

200936078A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

コステロ・CFC症候群類縁疾患の診断基準
作成と患者数把握に関する研究
(H21-難治-一般-023)

平成21年度 総括・分担研究報告書
研究代表者 松原 洋一

平成22年(2010)3月

目 次

I. 総括研究報告

- コステロ・CFC症候群類縁疾患の診断基準作成と患者数把握に関する研究 1
松原 洋一

II. 分担研究報告

1. コステロ症候群・CFC症候群類縁疾患の診断基準作成と患者数把握に関する研究 7
松原 洋一
2. コステロ症候群・CFC症候群類縁疾患の遺伝子診断と新規原因の探索 10
青木 洋子
3. 遺伝子診断法の確立と治療法の開発 13
緒方 勤
4. わが国における Costello 症候群の発生頻度の推定 15
黒澤 健司
5. RAF 1 遺伝子変異を同定した3例の臨床像と遺伝カウンセリング
岡本 伸彦 19
6. CFC 症候群の臨床像の研究 23
水野 誠司
7. コステロ症候群の健康管理ならびに家族支援に関する研究
大橋 博文 25
8. 先天奇形症候群に合併する先天性心疾患に対する外科的治療の検討
田林 暁一 29
9. コステロ症候群・CFC症候群類縁疾患の患者数推計に係る
全国調査法の設計 31
栗山 進一

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 35

IV. 研究成果の刊行物・別刷 39

I . 総括研究報告

「コステロ症候群・CFC症候群類縁疾患の診断基準作成と患者数把握に関する研究」
研究代表者 松原洋一 東北大学・大学院医学系研究科・教授

研究要旨

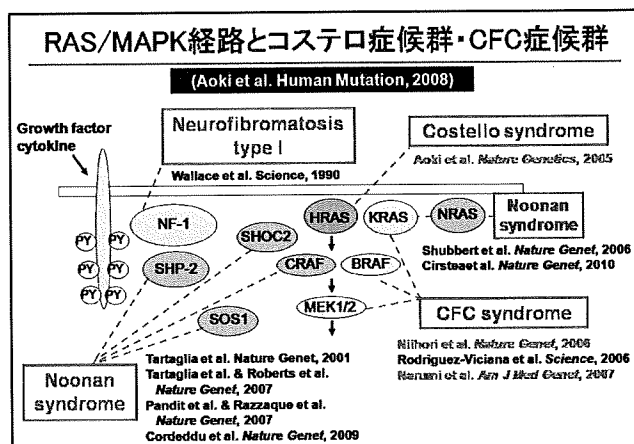
コステロ症候群・CFC (cardio-facio-cutaneous) 症候群は、特異的顔貌・心疾患・骨格異常・精神遅滞・皮膚症状・易発がん性を示す常染色体優性遺伝性疾患である。これらの疾患の臨床診断は難しく、疾患の存在自体も最近まであまりよく知られていなかった。2005～2006年に私たちがはじめて原因遺伝子を同定し、遺伝子診断が可能となって以来、相次いで患者が発見されるようになった。患者は精神遅滞や発達障害を示し、経口摂取や歩行を獲得できず生涯介護が必要なケースも少なくない。また、合併するがんの早期発見と早期治療が生命予後にとって重要である。今年度の本研究では、1)コステロ症候群・CFC 症候群の暫定的な診断基準の作成、2)1281病院・重症心身障害児施設を対象とした全国調査による患者数・臨床症状の把握、3)遺伝子診断法の確立と遺伝子診断提供体制の整備、4)ホームページ作成と疾患関連情報の公開、5)症例の詳細な臨床的解析と変異蛋白の機能解析、を実施するとともに、6)モデルマウスの作成を行った。全国調査では70%という高回答率を得ており、今後、全国調査によって新たに発見された患者への遺伝子診断の提供と、詳細な臨床所見の収集によってコステロ症候群・CFC 症候群の実態が解明されるものと思われる。

共同研究者

- 青木洋子（東北大学・大学院医学系研究科）
- 緒方 勤（国立成育医療センター研究所）
- 黒澤健司（神奈川県立こども医療センター）
- 岡本伸彦（大阪府立母子保健総合医療センター）
- 大橋博文（埼玉県立小児医療センター）
- 水野誠司（愛知県心身障害者コロニー中央病院）
- 栗山進一（東北大学・大学院医学系研究科）
- 田林暁一（東北大学・大学院医学系研究科）
（研究協力者）
- 新堀哲也（東北大学・大学院医学系研究科）
- 小林朋子（東北大学・大学院医学系研究科）
- 吉田理恵（国立成育医療センター研究所）
- 榎本啓典（神奈川県立こども医療センター）
- 石川亜貴（神奈川県立こども医療センター）
- 古谷憲孝（神奈川県立こども医療センター）
- 松田圭子（大阪府立母子保健総合医療センター）
- 秋丸憲子（大阪府立母子保健総合医療センター）
- 清水健司（埼玉県立小児医療センター）
- 西恵理子（愛知県心身障害者コロニー中央病院）

A. 研究目的

コステロ症候群および CFC (cardio-facio-cutaneous) 症候群は、特異的顔貌・心疾患・骨格異常・精神遅滞・皮膚症状・易発がん性を示す常染色体優性遺伝性疾患である。これらの疾患の臨床診断は難しく、疾患の存在自体も最近まであまりよく知られていなかった。ヌーナン症候群と類似していることから、ヌーナン症候群類縁疾患とされ、独立した疾患概念ではないとの考えも一部で示されていた。しかしながら、2005～2006年私たちが世界に



(図1)

先駆けて原因遺伝子を同定し、これらがヌーナン症候群とは異なる疾患であることが分子遺伝学的に実証された (Aoki et al. Nature Genet 2005, Niihori et al. Nature Genet 2006) (図 1)。病因遺伝子の同定によって遺伝子診断が可能となり、それ以降、相次いで患者が発見されるようになった。患者は精神遅滞や発達障害を示し、経口摂取や歩行を獲得できず生涯介護が必要なケースも少なくない。また、合併するがんの早期発見と早期治療が生命予後を大きく左右する。現時点では、わが国における患者数が把握されておらず、またその詳細な臨床像や自然歴も不明である。

本研究班の目的は、1) 既知のコステロ症候群・CFC 症候群症例における臨床症状の検討による診断基準の作成、2) 全国調査の実施によるコステロ症候群・CFC 症候群の患者数・臨床症状・自然歴の把握、3) 遺伝子診断法の確立と遺伝子診断提供体制の整備、4) ホームページ作成と疾患関連情報の公開、5) 症例の詳細な臨床的解析と変異蛋白の機能解析、6) モデルマウスの作成と治療法の開発、である。

B. 研究方法

1) 臨床症状の検討と暫定的な診断基準の作成 (松原・青木)

これまでに遺伝子変異が同定されたコステロ症候群 26 人および CFC 症候群 25 人に対して、それぞれに特徴的と思われる臨床症状を抽出し、暫定的な診断基準を作成した。

2) 全国調査のための調査方法の設計 (栗山)

疫学的な立場から全国調査のデザインを検討した。

3) 全国一次調査の実施 (松原・青木)

栗山の検討に基づき、全国の 1037 施設と、重症心身障害児(者)施設 207 施設に、一次調査票を送付した。一次調査送付に当たっては、今回作成した暫定診断基準とともに、患者家族の承諾を得て、患者の写真を記載した。

4) 遺伝子診断体制の整備と診断提供 (青木)

より迅速な遺伝子診断系の確立を行うとともに、一次調査において遺伝子診断希望と回答した施設に対して、遺伝子診断提供のための書式を送付した。

5) ホームページ作成による疾患関連情報の公開

本研究班および RAS/MAPK 症候群のホームページを作成した。

6) RAF1 変異蛋白の機能解析 (青木)

類縁疾患であるヌーナン症候群患者 119 人中 18 人に RAF1 遺伝子変異を同定し、RAF1 変異蛋白の機能解析を実施した。

7) 既知の症例における臨床所見と遺伝子変異解析 (緒方、岡本、水野、大橋)

