

進行性白質障害の治療研究に向けた情報収集

研究分担者 山本 俊至 東京女子医科大学ゲノム診療科・教授

研究要旨

研究目的：

海外において進行性白質障害に対する研究が進んでいる。その一方、緩徐進行性の疾患である本症においては、治療による効果の判定の難しさが指摘されている。そこで今年度は、進行性白質障害の治療研究を行うにあたり、治療効果判定のためのバイオマーカーを検討するための情報収集を行った。

研究方法：

PUBMED を利用し、“biomarker” をキーワードに文献検索した。

結果と考察：

白質消失病、皮質下嚢胞をもつ大頭型白質脳症ともに複数の文献がヒットしたが、追試験が行われ、確立した方法はなかった。また、多くは髄液を利用したアッセイ方法となっており、簡便な方法ではなかった。

結論：

近い将来、これらの疾患に対する治療研究が開始される可能性があるが、効果的なバイオマーカーを発見することが急務である。

A. 研究目的

前年度の本研究において、進行性白質障害のうち特に白質消失病 (Leukoencephalopathy with vanishing white matter) に対する治療研究が海外で進んでいることが明らかになった。その一方、緩徐進行性の疾患である本症においては、治療による効果の判定の難しさが指摘されている。そこで今年度は、進行性白質障害のうち白質消失病 (Leukoencephalopathy with vanishing white matter) と皮質下嚢胞をもつ大頭型白質脳症 (Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts) の治療研究を行うにあたり、治療効果判定のためのバイオマーカーを検討するための情報収集を行った。

B. 方法

PUBMED を利用し、“biomarker” をキーワードに文献検索した。

C. 研究結果

[vanishing white matter] と [biomarker] をキーワードとして PUBMED 検索したところ、15 件の文献がヒットした。そのうち、“van der Knaap MS, et al. Increased cerebrospinal fluid glycine: a biochemical marker for a leukoencephalopathy with vanishing white matter. J Child Neurol. 1999;14:728-31.” では髄液中のグリシン濃度がバイオマーカーとなる可能性があることを報告しているが、その後の追試はない。“Vanderver A, et al.

Decreased asialotransferrin in cerebrospinal fluid of patients with childhood-onset ataxia and central nervous system hypomyelination/vanishing white matter disease. Clin Chem. 2005;51:2031-42.”では、髄液におけるトランスフェリン・アイソフォーム異常が臨床診断バイオマーカーとなる可能性があることを指摘しているが、これもその後追試報告がない。“Asundi J, et al. GDF15 is a dynamic biomarker of the integrated stress response in the central nervous system. CNS Neurosci Ther. 2024;30:e14600.”ではマウスモデルの髄液でGDF15の発現が亢進していると報告しており、バイオマーカーとなる可能性を指摘している。

次に [megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cyst] と [biomarker] をキーワードとして PUBMED 検索したところ、“Petrini S, et al. Monocytes and macrophages as biomarkers for the diagnosis of megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts. Mol Cell Neurosci. 2013;56:307-21.” という文献がヒットした。この研究では患者由来のマクロファージは異常な細胞形態をしており、細胞内カルシウム流入、低浸透圧ストレスに対する反応の変化を示したとされている。

D. 考察

今回、進行性白質障害に対する治療法が開発された場合、治療効果判定のため

のバイオマーカーが必要となるため、海外での動向を調べるために文献検索を行った。白質消失病についてはバイオマーカーとなり得る複数の因子が報告されているが、いずれも髄液中の因子についてであり、臨床で簡便に使える方法とは言えなかった。

一方、皮質下嚢胞をもつ大頭型白質脳症においては末梢血のマクロファージにおける所見がバイオマーカーとなり得るとの報告であった。しかしながら、その後の追試験がなく、治療の効果判定に使用できる感度が不明であり、効率の良いバイオマーカーとは考えられなかった。

E. 結論

近い将来、これらの疾患に対する治療研究が開始される可能性があるが、効果的なバイオマーカーを発見することが急務である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Chida-Nagai A, Akagawa H, Sawai S, Ma Y-J, Yakuwa S, Muneuch J, Yasuda K, Yamazawa H, Yamamoto T, Takakuwa E, Tomaru U, Furutani Y, Kato T, Harada G, Inai K, Nakanishi T, Manabe A, Takeda A, Jing Z-C. Identification of PTGIS rare variants in patients with Williams syndrome and severe peripheral pulmonary stenosis. J Am Heart Asso (in press)
2. Machida O, Sakamoto H, Yamamoto KS, Hasegawa Y, Nii S, Okada H,

