

- 研究活性化シンポジウム, 第 117 回日本小児科学会学術集会, 2014.4.11～13, 名古屋.
3. 山本俊至. 微細なゲノムコピー数異常が中枢神経の発達に及ぼす影響. 知的障害シンポジウム, 第 117 回日本小児科学会学術集会, 2014.4.11～13, 名古屋.
  4. 山本俊至. [シンポジウム]ゲノムコピー数異常が自閉症スペクトラム障害の原因となる. 第 56 回日本小児神経学会学術集会 2014.5.28～31 浜松.
  5. 山本俊至. [教育講演]小児神経科医が知っておくべき遺伝学的検査の現状と倫理社会的諸問題. 第 56 回日本小児神経学会学術集会 2014.5.28～31 浜松.
  6. 島田姿野, 久保田雅也, 下島圭子, 山本俊至, 永田 智. HEPACAM を含む 11q23.3-24.2 の微細欠失により発症した Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cyst (MLC). 第 56 回日本小児神経学会学術集会 2014.5.28～31 浜松.
  7. 山崎佐和子, 池野観寿, 遠山潤, 下島圭子, 山本俊至. 16q12.2-21 微細欠失により精神運動発達遅滞・焦点性てんかん・特徴的所見を示した 1 男児例. 第 56 回日本小児神経学会学術集会 2014.5.28～31 浜松.
  8. 三宮範子, 下島圭子, 奥村彰久, 山本俊至. 乳児良性部分てんかんの遺伝子診断の有用性と課題. 第 38 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会, 2014.6.26～29, 東大阪.
  9. 下島圭子, 三宮範子, 島田姿野, 影山優子, 沼部博直, 山本俊至. 非医療系学部学生への遺伝学教育とボランティア体験の重要性～出張講義の感想から見えてきたこと～. 第 38 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会, 2014.6.26～29, 東大阪.
  10. 下島圭子, 奥村彰久, 池野充, 才津浩智, 松本直通, 山本俊至. エクソーム解析により TUBB4A に点突然変異を認めた Pelizaeus-Merzbacher 病類似の先天性白質脳症. 第 54 回日本先天異常学会学術集会, 2014.7.26～27, 相模原.
  11. 三宮範子, 下島圭子, 酒井規夫, 岡本伸彦, 安藤智博, 山本俊至. 精神運動発達遅滞、難聴、耳介変形など CHARGE 症候群類似の症状を示した 10q26 微細欠失の 1 例. 第 54 回日本先天異常学会学術集会, 2014.7.26～27, 相模原.
  12. 山本俊至. [シンポジウム 7; てんかん症候群原因遺伝子の探求—臨床へのメッセージ: あなたの症例が新たな発見につながる時—]どのようなてんかん症例でアレイCGHを進めるべきか? 第 48 回日本てんかん学会学術集会 2014.10.1～3, 東京.
  13. 山本俊至, 下島圭子. [シンポジウム疾患 iPS 細胞]小児難病研究における疾患 iPS 細胞利用. 第 87 回日本生化学会大会, 2014.10.15～18, 京都.
  14. 山本俊至. [シンポジウム 2: 次世代医療と先天代謝異常]マイクロアレイ染色体検査による先天代謝異常の診断. 第 56 回日本先天代謝異常学会総会/第 12 回アジア先天代謝異常症シンプ

ジウム, 2014.11.13~15, 仙台.

15. 下島圭子, 奈良井哲, 山本俊至. 7p22.1 微細欠失を認め低身長を呈する男児; ACTB ハプロ不全との関わり. 日本人類遺伝学会第 59 回大会/日本遺伝子診療学会第 21 回大会, 2014.11.19~22, 東京.
16. 三宮範子, 下島圭子, 奥村彰久, 山本俊至. PRRT2 変異による乳児良性部分てんかん患者の遺伝学的特徴. 日本人類遺伝学会第 59 回大会/日本遺伝子診療学会第 21 回大会, 2014.11.19~22, 東京.
17. 島田姿野, 山本俊至, 平野嘉子, 小国弘量, 永田智. 新規 KCNT1 変異を確認した Epilepsy of infancy with migrating focal seizures の1例. 日本人類遺伝学会第 59 回大会/日本遺伝子診療学会第 21 回大会, 2014.11.19~22, 東京.
18. 山本俊至, 下島圭子, 荒川千賀子. PLP1 を含む Xq22 の微細欠失は女兒における重度精神運動発達遅滞と行動異常の原因となる. 日本人類遺伝学会第 59 回大会/日本遺伝子診療学会第 21 回大会, 2014.11.19~22, 東京.
19. 山本俊至. [シンポジウム; 乳幼児てんかん性脳症の遺伝子診断] マイクロアレイ染色体検査による乳幼児てんかん性脳症のゲノム診断. 日本人類遺伝学会第 59 回大会/日本遺伝子診療学会第 21 回大会, 2014.11.19~22, 東京.

2. 実用新案登録

なし

3. その他

## H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

## ゲノム構造異常によって発症した自閉症・発達障害の疾患特異的 iPS 細胞を用いた病態解明

研究代表者 山本 俊至 東京女子医科大学統合医科学研究所・准教授  
研究協力者 下島 圭子 東京女子医科大学統合医科学研究所・特任助教  
金子 博之 東京女子医科大学統合医科学研究所・博士研究員

### 研究要旨

#### 研究目的:

自閉症・発達障害の神経細胞レベルにおける発症原因は明らかでない。自閉症・発達障害の原因を明らかにするため、ゲノム構造異常が明らかな自閉症・発達障害患者から iPS 細胞を樹立して神経細胞に分化誘導させ、シナプスレベルでの病態を電気生理学的手法や免疫組織学的手法を用いて解析し、その病態を明らかにすることが本研究の目的である。病態が明らかになれば、その病態を標的とした治療研究を行うことが可能となる。

#### 研究方法:

疾患 iPS 細胞を試験管内において神経細胞に分化誘導させる。そして成熟神経細胞での病態を電気生理学的手法や免疫組織学的手法を用いて解析する。

#### 結果と考察:

すでに樹立済のゲノム構造異常が明らかな疾患 iPS 細胞を用いた神経系分化誘導と病態解析を行った。神経系分化誘導法は目的に応じて一般的な SFEBq 法と、迅速分化誘導法の 2 種類の方法を用いた。パッチクランプなどによるシナプスの電荷の測定等の電気生理学解析、神経細胞遊走のタイムラプス観察や免疫組織染色などによる spine の形態や数の観察を行った。

#### 結論:

解析を行うための評価方法を確立することができた。今後さらに詳細な解析を進め、自閉症・発達障害の治療ターゲットとなる病態を明らかにしていく予定である。

#### A. 研究目的

自閉症・発達障害患者の神経細胞レベルでの疾患原因は明らかでない。これまでのゲノム解析により、シナプスの機能障害が発達障害の原因と考えられているが、高次脳機能障害をマウスなどの実験動物で証明することが困難であるため、神経細胞レベルでの病態解明は進んでいない。そこで我々は、患者由来疾患 iPS を利用した病態解析を着想するに至った。

そこで我々は、ゲノムレベルで発症原因

が明らかな自閉症・発達障害患者から由来する疾患 iPS 細胞を用いて神経細胞レベルでの病態を電気生理学的手法や免疫組織学的手法を用いて解析し、その病態を標的とした治療研究を行うことを目的とする。

#### B. 研究方法

##### (1) 病態解析

京都大学 iPS 細胞研究所と協力して iPS 細胞の神経系細胞への分化誘導を行う系を確立した。神経系に分化誘導した細胞に

ついて、パッチクランプなどによるシナプスの電荷の測定等の電気生理学的解析、免疫組織染色などによる spine の形態や数の観察、ゲノム編集の手法による病態再現とレスキューによる病態解析を行った。

## C. 研究結果

### (1) 病態解析

すでに樹立済のゲノム構造異常が明らかな疾患 iPS 細胞を用いた神経系分化誘導と病態解析を行った。神経系分化誘導法は目的に応じて一般的な SFEBq 法と、迅速分化誘導法の 2 種類の方法を用いた。パッチクランプなどによるシナプスの電荷の測定等の電気生理学的解析、神経細胞遊走のタイムラプス観察や免疫組織染色などによる spine の形態や数の観察、ゲノム編集の手法による病態再現とレスキューによる病態解析を行った。

## D. 考察

自閉症・発達障害の原因の多くは未だに明らかでない。しかし、一部の患者においては微細なゲノム構造異常が生じていることが明らかになっており、本研究ではそのような微細なゲノム構造異常の情報を端緒にし、神経細胞のシナプス機能障害などによる高次脳機能への影響を疾患 iPS 細胞を利用することにより明らかにし、さらに明らかになった病態をターゲットとした治療法開発研究に繋げて行くことを目的としている。本研究の成果によって、まだ明らかになっていないその他多くの自閉症・発達障害患者の発症原因について示唆が得られる可能性がある。そして、本研究の成果により得られた知見が治療研究に応用されれば、これ

まではケアに留まっていた自閉症・発達障害患者に対する根本的な治療を行うことができる可能性がある。またこの成果は、ゲノム構造異常が認められないその他多くの自閉症・発達障害患者の治療にも繋がる可能性がある。本研究で構築する予定の臨床情報のデータベースは、将来自閉症・発達障害患者の重分類の試みに利用し、疾患そのものをより深く理解する一助となると考えられる。また、細胞バンクに寄託された疾患 iPS 細胞が多くの研究者に頒布されてさらに研究が進めば、研究の裾野が広がり、さらに多くの成果が得られる可能性がある。

## 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 WM, Andrews C, Engle EC, Sasaki M. Pontine malformation, undecussated pyramidal tracts, and regional polymicrogyria: a new syndrome. *Pediatr Neurol* 50: 384-8, 2014.
2. Shimada S, Maegaki Y, Osawa M, Yamamoto T. Mild developmental delay and obesity in two patients with mosaic 1p36 deletion syndrome. *Am J Med Genet A* 164A: 415-420, 2014.
3. 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.
4. Sangu N, Shimojima K, Shimada S, Ando T, Yamamoto T. Growth patterns of patients with 1p36 deletion syndrome. *Congenit Anom (Kyoto)* 54: 82-86, 2014.
  5. 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* 261: 752-758, 2014.
  6. Yamamoto T, Mencarelli MA, Di Marco C, Mafalda M, Vascotto M, Balestri P, Gérard M, Mathieu-Dramard M, Andrieux J, Breuning M, Hoffer MJV, Ruivenkamp CAL, Shimada S, Sangu N, Shimojima K, Umezu R, Kawame H, Matsuo M, Saito K, Renieri A, Mari F. Overlapping microdeletions involving 15q22.2 narrow the critical region for intellectual disability to NARG2 and RORA. *Eur J Med Genet* 57: 163-168, 2014.
  7. Yamamoto T, Wilsdon A, Joss S, Isidor B, Erlandsson A, Suri M, Sangu N, Shimada S, Shimojima K, Le Caignec C, Samuelsson L, Stefanova M. An emerging phenotype of Xq22 microdeletions in females with severe intellectual disability, hypotonia, and behavioral abnormalities. *J Hum Genet* 59: 300-306, 2014.
  8. Shimojima K, Shimada S, Tamasaki A, Akaboshi S, Komoike Y, Saito A, Furukawa T, Yamamoto T. Novel compound heterozygous mutations of POLR3A revealed by whole-exome sequencing in a patient with hypomyelination. *Brain Dev* 36: 315-321, 2014.
  9. Shimojima K, Narita A, Maegaki Y, Saito A, Furukawa T, Yamamoto T. Whole-exome sequencing identifies a de novo TUBA1A mutation in a patient with sporadic malformations of cortical development: a case report. *BMC Res Notes* 7: 465, 2014.
  10. Yamamoto T, Shimojima K, Umemura A, Uematsu M, Nakayama T, Inoue K. SLC16A2 mutations in two Japanese patients with Allan–Herndon–Dudley syndrome. *Hum Genome Variation* 1: 14010, 2014.
  11. Shimada S, Shimojima K, Masuda T, Nakayama Y, Kohji T, Tsukamoto H, Matsubasa T, Oka A, Yamamoto T. MLC1 mutations in Japanese patients with megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts. *Hum Genome Variation* 1: 14019, 2014.
  12. Abe Y, Kobayashi S, Wakusawa K, Tanaka S, Inui T, Yamamoto T, Kunishima S, Haginoya K. Bilateral periventricular nodular heterotopia with megalencephaly: a case report. *J Child Neurol* [Early on-line view]
  13. Shimojima K, Okumura A, Ikeno M, Nishimura A, Saito A, Saitsu H, Matsumoto N, Yamamoto T. A de novo TUBB4A mutation in a patient with

