

厚生労働科学研究費補助金

子ども家庭総合研究事業

遺伝子医療の基盤整備に関する研究

平成16年度 総括・分担研究報告書

平成14年度～平成16年度 総合研究報告書

主任研究者 古 山 順 一

平成17（2005）年3月

目 次

I 総括研究報告書

- 遺伝子医療の基盤整備に関する研究・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 1
関西看護専門学校 学校長 古山 順一

II 分担研究報告書

1. 遺伝性疾患の自然歴とトータルケアに関する研究・・・・・・・・・・ 7
川崎医療福祉大学医療福祉学部教授 黒木 良和
2. 認定遺伝カウンセラーの養成と資格認定に関する研究・・・・・・・・ 6 7
お茶の水女子大学教授 千代 豪昭
3. 遺伝子医療実施のための情報整備に関する研究・・・・・・・・・・ 7 4
京都大学大学院医学研究科教授 藤田 潤
4. 遺伝子診療部の活動状況とその問題点に関する研究・・・・・・・・・・ 7 9
信州大学医学部社会予防医学講座教授 福嶋 義光
5. 産科診療における遺伝カウンセリング体制の構築に関する研究・・・・ 8 2
国立成育医療センター胎児診療科医長 左合 治彦
6. わが国における稀少遺伝性疾患診断システムの構築・・・・・・・・・・ 8 9
東北大学大学院医学系研究科教授 松原 洋一
7. 遺伝子診療センターの基盤整備に関する研究・・・・・・・・・・・・ 1 1 8
国立成育医療センター遺伝診療科医長 奥山 虎之

III 総合研究報告書

- 遺伝子医療の基盤整備に関する研究・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 1 2 5
関西看護専門学校 学校長 古山 順一

IV 研究成果の刊行に関する一覧表・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 1 3 1

総括研究報告書
遺伝子医療の基盤整備に関する研究

主任研究者 古山 順一 関西看護専門学校・学校長（兵庫医科大学名誉教授）

研究協力者：朝本明弘（石川県立中央病院部長）、新井一夫（《社》日本家族計画協会・遺伝相談センター所長）、江見充（日本医科大学老人病研究所教授）、大澤真木子（東京女子医科大学教授）、大山紀美栄（東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科教授）、小野正恵（東京通信病院医長）、小崎健次郎（慶応義塾大学医学部助教授）、斉藤加代子（東京女子医科大学教授）、佐藤孝道（聖路加国際病院部長）、末原紀美代（大阪府立看護大学教授）、末原則幸（大阪府立母子保健総合医療センター部長）、玉置知子（兵庫医科大学教授）、田村和朗（兵庫医科大学先端医学研究所助教授）、辻省次（東京大学大学院医学系研究科教授）、恒松由記子（国立成育医療センター医長）、戸田達史（大阪大学大学院医学系研究科教授）、中堀豊（徳島大学医学部教授）、新川詔夫（長崎大学大学院医歯薬総合研究科教授）、羽田明（千葉大学大学院医学研究院教授）、長谷川知子（社会福祉法人・復生あせび会）、藤田弘子（三菱化学ピーシーエル顧問）、前田徹（北里大学看護学部教授）、宮川公子（県立新潟女子短期大学教授）、吉岡章（奈良県立医科大学教授）

研究要旨：遺伝性疾患の自然歴とトータルケアに関する研究で、本年度は 4p-症候群、5p-症候群、22q11 欠失症候群の健康管理ガイドラインを作成した。認定遺伝カウンセラーの養成と資格認定に関する研究では平成 17 年の認定試験の実施に向けて大学院修士課程の専門コースの認定方法、経過措置としての修士課程を経ない人の認定試験受験資格の認定方法が纏められた。遺伝子医療実施のための情報整備に関する研究では遺伝子医療を適正に、かつ効率よく実施するために、国内の遺伝子検査、遺伝カウンセリング、遺伝子治療の実施設、患者支援団体、遺伝子解析の倫理指針等の情報収集・公開を継続し、現実的な個人遺伝情報の管理体制について検討した。遺伝子医療部門の活動状況とその問題点に関する研究では、すでに大学病院を中心とする特定機能病院ではそのほとんどに遺伝子医療部門が設立されていることを本分担研究班の調査で明らかにし、昨年（2003 年）、第 1 回全国遺伝子医療部門連絡会議を開催した。本年度も第 2 回連絡会議を開催し、3 省指針の改正および遺伝情報に関連する新しいガイドラインの制定についてなど遺伝子医療の発展に必要な種々の情報提供と意見交換を行った。我国の遺伝子医療の中核を担う 81 施設から 143 名が参加した。産科診療における遺伝カウンセリング体制の構築に関する研究では産婦人科専門医でかつ臨床遺伝専門医を有するものを対象としてアンケート調査を行い、産科診療における遺伝カウンセリング外来・施設の現状を明らかにした。わが国における稀少遺伝性疾患診断システムの構築では 50 種類の稀少遺伝性疾患に対する遺伝子検査の臨床的有用性を、専門的な視点からエビデンスに基づいて評価し、「遺伝子検査評価表：エビデンスに基づいた日本人のための遺伝子診断ガイド」を作成した。遺伝子診療センターの基盤整備に関する研究では遺伝子検査規程として提示した。本年度は、この国立成育医療センター遺伝子検査規程に基づいて、遺伝カウンセリングに重点をおいた遺伝子診断体制のモデルを、ムコ多糖症 2 型（ハンター症候群）および X 染色体連鎖性複合型免疫不全症候群（X-linked SCID）を例に検討した。

研究分担者：奥山虎之（国立成育医療センター医長）、黒木良和（川崎医療福祉大学教授）、左合治彦（国立成育医療センター医長）、千代豪昭（お茶の水女子大学大学院教授）、福嶋義光（信州大学教授）、藤田潤（京都大学大学院教授）、松原洋一（東北大学大学院教授）

あって、遺伝子医療施設の整備と遺伝子医療に従事する人材の養成が急務となった。遺伝子医療の基盤整備に関する研究は平成 14 年度の新規公募課題として採択され、今年は 3 年計画の最終年度となった。遺伝子医療には担い手である臨床遺伝専門医とパートナー《遺伝カウンセラー・臨床心理士・看護師等》、遺伝子診療部門、遺伝性疾患に関わるあらゆる情報が不可欠である。遺伝子医療の健全な発展を促す基盤（人材、施設、技術、情報等）整備を行なうことが本研究の目的である。

A. 研究目的

ヒトゲノム配列の解読が終了し、ゲノム多型に基づく疾患感受性遺伝子解明の時代に移行した。個人のゲノムの特異性が容易に同定され得る近い将来に

B. 研究方法

1. 遺伝性疾患の自然歴とトータルケアに関する研究：研究協力者ごとに共同調査書式を定め、共同調査をおこなった。それに基づいて、健康管理ガイドラインを作成した。なお、自然歴調査への患者・家族の参加に際しては、十分なインフォームドコンセントをとり、個人の尊厳とプライバシー保護を徹底した。

2. 認定遺伝カウンセラーの養成と資格認定に関する研究：1) 修士課程の遺伝カウンセラーの養成コースの認定条件については研究班で原案と申請書を作成して、これを認定制度委員会にかけ、案としてまとめ、次いで日本遺伝カウンセリング学会と日本人類遺学会で承認を得る、2) 修士コースを経ない人の受験資格については、認定制度が指定した研修会での単位取得、受講モデル案の作成、遺伝カウンセリング実績の認定方法案を研究班でまとめた。

3. 遺伝子医療実施のための情報整備に関する研究：平成10年より継続して古山班のサポートを受けてきたインターネットのサイト、「いでんネット (<http://www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/idennet/>)」で集積・公開している遺伝カウンセリング施設情報、遺伝子検査情報、遺伝子治療情報等のニーズの高い遺伝医療情報のデータベースの整備・更新を継続する。特に今年度は、臨床遺伝専門医および研修施設の情報を、遺伝カウンセリング施設の情報に反映させる。遺伝子検査情報については、昨年度に企業と大学等が行っている遺伝子検査を統一したので、さらにその他の遺伝関連検査の情報も検索できるような遺伝子検査施設検索システムを考える。遺伝子治療学会と共同で、我が国の遺伝子治療研究状況のアンケートをおこなうとともに、遺伝子治療施設情報の更新を続ける。

インターネットの東京医大小児科のサイトおよび信州大学の genetopia で公開している遺伝子診療のための図、各種遺伝性疾患に関する説明、患者サポートグループ情報、遺伝カウンセリング事例集 等を充実させる。

臨床遺伝学を専門とする医師間或いは遺伝医療関係者間の情報交換を、いでんネット及びメーリングリストを利用することにより促進する。

4. 遺伝子医療部門の活動状況とその問題点に関する研究：全国遺伝子医療部門連絡会議を主催して、遺伝子医療の発展に必要な様々な情報提供と討論を行う。

5. 産科診療における遺伝カウンセリング体制の構築に関する研究：日本産科婦人科学会専門医でありかつ臨床遺伝専門医である101名にアンケート調査表(資料1)を郵送した。主な質問事項は回答者の 1) 遺伝カウンセリングの活動 2) 遺伝

カウンセリング外来の詳細 3) 施設公開 4) その他である。返送がない場合は各地域の担当者を決めて電話やFAXで直接問い合わせをした。調査結果を各地域別に整理・解析した。

6. わが国における稀少遺伝性疾患診断システムの構築：稀少遺伝性疾患の中で、比較的頻度が高くよく知られているもの、遺伝子診断の臨床的有用性が高いと考えられるものなどを中心に取捨選択を行い、最終的に50疾患を選定した。

つぎに、各疾患についてこれまでに報告された研究発表(論文、学会発表)を悉皆的に渉猟し、それぞれの診断・研究に精通した専門家によってエビデンスに基づいた評価を行った。評価に当たっては、日本人にとっての有用性を主眼とした。

評価に際しては、評価者の主観によって判断をおこなうのではなく、これまでに発表された主な文献を網羅的に検討することによって、エビデンスに基づいた判定を行うこととした。

なお、今回の研究は個人を対象としたものではなく、また遺伝子解析研究の倫理指針に抵触する内容はなかった。

7. 遺伝子診療センターの基盤整備に関する研究：昨年作成した遺伝子検査規程に基づいて、遺伝カウンセリングに重点をおいた遺伝子診断体制のモデルを、ムコ多糖症2型(ハンター症候群)およびX染色体連鎖性複合型免疫不全症候群(X-linked SCID)を例に検討した。

C. 研究結果

1. 遺伝性疾患の自然歴とトータルケアに関する研究：平成16年度は4p-症候群、5p-症候群、22q11欠失症候群の自然歴および健康管理ガイドラインを完成させた。研究協力者による詳細な内容は分担研究報告とは別に資料として添付した。

2. 認定遺伝カウンセラーの養成と資格認定に関する研究：

1) 認定遺伝カウンセラー制度による遺伝カウンセラー養成専門課程と認定する条件は、既に報告した認定規則(案)に従うが、特に次の項目が新たに加えられた。詳細は千代の分担研究報告(添付資料)の中を参照。

平成17年2月現在、専門課程の認定作業を実施しているが、申請を行なった大学(専門課程名)は下記の8施設である(分担研究報告書参照)。

(ア) 認定を受けた養成課程を修了した学生は認定試験の受験資格を得る。平成17年3月に認定遺伝カウンセラー制度認定試験要項を発表するので、必要書類を揃えて申請し受験資格を認められれば、平成17年9月に予定されている認定試験を受験できるものとする。

(イ) 認定試験は筆記試験(臨床遺伝専門医試

験と共通の基礎問題と遺伝カウンセラーの選択問題とする)と面接試験で行う。

2) 経過措置について。

本分担研究班は当初から、遺伝カウンセラーの認定資格には大学院修士レベルの教育が必要と考えた。各種研修会の受講や海外の専門コースで教育を受け、すでに遺伝カウンセリングの実務を経験している非医師学会員がいる。本分担班では、認定条件を厳しくすることにより、大学院専門課程修了者と同等以上の実力を有する者については認定試験の受験資格を与えてもよいという結論に達した。その結果は添付資料にあげたとおりであるが、講習会受講時間(分野別に合計345時間以上)と臨床遺伝専門医の指導のもとに行った(または陪席)50例以上の遺伝カウンセリング実績報告書の提出を義務づけた。このコースは経過措置として位置づけ、とりあえず、2010年(6年間)までと期限を限って実施するという意見にまとまった。6年後に遺伝医療をめぐる諸情勢を勘案した上で制度を継続するべきかどうかの判断を行う予定である。

3. 遺伝子医療実施のための情報整備に関する研究:

いでんネット(図1)には、毎日70-100名程度のアクセスが続き、平成10年4月以来の総アクセスは約14.6万回となった(平成17年2月)。いでんネットデータベースの不具合に対処した。ユーザー登録者数は、200名以上の重複の整理等を行ったために、新規登録が続いているにもかかわらず昨年とほぼ同じ1650名(平成17年2月)となった。登録・公開している遺伝カウンセリング施設数は179と7施設増加した。平成14年4月から始まった臨床遺伝専門医制度による専門医総数は559名であり、研修施設は52施設である(平成16年12月末日現在)。大学・研究所と一般企業で行われている遺伝子検査及び染色体検査の情報を統一した、「ヒトgermline遺伝子・染色体検査オンラインデータベース」への登録検査室総数は140前後である(平成17年2月)。そこには企業3社が含まれている。遺伝子検査の種類はのべ478であった。慶大医小児科遺伝グループのPCR/dHPLCによる多発奇形症候群の遺伝子検査条件に関する情報のサイトにリンクをはった。

信州大学genetopiaでは、事例集等の内容を改訂・追加を続け、今年度はホームページを一新し、GeneReview日本語版の提供や、MEN1, MEN2患者・家族を対象としたニューズレター「むくろじ」の掲載を開始した。

4. 遺伝子医療部門の活動状況とその問題点に関する研究:

我国の遺伝子医療の中核を担う81施設から143名が参加し、下記の情報提供と意見交換を行った。

- I. 3省指針の改正および遺伝情報に関連する新しいガイドラインの制定、
- II. 新たに設置された遺伝子医療部門の現状
- III. 遺伝医療における教育・研修システム
- IV. 遺伝医療における様々な情報リソース
- V. 遺伝学的検査におけるシステム
- VI. 総合討論

1) 達成度: 昨年度は50施設のみであったが、今年度は81施設から、しかも参加者は倍増するなど、連絡会議の意義はますます大きくなっており、年度当初計画した目標はほぼ達成できた。

2) 研究成果の学術的・社会的意義: 遺伝情報の取扱いをめぐる国際的状況の変化、および立て続けにだされた我国の数々の倫理指針・ガイドラインについての情報提供および意見交換を行うことができ、我国の遺伝子医療の基盤構築に果たした社会的意義は極めて大きい。

3) 今後の展望: 全国遺伝子医療部門連絡会議を継続して開催する必要がある。

5. 産科診療における遺伝カウンセリング体制の構築に関する研究:

アンケート対象者101名に郵送し、返送がない場合は電話やFAXで問い合わせをして91名(90.1%)より回答を得た。91名のうち、実際に遺伝カウンセリングを行っており施設公開にも協力できると答えたものが74名(81.3%)であった。また施設公開に協力できると答えた74名は55施設で遺伝カウンセリングを行っていた。地域別には、関東が21施設(38%)と圧倒的に多く、特に東京都8施設、神奈川県7施設と首都圏に集中していた。その他福岡県5施設、茨城県4施設、愛知県3施設であった。1施設もない県が20府県あり、東北地方では青森県、秋田県、関東地方では群馬県、栃木県、甲信越地方では山梨県、中部地方では富山県、福井県、三重県、近畿地方では京都府、滋賀県、奈良県、和歌山県、中四国地方では島根県、鳥取県、愛媛県、高知県、香川県、九州地方では佐賀県、熊本県、また沖縄県であった。

6. わが国における稀少遺伝性疾患診断システムの構築:

50種類の遺伝性疾患について評価を行い、その結果を添付資料に示すように「遺伝子検査評価表: エビデンスに基づいた日本人のための遺伝子診断ガイド」としてまとめた。

7. 遺伝子医療センターの基盤整備に関する研究:

2004年は、2003年に制定した国立成育医療センター遺伝子検査規程に基づいて、遺伝カウンセリングに重点をおいた遺伝子診断体制のモデルを、ムコ多糖症2型(ハンター症候群)およびX染色体連鎖性複合型免疫不全症候群(X-linked SCID)を例に検討した。

D. 考察

1. 遺伝性疾患の自然歴とトータルケアに関する研究：(1)平成16年度は3年計画の最終年度で4p-症候群、5p-症候群、22q11欠失症候群の自然歴および健康管理ガイドラインを完成させ、15年度までの7疾患を加えてわが国の症例に基づいての10疾患の自然歴および健康管理ガイドラインが完成した。学問的にも社会的にも極めて有意義で、克つ臨床現場で有用なものとなる。

2. 認定遺伝カウンセラーの養成と資格認定に関する研究：平成12年度に認定遺伝カウンセラー制度に関する研究が開始されて6年が経過した。わが国の大学院にまだ前例がない遺伝カウンセリング専門課程の創設が可能かどうか、大きな疑問があった。平成17年現在、8つの大学が専門課程の認定を受けるための申請を行っている。大学の法人化や大学院機構の改革など、時代の波が背景にあるとはいえ、遺伝カウンセラーの養成専門課程を大学院に設置しようというわれわれの努力は当初の期待を上回る成果をあげたといえよう。誕生した認定遺伝カウンセラーが現場で21世紀のわが国の遺伝医療を支える重要なマンパワーに育つまでには、まだまだ解決すべき問題は多いが、基本となる制度が完成したことは大きな一歩であったと考えている。

3. 遺伝子医療実施のための情報整備に関する研究：「臨床遺伝専門医」を広告できるようにするためには、資格認定された医師の名簿が公表されていなければならない。そこで、人類遺伝学会、遺伝カウンセリング学会のホームページに専門医の氏名および勤務先を公開した。いでんネットには、遺伝カウンセリング施設ごとの専門医数、臨床遺伝専門医制度の研修施設名を公開し、臨床遺伝専門医制度の普及に努める予定である。

平成17年3月には、遺伝カウンセラーになるための大学院修士コースの卒業生が誕生した。遺伝子検査企業の中には、検査を患者に提供する医師への教育、検査を受けた患者のフォローアップに従事してもらうために「認定遺伝カウンセラー」の採用を考えているところもあるが、こうした遺伝子検査企業のみが就職口となってしまうと、「遺伝カウンセラー」とは遺伝子検査の説明役であるというように一般に誤解されかねない。原則として、就職先には遺伝カウンセリングをやりたくて資格を取った人が「遺伝カウンセラー」として働けるという条件が望ましいと考え、遺伝カウンセリング学会のニューズレターにこの意見を流し、遺伝カウンセラーを必要としている医療機関の情報を募集した。今後、いでんネットにこのような就職情報も収集、公開していきたい。

4. 遺伝子診療部の活動状況とその問題点に関する

研究：研究、診療、産業における個人遺伝情報の適切な扱いかたに関する指針・ガイドラインが制定されたことに伴い、今後、実質的な遺伝子医療（遺伝カウンセリング・遺伝学的検査）の充実が、広く国民から要望されることが予想される。今後、日本人類遺伝学会、日本遺伝カウンセリング学会、日本遺伝子診療学会をはじめとする遺伝子医療関連学会の活発な活動、遺伝子医療部門を立ち上げた大学病院等の施設内での努力、臨床遺伝専門医制度や新設される認定遺伝カウンセラー制度の普及と充実など求められるが、情報交換の場としての全国遺伝子医療部門連絡会議の役割は極めて大きい。

5. 産科診療における遺伝カウンセリング体制の構築に関する研究：産婦人科専門医でかつ臨床遺伝専門医を有する者が実際に遺伝カウンセリングを行なっている施設・外来が明らかになった。現在遺伝カウンセリング施設の情報は「いでんネット」で入手できるが、小児科や遺伝子研究施設が多く、「産科診療における遺伝カウンセリング」を目的に産科臨床医が利用するには実際的ではなかった。今回明らかになった情報を利用することにより産科臨床医が患者さんを紹介しやすくなり、ひいては国民が「産科診療における遺伝カウンセリング」を適切にうけることが可能になる。

6. わが国における稀少遺伝性疾患診断システムの構築：わが国における稀少遺伝性疾患に対する遺伝子検査の有用性について、エビデンスに基づいた評価はこれまでになされたことがない。学術雑誌の総論、遺伝子検査特集号などではしばしば遺伝子検査が取り上げられてきたが、当該分野の研究紹介が中心を占め、臨床的な有用性の面からの記載はされていない。

また、遺伝性疾患は、その頻度や遺伝子変異について民族差が大きい。したがって、GeneReviewなどの欧米人のデータをそのまま日本人症例の遺伝子検査にあてはめることは出来ない。

以上の様な観点から、本研究の成果として得られた「日本人のための遺伝子診断ガイド」は、わが国における遺伝子検査の適正な普及にとって重要な指針になるものと思われる。このガイドの有効利用を促進するために、ウェブサイトの「いでんネット」に掲載を予定している。

7. 遺伝子診療等センターの基盤整備に関する研究：平成15年8月、長年にわたり議論されてきた「遺伝学的検査に関するガイドライン」が、遺伝医学関連10学会の連名で発表された。国立成育医療センターでは、これをもとに、具体的な実施規程を盛り込んだ遺伝子検査取扱規程の制定を試みた。現在、当院ではこの規程に基づいて遺伝子検査を行なっているがとくに大きな問題は指摘さ

れていない。しかし、遺伝子検査は保因者診断を可能としさらに出生前診断を可能にする検査であり、実際出生前診断の依頼は急増している。来年度は、出生前診断についても一定のルールを設け、倫理的配慮や遺伝カウンセリングの充実などを明らかにしたい。

E. 結論

先天異常疾患の人種差の存在、各施設における症例数の制限を克服し、日本人症例の特性に沿った診療を行うために極めて有用なわが国の症例に基づいた自然歴調査とそれに基づいた健康管理ガイドラインが10疾患について完成した。

本研究班がまとめた遺伝カウンセラー養成カリキュラムを採用した養成コースが平成15年医学部修士課程に誕生し、教育が開始され本年3月修了者が誕生した。これらの実態に呼応して本年秋に認定遺伝カウンセラー資格試験が実施できるよう本研究班では基盤整備を終了した。

遺伝子医療に必要な情報を提供する基盤システムの一つとして、研究班のインターネットのサイトの内容を更新・充実させた。検査提供が中止になったものが多数存在しその対応を急がねばならない。

日本の遺伝子医療の基盤整備は急速に進んでいるが、早急に解決すべき問題点も浮き彫りにされた。これらの問題点は継続して検討する必要がある、全国遺伝子医療部門連絡会議が継続開催が期待される。

産科診療における遺伝カウンセリングの中核となる人材である産婦人科専門医でかつ臨床遺伝専門医を有する者の背景や遺伝カウンセリング活動、産科・不妊・婦人科診療内容が明らかになった。

わが国における50種類の稀少遺伝性疾患に対する遺伝子検査の有用性をエビデンスに基づいて評価し日本人のための遺伝子診断ガイドラインを作成した。これは遺伝子検査の適正な普及にとって重要な指針になると思われる。

遺伝子医療の基盤整備の一環として、生殖細胞系列の遺伝子検査に対する検査実施規程を制定した。

F. 健康危険情報

本研究課題では健康危機に関わる問題は派生しないが、臨床遺伝専門医および遺伝カウンセラーの養成・研修カリキュラムの中では倫理的配慮と相俟って健康危機情報の把握と迅速な対応を周知徹底させる。

G. 研究発表

○古山順一(2004) 総括研究報告書 遺伝医療システムの構築と運用に関する研究. 平成15年度厚生労働科学研究(難治性疾患克服研究事業)報告書, 2-6

○古山順一(2004) 分担研究報告 臨床遺伝専門医制度のフォローアップ, 遺伝子医療の基盤整備に関する研究. 平成15年度厚生労働科学研究(難治性疾患克服研究事業)報告書, 7-9

○古山順一, 玉置知子(2004)染色体, 遺伝病と染色体異常(古山順一監修), 家庭医学大全科(高久史麿, 猿田享男, 北村惣一郎, 福井次矢総合監修), 法研, 東京, pp.2962-2968

○古山順一(2004) 序, 一般外来で遺伝の相談を受けたとき(藤田潤, 福井次矢, 藤村聡編), 医学書院, 東京, pp.V-VI

○古山順一(2004)臨床遺伝専門医, 一般外来で遺伝の相談を受けたとき(藤田潤, 福井次矢, 藤村聡編), 医学書院, 東京, pp.19

○古山順一(2004)遺伝カウンセラー, 一般外来で遺伝の相談を受けたとき(藤田潤, 福井次矢, 藤村聡編), 医学書院, 東京, pp.43

○Tamura, K., Utsunomiya, J., Iwane, T., Furuyama, J., Takagawa, N., Takeda, N., Fukuda, Y., Matsumoto, T., Nishigami, T., Kusuha, K., Sagayama, K., Nakagawa, K. and Yamamura, T. (2004). Mechanism of carcinogenesis in familial tumors. 9, 232-245

○古山順一(2003) 総括研究報告 遺伝子医療の基盤整備に関する研究. 平成14年度厚生労働科学研究(子ども家庭総合研究事業)報告書(第4/11), 531-538

○古山順一(2003) 分担研究報告 臨床遺伝専門医制度のフォローアップ. 平成14年度厚生労働科学研究(子ども家庭総合研究事業)報告書(第4/11), 539-544

○古山順一・千代豪昭(2003) 臨床遺伝専門医と遺伝カウンセラー, 周産期医学, 33, 1167-1173

○Tamura, K., Fukuda Y., Sashio, H., Takeda, N., Y., Banba, H., Kosaka, T., Fukui, S., Sawada, K., Tamura, K., Satomi, M., Yamada, T., Yamamura, T., Yamamoto, Y., Furuyama, J., Okamura, H and Shimoyama, T. (2002). *IL18* polymorphism is associated with an increased risk of Crohn's disease. *J. Gastroenterol.*, 37[suppl 14], 111-116

○Sashio, H., Tamura, K., Ito, R., Yamamoto, Y., Bamba, H., Kosaka, T., Fukui, S., Sawada, K., Fukuda Y., Tamura, K., Satomi, M., Shimoyama, T. and Furuyama, J. (2002). Polymorphisms of *TNF* gene and *TNF receptor superfamily, member 1B* gene are associated with susceptibility to ulcerative colitis and Crohn's disease, respectively. *Immunogenetics.*, 53, 1020-1027.

○古山順一(2002) 総括研究報告 遺伝カウンセリング体制の構築に関する研究. 平成13年度厚生労働科学研究(子ども家庭総合研究事業)報告書(第2/7), 543-549

- 古山順一(2002) 分担研究報告 臨床遺伝専門医制度に関する研究. 平成 13 年度厚生科学研究(子ども家庭総合研究事業) 報告書(第 2/7), 550-574
- 古山順一(2002) 総合研究報告書 遺伝医療システムの構築と運用に関する研究. 平成 13 年度厚生科学研究(子ども家庭総合研究事業) 報告書(第 2/7), 642-649
田村和朗, 宇都宮譲二, 古山順一(2002) 家族性腺腫性ポリポーシス. year note 2003 別冊, SELECTED ARTICLE 2003. 主要病態・主要疾患の論文集(医学情報研究所編), MEDIC MEDIA, 東京, 113-122
- 武田直久, 田村和朗, 西上隆之, 津田祥美, 指尾宏子, 古山順一, 福井 信, 坂上 隆, 里見匡迪, 下山 孝(200) 潰瘍性大腸炎に合併する colitic cancer・dysplasia の遺伝子異常とその応用. 日本大腸検査学会雑誌, 19, 147-150
- 指尾宏子, 古山順一, 武田直久, 福井 信, 坂上隆, 里見匡迪, 下山 孝, 西上隆之, 津田祥美, 田村和朗(2002) 多発大腸癌患者における遺伝子異常とその応用. 日本大腸検査学会雑誌, 19, 155-158
- 田村和朗, 古山順一, 山本義弘, 下山 孝, 山村武平, 蘆田 寛, 西脇 学(2002) 胆管癌の発生病因に関する遺伝学的・分子生物学的研究. 成人病生活習慣病, 32, 1343-1345

「遺伝子医療の基盤整備に関する研究」（主任研究者：古山順一）

分担研究課題：遺伝性疾患の自然歴とトータルケアに関する研究

分担研究者 黒木良和（川崎医療福祉大学医療福祉学部教授）

研究協力者：大橋博文（埼玉県立小児医療センター遺伝科医長）、岡本伸彦（大阪府立母子保健総合医療センター企画調査部室長）黒澤健司（神奈川県立こども医療センター遺伝科医長）、呉 繁夫（東北大学大学院医学系研究科遺伝学分野助教授）、永井敏郎（独協医科大学越谷病院小児科教授）、升野光雄（川崎医療福祉大学医療福祉学部教授）

〔研究の要旨〕

遺伝性疾患は頻度が高いにもかかわらず、その自然歴や健康管理のあり方は明らかにされていない。本研究の目的はわが国における代表的遺伝性疾患の自然歴を明らかにし、それらに基づいた健康管理ガイドラインを提示することである。過去3年間でDown症候群、Angelman症候群、Rubinstein-Taybi症候群など10疾患についてデータのまとめを完成した。これらの成果はわが国の先天奇形症候群の遺伝医療の基盤整備に役立つものである。

キーワード：遺伝性疾患、自然歴、健康管理ガイドライン、共同調査

A. 研究目的

代表的な先天代謝異常、染色体異常、先天奇形症候群について、わが国の症例に基づいた自然歴を明らかにし、それに応じた標準的な健康管理ガイドラインを提言する。

B. 研究方法

研究協力者ごとに担当する疾患を定め、共同調査を行った。わが国の症例に基づいた奇形症候群等の自然歴と健康管理ガイドラインを作成した。なお、自然歴調査への患者・家族の参加に際しては、十分なインフォームドコンセントを行い、個人の尊厳とプライバシー保護を徹底させている。

C. 結果と考察

（1）健康管理ガイドラインの作成

過去3年間で以下の10疾患について自然

歴および健康管理ガイドラインを完成した。Down症候群、4p-症候群、5p-症候群、22q11欠失候群、Angelman症候群、Prader-Willi症候群、Noonan症候群、Rubinstein-Taybi症候群、Sotos症候群及び糖原病Ia型である。いずれも最低で30例以上の症例に基づいたもので、わが国の症例の特異性が示されており、日常臨床の場ですぐに役立つ有用なものである。研究協力者による詳細な内容を分担研究報告とは別に資料としてつけた。

（2）評価と展望

ここで得られた研究成果はわが国の多数例（30症例以上）に基づく自然歴および健康管理ガイドラインであり、学問的にも社会的にも極めて有意義で貴重なものである。今後のわが国の遺伝医療の標準化とレベル向上に役立ち、患者家族が安心して遺伝医

療を受けられる医療環境の整備に資するものである。これらの情報を論文、図書、患者配布用資料及びインターネット等に公開し、知見の普及を図りたい。

D. 結語

わが国の多数症例に基づいた自然歴研究と健康管理ガイドラインの作成を行った。本研究は、先天異常疾患の人種差の存在、各施設における症例数の制限を克服し、日本人症例の特性に沿った診療を可能にするための極めて有用な資料を提供するものである。

E. 研究発表

- 1) Kuroki Y (1995): Growth patterns in children with Down syndrome: from birth to 15 years of age. Vermeer, Davis (ed): Physical and motor development in mental retardation. S Karger, pp159-167.
- 2) 黒木良和 (編集・執筆): 日本臨牀 領域別症候群シリーズ No.34 先天異常症候群辞典 (2巻)、日本臨牀社、2001
- 3) Kuroki Y and Kurosawa K(2004): No sex differences in 18 trisomy births in Kanagawa Birth Defects Monitoring Program (KAMP). Cong Anom 44:97-99
- 4) 黒木良和(2004): Kabuki make-up 症候群の確立 小児科臨床 57:2323-2328
- 5) 黒木良和(2004): 遺伝医療、遺伝カウンセリングとバイオエシックス 川崎医療福祉学会誌 :1-9
- 6) Kurosawa K, Fukutani K, Masuno M, Kawame H, Ochiai Y (2002): Gonadal sex cord stromal tumor in a patient with Rubinstein-Taybi syndrome. Pediatrics Int 44:330-332.
- 7) Kurosawa K, Masuno M, Tachibana K, Imaizumi K, Matsuo M, Kuroki Y (2002): Premature thelarche in Rubinstein-Taybi syndrome. Am J Med Genet 109:72-73.
- 8) Imaizumi K, Kimura J, Matsuo M, Kurosawa K, Niikawa N, Kuroki Y (2002): Sotos syndrome associated with a de novo balanced reciprocal translocation

t(5;8)(q35;q24.1). Am J Med Genet 107:58-60.

9) Kurosawa K, Sasaki H, Sato Y, Yamanaka M, Shimizu M, Ito Y, Okuyama T, Matsuo M, Imaizumi K, Kuroki Y, Nishimura G. (2002): Paternal UPD14 is responsible for a distinctive malformation complex. Am J Med Genet 110:268-272.

10) 黒澤健司、西村 玄 (2002): 14番染色体父性ダイソミーに基づく新しい奇形症候群 医学のあゆみ 202:1043-1045.

資料 1

平成16年度厚生労働省科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）

「遺伝子医療の基盤整備に関する研究」（主任研究者：古山順一）

分担研究：遺伝性疾患の自然歴とトータルケアに関する研究（分担研究者：黒木良和）

4p-症候群（Wolf-Hirschhorn 症候群）の自然歴と健康管理ガイドライン

大阪府立母子保健総合医療センター企画調査部 岡本伸彦

【はじめに】

4p-症候群（Wolf-Hirschhorn 症候群以下：WHS）は、「ギリシャ戦士の兜様」と呼ばれる前頭から鼻にかけての形態、小頭症、眉間の突出、眼間開離、内眼角皺皮、弓状の眉毛、短い人中、口角下垂、小顎、耳介低形成などを特徴とする。

WHS では子宮内発育遅延、出生後の発育障害はほぼ必発である。筋緊張は低い。程度に差はあるが、重度精神運動発達遅滞を呈する例が多い。てんかんの発症率も高い。他に多い異常としては、骨格系の異常、先天性心疾患（ASD など）、聴力障害、腎・尿路奇形、中枢神経構造異常などである。今回の日本人例の調査では高コレステロール血症が見出された。高コレステロール血症は過去に報告はなく、今後の追加検討が必要である。WHS の本邦例の自然歴調査を行い、文献的考察とあわせて、WHS の健康管理に有用な情報を作成した。

【発生頻度】

50000 人に 1 人の頻度で、男女比が 2:1 という報告があるが、実際はさらに多いという意見もある。石切山らの調査[1996. 1997]では 58000 人に 1 人と推測されている。

【臨床所見】

出現率	徴候
>75%	特徴的顔貌 子宮内発育遅滞/生後の発育障害 精神遅滞 筋低緊張 骨格筋発育不良 けいれん、脳波異常 摂食障害

50% ~75%	皮膚所見 骨格異常 頭蓋顔面非対称 眼瞼下垂 生歯異常 抗体欠損
25% ~ 50%	聴力障害 心疾患 眼/視神経異常 口唇/口蓋裂 泌尿生殖器異常 中枢神経構造異常 常同運動（手もみ、手をひらひら動かすなど）
<25%	肝臓、胆嚢、消化管、肺、大血管、横隔膜などの異常

文献 [Battaglia & Carey 2000 , Battaglia et al 2001]

4p-症候群（Wolf-Hirschhorn 症候群以下：WHS）は、ギリシャ戦士の兜様の鼻から前頭にかけての形態を特徴とする。小頭症、眉間の突出、眼間開離、内眼角皺皮、弓状の眉毛、短い人中、口角下垂、小顎、耳介低形成などを特徴とする。

臨床診断に必要な WHS の典型的な顔貌特徴がある。顔貌の特徴は加齢とともに変化する。「ギリシャ戦士の兜」様の特徴は、出生時から乳幼児期にはあきらかであるが、思春期ころには目だたなくなる。

