

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・ドモルシア症候群」

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。現状の診断基準の妥当性と表現型の幅を明らかにするために、本年度新たに登録された83家系の脳形成異常の症例から、透明中隔もしくは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。透明中隔の異常は3家系で、欠損が1家系、透明中隔腔・ベルガ腔の拡大が2家系であった。眼病変は1家系2例に白内障を認め、*COL4A1*変異が同定された。透明中隔欠損では、SODを考慮し眼と内分泌検査が望ましい。多臓器異常をきたすSODの原因として*COL4A1/COL4A2*変異の検討が必要である。

研究分担者

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
板井俊幸・横浜市立大学大学院医学研究科遺伝学・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 ・ドモルシア症候群(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。昨年度はこれまで集積した1338家系の脳形成異常で眼病変の併発例71家系の特徴を明らかにした。本年度は、この一年間で新たに登録された透明中隔欠損や脳梁欠損などの正中脳構造異常もしくは眼病変の併発例の特徴を解析し、中隔視神経形成異常症・ドモルシア症候群の診断基準の妥当性、表現型の幅を検証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

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）に、本年度(2021年3月末まで)に新たに登録された症例で、中隔視神経形成異常など正中構造異常を伴う症例を抽出した。また眼の異常を伴う症例を抽出し、両者の臨床的特徴と原因を調査した。遺伝学的原因については、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

本年度は、83家系の脳形成異常が新たに登録された。

透明中隔の異常は3家系で、欠損が1家系、透明中隔腔・ベルガ腔の拡大が2家系であった。透明中隔欠損の1家系は、発端者が成人男性で、乳児早期から発達遅滞を呈し、10か月で有熱時けいれん、7歳にてんかん(間代発作)を併発した。3歳で座位を獲得したのをピークに思春期以降寝たきりとなり、繰り返す誤嚥性肺炎のため26歳で胃瘻が造設された。現在は最重度知的障害で、日単位の焦点発作を繰り返す。頭部MRIでは、透明中隔欠損に加え、側脳室の対称性拡大、大脳白質容量減少、両海馬の回旋異常を認めた。眼底検査、内分泌検査は行われていなかった。発端者の妹も新生児期から低緊張と発達遅滞を呈し、5歳からてんかんを併発した。4歳の膝立ちをピークに退行し、両麻痺と最重度知的障害を呈し、焦点発作が月1回程度出現する。頭部画像検査、眼底検査、内分泌検査は未施行であった。現在、エクソーム解析を行っている。

透明中隔腔・ベルガ腔の拡大を呈した2家系は孤発例で、両者とも古典型滑脳症で、1例で*LIS1*のナンセンス変異を同定した。両親に変異は認められなかった。もう1例は、多合趾症を併発し、*LIS1*に病的変異は認められなかった。

眼病変は1家系2例に白内障を認めた。孔脳症を併発し、*COL4A1*変異が疑われた。かずさDNA研究所で遺伝子解析が行われ、*COL4A1*変異を同定した。

D. 考察

SODの診断基準は、主要臨床症状として眼症状(眼振・視力障害・半盲・斜視・小眼球)と下垂体機能低下症(成長ホルモン分泌不全性低身長、中枢性甲状腺機能低下症、二次性副腎皮

質機能低下症、低ゴナドトロピン性性腺機能低下症、中枢性尿崩症)と、重要な検査所見として視神経低形成と正中脳構造の異常(透明中隔欠損、脳梁欠損、視交叉低形成)を挙げている。本年度登録された脳梁欠損の症例は、施設入所中で眼底検査や内分泌検査が行われていないため、SODの判断はできなかった。SODの診断は分野の異なる三領域の臨床症状もしくは検査所見が必要であり、SODの可能性が考慮されないと、多領域の専門医に紹介されないケースが存在する。本家系では兄妹とも退行しているが、難治性てんかん発作の発症後に退行しており、SODの可能性は否定できない。透明中隔欠損の症例では、積極的に眼科紹介や内分泌専門医の受診が望ましい。

*COL4A1/COL4A2*変異は胎生期の脳出血による孔脳症の他に、基底膜異常を原因として、裂脳症、丸石様脳形成異常(Walker-Warburg症候群)などの脳形成異常、腎障害や筋障害、眼病変、多臓器にわたって異常をきたす。板井らは56例の*COL4A1/COL4A2*変異例(うち*COL4A1*変異が48例)の臨床情報を解析し、眼の情報得られた48例中23例で何らかの眼異常を認めた(Itai T, et al. *J Med Genet*: 2020)。そのうち16例に白内障、6例に小眼球、5例に眼底出血を認めた。内分泌所見については検討されていないため、今後、*COL4A1/COL4A2*変異を有する小眼球の併発例においては、内分泌検査を追加し、SODの診断基準を満たすかどうか検討が必要である。

E. 結論

透明中隔欠損では、SODを考慮し眼と内分泌検査が望ましい。多臓器異常をきたすSODの原因として*COL4A1/COL4A2*変異の検討が必要である。

F. 研究発表(1-4)

1. 論文発表

1)Hiromoto Y, Azuma Y, Suzuki Y, Hoshina M, Uchiyama Y, Mitsunashi S, Miyatake S, Mizuguchi T, Takata A, Miyake N, Kato M, Matsumoto N. Hemizygous FLNA variant in West syndrome without periventricular nodular heterotopia. *Human genome variation*. 2020;7(1):43.

2)Itai T, Miyatake S, Taguri M, Nozaki F, Ohta M, Osaka H, Nabatame S, Smigiel R, Kato M, Tanda K, Saito Y, Ishiyama A, Noguchi Y et al. Prenatal clinical manifestations in individuals with COL4A1/2 variants. *Journal of medical*

genetics. 2020.

- 3)Miyake N, Takahashi H, Nakamura K, Isidor B, Hiraki Y, Koshimizu E, Mizuguchi T, Takata A, Obo K, Kato M, Ogata K, Matsumoto N. Gain-of-Function MN1 Truncation Variants Cause a Recognizable Syndrome with Craniofacial and Brain Abnormalities. American journal of human genetics. 2020;106(1):13-25.
- 4)Nakashima M, Kato M, Matsukura M, Kira R, Ngu LH, Lichtenbelt KD, Mitsunashi S, Saitsu H, Matsumoto N. De novo variants in CUL3 are associated with global developmental delays with or without infantile spasms. Journal of human genetics. 2020;65(9):727-34.

2. 学会発表

- 1)宮本祥子, 加藤光広, 平出拓也, 塩浜直, 後藤知英, 北條彰, 江畑晶夫, 鈴木学, 小林梢, チョンピンフイー, 吉良龍太郎, 松下浩子, 池田浩子, 星野恭子, 松藤まゆみ, 森山伸子, 古山政幸, 中島光子, 才津浩智. 脳梁欠損を呈する 16 症例における網羅的遺伝子解析. 日本人類遺伝学会第 65 回大会. 2020.11.18-12.2. Online.
- 2) Satoko Miyatake, Mitsuhiro Kato, Naomichi Matsumoto. The de novo hotspot variant in SCN3A cause polymicrogyria: report of patients and literature review. 第 61 回日本神経学会学術大会. 2020.8.31-9.2. 岡山.
- 3)小林梢, 宮本祥子, 北條彰, 中島光子, 才津浩智, 加藤光広. TCTN2 遺伝子の変異を認め 16 歳でてんかんを初発した Varadi 症候群の 1 例. 第 62 回日本小児神経学会学術集会. 2020.8.18-8.20. Online.

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