



横浜市立大学大学院医学群 才津准教授ら研究グループが、 孔脳症・裂脳症の遺伝的要因を解明！

- COL4A1 変異が裂脳症の原因に -

～『Annals of Neurology』オンライン版

(米国 12 月 7 日：日本時間 12 月 8 日) に掲載～

横浜市立大学大学院医学研究科 米田祐梨子・大学院医学群 才津浩智准教授（遺伝学教室）らは孔脳症・裂脳症患者の約 2 割に COL4A1 遺伝子変異を同定しました。この研究は、厚生労働省難治性疾患克服研究事業（孔脳症の遺伝的要因の解明）、脳科学研究戦略推進プログラムのもと、宮城県拓桃医療療育センター・萩野谷和裕副院長、山形大学小児科・加藤光広講師、神奈川県立こども医療センター・小坂仁部長らとの共同研究で行われた研究成果であり、横浜市立大学先端医科学研究センターが推進している研究開発プロジェクトの成果のひとつです。

★研究成果のポイント

- 孔脳症・裂脳症は胎生期における梗塞や出血といった脳循環障害により発生し、脳性麻痺やてんかん及び精神遅滞の原因となる
- COL4A1 遺伝子は IV 型コラーゲン $\alpha 1$ 鎖をコードし、IV 型コラーゲン $\alpha 2$ 鎖とヘテロトリマー ($\alpha 1\alpha 1\alpha 2$) を形成して脈管構造の基底膜に発現している。
- COL4A1 遺伝子変異は孔脳症・裂脳症患者の約 2 割に認められ、脳での異常（孔脳症・裂脳症）以外にも、目や筋肉の異常および溶血性貧血など幅広い表現型を引き起こす。

☆研究概要

孔脳症は大脳半球内に脳室との交通を有する嚢胞又は空洞がみられる脳奇形で、胎生期における梗塞や出血といった脳循環障害により発生すると推測されています。諸外国では、発症率は 10 万人に 0.5-3.5 人程度とされていますが、日本での正確な頻度は不明です。また、裂脳症は脳室から大脳半球表面まで達する裂溝が存在し、その表面が異常灰白質で覆われる脳奇形です。神経細胞の遊走異常を伴う点が孔脳症と大きく異なりますが、孔脳症と同様に脳循環障害により発生する可能性も示唆されておりました。どちらも臨床的には、脳性麻痺（多くは半身麻痺）、てんかん及び精神遅滞を引き起こす重篤な疾患です。共同研究グループは、IV 型コラーゲン $\alpha 1$ 鎖をコードする COL4A1 変異が孔脳症を起こすことが報告されていたことから、日本人孔脳症患者 61 例および裂脳症患者 10 例の計 71 例で COL4A1 の変異解析を行い、孔脳症の 10 例と裂脳症の 5 例において COL4A1 遺伝子のヘテロ接合性変異を同定しました（表 1）。5 変異についてはご両親に認められない新生突然変異であり、2 変異については明らかな臨床所見を認めないご両親由来の変異でした。また、変異の見つかった 1 例は家族例であり、脳性麻痺を有する 3 名の患者と明らかな臨床所見を認めない血縁者にも変異が見つかりました。

変異を有する患者の頭部 MRI 画像では片側性あるいは両側性の孔脳症や裂脳症が認められ、その程度も様々でした（図 1）。石灰化を伴うような TORCH 症候群¹⁾を疑う症例においても COL4A1 変異が関与していることが分かりました（図 1）。また、脳での異常（孔脳症・裂脳症）以外にも、目や筋肉の異常および溶血性貧血など幅広い表現型を引き起こすことが明らかとなりました（表 1）。

本研究は、**COL4A1** 遺伝子変異が裂脳症を引き起こすことを世界に先駆けて明らかにし、孔脳症・裂脳症は同じく血管障害によって引き起こされることを明らかにしました。また、従来周産期障害が原因と考えられていた孔脳症の背景に、遺伝的要因が大きく関与していることを明らかにしました。**COL4A1** 変異が引き起こす幅広い表現型を明らかとしたことで、遺伝子変異を考慮すべき対象症例が分かってきたといえます。今後、**COL4A1** 変異が見つかった方の脳出血予防法等の、変異に基づいた治療・管理法の確立が期待されます。

(注釈)

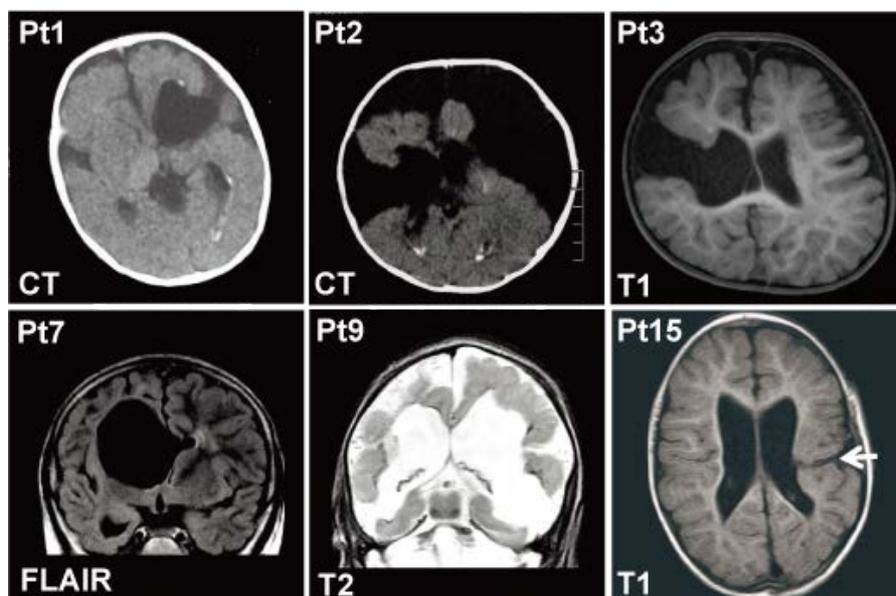
¹⁾ TORCH 症候群：胎児がトキソプラズマ、風疹、サイトメガロウイルス、ヘルペスウイルスなどに胎内感染した場合に生じる奇形症候群

<表 1>

症例	画像所見	目	筋障害、CK 高値	溶血性貧血	その他
1	両側孔脳症、石灰化	-	-	-	
2	両側裂脳症、石灰化	-	-	-	
3	片側裂脳症、石灰化	-	-	-	
4	両側孔脳症	-	-	-	局所性皮質形成異常
5	両側裂脳症、石灰化	視神経低形成	あり	あり	
6	片側孔脳症	-	あり	-	
7	片側孔脳症	-	あり	-	
8	片側孔脳症	-	-	-	
9	両側孔脳症、石灰化	小眼球症、白内障	-	あり	
10	両側孔脳症	-	-	-	
11	片側孔脳症	白内障	-	-	
12	両側孔脳症と片側裂脳症 石灰化	白内障	-	あり	血尿
13	片側孔脳症	-	あり	-	
14	片側孔脳症	-	あり	あり	血尿
15	片側裂脳症	-	あり	あり	

CK：クレアチンキナーゼ

<図 1>



COL4A1 変異を有する患者の脳画像。患者 1 (Pt1) および患者 2 の CT 画像では、側脳室周囲の石灰化を認め、TORCH 症候群が疑われた。患者 3, 9, 15 (矢印) はそれぞれ裂脳症を呈している。患者 7 では片側の孔脳症を認めた。

※本研究成果は、米国神経学会及び米国小児神経学会雑誌『*Annals of Neurology*』に掲載されます。（米国 12 月 7 日：日本時間 12 月 8 日オンライン発表）

※この研究は、厚生労働省、文部科学省、独立行政法人科学技術振興機構、日本学術振興会の研究補助金により行われました。

<お問い合わせ先>

（本資料の内容に関するお問い合わせ）

公立大学法人横浜市立大学 学術院医学群 遺伝学 准教授 才津 浩智

TEL : 045-787-2606 FAX : 045-786-5219

hsaitu@yokohama-cu.ac.jp

（取材対応窓口、資料請求など）

公立大学法人横浜市立大学 先端医科学研究課 立石 建

TEL : 045-787-2527 FAX : 045-787-2509

sentan@yokohama-cu.ac.jp

<横浜市立大学先端医科学研究センター>

公立大学法人横浜市立大学では、横浜市中期計画の「がん対策の推進」事業を行うため、免疫・アレルギー疾患や生活習慣病、がんなどの原因究明と、最先端の治療法、創薬など、臨床応用につながる開発型医療を目指した研究を行う先端医科学研究センターを平成 18 年 10 月に開設しました。現在、本学の持つ技術シーズを活用した最先端の医科学研究を行う 22 件の研究開発プロジェクトを推進し、研究成果を市民等の皆様へ還元することを目指しております。

URL : <http://www.yokohama-cu.ac.jp/amedrc/index.html>