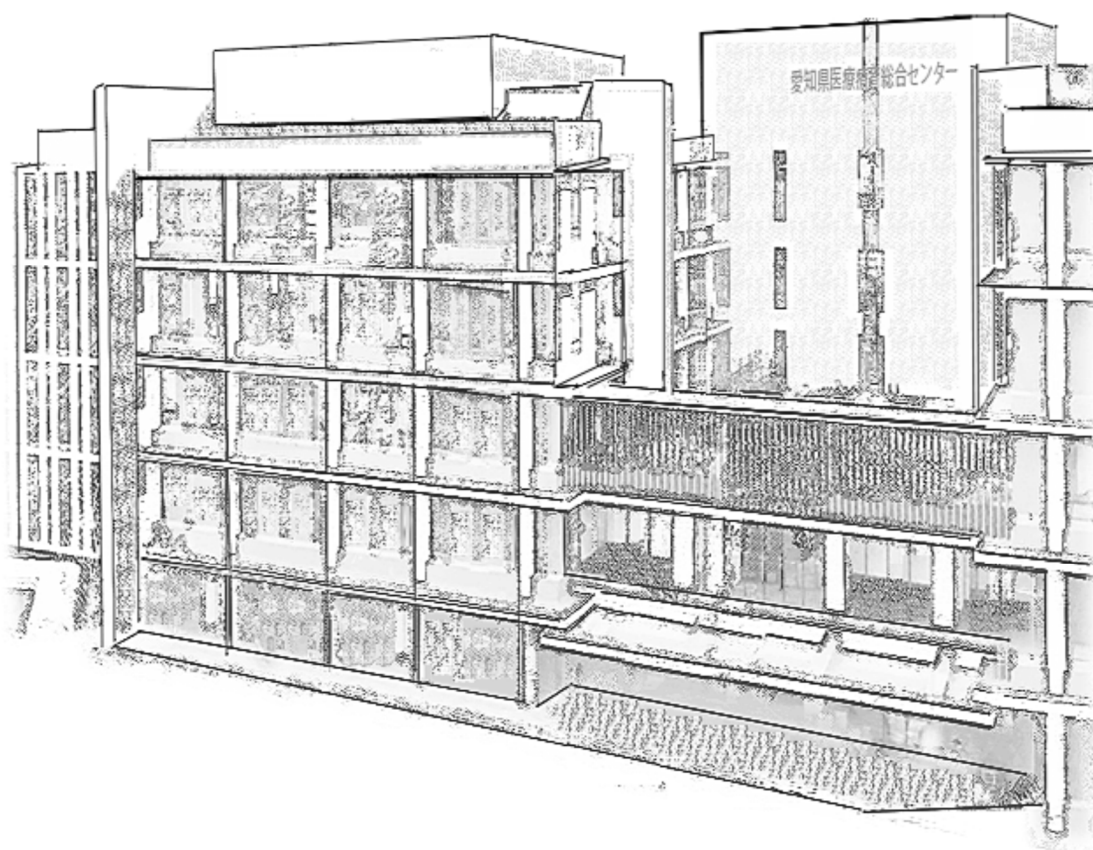


2022 年度 発達障害研究所公開セミナープログラム

遺伝性疾患の病態解明～臨床・研究のクロストーク

抄録集



## 2022 年度 発達障害研究所公開セミナープログラム 遺伝性疾患の病態解明～臨床・研究のクロストーク

日時 2022 年 12 月 9 日 (金) 13 時 00 分 ～ 17 時 05 分

会場 愛知県医療療育総合センター2 階 講堂

**13:00 ~ 13:05 開会の挨拶**

中山 敦雄 所長

**13:05 ~ 13:45 講演 1 「ゲノムバリエントを理解するためのオーダーメイドモデルマウス」**

演者：林 深 (遺伝子医療研究部 部長)

座長：浅井 真人 (障害モデル研究部 部長)

**13:45 ~ 14:45 講演 2 「こども病院での希少疾患のゲノム医療」**

演者：森貞 直哉 (兵庫県立こども病院 臨床遺伝科 科長)

座長：水野 誠司 (中央病院 病院長)

**14:45 ~ 15:00 休憩**

**15:00 ~ 16:00 講演 3 「未診断小児神経疾患の病理」**

演者：宮原 弘明 (愛知医科大学 加齢医科学研究所 准教授)

座長：中山 敦雄 (所長)

**16:00 ~ 17:00 講演 4 「胎児期虚血が及ぼす脳形成への影響」**

演者：久保 健一郎 (東京慈恵会医科大学 解剖学講座 教授)

座長：永田 浩一 (副所長)

**17:00 ~ 17:05 閉会の挨拶**

永田 浩一 副所長

## 講演 1

### ゲノムバリエントを理解するためのオーダーメイドモデルマウス

林 深

愛知県医療療育総合センター発達障害研究所 遺伝子医療研究部

2003 年のヒトゲノム解読とそれに伴うゲノム解析技術の急速な進歩は、医療の世界にパラダイムシフトと言うにふさわしい大きな変化をもたらした。先天奇形・神経発達症・代謝性疾患などのような生殖細胞系列のゲノム変異に起因する遺伝性疾患についても、マイクロアレイや次世代シーケンサーなどのハイスループットなゲノム解析技法が迅速かつ安価に利用できるようになってきたことで、病態は、従来の臨床症状に依拠した診断から、**genotype** と **phenotype** の両面から理解すべきものへと変化しつつある。

一方で、これらのゲノム解析技術で得られる豊富なゲノム解析データをどのように解釈し、病態を理解するかが課題となる。特に、次世代シーケンサーのようなハイスループットな解析手法においては、病的意義の明らかではないゲノムバリエント (**variants of uncertain significance; VUS**) が多数検出され、これをどのように解釈するかは現時点では定見がない。例えばセルラインなどを用いた *in vivo* 解析による変異タンパクの機能解析や、*in silico* 解析による機能予測が行われているが、**VUS** と **phenotype** の関連を明らかにするには不十分であることも多い。

この問題を解決するために、われわれは、ゲノム編集技術により遺伝子改変マウスを正確かつ迅速に作出する **iGONAD** 法を用いて、**VUS** を正確に模したノックインマウスを作出することを試みている。本法は変異作出箇所に設計したガイド RNA と変異配列を含むドナー DNA を **Cas9** と共に妊娠 0.5 日野生型 (**WT**) の **ICR** マウスの卵管に注入し、電気穿孔により受精卵内に導入することで直接的に授精胚に標的バリエントを導入するもので、最短 19 日で変異マウスを得ることが可能である。1 塩基単位でのゲノム編集が可能であるため、ノックダウン・ノックアウトマウスのように単に遺伝子発現量を増減するに留まらず、ミスセンス変異やスプライス部位における変異、イントロンやプロモーター領域などの目的とするゲノムバリエントを正確にマウス上で再現し、その遺伝子発現に対する質的影響を評価することができる。これは言わば疾患関連バリエント理解を理解するためのオーダーメイドモデルマウスであり、本マウスを解析のマテリアルとして、発現解析や神経細胞初代培養実験、行動解析などを行っている。現在試みているてんかんを伴う発達遅滞の候補遺伝子 **Tenm4** の解析では、発端症例に見られたエクソン・イントロンジャンクションの変異をマウスにおいて再現することで、発端症例と同様のエクソンスキップを再現することを確認ができた。本マウスを用いてさらに解析を進めている。その他、作出したマウスの実例とともに、遺伝性疾患を理解する試みをご紹介します。

## 略歴

1998年 東京医科歯科大学医学部医学専攻 卒業

1998年 東京医科歯科大学付属病院 小児科研修医

1999年 取手協同病院 小児科研修医

2000年 千葉市立海浜病院 新生児科医員

2001年 土浦協同病院 小児科医員

2002年 横浜赤十字病院 小児科医員

2003年 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科発生発達病態学 入学

2007年 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科発生発達病態学 修了

2007年 東京医科歯科大学難治疾患研究所分子細胞遺伝 特任助教

2010年 東京医科歯科大学硬組織疾患ゲノムセンター 特任講師

2014年 Associate Research Scientist, Department of Neurobiology, Yale University  
School of Medicine

