

表 1

M/F	CDA (W)	Clinical Diagnosis	CK	DNA chip	PA (W)	Pathological diagnosis
1	M	18	Hydrocephalus	46XY ND	20	Lissencephaly type II
2	M	18	Hydrocephalus	46XY ND	19	X-linked hydrocephalus (L1cam)
3	M	16	Hydrocephalus, vermis defect	46XY ND	21	Porencephaly, Dandy-Walker variant
4	M	18	Hydrocephalus, vermis defect	46XY ND	20	Agenesis of CC, Cerebellar hypoplasia
5	M	19	Holoprosencephaly	46XY ZIC2 deletion	20	Holoprosencephaly (semilobar)
6	F	16	Hydrocephalus, cerebellar dysplasia	46XX ND	20	Agenesis of cerebellum, aqueduct stenosis
7	F	19	Thanatophoric dysplasia	ND ND	21	Abnormal temporal convolution, focal polymicrogyria
8	F	12	SUA, TAPVD	46XX 15q partial trisomy +11q partial monosomy	20	Normal brain, TAPVD
9	F	19	Hypoplasia of the brain	46XX Normal	21	Multiple nodular heterotopia of the cerebrum and cerebellum
10	F	21	Cerebellar hypoplasia	ND ND	21	LCCS type 1 with hypoplasia of the spinal cord and brainstem
11	M	17	Normal	46XY Duplication of Xq28	17	Hypoplasia of CC
12	F	15	Hydrocephalus	46XX Normal	20	Agenesis of CC, Hydrocephalus with aqueduct stenosis
13	M	19	Hydrocephalus, cerebellar hypoplasia	46XY Normal	21	Agenesis of CC, Hydrocephalus with cerebellar hypoplasia
14	F	16	Hydrocephalus, cerebellar hypoplasia	46XX Normal	21	Multifocal cobblestone-like migration disorder of the cortex
15	F	19	Holoprosencephaly	47XX+13 ND	21	Holoprosencephaly (lobar), retinal dysplasia

CDA: Clinically diagnosed age

CK: Chromosome karyotype

PA: Pathologically diagnosed age

CC: Corpus callosum

ND: not done

SUA: Single umbilical artery

TAPVD: Total anomalous pulmonary venous drainage

LCCS: Lethal congenital contracture syndrome

頭症：6例，脊髄低形成による致死性先天性関節拘縮症：1例が含まれた（重複含む）．致死性先天性関節拘縮症の1例，胎生期に画像診断で明らかになった13-trisomy 症例に関して詳説する．

症例番号 10：

在胎 21 週女児．在胎 21 週において，胎児エコー，MRI で多発性関節拘縮症，小脳低形成と画像診断された．病理学的には，肉眼的に小脳・脳幹の発達遅延，脊髄神経は横径が同胎齢の正常対照に比し約 1/2 であり高度の低形成を呈していた（図 1）．また，肺低形成を伴っていた．組織学的には，脳幹の運動神経核，脊髄神経前角の運動神経細胞は頸髄から仙髄全長にわたって，神経細胞数，神経細胞のサイズ，突起ならびに neuropil の発達がきわめて不良で，後索の神経束低形成もみられた（図 2）．Lethal congenital contracture syndrome1 (LCCS1) あるいは，Pena-Shokeir syndrome を疑い，責任遺伝子の一つとして報告され

た mRNA export mediator：GLE1 の検索を行った（図 3）．GLE1 mRNA A841G (ILE243Val) のヘテロ変異を認めたが，この変異箇所は両バリエントに共通の配列領域で，互いに性質の類似したアミノ酸への変異であり，病態形成に重要な変異か否かの判断には蛋白機能の解析などを要すると考えられた．脊髄低形成による胎内での自発運動・呼吸運動障害により多発性関節拘縮，肺低形成を惹起した sequence として，病理学的に興味深くさらに分子生物学的な解析を深めることによる病態解明が望まれた．

症例番号 15：

在胎 21 週女児．在胎 19 週において，胎児エコーで lobar 型の全前脳症，小眼球症，口唇口蓋裂，左多指症と診断され，羊水検査で染色体が 47XX+13 であることが判明した．病理学的には，嗅球欠損，脳梁ならびに透明中隔欠損，不分離の脳弓を認めたが，背側前脳の層構造，基底核，視床，脳幹，小脳の組織構築は

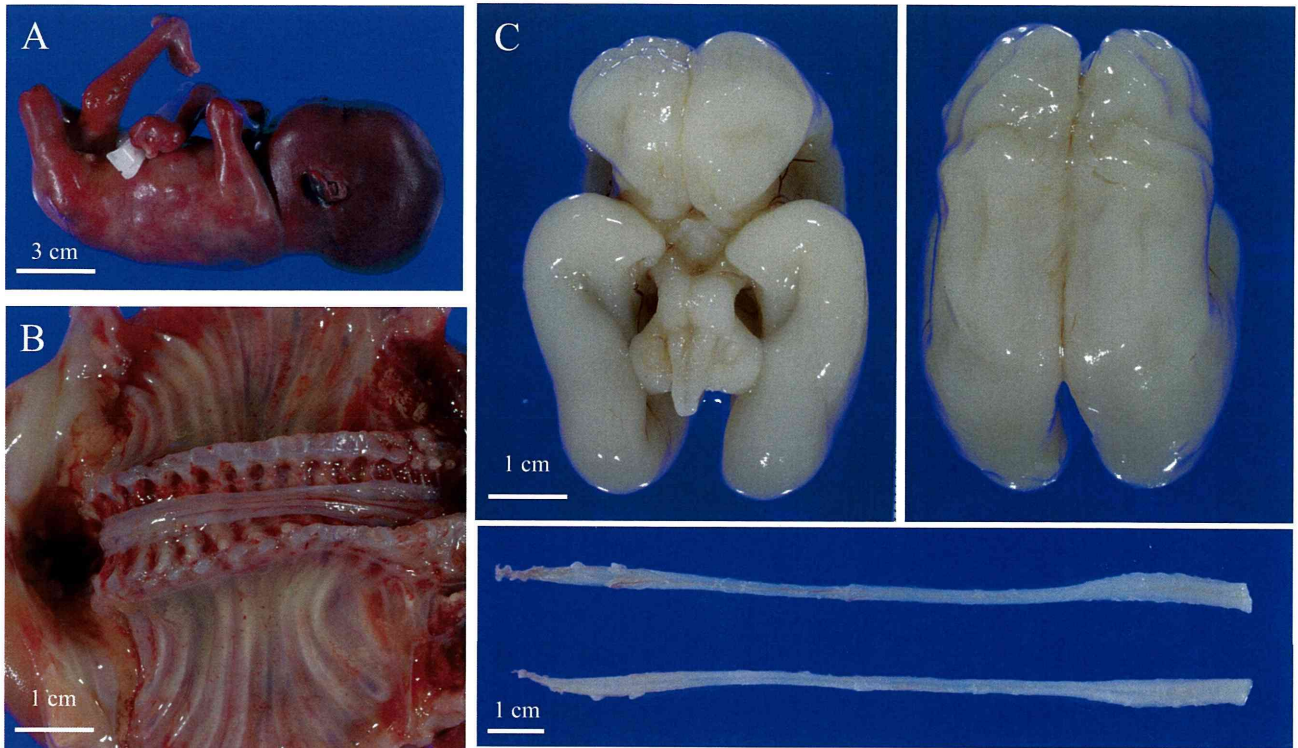


図1 症例番号10の肉眼像：(A) 多発性関節拘縮をみる。(B,C) 脊髄神経は全長にわたり高度低形成，延髄レベルの脳幹は細い。大脳・小脳の形成はほぼ胎齢相当の分化を示す。

