

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

中隔視神経形成異常症

研究分担者 加藤 光広
昭和大学医学部小児科学講座 准教授

研究要旨

中隔視神経形成異常症Septo-optic dysplasia (SOD)は、透明中隔欠損と視神経低形成に、下垂体機能低下症を伴う先天異常である。SODの国内の診療実態を追跡調査し、SODの診療に関する課題を明らかにするために、脳形成異常データベースに新規登録されたSOD症例を診断基準に照らし評価した。脳梁低形成、皮質形成異常などSOD類似例の遺伝子診断と臨床症状の確認のために、SODとSOD辺縁群の遺伝学的背景を調べた。新規に3症例がSOD疑いとして紹介された。1例は診断基準を満たすことが確認されたが、1例はMRI所見と眼科所見が異なり判定が保留された。もう1例は家族の親族からのメールによる問い合わせのため、具体的内容は確認できなかった。SOD類似の1例でTUBA1A変異を同定した。SODの診断基準は、医療従事者、特に小児神経専門医等には周知されつつある。逆に一般の人にとっては耳慣れない病名であり、情報が不足していると考えられ、わかりやすい情報提供が必要である。TUBA1A変異は多様な表現型を示し、SOD類似症状を示す。SODにおいても病因となる可能性がある。

A. 研究目的

中隔視神経形成異常症 Septo-optic dysplasia (SOD)は、透明中隔欠損と視神経低形成に、下垂体機能低下症を伴う先天異常である。統一された診断基準はなく、難治性疾患である一方、重症度に差がみられ、客観的な指標に基づく疾患概念が確立していなかった。平成 26 から 28 年度にかけて、厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）の採択を受けて SOD の国内報告例の網羅的な文献調査とアンケート調査および専門施設における実態調査を行った。その成果として SOD の診断基準と重症度分類を作成し、それらの妥当性を検証し、現在、指定難病の診断基準に活かされている。本研究では、SOD の国内の診療実態を追跡調査し、現状の診断基準と重症度分類が実地臨床に則しているか、SOD の診療体制に不備はないかなど、SOD の診療に関する課題を明らかにする。また、一部の SOD は遺伝学的背景を有しており、SOD および SOD 類似例における遺伝学的原因診断と遺伝型と表現型の関係を明らかにする。

B. 研究方法

1. 脳形成異常データベースに、SOD と診断され平成 30 年度に新たに登録された症例の臨床情報と画像を収集し、現行の指定難病診断基準と重症度分類に照らし合わせて、SOD としての診断と重症度を検証した。
2. SOD および SOD 類似例において、Sanger 法による候補遺伝子解析もしくは次世代シーケンサーを用いた全エクソーム解析を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は研究課題「脳形成障害の原因解明と治療法開発」の一部として、昭和大学医学部の倫理審査(H27-220)で承認されている。

C. 研究結果

平成 30 年度に紹介、登録された脳形成異常 93 例中、SOD 疑い例は 3 例であった。1 例は透明中隔欠損、下垂体ホルモン欠乏、視神経萎縮を呈し、SOD の診断基準三徴を満たすことが確認された。1 例は透明中隔欠損、脳梁菲薄化と変形、中脳水道狭窄、水頭症を認め、中枢神経病変は合致し、MRI の放射線科読影では視神経低形成と判読されたが、眼科診察では視神

経の萎縮は指摘されず、内分泌異常が現時点では併発していなかった。MRI 所見と眼科所見が異なるため、現時点では判定が保留された。もう 1 例は患者の親族からのメールによる問い合わせのため、具体的内容は確認できなかった。

全エクソーム解析を行った孔脳症、脳梁低形成、視覚障害、斜視を呈する 3 歳女児で *TUBA1A* に新規の de novo ミスセンス変異を認めた。

D. 考察

SOD は、透明中隔欠損、視神経低形成、下垂体機能低下症による内分泌異常の 3 項目のうち、少なくとも 2 項目を満たすことが診断の要件である。このうち、内分泌異常は初期には認められないことが多く、透明中隔欠損もしくは視神経低形成のみの症例では、内分泌異常が顕在化する思春期までは SOD と診断されない可能性がある。また、視神経低形成の診断は一般的には眼科診察においてなされるが、発達遅滞やてんかん発作の精査で頭部 MRI を撮影した際に、視神経低形成の併発に気づかれる場合もある。眼科と MRI 所見が一致している場合は問題にならないが、今回のように一致しない場合の取扱については診断基準作成に際して想定しておらず、判定を保留せざるを得なかった。今回のケースでは、中脳水道狭窄や水頭症を併発しており、水頭症による脳圧亢進のために二次的に視神経が低形成をきたし、シャントによる減圧術によって視神経萎縮の所見が緩和した可能性があり、SOD とは診断せず、判定は保留とした。因果関係が想定できる場合は判断根拠となり得るが、想定できない場合は判断根拠が乏しく、主治医によって診断が異なる可能性がある。今後は、眼科診察の意見を重視しつつも MRI の所見を眼科医と共有し、慎重に判断する必要がある。SOD の診断基準は医療従事者、特に小児神経専門医、小児眼科医には周知されつつある一方、一般の人にとってはいまだに耳慣れない病名である。親族がメールで問い合わせしてきた理由は、通院先の病院に SOD の診断を受けた患者がほとんどおらず、周囲に同病者もなく、SOD に関する情報が少しでも知りたいためであった。一般向けの情報も難病情報センターのウェブサイトに掲示されているが、まだ不足していると考えられた。SOD に関して一般向けにわかりやすい情報提供をさらに充実させる必要がある。*TUBA1A* 変異は小頭症、滑脳症、多小脳回、水頭症、脳梁欠損症、橋小脳低形成から Dandy-Walker 様病変、基底核異常など多様な表現型を示し、SOD 類似症

状を示す。今回の症例は孔脳症が脳病変の主体で、他に脳梁低形成、視覚障害、斜視を呈し、SOD の症状と重なっていた。SOD では *TUBA1A* 変異は報告がなく、当初 *TUBA1A* 変異を疑わなかったが、全エクソーム解析で *TUBA1A* 変異が同定された。SOD の類似例で *TUBA1A* 変異が同定されたことから、SOD 例においても *TUBA1A* 変異が病因となる可能性がある。

E. 結論

SOD の診断基準は、医療従事者には周知されつつあるが、一般の人向けにわかりやすい情報提供が必要である。*TUBA1A* 変異は SOD 例においても病因となる可能性がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sato T, Kato M, Moriyama K, Haraguchi K, Saitsu H, Matsumoto N, Moriuchi H. A case of tubulinopathy presenting with porencephaly caused by a novel missense mutation in the *TUBA1A* gene. *Brain Dev* 40:819-823, 2018
- 2) 加藤光広. 大脳皮質形成異常. 「小児内科」「小児外科」編集委員会編, 小児疾患の診断治療基準第 5 版 小児内科増刊号. 東京: 東京医学社:708-709, 2018
- 3) 加藤光広. 新生児科医が知っておきたい脳の発生と脳形成異常. 日本周産期・新生児学会雑誌 53:1250-1253, 2018
- 4) 佐藤美保, 加藤光広, 田島敏広, 川村孝, 仁科幸子, 根岸貴志, 柿原寛子, 初川嘉一, 松村望, 三木淳司, 寺井朋子, 横山利幸, 森田由香, 三原美晴, 野村耕治, 富田香, 林思音, 磯貝正智, 堀田喜裕. 中隔視神経異形成症の眼科診療に関する研究. 眼科臨床紀要 11:395-400, 2018

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
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし