



c.116G>A, p.(Arg39His)

ホモ接合性バリエーションが同定された一過性眼振を伴う遊離シアル酸蓄積症の姉弟例

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学小児科学雑誌編集部 公開日: 2023-03-07 キーワード (Ja): 遊離シアル酸蓄積症, 大脳白質形成不全症, エクソーム解析 キーワード (En): SLC17A5 作成者: 伊藤, あかね, 平出, 拓也, 古澤, 有花子, 松本, 由里香, 河崎, 知子, 鶴井, 聡, 才津, 浩智, 緒方, 勤, 福田, 冬季子 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00004281

症例報告

c.116G>A, p.(Arg39His) ホモ接合性バリエントが同定された

一過性眼振を伴う遊離シアル酸蓄積症の姉弟例

Siblings with free sialic acid accumulation disorder presenting with transient
nystagmus with identified homozygous variant c.116G>A, p.(Arg39His)
in *SLC17A5*

浜松医科大学小児科¹⁾, 聖隷沼津病院小児科²⁾, 浜松医科大学医化学講座³⁾,
浜松医科大学浜松成育医療学講座⁴⁾

伊藤あかね¹⁾, 平出 拓也¹⁾, 古澤有花子²⁾, 松本由里香²⁾, 河崎 知子²⁾, 鶴井 聡²⁾,
才津 浩智³⁾, 緒方 勤¹⁾³⁾, 福田冬季子¹⁾⁴⁾

Department of Pediatrics, Hamamatsu University School of Medicine¹⁾

Department of Pediatrics, Seirei Numazu Hospital²⁾

Department of Biochemistry, Hamamatsu University School of Medicine³⁾

Department of Hamamatsu Child Health and Development, Hamamatsu University School of Medicine⁴⁾

Akane ITOH¹⁾, Takuya HIRAIDE¹⁾, Yukako FURUSAWA²⁾, Yurika MATSUMOTO²⁾,
Tomoko KAWASAKI²⁾, Satoshi TSURUI²⁾, Hiroto Saito³⁾, Tsutomu OGATA¹⁾³⁾,
Tokiko FUKUDA¹⁾⁴⁾

キーワード: *SLC17A5*, 遊離シアル酸蓄積症, 大脳白質形成不全症, エクソーム解析

〈概要〉

遊離シアル酸蓄積症 (free sialic acid storage disorder : FSASD) は, 膜輸送タンパクであるシアリン (sialin) をコードする *SLC17A* の両アレルバリエントにより発症し, 髄鞘低形成, 発達遅滞などを引き起こす非常に稀なライソゾーム病である. 症例は 4 歳 2 か月姉と 2 歳 5 か月弟の姉弟例. 共に発達遅滞, 特徴的顔貌, 筋緊張低下を認めた. 姉は生後 1 か月時に発症し乳児期に眼振が一過性に出現した. 姉弟共に頭部 MRI にて髄鞘形成不全, 脳梁低形成, 小脳虫部低形

成を認めた. エクソーム解析により *SLC17A5* に両親由来ホモ接合性バリエント c.116G>A, p.(Arg39His) を同定した. Arg39His は FSASD 患者の 8 割が持つ Arg39Cys と同じ位置の異なるアミノ酸置換である. *SLC17A5* は大脳白質形成不全症の原因として重要であり, エクソーム解析が診断に有用である.

〈緒言〉

遊離シアル酸蓄積症 (free sialic acid storage disorder : FSASD ; MIM # 604369 ; # 269920) は, 膜輸送タンパクであるシアリン (sialin) をコードする *SLC17A5* (solute carrier family 17 member 5) の両アレルバリエントにより, ライソゾーム内に遊離シアル酸が蓄積し, 大脳白質形成不全, 特徴的顔貌, 筋緊張低下, 失

2022 年 11 月 29 日受付, 2023 年 1 月 12 日受理

Corresponding Author: 福田冬季子

〒431-3192 静岡県浜松市東区半田山 1-20-1

TEL & FAX 053 435 2312・053 435 2311

E-mail: toki-fkd@hama-med.ac.jp

調, 知的障害などの進行性神経変性症状を引き起こす²⁾³⁾ 遺伝疾患である。シアリンは, 細胞表面の糖脂質や糖タンパク質から切り離された遊離シアル酸をライソゾームから排出する膜タンパク質である¹⁾。FSASD の頭部 MRI 所見は, 髄鞘低形成, 小脳萎縮, 脳梁低形成を特徴とする¹⁾³⁾。FSASD の表現型は多岐にわたり, 重症度により Salla 病, 中等症-重症 Salla 病, 乳児遊離シアル酸蓄積症 (infantile free sialic acid storage disease : ISSD) の 3 つに分類されてきた³⁾。Salla 病の病名は, 最初に報告された患者がフィンランドの Salla 地区に居住していたことに由来し, フィンランドの創始者バリエント (Arg39Cys) を持つ Salla 病患者の多くが北欧に集積している⁴⁾。近年, *SLC17A5* に様々な病原性バリエントが同定されており, *SLC17A5* のフィンランド創始者バリエントの有無にかかわらず, 軽症の FSASD 症例に対して Salla 病という用語が使用されている¹⁾。FSASD に対する根本的な治療法はなく, 2022 年 10 月時点で clinicaltrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/ct2/home>) に臨床試験の登録はない。

FSASD は, 遺伝性大脳白質疾患のうち遺伝性大脳白質形成不全をきたす。遺伝性大脳白質疾患は中枢神経の髄鞘を障害する疾患で, 大脳白質形成不全症 (hypomyelinating leukodystrophy) と大脳白質変性症 (demyelinating leukodystrophy) に大きく分類されている⁵⁾。頭部 MRI における中枢神経白質病変の特徴や臨床所見を組み合わせで診断するが, 原因が明らかにならない症例は多い。近年, 次世代シーケンサーを利用することで, 今まで原因不明であった遺伝性白質疾患の原因が次々と同定され, 100 以上の病因が明らかになっている⁶⁾。多くは潜性 (劣性) 遺伝形式であり, 遺伝性大脳白質疾患の遺伝学的解析は, 患者の管理・治療方針だけでなく遺伝カウンセリングにおいても重要である⁶⁾。遺伝型と表現型の関連性は複雑であり, エクソーム解析のような網羅的遺伝

学的解析が有用である。

今回, 先天性大脳白質形成不全症を示し, エクソーム解析により *SLC17A5* にホモ接合性バリエントを同定した FSASD の姉弟例を経験したため, 文献的考察とともに報告する。

〈症例〉

症例 1 4 歳 2 か月 女児

主訴 発達遅滞

周産期歴 在胎 39 週 3 日, 出生時 身長 48 cm (-0.2 SD), 体重 2,656 g (-0.9 SD), 頭囲 34 cm (0.8 SD), 胸囲 30 cm (-0.9 SD)。羊水過少および変動一過性徐脈を指摘され緊急帝王切開術で出生した。Apgar score 1 分 7 点, 5 分 9 点。新生児一過性多呼吸のため日齢 8 まで NICU に入院した。黄疸に対し日齢 6, 17 で光線療法を施行された。新生児マススクリーニング検査に異常なし。

家族歴 健康な両親の第 1 子, 症例 2 の姉 (図 1A), 弟以外の三親等以内に筋神経疾患なし, 三親等以内に国外出身者なし, 血族婚なし。

発達歴 頸定不明, 寝返り不明, 独座不明, つかまり立ち 1 歳 6 か月, はいはい 2 歳頃, 伝い歩き 3 歳 8 か月, 独歩未。模倣 2 歳頃, 始語 3 歳 8 か月。

既往歴 尿路感染症 (0 歳 2 か月)。

現病歴 生後 1 か月時より水平性眼振を指摘された。眼振は片眼を閉眼すると消失した。生後 2 か月時, 左頬部の血管腫から頭蓋内血管腫の鑑別のため施行した頭部 MRI にて脳梁菲薄化を認め, 発達について外来経過観察となった。生後 3 か月時, 眼振は減少傾向で徐々に消失した。生後 6 か月時, 未頸定であった。頭部 MRI にて脳梁低形成を認め, 脳波検査にて異常所見を認めなかった。2 歳 10 か月時, 弟も発達遅滞を指摘されたことから遺伝性疾患を疑われた。2 歳 10 か月時に撮影した頭部 MRI 検査にて先天性大脳白質形成不全症と診断された。3 歳 1 か月

時にエクソーム解析を施行された。3 歳 5 か月時、筋緊張低下や深部腱反射の亢進、Babinski 反射陽性を指摘された。3 歳 8 か月頃より始語が出現し、簡単な指示理解が可能になった。3 歳 10 か月時、筋緊張低下や深部腱反射の亢進は認めたが、Babinski 反射は陰性化、不明瞭ながら歌を唄うようになった。遠城寺式・乳幼児分析的発達検査にて、2 歳 3 か月相当 (DQ57) と評価された (表 1)。

身体所見 身長 95.0cm (-0.9SD), 体重 16.0 kg (0.2 SD), 頭囲 51.0 cm (1.0 SD)。低い鼻梁, 広い鼻尖を有する特徴的顔貌あり (図 1B)。呼吸音清, 心音整, 腹部平坦軟, 肝・脾を触知しない。皮疹なし。遠視と右優位の調節性内斜視あり。聴覚異常なし。

