

染色体微細構造異常における脳形成異常と発達障害の関連性に関する研究

分担研究者 鳥巢 浩幸 九州大学病院小児科 特任講師

研究要旨

染色体微細構造異常における脳形成異常と発達障害の関連性を明らかにするために、既存のデータベースを用いて代表的な脳形成異常と発達障害に関連する染色体上の領域の情報を網羅的に収集し、各疾患の遺伝的背景を比較検討した。染色体上の関連 locus 分布の相関解析では、自閉症と皮質形成異常、多小脳回、小脳低形成の間で弱い相関、注意欠如多動性障害(ADHD)と脳梁欠損、小脳低形成の間で弱い相関を認めた。多重ロジスティック回帰分析でも、自閉症で皮質形成異常、多小脳回、小脳低形成、ADHD で脳梁欠損、小脳低形成、読字障害で脳梁欠損との関連性が示され、脳形成異常と発達障害に共通して影響を及ぼす遺伝的背景の存在が示唆された。染色体微細構造異常を伴う発達障害症例で MRI 上脳形成異常が確認できない場合でも、脳形成の軽微な異常が存在する可能性がある。

A. 研究目的

染色体微細構造異常は、主に構造異常の領域に存在する、複数の遺伝子の欠失、重複の組み合わせによって、多様な精神神経学的表現型を呈し、ときに脳の形態異常を伴うことが知られている。

本研究は、染色体微細構造異常における脳形成異常と発達障害の関連性を明らかにするために、既存のデータベースを用いて代表的な脳形成異常と発達障害に関連する染色体上の領域の情報を網羅的に収集し、遺伝的背景を比較検討した。

B. 研究方法

米国NCBIのOMIMの情報を利用して脳形成異常(皮質形成異常、多小脳回、厚脳回、滑脳症、結節性異所性灰白質、孔脳症、裂脳症、colpocephaly、脳梁欠損、小脳低形成)と関連する染色体上の locus、発達障

害(自閉症、注意欠如多動性障害(ADHD)、読字障害)と関連する染色体上の locus 情報を網羅的に収集し、各疾患における全染色体上の関連 locus の分布図を作成し、疾患間の分布パターンを比較した。統計解析は統計解析ソフトウェア IBM SPSS Statistics を用いた。

(倫理面への配慮)

本研究は、公表されている Web 上のデータベース および文献上の検討であり、倫理的問題はない。

C. 研究結果

脳形成異常、発達障害の OMIM 上の項目数、関連性のある染色体上の locus 数を表 1 に示す。小脳低形成と自閉症の関連 locus 数は 140 で最も多く、続く脳梁欠損は 117 であった。

各脳形成異常と発達障害の関連 locus の

分布を図(次ページ)に示す。小脳低形成、脳梁欠損、皮質形成異常の関連 locus は Y 染色体を除く全染色体に分布し、自閉症関連 locus は全染色体で分布を認めた。

染色体上の locus の分布の類似性に着目し、脳形成異常の各項目で階層的クラスター分析を実施したところ、A 群:皮質形成異常群 I(皮質形成異常、多小脳回、厚脳回、滑脳症)、B 群:皮質形成異常 II(孔脳症、裂脳症、colpocephaly、結節性異所性灰白質)、C 群:皮質以外の形成異常(脳梁欠損、小脳低形成)の 3 群に分類された。

発達障害と脳形成異常の相関解析では、自閉症と皮質形成異常 ($r = 0.218^*$)、多小脳回 ($r = 0.248^*$)、小脳低形成 ($r = 0.229^*$)の間で弱い相関、ADHD と脳梁欠損 ($r = 0.226^*$)、小脳低形成 ($r = 0.222^*$)の間で弱い相関を認めた。読字障害と相関を示す脳形成異常の項目はなかった。なお、発達障害間には相関を認めなかった。
(* $p < 0.01$)

各発達障害に関連性の高い脳形成異常を多重ロジスティック回帰分析(変数減少法)で検討したところ、自閉症で皮質形成異常(オッズ比 1.879)、多小脳回(2.061)、小脳低形成(1.761)、ADHD で脳梁欠損(2.760)、小脳低形成(2.946)、読字障害で脳梁欠損(2.990)との関連性が示された。

D. 考察

脳形成異常と発達障害の遺伝的背景に関して網羅的に比較検討した。皮質形成異常、脳梁欠損、小脳低形成などの脳形態異常や自閉症などの発達障害は、複数の染色体上の複数の locus と関連を認めることから、これらの疾患は基本的に polygenic

disease であり、スペクトラムを呈する臨床像は、多数の遺伝子による脳への影響の総和を反映していると考えられる。

今回の検討では脳形成異常を染色体上の locus 分布によって 3 群に分類した。これまでの脳形成異常の知見と locus 内の遺伝子情報から、A 群は神経細胞遊走に関与する遺伝子群、B 群は脳の構成成分に関与する遺伝子群を関連 locus 内に多く含むことが推定された。C 群の脳梁欠損と小脳低形成は弱い相関($r=0.362$)を示すが、関連 locus に共通して含まれる遺伝子群の特徴は不明である。ただし、C 群の脳梁欠損と小脳低形成は A 群の多小脳回とも弱い相関がある($r = 0.317, 0.455$)ことから、基本的な脳形成に関わる遺伝子群である可能性がある。

