



Title	SLC2A1 gene analysis of Japanese patients with glucose transporter 1 deficiency syndrome
Author(s)	橋本, 奈津子
Citation	大阪大学, 2015, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/51992
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏 名 Name	橋本 奈津子
論文題名 Title	SLC2A1 gene analysis of Japanese patients with glucose transporter 1 deficiency syndrome (グルコーストランスポーター1異常症の日本人患者におけるSLC2A1遺伝子の解析)
論文内容の要旨 〔目的(Purpose)〕 Glucose transporter 1 deficiency syndrome (Glut1-DS)は、1991年にDe Vivoらによって初めて発表された。乳児期早期発症の難治性てんかん、発達遅滞、行動異常と後天性小頭症を特徴とする先天性代謝異常症である。SLC2A1遺伝子のヘテロ接合異常が原因とされており、常染色体優性遺伝形式をとる。そして、その遺伝子産物は脳血液関門を通してグルコースを脳内へ輸送する働きをする。SLC2A1遺伝子は一番染色体短腕(1p34.2)に位置し、約35kbの長さがあり、10個のエクソンを含んでいる。今までに60個以上の遺伝子変異が報告されており、最近では微細欠失などの染色体異常も報告されるようになってきている。今回、特徴的な臨床症状と髄液中糖濃度低値よりGlut1-DSと診断した12名の日本人患者において、SLC2A1遺伝子の検索を行った。最初に直接シーケンス法にて解析し、変異の認められなかった患者にMLPA解析を行った。Glut1-DSの一連の日本人患者における臨床遺伝学的な特徴を報告した文献としてはこれが初めてと思われるので報告する。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 2004年から2011年までに大阪大学医学部附属病院にてGlut1-DSと診断された患者と、他施設にてGlut1-DSが疑われ遺伝子検査依頼を受けた血液サンプル、合計12検体で解析を行った。Glut1-DSの診断は乳児期発症てんかん・発達遅滞などの臨床症状と、空腹時に悪化し摂食により改善する脳波所見・正常範囲内の髄液中乳酸濃度、細胞数、蛋白濃度にもかかわらず髄液/血液中のグルコース比が0.5未満などの検査所見より行われた。 6-15歳の男児3名、女児9名の合計12名で研究を行った。臨床症状に関しては、全例に発作型はさまざまであるが、2-11ヵ月発症の難治性てんかんを認め、8例で-2.0SD以下の小頭症、全例で発達遅滞を認めた。11例で体幹失調があり、8例でジストニアを認めた。検査所見に関しては、全例で髄液糖濃度は26-38mg/dl、髄液/血液糖濃度比は0.28-0.48であった。3-OMGの赤血球取り込み試験では8例で低下を認めたが、1例は正常範囲内であった。 ゲノムDNAはパリン血より抽出した。PCRプライマーセットはSLC2A1遺伝子のエクソンとエクソン-イントロンジャンクションをカバーするように作成した。PCRにて増幅し、その産物を用いてダイレクトシーケンス法にてSLC2A1遺伝子の解析を行った。さらなる検索として、ダイレクトシーケンス法にて変異が検出されなかった5例で、補完プローベのハイブリダイゼーションによって遺伝子の欠失・増幅を定量的に捉える事ができるMLPA解析を行った。 ダイレクトシーケンス法にて7検体で遺伝子変異(ミスセンス変異3例・ナンセンス変異が1例・フレームシフトが2例・スプライス部位の変異が1例)が検出された。このうち1例は既報告の変異であったが、他の6例は新規の変異であり、100例の正常コントロールにて同一の変異が認められなかったことを確認した。 MLPA解析にて1例でexon1-8の欠失とexon9-10の重複という複合異常が検出された。さらに、この患児の両親でMLPA解析を行ったところ父は正常であったが母にexon9-10の重複を認めた。 〔総括(Conclusion)〕 典型的なGlut1-DSは、乳児期早期発症てんかん、発達遅滞、後天性小頭症など脳症様の症状が特徴的であるが、SLC2A1遺伝子が発見されてからたくさんの変異が報告され、臨床症状もてんかん合併のない行動異常のみの症例や、本来の常染色体優性遺伝ではない常染色体劣性遺伝を示す症例も報告されてきている。さらに、正確にはGlut1-DSとは診断しがたい境界の臨床症状、検査所見を示す例でもSLC2A1遺伝子の異常が検出されている。以上のことを鑑みると、軽症または非典型的なGlut1-DSの診断に正確性を期するためにはSLC2A1遺伝子の検索が重要となってくる。 今回我々は12名の日本人患者で、典型的な症状の患者と一部境界の検査所見を示す症例を含めてSLC2A1遺伝子の解析を行った。12名というまとまった数の症例で検討をおこなった報告は初めてである。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名)		橋本 奈津子	
論文審査担当者	(職)	氏 名	
	主 査	大阪大学教授	大園 恵一
	副 査	大阪大学教授	望月 秀樹
	副 査	大阪大学教授	吉峰 俊樹

論文審査の結果の要旨

グルコーストランスポーター1欠損症は、乳児期早期発症の難治性てんかん、発達遅滞、行動異常と後天性小頭症を特徴とする先天性代謝異常症である。本論文は、原因遺伝子であるSLC2A1遺伝子の解析について報告した。

12例で、ダイレクトシーケンシング法による解析を行い、7例（ミスセンス3例、ナンセンス1例、フレームシフト2例、スプライス部位の異常1例）の変異を認めた。変異の検出されなかった5例でMLPA解析を行い、1例で欠失と重複の複合異常を検出した。変異型と表現型の間には、明らかな関連を認めなかった。家族例で同じ変異を有する兄弟で重症度が異なる例も明らかにした。

この報告は、本邦初のシリーズ報告であり、MLPA解析により欠失と重複の複合異常が検出されたのは初めてである。本論文は、本疾患の遺伝形式として新しいタイプを報告し、疾患発現に未知の修飾因子が存在することを予測するものであり、学位に値するものと認める。