- Nishikawa K, Sumimoto SI, Nishi E, Okamoto N, Yamamoto T. Haploinsufficiency of NKX2-1 is likely to contribute to developmental delay involving 14q13 microdeletions. *Intractable Rare Dis Res.* 2024 Feb;13(1):36-41. doi: 10.5582/irdr.2023.01119. PMID: 38404736; PMCID: PMC10883847.
3. Yamazaki A, Kuroda T, Kawasaki N, Kato K, Shimojima Yamamoto K, Iwasa T, Kuwahara A, Taniguchi Y, Takeshita T, Kita Y, Mikami M, Irahara M, Yamamoto T. Preimplantation genetic testing using comprehensive genomic copy number analysis is beneficial for balanced translocation carriers. *J Hum Genet.* 2024 Jan;69(1):41-45. doi: 10.1038/s10038-023-01202-9. Epub 2023 Oct 23. PMID: 37872345.
 4. Kurosaka H, Yamamoto S, Hirasawa K, Yanagishita T, Fujioka K, Yagasaki H, Nagata M, Ishihara Y, Yonei A, Asano Y, Nagata N, Tsujimoto T, Inubushi T, Yamamoto T, Sakai N, Yamashiro T. Craniofacial and dental characteristics of three Japanese individuals with genetically diagnosed SATB2-associated syndrome. *Am J Med Genet A.* 2023 Jul;191(7):1984-1989. doi: 10.1002/ajmg.a.63225. Epub 2023 May 4. PMID: 37141439.
 5. Shimojima Yamamoto K, Tamura T, Okamoto N, Nishi E, Noguchi A, Takahashi I, Sawaishi Y, Shimizu M, Kanno H, Minakuchi Y, Toyoda A, Yamamoto T. Identification of small-sized intrachromosomal segments at the ends of INV-DUP-DEL patterns. *J Hum Genet.* 2023 Nov;68(11):751-757. doi: 10.1038/s10038-023-01181-x. Epub 2023 Jul 10. PMID: 37423943.
 6. Shimomura R, Yanagishita T, Ishiguro K, Shichiji M, Sato T, Shimojima Yamamoto K, Nagata M, Ishihara Y, Miyashita Y, Ishigaki K, Nagata S, Asano Y, Yamamoto T. Rare mosaic variant of GJA1 in a patient with a neurodevelopmental disorder. *Hum Genome Var.* 2024 Jan 15;11(1):2. doi: 10.1038/s41439-023-00262-9. PMID: 38221519; PMCID: PMC10788341.
 7. Shimojima Yamamoto K, Yoshimura A, Yamamoto T. Biallelic KCTD3 nonsense variant derived from paternal uniparental isodisomy of chromosome 1 in a patient with developmental epileptic encephalopathy and distinctive features. *Hum Genome Var.* 2023 Aug 7;10(1):22. doi: 10.1038/s41439-023-00250-z. PMID: 37550298; PMCID: PMC10406933.
 8. Tamura T, Shimojima Yamamoto K, Imaizumi T, Yamamoto H, Miyamoto Y, Yagasaki H, Morioka I, Kanno H,

