

## 先天性皮膚弛緩症と大脳皮質形成異常を伴った Congenital Disorder of Glycosylation type II の1例

<sup>1</sup>東京女子医科大学医学部小児科学

<sup>2</sup>和歌山県立医科大学小児科

<sup>3</sup>鳥取大学医学部法医学分野

津田 祐子<sup>1,2</sup>・舟塚 真<sup>1</sup>・谷 論美<sup>1</sup>・西川 愛子<sup>1</sup>  
伊藤 進<sup>1</sup>・湯浅 勲<sup>3</sup>・大澤真木子<sup>1</sup>

(受理 平成24年12月12日)

### A Case of Congenital Disorder of Glycosylation Type II with Cutis Laxa and Cortical Dysplasia

Yuko TSUDA<sup>1,2</sup>, Makoto FUNATSUKA<sup>1</sup>, Yumi TANI<sup>1</sup>, Aiko NISHIKAWA<sup>1</sup>,  
Susumu ITO<sup>1</sup>, Isao YUASA<sup>3</sup> and Makiko OSAWA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University School of Medicine

<sup>2</sup>Department of Pediatrics, Wakayama Medical University

<sup>3</sup>Division of Legal Medicine, Faculty of Medicine, Tottori University

Congenital disorders of glycosylation (CDG) are multisystem diseases caused by defects in the biosynthesis of protein- or lipid-linked glycans.

After being reported in 2005, several cases of CDG type II with generalized cutis laxa, characteristic facial features, a wide anterior fontanel, and cortical dysgenesis have been reported. A Japanese case was reported in 2008, and we experienced an additional case with similar findings. The patient presented with generalized cutis laxa that had been present since the neonatal period, an abnormally wide anterior fontanel, characteristic facial features, laryngomalacia, and cortical dysplasia in the frontoparietal to temporal regions on brain magnetic resonance imaging. There were no abnormal patterns on transferrin isoelectric focusing 1 month after birth, but abnormal patterns were visualized by transferrin and apolipoprotein C-III isoelectric focusing 6 months after birth. CDG type II was then diagnosed. Mutation of ATP6V0A2 was found in a genetic analysis.

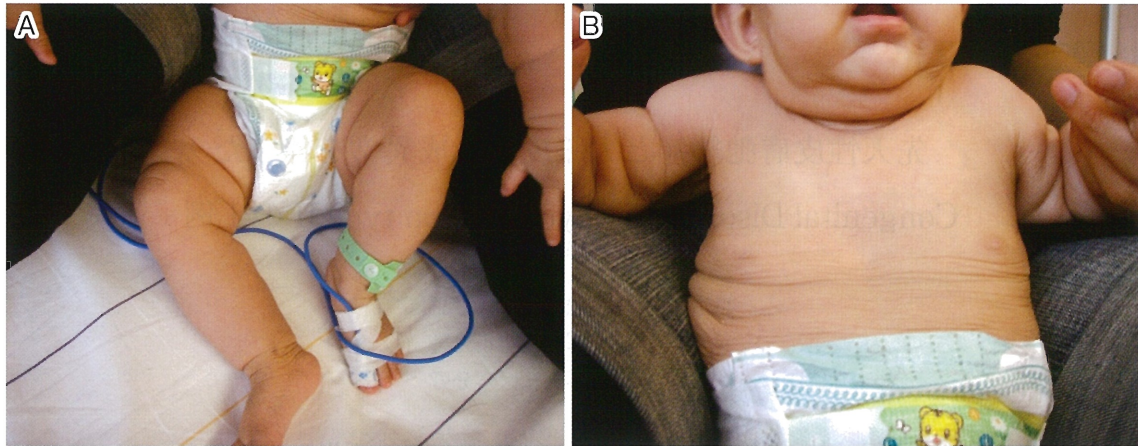
When patients have symptoms such as generalized cutis laxa, a wide anterior fontanel, and cortical dysplasia, it is important to consider CDG type II and perform repeated examinations.

**Key Words:** congenital disorder of glycosylation type II, cutis laxa, cortical dysplasia, laryngomalacia, ATP6V0A2

### 緒 言

先天性グリコシル化異常症 (congenital disorders of glycosylation : CDG) は、1980年代にはじめて報告された蛋白質や脂質の糖鎖の異常により生じる遺伝性代謝疾患のひとつである。糖鎖合成に関係する様々な酵素の欠損によって引き起こされる疾患で、最近の分類では大きく4種類のカテゴリーに区分されている。3種類は糖蛋白の異常、1種類は糖脂質の

異常である①蛋白質のN型糖鎖合成の異常②蛋白質のO型糖鎖合成の異常③糖脂質の糖鎖合成の異常④複数の糖鎖合成 (N型とO型) や他の経路の異常<sup>1)</sup>。従来のCDG-Iは、粗面小胞体における蛋白への糖鎖一括転移までの糖鎖合成過程における障害で、N結合型糖鎖の異常のため多くが前記の①に含まれる。従来のCDG-IIは、小胞体やゴルジ体における糖鎖プロセッシングの障害で、N結合型およびO結合型



**Fig. 1** Cutaneous findings. (A) Redundant sagging skin on the femurs and wrists, and (B) sagging skin on the elbow and fine wrinkled skin on the abdomen.

糖鎖の異常のため、前記の④に分類される<sup>23)</sup>。

N型糖鎖とO型糖鎖の合成異常は、それぞれN型糖鎖をもつトランスフェリン(TF)、O型糖鎖をもつアポリipoprotein CIII(Apo CIII)を等電点電気泳動(IEF)で分離する方法でスクリーニングすることができる<sup>1)</sup>。健常人の場合、TFには通常2個のシアル酸を末端にもつ2分枝型のN型糖鎖が2本結合しており、4個のシアル酸を有している(tetrasialo-TF)。N型糖鎖の異常をもつ人ではtetrasialo-TFが減少する。従来のCDG-Iでは糖鎖全体が欠損しているためdi(2)sialo-やa(0)sialo-TFのバンドが増加する。一方、CDG-IIではそれに加えてtri(3)sialo-やmono(1)sialo-TFのバンドが増加する<sup>1)</sup>。

現在、CDG-Iは原因遺伝子の種類によりCDG-IaからCDG-IIまで分類されている。一方、CDG-IIはCDG-IIaからCDG-IIhまでの亜型がすでに分類されており、それに加え、近年、いくつかの新しいタイプのCDG-IIが報告されている<sup>4)</sup>。そのうちのひとつで、皮膚弛緩症(cutis laxa)を伴い、ATP6V0A2遺伝子に変異をもつCDG(ATP6V0A2-CDG)がある<sup>5)~8)</sup>。本邦では過去に1例のみ報告されている<sup>9)10)</sup>が、今回われわれの施設でも同疾患と思われる症例を経験したので報告する。

#### 症 例

症例は6ヵ月の女兒。家族歴に特記すべき事項なし。在胎35週4日、体重2,794g(+1.8SD)にて出生。身長は46.2cm(+0.7SD)、頭囲は31.2cm(-0.1SD)で相対的に小さめであった。妊娠経過中に特に異常はなく、新生児仮死もなし。

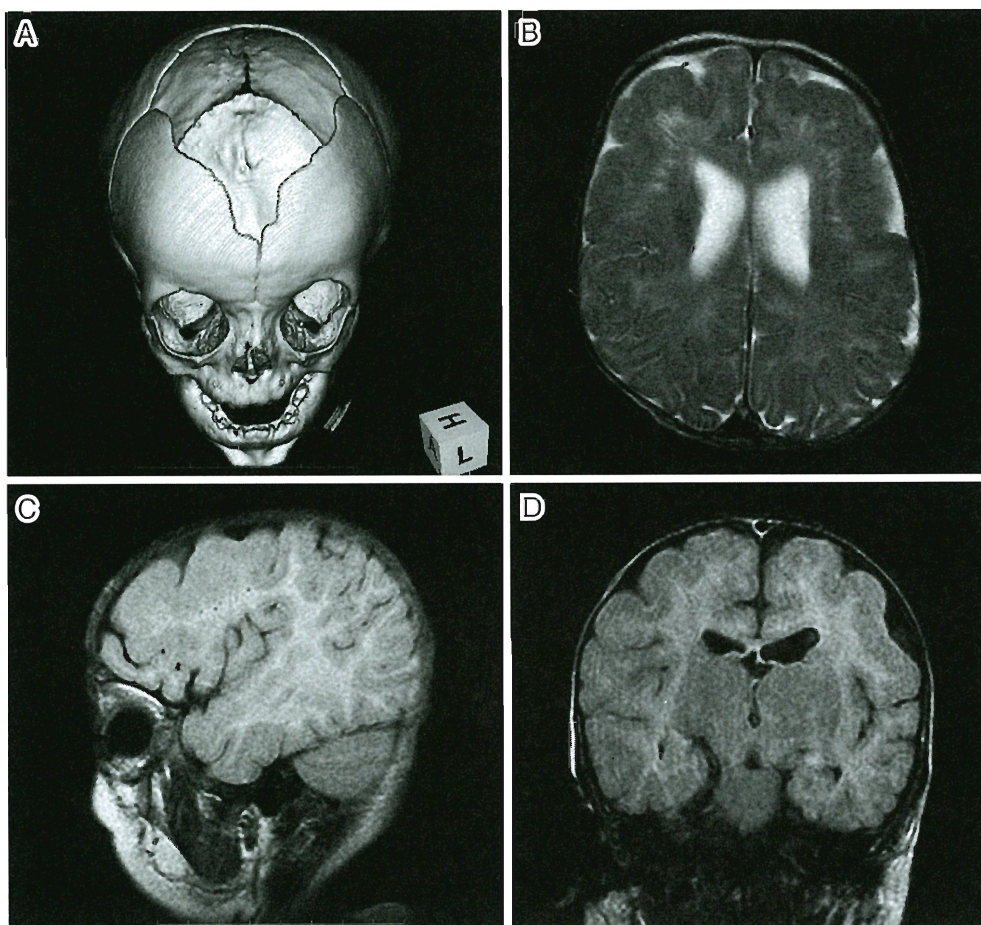
**発達歴**：2ヵ月で追視・あやし笑い、3ヵ月で寝返り、4ヵ月で定頸、6ヵ月で支え座位が可能となった。

**現病歴**：出生後より啼泣時の声が弱く、陥没呼吸を認めており、体重増加が不良であった。日齢16に他院を受診した際に、大泉門の異常な開大、特異的顔貌、全身の筋緊張低下、吸気性喘鳴・陥没呼吸を認め、精査加療目的で他院に入院となった。入院時の血液ガス分析でPCO<sub>2</sub>68mmHgと換気不全を認めた。喉頭ファイバー検査で喉頭軟化症(Olney III型)、舌根沈下と診断された。頭部MRI検査で滑脳症を指摘され、生後1ヵ月時、呼吸管理・全身管理目的で東京女子医科大学小児科に転院となった。入院時、啼泣時に陥没呼吸およびSpO<sub>2</sub>低下を認めていたが、鼻マスク式非侵襲的陽圧換気により呼吸管理ができたため、一旦退院となった。生後6ヵ月時、原疾患の精査目的で当科へ第2回入院となった。

**入院時身体所見**(Fig.1)：身長64.8cm(-0.6SD)、体重6,295g(-1.5SD)、頭囲38.2cm(-3.1SD)。心拍数112回/分、呼吸数34回/分。心音や呼吸音に異常はなし。腹部は平坦・軟で肝脾腫はなかった。大泉門は5cm×5cmと開大し、顔貌は特徴的で、両眼開離、眼瞼裂斜下、小顎、狭高口蓋、鼻根部平低を認めた。皮膚は、全身で弛緩が認められ、特に四肢・臀部の皮膚の弛みや体幹の細かい皺が目立った。足関節・手関節で皮膚の限局性萎縮を認めた。神経学的所見では、軽度の筋緊張低下を認めるが筋力低下はなかった。深部腱反射は正常であった。喉頭ファイバーで見える限り、喉頭軟化症は改善傾向であった。眼科的検査では、角膜・中間透光体・眼底のいずれにおいても異常は認めなかった。

