

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

Aicardi症候群、神経細胞移動異常症、先天性核上性球麻痺に関する研究

研究分担者 加藤光広 昭和大学医学部小児科学講座 教授

研究要旨

指定難病であるAicardi症候群(135)、神経細胞移動異常症(138)、先天性核上性球麻痺(132)の診断基準と重症度分類の見直し、MINDS診療ガイドライン作成マニュアルに準じた診療ガイドラインの作成を行う。また、稀少てんかんでは原因遺伝子が多数判明しており、発達性てんかん性脳症の遺伝素因診断を行い遺伝相談に寄与する。Aicardi症候群(135)、先天性核上性球麻痺(132)については昨年作成した診療ガイドライン案を、ステークホルダーである家族会と旧研究班班員から寄せられた意見に基づき一部を修正し、信頼性と実用性を担保した。神経細胞移動異常症(138)の診療ガイドラインを新たに作成し、研究班員で討議し、家族会に意見を求めた。発達性てんかん性脳症の原因として判明している166遺伝子を抽出しクリニカルエクソームの体制を整備した。診療ガイドラインは研究班と関連学会の承認を得て公開する。発達性てんかん性脳症の原因遺伝子は毎月のように報告されおり、候補遺伝子リストは順次更新が必要である。

研究協力者

小倉加恵子: 国立成育医療研究センターこころの診療部 臨床研究員

本年度は、神経細胞移動異常症の診療ガイドライン作成と先天性核上性球麻痺の診療ガイドライン改訂、発達性てんかん性脳症の原因遺伝子検索の準備を行う。

A. 研究目的

平成 27 年 7 月に指定難病に指定された Aicardi 症候群(135)、神経細胞移動異常症(138)、先天性核上性球麻痺(132)が新たに指定難病に指定された。本研究では 3 疾患の診断基準と重症度分類の見直し、診療ガイドラインの作成を主目的とする。また、稀少てんかんの多くは発達性てんかん性脳症であり、遺伝子解析手法の発展とともに発達性てんかん性脳症の原因遺伝子が多数判明している。本研究においても今年度から発達性てんかん性脳症の原因遺伝子検索を行い、遺伝学的な診断を行い遺伝相談に寄与するとともに、将来的には遺伝子変異に応じた薬剤療法の開発に寄与することを目的とする。

B. 研究方法

研究分担者および研究協力者の診療施設およびこれまでに診療もしくは遺伝子解析の相談を受けた症例の臨床情報と、本研究班のレジストリデータベースRES-Rに登録された臨床情報をもとに診断基準と重症度分類を再検討する。診療ガイドラインは、MINDS診療ガイドライン作成マニュアルに基づいて作成を試みたが、希少疾患のため多くが症例報告やケースシリーズでエビデンスレベルが低く、また、①ガイドライン統括委員会、②ガイドライン作成グループ、③システマティックレビューチームの三層構造の担当組織の設置など困難な要件が多いため、可能な範囲でMINDS診療ガイドライン作成マニュアルに準じて作成した。Aicardi

症候群(135)と先天性核上性球麻痺(132)については昨年度、診療ガイドライン案を作成しており、臨床現場で使用し、旧「傍シルビウス裂症候群」研究(平成23-25年度厚生労働科学研究費)班員間でメールを用いて討議し、実用性を検証した。神経細胞移動異常症(138)については、Pubmedと医中誌の検索結果に基づいて作成する。Aicardi症候群の診療ガイドライン案を姫君会の代表を通じて全会員にメールで送付し意見を求めた。また神経細胞移動異常症の診療ガイドライン案を滑脳症親の会の代表を通じて全会員にメールで送付し意見を求めた。原因遺伝子検索は、血液から抽出した患者DNA検体を用いエクソーム解析を行い、レジストリ登録予定の既知遺伝子について病的候補変異を探索した。既知遺伝子の抽出については、0 MIMに病的候補変異にEpileptic encephalopathy, early infantile (EIEE)として登録されている遺伝子のほかに、これまでRES-Rに登録されていた原因遺伝子を整理し、てんかん発作を併発する代謝性疾患や進行性ミオクローヌステんかん、遺伝性GPI欠損症、mTOR経路、最新の論文報告を参考にして原案を作成し、本研究班員が確認修正を行った。エクソーム解析で抽出された病的候補変異は、患者と両親のDNA検体をSanger法でシークエンスし、病原性予測アルゴリズムの結果とともに疾患原因かどうかを判定した。(倫理面への配慮)

本研究は山形大学医学部倫理審査委員会(平成24年度第71号)と昭和大学医学部ヒトゲノム・遺伝子解析倫理審査(申請番号 第220号)および昭和大学医学部における人を対象とする研究等に関する倫理委員会(承認番号1971号)の承認を得て行った。

C. 研究結果

COVID-19の流行により予定していたAicardi症候群家族の姫君会と滑脳症親の会

での講演・相談活動は中止された。先天性核上性球麻痺の診療ガイドライン案を班員の意見に応じ、一部を修正した。Aicardi症候群の診療ガイドライン案について、姫君会の会員から多数の質問と意見をいただき、個々に回答した(別添1)。神経細胞移動異常症(138)の診療ガイドラインとして、昨年度までに選定した7つのクリニカルクエスチョン CQのうち、「神経細胞移動異常症に必要な脳形態画像検査はなにか?」は、「神経細胞移動異常症の診断の具体的手順はどうすべきか?」と内容が重複するため除外した。以下の6つのCQに対して、診療ガイドラインを作成した(別添2)。

1. 診断・分類、鑑別

Q1:神経細胞移動異常症の診断の具体的手順はどうすべきか?

Q2:神経細胞移動異常症と鑑別されるべき疾患はなにか?

2. 検査

Q3:神経細胞移動異常症における脳波検査の意義はなにか?

3. 治療

Q4:神経細胞移動異常症のてんかん発作での選択薬はなにか?

Q5:神経細胞移動異常症における外科治療の適応はなにか?

6. その他

Q6:神経細胞移動異常症における遺伝相談をどのように行うか?

発達性てんかん性脳症の原因遺伝子診断のために、発達性てんかん性脳症の原因遺伝子として報告のある166遺伝子を抽出した(表)。また、検体の送付方法を作成した(図)。遺伝子検索の対象症例として、これまでに、74症例を集積した。この74症例と過去にエクソーム解析を行い原因遺伝子が同定されなかった発達性てんかん性脳症10症例の両親合計94検体のエクソーム解析を行っている。

D. 考察

Aicardi 症候群の診療ガイドライン案をステークホルダーである家族会会員に送り意見を求めたところ多数の質問と意見が寄せられた。診断や治療に対して現状の課題を実体験から指摘する意見があり、診療ガイドラインへの期待の大きさが推察された。神経細胞移動異常症の診療ガイドラインは国内でも海外でも検索できなかった。大脳皮質形成異常の診断手法については、2020 年に欧米を中心とした国際的な勧告が発表されている[Oegema R. et al, Nat Rev Neurol, 2020;16:618-635]。本研究の診療ガイドライン作成でも参考にしたが、大脳皮質形成異常の原因診断は遺伝学的検査の占める割合が大きく、欧米と日本で遺伝学的検査体制が大きく異なる現状では、国内の体制に合ったガイドラインに修正が必要であった。

今回は発達性てんかん性脳症の既知遺伝子として 166 遺伝子を抽出したが、新しい原因遺伝子がほぼ毎月報告されており、今後も更新する必要がある。

E. 結論

先天性核上性球麻痺とAicardi症候群の診療ガイドライン案をステークホルダーの意見に応じて一部修正し信頼性と実用性を担保した。国内の遺伝子解析の実状にあった神経細胞移動異常症の診療ガイドライン案を作成した。発達性てんかん性脳症の遺伝素因診断のために、クリニカルエクソームの体制を整備した。研究により得られた成果の今後の活用・提供：診療ガイドラインは研究班と関連学会の承認を得て、Web等で公表し広く活用していただく予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

