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

Angelman症候群の遺伝学的群による臨床症状の違い

研究分担者　　齋藤　伸治
公立大学法人名古屋市立大学・大学院医学研究科新生児・小児医学分野　教授

研究要旨
遺伝学的に確定診断されたAngelman症候群（AS）100例を対象として、遺伝子型と表現型との関連を検討した。遺伝学的分類は欠失28例（28%）、片親性ダイソミー（UPD）8例（8%）、刷り込み変異（ID）6例（6%）、UBE3A変異47例（47%）、UPDもしくはID11例（11%）であった。保険検査でFISH法が可能なために、本解析では欠失例の対象は少ない。臨床症状は欠失群が他の群に比べて重症であり、非欠失の群間では大きな違いはなかった。欠失群は全般的に発達の遅れが強く、てんかんの合併が多かった。AS患者の自然歴を説明する際に、遺伝学的群による違いを認識することは重要と考える。

A．研究目的

Angelman症候群（AS：指定難病201）は知的障害、てんかん、失調性運動障害を特徴とする疾患である。15,000出生に1人の発生率であり、比較的頻度が高い。ASは4つの遺伝学的群（欠失、片親性ダイソミー（UPD)、刷り込み変異（ID)、UBE3A変異）に分類され、15q11-q13の母由来欠失が最も多い。遺伝学的群により臨床症状が異なることが報告されており、欠失例が最も重症とされている。しかし、日本人多数例での検討はない。そこで、今回は遺伝学的に確定診断ができたAS 100例を対象として、遺伝学的群による臨床症状の違いを明らかにすることを目的とした。

B．研究方法

AS の遺伝学的診断は保険診療としての FISH 法により欠失を診断した。非欠失例に対しては SNURF-SNRPN 領域の DNA メチル化テストを実施した。メチル化テストが AS パターンの場合は両親の検体を用いて 15q11-q13 領域の多型マーカーにて親由来を判定した。メチル化テスト正常の場合は UBE3A の翻訳領域を Sanger 法で解析した。
臨床症状は主治医に記載していただいた臨床症状提供用紙に基づき検討を行った。

(倫理面への配慮)
本研究は名古屋市立大学大学院医学研究科倫理審査委員会にて承認され、両親から書面よる同意を得た。

C．研究結果

遺伝学的に確定診断されたAS 100名を対象とした。遺伝学的分類は欠失28例（28%）、UPD 8例（8%）、ID 6例（6%）、UBE3A変異47例（47%）、UPD/ID 11例（11%）であった。UPD/IDの11例は両親の検体が入手できず、区別ができなかった。保険検査でFISH法が可能なために、本解析では欠失例の対象は少なかった。

発達については非欠失群間では大きな違いはなかったが、欠失群は非欠失群に比べると発達の遅れは強かった。具体的には座位獲得月齢（平均）は欠失18.1か月、UPD 14か月、ID 10か月、UPD/ID 8.9か月、UBE3A変異12か月であり、歩行開始年齢（平均）は欠失4.6歳に対して、UPD 2.4歳、ID 2.2歳、UPD/ID 3.4歳、UBE3A変異2.8歳であった。一方、言語発達では群間での違いは明らかではなかった。てんかんの合併は欠失では100%であったが、UPD 25%、ID 80%、UPD/ID 91%、UBE3A変異72%であった。また、初回発作の年齢は欠失では1.9歳であったが、UPD 2.6歳、ID 3.3歳、

UPD/ID 3.8歳、UBE3A変異2.8歳であり、欠失群が最も低い年齢であった。
その他の症状では低色素症が、欠失で82%であったが、UPD 17%、ID 50%、UPD/ID 50%、UBE3A変異 52%と欠失群で特に多かった。

D．考察

AS における遺伝学的群と臨床症状との関係では欠失群が重症であると報告されている。今回の研究においても欠失群では発達の遅れが強く、てんかんの合併が多く、てんかん発症が早いことが示された。欠失群は AS の 70%の多数を占めるため、欠失群の重症度が一般的な AS のイメージを作っていると思われる。非欠失例では全体的な発達が良好であり、3 歳前後に歩行を獲得することが多く、欠失群より 1〜2 歳ほど早い傾向を認めた。

運動発達には明確な違いを認めたが、有意味語の獲得には明らかな違いはなく、非欠失例においても言語の獲得はわずかであった。このように、AS では全体的な発達に関わらず、表出性言語発達の遅れが特徴と考えられる。言語理解は非欠失例で良好かもしれないが、評価方法が難しいため、今回の調査では示すことはできなく、今後の課題と考える。

てんかんの合併率も欠失群では非欠失群と比較して高く、発症年齢も早かった。一方、発作型には大きな違いはなかった。従って、欠失群と非欠失群との違いは程度の違いと考えられる。

その他の症状には大きな違いはなかったが、低色素症の合併が欠失群で多かった。低色素症は欠失領域に存在する非刷り込み遺伝子である P 遺伝子が関与していると考えられており、そのため非欠失群では合併率が低いとされる。実際に、非欠失群では欠失群よりも合併率は低かったが、約半数に低色素症の合併を認めた。非欠失例での比較的高い合併率は P 遺伝子のハプロ不全での説明は難しく、AS の原因遺伝子である UBE3A の機能障害との関連が示唆される。

E．結論

遺伝学的に診断されたAS 100例を対象として遺伝型と表現型との関連を検討した。その結果、欠失群は非欠失群に比較して重症であることが示された。非欠失群間での症状の違いはほとんどみられなかった。日本人においてもASは欠失群が重症であることが明らかになった。

F．研究発表

1. 論文発表

1) Takata A, et al. Integrative Analyses of De Novo Mutations Provide Deeper Biological Insights into Autism Spectrum Disorder. Cell Rep. 2018;22:734-747.
2) 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 STAMBP causing microcephaly-capillary malformation syndrome. J Hum Genet. 2018;63:957-963.
3) Nakashima M, Negishi Y, Hori I, Hattori A, Saitoh S, Saitsu H. A case of early-onset epileptic encephalopathy with a homozygous TBC1D24 variant caused by uniparental isodisomy. Am J Med Genet A. 2019;179:645-649.

2. 学会発表

1) 中村勇治、浅田英之、久保田哲夫、奥野友介、村松秀城、河合智子、佐藤万仁、高橋義行、小島勢二、齋藤伸治. UPD(15)pat に伴う HERC2、DUOX2 のヘテロ接合性喪失による blended phenotype の 1 例. 第 41 回日本小児遺伝学会, 2019/1/11-12.
2) Nakamura Togawa Y, Okuno Y, Muramatsu H, Nakabayashi K, Kuroki Y, Ieda D, Hori I, Negishi Y, Togawa T, Hattori A, Kojima S, Saitoh S. Novel biallelic mutations in SZT2 cause mild intellectual disability and epilepsy: expanding the phenotypic spectrum. 2018 Annual Meeting of American Society of Human Genetics. 2018/10/17-20.
3) 根岸豊、家田大輔、中村勇治、堀いくみ、服部文子、野崎靖之、小牧宏文、遠山潤、長崎啓佑、多田弘子、大石久史、齋藤伸治. Schaaf-Yang 症候群の臨床像検討とトランスジェニックマウスを用いた病態解析. 第 60 回日本小児神経学会, 2018/5/31.

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