

Figure 12.5 Domains of expression of genes of the HOM-C complex in *Drosophila*, with map of region shown at bottom. (Redrawn by permission from McGinnis and Krumlauf 1992.)

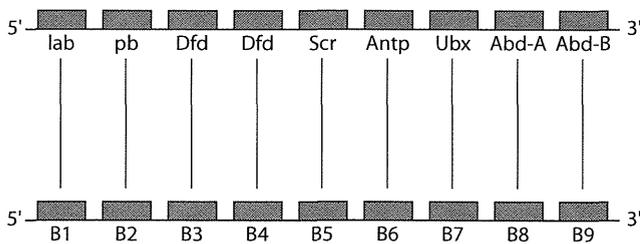


Figure 12.6 Genes of HOM-C complex in *Drosophila* (top), and homologous genes of Hox-2 cluster in mouse (bottom).

to overlap, however. The overlapping expression explains the transformation of one body segment into another in a homeotic mutant: When one Hox gene is not expressed in a segment, persistent expression of another leads to transformation of the segment. Pax genes also are expressed in specific segments in the *Drosophila* embryo. Both Hox and Pax proteins bind to DNA and activate the transcription of other genes. They are believed to act as switches that invoke tissue-specific developmental programs.

The discovery of Hox and Pax boxes prompted a search for homologous genes in higher eukaryotes, including humans. Using DNA probes for Hox or Pax boxes, regions of homology were indeed found. Moreover, mammalian Hox genes, like their *Drosophila* counterparts, are arranged in tandem arrays and are expressed in an anterior–posterior direction that mirrors their order on the chromosome (Figure 12.6). There are nine Pax genes in the human genome, seven of which also include Hox box sequences.

There are no known natural Hox mutants in the mouse, but study of Hox function has been accomplished by targeted disruption of these genes. A vector containing a mutant Hox

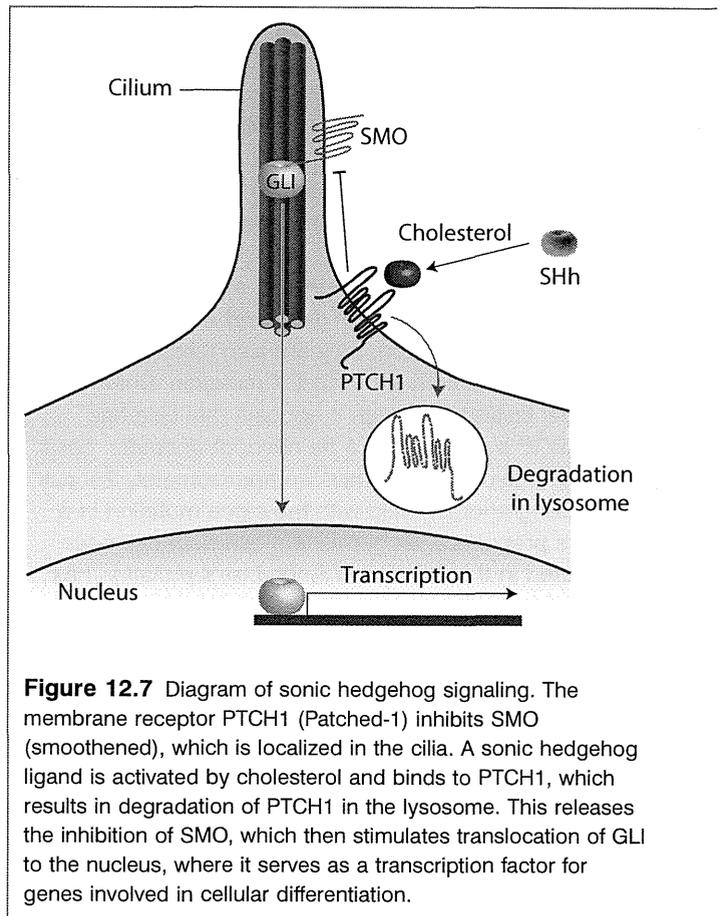


Figure 12.7 Diagram of sonic hedgehog signaling. The membrane receptor PTCH1 (Patched-1) inhibits SMO (smoothed), which is localized in the cilia. A sonic hedgehog ligand is activated by cholesterol and binds to PTCH1, which results in degradation of PTCH1 in the lysosome. This releases the inhibition of SMO, which then stimulates translocation of GLI to the nucleus, where it serves as a transcription factor for genes involved in cellular differentiation.

gene has been introduced into mouse embryonic stem cells. The disrupted segment recombined with the wild-type gene and introduced the mutation into the mouse gene. The embryonic stem cells then were injected into mouse blastocysts, which in turn were implanted into a pseudopregnant uterus and brought to term. Breeding of these chimeric mice resulted in fully heterozygous animals. Mice with Hox mutations tend to have congenital anomalies in the body region where the mutant gene is expressed, indicating that the mammalian Hox genes, like their *Drosophila* counterparts, function to regulate the proper morphogenesis of different anterior–posterior regions of the embryo.

In contrast to Hox, three natural mouse Pax mutations have been identified. One is called undulated, the phenotype of which is skeletal deformities. It is due to a single base change in the Pax1 gene. The second mouse mutant is splotch, associated with Pax3 mutations. Splotch has arisen naturally several times, and different splotch alleles have been characterized. The third mouse mutant is referred to as smalleye, due to Pax6 mutations. The human homolog of this gene is responsible for the dominant-condition Waardenburg syndrome, which consists of deafness, widely spaced eyes, and a patch of white hair above the forehead.

Identification of the genes involved in development has revealed some unexpected connections between seemingly disparate conditions and has also challenged longstanding diagnostic classification schemes. For example, consider the gene *sonic hedgehog*. The pathway of *sonic hedgehog* action is shown in Figure 12.7. *Sonic hedgehog* mutations occur in some familial or sporadic cases of holoprosencephaly (MIM 142945), a major malformation of the CNS in which cleavage of the forebrain into two hemispheres fails partially or completely. Mutations in “patched,” the sonic hedgehog receptor, are responsible for basal cell nevus syndrome (MIM 109400). This is an autosomal dominant disorder characterized by large head size, skeletal anomalies, and a predisposition to tumors, includ-

ing benign basal cell nevi, basal cell carcinomas, and medulloblastomas. The developmental anomalies appear to be due to reduced gene dosage of patched (haploinsufficiency), whereas the tumors display loss of heterozygosity for patched, a classic tumor suppressor mechanism. Some sporadic basal cell carcinomas have been found to have smoothed mutations. Finally, the autosomal recessive Smith–Lemli–Optiz syndrome (MIM 270400) (cerebral dysgenesis, sometimes including holoprosencephaly, growth retardation, hypogenitalism, and limb anomalies) is due to a block in cholesterol metabolism. Cerebral anomalies in this disorder, and in fetuses exposed to drugs that inhibit cholesterol synthesis, may be due to aberrant *sonic hedgehog* signaling.

REFERENCES

- McGinnis W, Krumlauf R 1992, “Homeobox genes and axial patterning”, *Cell*, vol. 68, pp. 283–302.
- Quan L, Smith DW 1973, “The VATER association – vertebral defects, anal atresia, t-e fistula with esophageal atresia, radial and renal dysplasia: a spectrum of associated defects”, *Journal of Pediatrics*, vol. 82, p. 104.