Table 1 Blood examination

WBC	$9.75 \times 10^3 / \mu\text{l}$	Lactate	21.6 mg/dl
RBC	$3.77 \times 10^6 / \mu\text{l}$	Pyruvate	0.95 mg/dl
Hb	10.5 mg/dl	Amino acids	Normal
Plt	$37.4 \times 10^4 / \mu\text{l}$	Urinary organic acids	Normal
Cr	0.24 mg/dl	PT (INR)	0.95
BUN	10.3 mg/dl	APTT	33.7 seconds
AST	80 IU/L	AT-III	89 %
ALT	29 IU/L	Protein C	53 %
CK	277 IU/L	Protein S	59 %
Blood sugar	96 mg/dl		



**Fig. 2** Neuroimaging. A: cranial computed tomography (3D-CT) and B-D: magnetic resonance imaging. (A) 3D-CT of the patient's skull showing a very large anterior fontanel. (B) Polymicrogyria in the frontal predominance, with irregular and uneven inner and outer cortical surfaces depicted on the T2-weighted image. (C and D) A thick cerebral cortex shown with simplified gyration in the frontal and parietal regions on the fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) image.

**血液所見** (Table 1) : 生後1ヵ月時は正球性正色素性貧血を認めた (Hb 9.2mg/dl, MCV 94.5fL, MCHC 33.6%) が6ヵ月時は貧血は改善していた。肝酵素の軽度上昇を認めた。凝固線溶系検査では、プロテインC, プロテインSが低値であった。染色

体検査 (G-banding) は正常女性核型であった。

**生理検査所見** : 脳波, 視覚誘発電位, 聴性脳幹反応, 末梢神経伝導速度は正常であった。腹部エコーでは異常所見は認めなかった。

**画像検査所見** (Fig. 2) : 頭部単純Xp・頭部CT

(A) Exon 2		c.168delG p.K56fsX61											
		56					61						
Control		G	E	V	K	R	C	E	E	L	E		
		GGT	GAG	GTG	<u>AAG</u>	AGG	TGT	GAA	GAG	CTA	GAG		
		GGT	GAG	GTG	AAA	GGT	GTG	AAG	AGC	TAG	AGC		
Patient		G	E	V	K	G	V	K	S	***			
(B) Exon 5		c.445delT p.Y149fsX155											
		149					155						
Control		F	E	P	T	Y	E	E	F	P	S	L	E
		TTT	GAA	CCC	ACT	<u>TAT</u>	GAA	GAA	TTC	CCT	TCC	TTA	GAG
		TTT	GAA	CCC	ACT	ATG	AAG	AAT	TCC	CTT	CCT	TAG	AGA
Patient		F	E	P	T	M	K	N	S	L	P	***	

**Fig. 3** Comparison of sequences of exons 2 and 5 of the ATP6V0A2 gene from the control and the patient. Deletions of single nucleotides are underlined. (A) A guanine (G) in exon 2 was heterozygously deleted in the patient and her father. (B) A thymine (T) in exon 5 was heterozygously deleted in the patient and her mother. These deletions caused a frameshift resulting in a downstream premature termination codon.

では異常に大きく開大した大泉門を認めた。頭部MRIでは前頭頭頂葉から側頭葉にかけての脳回の形成不全と、皮質の不整な肥厚を認め、多小脳回の所見であった。脳幹・小脳・脳梁の異常は認めなかった。髄鞘化は月齢相当であった。