2019年 現職

## 講演 2

### こども病院での希少疾患のゲノム医療

森貞 直哉

兵庫県立こども病院 臨床遺伝科

近年の遺伝子解析技術の革新によって、臨床現場のさまざまな場面でゲノムデータが活用されるようになった。小児医療では臨床診断が困難な超希少疾患の遺伝学的診断やがんゲノム医療などに活用されている。希少疾患に対するマイクロアレイや次世代シーケンサー（NGS）を用いた網羅的な遺伝子解析は、主に大学の実験室や未診断疾患イニシアチブ（IRUD）などで研究的に行なわれてきた。一方、マイクロアレイ染色体検査は 2021 年に保険適用となり、NGS による全エクソン解析（WES）、全ゲノム解析（WGS）も近い将来臨床実装されることが確実視されている。診断だけでなく、先天代謝異常症や脊髄性筋萎縮症、Duchenne 型筋ジストロフィー、軟骨無形成症、網膜色素変性症、セロイドリポフスチン症などの遺伝性疾患に対する特異的治療法が次々と開発され、希少疾患といえども臨床現場での確実に迅速な診断が求められている。

近年では各医療機関に遺伝子診療部門を設置して、ゲノム医療の担当者を配置する動きが活発化している。現在の主な対象はがんゲノム医療や NIPT などの出生前診断であるが、希少疾患患者は神経発達疾患をはじめ心腎疾患、整形外科疾患、感覚器疾患などを併存していることが多く、患者・家族の包括的な対応を行なうために、遺伝子診療部門が積極的に関与することが必要である。またゲノム医療を推進するためには遺伝カウンセリングが重要であり、小児医療での多様な患者、診療場面に対応可能な認定遺伝カウンセラーを養成することも重要である。

兵庫県立こども病院は日本で二番目に設立された小児・周産期医療専門病院である。2016 年に遺伝子診療部門（臨床遺伝科）を設置し、神戸大学小児科などとの共同研究で WES を施行し、希少な神経発達疾患等の診断と follow up を行なっている。また認定遺伝カウンセラーとともに、さまざまな背景を持つ患者家族の遺伝カウンセリングも行なっている。本講演では当院での診療経験を通じて、小児医療における適切なゲノム医療のあり方について考えたい。

## 略歴

1996年 産業医科大学医学部卒、産業医科大学小児科に入局  
2002年 株式会社岩田屋 専属産業医  
2004年 産業医科大学小児科 助手  
2007年 済生会八幡病院小児科 医長  
2010年 神戸大学小児科 特命助教  
2015年 神戸大学疫学 准教授  
2016年 兵庫県立こども病院 臨床遺伝科 科長 現在に至る

## 所属学会

日本小児科学会、日本人類遺伝学会、日本遺伝カウンセリング学会、日本小児遺伝学会、日本腎臓学会、日本小児腎臓病学会

### 講演 3

#### 未診断小児神経疾患の病理

宮原 弘明

愛知医科大学 加齢医科学研究所 神経病理研究部門

愛知医科大学加齢医科学研究所では主に成人の神経変性疾患の神経病理診断を行っていますが、一部で小児の神経病理診断も行っています。今回は小児科医にとってなじみ深い神経疾患と診断困難な小児神経疾患の解剖例を提示させていただき、「病理でわかること」と「病理でわからないこと」を聴衆の皆様と共有できればと考えています。

1 例目（生前に診断が確定している症例）：愛知県医療療育総合センターに通院していた福山型先天性筋ジストロフィーの 19 歳女性。生後 10 か月時にけいれん・発達遅滞・筋緊張低下・筋酵素上昇を認め、筋生検にて先天性筋ジストロフィーと診断された。運動機能は 5-6 歳の寝返りと支持下の座位保持がピークであり、11 歳時には寝たきりになり気管切開下陽圧換気と経管栄養が開始された。14 歳時に父母由来の FCMD 遺伝子にレトロトランスポゾン DNA 挿入が確認された。終末期には慢性心不全が悪化し自宅で亡くなった。

2 例目（未診断小児神経疾患の症例）：愛知医療療育総合センターの最後の解剖例になる 20 歳男性。両親がいとこ婚。在胎 38 週 5 日に 2,650g で仮死なく出生した。発達遅滞・てんかん発作・右片側巨脳症に加え右手足肥大と右半身に斑状の白斑あり「右半身肥大を伴う伊東白斑の疑い」と診断され、生後 9 か月時に右機能的な脳半球切除術を行った後に水頭症を併発した。20 歳の時に急性腎不全にて心肺停止し、その 6 日後に亡くなった。

3 例目（2 例目と共通の病理所見を持つ未診断神経疾患の症例）：他院で亡くなった 53 歳男性。水頭症と孔脳症と診断された以外に幼少時の経過は不明。47 歳時点では左不全麻痺があり車椅子移動で全介助、会話や指示動作はできなかった。頭囲が 63.4cm（+4.6SD）と拡大し、頭部 MRI で両側前頭葉が菲薄化していた。49 歳よりけいれん重積を繰り返し、53 歳時に誤嚥性肺炎で亡くなった。

診断が確定している症例では、解剖と病理診断を行うことで病変を高い解像度で確認ことができ、患児の生前の診断や治療が適切であったか否かを振り返ることができます。担当医師が今後の診療にフィードバックできるという点で病理解剖には一定の意義や価値があると考えます。一方、未診断症例では、患児に起こっている事象を把握する点で病理学的手法は有用ですが、確定診断には遺伝学的な解析が必須です。このことから病理学のアプローチと遺伝学のアプローチは車の両輪のようにどちらにとっても欠くことできないものと考えています。

## 略歴

2001年3月 大分医科大学医学部 卒業

2001年5月～2009年3月 大分医科大学医学部附属病院など 小児科

2009年4月～2011年3月 新潟大学脳研究所 病態神経科学部門病理学 研究生

2011年4月～2018年3月 大分大学医学部附属病院 小児科

(うち 2015年3月～2016年2月 ジョンス・ホプキンス大学 病理学講座 博士研究員)

2018年4月～現在に至る 愛知医科大学 加齢医科学研究所 神経病理研究部門



## 講演4

### 胎児期虚血が及ぼす脳形成への影響

久保 健一郎

東京慈恵会医科大学 解剖学講座

自閉スペクトラム症などの発達障害の発症メカニズムについては不明な点が多いものの、遺伝要因に加えて環境要因が発症リスクを高めることが明らかになりつつある。近年、自閉スペクトラム症の死後脳研究において、大脳皮質に局所的な変化である“cortical patches”が報告され、さらに、それを生じる要因として、環境要因による母体免疫活性化（MIA）が想定されるなど、環境要因が発達障害の発症リスクを高めるメカニズムの解明が、少しずつ進みつつある。

我々は、環境要因の一つである胎児期の虚血が、大脳皮質などの脳の形成に与える影響を、マウスを用いて解析している。以前に、妊娠 16.5 日目に母マウスの子宮動脈のクリッピングによって仔マウスに虚血を誘導した際に、仔マウスの大脳皮質における白質内の神経細胞の増加と、生育後の認知機能障害が生じることを見出した。これらの所見は、超早産児に生じた脳障害の所見と類似する点があり、超早産児に生じる脳障害の新たなモデルとして報告した（Kubo, et al., JCI Insight, 2017）。

最近、上記のモデルを用いてさらに条件検討を行い、異なるステージの発生段階において、同様の子宮動脈のクリッピングによって虚血を誘導したところ、本来は概ね平滑である仔マウスの大脳皮質の表面に、「くぼみ」が生じることがあることを見出した。このような「くぼみ」は、大脳皮質全体に一樣に生じるのではなく、生じやすい領域に一定の傾向が見られた。これらの特徴には、自閉スペクトラム症の死後脳研究において報告された“cortical patches”と類似している点があると考えている。超早産児では自閉スペクトラム症の頻度が高いことが知られており、このような形態変化と脳機能への影響との関連が注目される。

## 略歴

平成10年 東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻博士課程入学

平成14年 東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻博士課程卒業  
学位取得；博士（医学）

平成14年～平成15年 慶應義塾大学助手（医学部解剖学）

平成15年～平成17年 慶應義塾大学医学部研修医（精神・神経科）

平成17年～平成19年 慶應義塾大学特別研究助手（医学部解剖学）

平成19年～平成21年 慶應義塾大学特別研究助教（医学部解剖学）（呼称変更）

平成21年～平成25年 慶應義塾大学助教（医学部解剖学）

平成25年～平成29年 慶應義塾大学専任講師（医学部解剖学）

平成29年～令和3年 慶應義塾大学准教授（医学部解剖学）

令和3年4月～至現在 東京慈恵会医科大学解剖学講座教授