

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

「頭蓋骨早期癒合を伴う先天異常症候群の鑑別としてのCDC45異常症」

研究分担者 水野誠司
愛知県医療療育総合センター
中央病院院長兼遺伝診療科部長 兼 発達障害研究所遺伝子医療研究部研究員

研究要旨 頭蓋骨早期癒合症はその原因として複数の遺伝学的異常症が知られており、頻度が高いものはFGFR2,FGFR3の異常によるApert症候群、Crouzon症候群、Pfeiffer症候群、Muenke症候群等であるが、その他にも多数の頭蓋骨早期癒合症を呈する遺伝子異常症があることが知られている。頭蓋骨早期癒合症を主訴としCDC45の複合ヘテロ接合性バリエーションを同定した症例についてその臨床像を検討した。頭蓋骨早期癒合症の鑑別診断として、CDC45異常症は頭蓋骨早期癒合の他に膝蓋骨低形成や鎖肛を同時に有することが特異的であり、その組み合わせにより身体所見のみによる臨床診断が可能な症候群と考えられた。

研究協力者 稲葉美枝 愛知県医療療育総合センター中央病院 小児内科・遺伝診療科 医長

A. 研究目的

頭蓋骨早期癒合症はその原因として複数の遺伝学的異常症が知られており、頻度が高いものはFGFR2,FGFR3の異常によるApert症候群、Crouzon症候群、Pfeiffer症候群、Muenke症候群等であるが、その他にも多数の頭蓋骨早期癒合症を呈する遺伝子異常症があることが知られている。

2016年にFenwickらは頭蓋骨早期癒合症を有する小児を対象としたゲノム解析でCDC45のbiallelicなミスセンスバリエーションをその原因として示した。共通して多くが早期癒合症を伴う小頭、と成長障害、両側性小耳症、膝蓋骨の形成不全または低形成を特徴とし、OMIMには常染色体劣性遺伝形式のMeier-Gorlin Syndrome 7として登録された。

頭蓋骨早期癒合症を主訴として受診しCDC45の複合ヘテロ接合性バリエーションを同定した症例についてその臨床像を報告する。

B. 研究方法

【症例】2歳8ヶ月男児。在胎41週4日、体重1820g、身長42.5cm、頭囲29.5cmで仮死なく出生した。低位鎖肛、停留精巣、尿道下裂、頭蓋骨早期癒合症、緑内障、頸椎癒合、膝蓋骨低形成の合併があり、小耳介や顔貌の特徴も認めた。

軽度運動発達遅滞と知的障害を認めた。現在の体格は、身長-3.5SD、体重-2.2SD、頭囲+1.2SDで出生後も成長障害を認める。FGFR2, 3のシーケンス解析で有意な結果が得られなかったため、頭蓋骨早期癒合症と成長障害を伴う多発奇形先天異常症候群の原因検索のため末梢血ゲノムDNAを用いたトリオ検体の全エクソーム解析を実施した。

【表現型のリスト】

出生前に始まる成長障害
頭蓋骨早期癒合症（冠状及びラムダ右）
続発性緑内障
低位鎖肛
尿道下裂
停留精巣
膝蓋骨低形成
四肢短縮
眼瞼裂狭小短縮
小耳介、耳介低位

(倫理面への配慮)

現行のヒトを対象とした医学研究の倫理指針を遵守して臨床情報を収集した。症例の報告及び学術組織における情報共有に関する同意と承諾を文書で当該の患者の保護者から取得している。

C. 研究結果

【結果】

母由来のCDC45 c.1756C>T p.(Arg586Trp)および父由来のCDC45 c.318C>T p.(Val106=) 複合ヘテロ接合性変異を同定した。これらの変異は既報告変異で、機能解析ソフトで機能に影響を及ぼす可能性が高いこと (PolyPhen score 1.0, SIFT 0) 及びClinVarにPathogenicとして登録されていること及びその臨床像の評価から本症の原因としてCDC45のヘテロ接合性バリエーションとしMeier-Gorlin症候群7と診断した。

D. 考察

CDC45 遺伝子変異を持つ Meier-Gorlin 症候群の特徴は、頭蓋骨早期癒合症の合併が多いことである。本症例は、頭蓋骨早期癒合症、鎖肛、外陰部の異常、膝蓋骨低形成、出生前からの成長障害および小耳介や特徴的な顔貌があり識別可能な疾患であった。CDC45 は DNA 合成に必要な複製開始複合体および CMG ヘリカーゼ複合体の構成要素をコードしており、細胞分裂に関わる必須遺伝子である。頭蓋縫合部に影響を与えることが示唆され、頭蓋骨早期癒合症の発症のメカニズムに関与していると考えられている。

E. 結論

頭蓋骨早期癒合症の鑑別診断として、Meier-Gorlin 症候群が挙げられ、膝蓋骨低形成や鎖肛を同時に有することが特異的であり、その組み合わせにより身体所見のみによる臨床診断が可能な症候群と考えられた。

F. 研究発表

- 論文発表
1. Kato K, Miya F, Oka Y, Mizuno S, Saitoh S. A novel missense variant in CUL3 shows altered binding ability to BTB-adaptor proteins leading to diverse phenotypes of CUL3-related disorders. J Hum Genet. 2021;66(5):491-8.
2. Suzuki H, Inaba M, Yamada M, Uehara T, Takenouchi T, Mizuno S, Kosaki K, Doi M. Biallelic loss of OTUD7A causes severe muscular hypotonia, intellectual disability, and seizures. Am J Med Genet A. 2021;185(4):1182-6.
3. Yamada M, Suzuki H, Watanabe A, Uehara T, Takenouchi T, Mizuno S, Kosaki K. Role of chimeric transcript formation in the pathogenesis of birth defects. Congenit Anom (Kyoto). 2021;61(3):76-81.
4. Zarate YA, Uehara T, Abe K, Oginuma M, Harako S, Ishitani S, Lehesjoki AE, Bierhals

T, Kloth K, Ehmke N, Horn D, Holtgrewe M, Anderson K, Viskochil D, Edgar-Zarate CL, Sacoto MJG, Schnur RE, Morrow MM, Sanchez-Valle A, Pappas J, Rabin R, Muona M, Anttonen AK, Platzer K, Luppe J, Gburek-Augustat J, Kaname T, Okamoto N, Mizuno S, Kaido Y, Ohkuma Y, Hirose Y, Ishitani T, Kosaki K. CDK19-related disorder results from both loss-of-function and gain-of-function de novo missense variants. Genet Med. 2021;23(6):1050-7.

2. 学会発表

1. 稲葉 美枝、水野誠司、小崎健次郎. Blaschko 線に沿ったモザイク状の皮膚色素沈着を有する TFE3 遺伝子のミスセンス変異の一例. 03. 遺伝子異常, 14. 症例オンデマンドセッション. 第 61 回日本先天異常学会学術集会 オンライン 2021.8.8. 国内.
2. 稲葉美枝、野上健、伊藤弘紀、栗田和洋、谷合弘子、青木洋子、水野誠司. 進行性の膝関節拘縮を認めた MAP2K1 変異の CFC 症候群の 3 例. 第 43 回日本小児遺伝学会学術集会 オンライン 2021.1.8-1.9. 口頭. 国内.

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