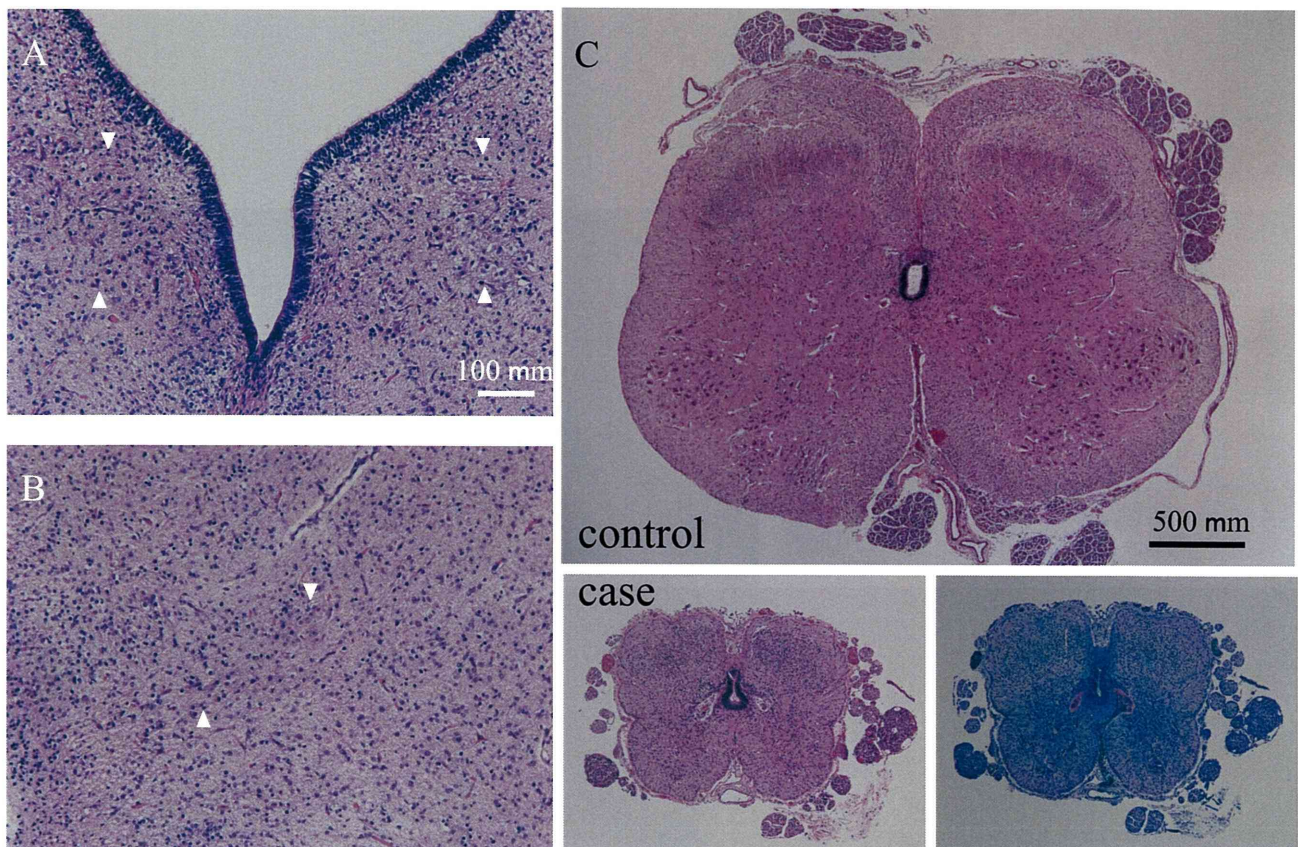
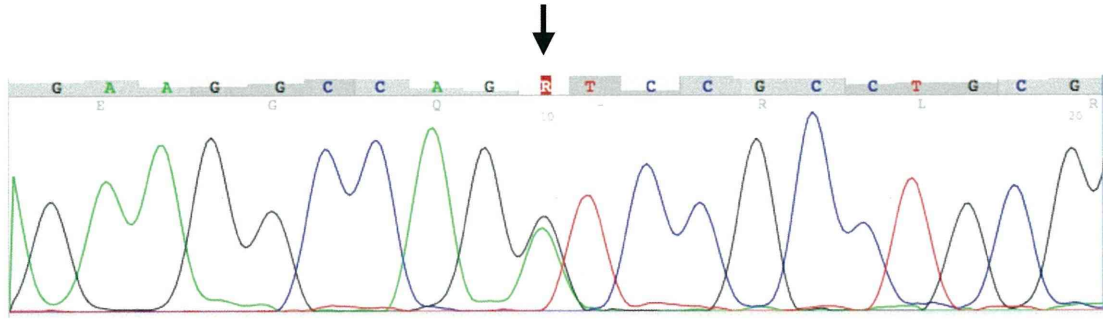


図2 症例番号10の神経組織像：(A) 延髄の舌下神経核では運動神経細胞数・サイズの減少，低分化をみとめる(矢頭)。(B) 延髄疑核の運動神経細胞数・サイズの減少，低分化をみる(矢頭)。(C) 仙髄レベルの脊髄神経。上段は同胎齢の対照を示す。症例10では脊髄神経全体に低形成であるが，前角の運動神経細胞数・サイズの減少が強く，後索は低形成を呈する。

水頭症NSC10: *GLE1* mRNA A841G (Ile243Val) ヘテロ変異



Sample	1	GAAGGCCAG R TCCGCCTGCGG	21
NM_001003722.1	832	GAAGGCCAG A TCCGCCTGCGG	852
		E G Q I R L R	

ATC (Ile) → **G**TC (Val)

図3 *GLE1* 遺伝子検索結果を示す。*GLE1* mRNA A841G (ILE243Val) のヘテロ変異を認めた。

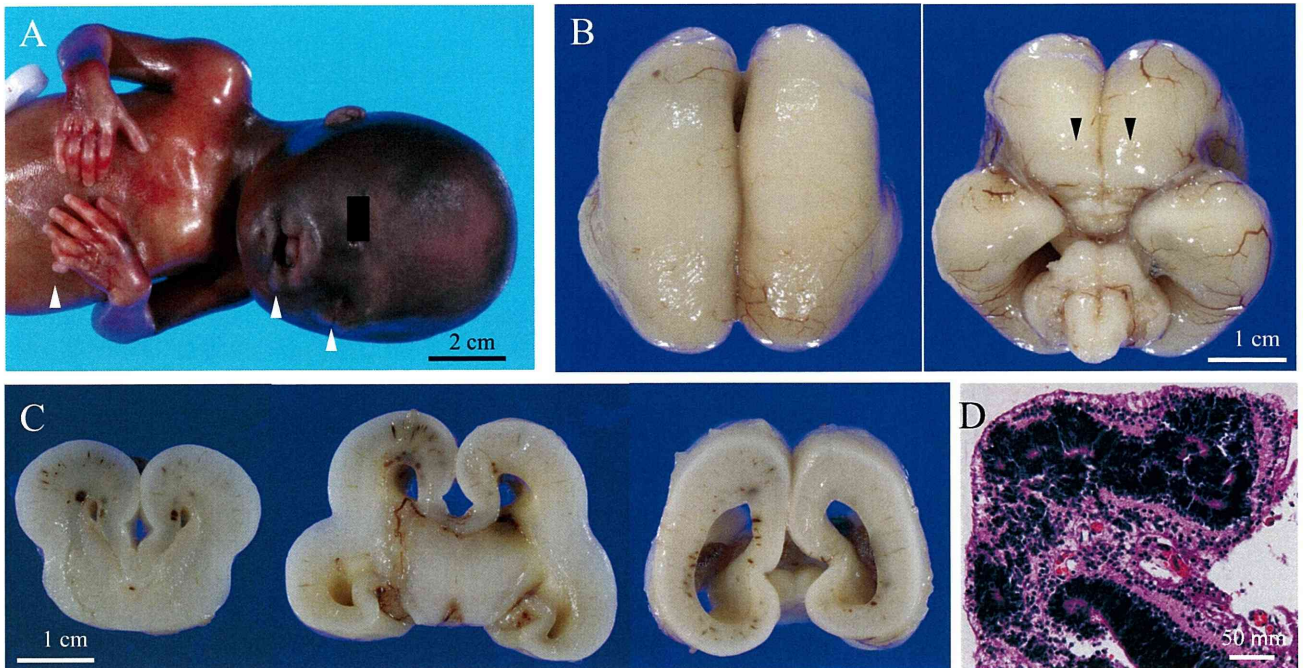


図4 症例番号15: (A) 左小眼症, 口唇口蓋裂, 左多指症がみられる (矢頭). (B) 大脳は吻側, 尾側で完全に左右分離を示すが, 嗅脳は欠損している (矢頭). (C) 前額断では, 脳梁欠損をみとめるが, 基底核は左右分離を示す. (D) 左眼球には網膜異形成をみる.

