

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

RECQL4 異常症の臨床的特徴と病態に関する研究

研究分担者 金子 英雄 国立病院機構長良医療センター臨床研究部長

研究要旨

Rothmund-Thomson 症候群は多形皮膚萎縮症、骨格の異常、若年での白内障を特徴とする常染色体劣性の遺伝性疾患である。病因遺伝子は RecQ ヘリカーゼファミリーに属する RECQL4 遺伝子である。Rothmund-Thomson 症候群の類縁疾患として、狭頭症、橈骨欠損を特徴とする Baller-Gerold 症候群が知られている。今回、本邦で初めて小柄な体型、骨格の異常、狭頭症を示す Baller-Gerold 症候群の RECQL4 遺伝子の解析を行った。その結果、RECQL4 遺伝子の大きな欠失が homozygous に存在することをみいだした。

A. 研究目的

ヒトには RECQL1, BLM, WRN, RECQL4, RECQ5 の5つの RecQ ヘリカーゼファミリータンパクが存在する。それぞれヘリカーゼ活性を有するが、その相同性は高くない。このうち3種類は、Bloom 症候群 (BLM), Werner 症候群 (WRN), Rothmund-Thomson 症候群 (RECQL4) の病因遺伝子である。これらの症候群は DNA の修復障害、高発癌の特徴を有するが、臨床症状は大きく異なる。

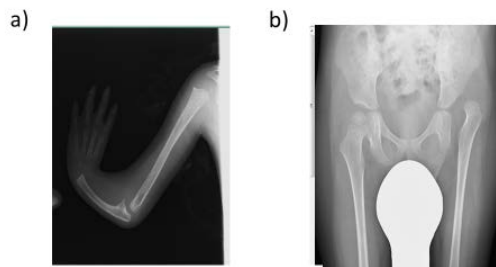
Rothmund-Thomson 症候群は、多形皮膚萎縮症、骨格の異常、白内障、骨腫瘍を特徴とする。一方、Rothmund-Thomson 症候群の類縁疾患として Baller-Gerold 症候群と RAPADILINO 症候群が知られている。ともに、RECQL4 が病因遺伝子である。Baller-Gerold 症候群は、狭頭症、橈骨欠損を特徴とするが、本邦で遺伝子異常を伴う Baller-Gerold 症候群の報告はなかった。今回、われわれは、比較的典型的な臨床症状を有する Baller-Gerold 症候群を経験し、RECQL4 遺伝子の大きな欠失を見出したので報告する。

B. C. 研究方法・結果

(1) 臨床的特徴

4歳6か月の男児。在胎41週3日、体重2092gにて出生。出生時身長42.8cm、頭囲31.3cm。出生後、呼吸障害と四肢の奇形があり、NICUに入院となった。酸素投与のみで呼吸状態は安定し、19日に退院。左股関節脱臼、左膝関節脱臼、両肘関節屈曲、両手関節過度外転、両拇指欠損、両橈骨欠損、両外反足、頭蓋骨離解を認めた(図1)。

図1 骨格の異常



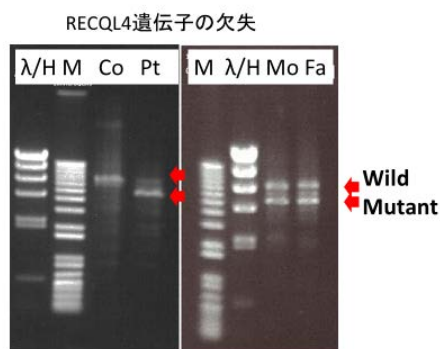
レントゲン写真にて橈骨の欠損と、股関節脱臼を認める。

4歳時の身長 84cm、体重 7.75kg と小柄な体型を認めた。骨格外症状として、全身の皮膚にカフェオレ斑多発。直径 1cm 以上の大きいものは 7 個程あり。V型外斜視あり。視力は良好、眼位のコントロールも良好であった。外陰部は小陰茎を認めた。顔貌は前額突出、鼻根部平坦、頭部の前後径短い、厚くて外向きの耳介、茶色で粗な毛髪を認めた。知的な発達 は正常範囲内であった。

橈骨欠損、頭蓋狭小、皮膚症状から Baller-Gerold 症候群が疑われたため、書面にて同意を取ったのち、RECQL4 遺伝子の解析を行った。

患児の RECQL4 遺伝子に 1614 塩基の欠失を homozygous に認めた(図 2)。両親はその欠失を heterozygous に有していた。

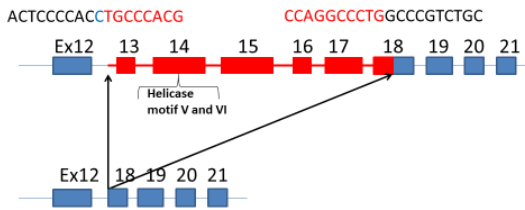
図 2



アガロース電気泳動による RECQL4 の欠失を示す。λ /H:Marker, M:Marker, Co:Control, Pt:Patient, Mo:Mother, Fa: Father

図 3

### RECQL4遺伝子の欠失



この欠失はヘリカーゼモチーフの V, VI を含んでおり、RECQL4 のヘリカーゼ活性は、消失すると考えられた (図 3)。

### D. 考察

今までの全国調査では、Baller-Gerold 症候群は 2 例報告されていた。橈骨欠損、狭頭症を示した兄弟例であったが RECQL4 遺伝子の解析は、同意得られず施行されていなかった。今回、典型的な臨床症状を呈した Baller-Gerold 症候群の RECQL4 遺伝子に大きな欠失を認めた。両親は heterozygous に同じ欠失を有していたが、血族結婚ではなかった。

世界で十数例の Baller-Gerold 症候群の遺伝子変異の報告があるが、本症例のような大きな欠失は報告されていない。Rothmund-Thomson 症候群、Baller-Gerold 症候群、RAPADILINO 症候群は、ともに RECQL4 が病因遺伝子であり、遺伝子変異と臨床症状の関連も報告されている。今後、さらに症例を蓄積することで、RECQL4 遺伝子異常症の病態が明らかになることが期待される。

### E. 結論

本邦で初めて橈骨欠損、狭頭症を有する Baller-Gerold 症候群に RECQL4 遺伝子の大きな欠失を認めた

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

1) Takagi M, Yoshida M, Nemoto Y, Tamaichi H, Tsuchida R, Seki M, Uryu K, Nishii R, Miyamoto S, Saito M, Hanada R, Kaneko H, Miyano S, Kataoka K, Yoshida K, Ohira M, Hayashi Y, Nakagawara A, Ogawa S, Mizutani S, Takita J. :

Loss of DNA Damage Response in Neuroblastoma and Utility of a PARP Inhibitor.

J Natl Cancer Inst. 109(11), 2017

2) Ando S, Funato M, Ohuchi K, Kameyama T, Inagaki S, Seki J, Kawase C, Tsuruma K, Shimazawa M, Kaneko H, Hara H. :

Edaravone is a candidate agent for spinal muscular atrophy: In vitro analysis using a human induced

pluripotent stem cells-derived disease model.

Eur J Pharmacol. 814:161-168. 2017

3) Kaneko H, Izumi R, Oda H, Ohara O, Sameshima K, Ohnishi H, Fukao T, Funato M.:

Nationwide survey of Baller-Gerold syndrome in Japanese population.

Mol Med Rep. 15(5):3222-3224. 2017

## 2. 学会発表

1) Ohuchi K, Kawase C, Funato M, Seki J, Ikawa Y, Yachie A, Hara H, Kaneko H: Establishment of in vitro Bloom syndrome model using BS-iPSC. International Meeting on RECQ Helicases and Related Diseases 2018. Chiba. 17, Feb. 2018

2) Kaneko H, Funato M.: Rothmund-Thomson syndrome and Baller-Gerold syndrome in Japan. International Meeting on RECQ Helicases and Related Diseases 2018. Chiba. 17, Feb. 2018

## G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

### 1. 特許取得

該当なし

### 2. 実用新案登録

該当なし

### 3. その他

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Takagi M, Yoshida M, Nemoto Y, Tamaichi H, Tsuchida R, Seki M, Uryu K, Nishii R, Miyamoto S, Saito M, Hanada R, Kaneko H, Miyano S, Kataoka K, Yoshida K, Ohira M, Hayashi Y, Nakagawara A, Ogawa S, Mizutani S, Takita J	Loss of DNA Damage Response in Neuroblastoma and Utility of a PARP Inhibitor.	J Natl Cancer Inst.	109(11),		2017
Ando S, Funato M, Ohuchi K, Kameyama T, Inagaki S, Seki J, Kawase C, Tsuruma K, Shimazawa M, Kaneko H, Hara H.	Edaravone is a candidate agent for spinal muscular atrophy: In vitro analysis using a human induced pluripotent stem cells-derived disease model.	Eur J Pharmacol.	814	161-168	2017
Kaneko H, Izumi R, Oda H, Ohara O, Sameshima K, Ohnishi H, Fukukao T, Funato M.	Nationwide survey of Baller-Gerold syndrome in Japanese population.	Mol Med Rep	15(5)	3222-3224	2017