

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
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」
分担研究報告書

遺伝性白質疾患画像診断に関する研究

研究分担者 高梨潤一 東京女子医科大学 医学部（八千代医療センター）教授

研究要旨

MR スペクトロスコピー（MRS）は非侵襲的な脳代謝測定を可能とする。中枢神経系を構成する神経細胞（NAA）、アストログリア（mIns）、オリゴデンドロサイト・ミエリン（Cho）ごとに代謝マーカーが存在し、白質ジストロフィーの病態を推測しうる。髄鞘形成不全性白質ジストロフィー（hypomyelination leukodystrophy; HLD）では Cho 低値と NAA 高値～正常、脱髄性白質ジストロフィー（demyelinating leukodystrophy; DLD）では Cho 高値と NAA 低値が観察される。髄鞘浮腫性白質ジストロフィー（intramyelinic leukodystrophy; iMLD）に関しては MRS の情報が乏しく、特に髄鞘マーカーである Cho が高低どちらを呈するのか未解決である。今回 iMLD の代用疾患である CLCN2 関連白質ジストロフィーの MRS 解析を実施し、Cho 低値を初めて報告した。

A. 研究目的

MR スペクトロスコピー（MRS）は非侵襲的な脳代謝測定を可能とする。中枢神経系を構成する神経細胞（N-acetyl aspartate; NAA）、アストログリア（myo-Inositol; mIns）、オリゴデンドロサイト・ミエリン（Choline; Cho）ごとに代謝マーカーが存在し、白質ジストロフィーの病態を推測しうる。髄鞘形成不全性白質ジストロフィー（hypomyelination leukodystrophy; HLD）では Cho 低値と NAA 高値から正常、脱髄性白質ジストロフィー（demyelinating leukodystrophy; DLD）では Cho 高値と NAA 低値が観察される。髄鞘浮腫性白質ジストロフィー（intramyelinic leukodystrophy; iMLD）の MRS データは乏しく代表疾患である CLCN2 の検討を行った。

B. 研究方法

患者は 10 歳代から頭痛、めまい、夜間の霞目を主訴とする 20 歳代女性で、頭部 MRI にて内包後脚、大脳脚、中小脳脚などに拡散脳底化を認めた。

特徴的な雅俗所見から CLCN2 関連白質ジストロフィーを疑い、遺伝子診断で確定した。MRS は MRI では異常の明らかでない半卵円中心で実施（PRESS; TR/TE=5,000/30 msec）し、LCModel を用いて定量解析した。

C. 研究結果

MRS の解析結果は、

Cho = 1.14 mM (age-matched control, 1.57 ± 0.11 mM [mean $\pm$ SD]), NAA = 7.60 mM (age-matched control, 9.3 ± 0.2 mM), mIns 4.62 mM (age-matched control, 4.1 ± 0.4 mM), Creatine (Cr) 4.64 mM (age-matched control, 4.6 ± 0.6 mM)であり、Cho, NAA の低値が観察された。Cr, mIns は正常範囲であった。左右白質における複数回の MRS 検査で同様の結果を得た。

D. 考察

MRS は非侵襲的に脳代謝を計測し、病態特有のパターンを示す。iMLD では HLD 同様 Cho 低値を呈することが明らかとなった。iMLD, HLD, DLD

ともに MRI T2 強調画像では白質の高信号を呈するため、MRS を同時に実施することで未診断の白質ジストロフィーの病態を推定することが可能となる。

病態ごとの1H-MRS所見	NAA	Cr	Cho	mIns	Lac,他
髄鞘形成不全 (Hypomyelination (HLD))	↑/→	↑	↓	↑	
脱髄 (demyelination, DLD)	↓	↑/↓	↑	↑	検出する
髄鞘浮腫 (intramyelinic edema)	↓/→	→	↓	→	

