

# 難治疾患共同研究拠点共同研究終了報告書

平成25年3月1日

東京医科歯科大学難治疾患研究所長 殿

申請者(代表者)

所属機関 国立精神・神経センター

職 名 部長

氏 名 後藤 雄一

下記により、共同研究の終了報告を致します。

記

研究題目	(和)分子生物学的手法によるX連鎖性精神発達遅滞(XLMR)の病因・病態解明 (英)Molecular cytogenetic analysis of etiologies of X-linked mental retardation (XLMR)		
研究領域番号 (研究領域から選択)	1	研究対象番号 (研究対象から選択)	B, G
研究領域	1. 難治疾患の病因・病態解明に関する基礎・応用研究 2. 難治疾患の診断・治療・予防法の開発に関する基礎・応用研究 3. 難治疾患研究に有用な解析技術・モデル生物の開発に関する基礎・応用研究		
研究対象	A. 悪性腫瘍の共同研究 B. 脳・神経系難治疾患の共同研究 C. 心・血管系難治疾患の共同研究 D. 運動器系難治疾患の共同研究 E. 免疫・感染系難治疾患の共同研究 F. 代謝系難治疾患の共同研究 G. その他の難治疾患の共同研究		
研究期間	平成22年4月1日～平成24年3月31日		
研究組織			
氏名	所属機関・部局等	職名	役割分担
後藤雄一 中川栄二 稲澤譲治 井本逸勢	国立精神・神経センター・神経研究所・疾病研究第二部 国立精神・神経センター・武蔵病院・小児神経科 東京医科歯科大学難治疾患研究所 東京医科歯科大学難治疾患研究所	部長 医長 教授 准教授	研究統括 臨床診断 ゲノム解析 ゲノム解析
難治疾患研究所共同研究対応教員	(共同研究をした教員名を記載) 稲澤譲治 教授 (難治疾患研究所 分子細胞遺伝)		

## 研究成果

本研究では、全人口の約 1-3%に存在すると報告されている精神発達遅滞 (MR)の中で、X 染色体上の遺伝子が病態に寄与すると考えられる X 連鎖性精神発達遅滞 (XLMR)の病態解明を目的とし、平成 15 年に立ち上げられた「精神遅滞をきたす遺伝性疾患のリサーチ・リソースの整備と分子遺伝学的研究」班にて収集された MR 症例の中でも XLMR であることが疑われる家系例を対象として、主に X 染色体タイリングアレイを用いたゲノム構造異常の探索と、それを端緒とした疾患原因遺伝子の同定を試みた。

具体的には 198 家系を X-タイリングアレイにて解析し、15 家系 (7.6%)に疾患に関連するゲノムコピー数異常 (pCNV)を検出した。これらの中には、MECP2、PQBPI の重複や SHROOM4 を含む欠失など既知の XLMR 原因遺伝子のほか、新規 XLMR の原因遺伝子候補として、REPS2、NHS、IL1RAPL1 を含む重複を 2 家系に、FRMPD4 を含む重複、HDX を含む重複、Xq24 領域を含む欠失をそれぞれ 1 家系に検出した。これらの知見は XLMR の疾患原因遺伝子とそのメカニズムを探索する端緒となり、本成果は論文として報告した [Honda et al. J Hum Genet 2010]。

さらに、本成果を基盤として、一部の症例に対しては詳細な解析を行うとともに、その成果を報告した。高頻度に見られた MECP2 重複に対しては、オリゴヌクレオチドアレイによるより詳細な解析を行い、重複範囲と表現型の連関を報告した [Honda et al. Am J Med Genet A. 2012]。ATRX 遺伝子重複と MEXP2 重複が同時にみられた症例においては、典型的な MECP2 異常症の表現型に付加的に ATRX 重複の表現型が見られたとして、症例報告を行った [Honda et al. J Hum Genet. 2011]。また、多毛・特徴的顔貌を伴う XLMR の原因遺伝子として変異例が報告されていた UBE2A については、よく類似した臨床症状を示し、UBE2A 領域にヌル欠失を有する欠失例を初めて報告した [Honda et al. J Hum Genet 2010]。

本研究により、従来原因不明であった XLMR の原因を高率に検出するとともに、その病態をゲノム異常の観点から分子レベルで明らかにすることができた。

利用した難治疾患研究リソース  
(○で囲む)

- 1) 疾患バイオリソース
- 2) 疾患モデル動物
- 3) 疾患オミックス

使用した設備・資料・試料等

- ・貴研究所・分子細胞遺伝学(稲澤教授)において開発された高精度ゲノムアレイ解析システム(Xタイリングアレイ)
- ・アジレント社オリゴアレイ
- ・その他ゲノム解析用設備・機器
- ・培養関連機器

**本研究成果に関連する論文発表状況**

(本共同研究拠点経費による研究であることが謝辞に明示されている論文には \* 印を付けて下さい)

1. Honda S, Hayashi S, Nakane T, Imoto I, Kurosawa K, Mizuno S, Okamoto N, Kato M, Kubota T, Nakagawa E, Goto Y, Inazawa J.: The incidence of hypoplasia of the corpus callosum in patients with dup(X)(q28) involving MECP2 is associated with the location of distal breakpoints. *Am J Med Genet A*. 158A:1292-303, 2012.
2. Honda S, Satomura S, Hayashi S, Imoto I, Nakagawa E, Goto Y, Inazawa J: Concomitant microduplications of MECP2 and ATRX in male patients with severe mental retardation. *J Hum Genet*. 57(1):73-7.2012
3. Hayashi S, Okamoto N, Chinen Y, Takanashi J, Makita Y, Hata A, Imoto I, Inazawa J: Novel intragenic duplications and mutations of CASK in patients with mental retardation and microcephaly with pontine and cerebellar hypoplasia (MICPCH). *Hum Genet*. 131:99-110. 2012
4. Honda S, Hayashi S, Imoto I, Toyama J, Okazawa H, Nakagawa E, Goto Y, Inazawa J: Copy-number variations on the X chromosome in Japanese patients with mental retardation detected by array-based comparative genomic hybridization analysis. *J Hum Genet*. 55:590-9.2010
5. Honda S, Orii KO, Kobayashi J, Hayashi S, Imamura A, Imoto I, Nakagawa E, Goto Y, Inazawa J.: Novel deletion at Xq24 including the UBE2A gene in a patient with X-linked mental retardation. *J Hum Genet*. 55: 244-7, 2010.