

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
「遺伝性白質疾患・知的障害をきたす疾患の診断・治療・研究システム構築」
分担研究報告書

小児の遺伝性大脳白質疾患 Up-date 2022

TMEM106B 異常症 2 例の自然経過

研究分担者 佐々木征行 国立精神・神経医療研究センター病院

研究要旨：大脳白質髄鞘形成不全症を呈す症例の中から新たな診断が確定される患者を見出すことが目的である。本邦 1 例目と 2 例目の *TMEM106B* 異常症の症例を定期的にフォローして来たので、臨床経過の特徴について簡単にまとめた。本疾患は比較的臨床症状の軽い大脳白質髄鞘形成不全症と考えられる。

A. 研究目的

- ①大脳白質髄鞘形成不全症を呈す症例の中から新たな診断が確定される患者を見出し、原因遺伝子を特定すること。
- ②大脳白質形成不全症を呈す患者の自然経過(natural history)を記録すること。

B. 研究方法

- ①大脳白質髄鞘形成不全症を呈す症例で未診断である場合には、新たに遺伝子解析を行い、診断を確定する。(倫理面への配慮：本研究は当センター倫理委員会の承認を得た。承認番号 A2015-149)
- ②大脳白質形成不全症を呈す原因遺伝子の異常を呈する患者を見出した場合に、自然経過について記載する。

当科では *TMEM106B* 異常症の症例を 2 例経過観察している。症例 A は本邦 1 例目、症例 B は本邦 2 例目である。この 2 例におけるこれまでの自然経過を簡単に報告する。

C. 研究結果

①症例 A 6 歳 0 か月男児

本例は、1 か月で眼振を指摘され、3 か月時に頭部 MRI で髄鞘化遅延を指摘された。頸定 7 か月、座位 2 歳 0 か月、つかまり立ち 2 歳 0 か月、伝い歩き 2 歳 4 か月と遅れていた。

頭部 MRI で髄鞘化が進まず、2 歳 4 か月時点で全エクソーム解析が施行され、*TMEM106B* 遺伝子にヘテロ接合性新生変異(c.754G>A:p.Asp252Asn)が確認され、*TMEM106* 異常症と診断された。その後、2 歳 8 か月に施行した頭部 MRI では、T2 強調画像で髄鞘化は全く見られず T1 強調画像で深部白質の髄鞘化がわずかに認められていた。

運動発達はゆっくりと伸びており 5 歳 1 か月で独歩可能になった。6 歳時点でごく簡単な言語の理解はあるが有意語はない。

②症例 B 9歳2か月女児

本例は、新生児期の ABR で II 波以降の波形分離を指摘された。生後 3 か月に強直けいれん発作を起こし 4 か月で眼振を指摘された。

本例は 1 歳時には頭部 MRI で T1 および T2 強調画像のいずれでも髄鞘は全く認めなかった。しかし 6 歳時には T1 で深部白質に髄鞘化を認め、歩行や小走りも可能になっていた。知的にも二語文を話すことができた。遺伝子検査では、*TMEM106B* 遺伝子に、ヘテロ接合性新生変異(c.754G>C:p.Asp252His)を認め、病因と判断した。

9 歳時現在では、歩行は安定しており学校のマラソン大会で 800 m 以上をゆっくりと走り通すことができた。知的発達の軽度遅滞はあるものの日常的な会話は大きな問題なくできるようになっている。

D. 考察

① *TMEM106B* 異常症例は、国内では私たちの知る限り症例 A と症例 B の 2 例だけのようなものである。症例 A は既報告と同じ変異であったが、症例 B は同じ部位の異なる変異であった。

臨床的には両例とも軽度から中等度の知的障害を持っている。運動面ではゆっくりと改善する経過をとり、症例 A は 5 歳で、症例 B は 6 歳までには歩行が可能となっていた。

頭部 MRI 画像では、T1 強調画像で深部白質がゆっくりと髄鞘化が進む経過を呈し、それに伴って運動発達もゆっくりと改善する経過を示している。

ゆっくり髄鞘化が認められ、運動発達・知的発達ともにゆっくりと改善する経過が両

例の共通点であった。比較的良好な経過をたどる大脳白質形成不全症である。

報告が稀な疾患であるため、今後も丁寧な経過観察が必要である。

E. 結論

TMEM106B 異常症は非常にまれではあるが、比較的発達予後の良好な疾患の可能性が高い。今後も症例蓄積が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし