

厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

分担研究報告書

## 先天性大脳白質形成不全症の診断コンサルテーション

井上 健<sup>1</sup>、植松有里佳<sup>2</sup>、黒澤健司<sup>3</sup>、才津浩智<sup>4</sup>、高梨潤一<sup>5</sup>、山本俊至<sup>6</sup>、小坂 仁<sup>7</sup>

1 国立精神・神経医療研究センター 神経研究所疾病研究第二部

2 東北大学小児科

3 神奈川県立こども医療センター 遺伝科

4 浜松医科大学 医化学

5 東京女子医科大学八千代医療センター 小児科

6 東京女子医科大学 医学部

7 自治医科大学 小児科

### 研究要旨

【背景】先天性大脳白質形成不全症は、Pelizaeus-Merzbacher 病とその類似疾患を含む中枢神経系の髄鞘形成不全を共通の病態基盤とする疾患群の総称である。近年、網羅的ゲノム解析により新規の疾患原因遺伝子が次々に同定されてきているが、多様な臨床画像所見を示すため、検査を進め、確定診断をサポートするコンサルテーションは有用と考えられる。【方法】診断に迷う先天性大脳白質形成不全症が疑われる症例について、全国からメールベースでの診断コンサルテーションを受け、必要に応じて遺伝学的解析を実施し、確定診断につなげるための診断サポートをおこなう。【結果】平成 26 年からの 10 年間で 172 症例の相談を受けた（令和 5 年は 17 例）。【考察】先天性大脳白質形成不全症は、生化学的な診断が困難であるため、確定診断のためには遺伝学的検査を要する。網羅的遺伝子解析による新たな疾患遺伝子の同定が進み、本疾患の疾患概念の広がりや遺伝学的多様性が明らかになりつつある。

#### A. 研究目的

先天性大脳白質形成不全症は、乳児期より生涯に渡って重篤な運動発達

障害を呈する小児の難治性遺伝性疾患群で、中枢神経系の髄鞘形成不全を本態とする疾患群の総称で、これまで

本邦では Pelizaeus-Merzbacher 病 (PMD) など 11 疾患に分類され、過去の研究班ではこれらの診断基準の策定を行なった。一方、近年これら 11 疾患以外の新たな疾患遺伝子が複数報告され、新規の先天性大脳白質形成不全症が見出されている。またこれまで他疾患の原因遺伝子として知られていた遺伝子の変異が先天性大脳白質形成不全症患者に見出されており、分子レベルでは他疾患との境界線が曖昧となりつつある。これらの事実は、臨床現場における疾患群としての概念の広がりを示唆する。

先天性大脳白質形成不全症はどれも極めて希少な疾患であることから、これが疑われる症例に出会った場合には、診断に苦慮することが稀ではない。特に遺伝学的検査の実施や鑑別診断についての医学的判断は容易ではない。こういった背景のもと我々はこれまで新たに先天性大脳白質形成不全症が疑われた患者の主治医からの問い合わせに対応し、臨床および画像所見に基づいた診断と鑑別診断、遺伝子検査の実施などについての助言と情報提供、さらに必要に応じて遺伝子解析の実施を行ってきた。令和 4 年度の実績について報告する。

## B. 研究方法

研究班のウェブサイト「先天性大脳白

質形成不全症：PMD と類縁疾患に関するネットワーク (<http://plaza.umin.ac.jp/~pmd/>)」や学会発表などを介して、全国の医師より先天性大脳白質形成不全症の診断に関する相談が年間 20 件以上寄せられる。これらの相談に対して、画像、臨床、臨床遺伝、遺伝子解析を各専門とする班員チームを作り、寄せられた相談症例に関するコンサルテーションをメールベースで実施する。診断、画像所見、検査、遺伝学的解析などについて取りまとめたレポートを 2 週間以内に返却する。その症例が先天性大脳白質形成不全症の可能性が高い場合には、標的遺伝子解析およびエクソーム解析などの実施について提案を行い、患者家族の実施希望がある場合には適切と思われる方法での遺伝学的解析を実施する。家族には親の会などの情報を伝え、医療以外の面でもサポートする体制を作る。

令和 4 年度に大きく遺伝子解析体制に変化をもたらした先天性大脳白質形成不全症の原因 11 遺伝子の保険収載とこれらのかずさ DNA 研究所におけるパネル解析による保険医療での検査体制の整備を受けて、これらの遺伝子の解析については、研究ベースではなく、医療として提供できるようになった。従ってコンサルテーションを受けた症例についても、かずさ DNA

研究所での検査実施が遺伝子解析フローの主要な選択肢となった。

### C. 研究結果

令和5年のコンサルテーション依頼数は17件であった。平成26年から令和5年までの10年間での合計172件であった。令和2年からの3年間で60件の依頼を受けている。依頼数は、平成29年度以降はコンスタントに年間20～25件程度で推移しており、学会発表や口コミなどでその認知がある程度確立されて来ていることが推測されている。

実際に遺伝学的解析を行うなどして疾患原因変異が同定された症例としては、令和5年は *PLP1* triplication、*PLP1* deep intron 変異 (HEMS) *ASXL1*, *SOX10*などの遺伝子に疾患原因変異が同定された。

かずさDNA研究所では11遺伝子の解析を実施するが、結果の解釈などについては、本研究班が全面的にバックアップする体制をとり、検査結果の解釈や陰性時の検査の進め方の提案などについての助言を行っており、本疾患の医療の質の向上に寄与している。

