

厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患政策研究事業)
神経変性疾患領域の基盤的調査研究 分担研究報告書

Vici 症候群の診断基準の策定と疫学調査

研究分担者： 齋藤 伸治

名古屋市立大学大学院医学研究科新生児・小児医学分野

研究要旨

Vici 症候群はオートファジー関連疾患であり、重度発達遅滞を含めた先天性疾患である。原因遺伝子は EPG5 であり、確定診断には遺伝子診断が必要である。これまで Vici 症候群の診断基準は存在しなかった。そこで、日本人 Vici 症候群患者の症状を検討し、Vici 症候群の診断基準を我が国で初めて提唱した。更に、疾患啓発リーフレットおよびホームページを作成し、これらを用いて全国疫学調査を実施している。これらの結果を基に、小児慢性疾患および指定難病指定を進め、更に遺伝子診断の保険収載を目指したいと考えている。

A. 研究目的

Vici 症候群はオートファジー機能の障害により発症する先天性疾患であり、重度発達遅滞、脳梁欠損、心筋症、易感染性、眼・皮膚低色素症を呈する。原因遺伝子は EPG5 であり、常染色体潜性（劣性）遺伝形式に従う。確定診断には遺伝子検査が必要であるが、保険収載されていないため、未診断例も多く存在すると考えられる。そこで、本研究では Vici 症候群の診断基準を策定し、我が国における Vici 症候群の疫学調査を実施し、患者レジストリーの構築を行う基盤とする。

B. 研究方法

名古屋市立大学新生児・小児医学分野において遺伝学的解析を実施した日本人 7 家系 9 名について臨床的、遺伝学的結果を検討した。更に、疫学調査を実施するにあたり、疾患啓発リーフレットおよびホームページの作成を行った。

Vici 症候群の全国疫学調査は全国の小児

科施設を対象とした。具体的には小児科学会専門医研修施設 (460 施設) 及び小児神経学会専門医研修施設 (161 施設) に既診断および疑い例の有無についてのアンケートを実施した (一次調査)。アンケートは入力サイトを記載した文書を郵送し、入力は Google form を用いて、Web ベースで行った。二次調査は確定診断された Vici 症候群の主治医にアンケートを送付し、一次調査と同様に、入力は Google form を用いて、Web ベースで行う。

(倫理面への配慮)

全国疫学調査についての倫理審査は名古屋市立大学倫理審査委員会において承認を受けた。

C. 研究結果

古典的には Vici 症候群の症状として、発達遅滞、脳梁欠損、白内障、心筋症、易感染性、眼・皮膚低色素症が報告されていた。私たちの検討ではそれぞれ、100%、100%、0%、22%、

100%、78%に観察された。一方、100%の患者に筋緊張低下、高口蓋、肝機能異常が観察された。てんかんの合併は89%であった。遺伝学的には全例で両アレルにバリエントが同定され、1つのミスセンスバリエント以外は全て短縮型バリエントであった。

これらの結果から、Vici 症候群の診断基準として下記を提案した。

- A. 主要臨床症状：①発達遅滞、②脳梁欠損、③繰り返す感染、④肝機能障害
- B. 参考臨床所見：①高口蓋、②眼・皮膚低色素症、③てんかん、④心筋症。⑤白内障
- C. 検査所見：EPG5 遺伝子に両アレル性の病変バリエント

確実例：A-①と A-②に加えて C を満たす場合

疑い例：A-①から④の全て、もしくは A-①、A-②、A-③に加えて、B の 2 項目、もしくは、A-①、A-②、A-④に加えて、B の 2 項目を満たす場合。

全国疫学調査は現在一次調査を実施している。回答を受けて、二次調査に進む予定である。

D. 考察

我が国での Vici 症候群患者の症状を検討し、Vici 症候群の診断基準を国内で初めて作成した。今後関連学会や国外の研究者と意見交換を行い、より適切な診断基準の策定を進めていきたい。診断基準が作成されたことで、全国疫学調査の実施が可能になった。並行して疾患啓発リーフレットの作成とホームページの作成を実施することができた。Vici 症候群はいまだに十分に認知されているとは言えない。そのため、国内には未診断例が存

在すると考えられる。疾患啓発を進めることで、適切な診断に結び付けたいと考えている。

現在、全国疫学調査を進めている。この調査により我が国における Vici 症候群の実態の把握が期待される。

一方、Vici 症候群の確定診断には遺伝子診断が必要である。現在は、名古屋市立大学新生児・小児医学分野での研究対応を行なっている。しかし、安定的な診断を実施するためには商業検査センターへの技術移転が望まれる。小児慢性疾患および指定難病指定を進めることで、遺伝子診断の保険収載を目指したいと考えている。

E. 結論

Vici 症候群の診断基準を我が国で初めて作成した。更に、全国疫学調査を開始した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 (2020/4/1～2023/3/31 発表)

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

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