

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

てんかんを伴う先天異常症候群、新規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 主任部長・所長

研究要旨

グアニンヌクレオチド交換因子である*IQSEC2*遺伝子の変異はX連鎖性知的障害の原因遺伝子である。てんかんを伴う例が多い。*IQSEC2* 遺伝子は神経細胞に発現し、細胞骨格の保持、樹状突起の形態維持、興奮性シナプス構築に重要である。Shoubridge et al. (Nat genet 2010) は4症例の*IQSEC2*遺伝子異常例を報告した。その後、報告は徐々に増加しているが、国内例は稀である。*IQSEC2*遺伝子異常例3例を経験した。

A．研究目的

てんかんを主要症状とする先天異常症候群や染色体異常症は多数存在する。解析方法の進歩により、新しい疾患が次々に同定され、臨床的特徴に関する知見も蓄積している。今回、*IQSEC2*遺伝子異常例3例を経験したので、てんかん症候群としての臨床的特徴を整理した。

B．研究方法

家族の同意のもと全エクソン領域を次世代シーケンサーによって解析した。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。

(倫理面への配慮)

解析にあたっては文書で意思確認を行い、解析の前後に遺伝カウンセリングを実施した。倫理委員会の承認を得た。

C．研究結果

【症例1】16歳男児。健康な両親の第1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。5歳より複雑部分発作、点頭発作を認めた。発作は難治に経過している。脳波では多焦点性棘波徐波を認めた。頭部MRIで脳室

拡大、脳萎縮を認めた。現在は座位不可で未歩行である。有意語なく、最重度精神運動発達遅滞である。成長障害も強く、身長は-5SD以下で、高度小頭症を認める。

【症例2】32歳男性。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。乳児期より精神運動発達遅滞あり。各種検査を行ったが原因不明で経過する。全身けいれんがあり、デパケンやアレピアチンで治療開始となった。現在、有意語はなく、最重度知的障害である。運動機能は座位保持までである。

【症例3】6歳男児。乳児期より精神運動発達遅滞あり、歩行は4歳で可能となった。有意語なく、簡単な言語理解はある。重度知的障害である。脳波では多発性棘波散発を認めるが、現在まであきらかなてんかん発作なし。頭部MRI異常なし。

D．考察

3例とも*IQSEC2*遺伝子に病的変異を同定した。母親が保因者の場合も存在した。

E．結論

*IQSEC2*遺伝子変異は知的障害やてんかん脳症の重要な原因のひとつとして重要視されつつ

ある。症例1と2は早期からのてんかん発症であり、最重度知的障害であった。症例3は発作を認めなかったが、脳波異常を認めており、注意深く観察している。合併症として成長障害も顕著であった。また、3症例とも特異顔貌を認めており、認識可能な症候群の可能性もある。X連鎖性であり、同胞例も報告されている。最近は女児例の報告もある。重度知的障害を伴うてんかん症例では本症候群を念頭に置く必要がある。

F . 健康危険情報  
なし。

#### G . 研究発表

##### 1. 論文発表

Imaizumi T, Mogami Y, Okamoto N, Yamamoto-Shimojima K, Yamamoto T. A de novo 1p35.2 microdeletion including PUM1 identified in a patient with sporadic West syndrome. *Congenit Anom (Kyoto) On line* 2018

Ueda K, Yanagi K, Kaname T, Okamoto N. A novel mutation in the GATAD2B gene associated with severe intellectual Disability. *Brain Dev* 41;76-279:2019

Okamoto N. Okamoto syndrome has features overlapping with Au-Kline syndrome and is caused by HNRNPK mutation. *Am J Med Genet A Online* 2019

Yamamoto-Shimojima K, Okamoto N, Matsumura W, Okazaki T, Yamamoto T. Three Japanese patients with 3p13 microdeletions involving FOXP1. *Brain Dev* 41; 257-262: 2019

Yamamoto-Shimojima K, Kouwaki M, Kawashima Y, Itomi K, Momosaki K, Ozasa S, Okamoto N, Yokochi K, Yamamoto T. Natural histories of patients with Wolf-Hirschhorn

syndrome derived from variable chromosomal abnormalities. *Congenit Anom (Kyoto) On line* 2018

Hori I, Miya F, Negishi Y, Hattori A, Ando N, Boroevich KA, Okamoto N, Kato M, Tsunoda T, Yamasaki M, Kanemura Y, Kosaki K, Saitoh S A novel homozygous missense mutation in the SH3-binding motif of STAMBIP1 causing microcephaly-capillary malformation syndrome. *J Hum Genet* 63; 957-963: 2018

Fassio A, Esposito A, Kato M, Saitsu H, Mei D, Marini C, Conti V, Nakashima M, Okamoto N, Olmez Turker A, Albuz B, Semerci Gündüz CN, Yanagihara K, Belmonte E, Maragliano L, Ramsey K, Balak C, Siniard A, Narayanan V; C4RCD Research Group, Ohba C, Shiina M, Ogata K, Matsumoto N, Benfenati F, Guerrini R. De novo mutations of the ATP6V1A gene cause developmental encephalopathy with epilepsy. *Brain* 141; 1703-1718: 2018

Okamoto N, Kohmoto T, Naruto T, Masuda K, Imoto I. Primary microcephaly caused by novel compound heterozygous mutations in ASPM. *Hum Genome Var* 5; 18015: 2018

Shimojima K, Okamoto N, Ohmura K, Nagase H, Yamamoto T. Infantile spasms related to a 5q31.2-q31.3 microdeletion including PURA. *Hum Genome Var* 5; 18007: 2018

Saikusa T, Hara M, Iwama K, Yuge K, Ohba C, Okada JI, Hisano T, Yamashita Y, Okamoto N, Saitsu H, Matsumoto N, Matsuishi T. De novo HDAC8 mutation causes Rett-related disorder with distinctive facial features and multiple congenital anomalies. *Brain Dev* 40; 406-409: 2018

Mizuguchi T, Nakashima M, Kato M, Okamoto

o N, Kurahashi H, Ekhilevitch N, Shiina M, Nishimura G, Shibata T, Matsuo M, Ikeda T, Ogata K, Tsuchida N, Mitsuhashi 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 27; 1421-1433: 2018

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 20; 42-50: 2018

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 T, Matsubara Y, Saitsu H, Matsumoto N. Two patients with PNKP mutations presenting with microcephaly, seizure, and oculomotor apraxia. Clin Genet. 93; 931-933: 2018

岡本伸彦。最先端のゲノム医療と遺伝カウンセリング。大阪母子医療センター こどもと妊婦の病気・治療がわかる本 大阪母子医療センターの今、バリューメディカル、2018

#### 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