神経学的所見 眼振なし。全身の筋緊張低下あり。両側足関節の軽度痙直あり。両側上腕三頭筋腱反射亢進, 両側膝蓋腱反射亢進, 両側アキレス腱反射亢進, 足クロウズなし, Babinski 反射陰性。企図振戦あり。

検査所見 血算, 一般生化学検査, 一般尿検査に異常所見なし。生後 2 か月時に検査した尿中バニールマンデル酸 (VMA) とホモバニリン酸 (HVA) は正常値, 聴性脳幹反応は正常だった。腹部超音波検査 (3 歳 5 か月時) では肝・脾の腫大はなく, あきらかな

表 1 遠城寺式・乳幼児分析的発達検査

	症例1	症例2
暦年齢	3歳10か月	2歳1か月
移動運動	0歳11か月	0歳10か月
手の運動	1歳11か月	1歳0か月
基本的習慣	2歳5か月	2歳9か月
対人関係	3歳1か月	2歳3か月
発語	2歳5か月	1歳4か月
言語理解	2歳3か月	2歳0か月
発達年齢	2歳2か月	1歳6か月
発達指数 (DQ)	57	73

腫瘍病変なし。心臓超音波検査 (3 歳 5 か月時) では心嚢水の貯留や心拡大を認めず, 心臓壁運動は正常であった (LVIDd / LVIDs 3.1 / 1.8 cm, EF 73.7 %)。全身骨単純写真で胸椎に Cobb 角 11° の軽度側彎あり。頭部 MRI (2 歳 10 か月時) びまん性髄鞘化遅延あり, (3 歳 6 か月時) 両側大脳半球萎縮, 髄鞘形成不全, 脳梁菲薄化, 小脳虫部低形成あり。(図 2A-C)。染色体 G-band は正常女性核型, 全サブテロメア領域 FISH 解析に異常を認めなかった。

症例 2 2 歳 5 か月 男児

主訴 発達遅滞

周産期歴 在胎 36 週 0 日, 出生時 身長 46.2 cm (-1.3 SD), 体重 2,420 g (-1.4 SD), 頭囲 33.0 cm (0.1



図1 家系図及び顔写真

A: 家系図。B: 症例1 3歳5か月時。C: 症例2 1歳8か月時。姉弟共に四角い顔, 低い鼻梁, 広い鼻尖, 目立つCupid's bow, 右内斜視, 顔筋緊張低下を認める (B, C)。顔写真の論文掲載について両親より文書にて同意を得た。