WHS では子宮内発育遅滞と生後の発育障害が必発である。出生体重は 1800-2000 g 程度が多い。生後の発育障害に対してはチューブ栄養が必要な場合が多いが、栄養補充を行っても、体重増加は改善困難な場合が多い。摂食障害は、筋緊張低下、口腔奇形などによる場合がある。胃食道逆流症を伴う場合がある。誤嚥に注意が必要である。

WHS の精神遅滞は重度で、言語獲得にいたらず、意思疎通能力も乏しいといわれていたが、軽度遅滞の例も存在する。Battaglia & Carey [2000] によれば、軽度遅滞 8%、中等度遅滞 25%、重度遅滞が 67%であった。簡単な発語も一部の例でみられた。身振り手振りを使う意思疎通もみられた。8 歳から 14 歳の間に約 10% で排便コントロールが可能になる。2 歳から 12 歳にかけて、25%で独行が可能になり、20%で支持歩行が可能になった。人で食事ができた。衣服の着脱が 20%でできた。ゆっくりとした発達向上は持続する。

WHS の痙攣の頻度は 50% から 100% である [Battaglia et al 1999a, Battaglia & Carey

2000]。痙攣発症時期は生後3ヶ月ないし2歳までが多く、9~10ヶ月頃が最も多い。発作型は片側の強直ないし間代性けいれんであり、二次性全般化する場合としない場合がある。最初から全般性強直間代性痙攣の場合もある。熱発が誘引になる場合が多く、重積になる場合が58%あったという。非定型欠伸、強直スパズム、ミオクロニー発作や複雑部分発作の場合もある。WHSでは、後頭部に優位で睡眠で増強する3~5Hzの律動的な高振幅徐波のバーストないし中心頭頂部から頭頂後頭部の速い棘徐波複合のバーストあるいは反復性の速い後頭部棘波からなる、特徴的な脳波がみられる[Battaglia et al. 2003]。発作は、33%では2ないし13歳で収束する。不投薬で管理可能になる例もある[Battaglia & Carey 2000, Battaglia et al. 2003]。

WHSの3分の1で構造的な中枢神経の異常が同定される。脳梁非薄化、全般的白質容量減少、小脳後部の低形成などがある。脳回低形成、無嗅脳回症 arhinencephaly、小脳形成異常なども報告がある[Battaglia & Carey 2000]。早期には睡眠障害が多い。

先天性心疾患は50%で合併するが複雑心奇形は少ない。ASDがもっとも多く、肺動脈狭窄、VSD、PDA、大動脈弁閉鎖不全、ファロー四徴症などがある[Battaglia et al 1999a, Battaglia & Carey 2000]。

各種尿路奇形は25%で認められる。腎無形成、嚢胞性異形成・低形成、oligomeganephroma、馬蹄腎、腎位置異常、膀胱外反、閉塞性尿路障害などである。膀胱尿管逆流を伴う場合もある[Estabrooks et al. 1995, Battaglia & Carey 2000]。男児では尿道下裂や停留精巢も多い[Battaglia & Carey 2000]。女児では子宮欠損、streak gonadsの報告がある。WHSの60%-70%で骨格系異常がみられる[Battaglia et al. 1999a, Battaglia & Carey 2000]。脊椎奇形による側彎、後彎、肋骨異常や内反足、裂手の報告がある。眼瞼低形成で皮膚移植を要する例がある[Battaglia et al. 2001]。聴力障害は伝音性の場合が多いが、40%で認められた。感音性の場合もある[Battaglia & Carey 2000]。生歯遅延、乳歯脱落遅延、円錐状歯、一部の永久歯欠損など歯科異常が50%でみられる[Battaglia & Carey 2000]。

抗体産生不全(IgA/IgG2 サブクラス欠損、IgA欠損など)が合併する例がある。易感染性の原因になりうる。造血異常が2例で報告されており、血球減少症、ALLに進展した例がある。成長ホルモン分泌不全、先天性横隔膜ヘルニアの合併例が報告されている。その他にも各種先天奇形の合併の報告がある。

【診断のポイント】

WHSは4p16を含む、4番染色体短腕の欠失による。従来のG-分染法では約3分の2で異常を認め、FISH法では95%以上で欠失が同定される。純粋な4p-だけの例が多いが、他の染色体転座による部分トリソミーの合併例や4番リング染色体、モザイク型などのパターンが存在する。10数%の例では親の一方に不均衡転座が証明され、次子で染色体異常の再発の可能性があるので遺伝カウンセリングが重要である。

4pに他の染色体の転座がある例では、SKY法による検査も有用である。しかし、数Mbの

小さな転座では、由来染色体の同定は困難である。サブテロメアプローブによる FISH も商業ベースで利用可能である。ただし、サブテロメアが保たれた中間部欠失が見逃される可能性がある。

4p の欠失の大きさと症状の関連について研究報告がある。Zollino et al. [2000] は 3.5Mb 以下の欠失では軽症の場合が多いと報告したが、否定的な意見もある [Battaglia et al 1999a]。Meloni et al. [2000] は FISH のみで同定可能な微細欠失でも典型的な症例があるが、通常の染色体検査で同定される欠失でも軽度ないし中等度の発達遅滞の例があるという。欠失の大きさだけでは重症度を予測できない。Zollino et al. [2003] は、正確な遺伝カウンセリングのためには、典型例と軽症例を区別することが重要と報告した。

マイクロアレイ技術の進展とともに、潜在的な転座がマイクロアレイで同定された例がある [Stevenson et al. 2004]。

【鑑別診断】

4p の近位部欠失は 4p12-16 の領域の欠失で WHS の責任領域は保たれている。WHS とは別個と考えるべきである。

Pitt-Rogers-Danks 症候群は、1984 年に記載された。2 例の姉妹を含む 4 例で、子宮内発育不全、低身長、小頭症、特徴的顔貌、精神遅滞、てんかん発作を特徴とした。4p 遠位の微細欠失が証明されており、現在は PRDS は WHS と別個の疾患となす必要はないと考えてよい [Battaglia et al. 2001]。[Battaglia & Carey 1998, Wright et al. 1998]。

Seckel 症候群も成長障害、小頭症、鳥様顔貌を特徴とする。

CHARGE 連合はコロボーマ、特徴的耳介形態、後鼻孔閉鎖、内臓奇形などを特徴とする。最近責任遺伝子が同定された。

Smith-Lemli-Opitz 症候群はコレステロール合成障害が証明される。

Opitz-GBB syndrome は眼間開離、尿道下裂など正中部の異常を呈する。

(mental retardation, hypotonia, hypertelorism, hypospadias)

Malpuech syndrome は成長障害、眼間開離、口唇口蓋裂、尿道下裂など泌尿器系異常を特徴とする。

Williams syndrome、Rett syndrome、Angelman syndrome も鑑別する。

【病因・遺伝性】

4p のどの部分に WHS の責任領域 (WHSCR) を決定するために多くの研究が行われている。Wright et al. [1997] は、4p16.3 の D4S166 and D4S3327 の間に位置する 165kb の領域を WHSCR (図 1) と考えた。この 165kb の領域には WHSC1 と WHSC2 の二つの遺伝子が存在する。

WHSC1 は 90kb の広がりを持つ新規遺伝子であり、テロメア側に 3 分の 2 が WHSCR に含まれる。初期発生に重要な遺伝子で、発現パターンからも WHS の病因と関連があると考えられた。WHSC2 は 26.2kb の遺伝子領域を持ち、発生過程で普遍的に発現する核蛋白である。

