

報道関係各位

平成29年8月10日

国立大学法人 東京医科歯科大学

「小頭症・小脳脳幹部低形成（MICPCH）を伴う発達遅滞の包括的解析」 — 日本人患者41名を対象とした希少性先天異常症の大規模解析 —

【ポイント】

- 発達遅滞を呈する先天異常疾患である小脳脳幹部低形成を伴う小頭症（MICPCH）の患者 41 例の収集解析を行い、37 例（90.2%）に疾患原因またはその候補となるゲノム構造異常を同定しました。
- 既知の疾患原因遺伝子 CASK における多彩な機能喪失型変異が 32 例（多くは新規同定変異）と過半数を占めたほか、新たなものを含めて MICPCH に関連する候補遺伝子として ITPR1, HDAC2, MARCKS, HS3ST5, RELN, DYNC1H1, DCTN1 の変異を同定しました。
- 本研究は MICPCH を対象とした本邦初の大規模解析であり、遺伝的に多彩な病態である MICPCH の臨床・研究の両面に寄与することが期待されます。

東京医科歯科大学 硬組織疾患ゲノムセンター 林深特任講師（現 米国イェール大学研究員）、本学難治疾患研究所 分子細胞遺伝分野 稲澤譲治教授と大阪母子医療センター 遺伝診療科の岡本伸彦主任部長らの研究グループは、発達遅滞を呈する先天異常疾患である小脳脳幹部低形成を伴う小頭症（MICPCH）の患者 41 例を対象とした解析を行い、包括的に病態を明らかにしました。この研究は、厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業（神経・筋疾患分野））「原因不明の精神遅滞の病態解明を目指した統合的ゲノム解析」、文部科学省科学研究費新学術領域研究（研究領域提案型）『生命科学系3分野支援活動』『ゲノム支援』、日本学術振興会科学研究費補助金・若手研究 B「小脳・脳幹部低形成を伴う発達遅滞を呈する疾患群の包括的病態解明」のもと遂行され、その研究成果は、国際科学雑誌 *PLOS ONE*（プロスワン）に、2017年8月7日にオンライン版で発表されました。

【研究の背景】

X 染色体短腕に座位する CASK 遺伝子は哺乳類の中樞神経で高発現し、神経発達やシナプスの機能において多様な働きをします。2008年に当研究グループがX染色体の部分欠失によるMICPCH症例を世界で初めて報告し（Hayashi *et al.* Am J Med Genet A 2008）、その後 CASK の点変異による症例が複数報告されたことから（Najm *et al.* Nat Genet 2008）、特に女性における CASK の機能喪失型変異が小脳脳幹部低形成を伴う小頭症（MICPCH）の原因となることが明らかになりました。一方で男性における MICPCH 症例は稀少であり、モ

デルマウスの表現型などから、男性における CASK の機能喪失型変異は一般的に致死であると考えられていました。研究グループでは MICPCH 症例の収集解析研究を継続して本疾患の知見を蓄積するとともに、臨床面では患児の療育に留まらず、当研究グループの岡本伸彦主任部長の主導により2012年に本疾患の患者会を結成して患者・家族相互の交流を図るなど、研究および臨床の両面における貢献を行ってきました。

【研究成果の概要】

東京医科歯科大学 難治疾患研究所 分子細胞遺伝学教室(稲澤謙治教授)では、共同研究者である大阪母子医療センター遺伝診療科の岡本伸彦主任部長の協力のもと、小頭症を呈し、かつMRI画像上で小脳脳幹部低形成があることから臨床的にMICPCHと診断された41症例(女性35、男性6)を収集し、臨床症状の記録と疾患の原因を探索しました(図1)。具体的にはCASKの全エクソンの変異ならびにSNPアレイを用いたゲノムコピー数変化を調べました。これらの解析で有意な結果が得られなかった症例については、イントロンやプロモーター領域などを含むCASKの全領域と、CASKとの相互作用が報告されている、あるいは小脳脳幹部低形成との関連が指摘されてきた16個の遺伝子の全エクソンを対象としたターゲットリシーケンス(TRS)を行いました。さらなる陰性症例については、全エクソームシーケンス(WES)を行い、MICPCHの疾患原因を包括的に解析しました。

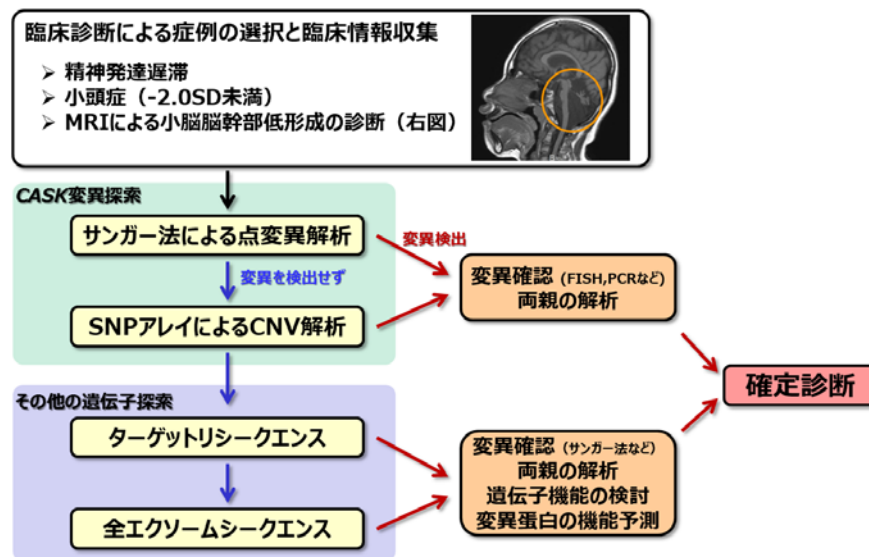


図1 MICPCH症例原因探索のフローチャート

その結果、41症例中37例(90.2%)に疾患原因遺伝子または疾患との関連が疑われる候補ゲノム変異を検出しました(図2)。このうちCASKの発現に異常を来すゲノム構造変化は32例(78.0%)に検出されました。内訳としては点変異が23例と最も多く、この中にはナンセンス変異やフレームシフト変異のような古典的な機能喪失型変異のほかに、体細胞モザイク変異により部分的に正常なCASKの発現が阻害されていることからMICPCHを発症したと考えられる男性例という稀少例が含まれていました。また、SNPアレイを用いたゲノムコピー数解析により、CASKを含むゲノムコピー数変化(CNV)は9例に検出されました。

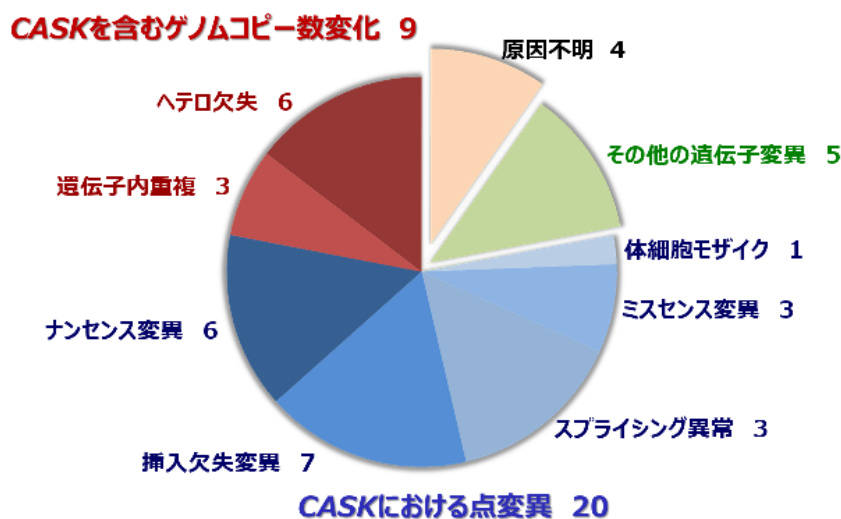


図2 MICPCH 41症例の疾患原因

CASK 以外の疾患関連遺伝子としては、MICPCH と同様に小脳脳幹部低形成を呈することが知られている脊髄小脳変性症 29 型の原因遺伝子として既知である ITPR1 変異を WES によって 1 例に検出しました。また、MICPCH に関連する可能性のある遺伝子として HDAC2, MARCKS, HS3ST5 変異を 1 例に、TRS によって RELN 変異を 2 例に検出しました。さらに WES により検出された変異を、蛋白どうしの相互作用を予測するデータベースである STRING と照応することにより、DYNC1H1, DCTN1 両遺伝子の変異が同時に起こることによって MICPCH が起こり得る可能性が示唆されました。

【研究成果の意義】

本研究は、近年の急速なゲノム解析技術の進展によって新たに確立された新規疾患である MICPCH の、本邦における初の大規模解析例です。疾患原因を対象のほぼ全例において明らかにしただけではなく、MICPCH が遺伝的に多様な疾患であることを示しました。この中でも特に CASK 変異が主要な疾患原因であり、遺伝変異の好発部位であるホットスポットは見出されず、検索し得た範囲ではすべて患児における新生突然変異でした。

臨床的に診断された MICPCH の約 8 割に CASK 変異が見られたという結果は、本症候群の臨床的診断価値の高さを示すとともに、遺伝的原因探索を行う際の有益な情報であると考えられます。本研究で示した臨床症状ならびに遺伝的解析結果は、患児の診断・加療・療育方針の策定や、両親へのカウンセリングなどに資するものです。

【論文情報】

掲載誌: PLoS ONE, doi: 10.1371/journal.pone.0181791.

論文タイトル: Comprehensive investigation of CASK mutations and other genetic etiologies in 41 patients with intellectual disability and microcephaly with pontine and cerebellar hypoplasia (MICPCH).

【問い合わせ先】

<研究に関すること>

東京医科歯科大学難治疾患研究所
分子細胞遺伝分野 氏名 稲澤 譲治 (イナザワ ジョウジ)
氏名 林 深 (ハヤシ シン)

TEL:03-5803-5820 FAX:03-5803- 0244

E-mail:johinaz.cgen@mri.tmd.ac.jp

<報道に関すること>

東京医科歯科大学 総務部総務秘書課広報係

〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45

TEL:03-5803-5833 FAX:03-5803-0272

E-mail:kouhou.adm@tmd.ac.jp