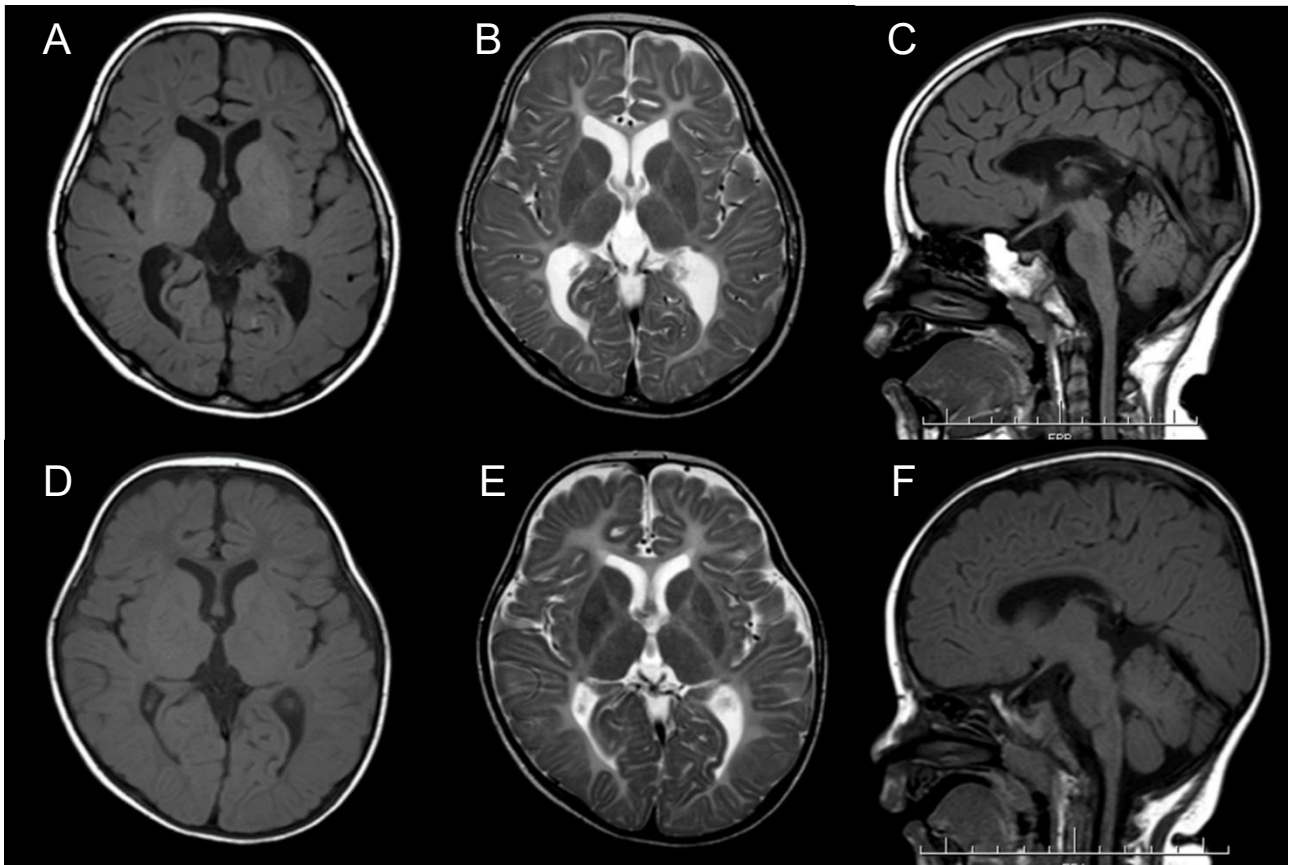


図2 頭部MRI

A-C: 症例1 3歳6か月時, D-F: 症例2 1歳1か月時. A, D: T1強調画像水平断. B, E: T2強調画像水平断. C, F: T1強調画像矢状断. T1, T2強調画像において, 症例1, 2共に内包前脚後脚や深部・皮質下白質の髄鞘化を認めない (A, B, D, E). 症例1, 2共に脳梁低形成を認め, 小脳虫部や脳幹の軽度低形成を認める (C, F). 症例1は脳室拡大と脳溝拡大を認め, 大脳の軽度萎縮がみられる (A, B).

SD), 胸囲 28.6 cm (-1.5 SD). 既往帝王切開のため予定帝王切開術で出生した. 新生児一過性多呼吸及び新生児黄疸の診断で NICU に入院した.

家族歴 健康な両親の第 2 子, 大脳白質形成不全症の姉あり (症例 1) (図 1A). 新生児マススクリーニングに異常なし.

発達歴 頸定 5 か月, 寝返り 6-7 か月, 独座 1 歳, ずり這い 1 歳頃, はいはい未, 伝い歩き未, 独歩未. 模倣 1 歳 11 か月, 喃語 1 歳 0 か月, 始語 2 歳 1 か月.

既往歴 特記事項なし

現病歴 1 歳 0 か月時, 座位不安定, つかまり立ち未のため発達遅滞を指摘された. 1 歳 1 か月時に撮影した頭部 MRI 検査にて, びまん性髄鞘化遅延と脳梁低形成を認めた. 遺伝性疾患が疑われ, 1 歳 4 か月

時に遺伝学的解析を施行された. 2 歳 1 か月時より有意語が出現した. 運動発達は 1 歳頃に獲得したずり這い以降の発達はみられない. 遠城寺式・乳幼児分析的発達検査にて, 2 歳 1 か月相当 (DQ73) と評価された (表 1).

身体所見 身長 86.5 cm (-0.8 SD), 体重 11.9 kg (-0.5 SD), 頭囲 47.5 cm (-0.2SD). 低い鼻梁, 広い鼻尖を有する特徴的顔貌あり (図 1C). 呼吸音清, 心音整, 腹部平坦軟, 肝・脾を触知しない. 皮疹なし. 左優位の交代性内斜視あり.

神経学的所見 眼振なし. 全身の筋緊張低下あり. 両側足関節に軽度痙直あり. 両側上腕三頭筋腱反射亢進, 両側膝蓋腱反射亢進, 両側アキレス腱反射亢進, 足クローヌスなし, Babinski 反射陰性. 手指振戦なし, 手掌全体での把握保持可, 指先での保持不可.