Zollino et al. [2003]は症状の軽い微細欠失の8例について、4p16.1にあるMSX1遺伝子からサブテロメア領域のD4S3359にわたっての欠失を解析した。欠失領域は1.9-3.5 Mbであった。特徴的顔貌、成長発達障害、てんかんは共通であったが、1.9 Mbと2.2 Mbの小さな欠失例では、小頭はめだたなかった。D4S3327からテロメアにかけての1.9-Mb欠失例では典型的なWHSに関わらず、WHSCRは保持されていた。従って、Zollino et al. [2003]はWHSの基本的症状に関係する遺伝子領域は、従来からいわれていたWHSCRよりも遠位にあると考え、新しい責任領域を「WHSCR2」と提唱した(図1)。WHSCR2は、4p16.3の300から600kbの領域である。この領域にあるLETM1遺伝子は、神経細胞のCaイオン調節に関与し、WHSのけいれんや神経症状と関係あると考えられている。ただし、欠失していてもけいれんのない例もある。

4pには他にも多くの遺伝子が存在する。軟骨無形成症などの責任遺伝子であるFGFR3はWSCR1とテロメアの間に位置する。

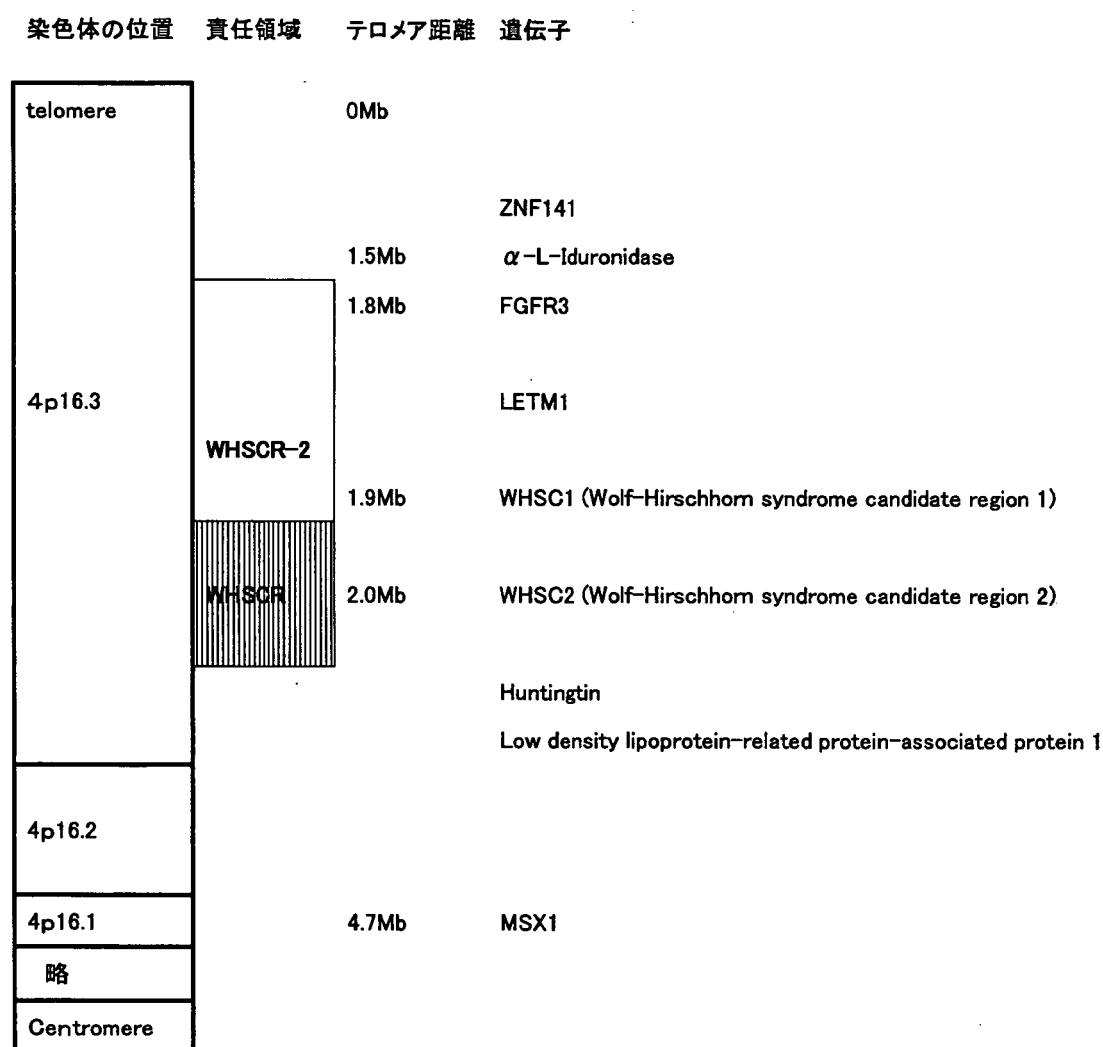
Van Buggenhout et al. [2004]はWHS責任領域を含む微細欠失6例をマイクロアレイCGH法を用いて検討した。2例は微細な中間部欠失であった。WHSCR1のヘミ接合性がWHS特徴的顔貌に必須要因と考えた。小頭、口蓋裂、精神遅滞、発育障害などは、複数遺伝子のハプロ不全が関与すると考えた。

WHSで最も小さな欠失例は191 kbである[Rauch et al 2001]。WHSCR1とWHSCR2はヘミ接合であったが、LETM1は保存されていた。身体的特徴や言語発達遅滞は認めたが、小頭症、精神遅滞、けいれんは認めなかったという。ただし、WHSの診断の妥当性を疑う意見もある。

遺伝形式について、75%の例では4p16の欠失は新生突然変異であるため、次子リスクは無視できる確率である。欠失例の85%では父親由来のalleleが欠失している。12%の例ではリング4番染色体など稀な染色体異常を呈する。13%では親の一方に不均衡転座があり、3分の2で母親が保因者である。親の染色体異常の有無を確認する必要がある。他の染色体の転座がG-分染法で同定できない場合でも、親に潜因性の不均衡転座が見つかる場合がある。親に転座があれば、次子に染色体異常が生じる可能性がある。この場合、WHS以外の染色体異常もある。絨毛や羊水細胞を用いた出生前診断の適応が発生する。

Giglioらは、WHSでt(4;8)(p16;p23)転座の例が有意に多いことに注目した。4p16と8p23にはともに嗅覚受容体遺伝子のクラスターが存在し、その領域のinversion多型がt(4;8)(p16;p23)転座の原因と考えた。4pと8pの均衡型転座は母親の方に多い[Giglio et al. 2002]。

図1 染色体4pの責任領域、遺伝子位置関係



【自然歴と健康管理ガイドライン】

本研究班では5歳以上のWHS18例（男児5例、女児13例）について調査を行った。親の均衡型転座は2例で確認された。

1) 発育パターン

平均出生体重は1875gで、1例以外は低出生体重児で子宮内発育遅延であった。生後の発育障害も顕著であった。ほとんどの例が-3SD以下の低身長であった。15歳以上が6例あったが、平均身長は130cmであった。

2) 標準的な発達の様子

ほとんどの例が重度精神運動発達遅滞であった。5歳以上の情報のあった16例のうち、歩行可能は9例であった。2歳での歩行例があったが、他は4歳から7歳で独歩可能になっていた。16例中、5例で単語ないし二語文が獲得できていた。

3) 生命予後

石切山らの過去の調査[1996, 1997]でも生命予後は良好であったが、成長発達障害は重度の例が多かった。今回調査では5歳以降での死亡例はなかった。しかし、死産例や早期死亡例は調査対象になっておらず、正確な死亡率は不明である。心疾患重症例や呼吸器感染反復例（誤嚥性肺炎）、てんかん重積発作反復例では死亡に至る例も存在する。

4) 臨床所見と治療・療育のガイドライン

早期から適切な療育を行い、運動機能、認知、意思疎通、生活能力の訓練を行う。サイン言語の使用は意思疎通に有用である。

摂食障害が多い。口腔機能に注意して摂食能力を育てる。口蓋裂があればプレートなどを利用する。経口摂取が不良であれば、チューブ栄養を行う。胃食道逆流症の合併も多い。噴門形成術、胃ろうが必要な例がある。

けいれんの合併が多い。年少時期には発作コントロールは困難な場合が少なくないが、年齢とともに発作が減少する場合が多い。今回調査ではてんかんに関して情報のあった16例全員がてんかんを発症していた。全般性強直間代発作であった。8例が重積発作を経験していた。初期は熱発で誘発される発作が多いが、無熱性けいれんに移行する。バルプロ酸に反応性のてんかんが多く、初回発作のあとバルプロ酸を使う場合が多い。WHSでは発作と関係ない脳波異常が多い。したがって、脳波正常化を待たず、発作が5年以上なければ抗てんかん薬中止も検討可能である。

心疾患では心房中隔欠損症が多い。乳児期に心疾患の評価を行う。聴診、胸部レントゲン検査、心電図検査、超音波検査を実施する。先天性心疾患の合併がみられても、手術治療可能な例が多い。

難聴合併例が多く、乳児期早期にABRを含めた聴力検査を実施する必要がある。難聴がみつければ、補聴器を使用し、聴能訓練を行う。

腎低形成の合併例が6例あった。慢性腎不全が2例あった。WHSでは腎機能検査、超音波で腎形態異常を調べるべきである。尿路感染反復例では、膀胱尿管逆流症の検査も必要である。尿路感染防止のための抗生剤投与が必要な場合がある。

抗体欠損の報告がある。文献的には記載が少ないが、免疫機能低下の有無を調べるために、免疫グロブリン量やリンパ球サブセットを調べておく必要があると思われる。

今回調査では220mg/dl以上の高コレステロール血症の合併が5例あった。過去にWHSで高コレステロールの合併が多いという記載はない。慢性腎不全の関連も考えられたが、腎不全でも高コレステロールとは限らなかった。4p16.3にあるLDL受容体関連蛋白遺伝子(Low density lipoprotein-related protein-associated protein 1: 図1に示す)欠失との関連

が予想される。ただし、より近位の欠失でも高コレステロールを認めない例もあり、今後さらに症例数を増やしての検討が必要である。

内反足、側彎などがみられるので、的確な整形外科的評価と理学療法、外科治療が必要である。

Marcelis ら[2001]は、WHS の成人例のまとめを報告したが、成長障害、小頭症、中度から重度の知的障害、顔貌については小児例と同様であったが、成人では心臓などに重大な異常の例は認めなかったという。

【謝辞】本研究班調査に御協力いただいた先生方に深謝いたします。

神奈川県立こども医療センター遺伝科 黒澤健司先生、埼玉県立小児医療センター遺伝科 大橋博文先生、長崎大学医学部小児科 近藤達郎先生（順不同）

【有用な資料】

1) 専門的な参考図書のリスト

Wolf-Hirschhorn syndrome in “Management of genetic syndromes (2nd ed.)”
(S.B. Cassidy and J.E. Allanson) Wiley-Liss 2005

2) On-line resources

The 4P-Support Group, Inc

<http://www.4p-supportgroup.org>

Wolf Hirschhorn Syndrome Support Group UK

<http://www.whs.webk.co.uk>

フォーシーズン

<http://homepage2.nifty.com/f-season/>

染色体起因しょうがいじの親の会 Four-Leaf Clover

<http://www.eve.ne.jp/FLC/>

【参考文献】

石切山敏 4p-症候群(Wolf-Hirschhorn syndrome)の自然歴 親子のこころの諸問題に関する研究 平成7年度研究報告書 Page244-247 (1996)

石切山敏 先天異常の自然歴, トータルケアおよび遺伝医療情報のシステム化に関する研究 4p-(Wolf-Hirschhorn syndrome)の自然歴と健康管理 ハイリスク児の健全育成のシステム化に関する研究 平成8年度研究報告書 Page200-201 (1997)

Battaglia A and Carey JC (1999) Health supervision and anticipatory guidance of individuals with Wolf-Hirschhorn syndrome. *Am J Med Genet* 89:111-5

Battaglia A, Carey JC, Cederholm P, et al. (1999a) Natural history of Wolf-Hirschhorn syndrome: experience with 15 cases. *Paediatrics* 103: 830-6

Battaglia A, Carey JC (2000) Update on the clinical features and natural history of Wolf Hirschhorn syndrome (WHS): experience with 48 cases. *Am J Hum Genet* 67:127

Estabrooks LL, Breg WR, Hayden MR, et al. (1995) Summary of the 1993 ASHG ancillary meeting "recent research on chromosome 4p syndromes and genes". *Am J Med Genet* 55:453-8

Giglio S, Calvari V, Gregato G. et al. (2002) Heterozygous submicroscopic inversions involving olfactory receptor—gene clusters mediate the recurrent t(4;8)(p16;p23) translocation. *Am J Hum Genet* 71: 276-285

Marcelis C, Schrandt-Stumpel C, Engelen J et al. (2001) Wolf-Hirschhorn (4P-) syndrome in adults. *Genet Couns* 12:35-48.

Meloni A, Shepard RR, Battaglia A, et al. (2000) Wolf-Hirschhorn syndrome: correlation between cytogenetics, FISH, and severity of disease. *Am J Hum Genet* 67:149

Rauch A, Schellmoser S, Kraus C, et al. (2001) First known microdeletion within the Wolf-Hirschhorn syndrome critical region refines genotype-phenotype correlation. *Am J Med Genet* 99:338-42

Stevenson DA, Carey JC, Cowley BC, et al. (2004) 4p terminal deletion and 11p

subtelomeric duplication detected by genomic microarray in a patient with Wolf-Hirschhorn syndrome and an atypical phenotype. *J Pediatr*;145:840-2.

Van Buggenhout G, Melotte C, Dutta B. et al. (2004) Mild Wolf-Hirschhorn syndrome: micro-array CGH analysis of atypical 4p16.3 deletions enables refinement of the genotype-phenotype map. *J Med Genet* 41: 691-698

Wieczorek D, Krause M., Majewski F. et al. (2000) Unexpected high frequency of de novo unbalanced translocations in patients with Wolf-Hirschhorn syndrome (WHS). (Letter) *J Med Genet* 37: 798-804

Zollino M, Di Stefano C, Zampino G, et al. (2000) Genotype-phenotype correlations and clinical diagnostic criteria in Wolf-Hirschhorn syndrome. *Am J Med Genet* 94:254-61

Zollino M, Lecce R, Fischetto R, et al. (2003) Mapping the Wolf-Hirschhorn syndrome phenotype outside the currently accepted WHS critical region and defining a new critical region, WHSCR-2. *Am J Hum Genet.* 72:590-7.

Zollino M, Lecce R, Selicorni A, et al. (2004) A double cryptic chromosome imbalance is an important factor to explain phenotypic variability in Wolf-Hirschhorn syndrome. *Eur J Hum Genet.* 12:797-804.