正常であった。右小眼球症および網膜異形成を認めた(図4)。体臓器では、直径3mmの心房中隔欠損をみた。本症例は、典型的な13-trisomyの表現型を示したが、胎児期における画像診断によりほぼ正確な確定診断に至った症例として興味深い。

D. 考 察

胎児画像診断で『胎児脳形成異常』と診断された症例には、病理学的表現型として多様な脳発達異常が含まれていた。症例15のように、胎児期画像診断により遺伝子異常・染色体異常が明らかになり、詳細な病理組織学的検索に至った症例がみられた一方、症例10のように、病理形態学的検索から既知の遺伝子異常が疑われ遺伝子診断を行うも異常を明らかにし得なかった症例、脳形成異常の病理組織学的診断が明らかになっても、依然として病因が不明な例が残されている。それらの中には、従来の染色体のG-band法、100 kbでのコピー数変動を検出できるarray CGHでも異常が見出されない症例が多かった。特に、本研究班における胎児期脳形成異常症例のこれまでの検討を総括すると、胎児画像診断・遺伝子診断で確定診断に

至らなかった症例中に、大脳における分化方向の明らかでない細胞の増殖を伴う神経細胞移動異常の症例が多く、脳発達異常の正確な神経病理学的解析を基盤に置きつつ、分子レベルでのメカニズムの解明さらに遺伝子異常を見出すための網羅的解析法の導入をすすめる必要があると考えられた。臨床と病理や分子遺伝学などがタイアップし、遺伝子解析を含む脳形成異常の出生前診断精度の向上とともに発生病理の研究推進、遺伝相談へのフィードバックを図ることが求められる。

E. 結 論

臨床情報、画像診断で『胎児脳形成異常症』と出生前診断された胎児の神経病理学的検索をおこなった。画像診断上、類似の病態であっても、病理学的には異なった疾患であった。今後、病理組織学的基盤の上にたった分子レベルでの発生メカニズムの解明、臨床とタイアップし網羅的遺伝子解析を含む脳形成異常の出生前診断精度の向上、治療法開発、遺伝相談へのフィードバックを図ることをめざしたい。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

難治性脳形成障害症データバンクにおける 遠隔画像診断に関する研究 —脳回・脳溝形成不全のMRI診断について—

研究分担者

宇都宮英綱

国際医療福祉大学大学院 放射線・情報科学分野

研究協力者

相田典子¹, 大場 洋², 森 壘³

¹ 神奈川県立こども医療センター放射線科

² 帝京大学医学部 放射線科学講座

³ 東京大学医学部附属病院 放射線科

研究要旨 胎児診断における難治性脳形成障害症の診断基準作成研究班のデータバンクに集積された画像データの読影を行い、遠隔画像診断の有用性について検討してきた。今回は集積されたデータの中で、脳回・脳溝形成不全と診断された症例について解析し、単純脳回と滑脳症などの神経細胞移動障害の画像所見の相違について検討するとともに、特に胎児期における脳回・脳溝形成不全のMRI診断上の注意点と問題点について考察を加えた。

A. 研究目的

脳回・脳溝形成不全のMRI所見を解析し、単純脳回と神経細胞移動障害（滑脳症、多小脳回など）の画像所見の相違について検討するとともに、特に胎児期における脳回形成不全の画像診断上の注意点、問題点について考察する。

B. 研究方法

2010年1月～2012年1月までに症例検討サイトにデータ登録された症例のうち、読影委員会で最終診断された症例は108例であった。この中で脳回・脳溝形成不全と診断された20例（27件）を対象とした。20例中1例は胎児MRIのみ、15例は出生後のみ、残りの4例はそれぞれ胎児期と出生後にMRIが撮像され

ていた。性別は男児7例、女児7例、不明が6例であった。MRI撮像時の年齢は胎児MRI（5例；7件）で妊娠20w～33w（平均：27w）であった。出生後MRI（14例；16件）では5生日～10歳（平均：2歳）、年齢不明が4例であった。

C. 読影結果（表1）

主たる診断名として、単純脳回型小脳症（microcephaly with simplified gyral pattern; MSG）¹⁾：7例、神経芽細胞移動障害（migration disorder; MD）²⁾：13例であった。MDの内訳は古典的滑脳症：2例（DCX遺伝子異常；1例）、丸石様皮質異形成：3例（Walker-Warburg症候群；2例）^{3,4)}、小滑脳症：1例（TUBA1遺伝子異常）、多小脳回：6例（CMV感染；1例）、裂

表 1

診断名(例数)	ID			備考
■単純脳回型小頭症 (7例)	A-003	6歳	女性	脳梁低形成(特に脳大部) 橋状の低形成
	A-004	2ヶ月	女性	前頭葉の単純脳回が顕著
		2歳		前頭葉の脳回・脳溝形成が進行。 脳回は幅広いが皮質厚は正常(<4mm)
	A-008	4歳	男性	脳梁低形成
	A-005	11ヶ月	女性	脳溝形成不全 (FLAIRでは小滑脳症様に見える。) 脳梁低形成(特に脳大部)
	A-009	9歳	男性	両側頭頂葉の脳破壊性孔脳症合併(両部位の大脳外蓋非薄化) 脳梁幹部の非薄化(低形成/萎縮)
	I-002	不明(出生後)	不明	脳梁低形成(欠損?) 脳幹(橋)・小脳低形成
	I-028	妊娠21週	男性	一次脳溝(シルビウス裂、頭頂・後頭溝)が形成されていない
妊娠33週		上前頭溝(妊娠30週で形成)の形成なし、弁蓋の形成不良		
■神経細胞移動障害 (13例)				
●古典的滑脳症(2例)	A-012	10ヶ月	女性	滑脳症I型、P>A (LIS 1遺伝子異常?)
	I-004	1ヶ月	男性	滑脳症I型、A>P (DCX 遺伝子異常確認)
●丸石様皮質異形成(3例)	G-003	不明(出生後)	不明	Walker-Warburg 症候群
	Q-004	妊娠30週と5日	女性	小脳低形成を伴う小滑脳症疑い
		56生日		Walker-Warburg 症候群疑い(脳幹の屈曲化)
L-009	不明(出生後)	女性		
●小滑脳症(1例)	I-010	妊娠36週?	男性	無脳回様脳 大脳外蓋非薄化
		11生日		脳梁欠損と小脳低形成 (TUBA1 遺伝子異常確認)
●多小脳回(6例)	A-006	3ヶ月	女性	
	A-013	2歳5ヶ月	男性	脳梁低形成、橋低形成
	H-005	5生日	女性	上衣下異所性灰白質、大脳白質異常
		7ヶ月		
	I-007	妊娠29 週	不明	滑脳症様脳回(脳回・脳溝発達遅延と診断)
		7生日		脳梁低形成、大脳白質異常、酵素欠損症/代謝異常
	I-001	妊娠33週	不明	未熟な脳回形成(脳表に小さな凹凸あり)
不明(出生後)		大脳白質異常 CMV感染		
J-003	10歳	男性	上衣下異所性灰白質、脳梁低形成	
●裂脳症(1例)	B-003	妊娠20週	不明	片側性(右側)、小脳虫部低形成

脳症 (1 例) であった。MSG は胎児 MRI の 1 例を除く 6 例に脳梁低形成を認めた。また、3 例に脳幹・小脳の低形成が認められた。1 例には両側頭頂葉の脳破壊性孔脳症を伴っていた。

MSG で追跡 MRI が施行された症例は 2 例あり、いずれも脳回・脳溝形成の進行が確認された(図 1, 図 2)。この内 1 例は 2 ヶ月の MRI でほとんど形成されていなかった前頭葉の脳回が 2 歳の時点で形成されていた。皮質の厚さには異常を認めなかった(図 1)。他の 1 例は胎児 MRI での追跡で、妊娠 21 週ですでに一次脳溝形成の遅れが確認された。33 週の時点でも上前頭溝の形成がなく、弁蓋の形成も不良であった(図 2)。