- Yamamoto T. Breakpoint analysis for cytogenetically balanced translocation revealed unexpected complex structural abnormalities and suggested the position effect for MEF2C. *Am J Med Genet A.* 2023 Jun;191(6):1632–1638. doi: 10.1002/ajmg.a.63182. Epub 2023 Mar 14. PMID: 36916329.
9. Kuroda Y, Matsufuji M, Enomoto Y, Osaka H, Takanashi JI, Yamamoto T, Numata-Uematsu Y, Tabata K, Kurosawa K, Inoue K. A de novo U2AF2 heterozygous variant associated with hypomyelinating leukodystrophy. *Am J Med Genet A.* 2023 Aug;191(8):2245–2248. doi: 10.1002/ajmg.a.63229. Epub 2023 May 3. PMID: 37134193.
 10. Nakahara E, Yamamoto KS, Ogura H, Aoki T, Utsugisawa T, Azuma K, Akagawa H, Watanabe K, Muraoka M, Nakamura F, Kamei M, Tatebayashi K, Shinozuka J, Yamane T, Hibino M, Katsura Y, Nakano-Akamatsu S, Kadowaki N, Maru Y, Ito E, Ohga S, Yagasaki H, Morioka I, Yamamoto T, Kanno H. Variant spectrum of PIEZO1 and KCNN4 in Japanese patients with dehydrated hereditary stomatocytosis. *Hum Genome Var.* 2023 Mar 2;10(1):8. doi: 10.1038/s41439-023-00235-y. PMID: 36864026; PMCID: PMC9981561.
 11. Kato K, Kuroda T, Yamadera-Egawa R, Ezoe K, Aoyama N, Usami A, Miki T, Yamamoto T, Takeshita T. Preimplantation Genetic Testing for Aneuploidy for Recurrent Pregnancy Loss and Recurrent Implantation Failure in Minimal Ovarian Stimulation Cycle for Women Aged 35–42 Years: Live Birth Rate, Developmental Follow-up of Children, and Embryo Ranking. *Reprod Sci.* 2023 Mar;30(3):974–983. doi: 10.1007/s43032-022-01073-z. Epub 2022 Sep 9. PMID: 36085548.
 12. Tamura T, Yamamoto Shimojima K, Shiihara T, Sakazume S, Okamoto N, Yagasaki H, Morioka I, Kanno H, Yamamoto T. Interstitial microdeletions of 3q26.2q26.31 in two patients with neurodevelopmental delay and distinctive features. *Am J Med Genet A.* 2023 Feb;191(2):400–407. doi: 10.1002/ajmg.a.63034. Epub 2022 Nov 7. PMID: 36345653.
 13. Miura K, Kaneko N, Hashimoto T, Ishizuka K, Shirai Y, Hisano M, Chikamoto H, Akioka Y, Kanda S, Harita Y, Yamamoto T, Hattori M. Precise clinicopathologic findings for application of genetic testing in pediatric kidney transplant recipients with focal segmental glomerulosclerosis/steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2023 Feb;38(2):417–429. doi: 10.1007/s00467-022-05604-3.

- Epub 2022 Jun 2. PMID: 35655039.
14. Tamura T, Yamamoto Shimojima K, Okamoto N, Yagasaki H, Morioka I, Kanno H, Minakuchi Y, Toyoda A, Yamamoto T. Long-read sequence analysis for clustered genomic copy number aberrations revealed architectures of intricately intertwined rearrangements. *Am J Med Genet A*. 2023 Jan;191(1):112-119. doi: 10.1002/ajmg.a.62997. Epub 2022 Oct 25. PMID: 36282026.
2. 著書
 1. Tamura T, Imaizumi T, Shimojima Yamamoto K, Yamamoto T. Chapter 24: Genomic Copy Number Analysis Using Droplet Digital PCR: A Simple Method with EvaGreen Single-Color Fluorescent Design. *Cerebral Cortex Development* in press. Springer Nature, London, 2024. 3
 2. 山本俊至 : 全ゲノム増幅と網羅的ゲノム解析の進歩. 着床前遺伝学的検査 (PGT) の最前線と遺伝カウンセリング 33-37. *メディカル ドゥ*, 大阪, 2024. 1
 3. 学会発表
 1. Imaizumi T, Shimomura R, Machida O, Yanagishita T, Shimojima Yamamoto K, Nagata M, Ishihara Y, Miyashita Y, Asano Y, Yamamoto T. Type 2 congenital generalized lipodystrophy by NOTCH2 variant. *Human Genetics Asia* 2023, 東京, 2023/10
 2. Shimomura R, Yanagishita T, Ishiguro K, Shichiji M, Sato T, Shimojima Yamamoto K, Ishigaki K, Nagata S, Nagata M, Asano Y, Yamamoto T. A rare mosaic variant of GJA1 in a patient with neurodevelopmental disorder. *Human Genetics Asia* 2023, 東京, 2023/10
 3. Yamamoto T, Shimojima Yamamoto K, Yoshimura A, Kanno H. Homozygous KCTD3 nonsense variant due to UPD associated with syndromic developmental epileptic encephalopathy. *Human Genetics Asia* 2023, 東京, 2023/10
 4. Yamazaki A, Kawasaki N, Kuroda T, Kato K, Takeshita T, Kuwahara A, Iwasa T, Irahara M, Yamamoto T. Efficiency of PGT-SR in chromosomally balanced translocation couples. *Human Genetics Asia* 2023, 東京, 2023/10
 5. Kato K, Kawasaki N, Hayashi H, Ohata K, Miki T, Usami A, Yamamoto T, Kuroda T. PGT-SR using aCGH and FISH analysis for detecting unbalanced chromosome segments involving less than 5Mb: A Case Report. *Human Genetics Asia* 2023, 東京, 2023/10
 6. Shirai K, Shimomura R, Kameyama S, Kondo T, Yamamoto T. A novel FBN1

