

Aminoacyl-tRNA synthetases異常症とてんかんに関する研究

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 所長

研究要旨

Aminoacyl-tRNA synthetases (ARSs)はタンパク合成に際して20種類のアミノ酸にそれぞれ対応するtRNAを合成する酵素である。17種類のARSsは細胞質とミトコンドリアで異なるが、3種類は共通で、計37種のARSsが存在する。ミトコンドリアtRNAは遺伝子名に2がつく。優性遺伝(AD)の場合はCharcot-Marie-Tooth (CMT)病のような末梢神経疾患を生じ、劣性遺伝(AR)の場合は白質脳症を呈する傾向がある。未診断疾患プロジェクトなどでの全エクソーム解析(WES)により5家系を診断した。

研究協力者

宮 冬樹：東京医科歯科大学 難治疾患研究所 医科学数理分野

角田達彦：東京医科歯科大学 難治疾患研究所 医科学数理分野

金村 米博：大阪医療センター 臨床研究センター 再生医療研究室

齋藤 伸治：名古屋市立大学大学院 医学研究科 新生児・小児医学分野

要 匡：成育医療研究センターゲノム医療部

柳久美子：成育医療研究センターゲノム医療部

小崎 健次郎：慶應義塾大学 医学部 臨床遺伝学センター

患者及びその両親から採血を行い、トリオで全エクソーム解析ないし全ゲノム解析を行った。研究は中央倫理審査をうけた。意思確認を行い、書面で同意を得た。患者は知的障害のある場合、両親から代諾を得た。

(倫理面への配慮)倫理面には十分配慮し、解析にあたっては全例で遺伝カウンセリングを実施した。

C. 研究結果

1) *WARS* (Tryptophanyl-tRNA synthetase)はADのdistal hereditary motor neuropathyの責任遺伝子である。重度知的障害、小頭症、髄鞘化遅延、てんかんの女兒で*WARS*の複合ヘテロ変異(CH)で同定した。

2) *MARS* (Methionyl-tRNA synthetase)はADの遅発型CMT責任遺伝子である。痙性麻痺、知的障害の同胞例において*MARS*のCH変異を同定した。

3) *AARS2* (Alanyl-tRNA synthetase 2)のAR変異では、大脳白質異常、知的障害や運動機能障害を認める。精神運動発達遅滞、

A. 研究目的

原因不明の小児神経疾患の責任遺伝子を検討する中で、Aminoacyl-tRNA synthetases (ARSs)が遺伝子が同定される場合がある。その臨床像を明らかにすることが目的である。

B. 研究方法

小脳萎縮の男児において *AARS2* の CH を同定した。

4) *PARS2* (Prolyl-tRNA synthetase 2) の AR 変異は小頭症、知的障害、てんかんや心臓疾患を認める。*PARS2* の CH を同定した。

5) *IRAS2* (Isoleucyl-tRNA synthetase 2) の AR 変異は CAGSSS 症候群 (Cataracts, GH deficiency, Sensory neuropathy, Sensorineural hearing loss, Skeletal dysplasia) の責任遺伝子である。同症状の男児で *IRAS2* の CH を同定した。

D. 考察

ARS はここ数年で注目されている新しい神経疾患群である。精神運動発達遅滞、てんかんなどが主訴となる場合が多い。白質異常、末梢神経障害、けいれんなどを呈する症例では ARS を念頭に置く必要がある。しかし、臨床像は多彩で全エクソーム解析ないし全ゲノム解析を行わないと確定診断は困難である。治療に関しては現時点では対症療法に留まる。

E. 結論

全エクソーム解析ないし全ゲノム解析により診断された ARSs の 5 家系を報告した。さらに病態を明らかにするためには、今後の症例の蓄積がまたれる。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Fiordaliso SK, Iwata-Otsubo A, Ritter AL, Quesnel-Vallières M, Fujiki K, Nishi E, Hancarova M, Miyake N, Morton

JEV, Lee S, Hackmann K, Bando M, Masuda K, Nakato R, Arakawa M, Bhoj E, Li D, Hakonarson H, Takeda R, Harr M, Keena B, Zackai EH, Okamoto N, Mizuno S, Ko J M, Valachova A, Prchalova D, Vlckova M, Pippucci T, Seiler C, Choi M, Matsumoto N, Di Donato N, Barash Y, Sedlacek Z, Shirahige K, Izumi K. Missense Mutations in NKAP Cause a Disorder of Transcriptional Regulation Characterized by Marfanoid Habitus and Cognitive Impairment. *Am J Hum Genet.* 2019 Nov 7;105(5):987-995. doi:

2. Sekiguchi F, Tsurusaki Y, Okamoto N, Teik KW, Mizuno S, Suzumura H, Isidor B, Ong WP, Haniffa M, White SM, Matsuo M, Saito K, Phadke S, Kosho T, Yap P, Goyal M, Clarke LA, Sachdev R, McGil livray G, Leventer RJ, Patel C, Yamagata T, Osaka H, Hisaeda Y, Ohashi H, Shimizu K, Nagasaki K, Hamada J, Dateki S, Sato T, Chinen Y, Awaya T, Kato T, Iwanaga K, Kawai M, Matsuoka T, Shimoji Y, Tan TY, Kapoor S, Gregersen N, Rossi M, Marie-Laure M, McGregor L, Oishi K, Mehta L, Gillies G, Lockhart PJ, Pope K, Shukla A, Girisha KM, Abdel-Salam GMH, Mowat D, Coman D, Kim OH, Cordier MP, Gibson K, Milunsky J, Liebelt J, Cox H, El Chehadeh S, Toutain A, Saida K, Aoi H, Minase G, Tsuchida N, Iwama K, Uchiyama Y, Suzuki T, Hamanaka K, Azuma Y, Fujita A, Imagawa E, Koshimizu E, Takata A, Mitsuhashi S, Miyatake S, Mizuguchi T, Miyake N, Matsumoto N. Genetic abnormalities in a large cohort of Coffin-Siris syndrome patients. *J Hum Genet.* 2019 Sep 17. doi: 10.1038/s10038-019-066

7-4. [Epub ahead of print]

3. Yamoto K, Saitsu H, Nishimura G, Kosaki R, Takayama S, Haga N, Tonoki H, Okumura A, Horii E, Okamoto N, Suzumura H, Ikegawa S, Kato F, Fujisawa Y, Nagata E, Takada S, Fukami M, Ogata T. Comprehensive clinical and molecular studies in split-hand/foot malformation: identification of two plausible candidate genes (LRP6 and UBA2). *Eur J Hum Genet.* 2019 Jul 22. doi: 10.1038/s41431-019-0473-7. [Epub ahead of print]

4. Snijders Blok L, Kleefstra T, Venselaar H, Maas S, Kroes HY, Lachmeijer AMA, van Gassen KLI, Firth HV, Tomkins S, Bodek S; DDD Study, Öunap K, Wojcik MH, Cunniff C, Bergstrom K, Powis Z, Tang S, Shinde DN, Au C, Iglesias AD, Izumi K, Leonard J, Abou Tayoun A, Baker SW, Tartaglia M, Niceta M, Dentici ML, Okamoto N, Miyake N, Matsumoto N, Vitobello A, Faivre L, Philippe C, Gilissen C, Wiel L, Pfundt R, Deriziotis P, Brunner HG, Fisher SE. De Novo Variants Disturbing the Transactivation Capacity of POU3F3 Cause a Characteristic Neurodevelopmental Disorder. *Am J Hum Genet.* 2019 ;105:403-412.

5. Miyamoto S, Nakashima M, Ohashi T, Hiraide T, Kurosawa K, Yamamoto T, Takanashi J, Osaka H, Inoue K, Miyazaki T, Wada Y, Okamoto N, Saitsu H. A case of de novo splice site variant in SLC35A2 showing developmental delays, spastic paraplegia, and delayed myelination. *Mol Genet Genomic Med.* 2019 Aug;7(8):e814. doi: 10.1002/mgg3.814. Epub 2019 Jun 23. *Endocr J.* 2019 Jul 10. doi: 10.1

507/endocrj.EJ18-0564. [Epub ahead of print]

6. Yamamoto T, Imaizumi T, Yamamoto-Shimajima K, Lu Y, Yanagishita T, Shimada S, Chong PF, Kira R, Ueda R, Ishiyama A, Takeshita E, Momosaki K, Ozasa S, Akiyama T, Kobayashi K, Oomatsu H, Kitahara H, Yamaguchi T, Imai K, Kurahashi H, Okumura A, Oguni H, Seto T, Okamoto N. Genomic backgrounds of Japanese patients with undiagnosed neurodevelopmental disorders. *Brain Dev.* 2019 Jun 3. pii: S0387-7604(18)30592-8.

7. Atsushi Takata, Mitsuko Nakashima, Hirotomo Saitsu, Takeshi Mizuguchi, Satomi Mitsuhashi, Yukitoshi Takahashi, Nobuhiko Okamoto, Hitoshi Osaka, Kazuyuki Nakamura, Jun Tohyama, Kazuhiro Haginoya, Saoko Takeshita, Ichiro Kuki, Tohru Okanishi, Tomohide Goto, Masayuki Sasaki, Yasunari Sakai, Noriko Miyake, Satoko Miyatake, Naomi Tsuchida, Kazuhiro Iwama, Gaku Minase, Futoshi Sekiguchi, Atsushi Fujita, Eri Imagawa, Eriko Koshimizu, Yuri Uchiyama, Kohei Hamana, Chihiro Ohba, Toshiyuki Itai, Hiromi Aoi, Ken Saida, Tomohiro Sakaguchi, Kouhei Den, Rina Takahashi, Hiroko Ikeda, Tokito Yamaguchi, Kazuki Tsukamoto, Shinsaku Yoshitomi, Taikan Oboshi, Katsumi Imai, Tomokazu Kimizu, Yu Kobayashi, Masaya Kubota, Hirofumi Kashii, Shimpei Bab, Mizue Iai, Ryutaro Kira, Munetsugu Hara, Masayasu Ohta, Yohane Miyata, Rie Miyata, Jun-ichi Takanashi, Jun Matsui, Kenji Yokochi, Masayuki Shimono, Masano Amamoto, Rumiko Takayama, Shinichi Hirabayashi, Kaori Aiba, Hiroshi Mat

- sumoto, Shin Nabatame, Takashi Shiihara, Mitsuhiro Kato & Naomichi Matsumoto Comprehensive analysis of coding variants highlights genetic complexity in developmental and epileptic encephalopathy. *Nature communications* 2019 ;10:2506.
8. Tetsuya Niihori Koki Nagai Atsushi Fujita Hirofumi Ohashi Nobuhiko Okamoto Satoshi Okada Atsuko Harada Hirotsuka Kihara Thomas Arbogast Ryo Funayama Matsuyuki Shirota Keiko Nakayama Taiki Abe Shin-ichi Inoue I-Chun Tsai Naomichi Matsumoto Erica E. Davis Nicholas Katsanis Yoko Aoki Germline-Activating RAS2 Mutations Cause Noonan Syndrome. *Am J Hum Genet* 2019 ;104:1233-1240.
9. Horinouchi T, Morisada N, Uemura H, Kobayashi D, Nozu K, Okamoto N, Iijima K. Male CDPX2 patient with EBP mosaicism and asymmetrically lateralized skin lesions with strict midline demarcation. *Am J Med Genet A*. 2019 Apr 29. doi: 10.1002/ajmg.a.61159.
10. Uehara T, Suzuki H, Okamoto N, Kondoh T, Ahmad A, O'Connor BC, Yoshina S, Mitani S, Kosaki K, Takenouchi T. Pathogenetic basis of Takenouchi-Kosaki syndrome: Electron microscopy study using platelets in patients and functional studies in a *Caenorhabditis elegans* model. *Sci Rep*. 2019;9:4418.
11. Raible SE, Mehta D, Bettale C, Fioridaliso S, Kaur M, Medne L, Rio M, Han E, White SM, Cusmano-Ozog K, Nishi E, Guo Y, Wu H, Shi X, Zhao Q, Zhang X, Lei Q, Lu A, He X, Okamoto N, Miyake N, Piccione J, Allen J, Matsumoto N, Pipan M, Krantz ID, Izumi K. Clinical and molecular spectrum of CHOPS syndrome. *Am J Med Genet A*. 2019 ;179:1126-1138.
12. Iwama K, Mizuguchi T, Takeshita E, Nakagawa E, Okazaki T, Nomura Y, Iijima Y, Kajiura I, Sugai K, Saito T, Sasaki M, Yuge K, Saikusa T, Okamoto N, Takahashi S, Amamoto M, Tomita I, Kumada S, Anzai Y, Hoshino K, Fattal-Valevski A, Shiroma N, Ohfu M, Moroto M, Tanda K, Nakagawa T, Sakakibara T, Nabatame S, Matsuo M, Yamamoto A, Yukishita S, Inoue K, Waga C, Nakamura Y, Watanabe S, Ohba C, Sengoku T, Fujita A, Mitsuhashi S, Miyatake S, Takata A, Miyake N, Ogata K, Ito S, Saitsu H, Matsuishi T, Goto YI, Matsumoto N. Genetic landscape of Rett syndrome-like phenotypes revealed by whole exome sequencing. *J Med Genet*. 2019 Mar 6. pii: jmedgenet-2018-105775. doi: 10.1136/jmedgenet-2018-105775
13. Okamoto N, Takata A, Miyake N, Matsumoto N. RALA mutation in a patient with autism spectrum disorder and Noonan syndrome like phenotype. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2019 Feb 13. doi: 10.1111/cga.12327.
14. Yamamoto-Shimajima K, Okamoto N, Matsumura W, Okazaki T, Yamamoto T. Three Japanese patients with 3p13 microdeletions involving FOXP1. *Brain Dev*. 2019;41:257-262.
15. Umeki I, Niihori T, Abe T, Kanno SI, Okamoto N, Mizuno S, Kurosawa K, Nagasaki K, Yoshida M, Ohashi H, Inoue SI, Matsubara Y, Fujiwara I, Kure S, Aoki Y. Delineation of LZTR1 mutation-positive patients with Noonan syndrome and identification of LZTR1 binding to RAF

1-PPP1CB complexes. Hum Genet. 2019 ;13
8:21-35.

H . 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)
該当なし