**その他検査：**身体所見よりCDGの可能性を考え、生後1ヵ月時にTFのIEFを調べたが異常は認められなかった。その後再度6ヵ月時に調べたところ、TFのIEFでtrisialo-TF, disialo-TFの増加を認めた。またApoC3のIEFでは、monosialo-ApoC3の増加が認められた。これらは過去の報告のATP6V0A2遺伝子に変異をもつCDG患者の検体のバンドの出現様式と非常によく似た結果であった<sup>5)~9)</sup>。遺伝子解析では、ATP6V0A2遺伝子のExon 2とExon 5にそれぞれ1塩基の欠失をヘテロとして認めた(Fig. 3)。それぞれの欠失はフレームシフトを起こし、直後に停止コドンをもたらした。また、両親の遺伝子解析で、Exon 2の同一の変異を父親で、Exon 5の同一の変異を母親で、それぞれヘテロで認めた。

**経過：**生後6ヵ月時には喉頭軟化症の所見は改善したため、非侵襲的陽圧換気による呼吸管理から離脱することができた。発達は順調で、生後8ヵ月時でつかまり立ち、12ヵ月でつたい歩き、1歳2ヵ月で独歩可能となっている。1歳2ヵ月時に有熱時痙攣(熱性けいれん複合型)を発症し、重積発作であったため抗てんかん薬の内服を開始した。現在まで無熱時けいれんは認めていない。明らかな運動発達遅

滞、精神発達遅滞は認めていない。

#### 考 察

全身の皮膚弛緩を特徴とする皮膚弛緩症はいくつかに分類され、本症例のような全身の大きく弛んだ皮膚、大泉門の閉鎖遅延、特徴的顔貌などをもつものは、常染色体劣性遺伝皮膚弛緩症2型(autosomal recessive cutis laxa type 2: ARCL2)に分類されている<sup>5)~9)</sup>。それがさらに2つのグループに分けられる。ひとつは、N型およびO型糖鎖合成の異常をもったCDG IIのグループ、もうひとつは糖鎖合成異常をもたないグループである。それらを見分ける臨床症状の違いは、今のところ明らかにはなっていない。大脳皮質形成異常を呈する頻度はCDGのグループのほうが多いとされるが、糖鎖異常をもたないグループでも同様にみられるものはある<sup>10)</sup>。

最近、このCDG IIのタイプのARCL2の原因遺伝子が空胞型ATPase (V型H<sup>+</sup>-ATPase)のサブユニットの1つであるATP6V0A2にあることが解明された(ATP6V0A2-CDG)<sup>7)8)</sup>。V型H<sup>+</sup>-ATPaseはゴルジ体などの細胞小器官内腔のpHを調整するプロトンポンプである。ATP6V0A2の欠損により、pHが制御できないために、シアル酸転移に異常が生じると考えられる。この疾患は、2005年にMoravaraが初めて報告<sup>5)</sup>して以降、現在まで30例あまりの症例が主に欧米、西アジアの国々から見つかっている。本邦では、2008年のOkanishiらの報告<sup>9)</sup>が初めてでかつ唯一の報告である。Okanishiらの症例のATP6V0A2遺伝子解析では、2塩基(AT)欠失と

**Table 2** Comparison of clinical characters between 17 patients reported previously and two Japanese patients

Clinical features	Frequency in 17 previous patients <sup>a</sup>	Japanese patients	
		Okanishi et al. <sup>b</sup>	Tsuda et al.
Characteristic facial features	1.00 (17/17)	+	+
Cutis laxa	1.00 (17/17)	+	+
Large fontanelles or delayed closure	1.00 (17/17)	+	+
Microcephaly	0.82 (14/17)	+	+
Joint laxity	0.82 (14/17)	-	+
Eye anomalies	0.76 (13/17)	-	-
Developmental delay, Mental Retardation	0.71 (12/17)	-	-
Partial pachygyria	0.57 (9/17)	+	+
SGA or delayed growth	0.47 (8/17)	-	-
Hernias	0.44 (7/16)	-	-
Congenital cardiac anomalies	0.18 (3/17)	-	-
Congenital urogenital anomalies	0.18 (3/17)	-	-
Coagulation anomalies	0.13 (2/15)	-	+
Liver function anomalies	0.13 (2/16)	-	+
Congenital joint anomalies	0.12 (2/17)	-	-
Seizures	0.06 (1/17)	+	+
Laryngomalacia	-	-	+