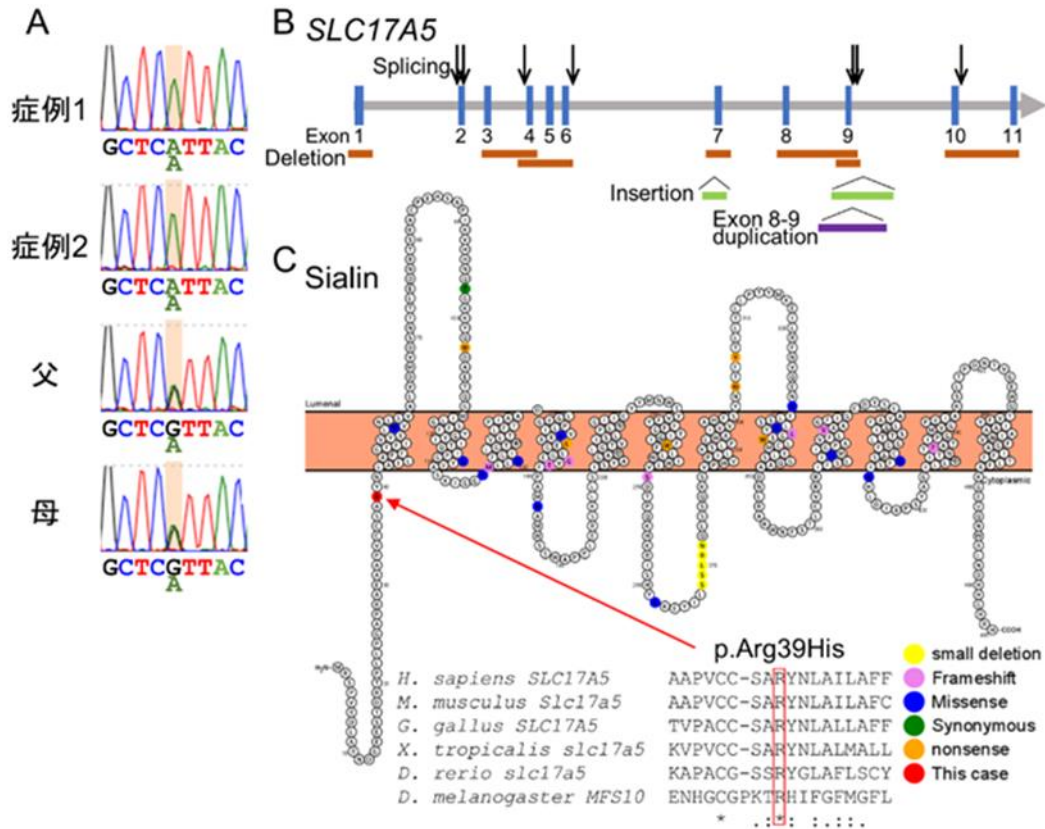


図3 本症例と過去に報告のあるSLC17A5バリエーション

A. 姉と弟において、SLC17A5に両親由来ホモ接合性バリエーションを同定した (NM_012434.5: c.116G>A) . B, C. SLC17A5遺伝子 (B) とSLC17A5がコードするSialin (C) の構造を示す. 膜タンパクの構造はProtterにて作成した (<https://wlab.ethz.ch/protter/start/>) . 過去に報告のあるバリエーションを記載し, 本症例のバリエーションを赤矢印で示した. ClustalW ツールにてマルチプルアライメントを行ったところ, p.Arg39は種族間でよく保存されていた (<http://www.genome.jp/tools/clustalw>).

検査所見 血算, 一般生化学検査, 一般尿検査に異常所見なし. 腹部超音波検査 (1 歳 8 か月時) では肝・脾の腫大はなく, あきらかな腫瘍病変なし. 心臓超音波検査 (1 歳 8 か月時) では心嚢水の貯留と心拡大を認めず, 心臓壁運動は正常であった (LVIDd / LVIDs 3.0 / 2.0 cm, EF 62.1%). 全身骨単純写真ではあきらかな骨格異常なし. 頭部 MRI 検査 (1 歳 1 か月時) では髄鞘形成不全, 脳梁菲薄化, 小脳虫部低形成を認めた (図 2D-F). 染色体 G-band は正常男性核型, 全サブテロメア領域 FISH 解析に異常を認めなかった.

〈エクソーム解析〉

エクソーム解析は, 浜松医科大学の倫理審査委員会の承認を受け実施した (16-076). 目的と内容を患児

の両親へ文書を用いて説明し, 書面にて同意を得た. 患児とその両親の末梢血白血球からゲノム DNA を抽出した. 姉に対してエクソーム解析を施行, 弟や両親のバリエーションはサンガー法にて確認した. エクソーム濃縮キットは, xGen Exome Research Panel v2 kit (IDT, Coralville IA) を用い, 配列は NextSeq500 (Illumina, San Diego, CA) にて 75bp ペアエンドシーケンスで決定された. 過去に報告したものと同様にデータ処理を行い, 一般データベースにおいてアレル頻度が 1%以下のまれなバリエーションを抽出した⁷⁾. 解析の結果, 症例 1, 2 において, SLC17A5 (NM_012434.5) に両親由来ホモ接合性バリエーション c.116G>A, p.(Arg39His) を同定した (rs769235753) (表 2, 図 3A, C).

表2 同定した *SLC17A5* バリエント

Chr	Gene	Variant	38KJPN	gnomAD	SIFT	PP2 HVAR	CADD phred	M-CAP	Mutation Taster
6	<i>SLC17A5</i>	NM_012434.5:c.116G>A, p.(Arg39His)	0.000077	0.00001972	0	0.999	27.3	0.118	1

38KJPN, <https://jmor.megabank.tohoku.ac.jp/>; gnomAD (the Genome Aggregation Database), <http://gnomad.broadinstitute.org/>; SIFT (Sorting Intolerant From Tolerant), <http://sift.jcvi.org/>; Polyphen-2 Hum Var, <http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>; CADD (Combined Annotation-Dependent Depletion), <http://cadd.gs.washington.edu/score>; M-CAP (Mendelian Clinically Applicable Pathogenicity), <http://bejerano.stanford.edu/mcap/index.html>; MutationTaster, <http://www.mutationtaster.org/>.

本バリエントは一般データベースに登録の少ないまれなバリエントで, *in silico* 病原性予測ツールにより病的であると予測された (表 2). 本バリエントは過去に Salla 病の原因として報告のあるバリエントであったが, 報告例の臨床症状の詳細は不明であった⁸⁾⁹⁾. ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>) に, Pathogenic として 1 例, Likely pathogenic として 6 例の登録があった (2022 年 10 月). また, このバリエントは、フィンランドにおいて FSASD 患者の 9 割以上が持つ創始者バリエントである Arg39Cys と, 同じ場所の異なるアミノ酸置換であった⁴⁾. 以上のことから, c.116G>A, p.(Arg39His) は, 米国臨床遺伝・ゲノム学会 (American College of Medical Genetics and Genomics) ガイドラインを参照し, Pathogenic (PS1, PM2, PM5, PP1, PP3) と判断された¹⁰⁾.

〈考察〉

先天性大脳白質形成不全症の同胞例にエクソーム解析を施行し, *SLC17A5* にホモ接合性病的バリエントを同定し, FSASD と診断した. 先天性大脳白質形成不全症の診断には頭部 MRI T2 強調画像で髄鞘遅延・停止の所見があることと, 脱髄病変がないことが必須である. さらに病変の主体が中枢神経のものは第 1 群, 末梢神経も含むものは第 2 群に分けられるが¹¹⁾, 本症例は第 1 群に分類され, 遺伝子解析の結果 Salla 病の診断に至った. Salla 病は尿中遊離シアル酸が上昇し診断に有用であるが, 稀に上昇を認め

ないこともあるため, Salla 病が疑われた症例は尿中遊離シアル酸測定に加えて遺伝子解析も重要である. 遺伝性大脳白質疾患は, 近年の次世代シーケンサーの発達によって多くの原因が明らかにされ¹²⁾, ミエリンやオリゴデンドロサイトのような白質に特異的な遺伝子の異常に起因する大脳白質疾患だけでなく, アストロサイト, ミクログリア, 軸索, 血管などの白質構造要素の異常が原因となることが明らかになっている¹³⁾. 疾患メカニズムが明らかになることで, MRI や臨床症状を基にした分類だけでなく, 病理学, 分子生物学, 代謝による分類がされているが, その原因は多彩であり, 診断にはエクソーム解析が有用である⁶⁾¹³⁾. 我々の報告例と過去に報告されている FSASD 症例の症状を表 3 に示す²⁾. 本報告の姉弟にみられた発達遅滞や特徴的顔貌, 筋緊張低下, 痙直は, 過去の FSASD 症例にも多く認められた³⁾. 一方, 比較的軽症である Salla 病にはみられず, 重症の ISSD にみられることが知られている臓器腫大 (肝脾腫) は本姉弟例にみられなかった. 臨床経過と合わせ, 本例が Salla 病に分類される³⁾. また, 姉に乳児期早期に一過性に認めた眼振は, 既報告においてそれほど多く報告されておらず (10.3%), 本例に特徴的な症状であった. 乳児期早期に眼振を認め, 眼振が Salla 病の初発症状であった症例が報告されており, 本例と同様に半年から 5 年で自然に消失したと報告されている¹⁴⁾. 眼振は先天性大脳白質形成不全症の患者に共通してみられる症状の一つであり,

表 3 遊離シアル酸蓄積症における臨床症状

Zielonka ら²⁾ より引用改変

	症例1	症例2	Zielonka ら N=116 (%)
発達遅滞/ 知的障害	+	+	87 (75)
粗な顔貌	—	—	68 (58.6)
肝脾腫	—	—	54 (46.6)
体幹筋緊張低下	+	+	54 (46.6)
骨格異常	+	—	51 (44)
特徴的顔貌	+	+	50 (43.1)
痙縮	+	+	48 (41.4)
失調	NA	NA	44 (37.9)
成長障害	—	—	42 (36.2)
低身長	—	—	27 (23.3)
胎児水腫	—	—	24 (20.7)
てんかん	—	—	22 (19)
神経変性	—	—	20 (17.2)
新生児腹水	—	—	19 (16.4)
先天性心疾患	—	—	19 (16.4)
ヘルニア	—	—	19 (16.4)
小頭症	—	—	18 (15.5)
繰り返す気道感染	—	—	16 (13.8)
眼振	+	—	12 (10.3)
腎障害	—	—	10 (8.6)
視神経萎縮	—	—	7 (6)
アテトーゼ	—	—	6 (5.2)
眼瞼下垂	—	—	3 (2.6)
嚔声	—	—	2 (1.7)
角膜混濁	—	—	1 (0.9)

