. Yamagishi, H., M. Goto, H. Osaka, M. Kuwajima, K. Muramatsu and T. Yamagata (2020). "Praxis-induced reflex seizures in two Japanese cases with ring chromosome 20 syndrome." *Epileptic Disord*.

## R2 年度

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-pallidolusian 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