8) わが国におけるコステロ症候群の発生頻度の推定 (黒澤)

神奈川県における小児病院遺伝外来の先天異常・奇形症候群症例の受診状況から、コステロ症候群の発生頻度を推定した。

9) 先天奇形症候群に合併する先天性心疾患に対する外科的治療の検討 (田林)

先天奇形症候群に合併する先天性心疾患の外科的療法の成績と予後について検討を加えた。

10) モデルマウスの作成と治療法の開発

CFC 症候群のモデルマウス作成を開始した。

(倫理面への配慮)

遺伝子解析本研究における遺伝子解析研究は3省庁の「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に沿って行った。本研究は、すでに東北大学医学部倫理委員会の承認を得ている(承認番号 2006-233)。また疫学

コステロ症候群の暫定的な診断基準 (2009)

下記の臨床症状を有し、かつHRAS遺伝子変異が同定されること。

<臨床症状とその合併頻度>

- ・特徴的な顔貌(92%)
- ・出生後の哺乳障害(88%)
- ・手足の深いしわ(88%)
- ・精神遅滞(81%)
- ・相対的大頭症(85%)
- ・カールしていて疎な毛髪(77%)
- ・柔らかく緩い皮膚(77%)
- ・短頸(58%)
- ・指関節の可動性亢進(58%)
- ・心疾患(73%)~肥大型心筋症(58%)、不整脈(30%)
- ・患者の約15%に悪性腫瘍(膀胱癌、神経芽細胞腫、横紋筋肉腫などを合併)

(注)成人の患者は日本で同定されていないため、本診断基準は未成年にのみ適用される。

(表 1)

CFC症候群の暫定的な診断基準 (2009)

下記の臨床症状をもつ患者で、遺伝子解析にてKRAS・BRAF・MEK1・MEK2の遺伝子変異が同定された場合は、CFC症候群と確定診断される。しかしながら、CFC症候群の約40%では原因遺伝子が不明のため、遺伝子変異が同定されない場合でも本症を否定することはできない。

<臨床症状とその合併頻度>

- ・特徴的な顔貌(>92%)
- ・精神遅滞(100%)
- ・言葉の遅れ(96%)
- ・カールした毛髪(96%)
- ・相対的大頭症(92%)
- ・短頸(88%)
- ・低身長(76%)
- ・心疾患(84%)：肥大型心筋症(44%)、肺動脈狭窄症(36%)、不整脈(12%)
- ・多彩な皮膚症状：毛孔角化症(60%)、角化症(56%)、色素沈着症(40%)

(注)成人の患者は日本で同定されていないため、本診断基準は未成年にのみ適用される。

(表 2)

研究に関しては疫学研究に関する倫理指針に沿って行った。疫学研究に関しては、東北大学医学部倫理委員会の承認を得ている(承認番号 2009-256)。全国調査に用いた患者写真については、家族より承諾を得た。

C. 研究結果

1) 臨床症状の検討と暫定診断基準の作成(松原・青木)

私たちがこれまでに遺伝子変異を同定したコステロ症候群 26 人および CFC 症候群 25 人に対して、それぞれに特徴的と思われる臨床症状を抽出し、暫定的な診断基準を作成した(表 1 および表 2)。

また、診断の手引となるリーフレットを作成した。ここでは、患者さんおよびその家族の承諾を得たうえで顔写真を掲載した(図2)。

2) 全国調査のための調査方法の設計(栗山)

全病院のリストは、「病院年鑑 2008 年版(8 版)」を使用し、層ごとの抽出率は、推計患者数の標準誤差が最も小さくなるように設計することとした。「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル第2版」に従って、①大学医学部(医科大学)附属病院、②～⑦一般病院(500床以上～99床以下の各階層)、⑧とくに患者が集中すると考えられる特別な病院(特別階層病院)、⑨重症心身障害児者施設の各層につき、それぞれの抽出率を設定した。

3) 全国一次調査の実施(松原・青木)

上記の検討に基づき、全国の病床数ごとの病院階層から抽出した1037病院と、重症心身障害児(者)施設207施設に、一次調査票を送付した。送付に際しては、暫定診断基準と写真付きの診断の手引きを同封し臨床診断の補助とした。855施設(約70%)という高い回答率を得た。その結果、遺伝子診断済みのコステロ症候群が49例、CFC症候群が58例、そしてコステロ症候群あるいはCFC症候群が疑われる例が119例あり、そのうち65例で遺伝子診断の希望があった。今後この65例に対して、患者家族の意向を確認後、遺伝子診断を提供するとともに、すでに遺伝子変異が判明している症例について詳細な臨床データを取得する予定である(表3)。

4) 遺伝子診断体制の整備と診断提供(青木)

遺伝子変異スクリーニングの系に改良を加え、より効率的で迅速な遺伝子診断体制を整備した。一次調査において遺伝子診断希望と回答した施設に対して、遺伝子診



(図 2)

断提供のための書式を送付した。現在、遺伝子診断のための患者さんの医療機関受診と採血日程を調整中である。

5) ホームページ作成による疾患関連情報の公開

本研究班および RAS/MAPK 症候群のホームページを作成し、疾患関連情報の公開をおこなった。現在、継続的な情報の更新を実施している(図3)。

6) RAF1 変異蛋白の機能解析(青木)

RAF1 変異蛋白の機能解析を実施した。その結果、変異蛋白では抑制性の S259 リン酸化が低下しており、RAF1 活性抑制に重要な14-3-3蛋白との結合が低下し、その結果非刺激時にも下流の ERK を活性化していることが明らかになった

7) 既知の症例における臨床所見と遺伝子変異解析(緒方、岡本、水野、大橋)

HRAS, PTPN11, BRAF, RAF1 遺伝子それぞれの遺伝

(回答率 69%)		
区分	数	単位
発送	1244	施設
回答	855	施設
症例無し	740	施設
症例有り	115	施設
コステロ症候群(診断済み)	49	人
CFC症候群(診断済み)	58	人
コステロ・CFC 疑い例	119	人
うち診断希望	65	人

(表 3)

子変異を有する症例について、臨床像の詳細を検討した結果、多彩な臨床症状・重症度・合併症を呈することが明らかとなった。

8) わが国におけるコストロ症候群の発生頻度の推定(黒澤)

神奈川県における小児病院遺伝外来の先天異常・奇形症候群症例の受診状況から、コストロ症候群の発生頻度を推定した。観察期間 1999-2008 年の 10 年間に出生したコストロ症候群とダウン症候群新患症例の受診数から推計をおこない、確定診断例の発生頻度は 60,000-120,000 出生に 1 例と推定した。診断の難易度による診断未確定例の潜在も考慮すると、この値は最小限の推定値と考えられる。

9) 先天奇形症候群に合併する先天性心疾患に対する外科的治療の検討(田林)

本年度は、マルファン症候群の自験例 22 例を対象にその外科的療法の成績と予後について後方視的な解析を行った。

10) モデルマウスの作成と治療法の開発

CFC 症候群のモデルマウス作成を開始した。

D. 考察

今年度はまず、すでに遺伝子解析によって確定診断されている既知のコストロ症候群および CFC 症候群患者の臨床症状を総合的に検討し、暫定的な診断基準を作成した。しかし、これまで成人の患者は日本で同定されていないため、本診断基準は未成年にのみ適用することが可能である。

全国調査にあたっては、まず疫学的観点から調査方法を十分に検討したうえで調査票を送付した。この一次調査に基づき、現在二次調査を実施中である。

今回行った全国調査では成人患者の同定のために全国の重症心身障害児(者)施設 207 施設にも調査票を送付した。重症心身障害児施設からの回答では、コストロ症候群・CFC 症候群診断済みがそれぞれ 11, 13 人であり、診断希望が 6 例あった。これらの症例の 2 次調査および遺伝子診断の実施によって成人患者を同定できる可能性がある。それと同時に、現在診断されている患者さんの長期フォローアップを行い、症状の変化・合併症(特に腫瘍合併)・治療・予後について調査を行う必要性があると思われる。

