

## 錐体路および脳幹構造の形成異常を呈する症例の遺伝学的検討

分担研究者 齋藤 義朗 国立精神・神経医療研究センター病院小児神経科医長

### 研究要旨

Horizontal gaze palsy and progressive scoliosis (HGPPS)は眼球運動障害・側彎を呈し、脳幹で橋底部を中心とする形成障害や錐体路の非交叉を特徴とする。橋核神経細胞の遊走および axonal guidance を制御する *ROBO3* 遺伝子の変異が原因となる。今回、重度精神運動発達遅滞と自閉症状を呈し、HGPPS に類似した脳幹形成異常・錐体路同側投射に加え広汎な大脳皮質形成異常を有する4歳女児を経験した。アレイ CGH 解析で欠失はなく、*ROBO3* 及びその ligand である *SLIT*、また他の橋核遊走や軸索誘導を担う *NTN1* (netrin)、*SEMA* 遺伝子にも変異を認めなかった。未知の原因遺伝子を有する新規の脳幹形成異常疾患と考えられた。

### A. 研究目的

遺伝的な脳幹形成異常の原因として、神経細胞遊走および軸索誘導に関与する遺伝子群が近年注目されている。橋正中部から発現する netrin1, slit はその受容体である *DCC*, *ROBO3* を発現している橋核神経細胞や錐体路軸索に対して交叉性の遊走や誘導を支配する。ヒトでは *ROBO3* 遺伝子変異が horizontal gaze palsy and progressive scoliosis (HGPPS)を、同じく神経細胞遊走や軸索誘導に関与する semaphrin 遺伝子群の変異が嗅球形成異常や大脳皮質/基底核神経細胞数変化を、それぞれきたすことが知られる。今回 HGPPS に類似しながら皮質形成異常も伴う症例で、*ROBO3* 関連の隣接遺伝子症候群および新規の軸索誘導遺伝子疾患の可能性を追究した。

### B. 研究方法

[症例] 4歳女児。両親に近親婚なし、同胞なし。胎生期/周産期異常なく出生したが

乳児期早期から精神運動発達遅滞を認め、発達歴はあやし笑い4か月、頸定6か月、独座12か月、つかまり立ち1歳7か月、有意語未獲得。摂食・嚥下障害は認めなかった。以後も社会的な反応に乏しく常同運動を呈した。軽度の側方注視制限あり、側彎なし。頭部 MRI 上橋底部および錐体・下オリーブの低形成と橋腹側前面正中部の陥凹、第 V, VII, VIII 脳神経根部の位置異常を認めた。また側頭葉・後頭葉の皮質肥厚と皮質下異所性灰白質の所見が見られた(図1)。Diffusion tensor imaging による tractography で、錐体路は延髄から頸髄にかけて同側を下降している所見が得られた(図2)。

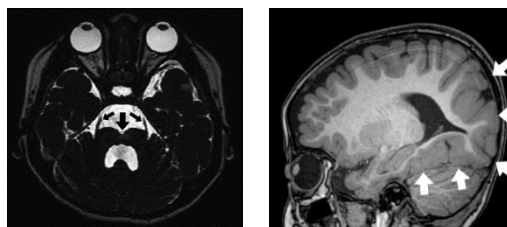


図 1. 頭部 MRI。橋底部低形成と正中陥凹(矢印)、顔面神経根部の位置異常(小矢印)、側頭後頭葉の脳皮質肥厚(白矢印)を認める。

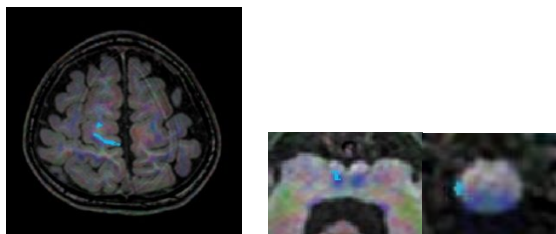


図 2. Tractography。右中心前回から下降する錐体路(青)が橋・上部頸髄で同側を下降している。

### C. 研究結果

両親からインフォームドコンセントを得て遺伝子解析を施行した。アレイ CGH 解析で微細欠失はなかった。また、*ROBO3*, *SLIT1*, *SLIT2*, *NTN1*, *SEMA3A*, *SEMA3F* の各遺伝子に変異は認められなかった。

### D. 考察

本例の所見から、橋核神経細胞の遊走・錐体路の軸索誘導に加え、脳皮質形成にも関与する未知の遺伝子異常が存在すると考えられる。

### E. 結論

リスト化した 30 疾患に該当しない新規染色体微細構造異常症候群の存在を明らかにした。今後もこのような新規症候群が明らかになってくる可能性がある。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. Irahara K, Saito Y, Sugai K, Nakagawa E, Saito T, Komaki H, Nakata Y, Sato N,

Baba K, Yamamoto T, Chan W, Andrews C, Engle EC, Sasaki M. Pontine malformation, undecussate pyramidal tracts and regional polymicrogyria: a new syndrome. *Pediatr Neurol*: in press

#### 3. 学会発表

該当なし

### H. 知的所有権の取得状況

#### 1. 特許取得

なし

#### 2. 実用新案登録

なし

#### 3. その他