Pelizaus Merzbacher 病 (PMD) ではほぼ 100% の患者に認められる¹⁵⁾。FSASD における眼振の報告頻度はそれほど高くないが、FSASD では一過性の眼振が報告されている。本症例の姉のように乳児期早期に眼振を認めた場合、たとえ眼振が消失しても、FSASD のような先天性大脳白質形成不全症を考慮して発達の経過を追うとともに、定期的な頭部 MRI 検査の評価が必要である。

本症例の姉弟の遠城寺式・乳幼児分析的発達検査結果を比較すると、運動発達に比して言語理解や対人関係の項目が比較的発達良好であった。一般的に Salla 病患者は、自閉症の兆候を持たず円滑な対人関係の構成が可能であることや、言語理解力が表現力

より優れていることが知られている¹⁶⁾。

本症例に同定した *SLC17A5* の Arg39His バリエントは、FSASD の患者約 200 名のうち 160 名以上の患者が持ち、フィンランドにおける創始者バリエントである Arg39Cys と、同じ場所の異なるアミノ酸置換であった⁴⁾。本報告は Arg39His のホモ接合性バリエントを持つ患者について、詳細な臨床像を示した最初の報告である。Tarja らは、Arg39Cys ホモ接合性バリエントを持つ典型的な Salla 病症例において、始語は 0.8–6 歳、中央値は 1.5 歳であったと報告した¹⁶⁾。Arg39His のホモ接合性バリエントを有する本症例と比較すると、姉の始語は 3 歳 8 か月、弟の始語は 2 歳 1 か月であり、Arg39Cys ホモ接合性バリエントの症例よりも重症である可能性がある。シアリンは 12 の膜貫通ドメインを持つ膜タンパクであり、Arg39 は膜貫通ドメインに隣接している (図 3C)。膜貫通タンパクに位置するバリエントや機能喪失バリエントを持つ症例はより重度の症状を示すことが知られている¹⁷⁾ (図 2B, C)。細胞アッセイの研究において、ISSD を示すバリエントはシアル酸輸送をほぼ完全に阻害するのに対し、Arg39Cys では輸送を残存していると報告されており、臨床表現型とトランスポーターの機能との間に直接的な相関があることが示唆されている¹⁸⁾。従って、Arg39Cys と Arg39His の間にもシアル酸輸送残存に違いがあることが示唆される。His は塩基性側鎖を有し、Cys は Arg と同様極性無電荷側鎖を有するアミノ酸であることがシアル酸輸送の残存に影響し、重症度の違いに関わる可能性がある。しかし、詳細なメカニズムの解明には、今後の症例の蓄積と更なる研究が必要である。

FSASD の症例の重症度は多彩であるが、同じバリエントを持つ症例でも異なる症状を示すことが知られている。本例の姉弟も共に発達遅滞を示すが、始語の時期に差があることから同じバリエントを持っても発達遅滞の重症度が異なることが示唆される。

フィンランドにおける創始者バリエーションである Arg39Cys をホモ接合性を持つ患者において、典型群に比べてより軽症な群があることが報告されている¹⁶⁾。4 人の *SLC17A5* に Gly328Gln のホモ接合性バリエーションを持つ FSASD 患者のいる家系において、3 例は軽症の Salla 病の表現型を示し、1 例は最重度の ISSD の症状を呈したと報告されている¹⁹⁾。以上のことから、FSASD の臨床症状に影響を与える遺伝的または環境的要因の関与が示唆される。

本症例は先天性大脳白質形成不全症を示し、髄鞘形成がほとんどみられない。マウスの研究において、脳ガングリオシドのシアル化の低下がミエリン関連糖タンパク質 (myelin-associated glycoprotein) の機能に影響し、顕著な髄鞘形成異常を示すことが報告されている²⁰⁾。Slc17a5 ノックアウトマウスは、オリゴデンドロサイト前駆細胞の移動と増殖は正常であるが、ミエリンを産生する成熟オリゴデンドロサイトの減少とそれに伴うアポトーシス細胞の増加がみられ、ポリシアル酸-神経細胞接着分子 (polysialic acid-neural cell adhesion molecule) の発現低下によるオリゴデンドロサイト細胞のアポトーシスが、髄鞘形成障害を引き起こしていることが示されている²¹⁾。*SLC17A5* は白質の髄鞘形成に必要であり、FSASD は先天性大脳白質形成不全症の原因として重要である。このような FSASD の症状に関与する修飾因子の解明は疾患の治療につながる可能性があり、今後の研究の発展が期待される。