- hypomyelination mimicking Pelizaeus-Merzbacher disease. *Brai Dev* [Early on-line view]
14. 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* [Early on-line view]
  15. Chong PF, Haraguchi K, Torio M, Kirino M, Ogata R, Matsukura M, Sakai Y, Ishizaki Y, Yamamoto T, Kira R. A case of pontine tegmental cap dysplasia with comorbidity of oculoauriculovertebral spectrum. *Brain Dev* [Early on-line view].
  16. Kobayashi S, Onuma A, Inui T, Wakusawa K, Tanaka S, Shimojima K, Yamamoto T, Haginoya K. Clinical course and images of four familial cases of Allan-Herndon-Dudley syndrome with a novel monocarboxylate transporter 8 gene mutation. *Pediatr. Neurol* [Early on-line view]
  17. Ogura K, Takeshita K, Arakawa C, Shimojima K, Yamamoto T. Neuropsychological profiles of patients with 2q37.3 deletion associated with developmental dyspraxia. *Am J Med Genet B* 165B: 684-90, 2014.
  18. Yamamoto T, Shimojima K, Shimada S, Yokochi K, Yoshitomi S, Yanagihara K, Imai K, Okamoto N. Clinical impacts of genomic copy number gains at Xq28. *Hum Genome Variation* 1: 14001, 2014.
  19. Shimada S, Hirano Y, Ito S, Oguni H, Nagata S, Shimojima K, Yamamoto T. A novel KCNT1 mutation in a Japanese patient with epilepsy of infancy with migrating focal seizures. *Hum Genome Variation* 1: 14027, 2014.
  20. Okumura A, Yamamoto T, Miyajima M, Shimojima K, Kondo S, Abe S, Ikeno M, Shimizu T. 3p interstitial deletion including PRICKLE2 in identical twins with autistic features. *Pediatr Neurol* 51: 730-3, 2014.
  21. Furukawa T, Sakamoto H, Takeuchi S, Ameri M, Kuboki Y, Yamamoto T, Hatori T, Yamamoto M, Sugiyama M, Ohike N, Yamaguchi H, Shimizu M, Shibata N, Shimizu K, Shiratori K. Whole exome sequencing reveals recurrent mutations in BRCA2 and FAT genes in acinar cell carcinomas of the pancreas. *Scientific Reports* [in press]
  22. Okami N, Aihara Y, Akagawa H, Yamaguchi K, Kawashima A, Yamamoto T, Okada Y. Network-based gene expression analysis of vascular wall of juvenile Moyamoya disease. *Childs Nerv Syst* [Epub ahead of print]
  23. Yamamoto T, Shimojima K, Sangu N,

- Komoike Y, Ishii A, Abe S, Yamashita S, Imai K, Kubota T, Fukasawa T, Okanishi T, Enoki H, Tanabe T, Saito A, Furukawa T, Shimizu T, Milligan CJ, Petrou S, Heron SE, Dibbens LM, Hirose S, Okumura A. Single nucleotide variations in CLCN6 identified in patients with benign partial epilepsies in infancy and/or febrile seizures. Plos One [in press]
24. Shimojima K, Okamoto N, Tamasaki A, Sangu N, Shimada S, Yamamoto T. An association of 19p13.2 microdeletions with Malan syndrome and Chiari malformation. Am J Med Genet A [in press]
25. Yamamoto T, Shimada S, Shimojima K, Ikeda H, Oguni K. Epilepsy in 1p36 deletion syndrome is not associated with deletion size. J Pediatr Epilepsy [in press]
26. Yamamoto T, Shimada S, Shimojima K, Eto K, Yoshitomi S, Yanagihara K, Imai K, Oguni H, Okamoto N. Xq28 duplications and epilepsy: Influence of the combinatory duplication of MECP2 and GDI1. J Pediatr Epilepsy [in press]
27. Okumura A, Yamamoto T, Kurahashi H, Takasu M. Epilepsies in children with 2q24.3 deletion/duplication. J Pediatr Epilepsy [in press]
28. Akiyama T, Yamamoto T. Epilepsy and other symptoms associated with chromosome 9q34.11 microdeletion. J Pediatr Epilepsy [in press]
29. Tsurusawa R, Ihara Y, Ogawa A, Yamamoto T. 16p11.2 microdeletion/microduplication syndrome and benign infantile epilepsy. J Pediatr Epilepsy [in press]
2. 著書
1. 山本俊至, 下島圭子. iPS 細胞(幹細胞)を用いる医療の近未来. 遺伝子医学 MOOK 別冊「今さら聞けない『遺伝医学』」. pp173-181, メディカルドゥ, 大阪, 2014.
2. 山本俊至. 1p36 欠失症候群. 今日の小児治療指針, 水口雅, ら 編. 医学書院, 東京 [in press]
3. 山本俊至. Rett 症候群. 今日の小児治療指針, 水口雅, ら 編. 医学書院, 東京 [in press]
4. 山本俊至. 先天性疾患の疫学および遺伝的基礎. ネルソン小児科学第 19 版(翻訳), エルゼビアジャパン [in press]
5. 山本俊至. ダウン症候群・染色体異常. こどもの神経の診かた, 新島新一, 山内秀雄, 山本仁 編. 医学書院, 東京 [in press]
6. 山本俊至. マイクロアレイ染色体検査概論. 小児内科 47 巻増刊号 病態生理 2 [in press]
7. 山本俊至. アレイ CGH 法によるてんかんの分子診断. 医学のあゆみ [in press]
3. 学会発表
1. 下島圭子, 岡本伸彦, 玉崎章子, 山本俊至. 19 番染色体 p13.2 の微細欠失を示す 3 女児例. 第 37 回日本小児遺

