

令和4年度難病診療に携わる医療従事者に対する研修会「難病とゲノム医療」オンライン研修を令和4年10月6日(木)に開催しました。

研修会では、次第で示した発表順番を急遽変更したことや、資料提示に不備がありましたことをお詫び申し上げます。

今回の研修会のweb配信については、只今準備しておりますのでもうしばらくお待ちください。

Web配信の準備ができ次第、難病医療センターホームページ等でお知らせいたします。

~~~~~ 次第と資料 ~~~~~

<茨城県難病診療連携拠点病院事業>

令和4年度 難病診療に携わる医療従事者に対する研修会

「難病とゲノム医療」オンライン研修 次第

日時:令和4年10月6日(木)15時00分~17時00分(受付:14時30分より)

オンライン会場:筑波大学附属病院 桐の葉モール 2階 講堂1

1 開 会

2 難病医療センター部長挨拶

3 研修会

●講演『難病とゲノム医療推進の現在』 15時10分~

講師 筑波大学附属病院 遺伝診療部

(聖マリアンナ医科大学 臨床検査医学 教授) 右田 王介 先生

[⇒ 資料1](#)

●講演『筑波大学附属病院における未診断疾患イニシアチブ IRUD の実績について』 15時40分~

講師 筑波大学医学医療系小児科 講師 福島 紘子 先生

[⇒ 資料2](#)



発表順を交換しました

●講演『神経内科の症例報告』 16時10分~

講師 筑波大学医学医療系神経内科 准教授 石井 一弘 先生

[⇒ 資料3](#)

4 閉 会

筑波大学附属病院遺伝科  
 同つくば予防医学研究センター  
 聖マリアンナ医科大学臨床検査医学  
 右田王介

## 難病とゲノム医療

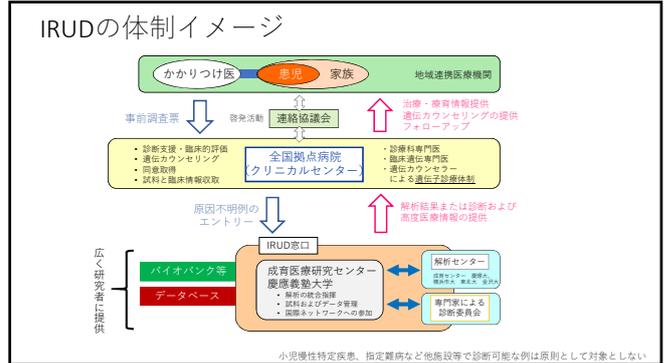
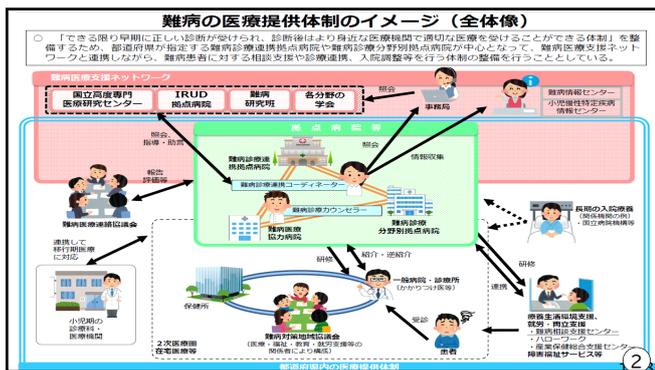


難病診療に関わる医療従事者に対する研修会

### 難病診療連携拠点病院事業 – 筑波大学附属病院

難病診療連携拠点病院の役割として、**難病を疑われながらも診断がつかない症例について、難病医療支援ネットワークと連携をとり、できる限り早期に正しい診断ができる体制**がある。筑波大学附属病院の難病医療センターは、平成30年度から難病医療支援ネットワークと連携をとり相談窓口となってきた。

この事業の一環として、筑波大学附属病院では、2015年より Initiative on Rare and Undiagnosed Disease (IRUD) 研究事業に参加している。IRUDは、ゲノム解析技術を用いて、「**遺伝子異常が疑われ2つの臓器にまたがり、一元的に説明できない他覚的所見のある症例**」の診断にむけた研究であり、筑波大学附属病院は、2021年度からIRUD拠点病院としてIRUD研究事業の中核を担っている。



### 遺伝性難病

- 難病の多く（特に小児）は、希少遺伝性疾患
- 診断が極めて難しい
  - 診断が得られないが故に何年にも渡って検査を繰り返したり医療機関を転々とする
- 診断が確定するまで
  - 患児とその主治医は、さまよう状況が続く
  - 診療方針を決める出発点に立てないかもしれない

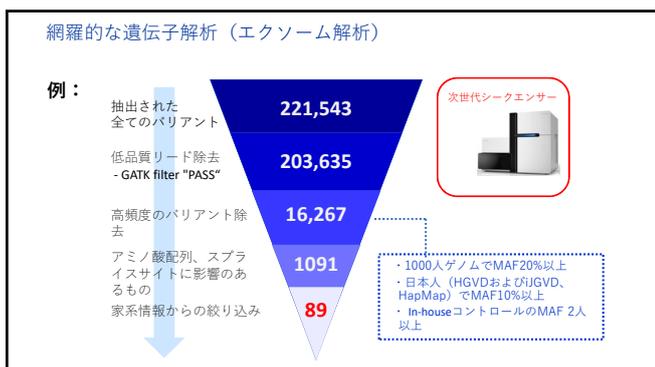
diagnostic odyssey

### 遺伝疾患は不治の病か？

治療薬の開発も進んでいる  
原因にあわせた対応がふえている

疾患の病因がわかると  
 確実な診断が可能  
 自然歴がわかる  
 治療法の開発がすすむ

- 染色体疾患・インプリント異常症
  - 合併症、併存症のフォローアップ
- 遺伝性腫瘍
  - サーベイランス
  - リスク低減予防的切除術
  - 遺伝的特徴にあわせた治療
- 先天代謝異常
  - 酵素補充療法
  - 骨髄移植 など



難病の全ゲノム

- ・ ゲノム解析による診断支援をめざす実証研究もはじまっている
- ・ 近い将来に、網羅的解析が医療実装される時代となる

難病特定へ全ゲノム解析

東京都 首脳 5 病院で実証

東京都は、難病の診断支援を目的として、全ゲノム解析（WGS）の実証研究を進めている。東京都立総合医療センター、東京都立大、東京都立小児医療センター、東京都立大医学部附属病院、東京都立大医学部附属病棟の5病院で実証研究が行われている。この研究は、難病の診断支援を目的として、全ゲノム解析（WGS）の実証研究を進めている。東京都立総合医療センター、東京都立大、東京都立小児医療センター、東京都立大医学部附属病院、東京都立大医学部附属病棟の5病院で実証研究が行われている。

次世代シーケンサーに限った問題ではないが・・・

解析結果は何を意味しているのか？



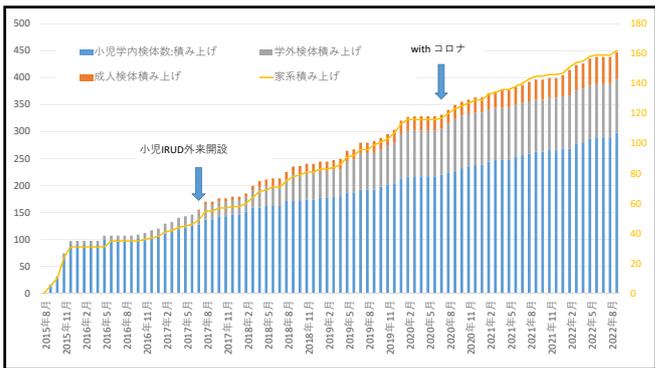
- ### 茨城県内での広報・取り組み
- 2015年9月 IRUDに参加
  - 2017年3月 小児IRUD外来開設
  - 2017年7月 成人科からの症例が初参加
  - 2017年11月 第116回茨城小児科学会教育講演
  - 2018年1月 県内3施設共同ウェブ会議
  - 2018年4月 茨城県難病医療センター開設(筑波大学内に設置) 難病医療センターHPへ掲載
  - 2018年8月 第1回難病診療体制連絡会議で県内主要施設へIRUD周知(以後、毎年周知)
  - 2020年4月 小児・成人合同のIRUD会議開催、委員ML整備
  - 2021年4月 IRUD拠点病院に筑波大学が指定 小児・成人行動のIRUD会議定例開催(毎月)
  - 2022年 茨城県立こども病院がIRUD協力病院に
- 難病研研会 20221006

### 診断委員会構成員

- 高田 英俊 小児科
- 野口 恵美子 遺伝医学
- 右田 王介 小児科・遺伝医学
- 土屋 輝一郎 消化器内科
- 石井 一弘 神経内科
- 辻 浩史 神経内科
- 松本 功 膠原病内科
- 臼井 文一 腎臓内科
- 吉本 尚 総合内科
- 認定遺伝カウンセラー 昨年度1名資格取得!