1. Hinokuma N, Nakashima M, Asai H, Nakamura K, Akaboshi S, Fukuoka M, Togawa M, Oana S, Ohno K, Kasai M, Ogawa C, Yamamoto K, Okumiya K, Chong PF, Kira R, Uchino S, Fukuyama T, Shinagawa T, Miyata Y, Abe Y, Hojo A, Kobayashi K, Maegaki Y, Ishikawa N, Ikeda H, Amamoto M, Mizuguchi T, Iwama K, Itai T, Miyatake S, Saito H, Matsumoto N, Kato M. Clinical and genetic characteristics of patients with Doose syndrome. *Epilepsia Open* 5:442-450, 2020
2. Endo W, Ikemoto S, Togashi N, Miyabayashi T, Nakajima E, Hamano SI, Shibuya M, Sato R, Takezawa Y, Okubo Y, Inui T, Kato M, Sengoku T, Ogata K, Hamanaka K, Mizuguchi T, Miyatake S, Nakashima M, Matsumoto N, Haginoya K. Phenotype-genotype correlations in patients with *GNBI* gene variants, including the first three reported Japanese patients to exhibit spastic diplegia, dyskinetic quadriplegia, and infantile spasms. *Brain Dev* 42:199-204, 2020
3. Hiromoto Y, Azuma Y, Suzuki Y, Hoshina M, Uchiyama Y, Mitsunashi S, Miyatake S, Mizuguchi T, Takata A, Miyake N, Kato M, Matsumoto N. Hemizygous *FLNA* variant in West syndrome without periventricular nodular heterotopia. *Hum Genome Var* 7:43, 2020
4. Sugawara Y, Mizuno T, Moriyama K,

- Ishiwata H, Kato M, Nakashima M, Mizuguchi T, Matsumoto N. Cerebrospinal fluid abnormalities in developmental and epileptic encephalopathy with a de novo *CDK19* variant. *Neurol Genet* 6:e527, 2020
5. 生田陽二, 浅井秀幸, 川口隆弘, 秋山聡香, 林健太, 大場邦弘, 住田朋子, 香取竜生, 加藤光広: 新生児発作および有熱時発作と軽度発達遅滞を主徴とする *KCNQ2* 関連てんかんの 1 例. *脳と発達*. 52(1): 26-29, 2020
 6. 加藤光広. エクソーム解析で原因が判明した難治性乳幼児てんかん—PHACTR1, West 症候群など. *小児内科*. 52(3): 371-374, 2020
 7. 加藤光広: 皮質形成異常. 水口雅、市橋光、崎山弘、伊藤秀一編 今日の小児治療指針 第 17 版. 東京: 医学書院 685-686, 2020
 8. 加藤光広: その他のてんかん発作を呈する神経疾患の遺伝子異常(脳形成異常・PME). 日本てんかん学会編 てんかん専門医ガイドブック. 改訂第 2 版 東京: 診断と治療社 21-23, 2020
- 学会発表
1. Mitsuhiro Kato: Genetics in Brain malformation and Epilepsy. Future Leaders in Child Neurology Association (FLICNA): Live talk on the Web, December 17, 2020 (invited lecture)
 2. Mitsuhiro Kato: Genetics of neonatal-onset epileptic encephalopathies: A tribute to Prof. Ohtahara. The 21st Annual Meeting of the Infantile Seizure Society (ISS): International Symposium on the Pathophysiology of Developmental and Epileptic Encephalopathy (ISDEE2020) Web, June 19, 2020 (invited lecture)
 3. 加藤光広: てんかん診療における遺伝子検査の重要性と課題. シンポジウム 7: 遺伝子解析の現状と今後: 研究から保険診療への課題 第 62 回日本小児神経学会学術集会: Web 2020 年 8 月 18 日-20 日 (招待講演)
 4. 中島光子、加藤光広、松倉幹、吉良龍太郎、三橋里美、才津浩智、松本直通: De novo variants in *CUL3* are associated with global developmental delays with or without infantile spasm. 日本人類遺伝学会第 65 回大会: Online 2020 年 11 月 18 日-12 月 2 日
 5. 宮本祥子、加藤光広、平出拓也、塩浜直、後藤知英、北條彰、江畑晶夫、鈴木学、小林梢、チョンピンフイー、吉良龍太郎、松下浩子、池田浩子、星野恭子、松藤まゆみ、森山伸子、古山政幸、中島光子、才津浩智: 脳梁欠損を呈する 16 症例における網羅的遺伝子解析. 日本人類遺伝学会第 65 回大会: Online 2020 年 11 月 18 日-12 月 2 日
 6. Satoko Miyatake, Mitsuhiro Kato, Naomichi Matsumoto: The de novo hotspot variant in *SCN3A* cause polymicrogyria: report of patients and literature review. 第 61 回日本神経学会学術大会: 岡山 Hybrid online 2020 年 8 月 31 日-9 月 2 日
 7. Kazuyuki Nakamura, Chihiro Abe, Ken Inoue, Aritoshi Iida, Takahiro Abiko, Yu-ichi Goto, Mitsuhiro Kato: IQSEC2 pathogenic variant causes West syndrome with severe intellectual disability in a male patient. 第 62 回日本