- 伝学会学術集会, 2014.4.10, 名古屋.
2. 山本俊至. 希少疾患研究においては症例報告の積み重ねが重要である. 研究活性化シンポジウム, 第 117 回日本小児科学会学術集会, 2014.4.11~13, 名古屋.
  3. 山本俊至. 微細なゲノムコピー数異常が中枢神経の発達に及ぼす影響. 知的障害シンポジウム, 第 117 回日本小児科学会学術集会, 2014.4.11~13, 名古屋.
  4. 山本俊至. [シンポジウム]ゲノムコピー数異常が自閉症スペクトラム障害の原因となる. 第 56 回日本小児神経学会学術集会 2014.5.28~31 浜松.
  5. 山本俊至. [教育講演]小児神経科医が知っておくべき遺伝学的検査の現状と倫理社会的諸問題. 第 56 回日本小児神経学会学術集会 2014.5.28~31 浜松.
  6. 島田姿野, 久保田雅也, 下島圭子, 山本俊至, 永田 智. HEPACAM を含む 11q23.3-24.2 の微細欠失により発症した Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cyst (MLC). 第 56 回日本小児神経学会学術集会 2014.5.28~31 浜松.
  7. 山崎佐和子, 池野観寿, 遠山潤, 下島圭子, 山本俊至. 16q12.2-21 微細欠失により精神運動発達遅滞・焦点性てんかん・特徴的所見を示した 1 男児例. 第 56 回日本小児神経学会学術集会 2014.5.28~31 浜松.
  8. 三宮範子, 下島圭子, 奥村彰久, 山本俊至. 乳児良性部分てんかんの遺伝子診断の有用性と課題. 第 38 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会, 2014.6.26~29, 東大阪.
  9. 下島圭子, 三宮範子, 島田姿野, 影山優子, 沼部博直, 山本俊至. 非医療系学部学生への遺伝学教育とボランティア体験の重要性~出張講義の感想から見えてきたこと~. 第 38 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会, 2014.6.26~29, 東大阪.
  10. 下島圭子, 奥村彰久, 池野充, 才津浩智, 松本直通, 山本俊至. エクソーム解析により TUBB4A に点突然変異を認めた Pelizaeus-Merzbacher 病類似の先天性白質脳症. 第 54 回日本先天異常学会学術集会, 2014.7.26~27, 相模原.
  11. 三宮範子, 下島圭子, 酒井規夫, 岡本伸彦, 安藤智博, 山本俊至. 精神運動発達遅滞、難聴、耳介変形など CHARGE 症候群類似の症状を示した 10q26 微細欠失の 1 例. 第 54 回日本先天異常学会学術集会, 2014.7.26~27, 相模原.
  12. 山本俊至. [シンポジウム 7; てんかん症候群原因遺伝子の探求—臨床へのメッセージ: あなたの症例が新たな発見につながる時—]どのようなてんかん症例でアレイCGHを進めるべきか? 第 48 回日本てんかん学会学術集会 2014.10.1~3, 東京.
  13. 山本俊至, 下島圭子. [シンポジウム疾患 iPS 細胞]小児難病研究における疾患 iPS 細胞利用. 第 87 回日本生化学会大会, 2014.10.15~18, 京都.
  14. 山本俊至. [シンポジウム 2: 次世代医療と先天代謝異常]マイクロアレイ染色



体検査による先天代謝異常の診断.  
第 56 回日本先天代謝異常学会総会/  
第 12 回アジア先天代謝異常症シンポ  
ジウム, 2014.11.13~15, 仙台.

15. 下島圭子, 奈良井哲, 山本俊至.  
7p22.1 微細欠失を認め低身長を呈す  
る男児; ACTB ハプロ不全との関わり.  
日本人類遺伝学会第 59 回大会/日本  
遺伝子診療学会第 21 回大会,  
2014.11.19~22, 東京.
16. 三宮範子, 下島圭子, 奥村彰久, 山  
本俊至. PRRT2 変異による乳児良性部  
分てんかん患者の遺伝学的特徴. 日  
本人類遺伝学会第 59 回大会/日本遺  
伝子診療学会第 21 回大会,  
2014.11.19~22, 東京.
17. 島田姿野, 山本俊至, 平野嘉子, 小  
国弘量, 永田智. 新規 KCNT1 変異を  
確認した Epilepsy of infancy with  
migrating focal seizures の1例. 日本人  
類遺伝学会第 59 回大会/日本遺伝子  
診療学会第 21 回大会, 2014.11.19~  
22, 東京.
18. 山本俊至, 下島圭子, 荒川千賀子.  
PLP1 を含む Xq22 の微細欠失は女児  
における重度精神運動発達遅滞と行  
動異常の原因となる. 日本人類遺伝学  
会第 59 回大会/日本遺伝子診療学会  
第 21 回大会, 2014.11.19~22, 東京.
19. 山本俊至. [シンポジウム; 乳幼児てんか  
ん性脳症の遺伝子診断]マイクロアレイ  
染色体検査による乳幼児てんかん性  
脳症のゲノム診断. 日本人類遺伝学会  
第 59 回大会/日本遺伝子診療学会第  
21 回大会, 2014.11.19~22, 東京.

## 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

## 自閉症スペクトラム患者の病因遺伝子同定

研究分担者:山形 崇倫 自治医科大学医学部小児科学 教授  
研究協力者:小島 華林 自治医科大学医学部小児科学 助教  
松本 歩 自治医科大学医学部小児科学 助教

### 研究要旨

自閉症スペクトラム(ASD)の病因として、染色体の微小欠失/重複である CNV や単一遺伝子異常が多数報告されている。病因遺伝子に、シナプス関連遺伝子が多く、病態の中核はシナプス形成、機能の異常と考えられている。ASD の病態を明らかにし、治療法を開発するため、CNV 解析による候補遺伝子を抽出は必須である。また、ASD には、睡眠障害を合併する患者も多く、サーカディアン関連遺伝子の変異がある可能性も示唆され、網羅的に変異解析した。

親権者からインフォームドコンセントを得たASD患者で、CNV解析した結果、CNVが多数検出さ、*SHANK3*や*CSMD1*などの既報告のものや未報告の候補遺伝子が多数抽出された。また、日本人ASD患者で、睡眠障害を示す患者と睡眠障害示さない患者は各14名、および日本人コントロール23名を対象とし、18個のサーカディアン関連遺伝子を、次世代シーケンサーを用いて網羅的に変異解析した結果、

ASD では、コントロールに比して高率に変異が検出された。

これらの解析により、ASD 候補遺伝子を持つ患者が検出された。インフォームドコンセントが得られた患者から iPS 細胞を樹立し、病態解明、治療法開発研究を実施する。

### A. 研究目的

自閉症スペクトラム(ASD)の病因として、染色体の微小欠失/重複である copy number variation (CNV) が、患者の 10-20%で、多様な部位に検出されているが、その領域中にシナプス関連あるいはユビキチン化に関連して神経作用がある遺伝子が多く含まれている。また、候補遺伝子解析や全エクソーム解析などから、単一遺伝子変異も多く報告されている。病因遺伝子として、クロマチンリモデリングに関連する遺伝子と共に、シナプス結合や機能に関連する *NLGN* や *SHANK3* などの病因遺伝子が同定されたことから、病態の中核はシナプス形成、機能の異常と考えられている。

ASD の病態を明らかにし、治療法を開発するためには、患者の病因遺伝子を同定し、その遺伝子の機能を解明すること

が求められる。よって、われわれは、まず患者 DNA においてアレイ complementary genomic hybridization (aCGH)により、病因と考えられる CNV 解析を開始した。この解析により、既知、および新たな CNV が検出され、その領域から既知の、あるいは未知の候補遺伝子が同定されることが期待される。

