

早老症状を呈する先天異常症候群に関する研究

研究分担者 松浦 伸也

国立大学法人広島大学 原爆放射線医科学研究所 教授

研究要旨

PCS(MVA)症候群の出生前診断について検討した。妊娠 26 週で胎児発育遅滞、小頭症、大脳皮質形成異常が認められたため、SNP アレイと全エクソーム解析が実施されたが異常を認めなかった。妊娠 28 週で羊水検査が実施されて、染色体早期解離 (PCS) と多彩異数性モザイク (MVA) を検出し、初めて PCS(MVA)症候群が鑑別診断に上がってきた。最近の出生前診断では新しい分子遺伝学手法が主流となってきたが、こうした手法だけでは本症例の診断は困難であった。本症例により細胞遺伝学的検査の重要性が再確認された。

研究協力者：阿久津シルビア夏子・助教

A. 研究目的

本研究は、早老症状を呈する先天異常・遺伝子疾患の診療ガイドライン・重症度分類の改訂、疾患レジストリ作成により医療の質の向上を目的としている。また、発症メカニズムの解明により、将来的な治療法の開発を目指している。令和 5 年度は、昨年度に引き続き、PCS(MVA)症候群の出生前診断について検討した。

B. 研究方法

PCS(MVA)症候群が疑われた胎児の出生前診断について検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は、稀少性遺伝病のゲノムDNAを使用することから、個人情報保護が必要がある。研究代表者はこれまでに、「広島大学ヒトゲノム研究倫理審査委員会」に研究申請を行い、すでに承認を受けている(課題名：先天異常症候群の病因遺伝子と病態に関する研究・承認番号：ヒ-94号)。

C. 研究結果

PCS(MVA)症候群が疑われた胎児が紹介され、その最終の遺伝子診断に携わった。両親はいずれも 30 才。妊娠 26 週の妊婦健診

で、初めて胎児発育遅滞と小頭症、大脳皮質形成異常が認められ、何らかの遺伝子異常が疑われたため、SNP アレイと全エクソーム解析が実施されたが、異常は認められなかった。妊娠 28 週で羊水の染色体検査が実施されて、高頻度の染色体早期解離 (PCS) と多彩異数性モザイク (MVA) を検出し、初めて PCS(MVA)症候群が鑑別診断に上がってきた。胎児の全エクソーム結果を再検討したところ、*BUB1B* 遺伝子にヘテロ接合体の変異が確認された。さらに、*BUB1B* 遺伝子解析を実施して、PCS(MVA)症候群の日本人患者で高頻度に見られる *BUB1B* 遺伝子上流 44-kb の一塩基置換 rs576524605 が検出されたことから、PCS(MVA)症候群と確定診断された。ヘテロ接合体変異は父親に由来し、上流 44-kb の一塩基置換は母親に由来していた。本疾患は出生後に高頻度に小児がん (Wilms 腫瘍や胎児性横紋筋肉腫) を発症することから、今後出生に向けた遺伝カウンセリングを実施する予定である。

D. 考察

胎児の出生前診断は、最近、SNP アレイや全エクソーム解析などの新しい分子遺伝学手法が主流となってきたが、本症例はこうした手法だけでは診断には至らず、古典的な細胞遺伝学的検査とキャピラリーシーケンスを実施して初めて最終の遺伝子診断することができた。

E. 結論

羊水細胞の細胞遺伝学的検査とキャピラリーシーケンスを組み合わせて初めてPCS(MVA)症候群と出生前診断しえた一例を経験した。本症例により細胞遺伝学的検査の重要性が再確認された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kume K, Kurashige T, Muguruma K, Morino H, Tada Y, Kikumoto M, Miyamoto T, Akutsu SN, Matsuda Y, Matsuura S, Nakamori M, Nishiyama A, Izumi R, Niihori T, Ogasawara M, Eura N, Kato T, Yokomura M, Nakayama Y, Ito H, Nakamura M, Saito K, Riku Y, Iwasaki Y, Maruyama H, Aoki Y, Nishino I, Izumi Y, Aoki M, Kawakami H. CGG repeat expansion in LRP12 in amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Hum Genet.* 2023;110(7):1086-97.

2. 学会発表

- 1) 阿久津シルビア夏子、松村梨紗、浅野孝基、松浦伸也；異数性症候群におけるiPSCリプログラミングを介したトリソミー補正を追跡するモデル細胞系の開発，第7回放射線災害・医科学研究拠点カンファレンス，オンライン，2023.6.3，国内
- 2) 浅野孝基、松村梨紗、阿久津シルビア夏子、松浦伸也；放射線高感受性を示すと考えられる新規原発性免疫不全症，中国地区放射線影響研究会，広島，2023.8.18，国内
- 3) 明道友希、谷本早紀、長島明輝、坂本裕貴、坪田一希、宮本達雄、松浦伸也、田内 広；ゲノム編集技術を用いた突然変異高感度検出系の改良，日本放射線影響学会第66回大会，東京，2023.11.7，国内
- 4) Silvia Natsuko Akutsu, Risa Matsumura, Takaki Asano, Shinya Matsuura, Generation of a model cell system to track trisomy correction during reprogramming in aneuploidy syndromes, 日本人類遺伝学会第68回大会，東京，2023.10.13，国内
- 5) Kume K, Kurashige T, Muguruma K, Morino H, Tada Y, Kikumoto M, Miyamoto T, Akutsu SN, Matsuda Y, Matsuura S, Nakamori M, Nishiyama A,

Izumi R, Niihori T, Ogasawara M, Eura N, Kato T, Yokomura M, Nakayama Y, Ito H, Nakamura M, Saito K, Riku Y, Iwasaki Y, Maruyama H, Aoki Y, Nishino I, Izumi Y, Aoki M, Kawakami H, CGG repeat expansion in LRP12 in amyotrophic lateral sclerosis, 日本人類遺伝学会第68回大会，東京，2023.10.13，国内

- 6) Takaki Asano, Risa Matsumura, Silvia Natsuko Akutsu, Shinya Matsuura, Inborn error of human CYLD causes combined immunodeficiency with syndromic features, The 8th International Symposium of the Network-type Joint Usage/Research Center for Radiation Disaster Medical Science, Nagasaki, 2024.2.15, 国際

G. 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