

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」

加藤 光広
昭和大学医学部小児科学講座・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、視神経低形成、下垂体機能低下症の3項目中2項目を満たす疾患である。透明中隔欠損のほか、正中脳構造の異常が全例に認められる。脳形成異常と眼病変の併発例の特徴を明らかにするために、1338家系の脳形成異常で、眼の異常を伴う症例を抽出し、疾患背景と遺伝学的な原因を調査した。71家系で眼の異常が認められ、Aicardi症候群が30家系、SODが6家系であった。遺伝学的原因としてTUBA1A変異が4家系、DYNC1H1、PLK4、SOX2、4q24微細欠失の各変異がそれぞれ1家系で認められた。脳形成異常を併発するSODでは4割で眼病変を併発しないため、内分泌異常の確認が重要である。その他の脳形成異常でも、眼の異常を伴う症例が数%存在し、潜在的なSODを留意する必要がある。

研究協力者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

北條彰・昭和大学医学部小児科学講座・講師

小林梢・昭和大学医学部小児科学講座・講師

日隈のどか・昭和大学医学部小児科学講座・大学院生

宮武聡子・横浜市立大学附属病院遺伝子診療科・講師

松本直通・横浜市立大学大学院医学研究科遺伝学・教授

中島光子・浜松医科大学医学部医化学講座・准教授

才津浩智・浜松医科大学医学部医化学講座・教授

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。以前は、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。

主要な診断基準項目のひとつである透明中隔欠損は28%-60%の症例に認められ、他に脳梁欠損、視交叉低形成などの正中脳構造の異常が全例に認められる。本年度は、脳形成異常と眼病変の併発例の特徴を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

患児もしくは保護者から同意を得て血液（一部唾液）と臨床情報（病歴および頭部MRI）を収集した。臨床情報は脳形成異常症例登録データベースに入力した。これまでに集積した脳形成異常データベース（1338家系1375例）で、眼の異常を伴う症例を抽出し、疾患背景と原因を調査した。血液からDNAを抽出し、Sanger法もしくはエクソーム解析を行った。エクソーム

解析は横浜市立大学院医学研究科遺伝学講座もしくは浜松医科大学医化学講座で行われた。

(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

71家系73例が何らかの眼の異常を併発していた。71家系中30家系はAicardi症候群であった。SODは6家系6名であった。他に、多小脳回6家系、小頭症5家系(うち3家系は橋小脳低形成併発)、裂脳症4家系、脳室周囲結節性異所性灰白質3家系、脳梁欠損、滑脳症(うち1家系はBaraitzer-Winter症候群)、巨脳症、丸石様異形成(うち1家系はWalker-Warburg症候群)、橋小脳低形成(うち1家系は3例が同病)各2家系、水頭症1家系であった。データベースに登録されている症例数は、Aicardi症候群が35家系、SODが10家系、多小脳回232家系、小頭症111家系、裂脳症53家系であった。

眼の異常を伴う脳形成異常で同定された原因遺伝子は、TUBA1Aが4家系、DYNC1H1、PLK4、SOX2、4q24微細欠失が各1家系で認められた。SOX2はSODで同定された既報告の1家系であった。

D. 考察

脳形成異常に眼の異常を伴う症例として、Aicardi症候群がもっとも多く、SODが次ぎに多かった。Aicardi症候群とSODの眼病変併発率は、Aicardi症候群が86%に対し、SODは60%であった。それぞれの診断基準として、Aicardi症候群では眼病変を必須としているが、SODでは眼病変を必須としていない。脳形成異常(透明中隔欠損もしくは脳梁欠損など脳正中部病変)と内分泌異常の2つでもSODの診断が可能であり、眼病変の併発率にAicardi症候群と差が生じた理由と考えられる。逆に言えば、脳形成異常併発例ではSODの6割に眼病変を併発するが、4割では併発しないと見え、内分泌異常の確認が重要であることを示唆する。SODの登録例は10例と少なく、今後症例数を追加して再検討する必要がある。

Aicardi症候群とSOD以外の脳形成異常でも頻度と比率(2.6%-7.5%)は少ないが、眼の異常を伴う症例の存在を確認できた。これらは、

SODの典型例ではないが、SODの内分泌異常は思春期に発現することもあり、潜在的なSODがないか注意する必要がある。

昨年度SOD類似例でTUBA1A変異例を報告したように、SOD類似例ではTUBA1A変異の同定が多いことが、今年度の調査で裏付けられた。TUBA1AはSODの原因遺伝子の可能性があり、SODおよびSOD類似例における変異スクリーニングが望ましい。

E. 結論

SODの脳形成異常併発例では眼病変の併発が60%であった。ほかの脳形成異常でも眼病変を数%に認め、内分泌異常などを精査し、潜在的なSODの存在に留意が必要である。TUBA1A変異はSOD類似病変をきたす。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hiraide T, Kaba Yasui H, Kato M, Nakashima M, Saitsu H: A de novo variant in RAC3 causes severe global developmental delay and a middle interhemispheric variant of holoprosencephaly. *J Hum Genet* 2019;64:1127-1132
- 2) Hamanaka K, Sugawara Y, Shimoji T, Nordtveit TI, Kato M, Nakashima M, Saitsu H, Suzuki T, Yamakawa K, Aukrust I, Houge G, Mitsuhashi S, Takata A, Iwama K, Alkanaq A, Fujita A, Imagawa E, Mizuguchi T, Miyake N, Miyatake S, Matsumoto N: De novo truncating variants in *PHF21A* cause intellectual disability and craniofacial anomalies. *Eur J Hum Genet* 2019;27:378-383
- 3) Fujita A, Higashijima T, Shirozu H, Masuda H, Sonoda M, Tohyama J, Kato M, Nakashima M, Tsurusaki Y, Mitsuhashi S, Mizuguchi T, Takata A, Miyatake S, Miyake N, Fukuda M, Kameyama S, Saitsu H, Matsumoto N: Pathogenic variants of *DYNC2H1*, *KIAA0556*, and *PTPN11* associated with hypothalamic hamartoma. *Neurology* 2019;93:e237-e251
- 4) 加藤光広: 先天性核上性球麻痺. 指定難病ペディア 2019 『日本医師会雑誌』148(1)・(生涯教育シリーズ 96):S130,2019
- 5) 加藤光広: 神経系発達のメカニズム. ペリネイタルケア 2019 年夏季増刊 助産師必携体・胎児・新生児の生理と病態 早わかり図解 216-221, 2019

2. 学会発表

- 1) 加藤光広: 小児神経疾患の遺伝子解析最前線: 脳形成異常とてんかん性脳症. 日本人

類遺伝学会第64回大会：長崎 2019年11月6日-9日

- 2) Mitsuhiro Kato: Perspective of treatment of brain malformation based on its etiology. 第61回日本小児神経学会学術集会：名古屋 2019年5月31日-6月2日
- 3) 宮冬樹、加藤光広、齋藤伸治、岡本伸彦、金村米博、鎌谷高志、小崎健次郎、角田達彦：Prediction analysis of transcriptome abnormalities using AI for WES and WGS data of Mendelian disease. 日本人類遺伝学会第64回大会：長崎 2019年11月6日-9日
- 4) 遠山潤、小松原孝夫、小林悠、眞柄慎一、放上萌美、中山有美、松井亨、加藤光広、下島圭子、山本俊至：石灰化をともなう多小脳回をきたした Pallister-Killian 症候群. 第41回日本小児遺伝学会学術集会：名古屋 2019年1月11-12日
- 5) 大吉由希美、竹下絵里、南成祐、本橋裕子、石山昭彦、齋藤貴志、小牧宏文、中川栄二、

加藤光広、黒子由梨香、足洗美穂、梅原直、小澤美和、佐々木征行：重症な臨床経過、中枢神経病変を認め 3kb 挿入変異と deep intron の点変異をヘテロ接合性に認めた福山型先天性筋ジストロフィーの女児例. 第70回日本小児神経学会関東地方会：大宮 2019年3月16日

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