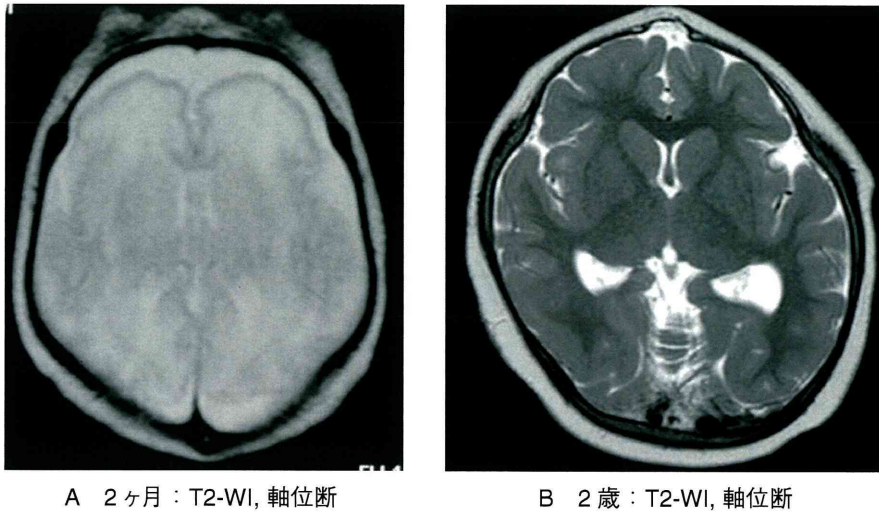
MD の中で、胎児 MRI と出生後 MRI が撮像された例は 4 例あり、内 3 例で出生前後の診断が異なった。3 例中 1 例は胎児 MRI で小脳低形成を伴う小滑脳症を疑ったが出生後の MRI では 1 例は丸石様皮質異形成 (Walker-Warburg 症候群) (図 3) と診断された。他の 2 例は胎児 MRI では MSG の可能性を否定できなかったが、出生後 MRI では 1 例は小滑脳症 (図 4)

と診断され、遺伝子検索で TUBA1 遺伝子異常が確認された。他の 1 例は多小脳回が明瞭化した。

D. 考 察

●脳回・脳溝の形成と大脳皮質の厚さ

脳溝は系統発生的に最も未熟な 1 次脳溝、続いて未熟な 2 次脳溝、そして最も新しい 3 次脳溝に分けられる。一次脳溝は妊娠 30 週以前に出現する脳溝で代表的なものとしてシルビウス裂、頭頂・後頭溝、中心溝、側副溝などがある。二次脳溝は妊娠 31 週以降に出現する脳溝で 3 次脳溝は出生後発達する脳溝とされている。すなわち脳回・脳溝は神経細胞の移動が既に終了した妊娠 31 週以降より急速に発達するため、それ以前の脳は正常でも滑脳症様の形態を示す。一方、大脳皮質は妊娠 8 週頃から 28 週頃まで行われる神経細胞の脳表への移動により形成される。出生時 (妊娠 40 週) では皮質の厚さは 1mm を超える程度であるが出生後徐々に厚みを増し、15 歳くらいで最大 4mm となり、その後、徐々に薄くなるとされている^{5,6)}。大



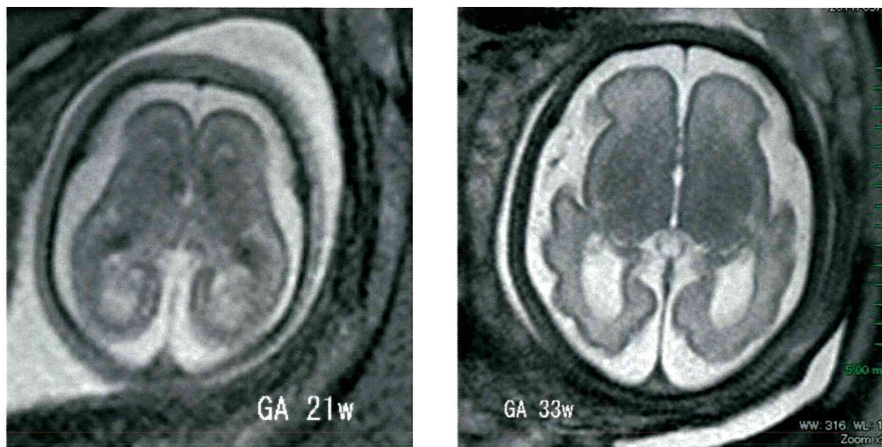
A 2ヶ月：T2-WI, 軸位断

B 2歳：T2-WI, 軸位断

図1 単純脳回型小脳症：2ヶ月時のT2強調画像，軸位断(A)，2歳時のT2強調画像，軸位断(B)

A：前頭葉の脳回は幅広く，脳溝は浅く脳表は平滑である．皮質の厚さは1mm程度で正常である．

B：前頭葉の脳溝は深くなっているが皮質の4mm以下で肥厚は認めない．髄鞘形成も正常である．前頭葉の容積減少を認め，前頭蓋窩も浅く小さい．



A 妊娠21週：T2-WI, 軸位断

B 妊娠33週：T2-WI, 軸位断

図2 単純脳回型小脳症の胎児MRI：妊娠21週のT2-WI，軸位断(A)，妊娠23週のT2-WI，軸位断(B)

A：一次脳溝の中でも早期(<妊娠20週)で形成されるシルビウス裂，頭頂-後頭溝の形成がなく，形成遅延が認められる．皮質の肥厚は認めない．

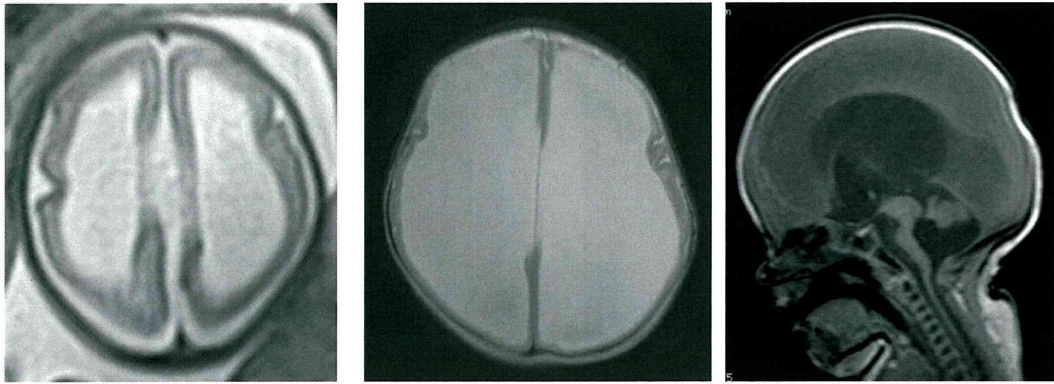
B：一次脳溝の中でも妊娠30週までに形成される上前頭溝の形成が不良である．弁蓋の形成(operculization)も不良で島は露呈している．側頭葉の脳溝は比較的形成されており，全体として妊娠28～30週程度の脳回・脳溝形成状態である．

脳の領域によっては若干の厚みの違いはあるが，全年齢を通して4mmを超えることはない．

●単純脳回 (MSG)

幅広い脳回と浅い脳溝で特徴づけられ，高度の小頭症を伴う奇形である^{1,7,8)}．脳溝は正常の1/3から1/2程度で皮質の厚さは正常もしくは正常よりも薄く，

4mmを超えることはない．この定義に合致する症例は7例であり，内2例に追跡MRIが施行され，いずれも脳回・脳溝の発達が時期をおって進行する様子が捉えられた．この内1例は胎児MRIのみでの追跡であったが，妊娠33週の時点では21週の時点に比べると脳溝の形成は進行していたが，依然として2次脳溝

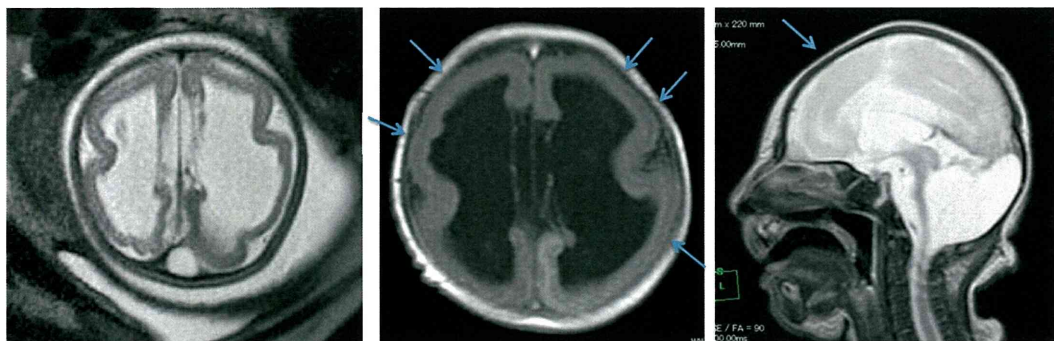


A 妊娠 30 週：T2-WI, 軸位断 B 56 生日：T2-WI, 軸位断 C 56 生日：T1-WI, 矢状断

図 3 丸石様皮質異形成 (Walker-Warburg 症候群疑い): 妊娠 30 週の胎児 MRI, T2-WI, 軸位断 (A), 56 生日の MRI; T2-WI, 軸位断 (B), T1-WI, 正中矢状断 (C)

A: 大脳外套は菲薄化し, 脳回・脳溝の形成は極めて不良である. 大脳皮質の肥厚は明らかではない. 脳梁形成不全と脳幹・小脳低形が見られたため, 小滑脳症 (Barth type) が疑われた.

B, C: T2-WI, 軸位断 (B) では胎児 MRI (A) と比較して, 大脳外套の著明な菲薄化および側脳室の拡張が進行している. T1-WI, 正中矢状断 (C) では脳梁形成不全, 脳幹, 小脳の低形成が明瞭である.



A 妊娠 36 週：T2-WI, 軸位断 B 11 生日：T1-WI, 軸位断 C 11 生日：T2-WI, 矢状断

図 4 小脳・脳幹低形成および脳梁形成不全を合併した小滑脳症: 妊娠 26 週の胎児 MRI, T2-WI, 軸位断 (A), 11 生日の T1-WI, 軸位断 (B), T2-WI, 矢状断 (C)

A: 脳回・脳溝の形成不全を認め, 無脳回様の脳を示す. 大脳外套は菲薄化し, 皮質の肥厚は明らかではない.

B: 胎児 MRI (A) と比較すると, 大脳外套の厚みはやや増しているが, 脳回・脳溝の形成に変化はなく依然として無脳回様である. また, 外套の辺縁部に cell sparse layer と思われる線状の低信号帯 (→) が認められる.

C: 脳梁形成不全 (完全欠損) が明瞭である. また, 脳幹・小脳の著しい低形成が認められる. 前頭傾斜が明瞭で小頭症を示す (→).

の大半は形成されず, 28 週～30 週程度の脳回の形成状態であった. 皮質の厚さは正常と思われたが, 胎児 MRI で皮質の厚さを正確に捉えるのは難しく, 正確な診断には出生後 MRI で脳回・脳溝形成の進行を確認する必要があると思われた.

●神経細胞移動障害 (MD)

神経細胞の移動が障害される結果, 脳回・脳溝の形成に障害を来す奇形である. 単純脳回との大きな違いは皮質の厚さが, 正常よりも厚く 4 mm を超える点が

あげられる²⁾. しかし, 丸石様皮質異形成 (滑脳症 II 型) では, 皮質のみならず大脳外套が全体的に菲薄化している場合があるので注意を要する. また, 他の MD においても, 胎児期から新生児・乳児期にかけては皮質の肥厚が不明瞭で, 単純脳回との区別が難しいことがある⁹⁾. 特に胎児 MRI では皮質の肥厚は同定できず, 単純脳回と区別が困難と思われる. 今回の研究で胎児 MRI が施行された MD の 4 例中 2 例で胎児期には単純脳回が疑われたが, 出生後の追跡 MRI で

滑脳症の特徴である cell sparse layer が見られたことや脳溝の形成に明らかな変化が見られない（脳回・脳溝形成の進行がない）ことから鑑別が可能であった。

E. 結 論

- 1) 脳回・脳溝形成異常と診断された20例(MSG;7例, MD:13例)を報告した。
- 2) 単純脳回は未熟な脳回・脳溝が年齢とともに遅れて発達する脳回発達遅延 (delayed gyration) 状態と思われた。一方, 神経細胞移動障害では脳回・脳溝形成に明らかな進行はなく, 異形成を示す皮質が年齢と共に明瞭化していくと考えられた。
- 3) 一回の胎児期MRIで両者(MSGとMD)を区別することは必ずしも容易ではなく, 確定診断には追跡MRIが必要と思われた。

F. 文 献

- 1) Adachi Y, Poduri A, Kawaguchi A, et al. Congenital microcephaly with a simplified gyral pattern: associated findings and their significance. *AJNR Am J Neuroradiol*; 32: 1123-1129
- 2) Kato M, Dobyns WB. Lissencephaly and the molecular basis of neuronal migration. *Hum Mol Genet* 2003; 12 Spec No 1: R89-96
- 3) Vasconcelos MM, Guedes CR, Domingues RC, Vianna RN, Sotero M, Vieira MM. Walker-Warburg syndrome. Report of two cases. *Arq Neuropsiquiatr* 1999; 57: 672-677
- 4) Barkovich AJ, Millen KJ, Dobyns WB. A developmental classification of malformations of the brainstem. *Ann Neurol* 2007; 62: 625-639
- 5) Landing BH, Shankle WR, Hara J, Brannock J, Fallon JH. The development of structure and function in the postnatal human cerebral cortex from birth to 72 months: changes in thickness of layers II and III co-relate to the onset of new age-specific behaviors. *Pediatr Pathol Mol Med* 2002; 21: 321-342
- 6) Martinussen M, Fischl B, Larsson HB, et al. Cerebral cortex thickness in 15-year-old adolescents with low birth weight measured by an automated MRI-based method. *Brain* 2005; 128: 2588-2596
- 7) Sztriha L, Dawodu A, Gururaj A, Johansen JG. Microcephaly associated with abnormal gyral pattern. *Neuropediatrics* 2004; 35: 346-352
- 8) Vermeulen RJ, Wilke M, Horber V, Krageloh-Mann I. Microcephaly with simplified gyral pattern: MRI classification. *Neurology*; 74: 386-391
- 9) Takanashi J, Barkovich AJ. The changing MR imaging appearance of polymicrogyria: a consequence of myelination. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24: 788-793

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

頭蓋縫合早期癒合症の変異解析

研究分担者

岡本 伸彦

大阪府立母子保健総合医療センター 遺伝診療科

研究協力者

池川 敦子, 大町 和美, 三島 祐子, 山本 悠斗

研究要旨 頭蓋縫合早期癒合を呈する症候群には *FGFR1*, *FGFR2* 遺伝子異常による Apert 症候群, Crouzon 症候群, Pfeiffer 症候群や *TWIST1* 異常による Saethre-Chotzen 症候群が知られる。それぞれ各種の変異が報告されている。頭蓋縫合早期癒合症の臨床遺伝学的研究を行った。

A. 研究目的

頭蓋縫合早期癒合症を呈する *FGFR* 遺伝子異常では Apert 症候群, Crouzon 症候群, Pfeiffer 症候群が知られる。Apert 症候群は頭蓋縫合早期癒合の他に特徴的顔貌, 合指趾症を伴う。Crouzon 症候群では顔面骨の発育異常もあり, 眼球突出や鼻孔狭窄などの異常を認める。Pfeiffer 症候群でも四肢奇形を伴う。これら 3 疾患は責任遺伝子を共通とするアレリックな疾患群である。*FGFR1* ないし *FGFR2* 遺伝子の変異による常染色体優性遺伝性疾患である。*FGFR* 遺伝子の場合, 機能獲得変異である。

Saethre-Chotzen 症候群は頭蓋縫合早期癒合症を主要症状とする先天異常症候群である。頭蓋縫合早期癒合により短頭及び尖頭を認める。他の症状として, 前額部毛髪線低位, 左右非対称な顔面, 眼球突出, 眼間開離, 眼瞼下垂, 鼻中隔の彎曲, 頬部低形成, 短指, 第 2, 3 指趾の皮膚性合指趾症などがある。発達は正常のことが多いが, 責任遺伝子を含む染色体欠失の場合, 知的障害を伴う。常染色体優性遺伝である。新生突然変異による場合が多いが, 親子例や同胞例などの家族性の報告例がある。*TWIST1* 遺伝子 (染色体 7p21.1 に座位がある) が責任遺伝子である。過去に内

外で変異報告がある。遺伝子変異の型と表現型の関連はない。

TWIST1 遺伝子は中胚葉系組織で発現する basic helix-loop-helix (b-HLH) 型転写調節因子である。頭蓋, 四肢の発生に関与している。*TWIST1* 遺伝子異常は機能喪失型の遺伝子変異が多いが, 他の遺伝子も同時に欠失する染色体微細欠失で発症する例もある。

頭蓋縫合早期癒合を呈する症例について *FGFR* 遺伝子および *TWIST1* 変異解析を行った。

B. 研究方法

事前に遺伝カウンセリングを行い, インフォームド・コンセントを得た。末梢血リンパ球から DNA を抽出し, 各エクソンのコーディング領域を PCR 法で増幅した。回収した PCR 産物を用いて ABI 社のオートシーケンサーによる直接シーケンス解析を行った。

PCR のプライマーの設計は大阪府立母子保健総合医療センター遺伝診療科において独自に設計した。

C. 研究結果

FGFR 異常症例は表に概要をまとめた。全例当センター受診症例である。Apert 症候群 3 例, Crouzon 症

候群 3 例, Pfeiffer 症候群 2 例において, *FGFR2* 遺伝子の変異を同定した. 症例 4 と 5 は一卵性双生児例であった. 簡略に経過を記載する.

症例 4

頭蓋形態異常を主訴に精査目的で来院. その後も頭囲拡大が持続した. 運動発達はほぼ正常であった. 顔面骨低形成, 眼球突出を認めた. 水頭症, キアリ奇形を発症し, 脳神経外科で手術予定である.

症例 5

症例 4 の兄. 頭蓋形態異常を主訴に精査目的で来院. 周産期に特記事項なし. その後も頭囲拡大が持続した. 運動発達はほぼ正常であった. 顔面骨低形成, 眼球突出, 大泉門拡大を認めた. 頭部 CT では水頭症, キアリ奇形を認めた. 手術予定である.

解析の結果, 兄弟ともに *FGFR2* 遺伝子に p.Pro256Arg p.Ser267Pro の複合型ヘテロ接合の変異を同定した. 変異のアリルはそれぞれ一方の親から由来した. 両親は異常なく, 父親由来, 母親由来の両アリルに同時に突然変異が生じたと考えられた.

以下 Saethre-Chotzen 症候群例である.

症例 9

6 歳男児. 周産期に特記事項なし. 満期産正出生体重. 頭蓋変形を認め, CT で右冠状縫合早期癒合あり. 頭蓋骨早期癒合症の診断. 脳神経外科で形成手術を受けた.

前額部毛髪線低位, 広い額, 左右非対称な顔面, 眼間開離, 逆内眼角贅皮, 眼瞼下垂, 鼻涙管閉鎖, 頬部低形成, 高口蓋, 耳介異常などの特徴的顔貌を認めた.

慢性的な滲出性中耳炎あり. チューピング手術を受けた. 歯列不正であった.

発達は順調で 1 歳で独歩可能. 言語発達も順調で 6 歳で発達指数は正常範囲. 体格はややこがらであるが, 頭囲は正常範囲.

染色体 G 分染法では 46, XY で異常なし. *TWIST1* 遺伝子解析でミスセンス変異を同定した.

症例 10

5 歳男児. 周産期に特記事項なし. 満期産正出生体重児. 乳児期より発達遅滞あり. 頭蓋冠状縫合早期癒合症による短頭及び尖頭を認めたため, 脳神経外科で頭蓋縫合形成手術を受けた.

前額部毛髪線低位, 広い額, 左右非対称な顔面, 眼球突出, 眼間開離, 逆内眼角贅皮, 眼瞼下垂, 斜視, 鼻涙管狭窄, 鼻中隔彎曲, 頬部低形成, 上顎の低形成, 高口蓋, 耳介異常などの特徴的顔貌を認めた.

歯科的に, 歯列不整, 過剰歯, エナメル質形成不全を認めた.

骨格系では軽度の第 II - III 皮膚性合指症を両側に認めた.

重度遅滞であり, 5 歳で独歩不可, 有意語なし. 療育施設で療育をうけている.

TWIST1 遺伝子解析では異常を認めず, マイクロアレイ解析で遺伝子全体を含む染色体微細欠失を証明した.

症例 11

本研究班の分担研究者である新潟大学脳神経外科の原田らの症例において *TWIST1* 遺伝子のミスセンス変異を同定した. これは別途報告予定である.

表 *FGFR2* 遺伝子変異の最近の症例のまとめ

症例	年齢 性別	疾患名	変異
1	2 歳女児	Apert 症候群	p.Ser252Trp
2	2 歳女児	Pfeiffer 症候群	p.Cys342Trp
3	乳児男児	Pfeiffer 症候群	p.Cys342Arg
4	乳児男児	Crouzon 症候群	p.Pro256Arg p.Ser267Pro
5	乳児男児	Crouzon 症候群	p.Pro256Arg p.Ser267Pro
6	新生児女児	Apert 症候群	p.Pro253Arg
7	新生児女児	Apert 症候群	p.Ser252Trp
8	乳児男児	Crouzon 症候群	p.Ser354Cys

D. 考 察

症例4と5は、一卵性双生児のCrouzon症候群であり、FGFR2遺伝子にp.Pro256Arg, p.Ser267Proの複合型ヘテロ接合の変異を同定した。両親は異常なく、父親由来、母親由来の両アリルに突然変異が生じたと考えられた。FGFR2遺伝子のエクソン7～8の領域は変異のホットスポットであるが、このように近隣の領域に同時に突然変異を認めた例はきわめて稀である。症例の頭蓋縫合早期癒合、水頭症、キアリ奇形の経過にどのように影響するか、慎重に経過を追う必要があると考えられる。

Apert症候群の3例はp.Ser252Trpが2例、p.Pro253Argが1例であった。臨床的には合指趾を伴う典型的なApert症候群であった。Pfeiffer症候群の2例はp.Cys342Trp, p.Cys342Argであり、342番目のシステインが他のアミノ酸に置換していた。

FGFR2遺伝子変異については変異の位置と病型にある程度の関連が見られた。

Saethre-Chotzen症候群は頭蓋縫合早期癒合を主要症状とする先天異常症候群である。冠状縫合の早期癒合例が多い。3例とも外科手術を必要とする早期癒合を認めた。

主な臨床症状として、頭蓋縫合早期癒合症による短頭及び尖頭、前額部毛髪線低位、広い額、左右非対称な顔面、眼球突出、眼間開離、眼瞼下垂、鼻中隔彎曲、頬部低形成、上顎の低形成、高口蓋、耳介異常を認める。眼科的には斜視、鼻涙管閉塞の例もある。

歯科的に、歯列不整、過剰歯、エナメル質形成不全の例もあり、歯科的検索が必要である。

骨格系の症状として、第II, III指趾の皮膚性合指趾症が多い。他の指趾の場合もある。母指は短指症、斜指症、扁平である。足の母趾は幅広く、ときに外反母趾を認める。一部の症例で指趾異常を認めた。難聴を伴うことがあり、本症候群では聴力検査が重要である。伝音性の場合と感音性の場合がある。

Saethre-Chotzen症候群は頭蓋縫合早期癒合以外にも全身的な合併症を認めることがある。一般的にはSaethre-Chotzen症候群では知的障害は認めないか、軽度である。ただし、TWIST1遺伝子を含む染色体欠失を伴う場合、知的障害を伴う場合がある。TWIST1遺伝子の近辺には多数の遺伝子が存在し、中枢神経系に発現しているものも知られている。

TWIST1遺伝子の変異解析で変異が同定されない場合、微細欠失の可能性はある。G分染法では同定されないので、マイクロアレイ解析が必要である。

E. 結 論

FGFR異常としてApert症候群、Crouzon症候群、Pfeiffer症候群が知られるが、当センターで遺伝子解析を行った8例のまとめを報告した。Saethre-Chotzen症候群3例について臨床遺伝学的に検討を行った。頭蓋縫合早期癒合症ではFGFR系の異常症が有名であるが、Saethre-Chotzen症候群も鑑別する必要がある。頭蓋縫合以外の合併症についても配慮が必要である。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

大脳皮質形成障害の原因遺伝子解析に関する研究

研究分担者

加藤 光広

山形大学医学部附属病院 小児科 講師

研究要旨 脳梁欠損はさまざまな基礎疾患に併発し、脳梁欠損単独例では原因が明らかでないことが多い。完全脳梁欠損を示す 32 例（女 22 例，男 10 例）に対し、*ARX* 遺伝子変異解析を行い、女 1 例でエクソン 2 のフレームシフト変異を認めた。これまでに報告のない変異であったが、エクソン 2 のフレームシフト変異は男では外性器異常を伴う X 連鎖性滑脳症をきたすことが知られている。基礎疾患の明らかでない脳梁欠損の女性例では、外性器異常を伴う X 連鎖性滑脳症の保因者の確率が約 5% あり、*ARX* 遺伝子検査が望ましい。

A. 研究目的

脳梁欠損はさまざまな基礎疾患に併発し、脳梁欠損単独例では原因が明らかでないことが多い。*ARX* は介在ニューロンの発生に関与し、ナル変異は男児では脳梁欠損に加え滑脳症や水無脳症を併発する重篤な大脳形成障害をきたす。その一方、女児では X 連鎖性のため保因者となるが、約半数は脳梁欠損をきたすことが知られている。脳梁欠損における *ARX* 遺伝子変異の関与を明らかにするために、脳梁欠損を有する症例に対し *ARX* 遺伝子変異解析を行った。

