

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（R5年度）

本年度は、下記の研究を行った。

- ① 治療可能な遺伝性神経疾患について、臨床の役に立つように Hp 用に作成した。
- ② 成人移行のためのガイドラインを刊行した。
- ③ 班会議、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 21 回ハイブリッド開催をおこなった。

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。本年度は、21 回を迎えた。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。R5 年度はそれらにつきガイドラインを策定し、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。神経内科学会の「小児－成人移行医療対策特別委員会」（望月秀樹委員長）と協調して行う。

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。

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）

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”については、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置き、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、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

ホ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。

C、研究結果

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

班員の討議により18疾患を決定した。

1 RARS1-related leukodystrophy RARS1 関連髄鞘形成不全症

2 Hypomyelination with brain stem and spinal cord involvement and leg spasticity 脳幹および脊髄病変と下肢痙性を伴う髄鞘形成不全症

3 Trichothiodystrophy with photosensitivity (TTD1~9, Tay syndrome) —

4 Fucosidosis フコシドーシス

5 EPRS-related hypomyelinating leukodystrophy (HLD15) EPRS 関連髄鞘形成不全症

6 AIMP1- and AIMP2- related hypomyelinating leukodystrophy (HLD3) AIMP1 関連髄鞘形成不全症

7 Congenital Hypomyelinating Neuropathy 3 (CHN3) —

8 Spastic ataxia-8 with hypomyelinating leukodystrophy —

9 X-linked hypomyelination with spondylometaphyseal dysplasia (H-SMD) —

10 TMEM106B-related hypomyelinating leukodystrophy (HLD16) TMEM106B 関連髄鞘形成不全症

11 TMEM63A-related hypomyelinating leukodystrophy (HLD19) TMEM63A 関連髄鞘形成不全症

12 HIKESHI-related hypomyelinating leukodystrophy (HLD13) HIKESHI 関連髄鞘形成不全症

13 VPS11-related hypomyelinating leukodystrophy (HLD12) VPS11 関連髄鞘形成不全症

14 DEGS1-related hypomyelinating leukodystrophy (HLD18) DEGS1 関連髄鞘形成不全症

15 CNP-related hypomyelination CNP 関連髄鞘形成不全症

16 SNAP29-related disorder SNAP29 関連疾患

17 Hypomyelination with disorders of sex development 性分化疾患を伴う髄鞘形成不全症

18 Ichthyotic keratoderma, spasticity, hypomyelination and dysmorphic facial features

(-) は適切な邦訳がないもの

これらの疾患について、班員によりガイドライン作成を行いHpにアップロードした。

(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疾患のうち、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引き続き検索した。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。そのためLSIメディエンスと検査方法につき、引き続き交渉中である。岩山はMCT8異常症患者の濾紙

血からの、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いる。

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を設定し診断と治療者から刊行された。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、日本神経学会でも以降医療についてシンポジウムを組んだ。

(2) 医療情報の収集・改定・発信(植松、松井、近藤、小坂)

発行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、http://plaza.umin.ac.jp/~pmd/iden_guidance.htmlを作成し、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をアップデートした(植松)。

(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21回大会はハイブリッドウェブ開催; 2023年11月11日、科学未来館で行った。プログラム内容;

【講演1】 13:05-13:30

『先天性大脳白質形成不全症: 遺伝性疾患医療の新時代』

自治医科大学 小児科 小坂 仁

【講演2】 13:35-14:00

『病態解明と治療研究の進展』

国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 井上 健

【次世代を担う若手医師・研究者たち】

【講演3】 14:10-14:25

『PMD患者さんとの出会いから、髄鞘化培養モデルの確立まで』

東北大学病院 小児科 植松有里佳

【講演4】 14:25-14:40

『先天性大脳白質形成不全症の疫学情報最新アップデート』

国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 田畑健士郎

【講演5】 14:40-14:55

『先天性大脳白質形成不全症と井上先生、小坂先生、黒澤先生との出会い』

自治医科大学 小児科 三谷忠宏

【その他】 15:00-15:30

家族会からの連絡事項、質問コーナーなど

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を確立し、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5年9月17日)、「第10回 ATR-X 症候群患者さんに関わる皆さんのための勉強会」を開催し、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、レジストリー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 収集を継続した。

(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 研究である、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。

D. 考察

本年度は、新たに遺伝子が単離された 17 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改定を進め、現場で早期診断・適切な医療が行われるように更に整備した。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、2 疾患が次年度に持ち越された。

移行医療について、“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行い、年度内の刊行を目指している。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、現在再生医療、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・家族も加わり、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。班がハブとなり、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

学会発表

1. 小坂 仁. 小児遺伝性難病治療法の開発～遺伝子治療を中心として～第 4 回小児製剤研究会 2024 年 2 月 9 日, 国内, 口頭

2. 小坂 仁, 中村幸恵, 伊藤康, 神保恵理子, 中嶋 剛, 村松慎一, 山形崇倫

AAV ベクターの delivery と distribution の検討 JMU-CGTR Symposium, 2024 年 2 月 5 日, 国内, 口頭

3. 小坂 仁 小児神経難病に対する遺伝子治療の開発と実践 第 90 回医療薬学公開シンポジウム 2023 年 11 月 18 日, 国内, 口頭

4. 小坂 仁 アデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターによる遺伝子治療シンポジウム 15 「難病に対する遺伝子治療実用化への展開」2023 年 5 月 26 日国内, 口頭

5. 小坂 仁 「遺伝性神経難病の治療を目指して」特別講演 第 79 回日本小児神経学会関東地方会 2023 年 10 月 28 日, 国内, 口頭

6. 小坂 仁 神経代謝病の遺伝子治療 第 28 回日本ライソゾーム病研究会 シンポジウム 2023 年 11 月 10 日, 国内, 口頭

7. Hitoshi Osaka, Ken Inoue Update in leukodystrophy The 16th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology, AOCCN 2023 2023/08/04 Bangkok, Thailand

8. Hitoshi Osaka, Sachie Nakamura, Kurokawa Yoshie, Karin Kojima, Chika Watanabe, Akihiko Miyauchi, Kazuhiro Muramatsu, Eriko Jimbo, Takeshi Nakajima, Shin-ichi Muramatsu, Takanori Yamagata Gene therapy using AAV vector for genetic neurological disorders Cutting edge of AAV vectors - From basic research to clinical application the 64th Annual Meeting of the Japanese Society of Neuropathology & The 66th Annual Meeting of the Japanese Society for Neurochemistry. 2023/7/7 国内, 口頭

9. Hitoshi Osaka, Sachie Nakamura, Kurokawa Yoshie, Karin Kojima, Chika Watanabe, Akihiko Miyauchi, Kazuhiro Muramatsu, Eriko Jimbo,

Takeshi Nakajima, Shin-ichi Muramatsu, Takanori Yamagata Gene Therapy for Glut1 Deficiency Syndrome ASGCT Around the World: Innovation in Japan 2023/3/28 Web

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

論文発表

1. Koshu, K., Muramatsu, K., Maru, T., Kurokawa, Y., Mizobe, Y., Yamagishi, H., Matsubara, D., Yokoyama, K., Jimbo, E., Kumagai, H., et al. (2023). Neonatal onset of Niemann-Pick disease type C in a patient with cholesterol re-accumulation in the transplanted liver and inflammatory bowel disease. *Brain Dev* *45*, 517-522. 10.1016/j.braindev.2023.06.006.
2. Kuroda, Y., Matsufuji, M., Enomoto, Y., Osaka, H., Takanashi, J.I., Yamamoto, T., Numata-Uematsu, Y., Tabata, K., Kurosawa, K., and Inoue, K. (2023). A de novo U2AF2 heterozygous variant associated with hypomyelinating leukodystrophy. *Am J Med Genet A* *191*, 2245-2248. 10.1002/ajmg.a.63229.
3. Matsumoto, A., Kano, S., Kobayashi, N., Matsuki, M., Furukawa, R., Yamagishi, H., Yoshinari, H., Nakata, W., Wakabayashi, H., Tsuda, H., et al. (2024). Unfavorable switching of skewed X chromosome inactivation leads to Menkes disease in a female infant. *Sci Rep* *14*, 440. 10.1038/s41598-023-50668-2.
4. Ohori, S., Miyauchi, A., Osaka, H., Lourenco, C.M., Arakaki, N., Sengoku, T., Ogata, K., Honjo, R.S., Kim, C.A., Mitsuhashi, S., et al. (2023). Biallelic structural variations within FGF12 detected by long-read sequencing in epilepsy. *Life Sci Alliance* *6*. 10.26508/lsa.202302025.