- 小児神経学会学術集会:Online 2020 年 8 月 18 日-20 日
8. 小林梢、宮本祥子、北條彰、中島光子、才津浩智、加藤光広: *TCTN2* 遺伝子の変異を認め 16 歳でてんかんを初発した Varadi 症候群の 1 例. 第 62 回日本小児神経学会学術集会: Online 2020 年 8 月 18 日-20 日
 9. 谷藤幸子、高橋幸利、井田久仁子、永井康平、福岡正隆、小池敬義、大松泰生、美根潤、大谷英之、池田浩子、今井克美、重松秀夫、加藤光広、三橋里美、松本直通: 次世代シーケンサーによる copy number variation(CNV)解析によって 2q24 領域の重複が明らかとなった一例. 第 62 回日本小児神経学会学術集会: Online 2020 年 8 月 18 日-20 日
 10. 小林悠、平岩明子、放上萌美、大野武、岡崎健一、遠山潤、加藤光広、才津浩智、松本直通: *CDKL5* 遺伝子異常による発達性てんかん性脳症 29 例の臨床的特徴. 第 62 回日本小児神経学会学術集会: Online 2020 年 8 月 18 日-20 日
 11. 山口明日香、有坂敦子、宮田理英、加藤光広、土田奈緒美、宮武聡子、松本直通: 乳児期早期から発達性てんかん性脳症を呈し、Muenke 症候群に好発する *FGFR3* 変異を認めた男児例. 第 62 回日本小児神経学会学術集会: Online 2020 年 8 月 18 日-20 日
 12. 大松泰生、高橋幸利、植田佑樹、永井康平、井田久仁子、臼井大介、山口解冬、大谷英之、池田浩子、重松秀夫、今井克美、加藤光広、山本俊至: *STXBPI* 遺伝子異常 10 症例のてんかんの特徴. 第 62 回日本小児神経学会学術集会: Online 2020 年 8 月 18 日-20 日
 13. Lenin C. Kandasamy, Yuki Kobayashi, Mitsuhiro Kato, Naomichi Matsumoto, Junji Takeda, Shigeyoshi Itoharu, Sonoko Ogawa, Larry J Young, Qi Zhang: The important roles of the *PIGA* gene in brain development and epileptic encephalopathy revealed by tissue-specific knockout. 第 43 回日本神経科学大会: Online 2020 年 7 月 29 日
 14. 小林未奈、島田正晴、石北悦子、齊藤亜希子、関根和彦、浦野博央、袖野玲子、鈴木尊裕、大木康史、桑島信、加藤光広: 大頭症を契機に診断された 巨脳症-多指症-多小脳回症-水頭症 (Megalencephaly with polymicrogyria, polydactyly and hydrocephalus; MPPH) 症候群の 1 例. 第 214 回日本小児科学会群馬地方会: Online 2020 年 12 月 6 日
 15. 松倉幹、中島光子、三橋里美、加藤光広、才津浩智、松本直通、吉良龍太郎: 原因不明の発達性てんかん性脳症、知的発達症で経過し、*CUL3* 遺伝子異常が同定された一例. 第 15 回日本てんかん学会九州地方会: online 2020 年 7 月 11 日
 16. 瀬島斉、遠藤充、西村洋子、前垣義弘、加藤光広: *ALG13* 遺伝子変異による West 症候群の女児例. 第 14 回日本てんかん学会中四国地方会: 米子 2020 年 2 月 15 日
 17. 林未奈、島田正晴、石北悦子、齊藤亜希子、関根和彦、浦野博央、袖野玲子、鈴木尊裕、大木康史、桑島信、加藤光広: 胎児脳室拡大・頭囲拡大を契機に診断された、Megalencephaly with polymicrogyria、polydactyly and hydrocephalus (MPPH) 症候群の 1 例. 第 36 回群馬周産期研究会総会: Online 2020 年 10 月 17 日

3. 啓発にかかる活動

第62回日本小児神経学会学術集会において「遺伝子解析の現状と今後：研究から保険診療への課題」と題するシンポジウムを開催し、Dravet症候群家族会とWest症候群家族会の各会長に講演を依頼し、それぞれの家族に対するアンケート調査結果を報告していただき、家族会のメンバーと情報を共有した。

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし