

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

頭蓋縫合早期癒合を伴ったAu-Kline症候群

研究分担者 岡本 伸彦

地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪母子医療センター遺伝診療科 主任部長・研究所所長

研究要旨

関西地区、成育医療施設としての支援機能、頭蓋癒合の異常とする先天異常症候群等の研究を行った。Au-Kline症候群はHNRNPK遺伝子の機能欠失型変異による新しい症候群である。本症候群は歌舞伎症候群との鑑別が重要視されている。我々は昨年度の本研究班において、歌舞伎症候群の20%以上の例で頭蓋縫合早期癒合を合併することを報告したが、Au-Kline症候群においても頭蓋縫合早期癒合が重要な合併症のひとつであることを認めた。

A. 研究目的

Au-Kline症候群はHNRNPK遺伝子の機能欠失型変異による新しい症候群である。2015年にAuらが報告した（文献1）。患者は知的障害、特異顔貌、内臓疾患および骨格と結合組織の異常などを特徴とする。Au-Kline症候群は歌舞伎症候群との鑑別が重要視されている。我々は昨年度の本研究班において、歌舞伎症候群の20%以上の例で頭蓋縫合早期癒合を合併することを報告した。hnRNPKは、核内においてクロマチンの修飾やスプライシング、細胞質においては翻訳やmRNAの安定性の制御などに関与し、その変異は多様な先天異常の原因となる。

Au-Kline症候群の主要症状は下記のようなものである。

筋緊張低下、精神運動発達遅滞は必発である。

特異顔貌として、眼瞼裂斜下、眼瞼下垂、眼球突出、長い眼瞼裂、大耳介、耳輪低形成、耳介低位、難聴、広い鼻梁、鼻翼低形成、鼻根部平低、半開きの口、高口蓋、軟口蓋裂、舌中央線などを認める。頭部MRIでは髄鞘化遅延、脳梁低形成、異所性灰白質を認める。

内臓所見として膀胱尿管逆流症、水腎症、神経因性膀胱、先天性心疾患 心室中隔欠損 心房中隔欠損症、胃食道逆流症の合併がある。股関節脱臼、側彎、過剰腰椎 関節過伸展、仙骨部陥凹などの骨格系異常を認める。頭蓋縫合早期癒合症が報告されている。

B. 研究方法

Au-Kline 症候群 2 症例について臨床評価を行った。遺伝学的検査については遺伝カウンセリングを実施し、書面で意思確認を得た。

（倫理面への配慮）

遺伝学的検査にあたっては倫理面の配慮をおこなった。

C. 研究結果

症例 1

4歳男児。周産期に特記事項なし。口蓋裂、臍帯ヘルニア、両側水腎症、先天性股関節脱臼をみとめた。乳児期より精神運動発達遅滞があり、4歳で座位可能であるが、未歩行である。有意語なく、重度知的障害である。眼瞼裂斜下、眼瞼下垂、長い眼瞼裂、大耳介、耳輪低形成、耳介低位、難聴、広い鼻梁、鼻翼低形成、鼻根部平低、半開きの口、高口蓋、軟口蓋裂、舌中央線の溝などを認めた。頭部MRIで軽度脳萎縮を認めた。前頭縫合隆起 (metopic ridge) を認めた。

染色体G分染法、マイクロアレイ染色体検査、ブラダー・ウィリ症候群メチル化解析など異常なし。臨床的にAu-Kline症候群を疑い、サンガー法でHNRNPK遺伝子を解析したところ、新規スプライス異常変異 (c.1361+1G>A) を同定した。この変異は両親にみられず、突然変異であった。スプライス異常による機能喪失を招くことが考えられた。

症例 2

10歳女児。周産期に特記事項なし。口蓋裂、大動脈弁狭窄、逆流を認めた。中度精神運動発達遅滞を認めた。特異顔貌を認めた。前頭縫合隆起 (metopic ridge) など頭蓋変形を認めたため、頭部CT検査を行ったところ、矢状縫合早期癒合を同定した。

臨床的にAu-Kline症候群を疑い、サンガー法でHNRNPK遺伝子を解析したところ、新規ミスセンス変異p.(Lys219Arg)を同定した。この変異は各種データベースに存在せず、*in silico*解析で病的と判断された。

D. 考察

Au-Kline症候群はHNRNPK遺伝子の機能欠失型変異による新しい先天異常症候群である。2015年にAuらが報告して以降、症例数が増加している。Au-Kline症候群は歌舞伎症候群との鑑別が重要視されている。我々は昨年度の本研究班において、歌舞伎症候群の20%以上の例で頭蓋縫合早期癒合を合併することを報告した。今回の2症例の検討において、Au-Kline症候群においても頭蓋形態異常や頭蓋縫合早期癒合が重要な合併症のひとつであることを確認した。最近のAuらの12例のまとめにおいても4例で頭蓋縫合早期癒合、2例で前頭隆起 (metopic ridge) を認めており、Au-Kline症候群においては頭蓋形態異常や頭蓋縫合早期癒合が重要な合併症のひとつであることを確認した。

E. 結論

Au-Kline症候群では頭蓋縫合早期癒合症は重要な合併症のひとつと考えられる。頭部形態に注意する必要がある。

参考文献

- 1) Au, P.Y., You, J., Caluserium, O., et al. GeneMatcher aids in the identification of a new malformation syndrome with intellectual disability, unique facial dysmorphisms, and skeletal and connective tissue abnormalities caused by de novo variants in HNRNPK. *Human Mutation*, 2015;36:1009-14.
- 2) Au, P.Y.B., Goedhart, C., Ferguson, M. et al. Phenotypic spectrum of Au-Kline syndrome: a report of six new cases and review of the literature. *European Journal Human Genetics*, 2018; 26,1272-1281.

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) N. Okamoto, "Okamoto syndrome has features overlapping with Au-Kline syndrome and is caused by HNRNPK mutation," *Am J Med Genet A*, vol. 179, no. 5, pp. 822-826, May, 2019.
- 2) Fassio, A. Esposito, M. Kato, H. Saito, D. Mei, C. Marini, V. Conti, M. Nakashima, N. Okamoto, A. Olmez Turker, B. Albus, C. N. Semerci Gunduz, K. Yanagihara, E. Belmonte, L. Maragliano, K. Ramsey, C. Balak, A. Siniard, V. Narayanan, C. R. R. Group, C. Ohba, M. Shiina, K. Ogata, N. Matsumoto, F. Benfenati, and R. Guerrini, "De novo mutations of the ATP6V1A gene cause developmental encephalopathy with epilepsy," *Brain*, vol. 141, no. 6, pp. 1703-1718, Jun 1, 2018.
- 3) T. Saikusa, M. Hara, K. Iwama, K. Yuge, C. Ohba, J. I. Okada, T. Hisano, Y. Yamashita, N. Okamoto, H. Saito, N. Matsumoto, and T. Matsuishi, "De novo HDAC8 mutation causes Rett-related disorder with distinctive facial features and multiple congenital anomalies," *Brain Dev*, vol. 40, no. 5, pp. 406-409, May, 2018.
- 4) K. Ueda, K. Yanagi, T. Kaname, and N. Okamoto, "A novel mutation in the GATAD2B gene associated with severe intellectual disability," *Brain Dev*, vol. 41, no. 3, pp. 276-279, Mar, 2019.
- 5) K. Yamamoto-Shimajima, N. Okamoto, W. Matsumura, T. Okazaki, and T. Yamamoto, "Three Japanese patients with 3p13 microdeletions involving FOXP1," *Brain Dev*, vol. 41, no. 3, pp. 257-262, Mar, 2019.
- 6) M. Taniguchi-Ikeda, N. Morisada, H. Inagaki, Y. Ouchi, Y. Takami, M. Tachikawa, W. Satake, K. Kobayashi, S. Tsuneishi, S. Takada, H. Yamaguchi, H. Nagase, K. Nozu, N. Okamoto, H. Nishio, T. Toda, I. Morioka, H. Wada, H. Kurahashi, and K. Iijima, "Two patients with PNKP mutations presenting with microcephaly, seizure, and oculomotor apraxia," *Clin Genet*, vol. 93, no. 4, pp. 931-933, Apr, 2018.
- 7) T. Imaizumi, Y. Mogami, N. Okamoto, K. Yamamoto-Shimajima, and T. Yamamoto, "De novo 1p35.2 microdeletion including PUM1 identified in a patient with sporadic west syndrome," *Congenit Anom (Kyoto)*, Jan 2, 2019.
- 8) K. Yamamoto-Shimajima, M. Kouwaki, Y. Kawashima, K. Itomi, K. Momosaki, S. Ozasa, N. Okamoto, K. Yokochi, and T. Yamamoto, "Natural histories of patients with Wolf-Hirschhorn syndrome derived from variable

- chromosomal abnormalities,” *Congenit Anom* (Kyoto), Oct 31, 2018.
- 9) Y. Mogami, Y. Suzuki, Y. Murakami, T. Ikeda, S. Kimura, K. Yanagihara, N. Okamoto, and T. Kinoshita, “Early infancy-onset stimulation-induced myoclonic seizures in three siblings with inherited glycosylphosphatidylinositol (GPI) anchor deficiency,” *Epileptic Disord*, vol. 20, no. 1, pp. 42-50, Feb 1, 2018.
 - 10) J. Kennedy, D. Goudie, E. Blair, K. Chandler, S. Joss, V. McKay, A. Green, R. Armstrong, M. Lees, B. Kamien, B. Hopper, T. Y. Tan, P. Yap, Z. Stark, N. Okamoto, N. Miyake, N. Matsumoto, E. Macnamara, J. L. Murphy, E. McCormick, H. Hakonarson, M. J. Falk, D. Li, P. Blackburn, E. Klee, D. Babovic-Vuksanovic, S. Schelley, L. Hudgins, S. Kant, B. Isidor, B. Cogne, K. Bradbury, M. Williams, C. Patel, H. Heussler, C. Duff-Farrier, P. Lakeman, I. Scurr, U. Kini, M. Elting, M. Reijnders, J. Schuurs-Hoeijmakers, M. Wafik, A. Blomhoff, C. A. L. Ruivenkamp, E. Nibbeling, A. J. M. Dingemans, E. D. Douine, S. F. Nelson, D. D. D. Study, V. A. Arboleda, and R. Newbury-Ecob, “KAT6A Syndrome: genotype-phenotype correlation in 76 patients with pathogenic KAT6A variants,” *Genet Med*, vol. 21, no. 4, pp. 850-860, Apr, 2019.
 - 11) N. Okamoto, T. Kohmoto, T. Naruto, K. Masuda, and I. Imoto, “Primary microcephaly caused by novel compound heterozygous mutations in ASPM,” *Hum Genome Var*, vol. 5, pp. 18015, 2018.
 - 12) K. Shimojima, N. Okamoto, K. Ohmura, H. Nagase, and T. Yamamoto, “Infantile spasms related to a 5q31.2-q31.3 microdeletion including PURA,” *Hum Genome Var*, vol. 5, pp. 18007, 2018.
 - 13) T. Mizuguchi, M. Nakashima, M. Kato, N. Okamoto, H. Kurahashi, N. Ekhilevitch, M. Shiina, G. Nishimura, T. Shibata, M. Matsuo, T. Ikeda, K. Ogata, N. Tsuchida, S. Mitsuhashi, S. Miyatake, A. Takata, N. Miyake, K. Hata, T. Kaname, Y. Matsubara, H. Saito, and N. Matsumoto, “Loss-of-function and gain-of-function mutations in PPP3CA cause two distinct disorders,” *Hum Mol Genet*, vol. 27, no. 8, pp. 1421-1433, Apr 15, 2018.
 - 14) Hori, F. Miya, Y. Negishi, A. Hattori, N. Ando, K. A. Boroevich, N. Okamoto, M. Kato, T. Tsunoda, M. Yamasaki, Y. Kanemura, K. Kosaki, and S. Saitoh, “A novel homozygous missense mutation in the SH3-binding motif of STAMBP causing microcephaly-capillary malformation syndrome,” *J Hum Genet*, vol. 63, no. 9, pp. 957-963, Sep, 2018.
 - 15) M. P. Adam, S. Banka, H. T. Bjornsson, O. Bodamer, A. E. Chudley, J. Harris, H. Kawame, B. C. Lanpher, A. W. Lindsley, G. Merla, N. Miyake, N. Okamoto, C. T. Stumpel, N. Niikawa, and B. Kabuki Syndrome Medical Advisory, “Kabuki syndrome: international consensus diagnostic criteria,” *J Med Genet*, vol. 56, no. 2, pp. 89-95, Feb, 2019.

2. 学会発表

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