

平成 26 年度厚生科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業）

分担研究報告書

統合的遺伝子解析システムを用いたヒト発達障害研究

分担研究課題： Cerebral Folate Transport Deficiency の同胞例

分担研究者 小坂仁

自治医科大学小児科

研究協力者 露崎悠、新保裕子 神奈川県立こども医療センター神経内科

研究要旨：

治療可能発達遅滞および自閉症の原因として、Cerebral Folate Transport Deficiency の同胞例を報告する。エクソーム解析にて FOLR1 遺伝子に c. 374G>T p.Arg125Leu および c.466 T>G p.Trp156Gly のコンパウンドヘテロの遺伝子異常を認めた。髄液中の葉酸値は兄妹ともに測定感度以下であり、フォリン酸投与により、歩行が安定化し、発語も改善を認めた。この疾患の臨床症状は、発達遅滞、小脳失調症、てんかんなど非特異的であり、血清中の葉酸値も正常であるため診断は難しい。治療が有効であるため、早期診断のシステムの構築が望まれる。

A．研究目的

葉酸の細胞内取り込みに関連する輸送体は reduced folate carrier (RFC, SLC19A1) と folate receptor (FR)、SLC46A1 遺伝子にコードされる PCFT の 3 種類が主要な分子である。FR は近位尿細管上皮、脈絡叢などに発現し、FR に葉酸が結合するとエンドサイトーシスを介して細胞内に取り込まれる。FOLR1 遺伝子が Folate Receptor alpha (FR α) をコードしており、FR 異常は cerebral folate transport deficiency (CFTD) の原因となる (図 1)

この疾患では、フォリン酸内服が有効であるが症状は、発達遅滞、小脳失調、てんかんなど非特異的であり、診断確定例は少ない。今回エクソーム解析により診断された例を経験したので報告する。

B．症例

両親は非血縁者の日本人である。兄は 17 歳男児であり、妊娠分娩歴に異常なし。15 ヶ月より歩行開始。2 歳で失調歩行、言語発達遅滞を認め、てんかんで発症した。VPA, CBZ, ZNS, CZP を内服しても 1 日数回の痙攣が続いた。10 歳時小脳失調と痙攣性対麻痺のため歩行できなくなり、MRI では大脳、小脳の萎縮、右前頭葉皮質下石灰化を認めた。妹は、14 歳女児である。妊娠分娩歴に特記事項なし。2 歳までは発達正常であった。徐々に失調歩行となり、企図振戦と不明瞭言語が認められた。10 歳時に無熱性痙攣があり、脳波異常を認め、てんかんと診断した。14 歳時失調歩行は増悪し、MRI にて小脳萎縮を認めた。

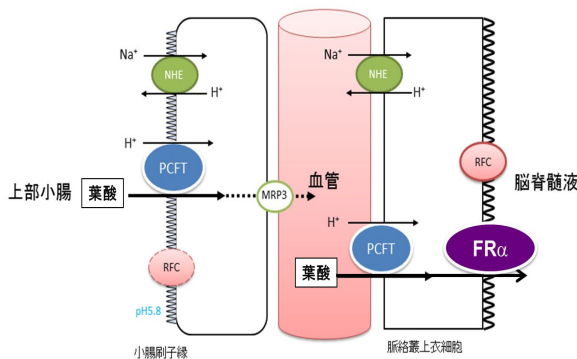
C．研究結果

インフォームドコンセントを得た後、全エクソーム解析を行ったところ FOLR1 遺伝子に c. 374G>T p.Arg125Leu および c.466 T>G p.Trp156Gly のコンパウンドヘテロの遺伝子異常を認めた。この結果を受けて髄液採取を行ったところ葉酸値；5 MTHF (Methyltetrahydrofolic acid) は兄妹ともに 0.0 (nmol/l； normal control； 41-117) であり診断が確定した。

治療後の経過

兄；フォリン酸 1mg/kg/日から内服開始し 5mg/kg/日に増量した。内服開始薬 3 週間で、少しの介助で歩行できるようになり、発語も増加した。痙攣発作も減少傾向。

妹；内服して約 1 ヶ月で、走れるようになる。



NHE: Na⁺/H⁺ exchanger
MRP3: Multidrug resistance-associated protein 3
RFC: reduced folate carrier
proton-coupled folate transporter (PCFT); 先天性葉酸吸収不良
folate receptor α (FR α); 大脳葉酸欠乏症

Tsuji&Osaka
日本臨床2013
より改変

図 1，葉酸の吸収に関わる蛋白と対応する疾患

作業療法での細かい作業のスピードも速くなり、2ヵ月後には、質問には“やだ、うん”などの単調な答えであったのが、“乗らない”、“行かない”など自らの言葉で答えられるようになる、などの改善を認めた。また髄液中5 MTHF 値は、兄 75.2, 妹 ; 113.3 と正常化した。

D . 考察

FR 異常による Cerebral folate deficiency では、髄液葉酸値は低下するが、腸管吸収は正常であるため血清葉酸値は維持される。このため診断は難しい。本症例のように、治療薬への反応が良いため早期発見、治療が望まれる。

E . 結論

統合的遺伝子解析システムから見出される疾患群の中には、治療可能なものも含まれる。それらの早期発見システムの構築も平行して進める必要性が示唆された。

G . 研究発表

1 . 論文発表

1. Imagawa E, Osaka H, Yamashita A, Shiina M, Takahashi E, Sugie H, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saitsu H, Ogata K, Matsumoto N, Miyake N. A hemizygous GYG2 mutation and Leigh syndrome: a possible link? Hum Genet 2014 ; 133 : 225-34
2. Okabe T, Aida N, Niwa T, Nozawa K, Shibasaki J, Osaka H. Early magnetic resonance detection of cortical necrosis and acute network injury associated with neonatal and infantile cerebral infarction. Pediatr Radiol. 2014; 53; 448-58
3. Akiyama T, Osaka H, Shimbo H, Nakajiri T, Kobayashi K, Oka M, Endoh F, Yoshinaga H. A Japanese Adult Case of Guanidinoacetate Methyltransferase Deficiency. JIMD Rep. 2014 ; 12 : 65-9
4. Wada T, Haddad MR, Yi L, Murakami T, Sasaki A, Shimbo H, Kodama H, Osaka H, Kaler SG. A Novel Two-Nucleotide Deletion in the ATP7A Gene Associated With Delayed Infantile Onset of Menkes Disease. Pediatr Neurol. 2014; 50: 417-20
5. Shimbo H, Takagi M, Okuda M, Tsuyusaki Y, Takano K, Iai M, Yamashita S, Murayama K, Ohtake A, Goto Y, Aida N, Osaka H. A rapid screening with direct sequencing from blood samples for the diagnosis of Leigh syndrome. Mol Genet Metab Report, 2014; 1:133-138.
6. Ohshiro-Sasaki A, Shimbo H, Takano K, Wada T, Osaka H. A Three-Year-Old Boy With Glucose Transporter Type 1 Deficiency Syndrome Presenting With Episodic Ataxia. Pediatr Neurol. 2014 Jan;50(1):99-100.
7. Nakashima M, Takano K, Osaka H, Aida N, Tsurusaki Y, Miyake N, Saitsu H, Matsumoto N. Causative novel PNKP mutations and concomitant PCDH15 mutations in a patient with microcephaly with early-onset seizures and developmental delay syndrome and hearing loss. J Hum Genet. 2014 Aug;59(8):471-4.
8. Miyatake S, Osaka H, Shiina M, Sasaki M, Takanashi J, Haginoya K, Wada T, Morimoto M, Ando N, Ikuta Y, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Ogata K, Matsumoto N, Saitsu H. Expanding the phenotypic spectrum of TUBB4A-associated hypomyelinating leukoencephalopathies. Neurology. 2014 Jun 17;82(24):2230-7.
9. Kouga T, Shimbo H, Iai M, Yamashita S, Ishii A, Ihara Y, Hirose S, Yamakawa K, Osaka H. Effect of CYP2C19 polymorphisms on stiripentol administration in Japanese cases of Dravet syndrome. Brain Dev. 2014 May 9.
10. Kato M, Saitsu H, Murakami Y, Kikuchi K, Watanabe S, Iai M, Miya K, Matsuura R, Takayama R, Ohba C, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Hamano S, Osaka H, Hayasaka K, Kinoshita T, Matsumoto N. PIGA mutations cause early-onset epileptic encephalopathies and distinctive features. Neurology. 2014 May 6;82(18):1587-96.
11. van de Kamp J, Errami A, Howidi M, Anselm I, Winter S, Phalin-Roque J, Osaka H, van Dooren S, Mancini G, Steinberg S, Salomons G. Genotype-phenotype correlation of contiguous gene deletions of SLC6A8, BCAP31 and ABCD1. Clin Genet 2014 Mar 5. doi: 10.1111/cge.12355. [Epub ahead of

- print]
12. Numata Y, Gotoh L, Iwaki A, Kurosawa K, Takanashi J, Deguchi K, Yamamoto T, Osaka H, Inoue K. Epidemiological, clinical, and genetic landscapes of hypomyelinating leukodystrophies. *J Neurol*. 2014 Apr;261(4):752-8.
 13. Nakamura K, Osaka H, Murakami Y, Anzai R, Nishiyama K, Kodera H, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Kinoshita T, Matsumoto N, Saitsu H. PIGO mutations in intractable epilepsy and severe developmental delay with mild elevation of alkaline phosphatase levels. *Epilepsia*. 2014 Feb;55(2):e13-7.
 14. Numasawa-Kuroiwa Y, Okada Y, Shibata S, Kishi N, Akamatsu W, Shoji M, Nakanishi A, Oyama M, Osaka H, Inoue K, Takahashi K, Yamanaka S, Kosaki K, Takahashi T, Okano H. Involvement of ER Stress in Dysmyelination of Pelizaeus-Merzbacher Disease with PLP1 Missense Mutations Shown by iPSC-Derived Oligodendrocytes. *Stem Cell Reports*. 2014 Apr 24;2(5):648-61.
 15. Tamaura M, Shimbo H, Iai M, Yamashita S, Osaka H. Seizure recurrence following pyridoxine withdrawal in a patient with pyridoxine-dependent epilepsy. *Brain Dev*. 2014 Aug 7. pii: S0387-7604(14)00185-5. doi: 10.1016/j.braindev.2014.07.008. [Epub ahead of print]
 16. Kodera H, Osaka H, Iai M, Aida N, Yamashita A, Tsurusaki Y, Nakashima M, Miyake N, Saitsu H, Matsumoto N. Mutations in the glutamyl-tRNA synthetase gene cause early-onset epileptic encephalopathy. *J Hum Genet*. 2014 Dec 4. doi:10.1038/jhg.2014.103. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25471517.
 17. Takano K, Tsuyusaki Y, Sato M, Takagi M, Anzai R, Okuda M, Iai M, Yamashita S, Okabe T, Aida N, Tsurusaki Y, Saitsu H, Matsumoto N, Osaka H. A Japanese girl with an early-infantile onset vanishing white matter disease resembling Creeleukoencephalopathy. *Brain Dev*. 2014 Oct 27. pii: S0387-7604(14)00250-2.

doi:10.1016/j.braindev.2014.10.002.

[Epub ahead of print]

18. Niwa T, Aida N, Osaka H, Wada T, Saitsu H, Imai Y. Intracranial Hemorrhage and Tortuosity of Veins Detected on Susceptibility-weighted Imaging of a Child with a Type IV Collagen 1 Mutation and Schizencephaly. *Magn Reson Med Sci*. 2014 Dec 15. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25500781.

雑誌

- 1) 小坂 仁 大脳萎縮症 編集 水澤秀洋、新領域別症候群シリーズ No.29「神経症候群(第2版) IV、日本臨牀社 p.319-324. 2014
- 2) 小坂 仁 小脳萎縮症 編集 水澤秀洋、新領域別症候群シリーズ No.29「神経症候群(第2版) IV、日本臨牀社 p.325-328. 2014 (査読無)

2. 学会発表

Hitoshi Osaka, Hiroko Shimbo, Kei Murayama, Akira Ohtake, Noriko Aida

A rapid screening with direct sequencing from blood samples for the diagnosis of Leigh syndrome.

Mitochondrial Medicine 2014: Pittsburgh, PA June 4-7, 2014.

ガバペンチンが有効であった GNAO1 変異をもつヒョレアアテトーシスの一例

Efficacy of gabapentin for a case with choreoathetosis who has GNAO1 mutation.

高木真理子¹, 佐藤睦美¹, 安西里恵¹, 奥田美津子¹, 露崎悠¹, 高野亨子^{1,2}, 井合瑞江¹, 中村和幸^{3,4}, 才津浩智³, 小坂仁^{1,5}, 山下純正¹

¹神奈川県立こども医療センター神経内科, ²信州大学医学部遺伝医学予防医学講座, ³横浜市立大学医学部遺伝学講座, ⁴山形大学小児科, ⁵自治医科大学小児科学講座

56 回日本小児神経学会 2014.5.28-2014.5.30. 浜松

重度精神遅滞，難治性てんかんの臨床像を示し，
PIGO 遺伝子変異が同定された 1 例

安西里恵¹，佐藤睦美¹，高木真理子¹，奥田美津子¹，
露崎悠¹，高野亨子^{1,4}，井合瑞江¹，中村和幸^{2,3}，
才津浩智²，小坂仁^{1,5}，山下純正¹

¹ 神奈川県立こども医療センター神経内科，² 横浜市立大学医学部遺伝学，³ 山形大学医学部小児科，⁴ 信州大学医学部遺伝医学，⁵ 自治医科大学医学部小児科

56 回日本小児神経学会 2014.5.28-2014.5.30.
浜松

Whole exome sequencing reveals molecular basis of
childhood cerebellar atrophy

Hitoshi Osaka^{1,2}，Yu Tsuyusaka¹，Mizue Iai²，
Sumimasa Yamashita²，Nobuyuki Shimosawa³，
Yoshikatsu Eto⁴，Hiroto Saito⁵

¹Department of Pediatrics, Jichi Medical School，
²Division of Neurology, Kanagawa Childrens
Medical Center，³Division of Genomics Research,
Life Science Research Center, Gifu University，
⁴Advanced Clinical Research Center & Asian LSD
Center, Institute of Neurological disorders，
⁵Department of Human Genetics, Graduate School of
Medicine, Yokohama City University

56 回日本小児神経学会 2014.5.28-2014.5.30.
浜松

Effect of CYP2C19 polymorphisms on stiripentol
administration in cases of Dravet syndrome

Takeshi Kouga^{1,2}，Mariko Takagi³，Rie Anzai³，
Mutsumi Sato³，Mitsuko Okuda³，Kyoko Takano³，
Mizue Iai³，Sumimasa Yamashita³，Hitoshi
Osaka^{2,3}

¹Kanagawa Prefectural Institute of Public
Health，²Department of Pediatrics, Jichi Medical
University，³Division of Neurology, Kanagawa
Children's Medical Center

56 回日本小児神経学会 2014.5.28-2014.5.30.
浜松

Mutational and functional analysis of Glucose
transporter 1 deficiency syndrome.

Sachie Nakamura¹，Hitoshi Osaka¹，Shinichi
Muramatsu²，Shiho Aoki¹，Eriko F. Jimbo¹，
Takanori Yamagata¹

Department of Pediatrics¹，Department of
Neurology²，Jichi Medical University

2014.10.18-22 第 64 回アメリカ人類遺伝学会(サン
ディエゴ)

ミトコンドリア DNA m.3243A>T 変異を認めた
mitochondrial encephalomyopathy, lactic
acidosis and stroke-like episodes の 1 例

池田尚広¹，山崎雅世¹，鈴木峻¹，門田行史¹，
小坂仁¹，杉江秀夫¹，新保裕子²，山形崇倫¹)
1)自治医科大学小児科，2)神奈川県立こども医療セ
ンター臨床研究所

56 回日本小児神経学会 2014.5.28-2014.5.30.
浜松

Infantile Neuroaxonal Dystrophy 様の脳 MRI 所見
を示した SLC9A6 変異を有する一例

山本亜矢子^{1,2}，和田敬仁^{2,3}，新保裕子²，松本直
通⁴，小坂仁^{2,5}

¹大和市立病院小児科，²神奈川県立こども医療セン
ター神経内科，³京都大学大学院医学研究科医療倫
理学/遺伝医療学，⁴横浜市立大学大学院医学研究科
遺伝学，⁵自治医科大学小児科学講座 56 回日本小児
神経学会 2014.5.28-2014.5.30. 浜松

高野亨子^{1,2}，佐藤睦美¹，高木真理子¹，安西里恵
¹，奥田美津子¹，露崎悠¹，井合瑞江¹，山下純正
¹，小坂仁^{1,3}，佐久間啓⁴，林雅晴⁴

¹神奈川県立こども医療センター神経内科，²信州大
学医学部遺伝医学・予防医学講座，³自治医科大学
小児科，⁴公益財団法人東京都医学総合研究所脳発
達・神経再生分野

56 回日本小児神経学会 2014.5.28-2014.5.30.
浜松

治療可能な小脳失調 : Cerebral Folate Transport Deficiency の同胞例

露崎悠 1, 井合瑞江 1, 安西里恵 1, 佐藤睦美 1, 高木真理子 1, 奥田美津子 1, 高野亨子 1,3, 小坂仁 1,2, 山下純正 1, 才津浩智 4

1 神奈川県立こども医療センター神経内科, 2 自治医科大学小児科学講座, 3 信州大学医学部遺伝医学・予防医学講座, 4 横浜市立大学医学部遺伝学

56 回日本小児神経学会 2014.5.28-2014.5.30. 浜松

当院における副腎白質ジストロフィー6 例の臨床的検討

宮内彰彦 1, 門田行史 1, 池田尚広 1, 川原勇太 1, 長嶋雅子 1, 小坂仁 1, 杉江秀夫 1, 森本哲 1, 渡辺浩史 3, 下泉秀夫 3, 下澤伸行 2, 山形崇倫 1

1 自治医科大学小児科, 2 岐阜大学生命科学総合研究支援センターゲノム研究分野, 3 国際医療福祉リハビリテーションセンターなす療育園 56 回日本小児神経学会 2014.5.28-2014.5.30. 浜松

非造影灌流画像, ASL で最も鋭敏にとらえた MELAS の脳卒中様発作の一例

奥田美津子 1, 佐藤睦美 1, 安西里恵 1, 高木真理子 1, 露崎悠 1, 高野亨子 1,2, 井合瑞江 1, 小坂仁 1,3, 山下純正 1

1 神奈川県立こども医療センター神経内科, 2 信州大学医学部遺伝医学・予防医学講座, 3 自治医科大学小児科学講座 56 回日本小児神経学会 2014.5.28-2014.5.30. 浜松

頸部動脈解離による脳梗塞

佐藤睦美 1, 高木真理子 1, 安西里恵 1, 奥田美津子 1, 露崎悠 1, 高野亨子 1,2, 小坂仁 1,3, 井合瑞江 1, 山下純正 1

1 神奈川県立こども医療センター神経内科, 2 信州大学医学部遺伝医学・予防医学講座, 3 自治医科大学小児科学講座

56 回日本小児神経学会 2014.5.28-2014.5.30.

浜松

くも膜下出血を合併した Reversible cerebral vasoconstriction syndrome の女兒例

吉原尚子 1,2, 和田敬仁 1,3, 高木真理子 1, 佐藤睦美 1, 安西里恵 1, 奥田美津子 1, 露崎悠 1, 小坂仁 1,4, 高野亨子 1,5, 井合瑞江 1, 山下純正 1

1 神奈川県立こども医療センター神経内科, 2 日本赤十字社医療センター小児科, 3 京都大学医学部医療倫理学遺伝医療学講座, 4 自治医科大学小児科学講座, 5 信州大学医学部付属病院遺伝医学講座

56 回日本小児神経学会 2014.5.28-2014.5.30. 浜松

早期ステロイドパルス療法によるけいれん重積型急性脳症発症予防効果の検討

池田尚広, 山形崇倫, 谷口祐子, 宮内彰彦, 石井朋之, 長嶋雅子, 門田行史, 小坂仁, 杉江秀夫自治医科大学小児科 56 回日本小児神経学会 2014.5.28-2014.5.30. 浜松

日内変動を伴うジストニアを認める自閉症スペクトラム障害の男児例

宮内彰彦¹⁾、門田行史¹⁾、長嶋雅子¹⁾、杉江秀夫¹⁾、小黒範子²⁾、小坂仁¹⁾、山形崇倫¹⁾

1) 自治医科大学小児科学

2) とちぎリハビリテーションセンター小児科

2014.9.20 第 61 回日本小児神経学会関東地方会 (筑波)

H. 知的所有権の取得状況

1. エリスロポエチン発現増強剤。国際出願
国際公開番号 : WO2014/080640A1

2. 生体試料中のアミンの測定方法およびその方法を用いる患者のスクリーニング方法

特願 2011-019561 特許第 5662182 号