

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
総合研究報告書

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に、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、244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12家系で、欠損が4家系、透明中隔腔・ベルガ腔の拡大が8家系であった。透明中隔欠損例のうち、中隔視神経形成異常症1家系、全前脳泡症2家系であった。眼病変は1家系2例に白内障を認め、COL4A1変異が同定された。透明中隔欠損では、SODを考慮し眼と内分泌検査が望ましい。

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
板井 俊幸 横浜市立大学大学院医学研究科遺伝学 大学院生
宮武 聡子 横浜市立大学附属病院遺伝子診療科 講師
松本 直通 横浜市立大学大学院医学研究科遺伝学 教授
中島 光子 浜松医科大学医学部医化学講座 准教授
才津 浩智 浜松医科大学医学部医化学講座 教授

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。本研究では、脳形成異常データベース（後述）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、SOD 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（1499 家系 1538 例）に入力した。

対象は、3年間（2020年4月から2023年3月）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、両者の臨床的特徴疾と原因を調査した。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

3年間で、244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12家系で、欠損が4家系（SOD1家系、全前脳胞症2家系、皮質形成異常のない例1家系）、透明中隔腔・ベルガ腔の拡大が8家系（滑脳症3家系、多小脳回2家系、皮質形成異常のない例3家系）であった。SODの1家系は、乳児期から発達遅滞を認め、2歳で左視神経低形成を認め、左は全盲で、有意語は3歳で発達指数は23であった。睡眠障害を併発した。頭部MRIでは、透明中隔の後方部分欠損を認めた。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。他に1家系2例に白内障を認め、孔脳症を併発し、*COL4A1*変異を同定した。透明中隔腔・ベルガ腔の拡大例では、*LIS1*, *TUBA1A*, *DCX*, *AP4S1*, *FOXG1*変異を同定した。

D. 考察

SOD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。SODは1家系のみで、他の脳形成異常と比べて頻度は少なかった。全前脳胞症では視床下部の異常による内分泌不全を伴うことが多く、SOD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。SOD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OD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SOD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、SOD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。

COL4A1/*COL4A2*変異は胎生期の脳出血による孔脳症の他に、基底膜異常を原因として、裂脳症、丸石様脳形成異常(Walker-Warburg症候群)などの脳形成異常、腎障害や筋障害、眼病変、多臓器にわたって異常をきたす。板井らは56例の*COL4A1*/*COL4A2*変異例(うち*COL4A1*変異が48例)の臨床情報を解析し、眼の情報が得られた48例中23例で何らかの眼異常を認めた(Itai T, et al. J Med Genet: 2020)。そのうち16例に白内障、6例に小眼球、5例に眼底出血を認めた。内分泌所見については検討されていないため、今後、*COL4A1*/*COL4A2*変異を有する小眼球の併発例においては、内分泌検査を追加し、SODの診断基準を満たすかどうか検討が必要である。

E. 結論

SODは、他の脳形成異常と比べて稀である。透明中隔欠損例では、SODを考慮し眼と内分泌検査が望ましい。多臓器異常をきたすSODの原因として*COL4A1*/*COL4A2*変異の検討が必要である。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, Saito 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, Kucinskas 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, Palculict 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.
- 11) Abe K, Ando K, Kato M, Saitsu 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.
- 12) Matsushita HB, Hiraide T, Hayakawa K, Okano S, Nakashima M, Saitsu H, Kato M. Compound heterozygous ADAMTS9 variants in Joubert syndrome-related disorders without renal manifestation. *Brain Dev.* 2022;44(2):161-5.
- 13) 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, Saito 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.
- 14) Nakashima M, Argilli E, Nakano S, Sherr EH, Kato M, Saito 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) 宮本祥子、加藤光広、平出拓也、塩浜直、後藤知英、北條彰、江畑晶夫、鈴木学、小林梢、チョンピンフィー、吉良龍太郎、松下浩子、池田浩子、星野恭子、松藤まゆみ、森山伸子、古山政幸、中島光子、才津浩智、脳梁欠損を呈する16症例における網羅的遺伝子解析、日本人類遺伝学会第65回大会, Online, 2020.11.18-12.2, 国内
- 2) Miyatake S, Kato M, Matsumoto N, The de novo hotspot variant in SCN3A cause polymicrogyria: report of patients and literature review. 第61回日本神経学会学術大会, 岡山, 2020.8.31-9.2, 国内
- 3) 小林梢、宮本祥子、北條彰、中島光子、才津浩智、加藤光広, TCTN2 遺伝子の変異を認め16歳でてんかんを初発した Varadi 症候群の1例, 第62回日本小児神経学会学術集会, Online, 2020.8.18-20, 国内
- 4) Miyamoto S, Kato M, Hiraide T, Nakashima M, Saito H, 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
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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+3SD 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
- 9) 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
- 10) 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
- 11) 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