

先天性大脳白質形成不全症の遺伝学的検査

分担研究者 黒澤健司 神奈川県立こども医療センター遺伝科部長

研究要旨

大脳白質形成不全の遺伝学的診断のため、網羅的遺伝子解析であるエクソーム解析を施行した。トリオエクソーム解析によって *U2AF2* 遺伝子に *de novo* のミスセンスバリエントを検出した。*U2AF2* 遺伝子はこれまでに知的障害・発達遅滞の遺伝子として報告されていたが、大脳白質形成不全症の合併は新規の知見であった。網羅的遺伝子解析は遺伝的異質性の高い本疾患群の遺伝学的診断、新規候補遺伝子探索に有用であることがわかった。

研究協力者 黒田友紀子 神奈川県立こども医療センター遺伝科 医長

A. 研究目的

大脳白質形成不全の原因遺伝子はこれまでに 26 以上報告されている。このように遺伝的異質性が高い大脳白質形成不全では網羅的遺伝子解析が有用である。網羅的遺伝子解析は、既知の遺伝子診断だけではなく新規遺伝子の発見が可能である。今回、当施設で女兒でありながら *PLP1* 遺伝子の重複ないしは病的バリエントによる Pelizaeus-Merzbacher 病 (PMD) が臨床症状から考慮された例に対してエクソーム解析により、大脳白質形成不全の新規遺伝子候補を同定することができた。

B. 研究方法

エクソーム解析は Agilent SureSelect Human All Exon キットでターゲットエンリッチメントを行い、Illumina NovaSeq を用いてトリオエクソーム解析を行った。パイプラインは BWA+GATK で解析した。エクソン領域、およびその周辺(±8bp)よりコントロールデータベースでアレル頻度 1%以下をバリエントとしてコールした。コントロールデータベースは genome Aggregation Database (gnomAD exome 2.1.1 and genome 3.1), the NHLBI GO Exome Sequencing Project 6500 (ESP6500), the 1000 Genomes Project, the Human Genetic Variation Database (1000G), the Japanese Multi Omics Reference Panel (jMorp) genome variant database に加えて当施設のインハウスデータ(115 人)を用いた。常染色体顕性遺伝形式遺伝子の候補(*de novo* variant)は、コントロールデータベースに登録のないバリエントを対象とした。

(倫理面の配慮)

本研究では患者の全ゲノムデータを扱うため、個人情報取り扱いについては十分な配慮を行った。

研究対象者の人権の擁護とプライバシー保護に配慮し、文部科学省・厚生労働省「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（令和 3 年 3 月 23 日、令和 4 年 3 月 10 日一部改正）」など各種法令、指針・規範を遵守して研究を実施した。また、施設内の倫理委員会で許可を得て行った。

C. 研究結果

生後 2 ヶ月時に眼振を契機に紹介受診された女兒。頭部 MRI で大脳白質全体が T1 低信号・T2 高信号と先天性大脳白質形成不全の所見を認めた。生後 21 ヶ月時に定額獲得せず、重度の発達遅滞を認めた。眼振は減少傾向にあったが、過敏性、不随意運動を認めた。頭部 MRI では、視放線、皮質脊髓路を除いて T2 高信号であり髄鞘化の遅延、脳梁低形成、小脳・橋低形成を認めた。

エクソーム解析の平均カバレッジは 101.5 であり、カバー率は 94.8% (10 リード以上)であった。常染色体顕性遺伝形式候補(*de novo*)で 5 個、常染色体潜性遺伝形式(複合ヘテロ接合体)で 3 遺伝子が検出された。そのうち、脳での発現が確認されている遺伝子や知的障害や発達遅滞と関連している遺伝子は *U2AF2* (*de novo*)であった。*U2AF2* のバリエントは chr19:55661173C>T (hg38) NM_007279.3 c.470C>T (p.Pro157Leu)であった。同バリエントは、コントロールデータベースに登録のないまれなバリエントであった。ACMG2015 バリエントガイドラインに沿った病原性判定では、病原性あり (Likely pathogenic, PS2+PM1+PM2_supporting)に該当した。

D. 考察

U2AF2 遺伝子は RNA 結合タンパクでスプライシング関連因子である。これまでに発達遅滞・知的障害の原因遺伝子として複数の報告があったが、

大脳白質形成不全症との関連は報告されていなかった。これまでに論文・疾患バリエーションデータベースを合わせて発達遅滞を認めているのは12例である。詳細な臨床症状が明らかになっているのは1例 p.Arg149Trp [Hiraide et al.,2021.]であり、知的障害・発達遅滞とMRI上で脳梁低形成が報告されている。本症例は論文では未報告変異であるが、疾患データベースであるDECIPHERで症例と同じバリエーション(p.Pro157Leu)が発達遅滞、眼振、脳梁低形成として登録されていた。

本バリエーションはRNA結合ドメインであるRRM1ドメインに位置するバリエーションであり、種間で保存性の高い領域である。これまでに登録されているバリエーションの多くがRRM1ドメイン(コドン149-231)に位置しており、RRM1ドメインのバリエーションは影響が大きいと予想された。U2AF2遺伝子異常による大脳白質形成不全の発症メカニズムは不明だが、スプライシング異常がRNA polymerase II関連の大脳白質形成不全の病態に関わっていることがPOLR1C遺伝子異常例より示されている[Kashiki et al. 2020]。U2AF2でもコドン154などのRRM1ドメインで保存性の高い領域の変異が導入された細胞においてスプライシングに影響が出ることが報告されている。本症例でもスプライシング異常が大脳白質形成不全の病態に関わっている可能性が示唆された。

E. 結論

大脳白質形成不全症に対する網羅的遺伝子解析により、新規候補遺伝子を検出することができた。大脳白質形成不全のさまざまな発症メカニズムや病態を明らかにすることは、今後の治療戦略への糸口になることが期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Kuroda Y, Matsufuji M, Enomoto Y, Osaka Y, Takanashi J, Yamamoto T, Numata-Uematsu Y, Tabata K, Kurosawa K, Inoue K. A *de novo* U2AF2 heterozygous variant associated with hypomyelinating leukodystrophy. American Journal of Medical Genetics Part A (2023) [論文受理後]

2. 学会発表

なし