

厚生労働科学研究補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

*KIF1A*遺伝子異常によるてんかんを伴う新規神経症候群に関する研究

研究分担者 岡本伸彦 大阪母子医療センター遺伝診療科・研究所 所長

研究要旨

キネシンは、ATPを加水分解してエネルギーを得、微小管に沿って運動するモータータンパク質で、kinesin superfamily proteins (KIFs) を構成している。細胞内の小器官、タンパク質やmRNAを輸送することにより、細胞の生存、形態形成および機能発現に重要な役割を果たしている。最近、KIFは各種神経疾患との関連が注目されている。

*KIF1A*はシナプス小胞前駆体や神経伝達物質を末梢にむけて軸索輸送を行う際に必要である。*KIF1A* 遺伝子変異はHereditary sensory neuropathy IIC (HSN2C)、Hereditary spastic paraplegia-30 (SPG30)で見いだされている。さらに、体幹低緊張、末梢痙性、知的障害、大脳小脳萎縮を呈する神経症候群 (MRD9) の原因遺伝子でもある。てんかん、精神運動発達遅滞、進行性小脳萎縮を伴う2症例で*KIF1A*変異を同定したので報告する。

A．研究目的

キネシンは、ATPを加水分解してエネルギーを得、微小管に沿って運動するモータータンパク質で、kinesin superfamily proteins (KIFs) を構成している。細胞内の小器官、タンパク質やmRNAを輸送することにより、細胞の生存、形態形成および機能発現に重要な役割を果たしている。最近、KIFは末梢神経疾患、小脳異常など各種神経疾患との関連が注目されている。

*KIF1A*はシナプス小胞前駆体や神経伝達物質を末梢にむけて軸索輸送を行う。

KIF1A 遺伝子変異はHereditary sensory neuropathy IIC (HSN2C)およびHereditary spastic paraplegia-30 (SPG30)で見いだされている。さらに、体幹低緊張、末梢痙性、知的障害、大脳小脳萎縮を呈する神経症候群 (MRD9) の原因遺伝子でもある。てんかん、精神運動発達遅滞、進行性小脳萎縮を伴う2

症例で*KIF1A*変異を同定したので臨床経過について報告する。

B．研究方法

末梢血からDNAを抽出し、次世代シーケンサーによる網羅的遺伝子解析を行った。

(倫理面への配慮)

解析にあたっては倫理委員会の承認を得た。検査による利益、不利益を含めて詳細な説明と遺伝カウンセリングを行った。

C．研究結果

【症例1】11歳男児。健康な両親の第3子。家族歴に特記事項なし。満期正常分娩。周産期に特記事項なし。乳児期より筋緊張低下、発達の遅れあり。逸脱酵素の軽度上昇を認めた。頭部MRIで脳室拡大、脳梁低形成、小脳虫部低形成を認めた。顎定18ヶ月、2歳で寝返り、3歳で座位保持可能となったが、現

在は座位不可で未歩行である。身長は-3SD以下で、成長ホルモン分泌不全あり、GH治療開始となった。4歳で全身痙攣あり。脳波異常あるが、投薬なしで経過観察となる。下肢腱反射亢進、痙性あり。左股関節脱臼あり。眼振あり、追視不良。視神経萎縮あり。VEP反応不良。有意語なく、重度精神遅滞の状態。睡眠時無呼吸、神経因性膀胱、慢性便秘も認める。現在、ミオクロニー発作、ねいりばなのしゃっくり様の発作、眼球偏位を伴う発作あり、抗てんかん薬治療をうけている。脳波は多焦点性棘波、多棘波を認め、高度異常である。

【症例2】3歳6か月女児。満期産で仮死なく出生。近親婚や神経疾患の家族歴はない。3か月健診で小頭を疑われ精査となった。その後精神運動発達遅滞が明確となった。2歳時に入浴後の全身強直発作が1時間以上持続した。入浴けいれんとして経過観察された。2歳4か月時に発熱に伴う全身強直発作の重積があり、VPA治療となった。その後も発熱時のけいれん発作を反復した。2歳11か月時に、無熱性のけいれん重積をきたした。進行性の両下肢の痙性と軽度の体幹失調を認めた。有意語はなく、運動機能は伝い歩きまでであった。頭部MRIでは進行性の小脳萎縮を認めた。現在、脳波の異常はないが、抗てんかん薬で治療をうけている。頭囲は-3.1SDの小頭症である。

家族の同意のもと全エクソン領域DNAをAgilent社SureSelect V5にて回収後、次世代シーケンサーIllumina HiSeq2000を用いて解析した。症例1は横浜市立大学遺伝学松本直通先生、症例2はIRUD-P(小児希少・未診断疾患イニシアチブ)で解析を依頼した。

症例1は*KIF1A*遺伝子にc.296C>T、p.Thr99Metの*de novo*変異を同定した。Hamdanら(A

JHG 2014)と同じ変異であり、臨床像も共通の面が多かった。Okamotoらは本邦初例として報告を行った(JHG 2014)。症例2は遺伝子解析で*KIF1A*のmotor domainにp.Arg316Trpの*de novo*変異を認めた(荒木敦 他第59回小日本児神経学会)。in silico解析で病的意義の高い変異であった。

D. 考察

本症の症状は、てんかん、重度知的障害、体幹低緊張、下肢に強い痙性、進行性小脳萎縮であった。症例1は視神経萎縮と失明、神経因性膀胱、便秘など自律神経異常、GH分泌不全も認めた。MRIでの脳梁低形成、進行性小脳萎縮、白質容量減少、大脳萎縮は特徴的である。症例2はてんかん重積を繰り返した。ともに抗てんかん薬で治療中である。Ohbaらは小脳萎縮を呈する68症例の全エクソーム解析で5例の*KIF1A*変異を同定した。これらの症例は*KIF1A*分子のモータードメインに変異が集中していることが特徴であった。進行性小脳萎縮を呈するてんかん症例では*KIF1A*異常を念頭に置く必要がある。症例の蓄積により、「*KIF1A*遺伝子異常関連神経変性疾患」として疾患概念を確立されると考えられる。

E. 結論

進行性小脳萎縮を呈するてんかん症例では*KIF1A*異常を念頭に置く必要がある。症例の蓄積により、「*KIF1A*遺伝子異常関連神経変性疾患」として疾患概念を確立されると考えられる。

F. 健康危険情報

なし。

G . 研究発表

1. 論文発表

Mizuguchi T, Nakashima M, Kato M, Okamoto N, Kurahashi H, Ekhilevitch N, Shiina M, Nishimura G, Shibata T, Matsuo M, Ikeda T, Ogata K, Tsuchida N, Mitsunashi S, Miyatake S, Takata A, Miyake N, Hata K, Kaname T, Matsubara Y, Saitsu H, Matsumoto N. Loss-of-function and gain-of-function mutations in PPP3CA cause two distinct disorders. *Hum Mol Genet.* 2018 Feb 8. doi: 10.1093/hmg/ddy052.

Mogami Y, Suzuki Y, Murakami Y, Ikeda T, Kimura S, Yanagihara K, Okamoto N, Kinoshita T. Early infancy-onset stimulation-induced myoclonic seizures in three siblings with inherited glycosylphosphatidylinositol (GPI) anchor deficiency. *Epileptic Disord.* 2018 Feb 14. doi: 10.1684/epd.2018.0956.

Takata A, Miyake N, Tsurusaki Y, Fukai R, Miyatake S, Koshimizu E, Kushima I, Okada T, Morikawa M, Uno Y, Ishizuka K, Nakamura K, Tsujii M, Yoshikawa T, Toyota T, Okamoto N, Hiraki Y, Hashimoto R, Yasuda Y, Saitoh S, Ohashi K, Sakai Y, Ohga S, Hara T, Kato M, Nakamura K, Ito A, Seiwa C, Shirahata E, Osaka H, Matsumoto A, Takeshita S, Tohyama J, Saikusa T, Matsuishi T, Nakamura T, Tsuboi T, Kato T, Suzuki T, Saitsu H, Nakashima M, Mizuguchi T, Tanaka F, Mori N, Ozaki N, Matsumoto N. Integrative Analyses of De Novo Mutations Provide Deeper Biological Insights into Autism Spectrum Disorder.

Cell Rep. 2018;22:734-747.

Taniguchi-Ikeda M, Morisada N, Inagaki H, Ouchi Y, Takami Y, Tachikawa M, Satake W, Kobayashi K, Tsuneishi S, Takada S, Yamaguchi H, Nagase H, Nozu K, Okamoto N, Nishio H, Toda T, Morioka I, Wada H, Kurahashi H, Iijima K. Two patients with PNKP mutations presenting with microcephaly, seizure, and oculomotor apraxia. *Clin Genet.* 2017 Dec 15. doi: 10.1111/cge.13106.

Hanafusa H, Morisada N, Ishida Y, Sakata R, Morita K, Miura S, Ye MJ, Yamamoto T, Okamoto N, Nozu K, Iijima K. The smallest de novo 20q11.2 microdeletion causing intellectual disability and dysmorphic features. *Hum Genome Var.* 2017;4:17050.

Okamoto N, Tsuchiya Y, Kuki I, Yamamoto T, Saitsu H, Kitagawa D, Matsumoto N. Disturbed chromosome segregation and multipolar spindle formation in a patient with CHAMP1 mutation. *Mol Genet Genomic Med.* 2017;5:585-591.

Shimajima K, Okamoto N, Goel H, Ondo Y, Yamamoto T. Familial 9q33q34 microduplication in siblings with developmental disorders and macrocephaly. *Eur J Med Genet.* 2017 Sep 9. pii: S1769-7212(17)30322-1.

Hayashi S, Uehara DT, Tanimoto K, Mizuno S, Chinen Y, Fukumura S, Takanashi JI, Osaka H, Okamoto N, Inazawa J. Comprehensive investigation of CASK mutations and other genetic etiologies in 41 patients with intellectual

- disability and microcephaly with pontine and cerebellar hypoplasia (MICPCH). *PLoS One*. 2017;12:e0181791.
- Okamoto N, Tsuchiya Y, Miya F, Tsunoda T, Yamashita K, Boroevich KA, Kato M, Saitoh S, Yamasaki M, Kanemura Y, Kosaki K, Kitagawa D. A novel genetic syndrome with STARD9 mutation and abnormal spindle morphology. *Am J Med Genet A*. 2017; 173:2690-2696.
- Sollis E, Deriziotis P, Saitsu H, Miyake N, Matsumoto N, Hoffer MJV, Ruivenkamp CAL, Alders M, Okamoto N, Bijlsma EK, Plomp AS, Fisher SE. Equivalent missense variant in the FOXP2 and FOXP1 transcription factors causes distinct neurodevelopmental disorders. *Hum Mutat*. 2017;38:1542-1554.
- Shimajima K, Ondo Y, Okamoto N, Yamamoto T. A 15q14 microdeletion involving MEIS2 identified in a patient with autism spectrum disorder. *Hum Genome Var*. 2017;4:17029.
- Okamoto N, Miya F, Hatsukawa Y, Suzuki Y, Kawato K, Yamamoto Y, Tsunoda T, Kato M, Saitoh S, Yamasaki M, Kanemura Y, Kosaki K. Siblings with optic neuropathy and RTN4IP1 mutation. *J Hum Genet*. 2017;62:927-929.
- Hori I, Otomo T, Nakashima M, Miya F, Negishi Y, Shiraishi H, Nonoda Y, Magara S, Tohyama J, Okamoto N, Kumagai T, Shimoda K, Yukitake Y, Kajikawa D, Morio T, Hattori A, Nakagawa M, Ando N, Nishino I, Kato M, Tsunoda T, Saitsu H, Kanemura Y, Yamasaki M, Kosaki K, Matsumoto N, Yoshimori T, Saitoh S. Defects in autophagosome-lysosome fusion underlie Vici syndrome, a neurodevelopmental disorder with multisystem involvement. *Sci Rep*. 2017;7:3552.
- Okamoto N, Miya F, Tsunoda T, Kato M, Saitoh S, Yamasaki M, Kanemura Y, Kosaki K. Novel MCA/ID syndrome with ASH1L mutation. *Am J Med Genet A*. 2017;173:1644-1648.
- Kato K, Miya F, Hori I, Ieda D, Ohashi K, Negishi Y, Hattori A, Okamoto N, Kato M, Tsunoda T, Yamasaki M, Kanemura Y, Kosaki K, Saitoh S. A novel missense mutation in the HECT domain of NEDD4L identified in a girl with periventricular nodular heterotopia, polymicrogyria and cleft palate. *J Hum Genet*. 2017;62:861-863.
- Kohmoto T, Okamoto N, Naruto T, Murata C, Ouchi Y, Fujita N, Inagaki H, Satomura S, Okamoto N, Saito M, Masuda K, Kurahashi H, Imoto I. A case with concurrent duplication, triplication, and uniparental isodisomy at 1q42.12-pter supporting microhomology-mediated break-induced replication model for replicative rearrangements. *Mol Cytogenet*. 2017 Apr 28;10:15. doi: 10.1186/s13039-017-0316-6. eCollection 2017.
- Yamamoto T, Shimajima K, Ondo Y, Shimakawa S, Okamoto N. MED13L haploinsufficiency syndrome: A de novo frameshift and recurrent intragenic deletions due to parental mosaicism. *Am J Med Genet A*. 2017;173:1264-1269.

Tanigawa J, Mimatsu H, Mizuno S, Okamoto N, Fukushi D, Tominaga K, Kidokoro H, Muramatsu Y, Nishi E, Nakamura S, Motooka D, Nomura N, Hayasaka K, Niihori T, Aoki Y, Nabatame S, Hayakawa M, Natsume J, Ozono K, Kinoshita T, Wakamatsu N, Murakami Y. Phenotype-genotype correlations of PIGO deficiency with variable phenotypes from infantile lethality to mild learning difficulties. *Hum Mutat.* 2017;38:805-815.

Negishi Y, Miya F, Hattori A, Johmura Y, Nakagawa M, Ando N, Hori I, Togawa T, Aoyama K, Ohashi K, Fukumura S, Mizuno S, Umemura A, Kishimoto Y, Okamoto N, Kato M, Tsunoda T, Yamasaki M, Kanemura Y, Kosaki K, Nakanishi M, Saitoh S. A combination of genetic and biochemical analyses for the diagnosis of PI3K-AKT-mTOR pathway-associated megalencephaly. *BMC Med Genet.* 2017;18:4.

Fukuoka M, Kuki I, Kawawaki H, Okazaki S, Kim K, Hattori Y, Tsuji H, Nukui M, Inoue T, Yoshida Y, Uda T, Kimura S, Mogami Y, Suzuki Y, Okamoto N, Saitsu H, Matsumoto N. Quinidine therapy for West syndrome with KCNT1 mutation: A case report. *Brain Dev.* 2017;39:80-83.

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.* 2017;39:256-260.

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.* 2017;140:82-95.

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. *Brain Dev.* 2017;39:177-181.

2. 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)
第59回小日本児神経学会

H. 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