### D. 考察

前研究班の3年間で70症例のコンサルテーションの依頼を受けた。令和3年は21件、令和4年は17件、令和

5年は17件の依頼があり、本研究班の3年間での依頼数は55件であった。依頼数が若干減少しているが、これはかずさDNA研究所などによって保険収載の11遺伝子に関する臨床検査が実施されるようになり、これらの症例が必ずしも研究班へコンサルテーションに乗らないことが原因と推測される。コンサルテーションの依頼を受けた全ての症例について、班員による鑑別診断や遺伝学的検査の進め方についての助言を主治医に返却した。

コンサルテーションを経て診断が確定した症例について、本年度は2つの論文報告がなされた。1例はKurodaらによる *U2AF2* の de novo 変異による症例で(1)、もう1例はYamashitaらによるHEMSの *PLP1* イントロン3変異の報告である(2)。

昨年度よりかずさDNA研究所での保険収載検査として、先天性大脳白質形成不全症11遺伝子の遺伝子解析が医療として提供されることとなり、本疾患の遺伝学的診断は新たなフェーズを迎えることになった。一方で、近年の遺伝学的解析の進歩に伴い、先天性大脳白質形成不全症の疾患原因遺伝子の数が年々増加している。本研究班で診断基準等を定めた11疾患以外に多くの新規の原因遺伝子が少なくとも20個が同定されている。本コンサルテーションでもこれら従来の疾

患分類に含まれない遺伝子に異常のある症例が同定しており、我が国にも患者が存在することが示唆される。今後、我が国における患者の実態を把握するための全国疫学調査を実施するなどして、従来の疾患原因遺伝子に加え、新たな疾患原因遺伝子に変異を持つ症例の把握を急ぎ、これらの患者が必要な医療ケアを着実に受けられる体制を作る必要がある。

## E. 結論

先天性大脳白質形成不全症コンサルテーションを継続して実施し、令和5年は17症例の対応を行なった。本研究課題では、3年間で55症例の相談を受けた。稀少であることから、診断に苦慮することが多い本疾患に関する我が国の医療の均等化と質の向上に寄与することができたのではないかと考える。近年、先天性大脳白質形成不全症の新たな疾患原因遺伝子が同定されており、これらの新規遺伝子に関連する疾患については、まだその臨床情報の蓄積が十分でない。こういった疾患の掘り起こしと情報の蓄積も今後の重要な課題であると考えられる。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 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*. 2023Aug;191(8):2245-2248. doi: 10.1002/ajmg.a.63229.

- 2) Yamashita K, Kikuchi K, Hatai E, Fujii, F, Chong PF, Sakai Y, Saitsu H, Inoue K, Togao O, Ishigami K. Diagnostic MR imaging features of hypomyelination of early myelinating structures: A case report. *Neuroradiology Journal*. DOI: 10.1177/19714009231224419
- 3) Shirakawa Y, Li H, Inoue Y, Izumi H, Kaga Y, Goto YI, Inoue K, Inagaki M. Abnormality in GABAergic postsynaptic transmission associated with anxiety in *Bronx waltzer* mice with an *Srrm4* mutation. *IBRO Neurosci Rep*. 2023;16:67-77. doi: 10.1016/j.ibneur.2023.12.005.
- 4) Yamamoto A, Shimizu-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. *PedNeurol*. 2024;151:80-83. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneuro.2023.11.014>

### 2. 学会発表

- (1) 谷口直子、下村英毅、田中めぐみ、徳永沙知、李知子、井上健、黒澤健司、才津浩智、竹島泰弘 運動機能障害の緩やかな進行を契機に診断に至った *POLRIC* 遺伝子変異による *PolIII* 関連白質ジストロフィーの一例 第65回日本小児神経学会 2023年5月25日—27日 (25日) (ポスター) 岡山 (岡山コンベンションセンター)

- (2) Inoue K, Yamamoto A, Shimizu-Motohashi Y, Ishiyama A, Sasaki M, Sato N, Osaka H, Takanashi J. An open-label trial of bioavailable-form curcumin on patients with Pelizaeus-Merzbacher disease. 15th European Paediatric Neurology Society Congress. 2023,6,20-24. Prague Congress Centre, Prague, Czech. (poster)
- (3) Deguchi K, Nakamura A, Saito A, Nishida Y, Matuzaki A, Inoue K. Is transient hypertonia in the lower extremities in infancy an early sign of autism spectrum disorder? An on-going prospective study. 15th European Paediatric Neurology Society Congress. 2023,6,20-24. Prague Congress Centre, Prague, Czech. (poster)
- (4) 荒井篤、田畑健士郎、齋藤貴志、野々田豊、山本薫、住友典子、山本寿子、馬場信平、竹下絵里、本橋裕子、井上健、小牧宏文  
 Waardenburg 症候群と大脳白質形成不全症と表現型の異なる SOX10 遺伝子異常の兄妹例 多摩神経懇話会 2024 年 1 月 27 日 (口演)
- (5) 鈴木禎史、李コウ、後藤雄一、井上健 疾患特異的 iPS 細胞を用いたペリツェウス・メルツバッハ病態モデル構築と表現系解析 第 64 回日本神経病理学会総会学術研究会/第 66 回日本神経化学会大会合同大会 2023 年 7 月 6 日 (木) ~ 8 日 (土) 神戸国際会議場 (ポスター)
- (6) 李 コウ、三島 玲子、後藤 雄一、井上 健 PMD の新規細胞病態：カルシウムの恒常性障害を介したミトコンドリア機能破綻 第 46 回日本分子生物学会年会 2023 年 12 月 6 日~8 日、神戸ポートアイランド (ポスター)

## G. 知的財産権の出願・登録状況

なし