今年度の研究の概要と今後の研究計画を図 4 に示した。

E. 結論

今年度の研究では、暫定診断基準と診断の手引の作成を行うとともに、全国調査を実施した。また遺伝子診断提供体制を確立するとともにホームページの作成による情報提供基盤を構築した。今後、調査で新たに発見された患者への遺伝子診断の提供と、詳細な臨床所見の収集によってコストロ症候群・CFC 症候群の実態がより明らかになると考えられる。

F. 健康危険情報

該当無し

G. 研究発表

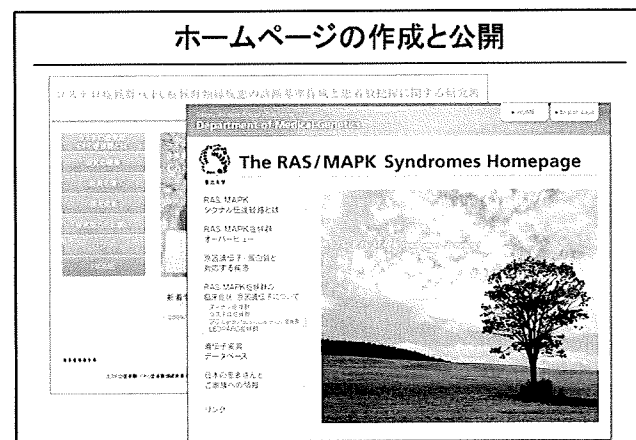
1. 論文発表

(刊行一覧を参照のこと)

2. 学会発表

(代表的なもののみを示す)

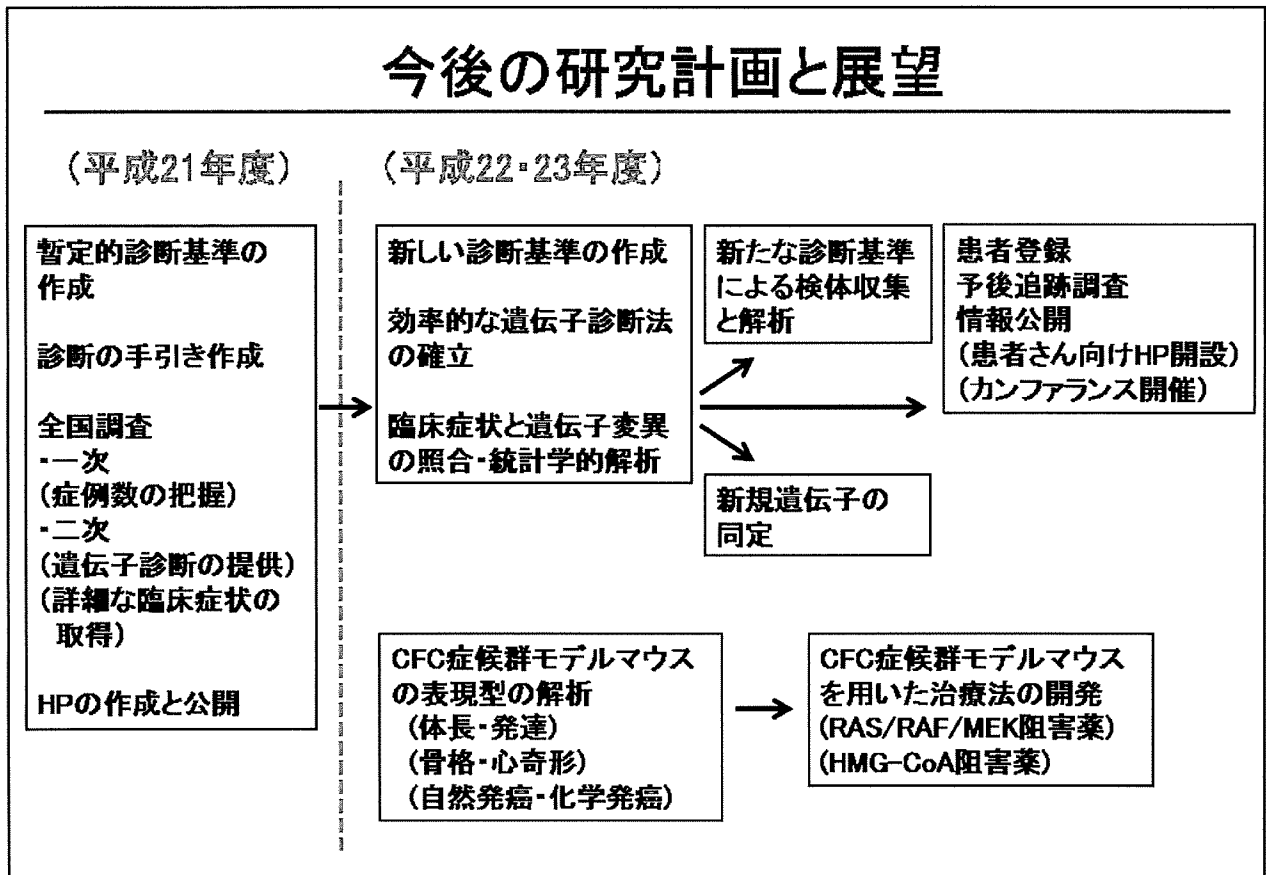
1. Matsubara Y. The Ras/MAPK syndromes: emerging disorders in the Ras signaling pathway. 11th international congress of inborn errors of metabolism. Aug. 29-Sep. 2, 2009. San Diego, USA.
2. Kobayashi T, Aoki Y, Niihori T, Komatsuzaki S, Kure S, Matsubara Y. Molecular analysis and long-term follow-up study in Noonan syndrome and related disorders. Genetic Syndromes of the RAS/MAPK Pathway: From Bedside to Bench and Back. Aug1-2, 2009. Berkeley, USA.
3. 松原洋一「新たな転換期を迎える単一遺伝子疾患の研究と臨床」第 54 回人類遺伝学会学術集会 シンポジウ



(図 3)

ム 2009年9月23-26日

4. 松原洋一 「遺伝性疾患の遺伝子変異データベースと H. 知的財産権の出願・登録状況
遺伝子検査ネットワーク」第 16 回日本遺伝子診療学会 (該当なし)
大会 シンポジウム 2009年7月30日～8月1日



(図 4)

II. 分担研究報告

コステロ症候群・CFC症候群類縁疾患の診断基準作成と患者数把握に関する研究 研究代表者 松原洋一 東北大学・大学院医学系研究科・教授

研究要旨

コステロ症候群・CFC (cardio-facio-cutaneous) 症候群は、特異的顔貌・心疾患・骨格異常・精神遅滞・皮膚症状・易発がん性を示す、ヌーナン症候群類似の常染色体優性遺伝性疾患である。患者は精神遅滞や発達障害を示し、経口摂取や歩行を獲得できず生涯介護が必要なケースも多い。研究代表者は、1) これまでに診断されているコステロ症候群・CFC 症候群の臨床症状を検討して診断基準作製を行い、2) コステロ症候群・CFC 症候群の患者数の有無とその数について全国の 1281 病院・重症心身障害児施設に対して全国調査を行い、70%という高回答率を得た。この調査の結果、65 人のコステロ症候群・CFC 症候群疑い患者の遺伝子診断希望があり、今後遺伝子診断を提供する予定である。

共同研究者

青木洋子(東北大学・大学院医学系研究科)

新堀哲也(東北大学・大学院医学系研究科)

A. 研究目的

コステロ症候群・CFC (cardio-facio-cutaneous) 症候群は、特異的顔貌・心疾患・骨格異常・精神遅滞・皮膚症状・易発がん性を示す、ヌーナン症候群類似の常染色体優性遺伝性疾患である。患者は精神遅滞や発達障害を示し、経口摂取や歩行を獲得できず生涯介護が必要なケースも多い。本分担研究者の研究目的は、1) これまでに診断されているコステロ症候群・CFC 症候群の臨床症状を検討して診断基準作製を行うこと、2) 全国調査を行い、コステロ症候群・CFC 症候群の患者数を把握すること、である。

B. 研究方法

<臨床症状の検討と診断基準の作製>

これまでに HRAS 遺伝子変異が同定されたコステロ症候群 26 人につき、その特徴的と思われる臨床症状 13 項目を設定し、臨床症状をまとめた。CFC 症候群に対してはこれまでに遺伝子変異が同定された 25 人に対して臨床症状 81 の項目を設定し、検討をおこなった。

<全国 1 次調査>

小児科を設置している全国の病院を対象に、疫学分

野の分担研究者(栗山)の指導のもと、「難病の患者数の臨床疫学像把握のための全国調査マニュアル(厚労省・永井班)」に則って調査票を送付する病院を抽出した。全国の病床数ごとの病院階層から抽出した病院 1281 施設(小児科が廃止されている病院が 37 施設あり、実際には 1037 施設)と、重症心身障害児(者)施設 207 施設に、一次調査票を送付した。一次調査送付に当たっては、顔

コステロ症候群・CFC 症候群の患者さんはいませんか？

 ふっくらとした顔 分厚い唇・大きな口 眼瞼腫脹・内眼角寛弛 広い鼻根骨 窪く平べったい鼻	 高い前額部 歯列不正 上眼瞼部の底形成 眼瞼腫脹・内眼角寛弛 眼瞼下垂
--	---

<いずれの疾患も>
しばしばヌーナン症候群と診断されている
合併症:
・精神遅滞/成長障害
・先天性心疾患(ASD, PS)
・肥大型心筋症
・伸びのよい皮膚、しわの深い手、皮膚の角化
・色素沈着・色黒・ほくろ
・腫瘍発生

遺伝子診断を提供しています(別紙をご参照ください)

上記の写真は、患者さんの承諾を得て掲載しています。
この書類は病院内で管理して頂き、廃棄の際にもシュレッダーなどのご配慮をお願いいたします。

※表 1) 遺伝子診断を受ける前には、必ず遺伝子検査の意義とリスクを説明し、患者の同意を得る必要があります。
「コステロ」の遺伝子検査・診断は、難治性疾患克服研究事業の「コステロ」の遺伝子検査・診断に関する研究の一環として行われます。

貌の特徴が重要と考え、疾患概要の資料に患者家族の承諾を得て、患者の写真を記載した。一次調査の後、回答の得られなかった施設には一次調査資料を再発送して、回答率の向上に努めた。回答の得られた施設には礼状を送付するとともに、遺伝子診断希望の施設に対しては、遺伝子診断提供についての方法・疾患概要・患者への説明用紙等を送付した。

(倫理面への配慮)

本研究における遺伝子解析研究は3省庁の「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に則って行った。すなわち、検体の採取にはインフォームドコンセントを取り必要であれば遺伝カウンセリングを実施することとしている。また本研究は、すでに東北大学医学部倫理委員会の承認を得ている(承認番号 2006-233)。疫学研究に関しては疫学研究に関する倫理指針に沿って行っており、この疫学研究に関しても、東北大学医学部倫理委員会の承認を得ている(承認番号 2009-256)。全国調査に用いる写真にしては、あらためて説明書と承諾書を作成し、患者家族より承諾を得た。

C. 研究結果

<臨床症状の検討と診断基準の作製>

私たちはこれまでに国内外よりコストロ症候群、CFC症候群および類縁疾患 300 例を収集し遺伝子解析を行ってきた。このうち日本人ではコストロ症候群 30 例、CFC症候群 48 例で遺伝子変異を同定した。今回、まずこれらの症例を対象に特異的な症状を抽出し、暫定的な診断基準を作成した。

詳細な臨床所見が得られたコストロ症候群 27 名(年齢 1ヶ月~18 歳)では、特徴的な顔貌(92%)、出生後の哺乳障害(88%)、手足の深いしわ(88%)、精神遅滞(81%)、相対的大頭症(85%)、カールしていて疎な毛髪(77%)、柔らかく緩い皮膚(77%)が高頻度であった。また、肥大型心筋症(58%)、不整脈(30%)が認められた。さらに 27 名中 4 名(17%)に悪性腫瘍の合併が見られた。患者全例で HRAS 遺伝子変異を確認した。

詳細な臨床所見が得られた CFC 症候群 25 名(年齢 1-20 歳)では、精神遅滞(100%)、言葉の遅れ(96%)、カールした毛髪(96%)、相対的大頭症(92%)、短頸(88%)、低身長(76%)が高頻度であった。肥大型心筋症(44%)、肺動脈狭窄症(36%)、不整脈(12%)を認めた。従来 CFC 症候群では悪性腫瘍の合併は稀とされていたが、BRAF 遺伝子

異常の患者 3 名に血液腫瘍の合併を見出した(論文投稿中)。KRAS,BRAF,MEK1/2 の遺伝子変異が同定されたが、症例全体の約 40%では原因遺伝子が不明であった。

<全国一次調査>

これまでに収集した症例はいずれも 20 歳以下で、500 床以上の病院からの紹介症例がほとんどであった。成人患者やその他の医療機関を含めた患者数と疾患の自然歴を明らかにすることを目的に、全国調査を行った。全国の病床数ごとの病院階層から抽出した 1037 病院と、重症心身障害児(者)施設 207 施設に一次調査票を送付した。855 施設(約 70%)という高い回答率を得た。その結果、遺伝子診断済みのコストロ症候群が 49 例、CFC 症候群が 58 例、そしてコストロ症候群あるいは CFC 症候群が疑われる例が 119 例あり、そのうち 65 例で遺伝子診断の希望があった。今後この 65 例に対して、患者家族の意向を確認後、遺伝子診断を提供するとともに、すでに遺伝子変異が判明している症例について詳細な臨床データを取得する予定である。

区分	数	単位
発送	1244	施設
回答	855	施設
症例無し	740	施設
症例有り	115	施設
コストロ症候群(診断済み)	49	人
CFC症候群(診断済み)	58	人
コストロ・CFC 疑い例	119	人
うち診断希望	65	人

D. 考察

遺伝子診断済みの患者さんの臨床症状の検討により暫定的な診断基準を作成した。しかし、これまで成人の患者は日本で同定されていないため、本診断基準は未成年にのみ適用される。今回行った全国調査では成人患者の同定のために全国の重症心身障害児(者)施設 207 施設に調査票を送付した。重症心身障害児施設からの回答では、コストロ症候群・CFC 症候群診断済みがそれぞれ 11, 13 人であり、診断希望が 6 例あった。これらの症例の 2 次調査・あるいは遺伝子診断を行うことで大人の患者の同定できる可能性がある。それと同時に、現在診断されている患者さんの長期フォローアップを行い、症状の変化・合併症(特に腫瘍合併)・治療・予後について調査を行う必要がある。

E. 結論

これまでに診断されているコストロ症候群・CFC症候群の臨床症状を検討して診断基準作製を行うとともに、コストロ症候群・CFC症候群の患者数の有無について1281病院・重症心身障害児施設に対して全国調査を行い70%という高回答を得た。この調査の結果65人のコストロ症候群・CFC症候群疑い患者の遺伝子診断希望があり、今後遺伝子診断を提供する予定である。

F. 健康危険情報

該当無し

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kobayashi T, Aoki Y, Niihori T, Cavé H, Verloes A, Okamoto N, Kawame H, Fujiwara I, Takada F, Ohata T, Sakazume S, Ando T, Nakagawa N, Lapunzina P, Meneses AG, Gillessen-Kaesbach G, Wiczorek D, Kurosawa K, Mizuno S, Ohashi H, David A, Philip N, Guliyeva A, Narumi Y, Kure S, Tsuchiya S, Matsubara Y. Molecular and clinical analysis of RAF1 in Noonan syndrome and related disorders: dephosphorylation of serine 259 as the essential mechanism for mutant activation. *Human Mut*, 31(3):284-294. 2010
2. Kaput J, (以下57人)Matsubara Y, (以下42人). Planning the human variome project: the Spain report. *Hum Mutat*. 30(4):496-510, 2009.
3. Rauen KA, Schoyer L, McCormick F, Lin AE, Allanson

JE, Stevenson DA, Gripp KW, et al. Proceedings from the 2009 genetic syndromes of the Ras/MAPK pathway: From bedside to bench and back. *Am J Med Genet A* 152A:4-24, 2010

3. Ohtake A, Aoki Y, Saito Y, Niihori T, Shibuya A, Kure S, Matsubara Y. Non-Hodgkin lymphoma in a patient with cardio-facio-cutaneous syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol*, in press

2. 学会発表

1. Matsubara Y. The Ras/MAPK syndromes: emerging disorders in the Ras signaling pathway. 11th international congress of inborn errors of metabolism. Aug. 29-Sep. 2, 2009. San Diego, USA.
2. Kobayashi T, Aoki Y, Niihori T, Komatsuzaki S, Kure S, Matsubara Y. Molecular analysis and long-term follow-up study in Noonan syndrome and related disorders. Genetic Syndromes of the RAS/MAPK Pathway: From Bedside to Bench and Back. Aug 1-2, 2009. Berkeley, USA.
3. 松原洋一「新たな転換期を迎える単一遺伝子疾患の研究と臨床」第54回人類遺伝学会学術集会 シンポジウム 2009年9月23-26日
4. 松原洋一「遺伝性疾患の遺伝子変異データベースと遺伝子検査ネットワーク」第16回日本遺伝子診療学会大会 シンポジウム 2009年7月30日-8月1日

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

コステロ症候群・CFC症候群類縁疾患の遺伝子診断と新規原因の探索
研究分担者 青木洋子 東北大学・大学院医学系研究科・准教授

研究要旨

コステロ症候群・CFC（cardio-facio-cutaneous）症候群は、特異的顔貌・心疾患・骨格異常・精神遅滞・皮膚症状・易発がん性を示す、ヌーナン症候群類似の常染色体優性遺伝性疾患である。患者は精神遅滞や発達障害を示し、経口摂取や歩行を獲得できず生涯介護が必要なケースも多い。分担研究者は1）これまでに収集したヌーナン症候群類似疾患に対して包括的な遺伝子解析研究を行い、類縁疾患患者119人中18人にRAF1遺伝子変異を同定した。RAF1変異蛋白の機能解析を行い、その活性化メカニズムを明らかにした。2）遺伝子変異スクリーニングの系に改良を加え、より迅速に遺伝子診断が可能になった。3）研究班とRAS/MAPK症候群の日本語ホームページを作成・公開した。

共同研究者

新堀哲也（東北大学・大学院医学系研究科）

小林朋子（東北大学・大学院医学系研究科）

A. 研究目的

コステロ症候群・CFC（cardio-facio-cutaneous）症候群は、特異的顔貌・心疾患・骨格異常・精神遅滞・皮膚症状・易発がん性を示す、ヌーナン症候群類似の常染色体優性遺伝性疾患である。患者は精神遅滞や発達障害を示し、経口摂取や歩行を獲得できず生涯介護が必要なケースも多い。本分担研究者の研究目的は、1）ヌーナン症候群とその類縁疾患の包括的遺伝子解析および同定されたRAF1遺伝子変異の機能的解析、2）類縁疾患患者の効率的な遺伝子診断体制の確立、3）ゲノムの微細変化の解析、である。

B. 研究方法

＜ヌーナン症候群類縁疾患の包括的遺伝子診断とRAF1遺伝子解析＞

本分担研究者の研究室にはコステロ症候群・CFC症候群を含めたヌーナン症候群類縁疾患が300例以上蓄積されており、以前よりこれらの疾患の遺伝子解析を行ってきた。2007年にRAF1遺伝子変異がヌーナン症候群とLEOPARD症候群に同定されたが、私達もヌーナン症候群類縁疾患でこれまでに遺伝子変異の同定されてい

ない検体についてRAF遺伝子解析を行い、その臨床症状の検討と、変異蛋白の生化学的解析を行った。

＜遺伝子診断法の改良とarray CGH解析＞

2009年度までに同定されたPTPN11, HRAS, KRAS, BRAF, MEK1/2, SOS1, RAF1, SHOC2全遺伝子の解析を順次行っているが、既知遺伝子が9個にのぼり、ハイ・スループットな解析が必要となってきた。そこでPCRの条件を一定にするなどの条件を変更し、遺伝子変異スクリーニングが迅速にできる系を検討した。

さらに、近年、先天奇形症候群の原因がゲノムDNAの微細な欠失・増幅によるものと報告されてきた。シーケンス法で遺伝子変異が同定されない患者サンプルについて、array CGHによる分析を受託解析として提出した。

（倫理面への配慮）

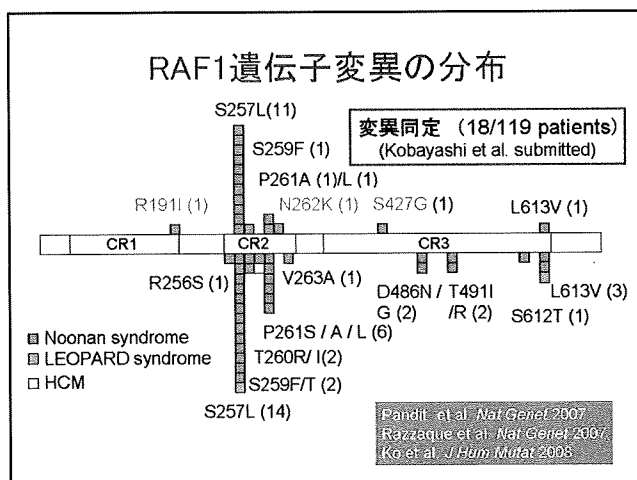
遺伝子解析研究は3省庁の「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に沿って行う。すなわち検体の採取にはインフォームドコンセントを取り必要であれば遺伝カウンセリングを行う。本研究は、すでに東北大学医学部倫理委員会の承認を得ている（承認番号2006-233）。また疫学研究に関しては疫学研究に関する倫理指針に疎っておこなう。疫学研究に関しては、東北大学医学部倫理委員会の承認を得ている（承認番号2009-256）。また

全国調査に用いる写真には、あらためて説明書と承諾書を作成し、患者家族より承諾を得た。

C. 研究結果

〈ヌーナン症候群類縁疾患の包括的遺伝子診断と RAF1 遺伝子解析〉

解析を行った類縁疾患患者 119 人中 18 人に遺伝子変異を同定した。過去の報告で治療関連白血病患者に同定されていた S427G 変異をヌーナン症候群の家族例に同定した。遺伝子変異陽性患者 18 人の臨床症状の詳細な検討の結果、他の遺伝子変異をもつヌーナン症候群に比べて肥大型心筋症と低身長の高併発頻度が高いことが明らかになった。また遺伝子変異は抑制性のリン酸化部位である 259 番目のセリン(S259)が存在する Conserved Region (CR)2 領域に集中していた。変異蛋白の活性化メカニズムを明らかにするために培養細胞で発現実験を行ったところ、変異蛋白では抑制性の S259 リン酸化が低下しており、RAF1 活性抑制に重要な 14-3-3 蛋白との結合が低下し、その結果非刺激時にも下流の ERK を活性化



していることが明らかになった (Kobayashi et al. in press)。

〈遺伝子診断法の改良と array CGH 解析〉

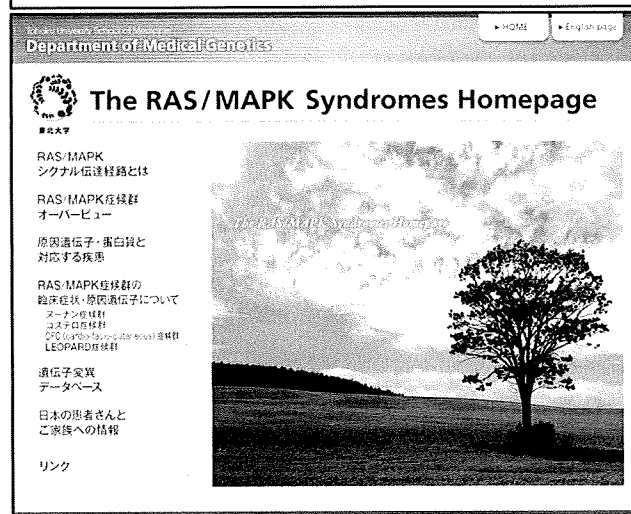
コステロ症候群・CFC 症候群が疑われる患者について HRAS, BRAF, MEK1/2, KRAS などの遺伝子変異を同定するために実験系の改良を行った。これまでに遺伝子変異が比較的高頻度で同定されたエクソン 15 個をまず第1解析に用いこととした。この解析結果が陰性だった例には残りのエクソンを解析するが、プライマーの設計をみなおし、残りのエクソンが同一条件で PCR がかかるように改良した。

近年、先天奇形症候群の原因がゲノム DNA の微細な欠失・増幅によるものと報告されてきた。本分担研究者らによるシーケンス法で遺伝子変異が同定されない患者

サンプルについて、array CGH を用いた遺伝子コピー数のデータが得られ、現在解析中である。

〈研究班・疾患のホームページの開設〉

研究班のホームページと疾患のホームページを作成した。



D. 考察

ヌーナン症候群類縁疾患は RAS/MAPK シグナル伝達系の活性化に伴う疾患が多い。今回の解析では、RAF1 の遺伝子変異蛋白もやはり下流の RAS/ERK シグナル伝達経路の活性化を伴うこと、また、それは RAF1 の抑制性リン酸化部位の脱酸化によるというメカニズムを明らかにすることができた。

私達の元にはヌーナン症候群類縁疾患が 300 例以上集積しているが、いまだにその 40% は原因が不明である。今後候補遺伝子解析とアレイ CGH を組み合わせることにより、新規病因遺伝子を明らかにしていく予定である。

E. 結論

これまでに収集したヌーナン症候群類似疾患に対して包括的な遺伝子解析研究を行い、類縁疾患患者 119 人中 18 人に RAF1 遺伝子変異を同定した。RAF1 変異蛋白の機能解析を行い、その活性化メカニズムを明らかにした。また、遺伝子変異スクリーニングの系に改良を加え、より迅速に遺伝子診断が可能になった。

F. 健康危険情報

該当無し

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kobayashi T, Aoki Y, Niihori T, Cavé H, Verloes A, Okamoto N, Kawame H, Fujiwara I, Takada F, Ohata T, Sakazume S, Ando T, Nakagawa N, Lapunzina P, Meneses AG, Gillissen-Kaesbach G, Wiczorek D, Kurosawa K, Mizuno S, Ohashi H, David A, Philip N, Guliyeva A, Narumi Y, Kure S, Tsuchiya S, Matsubara Y. Molecular and clinical analysis of RAF1 in Noonan syndrome and related disorders: dephosphorylation of serine 259 as the essential mechanism for mutant activation. *Human Mut*, 31(3):284-294. 2010
2. Rauen KA, Schoyer L, McCormick F, Lin AE, Allanson JE, Stevenson DA, Gripp KW, et al. Proceedings from the 2009 genetic syndromes of the Ras/MAPK pathway:

From bedside to bench and back. *Am J Med Genet A* 152A: 4-24, 2010

3. Ohtake A, Aoki Y, Saito Y, Niihori T, Shibuya A, Kure S, Matsubara Y. Non-Hodgkin lymphoma in a patient with cardio-facio-cutaneous syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol*, in press

2. 学会発表

1. Kobayashi T, Aoki Y, Niihori T, Komatsuzaki S, Kure S, Matsubara Y. Molecular analysis and long-term follow-up study in Noonan syndrome and related disorders. Genetic Syndromes of the RAS/MAPK Pathway: From Bedside to Bench and Back. Aug 1-2, 2009. Berkeley, USA.
2. 青木洋子、松原洋一「腫瘍を合併する先天奇形症候群の分子メカニズム」第 71 回日本血液学会学術集会シンポジウム 2009 年 10 月 25 日

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

コステロ症候群・CFC症候群類縁疾患の診断基準作成と患者数把握に関する研究
遺伝子診断法の確立と治療法の開発

研究分担者 緒方勤 国立成育医療センター研究所 部長

研究要旨

コステロ症候群およびCFC症候群を生じる遺伝子変異は、RAS/MAPK経路の活性亢進を招く。われわれは、肝芽腫を発症した1カ月のヌーナン症候群患者においてPTPN11遺伝子のAsn308Asp (922A>G)変異を、悪性黒色腫を発症した62歳のLEOPARD症候群患者においてPTPN11遺伝子のThr468Pro (922A>G)生殖細胞変異とBRAF遺伝子のVal600Glu (1799T>A)体細胞変異を同定した。これらの成績は、RAS/MAPK経路に存在するPTPN11遺伝子の活性亢進が、易腫瘍発症の素因となることを示唆する。

共同研究者

吉田 理恵（国立成育医療センター研究所）

A. 研究目的

コステロ症候群およびCFC症候群を生じる遺伝子変異は、RAS/MAPK経路の活性亢進を招く。そして、この活性亢進は、これらの症候群における易腫瘍発症の原因となっている。われわれは、肝芽腫と悪性黒色腫を有する患者において、このRAS/MAPK経路に存在するPTPN11遺伝子変異を同定し、腫瘍発症のとの関連性について考察したので報告する。

B. 研究方法

(1) 症例報告-症例1

腹部腫瘍を主訴として獨協医科大学を受診した1カ月の男児である。理学的所見によりヌーナン症候群と診断された。血清 α -fetoproteinの著増142,000 ng/ml（正常範囲、260-6,400 ng/ml）のため、肝芽腫が疑われ、開腹生検により未分化の胎児性組織を主とする肝芽腫と診断された。化学療法が奏功し、生後16カ月に退院した。その後、現在16歳まで、腫瘍の再発はない。

(2) 症例報告-症例2

乳児期から見られる黒子を含む臨床所見からLEOPARD症候群と診断されていた62歳の女性である。60歳頃から足底の黒色斑が増大し、皮膚生検により悪性黒色腫を有することが判明した。ステージ1aの初期病変であり、生殖補助医療駆除により治癒した。

(3) 遺伝子解析

症例1の末梢血ゲノムDNA、および、症例2の末梢血、正常皮膚組織、悪性黒色腫のゲノムDNAを用いて行った。

（倫理面への配慮）

本研究の遂行にあたっては、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針を遵守し、検体の収集を含めた研究計画については、国立成育医療センター、および各検体の収集施設において予め倫理委員会の承認を得ている。検体は、書面によるインフォームド・コンセントを取得後に収集している。

C. 研究結果

(1) 遺伝子解析-症例1

PTPN11遺伝子において、既にヌーナン症候群患者において同定されているAsn308Asp (922A>G)変異がヘテロ接合性に認められた。

(1) 遺伝子解析-症例2

PTPN11遺伝子において既にLEOPARD症候群患者において同定されているThr468Pro (922A>G)変異がヘテロ接合性に認められた。さらに、悪性黒色腫患者で既に報告されているBRAFのVal600Glu (1799T>A)が悪性黒色腫において認められ、正常皮膚組織では認められなかった。

D. 考察

症例1の成績は、PTPN11 の機能亢進変異が肝芽腫発症に関連していることを示唆する。ここで、PTPN11 が hepatocyte growth factor (HGF)-induced RAS/MAPK signaling を誘導していること、HGF が Wnt 非依存的に β -catenin の核移行を誘導すること、 β -catenin が肝芽腫発症に関連する Wnt シグナル経路を亢進させることから、PTPN11 変異は肝芽腫発症のリスク因子であると推測される。事実、肝芽腫は、同じく RAS/MAPK signaling の機能亢進を伴う neurofibromatosis type 1 患者や MEK1 変異陽性 cardio-facio-cutaneous syndrome 患者においても報告されている。

この肝芽腫は乳児期に発症し、良好な予後を伴った。これは PTPN11 変異患者に見られる他の JMML (若年性骨髄単球性白血病) や neuroblastoma でも見られる所見である。おそらく PTPN11 変異による RAS/MAPK 経路の活性亢進は、胎児性組織において特に腫瘍を生じやすいと考えられる。

症例2の成績は、PTPN11 の機能亢進変異と BRAF の機能亢進変異の総和が悪性黒色腫を招いたと推測される。事実、PTPN11 変異による RAS/MAPK 経路の活性亢進が悪性黒色腫を生じることが知られている。さらに、BRAF の体細胞変異は多数の悪性黒色腫で見いだされているが、良性の黒子でも見いだされており、これのみで腫瘍を発症する可能性は否定的である。したがって、PTPN11 変異による易腫瘍発症の素因が基盤となり、そこに BRAF の体細胞変異が加わったことで悪性黒色腫が生じたと推測される。

E. 結論

コステロ症候群および CFC 症候群を生じる遺伝子変異は、RAS/MAPK 経路の活性亢進を介して、易腫瘍発症の素因となる。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Fukami M, Nishimura G, Homma K, Nagai T, Hanaki K, Uematsu A, Tishii T, Numakura C, Sawada H, Nakacho M, Kowase T, Motomura K, Haruna H, Nakamura M, Ohishi A, Adachi M, Tajima T,

Hasegawa Y, Hasegawa T, Horikawa R, Fujieda K, Ogata T. Cytochrome P450 oxidoreductase deficiency: identification and characterization of biallelic mutations and genotype-phenotype correlations in 35 Japanese patients. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 94; (5): 1723-1731, 2009.

2. Wada Y, Nishimura G, Nagai T, Sawai H, Yshikata M, Miyagawa S, Hanita T, Sato S, Hasegawa T, Ishikawa S, Ogata T. Mutation analysis of *SOX9* and single copy number variant analysis of the upstream region in eight patients with campomelic dysplasia or acampomelic campomelic dysplasia. *American Journal of Medical Genetics A* 149A (12):2882-2885, 2009
3. Kato H, Yoshida R, Tsukamoto K, Suga H, Aoi N, Eto H, Higashino T, Araki J, Ogata T, Yoshimura K. Familial cases of atypical clinical features genetically diagnosed as multiple lentigines syndrome (LEOPARD syndrome). *International Journal of Dermatology* (in press).
4. Dateki S, Kosaka K, Hasegawa K, Tanaka H, Azuma N, Yokoya S, Muroya K, Adachi M, Tajima T, Motomura K, Kinoshita E, Moriuchi H, Sato N, Fukami M, Ogata T. Heterozygous *OTX2* mutations are associated with variable pituitary phenotype. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* (in press).

2. 学会発表

1. 吉田理恵, 清島真理子, 緒方勤. 悪性黒色腫を合併した LEOPARD 症候群の一例: PTPN11 遺伝子胚細胞性変異および BRAF 遺伝子体細胞性変異の同定. 第 54 回日本人類遺伝学会, 2009.

わが国における Costello 症候群の発生頻度の推定

研究分担者 黒澤 健司 神奈川県立こども医療センター 遺伝科 科長

研究要旨

神奈川県における小児病院遺伝外来の先天異常・奇形症候群症例の受診状況から、Costello 症候群の発生頻度を推定した。観察期間 1999-2008 年の 10 年間に出生した 6 例の Costello 症候群を経験し、この間に 711 例の Down 症候群新患症例の受診があった。神奈川県におけるこの期間の Down 症候群発生頻度はほぼ一定で推移していて、遺伝外来 Down 症候群受診群は神奈川県一般集団を反映していた。Costello 症候群の出生はこの 10 年間は年間 0-1 例の出生で平均 1/1-2 年であった。Down 症受診例と Costello 症例の発生頻度の比が一定と仮定すると、その比は 1:120 となり、この期間の神奈川県における推定の Down 症候群発生頻度(10-20/10,000 出生)を考慮すると、確定診断例の発生頻度は 60,000-120,000 出生に 1 例と推定される。診断の難易度による診断未確定例の潜在も考慮すると、この値は最小限の推定値と考えられる。

共同研究者

榎本 啓典(神奈川県立こども医療センター遺伝科)

石川 亜貴(同)

古谷 憲孝(同)

A. 研究目的

Costello 症候群(OMIM. 218040)は、特異顔貌、精神遅滞、出生後の成長障害、特徴的皮膚所見、乳頭腫をはじめとした腫瘍好発を特徴とする奇形症候群である。原因遺伝子は HRAS 遺伝子で、臨床的に診断された症例の 80-90%で HRAS の変異が検出されている。これまで、Noonan 症候群、CFC 症候群との異同が議論されてきたが、2005 年に Aoki らにより責任遺伝子が同定(Aoki et al., 2005)されて以降、明確な疾患概念が確立した。Costello 症候群は、羊水過多、不整脈や肥大型心筋症・肺動脈狭窄など循環器疾患、乳頭腫のほかに横紋筋肉腫や神経芽腫などの固形腫瘍、乳幼児期の哺乳不良・体重増加不良・摂食障害、アキレス腱硬直など、多くの医療管理を出生前から必要とし、正確な診断と疾患の理解はこうした医療管理において極めて重要である。

先天性多発奇形症候群の多くが遺伝子異常を原因としており、根本治療が困難な難治性疾患と位置付けられる。こうした奇形症候群の自然歴を明らかにすることは極めて重要である。自然歴を明らかにすることにより、医療サイドの理解が得られ、合併症管理に有用となる。さらに自然

歴に関する情報は、将来に対する親の不安を取り除くことを可能とし、結果として長期的予後の改善が期待できるからである。同時に、こうした先天奇形症候群の発生頻度を明らかにすることも重要である。それは、多くの医療問題を抱えた患者および患者家族をサポートする上で、明確な理念にもとづいた医療施策の基本データとして必須となり、さらに、地域ごとの大きな発生頻度の違いが評価方法のバイアスによるものであることを指摘することができるからである。

今回、我々は小児病院における受診例および人口ベースの先天異常モニタリング調査のデータより、Costello 症候群の発生頻度について検討した。現在まで Costello 症候群の発生頻度に関する報告はなく、「報告症例数が世界で約 250 で、稀な疾患」という記載があるのみである(GeneReview: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>)。しかし、上述のように疾患概念の確立と正確な遺伝子レベルでの診断方法の確立が、本症候群の発生頻度推定を可能にしつつある。Costello 症候群の殆どは突然変異であり、この点から人種差はないと仮定した。これまでの海外からの報告と比較しつつ Costello 症候群の発生頻度について検討を加えた。

B. 対象と方法

対象は、神奈川県立こども医療センター遺伝科へ受診歴のある 9 例の Costello 症候群症例である。診断は臨床

症状の組み合わせから臨床遺伝専門医でもある経験豊かな Dysmorphology の専門家によってなされ、このうち HRAS 遺伝子解析がなされた7例全例で変異が検出されている。これら9例の出生を年次ごとにまとめ、出生状況に揺らぎがあるか検討した。9例中1例は、受診機関の医療圏とは異なる地域に在住のため、解析対象から除いた。また、疾患概念が広く知られていない1990年以前の出生例も検討対象から外した。発生頻度推定のための比較対照として、これら対象症例の出生年次に遺伝科を初診となったダウン症候群症例を取り上げた。ダウン症候群は最も頻度の高い常染色体異常症であり、一般集団における発生頻度は約800出生に1例で、人種差はない。発生頻度が比較的一定で、診断が容易であるダウン症候群との比を観察することにより、発生頻度を推定した。また、ダウン症候群の発生頻度が県内において一定であることを確認するために、神奈川県における先天異常モニタリング調査のデータも参考とした。神奈川県における一般集団の出生に関しては神奈川県衛生統計年報 (<http://www.pref.kanagawa.jp/osirase>) を参考とした。

C, D. 研究結果と考察

8例の Costello 症候群症例を出生年別にまとめた。1995年以前の出生症例は1例であったが、当時の診断精度、疾患の知名度を考慮すると、実際の発生頻度を反映している可能性が低く、この1例も対象外とみなした。したがって、1999-2009年までの約10年間で出生した7例の発生状況から推定することとした。対象群を出生年別(1999-2009年)に表1にまとめた。10年間に7例の出生があり、年次変化はあるものの極端な集積や減少はなく、0-1例の出生で、平均約1例/1-2年の出生が認められた。この期間の Down 症候群症例の遺伝科初診例数を図1にまとめた。2000年以降60例前後で推移し、2005年以降若干増加傾向にある。この間の神奈川県先天異常モニタリング調査(KAMP)での Down 症候群発生動向を確認すると、2000以降若干の増加傾向の印象があるが、数年周期の緩やかな揺らぎも否定できない。(KAMPでの把握率は1980年代(奇形児発生頻度が1.14%と評価されていた当時)に67%と推定されていたが、その後の奇形全体の発生頻度(評価方法の変遷により0.8%〜低下)から考えると、把握率は50%程度と考えられ、この期間の Down 症候群発生頻度は10-20/10,000出生と推定される、図2)。しかも、遺伝科受診群の傾向と人

口ベースのモニタリング調査の発生傾向は、比較的相関していることがうかがわれる。今回検討した1999-2008年(10年間)については、Down 症候群受診数と Costello 症候群数がほぼ一定比率となる可能性がある。つまり、Down 症候群711例に対して6例の Costello 症候群症例の出生であるので、平均120例の Down 症例に対して1例の Costello 症例が受診したことが推定される。Down 症候群出生が上述のモニタリングデータに従うと、Costello 症候群の発生頻度は、60,000-120,000出生に1例の頻度となる。Costello 症候群の診断は、必ずしも Down 症候群のように小児医療に関わるものであるなら誰でも診断が可能であるわけではないので評価バイアスは考慮する必要があるが、推定値としては一定の意義ある値と考えられる。

E. 結論

神奈川県における小児病院遺伝外来の先天異常・奇形症候群症例の受診状況から、Costello 症候群の発生頻度を推定した。小児病院(神奈川県立こども医療センター)は県内唯一の小児専門医療機関であり、発生頻度は低いものの極めて高度で専門的な医療を必要とする先天性多発奇形症例が集中する。観察期間1999-2008年の10年間に出生した6例の Costello 症候群を経験し、この間に711例の Down 症候群新患症例の受診があった。神奈川県におけるこの期間の Down 症候群発生頻度はほぼ一定で推移していて、遺伝外来 Down 症候群受診群は神奈川県一般集団を反映していた。Costello 症例6例の出生は10年間で偏りは少なく、年間0-1例の出生で平均1/1-2年であった。Down 症受診例と Costello 症例の発生頻度の比が一定と仮定すると、その比は1:120となり、この期間の神奈川県における推定の Down 症候群発生頻度(10-20/10,000出生)を考慮すると、確定診断例の発生頻度は60,000-120,000出生に1例と推定される。診断の難易度による診断未確定例の潜在も考慮すると、この値は最小限の推定値と考えられる。

(謝辞)

本研究の資料の一部は、神奈川県産科婦人科医会の協力による神奈川県新生児特別地域保健事業によっている。先天異常モニタリング調査による研究の一部は、厚生労働省科学研究費補助金(子ども家庭総合研究事業)「本邦における先天異常モニタリングの構築と外的・環境

因子サーベイランスに関する研究(主任研究者 平原史樹)」(H19-子ども一般 007)によっている。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yamamoto K, Yoshihashi H, Furuya N, Adachi M, Ito S, Tanaka Y, Masuno M, Chiyo H, Kurosawa K. Further delineation of 9q22 deletion syndrome associated with basal cell nevus (Gorlin) syndrome: Report of two cases and review of the literature. *Cong Anom* 2009;49:8-14.
2. Fujita K, Aida N, Asakura Y, Kurosawa K, Niwa T, Muroya K et al. Abnormal basiocciput development in CHARGE syndrome. *Am J Neuroradiol* 2009;30:629-634.
3. Kuniba H, Yoshiura KI, Kondoh T, Ohashi H, Kurosawa K, Tonoki H et al. Molecular karyotyping in 17 patients and mutation screening in 41 patients with Kabuki syndrome. *J Hum Genet* 2009;54:304-309.
4. Saitsu H, Kurosawa K, Kawara H, Eguchi M, Mizuguchi T, Harada N, Kaname T, Kano H, Miyake N, Toda T, Matsumoto N. Characterization of the complex 7q21.3 rearrangement in a patient with bilateral split-foot malformation and hearing loss. *Am J Med Genet Part A* 2009;149A:1224-1230.
5. Yamanaka M, Ishikawa H, Saito K, Maruyama Y, Ozawa K, Shibasaki J, Nishimura G, Kurosawa K. Prenatal Findings of Paternal Uniparental Disomy 14: Report of Four Patients. *Am J Med Genet Part A* (in press)
6. Hosoki K, Kagami M, Tanaka T, Kubota M, Kurosawa K, Kato M. et al. Maternal uniparental disomy 14 syndrome demonstrates Prader-Willi syndrome-like phenotype. *J Pediatr*. 2009 Dec;155(6): 900-903.e1. Epub 2009 Oct 1.
7. Tsuji M, Aida N, Obata T, Tomiyasu M, Furuya N, Kurosawa K, Errami A, Gibson KM, Salomons GS, Jakobs C, Osaka H. A new case of GABA

transaminase deficiency detected with proton MR spectroscopy. *J Inherit Metab Dis* (in press)

8. Osaka H, Koizume S, Aoyama H, Iwamoto H, Kimura S, Nagai J, Kurosawa K, Yamashita S. Mild phenotype in Pelizaeus-Merzbacher disease caused by a PLP1-specific mutation. *Brain Dev* (in press)
9. Tsuyusaki Y, Yoshihashi H, Furuya N, Adachi N, Osaka H, Yamamoto K, Kurosawa K. 1p36 deletion syndrome associated with Prader-Willi-like phenotype. *Pediatr Int* (in press)
10. 金子実基子, 鮫島希代子, 西川智子, 古谷憲孝, 吉橋博史, 蒔田芳男, 羽田明, 稲澤譲治, 千代豪昭, 黒澤健司 原因不明多発奇形・精神遅滞例を対象とした染色体微細構造異常解析における遺伝カウンセリング予備調査からー. *日本遺伝カウンセリング学会誌* 2009;29:57-61.
11. 小澤克典, 石川浩史, 丸山康世, 永田智子, 長瀬寛美, 古谷憲孝, 吉橋博史, 黒澤健司, 柴崎淳, 山中美智子 胎児期から14番染色体父性片親ダイソミーを強く疑った1例 *日本遺伝カウンセリング学会誌* 2009;30:19-22.

2. 学会発表

1. Enomoto K, Iju K, Kurosawa K, Ohta M. A new case of Double Aneuploidy Mosaicism: 47,XX,+8 / 45,X. American Society of Human Genetics, 59th Annual Meeting, 2009. 10. 20-14, Honolulu.
2. Saitsu H, Kurosawa K, Kawara H, Eguchi M, Mizuguchi T, Harada N et al. Characterization of the complex 7q21.3 rearrangement in a patient with bilateral split-foot malformation and hearing loss. American Society of Human Genetics, 59th Annual Meeting, 2009.10.20-14, Honolulu.
3. Kurosawa K, Tanaka M, Osaka H, Ohashi H, Hamano S, Enomoto K, et al. Complex chromosomal rearrangements in a girl with Pelizaeus-Merzbacher disease. American Society of Human Genetics, 59th Annual Meeting, 2009.10.20-14, Honolulu.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。