

## 綜 説

## 知的障害の遺伝学的診断

高野 亨子<sup>1)2)</sup>

- 1) 信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センター  
2) 信州大学医学部遺伝医学教室

## Evaluation of Genetic Etiology of Intellectual Disability

Kyoko TAKANO<sup>1)2)</sup>

- 1) *Center for Medical Genetics, Shinshu University Hospital*  
2) *Department of Medical Genetics, Shinshu University School of Medicine*

**Key words:** intellectual disability, next-generation sequencing, chromosomal microarray analysis, genetic etiology

知的障害, 次世代シーケンサー, マイクロアレイ染色体検査, 遺伝要因

## I はじめに

知的障害 (intellectual disability: ID) は発達期に発症し, 概念的, 社会的, および実用的な領域における知的機能と適応機能両面の欠陥を含む障害と定義されている<sup>1)</sup>。概ね知能指数 (intelligence quotient: IQ) 70未満の状態であり, 人口の1~3%に認められる比較的頻度の高い病態である。自閉スペクトラム症やてんかん等の小児期発症の神経疾患との合併はよく認められ, 先天奇形を合併することもあり, 小児科を始めた医療を要することが多い。

IDの原因は大きく遺伝要因と後天的・環境要因に分かれる。遺伝要因には染色体異常症, 単一遺伝子疾患 (メンデル遺伝病), ミトコンドリア遺伝子変異によるミトコンドリア病, インプリンティング異常症, 後天的・環境要因には周産期異常, 感染症, 外傷などが含まれる。IDはIQにより軽度 (<70), 中等度 (<50), 重度 (<35), 最重度 (<20) に分類される。軽度 IDの原因は複数の環境要因と遺伝要因が複雑に関与する多因子疾患が多く, 中等度より重度のID (IQ<50)の大部分は遺伝要因によると考えられている<sup>2)</sup>。かつてIDの原因の半分以上は不明であったが,

2010年代からマイクロアレイ染色体検査 (chromosomal microarray analysis: CMA), 次世代シーケンス解析 (next-generation sequencing: NGS) が実用化され診断率は飛躍的に伸びている。

日本では知的障害を表す用語として大正時代より精神薄弱が使われていたが, 教育および法律の領域で1990年より用語の検討が始まり, 1998年に法改正により正式に知的障害という用語に統一された<sup>3)</sup>。米国では2000年発行の米国精神医学会精神疾患の診断・統計マニュアル DSM-IV-TR まで精神遅滞 (mental retardation: MR) が使用されていた。2000年代に入り MR から ID に移行する動きがあり, 2006年に学会 AAMR (American Association on Mental Retardation) が AAIDD (American Association on Intellectual and Developmental Disabilities) に名称を変更した。2010年10月にオバマ大統領が署名した Rosa's law では, 全ての連邦法に記載されている MR という用語を ID に変更することが明記された<sup>2)</sup>。2013年に改訂された DSM-5 では intellectual disability, 2018年に30年ぶりに改訂された世界保健機構 (WHO) の ICD-11 では disorders of intellectual development という用語になっており, それぞれ日本語版で知的能力障害 / 知的発達症と訳されている<sup>1)</sup>。知的障害, 精神遅滞, 知的能力障害 / 知的発達症, MR, ID は同じ病態を表すが, 本稿では知的障害 (ID) という用語で統一する。

本稿では ID の遺伝学的背景, 原因検索の進め方,

別刷請求先: 高野亨子 〒390-8621  
松本市旭3-1-1 信州大学医学部附属病院  
遺伝子医療研究センター  
E-mail: k\_takano@shinshu-u.ac.jp

信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センターでの取り組み、治療について概説する。

## II 知的障害の遺伝学的背景

知的障害の遺伝要因の同定は、1959年に Lejeune らによりダウン症候群の原因が染色体数異常（トリソミー）であると報告されたことに始まる<sup>2)</sup>。1970年代から染色体分染法が行われるようになり IQ50未満の ID 患者において 3～6.5%（ID の原因の 6～8% を占めるダウン症候群を除いて）に染色体異常を認めた。1990年代にサンガーシーケンス法および染色体 FISH 法が開発され、一部の単一遺伝子疾患や染色体微細欠失・重複症候群が判明するようになり、診断率がさらに 6～10% 上昇した。2000年代半ばに CMA が開発され網羅的に染色体の微細欠失および重複が検出可能となり、15～23% に異常（染色体 G 分染法で判明するものを含めて）を認めるようになった。2010年代より NGS が実用化され網羅的遺伝子解析である、全エクソーム解析（whole exome sequencing: WES）や全ゲノム解析（whole genome sequencing: WGS）が可能となり、それらの診断率は 24～33% と報告されている<sup>4)</sup>。