- variant associated with mild cardiac phenotype of neonatal Marfan syndrome. Human Genetics Asia 2023, 東京, 2023/10
7. Machida O, Imaizumi T, Miyamoto Y, Shimomura R, Yanagishita T, Shimojima Yamamoto K, Nagata M, Ishihara Y, Miyashita Y, Asano Y, Yamamoto T. A novel GNAO1 variant identified in a patient with clinically diagnosed as cerebral palsy. Human Genetics Asia 2023, 東京, 2023/10
 8. 橋詰拓摩, 佐藤孝俊, 柳下友映, 村上てるみ, 朝野仁裕, 山本俊至, 永田 智. 精神運動発達遅滞と筋緊張低下を呈し、全エクソームシーケンスにより確定診断に至った GNAO1 異常症の 1 例. 第 80 回日本小児神経学会関東地方会, 千葉(現地開催+Web), 2024/03
 9. 町田 修, 拜地愛子, 下村里奈, 柳下友映, 永田 智, 下島圭子, 石原康貴, 宮下洋平, 朝野仁裕, 山本俊至. 2 番染色体の短腕と長腕の 2 か所に偶発的に生じた微細欠失による神経発達障害を示した 1 例. 第 46 回日本小児遺伝学会, 沖縄, 2023/12
 10. 山本俊至. 【教育講演】遺伝と医療倫理について. 第 693 回日本小児科学会東京都地方会講話会, 東京, 2023/10
 11. 山本俊至. 生殖医療分野における遺伝学的検査の質保証. 第 30 回日本遺伝子診療学会大会/第 8 回クリニカルバイオバンク学会シンポジウム・合同学術集会, 千葉, 2023/07
 12. 近藤恵里, 浦野真理, 佐藤裕子, 加藤環, 松尾真理, 朝野仁裕, 山本俊至, 齋藤加代子. バリエント解釈の見直しを契機に確定診断に至った Stormorken 症候群の一例. 第 47 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会, 松本, 2023/07
 13. 佐藤裕子, 浦野真理, 加藤環, 松尾真理, 池田有美, 山本俊至, 齋藤加代子. 乳がんの術前における BRCA 遺伝学的検査が患者に及ぼす心理的影響について. 第 47 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会, 松本, 2023/07
 14. 坂本晴子, 秋丸憲子, 藤野寿典, 住本真一, 山本俊至. 保険適用となったマイクロアレイ染色体検査を実施した 37 例の検討. 第 47 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会, 松本, 2023/07
 15. 山本俊至. 【シンポジウム 28: ゲノム解析時代の小児神経診療】遺伝学的診断の進め方: 染色体アレイ解析から全ゲノム解析まで. 第 65 回日本小児神経学会学術集会, 岡山, 2023/05
 16. 町田 修, 柳下友映, 下村里奈, 田村豪良, 下島圭子, 岡本伸彦, 永田智, 山本俊至. MAGI1 を含む 3p14 微細欠失の 2 例. 第 65 回日本小児神経学会学術集会, 岡山, 2023/05
 17. 柳下友映, 下村里奈, 町田 修, 山本圭子, 永田 智, 山本俊至. Potocki-Lupski 症候群家族会の支援.

- 第 65 回日本小児神経学会学術集会,
岡山, 2023/05
18. 山本俊至. 【シンポジウム 1 : マイクロアレイ染色体検査で明らかになる染色体微細構造異常症候群の診療体制を考える】研究班による当事者支援. 第 65 回日本小児神経学会学術集会, 岡山, 2023/05
 19. 山本俊至. 【特別企画 3 : 将来の未知の感染症[X] パンデミックに対する "Preparedness" はどうあるべきか?】感染パンデミック災害における個人情報のあるり方の問題. 第 126 回日本小児科学会学術集会, 東京, 2023/04
 20. 山本俊至. 【特別企画 1 : 出生前診断 NIPT に対する日本医学会と小児科学会の取り組み】NIPT に対する日本小児科学会の取り組み. 第 126 回日本小児科学会学術集会, 東京, 2023/04
 21. 山本俊至. フォーラム開催趣旨の説明. 第 14 回日本小児科学会倫理委員会公開フォーラム, 東京(Web), 2024/03

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他