- 難病医療センター看護職員 増員!
- オブザーバー 臨床遺伝専門医研修生 (昨年度15名新規に研修を開始!)

- 福島 絢子 小児血液・がん・人類遺伝
- 今川 和生 小児消化器・人類遺伝
- 梶川 大悟 新生児・人類遺伝
- 金井 雄 新生児
- 田中 磨衣 小児神経
- 櫻園 崇 小児神経
- 上野 裕一 小児神経

難病研研会 20221006



### 結果- これまでの参加数

(IRUD年度別報告)

| 年度   | 依頼  | 小児  | 成人 | 返却    | 小児    | 成人    | アレイ (小児例集計) | 発症期間 (6ヶ月以内) (両集計) |
|------|-----|-----|----|-------|-------|-------|-------------|--------------------|
| 2015 | 31  | 31  | 0  | 17(0) | 17(0) | 0     | 3(0)        | 1                  |
| 2016 | 11  | 11  | 0  | 6(0)  | 6(0)  | 0     | 1(0)        | 0                  |
| 2017 | 22  | 18  | 4  | 13(0) | 12(0) | 1(0)  | 2(0)        | 4                  |
| 2018 | 20  | 13  | 7  | 11(0) | 7(0)  | 4(0)  | 0           | 1                  |
| 2019 | 32  | 23  | 9  | 11(0) | 9(0)  | 2(0)  | 1(0)        | 0                  |
| 2020 | 18  | 14  | 4  | 11(1) | 7(0)  | 4(1)  | 1(0)        | 0                  |
| 2021 | 19  | 10  | 9  | 7(3)  | 3(1)  | 4(2)  | 0           | 4(1)               |
| 2022 | 9   | 7   | 2  | 0     | 0     | 0     | 0           | 0                  |
|      | 162 | 127 | 35 | 76(4) | 61(1) | 15(3) | 8(0)        | 10(1)              |

\* ( )内の数値は令和4年度に報告があったもの 令和4年9月30日までの集計

- ### 実際の流れ ~適応患者~
- 二つ以上の臓器にまたがり、一元的に説明できない他覚的所見を有する
  - 何らかの遺伝子異常が疑われる病状である
- \* 血縁者、兄弟に同じような病状が認められる場合を含む。  
\* 生活に支障のある症状が持続して存在し、診断が難しい状態

### 実際の流れ ～適応患者～

- 二つ以上の臓器にまたがり、一元的に説明できない他覚的所見を有する
- 何らかの遺伝子異常が疑われる病状である

- \* 血縁者、兄弟に同じような病状が認められる場合を含む。
- \* 生活に支障のある症状が持続して存在し、診断がついていない状態

- 1、適応と考えられる患者・家族と主治医が判断
  - \* 基礎疾患が確定しているが遺伝子型未診断の症例
  - \* 症状が軽微な場合など、適応に悩む場合にはご相談ください
- 2、確認・G分染が済んでいる
  - ・家系図の確認
- 3、考慮
  - ・array CGH
  - ・国内で当該疾患特異的な遺伝学的検索を行っている施設の検索

### 実際の流れ ～外来受診まで～



- 1、診療情報提供書、患者情報の提供
- 2、診断委員会での会議
- 3、適応の可否をご返答・予約可能な日程を呈示
- 4、外来予約

### 実際の流れ ～外来での説明～



- 1、ご家族からの病歴の再確認、(患者診察)
- 2、ご両親へ遺伝学的検査や本研究の特徴を説明
- 3、研究への参加希望を確認 ⇒ 場合によっては後日再診
- 4、ご家族、本人の血液採取

### 実際の流れ ～質疑応答～

- 遺伝学的検査の特徴
  - ・ 基本的には本人固有のもので、一生涯不変
  - ・ 本人だけでなく血縁関係の家族皆へ影響が及ぶ
  - ・ 小児患者では、本人の理解・同意が得られない場合も多く、代諾者の決定になる
- 研究の特徴
  - ・ あくまで研究なので検査会社が行っているものと比し、検査精度が劣る可能性
  - ・ 網羅的遺伝情報の探索から、病気と無関係のものがみえることもある
- 情報開示の希望
  - ・ 確定的な結果・非確定的な結果
- 研究結果の公表・データベースへの登録
- 個人情報の保護

### 未診断イニシアチブへ参加する目的は？

- 診断がついておらず、将来の疾患予後が不明
- 治療介入が可能な疾患の同定
- 指定難病や特定疾患の同定、補助の受給
- 再発率の推定
- 「未診断」⇒「確定診断」となることで、安心する

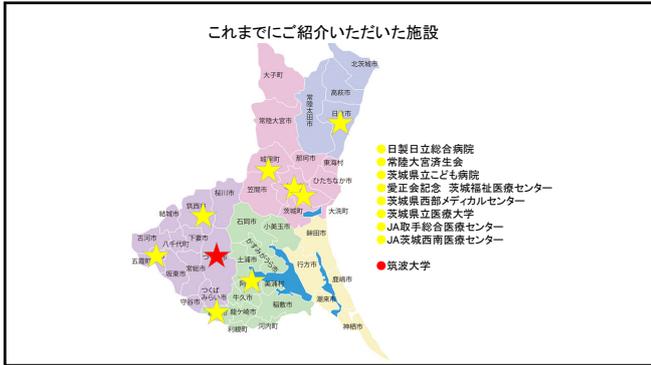
### 茨城県: 287万人



可住地面積: 第3位  
人口当たり医師数: 下から2位



茨城研研会\_20221006



### 謝辞

貴重な患者様をご紹介いただきどうもありがとうございます。いつも的確・迅速な解析をいただきどうもありがとうございます。

茨城県立こども病院  
 茨城県立医療大  
 日製日立総合病院  
 JAとりで総合医療センター  
 愛正会記念 茨城福祉医療センター  
 常陸大宮済生会  
 茨城県西部メディカルセンター病院  
 JA茨城西南医療センター病院  
 茨城県内医療施設

慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センターの先生方  
 ・小崎健次郎先生  
 ・武内俊樹先生  
 ・鈴木寿人先生  
 ・山田梨未子先生  
 ・スタッフの皆様

遺伝研修会\_20221006

# 神経内科症例報告

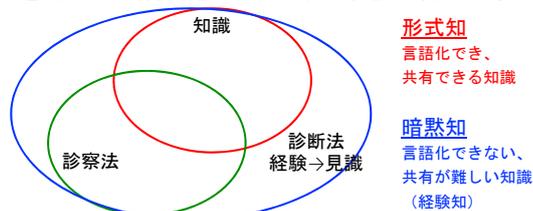
筑波大学 医学医療系  
筑波大学附属病院 神経内科  
石井 一弘

## 神経疾患の特徴（１）

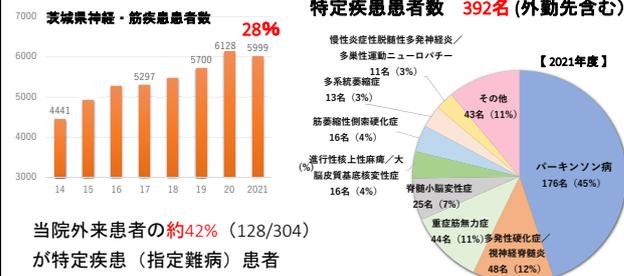
- 確定診断/治療効果判定に使用できる特異的臨床マーカーに乏しい  
(例) 慢性関節リウマチ・・・RF, 抗CCP抗体, MMP-3  
多発性硬化症・・・OCB etc
- 疾患概念、診断基準が変更される  
(例) OPCA, SND, SDS → 多系統萎縮症(MSA-C, MSA-P)  
進行性核上性麻痺(PSP)の国際診断基準変更
- 疾患経過中に症候が変化する  
(例) PD → MSA-P, PSP-P or CBS → PSP-RS
- 合併(複合)病理・病態  
(例) PD + AD, PSP + iNPH

## 神経疾患の特徴（２）

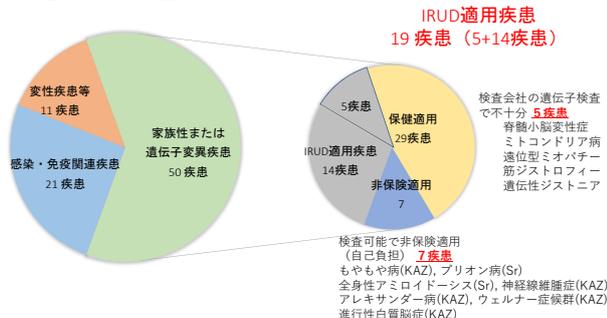
- 病態が不明の疾患が多い
- 神経症候が重要、神経診察の熟練が必須
- 鑑別診断には神経疾患への深い知識と卓越した見識が必要



## 神経難病の現状



## 特定疾患 (神経・筋疾患) 82疾患



## 特定疾患でIRUD提出すべき19疾患 (5+14疾患)

|                  |                   |
|------------------|-------------------|
| 脊髄小脳変性症*         | 神経有棘赤血球症          |
| ミトコンドリア病         | 特発性基底核石灰化症        |
| 遠位型ミオパチー*        | 神経フェリチン症          |
| 筋ジストロフィー*        | 先天性筋無力症候群         |
| 遺伝性ジストニア*        | 脳脚黄色腫症            |
|                  | ウエスト症候群           |
| 筋萎縮性側索硬化症*       | ミオクローニ脱力発作を伴うてんかん |
| 前頭側頭葉変性症*        | マリネスコ・シェーグレン症候群   |
| パーキンソン病*         | 進行性ミオクローヌステんかん    |
| シャルコー・マリー・トゥース病* | タンジール病            |

\* 検査会社検査会社の遺伝子検査で不十分 5疾患 or 対象となる遺伝子が多数

## IRUD提出検討基準

- 2つ以上の臓器にまたがり、一元的に説明できない他覚的所見を有すること  
→ 2つ以上の神経系統にまたがり、比較的遭遇する神経疾患では説明できない
- 何らかの遺伝子異常が疑われる病状であること  
→ 家族性？
  - 1または2を満たし、
  - 6ヵ月以上にわたって持続し、
  - 生活に支障がある症状があり、
  - 診断がついてない状態

小脳性運動失調に末梢神経障害やパーキンソニムを呈し、COA7 遺伝子変異を認めた症例

## 症例 60代男性

## 【主訴】 歩行障害

## 【現病歴】

- X-30 年 凹足があることに気が付いた。  
X-10 年 運転時のペダルの調節困難，立ち上がりの際のふらつき，呂律不良，箸やボタンを落としやす等の症状を自覚した。  
X-7 年 当科に紹介受診し，小脳失調，脳MRIで小脳萎縮を認めた。  
X-5 年 第1回入院精査で，小脳失調，下肢の痙性麻痺，凹足，深部感覚障害，軸索障害性末梢神経障害を認めた。家族歴がないことからMSA-C+末梢神経障害と診断。  
X-1 年 Parkinsonismが出現した。  
X 年 第2回入院精査。

【家族歴】 血族婚なし，神経疾患の家族歴なし

## 神経学的所見

小脳症状（衝動性眼球運動，軽度構音・嚥下障害，四肢失調症状，広基性歩行）  
パーキンソン症状（歩行時前傾姿勢，運動緩慢，両手指ジストニア）  
錐体路症状（両側上下肢筋痙縮，安静時左下肢内反，下肢の痙性）  
末梢神経障害（腱反射低下，凹足，多発神経障害型の異常感覚あり，軽度深部知覚障害，Romberg徴候陽性）  
認知機能正常，自律神経正常。

## 検査所見

髄液中：乳酸 21.9 mg/dl，ピルビン酸 1.22 mg/dl

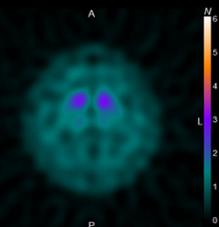
## 神経伝導速度検査

下肢の運動神経伝導検査，上下肢の感覚神経伝導検査  
重度の軸索型末梢神経障害

## 画像検査

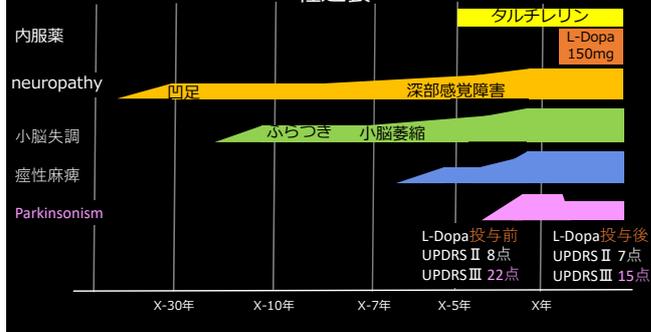


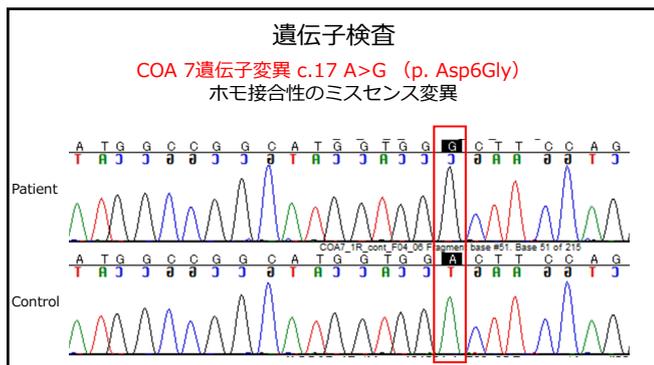
小脳に軽度萎縮を認める



SBR : R 2.46, L 2.85  
線条体尾側優位の低下

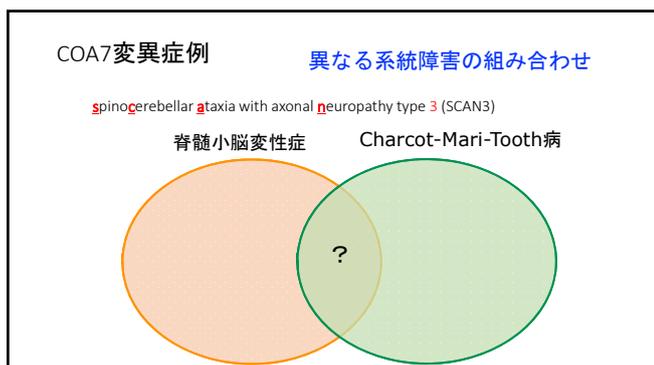
## 経過表





### COA7遺伝子とは

- COA7遺伝子はcytochrome c oxidase assembly factor 7をコードする遺伝子であり、呼吸鎖アセンブリー因子1 (RESA1)、sel1リピート含有タンパク質1 (SELRC1)とも呼ばれている。
- ミトコンドリア呼吸鎖複合体IVでの機能的役割があると考えられている。  
Higuchi Y. BRAIN 2018.
- Mohanrajらは、病理性COA7変異により産生された蛋白が、プロテアソームによって早く分解されてしまうことがミトコンドリアの機能低下の原因と報告。  
Mohanraj. EMBO Mol Med 2019.
- COA7遺伝子は小脳、基底核、海馬、大脳皮質、末梢神経に発現。
- COA7蛋白機能低下からドーパミン神経のミトコンドリア機能異常を生じ、parkinsonismが出現した可能性がある。



末梢神経障害、小頭症、外眼筋麻痺、合指症を伴ったSBF1遺伝子変異を認めた症例

40代 男性

**【主訴】** 上下肢筋力低下

**【現病歴】**

出生後 足趾の合指症あり。2歳で処女歩行。3歳で精神発達遅滞を指摘。

学童期 小学校で上下肢筋力低下、駆け足が非常に遅かった。  
9歳で内反足で、転倒傾向が出現。高校は特別支援学級であった。

23歳 歩行障害が増悪し当科第1回入院。精神発達遅滞、筋萎縮、内反足・尖足・合指症、視野狭窄と下方視制限、眼球突出から、Camera-Marugo-Cohen症候群と診断。

30歳 31歳で介助歩行となり、32歳で歩行不能。

現在 起床後に右上肢異常感覚と筋力低下が出現したため救急搬送されたが、脱力は自然に改善した。全身の筋力低下の鑑別目的に転院となった。

**【家族歴】** 神経筋疾患の家族歴なし

### 【身体所見・神経所見】

肥満 (身長155cm, 体重93.3kg)

小頭症。足趾の合指症あり。

両側下腿遠位部に高度な浮腫あり。

精神発達遅滞 (MMSE 21/30点)

外眼筋麻痺 (右眼外転位。全方向の眼球運動制限)

両側顔面麻痺

四肢筋力低下・筋萎縮 (腱反射消失、立位・歩行不可)

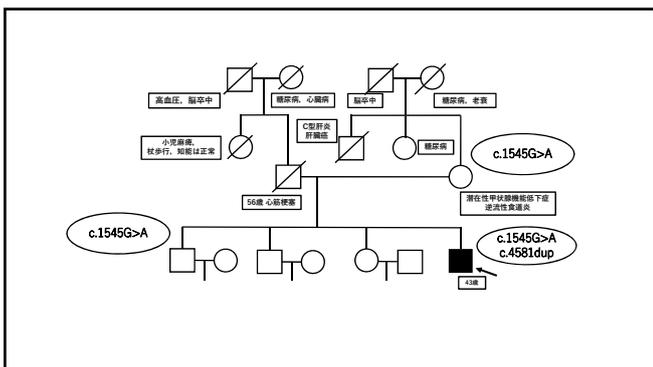
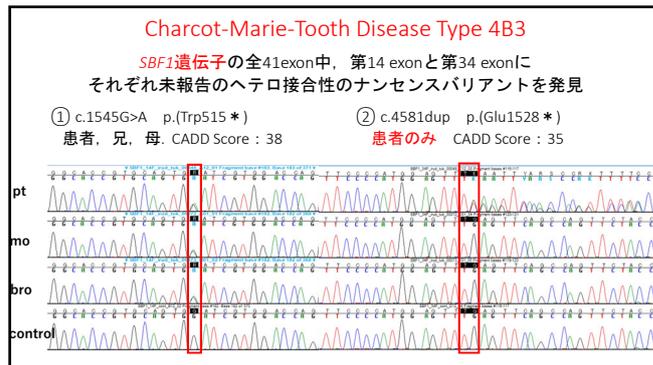
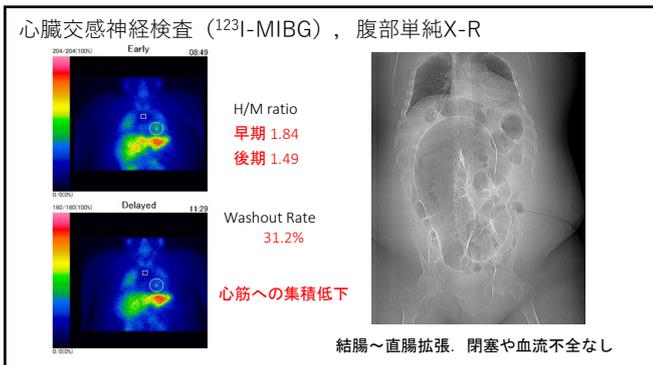
自律神経症状 (便秘症、尿失禁、四肢の浮腫)

触覚・温冷覚・痛覚・振動覚：正常。小脳失調：なし

### 【検査所見】

神経伝導検査：運動神経優位の軸索型末梢神経障害





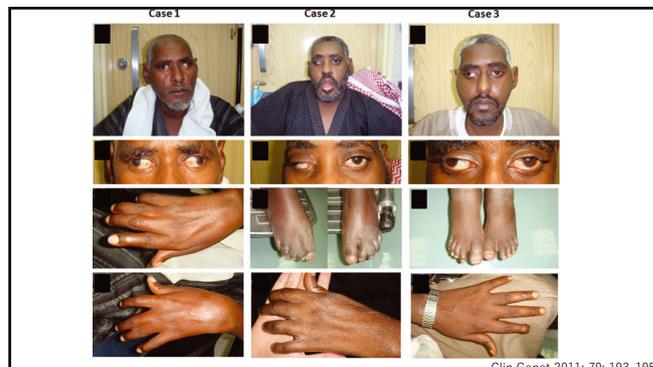
SBF1(SET Binding Factor 1)遺伝子

- SBF1遺伝子から産生されるmyotubularin related protein 5(MTMR5)は, 細胞質内でMTMR2と直接相互作用を通じて軸索径の選別やシュワン細胞の髄鞘形成に関わっていると考えられている. Hum Mol Genet. 2022 Apr 22;31(6):1216-1229. Neurology.1996;46:1318-1324.
- SBF1遺伝子変異患者における腓腹神経生検からは, 脱髄やミエリンの過剰形成(myelin outfolding)が報告されている. Neurology 2013;81:165-173
- 自律神経は節前線維がB線維(有髄), 節後線維がC線維(無髄), 迷走神経求心路はA線維(有髄)で構成されている. Sci Rep. 2021 Dec 13;11(1):23831.
- SBF1遺伝子変異による脱髄から, 自律神経節前線維および迷走神経求心路に障害が生じている可能性が考えられる.

既報告一覧

|               | Megarbane et al | Syria   | Saudi-Arabia        | Nakhro et al          | Korea           | Manole et al        | Spain               | Flusser et al | Israel | Beatrice et al | Italy | 本例    | Japan |
|---------------|-----------------|---------|---------------------|-----------------------|-----------------|---------------------|---------------------|---------------|--------|----------------|-------|-------|-------|
| 患者数           | 2               | 3       | 3                   | 3                     | 2               | 2                   | 4                   | 1             | 1      | 1              | 1     | 1     | 1     |
| SBF1 mutation | ホモ接合体           | ホモ接合体   | 複合ヘテロ               | 複合ヘテロ                 | 複合ヘテロ           | ホモ接合体               | 複合ヘテロ               | 複合ヘテロ         | 複合ヘテロ  | 複合ヘテロ          | 複合ヘテロ | 複合ヘテロ | 複合ヘテロ |
| Variant       | p.L735P         | p.D443N | p.M417V<br>p.T1590A | p.L737fs*3<br>p.A390G | c.1636+1<br>G>A | p.R763H<br>p.G1064E | p.W515*<br>p.E1528* |               |        |                |       |       |       |
| 発症年齢          | 2歳              | 幼少時     | 5歳                  | 4歳                    | 6カ月             | 1歳半                 | 2歳                  |               |        |                |       |       |       |
| 初発症状          | 小頭症             | 下肢筋力低下  | 下肢筋力低下              | 歩行障害                  | 小頭症             | 精神発達遅滞              | 歩行障害                |               |        |                |       |       |       |
| IQ            | N/A             | 47      | N/A                 | 85                    | N/A             | 認知機能正常              | 歩行障害                |               |        |                |       |       |       |
| 歩行障害          | (+)             | (+)     | (+)                 | (+)                   | (+)             | (+)                 | (+)                 |               |        |                |       |       |       |
| 眼球運動障害        | (+)             | (+)     | (-)                 | (+)                   | (+)             | (-)                 | (+)                 |               |        |                |       |       |       |
| 小頭症           | (+)             | (+)     | (-)                 | (-)                   | (+)             | (-)                 | (+)                 |               |        |                |       |       |       |
| 四肢奇形          | (+)             | (+)     | (-)                 | (-)                   | (+)             | (-)                 | (+)                 |               |        |                |       |       |       |
| 自律神経障害        | N/A             | N/A     | N/A                 | N/A                   | N/A             | N/A                 | N/A                 |               |        |                |       | (+)   |       |

- 幼少時から精神発達遅滞・歩行障害を指摘され, 末梢神経障害, 小頭症, 眼球運動障害, 四肢奇形を合併する症例が多い.
- 本例で認められた自律神経障害について言及された報告はなかった.





## まとめ

- 神経疾患の特徴や問題点を述べ、神経難病の現状を概説した
- 神経・筋関連の特定疾患のうち19疾患はIRUDを利用すべき
- COA7変異、SBF1変異の2症例について、IRUDを利用する契機になった要点を述べた
- 当科からIRUDに提出した遺伝子診断結果、およびIRUD提出における注意点を示した

神経疾患でのIRUD提出はハードルが高いことが多いが、臨床診断と遺伝子診断が合致して時の達成感は大い  
また診断名が付くことに対する患者満足は極めて高いと思われる