FURTHER READING

- Delahaye A, Sznajer Y, Lyonnet S, Elmaleh-Berges M, Delpierre I, Audollent S, Wiener-Vacher S, Mansbach AL, Amiel J, Baumann C, Bremond-Gignac D, Attie-Bitach T, Verloes A, Sanlaville D 2007, “Familial CHARGE syndrome because of CHD7 mutation: clinical intra- and interfamilial variability”, *Clinical Genetics*, vol. 72, pp. 112–21.
- Hunter AG 2002, “Medical genetics 2: the diagnostic approach to the child with dysmorphic signs”, *Canadian Medicine Association Journal*, vol. 167, pp. 367–72.
- Jongmans MCJ, Admiraal RJ, vander Donk KP, Vissers LELM, Baas AF, Kapusta L, van Hagen JM, Donnai D, de Ravel TJ, Veltman JA, Geurts van Kessel A, De Vries BBA, Brunner HG, Hoefsloot LH, van Ravenswaaij CMA 2006, “CHARGE syndrome; the phenotypic spectrum of mutations in the CHD7 gene”, *Journal of Medical Genetics*, vol. 43, pp. 306–14.
- Sanlaville D, Etchevers HC, Gonzales M, Martinovic J, Clement-Ziza M, Delezoide AL, Aubry MC, Pelet A, Chemouny S, Cruaud C, *et al.* 2006, “Phenotypic spectrum of CHARGE syndrome in fetuses with CHD7 truncating mutations correlates with expression during human development”, *Journal of Medical Genetics*, vol. 43, pp. 211–17.
- Veltman JA, Van Ravenswaaij-Arts CMA 2008, “CHD7 and the CHARGE syndrome”, in CJ Epstein, RP Erickson, A Wynshaw-Boris (eds.), *Inborn errors of development*, Oxford University Press, London, pp. 995–1002.
- Vissers LE, van Ravenswaaij CM, Admiraal R, Hurst JA, de Vries BB, Janssen IM, van der Vliet WA, Huys EH, de Jong PJ, Hamel BC, *et al.* 2004, “Mutations in a new member of the chromodomain gene family cause CHARGE syndrome”, *Nature Genetics*, vol. 36, pp. 955–7.



Find interactive self-test questions and additional resources for this chapter at www.korfgenetics.com.

Self-Assessment

Review Questions

12.1 What is the difference between a disruption and a deformation? Would either one be the consequence of teratogen exposure *in utero*?

12.2 How did identification of the chromosome 22q11.2 deletion in the chromosome 22q11.2 deletion syndrome lead to new knowledge regarding the importance of the Tbx1 gene in cardiac development?

12.3 Molecular testing of the CHD7 gene will be abnormal and confirm the underlying molecular abnormality in approxi-

mately 60–70% of individuals with CHARGE syndrome. Does this eliminate the diagnosis of CHARGE syndrome in the other 30% of individuals with clinical findings consistent with this diagnosis?

12.4 A high proportion of dominantly inherited congenital anomaly syndromes are due to new mutations. Why is this the case?

12.5 What is the relationship between the orientation of Hox genes on the chromosome and their patterns of expression?

別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No.29 (2014年9月20日発行) 別刷

神経症候群(第2版)

—その他の神経疾患を含めて—

IV

VIII 先天異常/先天奇形

先天形態形成異常

神経細胞の生成・移動の異常/皮質形成異常 滑脳症

外性器異常を伴うX連鎖性滑脳症

加藤光広

VIII 先天異常/先天奇形

先天形態形成異常

神経細胞の生成・移動の異常/皮質形成異常 滑脳症

外性器異常を伴う X連鎖性滑脳症

X-linked lissencephaly with abnormal genitalia

Key words : XLAG, 滑脳症, ARX, 介在ニューロン病, 新生児痙攣

加藤 光広

1. 概念・定義

外性器異常を伴う X連鎖性滑脳症(X-linked lissencephaly with abnormal genitalia: XLAG)は、後頭優位の古典型滑脳症もしくは水無脳症、基底核形成異常、脳梁欠損に停留精巣・小陰茎・尿道下裂など男性外性器の低形成(重症例では女性型を示す)を併発する疾患である。病理学的には大脳における介在ニューロンの欠損を特徴とし、抑制系の破綻によって生直後もしくは出生前から難治性の痙攣をきたす。低体温や慢性の下痢、代謝性アシドーシスの併発も多く、全身管理に難渋し生命予後も不良な疾患である。

2. 疫 学

これまで国内・海外での統計調査はなく、正確な頻度は不明である。著者が把握している国内の症例では少なくとも17家系が確認されている。

3. 病 因

介在ニューロンの発生に関与するARX遺伝子の機能喪失変異が原因である^{1,2)}。Arxは、1997年に三菱化学生命科学研究所の北村邦夫博士らによって初めて報告されたホメオボックス遺伝子であり、ショウジョウバエの変異体aristilessの原因遺伝子alとの相同性からaristiless-related homeobox gene(Arx)とマウスで命名された³⁾。その後、ヒトの遺伝子でもARXが同定され、高い相同性を有することが

明らかにされた。ヒトARXはX染色体短腕(Xp22.1)に位置し、全長12.5kb内に5つのエクソンから成り立つ。562残基のアミノ酸配列が翻訳され、転写因子として下流遺伝子の転写抑制を行う。配列内にはDNAに結合するホメオドメインのほかにアラニン残基が7-16個連続する4カ所のポリアラニン配列の存在が特徴的である。また、N末には転写抑制補助タンパク質であるGroucho/transducin-like enhancer of split(TLE) familyと相互作用し転写抑制に働くオクタペプチドドメインと、タンパク質に翻訳後、核膜孔を通して核内へ移行するのに必要な核局在シグナルが存在し、C末にはaristiless関連遺伝子間で相同配列を有し、転写亢進に働くアリストレストドメインが存在する⁴⁾。ARXタンパクは胎児期に主に発現し、大脳と精巣、腺臓で特に重要な役割を果たす。大脳ではGABA作動性介在ニューロンの発生に関与し、腺臓ではPAX4と拮抗し、グルカゴンを合成・分泌するランゲルハンス島 α 細胞の成熟と同 β 細胞と δ 細胞の過剰産生抑制に関与する⁵⁾。精巣での正常な機能は未解明だが、外性器の形成に関与する。

XLAGにみられるARX変異の約80%はナンセンス変異やフレームシフト変異など転写の中断をきたす早期終止コドン(premature termination codon: PTC)変異であり、その他の多くはホメオドメイン内で、疎水性や親水性などアミノ酸の性質が変化する非保存的ミスセンス変異である⁶⁾。ホメオドメイン内で親水性アミノ酸

Mitsuhiro Kato: Department of Pediatrics, Yamagata University Faculty of Medicine 山形大学医学部 小児科学講座

0047-1852/14/¥60/頁/JCOPY

同士のスレオニンがアスパラギンに置換される保存的ミスセンス変異では、脳梁欠損と外性器異常(Proud症候群)のみをきたし脳回形成異常を伴わない。早期終止コドン変異と非保存的ミスセンス変異による表現型を比較すると、大脳基底核の障害が後者でより軽症である。ホメオドメイン内のミスセンス変異はPTC変異に比較して、基底核と外性器の形成異常が軽度である⁷⁾。PTC変異の中断サイズと臨床症状を比較するとエクソン1からエクソン4の範囲内では重症度に差は認められない。ナンセンス変異介在性mRNA分解(nonsense-mediated mRNA decay: NMD)によって転写後の翻訳が行われず、結果としてタンパク質が作られない機能喪失変異と推測される。

4. 病 態

ARXは、変異の部位と種類により様々な病像を呈する多面効果(pleiotropy)を有する。Arxのノックアウトマウスは、大脳新皮質・海馬・線条体・視床のGABA作動性介在ニューロンの産生・移動・分化が障害され介在ニューロンの欠損をきたすほか、精巣の異常な分化をきたし、ヒトのXLAGと表現型が類似している。XLAG患者から得られた剖検脳の病理所見では、大脳皮質は非錐体細胞が欠落し、錐体細胞で占められた異常な3層構造を示すことから、ノックアウトマウス同様介在ニューロンの欠損が示唆される⁸⁾。XLAG患者は全例生後24時間以内(60%の症例は生後1時間以内)もしくは胎児期に痙攣発作をきたし、すべての疾患の中で最も早期にてんかん発作を発症する。その後も発作は難治で、発作回数も毎日頻回に認められる。以前からてんかん発作の発症機序の説明として、興奮と抑制の不均衡がいわれてきたが、XLAGは介在ニューロンの欠落による抑制低下が具体的に示された初めての疾患である。

ARX遺伝子は、脳形成障害を伴わない精神遅滞や年齢依存性てんかん性脳症の原因遺伝子でもある。非奇形群の変異好発部位は1番目と2番目のポリアラニン配列であり、アラニン残基数の増加をきたす伸長変異が病因となる。特に

第2ポリアラニン配列の伸長変異は、X連鎖性家族性精神遅滞の原因として脆弱X症候群について2番目に多く、Partington症候群と呼ばれる上肢のジストニアを伴う精神遅滞、ウエスト症候群、自閉症の原因となりうる^{9,10)}。第1ポリアラニン配列の伸長変異は、伸長数と症状の重症度および発症時期に強い相関を認め、3塩基繰返し配列病(トリプレット・リピート病)と類似の現象を示す¹¹⁾。ポリアラニン伸長変異は、細胞内でARXタンパク質が凝集し細胞死をきたす一方、ARX本来の機能である転写活性の抑制を強める機能獲得変異である⁴⁾。また、ARXの最終エクソンに位置するアリストレスドメインをまきこむフレームシフト変異でも大田原症候群をきたす¹²⁾。最終エクソンの早期終止コドン変異はNMDを逃れることが知られており、転写亢進に作用するアリストレスドメインをもたないARXタンパク質は、ポリアラニン伸長変異同様に転写抑制(機能獲得)に作用すると考えられる。ポリアラニン伸長変異のヒトでの神経病理像は不明だが、第1ポリアラニン配列に7つのアラニン残基を付加したノックインマウスでは皮質と海馬で介在ニューロンの減少を認めスパズム様のミオクローヌスをきたすことから、機能獲得変異でも介在ニューロンの異常が予想される¹³⁾。ARXは、わずかな変異の違いにより非症候性精神遅滞からてんかん性脳症、無症状の脳梁欠損、重度の滑脳症、水無脳症まで多彩な表現型をきたし、遺伝型と表現型に強い相関がみられる。いずれも介在ニューロンの異常が主な病態と考えられ介在ニューロン病としてまとめられる^{7,14,15)}。

5. 診断と鑑別診断

生直後(60%の症例は生後1時間以内)から痙攣発作を示し(新生児痙攣)、頭部画像検査で診断される。X連鎖性であり男性(46,XY)でみられるが、外性器の低形成が強いと女性型を示し、女兒と間違われるため、性別判定は慎重に行う必要がある。XLAGの大脳皮質形成は前頭よりも後頭で重度であり、前頭が厚脳回、後頭が無脳回のグレード3の滑脳症が73%で最も

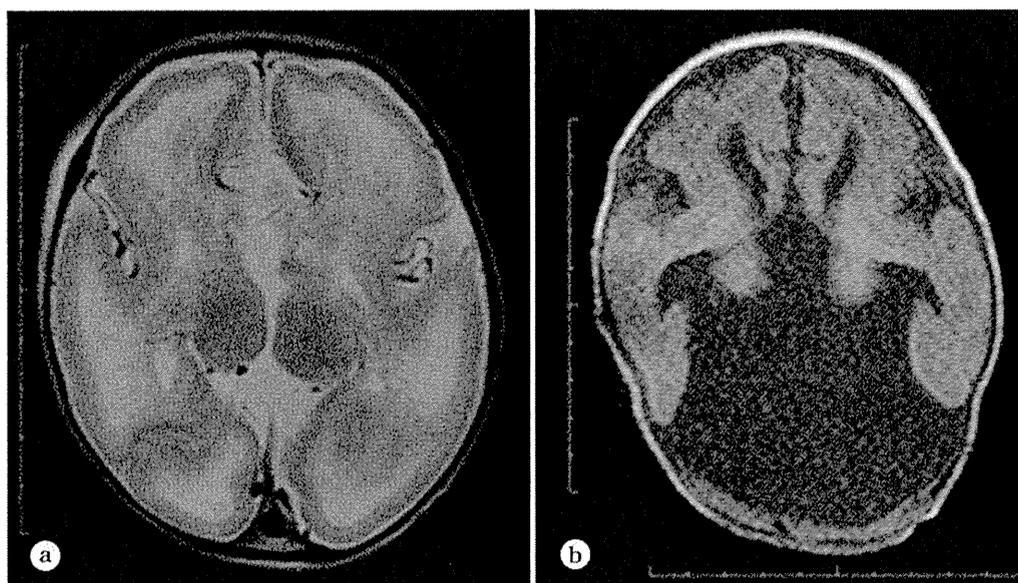


図1-a T2強調画像(軸状断)

広範な無脳回を呈するが、皮質の厚さは5mm前後で浅い脳溝も認められグレード2に分類される。基底核はレンズ核、淡蒼球ともに小さく、視床に比べ高信号が入り交じり境界があいまいで形態が不明瞭である。生後0カ月としても白質の高信号が顕著である。

-b T1強調画像(軸状断)

脳回の形成異常に加え、後頭が欠損し、髄液腔が拡大した水無脳症を示す。

多い(図1-a)。一部は後頭の欠損をきたし、髄液腔が嚢胞状に拡大し、脳室拡大を伴う水無脳症を呈する(図1-b)。脳梁欠損もXLAGの全例に認められ、多くは完全欠損を示す(図2)。大脳白質の信号異常も認められる。基底核の小嚢胞や断片化、低形成は、*LISI*や*DCX*変異による滑脳症には認められない特異的な所見である。Miller-Dieker症候群と異なり顔貌異常はみられない。発作型は間代痙攣が最も多く、微細発作もしくは運動性自動症は比較的少ない⁷⁾。39%の症例で、新生児期には比較的まれなミオクロヌスを認めることも特徴の一つである。脳波は、出生当日から多焦点性突発波が頻回もしくは連続性に認められ、背景活動も非同期性で高度異常を示す。まれにサプレッション・バーストを示すが、ヒプスアリスミアの報告はない。



図2 T1強調画像(正中矢状断, 完全脳梁欠損)
帯状回が消失し、脳溝が脳表から第三脳室に連続している。

6. 治療と予後

XLAGの症状は、てんかん発作以外にも非常

に重症であり、管理に難渋する。最重度の発達障害のほか、視床下部障害によると考えられる

低体温, 原因不明の難治性の下痢と代謝性アシドーシス, 易感染性, グルカゴン分泌不全によると考えられる低血糖を併発し, ICU管理を要することが多く, 約半数は生後1年以内に死亡する. XLAGをきたす遺伝型の女性保因者は約

半数が脳梁欠損をきたし, さらにその半数が軽度から中等度の精神遅滞もしくはてんかん発作をきたす. XLAG患者の母親に限れば, 全例正常発達を示しており, 遺伝相談に際して留意する必要がある.

■ 文 献

- 1) Kitamura K, et al: Mutation of *ARX* causes abnormal development of forebrain and testes in mice and X-linked lissencephaly with abnormal genitalia in humans. *Nat Genet* 32: 359-369, 2002.
- 2) 加藤光広: 脳形成障害・てんかんのトピックス—年齢依存性てんかん性脳症と介在ニューロン病—. *脳と発達* 42: 333-338, 2010.
- 3) Miura H, et al: Expression of a novel *aristaleless* related homeobox gene '*Arx*' in the vertebrate telencephalon, diencephalon and floor plate. *Mech Dev* 65: 99-109, 1997.
- 4) McKenzie O, et al: *Aristaleless*-related homeobox gene, the gene responsible for West syndrome and related disorders, is a Groucho/transducin-like enhancer of split dependent transcriptional repressor. *Neuroscience* 146: 236-247, 2007.
- 5) Collombat P, et al: Opposing actions of *Arx* and *Pax4* in endocrine pancreas development. *Genes Dev* 17: 2591-2603, 2003.
- 6) Kato M, et al: Mutations of *ARX* are associated with striking pleiotropy and consistent genotype-phenotype correlation. *Hum Mutat* 23: 147-159, 2004.
- 7) Kato M, Dobyns WB: X-linked lissencephaly with abnormal genitalia as a tangential migration disorder causing intractable epilepsy: proposal for a new term, "interneuronopathy". *J Child Neurol* 20: 392-397, 2005.
- 8) Bonneau D, et al: X-linked lissencephaly with absent corpus callosum and ambiguous genitalia (XLAG): clinical, magnetic resonance imaging, and neuropathological findings. *Ann Neurol* 51: 340-349, 2002.
- 9) Stromme P, et al: Mutations in the human ortholog of *Aristaleless* cause X-linked mental retardation and epilepsy. *Nat Genet* 30: 441-445, 2002.
- 10) Kato M, et al: Polyalanine expansion of *ARX* associated with cryptogenic West syndrome. *Neurology* 61: 267-276, 2003.
- 11) Kato M, et al: A longer polyalanine expansion mutation in the *ARX* gene causes early infantile epileptic encephalopathy with suppression-burst pattern (Ohtahara syndrome). *Am J Hum Genet* 81: 361-366, 2007.
- 12) Kato M, et al: Frameshift mutations of the *ARX* gene in familial Ohtahara syndrome. *Epilepsia* 51: 1679-1684, 2010.
- 13) Price MG, et al: A triplet repeat expansion genetic mouse model of infantile spasms syndrome, *Arx*^{(GCG)¹⁰⁺⁷}, with interneuronopathy, spasms in infancy, persistent seizures, and adult cognitive and behavioral impairment. *J Neurosci* 29: 8752-8763, 2009.
- 14) Friocourt G, Parnavelas JG: Mutations in *ARX* Result in Several Defects Involving GABAergic Neurons. *Front Cell Neurosci* 4: 4, 2010.
- 15) Quille ML, et al: High-throughput analysis of promoter occupancy reveals new targets for *Arx*, a gene mutated in mental retardation and interneuronopathies. *PLoS One* 6: e25181, 2011.

別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No.29 (2014年9月20日発行) 別刷

神経症候群(第2版)

—その他の神経疾患を含めて—

IV

VIII 先天異常/先天奇形

先天形態形成異常

神経細胞の生成・移動の異常/皮質形成異常 滑脳症

Miller-Dieker 症候群

加藤光広

VIII 先天異常/先天奇形

先天形態形成異常

神経細胞の生成・移動の異常/皮質形成異常 滑脳症

Miller-Dieker 症候群

Miller-Dieker syndrome

Key words : Miller-Dieker 症候群, 滑脳症, 無脳回, LIS1, 隣接遺伝子症候群

加藤 光広

1. 概念・定義

Miller-Dieker 症候群は、軸状断で8の字型の完全な無脳回(グレード1:本誌‘古典型滑脳症’の稿参照)と特異的な顔貌異常を呈し、17p13.3領域のLIS1からYWHAE(14-3-3ε)までの遺伝子群の欠失によって起こる隣接遺伝子症候群である¹⁾。LIS1単独の欠失もしくは遺伝子内変異ではグレード1の無脳回や顔貌異常を示さない。滑脳症以外の奇形徴候を伴わない場合は、滑脳症単独シークエンス(isolated lissencephaly sequence)と呼ばれる。従来は滑脳症の代名詞として‘Miller-Dieker 症候群’が用いられていたが、遺伝的な原因が明らかになった現在は、両者が明確に区別されている²⁾。

2. 疫 学

平成9(1997)年に行われた大脳皮質形成異常の全国疫学調査³⁾によれば、広範性滑脳症(無脳回のみで厚脳回を伴わないもの)が61例(男性30例,女性31例)報告されている。現在、無脳回のみで古典型滑脳症はグレード1と2に分類され、隣接遺伝子症候群としてのMiller-Dieker 症候群はグレード1のみである。また、グレード1の無脳回はDCX変異の男児例や、TUBA1A変異でも生じることから、狭義のMiller-Dieker 症候群の実数はさらに少ないと考えられる。

3. 病 因

多発奇形を示すMiller-Dieker 症候群は以前から隣接遺伝子症候群と推察されていた。シカゴ大学のCardosoら⁴⁾は、17p13.3領域の欠失例を多数集め、LIS1前後の領域をカバーする多数のBACプローブを用いてFISH法を行い、Miller-Dieker 症候群、滑脳症単独シークエンス、滑脳症を伴わない症例の3者間で欠失範囲を比較し、Miller-Dieker 症候群に特異的な責任領域を明らかにした。Miller-Dieker 症候群ではLIS1の欠失とともに14-3-3ε(YWHAE)とCRKの両遺伝子の欠失が認められる。しかし、滑脳症単独シークエンスでは、LIS1の欠失は認められるが、YWHAEの欠失は認められない。滑脳症を伴わない症例ではLIS1の欠失は認められず、YWHAEおよびその近傍遺伝子の欠失のみである。

4. 病 態

LIS1はヒトの神経細胞移動異常症の原因遺伝子として初めて同定され、神経細胞の移動機序が解明されるきっかけになった。LIS1はヒト染色体17p13.3に位置し全長80kbで11個のエクソンにより411個のアミノ酸残基をコードする。LIS1タンパク質はコウジカビ(*Aspergillus nidulans*)における核移動に必要な分子のNudFとアミノ酸配列で42%の相同性を有し、全有核細胞で保存されていると考えられる⁵⁾。LIS1はすべての組織で発現しており、特に脳と

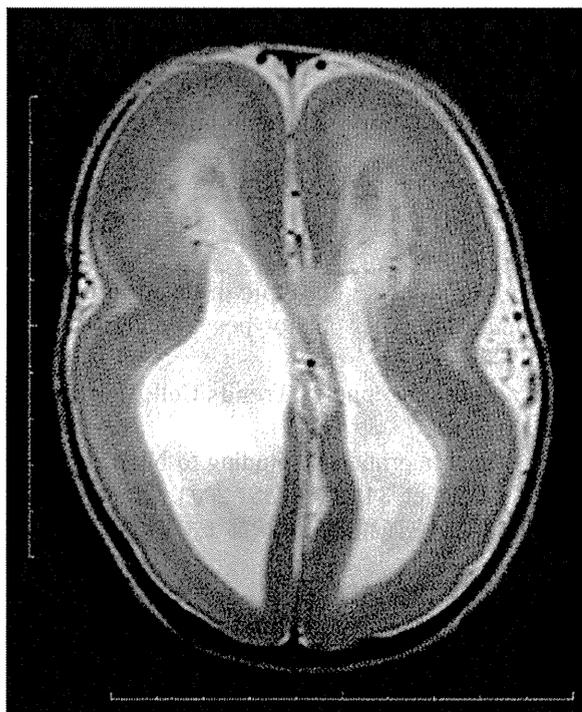


図1 T2強調画像(軸状断)

脳溝が消失し、8の字形の完全な無脳回(グレード1)を呈する。表層に認められる白質と同じ信号強度の薄い層は、病理所見の細胞希薄層に該当する。

心臓、骨格筋での発現量が多い。YWHAEはLIS1と同じく17p13.3に位置する。YWHAEタンパク質は、LIS1のリン酸化シグナル経路を構成し、CDK5/CDK5R1によってリン酸化されたNDEL1に結合し、NDEL1のリン酸化状態を維持/制御する。また、YWHAEのノックアウトマウスは、LIS1のノックアウトマウスと同様に大脳皮質と海馬の形成障害と神経細胞の移動障害を呈する。YWHAEとLIS1の二重変異ヘテロ接合体では、より強い脳形成障害が認められる⁶⁾。以上の知見から、Miller-Dieker症候群で見られる完全な無脳回は、LIS1とYWHAE両者の機能不全により重症化した結果であることが明らかになっている。CRKについては未解明だが、Miller-Dieker症候群の病態には少なくともLIS1とYWHAEの両者が関与している。

5. 診断と鑑別診断

画像は8の字形を呈するグレード1の典型的

な完全無脳回を示し、皮質は10-20mmに肥厚している⁷⁾。基底核には異常を認めない。DCX変異によるグレード1の無脳回は、画像による鑑別は難しいが、男児のみで、特異顔貌を伴わない。血管周囲腔の拡大を伴うことが多い。

病理学的には新皮質の障害が強く、海馬など辺縁系の異常は比較的少ない。皮質は肥厚し、白質容量は減少し、脳室拡大を伴う。大脳皮質は、病理学的に、脳表から①分子層、②表在細胞層、③細胞希薄層、④深部細胞層の4層構造を示す。厚脳回から正常脳回への移行部分では表在細胞層が正常な皮質のII-VI層に融合しており、深部細胞層は正常皮質に連続せずに、皮質下の異所性灰白質を形成する(本誌‘古典型滑脳症’の稿参照)。延髄の下オリーブ核の異所性灰白質を伴うことが多い。

Miller-Dieker症候群で見られる顔貌の特徴は、小頭(出生時は正常で、生後目立ってくる)、広い前額、前額正中から眉間にかけての膨隆と陥凹、側頭部の陥凹、耳介低位、小さく短い鼻、上向きの鼻孔、薄い口唇、小顎である^{4,8)}。時に心臓・腸管・腎臓・指趾など他の奇形を伴う。

LIS1を含む17p13.3領域の微細欠失が認められる。LIS1をカバーするBACクローンをプローブに用いた染色体fluorescence *in situ* hybridization(FISH)法による診断が可能であり、国内では保険が適応されている。切断点がLIS1遺伝子内に存在する場合は、LIS1の部分欠失となりLIS1領域のBACプローブを用いたFISH法では検出できないことがある。その場合でもMLPA法により診断が可能である⁹⁾。

6. 治療と予後

神経症状に加え、呼吸障害や栄養障害など全身管理が必要である。心奇形など内臓奇形を伴うことも多く、全身臓器のスクリーニングを行う。重度の精神運動発達遅滞を呈し、筋緊張低下、難治性のてんかん、摂食障害のほか、肺炎を繰り返し、生命予後は不良である。てんかんはWest症候群(點頭てんかん)の併発が多い。

■ 文 献

- 1) Kato M, Dobyns WB: Lissencephaly and the molecular basis of neuronal migration. *Hum Mol Genet* 12 Spec No 1: R89-96, 2003.
- 2) Barkovich AJ, et al: A developmental and genetic classification for malformations of cortical development: update 2012. *Brain* 135: 1348-1369, 2012.
- 3) 厚生省「脳形成異常の発生機序に関する臨床的・基礎的研究」研究班(島田司己班長): 皮質形成異常—基礎と臨床—, p46, 「脳形成異常の発生機序に関する臨床的・基礎的研究」研究班, 1998.
- 4) Cardoso C, et al: Refinement of a 400-kb critical region allows genotypic differentiation between isolated lissencephaly, Miller-Dieker syndrome, and other phenotypes secondary to deletions of 17p13.3. *Am J Hum Genet* 72: 918-930, 2003.
- 5) Morris NR, et al: Nuclear migration, nucleokinesis and lissencephaly. *Trends Cell Biol* 8: 467-470, 1998.
- 6) Toyo-oka K, et al: 14-3-3epsilon is important for neuronal migration by binding to NUDEL: a molecular explanation for Miller-Dieker syndrome. *Nat Genet* 34: 274-285, 2003.
- 7) 加藤光広: 大脳皮質形成異常. 小児神経の画像診断 脳脊髄から頭頸部・骨軟部まで(大場 洋編), p232-249, 学研メディカル秀潤社, 2010.
- 8) 加藤光広: 中枢神経系の発生異常の遺伝学的背景. 小児神経学の進歩 36: 47-57, 2007.
- 9) Mei D, et al: High frequency of genomic deletions—and a duplication—in the LIS1 gene in lissencephaly: implications for molecular diagnosis. *J Med Genet* 45: 355-361, 2008.

神経症候群(第2版)

—その他の神経疾患を含めて—

IV

VIII 先天異常/先天奇形

先天形態形成異常

神経細胞の生成・移動の異常/皮質形成異常 滑脳症

古典型滑脳症

(無脳回・厚脳回・皮質下帯状異所性灰白質)

加藤光広

VIII 先天異常/先天奇形

先天形態形成異常

神経細胞の生成・移動の異常/皮質形成異常 滑脳症

古典型滑脳症(無脳回・厚脳回・皮質下帯状異所性灰白質)

Classical lissencephaly (agyria, pachygyria, subcortical band heterotopia)

Key words : 滑脳症, 無脳回, 厚脳回, 異所性灰白質, 神経細胞移動障害

加藤光広

1. 概念・定義

滑脳症は、脳溝が減少し脳表面が平滑な外観をきたすヒトの脳奇形全般を指す。滑脳症の同義語として、無脳回 (agyria) と厚脳回 (pachygyria) も用いられるが、'滑脳症' は病理や画像の特徴だけでなく、ほかの症状や遺伝学的な原因も考慮して病名として用いられ、無脳回、厚脳回は、脳回の形態学的な特徴を示す際に用いられる。無脳回と厚脳回、および皮質下帯状異所性灰白質の原因遺伝子は共通しており、病態を共有している。三者は形態的にも連続性があり、移動障害の程度の違いによって三者間の差が生じている。無脳回と厚脳回、厚脳回と皮質下帯状異所性灰白質の併発もみられ、無脳回から皮質下帯状異所性灰白質までは連続性に変化し、病変の組み合わせによりグレード1から6まで分類されている¹⁾(表1)。無脳回と厚脳回の間は

明確な境界はないが、おおむね脳葉単位で脳溝が失われている場合が無脳回で、脳溝はあるが正常よりも少なく、脳回の幅が厚い場合を厚脳回と呼んでいる。いずれも大脳皮質の層(脳表から脳室側への垂直方向)の肥厚(4 mm以上)と幅広い脳回が特徴である(図1)。皮質下帯状異所性灰白質(subcortical band heterotopia)は、二重皮質症候群(double cortex syndrome)とも呼ばれ、表層の大脳皮質と側脳室の間の白質内に、帯状の異所性灰白質が認められる(図2)。

以前は滑脳症の病理所見と併発症状の違いにより、I型とII型に分類されていた。しかし、現在は原因遺伝子の解明と発生生物学における新しい知見に基づき、I型に分類されていた4層の皮質構造を呈するタイプが古典型滑脳症で、II型に分類されていた脳表に小さい凹凸があるタイプが丸石様(cobblestone)皮質異形成である(本誌別稿参照)。脳溝が減少し、脳表が平滑

表1 古典型滑脳症のグレード分類

	グレード					
	1	2	3	4	5	6
無脳回						
厚脳回						
皮質下帯状異所性灰白質						

グレード1は完全な無脳回で、グレード2も全体的な無脳回であるが、前頭極もしくは後頭極に浅い脳溝が2-3個存在することで区別される。

Mitsuhiro Kato: Department of Pediatrics, Yamagata University Faculty of Medicine 山形大学医学部 小児科学講座

0047-1852/14/¥60/頁/JCOPY

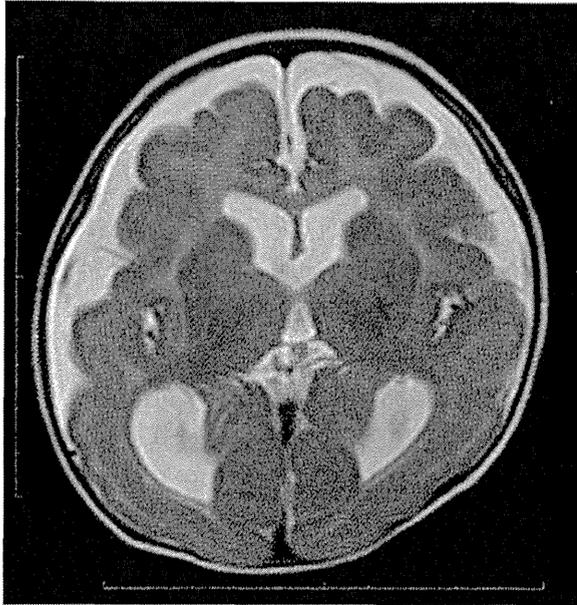


図1 LIS1変異によるグレード3の古典型滑脳症(T2強調画像, 軸状断)

前頭が厚脳回, 後頭が無脳回を呈する。後頭では皮質の厚さが約1cmに肥厚している。

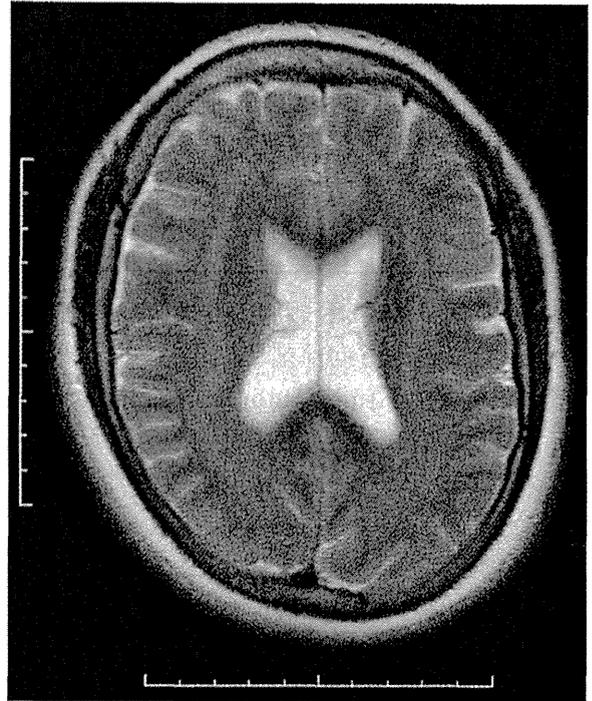


図2 DCX変異による広範性の皮質下帯状異所性灰白質(グレード6)(T2強調画像, 軸状断)

深部白質内に, 前頭から後頭まで連続する皮質と等信号の帯状の異所性灰白質を認める。脳溝はやや浅いが, 皮質の厚さは正常である。

であっても, 皮質の厚さが正常なタイプは単純脳回(simplified gyral pattern)であり, 滑脳症とは区別される²⁾。

2. 疫 学

古典型滑脳症の頻度は出生数10万に対し1.18と報告³⁾されているが, MRIが普及する以前の調査であり正確には不明である。平成9年に行われた大脳皮質形成異常の全国疫学調査によれば, 滑脳症(無脳回と厚脳回)が277例, 皮質下帯状異所性灰白質が24例報告されている。著者の施設には現在全国から両者を併せて年間20例前後の相談が寄せられている。LIS1の欠失例は, 保険適応の染色体検査FISH法により相談以前におおむね除外されていることを考慮すると, 国内では少なくとも年間30例以上の出生があるものと推測される。

3. 病 因

滑脳症は神経細胞移動異常症の別名として用いられるように, 以前から神経細胞の移動障害が病態と推測されていた。原因遺伝子の同

定によって分子病態が明らかにされ, 神経細胞の移動障害が原因であることが証明された。これまでにLIS1, YWHAE(14-3-3ε), DCX, TUBA1A, RELN, VLDLR, ARX, ACTB, ACTG1の各遺伝子が同定されている⁴⁻¹⁰⁾。無脳回もしくは厚脳回の約7割は, LIS1もしくはDCXの変異によって生じる。LIS1変異例のうちでFISH法で検出されるLIS1欠失例は2/3であり, 残り1/3はLIS1内部の欠失や点変異である。LIS1のミスセンス変異は欠失に比べて軽微な表現型を呈し, 後頭部に厚脳回が限局し知能が正常な例も存在する。皮質下帯状異所性灰白質も無脳回・厚脳回と同じ遺伝子(多くはDCX, 一部LIS1)の変異が原因である。DCXはX染色体に位置し, ヘミ接合体の男性では前頭優位の滑脳症(無脳回または厚脳回)を, ヘテロ接合体の女性もしくは一部の体細胞(神経細胞)に変異を有するモザイクの男性では皮質下帯

状異所性灰白質を呈する¹¹⁾。RELNもしくはVLDLRの変異は、出生時の頭囲が正常で、著明な小脳低形成を伴う広範な厚脳回(グレード4)をきたす⁷⁾。ACTB, ACTG1の変異は、Baraitser-Winter症候群をきたす¹⁰⁾。

4. 病 態

LIS1タンパク質は、細胞内では核の周囲の微小管、特に移動方向前端側に位置する中心体(微小管形成中心(microtubule organizing center: MTOC))に局在している。微小管は α と β の2種類のチューブリンが規則的に共重合してできた管状のタンパク質線維であり、プラス端からチューブリンが付加され、マイナス端から解離して、長さが調節されている。TUBA1Aは α チューブリンをコードする。微小管はアクチンとともに細胞内の主要な構造タンパク質であり、有糸分裂、細胞運動、細胞内輸送に関わる。微小管には微小管関連タンパク質(microtubule-associated protein: MAP)が付着し、微小管の安定性を制御している。LIS1は、微小管のマイナス端におけるチューブリンの核形成と重合を抑制し、微小管を短縮させる。その結果、微小管のプラス端が存在する伸展突起の先端方向へ核が移動する。一方、マイナス端が集まる中心体を超えて核が先行して移動する様子も観察され、異なる仮説も提唱されている¹²⁾。ARX以外の遺伝子群は、CDK5/CDK5R1(p35)によってリン酸化されるLIS1 pathwayと呼ばれる共通の情報伝達系を構成し、最終的に細胞骨格タンパクの微小管を制御することで細胞や核の移動を行っている。

DCXは微小管関連タンパク質であり、核周囲と中心体のほかに、LIS1と異なり移動神経細胞の先端突起内の微小管にも強く局在し、微小管の形成を促進し、安定させ、束状化させる。DCXもCDK5によってリン酸化され、微小管への親和性と微小管形成促進効果を低下させる。DCXの過剰発現による変異LIS1の代償作用も示され、DCXとLIS1間には相互作用がある。DCXのミスセンス変異は微小管結合ドメインに集中しており、DCX変異による神経細胞移

動障害はLIS1同様に微小管を介していると考えられる¹³⁾。

5. 診断と鑑別診断

無脳回は頭部CTでも診断可能だが、厚脳回、皮質下帯状異所性灰白質の診断にはMRIが必須である¹⁴⁾。無脳回も厚脳回も幅広い脳回とともに皮質の肥厚を特徴とする。古典型滑脳症は、脳回形成の程度(Grade)と、形成障害が前頭優位 $a>p$ か、後頭優位 $p>a$ か(Gradient)により分類され、原因遺伝子の推定に役立つ。LIS1変異は後頭優位に皮質形成障害をきたす。DCX変異は前頭優位の皮質形成障害が特徴的である。皮質下帯状異所性灰白質では、異所性灰白質の層が薄いときは、脳回形成はほぼ正常であるが、一般に脳溝は浅く、厚脳回を伴うこと(グレード5)も多い。皮質下帯状異所性灰白質の軽症例では軽いてんかん発作のみで、CT撮影が行われていても気づかれていない場合がある。DCX変異では患者女性が保因者となり、家族性発症もありえるため、慎重な診断が必要である。出生時の頭囲が $-2SD$ 以下の場合は小滑脳症(microlissencephaly)に分類され、LIS1, DCX変異の可能性は低い。小滑脳症に脳梁欠損や橋小脳低形成を伴う場合は、TUBA1A変異が考えられる。

多小脳回はMRIの撮影時期(1歳前後)によっては厚脳回と鑑別が難しい場合がある。多小脳回の約60%はシルビウス裂周辺に存在し、左右差がみられる場合が多く、古典型滑脳症との鑑別点になる。丸石様皮質異形成は、日本では福山型先天性筋ジストロフィーに併発することが多い。側脳室の拡大を認めるが、頭囲拡大を伴う水頭症の併発はまれである。脳室周囲結節状異所性灰白質は、病変が側脳室に面して存在し、皮質直下もしくは深部白質に存在する皮質下帯状異所性灰白質とは明らかに異なる。

6. 治療と予後

てんかん発作、特に無脳回ではWest症候群(點頭てんかん)の併発が多い。薬物の選択基準は一般的な治療方針に従ってよいが、てんかん

発作は難治なことが多いため、過剰な治療によって副作用を発現させないことが重要である。画像と神経症状の重症度は比例し、常時臥床例では呼吸や摂食・栄養などの全身管理が必要である。運動機能異常に対するリハビリテーション、知的障害に対する生活指導を症状に応じて行う。皮質下帯状異所性灰白質では運動障害は

少なく、知的障害も重度から正常まで幅が広い。*LIS1* や *TUBA1A* 変異は常染色体優性遺伝であり、原則として孤発性であるが、染色体の転座例やモザイク変異では同胞発症もありえるので、遺伝子診断を含めた正確な遺伝相談が必要である。

■ 文 献

- 1) Kato M, Dobyns WB: Lissencephaly and the molecular basis of neuronal migration. *Hum Mol Genet* 12 Spec No 1: R89-96, 2003.
- 2) Barkovich AJ, et al: A developmental and genetic classification for malformations of cortical development: update 2012. *Brain* 135: 1348-1369, 2012.
- 3) de Rijk-van Andel JF, et al: Epidemiology of lissencephaly type I. *Neuroepidemiology* 10: 200-204, 1991.
- 4) Reiner O, et al: Isolation of a Miller-Dieker lissencephaly gene containing G protein beta-subunit-like repeats. *Nature* 364: 717-721, 1993.
- 5) Gleeson JG, et al: Doublecortin, a brain-specific gene mutated in human X-linked lissencephaly and double cortex syndrome, encodes a putative signaling protein. *Cell* 92: 63-72, 1998.
- 6) Hong SE, et al: Autosomal recessive lissencephaly with cerebellar hypoplasia is associated with human *RELN* mutations. *Nat Genet* 26: 93-96, 2000.
- 7) Boycott KM, et al: Homozygous deletion of the very low density lipoprotein receptor gene causes autosomal recessive cerebellar hypoplasia with cerebral gyral simplification. *Am J Hum Genet* 77: 477-483, 2005.
- 8) Kitamura K, et al: Mutation of *ARX* causes abnormal development of forebrain and testes in mice and X-linked lissencephaly with abnormal genitalia in humans. *Nat Genet* 32: 359-369, 2002.
- 9) Keays DA, et al: Mutations in alpha-tubulin cause abnormal neuronal migration in mice and lissencephaly in humans. *Cell* 128: 45-57, 2007.
- 10) Riviere JB, et al: De novo mutations in the actin genes *ACTB* and *ACTG1* cause Baraitser-Winter syndrome. *Nat Genet* 44: 440-444, S1-2, 2012.
- 11) Kato M, et al: Mutation of the doublecortin gene in male patients with double cortex syndrome: somatic mosaicism detected by hair root analysis. *Ann Neurol* 50: 547-551, 2001.
- 12) 梅嶋宏樹, 見学美根子: 神経細胞移動における中心体, 核移動のダイナミクス. *実験医学* 25: 352-357, 2007.
- 13) 加藤光広: 神経細胞移動障害の分子機構. *日本小児科学会雑誌* 111: 1361-1374, 2007.
- 14) 加藤光広: 大脳皮質形成異常. *小児神経の画像診断 脳脊髄から頭頸部・骨軟部まで*(大場 洋編), p 232-249, 学研メディカル秀潤社, 2010.

別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No.31 (2014年12月20日発行) 別刷

神経症候群(第2版)

—その他の神経疾患を含めて—

VI

XIV てんかん症候群

全般てんかんおよび症候群

症候性 特異症候群 脳奇形

滑 脳 症

加藤光広

XIV てんかん症候群

全般てんかんおよび症候群 症候性 特異症候群 脳奇形

滑 脳 症

Lissencephaly

Key words : 滑脳症, 無脳回, 厚脳回, 神経細胞移動異常, LIS1

加藤 光広

XIV

てんかん症候群

1. 概念・定義

滑脳症(lissencephaly)は、脳発生に際して神経細胞の移動が何らかの原因(多くは遺伝子変異)によって障害され、浅い脳溝と幅広い脳回によって脳表面が平滑な外観をきたした脳形成異常である。形態異常の程度、すなわち脳回の幅の広さと脳溝の数によって、無脳回(agyria)と厚脳回(pachygyria)に分けられるほか、皮質下帯状異所性灰白質(他稿参照)も病因・病態を共有する。三者は形態的、病理学的に連続性に変化し、無脳回と厚脳回(図1)、厚脳回と皮質下帯状異所性灰白質の併発もみられ、最も重症のグレード1(完全な無脳回)から最も軽症のグレード6(皮質下帯状異所性灰白質のみ)まで6段階に分類されている(表1)¹⁾。無脳回と厚脳回の間には明確な境界はないが、おおむね脳葉単位で脳溝が失われている場合が無脳回で、脳溝はあるが正常よりも少なく、脳回の幅が厚い場合を厚脳回と呼んでいる。脳溝が減少し、脳表が平滑であっても、皮質層の肥厚がみられない場合は、単純脳回(simplified gyral pattern)であり、細胞移動の異常よりも細胞産生の異常が疑われる。

以前は滑脳症の病理所見と併発症状の違いにより、I型とII型に分類されていた。しかし、現在は原因遺伝子の解明と発生生物学における新しい知見に基づき、I型に分類されていた4層の皮質構造を呈するタイプを古典的滑脳症と呼び、II型に分類されていた脳表に小さい凹凸が



図1 古典型滑脳症の3カ月児の頭部MRI (T2強調軸状断)

LIS1変異により前頭が厚脳回、後頭が無脳回を呈する。後頭の脳表直下にみられる線状の高信号域は細胞希薄層に該当し、無脳回部分では皮質の厚さは1cm以上に肥厚している。

表1 古典型滑脳症のグレード(重症度)分類

グレード1: 完全な無脳回
グレード2: 無脳回(前頭もしくは後頭に2-3個の浅い脳溝を認める)
グレード3: 無脳回+厚脳回
グレード4: 厚脳回
グレード5: 厚脳回+皮質下帯状異所性灰白質
グレード6: 皮質下帯状異所性灰白質

Mitsuhiro Kato: Department of Pediatrics, Yamagata University Faculty of Medicine 山形大学医学部 小児科学講座

0047-1852/14/¥60/頁/JCOPY

あるタイプは丸石様異形成(cobblestone malformations)と名称が変更されている²⁾。

2. 疫 学

オランダにおける古典型滑脳症の頻度は出生数10万に対し1.18と報告³⁾されているが、MRIが普及する以前の1980年代の調査であり、正確な頻度は不明である。国内で1997年に行われた大脳皮質形成異常の全国疫学調査によれば、無脳回と厚脳回の古典型滑脳症が277例報告されている⁴⁾。著者の施設には現在全国から年間20例弱の相談が寄せられている。LIS1の欠失例は、保険適応の染色体検査FISH法により相談以前におおむね除外されていることを考慮すると、国内では少なくとも年間30例前後の出生があるものと推測される。

3. 病 因

滑脳症では病理学的に皮質の層構造の配列異常が認められ、神経細胞の移動障害が病因として推測されていた。実際に原因遺伝子が同定され、細胞や動物モデルの解析によって、神経細胞の移動障害が原因であることが確認された。古典型滑脳症の原因遺伝子としてこれまでにLIS1, YWHAЕ(14-3-3ε), DCX, TUBA1A, RELN, VLDLR, ARX, ACTB, ACTG1が同定されている^{1,5-7)}。無脳回もしくは厚脳回の約7割は、LIS1もしくはDCXの変異によって生じる。LIS1変異例のうちでFISH法で検出されるLIS1欠失例は2/3であり、残り1/3はLIS1内部の欠失や点変異である。Miller-Dieker症候群は、17p13.3に位置するLIS1からYWHAЕまでを含む領域の欠失を原因とする隣接遺伝子症候群である。DCXはXq23に位置し、ヘミ接合体の男性では前頭優位の滑脳症(無脳回または厚脳回)をきたすが、体細胞モザイク変異の場合は男性でも皮質下帯状異所性灰白質を呈する⁸⁾。RELNもしくはVLDLRの変異は、厚脳回に加え著明な小脳低形成を伴う⁹⁾。ARXの変異は外性器異常を伴うX連鎖性滑脳症(XLAG)をきたし、脳梁欠損と基底核の異常を伴う^{9,10)}。ACTB, ACTG1の変異は、虹彩欠損と眼瞼下垂、

眼間解離、知的障害を特徴とするBaraitser-Winter症候群をきたす⁷⁾。

4. 病 態

ヒト大脳新皮質は胎生6-20週にかけて、脳室帯・脳室下帯もしくは基底核原基で産生された神経細胞が脳室もしくは脳表に対して垂直もしくは接線方向に皮質に移動し、最終的に6層構造が形成される。古典型滑脳症では皮質の層構造が乱れた4層もしくは3層構造である。細胞移動は、先導突起の伸展、核の移動、尾突起の退縮の3段階から成り立ち¹¹⁾、古典型滑脳症は核の移動障害が主な病態と考えられている。細胞内の構造タンパク質である微小管はαとβの2種類のチューブリンが重合してできており、細胞運動のほか、有糸分裂、細胞内輸送に関わり、DCXなどの微小管関連タンパク質(microtubule-associated protein: MAP)によって微小管の安定性が制御される。LIS1は、核の周囲の移動方向前端側に位置する微小管形成中心に局在し、微小管のマイナス端におけるチューブリンの核形成と重合を抑制し、微小管を短縮させる。その結果、微小管のプラス端が存在する伸展突起の先端方向へ核が移動すると考えられている。TUBA1Aはαチューブリン自体をコードする。RELN, VLDLRは、LIS1を介する情報伝達系の上流を構成し、最終的に細胞骨格タンパクの微小管制御に関与する。ARXは転写因子であり大脳GABA作動性介在ニューロンに特異的に発現し、産生・移動・分化に関わり、ヌル変異によって機能を喪失すると抑制系の介在ニューロンが失われ、興奮性が増加する^{12,13)}。

5. 診断と鑑別診断

MRIの所見によって臨床的に診断され、原因遺伝子の推定がなされる。原因確定のためには遺伝子解析が必要である。画像上は幅広い脳回のほかに皮質の肥厚を特徴とし、皮質の厚さは無脳回では10mm以上、厚脳回では4-9mmである。画像と神経症状の重症度は比例する。神経学的には低緊張型の脳性麻痺と重度の知的障害、てんかん発作、特にスパズム発作を併発す