3 つの発達障害の染色体上の locus 分布は互いに相関はなかったが、自閉症で皮質形成異常、多小脳回、小脳低形成、ADHD で脳梁欠損、小脳低形成、読字障害で脳梁欠損との関連性が示され、脳形成異常と発達障害に共通して影響を及ぼす遺伝子群の存在が示唆された。このことから染色体微細構造異常を伴う発達障害症例において MRI 上で脳形成異常が確認できない場合も、脳の軽微な異常が存在する可能性がある。実際、自閉症患者の神経病理的研究で高頻度に脳形成異常を認めたという報告がある(Wegiel, 2010)。

染色体微細構造異常では、同じ構造異常でも脳形成異常や発達障害に多様性があることが知られている。しかし、これまでの多くの報告は着目した染色体構造異常以外の染色体部位あるいは遺伝子の検討はなされていない。同じ微細構造異常であっ

ても、他の領域に存在する遺伝多型や変異の組み合わせが表現型に影響を及ぼす可能性があることから、今後、多くの症例で網羅的に染色体あるいは遺伝子を解析することにより、総合的に genotype-phenotype correlation を検討する必要がある。

E. 結論

代表的な脳形成異常と発達障害に関連する染色体上の locus 分布を比較検討し、自閉症で皮質形成異常、多小脳回、小脳低形成、ADHD で脳梁欠損、小脳低形成、読字障害で脳梁欠損との関連性が示された。脳形成異常と発達障害に共通して影響を及ぼす遺伝子群の存在が示唆されることから、染色体微細構造異常を伴う発達障害症例で MRI 上脳形成異常が確認できない場合でも、脳形成の軽微な異常が存在する可能性がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Torisu H, Yoshikawa Y, Yamaguchi-Takada Y, Yano T, Sanefuji M, Ishizaki Y, Sawaishi Y, Hara T. Alexander disease with mild dorsal brainstem atrophy and infantile spasms. *Brain Dev* 35: 441-4, 2013.
2. Sanefuji M, Torisu H, Kira R, Yamashita H, Ejima K, Shigeto H, Takada Y, Yoshida K, Hara T. A case of childhood stiff-person syndrome with striatal lesions: A possible entity distinct from the classical adult form. *Brain Dev* 35: 575-8.
3. Torisu H, Watanabe K, Shimojima K,

Sugawara K, Sanefuji M, Ishizaki Y, Sakai Y, Yamashita H, Yamamoto T, Hara T. Girl with a PRRT2 mutation and infantile focal epilepsy with bilateral spikes. *Brain Dev* in press.

4. Sakai Y, Ohkubo K, Matsushita Y, Akamine S, Ishizaki Y, Torisu H, Ihara K, Sanefuji M, Kim MS, Lee KU, Shaw CA, Lim J, Nakabeppu Y, Hara T. Neuroendocrine phenotypes in a boy with 5q14 deletion syndrome implicate the regulatory roles of myocyte-specific enhancer factor 2C in the postnatal hypothalamus.
5. Uike K, Matsushita Y, Sakai Y, Togao O, Nagao M, Ishizaki Y, Nagata H, Yamamura K, Torisu H, Hara T. Systemic vascular phenotypes of Loeys-Dietz syndrome in a child carrying a de novo R381P mutation in TGFBR2: a case report. *BMC Research Notes* 6; 456, 2013.
6. 鳥巢浩幸: 特集 クローズアップ 脳炎・脳症・髄膜炎：多発性硬化症 小児内科 45 巻 402-6, 2013.
7. 磯部菜摘、鳥巢浩幸、原寿郎：神経症候群 II - その他の神経疾患を含めて- 第 2 版 横断性脊髄炎 日本臨床 印刷中

2. 著書

なし

3. 学会発表

1. 鳥巢浩幸、渡辺恭子、下島圭子、島田姿野、實藤雅文、石崎義人、酒井康成、

- 山本俊至、奥村彰久、原寿郎：PRRT2 変異を有する ICCA 症候群家系に認められた、幼児期発症部分てんかんの一女児例。第 55 回日本小児神経学会学術集会 2013.5.30-6.1 大分。
2. 鳥尾倫子、鳥巢浩幸、酒井康成、磯部菜摘、石崎義人、實藤雅文、原寿郎：特徴的顔貌、成長障害、精神運動発達遅滞、高カルシウム血症を呈した遠位関節拘縮症の女児例。第 55 回日本小児神経学会学術集会 2013.5.30-6.1 大分。
3. 石崎義人、鳥巢浩幸、酒井康成、李守永、實藤雅文、原寿郎：亜急性硬化性全脳炎と麻疹ワクチン応答の個人差に関連する遺伝子多型についての検討。第 55 回日本小児神経学会学術集会 2013.5.30-6.1 大分。
4. 鳥巢浩幸、楠田剛、李守永、賀来典之、磯部菜摘、石崎義人、酒井康成、原寿郎：質量分析を用いた小児ウイルス関連脳症のバイオマーカーの検索。第 18 回日本神経感染症学会 2013.10.11-12. 宮崎。
5. 高田結、酒井康成、鳥尾倫子、磯部菜摘、石崎義人、實藤雅文、鳥巢浩幸、原寿郎：先天性無虹彩症におけるウィルス腫瘍発症リスクの FISH 診断。第 55 回日本小児神経学会学術集会 2013.5.30-6.1 大分。
3. その他

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