

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））  
分担研究報告書

先天性大脳白質形成不全症を呈する 18q-症候群および類縁疾患のゲノム解析

黒澤 健司

地方独立行政法人神奈川県立病院機構 構神奈川県立こども医療センター遺伝科

**研究要旨**

18q 欠失症候群は、myelin basic protein (MBP) を含む 18q21 から qter の欠失を原因とする染色体異常症で、myelin basic protein (MBP) のハプロ不全が先天性大脳白質形成不全症をもたらすと考えられている。しかし、病理所見は必ずしも白質形成不全とは異なることも指摘されている。医療的対応として合併症管理など早期からの介入が重要である。18q 欠失症候群をはじめとしてゲノム欠失が原因となる先天性大脳白質形成不全症もある。今回、対象患者スクリーニングにより Xq28 重複症候群を検出した。他疾患との鑑別が重要である。先天性大脳白質形成不全症を来すゲノム異常の多様性が確認された。

研究協力者

新保裕子（神奈川県立こども医療センター  
臨床研究所）

1. 研究目的

18q 欠失症候群は、18 番染色体長腕 q21 から qter の欠失を原因とする染色体異常症である。1964 年に初めて記載された（de Grouchy 1964）。欠失によるハプロ不全が原因で先天性大脳白質形成不全症をもたらす myelin basic protein (MBP) は、18q23 (74.69-74.84Mb from 18pter) にマップされる。したがって、18q 欠失症候群でも、欠失領域に MBP を含まない 18qter 領域の欠失は先天性大脳白質形成不全症を呈さない。今回、先天性大脳白質形成不全症を呈する 18q-症候群の潜在の有無をマイクロアレイ染色体解析でスクリーニングした。網羅的解析による効果や新たな疾患の検出について検討した。

2. 研究方法

対象は、小児科受診歴のある先天性大脳白質形成不全症を特徴とする症例で、染色体検査など一般的な遺伝学的検査がなされて染色体異常症は臨床的に否定されている。マイクロアレイ CGH は、Agilent 社製マイクロアレイシステムを用い、アレイは SurePrint G3 Human CGH Microarray kit 8x60K を用いた。解析手順は、Agilent 社による標準プロトコールに準じて進めた。得られたデータの解析は Agilent Genomic Workbench ソフトウェアを用いた。データは DLR spread 値 < 0.30 を採用した。比較対照 DNA は、Promega 社製 Female および Male genomic DNA を用いた。解析したゲノム DNA は、QIAamp DNA Blood Mini kit を用いて自動抽出機で末梢血液から抽出した。アレイ CGH で検出されたゲノムコピー数異常は、ISCN2016 に準じて記載した。参照ゲノムマップとして UCSC Genome Browser on Human Feb. 2009 (hg19) Assembly を用いた。

検出された CNV を原因とする染色体微細構造異常量の医療管理および疾患概要は文

献的考察を中心にまとめた。先天異常症候群を含む遺伝病の疾患概要ならびに遺伝カウンセリング、診療ガイドラインとして GeneReviews (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) や OMIM (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>) や個別症例報告も参照した。

(倫理面への配慮)

マイクロアレイ CGH による解析は、こども医療センター倫理審査において、承認を得たものである。検査前に十分な説明を行い、文書により同意のもとで解析を行った。解析にあたっては、全ての個人情報と潜在化した。

### 3. 研究結果

先天性大脳白質形成不全の診断を受けていた男児例に Xq28 重複を検出した。重複は chrX:153140483-153713921 (q28, 573kb) で、L1CAM, MECP2 など多数の OMIM gene を含んだ。これまでも、Xq28 重複症候群で大脳白質の形成不全が指摘されていることから、症例の臨床像と一致すると結論付けた。

### 4. 考察

18q 欠失症候群(18q-症候群)は歴史的にも大脳白質形成不全症との関連が言われてきたが、限られた病理組織像からはむしろ demyelination が示唆されている。しかし、遺伝子産物の機能喪失の影響評価の指標となる pLI では、MBP は 0.57 と極めて低い。また一般集団における CNV の潜在も LoF 変異が疾患発症への影響として弱いことが推測される。必ずしも、マイクロアレイスクリ

ーニングで 18q 欠失症候群が有意に検出されることはなかった。

今回、新たに症例のスクリーニングを行い、1例に Xq28 重複症候群症例を検出できた。この解析系がスクリーニングとして有用であり、新たに Xq28 重複症候群が大脳白質形成不全症の原因となる可能性が示された。

### 5. 結論

先天性大脳白質形成不全症を特徴の一つとする 18q-症候群の検出を目的に CNV スクリーニングを行った結果、Xq28 重複症候群を検出した。Xq28 領域、特に MECP2 遺伝子の先天性大脳白質形成不全に至るメカニズムが課題として残された。引き続きの症例集積が新たな先天性大脳白質形成不全の発症メカニズム解明に有用であることが示唆された。

### 6. 研究発表

#### 1) 国内

##### 口頭発表

小林良行, 石川暢恒, 谷博雄, 小林正夫, 兵頭純夫, 黒澤健司 髄鞘化遅延、脳梁低形成を認め FOXP1 遺伝子変異が同定された 1 女児例. 第 121 回日本小児科学会学術集会 2018.4.20-22. 福岡

富士根明雄、熊野麻美、津田明美、津田英夫、黒澤健司 レボドパ内服が有用であった brain-lung-thyroid syndrome の 1 例 第 60 回日本小児神経学会 2018.5.31-6.2 幕張

##### 原著論文

黒田友紀子 黒澤健司 序論：シンポジウ

ム 2 遺伝学的検査に振り回されない小児  
神経診療:適応から結果解釈・説明まで 脳  
と発達 2018;50:181-2.

黒澤健司 希少難病における診断・治療の  
進歩 こども医療センター医学誌  
2018;47:76-78.

Sato Y, Shibasaki J, Aida N, Hiiiragi  
K, Kimura Y, Akahira-Azuma M, Yumi  
Enomoto Y, Tsurusaki Y, Kurosawa K.  
Novel *COL4A1* mutation in a fetus with  
early prenatal onset of  
schizencephaly. Human Genome Variation  
2018; 5, : 4. doi:10.1038/s41439-018-  
0005-y

その他の発表

7. 知的所有権の出願・取得状況  
なし。