

Title	読字障害の責任遺伝子の特定 : Williams症候群をモデルとして
Sub Title	Identification of causative genes for reading disability in Williams syndrome
Author	柳橋, 達彦(Yagihashi, Tatsuhiko)
Publisher	
Publication year	2011
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2010.)
Abstract	Williams症候群は、心奇形、特有の顔貌、認知機能障害を呈する。7q11.23領域の1.4-1.6Mbのヘミ接合体欠失で生じ、その欠失範囲と認知機能障害の重症度との関係が注目されている。本研究は、Williams症候群患者の欠失範囲をアレイ比較ゲノムハイブリダイゼーション法で解析し、1名の患者に4.2Mbの非典型的欠失を認めた。非典型的欠失例の発達指数は14で、他の患者の平均48.8に対し有意に低値であった。4.2Mbの欠失領域には神経修復に関与するHSPB1始め、神経発達に関連する遺伝子が含まれる。欠失範囲から将来の認知機能障害の重症度を予測できる可能性が示唆された。
Notes	研究種目 : 若手研究(B) 研究期間 : 2009 ~ 2010 課題番号 : 21791005 研究分野 : 医歯薬学 科研費の分科・細目 : 内科系臨床医学・小児科学
Genre	Research Paper
URL	<a href="http://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_21791005seika">http://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_21791005seika</a>

機関番号：32612

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2009～2010

課題番号：21791005

研究課題名(和文)

読字障害の責任遺伝子の特定：Williams 症候群をモデルとして

研究課題名(英文)

Identification of causative genes for reading disability in Williams syndrome

研究代表者

柳橋 達彦 (YAGIHASHI TATSUHIKO)

慶應義塾大学・医学部・助教

研究者番号：10383770

研究成果の概要(和文): Williams 症候群は、心奇形、特有の顔貌、認知機能障害を呈する。7q11.23 領域の 1.4-1.6Mb のヘミ接合体欠失で生じ、その欠失範囲と認知機能障害の重症度との関係が注目されている。本研究は、Williams 症候群患者の欠失範囲をアレイ比較ゲノムハイブリダイゼーション法で解析し、1名の患者に 4.2Mb の非典型的欠失を認めた。非典型的欠失例の発達指数は 14 で、他の患者の平均 48.8 に対し有意に低値であった。4.2Mb の欠失領域には神経修復に関与する *HSPB1* 始め、神経発達に関連する遺伝子が含まれる。欠失範囲から将来の認知機能障害の重症度を予測できる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文): Williams syndrome (WS) is a genomic disorder caused by a hemizygous deletion of contiguous genes on chromosome 7q11.23. WS clinically shows cardiovascular abnormalities, typical facial features, and cognitive dysfunction. Most patients with WS have similar deletions of approximately 1.4 to 1.6Mb at WS region, however a few exceptional cases with larger deletions have been reported. The aim of this study was to investigate the individual contribution of genes to WS specific neurocognitive profile by genotype-phenotype correlations analysis. An array comparative genomic hybridization (array CGH) analysis revealed that one patient had a three times larger deletion (4.2 Mb) than the typical deletion at WS region. The developmental quotient of the patients with the 4.2 Mb deletion was significantly lower (DQ: 14) than those with the typical deletions (mean: 48.8). Deleted genes in the 4.2 Mb deletion include *HSPB1* coding Heat Shock Protein 27. Severe developmental delay observed in the presently reported patient might be partly accounted for by a hemizygous deletion of *HSPB1* in that *HSPB1* helps protect neural cells under various adverse conditions. Array CGH analysis for detection of deleted genes may allow us to further estimate the severity of phenotype.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
総計	2,600,000	780,000	3,380,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学、小児科学

キーワード：Williams 症候群、マイクロアレイ、認知機能障害、遺伝子型 表現型相関

### 1. 研究開始当初の背景

Williams 症候群は、大動脈弁上部狭窄症、特有の顔貌、軽度の精神遅滞と特徴的な認知機能障害を呈する疾患であり、7 番染色体長腕 11.23 領域の隣接遺伝子のヘミ接合体欠失が原因である。欠失範囲内の遺伝子は 1 コピーのみ存在し、欠失範囲外の遺伝子は 2 コピー存在する。構造タンパク質であるエラスチンをコードする *ELN* 遺伝子は Williams 症候群の患者の全例で 1 コピー欠失しており、*ELN* 遺伝子を含む DNA プロブを用いた蛍光 in situ ハイブリダイゼーション (FISH) 法により確定診断される。Williams 症候群の患者の多くにエラスチン遺伝子周辺の 1.4-1.6Mb 程度の欠失を認めるが、非典型的な欠失範囲を有する例が近年報告されており、患者毎に欠失範囲が異なることが明らかにされてきた。また、欠失している遺伝子の種類によって、患者の認知機能障害の有無・重症度が異なると推測されている。各患者の欠失範囲の特定は、現行の分析技術を使用するに限り煩雑で系統的な検討は困難であったが、超高密度ゲノムマイクロアレイ技術を用いた比較ゲノムハイブリダイゼーション法 (アレイ CGH 法) が開発され、特定の領域のゲノムコピー数を詳細に特定することが可能となった。

### 2. 研究の目的

Williams 症候群患者の認知機能の個人差と 7 番染色体長腕 11.23 領域の染色体欠失範囲の関係性を明らかにし、認知機能に関連する候補遺伝子を同定する。

### 3. 研究の方法

#### (1) 対象患者のリクルート

FISH 検査により、*ELN* 遺伝子の欠失が証明され、Williams 症候群と確定診断されている患者 14 名 (男性 5 名、女性 9 名、2 歳～17 歳) を対象とした。本研究は慶應義塾大学医学部倫理委員会において承認のうえ実施された。

#### (2) 染色体欠失範囲の解析

患者血液からゲノム DNA を抽出した。マイクロアレイ上で、患者由来と正常対照者由来のゲノム DNA をハイブリダイゼーションし、各患者の Williams 症候群責任領域のうち、ヒトゲノム標準配列と比較し欠失している (1 コピーしかない) 領域を同定した。

#### (3) 認知機能検査

日本版 WISC-III-R、田中ビネー知能検査 V、新版 K 式発達検査、読み書きスクリーニング検査、絵画語い発達検査等を実施した。

#### 4. 研究成果

##### (1) 欠失範囲の同定

1名を除き7番染色体長腕11.23領域にWilliams症候群として典型的な約1.6Mbの欠失を認めたと(図1)。残り1名の患者で典型的な欠失範囲からテロメア側に約3倍(4.2Mb)の非典型的な欠失範囲を認めた。

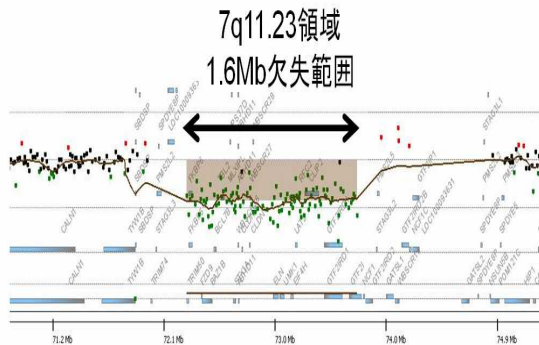


図1 アレイCGHによるWilliams症候群患者の7q11.23領域のヘミ接合体欠失

##### (2) 認知機能の評価

全例で精神遅滞を認め(知能指数・発達指数14~71)、言語性課題に比べ視空間認知課題が有意に低く、特に微細運動を伴う課題の得点が低かった。文字や図形の模写が困難で、特に構成要素の配置に問題があり、全例で書字・読字に有意な遅れを認めた。

##### (3) 遺伝子型 表現型相関解析

典型的欠失例と4.2Mbの非典型的欠失例における知能指数・発達指数の比較を行った。典型的欠失例においても知能指数・発達指数の程度に個人差を認めた(平均48.8、標準偏差16.3)が、4.2Mbの非典型的欠失をもつ例ではその下限よりも低値(発達指数14)であった(図2)。

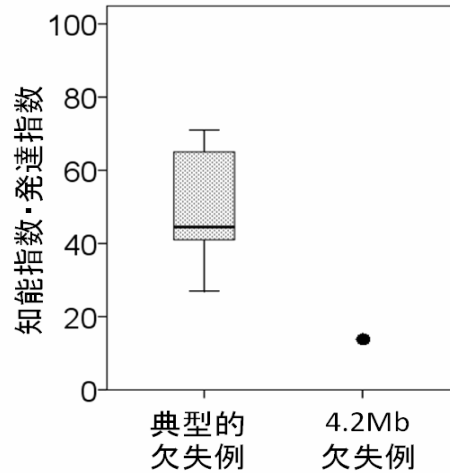


図2 欠失範囲の異なる2群での認知機能障害の重症度比較

4.2Mbの欠失領域には約30の既知の遺伝子が存在する(図3)。その領域には、神経の修復に関与しCharcot-Marie-Tooth病2F型の原因とされるHeat Shock Protein 27をコードするHSPB1等の神経発達に関連する遺伝子が含まれており、児の精神運動発達の遅れの原因のひとつの可能性はある。アレイCGH法による詳細な欠失範囲の同定により、将来の認知機能障害の重症度を予測できる可能性が示唆された。

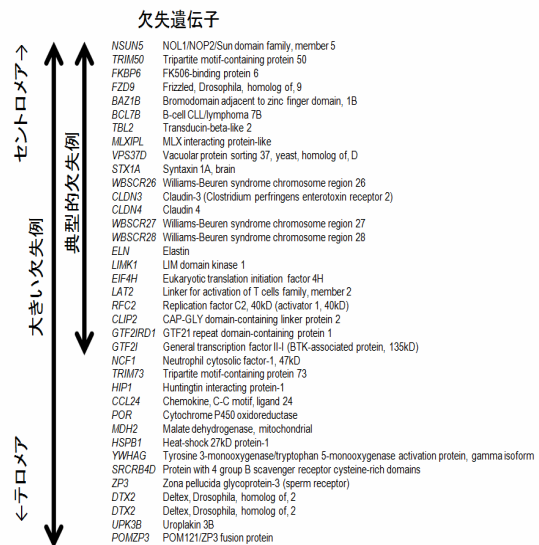


図3 Williams症候群の典型的欠失患者と非典型的欠失患者における欠失遺伝子の一覧

5. 主な発表論文等  
(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計0件)

[学会発表](計1件)

柳橋達彦、小崎健次郎、高橋孝雄：視空間認知障害をもつ児のコンピューター学習支援～ワイリアムズ症候群をモデルとして、2011年日本小児科学会学術集会、平成23年4月17日、東京(震災のため8月に延期)

[図書](計0件)

[産業財産権]

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

[その他]

なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

柳橋 達彦(YAGIHASHI TATSUHIKO)

慶應義塾大学・医学部・助教

研究者番号：10383770

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし