

変動していると考えられる。従って、2倍程度の変動で症状が出現することは、同遺伝子の正確な発現が正常の脳形成に必症である事を示している。今後、同遺伝子の同定と機能解析が重要である。

#### E. 結論

眼間解離、高口蓋と中等度知的障害が見られる1症例の ZFH1B 遺伝子

(ZFH1B) を解析し、第7イントロンに1塩基置換 (916+6T>G) を同定した。同症例の抹消血 mRNA の解析では、第7エクソンが消失した異常 ZFH1B mRNA も見られた。同変異を含むキメラ遺伝子を用いた発現実験により、症例では正常の ZFH1B mRNA が約65%であると推測された。この15%の ZFH1B mRNA の増加が症例の症状の改善に関与していると考えられた。

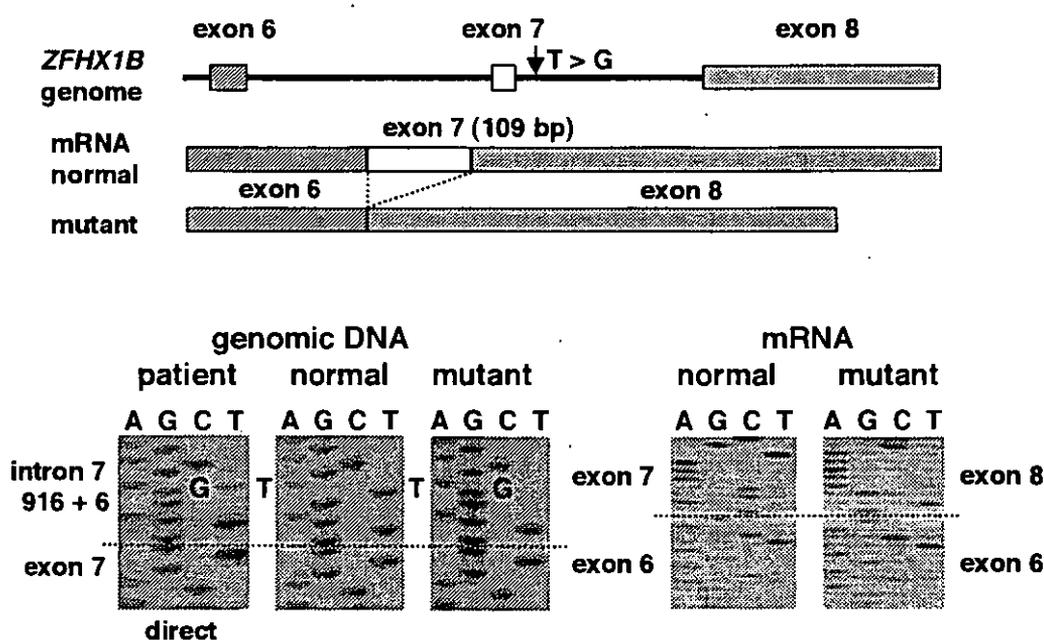


図1 ZFH1B 第7イントロンのスプライス変異

症例から第7イントロンのスプライス変異を同定した。抹消血のZFH1B mRNA1には、第7エクソンのスキッピングが見られた。(916+6 T>G, exon 7 skipping, 270fs304X)

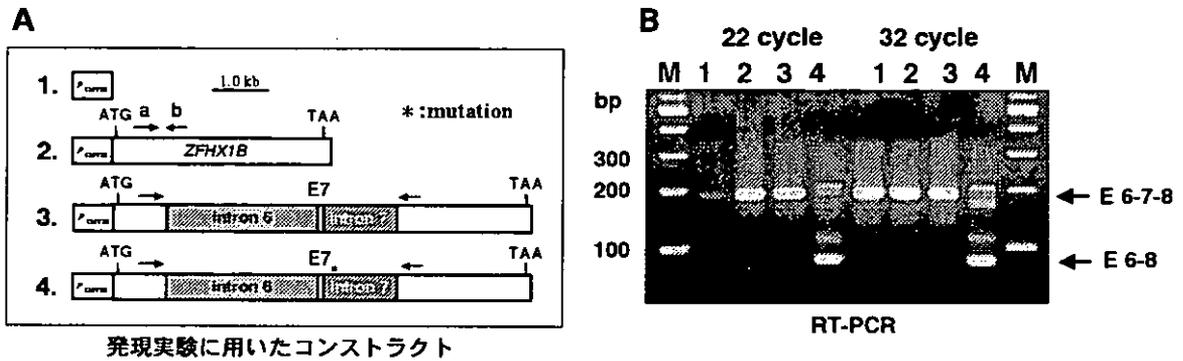


図2 ヒト培養細胞を用いた *ZFHx1B* の発現

4番の遺伝子 (イントロン7 変異を含むキメラ遺伝子) をHEK293細胞に導入すると複数の転写産物が見られるが、3番の遺伝子の場合には1種類 (正常のスプライシング) だけである。

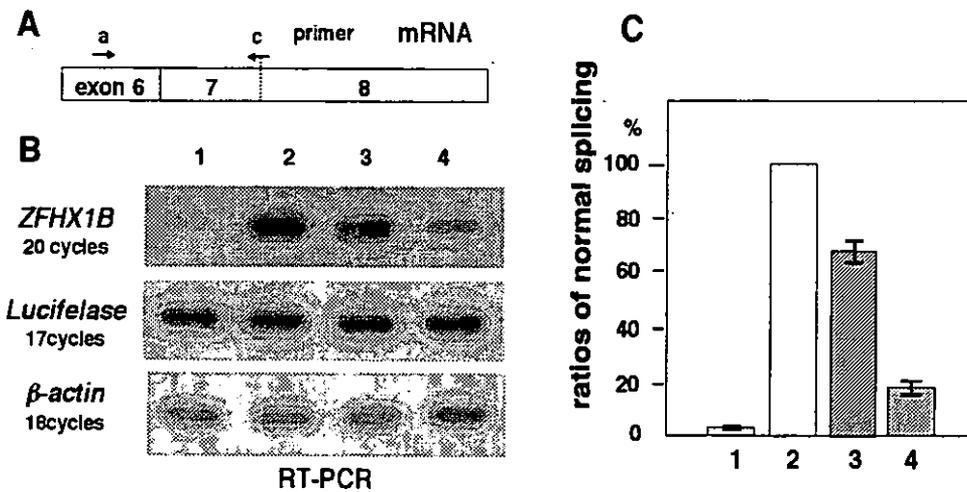


図3 Quantitative PCRを用いた正常*ZFHx1B*の定量

図2と同じプラスミドをHEK293細胞に導入した後に全RNAを抽出し、正常*ZFHx1B* mRNAのみを増幅する(A)のプライマーを用いてRT-PCRを行った。変異を含むキメラ遺伝子を導入した時には、変異のないキメラ遺伝子の場合の約30%の正常*ZFHx1B* mRNAを同定した (B, C)。

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）  
分担研究報告書

知的障害を伴った Hirschsprung 病の分析

分担研究者：長屋 昌宏（愛知県心身障害者コロニー総長）

研究協力者：加藤 純爾、新美 教弘、田中 修一  
（愛知県心身障害者コロニー中央病院小児外科）

研究要旨

2001 年に愛知県心身障害者コロニーにおいて発見されたヒルシュスプルング病 (HSCR) の関連遺伝子、SIP1 (Smad interacting protein 1) をコードする *ZFHX1B* の異常症例では、HSCR と同時に高度な知的障害を伴うことも明らかにされた。そして、その後の研究は HSCR を伴わない知的障害例にも、同じ遺伝子異常があることを突き止め、この遺伝子は HSCR の本態となる腸管支配神経の発達のみならず、頭脳の発達に強く拘わった遺伝子であると信じられるようになって来た。そこで、HSCR の自験例を知的障害の観点から分析した。その結果、Down 症などの明らかな染色体異常と出生後に生じた何らかの病態によるものを除くと、その症例に認められる知的障害の原因はこの遺伝子異常にある可能性が高いことを証明できた。また、中部地区から集計された HSCR のうち、当院の症例以外で SIP1 異常が疑われ、分子遺伝学的にそれを証明できた 2 例について、その臨床像を詳しく調査した結果、すでに報告されたものと酷似していたことを明らかにできた。

A. 研究目的

2001 年に私共から報告された 2 番の染色体に存在する SIP1 (Smad interacting protein 1) をコードする *ZFHX1B* という遺伝子の異常症例は HSCR のみでなく高度の知的障害も伴うことが明らかにされた。そして、その後の研究は HSCR を伴わない知的障害例にも、同じ遺伝子異常があることを突き止め、この遺伝子は HSCR の本態となる腸管支配神経の発達のみならず、頭脳の発達に強く拘わった遺伝子であると信じられるようにな

って来た。そこで、HSCR の自験例を知的障害の観点から分析し、この遺伝子異常がどの程度にかかわっているかを明らかにすることを目的にした。また、中部地区から集計された HSCR のうち、当院の症例以外で SIP1 の異常が疑われ、遺伝子学的にそれを証明できた 2 例について、その臨床像を詳しく調査した

B. 対象と方法

1970 年から平成 2002 年までに愛知県心身障害者コロニーにおいて経験した

210 例の HSCR を知的障害を観点に後方視的に分析した。また、中部地区で集計された HSCR のうち、SIP1 の異常が疑われた当院以外の 7 例について臨床的および遺伝子学的に検討した。そして、SIP1 の異常が証明された 2 例に自験例の 7 例を加えた 9 例を対象に主として知的障害に関して分析した。

### C. 研究結果

#### I) 愛知県心身障害者コロニー中央病院の分析 (表 1)

210 例の HSCR のうち 23 例、11.0% が知的障害を伴った。知的障害の原因は 8 例、35.8% が Down 症であり、SIP1 異常症例が 7 例、30.4% であった。残りの 8 例のうち 5 例には表 1 に示したような後天性の明らかな原因があった。他の 3 例は明らかではないが何らかの後天性の要因を伴っていた。それらは全結腸型 HSCR で栄養障害を伴った 1 例、特異な染色体異常例が 1 例、および成人型 HSCR の 1 例であった。

#### II) 愛知県心身障害者コロニー中央病院以外の症例の分析

1. 中部地区で 1,344 例の HSCR が集計されたが、そのうち最終的に 7 例で SIP1 の異常が疑われ、2 例で SIP1 の異常が証明された。

#### 2. SIP1 の異常の詳細

##### ①石川県立中央病院からの 1 例：

ZFHXB の 1290 番目の G から 7 塩基対 (GAGTTCA) が欠失し、同部位に未知の 6 塩基対 (ACTGAG) の挿入が見られた。その結果、次の 432 番目のアミノ酸が終止コドンになっていた。

##### ②新潟大学からの 1 例：

ZFHXB の全てを含んだその前後 332 kb の欠失を明らかにできた。

#### III) SIP1 の異常に基づく HSCR の 9 症例の分析、とくに知的障害を中心に (表 2)

性別は男 4 に対し女 5 人であった。妊娠・在胎週数・分娩にはとくに異常を認めなかった。出生体重では在胎 36 週が 1.98 kg であった以外は 2.8 kg 以上であった。1 つの特徴的な所見は出生時の頭囲にあり、全例で正常平均値を下回り、最も重い症例では  $-2SD$  以下と著しく小さかった。ヒルシュスプルング病の範囲は、7 例が recto-sigmoid であり、2 例が splenic plexure までの long type であった。心奇形の合併は 5 例で認められ、うち 3 例が動脈管開存症で、ファロー四徴症と心房中隔欠損症各 1 例であった。その他の合併奇形として、知的障害に連なる脳梁欠損と大脳萎縮を各 2 例に認めている。

染色体検査では 7 例が正常であったが、 $t(2;13)(q22;q22)$  と  $del2q(22.2-24.2)$  を各 1 例に認めた。SIP1 異常に関しては多様性があった。すなわち、frame shift が 1 例、nonsense mutation が 2 例、ZFHXB の部分的な欠失が 2 例、同遺伝子の全欠失が 4 例であった。その詳細は図 1 に示した。

顔貌の特徴として、Hypertelorism と wide nasal bridge それに sharp jaw は高頻度に認められた。そして、strabismus は 66% に確認されている。

小頭症は全例で認められ、てんかんが臨床的には発作として 6 例で、脳波上の異常所見として 7 例に認められた。

発育に関する分析では、定額、はいはいの開始、独歩、などで著しい遅れが全例で認められ、発達指数でも 7 か

ら33が6例で、他の3例は計測不能であった。

現在の年齢は2歳8ヶ月から25歳である。歩行がしっかりできるのは3例で、よろよろしながら3例、他の3例はいまだ歩けていない。頭囲は全例が-2SD以下と小さく、しかも出生時に比べてその程度が進行性であった(図2)。言葉に関しては、数語のみが5例、何も無いが4例であり、当然のこととして会話は不可能であった。

#### D. 考察

今回発見されたSIP1をコードするZFHX1BはHSCRの6番目の関連遺伝子となるが、臨床像の偏りからもそれは単にHSCRに留まらず、知的障害や身体的な発達障害にも強くかかわった遺伝子であると考えられる。そこで視点を知的障害に向けて、HSCRを分析した。平成13年度の本研究で行われた中部地区のアンケート調査によって、1,344例のHSCRが集計されたが、うち84例、6.3%に知的障害を伴っていた。これらのうち55例、65%がDown症などの染色体異常で占められた。一方、愛知県心身障害者コロニーで経験されたHSCRは過去32年間で210例であった。うち9例を幼児期に失ったが、201例が生存した。そして、23例(10.9%)が知的障害を伴い、アンケート調査よりも高い数値になった。その理由については、コロニーの症例では、Down症などの染色体異常を伴った、すなわち原因が明らかな症例が8例、36%に過ぎなかったことから、追跡の中で明らかにされていく知的障害例が多かったからであろうと思われる。ここに差が生じた理由は、追跡の密度によると

