

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
研究分担報告書

EEF1A2 遺伝子変異による新規てんかん症候群の臨床像

分担研究者 岡本 伸彦 大阪府立母子保健総合医療センター 遺伝診療科主任部長

研究要旨

分子生物学の進歩により、てんかんの遺伝子診断が一般臨床に応用されている。イオンチャンネル異常や神経伝達物質の受容体遺伝子変異などがてんかんの遺伝子レベルの原因として注目されている。マイクロアレイ染色体検査や次世代シーケンサーの臨床応用の結果、新しいてんかん症候群が次々に同定されている。てんかんの新しい原因同定は今後のてんかん診療に重要な意義を持つと考えられる。最近報告されたEEF1A2遺伝子異常症例の臨床像をまとめた。

共同研究者：松田圭子、山本悠斗、吉井啓示、三島祐子（大阪府立母子保健総合医療センター遺伝診療科）

A. 研究目的

分子生物学の進歩により、てんかんの遺伝子診断が一般臨床に応用されている。イオンチャンネル異常や神経伝達物質の受容体遺伝子変異などがてんかんの遺伝子レベルの原因として注目されている。一方、マイクロアレイ染色体検査や次世代シーケンサーの臨床応用により、新しいてんかん責任遺伝子が次々に同定されている。てんかん以外の特徴的な症状を併せ持つ、症候群として認識される例もある。次世代シーケンサーを用いた多数のてんかん症例の解析の結果、Eukaryotic elongation factor 1, alpha-2 (EEF1A2)変異例が国外で報告された。興味あることに、同じ変異(c. 208G > A, p.Gly70Ser)が2症例で別々に報告された。

国内でも Nakajima らが EEF1A2 遺伝子変異によるてんかん症例を2例報告した。国内の2例は新規遺伝子変異であった。
(c. 754G > C, p.Asp252His and c. 364G > A, p.Glu122Lys)

Eukaryotic elongation factor 1, alpha-2 (eEF1A2) は elongation factor-1 複合体のアルファサブユニットをコードする遺伝子である。aminoacyl tRNAs をリボゾームに搬送する役割を持つ。alpha 2は、脳、心臓、骨格筋に発現し、alpha 1は脳、胎盤、肺、肝臓、腎臓、膵臓などに発現する。Eef1a2 ノックアウトマウスは神経系の変性を生じることが知られている。

既報4例に共通する症状は新生児期の筋緊張低下、精神運動発達遅滞、重度知的障害、自閉症状、てんかん、小頭症などである。国内例では特異顔貌、行動異常も特徴であることが報告された。EEF1A2変異は新しいてんかん症候群として今後報告例が増

加する可能性がある。国内例 2 例のうち自験例の 1 例について、さらに臨床像を詳細にまとめた。

B. 研究方法

Nakajima らの既報 2 例中の 1 例について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成長発達の評価やてんかん治療を行った経過をまとめた。

EEF1A2 変異例に関する文献的考察も行った。

C. 研究結果

症例は 9 歳女児。満期産正出生体重児である。家族歴、周産期に特記事項なし。乳児期より筋緊張低下、精神運動発達遅滞を認めた。発達遅滞の原因精査を行った。一般血液検査、代謝異常スクリーニング、染色体検査に異常を認めず。マイクロアレイ染色体検査でも有意なコピー数変化はなかった。行動異常があったため、Angelman syndrome、Pitt-Hopkins syndrome、Rett syndrome などを鑑別として念頭においた。遺伝子解析やメチル化解析を行ったが、異常は認めなかった。これら 3 疾患はいずれも否定的と考えた。

9 歳でも未歩行、有意語はみられず、最重度精神運動発達遅滞である。簡単な指示には従うことができた。

手を振る、指を吸う、歯ぎしりなどの常同行動が頻回にみられた。特に誘因なく、自分の頭部を叩く、床に頭部を打ち付ける、他者の頭髪をつかむなどの行為が見られた。睡眠障害のために投薬をうけた。

8 歳で全身性強直間代けいれんを発症し、バルプロ酸を投与した。その後発作は軽減

した。

8 歳時身長は 111cm (-2.5SD)、体重 19.9 kg (-1.2SD)、頭囲 48.2cm (-2.5SD) と低身長で小頭であった。特異顔貌 (deep set eyes, epicanthal folds, flat nasal bridge, bilateral low set ears, down slanting palpebral fissures, tented upper lip, averted lower lip, high arched palate, down turned mouth, full cheek) を認めた。視聴覚に問題はなかった。

脳波では多焦点性棘波徐波を認めた。MRI では脳室、脳溝拡大を認めた。

横浜市立大学における次世代シーケンサー解析で、*EEF1A2* 遺伝子変異を同定した (Nakajima et al.)。

D. 考察

自験例ではてんかん、睡眠障害に加え、自傷行為が問題であった。自分の頭部を叩く、床に頭部を打ち付ける、他者の頭髪をつかむなどの異常行動が頻回に見られた。

過去の *EEF1A2* 遺伝子変異報告例の特徴を整理した。

(1) 22 歳女性 (文献 1) 女児で周産期に問題なし。新生児期より筋緊張低下を認めた。生後 4 ヶ月でてんかんを発症した。ミオクローニー発作、欠神発作、大発作を認めた。重度の精神運動発達遅滞を認め、座位保持は 1 歳、歩行獲得は 6-7 歳までかかった。

有意語はなかったが、若干の言語理解は可能であった。自閉症症状を認め、攻撃的な行動を認めた。22 歳で頭囲を含めた体格に問題なかった。

(2) 14歳男性(文献2)

生後8ヶ月で点頭てんかんを発症した。ピリドキシンが有効であった。3歳でミオクロニー発作が出現した。4歳でミオクロニーと強直発作、後日、脱力発作、全般性強直間代発作が出現した。難治性に経過している。

脳波検査では多焦点性鋭波や全般性棘波、hypersarrhythmia、Lennox-Gastaut症候群のパターン(多焦点性棘波、遅棘波の連続、全般性棘波)を認めた。

小頭症、重度精神運動発達遅滞で有意語なく、理解力も乏しい状態である。筋緊張低下と足関節緊張亢進、歩行は不安定である。PET scanで左側頭葉、頭頂葉の代謝低下を認めた。

(3) 12歳女兒(文献3)

1歳から睡眠障害の投薬治療を受けた。生後4ヶ月から点頭発作を認め、脳波異常(多棘波、不規則な棘波徐波)を認めた。3歳時のMRIで軽度脳萎縮を認めた。運動発達は遅延し、6歳で歩行開始したが、失調性歩行であった。有意語はなかった。

体格はこがらで小頭であった。特異顔貌(deep set eyes, epicanthus, depressed nasal bridge, tented upper lip, everted lower lip and downturned corners of the mouth)を認めた。抜毛、壁に頭部をぶつける、自分の耳をたたくななどの自傷行為、自閉症状がみられた。

12歳段階で発作は抗てんかん薬でコントロールされていた。

E. 結論

これらの4例に共通する症状は新生児期

の筋緊張低下、精神運動発達遅滞、重度知的障害、自閉症状、てんかん、小頭症などである。国外の2例の臨床像の詳細は不明であるが、国内2例では特異顔貌を認めた。国内の2症例は自傷行為など行動異常が顕著であった。

こうした特徴を満たすてんかん症例においてはEEF1A2異常症を念頭に置く必要がある。未診断例は他にも存在する可能性がある。

EEF1A2異常症は新しいてんかん症候群を構成する可能性が示唆された。

希少難治性てんかんのレジストリ構築の中で、本症をさらに同定できる可能性がある。さらなる症例を蓄積し、EEF1A2異常症の概念をさらに確立することはてんかん診療の充実に有用と考えられる。

参考文献

1) de Ligt J, Willemsen MH, van Bon BW et al. Diagnostic exome sequencing in persons with severe intellectual disability. N Engl J Med 2012; 367: 1921-1929.

