

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

「中隔視神経形成異常症・ドモルシア症候群」

研究分担者 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108家系の脳形成異常の症例から、透明中隔を含む正中脳構造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5家系で、欠損が2家系、透明中隔腔・ベルガ腔の拡大が3家系であった。透明中隔欠損例は、中隔視神経形成異常症1家系、全前脳胞症1家系であった。前脳胞症などの脳形成異常においても、眼病変や内分泌不全の有無を確認することが望ましい。

研究協力者

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  
日隈のどか・昭和大学医学部小児科学講座・医員

**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年から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、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（1446家系1483例）に、本年度(2022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、108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5家系で、欠損が2家系(中隔視神経形成異常症1家系、全前脳胞症1家系)、透明中隔腔・ベルガ腔の拡大が3家系であった。5家系では脳梁欠損はなかったが、透明中隔腔・ベルガ腔の拡大例で2家系に脳梁菲薄化を認めた。中隔視神経形成異常症の1家系は、6歳男児で、頸定が6か月と乳児期から発達遅滞を認め、7か月には水平性眼振を認めた。独座が1歳1か月であった。2歳で左視神経低形成を認め、左は全盲である。独歩が2歳2か月、有意語は3歳で発達指数は23であった。外表奇形はなく、内分泌負荷試験は行っていないが、身長は-0.19SDで正常範囲であった。生後から入眠困難を呈し、6歳からメラトニンを服用中だが、起床時間は一定しなかった。頭部MRIでは、透明中隔の後方部分欠損を認めた。てんかん発作はなく、脳波も背景活動、突発波ともに異常を認めなかった。患者に対するエクソーム解析では、病的意義のある変異は同定されなかった。全前脳胞症の1家系は、10か月男児で、胎児期から脳室拡大を指摘され、生後頭部MRIでsyntelencephalyを認めた。生後4日から痙攣をきたし、左頭頂に棘徐波複合を認めた。フェノバルビタールの効果は部分的で、レベチラセタム服用後再発はなかった。両側高度難聴と眼異常(詳細不明)を認めた。現在、エクソーム解析を行っている。

### D. 考察

中隔視神経形成異常症は、眼症状(眼振・視力障害・半盲・斜視・小眼球)、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)の主要臨床症状と、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)の検査所見を組み合わせで診断される。すなわち、眼と内分泌と神経の3つの分野のうち2分野以上を満たすことが必要である。本年度登録された中隔視神経形成異常症の症例は、小児の専門施設に通院中で、比較的早期に診断されていた。しかし、内分泌不全を示唆する臨床症状はなく、内分泌検査は行われていなかった。もう一例の全前脳胞症例では、眼底検

査も内分泌検査が不十分であった。全前脳胞症は視床下部の異常による内分泌不全を伴うことが多く、中隔視神経形成異常症と臨床症状が重なる。中隔視神経形成異常症の病態はまだ多くが未解明であるが、表現型の重なりは、全前脳胞症と中隔視神経形成異常症の病態に何らかの共通点があることを示唆する。全前脳胞症など中隔視神経形成異常症以外の脳形成異常の診断例においても、眼病変や内分泌不全の有無を確認し、中隔視神経形成異常症に類似した所見がないか確認することが必要と考えられる。

### E. 結論

脳形成異常 108家系のうち、中隔視神経形成異常症1家系、全前脳胞症1家系を含む5家系が透明中隔異常を呈した。前脳胞症などの脳形成異常においても、眼病変や内分泌不全の有無を確認することが望ましい。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. Aoto K, Kato M, Akita T, Nakashima M, Mutoh H, Akasaka N, Tohyama J, Nomura Y, Hoshino K, Ago Y, Tanaka R, Epstein O, Ben-Haim R, Heyman E, Miyazaki T, Belal H, Takabayashi S, Ohba C, Takata A, Mizuguchi T, Miyatake S, Miyake N, Fukuda A, Matsumoto N, Saitsu H. ATP6V0A1 encoding the  $\alpha 1$ -subunit of the V0 domain of vacuolar H(+)-ATPases is essential for brain development in humans and mice. *Nat Commun.* 2021;12(1):2107.
2. den Hoed J, de Boer E, Voisin N, Dingemans AJM, Guex N, Wiel L, Nellaker C, Amudhavalli SM, Banka S, Bena FS, Ben-Zeev B, Bonagura VR, Bruel AL, Brunet T, Brunner HG, Chew HB, Chrast J, Cimbalistiene L, Coon H, Study DDD, Delot EC, Demurger F, Denomme-Pichon AS, Depienne C, Donnai D, Dymont DA, Elpeleg O, Faivre L, Gilissen C, Granger L, Haber B, Hachiya Y, Abedi YH, Hanebeck J, Hehir-Kwa JY, Horist B, Itai T, Jackson A, Jewell R, Jones KL, Joss S, Kashii H, Kato M, Kattentidt-Mouravieva AA, Kok F, Kotzaeridou U, Krishnamurthy V, Kucinkas V, Kuechler A, Lavillaureix A, Liu P, Manwaring L, Matsumoto N, Mazel B, McWalter K, Meiner V, Mikati MA, Miyatake S, Mizuguchi T, Moey LH, Mohammed S, Mor-Shaked H, Mountford H, Newbury-Ecob R, Odent S, Orec L, Osmond M, Palcuict TB, Parker M, Petersen AK, Pfundt R, Preiksaitiene E, Radtke K, Ranza E, Rosenfeld JA, Santiago-Sim T, Schwager C, Sinnema M, Snijders Blok L, Spillmann RC,

- Stegmann APA, Thiffault I, Tran L, Vaknin-Dembinsky A, Vedovato-Dos-Santos JH, Schrier Vergano SA, Vilain E, Vitobello A, Wagner M, Waheeb A, Willing M, Zuccarelli B, Kini U, Newbury DF, Kleefstra T, Reymond A, Fisher SE, Vissers L. Mutation-specific pathophysiological mechanisms define different neurodevelopmental disorders associated with SATB1 dysfunction. *Am J Hum Genet.* 2021;108(2):346-56.
3. Hatano M, Fukushima H, Ohto T, Ueno Y, Saeki S, Enokizono T, Tanaka R, Tanaka M, Imagawa K, Kanai Y, Kato M, Shiraku H, Suzuki H, Uehara T, Takenouchi T, Kosaki K, Takada H. Variants in KIF2A cause broad clinical presentation; the computational structural analysis of a novel variant in a patient with a cortical dysplasia, complex, with other brain malformations 3. *Am J Med Genet A.* 2021;185(4):1113-9.
  4. Hiraiwa A, Matsui K, Nakayama Y, Komatsubara T, Magara S, Kobayashi Y, Hojo M, Kato M, Yamamoto T, Tohyama J. Polymicrogyria with calcification in Pallister-Killian syndrome detected by microarray analysis. *Brain Dev.* 2021;43(3):448-53.
  5. Itai T, Miyatake S, Taguri M, Nozaki F, Ohta M, Osaka H, Morimoto M, Tandou T, Nohara F, Takami Y, Yoshioka F, Shimokawa S, Okuno-Yuguchi J, Motobayashi M, Takei Y, Fukuyama T, Kumada S, Miyata Y, Ogawa C, Maki Y, Togashi N, Ishikura T, Kinoshita M, Mitani Y, Kanemura Y, Omi T, Ando N, Hattori A, Saitoh S, Kitai Y, Hirai S, Arai H, Ishida F, Taniguchi H, Kitabatake Y, Ozono K, Nabatame S, Smigiel R, Kato M, Tanda K, Saito Y, Ishiyama A, Noguchi Y, Miura M, Nakano T, Hirano K, Honda R, Kuki I, Takanashi JI, Takeuchi A, Fukasawa T, Seiwa C, Harada A, Yachi Y, Higashiyama H, Terashima H, Kumagai T, Hada S, Abe Y, Miyagi E, Uchiyama Y, Fujita A, Imagawa E, Azuma Y, Hamanaka K, Koshimizu E, Mitsuhashi S, Mizuguchi T, Takata A, Miyake N, Tsurusaki Y, Doi H, Nakashima M, Saitsu H, Matsumoto N. Prenatal clinical manifestations in individuals with COL4A1/2 variants. *J Med Genet.* 2021;58(8):505-13.
  6. Kalantari S, Carlston C, Alsaleh N, Abdel-Salam GMH, Alkuraya F, Kato M, Matsumoto N, Miyatake S, Yamamoto T, Fares-Taie L, Rozet JM, Chassaing N, Vincent-Delorme C, Kang-Bellin A, McWalter K, Bupp C, Palen E, Wagner MD, Niceta M, Cesario C, Milone R, Kaplan J, Wadman E, Dobyns WB, Filges I. Expanding the KIF4A-associated phenotype. *Am J Med Genet A.* 2021;185(12):3728-39.
  7. Miyamoto S, Kato M, Hiraide T, Shiohama T, Goto T, Hojo A, Ebata A, Suzuki M, Kobayashi K, Chong PF, Kira R, Matsushita HB, Ikeda H, Hoshino K, Matsufuji M, Moriyama N, Furuyama M, Yamamoto T, Nakashima M, Saitsu H. Comprehensive genetic analysis confers high diagnostic yield in 16 Japanese patients with corpus callosum anomalies. *J Hum Genet.* 2021;66(11):1061-8.
  8. Miyamoto S, Kato M, Sugiyama K, Horiguchi R, Nakashima M, Aoto K, Mutoh H, Saitsu H. A boy with biallelic frameshift variants in TTC5 and brain malformation resembling tubulinopathies. *J Hum Genet.* 2021;66(12):1189-92.
  9. Miyatake S, Kato M, Kumamoto T, Hirose T, Koshimizu E, Matsui T, Takeuchi H, Doi H, Hamada K, Nakashima M, Sasaki K, Yamashita A, Takata A, Hamanaka K, Satoh M, Miyama T, Sonoda Y, Sasazuki M, Torisu H, Hara T, Sakai Y, Noguchi Y, Miura M, Nishimura Y, Nakamura K, Asai H, Hinokuma N, Miya F, Tsunoda T, Togawa M, Ikeda Y, Kimura N, Amemiya K, Horino A, Fukuoka M, Ikeda H, Merhav G, Ekhilevitch N, Miura M, Mizuguchi T, Miyake N, Suzuki A, Ohga S, Saitsu H, Takahashi H, Tanaka F, Ogata K, Ohtaka-Maruyama C, Matsumoto N. De novo ATP1A3 variants cause polymicrogyria. *Sci Adv.* 2021;7(13).
  10. Watanabe K, Nakashima M, Kumada S, Mashimo H, Enokizono M, Yamada K, Kato M, Saitsu H. Identification of two novel de novo TUBB variants in cases with brain malformations: case reports and literature review. *J Hum Genet.* 2021;66(12):1193-7.
2. 学会発表
    1. Sachiko Miyamoto, Mitsuhiro Kato, Takuya Hiraide, Mitsuko Nakashima, Hiroto Saitsu, Comprehensive genetic analysis confers high diagnostic yield in 16 Japanese patients with corpus callosum anomalies, Cortical connections 2021, Australia & USA (Web), 2021/8/28-31, 国際
- 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