

## Blaschko線に沿ったモザイク様の皮膚色素病変を有する 先天異常症候群の遺伝学的解析

研究分担者 水野 誠司

愛知県医療療育総合センター 発達障害研究所

### 研究要旨

先天異常症候群の遺伝学的な診断において、疾患特異的な皮膚特徴は臨床診断においてもゲノム解析のバリエーション評価においても重要な意義のある臨床情報である。今回我々はBlaschko線に沿う皮膚色素のモザイク状の所見を伴う知的障害/先天多発異常の症例について後方視的に検討し、遺伝学的所見と皮膚のモザイクの形状の関連について検討した。対象の約半数の12例において遺伝学的な異常を認め、染色体異常症10例とX染色体上の遺伝子異常2例であった。染色体異常の8例は体細胞モザイク形成機序が染色体検査結果から推認され、また3例のX染色体上の異常はX不活化によるモザイク形成による皮膚モザイシズムと考えられた。両者間の皮膚特徴の差異は認められなかった。Blaschko線に沿ったモザイク様の皮膚色素病変は臨床診断にも網羅的ゲノム解析のバリエーション評価にも情報をあたえる有用な所見であると考えられる。

### A. 研究目的

所見の相関関係について検討する。

**【背景】** 遺伝学的原因に由来する先天異常症候群の臨床的な特徴として皮膚に特徴的な所見が現れることがある。一例として我々は以前にモワット・ウィルソン症候群において、その皮膚の伸展性に特徴があり、それがコラーゲン繊維の形態に由来することを示した。小児科領域の遺伝診療の外来での診療対象である知的障害を伴う先天異常症候群の患者においては、従来皮膚のモザイク様の特徴が見られることが多いことが知られている。Blaschko線は胚発生期の皮膚細胞分布のパターンに基づく特異的な皮膚の分布曲線である。Blaschko線に沿ったモザイク様の皮膚色素病変はかつて伊藤白斑として一つの疾患単位として報告されたこともあったが、現在は多様な遺伝学的原因に基づく症状の一つであると考えられている。本稿では、伊藤白斑を疾患単位ではなく、Blaschko線に沿ったモザイク様の皮膚色素病変を示す症候学的な所見として定義して述べる。

**【目的】** 伊藤白斑を伴う先天異常・知的障害患者における遺伝学的解析結果を検討し、その皮膚所見の特徴を詳細に検討することにより、未診断例の今後のゲノム解析方法の選択に資するように、その遺伝学的所見と皮膚

### B. 研究方法

研究分担者の診察においてBlaschko線に沿う皮膚色素のモザイク状の所見を伴う知的障害/先天多発異常の症例について後方視的に医療記録を閲覧し確定診断に至る経過と最終的な遺伝学的診断について検討した。また、遺伝学的原因が明らかになった症例について、遺伝学的所見と皮膚のモザイクの形状の関連について検討した。

（倫理面への配慮）

医学研究の倫理指針及び組織内の指針と手続きを遵守し臨床情報を収集した。

### C. 研究結果

体幹に伊藤白斑ある知的障害/先天多発異常症例26例を抽出した。うち染色体Gバンド法の対象者25例中10例に核型異常を認めた。10例の内訳を表1に示す。染色体異常が認められない症例4例はマイクロアレイを実施されたが有意な所見は得られなかった。染色体核型正常例のうち3例にWES/WGSを含む網

網羅的ゲノム解析を実施し2例の女兒にX染色体上の遺伝子の病的バリエーションを認めた。1例がUSP9Xのヘテロ接合性のナンセンスバリエーションであり、1例がTFE3のヘテロ接合性ミスセンスバリエーションでLikely Pathogenicの評価であり、それぞれ病因であると判断した。

#### 【遺伝学的異常所見 12例】

46,XY,dup(4)(q23q31.1)  
46,XY,der(20)t(16;20)(q24;q13.3)mat  
47,XX,+13[3]/46,XX[27]  
47,XY,+14[2]/46,XY[18]  
47,XX,+mar[6]/46,XX[24]  
47,XX,+idic(15)(q13) ish  
idic(15)(D15Z1++,SNRPN++++)  
47,XX,+mar  
47,XY,+idic(15)  
47,XY,+idic(15)

46,XX,dup(X)(p11.23)

USP9Xのヘテロ接合性のナンセンスバリエーション

TFE3ヘテロ接合性ミスセンスバリエーション

#### D. 考察

対象症例の約半数の12例に遺伝学的異常を認めた。前方視的研究ではないため検出率についてはここでは有意なものではない。病因的に分類すると12例中、染色体異常が10例と遺伝子異常が2例。染色体異常のうち、検査でのモザイクが認められたもの3例、過剰構造異常染色体が6例。マーカー染色体は体細胞分裂時にモザイク形成を生じることが従来知られている。また12例中2例の遺伝子異常を含む3例がX染色体上の異常であり、X不活化によるモザイク形成による皮膚モザイクと考えられた。

2系統の細胞による体細胞モザイクによる皮膚所見と、X染色体の染色体/遺伝子異常の不活化モザイクによる皮膚所見の差異について検討したが、両者において有意な相違を指摘し得なかった。

モザイクはその診断の困難性、遺伝学的検査の限界から、実際より過小評価されていると推認される。すなわち皮膚に視認性のある色素変化を伴う場合のみ臨床診断されるが、それ以外の場合の臨床診断は困難である。今回の結果は、原因不明の先天異常症候群のゲノム解析において、Blaschko線に沿った色素差異所見のある先天異常症候群・知的障害の女兒にはX染色体上の遺伝子異常の可

能性が示唆されることを示した。

#### E. 結論

体幹にBlaschko線に沿ったモザイク様の皮膚所見のあるMCA/ID患者の約半数に遺伝学的検査で有意な診断を得た。過剰な構造異常染色体を有する体細胞モザイク例とX不活化モザイクに由来するX染色体異常例に二分された。Blaschko線に沿ったモザイク様の皮膚病変は網羅的ゲノム解析のバリエーション評価にも情報をあたえる有用な所見であると考えられる。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Fujimoto M, Nakamura Y, Iwaki T, Sato E, Ieda D, Hattori A, Shiraki A, Mizuno S, Saitoh S. Angelman syndrome with mosaic paternal uniparental disomy suggestive of mitotic nondisjunction. *J Hum Genet.* 2023;68(2):87-90.
- 2) Otsuji S, Nishio Y, Tsujita M, Rio M, Huber C, Anton-Plagaro C, Mizuno S, Kawano Y, Miyatake S, Simon M, van Binsbergen E, van Jaarsveld RH, Matsumoto N, Cormier-Daire V, P JC, Saitoh S, Kato K. Clinical diversity and molecular mechanism of VPS35L-associated Ritscher-Schinzel syndrome. *J Med Genet.* 2023;60(4):359-67.
- 3) Shen XM, Nakata T, Mizuno S, Imoto I, Selcen D, Ohno K, Engel AG. Impaired gating of gamma- and epsilon-AChR respectively causes Escobar syndrome and fast-channel myasthenia. *Ann Clin Transl Neurol.* 2023;10(5):732-43.
- 4) Sugimoto T, Inagaki H, Mariya T, Kawamura R, Taniguchi-Ikeda M, Mizuno S, Muramatsu Y, Tsuge I, Ohashi H, Saito N, Hasegawa Y, Ochi N, Yamaguchi M, Murotsuki J, Kurahashi H. Breakpoints in complex chromosomal rearrangements correspond to transposase-accessible regions of DNA from mature sperm. *Hum Genet.* 2023;142(10):1451-60.
- 5) Suzuki Y, Nomura N, Yamada K, Yamada Y, Fukuda A, Hoshino K, Abe S, Kurosawa K, Inaba M, Mizuno S, Wakamatsu N, Hayashi S. Pathogenicity evaluation of variants of uncertain

significance at exon-intron junction by splicing assay in patients with Mowat-Wilson syndrome. Eur J Med Genet. 2023;66(12):104882.

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
特になし
2. 実用新案登録  
特になし
3. その他  
なし