

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

「アンジェルマン症候群および類似疾患の遺伝的臨床的検討」

研究分担者 齋藤伸治  
名古屋市立大学・大学院医学研究科 教授

**研究要旨**

ASおよび疑い疾患計13例を解析した。結果として片親性ダイソミー（UPD）1名、UPD/刷り込み変異（ID）1名、*UBE3A*変異1名、*FOXG1*変異1名、*MECP2*変異1名、不明6名であり、同定率は38.5%であった。診断確定した中ではAS3名、非AS2名（RettおよびRett類縁疾患が1名ずつ）であった。非AS例では*FOXG1*変異例は4歳男児であり、独歩できず、平均的なASよりも重症であったが、臨床的には完全にASと区別することはできなかった。*MECP2*変異例は1歳7か月女児で臨床的にはASとRett症候群が鑑別に上がっていた。乳児期のために、臨床症状のみでの診断は困難と思われた。*FOXG1*変異によるRett類縁疾患はASより発達予後は不良である。*MECP2*変異によるRett症候群はASと異なり、退行症状が目立つ可能性が高い。今後の見通しを示すことができた点で、QOLの改善に貢献できた。

**A. 研究目的**

アンジェルマン症候群（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。私たちは全国からAS疑い例の遺伝学的解析を依頼され、提供している。毎年10～20例の解析依頼があり、2019年度は13例の解析を行った。その中で、遺伝学的にASと確定診断されたのは3例のみであり、10例はASの確定診断ができなかった。このようなAS類似例にはいくつかの疾患が存在することが報告されている。そこで、私たちはASと確定診断されなかった10例を対象に次世代シーケンサーを用いたパネル解析を実施した。ASおよびAS類似例について遺伝学的、臨床的検討を実施した。

**B. 研究方法**

FISH法ではASと診断された欠失例は含まれていない。ASの遺伝学的診断はまず、*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パターンの場合に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。両親の検体が得られなかった時は片親性ダイソミー（UPD）/刷り込み変異（ID）と分類した。メチル化テスト正常の場合には*UBE3A*の翻訳領域をSanger法で解析した。パネル解析は7遺伝子（*UBE3A*, *SLC9A6*, *TCF4*, *MBD5*, *CDKL5*, *MECP2*,

*FOXG1*）のエクソン領域をAmpliSeq™ Custom Panel（Life Technologies）にてライブラリを作成し、次世代シーケンサー（Ion GeneStudio S5）にて塩基解読を行った。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、両親から書面による同意を得た。

**C. 研究結果**

ASおよび疑い疾患計13例を解析した。結果はUPD1名、UPD/ID1名、*UBE3A*変異1名、*FOXG1*変異1名、*MECP2*変異1名、不明8名であり、同定率は38.5%であった。診断が確定した中ではAS3名、非AS2名（RettおよびRett類縁疾患が1名ずつ）であった。非AS例では*FOXG1*変異例は4歳男児であり、独歩できず、臨床的には平均的なASよりも重症であったが、臨床的には完全にASと区別することはできなかった。*MECP2*変異例は1歳7か月女児で臨床的にはASとRett症候群が鑑別に上がっていた。乳児期のために、臨床症状のみでの診断は困難と思われた。

**D. 考察**

*MECP2*変異例に代表されるように乳児期にはASと類縁疾患との鑑別は困難である。ASの診断に関する遺伝学的検査としてFISH法とDNAメチル化テストが保険収載されているが、*UBE3A*変異例および、*FOXG1*や*MECP2*変異などの解析は困難である。実際、今回の解析でもAS例3例に対して、非AS例は2例と匹敵する数であった。従って、遺伝学的解析は臨床症状に応じた解析では対応は困難であり、ASのような比較的的特異的な症状が主体の疾患ではAS特異的なメチル化テストが陰性の場合、パネル解析などの網羅的遺伝学的解析の実施することが重要である。

ASと*FOXG1*変異例やRett症候群では経過が異なる。*FOXG1*変異例はASより発達予後は不良である。また、*MECP2*変異によるRett症候群はASと異なり、退行症状が目立つ可能性が高い。今後の見通しを示すことができた点で、QOLの改善に貢献できた。

## E. 結論

患者のQOLを改善するためには、網羅的遺伝子解析を含めた解析の実施が重要であり、遺伝学的診断に基づくフォローアップが必要と考えられる。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) D. Ieda, I. Hori, Y. Nakamura, K. Ohashi, Y. Negishi, A. Hattori, A. Arisaka, S. Hasegawa and S. Saitoh. A novel splicing mutation in *SLC9A6* in a boy with Christianson syndrome. *Hum Genome Var.* 6.15.2019
- 2) K. Matsubara, M. Itoh, K. Shimizu, S. Saito, K. Enomoto, K. Nakabayashi, K. Hata, K. Kurosawa, T. Ogata, M. Fukami and M. Kagami. Exploring the unique function of imprinting control centers in the PWS/AS-responsible region: finding from array-based methylation analysis in cases with variously sized microdeletions. *Clin Epigenetics.* 11.36.2019
- 3) I. D. Negishi Y, Hori I, Nozaki Y, Yamagata T, Komaki H, Tohyama J, Nagasaki K, Tada H, Saitoh S. Schaaf-Yang syndrome shows a Prader-

Willi syndrome-like phenotype during infancy. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 14.277.2019

- 4) 齋藤伸治. Angelman 症候群. *小児科* 60(6):961-966.2019

### 2. 学会発表

- 1) Hori I, Miya F, Nakamura Y, Ieda D, Negishi Y, Hattori A, Tsunoda T, Kanemura Y, Kosaki K, Saitoh S. Clinical, genetic, and biochemical analyses for PI3K-AKT-mTOR pathway-associated megalencephaly. 第61回日本小児神経学会学術集会（名古屋）2019/5/31 口頭発表
- 2) Nakamura Y, Kato K, Tsuchida N, Matsumoto N, Takahashi Y, Saitoh S. Constitutive activation of mTORC1 signaling induced by biallelic loss-of-function mutations in *SZT2* underlies a discernible neurodevelopmental disease. 69th American Society of Human Genetics Annual Meeting (Houston, USA) 2019/10/16 ポスター発表
- 3) Kato K, Oka Y, Muramatsu H, Vasilev F, Otomo T, Oishi H, Kawano Y, Nakazawa Y, Ogi T, Takahashi Y, Saitoh S. Biallelic *VPS35L* pathogenic variants cause 3C/Ritscher-Schinzel-like syndrome through dysfunction of retriever complex. 69th American Society of Human Genetics Annual Meeting (Houston, USA) 2019/10/16 ポスター発表

## 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