単一遺伝子疾患には常染色体優性遺伝、常染色体劣性遺伝、X連鎖遺伝形式がある。1990年代は ID 患者の男女比が 1.3～1.4: 1 と男性に多いことから、複数の男性患者のいる家系の連鎖解析を行い多数の X連鎖性 ID の原因遺伝子が同定された<sup>5)</sup>。また、血族婚の大家系に対しホモ接合性マッピングを用い、常染色体劣性 ID の原因遺伝子が同定されてきた。常染色体優性 ID は孤発例のことが多く原因遺伝子の同定が困難であったが、2010年代に NGS の登場により、trio-WES（患者と両親トリオで解析）で新生（*de novo*）変異の同定が可能になった。Trio-WES により新規遺伝子の同定は急速に進み、ID の原因遺伝子は 2015年の総説では 700 以上、2020年の総説では約 1,400 と報告されている<sup>4)6)</sup>。重度の発達や成長の問題や先天異常のある未診断の子ども 1,133 名に対し、WES および CMA を行った英国の研究では 28% で遺伝要因が同定された<sup>7)</sup>。ほとんどの原因遺伝子は 1 名のみで同定され、複数患者で同定された原因遺伝子でも頻度は 0.5～1% であった。この報告からも、ID の原因遺伝子は多数あり、それぞれの ID 患者における頻度は非常に低いいため原因検索が難しいことが示唆されている。

## III 知的障害の原因検索の進め方

出生歴、現病歴、家族歴、身体所見、画像所見から特定の疾患が疑われる場合は、それに対応した遺伝学的検査を行う。直接の遺伝子解析ではないが、アンモニア、乳酸・ピルビン酸、血漿アミノ酸分析や尿中有機酸分析等の生化学検査は、新生児マススクリーニングで見逃される可能性のある軽症または遅発型の先天代謝異常症の同定につながる可能性がある。先天代謝異常症には治療可能な疾患もあるため原因検索の手段として重要である<sup>8)</sup>。

2012年、2014年の欧米からの総説では ID の遺伝学的検査の第 1 段階として CMA と男性 ID 患者の～0.5（～3%）を占めるといわれている脆弱 X 症候群の *FMRI* 遺伝子リピート解析が推奨されている<sup>9)10)</sup>。第 2 段階として複数の知的障害原因遺伝子が搭載された遺伝子パネル解析が推奨されていた。しかし、上述したように ID の原因遺伝子数は多く、新規原因遺伝子も年々増えていることから、最近では複数の ID 遺伝子パネル検査を行う費用や期間を考慮すると、WES が推奨されている<sup>6)11)</sup>。

国内での知的障害の遺伝学的検査の現状は、従来の染色体検査（G 分染法、FISH 法）は保険収載されているが、CMA は研究または自費の検査となっている。令和 2 年度診療報酬改定で遺伝学的検査対象疾患（群）が 75 から 147 に増えたが、知的障害に関連する疾患はその一部である。また、WES も研究として限られた施設で行われている。

## IV 信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センターでの取り組み

2014年 4 月、信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センターは、遺伝子解析を中心とした診療を提供する、通称「ID 外来」を開設した。主に県内の小児科医より紹介された患者の診察、遺伝カウンセリングを行い、研究参加同意を得た上で、遺伝学的検査を行った（図 1）。この研究は信州大学医学部遺伝子解析倫理委員会の承認を受けて行われた。第 1 段階として染色体 G 分染法、CMA、場合により染色体 FISH 法、第 2 段階として独自に開発した ID 関連遺伝子パネルを用い、次世代シーケンサー Ion PGM（Thermo Fisher Scientific 社）で解析を行った。第 3 段階として一部の未診断患者において自施設で次世代シーケンサー MiSeq（Illumina 社）を用いた TruSight One シーク

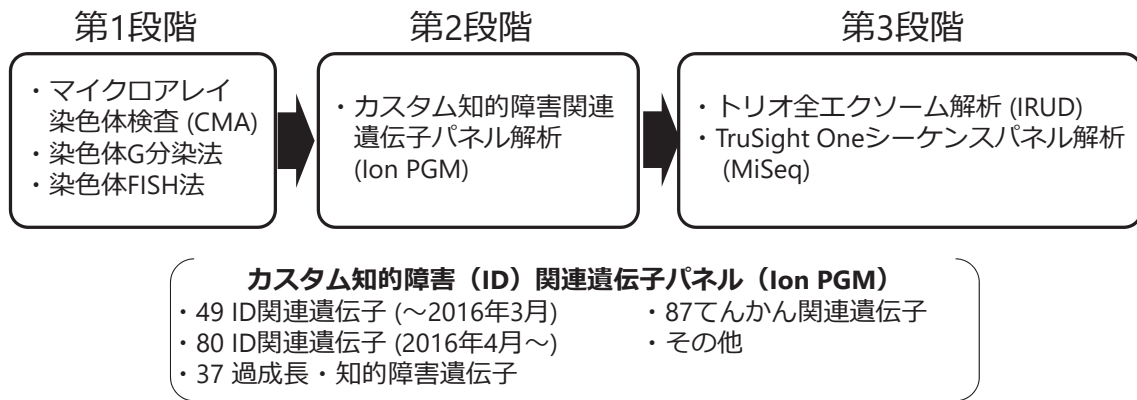


図1 信州大学附属病院遺伝子医療研究センターにおける遺伝子解析の流れ

ンスパネル (メンデル遺伝病4813遺伝子) 解析, または, 日本医療研究開発機構 (AMED) の未診断疾患イニシアチブ (Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases: IRUD) (<http://irud.umin.jp/index.php>) に登録し trio-WES を行った。

2014年4月から2019年5月までの間に研究に参加した183名 (男95名, 女88名) が登録され, そのうち78名 (42.6%) で遺伝要因が判明した (図2)。CMA, 染色体G分染法又は染色体FISH法は105名に行われ17名で陽性 (16.2%), 対象人数は少ないが trio-WES は34名に行われ10名で陽性 (29.4%) であり, 過去の報告と同様な診断率であった<sup>4)</sup>。独自に作成したID関連80遺伝子を搭載したパネル解析は85名に行われ27名で陽性 (31.8%) であり, 第2段階の検査として有用であると考えられた。治療法のある疾患は同定されなかったが, 合併症の早期発見や予防, 疾患の理解の深まり, 予後の見通しやエビデンスに基づいた遺伝カウンセリング (次子再発率など) に役立たせることが出来ている<sup>12)13)</sup>。

## V 治療

一部の先天代謝異常症では食事療法 (補充・制限療法等), ライソゾーム病に対する酵素補充療法等の治療法の存在する疾患があるが<sup>8)</sup>, それらの疾患を除き特異的な治療法がないのが現状である。

最近の国内からの治療法開発の報告を2つ紹介する。神経伝達物質病の一つである AADC 欠損症は芳香族 L-アミノ酸脱炭酸酵素 (aromatic L-amino acid decarboxylase: AADC) の欠損によりドパミンとセロトニンが欠乏し, 乳児期から眼球回転発作, 発達遅滞,

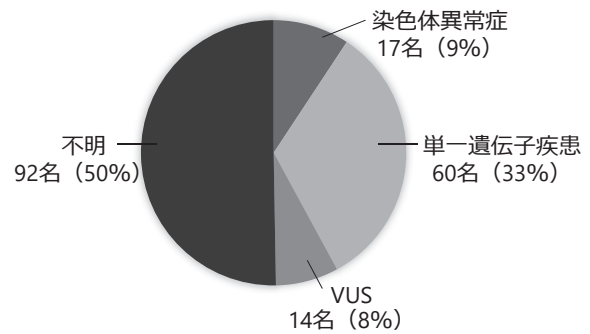


図2 知的障害患者183名の遺伝学的検査結果  
VUS: 病的意義不明のバリエーション

ジストニアなど呈する常染色体劣性遺伝疾患である。2015年6月より自治医科大学小児科にて AADC 欠損症患者に対しアデノ随伴ウイルス (adeno-associated virus: AAV) ベクターを用いた遺伝子治療が6名に行われ, 症状の改善がみられたという報告がある<sup>14)</sup>。

X連鎖性IDの一つである ATR-X 症候群 (X-linked  $\alpha$ -thalassemia/intellectual disability syndrome: X連鎖  $\alpha$  サラセミア・精神遅滞症候群) は重度知的障害,  $\alpha$  サラセミア, 特徴的顔貌を呈する疾患である。5-アミノレブリン酸 (5-ALA) が ATR-X 症候群モデルマウスの知的障害の改善に有効であると報告されたが, ATR-X 症候群患者においても, 5-ALA 投与により今までなかった有意語の出現が確認されたと報告されている<sup>15)16)</sup>。