B. 研究方法

頭部 MRI で完全脳梁欠損が確認された 32 例に対して *ARX* 遺伝子変異解析を行った。症例の内訳は、脳梁欠損単独例が 22 例（女 14 例，男 8 例）、脳梁欠損に他の脳形成障害を伴う例が 10 例（女 8 例，男 2 例）である。対象に Aicardi 症候群は含まれていない。胎児診断された 2 例を除き全例でんかんもしくは発達遅滞を伴っていた。保護者の同意を得て、血液リンパ球から DNA を抽出後、翻訳領域の全エクソンと近傍イントロンを含む領域を PCR 法で増殖後、24 例については DHPLC 法で変異スクリーニングを行いヘテロ

デュプレックスを認めた症例について、8 例については全エクソンを直接塩基配列解析し正常対照と比較した。

（倫理面への配慮）

遺伝子解析は山形大学医学部倫理審査委員会の承認を受け行われた。

C. 研究結果

胎児診断された脳梁欠損と単純脳回を併発する 1 例において *ARX* 遺伝子エクソン 2 に一塩基欠失によるフレームシフト変異 (c.590delG, p.G197fsX324) を認めた。症例は体外受精による二卵性双胎女児で在胎 26 週に胎児超音波検査により脳室拡大を指摘され、在胎 28 週の MRI で完全脳梁欠損が認められた。双胎他児に比較し、脳溝の数がやや少なく単純脳回が疑われた。大脳皮質の厚さは正常であった。母には変異を認めず新生変異と考えられた。

D. 考察

脳梁欠損に軽度の大脳皮質形成障害を伴う女児例で *ARX* のフレームシフト変異を認めた。*ARX* のフレー

ムシフト変異は、エクソン2～4まででは男児では外性器異常を伴うX連鎖性滑脳症をきたし、母や妹などの女性保因者では脳梁欠損をきたすことが報告されており、本例に一致していた。本例は胎児診断されたまれな症例であり、まだ無症状であるが、女性保因者でも脳梁欠損を認める場合は、約半数の保因者で軽度の神経症状をきたすため、今後発達やてんかん発作に関して注意深い観察が必要である。また、出産可能年齢になった場合は、慎重な遺伝相談が求められる。

本例では胎児MRIで軽度の大脳皮質形成障害が疑われたが、外性器異常を伴うX連鎖性滑脳症の女性保因者では脳梁欠損のみで大脳皮質形成障害をきたした報告はない。ARX変異保因者の胎児期での画像診断は今回が初めてであり、女性保因者でも胎児期に一時的に大脳皮質形成に異常が出現している可能性がある。神経症状の発現に関連している可能性があり、今後、神経症状と共に頭部MRIの経過を追う必要がある。

る。

脳梁欠損におけるARXの変異頻度は男女合わせて3.1%、女性のみでは4.5%であった。頻度は高くないが、ARXの変異は患者本人の診断・予後予測に役立つと共に、将来の挙児に際しての遺伝相談と家族の遺伝相談に役立たせることが可能である。脳梁欠損のみでは無症状例も多く、事故や頭痛などの検査で偶然脳梁欠損が発見された場合でも放置されることが多いが、ARX変異の女性保因者は多くが無症状で成人して出産するまで気づかれないことが多い。たとえ無症状であっても脳梁欠損の女性例では、ARX変異の保因者の可能性を念頭に診療を行う必要がある。

E. 結 論

基礎疾患の明らかでない脳梁欠損の女性例では、外性器異常を伴うX連鎖性滑脳症の保因者の確率が約5%あり、ARX遺伝子検査が望ましい。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

神経軸索の再生技術開発に向けた基礎研究

研究分担者

上口 裕之

理化学研究所 脳科学総合研究センター 神経成長機構研究チーム

研究要旨 中枢神経組織が損傷して神経回路が断裂すると、損傷部位に発現する各種再生阻害因子が軸索の伸長を妨げて神経回路の修復を阻害する。再生阻害因子のひとつであるコンドロイチン硫酸プロテオグリカンが軸索伸長を妨げる分子メカニズムを解明し、その知見に基づき軸索再生を促進する方法を開発する。

A. 研究目的

中枢神経組織の損傷部位では、反応性グリア細胞などがさまざまな軸索再生阻害因子を産生放出する。このような再生阻害因子が軸索の伸長を抑制して神経回路の再構築を阻害するため、脳神経系の疾病や外傷の機能予後が不良となる。本研究では、再生阻害因子のひとつであるコンドロイチン硫酸プロテオグリカン（CSPG）が軸索伸長を阻害する細胞内分子メカニズムを解明し、その知見に基づき軸索再生を促進する方法を開発することを目的とした。

B. 研究方法

中枢神経損傷部位に発現する CSPG は、損傷部位で高濃度でありその周辺部で低濃度となる濃度勾配を示す。再生軸索はこの CSPG 濃度勾配を上ることができずに伸長を停止する。CSPG による軸索再生阻害を培養系で再現するために、細胞培養用カバーガラス上に CSPG 濃度勾配を作製し、成体ラット脊髄感覚神経細胞を分散培養して軸索先端部の動態と機能を解析した。神経細胞を各種薬剤で処理し、あるいは神経細胞に各種遺伝子を導入し、軸索の伸長能および軸索先端部での接着斑構成タンパク質の動態を可視化解析した。また、成体ラットの網膜神経細胞に各種遺伝子を導入し、視神経切断後の軸索再生能を定量した。

C. 研究結果および考察

成体ラット脊髄感覚神経細胞を CSPG 濃度勾配上で培養すると、接着斑構成タンパク質であるパキシリンのリン酸化を抑制する細胞内シグナル伝達系が活性化することが判明した。パキシリンのリン酸化を誘導する薬剤で神経細胞を処理すると、軸索は CSPG 濃度勾配を上って伸長することができたが、対照群の軸索は CSPG 濃度勾配に遭遇すると伸長を停止した。また、リン酸化を模倣した変異型パキシリンの遺伝子を導入すると、CSPG 濃度勾配上での軸索再生は有意に促進した。以上の培養細胞を用いた実験から、細胞外環境に存在する CSPG は神経細胞内部でのパキシリンのリン酸化を抑制することにより軸索再生を阻害することが明らかになり、パキシリンを人為的にリン酸化すると軸索再生を促進できることが示唆された。そこで、パキシリンのリン酸化が動物個体レベルで軸索再生を促進するか否かを検証するために、成体ラットの網膜神経細胞にパキシリンリン酸化模倣体を遺伝子導入し、視神経を切断した後の軸索再生を定量した（マイアミ大学 Vance Lemmon 教授との共同研究）。対照遺伝子を発現する神経細胞と比較して、パキシリンリン酸化模倣体を発現する神経細胞は視神経切断端を超えて軸索を伸長した。

D. 結 論

接着斑構成タンパク質であるパキシリンのリン酸化を修飾することにより，中枢神経系での軸索再生が可

能となることが示唆された。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

難治性脳形成障害症患者由来生体試料の収集と そのバンク化に関する研究

研究分担者

金村 米博

国立病院機構大阪医療センター 臨床研究センター 再生医療研究室 室長

研究協力者

正札 智子¹， 高田 愛²， 吉岡 絵麻³， 白川 京子³

¹ 国立病院機構大阪医療センター 臨床研究センター 幹細胞医療研究室 室長

² 国立病院機構大阪医療センター 臨床研究センター 再生医療研究室

³ 国立病院機構大阪医療センター 臨床研究センター 分子医療研究室

研究要旨 難治性脳形成障害症の病態解明と神経機能の修復・再生法の開発を目標として、患者由来生体試料を収集・分離・作成し、そのバンク化を実施した。23年度末までに、17施設から合計255検体の患者由来生体試料の提供を受け、DNA試料115検体、各種患者由来細胞試料140検体を分離・樹立し、各々保管した。これら検体中、48検体に対してのべ5遺伝子（L1CAM, FGFR1, FGFR2, FGFR3 および EFNB1）の遺伝子解析を実施した。また、研究班組織内で収集検体を相互利用する体制を整備し、合計39検体を共同解析した。これら難治性脳形成障害症患者由来生体試料の収集とそのバンク化体制の構築は、当該疾患の病態解明に大きく貢献できるものと考えられ、3年間の成果として、今後の疾患病態解明と新規治療法開発に貢献できる基盤整備を実施できたと考える。

A. 研究目的

現在でも根治的治療法が存在しない難治性脳形成障害症の病態解明と神経機能の修復・再生法の開発を最終目標として、以下の患者由来生体試料を収集・分離・作成し、そのバンク化を実施する。

- ① 研究開発用試料：核酸（DNA および RNA）、タンパク質、組織標本
- ② 浮遊系細胞：末梢血由来単核球細胞
- ③ 接着性細胞：線維芽細胞、上皮細胞、血管内皮細胞、等
- ④ 幹細胞：神経幹細胞、間葉系幹細胞、造血幹細胞

- ⑤ iPS 細胞：上記②～④に遺伝子導入して作成

B. 研究方法

1. 患者由来生体試料の収集

21年度に策定した「生体試料提供マニュアル」に従って、患者由来生体試料（臍帯血、臍帯、神経組織、皮膚組織、末梢血、心臓血）を収集した。遺伝子解析用試料（DNA）は末梢血採血後、SRLにて回収を行い、DNA抽出の後、大阪医療センターへ搬送された。細胞樹立を行うための試料採取で収集する各試料は、事前に大阪医療センターからヘパリン添加血液回収チューブ、組織保存液が入った組織回収容器を梱入輸

送用コンテナに入れて提供医療機関へ発送し、試料採取後、冷蔵状態で大阪医療センターに回収した。

2. 培養細胞樹立

神経組織を細切後、酵素処理を行って単一細胞懸濁液を作成した。EGF/FGF2/LIF/B27supplementを含む無血清培地で浮遊培養を行い、神経幹細胞を樹立した。臍帯、皮膚組織も同様に細切後、酵素処理を行って単一細胞懸濁液を作成した。10%ウシ胎児血清(FBS)を含む培地にて培養を行い、接着細胞を樹立した。臍帯血細胞、心臓血細胞および末梢血細胞は、AXIS-SHIELD社 Lymphoprep™で定法に従って分離した。

3. 遺伝子解析

5遺伝子(L1CAM, FGFR1, FGFR2, FGFR3およびEFNB1)の遺伝子配列解析はPCR-ダイレクトシーケンシング法にて実施した。ゲノムのコピー数解析はアフィメトリックス Genome-Wide Human SNP Array 6.0を用いてプロトコールに従って実施した。

表1 収集した生体試料数一覧

	試料名	収集数
DNA	患者由来	103
	家族由来	12
培養細胞	神経幹細胞	7
	臍帯細胞	34
	羊膜・絨毛膜細胞	26
	臍帯血細胞	30
	心臓血細胞	2
	皮膚由来線維芽細胞	12
	末梢血細胞	29
(合計)		255

(倫理面への配慮)

研究計画「難治性脳形成障害症の病態解析と治療法開発」を大阪医療センター医学倫理委員会へ申請し、その承認を受けた(平成21年8月26日)。試料提供のインフォームド・コンセントは、倫理委員会承認を受けた説明文書、同意書を用いて実施された。

C. 研究成果

1. 試料収集数

2012年3月現在、17施設から合計255検体の試料提供があり、表1に記した各種生体試料を収集した。

2. 細胞樹立数

各組織から神経幹細胞、臍帯由来間葉系細胞、羊膜・絨毛膜細胞、皮膚線維芽細胞の樹立に各々成功した(表1)。また、心臓血、臍帯血、末梢血から各々単核球を分離して、保存した。

3. 遺伝子解析数

表1に記された試料中、合計48検体を対象に、のべ5遺伝子(L1CAM, FGFR1, FGFR2, FGFR3およびEFNB1)の配列解析を実施した(表2)。またゲノムコピー数解析を1症例に対して実施した。他遺伝子の解析のため、合計37検体を研究班組織内の他の3研究機関に分与し、さらに2検体を他の外部共同研究機関に提供し、合計39検体の解析を共同実施した(表3)。

表3 外部研究機関への試料分与数

分与先施設名	試料分与数
大阪府立母子保健総合医療センター・遺伝診療科	8
山形大学医学部附属病院・小児科	21
慶応義塾大学医学部・小児科学教室	8
その他の外部研究機関	2
(合計)	39

表2 遺伝子配列解析実施数

Symbol	遺伝子名	Gene ID	遺伝子座	患者由来試料	母親由来試料
L1CAM	L1 cell adhesion molecule	3897	Xq28	28	3
FGFR1	fibroblast growth factor receptor 1	2260	8p12	3	-
FGFR2	fibroblast growth factor receptor 2	2263	10q26	7	-
FGFR3	fibroblast growth factor receptor 3	2261	4p16.3	6	-
EFNB1	ephrin-B1	1947	Xq12	1	-
(合計)				45	3

D. 考 察

3年間の研究成果として、多施設から合計で255検体の難治性脳形成障害症患者由来生体試料の提供を受け、それらを収集・バンク化する体制の構築と、それらを用いた遺伝子解析および細胞樹立体制を構築することに成功した。また、収集した患者由来試料を研究班組織内で相互利用する体制が構築された。これら難治性脳形成障害症患者由来生体試料の収集とそのバンク化体制の構築は、当該希少疾患の病態解明に大きく貢献できるものと考えられ、今後の疾患病態解明と新規治療法開発に貢献できる基盤整備を実施できたと考

える。

E. 結 論

難治性脳形成障害症患者に由来する生体試料を収集する体制を構築し、255検体の試料収集を行った。これら難治性脳形成障害症患者由来生体試料の収集とそのバンク化体制の構築は、当該疾患の病態解明に大きく貢献できるものと考えられ、今後の疾患病態解明と新規治療法開発に貢献できる基盤整備を実施できたと考える。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

L1CAM 変異により発症した先天性水頭症と Hirschsprung 病の合併関する研究

研究分担者

小崎健次郎

慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター 教授

研究要旨 X連鎖型先天性水頭症は、細胞間接着分子 L1CAM の異常に起因し、先天性水頭症・精神運動発達遅滞・脳梁形成不全・小脳低形成・両母指内転を特徴とする。過去に Hirschsprung 病を合併した L1CAM 変異陽性例が 8 報 11 例報告されている。Hirschsprung 病の発症が、

- (1) L1CAM 変異により新たな機能を獲得したタンパクの作用に起因するのか、
- (2) 単に L1CAM の機能喪失に起因する疾患スペクトラムの一部であるのか不明である。

【症例】 妊娠 28 週の胎児超音波で著明な水頭症を指摘され、37 週 3 日で出生した男児・出生直後の頭部 MRI で著明な先天性水頭症・脳梁形成不全・小脳低形成を認め、X連鎖型先天性水頭症を疑った。水頭症に対して、生後 15 日で脳室腹腔シャントを行った。遷延する便秘と腹部膨満に対して直腸筋層生検を行い、神経節細胞を認めなかったため Hirschsprung 病と確定診断した。遺伝子変異解析で、L1CAM 遺伝子の Exon1 にナンセンス変異 (Q21X) を認め、X連鎖型先天性水頭症と確定診断した。

【考察】 本症例は Hirschsprung 病を伴う X連鎖型先天性水頭症の最重症型である。単量体である L1CAM のアミノ末端に極めて近い部位にナンセンス変異を有していることから、本症例の L1CAM 転写産物は、シグナル伝達に必要な部位を欠いていると考えられる。したがって、Hirschsprung 病の発症は、L1CAM の機能喪失に起因する疾患スペクトラムの一部と推測する。X連鎖型先天性水頭症の最重症型では、Hirschsprung 病の可能性を念頭に置く必要がある。

A. 研究目的

X連鎖型先天性水頭症は、細胞間接着分子 L1CAM の異常に起因し、先天性水頭症・精神運動発達遅滞・脳梁形成不全・小脳低形成・両母指内転を特徴とする。

水頭症以外にも種々の合併症が知られているが、合併症のスペクトラムについては不明な部分も多い。スペクトラムの範囲を明確にすることにより、疾患の医療管理に寄与できると期待される。

過去に Hirschsprung 病を合併した L1CAM 変異陽性例が 8 報 11 例報告されている。Hirschsprung 病の

発症が、(1) L1CAM 変異により新たな機能を獲得したタンパクの作用に起因するのか、(2) 単に L1CAM の機能喪失に起因する疾患スペクトラムの一部であるのか不明である。典型的な先天性水頭症を呈し、ヒルシュスプルング病を合併している男児について記載し、過去の報告例との比較を行った。

B. 研究方法

臨床的な評価を行った。

書面による同意を得たあと、末梢血よりゲノム