

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

Aicardi症候群、神経細胞移動異常症

研究分担者 加藤 光広 昭和大学医学部 講師

研究要旨

Aicardi症候群は大脳皮質形成異常と脳梁欠損、網脈絡膜裂孔を主徴とする先天異常であり、てんかん性スパズムを主体とする難治性のてんかん発作をきたす。また、神経細胞移動異常症は大脳発生の神経細胞移動期に主要な病態を有し、滑脳症などの様々な皮質形成異常を示す。本研究班のレジストリ登録データを利用し、両者の臨床像（神経症状、発作、治療、福祉受給状況など）を調査した。Aicardi症候群8例、皮質発達異常による奇形77例が登録されていた。Aicardi症候群は0-3か月にてんかん発作で診断され発作は消失せず、6例が最重度、2例が重度知的障害を伴ない、比較的均質な表現型を示した。皮質発達異常による奇形は、診断年齢、発作型、発作頻度、神経所見、福祉受給状況に広い幅がみられた。Aicardi症候群、神経細胞移動異常症について既存のレジストリ登録があるが、登録項目に違いがある。皮質発達異常による奇形については細分類をし、レジストリ間で症例を対比することでレジストリの有用性が増すと考えられる。

A．研究目的

Aicardi症候群は1965年にAicardiらにより脳梁欠損、點頭てんかん、網脈絡膜裂孔、女児発症を特徴とする先天性奇形症候群として初めて報告された。そのほかにも様々な脳形成異常、難知性のてんかん発作、重度の知的障害を呈する。患者の大部分が女児であることから、X染色体優性遺伝、もしくは常染色体上の限性発現遺伝子の異常が想定されているが、原因遺伝子の同定には至っていない。2010年の国内調査では60例が確認された（加藤光広：Aicardi症候群の全国疫学調査．平成22年度厚生科学研究費（難治性疾患克服研究事業）Aicardi症候群の遺伝的要因の実態に関する研究．分担研究報告書）。Aicardi症候群はまれな疾患だが、Aicardi医師が高名なこともあり、病名自体は国内でもよく知られている。

我々は2004年から国内のAicardi症候群の臨床像と遺伝的要因解明の共同研究を行っている。まだ原因遺伝子は同定されていないが、

男児例の存在や脳形成障害や予後が多様であることなどを明らかにしてきた。2005年にAicardiは大脳皮質形成異常と網脈絡膜裂孔を重視した診断基準を提唱しており（Aicardi J, 2005. Brain & Development）、国内の指定難病の診断基準もそれに倣っている（表）。本研究において2014年には5例、2015年には2例のAicardi症候群の臨床診断例が紹介され、現在の診断基準に基づいて検討した結果、指定難病の指定前後で診断精度が変化したことを明らかにした。厚生労働省のホームページにおける疾患の概要と診断基準の公表の成果と考えられる。本年度は、Aicardi y 症候群と、本研究班におけるもう一つの担当疾患である神経細胞移動異常症について、皮質発達異常による奇形のレジストリ登録データを利用し、両者の臨床像を明らかにする。

表 アイカルディ症候群の診断基準

A症状

主要徴候

1. スパズム発作a
2. 網脈絡膜裂孔 (lacunae)b
3. 視神経乳頭 (と視神経) の coloboma、しばしば一側性
4. 脳梁欠損 (完全 / 部分)
5. 皮質形成異常 (大部分は多小脳回) b
6. 脳室周囲 (と皮質下) 異所性灰白質 b
7. 頭蓋内嚢胞 (たぶん上衣性) 半球間もしくは第三脳室周囲
8. 脈絡叢乳頭腫

支持徴候

9. 椎骨と肋骨の異常
10. 小眼球または他の眼異常
11. 左右非同期性 'split brain' 脳波 (解離性サプレッション・バースト波形)
12. 全体的に形態が非対称な大脳半球

a 他の発作型 (通常は焦点性) でも代替可能

b 全例に存在 (もしくはおそらく存在)

B . 研究方法

本研究班が始まり、症例登録が開始された2014年11月1日から2015年11月30日までに登録された合計1316症例のうち、診断名が「Aicardi症候群」もしくはてんかんの原因疾患が「皮質発達異常による奇形」として登録された症例を抽出した。対象はAicardi症候群が8例、皮質発達異常による奇形が77例である。

レジストリ登録項目のうち、診断日 (年齢に換算)、性、皮質発達異常による奇形についてはその細分類、知的発達障害の重症度、神経学・身体所見、発作の発症時期 (年齢に換算)、発作型 (主発作)、発作型 (主発作) の頻度、その他の発作の有無、脳波所見、治療の内容、社会生活状態、利用している制度の有無について調査した。

(倫理面への配慮)

本研究は山形大学医学部倫理審査委員会 (平成24年度第71号) と昭和大学医学部ヒトゲノム・遺伝子解析倫理審査 (申請番号 第220号) および昭和大学医学部における人を対象とする研究等に関する倫理委員会 (承認番号1971号) の承認を得て行った。

C . 研究結果

Aicardi症候群8例中、診断時の年齢は0~3か月で、全員女性であった。知的発達障害は最重度6例、重度2例で、神経学・身体所見はねたきり6例、四肢麻痺1例、片麻痺1例、摂食障害1例であった。発作の発症は0~3か月で診断日と一致し、全例てんかん発作で発症していた。主発作の発作型は全例てんかん性スパズムで、日単位で認められ、4例が他の発作 (強直発作) を併発していた。脳波所見は4例がヒプスアリスミアを示し、他の4例は異常な背景活動単独もしくは多焦点性棘波、広汎性棘徐波複合を示した。治療の内容は、全例薬物治療とACTH療法を併用し、食事療法を2例、外科治療 (半球切除・離断、脳梁離断、迷走神経刺激) を1例で行っていた。社会生活状態は就学前が4例、学生 (特別支援級・校) が4例であった。7例が何らかの社会福祉制度を利用していた。

皮質発達異常による奇形77例中、診断時の年齢は平均4歳10か月 (0か月~40歳) で、女性42例、男性35例であった。知的発達障害は最重度27例、重度11例、中等度12例、軽度13例、境界2例、正常10例、不明2例で、神経学・身体所見はねたきり20例、未頸定9例、四肢麻痺13例、片麻痺11例、不随意運動1例、摂食障害8例であった。発作の発症は平均4歳11か月 (0か月~47歳) で、主発作の発作型はてんかん性スパズム23例、複雑部分発作20例、強直発作11例、部分運動 / 感覚発作7例、強直間代発作5例、二次性全般化発作5例、欠神発作4例、

間代発作1例であった。発作の頻度は日単位34例、週単位18例、月単位8例、年単位7例、年単位異常2例、発作消失8例であった。45例が他の発作を併発していた。脳波所見はサブレーションバースト1例、ヒプスアリスミア16例、広汎性遅棘徐波複合8例、広汎性棘徐波複合4例、焦点性/半球性棘波/鋭波21例、多焦点性棘波13例、異常な背景活動15例、速波律動1例であった。治療の内容は、薬物治療73例、ACTH療法単独1例併用22例で、薬物治療に加えて食事療法を4例、外科治療を11例で行っていた。社会生活状態は就学前17例、学生（普通）7例、学生（特別支援級・校）29例、就労（普通、パート・アルバイト含む）4例、就労（障害、パート・アルバイト含む）2例、無職（就労訓練、生活介護と家事（専業主婦含む）以外）7例であった。61例が何らかの社会福祉制度を利用していた。

D．考察

Aicardi症候群も皮質発達異常による奇形もまれな疾患だが、登録期間が1年間に限らず、Aicardi症候群8例、皮質発達異常による奇形77例の登録があり、レジストリに積極的に登録されていると考えられる。Aicardi症候群についてはまだ登録された症例数が少なく、病像把握には限界があるが、既報告と比較し重症例が多い印象である。その一因として、本研究班の登録症例は発作難治例が多いことがバイアスとして関与している可能性があり、解釈に留意が必要である。

本研究班の性質上、レジストリ項目はてんかん関連の発作や脳波、神経合併症、てんかんの治療内容、福祉受給状況に重点が置かれている。しかしながら、Aicardi症候群は眼や骨の異常を併発し、脳形成異常の内容や程度も様々である。また皮質発達異常による奇形については、てんかんの原因疾患としての登

録であり、選択肢は片側巨脳症、限局性皮質異形成、異所性灰白質、多小脳回・傍シルビウス裂症候群・裂脳症であり、それ以外はその他の脳奇形に分類される。滑脳症、小頭症、巨脳症、全前脳胞症、中核視神経形成異常症、脳梁欠損、小脳形成異常、などは全てその他の脳奇形に分類される。異所性灰白質は大きく皮質下帯状異所性灰白質と脳室周囲結節状異所性灰白質に分類され、両者の臨床像は異なるが現状では区分されない。分担者が本研究班発足前から続けているレジストリでは、Aicardi症候群および脳形成異常に特化した登録項目を作成しており、個別の疾患毎の臨床像を把握することが可能である。しかしながら、てんかん発作の詳細については、発作の初発時期、現在の発作頻度、発作型、脳波所見（背景活動・てんかん性異常波）以外は自由記載に任せており、本研究班の方がより詳細に把握可能である。匿名化のために現状では両者のレジストリに登録された症例を対応させることができないが、両者のレジストリを相互補完的に対応させることでより詳細な病像の把握が可能になるため、今後は何らかの方法で登録症例の同一性を確認する必要がある。

E．結論

登録症例の増加によりAicardi症候群のてんかんおよび神経障害については本研究班のレジストリ登録が有用となる。皮質発達異常による奇形については細分類が必要であり、既存レジストリとの対応が必要がある。

G．研究発表

1. 論文発表

- 1) Bamba Y, Shofuda T, Kato M, Pooh R K, Tateishi Y, Takanashi J, Utsunomiya H, Sumida M, Kanematsu D, Suemizu H, Higuc

- hi Y, Akamatsu W, Gallagher D, Miller FD, Yamasaki M, Kanemura Y, Okano H: In vitro characterization of neurite extension using induced pluripotent stem cells derived from lissencephaly patients with TUBA1A missense mutations. *Mol Brain* 9:70, 2016
- 2) Fukumura S, Kato M, Kawamura K, Tsuzuki A, Tsutsumi H: A Mutation in the Tubulin-Encoding TUBB3 Gene Causes Complex Cortical Malformations and Unilateral Hypohidrosis. *Child Neurology Open* 3:2016
- 3) Kobayashi Y, Magara S, Okazaki K, Komatsubara T, Saitsu H, Matsumoto N, Kato M, Tohyama J: Megalencephaly, polymicrogyria and ribbon-like band heterotopia: A new cortical malformation. *Brain Dev* 38:950-953, 2016
- 4) Makrythanasis P*, Kato M*, Zaki MS, Saitsu H, Nakamura K, Santoni FA, Miyatake S, Nakashima M, Issa MY, Guipponi M, Letourneau A, Logan CV, Roberts N, Parrly DA, Johnson CA, Matsumoto N, Hamamy H, Sheridan E, Kinoshita T, Antonarakis SE, Murakami Y: Pathogenic Variants in PIGG Cause Intellectual Disability with Seizures and Hypotonia. *Am J Hum Genet* 98:615-626, 2016 (*co-first author)
- 5) Saitsu H, Sonoda M, Higashijima T, Shirozu H, Masuda H, Tohyama J, Kato M, Nakashima M, Tsurusaki Y, Mizuguchi T, Miyatake S, Miyake N, Kameyama S, Matsumoto N: Somatic mutations in GLI3 and OFD1 involved in sonic hedgehog signaling cause hypothalamic hamartoma. *Ann Clin Transl Neurol* 3:356-365, 2016
- 6) Tsutsumi M, Yokoi S, Miya F, Miyata M, Kato M, Okamoto N, Tsunoda T, Yamasaki M, Kanemura Y, Kosaki K, Saitoh S, Kurahashi H: Novel compound heterozygous variants in PLK4 identified in a patient with autosomal recessive microcephaly and chorioretinopathy. *Eur J Hum Genet* 24:1702-1706, 2016
- 7) 本井宏尚, 清水博之, 藤原祐, 渡辺好宏, 加藤光広, 武下草生子: エタノールロック療法により安定した栄養管理が可能となった脳梁欠損と外性器異常を伴うX連鎖性滑脳症の1例. *脳と発達* 48:347-350, 2016
- 8) 加藤光広: 滑脳症, 異所性灰白質. 小児疾患診療のための病態生理 3改訂第5版. 東京: 東京医学社:242-246, 2016
- 9) 加藤光広: てんかん症候群の原因遺伝子. *BRAIN and NERVE: 神経研究の進歩* 68:159-164, 2016
- 10) 加藤光広: 【胎児脳形成障害の診断における最新の知見】 脳形成障害の分子診断. *京都府立医科大学雑誌* 125:253-260, 2016
- 11) 加藤光広: 脳形成異常. (監修) 福嶋義光, (編集) 櫻井晃洋, 遺伝カウンセリングマニュアル改訂第3版: 南江堂:96-97, 2016

2. 学会発表

- 1) Mitsuhiro Kato: SPTAN1 and Inherited GPI deficiency: PIG-A to PIG-Y. Clinical and genetic overview and innovative treatment options. The genetic epileptic encephalopathies (Teaching conference and workshop) September 8-10, 2016, Florence, Italy (invited lecture)
- 2) Takao Komatsubara, Shinichi Magara, Yu Kobayashi, Kenichi Okazaki, Mitsuhiro Kato, Hiroshi Shirozu, Hiroshi Masuda, Mitsuko Nakashima, Hirotomo Saitsu, Naomichi Matsumoto, Akiyoshi Kakita, Masafu

- mi Fukuda, Jun Tohyama: Differences in long-term outcomes in patients with focal cortical dysplasia type IIb with and without somatic MTOR mutations. The 12th European Congress on Epileptology September 11-15, 2016, Prague, Czech
- 3) Yu Kobayashi, Jun Tohyama, Shinichi Magara, Kenichi Okazaki, Takao Komatsubara, Hiroto Saito, Naomichi Matsumoto, Mitsuhiro Kato: Megalencephaly with polymicrogyria and periventricular laminar heterotopia: newly recognized migration disorder. The 14th International Child Neurology Congress, May 1-6, 2016, Amsterdam, the Netherlands
- 4) Fuyuki Miya, Mitsuhiro Kato, Tadahiro Shiohama, Nobuhiko Okamoto, Shinji Saitoh, Mami Yamasaki, Daichi Shigemizu, Tetsuo Abe, Takashi Morizono, Keith A. Boroevich, Kenjiro Kosaki, Yonehiro Kanemura, Tatsuhiko Tsunoda: A combination of targeted enrichment methodologies for whole-exome sequencing reveals novel pathogenic mutations. The 13th International Congress of Human Genetics April 3-7, 2016, Kyoto, Japan
- 5) Yutaka Negishi, Fuyuki Miya, Ayako Hattori, Naoki Ando, Ikumi Hori, Takao Togawa, Kohei Aoyama, Kei Ohashi, Shinobu Fukumura, Seiji Mizuno, Ayako Umemura, Yoko Kishimoto, Nobuhiko Okamoto, Mitsuhiro Kato, Tatsuhiko Tsunoda, Mami Yamasaki, Yonehiro Kanemura, Kenjiro Kosaki, Shinji Saitoh: Combination of genetic and biochemical analyses for the diagnosis of PI3K-AKT-mTOR pathway associated megalencephaly syndromes. The 13th International Congress of Human Genetics April 3-7, 2016, Kyoto, Japan
- 6) 加藤光広: 最近確立された遺伝子異常によるてんかんの特徴 企画セッション5 イントロダクション. 第50回日本てんかん学会学術集会: 静岡 2016年10月7-9日 (招待講演)
- 7) 加藤光広: mTOR病: シグナル伝達異常と分子標的治療. 第58回日本小児神経学会学術集会 (シンポジウム11「小児神経疾患病態の最新理解」): 新宿 2016年6月2-5日 (招待講演)
- 8) 加藤光広: 乳幼児てんかん脳症の遺伝的背景の解明. 第119回日本小児科学会学術集会 (シンポジウム): 札幌 2016年5月13-15日 (招待講演)
- 9) Keiko Nagahara, Masaki Takagi, Takahiro Fujii, Gen Nishimura, Mitsuhiro Kato, Kazushige Dobashi, Kazuo Itabashi, Satoshi Narumi, and Tomonobu Hasegawa: A Novel de novo Germline Mutation Glu40Lys in AKT3 causes Megalencephaly with Growth Hormone Deficiency. 第50回日本小児内分泌学会学術集会 / 第9回アジア太平洋小児内分泌学会東京 2016年11月17-20日
- 10) 福岡正隆、川脇壽、金聖泰、井上岳司、温井めぐみ、九鬼一郎、岡崎伸、宇田武弘、加藤光広: 皮質下帯状異所性灰白質に合併するてんかんの検討. 第50回日本てんかん学会学術集会: 静岡 2016年10月7-9日
- 11) 加藤光広: 遺伝性てんかんの分子標的治療戦略. 第105回京滋神経セミナー: 京都 2016年9月30日 (招待講演)
- 12) 加藤光広: 大脳形成異常の基礎と臨床の最先端: 診断から治療へ. 第50回新潟小児神経学研究会: 新潟 2016年2月13日 (招待講演)
- 13) 加藤光広: mTOR経路の遺伝子変異による小児神経疾患. 第57回神奈川小児神経懇話

会：横浜 2016年2月6日（招待講演）

なし

H．知的財産権の出願・登録状況

2. 実用新案登録

（予定を含む。）

なし

3. その他

1. 特許取得