2) Veeramah KR, Johnstone L, Karafet TM et al. Exome sequencing reveals new causal mutations in children with epileptic encephalopathies. Epilepsia 2013; 54: 1270-1281.

3) Nakajima J, Okamoto N, Tohyama J, Kato M, Arai H, Funahashi O, Tsurusaki Y, Nakashima M, Kawashima H, Saitsu H, Matsumoto N, Miyake N. De novo EEF1A2 mutations in patients with characteristic facial features, intellectual disability, autistic

behaviors and epilepsy. Clin Genet
2014[Epub ahead of print]

F . 研究発表

論文発表

1. Okamoto N, Ikeda T, Hasegawa T, Yamamoto Y, Kawato K, Komoto T, Imoto I. Early manifestations of BPAN in a pediatric patient. Am J Med Genet A 164A;3095-3099:2014
2. Okamoto N, Miya F, Tsunoda T, Yanagihara K, Kato M, Saitoh S, Yamasaki M, Kanemura Y, Kosaki K. KIF1A mutation in a patient with progressive neurodegeneration. J Hum Genet 59;639-641:2014
3. Okamoto N, Miya F, Tsunoda T, Kato M, Saitoh S, Yamasaki M, Shimizu A, Torii C, Kanemura Y, Kosaki K. Targeted next-generation sequencing in the diagnosis of neurodevelopmental disorders. Clin Genet Epub ahead of print
4. Ohtsuka Y, Higashimoto K, Sasaki K, Jozaki K, Yoshinaga H, Okamoto N, Takama Y, Kubota A, Nakayama M, Yatsuki H, Nishioka K, Joh K, Mukai T, Yoshiura KI, Soejima H. Autosomal recessive cystinuria caused by genome-wide paternal uniparental isodisomy in a patient with Beckwith-Wiedemann syndrome. Clin Genet Epub ahead of print
5. Shimada S, Shimojima K, Okamoto N, Sangu N, Hirasawa K, Matsuo M, Ikeuchi M, Shimakawa S, Shimizu K, Mizuno S, Kubota M, Adachi M, Saito Y, Tomiwa K, Haginoya K, Numabe H, Kako Y, Hayashi A, Sakamoto H, Hiraki Y, Minami K, Takemoto K, Watanabe K, Miura K, Chiyonobu T, Kumada T, Imai K, Maegaki Y, Nagata S, Kosaki K, Izumi T, Nagai T, Yamamoto T. Microarray analysis of 50 patients reveals the critical chromosomal regions responsible for 1p36 deletion syndrome-related complications. Brain Dev Epub ahead of print
6. Kosho T, Okamoto N; Coffin-Siris Syndrome International Collaborators. Genotype-phenotype correlation of Coffin-Siris syndrome caused by mutations in SMARCB1, SMARCA4, SMARCE1, and ARID1A. Am J Med Genet C Semin Med Genet 166C;262-275:2014
7. Yasuda Y, Hashimoto R, Fukai R, Okamoto N, Hiraki Y, Yamamori H, Fujimoto M, Ohi K, Taniike M, Mohri I, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saitsu H, Matsumoto N, Miyake N, Takeda M. Duplication of the NPHP1 gene in patients with autism spectrum disorder and normal intellectual ability: a case series. Ann Gen Psychiatry 2014
8. Maeda T, Higashimoto K, Jozaki K, Yatsuki H, Nakabayashi K, Makita Y, Tonoki H, Okamoto N, Takada F, Ohashi H, Migita M, Kosaki R, Matsubara K, Ogata T, Matsuo M, Hamasaki Y,