〈結論〉

姉の乳児期に一過性に眼振を認め、*SLC17A5* にホモ接合性病的バリエーションを持つ FSASD の姉弟例を報告した。FSASD の臨床表現型は幅広く、未診断の例が存在する可能性があり、診断にはエクソーム解析が有用である。

〈引用文献〉

- 1) Huizing M, Hackbarth ME, Adams DR, et al. Free sialic acid storage disorder: Progress and promise. *Neurosci Lett*. 2021;755:135896.
- 2) Zielonka M, Garbade SF, Kölker S, et al. A cross-sectional quantitative analysis of the natural history of free sialic acid storage disease-an ultra-orphan multisystemic lysosomal storage disorder. *Genet Med*. 2019;21:347–352.
- 3) Adams D, Wasserstein M. Free Sialic Acid Storage Disorders. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022.
- 4) Aula N, Salomäki P, Timonen R, et al. The spectrum of SLC17A5-gene mutations resulting in free sialic acid-storage diseases indicates some genotype-phenotype correlation. *Am J Hum Genet*. 2000;67:832–840.
- 5) Vanderver A, Tonduti D, Schiffmann R, et al. Leukodystrophy Overview – RETIRED CHAPTER, FOR HISTORICAL REFERENCE ONLY. 2014 Feb 6. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022.
- 6) Ashrafi MR, Amanat M, Garshasbi M, et al. An update on clinical, pathological, diagnostic, and therapeutic perspectives of childhood leukodystrophies. *Expert Rev Neurother*. 2020;20:65–84.
- 7) Watanabe K, Nakashima M, Kumada S, et al. Identification of two novel de novo TUBB variants in cases with brain malformations: case reports and literature review. *J Hum Genet*. 2021;66:1193–1197.
- 8) Trujillano D, Bertoli-Avella AM, Kandaswamy KK, et al. Clinical exome sequencing: results from 2819 samples reflecting 1000 families. *Eur J Hum Genet*. 2017;25:176–182.
- 9) Monies D, Abouelhoda M, Assoum M, et al. Lessons Learned from Large-Scale, First-Tier Clinical Exome

- Sequencing in a Highly Consanguineous Population. *Am J Hum Genet.* 2019;104:1182–1201.
- 10) Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17:405–424.
- 11) 井上 健, 岩城 明子, 黒澤 健司, 他. 先天性大脳白質形成不全症. *脳と発達.* 2011;43:435–442.
- 12) van der Knaap MS, Schiffmann R, Mochel F, et al. Diagnosis, prognosis, and treatment of leukodystrophies. *Lancet Neurol.* 2019;18:962–972.
- 13) van der Knaap MS, Bugiani M. Leukodystrophies: a proposed classification system based on pathological changes and pathogenetic mechanisms. *Acta Neuropathol.* 2017;134:351–382.
- 14) Renlund M. Clinical and laboratory diagnosis of Salla disease in infancy and childhood. *J Pediatr.* 1984;104:232–236.
- 15) Velasco Parra HM, Maradei Anaya SJ, Acosta Guio JC, et al. Clinical and mutational spectrum of Colombian patients with Pelizaeus Merzbacher Disease. *Colomb Med (Cali).* 2018;49:182–187.
- 16) Varho TT, Alajoki LE, Posti KM, et al. Phenotypic Spectrum of Salla Disease, A Free Sialic Acid Storage Disorder. *Pediatr Neurol.* 2002;26:267–273.
- 17) Ruivo R, Anne C, Sagné C, et al. Molecular and cellular basis of lysosomal transmembrane protein dysfunction. *Biochim Biophys Acta.* 2009;1793:636–649.
- 18) Wreden CC, Wlitzla M, Reimer RJ. Varied mechanisms underlie the free sialic acid storage disorders. *J Biol Chem.* 2005;280:1408–1416.
- 19) Landau D, Cohen D, Shalev H, et al. A novel mutation in the SLC17A5 gene causing both severe and mild phenotypes of free sialic acid storage disease in one inbred Bedouin kindred. *Mol Genet Metab.* 2004;82:167–172.
- 20) Yoo SW, Motari MG, Susuki K, et al. Sialylation regulates brain structure and function. *FASEB J.* 2015;29:3040–3053.
- 21) Prolo LM, Vogel H, Reimer RJ. The lysosomal sialic acid transporter sialin is required for normal CNS myelination. *J Neurosci.* 2009;29:15355–15365.