

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53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4家系で、欠損が1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、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

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（1499家系1538例）に、本年度(2023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、53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4家系で、欠損が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（古典型滑脳症1家系、多小脳回1家系、皮質形成異常のないチューブリン病疑い例1家系）であった。全前脳胞症1家系で脳梁欠損を認め、透明中隔腔・ベルガ腔の拡大例3家系に脳梁菲薄化を認めた。古典型滑脳症（後頭優位の無脳回）でLISI変異を同定した。チューブリン病疑い例では、TUBA1A変異を同定した。

## 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。本年度中隔視神経形成異常症の症例登録はなく、他の脳形成異常と比べて頻度は少なかった。全前脳胞症例では、本年度の症例でも眼底検査も内分泌検査も不十分であった。全前脳胞症においても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。全前脳胞症の家族例ではSHH, ZIC3などの前脳の背腹軸を決定する因子の遺伝子異常が同定されるが、孤発例の多くは13トリソミーやコレステロール代謝異常であるSmith-Lemli-Opitz症候群を除き原因不明である。中隔視神経形成異常症も一部の遺伝子異常例を除き、まだ多くの症例の原因・病態が未解明である。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 53 家系のうち全前脳胞症 1 家系を含む 4 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) Abe K, Ando K, Kato M, Saitu H, Nakashima M, Aoki S, Kimura T. A New Case With Cortical Malformation Caused by Biallelic Variants in LAMC3. *Neurol Genet.* 2022;8(3):e680.
  - 2) Matsushita HB, Hiraide T, Hayakawa K, Okano S, Nakashima M, Saitu H, Kato M. Compound heterozygous ADAMTS9 variants in Joubert syndrome-related disorders without renal manifestation. *Brain Dev.* 2022;44(2):161-5.
  - 3) Sakamoto M, Iwama K, Sasaki M, Ishiyama A, Komaki H, Saito T, Takeshita E, Shimizu-Motohashi Y, Haginoya K, Kobayashi T, Goto T, Tsuyusaki Y, Iai M, Kurosawa K, Osaka H, Tohyama J, Kobayashi Y, Okamoto N, Suzuki Y, Kumada S, Inoue K, Mashimo H, Arisaka A, Kuki I, Saijo H, Yokochi K, Kato M, Inaba Y, Gomi Y, Saitoh S, Shirai K, Morimoto M, Izumi Y, Watanabe Y, Nagamitsu SI, Sakai Y, Fukumura S, Muramatsu K, Ogata T, Yamada K, Ishigaki K, Hirasawa K, Shimoda K, Akasaka M, Kohashi K, Sakakibara T, Ikuno M, Sugino N, Yonekawa T, Gursoy S, Cinleti T, Kim CA, Teik KW, Yan CM, Haniffa M, Ohba C, Ito S, Saitu H, Saida K, Tsuchida N, Uchiyama Y, Koshimizu E, Fujita A, Hamanaka K, Misawa K, Miyatake S, Mizuguchi T, Miyake N, Matsumoto N. Genetic and clinical landscape of childhood cerebellar hypoplasia and atrophy. *Genet Med.* 2022;24(12):2453-63.
  - 4) Nakashima M, Argilli E, Nakano S, Sherr EH, Kato M, Saitu H. De novo CLCN3 variants affecting Gly327 cause severe neurodevelopmental syndrome with brain structural abnormalities. *J Hum Genet.* 2023;68(4):291-8.
- ### 2. 学会発表
- 1) 加藤光広, ATP1A3 の多面性による機能異常と構造異常：発達性てんかん性脳症と多小脳回, 第 64 回日本小児神経学会学術大会, 高崎+online, 2022.6.4, 国内
  - 2) 加藤光広, mTOR 活性化の多彩な臨床像とてんかん発作の分子標的治療薬, 第 63 回日本神経学会学術大会, 有楽町+online, 2022.5.20, 国内
  - 3) 林田拓也、島崎敦、原口康平、里龍晴、宮冬樹、加藤光広, L1 症候群の兄弟例, 第 64 回日本小児神経学会学術集会, 高崎 Hybrid online, 2022.6.2-5, 国内
  - 4) 池原甫、塩浜直、才津浩智、加藤光広、藤井克則、窪田吉孝、市川智彦、荻朋男、濱田洋通, 過去 15 年間における +3 SD 以上の大頭症 11 症例の全エクソン解析による遺伝学的検討, 第 64 回日本小児神経学会学術集会, 高崎 Hybrid online, 2022.6.2-5, 国内
  - 5) 阿部和夫、安藤久美子、加藤光広、才津浩智、中島光子、青木伸太郎、木村卓, Gamma-3 chain isoform of laminin (LAMC3) の新たな変異による大脳皮質形成異常症,

第 63 回日本神経学会学術大会, 有楽町  
Hybrid online, 2022.5.20, 国内

- 6) 宮田世羽、小須賀基通、加藤光広、渡邊一樹、中島光子、才津浩智, WDR81 遺伝子の新規複合ヘテロ接合性変異による小滑脳症の一例, 第 76 回日本小児神経学会関東地方会, Online, 2022.3.12, 国内
- 7) 山本晃代、土田晃輔、福村忍、加藤光広, 異なる臨床経過を認めた TUBA1A 変異の 2 例, 第 38 回日本小児神経学会北海道地方会, Online, 2022.3.12, 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