<sup>a</sup>: Hucthagowder et al, 2009<sup>8)</sup> <sup>b</sup>: Okanishi et al, 2008<sup>9)</sup>

9塩基 (TGCAAAGGA) 挿入が Exon 13 内の同一部位に生じている変異がホモでみられており<sup>10)</sup>, 本症例とは異なる変異である。過去の、遺伝子解析の結果を示した報告で、本症例と同様の変異を呈した報告はない。

ATP6V0A2-CDG の主な臨床症状 (Table 2) として、全身の皮膚の弛み、大きく開大した大泉門と閉鎖遅延、特徴的顔貌 (垂れ下がった眼裂、後方に回転し突き出した耳、長い人中、広い鼻) は全例でみられており、そのほか関節の過弾性や脱臼、小頭症、先天的な目の奇形や斜視などの眼科的異常、運動・精神発達遅滞、鼠径ヘルニアや臍ヘルニアは多くの例で認めている。頻度は少ないが、先天性心奇形、泌尿器系の奇形、痙攣などもみられる。血液検査では、頻度は少ないが、肝機能異常、凝固能異常を呈するものもある。TF や ApoC3 の IEF では全例が異常を呈する。画像検査では、約半数に脳回肥厚症や敷石状の脳回、多小脳回といった大脳皮質形成異常を伴う<sup>5)6)8)</sup>。中枢神経症状については、N型糖鎖の異常をもつ CDG (従来 of CDG-I) では、小脳や小脳虫部に奇形を認めることが多く、遊走異常は今まで報告されていない<sup>12)</sup>。遊走異常による皮質形成異常は、O型糖鎖の異常をもつ疾患に特有の所見とすることができる。

本症例でも、全身の皮膚弛緩、大きな大泉門と閉鎖遅延、特徴的な顔貌、小頭症、筋緊張低下、両側

前頭部から頭頂部の多小脳回等、上記の症状の多くを呈していた。血液検査で、生後1ヵ月時の TF の IEF で異常はなかったが、生後6ヵ月時の検査では異常を認めた点については、過去の報告でも指摘されている。早期乳児期の TF の IEF ではまだ TF の数自体が不十分なためスクリーニングの電気泳動で異常を検出できないことがあるため、疑わしい場合は数ヵ月後に再度検査を行うことが望ましいとされる。一方、ApoC3 の IEF は、早期乳児期でも異常パターンを呈するので、正しい診断に導くことができる<sup>11)</sup>。

本症例でみられた喉頭軟化症については、過去の報告では呈しているものはなかった。しかし、本疾患の皮膚症状の原因として、エラスチンの前駆体のトロポエラスチンのゴルジ体内での蓄積が生じ、エラスチン形成細胞のアポトーシスが起ることにより正常なエラスチン線維が形成されなくなることが示唆されており<sup>8)</sup>、喉頭蓋も同様にエラスチンで支持されていることから、喉頭軟化症についても疾患による一連の症状と考えることができる。

O型糖鎖 (Oマンノース型糖鎖) の異常と皮質形成異常を特徴とする疾患として、福山型筋ジストロフィー、脳眼筋症候群、Walker-Warburg 症候群などの、 $\alpha$ ジストログリカノパチーがある。これらは、 $\alpha$ ジストログリカンの Oマンノース型糖鎖の合成の障害で引き起こされ、先天性の筋の異常、脳細胞の

遊走異常, 先天性の眼の奇形を呈する。Oマンノース型糖鎖の異常による疾患と臨床的な類似点が多いにもかかわらず, 過去の ATP6V0A2-CDG の症例で筋生検を施行された1例では, 筋ジストロフィーの所見は確認されなかった<sup>5)</sup>。またこのタイプの CDG で, 斜視や近視など  $\alpha$ ジストログリカノパチーに類似した症状を呈しているながら, ほとんどの例で眼底所見は正常という報告<sup>13)</sup>もあり, その相違点から,  $\alpha$ ジストログリカンがこのタイプの CDG に関係しているわけではないと思われる。また, シアル酸は細胞接着, 分化, 神経線維の発達などに関係しており, 糖鎖の末端のシアル酸の付加異常により神経細胞の遊走に影響をもたらされていることも示唆されている<sup>14)</sup>が, 糖鎖合成の異常をもたない(CDGではない)タイプの ARCL2でも神経遊走異常による皮質形成異常を呈する例があり<sup>11)</sup>, 皮質形成異常を呈する機序については今後もさらなる解明が必要と思われる。