## VI おわりに

知的障害の遺伝要因の解明はNGSを始めとした遺伝子解析技術の進歩により、ここ10年で急速に進んだ。現時点で治療法がある疾患は少ないが、遺伝学的検査による確定診断は疾患特異的な合併症の早期発見や予防、予後の見通し、親の疾患への理解の深まりや納得、エビデンスに基づいた家族への遺伝カウンセリングの提供につながる。国内外で遺伝子治療を始めとした治

療の開発が進んでおり、今後、新たな治療法が開発される可能性が期待されるため、IDの遺伝学的診断は重要であると考えられる。

## 謝 辞

研究に参加していただいた患者さんおよびご家族、患者さんをご紹介いただいた先生、共同研究者各位、信州大学医学部遺伝医学教室および附属病院遺伝子医療研究センタースタッフに深謝いたします。

## 文 献

- 1) 神経発達症群 / 神経発達障害群. 原著: American Psychiatric Association 日本語版用語監修: 日本精神神経学会 (監訳): 高橋三郎, 大野 裕 (訳): 染矢俊幸, 神庭重信, 尾崎紀夫, 三村 將, 村井俊哉: DSM-5精神疾患の診断・統計マニュアル pp 31-39, 医学書院, 東京, 2014
- 2) Willemsen MH, Kleefstra T: Making headway with genetic diagnostics of intellectual disabilities. *Clin Genet* 85: 101-110, 2014
- 3) 厚生労働省「痴呆」に替わる用語に関する検討会 (第1回) 資料6 これまでの用語変更事例 <https://www.mhlw.go.jp/shingi/2004/06/s0621-5f.html> (2020/4/29アクセス)
- 4) Vissers LE, Gilissen C, Veltman JA: Genetic studies in intellectual disability and related disorders. *Nat Rev Genet* 17: 9-18, 2016
- 5) Neri G, Schwartz CE, Lubs HA, Stevenson RE: X-linked intellectual disability update 2017. *Am J Med Genet A* 176: 1375-1388, 2018
- 6) Ilyas M, Mir A, Efthymiou S, Houlden H: The genetics of intellectual disability: advancing technology and gene editing [version 1; peer review: 2 approved]. *F1000Research* 9 2020, (F1000 Faculty Rev): 22 (<https://doi.org/10.12688/f1000research.16315.1>)
- 7) The Deciphering Developmental Disorders Study: Large-scale discovery of novel genetic causes of developmental disorders. *Nature* 519: 223-228, 2015
- 8) 治療可能な遺伝性神経疾患診断・治療の手引き. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業遺伝性白質疾患・知的障害をきたす疾患の診断・治療・研究システム構築班 (編). 診断と治療社, 東京, 2020
- 9) Moeschler JB, Shevell M; Committee on Genetics: Comprehensive evaluation of the child with intellectual disability or global developmental delays. *Pediatrics* 134: e903-918, 2014
- 10) Flore LA, Milunsky JM: Updates in the genetic evaluation of the child with global developmental delay or intellectual disability. *Semin Pediatr Neurol* 19: 173-180, 2012
- 11) Monroe GR, Frederix GW, Savelberg SM, de Vries TI, Duran KJ, van der Smagt JJ, et al: Effectiveness of whole-exome sequencing and costs of the traditional diagnostic trajectory in children with intellectual disability. *Genet Med* 18: 949-956, 2016
- 12) Takano K, Shiba N, Wakui K, Yamaguchi T, Aida N, Inaba Y, et al: Elevation of neuron specific enolase and brain iron deposition on susceptibility-weighted imaging as diagnostic clues for beta-propeller protein-associated neurodegeneration in early childhood: Additional case report and review of the literature. *Am J Med Genet A* 170A: 322-328, 2016
- 13) Takano K, Goto K, Motobayashi M, Wakui K, Kawamura R, Yamaguchi T, et al: Early manifestations of epileptic encephalopathy, brain atrophy, and elevation of serum neuron specific enolase in a boy with beta-propeller protein-associated neurodegeneration. *Eur J Med Genet* 60: 521-526, 2017
- 14) 山形崇倫: AADC欠損症に対するAAVベクターを用いた遺伝子治療の現状. *医学のあゆみ* 265: 433-438, 2018

- 15) Shioda N, Yabuki Y, Yamaguchi K, Onozato M, Li Y, Kurosawa K, et al: Targeting G-quadruplex DNA as cognitive function therapy for ATR-X syndrome. *Nat Med* 24: 802-813, 2018
- 16) Wada T, Suzuki S, Shioda N: 5-Aminolevulinic acid can ameliorate language dysfunction of patients with ATR-X syndrome. *Congenit Anom (Kyoto)*: doi: 10.1111/cga.12365. 2019 [Epub ahead of print]

(R 2. 5. 1 受稿)

---