



The First Japanese Familial Sotos Syndrome with a Novel Mutation of the NSD1 Gene

Tei, Satoshi

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2006-03-25

(Date of Publication)

2012-08-07

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲3595

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1003595>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



【 1 1 6 】

氏 名・(本 籍)	鄭 聡柄	(韓 国)
博士の専攻分野の名称	博士 (医学)	
学 位 記 番 号	博い第1738号	
学位授与の 要 件	学位規則第5条第1項該当	
学位授与の 日 付	平成18年3月25日	

【 学位論文題目 】

The First Japanese Familial Sotos Syndrome with
a Novel Mutation of the NSD1 Gene

(NSD1 遺伝子に新奇の変異を認めたソトス症候群の
日本人初家族例に関する研究)

審 査 委 員

主 査	教 授	西尾	久英
	教 授	丸尾	猛
	教 授	前田	潔

【はじめに】

Sotos 症候群は脳性巨人症とも呼ばれ、精神発達遅滞児の鑑別診断上重要な疾患である。胎内及び生後幼少期の過成長、骨年齢の促進、特徴的な顔貌（大きく突出した前額、尖った顎など）、精神発達遅滞を主徴候とし、新生児期の筋緊張低下、哺乳不良、黄疸、てんかんの合併、心臓をはじめとする奇形などを呈する。特徴的な顔貌と過成長にて臨床診断は比較的容易であり、日本でも報告が散見される。

2002 年に染色体転座症例の解析から、5 番長腕(5q35)に位置する NSD1 (the nuclear-receptor-binding SET-domain-containing protein 1)が責任遺伝子として同定され、現在までに 250 例以上の症例で本遺伝子の異常が確認されている。NSD1 蛋白は転写制御因子として知られているが、Sotos 症候群の病態との関連は不明のままである。Sotos 症候群の解析では、本遺伝子の haploinsufficiency が発症病因と考えられ、日本人種では 5q35 を含む微少欠失が遺伝子異常の 70%以上を占める。一方、欧米人種の遺伝子異常では点変異が主体であり、微少欠失を有する症例は 10%以下である。

遺伝子変異と臨床症状との関連については、点変異例の方が過成長の程度が高度である一方、精神遅滞は微少欠失例の方が重度であるとの報告がある。家族例についてはこれまでに 15 組の報告があるのみであり、そのすべてが点変異異常例である。そのため、遺伝子微少欠失例の多い日本人種では家族例の発生頻度は少ないことが予想され、過去に日本人家族例の報告はなかった。

今回、母親とその 3 人のこどもたちに臨床的 Sotos 症候群の診断を得て、同意のもと遺伝子解析の結果、4 人すべてにイントロン 13 の splicing donor site に新奇な点変異を確認した (IVS13+1G>A)。その結果、末梢血リンパ球の mRNA の解析ではエクソン 13 の skipping を確認した。本家族例は遺伝子異常も確認できた日本人初の Sotos 症候群家族例となった。

本家族例の男児 2 例は新生児期～乳時期初期の哺乳不良、精神運動発達遅滞が顕著であった。一方、女兒と母親には過成長があるものの、精神発達は境界～正常であった。Sotos 症候群の性差による臨床症状解析の報告はなく、さらに同一遺伝子異常を有する家族例での本研究は、NSD1 遺伝子の病因論的研究に大きく寄与するものと思われる。

【症例】

ケース II-1 (長男)

胎内過成長、特徴的顔貌あり。生後 3 か月まで重度の哺乳不良あり。予定 7 か月、独歩 21 か月、有意語なし。22 か月時、ウイルス性胃腸炎から Reye 症候群となり死亡。肝生検病理にて脂肪変性を確認した。

ケース II-2 (次男)

胎内過成長認めないが頭囲が大きく、特徴的顔貌あり。生後 4 か月まで哺乳不良あり。予定 5 か月、独歩 17 か月、有意語 18 か月。骨年齢促進あり。7 歳時頭囲は+3.2SD。知能指数は 70 で境界～軽度遅滞。

ケース II-3 (長女)

胎内過成長、特徴的顔貌あり。先天性肺動脈狭窄症にて 1 か月時に手術。予定 4 か月、独歩 12 か月、有意語 12 か月、二語文 2 歳 6 か月。骨年齢促進あり。発達指数は 85 で正常範囲。

ケース I-2 (母親)

健康な両親の第 2 子。姉は健常。37 歳で体格大、体重 +5.4SD、頭囲 +2.7SD。特徴的顔貌あり。強度の新生児黄疸あり。独歩 18 か月。学童時は足が速かった。成績は下位なるも高校を卒業。専業主婦として育児をこなしている。

【方法】

FISH：家族の同意のもと血液採取、遺伝子解析を実施した。5q35 を含む微少欠失の検出のため、本領域を含む RP1-118m12 マーカーによるスクリーニングを末梢血リンパ球を用いた FISH 法にて実施した。

ゲノム解析：末梢血リンパ球から常法にてゲノム DNA を回収した。ケース II-1 (長男)は死亡されているため、保存してあった肝生検組織からゲノム DNA を回収した。Douglas らの報告にある primer set を使い、22 個のエクソンとその前後のイントロン部分を PCR 法にて増幅し、塩基配列をシーケンサーにて解析した。

mRNA 解析:末梢血リンパ球から常法にて RNA 分画を回収した。ケース II-1 (長男) は肝生検組織から回収した。ゲノム解析にて IVS13+1G>A が判明したため、エクソン 13 をはさんだエクソン 11 と 15 上に primer を設定し、RT-PCR 法にて得た cDNA を解析した。こども達の父親、母方祖父母、母親の姉についても同意のもと解析を行なった。

【結果】

FISH 法:日本人 Sotos 症例の 70%以上が 5q35 を含む微少欠失を有しており、FISH 法にて診断可能である。ケース II-2 (次男) および II-3 (長女) に対して FISH 法を実施し、2 個のプローブシグナルを 5q 上に確認した。微少欠失は否定された。

ゲノム解析:ケース II-3 (長女) のゲノム DNA を対象に、エクソン 1~22 の塩基配列解析を行なった。エクソン領域には異常を同定できなかったが、イントロン 13 の 1 番目の塩基が G から A に変異しているシグナルをヘテロで確認した (IVS13+1G>A)。この部位は splicing donor site として重要であり、通常上流のエクソン 13 を skipping させる転写修飾を起こす。同一の点変異は、臨床的 Sotos 症例の 4 人すべてに認められた。父親、母方祖父母、母親の姉には、この異常は確認されなかった。

mRNA 解析:臨床的 Sotos 症例の 4 人すべての mRNA 解析において、エクソン 13 の skipping を確認した。すなわち、NSD1 mRNA はエクソン 13 を欠いた 11-12-14-15 と、11~15 すべてが存在する正常なものとの 2 種類が、臨床的 Sotos 症例の 4 人すべてに確認された。父親、母方祖父母、母親の姉には、この異常は確認されなかった。

【考察】

本家族例は日本人種初の Sotos 症候群家族例の報告である。これまでに 15 組の家族例において、NSD1 遺伝子異常を同定した報告がなされているが、その全例が点変異例であり、NSD1 遺伝子領域を含む微少欠失例の報告はない。本例で認められた異常は 13 番イントロンの 1 番目の塩基が G から A へ

変異するものであり (IVS13+1G>A)、やはり点変異例であった。微少欠失による Sotos 症候群家族例の報告はなく、その理由として微少欠失例は生殖機能に障害があるとの研究もあり、また精神遅滞がより重度であるため社会的にも結婚まで到達しないことも理由として考えられる。よって、70%以上の Sotos 症候群例が微少欠失異常に起因する日本人種において、家族例は非常にめずらしいと言える。

本家族では、母親の両親、姉、夫に母親と同じ遺伝子異常は認められず、母親が de novo 発端者であることが確認された。3 世代にわたり遺伝子解析を実施した報告はこれまでになく、母親が de novo 発端者であり、その 3 人の子どもたちがすべて同じ遺伝子異常を受け継いだことが確認された。

同定された遺伝子異常は 13 番エクソンの splicing donor site の異常であり、転写段階においてエクソン 13 を skipping させることが予想された。そして、末梢血リンパ球および肝臓組織において、エクソン 13 の欠失した mRNA の存在を証明した。Splicing donor site の異常による本症候群はこれまでに 13 例報告されているが、13 番の異常は本症例が初めてである。13 番エクソンは 201 塩基からなるため、その単独欠失は *in-frame* であり、コドンの読み違いは生じない。このような *in-frame* 例は 3 例のみ報告があるが、frameshift の有無による臨床症状の差異は認められていない。

本家族例で興味深い点は、家族という類似性を持ち、かつ同一の遺伝子異常を有していながら、4 例の臨床所見にかなりの相違点が存在することである。男児 2 人には新生児期~乳児期早期の哺乳不良、精神運動発達遅滞、脳室上衣下嚢胞が認められた。しかし、女兒には心疾患とほぼ正常な精神運動発達、母親には強い新生児黄疸、境界程度の精神発達という性差による相違点が認められた。特に、性差による精神遅滞の程度差は興味深い点であり、今後本症候群の性差による臨床所見の解析が待たれるところである。

もともと、本症候群の臨床所見の研究は途についたところであるが、家族例という特殊性からも、性差に見られた興味ある相違点からも、本研究が Sotos 症候群の genotype-phenotype 研究に新知見をもたらすものと考えられる。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第 1743 号	氏 名	鄭 聡柄
論文題目 Title of Dissertation	The First Japanese Familial Sotos Syndrome with a Novel Mutation of the NSD1 Gene NSD1 遺伝子に新奇の変異を認めたソトス症候群の日本人初家族例に関する研究		
審査委員 Examiner	主 査 Chief Examiner	西尾久英	
	副 査 Vice-examiner	丸 尾 登	
	副 査 Vice-examiner	前 田 深	
審査終了日	平成 18 年 2 月 16 日		

(要旨は1,000字~2,000字程度)

【はじめに】

Sotos 症候群は脳性巨人症とも呼ばれ、精神発達遅滞児の鑑別診断上重要な疾患である。胎内及び生後幼少期の過成長、骨年齢の促進、特徴的な顔貌 (大きく突出した前額、尖った顎など)、精神発達遅滞を主徴候とし、新生児期の筋緊張低下、哺乳不良、黄疸、てんかんの合併、心臓をはじめとする奇形などを呈する。特徴的な顔貌と過成長にて臨床診断は比較的容易であり、日本でも報告が散見される。

2002年に染色体転座症例の解析から、5番長腕(5q35)に位置するNSD1 (the nuclear-receptor-binding SET-domain-containing protein 1)が責任遺伝子として同定され、現在までに250例以上の症例で本遺伝子の異常が確認されている。NSD1蛋白は転写制御因子として知られているが、Sotos症候群の病態との関連は不明のままである。Sotos症候群の解析では、本遺伝子のhaploinsufficiencyが発症病因と考えられ、日本人種では5q35を含む微少欠失が遺伝子異常の70%以上を占める。一方、欧米人種の遺伝子異常では点変異が主体であり、微少欠失を有する症例は10%以下である。

遺伝子変異と臨床症状との関連については、点変異の方が過成長の程度が高度である一方、精神遅滞は微少欠失例の方が重度であるとの報告がある。家族例についてはこれまでに15組の報告があるのみであり、そのすべてが点変異異常例である。そのため、遺伝子微少欠失例の多い日本人種では家族例の発生頻度は少ないことが予想され、過去に日本人家族例の報告はなかった。

今回、母親とその3人のこどもたちに臨床的Sotos症候群の診断を得て、同意のもとで遺伝子解析の結果、4人すべてにイントロン13のsplicing donor siteに新奇な点変異を確認した(IVS13+1G>A)。その結果、末梢血リンパ球のmRNAの解析ではエクソン13のskippingを確認した。本家族例は遺伝子異常も確認できた日本人初のSotos症候群家族例となった。

本家族例の男児2例は新生児期一乳時期初期の哺乳不良、精神運動発達遅滞が顕著であった。一方、女兒と母親には過成長があるものの、精神発達は境界一正常であった。Sotos症候群の性差による臨床症状解析の報告はなく、さらに同一遺伝子異常を有する家族例での本研究は、NSD1遺伝子の病因論的研究に大きく寄与するものと思われる。