### 結 論

本邦ではまだ報告例の少ない ATP6V0A2 遺伝子異常による CDG の1例を経験した。過去の報告との症状の類似点から同疾患を疑い, IEF, 遺伝子解析から診断を確定することができた。全身の著明な皮膚弛緩, 大きく開大した大泉門, 大脳皮質形成異常等を認める場合は, 同疾患を疑って検査をすすめることが重要と思われる。

利益相反に関する開示事項はありません。

### 文 献

- 1) **Jaeken J, Hennet T, Matthijs G et al:** CDG nomenclature: time for a change! *Biochim Biophys Acta* **1792**: 825-826, 2009
- 2) **Eklund EA, Freeze HH:** The congenital disorders of glycosylation: a multifaceted group of syndromes. *NeuroRx* **3**: 254-263, 2006
- 3) **和田芳直:** 糖タンパク質糖鎖合成障害の疾患群 CDG. *大阪母子保健総合医療セ誌* **21**: 6-15, 2005
- 4) **Mohamed M, Guillard M, Wortmann SB et al:** Clinical and diagnostic approach in unsolved CDG patients with a type 2 transferrin pattern. *Biochemical et Biophysical Acta* **1812**: 691-698, 2011
- 5) **Morava E, Wopereis S, Coucke P et al:** Defective protein glycosylation in patients with cutis laxa syndrome. *Eur J Hum Genet* **13**: 414-421, 2005
- 6) **Morava E, Lefever DJ, Urban Z et al:** Defining the phenotype in an autosomal recessive cutis laxa syndrome with a combined congenital defect of glycosylation. *Eur J Hum Genet* **16**: 28-35, 2008
- 7) **Kornak U, Reynders E, Dimopoulou A et al:** Impaired glycosylation and cutis laxa caused by mutations in the vesicular H<sup>+</sup>-ATPase subunit ATP6V0A2. *Nat Genet* **40**: 32-34, 2008
- 8) **Hucthagowder V, Morava E, Kornak U et al:** Loss-of-function mutations in ATP6V0A2 impair vesicular trafficking, tropoelastin secretion and cell survival. *Hum Mol Genet* **18**: 2149-2165, 2009
- 9) **Okanishi T, Saito Y, Yuasa I et al:** Cutis laxa with frontoparietal cortical malformation: a novel type of congenital disorder of glycosylation. *Eur J Paediatr Neurol* **12**: 262-265, 2008
- 10) **湯浅 勲, 遠藤 実, 入澤淑人ほか:** ATP6V0A2の変異による先天性グリコシル化異常症. *DNA 多型* **19**: 255-258, 2011
- 11) **Morava E, Guillard M, Lefeber D et al:** Autosomal recessive cutis laxa syndrome revisited. *Eur J Hum Genet* **17**: 1099-1110, 2009
- 12) **Jaeken J, Matthijs G:** Congenital disorders of glycosylation: a rapidly expanding disease family. *Annu Rev Genomics Hum Genet* **8**: 261-278, 2007
- 13) **Van Maldergem L, Yuksel-Apak M, Kayserili H et al:** Cobblestone-like brain dysgenesis and altered glycosylation in congenital cutis laxa, Debre type. *Neurology* **71**: 1602-1608, 2008
- 14) **Mercken M, Fischer I, Kosil KS et al:** Three distinct axonal transport rates for tau, tubulin, and other microtubule-associated proteins: evidence for dynamic interactions of tau with microtubules in vivo. *J Neurosci* **15**: 8259-8267, 1995