また、ASD には、睡眠障害を合併する患者も多く、サーカディアン関連遺伝子の変異がある可能性も示唆される。また、サーカディアン関連遺伝子がシナプス機能や脳機能と関連している可能性も推察されている。よって、サーカディアン関連遺伝子は、ASD 候補遺伝子と考えられ、網羅的に変異解析した。

これらの解析により、ASD 候補遺伝子を抽出し、変異を検出した患者から iPS 細胞を樹立する。

## B. 研究方法

### (1) ASD 患者における CNV 解析

親権者からインフォームドコンセントを得たASD患者から採血し、リンパ球分離し、DNAを抽出。Agilent SurePrint G3 CGH 4x180Kのアレイ (Agilent社)を用い、CNVを検出した。検出したCNV領域に局在する遺伝子の機能を調べ、ASD候補遺伝子を同定した。これらの候補遺伝子に対し、他の患者で病因となる塩基変異がないかを、全エクソンおよび近傍のイントロンをPCR増幅し、直接シーケンス法で変異解析した。

### (2) サーカディアン関連遺伝子変異解析

日本人 ASD 患者で、睡眠障害を示す患者と睡眠障害示さない患者は各 14 名、および日本人コントロール 23 名を対象とした。18 個のサーカディアン関連遺伝子：ARNTL、ARNTL2、BHLHE40、BHLHE41、CLOCK、CRY1、CRY2、CSNK1D、CSNK1E、DBP、MTNR1A、MTNR1B、NFIL3、NR1D1、PER1、PER2、PER3、TIMELESS、を解析対象とし、次世代シーケンサーを用いた網羅的解析を行った。各遺伝子のエクソンと近傍を、ターゲット遺伝子キャプチャプローブを作製して、断片化したゲノム DNA と反応させ抽出し、emulsion PCR (emPCR) 法で増幅して、454 GS junior sequencer (Roche) で解析し、解析用ソフト GS Reference Mapper (Roche, CT, USA) を用いて変異を検出し、3730XL シーケンサー (Applied Biosystems, Foster, CA) を用いた直接シーケンス法で確認した。

検出された変異について日本人コントロール 100 名での有無を解析した。また、Phenotyping v2 (PolyPhen-2)、SIFT および mutation taster で変異の蛋白機能への影響を検討した。

### (3) 倫理面への配慮

本研究は、自治医科大学遺伝子解析研究倫理審査委員会の承認を得た。遺伝子

解析に当たっては、患者、患者の親権者からの同意を得て実施した。

## C. 研究結果

### (1) ASD 患者における CNV 解析

これまでの解析で、ASD 患者で重複が解析した患者の 17%、欠失が 22.6%と、高頻度に検出された。既報告のものや新規のものもあった。これらの検出した CNV 領域に局在し、シナプスや細胞内シグナル伝達など ASD と関連が予想される遺伝子を抽出した。既報告のものとして、*SHANK3*の部分欠失例や*CSMD1*を含む領域の欠失例があった。1q25.1 や 14q32.1 の欠失例が検出され、それらの領域に、未報告の有望な候補遺伝子が局在していた。これらの候補遺伝子に対して、他の ASD 患者における変異解析を行っている。現在、変異は同定されていないが、解析を継続する。

### (2) サーカディアン関連遺伝子変異解析

睡眠障害のある ASD 患者(グループ A) 14 人と睡眠障害のない ASD 患者(グループ B) 14 人、およびコントロール 23 人の検体を解析し、33 種類のミスセンス変異を 11 種類の遺伝子に検出した。ミスセンス変異の中で、ASD 群にのみ変異が検出され、コントロールで検出されなかった変異として、グループ A の 6 人に 6 個の遺伝子の 7 種類の変異があった。同様に、グループ B では 7 人に 6 個の遺伝子の 7 種類の変異があった。PER3 の p. R493C は両グループで検出された。一方、コントロールでのみ検出され、ASD 群では検出されなかった変異は 23 検体のコントロールに 1 種類の変異であった(表)。これらの変異の検出率はグループ A で 42.8%、

グループBで50%、コントロールで4.3%で、グループAとコントロール間(p=0.007)、グループBとコントロール間に(p=0.002)、およびASD患者とコントロール間(p=0.001)に有意差があった。

ASD患者でのみ検出された遺伝子変異のタンパク質機能への影響を解析した結果、PolyPhen-2ではPER2のp.P1228A、PER3のp.R366Q、TIMELESSのp.F498Sとp.A325Tがprobably damagingと判定された。SIFTでは、PER3のp.R366QとTIMELESSのp.F498Sがdamagingと、mutation tasterでは、NR1D1のp.S20R、CLOCKのp.H542R、ARNTL2のp.L473S、ARNTLのp.S13T、PER3のR366Q、TIMELESSのp.F498S、p.A325Tがdisease causingとされ、蛋白機能へ影響を来し、疾患発症の可能性があるとの結果であった。

TIMELESS、NR1D1、PER3等について、ASD発症との関連解析を開始した。

#### D. 考察

ASD患者を対象として、aCGHによるCNV解析と候補遺伝子解析により、既報告および未報告の候補遺伝子が多数抽出された。また、サーカディアン関連遺伝子解析で、ASD患者において変異が検出された率は高く、脳内でサーカディアンリズムを作る機構の異常と、ASDの病態が関連する可能性が考えられた。サーカディアン関連遺伝子は、サーカディアンリズム形成以外の機能を持つ事も示されて来ており、一部は、シナプス機能に関連する事も推定されている。変異が検出された個々の遺伝子に関し、ASDとの関連解析や機能解析を実施している。

ASDの病因として報告された遺伝子は数十個あるが、既報告の遺伝子であっても、機能や発症機序は十分解明されていない。これまでの解析により、既報告および未報告の病因候補遺伝子の異常を持つ患者が多数同定された。これらの患者で同意が得られた例に対して、順次iPS細胞を作成し、一部の遺伝子に対してはモデル動物解析とも平行して、遺伝子機能解析と治療法開発研究を実施して行く予定である。

#### E. 結論

aCGH、候補遺伝子解析により、多くのASD候補遺伝子が抽出され、また、患者が集積された。これらの候補遺伝子の異常を持ち、インフォームドコンセントが得られた患者からiPS細胞を樹立し、ASDの病態解明、治療法開発を行う。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Inaguma Y, Ito H, Hara A, Iwamoto I, Matsumoto A, Yamagata T, Tabata H, Nagata KI: Morphological characterization of mammalian Timeless in the mouse brain development. *Neurosci Res.* 2014;92:21-28.
2. Nagashima M, Monden Y, Dan I, Dan H, Tsuzuki D, Mizutani T, Kyutoku Y, Gunji Y, Hirano D, Taniguchi T, Shimoizumi H, Momoi MY, Watanabe E, Yamagata T: Acute neuropharmacological effects of atomoxetine on inhibitory control in ADHD children: a fNIRS study. *Neuroimage Clin.* 2014;6:192-201.

3. Mizuno M, Matsumoto A, Hamada N, Ito H, Miyauchi A, Jimbo EF, Momoi MY, Tabata H, Yamagata T, Nagata KI: Role of an adaptor protein Lin-7B in brain development: possible involvement in autism spectrum disorders. *J Neurochem* 2014;132:61-9.
  4. Matsumoto A, Mizuno M, Hamada N, Nozaki Y, Jimbo EF, Momoi MY, Nagata K, Yamagata T: LIN7A depletion disrupts cerebral cortex development contributing to intellectual disability in 12q21-deletion syndrome. *PLoS One* 2014;9:e92695.
  5. Uehara N, Mori M, Tokuzawa Y, Mizuno Y, Tamaru S, Kohda M, Moriyama Y, Nakachi Y, Matoba N, Sakai T, Yamazaki T, Harashima H, Murayama K, Hattori K, Hayashi J, Yamagata T, Fujita Y, Ito M, Tanaka M, Nibu K, Ohtake A, Okazaki Y: New MT-ND6 and NDUFAL mutations in mitochondrial respiratory chain disorders. *Ann Clin Transl Neurol.* 2014;1:361-9.
  6. Kosho T, Okamoto N, Yamagata T, 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* 2014;166:262-275
  7. Miyauchi A, Monden Y, Watanabe M, Sugie H, Morita M, Kezuka T, Momoi M, Yamagata T: Persistent presence of the anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein autoantibody in a pediatric case of acute disseminated encephalomyelitis followed by optic neuritis. *Neuropediatrics* 2014;45: 196-9.
3. 学会発表
    1. Nakamura S, Osaka H, Muramatsu S, Aoki S, Jimbo EF, Yamagata T: Mutational and functional analysis of Glucose transporter 1 deficiency syndrome. The 63rd Annual Meeting for the American Society of Human Genetics. 2014. 10. 18-22. San Diego.
    2. Goto M, Matsumoto A, Kojima K, Eriko F Jimbo EF, Mori M, Osaka H, Yamagata T: Manifestations of Xp22.2 - 22.13 and Xp21.3 microduplications. The 63rd Annual Meeting for the American Society of Human Genetics. 2014. 10. 18-22. San Diego.
    3. 池田 尚広, 山崎 雅世, 鈴木 峻, 門田 行史, 小坂 仁, 杉江 秀夫, 新保 裕子, 山形 崇倫: 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. *脳と発達* 46:454, 2014
    4. 横溝 亜希子, 南 孝臣, 佐藤 智幸, 岡 健介, 片岡 功一, 山形 崇倫, 宮原 義典, 河田 政明: アレイ CGH 解析により Xq26.1-26.3 重複を認めた両大血管右室起始、肺動脈閉鎖の 1 例. *日本小児循環器学会雑誌* 30:Suppl. 271, 2014
    5. 楊 志亮, 小島 華林, 神保 恵理子, 山形 崇倫, 桃井 隆, 桃井 真里子: 自閉性障害原因遺伝子 CADM1 に結合する足場タンパク MUPP1 の遺伝子変異解析. *脳と発達* 46:S386, 2014

6. 松本 歩, 楊 志亮, 小島 華林, 中山 一大, 神保 恵理子, 岩本 禎彦, 永田 浩一, 山形 崇倫: 自閉障害患者における時計関連遺伝子の変異解析. 脳と発達 46:S386, 2014.
7. 宮内 彰彦, 門田 行史, 池田 尚広, 川原 勇太, 長嶋 雅子, 小坂 仁, 杉江 秀夫, 森本 哲, 渡辺 浩史, 下泉 秀夫, 下澤 伸行, 山形 崇倫: 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. 脳と発達 46:S325, 2014.
8. 永田 浩一, 浜田 奈々子, 松本 歩, 山形 崇倫: 変貌する自閉症スペクトラム障害の医療 病態に立脚した診断から治療へ 自閉症スペクトラム障害の病態関連遺伝子の機能解析. 脳と発達 46:S140, 2014.
9. 山形 崇倫, 門田 行史: 変貌する自閉症スペクトラム障害の医療 病態に立脚した診断から治療へ 自閉症スペクトラム障害の評価 統一した評価法の必要性. 脳と発達 46:S139, 2014.
10. 尾崎 理史, 宮内 彰彦, 門田 行史, 新島 瞳, 八木 正樹, 川原 勇太, 小坂 仁, 杉江 秀夫, 森本 哲, 下澤 伸行, 山形 崇倫: 臍帯血造血幹細胞移植を実施した1歳10ヵ月の副腎白質ジストロフィー例. 日本小児科学会雑誌 118:993-994, 2014.

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

表 ASD群あるいは対照群のみで検出された変異

group	Sample code	Gene	Amino acid change	SNP number
A	AWS1	<i>TIMELESS</i>	p.F498S	None
	AWS2	<i>NR1D1</i>	p.S20R	None
	AWS7	<i>PER3</i>	p.R493C	None
	AWS10	<i>CLOCK</i>	p.H542R	rs3762836
	AWS12	<i>ARNTL2</i>	p.L473S	None
		<i>PER3</i>	p.R366Q	rs191016322
AWS13	<i>MTNR1B</i>	p.A325V	None	
B	AWNS1	<i>PER3</i>	p.R493C	None
	AWNS3	<i>PER1</i>	p.S1241N	None
	AWNS4	<i>TIMELESS</i>	p.A325T	rs113125615
	AWNS6	<i>ARNTL</i>	p.S13T	None
	AWNS7	<i>MTNR1B</i>	p.G24E	rs8192552
	AWNS8	<i>PER2</i>	p.P1228A	None
	AWNS14	<i>PER3</i>	p.T1177A	rs35072750
Cont	C15	<i>PER2</i>	p.P932L	None

研究課題名:ゲノム構造異常によって発症した自閉症・発達障害の  
疾患特異的 iPS 細胞を用いた病態解明と治療法開発

研究分担者 矢田 俊彦 自治医科大学医学部生理学講座・教授

**研究要旨:**

ゲノム構造異常による自閉症等の小児神経疾患は、症例ごとに原因遺伝子が異なり、非侵襲的な方法論では細胞レベルでの神経活動の異常を検出することができないため病態解明に至っていない。そこで患者体細胞由来 iPS 細胞から分化誘導した神経細胞の活動を解析することにより病態を解明することを目的とし、単一神経細胞の神経活動測定系の構築を行った。患者 iPS 細胞由来の神経細胞に適用することにより有益な知見を得ることが期待できる。

**A. 研究目的**

ゲノム異常神経疾患の多くは非単一遺伝子疾患であり、患者ごとに病態を検討する必要があるが、従来の非侵襲的な方法では単一神経レベルでの細胞活動を詳細に計測することは極めて困難であった。そこで患者の体細胞由来 iPS 細胞から分化誘導した神経細胞を用い、単一神経レベルでの神経活動を電気生理学的に解析し、病態の解明、将来の治療に繋げていくことを目的とする。

**B. 研究方法**

自閉症患者及び健常者の体細胞由来 iPS 細胞から分化誘導した神経細胞にパッチクランプ法を適用し、神経活動とその基盤となる各種チャンネル電流を比較する。自閉症治療薬として期待されるオキシトシン等の薬剤添加による神経活動の誘導を検討する。サンプルとなる iPS 細胞由来神経細胞は東京女子医科大学山本俊至博士と自治医科大学小坂仁博士から提供を受ける。

**C. 研究結果**

単一細胞に対するパッチクランプによる神経活動測定系を確立し、膜電位、活動電位、シナプス電流およびこれらの構成要素であるナトリウム、カリウムチャンネル電流その他各種パラメータを計測した。

**D. 考察**

構築した測定系が有効に機能することを確認した。現在この測定系により iPS 由来神経細胞の培養条件の最適化を行っている。

iPS 由来神経細胞の神経活動記録は非侵襲的に患者ごとの神経活動を解析できる有用な手段である。今後、患者 iPS 細胞由来の神経細胞に適用し、有益な知見を得ることが期待できる。

**E. 結論**

電気生理学による神経活動測定系の立ち上げが完了し、ゲノム異常小児神経疾患患者 iPS 細胞由来神経細胞の解析が可能

となった。

#### F. 研究発表

1. Maejima Y, Rita RS, Santoso P, Aoyama M, Hiraoka Y, Nishimori K, Gantulga D, Shimomura K, Yada T: Nasal oxytocin administration reduces food intake without affecting locomotor activity and glycemia with c-Fos induction in limited brain areas. *Neuroendocrinology*, 2015, in press
2. Iwasaki Y, Maejima Y, Suyama S, Yoshida M, Arai T, Katsurada K, Kumari P, Nakabayashi H, Kakei M, Yada T: Peripheral oxytocin activates vagal afferent neurons to suppress feeding in normal and leptin-resistant mice: A route for ameliorating hyperphagia and obesity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 308:R360-R369, 2015.
3. Darambazar G, Nakata M, Okada T, Wang L, Li E, Shinozaki A, Motoshima M, Mori M, Yada T: Paraventricular NUCB2/nesfatin-1 is directly targeted by leptin and mediates its anorexigenic effect. *Biochem Biophys Res Commun*, 456(4):913-918, 2015.
4. Ayush EA, Iwasaki Y, Iwamoto S, Nakabayashi H, Kakei M, Yada T: Glucagon directly interacts with vagal afferent nodose ganglion neurons to induce Ca<sup>2+</sup> signaling via glucagon receptors. *Biochem Biophys Res Commun*. 456(3):727-732, 2015.
5. Rita R, Dezaki K, Kurashina T, Kakei M, Yada T: Partial blockade of Kv2.1 channel potentiates GLP-1's insulinotropic effects in islets and reduces its dose required for improving glucose tolerance in type 2 diabetic male mice. *Endocrinology* 156(1):114-123, 2015
6. Sedbazar U, Ayush EA, Maejima Y, Yada T: Neuropeptide Y and  $\alpha$ -melanocyte-stimulating hormone reciprocally regulate nesfatin-1 neurons in the paraventricular nucleus of hypothalamus. *NeuroReport* 25(18):1453-1458, 2014.
7. Maejima Y, Sakuma K, Santoso P, Gantulga D, Katsurada K, Ueta Y, Hiraoka Y, Nishimori K, Tanaka S, Shimomura K, Yada T: Oxytocinergic circuit from paraventricular and supraoptic nuclei to arcuate POMC neurons in hypothalamus. *FEBS Letters* 588(23):4404-4412, 2014.
8. Katsurada K, Maejima Y, Nakata M, Kodaira M, Suyama S, Iwasaki Y, Kario K, Yada T: Endogenous GLP-1 acts on paraventricular nucleus to suppress feeding: Projection from nucleus tractus solitarius and activation of corticotropin-releasing hormone, nesfatin-1 and oxytocin neurons. *Biochem Biophys Res Commun* 451(2):276-281, 2014.

#### 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

研究課題名:ゲノム構造異常によって発症した自閉症・発達障害の  
疾患特異的 iPS 細胞を用いた病態解明と治療法開発

研究分担者 大阪府立母子保健総合医療センター遺伝診療科 岡本伸彦  
研究要旨

**研究要旨:**

小児科領域では原因不明の知的障害や自閉症、多発先天異常において、染色体検査が実施される。従来の G 分染法では異常の検出率は3%程度である。マイクロアレイ染色体検査はG分染法で同定困難な微細な染色体の欠失や重複(CNV)を件出可能である。過去の報告では15~20%の検出率といわれている。大阪府立母子保健総合医療センター受診症例で実施したマイクロアレイ染色体検査の実施状況をまとめた。最近2年間の181例で40例の異常が同定された。適切な症例の選択により、従来言われているよりも高率の異常 CNV の同定が可能であった。実施にあたっては慎重な臨床的評価と遺伝カウンセリング体制が重要と考えられた。40例の中で特に重要な所見を有すると考えられる例について検討課題を整理した。今後一部の症例において iPS 細胞作成を行い、病態解明と治療方法の開発を検討する方針である。

**共同研究者**

大阪府立母子保健総合医療センター遺伝  
診療科

松田圭子、山本悠斗、吉井啓示、三島祐  
子

**A. 研究目的**

知的障害、自閉症や多発先天異常症例などは小児科領域においては多数例が存在する。各種検査によっても原因が不明な場合が多い。従来の G 分染法では異常の検出率は3%程度である。米国人類遺伝学会では、ダウン症候群などは別にして、臨床的に確定診断が困難な小児の知的障害、自閉症や多発先天異常症例などにおいては、マイクロアレイ染色体検査が第1次的

に行うべき検査であると推奨している。マイクロアレイ染色体検査はG分染法で同定困難な微細な染色体の欠失や重複(CNVs: copy number variations)を件出可能である。15~20%の検出率といわれている。しかし、現時点では日本ではマイクロアレイ染色体検査が保険収載されていない。大阪府立母子保健総合医療センターでは関西地域の小児医療の中核的医療機関であり、多くの知的障害、自閉症、先天異常症例が集積する。他の医療機関で診断が未確定の症例が多数紹介される。ここ数年、マイクロアレイ染色体検査は必要不可欠の検査となっている。

大阪府立母子保健総合医療センターでのマイクロアレイ染色体検査の実施状況を

まとめた。多数例において自閉症・発達障害症例でゲノム構造異常が新規に判明した。特に重要な所見を有すると思われる例について検討を行った。次年度は疾患特異的iPS細胞を用いた病態解明と治療法開発にむけた発展的な研究を行う予定である。

## B. 研究方法

大阪府立母子保健総合医療センター遺伝診療科で最近マイクロアレイ染色体検査を実施した知的障害と先天異常を合併する181例について結果をまとめた。対象は新生児例から成人例まで幅広い年齢であったが、幼児例が多かった。

G分染法で異常がない症例か、異常核型があってもそれだけで病態を説明できない症例を対象とした。事前に詳細な臨床的評価を行い、単一遺伝子病や環境要因によると思われる疾患を極力排除した。

マイクロアレイ染色体検査および確認のFISH検査は東京女子医科大学統合医科学研究所(山本俊至先生)で行った。臨床的評価は大阪府立母子保健総合医療センターで行った。

(倫理面への配慮)マイクロアレイ染色体検査および遺伝子解析にあたり、保護者の代諾により書面で同意を得た。実施前後に認定遺伝カウンセラーによるカウンセリングを実施した。

## C. 研究結果

本年度181例で40例(22%)で病的なコピー数変化を同定した。この検出率は過去のマイクロアレイでの異常検出率(15-20%)よりも若干多かった。異常例では両親

の検査を行ってde novoの確認を行っているが、一部の例は今後確認予定である。しかし、欠失範囲の状況や過去のデータベースとの比較から、これら40例は全例有意な変化と考えている。

### (1) 1p36欠失症候群

1p36欠失症候群は1番染色体短腕端部の微細欠失で通常染色体検査(G分染法)では異常は認められないことが多い。筋緊張低下と重度精神運動発達遅滞、成長障害、小頭症、思春期以降の肥満、特異顔貌(変化:大泉門が大きい、前頭部がめだつ、眼が落ちくぼんでいる、鼻根部平低、顔面正中部低形成、耳介の左右非対称、とがった顎)唇顎口蓋裂、先天性心疾患、エプスタイン奇形、拡張型心筋症、てんかん、脳室拡大などを認める。

新生児1万人に1人といわれているが、診断が困難で、未診断例が少なくないと予想される。

今回、1歳男児例で、典型的な欠失の症例が診断できた。欠失領域の責任遺伝子についてはまだ議論があり、今後の研究の伸展が期待される。

### (2) 2p15欠失

幼児期より発達遅滞あり、2歳7ヶ月から独歩開始した。有意語は少ないが意思疎通可能である。多くの面で介助が必要である。こだわりが強いなど、自閉傾向を認めた。この領域の欠失では自閉症を伴いやすいといわれており、共通欠失領域の詳細な検討が必要と考えられている。

### (3) 2q31欠失

周産期に問題なし。乳児期より成長発達の遅れがめだつ。低身長で小頭症あり、1歳半で座位不可能であった。指趾短縮あり。

マイクロアレイ染色体検査で HOXD 群を含む微細欠失を認め、関連が示唆された。MRI で髄鞘化遅延も認め、欠失領域に座位する他の遺伝子の関与が示唆された。

#### (4) 4q24欠失

周産期には問題なし。頸定以降の発達遅滞あり、2歳で座位まで、立位不可。-4 SD の小頭症である。マイクロアレイ染色体検査では4q24微細欠失を認めた。この領域の遺伝子欠失とレット様の症状との関連について検討中である。

#### (5) 5q14. 3欠失

精神運動発達遅滞とてんかんを主訴に、原因検索で受診した。MEF2C 遺伝子を含む微細欠失であった。MEF2C は転写制御因子の一種で、筋細胞および神経細胞で特に発現を示す。MEF2C は神経細胞の発達・分化や成熟神経細胞における興奮性シナプスを抑制する方に機能する。本児ではてんかんを発症し、脳波でも異常所見を認めた。てんかん発症とマイクロアレイ染色体検査異常との関連が示唆される症例であった。

#### (6) 10q21-22欠失

低出生体重で、ファロー四徴症、肺動脈閉鎖、を認めた。当初、ダウン症候群を疑われたが、G 分染法で異常なく、マイクロアレイ染色体検査で 10q21.3-22.2 欠失を同定した。

#### (7) 15q11-13欠失

この領域は母由来の染色体の欠失の場合、Angelman 症候群となり、父由来の欠失の場合、Prader-Willi 症候群となる。本例は父由来の欠失で、精神運動発達遅滞、てんかんを認め、Angelman 症候群と考えられた。しかし、欠失範囲は通常の Angelman 症

候群の切断点でなく、10Mb に近い大きな欠失であった。このためかやや精神運動発達遅滞の程度が強く、低身長が顕著であった。

#### (8) 15q11-13欠失

本例では両側シルビウス裂多小脳回症を合併していた。両側シルビウス裂多小脳回症は、16q21 に座位する GPR65 遺伝子(常染色体劣性遺伝)、あるいは X 連鎖性のものが知られているが、欠失範囲に存在する何らかの劣性遺伝子の unmasking が生じた可能性があり、さらに検討を続ける予定である。

メチル化解析による欠失による症状では Angelman 症候群を発症する可能性があり、実際に本例ではてんかんを認めた。両側シルビウス裂多小脳回症により、痙性四肢麻痺を合併していた。

#### (9) 10q21-22欠失

低出生体重で、ファロー四徴症、肺動脈閉鎖、を認めた。当初、ダウン症候群を疑われたが、G 分染法で異常なく、マイクロアレイ染色体検査で 10q21.3-22.2 欠失を同定した。

#### (10) Smith-Magenis 症候群

7歳男児において染色体 17p11.2 の微細欠失を認めた。精神運動発達遅滞と睡眠障害が主訴であった。経過は従来 of 報告例と同様であった。Smith-Magenis 症候群では各種の発達障害や睡眠障害を合併する例が多く、投薬治療を要する例が多い。

#### (11) Potocki-Lupski 症候群

ポトキ・ルプスキー症候群は染色体 17p11.2 の微細重複による症候群である。重複の大きさは約 3.7Mb である。Smith-Magenis 症候群はおなじ領域の欠失