

平成21年3月

# 櫻井優子 学位論文審査要旨

主査	中 込 和 幸
副主査	大 濱 榮 作
同	大 野 耕 策

## 主論文

Variations in clinical findings of patients with identical tuberous sclerosis gene mutations

(同一遺伝子変異を持つ結節性硬化症患者の臨床的多様性)

(著者：櫻井優子、斎藤義朗、難波栄二、山本俊至、大野耕策)

平成21年 Yonago Acta medica 52巻 57頁～72頁

# 学 位 論 文 要 旨

## Variations in clinical findings of patients with identical tuberous sclerosis gene mutations

(同一遺伝子変異を持つ結節性硬化症患者の臨床的多様性)

### 目 的 ・ 方 法

結節性硬化症 (tuberous sclerosis complex、以下TSC) は、TSC1とTSC2の2つの遺伝子変異を原因とし、多臓器の腫瘍性病変とてんかん、知的障害などの神経学的異常を特徴とする常染色体優性遺伝性疾患である。一卵性双生児や家系例での検討で、同一変異でも臨床所見や重症度が極めて多様であることが示唆されている。一方で、家系をこえて臨床的に軽い表現型を示す変異も報告されている。今回、臨床症状の多様性の背景を知る目的で、同一変異を持つ日本人患者の臨床所見について検討した。同時に、文献から臨床所見の情報が得られる同一変異を持つ症例についてもその多様性の背景を検討した。

### 結 果

鳥取大学医学部でPCR-SSCP法により遺伝子検査を行った140例の日本人TSC患者で、遺伝子変異が同定できたものはTSC1変異が20例、TSC2変異が49例であった。このうち同一の遺伝子変異を持つ4組10症例について詳しく臨床所見を比較した。

TSC1 R509X変異を持つ3例は、3例とも脳の結節や腎所見を認めたが、知能は正常から重度障害と多様であった。知的障害の重度な例は乳児期にてんかんを発症し、知的に正常な例はてんかんの発症がないか、発症が遅かった。TSC2 Q1119X変異2例は、脳の結節はともに認めたが、知的障害の重度な例は乳児期にてんかんを発症しているのに対し、知的障害のない1例は、熱性けいれんが1回あったがてんかんの合併はなく、皮膚病変も見られなかった。TSC2 R1459X変異2例は、ともに脳の結節、乳幼児期にてんかん発症、腎・皮膚病変、中等度の知的障害と自閉傾向を認めた。TSC2 del 1746HIKRLR変異は3例とも、脳の結節、中等度～重度の知的障害、乳児期にてんかん発症があった。これらの例では、知的障害の重症度とてんかんの発症時期が密接に関係していた。

文献的に症例を集め、全体でTSC1の5変異について20例、TSC2の33変異について186例を検討した。TSC2 del 1746HIKRLR変異は、著者らの知的障害の中等度～重度な3例以外に17例の報告があり、知的に正常な例も3例あった。その3例中1例ではてんかんの合併がなかつ

た。また、同一変異で表現型が軽症な変異がいくつかあり、そのほとんどはミスセンス変異であった。同じミスセンス変異でも知的障害の頻度は家系によって異なっていた。その他の多くの変異では、知的障害や皮膚症状など臨床所見の重症度は多様であった。

## 考 察

TSCの症状の多様性に影響する要因として、変異遺伝子(TSC1変異がTSC2変異より軽症)、体細胞モザイク、點頭てんかんの合併、大脳皮質結節の数と体積が挙げられている。今回の検討では、てんかんの発症時期が知的障害の重症度と深く関係していた。また文献から集めた症例では、同じ変異でも家系が異なると知的障害の重症度が異なる可能性が示唆された。知的障害の多様性の背景には、乳幼児早期のてんかんが知的発達に影響する可能性、また、家系間で異なる遺伝的修飾因子が存在する可能性が考えられた。

TSCにおける遺伝子型と表現型の関係やそのメカニズムをよりよく理解するには、多くの症例での詳細な家族歴や臨床所見の情報が不可欠で、現在のデータベースや個々の論文では、しばしばこれらの記載が不十分であり、詳細なデータベースの作成が必要であると考えられた。

## 結 論

同一の遺伝子変異を持っていても、一部の変異を除き、TSCの臨床所見は極めて多様であった。その背景には、知的発達に影響を与えるてんかんの発症時期、家系ごとに異なる多様性を決定する修飾因子の存在が示唆された。今後、これらの修飾因子をさらに解明することが必要である。