

新規遺伝性白質形成不全症ガイドライン

研究分担者： 村松 一洋

自治医科大学小児科・教授

研究要旨

新規遺伝性白質形成不全症ガイドラインの VPS11 異常症を作成した。疾患レジストリ整備と登録推進、神経セロイドリポフスチン症の症例集積、鉄沈着神経変性症の症例集積を継続した。疾患啓発のための web sit 管理運営と更新を継続した。

A. 研究目的

日常診療における画像診断での白質病変検出は遺伝性白質疾患の診断の契機となる。MRI による疾患特異的な所見と遺伝子診断技術の進歩により診断確定可能となる遺伝性白質疾患数が増加している。これらの全ての疾患を、日常診療の現場で把握し診断することは困難である。本研究では、診療に有用な情報を提供するため「遺伝性白質疾患診断ガイドライン」を作成することで、適切な時期に診断し治療開始できるような体制を構築することを目的とする。これは患者だけではなく、診療の現場においても期待されているシステムである。

B. 研究方法

VPS11 異常を原因とする髄鞘形成不全症 VPS11-related hypomyelinating leukodystrophy (HLD12) について診療ガイドラインを作成する。
神経セロイドリポフスチン症 6 型について

国内症例を集積する。

鉄沈着神経変性症が疑われる症例に関して遺伝子診断を実施した。特に WDR45 異常症について国内症例を集積する。

医療現場および一般を対象として疾患啓発目的に web sit 運営し、情報を適宜更新する。

(倫理面への配慮)

疾患レジストリは難病プラットフォームのシステムを利用しており、京都大学を主管とした中央倫理審査で承認されている。

C. 研究結果

低髄鞘性の白質ジストロフィー12(HLD12)は、常染色体潜性遺伝性神経疾患であり、生後数ヶ月で運動発達の著しい遅延が顕在化し知的障害を呈する。小頭症で有意語なく、筋緊張低下や痙縮による随意的運動の消失など重度の障害を呈する。脳画像では髄鞘形成遅延を認める。顕著なジストニアや後弓反張姿勢を特徴とし、VPS11 などのオートファ

ジー／エンドリソームシステムの構成要素をコードする遺伝子の変異により引き起こされる。本疾患に関してガイドライン原稿を作成した。

神経セロイドリポフスチン症 6 型が疑われる症例はいなかった。

知的障害と白質形成不全、基底核鉄沈着を呈し、鉄沈着神経変性症が疑われる症例に関して直接シーケンス法、あるいは網羅的遺伝子解析を実施した。

鉄沈着神経変性症のうち、WDR45 異常症について医療従事者並びに一般市民向けに、疾患概要や遺伝子解析相談情報を含めた web site を運用継続し情報を適宜更新するほか、家族会の開催を支援した。

D. 考察

HLD12 はまだ疾患の存在が十分に認知されていないと考えられ、今後の啓発が必要となる。

難病プラットフォームによる疾患レジストリは引き続き登録を推進する。

神経セロイドリポフスチン症 6 型においては国内患者 4 名の経過を収集し、現状では治療法がないため自然歴を記録している。

知的障害と白質形成不全を呈し、鉄沈着神経変性症が疑われる症例に関して、診断を含めた医療従事者からの相談を随時実施した。遺伝子診断については、直接シーケンス法、あるいは網羅的遺伝子解析を実施し、確定診断に寄与した。

疾患 web site により、これらの疾患に関してのより正確な情報を得る方策が確立した。

<https://www.jichi.ac.jp/autophagy/>

今年度は家族会発足の会の開催支援も実施した。

E. 結論

本研究班の成果の一つとして、新規疾患のガイドラインを作成し、白質形成不全や知的障害症例の診断に寄与した。レジストリの運用を進めた。疾患啓発 web site により、正確な情報へのアクセス方法が確立した。

F. 健康危険情報

該当なし
(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

村松一洋「オートファジー病の遺伝子治療」第28回日本遺伝子細胞治療学会シンポジウム8
2022年7月15日開催

村松一洋「WDR45 遺伝子異常によるオートファジー関連神経変性症 BPAN/ SENDA」第17回パーキンソン病・運動障害疾患コンGRESS. 2023年7月20-22日開催

Kazuhiro Muramatsu, 「Development for Gene therapy of Neurodegenerative Diseases」第29回日本遺伝子細胞治療学会学術集会 JSGC T-JSCNシンポジウム. 2023年9月11-13日開催
Kazuhiro Muramatsu, 「Development for Gene therapy of Neuromuscular Disorders」Human Genetics Asia2023 シンポジウム23, 2023年10月12-14日開催

Kiwako Tsukida, Shin-ichi Muramatsu, Hitosshi Osaka, Takanori Yamagata, Kazuhiro Muramatsu, 「Gene transfer of WDR45 restored ferritinophagy in SENDA/BPAN patient-derived cells」The 30th European Society of Gene and Cell Therapy 2023年10月24日～27日開催

Kazuhiro Muramatsu, 「Development of Gene therapy for Neurological Disorders」18th Asian Society for Pediatric Research (ASPR 2023), 2023年11月12日開催 on the web

村松一洋、山形崇倫「先天代謝異常の in vivo 遺伝子治療開発」第6回JMU-CGTRシンポジウム

△ 2024年2月5日開催

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

国際 PCT/JP2022/44719 海外移行申請準備中

「鉄蓄積性神経変性疾患の治療のための組換えアデノ随伴ウイルスベクター」

村松一洋、月田貴和子、村松慎一、山形崇倫、自治医科大学

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし