

2024年11月20日

国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター (NCNP)

国立研究開発法人 国立国際医療研究センター (NCGM)

報道関係者各位

原因不明の女児の知的能力障害の12%にWDR45変異 ～女児の知的能力障害の主要な原因を特定～

国立精神・神経医療研究センター (NCNP) メディカル・ゲノムセンターの後藤雄一特任研究部長、井上健室長、阿部ちひろ研究員および国立国際医療研究センター (NCGM) ゲノム医科学プロジェクトの徳永勝士プロジェクト長らの研究グループは、知的能力障害の診断を受けた女性患者さんの遺伝子解析を行い、X染色体上にあるWDR45遺伝子の変異が主要な原因の一つであることを見出しました。

WDR45遺伝子変異では成人期に急激な運動・認知機能の退行がみられることから、小児期の患者さんの診断を早期に確定することは生涯にわたる医療を提供するために重要です。また、女性ではX染色体が2本存在するため、遺伝子変異を含むX染色体と含まない染色体のどちらがどの程度抑制されるか(不活化)が重症度に関連すると考えられていましたが、WDR45遺伝子の変異が原因の場合は、重症度はそれだけでは予測できないことが示唆されました。この結果は、遺伝子変異と症状の関連の複雑さを示しています。

本研究成果は2024年10月28日に、国際学術雑誌「Journal of Medical Genetics」に公開されました。

■研究背景

知的能力障害は、全般的知能(論理的に考えて問題を解決したり計画を立てたり、経験から学び取ることなど)や、生活へ適応する力が幼少期から障害されている発達障害で、全世界で約1~3%の有病率とされています。多くの場合は遺伝的な要因と環境的な要因が組み合わさりその原因になりますが、全部で2万種類以上あるヒトの遺伝子のうちたった1つの遺伝子の変異¹が原因となることもあります。これまで女性ではMECP2、男性ではFMR1などが頻度の高い原因遺伝子として知られています。

WDR45遺伝子は知的能力障害に関係する遺伝子のひとつで、その変異は、成人になってからの運動や認知機能の急激な衰え(退行)と脳内への鉄沈着を特徴とする病気(NBIA5)をもたらします。その多くは女性の患者さんです。一方で、幼少時には特徴的な症状や検査の所見がないことから、臨床的に早期に診断することは容易ではありませんでした。しかし遺伝子解析によって早期に診断することで、将来おこりうる症状の予測がつくなど医療やケアに有用な情報が得られます。本研究では、すでに知られている主要な遺伝子群(MECP2や微小欠失/重複)に異常がないことが分かっている32例の女性の知的能力障害の患者さんについて、どのくらいの頻度でWDR45遺伝子の変異をもつ患者さんが含まれるか、また変異をもつ患者さんの症状の特徴について調べました。

■研究手法・内容

サンガー法²を用いて、32例の患者さんのDNAに *WDR45* 遺伝子の変異がないか調べたところ、うち2例(6.3%)で病気の原因となりうる変異を見出しました。私たちの先行研究の結果を含めると、*WDR45* 遺伝子に変異がある患者さんは51例中6例(12%)でした。これは、知的能力障害に関連する遺伝子が1,500以上あることをふまえると、とても高い頻度といえます(図1)。

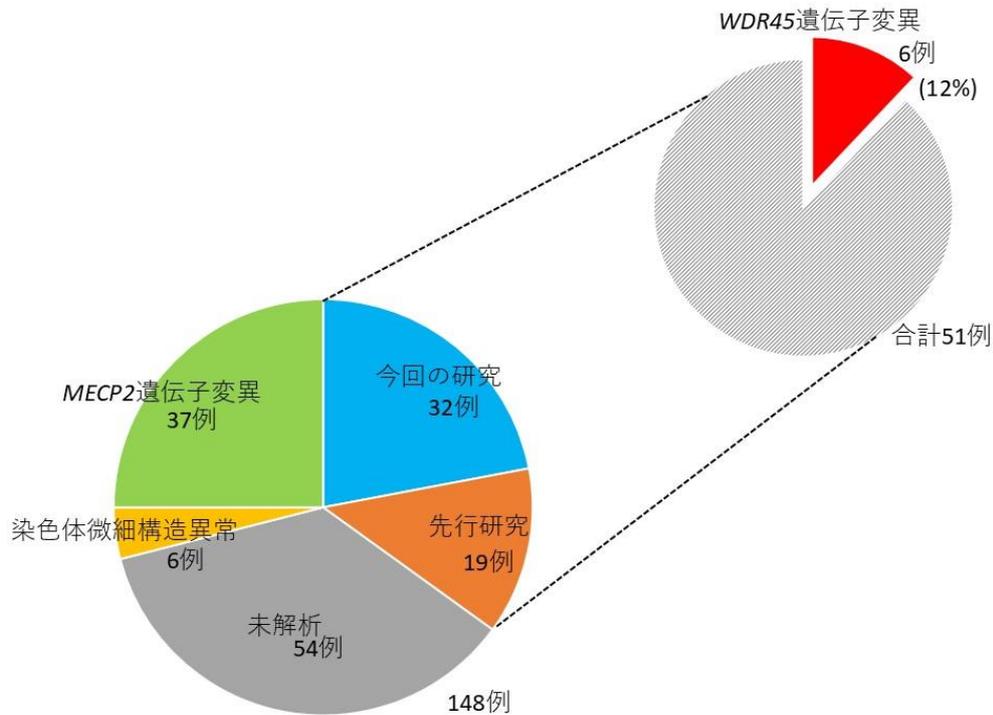


図1 NCNP バイオバンクに登録された女性知的能力障害患者さんの遺伝学的原因

今回見つかった2例のうち1例は今までに報告がない変異で、他の患者さんの症状と比べると知的能力障害の程度が非常に重度でした。この患者さんのMRI画像では、*WDR45* 遺伝子変異例で特徴的な脳内への鉄沈着が確認されました(図2)。

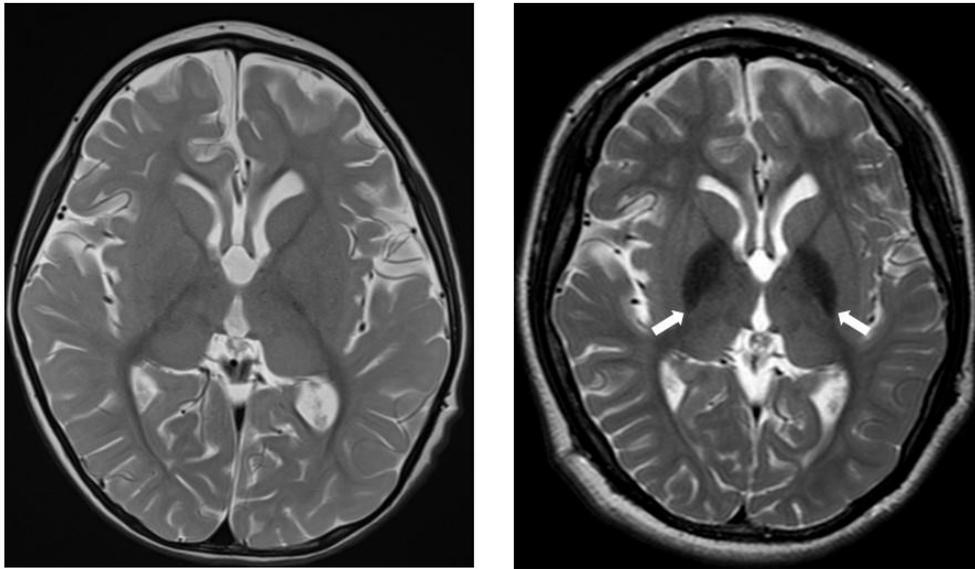


図 2 WDR45 遺伝子変異をもつ患者さんの脳 MRI 所見の推移

2 歳の MRI(左;T2 強調画像)では見られなかった淡蒼球への鉄の沈着が 12 歳の MRI(右;T2 強調画像)では認められる(→が示す低信号領域)。

この患者さんの症状が重度である理由について、2つの仮説をたてました。ひとつは、*WDR45*以外にも知的能力障害の原因となる遺伝子変異があるかもしれない、という仮説です。そこで、ナショナルセンターバイオバンクネットワークで行った全ゲノム解析³の結果を用いて他の遺伝子の変異も調べましたが、*WDR45*以外に知的能力障害の原因となりうる変異は見つかりませんでした。そこで、2つめの仮説として、*WDR45*遺伝子が存在する、X染色体の不活化⁴に注目しました。女性は2本のX染色体をもちますが、変異がある*WDR45*遺伝子が存在するX染色体と比べて、もう一方の正常なX染色体がより多くの細胞で不活化されてしまっているとすれば、症状が重度である説明がつくと考えたためです。2本のX染色体の不活化に偏りがあるかどうか、既存の方法では判断できなかったため、メチル化特異的PCR⁵を用いた独自の方法を開発し、解析を行いました(図3)。

その結果、予想に反して、2本の染色体がどちらも活性化・不活化されているランダムパターンであると推測されました。この結果からは、2つめの仮説も否定され、症状の重症度はX染色体の不活化では説明がつかないことが示されています。

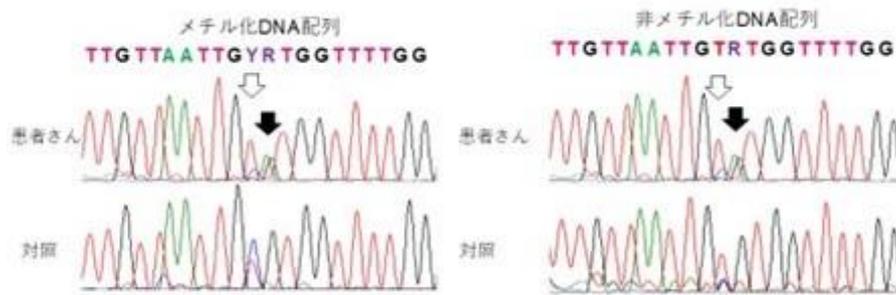


図3 患者さんの X 染色体不活化パターンの推測

メチル化特異的 PCR を行った DNA の配列を示す。メチル化(左)・非メチル化(右)DNA いずれにおいても、患者さんがもつバリエーション(黒矢印、緑色のピーク)のピークの高さはもう一方の塩基配列(黒矢印、黒色のピーク)と同程度で、2 本の X 染色体いずれもランダムに不活化されていることが示唆される。白矢印はバイサルファイト処理が適切に行われたことを示す。

■まとめ

本研究では、小児期発症の知的能力障害の女性患者さんの原因として、*WDR45* 遺伝子は頻度が高く、重要な遺伝子であることが明らかになりました。*WDR45* 遺伝子の変異をもつ患者さんの重症度には幅がありますが、X 染色体の不活化だけではこの幅の説明がつかず、ほかの要因が複雑に組み合わさっていることが推測されます。今後、症状の幅をもたらしそうな要因の解明が望まれます。

■用語解説

1. 変異：遺伝子を構成する塩基配列（アデニン (A)、グアニン (G)、シトシン (C)、チミン (T)) の変化。例えば、A が G になる、C が T になる、などいろいろな変化がある。
2. サンガー法：目的の領域を PCR と呼ばれる技術で増やし、電気泳動法を用いて、塩基配列の変化を判定する方法。
3. 全ゲノム解析：生命の設計図であるゲノムの全ての塩基配列を解読すること。
4. X 染色体の不活化：X 染色体は男性で 1 本、女性で 2 本のため、胚発生の初期に女性では 1 本の遺伝子の発現が抑制されること。
5. メチル化特異的 PCR：DNA を構成する塩基のうち、シトシン (C) の一部はメチル化されることで遺伝子発現が抑制されている。バイサルファイト処理という実験手法により非メチル化 C はウラシル(U)に変換されるがメチル化 C は C のままである。バイサルファイト処理を行ったメチル化 DNA、非メチル化 DNA にそれぞれ特異的な配列のプライマーを設計して行う PCR のこと。

■原著論文情報

- ・ 論文名：WDR45 variants as a major cause for a clinically variable intellectual disability syndrome from early infancy in females
- ・ 著者：Chihiro Abe-Hatano, Ken Inoue, Eri Takeshita, Yosuke Kawai, Katsushi Tokunaga, Yu-ichi Goto

- ・掲載誌：Journal of Medical Genetics
- ・doi：10.1136/jmg-2024-110068

■研究経費

本研究結果は、以下の支援を受けて行われました。

国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費（3-7, 6-6）

厚生労働科学研究費（JPMH24FC1008）

ゲノム活用ファンドプログラム 2022

■お問い合わせ

【研究に関するお問い合わせ】

国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター メディカル・ゲノムセンター ゲノム診療開発部

統合ゲノム診断室長 井上健

〒187-8502 東京都小平市小川東町 4-1-1

E-mail：kinoue(a)ncnp.go.jp

【報道に関するお問い合わせ】

国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター

総務部総務課 広報室

〒187-8551 東京都小平市小川東町 4-1-1

E-mail：kouhou(a)ncnp.go.jp

国立研究開発法人 国立国際医療研究センター

企画戦略局 広報企画室

〒162-8655 東京都新宿区戸山 1-21-1

TEL：03-3202-7181 FAX：03-5273-5254

E-mail：press(a)hosp.ncgm.go.jp

※E-mail は上記アドレス(a)の部分を@にかえてご使用ください。