

MECP2重複症候群の7例

研究分担者 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

MECP2 (Methyl-CpG-binding protein2) 重複症候群は、筋緊張低下、反復する呼吸器感染症、知的障害、てんかんを呈する症候群である。X連鎖性知的障害の約2%にみられるといわれる。MECP2は女兒にみられるレット症候群責任遺伝子であるが、この遺伝子が重複すると男児の知的障害、てんかんの原因となる。母親が保因者で男児同胞が罹患する可能性もある。稀に女性発症例もある。てんかんの合併率が非常に高く、原因不明の知的障害、てんかん症例では念頭に置く必要がある。

7症例について検討した。

A．研究目的

大阪府立母子保健総合医療センターでは主に小児神経科において多数のてんかん患者の診療を行っている。てんかんの原因には染色体異常や遺伝子変異が原因の症例も多数存在する。遺伝診療科では小児神経科からの院内コンサルトだけでなく、院外からの紹介も受けている。最近の遺伝子解析状況を報告する。

B．研究方法

遺伝子解析には末梢血リンパ球からDNAを抽出し、マイクロアレイ染色体検査、MLPA解析を行った。

マイクロアレイ染色体検査、は東京女子医科大学山本俊至先生や各研究機関に依頼した。
(倫理面への配慮)

遺伝学的検査実施にあたっては時間をかけて説明を行い、書面での意思確認を得た。全例に遺伝カウンセリングを実施した。

C．研究結果

【症例1】16歳男児。早産、低出生体重児であった。2歳時に発達の遅れの精査目的で受

診した。G分染法では46,XYであった。幼児期は感染症を反復した。10歳よりミオクローニー発作あり 頻発するようになり、難治に経過している。現在、有意語なく、日常生活は全面介助である。

MRIでは小脳萎縮、大脳萎縮、側脳室拡大、脳溝拡大認められた。前額突出、厚い口唇など特異顔貌を認められた。頭囲は+3.8SDと大頭であった。

【症例2】19歳男性 生後10ヶ月で発達遅滞について精査となる。独歩3歳と遅れる。幼児期より呼吸器感染反復する。18歳で複雑部分発作を発症した。MRIで大脳萎縮を認められた。

【症例3】17歳男性。症例2の弟。3歳よりGTC繰り返す。呼吸器感染を反復した。独歩3歳6ヶ月で現在有意語なく、最重度遅滞である。

【症例4】8歳男性 41週2700gで出生、乳児期より精神運動発達遅滞あり。独歩2歳と遅れる。幼児期より呼吸器感染反復する。体格はほぼ標準である。現在までてんかん発作なし。

【症例5】5歳男性。2歳よりGTC繰り返す。難治性に経過している。5歳で未歩行、有意語

なく、最重度遅滞である。

【症例6】10歳男性。症例5のいとこ（母親が姉妹）。2歳よりてんかん発作を繰り返す。難治性に経過している。5歳で歩行、有意語なく、最重度遅滞である。

【症例7】6歳女児。周産期に問題なし。乳児期より感染症の反復が見られた。2歳で歩行開始、単語が獲得できているが、重度精神運動発達遅滞である。マイクロアレイ染色体検査でXq28の重複を認めた。母親も同じ重複を認めたが、X染色体の偏った不活化を認めており、発症していないと考えられた。

全員、マイクロアレイ染色体検査あるいはMLPA検査でXq28のMECP2遺伝子を含む領域の重複を認めた。母親が保因者の場合が多かった。

D . 考察

MECP2重複症候群はX連鎖性知的障害の中は頻度が高く、重要な疾患である。通常のG分染法では診断は困難である。マイクロアレイ染色体検査ないしXq28領域をターゲットにしたMLPA法が有用である。母親が保因者であれば、同胞罹患の可能性もある。MECP2 重複症候群は、筋緊張低下、運動発達遅滞、重度の知的障害、特異顔貌、乳幼児期に顕著な反復性呼吸器感染および感染症の治癒遷延、てんかんが特徴的である。特異顔貌があり、診断を疑う根拠となる場合がある。

発作は全身性強直性間代性けいれんが最も多くミオクローニー発作や欠神発作も認める。歩行を獲得できない例もあり、歩行できても痙性が進んで、独歩困難になる例もある。てんかん診療において本症候群は的確な診断が重要である。

E . 結論

MECP2重複症候群は比較的多い疾患である。原因不明の知的障害、てんかん症例では念頭に置く必要がある。

F . 研究発表

1. 論文発表

1. Shimojima K, Okamoto N, Yamamoto T. A novel TUBB3 mutation in a sporadic patient with asymmetric cortical dysplasia. *Am J Med Genet A*. 170(A), 1076-9, 2016
2. Hamada N, Negishi Y, Mizuno M, Miya F, Hattori A, Okamoto N, Kato M, Tsunoda T, Yamasaki M, Kanemura Y, Kosaki K, Tabata H, Saitoh S, Nagata KI. Role of a heterotrimeric G-protein, Gi2, in the corticogenesis: Possible involvement in periventricular nodular heterotopia and intellectual disability. *J Neurochem*. doi: 10.1111/jnc.13878., 2016
3. Miyake N, Fukai R, Ohba C, Chihara T, Miura M, Shimizu H, Kakita A, Imagawa E, Shiina M, Ogata K, Okuno-Yuguchi J, Fueki N, Ogiso Y, Suzumura H, Watabe Y, Imataka G, Leong HY, Fattal-Valevski A, Kramer U, Miyatake S, Kato M, Okamoto N, Sato Y, Mitsuhashi S, Nishino I, Kaneko N, Nishiyama A, Tamura T, Mizuguchi T, Nakashima M, Tanaka F, Saito H, Matsumoto N. Biallelic TBCD Mutations Cause Early-Onset Neurodegenerative Encephalopathy. *Am J Hum Genet*. 99, 950-961, 2016
4. Matsuo M, Yamauchi A, Ito Y, Sakauchi M, Yamamoto T, Okamoto N, Tsurusaki Y, Miyake N, Matsumoto N, Saito K. Mandibulofacial dysostosis with microcephaly: A case presenting with seizures. *Br*

- ain Dev. In press
5. 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
 6. Kimizu T, Takahashi Y, Oboshi T, Horino A, Koike T, Yoshitomi S, Mori T, Yamaguchi T, Ikeda H, Okamoto N, Nakashima M, Saitsu H, Kato M, Matsumoto N, Imai K. A case of early onset epileptic encephalopathy with de novo mutation in SLC35A2: Clinical features and treatment for epilepsy. *Brain Dev, In press*
 7. Fukai R, Saitsu H, Tsurusaki Y, Sakai Y, Haginoya K, Takahashi K, Hubshman M W, Okamoto N, Nakashima M, Tanaka F, Miyake N, Matsumoto N. De novo KCNH1 mutations in four patients with syndromic developmental delay, hypotonia and seizures. *J Hum Genet* 61:381-387, 2016
 8. Hori I, Miya F, Ohashi K, Negishi Y, Hattori A, Ando N, Okamoto N, Kato M, Tsunoda T, Yamasaki M, Kanemura Y, Kosaki K, Saitoh S. Novel splicing mutation in the ASXL3 gene causing Bainbridge-Ropers syndrome. *Am J Med Genet A.* 170(A): 1863-7, 2016
- 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
 3. その他
なし