ころが大きかったのではないかと考えている。

さて、HSCRに伴う知的障害の原因としては、Down症などの染色体異常が良く知られており、事実、今回の調査でもそれが裏付けられた。私共の23症例を詳細に検討したが、Down症は8例、36%と確かに多くを占めたが、SIP1(ZFHX1B)が7例、30%とそれに匹敵する数値であった。そして、表1に示したような明らかな併発症(例えば髄膜炎後遺症など)によるものが5例、22%あり、はっきりとはしないが、一応の理由づけが可能な症例が3例であった。この分析から、以下の推論が可能になると考えている。

1. 新生児HSCRで出生児の頭囲が正常平均値を下回る症例は嚴重な追跡が必要である。
2. 加齢とともに頭囲の増加が思わしくなく、正常の-2SD以下になってくる症例では特に注意が必要である。
3. そして、知的障害が明らかにされ、Down症や生後に生じた知的障害に関連付けられる併発症を認めない症例では、SIP1の異常が強く疑われる。

#### E. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 長屋昌宏、加納泉：愛知県における一般新生児外科症例のregionalizationの実態. 日本小児外科学会雑誌 39: 34-41, 2003.
- 2) 長屋昌宏：新生児外科32年の臨床. 日本臨床外科学会雑誌 64: 1025-1037, 2003.

##### 2. 学会発表

- 1) 田中修一、長屋昌宏、加藤純爾、新美教弘、加藤禎洋、山田裕一、若松

延昭：共通する臨床像を契機に見出されたヒルシュスプルング病の新しい遺伝子異常. 日本小児外科学会総会（京都）2003.

2) 長屋昌宏、加藤純爾、新美教弘、田中修一、加藤禎洋、深水志生子：新

生児 ECMO100 例の臨床. 日本小児外科学会総会（京都）2003.

3) 長屋昌宏、加藤純爾、新美教弘、田中修一、加藤禎洋、深水志生子：横隔膜ヘルニア 217 例の臨床. 日本新生児学会総会（郡山）2003.

**表 1 知的障害を伴ったヒルシュスプルング病  
愛知県心身障害者コロニーでの 210 例の分析**

知的障害を伴う例：	23 例	(10.9 %)
➤Down Syndrome：	8 例	(35.8 %)
➤SIP1 異常：	7 例	(30.4 %)
➤Secondary*：	5 例	(21.7 %)
➤Unknown**：	3 例	(13.0 %)

表2 SIP1の異常が証明されたHSCR、9症例の分析

特徴	結果
性	男4:女5
妊娠	羊水過多:1, 異常なし:8
分娩	経膣:8, 緊急帝王切:1
在胎週数	満期:8, 36w:1
出生時 体重	満期:2.8kg-3.3kg, 36w:1.98kg
頭囲	-0.6SD~-2.4SD, -2.0SD以下:1
ヒルシュスプルング病	short:7
	long:2
心奇形	PDA:3, TOF:1, ASD:1, なし:4
他の奇形	幽門狭窄:2, 側彎症:1, 脳梁欠損:2, 大脳萎縮:2
染色体	正常:7, t(2;13)(q22;q22):1, del 2q(22.2-24.2):1
遺伝子	frame shift:1, nonsense mutation:2
	deletion of a part in SIP1:2
	deletion of entire SIP1:4
顔貌	Hypertelorism:8/9, Strabismus:6/9, Wide nasal bridge:8/9
	Sharp jaw:7/7, 不明:2, Low set ear:4/9
小頭症	9/9 (進行性)
てんかん	発作:6/9, 脳波異常:7/9
低身長 (<-2SD)	3/9
発育	高度遅延:9/9
定額	4-5m:7, 7m:1, 1y3m:1
はいはい	<1y:3, 1-4y:5, not yet:1
独歩	3-8y:5, 15y:1, not yet:3
DQ	7-33:6, 不能:3
現在	2y8m-25y
歩行	しっかり:3, よろよろ:3, not yet:3
身長	<-2SD:3, >-2SD:6
体重	<-2SD:4, >-2SD:5
頭囲	<-2SD:9
ことば	a few words:5, none:4

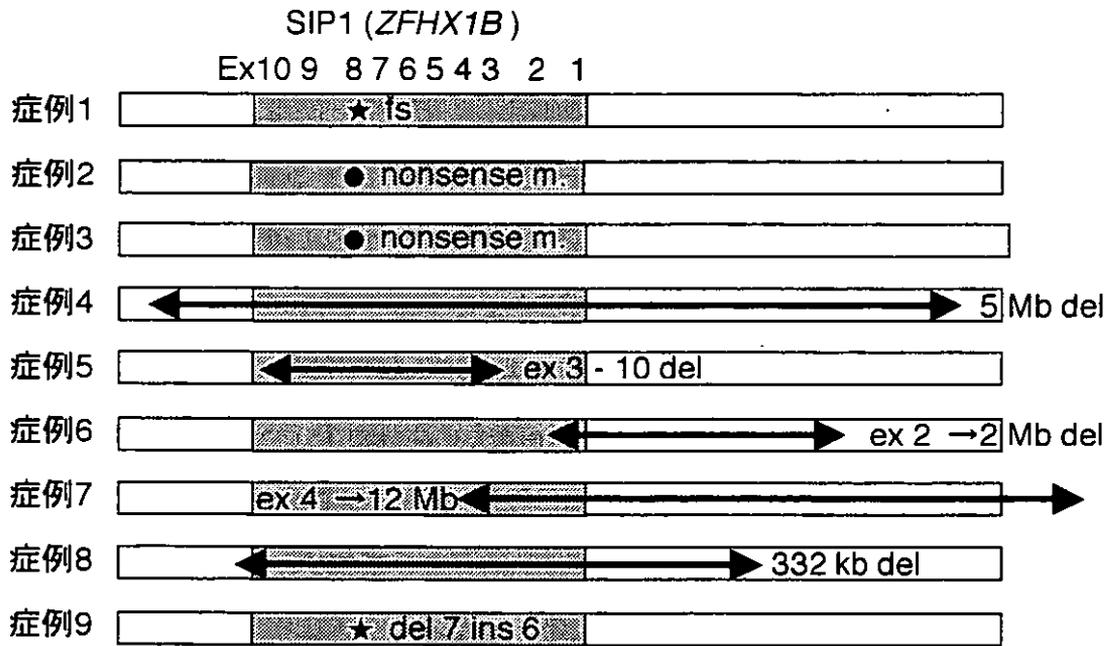


図 1 遺伝子異常の範囲

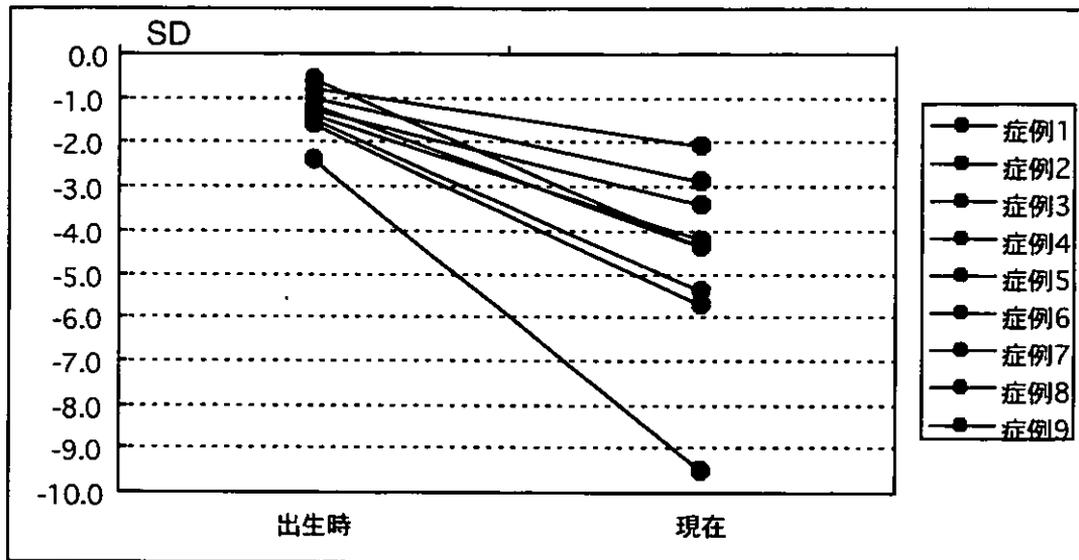


図 2 頭囲の変化

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）  
分担研究報告書

HSCR を伴う SIP1 欠損（異常）症における直腸病変部腸筋神経叢の病理学的検討

分担研究者：長屋 昌宏（愛知県心身障害者コロニー総長）

研究協力者：石原 尚子（名古屋大学医学部医学研究科 小児科）

加藤 純爾（愛知県心身障害者コロニー中央病院小児外科）

島田 厚良（愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所 病理学）

研究要旨

SIP1 欠損(異常)症は *ZFHX1B* の変異または欠失により引き起こされる先天性複合奇形症候群の1つであり、著明な脳発達障害と様々な神経提障害が出現する。本症候群におけるヒルシュスプルング病 (HSCR) の合併は 50~80 %と報告により幅があり、その病理所見についての検討は過去に報告されていない。今回我々は、HSCR を合併した SIP1 欠損(異常)症の患者 7 例 (*ZFHX1B* 変異 3 例、欠失 4 例) の腸筋神経叢の病理学的検討を形態計測を用いて行った。欠失を認めた 4 例は手術切片の通常病理検査で aganglionosis と診断されたのに対して、変異を認めた 3 例は 2 例が normoganglionic、1 例が hypoganglionosis と診断されていた。欠失 4 例のパラフィン切片上の aganglionic region の範囲は 3.5~18.4 cm であった。形態計測の結果、変異を認めた 3 例は、神経節平均面積と 1 mm 腸管あたりの神経叢面積、そして 1 神経節あたりの神経細胞数は正常コントロールより有意に小さいことが証明された。今回の検討により、*ZFHX1B* の異常による腸筋神経叢への影響は、変異より欠失で大きい傾向があること、変異の症例間でも重症度にばらつきがあることを確認した。

A. 研究目的

最近、SIP1 欠損(異常)症は Mowat-Wilson (M-W) 症候群とも呼ばれている。M-W 症候群は、著明な脳発達障害と様々な神経提障害が出現する。神経提障害の1つである HSCR は、M-W 症候群の 50~80 %に合併すると報告されている。本研究では、形態計測を用いて腸筋神経叢の病理学的検討を行い、様々な臨床像と遺伝子異常との関連性を検討した。

B. 研究対象と方法

M-W 症候群の患者 7 例と、M-W 症候群ではない HSCR 患者 3 例、そして HSCR のない正常コントロール 3 例において直腸腸筋神経叢の病理所見の検討を行った。

1) 対象 12 例は以下のように 4 群に分類した。

第 1 群：正常コントロール 3 例（臨床的、病理学的に HSCR なし。）

第 2 群：non-MWS HSCR 3 例（M-W 症候群ではない HSCR 患者で、直腸粘膜

生検で aganglionosis を認めるが、手術切片には aganglionic region を認めない。) )

第 3 群 : M-W 症候群のうち ZFHX1B に変異を認めた症例 3 例 (全例手術切片には aganglionic region を認めない。)

第 4 群 : M-W 症候群のうち ZFHX1B を含む欠失を認めた症例 4 例 (全例手術切片に aganglionic region を認める。)

## 2) 病理学的計測方法

直腸病変部の手術切片をパラフィン包埋し、厚さ 4 mm にスライスして HE 染色およびトルイジンブルー染色を行った。さらに、S-100 と MAP2 に対する抗体を用いて免疫染色を行った。

形態計測は手術切片の肛門側から 3 cm について行った。以下の 6 つのパラメータを計測した。

1. 神経節の平均面積
2. 1 mm 腸管あたりの腸筋神経叢面積
3. 1 神経節あたりの神経細胞数
4. 1 mm 腸管あたりの神経細胞数
5. 1 mm 腸管あたりの神経節数
6. 神経節間の平均距離

## C. 研究結果

第 4 群 (ZFHX1B 欠失群) は測定部位に神経節を認めず、aganglionic region の長さは 3.5, 14.3, 14.4, 18.4 cm であった。この群の形態計測は神経叢面積のみを行った。各パラメータの結果は以下のとおりである。

1. 神経節の平均面積 : 第 2 群と第 3 群の値はほぼ同じで、ともに第 1 群に比し有意に小さかった (図 1)。
2. 1 mm 腸管あたりの神経叢面積 : 第 4 群の値は他のどの群に対しても有意に小さかった。第 2 群と第 3 群の値はほ

ぼ同じで、ともに第 1 群に比し有意に小さかった (図 2)。

3. 1 神経節あたりの神経細胞数 : 第 2 群と第 3 群の値はほぼ同じで、ともに第 1 群に比し有意に小さかった (図 3)。
4. 1 mm 腸管あたりの神経細胞数 : 第 3 群の値は第 1 群に比し有意に小さかったが、第 2 群の値は有意差を認めなかった。 (図 4)
5. 1 mm 腸管あたりの神経節数 : 第 1-3 群間で有意差を認めなかった (図 5)。
6. 神経節間の平均距離 : 第 1-3 群間で有意差を認めなかった (図 6)。

## D. 考察

M-W 症候群では、同じ ZFHX1B 遺伝子に異常を有しながらその臨床像は様々である。今回は腸管病変に着目し、その病理解析を形態計測を用いて行った。第 2 群と第 3 群は、手術切片の通常病理検査ではほとんどが normoganglionic (1 例のみ hypoganglionosis) という診断であったが、今回の形態計測により、神経節面積、神経叢面積、神経節あたりの神経細胞数が有意に小さいことから、手術切片肛門側には形態計測によって初めて明らかとなる比較的軽度な腸筋神経叢異常が存在したと考えられる。この結果から、第 3 群は第 2 群と同様に、直腸に局限した aganglionosis であることが推察される。これに対し、第 4 群は手術切片の通常病理検査で aganglionosis を認めている。このことより、ZFHX1B の異常による腸筋神経叢の病変の程度は、変異より欠失の方が重篤であると考えられる。第 3 群の 3 例はともに exon 8 に変異を有しているが、その中でも神経叢病変の程度に幅が見られたことから、腸筋神経叢の異常の程度

は、遺伝子変異のみに規程されるものではなく、なんらかの環境要因も影響を与えていることが推察される。

#### E. 結論

HSCR の病因遺伝子の 1 つである

*ZFHX1B* の異常により発症する M-W 症候群では、*ZFHX1B* の欠失例で変異例よりも HSCR の病理所見が顕著であること、また、*ZFHX1B* 異常により生じる腸筋神経叢病変には個々の症例で差がみられることを確認した。

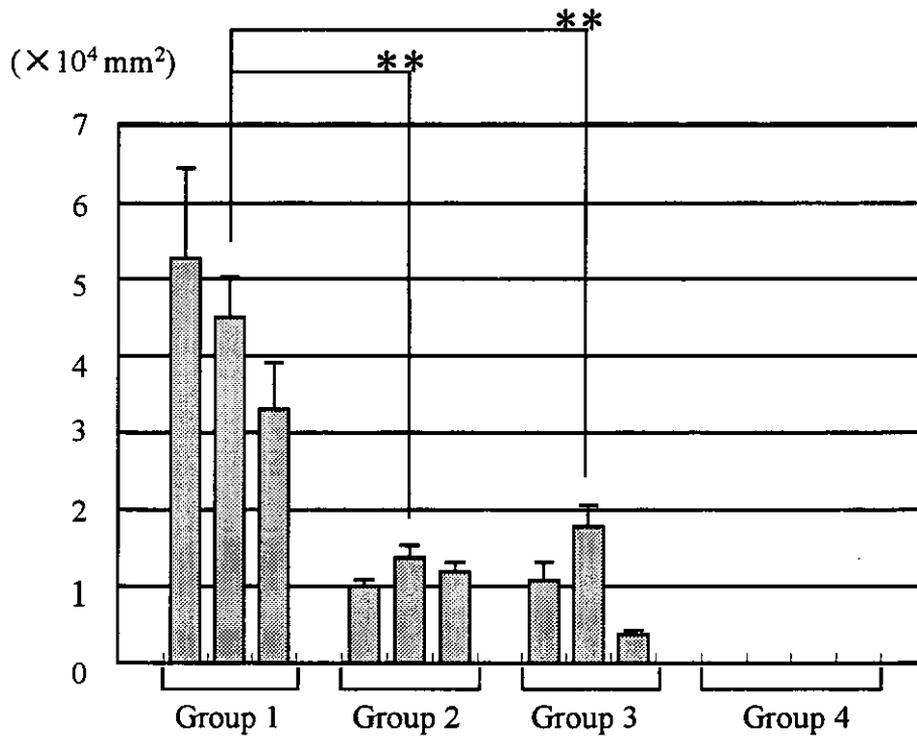


図1 神経節の平均面積

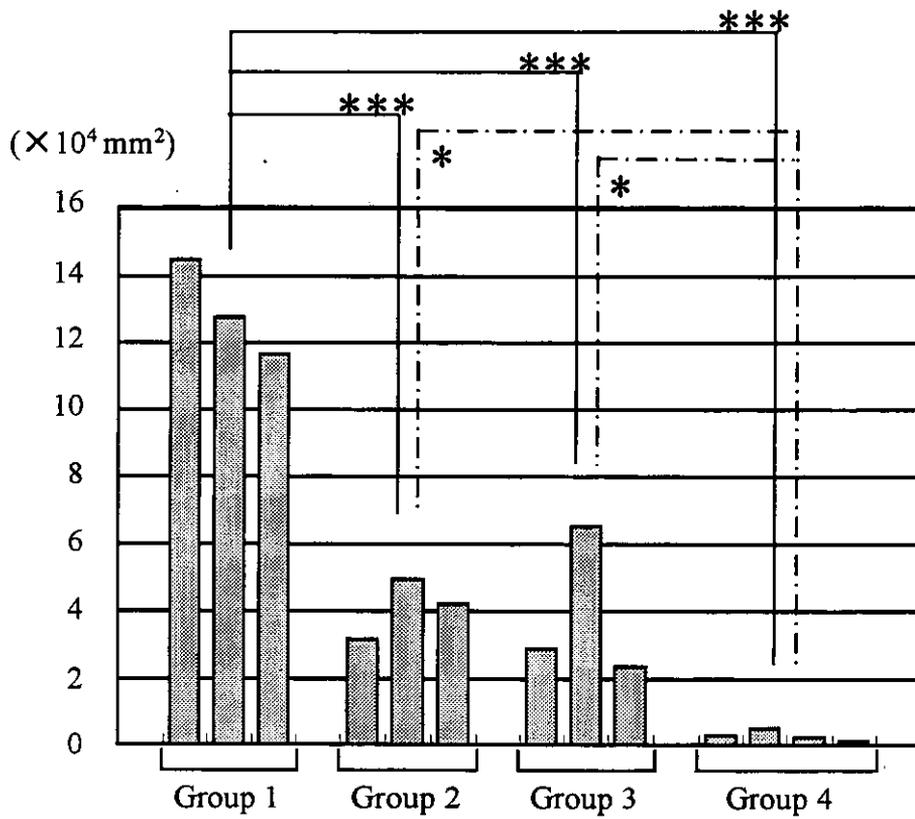


図2 1 mm 腸管あたりの腸筋神経叢面積

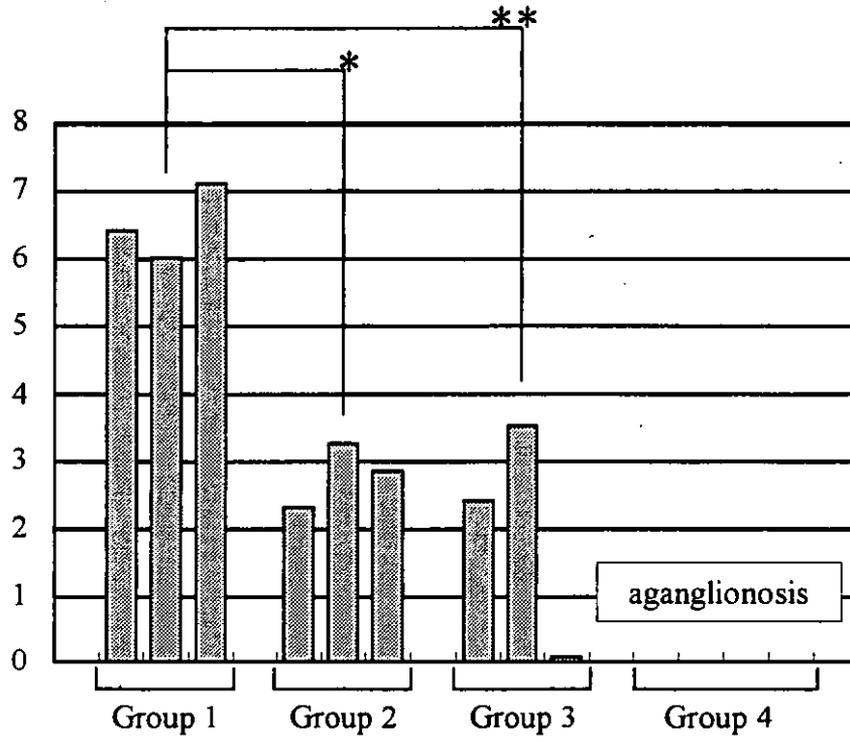


図3 1神経節あたりの神経細胞数

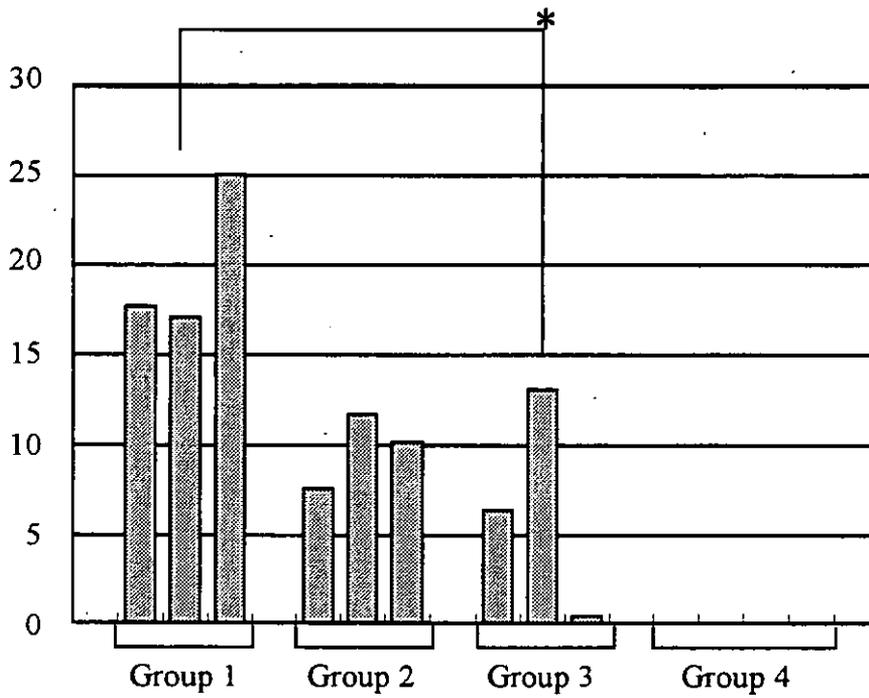


図4 1 mm 腸管あたりの神経細胞数

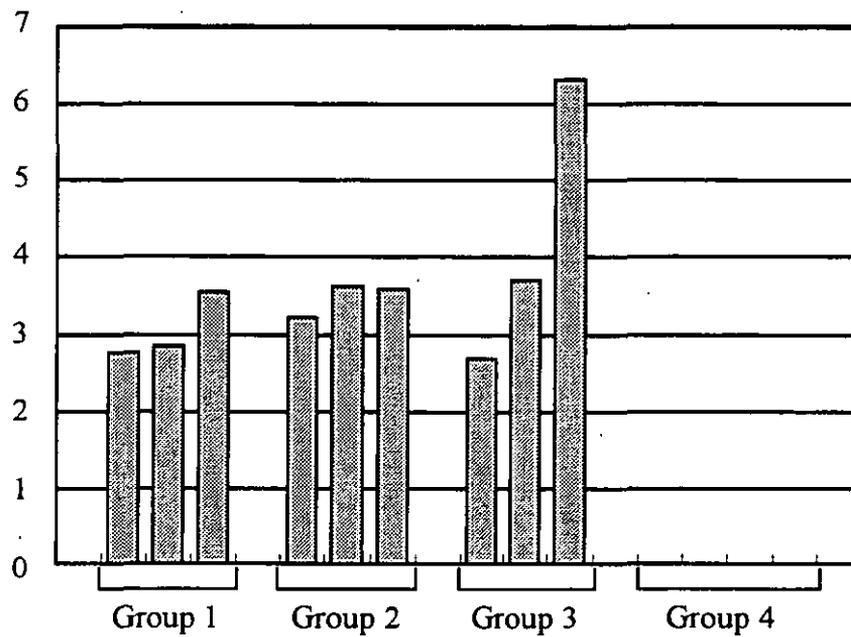


図5 1 mm 腸管あたりの神経節数

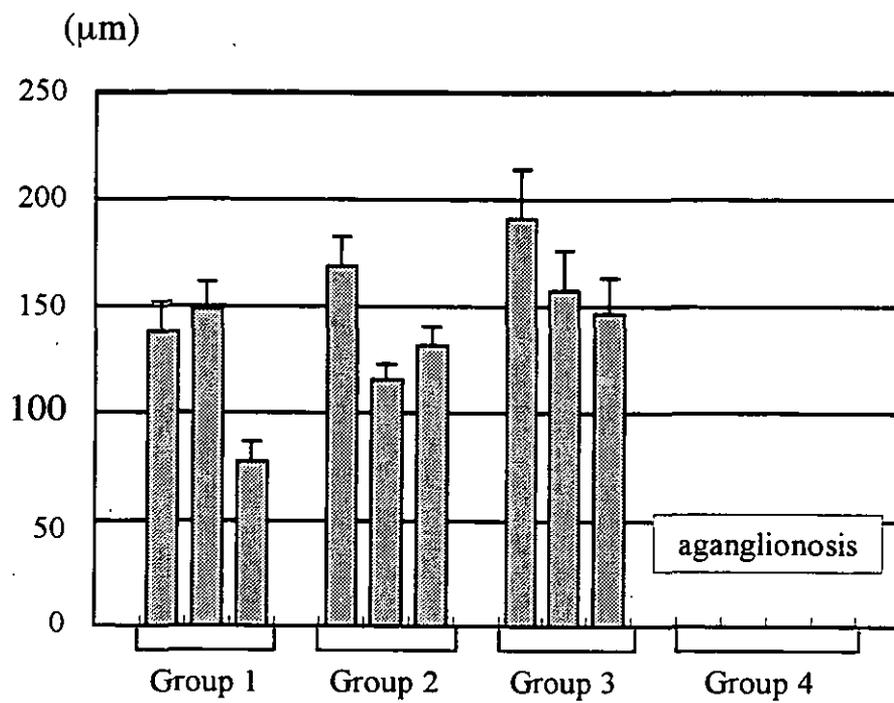


図6 神経節間の平均距離

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）  
分担研究報告書

知的障害を呈する巨大結腸症の集積とその患者の臨床型の確立  
— Hirschsprung 病・類縁疾患におけるNGF/受容体系発現の検討  
ならびに当院における遺伝子異常を伴った3症例の臨床経過報告 —

分担研究者 佐伯 守洋（国立成育医療センター 院長）

研究協力者 黒田 達夫（国立成育医療センター 外科医長）

研究要旨

Hirschsprung 病 8 例の腸管 20 検体について神経成長因子 (NGF)・受容体系の発現みると、NGF mRNA の発現は古典的な Hirschsprung 病腸管の病変部では 100%みられたのに対して、類縁疾患の結腸では全くみられず、両者は異なる病態を持つことが示唆されたが、NGF の病因的な役割は同定できなかった。一方、臨床的に SIP1 遺伝子異常、エンドセリンβ受容体遺伝子異常、Waardenburg 症候群の症例を比較すると、神経系発生の初期に働く SIP1 遺伝子異常症例では症状が重篤であった。以上より、神経系発生の各段階に働く遺伝子異常により各々の表現型がとられることと、その中で NGF は最も下流で働く可能性が示唆された。

A. 研究の背景・目的

若松、長屋らによる Hirschsprung 病患者における SIP1 遺伝子異常の報告により、知能障害や独特の顔貌など特異な臨床像を呈する一群の Hirschsprung 病症例が独立した症候群として同定された。本症例の臨床像や遺伝子異常の解析は、神経系、特に神経堤の発育分化を解明する上で極めて重要な手掛かりを提供するものと思われる。そこで今年度は SIP1 以外の Hirschsprung 病関連の遺伝子異常、遺伝子発現に関する基礎的・臨床的検討を行い、SIP1 遺伝子異常症例と比較した。

B. 研究の対象と方法

1. Hirschsprung 病・類縁疾患の自験例 8 例より採取された 20 箇所 of 消化管組織検体において、神経成長因子 (NGF) およびその高親和性レセプター (trk A) ならびに低親和性レセプター (LNGFR) の発現を RT-PCR 法を用いて検索し、組織像と合わせて検討した。
2. 自験例において SIP1 遺伝子異常、エンドセリンレセプターβ遺伝子異常、Waardenburg 症候群の各 1 自験例において成長など長期の経過を含めて臨床像を比較した。

## C. 研究結果

### 1. Hirschsprung 病・類縁疾患の腸管における神経栄養因子 (NGF)・受容体系の発現

RT-PCR 法を用いた腸管における NGF およびその高・低親和性受容体の mRNA 発現は、消化管の部位や無神経節部と検体採取部の位置関係によって変化し、このため正常腸管と無神経節腸管の間でははっきりした発現パターンの差は同定できなかった。しかしながら、NGF mRNA の発現は古典的な Hirschsprung 病腸管の病変部では 100%みられたのに対して、類縁疾患の結腸では全くみられなかった。2種類の受容体の mRNA はいずれの疾患群の病変部でもほとんどの症例で発現していた。

### 2. 遺伝子異常を伴った Hirschsprung 病自験例の解析

#### 1) 症例と遺伝子解析結果

症例 1: SIP1 遺伝子異常症例

(6歳7ヵ月、男児)

診断: Hirschsprung 病

動脈管動脈瘤

尿道下裂

脳波異常 (軽度)、てんかん

精神発達遅滞

発育障害、発達障害

遺伝子解析結果:

2083 番目の C (シトシン) が T (チミン) に変化 (2083C>T)。その結果、695 番目のアミノ酸 (アルギニン) が終止コドンに変わり (R695X)、そこで蛋白合成は終わる (ナンセンス変異)。

症例 2: エンドセリンレセプターβ 遺伝子異常症例 (38歳、男性)

診断: Hirschsprung 病

(一過性) 脱毛

遺伝子解析結果:

エクソン 4 のコドン 950 の アデニンがグアニンに変異。その結果グルタミンがアルギニンに変異し、続くエクソン 5 の全域が欠失している。

症例 3: Waardenburg 症候群

(4歳4ヵ月、男児)

遺伝子解析: 未実施

#### 2) 3 症例の臨床的比較

エンドセリンレセプターβ 遺伝子の異常の確認された症例 2 では、一つのエクソン全域欠失を含む大きな遺伝子異常が見られたにも拘わらず Hirschsprung 病術後は一次的に脱毛が見られた以外は臨床的に異常を認めず、成人化している。一方、SIP1 異常症例と Waardenburg 症候群症例を比較すると、ともに満期産で正常出生体重であるが、SIP1 異常症例では動脈管動脈瘤、尿道下裂、特異な顔貌、てんかん (左上眼瞼、上下肢の間代性痙攣) を合併し、一方 Waardenburg 症候群では聴力・三半器官の障害や青色の虹彩を認めた。後者では成長障害はみられなかったが、SIP1 異常症例では身長は 50 パーセントイルにのっているものの体重増加は 3歳以降鈍化して 6歳で 5パーセントイルと著明な成長障害を認めている。発達に関しては Waardenburg 症候群では遅延してはいるものの言語の理解が可能で 3歳7ヵ月でつかまり立ち・つたい歩きができるのに対して SIP1 異常では 6歳でもこれらはできず、より強い発育障害が見られた。また性格面でも攻撃的な SIP1 異常症例と大人しい

Waardenburg 症候群症例では対照的であった。

#### D. 考察

Hirschsprung 病は遺伝的背景が乏しく合併奇形の少ない先天性疾患として知られ、既知の原因遺伝子のうち最も発現頻度の高い RET 遺伝子の異常でも 5%程度の頻度と報告されている。このため本疾患の病因は multi-genetic, multi-factorial とする考えが一般的である。一方、中枢性低換気症候群や Waardenburg 症候群など、中枢神経系疾患や神経系発生に関与する遺伝子異常の部分症として発生する Hirschsprung 病の存在が知られている。Waardenburg 症候群の原因遺伝子とされるエンドセリン関連遺伝子も、SIP1 遺伝子も神経堤細胞の発育、分化の課程の異なる時期に働くことが知られている。この課程のさらに末梢にある神経栄養因子 (NGF) 受容体系に関しては、本研究前半においても Hirschsprung 病の発生との直接的な関連を同定し得なかった。NGF 受容体系の発現は本疾患の病因よりも、結果として形成された消化管壁内神経叢を反映したものではないかと考える。

一方、遺伝子異常がもたらす臨床症状の詳細な比較は神経系の機能的発生に関する有用な情報をもたらさうと思われる。前出の遺伝子のうち発生課程の最も上流で働くと考えられる SIP1 遺伝子に関しては動物実験的にもその異常がホモである症例は胎児死亡となることが知られており、神経系分化の早い段階に関与する本遺伝子の変異で、出生後外科手術

の対象となりう症例は SIP1 遺伝子異常のある母集団のごく一部であることが考えられる。

自験例において Waardenburg 症候群症例と SIP1 遺伝子異常症例をさらに詳細に比較したところ、2 症例の臨床像は大きく異なることが分かった。発生課程のより上流で働く SIP1 遺伝子異常症例では、合併異常が循環器、泌尿器など広汎におよび神経系の発育遅延も Waardenburg 症候群症例よりはるかに高度である。身体的にも SIP1 遺伝子異常ではある時期より体重増加が著明に遅れていた。両者は性格や会話の理解能力においても顕著な差がみられた。これらが単なる個体差であるのか、それぞれの遺伝子異常に起因した相違であるのか、全国的規模でさらに症例を集めて検討してゆく必要がある。その結果、SIP1 遺伝子の神経系機能的発生における役割がより明らかにされるものと思われる。

興味ある結果は、エンドセリンレセプター  $\beta$  遺伝子の大きな異常が同定された症例では、Hirschsprung 病のほかにも中枢神経系機能などに全く問題を認めなかったことである。同じエンドセリン系の遺伝子異常の中でも Waardenburg 症候群症例とは対照的であった。これは神経系発生の課程においてエンドセリン系が複数の異なる時期に働いており、より上流における障害が Waardenburg 症候群を呈し、下流における障害は本研究で発現異常を検索した NGF と同様に臨床的には無症候に終わる可能性を示唆する。



厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）  
分担研究報告書

東北・北海道地区における SIP1 欠損症の現状  
（第二次アンケート調査報告、追加調査報告）

分担研究者：林 富（東北大学小児外科 教授）

研究協力者：天江 新太郎、石井 智浩、西 功太郎、吉田 茂彦、神山 隆道  
（東北大学小児外科）

仁尾 正記、大井 龍司（宮城県立こども病院）

小林 康子（宮城県拓桃医療療育センター小児科）

研究要旨

Hirschsprung's disease (HSCR)に特徴的な顔貌 (hyperterolism, strabismus, wide nasal bridge) と脳発育遅延 (知的障害、運動発育遅滞、てんかん、小頭症) を伴う症候群 (以下、本症候群) 患児の北海道・東北地区における実態をアンケート調査により把握することを目的とした。北海道・東北地区の小児外科関連 36 施設のうち一次アンケートで特徴的な顔貌があると回答していた 6 例 (2 施設) に対して第二次アンケート調査を行った。小児外科施設に対するアンケート調査で症例の特定ができなかったため、第 1 次アンケートと第 2 次アンケートを東北・北海道地区の重症心身障害者施設 18 箇所に対して新たに施行した。二次アンケート結果では 6 例全例が追跡不能の状態であった。宮城県内の小児科施設より主任研究者へ報告があった症例は 2 例であり、1 例のみ確認可能であった。5 箇所の重症心身障害者施設から回答が得られた。しかし、本研究の対象となると考えられた症例は 1 例のみであった。北海道・東北地区では本症候群が疑われたのは 9 例であった。しかし、7 例は追跡不能であった。1 例は SIP1 の欠失が確認されたが、1 例は今後調査を進める予定である。

A. 研究目的

近年、Hirschsprung's disease (HSCR)はその病因として、複数の遺伝子の関与が明らかにされてきた。2001 年には主任研究者らによって、新たに HSCR に特徴的な顔貌 (hyperterolism, strabismus, wide nasal bridge) と脳発育遅延 (知的障害、運動発育遅滞、てんかん、小頭症) を伴う症候群 (以下、本症候群) の患児

において Smad interacting protein 1 (SIP1) 遺伝子の異常が報告された。今回の目的は、北海道・東北地区の主な小児外科施設と重症心身障害者施設において上記の症候群の実態を調査し、その患者数とその詳細を把握することである。

B. 研究方法

1. 北海道・東北地区の小児外科関連 36

施設に対して行った一次アンケートの結果から、本症が疑われた6症例(2施設)に対して二次アンケート調査を施行した。

2. 二次アンケートの回答がなかなか得られなかったため、各施設に直接連絡をとり情報の収集を行った。
3. 北海道・東北地区の重症心身障害者施設 18 箇所に対して第一次・第二次の両アンケートを施行した。

#### C. 研究結果

1. 二次アンケートの結果は 6 例全例が追跡不能の状態であり、詳細な情報は得られなかった。
2. 重症心身障害者施設 18 箇所のうち 5 箇所より回答を得た。SIP1 欠損症が疑われたのは 1 症例のみであった。

この 1 例について供覧する。

**症例：**13 歳、男児、在胎 39 週で経膈分娩にて出生、身長 31.5cm、体重 2920g、頭囲 31.5cm 本症例に認められた所見は以下如くであった。特徴的な顔貌 (-)、小頭症 (+)、頭囲 49.5cm (< -2SD) てんかん (+)、先天性心疾患 (-)、定頸 (18 ヶ月)、独歩 (未)、高度精神発育遅延、Hirschsprung 病 (+)、extensive type の診断

#### D. 考察

北海道・東北地区における本症候群は

アンケート調査で 6 例であったが、第二次アンケートでは全例追跡不能でありアンケート調査の範囲がいささか狭小であったと考えられた。本症候群のごとく知的障害や身体発育遅滞を伴う場合には小児外科以外の施設において加療されている場合があると考えられたことから、本アンケートを北海道・東北地区の障害者療育施設にも送付した。

しかし、予想に反して本症が疑われた症例は 1 例のみであった。本例は知的障害・身体発育障害はあるものの寝たきり状態ではないため重症心身障害者施設ではなく障害者養育施設等において follow されていることも考慮に入れる必要があると考えられた。

いずれにしても北海道・東北地区では小児外科施設における知的障害・身体発育遅延を伴った Hirschsprung 病患児の外来経過観察が不十分であり今後の改善が必要であると考えられた。

#### E. 結論

北海道・東北地区の小児外科施設におけるアンケート調査の 6 例と、主任研究員のもとへ直接報告された 2 例、重症心身障害者施設におけるアンケート調査の 1 例を含めると現在のところ、9 例の患児が本症候群の可能性であると考えられた。これまで 9 例中確認されたのは 1 例のみであった。