

令和 2 年 6 月 30 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K09983

研究課題名(和文) 脳性麻痺1200例から見出した脳MRI正常群の原因遺伝子の同定

研究課題名(英文) Genetic background of unexplained full-term cerebral palsy

研究代表者

萩野谷 和裕 (Haginoya, Kazuhiro)

東北大学・医学系研究科・非常勤講師

研究者番号：00208414

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：宮城県立こども病院で診察している897例の脳性麻痺・脳性麻痺様患者の中でも1) 満期産で出生し、かつ2) 頭部MRI注4画像で明確な異常を認めない患者により多く遺伝的要因が関与していると仮定し、そのような特徴を持つ原因不明の脳性麻痺様患者107名から、17名とその両親について遺伝子解析を行った結果、9名(52.9%)の患者に遺伝子変異があることを確認した。確認した遺伝子はCTNNA1, CYP2U1, SPAST, GNAO1, CACNA1A, AMPD2, STXBP1, SCN2Aであり、一部は遺伝性痙性対麻痺の遺伝子であり、一部はてんかん性脳症の遺伝子であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の結果は、多様な背景をもつ脳性麻痺・脳性麻痺様患者において、ある同じ条件に当てはまる患者に対して遺伝学的検査を進める根拠の一つとなる。遺伝子変異が判明した場合、個々の病態にあわせた適切な医療的介入(精密医療:プレシジョン・メディシン)を行えることが期待される。さらには脳性麻痺やそれに酷似する遺伝性疾患全体の将来的な病態解明や治療法の開発の促進に寄与するものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：We hypothesized that genetics had a stronger influence in the development of cerebral palsy among full-term infants than preterm infants and evaluated the genetic factors involved in this process. A total of 108 full-term-birth patients without specific findings on brain MRI were identified among 897 cerebral palsy patients who were followed at our center. DNA samples were available for 18 of the 108 cases for trio whole-exome sequencing and array comparative genomic hybridization.

Pathogenic/likely pathogenic candidate variants were identified in 9 of 18 cases (50%) within 8 genes: CTNNA1, CYP2U1, SPAST, GNAO1, CACNA1A, AMPD2, STXBP1, and SCN2A. The detection rate (50%) was significantly higher than that of a previous study (14.2%), which suggested that genetic factors have a stronger influence on the etiology of full-term cerebral palsy compared to preterm cerebral palsy.

研究分野：小児神経学

キーワード：脳性麻痺 遺伝子 満期産 MRI 全エクソーム解析 痙性対麻痺 てんかん性脳症

1. 研究開始当初の背景

脳性麻痺は「脳性麻痺受胎から生後 4 週間以内の新生児までの間に生じた、脳の非進行性病変に基づく、永続的な、しかし変化する運動および姿勢の異常である。その症状は満 2 歳までに発現する。進行性疾患や一過性運動障害または正常化するであろうと思われる運動発達遅延はこれを除外する」と定義されている、小児の運動障害の最多の原因であり、本邦では年間 1,000~2,000 人が発症していると推定されている。脳性麻痺の症状の種類や程度、原因は様々であり、患者に与える影響や必要な医療的介入の方法も個々に大きく異なる。そのため、根本的な治療法に乏しく、長期にわたるリハビリテーションを要するなど、患者の社会生活が著しく損なわれる。さらに、重症例では家族の医療経済的負担や長時間の介護など、社会的負担も大きい疾患である。

以前は、脳性麻痺の原因の大部分が感染症や低酸素などの出生前後の環境の異常によるものと考えられていた。近年では、脳性麻痺の定義を満たす患者(脳性麻痺様患者)の一部では遺伝子変異や染色体の構造変化といった遺伝的要因が関わっており、脳性麻痺に酷似した遺伝性疾患であることが指摘されている。しかし、どのような特徴をもつ脳性麻痺様患者において遺伝的要因が関わっているかは不明であった。

2. 研究の目的

本研究の目的は、脳性麻痺的症候をとる患者の一部に遺伝学的異常を示す群があるという仮定を検証することである。

3. 研究の方法

本研究では、宮城県立こども病院で診察している 897 例の脳性麻痺・脳性麻痺様患者の中でも 1) 満期産で出生し、かつ 2) 頭部 MRI 注 4 画像で明確な異常を認めない患者により多く遺伝的要因が関与していると仮定し、そのような特徴を持つ原因不明の脳性麻痺様患者 107 名から、17 名とその両親について同意を得て遺伝子解析(マイクロアレイ CGH 解およびトリオ全エクソーム解析)を行った。

4. 研究成果

マイクロアレイ CGH 解およびトリオ全エクソーム解析を行った結果、9 名 (52.9%) の患者に遺伝子変異があることを確認した。また、確認された遺伝的変異の大部分は両親からの遺伝ではなく、新たに発生したものであることが明らかとなった。2 つの条件下に検討患者を選択した我々の結果は、選択項目の無い脳性麻痺患者 98 例中 14 例 (14.3%) において遺伝子異常を見出した既報に比して有意に有効な検出頻度といえる ($p < 0.005$ Fisher 法)。

確認した遺伝子は *CTNNA1*, *CYP2U1*, *SPAST*, *GNAO1*, *CACNA1A*, *AMPD2*, *STXBP1*, *SCN2A* であり、一部は遺伝性痙性対麻痺の遺伝子であり、一部はてんかん性脳症の遺伝子であった。遺伝性痙性対麻痺の遺伝子変異例では長期の経過観察にても退行はなく、超早期発症の本遺伝子の変異では、脳性麻痺と同様な経過をとるタイプが存在することが推察された。てんかん性脳症の遺伝子変異では、実際にてんかんを発症して退行をしめた症例はなく、臨床病型の広がりを持つことが考えられた。

本研究の結果は、多様な背景をもつ脳性麻痺・脳性麻痺様患者において、ある同じ条件[満期産で出生し、かつ 頭部 MRI 画像にて明確な異常を認めない]に当てはまる患者に対して遺伝学的検査を進めることが、脳性麻痺様症候をとる患者の遺伝子異常を検出するうえで、有効な戦略といえる一つの根拠を提出している。遺伝子変異が判明した場合、個々の病態にあわせた適切な医療的介入(精密医療:プレシジョン・メディシン)を行えることが期待される。さらには脳性麻痺やそれに酷似する遺伝性疾患全体の将来的な病態解明や治療法の開発の促進に寄与するものと期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Yusuke Takezawa, Atsuo Kikuchi, Kazuhiro Haginoya, Takehiko Inui, Noriko Togashi, Mai Anzai, Sato Suzuki-Muromoto, Takuya Miyabayashi, Wakaba Endo, Yukimune Okubo, Yasuko Kobayashi, Akira Onuma, Shigeo Kure, Yoko Aoki, Keiko Nakayama, Ryo Funayama, Matsuyuki Shirota, Saeko Yamamura-Suzuki	4. 巻 5
2. 論文標題 Genomic analysis identifies masqueraders of full-term cerebral palsy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Annals of Clinical and Translational Neurology	6. 最初と最後の頁 538-551
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) DOI10.1002/acn3.551	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takezawa Y, Kikuchi A, Haginoya K, Kure S.	4. 巻 5
2. 論文標題 Reply to: A genomic cause of cerebral palsy should not change the clinical classification.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Annals of Clinical and Translational Neurology	6. 最初と最後の頁 1012
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1002/acn3.585.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Haginoya K, Takezawa Y, Kikuchi A, et al.
2. 発表標題 Clinical and genetic analysis of 85 patients with childhood onset spastic paraplegia
3. 学会等名 73 th Annual meeting of American academy of cerebral palsy and developmental disorders (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	菊池 敦生 (Kikuchi Atsuo) (30447156)	東北大学・大学病院・助教 (11301)	