E. 結論

白質ジストロフィーに MRS を実施することで白質病態に迫ることが可能となることが示された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- Hiroshi Sakuma, Jun-ichi Takanashi, et al.
Severe pediatric acute encephalopathy syndromes triggered by SARS-CoV-2. Front Neurosci 2023; 17:1085082. doi: 10.3389/fnins.2023.1085082
- Yukiko Kuroda, Mayumi Matsufuji, Yumi Enomoto, Hitoshi Osaka, Jun-ichi Takanashi, Toshiyuki Yamamoto, Yurika Numata-Uematsu, Kenshiro Tabata, Hirotomo Saitsu, Kenji Kurosawa, Ken Inoue. A de novo U2AF2 heterozygous variant associated with hypomyelinating leukodystrophy. Am J Med Genet A 2023; 191: 2245-2248. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.63229>
- Murofushi Y, Sakauma H, Tada H, Mizuguchi M, Takanashi J. Changes in the treatment of pediatric acute encephalopathy in Japan between 2015 and 2021: a national questionnaire-based survey. Brain Dev 2023; 45: 153-160. doi.org/10.1016/j.braindev.2022.10.008
- Kodama K, Aoyama H, Murakami Y, Takanashi J,

Koshimizu E, Miyatake S, Iwama K, Mizuguchi T, Matsumoto N, Omata T. A case of early-infantile onset, rapidly progressive leukoencephalopathy with calcifications and cysts caused by biallelic *SNORD118* variants. Radiol Case Rep 2023; 18: 1217-1220.

- Saito R, Murofushi Y, Kimura S, Yasukawa K, Murayama K, Takanashi J. Multimodal MR imaging in acute exacerbation of methylmalonic academia. Radiol Case Rep 2023; 18: 1010-1014.
- Kimura S, Sato M, Shimoyama K, Honda T, Yasukawa K, Takanashi JI. Electrical impedance tomography for evaluating child respiratory rehabilitation. Pediatr Int 2023; 65(1): e15572. doi: 10.1111/ped.15572.
- Myojin S, Michihata N, Shoji K, Takanashi JI, Matsui H, Fushimi K, Miyairi I, Yasunaga H. Prognostic factors among patients with Shiga toxin-producing Escherichia coli hemolytic uremic syndrome: A retrospective cohort study using a nationwide inpatient database in Japan. J Infect Chemother 2023; 29(6): 610-614. doi: 10.1016/j.jiac.2023.02.016.
- Takanashi J, Uetani H. Neuroimaging in acute infection-triggered encephalopathy syndromes. Front Neurosci 2023; 10 August 2023, 1235364. doi: 10.3389/fnins.2023.1235364.
- Sano K, Miya F, Kato M, Omata T, Takanashi J. Neurochemistry evaluated by magnetic resonance spectroscopy in a patient with *FBXO28*-related developmental and

epileptic encephalopathy. Brain Dev 2023; 45: 583-587.

10. Yasukohchi M, Omata T, Ochiai K, Sano K, Murofushi Y, Kimura S, Takase N, Honda T, Yasukawa K, Takanashi JI. Factors influencing the development of infantile traumatic brain injury with a biphasic clinical course and late reduced diffusion. J Neurol Sci. 2024; 457:122904. doi: 10.1016/j.jns.2024.122904.
11. Yamamoto A, Shomizu-Motohashi Y, Ishiyama A, Kurosawa K, Sasaki M, Sato N, Osaka H, Takanashi J, Inoue K. An open-label administration of bioavailable-form curcumin on patients with Pelizaeus-Merzbacher disease. Pediatr Neurol 2024;151:80-83. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2023.11.014.
12. Mariko Kasai, Hiroshi Sakuma, Jun-ichi Takanashi, et al. Clinical characteristics of SARS-CoV-2-associated encephalopathy in children: Nationwide epidemiological study J Neurol Sci 2024; 457: 122867. doi: 10.1016/j.jns.2024.122867.
13. 高梨潤一. COVID-19 関連脳症. 小児科診療 2024; 87: 319-323.

2. 学会発表

1. 高梨潤一: MRI 白質病変へのアプローチ. 第 20 回小児神経学入門講座/第 41 回米子セミナー. 2023.9.17
2. 高梨潤一: 小児急性脳症診療ガイドライン 2023. 第 226 回日本小児科学会千葉地方会/第 1487 回千葉医学会分科会. 2023.9.10.
3. 高梨潤一: 小児の脳 MR を楽しもう. 第 8 回小児神経学サテライトセミナー. 2023.9.3
4. 高梨潤一: MRI, MR spectroscopy で診る遺伝性白質疾患. 第 64 回日本神経学会学術大会. 2023.5.31.
5. 高梨潤一: MR spectroscopy による脳代謝解析最前線. 第 65 回日本小児神経学会学術集会. 2023.5.27.
6. 高梨潤一: 出血性ショック脳症症候群 (HSES) 診療の問題点 overview. 第 65 回日本小児神経学会学術集会. 2023.5.25.

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