

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
「遺伝性白質疾患・知的障害をきたす疾患の診断・治療・研究システム構築」
分担研究報告書

先天性大脳白質形成不全症の遺伝学的検査

分担研究者 黒澤健司 神奈川県立こども医療センター遺伝科部長

研究要旨

先天性大脳白質形成不全を合併した Phelan-McDemid 症候群を経験した。現在までに同様例は複数例報告されている。発症メカニズムとして、染色体微細欠失により正常相同染色体上の ARSA 遺伝子の病的ないしは hypomorphic な変異のヘミ接合が疑われる。染色体微細欠失では、それ自体がミエリン形成の遅れをきたすこともあるが、潜性遺伝形式をとる先天性大脳白質形成不全症の片アレル欠失によるヘミ接合変異による発症も念頭に置く必要がある。

研究協力者 黒田友紀子 神奈川県立こども医療センター遺伝科 医長

A. 研究目的

先天性大脳白質形成不全症は遺伝的異質性の高い疾患で、原因遺伝子はこれまでに 26 以上報告されてきている。こうしたメンデル遺伝形式をとる疾患のほかに、18q 部分モノソミーのように染色体微細欠失として知られる疾患も含まれる。このように遺伝的異質性が高い先天性大脳白質形成不全症では網羅的遺伝子解析に加え、ゲノム染色体再構成を検出する検査が有用である。今回、当施設で大脳白質形成不全をきたした 22q13 欠失症候群の症例を経験した。22q13 領域にはハプロ不全で発症する Phelan-McDermid 症候群の責任遺伝子 SHANK3 があるが、同時に異染色性白質ジストロフィー (MLD:Metachromatic leukodystrophy) の責任遺伝子 ARSA (Arylsulfatase A) も存在する。欠失により Phelan-McDermid 症候群が発症するが、同時に接合となった ARSA に機能低下のバリエーションがある場合には大脳白質ジストロフィーが発症する可能性も潜在する。その発症メカニズムについて検討した。

B. 研究方法

マイクロアレイ染色体検査は、Agilent 社製マイクロアレイシステムを使用し、解析プラットフォームは GenetiSure Agilent を使用する商業ベースの解析プラットフォームを用いた。結果の解釈は、DECIPHER, UCSC Genome Browser など既存ウェブサイトデータベースを参照した。FISH 解析で用いる BAC クロームは、CHORI 32K plate から選択し、通常法で抽出・ラベリング後、Carl Zeiss 製蛍光顕微鏡と MetaSysrwsms 製 Isis で観察をおこなった。臨床症状は診療記録からまとめた。得られた結果は、hg19 に準拠した UCSC Genome Browser に従って検討した。

(倫理面の配慮)

本研究では患者の全ゲノムデータを扱うため、個人情報取り扱いについては十分な配慮を行った。研究対象者の人権の擁護とプライバシー保護に配慮し、文部科学省・厚生労働省「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (令和 3 年 3 月 23 日、令和 4 年 3 月 10 日一部改正)」など各種法令、指針・規範を遵守して研究を実施した。解析は文書による同意書を得たうえで実施した。データの公表については施設内の倫理委員会で許可を得て実施した。

C. 研究結果

満期で出生し、出生体重は 2310g、身長は 48 cm、頭囲は 33.5 cm であった。出生後、発達の遅れが目立つために、頭部 MRI を実施。このとき脳梁欠損のほかに、髄鞘化の遅れを指摘された。精査目的にマイクロアレイ染色体検査を実施、22 番染色体 q13.33 領域から qter までの約 1.0Mb の欠失に加え、7q33-qter の重複を検出した。失領域には Phelan-McDermid 症候群責任遺伝子である SHANK3 を含み、転座を伴う Phelan-McDermid 症候群の診断となった。

D. 考察

現在まで、同様の 22q13 領域欠失による Phelan-McDermid 症候群に大脳白質形成不全を伴った症例は数例報告がある (Bisgaard et al., Clin Genet. 2009; Mingbunjerdsuk et al., J Child Neurol. 2021)。既報告例では、ヘミ接合となったアレルのシーケンスを行い、病的バリエーションを検出したことを報告している (Mingbunjerdsuk et al., 2021)。本例では、対象となる AESA のシーケンスは実施していない。髄鞘化の判断として、1 歳以降の髄鞘化の状況を経時的に評価して判断すべきであるが、全体として髄鞘化の遅れは目立ちつつある。正常相同染色体に存在する ARSA に hypomorphic な

いしは **pathogenic** なバリエントが存在すれば、本例の髄鞘化遅延は十分説明可能と思われる。

先天性大脳白質形成不全症には、常染色体顕性、潜性、X連鎖潜性、いずれも存在する。原因遺伝子方アレル欠失を含む比較的大きな欠失では、その大きな欠失の影響による知的障害や脳構造異常に隠れ、ミエリン形成に関連する遺伝子の **hypomorphic** ないしは **pathogenic** なバリエントの存在に気づかれない可能性がある。正常一般集団ゲノムデータベース **gnomAD4.0** でも、**ARSA** 病的バリエントとその頻度は **p.Leu102CysfsTer6** が 19/1437858、**p.Leu102ProfsTer32** が 46/1589359、**p.Ser98Phe** が 62/1594964、**p.Arg86Gln** が 98/1604536 と一定の頻度で潜在する。病的バリエントがヘミ接合となる可能性は一定の割合で存在することが予想される。したがって染色体微細欠失、構造異常症での大脳白質の形成不全、髄鞘化遅延については改めての遺伝子ベースでの検討も必要かもしれない。

E. 結論

Phelan-McDermid 症候群に髄鞘化遅延の症例を経験した。潜性疾患の責任遺伝子が染色体微細欠失・再構成の領域内に含まれている場合には、ヘミ接合となることから、正常相同染色体側の当該遺伝子に **hypomorphic** ないしは **pathogenic** なバリエントがある場合には、そのヘミ接合となり潜性疾患が発症する可能性がある。マイクロアレイ染色体検査の普及と同時にこうした症例の潜在に注意する必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

黒澤健司 新生児成育医学会雑誌 マイクロアレイ染色体検査の原理と臨床応用. 2024;36:2-4.

黒澤健司 先天異常症候群 小児科臨床 2023;76:193-196.

2. 学会発表

Kurosawa K, Saito Y, Kuroda Y. Cerebral vasculopathy in Rubinstein-Taybi syndrome. American Society of Human Genetics 2023, 2023.11.1-5, Washington DC.