- Ohtsuka Y, Nishioka K, Joh K, Mukai T, Hata K, Soejima H. Comprehensive and quantitative multilocus methylation analysis reveals the susceptibility of specific imprinted differentially methylated regions to aberrant methylation in Beckwith-Wiedemann syndrome with epimutations. *Genet Med* Epub ahead of print 2014
9. Yamamoto T, Togawa M, Shimada S, Sangu N, Shimojima K, Okamoto N. Narrowing of the responsible region for severe developmental delay and autistic behaviors in WAGR syndrome down to 1.6 Mb including PAX6, WT1, and PRRG4. *Am J Med Genet A*. 164A;634-638:2014
 10. Yamada Y, Nomura N, Yamada K, Matsuo M, Suzuki Y, Sameshima K, Kimura R, Yamamoto Y, Fukushi D, Fukuhara Y, Ishihara N, Nishi E, Imataka G, Suzumura H, Hamano SI, Shimizu K, Iwakoshi M, Ohama K, Ohta A, Wakamoto H, Kajita M, Miura K, Yokochi K, Kosaki K, Kuroda T, Kosaki R, Hiraki Y, Saito K, Mizuno S, Kurosawa K, Okamoto N, Wakamatsu N. The spectrum of ZEB2 mutations causing the Mowat-Wilson syndrome in Japanese populations. *Am J Med Genet A* 164A;1899-1908:2014
 11. Nakajima J, Okamoto N, Tohyama J, Kato M, Arai H, Funahashi O, Tsurusaki Y, Nakashima M, Kawashima H, Saitsu H, Matsumoto N, Miyake N. De novo EEF1A2 mutations in patients with characteristic facial features, intellectual disability, autistic behaviors and epilepsy. *Clin Genet* Epub ahead of print 2014
 12. Hiraki Y, Miyatake S, Hayashidani M, Nishimura Y, Matsuura H, Kamada M, Kawagoe T, Yunoki K, Okamoto N, Yofune H, Nakashima M, Tsurusaki Y, Satisu H, Murakami A, Miyake N, Nishimura G, Matsumoto N. Aortic aneurysm and craniosynostosis in a family with Cantu syndrome *Am J Med Genet A* 164A;231-236:2014
 13. Shoji Y, Ida S, Etani Y, Yamada H, Kayatani F, Suzuki Y, Kosaki K, Okamoto N. Endocrinological Characteristics of 25 Japanese Patients with CHARGE Syndrome. *Clin Pediatr Endocrinol* 23;45-51:2014
 14. Okamoto N, Fujii T, Tanaka J, Saito K, Matsui T, Harada N A clinical study of patients with pericentromeric deletion and duplication within 16p12.2-p11.2. *Am J Med Genet A* 164A;213-219:2014
 15. Shimizu K, Wakui K, Kosho T, Okamoto N, Mizuno S, Itomi K, Hattori S, Nishio K, Samura O, Kobayashi Y, Kako Y, Arai T, Tsutomu OI, Kawame H, Narumi Y, Ohashi H, Fukushima Y. Microarray and FISH-based genotype-phenotype analysis of 22 Japanese patients with

- Wolf-Hirschhorn syndrome. *Am J Med Genet A* 164A;597-609:2014
16. Ohba C, Okamoto N, Murakami Y, Suzuki Y, Tsurusaki Y, Nakashima M, Miyake N, Tanaka F, Kinoshita T, Matsumoto N, Saitsu H. PIGN mutations cause congenital anomalies, developmental delay, hypotonia, epilepsy, and progressive cerebellar atrophy. *Neurogenetics* 15;85-92:2014
17. Tsurusaki Y, Okamoto N, Ohashi H, Mizuno S, Matsumoto N, Makita Y, Fukuda M, Isidor B, Perrier J, Aggarwal S, Dalal A, Al-Kindy A, Liebelt J, Mowat D, Nakashima M, Saitsu H, Miyake N, Matsumoto N. Coffin-Siris syndrome is a SWI/SNF complex disorder. *Clin Genet* 85;548-554:2014
18. Tsurusaki Y, Koshimizu E, Ohashi H, Phadke S, Kou I, Shiina M, Suzuki T, Okamoto N, Imamura S, Yamashita M, Watanabe S, Yoshiura K, Kodera H, Miyatake S, Nakashima M, Saitsu H, Ogata K, Ikegawa S, Miyake N, Matsumoto N. De novo SOX11 mutations cause Coffin-Siris syndrome. *Nat Commun.* Jun 2;5:4011. doi: 10.1038/ncomms5011. 2014

G .知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし