

because a phenotypic similarity often reflects a causal similarity in the skeletal dysplasias.⁴ To address this question and to explore further the range of *SLC35D1* mutations in SBD, we searched for *SLC35D1* mutations in 20 families with SSDD, including five SBD, eight SMD Sedaghatian type, six ACG1A, and one FCG. Four novel loss-of-function mutations of *SLC35D1* were identified in the three SBD families, but no mutations were found in all patients with other SSDD.

PATIENTS AND METHODS

Collection of patients

SSDD cases were recruited through International Skeletal Dysplasia Registry (ISDR) (<http://www.csmc.edu/>), European Skeletal Dysplasia Network (ESDN) (<http://www.esdn.org/>), and Japanese Skeletal Dysplasia Consortium (JSDC) (<http://www.riken.jp/lab-www/OA-team/JSDC/>). Clinical and radiographic phenotypes of the patients were evaluated by the experts of the organisations and reviewed by authors (AS, SU, GN). The diagnosis of these disorders was based on the whole patterns of skeletal abnormalities, but not on single signs alone or in combination. The core radiological findings are listed in supplemental table 1. A total of 20 SSDD cases—that is, five SBD, eight SMD Sedaghatian type, six ACG1A, and one FCG—were recruited for this study.

Clinical reports

The clinical and radiological manifestations of five patients diagnosed as SBD are shown in table 1.

Patient 1

Clinical information of this patient has been recorded in a previous report¹ as Patient 2 of Family A. Briefly, the infant girl was a product of a non-consanguineous marriage between healthy Caucasian parents (the mother: Spanish-North African, the father: Portuguese). The family history was unremarkable for short stature or genetic disease. Prenatal ultrasound at 16 weeks gestation revealed a short-limb fetus and the pregnancy was terminated at 18 weeks. She had a severe form of short-limb short-stature with a relatively large head and prominent abdomen. Radiographic examination showed characteristic appearance of the spine and the iliac. Precocious ossification at the ischium was apparent.

Patient 2

The parents of this fetus were first degree cousins of Turkish origin. The mother was a G3P1: one healthy boy and one stillbirth with short limbs (no radiographs or DNA available). On prenatal ultrasound at 22 weeks gestation, this fetus was identified as having a short neck with redundant nuchal skin, narrow thorax, scoliosis, and short limbs, and thus the pregnancy was interrupted. Postmortem investigations were limited to external examination and radiographs. The fetus had a small nose with anteverted nares (fig 1A). There was generalised micromelia but no polydactyly. The thorax was small and the abdomen protuberant. Radiographs revealed platyspondyly with pedicle width exceeding that of the vertebral bodies (fig 1B). The chest was narrow and bell shaped. The Scheneckenbecken sign was present in both iliac wings. All long bones were short and stocky with some metaphyseal flaring. Tarsal ossification was advanced.

Patient 3

The parents of this fetus were also first degree cousins of Turkish origin. The mother was a G4P2SA1: one healthy girl, one boy who died at 18 months of age without clear diagnosis, and one spontaneous abortion. This fetus was identified on 18 weeks ultrasound as having hydrops and short limbs. Thanatophoric dysplasia was suspected and the pregnancy was interrupted at 20 weeks. On inspection, there was massive hydrops and cystic hygroma. The facial features resembled those of patient 2 with small nose and anteverted nares. There was marked micromelia. The chest was narrow and short with a protuberant abdomen. Radiographs revealed features similar to those of patient 2 but slightly more severe with wafer thin vertebral bodies (fig 1C).

Patient 4

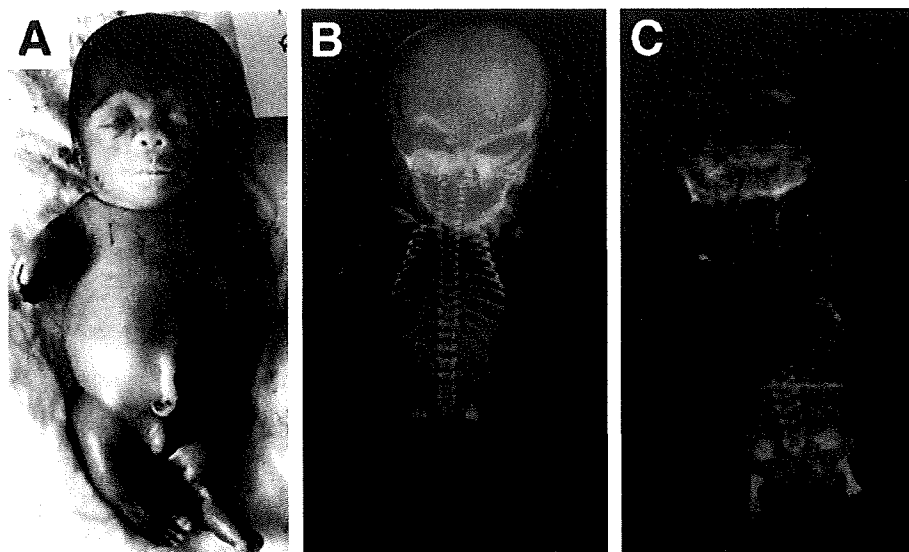
This fetus was the product of Turkish parents who denied consanguinity, yet came from the same small village. The mother was a G7P1 at referral. She had a history of recurrent first trimester fetal loss and had been immunised for Rhesus incompatibility on every intervention. Her fifth and sixth pregnancies were complicated with hydrops. The fetus was terminated 20 weeks gestation due to detection of short limbs, redundant nuchal skin and scalp oedema on prenatal ultrasound. The karyotype was normal. A severely hydropic fetus with a swollen face with a bipartite nose, thick lips, narrow

Table 1 Characteristics of the Scheneckenbecken dysplasia patients

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5
Clinical information					
Ethnic origin	Caucasian	Turkish	Turkish	Turkish	Brazilian
Consanguinity	(-)	+	+	+	(-)
Gestational age (weeks)	18	22	20	20	28
Radiological manifestations					
Handle bar clavicle	+	+	+	+	+
Bell shaped thorax	+	+	+	+	+
Retardation of the vertebral body ossification	Very severe	Severe	Very severe	Very severe	Moderate
Ossification of the posterior arch	Relatively preserved	Relatively preserved	Relatively preserved	Poor	Well preserved
Interpediculate distance narrowing	+	+	+	+	+
Sacral ossification	Relatively preserved	Relatively preserved	Relatively preserved	Poor	Well preserved
Scheneckenbecken sign	Prominent	Prominent	Prominent	Prominent	Mild
Pubic ossification	+	+	+	(-)	+
Metaphyseal flaring	+	+	+	+	+
Tarsal ossification	(-)	+	(-)	(-)	+
Angular deformity of the humerus	(-)	(-)	(-)	(-)	+

Letter to JMG

Figure 1 Schneckbecken dysplasia patients with *SLC35D1* mutations. (A) Clinical photograph of Patient 2. Note generalised micromelia, narrow thorax, and protuberant abdomen. (B) Radiograph of patient 2. Note platyspondyly, thoracic hypoplasia, and snail-like appearance of ilia. (C) Radiograph of patient 3. Similar to patient 2, but slightly more severe phenotype with wafer thin vertebral bodies.



thorax and micromelic limbs were noted at postmortem examination. The autopsy revealed placental hydropic changes, pulmonary hypoplasia and accessory spleen. Radiological manifestations were similar to those of patients 3 except for absence of pubic ossification and poorly ossified sacrum (supplemental fig 1A). Ossification of the posterior neural arches was very severely retarded (supplemental fig 1B).

Patient 5

The parents of this fetus were non-consanguineous Brazilian origin. The mother was a G2P2SA0: one healthy boy. This fetus was identified on prenatal ultrasound as having short limbs and very narrow thorax (<P5). The newborn died shortly after birth at 28 weeks gestation, weighting 1020 g. The facial features revealed a small nose and anteverted nares with a median groove. The palate was normal. There was marked micromelia without polydactyly. The chest was narrow and short with a protuberant abdomen. Autopsy showed no internal malformations. Radiological examination showed platyspondyly and Schneckbecken sign (supplemental fig 1C). However, these were much milder than those of other cases. In addition, angular deformity of the humerus was somewhat distinctive (supplemental fig 1D).

Mutation screening

Genomic DNA was extracted by standard procedures. The exon sequence of *SLC35D1* with its flanking intron sequence was amplified by polymerase chain reaction (PCR) from genomic DNA and PCR products were sequenced directly by using an ABI Prism 3700 automated sequencer (PE Biosystems, Foster City, California, USA). PCR primer sequence is available on request.

Exon trapping assay

A genomic region encompassing exons 4–5 of *SLC35D1* in patient 1 was amplified by PCR using primer set: D1-exon 4_F (5'-TCTCTCGAGTTGGGTGTTGGGTGTCAA-3') and D1-exon 5_R (5'-TTGGCGGCCGAGAGAGGGTGTCTAAAC-3'). PCR products were digested with *XhoI* and *NotI*, and cloned into an exon trapping vector (Mo Bi Tec, Goettingen, Germany). Exon trapping vectors were transfected into HEK293 cells. Total RNAs were isolated using SV Total RNA Isolation System (Promega,

Madison, Wisconsin, USA) 24 h after transfection. Reverse transcriptase (RT) PCR was performed using primer sets supplied with the exon trapping assay kit and PCR products were cloned and sequenced.

Construction of yeast expression vectors

SLC35D1 cDNA with the c.193A>C mutation was obtained by a PCR based mutagenesis. pcDNA3 vector (Invitrogen, Carlsbad, California, USA) containing wild type *SLC35D1* cDNA tagged with an HA epitope at the N-terminus was PCR amplified by the primer set: T65P_F (5'-CTCCCAATTACAGATTTCCCTCCT-3') and T65P_R (5'-CACGCTCTTATTCACCACCA-3'). The blunt ended PCR generated DNA fragment was ligated and used to transform *Escherichia coli*, JM109. Plasmid DNA was prepared from the transformant culture using HiSpeed Plasmid Midi Kit (Qiagen, Valencia, California, USA). The mutation was confirmed by DNA sequencing. The cDNA fragments with wild type and mutant *SLC35D1* were subcloned into a yeast expression vector, pYEX-BESN,¹³ derivative of YEX-BX (Clontech, Palo Alto, California, USA).

Nucleotide sugar transport assay

The assay was performed with a heterologous expression system in *Saccharomyces cerevisiae* as previously described.^{12 14 15} Briefly, expression vectors encoding wild type or mutant *SLC35D1* cDNA was transfected into *S cerevisiae* YPH500. Microsome fractions were prepared from the transformants, and nucleotide sugar transporter activity was measured by comparing the amount of radiolabelled nucleotide sugar incorporated into positive and negative microsomes.

Immunoblotting

Proteins in membrane vesicles were separated by electrophoresis on SDS-polyacrylamide gels and transferred onto nitrocellulose membranes (Amersham Biosciences, Piscataway, New Jersey, USA). The HA tagged proteins were detected with anti-HA monoclonal antibody conjugated with peroxidase, 3F10 (Roche Diagnostics, Basel, Switzerland), at 50 mU/ml. Chemiluminescent signals were detected using ECL plus western blotting detection reagents (Amersham).

RESULTS

A heterozygous nonsense mutation, c.319C>T (p.R107X), and a splice donor site mutation, IVS4+3A>G, were identified in

SBD patient 1 (fig 2A). Sequencing of subcloned DNAs revealed that patient 1 is a compound heterozygote for the mutations. These mutations were not found in 52 Caucasian-American controls or in public sequence variation databases. The score of IVS4+3G (mutation) by a splice donor site predictor¹⁶ was clearly lower than that of IVS4+3A (wild type) (0.13 vs 0.02), suggesting that the mutation caused abnormal splicing. To verify this hypothesis, we performed the exon trapping assay and found that the mutation did indeed cause skipping of exon 4 (fig 2B, C). The skipping results in a frame-shift that generates a truncated protein, p.L109fsX18.

When using the genomic DNA from patient 2, the DNA fragment encompassing exon 7 of *SLC35D1* could not be amplified, suggesting a homozygous deletion that includes exon 7 (fig 3A). To confirm this hypothesis, we designed a PCR primer set (S1 and R1) for amplifying a 5.9 kb genomic region encompassing exon 7 (fig 3B). A DNA fragment of an unexpected size (0.9 kb) was generated from patient 2's DNA whereas a fragment of the expected size (5.9 kb) was generated from a wild-type DNA (fig 3C). Sequence comparison between the DNA fragments indicated the presence of a 4959 bp deletion causing complete removal of exon 7 (fig 3B). This analysis also revealed the presence of two 11 bp direct repeats (CTTGGCCTCCC) flanking the break points. One repeat was retained, whereas the other was lost in the deletion process, strongly suggesting that the deletion was generated by the mechanism of slipped mispairing during DNA replication.¹⁷⁻¹⁸ This deletion mutation IVS6+730_IVS7+3171del4959 results in skipping of exon 7 in cDNA (c.534_636del103) that produces a premature stop codon (p.R178fsX15). As expected, both parents of patient 2 were heterozygous carriers of the mutation (fig 3C).

Since biological material of patient 3 was unavailable, *SLC35D1* mutations were searched for in the consanguineous parents and an unaffected sister. A heterozygous missense mutation (c.193A>C), which results in the substitution of

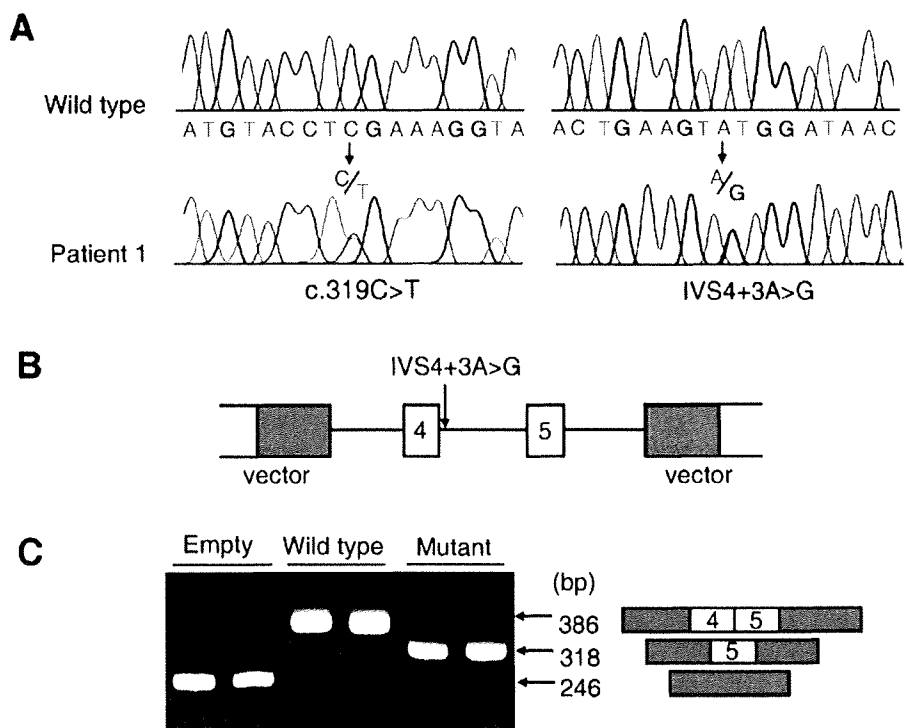
conserved threonine to proline in the first intracellular domain of *SLC35D1* (p.T65P), was identified in the three relatives (fig 4A,B). This mutation was not found in 100 ethnically matched Turkish controls, 66 Caucasian-American controls, or in public sequence variation databases. The T65 amino acid residue was conserved among various species from human to *Caenorhabditis elegans* (*C. elegans*) (fig 4C).

We evaluated the NST activity of the T65P mutant protein by using a yeast complementation assay.¹²⁻¹⁴⁻¹⁵ Western blot analysis confirmed expression of the mutant and wild-type *SLC35D1* in microsomes prepared from transfected yeast cells (fig 5A). *SLC35D1* expressing microsomes showed higher incorporation of UDP-GalNAc, UDP-GlcUA, and UDP-N-acetylglucosamine (UDP-GlcNAc) relative to non-expressing control (fig 5B). The incorporation levels of nucleotide sugar in T65P-expressing microsomes were reduced to one tenth for UDP-GalNAc, one twelfth for UDP-GlcUA, and one nineteenth for UDP-GlcNAc, compared to those in *SLC35D1* expressing microsomes. Therefore, we can conclude that p.T65P mutant results in severely diminished NST activity and that the T65 residue is a critical amino acid for NST activity of *SLC35D1*.

No *SLC35D1* mutations were identified in SBD patients 4 and 5 and in a total of 15 patients with other SSSD group diseases.

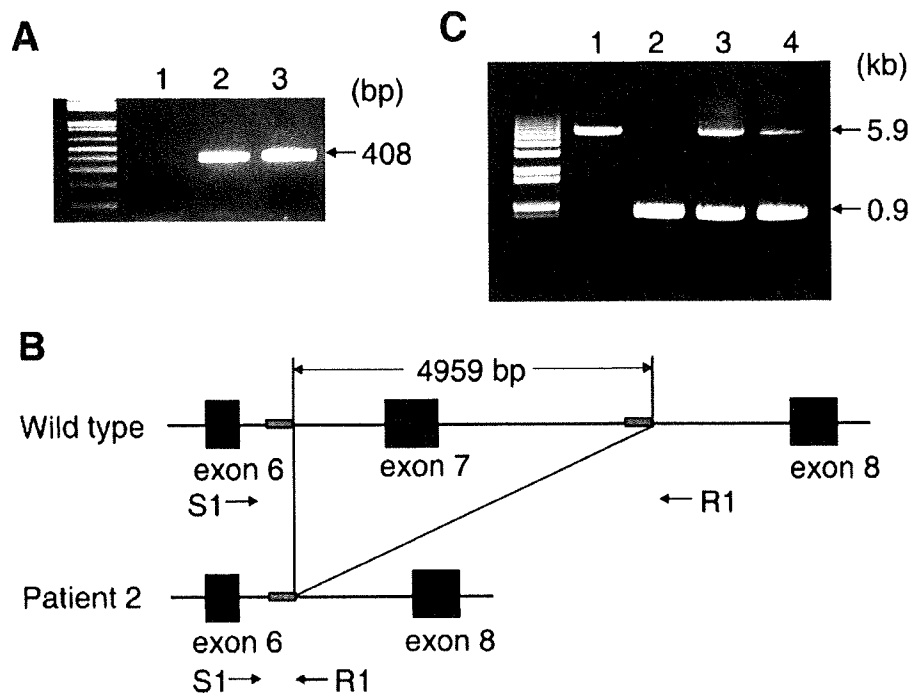
The radiographic features common to the three cases caused by *SLC35D1* mutations were: (1) handle bar clavicle, (2) bell shaped thorax, (3) interpediculate distance narrowing, (4) metaphyseal flaring, (5) severe retardation of the vertebral body ossification, (6) relatively preserved ossification of the posterior arch, (7) relatively preserved sacral ossification, (8) pubic ossification, and (9) lack of angular deformity of the humerus (table 1). The first four features are also found in the two *SLC35D1* mutation negative SBD cases. However, some of the other features were absent in the mutation negative cases. In patient 4, ossification was poor in the posterior arch and sacrum and was absent in pubis. In patient 5, retardation of the

Figure 2 Identification of compound heterozygous mutations for c.319C>T (p.R107X) and IVS4+3A>G in patient 1. (A) The mutations. (B,C) Exon trapping assay to evaluate the effect of IVS4+3A>G on RNA splicing. (B) The *SLC35D1* genomic regions encompassing exons 4–5, corresponding to wild type (IVS4+3A) and mutant (IVS4+3G) sequences, were cloned into an exon trapping vector. (C) The reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) products following transfection of exon trapping vectors into HEK293 cells. Note that the wild type vector trapped exons 4–5 but the mutant vector caused skipping of exon 4.



Letter to JMG

Figure 3 Identification of the homozygous 4959-bp deletion encompassing exon 7 of *SLC35D1* in patient 2. (A) Electrophoretogram for the shorter PCR product encompassing exon 7 of *SLC35D1*. Lane 1: patient 2; lanes 2, 3: wild-type controls. The predicted size of the PCR product from the wild-type allele is 408 bp. The expected sized band is missing in patient 2. (B) Schematic representation of the genomic region containing the deletion and the location of the primer pair (S1 and R1) used for its identification. The deletion was flanked by 11 bp direct repeats (CTTGGCCTCCC) (grey box). (C) Electrophoretogram for the longer PCR product encompassing exon 7 of *SLC35D1*. Lane 1: control; lane 2: patient 2; lane 3: the father; lane 4: the mother. The primer pair in (B) was used. The predicted size of the PCR product from the wild-type allele is 5.9 kb and that from the deletion allele is 0.9 kb.



vertebral body ossification was moderate, and ossification of the posterior arch and the sacrum was well preserved. The angular deformity of the humerus was present.

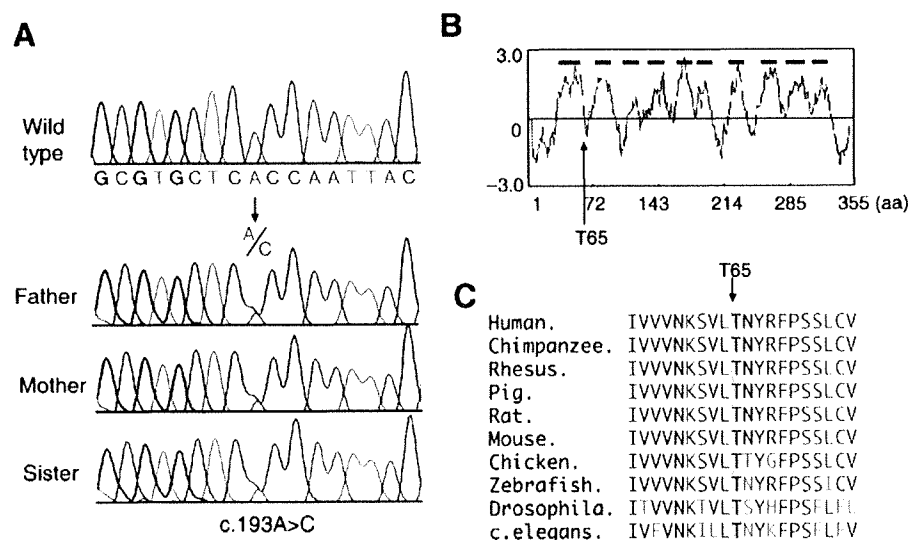
DISCUSSION

We identified four novel types of *SLC35D1* loss-of-function mutations, in three typical SBD families. This is the second report of identification of loss-of-function mutations and the first report of a missense mutation of *SLC35D1* in SBD patients. Unfortunately, DNA from patient 3 was unavailable; yet, the facts of a heterozygous missense mutation in both parents and an unaffected sister, absence of the mutation in ethnically

matched controls, and the experimental evidence of impaired transporter activity of the mutant protein are sufficient to consider that the missense mutation is responsible for the SBD phenotype in the patient. Patient 3 is most likely a homozygote for c.193A>C (p. T65P), although the possibility of a compound heterozygote for c.193A>C and a de novo mutation cannot be denied.

In the present and previous studies,⁹ we searched for *SLC35D1* mutations in 10 SBD patients and identified the mutations in five patients with the common radiographic features. These results indicate that a variety of *SLC35D1* mutations can cause SBD and that *SLC35D1* mutations are responsible for SBD in patients of different ethnic backgrounds.

Figure 4 Identification of the missense mutation (c.193A>C, p.T65P) in family members of patient 3. (A) Heterozygous c.193A>C mutation in the family members. (B) Hydrophobicity plot of the human *SLC35D1* protein and the position of T65. The plot was based on a calculation using the hydrophobicity values of Kyte and Doolittle. The x axis represents the amino acid position within the *SLC35D1*, and the y axis represents the hydrophobicity values of the amino acids. *SLC35D1* is predicted to have 10 transmembrane domains (thick horizontal bars). T65 is predicted to be located in the first intra-ER domain. (C) Comparison of the amino acid sequences around T65 of *SLC35D1* among various species. Amino acids identical to human *SLC35D1* are represented by blue letters and those not identical by red letters. The location of T65 is indicated by an arrow and orange shading. T65 is highly conserved.



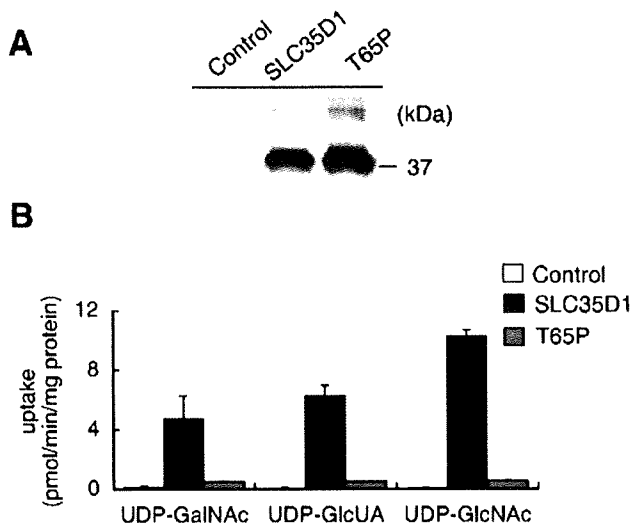


Figure 5 Nucleotide sugar transporter (NST) activity of T65P mutant protein. (A) Western blot analysis for the wild-type and mutant SLC35D1 proteins in yeast microsomes. (B) Activity of the mutant protein. The uptake of nucleotide sugars by microsomes prepared from the yeast cells transfected with empty vector, SLC35D1 or T65P mutant expression vector. The incorporation of nucleotide sugars for 1 min at 30 °C per mg protein of microsomes was illustrated. Each value is the mean (SD) of duplicate experiments. Note that the NST activity of T65P mutant was drastically reduced.

The following features were common to the mutation positive cases (patients 1–3) and some of them were absent in the mutation negative cases (patients 4 and 5): severe retardation of the vertebral body ossification, relatively preserved ossification of the posterior arch and sacrum, preserved pubic ossification, and lack of angular deformity of the humerus (table 1). These features are also found in the two mutation positive cases that we previously identified.⁹ These findings would solidify the diagnostic criteria for SBD.

Formerly, SSDD group included achondrogenesis type 1B (ACG1B; OMIM 600972), which is now re-classified in the “sulfate transporter dysplasias” group.⁴ ACG1B is a particularly interesting disorder in the context of our study because of its clinical and radiographic phenotypic similarities to SBD and its pathogenesis related to impairment of a membrane sulfate transporter termed DTDST (diastrophic dysplasia sulfate transporter) affecting sulfation of GAG chains.^{19–20} ACG1B represents the most severe end in a group of skeletal dysplasias due to impaired DTDST ranging from the perinatally lethal ACG1B and atelosteogenesis type II (OMIM 256050), through to non-lethal diastrophic dysplasia, to mild autosomal recessive multiple epiphyseal dysplasia.^{19–21} It is also intriguing that despite widespread expression of DTDST, the phenotypes in the sulfation defects group manifest mainly in the cartilage. This fact may be explained by the particularly high rate of PG synthesis in chondrocytes, and thus the high requirement for sulfate.²² The SLC35D1 protein is also ubiquitously expressed and the phenotype of SBD is confined to the cartilage. Similar clinical and pathogenic stories may pertain to the SLC35D1 defect. Therefore, it will be interesting to investigate potential associations between partial function mutations of *SLC35D1* and other non-lethal skeletal dysplasias.

The SLC35 family genes encode NSTs. The SLC35 family consists of at least 17 molecular species in human.¹¹ Among the

Key points

- ▶ We identified four novel *SLC35D1* mutations in three Schneckbecken dysplasia (SBD) families, including the first missense mutation (p.T65P).
- ▶ All mutations result in loss of function.
- ▶ No *SLC35D1* mutations were identified in 15 patients with other severe spondylodysplastic dysplasias group diseases.
- ▶ SBD with *SLC35D1* mutations are defined radiographically by several characteristics.

six subfamilies in the SLC35 classification, the SLC35D subfamily consists of three species, SLC35D1, D2, and D3. SLC35D2 is expressed in the Golgi membrane and mainly transports UDP-GlcNAc,²³ while SLC35D3 function has not yet been clarified. Other members of the SLC35 gene family are potential candidates for skeletal dysplasias and other constitutional bone diseases. Indeed, a missense mutation in the bovine *Slc35a3* gene, which encodes a UDP-GlcNAc transporter, is responsible for complex vertebral malformations.²⁴ Therefore, mutation search of the SLC35 gene family may lead to the identification of new causative genes for skeletal dysplasias.

Acknowledgements: We are grateful to Dr N Ishida for providing materials to measure NST activity and to Dr S Tominaga for her help in *SLC35D1* mutation search.

Funding: This project was supported by Grants-in-aid from the Ministry of Education, Culture, Sports and Science of Japan (Contract grant Nos. 19209049 and 20390408) and from Research on Child Health and Development (Contract grant Nos. H18-005 and 20-S-3).

Competing interests: None.

Patient consent: Obtained.

REFERENCES

1. Borochowitz Z, Jones KL, Silbey R, Adomian G, Lachman R, Rimoin DL. A distinct lethal neonatal chondrodysplasia with snail-like pelvis: Schneckbecken dysplasia. *Am J Med Genet* 1986;**25**:47–59.
2. Giedion A, Biedermann K, Briner J, Soler R, Spycher M. Case report 693. *Skeletal Radiol* 1991;**20**:534–38.
3. Nikkels PG, Stigter RH, Knol IE, van der Harten HJ. Schneckbecken dysplasia, radiology, and histology. *Pediatr Radiol* 2001;**31**:27–30.
4. Superti-Furga A, Unger S. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2006 revision. *Am J Med Genet A* 2007;**143**:1–18.
5. Borochowitz Z, Lachman R, Adomian GE, Spear G, Jones K, Rimoin DL. Achondrogenesis type I: delineation of further heterogeneity and identification of two distinct subgroups. *J Pediatr* 1988;**112**:23–31.
6. Sedaghatian MR. Congenital lethal metaphyseal chondrodysplasia: a newly recognized complex autosomal recessive disorder. *Am J Med Genet* 1980;**6**:269–74.
7. Whitley CB, Langer LO Jr, Ophoven J, Gilbert EF, Gonzalez CH, Mammel M, Coleman M, Roseberg S, Rodrigues CJ, Sibley R, Horton WA, Opitz JM, Gorlin RJ. Fibrochondrogenesis: lethal, autosomal recessive chondrodysplasia with distinctive cartilage histopathology. *Am J Med Genet* 1984;**19**:265–75.
8. Nishimura G, Nakashima E, Hirose Y, Cole T, Cox P, Cohn DH, Rimoin DL, Lachman RS, Miyamoto Y, Kerr B, Unger S, Ohashi H, Superti-Furga A, Ikegawa S. The Shwachman-Bodian-Diamond syndrome gene mutations cause a neonatal form of spondylometaphyseal dysplasia (SMD) resembling SMD Sedaghatian type. *J Med Genet* 2007;**44**:e73.
9. Hiraoka S, Furuchi T, Nishimura G, Shibata S, Yanagishita M, Rimoin DL, Superti-Furga A, Nikkels PG, Ogawa M, Katsuyama K, Toyoda H, Kinoshita-Toyoda A, Ishida N, Isono K, Sanai Y, Cohn DH, Koseki H, Ikegawa S. Nucleotide-sugar transporter SLC35D1 is critical to chondroitin sulfate synthesis in cartilage and skeletal development in mouse and human. *Nat Med* 2007;**13**:1363–67.
10. Muraoka M, Kawakita M, Ishida N. Molecular characterization of human UDP-glucuronic acid/UDP-N-acetylgalactosamine transporter, a novel nucleotide sugar transporter with dual substrate specificity. *FEBS Lett* 2001;**495**:87–93.
11. Ishida N, Kawakita M. Molecular physiology and pathology of the nucleotide sugar transporter family (SLC35). *Pflügers Arch-Eur J Physiol* 2004;**447**:768–75.
12. Muraoka M, Miki T, Ishida N, Hara T, Kawakita M. Variety of nucleotide sugar transporters with respect to the interaction with nucleoside mono- and diphosphates. *J Biol Chem* 2007;**282**:24615–22.

13. **Segawa H**, Kawakita M, Ishida N. Human and drosophila UDP-galactose transporters transport UDP-N-acetylgalactosamine in addition to UDP-galactose. *Eur J Biochem* 2002;**269**:128–38.
14. **Ishida N**, Yoshioka S, Chiba Y, Takeuchi M, Kawakita M. Molecular cloning and functional expression of the human Golgi UDP-N-acetylglucosamine transporter. *J Biochem* 1999;**126**:68–77.
15. **Sun-Wada GH**, Yoshioka S, Ishida N, Kawakita M. Functional expression of the human UDP-galactose transporters in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *J Biochem* 1998;**123**:912–7.
16. **Reese MG**, Eeckman FH, Kulp D, Haussler D. Improved splice site detection in Genie. *J Comput Biol* 1997;**4**:311–23.
17. **Magnani C**, Cremonesi L, Giunta A, Magnaghi P, Taramelli R, Ferrari M. Short direct repeats at the breakpoints of a novel large deletion in the CFTR gene suggest a likely slipped mispairing mechanism. *Hum Genet* 1996;**98**:102–8.
18. **Tavassoli K**, Eigel A, Horst J. A deletion/insertion leading to the generation of a direct repeat as a result of slipped mispairing and intragenic recombination in the factor VIII gene. *Hum Genet* 1999;**104**:435–7.
19. **Superti-Furga A**, Hästbacka J, Wilcox WR, Cohn DH, van der Harten HJ, Rossi A, Blau N, Rimoin DL, Steinmann B, Lander ES, Gitzelmann R. Achondrogenesis type IB is caused by mutations in the diastrophic dysplasia sulphate transporter gene. *Nat Genet* 1996;**12**:100–2.
20. **Rossi A**, Superti-Furga A. Mutations in the diastrophic dysplasia sulfate transporter (DTDST) gene (SLC26A2): 22 novel mutations, mutation review, associated skeletal phenotypes, and diagnostic relevance. *Hum Mut* 2001;**17**:159–71.
21. **Hästbacka J**, Superti-Furga A, Wilcox WR, Rimoin DL, Cohn DH, Lander ES. Atelosteogenesis type II is caused by mutations in the diastrophic dysplasia sulfate transporter gene (DTDST): evidence for a phenotypic series involving three chondrodysplasias. *Am J Hum Genet* 1996;**58**:255–62.
22. **Rossi A**, Kaitila I, Wilcox WR, Rimoin DL, Steinmann B, Cetta G, Superti-Furga A. Proteoglycan sulfation in cartilage and cell cultures from patients with sulfate transporter chondrodysplasias: relationship to clinical severity and indications on the role of intracellular sulfate production. *Matrix Biol* 1998;**17**:361–9.
23. **Ishida N**, Kuba T, Aoki K, Miyatake S, Kawakita M, Sanai Y. Identification and characterization of human Golgi nucleotide sugar transporter SLC35D2, a novel member of the SLC35 nucleotide sugar transporter family. *Genomics* 2005;**85**:106–16.
24. **Thomsen B**, Horn P, Panitz F, Bendixen E, Petersen AH, Holm LE, Nielsen VH, Agerholm JS, Arnbjerg J, Bendixen C. A missense mutation in the bovine SLC35A3 gene, encoding a UDP-N-acetylglucosamine transporter, causes complex vertebral malformation. *Genome Res* 2006;**16**:97–105.

<目で見る小児神経>

奇形症候群の診断

くろさわけんじ
黒澤健司

神奈川県立こども医療センター 遺伝科

はじめに

診断未定が多発奇形・精神遅滞例 (multiple congenital anomalies/mental retardation; MCA/MR) における高密度アレイ CGH (comparative genomic hybridization) 解析が海外から数多く報告され、新しい染色体微細構造異常症が相次いで生まれている。それどころか、従来遺伝的背景が示唆されながら、解明困難であった自閉症や精神疾患の一部も染色体微細構造異常に由来することが証明されるようになった。しかし、これらの新しい染色体微細構造異常症の診断のための高密度アレイ CGH 法は、依然として研究レベルであって、少なくとも我が国においては臨床ベースに至るまではもうしばらく時間が必要と推測される。高密度アレイ CGH は有用であるが、多型などの面で臨床応用には慎重を要し、また、解析に要する費用も高額である。

多発奇形・精神遅滞の多くが遺伝子レベル解明される時代となり、従来のごく一部の臨床家の経験に頼って診断される時代ではなくなった。重要なことは、たとえ研修医であろうとも、ある程度の経験をつみ、所見を正しくとることができれば診断にいたることが可能であり、必ずしも高額な医療費を要せずに問題の本質をつかむことができるという点である。アレイ CGH 法は臨床診断がなくても (まさに目を閉じていても!) こうした染色体微細構造異常症・奇形症候群の診断を可能とする画期的な解析技術である。しかし、そのすばらしさに感動するまでもなく、目で見れば診断がつく先天奇形症候群

も少なくない。多発奇形症例 (症候群) の多くが精神遅滞を合併するので、最初に紹介を受けるのはほとんどの場合小児神経専門医 (外来) である。「診断未定」、「原因不明」とは、主治医の診断能力を問われているようで、結構キツイ。奇形のみかた・考えかた、診断へのアプローチの仕方をまとめた。

I Clinical dysmorphology

先天奇形は全出生の約 3% を占め、新生児全体からするとわずかであるが、医療においては大きな割合を占めている。なぜなら、先進国の新生児乳児死亡の原因の 30% 以上を占め、我が国においても平成 18 年度の「死因順位第 10 位までの死因別死亡の状況」では、乳児 (35.2%)、新生児 (39.4%) いずれも、「先天奇形、変形および染色体異常」が第 1 位となっているからである¹⁾。しかし、実際にはその多くの場合 (50~60%) 原因が不明であり、一般的には先天奇形の原因による分類は、多因子遺伝 (20~25%)、環境要因 (7~10%)、遺伝子変異 (7~8%)、染色体異常 (6~7%) とされている。

従来原因不明とされてきた奇形症候群が遺伝子レベルで解析可能となり、これら奇形症候群の病因遺伝子がしばしばヒトの発生や他の多くの遺伝子の発現調節に関わる重要な役割を担っていることが判明しつつある²⁾。この奇形症候群を始めとしたヒトの形態異常に重きを置き、発生異常を系統的に検討する分野を、clinical dysmorphology と呼ぶ。その目標とするところは、

正確な診断により、両親および医療サイドの理解を得て、合併症管理に応用し、長期的予後改善に生かすことと、次子再発危険率を正しく評価し、遺伝カウンセリングに応用することにある。本稿では、奇形の基本的診かたと考えかたに重点を置く。個々の症例の診断・合併症管理に関しては、後出のアトラスなどを参考にしてほしい。

II 形態異常の定義

先天性の形態異常をその発生機序から分類することは、診断を進める上で基本となる。教科書的であるが、もう一度、奇形 (malformation)、破壊 (disruption)、変形 (deformation)、異形成 (dysplasia) の四つの範疇を整理したい。概念的には、図1のように表現した。

1) 奇形 (malformation)

内在性の異常な発生過程によって生じる器官、器官の一部、または、より大きな身体の領域の形態異常を示す (例：口蓋裂、心室中隔欠損、神経管閉鎖不全)。

2) 破壊 (disruption)

外因性の断裂、または干渉によって生じる器官、器官の一部、または大きな身体の領域の形態異常を示す。この外因性とは、感染・催奇形因子・外傷などを示す。

3) 変形 (deformation)

変形とは、機械的な外力によって生じた形態異常、あるいは位置異常を示す (例：内反足、先天性股関節脱臼)。

4) 異形成 (dysplasia)

細胞から組織化に至る構成の異常とその形態異常を示す。したがって、組織発生のプロセスを含む (例：肥厚性幽門狭窄)。

上記の形態異常の組み合わせ、あるいは相互関連の結果として、全体像をみた場合、シーケンス (sequence)、連合 (association)、症候群 (syndrome) などに区分できる。

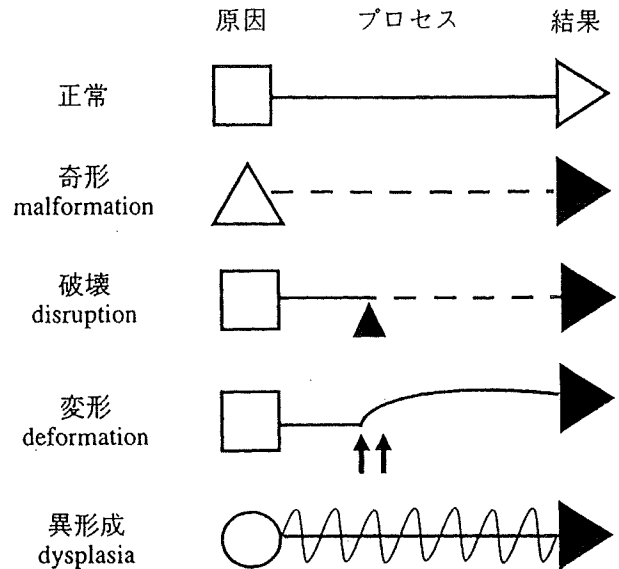


図1 先天性の形態異常の概念図

1) シーケンス (sequence)

発生段階の早期に、特定の一つの形態異常あるいは外力が、直接的ないしは間接的にカスケード的に二次三次の発生異常や複数の奇形を生じる場合をいう (例：Potter シーケンス、Robin シーケンス)。

2) 連合 (association)

複数の形態異常が1個体に非偶然的に出現することをいう。ただし、これらの合併がシーケンスや症候群でないものをいう (例：VATER 連合)。

3) 症候群 (syndrome)

個々の奇形が発症病的に関連あり、一つの要因で説明し得るものをいう (例：Down 症候群)。

上記の分類は、診断に到達するまでの考えかたとして重要であることのほかに、合併症などの医療管理や予後を推定する上で必要となる。「破壊」が原因であるならば再発リスクは一般に低いが、malformation (奇形) であるならば、原疾患を十分検討し、それが Mendel 遺伝形式をとるか否かを慎重に検討する。

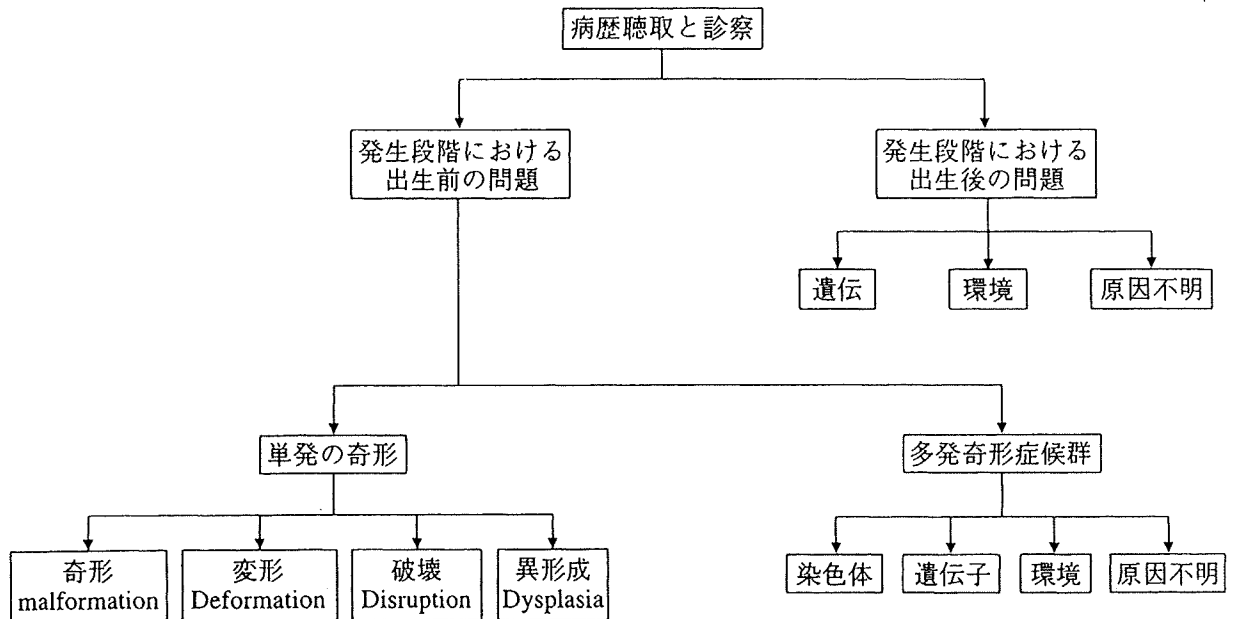


図2 奇形症例診断へのアプローチ

III 診断の実際

前述の奇形の基本分類に基づいた診断へのアプローチを図2にまとめた。さらに具体的な診療の流れを表1にまとめた。時間と労力を要するが実際に我々の施設で行っている内容である。

1 問診

詳細な診察の前に問診は重要である。特に家族歴は、最も安価な遺伝学的検査ともいわれる。小奇形を考える際の問診でのポイントを表2にまとめた。精神遅滞を特徴とする男児例ではX連鎖性の遺伝性疾患（母方家系の家族歴）を、必ずしも Mendel 遺伝に従わない家族内再発では染色体転座などを念頭に置く。出生時の身体計測やその後の成長記録を成長曲線上に記録し、発達歴を確認することは必須である。

家族歴聴取での注意点の第一は、静かでプライバシーが保てる部屋で診療をすることである。多発奇形あるいは遺伝性に関する詳細な質問は、家族にとって必ずしも答えやすい内容ではない。診察室の構成（椅子の座り心地や担当医との距離、部屋の広さなど）は考慮すべきである。診察の前の問診の間、児や兄弟の面倒をみるスタッ

フも必要となることがある。第二は、話しやすい雰囲気を保つことである。全部ではないにしても、病歴に関する親からの話に静かに耳を傾けることもある程度必要となる。また、患児を名前で呼ぶことも話しやすい雰囲気を作り出す。

病歴記録で必ず書くべき内容は、①妊娠分娩歴、②出生時記録（身体計測、Apgar score）、③出生時の両親年齢、④同胞に関すること、⑤家系図、⑥臨床所見（身体計測も含めた現症）、⑦成長曲線、⑧これまでの遺伝学的検査の内容と結果などである。家系図は大きく描いて内容を書き込めるようにする。

行動特性などは質問しないと親もあまり疾患特異的と認識していないことがある。たとえば、心奇形や成長障害が目立たず、「言葉の遅れ」が主訴で来院の幼児期早期の Williams-Beuren 症候群の診断は意外と難しい。幼児期早期には「粗な顔貌 (coarse face)」も目立たない。行動特性（人なつこい性格、音声過敏など）は診断的価値が高いが、質問しなければ親も答えてくれない。同様に Smith-Magenis 症候群などがある。睡眠障害の有無なども含まれる。診断的価値が高い行動特性と疾患の一覧を表3にまとめた。これは一部であり、多くの症候群が何らか

表 1 奇形症例医療管理の基本的枠組み

病歴聴取
家族歴聴取, 妊娠分娩歴
出生時身体計測
成長, 発達
過去の検査成績 (放射線学的評価) の確認
診察
外表奇形, 内臓奇形, 身体計測
写真による記録
検査
放射線学的評価
その他
家族の身体所見の評価
全体のまとめ
最も中心的所見を上げる
全体のパターンに注意する
既知症例と比較する (個人の経験・文献)
診断の確定
治療
遺伝カウンセリング
原因の確定, 予後の推定, 再発リスクの評価
定期フォロー
家族の遺伝学的検査
合併症管理

の行動特性を持っている。行動特性はアトラス・教科書には一般的な記述はあるものの、実際の症例をよく観察し、特徴を認識するのが一番わかりやすい。次の症例に遭遇したときにその診断的価値の高い行動特性の認識が活かせる。

前医で、どんな検査をどこまでやったかを確認する。二重の検査を避けるために、時には検査結果などの資料を前医から取り寄せる。染色体検査といっても、G-分染のみか、特定領域のFISHか、SKY法による解析か、質問しないと「すでにやりました」としか答えが返ってこない。

2 診察

診察でのポイントは、以下の3点にまとめることができる。

a) それぞれの小奇形は正しい用語³⁾⁴⁾で表現・記述してはじめて客観的なデータとなる。特に診断的価値が高い、特異な症状・形態は検索の際のキーワードとなりうる。

b) 顔貌では、小奇形の組み合わせによる全体像、あるいは Gestalt も重視する。

c) 小奇形を定量的に評価する。

これについては日本人の正常身体測定値が成書の巻末⁵⁾にまとめてあるので、活用する。さらに、計測方法や名称の定義等については Hallらのハンドブック⁶⁾が有用である。これらのほかに、内臓奇形の検索、皮膚紋理の観察、骨系統の奇形の検索が必要となる。

「目で見る小児神経」が主題であるが、「耳で聞く小児神経」もきわめて重要である。声の質や話し方に診断的価値をもつ症候群も少なくない。上述の合併症・身体所見に乏しい乳幼児 Williams-Beuren 症候群での hoarseness, Rubinstein-Taybi 症候群の低い声での早口, Cri du chat (5p-) 症候群の mewling cry (ただし、年長児では消失!), などがある。通常の G 分染レベルで正常の結果であったが、泣き声から改めて FISH 解析を行い、診断確定に至った Cri du chat (5p-) 症候群を複数経験している。5p15.2-p15.3 の末端領域のバンド (Cri du chat (5p-) 症候群の責任領域は 5p15.2) は他の同様パターンの染色体との転座が見分けにくく、見落とされることが少なくない。新生児期顔貌も実際は教科書に記載があるほどには強い特徴があるわけではない。やはり、mewling cry は診断的価値が高く、mewling cry から成長した後の乳児期でも高音の少しかすれた泣き声は診断上重要である。Smith の教科書にも「声の質」や「話し方」の鑑別診断一覧表はない。提示することが出来ず、わかる人にはわかるが、聞いたことのない人にはまったくわからないという点が残念である。

一度ですべて診断を下さず、診断が確定的でなければ慎重に次回 2 回目の診察を予定に組むべきである。その理由の第一は、最初の印象だけで診断を下すことを避ける意味がある。再来で印象が異なり、最初の診断がやや疑わしくなることは少なくない。診断を希望して親は来院しているものの、「診断をはっきりさせてほしい」という気持ちと「症候群というほどの異常ではないかもしれない」という気持ちとが入り混じっ

表2 問診におけるポイント

項目	内容と想定される症候群など
親年齢	父高齢（突然変異：Apert 症候群，achondroplasia など） 母高齢（染色体異常：Down 症候群など）
血族婚の有無	常染色体劣性遺伝病
家族歴	染色体転座，原因不明の精神遅滞
妊娠歴	流産，胎児死亡，胞状奇胎，妊娠中のウイルス感染
出生時情報	在胎週数，出生体重（SFD の有無）・身長・体重
放射線曝露	
薬剤摂取	アルコール（胎児アルコール症候群），喫煙，薬物・治療薬，
妊娠中の疾患	糖尿病，甲状腺疾患，心疾患，
発達歴	定額，寝返り，独歩，言語，ADL など

表3 診断的価値の高い行動特性

症候群	行動特性
Williams 症候群	人なつこい性格，音声過敏（耳を塞ぐ動作）
ATR-X 症候群	（自ら誘発する，あるいは習慣的な）食道逆流・嘔吐
Smith-Magenis 症候群	自傷（頭を床に打ち付ける，腕を噛む），睡眠障害
22q13.3 欠失症候群	自閉症様
Hunter 症候群	多動・攻撃的行動
Costello 症候群	乳幼児期の不機嫌，幼児学童期の人なつこい性格

ている。所見から特定の症候群が想定されるならなおのこと，説明は慎重になるべきである。再来を予定とする第2の理由は，多発奇形症例は診断が確定しなくとも合併症管理は不可欠からである。器官ごとの合併症管理と同じく，児の医療および生活全体を見渡し，適切なアドバイスを与えることは重要で，dysmorphologist が現代医療の最後の generalist と表現される所以でもある。腫瘍発生を例にとると，腫瘍好発奇形症候群は少なくなく，表4にまとめた⁷⁾⁸⁾。しかも，文献的にみても奇形を有する児の腫瘍発生頻度は一般集団の約2倍であり⁹⁾，施設内調査でも腫瘍発生の児の7.6%が多発奇形症例であったとの報告がある¹⁰⁾。定期的医療管理は具体的な医療管理を含み，両親との信頼関係の上に成り立つ。

3 記録

必ずしも一度の診察で診断が得られるとは限らず，症候群によっては新生児期・乳児期の顔

貌と幼児期以降の顔貌で大きく変化してくるものもある（欠失型の Sotos 症候群，ムコ多糖症など。Kabuki 症候群も新生児期は結構難しい）。期間をおいて再度診察することも時に必要である。また，写真による記録を残し，検査所見と合わせて考えることも重要である。患児の記録を写真として残すには保護者の承諾は当然ながら，十分な倫理的配慮が必要である。

4 検査

精神遅滞・発達遅滞，多発奇形を主訴としているので，一般生化学・血液検査，尿，特殊生化学（アンモニア・乳酸・ピルビン酸など），代謝スクリーニング，画像（MRI，CT，全身骨），脳波が挙げられる。染色体G分染法は必須である。これらで異常がなく，かつ身体所見から既知症候群を想定できない場合には，下記「5 診断」のaないしはbに進むが，染色体微細構造異常の鑑別も同時に検討する。頻度だけからいえば，奇形を有す重度精神遅滞の原因のトップ

表4 代表的な症候群と予想される悪性腫瘍⁸⁾

疾患名	責任遺伝子	腫瘍発生頻度	代表的な腫瘍の種類	好発年齢
Beckwith-Wiedemann 症候群	<i>KCNQ10T1</i> , <i>CDKN1C</i> (<i>p57^{KIP2}</i>), <i>H19</i> など	5~10 %	Wilms 腫瘍 (43 %), 肝芽腫 (20 %), 副腎皮質癌 (9 %), 横紋筋肉腫 (6 %), 神経芽腫 (5 %) など	ほとんどが 4 歳以下
Simpson-Golabi- Behmel 症候群	<i>GPC3</i>	5~10 %	Wilms 腫瘍 (44 %), 肝芽腫 (22 %), ほかに肝細胞癌, 性腺芽腫, 神経芽腫など	BWS に準じる
Sotos 症候群	<i>NSD1</i>	2~3 %	Wilms 腫瘍 (15 %), 仙尾部奇形腫 (15 %), 神経芽腫 (10 %), リンパ腫 (15 %), 急性白血病 (10 %)	仙尾部奇形腫 (先天性) 以外は, 固形腫瘍は 5 歳以上が多い
片側肥大	<i>LIT1</i> および <i>H19</i> のメチル化異常など	6 %	Wilms 腫瘍 (60 %), 副腎皮質癌 (16.4 %), 肝芽腫 (10.6 %), ほかに神経芽腫, 横紋筋肉腫, 褐色細胞腫など	平均 3 歳
Bannayan-Riley-Ruvalcaba 症候群, Cowden 症候群	<i>PTEN</i>	小児期での発生頻度は不明 (成人期が中心)	成人期では, 乳癌 25~50 %, 甲状腺癌 10 %, 子宮内膜癌 5~10 %, 腎細胞癌	成人期が中心
Rubinstein-Taybi 症候群	<i>CREBBP</i> (<i>CBP</i>)	約 5 %	褐色細胞腫, 白血病, 脳腫瘍, 横紋筋肉腫, 平滑筋肉腫, 胎児性癌, 神経芽腫など。(腫瘍発生の半数は良性腫瘍で, 髄膜腫, 石灰化上皮腫など)	一般的には 15 歳以下 (髄膜腫は 40 歳以上)
Noonan 症候群	<i>PTPN11</i>	不明 (報告例が中心)	若年型慢性骨髄性白血病 (JMML), 神経芽腫, 横紋筋肉腫	JMML は乳児期早期
基底細胞母斑症候群 (Gorlin 症候群)	<i>PTCH</i>	5 % (髄芽腫)	主に髄芽腫. 放射線治療後に二次性癌のリスクが上昇する. ほかに黒色腫, 横紋筋肉腫, など	髄芽腫は 2~5 歳頃
Costello 症候群	<i>H-RAS</i>	7~21 %	横紋筋肉腫, 移行上皮癌 (膀胱), 神経芽腫, 前庭神経鞘腫	横紋筋肉腫は 6 歳以下の乳幼児, 膀胱癌は比較的年長児 (~16 歳) にみられる
色素性乾皮症	<i>XPA</i> など (遺伝的異質性が高い)	高頻度	皮膚癌 (基底細胞癌, 扁平上皮癌, 悪性黒色腫) のほかに脳腫瘍など	

表5 代表的なサブテロメア欠失症候群と主な臨床特徴

欠失領域	精神遅滞	けいれん・てんかん	顔貌特徴	成長障害	診断的意義の高い所見
1p	中～重度	難治	くぼんだ眼窩, 尖った顎, 口唇口蓋裂など	◎	特徴的顔貌, 乳幼児期早期からのてんかん, 心筋症
1q	重度	中～重度	粗な顔貌	◎	脳梁欠損・低形成
4p	重度	重度	ギリシャ戦士の兜様, 口唇口蓋裂	◎	特徴的顔貌, 早期からのてんかん
5p	中等	軽度	丸顔	◎	啼泣時の甲高い声
6p	軽～重度	軽度	粗な顔貌, 眼科的異常	○	眼症状は高率
8p	重度	軽～中等	粗な顔貌	○	特徴的顔貌
9p	中～重度	軽～中等	三角頭蓋, 眼瞼裂斜上	◎	特徴的顔貌, 頭蓋形態
9q	中～重度	軽～中等	鼻根部平坦, 上向きの鼻孔	◎	特徴的顔貌
16p	中～重度	軽～中等	特徴に乏しい	○	αサラセミアを伴うこともある
17p	重度	重度	前額の深い縦皺, 四角い輪郭	◎	滑脳症, 難治性てんかん
22q	中～重度	軽～中等	粗な顔貌	過成長	過成長, 厚い手掌, 自閉傾向

は染色体異常（普通 G 分染で診断可能）で、次は染色体微細構造異常症（サブテロメア領域など）である。疾患によっては、特徴的な臨床像を呈し、症候群として成立するものが少なくない。Wolf-Hirschhorn (4p-) 症候群, Miller-Dieker (17p13.3 欠失) 症候群などは古くから知られている。表 5 に、各サブテロメア欠失症候群の特徴をまとめた¹¹⁾。

全サブテロメア領域のスクリーニングの検査は現在保険適応となっていない。研究としてのプラットフォームは国内でも複数あるが、研究であるので一般臨床ではすぐには利用できない。商業検査センターでは実費有料として全サブテロメアスクリーニングを実施しているところもある。遺伝学的検査であるので、「遺伝学的検査のガイドライン」（遺伝関連 10 学会, 2003 年 8 月）を遵守し、慎重な対応が必要である。

染色体検査は多発奇形症例では原因検索のスクリーニングとして一番に上げられる検査であるが、その限界は十分理解しておく必要がある。染色体微細欠失（重複）症候群では臨床診断が

重要であり、FISH 解析は確定のために必要である。臨床診断があって初めて FISH が適応となる。また、疾患によっては明確に臨床診断を検査担当者に伝えないと、正確な診断に至らない疾患も少なくない。たとえば 9 トリソミーモザイクや Pallister-Killian 症候群は臨床診断がまず最初である。

遺伝子診断は、奇形症候群においては極めて重要である¹²⁾。しかし、実際には国内で可能な疾患は限られており、かつほとんどが研究としての解析か、研究サイドのボランティア的な対応である。海外でも重要な課題となっている¹³⁾¹⁴⁾。

5 診断 (表 6)

問診・診察での情報に基づいて診断を決めて行く場合、アトラスやコンピューターデータベース・オンラインリソースが役立つことが多い(表 7)。

具体的には、次の方法がある。

a. 最も特徴的な所見（キーワード）を手がか

表 6 診断方法に関する手引き

- Aase JM. *Diagnostic dysmorphology*. New York : Plenum Publishing, 1990.
- Stevenson RE, Hall JG. *Human malformations and related anomalies*. 2nd ed. New York : Oxford University Press, 2006.
- Kozlowski K, Beighton P. *Gamut index of skeletal dysplasias : an aid to radiodiagnosis*. 3rd ed. New York : Springer-Verlag, 2001.
- Reardon W. *The bedside dysmorphologist : classic clinical signs in human malformation syndromes and their diagnostic significance*. New York : Oxford University Press, 2007.
- Hall JG, Allanson JEMD, Gripp KW, Slavotinek AM. *Handbook of physical measurements*. 2nd ed. New York : Oxford University Press, 2006.
- Firth HV, Hurst JA, Hall JG. *Oxford desk reference clinical genetics : an essential guide*. Oxford desk reference series. New York : Oxford University Press, 2005.

りとする

表 7 のアトラスの巻末に Gamut index がある。また, Stevenson RE, Hall JG. *Human malformations and related anomalies*. 2nd ed. は症状から検索できる。「過成長」はそれだけで極めて診断的意義の高い特徴である一方, 「精神遅滞」「成長障害」は, キーワードとしては成り立ちづらい。

b. アトラス (Smith など) を 1 ページずつ眺めてゆく

地味な作業だが, 結構確実な方法。

染色体あるいは遺伝子レベルで確定できた場合を除けば, やはり医療サイドの主観が診断に反映される。月ごとに違う診断名が提示され, そのたびに FISH 検査を重ねられたケースに遭遇することがある。親の医療サイドに対する不信感を助長し, 児に対する養育へ影響を及ぼす。担当医の熱意が全て逆にとられてしまうことがあり, 慎重を要す。逆に, 遺伝子診断が全てということではなく, 変異検出率が 100%でない疾患は多い。疑う場合, あるいは診断確定に至らない場合でも, 定期的な診察により見落とししていた所見に気づくことがあり, それが診断への大きな手がかりとなることがある。

6 先天異常の出生と親の心理反応

先天異常を持った児の出生は, 親に大きな衝撃をもたらす。診断告知や病状経過説明は, こうした親の心理過程を十分配慮しなければならない。特に初期の医療サイドの対応は親に強い

印象を与え, その後の児の受容にも影響をもたらすことになる。説明として所見をそのまま親に伝えることは慎むべきであろう。告知は臨床遺伝専門医やカウンセラーとともに慎重に進める必要がある。

IV 絶えず新しい情報を仕入れること

Smith の教科書が 2006 年 (第 6 版) に改訂されて, 多くの新しい症候群が加えられた。こうした子どもたちが新しく生まれてきたわけではなく, 疾患概念が生まれたために原因不明・診断未定とされてきた症例が分類され直しただけである。以前から Coffin-Lowry 症候群と長く掲載されてきた写真が, 1997 年 (第 5 版) から突然 ATR-X 症候群の項に移されたのは有名な笑い話である。Noonan・CFC・Costello 症候群の正確な分類に貢献した東北大学の研究グループの業績は大きい。オンラインリソース DECIPHER (<https://decipher.sanger.ac.uk/>) の重要性が目されつつある。

V 定期医療管理の重要性： Management of genetic syndromes!

診断を下すことが目的ではなく, 診断を確定させることにより, 親の理解を促し, 得られる情報を合併症管理に役立て, さらに遺伝カウ

表7 奇形症候群および骨系統疾患アトラス

- ・ Goodman RM, Gorlin RJ. *The malformed infant and child*. New York : Oxford University Press, 1983.
- ・ Jones KL. *Smith's recognizable patterns of human malformation*. 6th ed. Philadelphia : Elsevier Saunders, 2006.
- ・ 梶井 正, 黒木良和, 新川詔夫, 福嶋義光, 編. 新先天奇形症候群アトラス. 大阪 : 南江堂, 1998.
- ・ Gorlin RJ. *Syndromes of the head and neck*. 4th ed. New York : Oxford University Press, 2001.
- ・ Dnnai D, Winter RM. *Congenital malformation syndromes*. London : Chapman & Hall Medical, 1995.
- ・ Spranger J. *Bone dysplasia*. 2nd ed. New York : Oxford University Press, 2002.
- ・ Cohen MM, Neri G, Weksberg R. *Overgrowth syndromes*. New York : Oxford University Press, 2002.
- ・ Cohen MM, MacLean RE. *Craniosynostosis : diagnosis evaluation, and management*. 2nd ed. New York : Oxford University Press, 2000.
- ・ 西村 玄. 骨系統疾患 X線アトラス. 東京 : 医学書院, 1993.
- ・ 池川志郎, 西村 玄, 編. 目でみる骨系統疾患 2004. 小児内科 Vol. 36 増刊号. 東京 : 東京医学社, 2004.
- ・ 稲澤譲治, 蒔田芳男, 羽田 明, 編. アレイ CGH 診断活用ハンドブック—知っておきたい染色体微細構造異常症—. 東京 : 医薬ジャーナル, 2007.
- ・ コンピューターベースの奇形症候群診断システム
- ・ University of The Ryukyus-Database for Malformation Syndrome (UR-DBMS)
- ・ London Dysmorphology Database (LDDDB)
- ・ Picture of Standard Syndromes and Undiagnosed Malformations (POSSUM)

セリング (次子再発リスクの評価) に応用することが重要であることは最初に述べた。その際に、参考となるのは Cassidy S, Allanson J. *Management of genetic syndromes*. 2nd ed. である。自然歴に基づいた医療管理のポイントが網羅されている。また、GeneReviews (<http://www.geneclinics.org>) にも管理の要約がある。

おわりに

以上、顔貌異常・小奇形を呈する奇形症候群の診断について述べてきたが、奇形症候群のかかなりの部分は異常顔貌を伴うので、それぞれの疾患に特有な顔貌 (Gestalt) を心得ておくと、患者を一瞥しただけで診断できることも多い。しかし、一方で、すべての症状・所見が揃うまでは診断名を決めつけない態度も必要である¹⁵⁾。顔貌が呈する雰囲気だけを手がかりとした、安易な診断は避けなければならない。初めに述べた診断の目的と意義を常に念頭に置いて臨むべきであろう。

●文 献●

1) 厚生統計協会. 第2章 人口動態. 厚生

指標 臨時増刊 国民衛生の動向. 2008 ; 55 : 64-6.

- 2) Epstein CJ, Erickson RP, Wynshaw-Boris A, eds. *Inborn errors of development. The molecular basis of clinical disorders of morphogenesis*. 2nd ed. New York : Oxford University Press, 2008.
- 3) 日本小児科学会先天異常委員会, 日本小児遺伝医学会. 外表小奇形用語集. 日児誌 1990 ; 94 : 1915-20.
- 4) 近藤達郎. 奇形徴候の診かた. 小児内科 2005 ; 37 : 1305-10.
- 5) 梶井 正, 黒木良和, 新川詔夫, 福嶋義光, 編. 新先天奇形症候群アトラス. 大阪 : 南江堂, 1998.
- 6) Hall JG, Froster-Iskenius UG, Allanson JE. *Handbook of normal physical measurements*. New York : Oxford Medical Publications, 1989.
- 7) 黒澤健司. 腫瘍好発性奇形症候群の医療管理. 日児誌 2005 ; 109 : 1311-8.
- 8) Lapunzina P. Risk of tumorigenesis in overgrowth syndromes : a comprehensive review. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2005 ; 137C : 53-71.
- 9) Windham GC, Bjerkedal T, Langmark F. A population-based study of cancer incidence

- in twins and in children with congenital malformations or low birth weight, Norway, 1967-1980. *Am J Epidemiol* 1985 ; **121** : 49-56.
- 10) Merks JH, Caron HN, Hennekam RC. High incidence of malformation syndromes in a series of 1,073 children with cancer. *Am J Med Genet* 2005 ; **134 A** : 132-43.
- 11) 黒澤健司. サブテロメア欠失症候群.
稲澤譲治, 蒔田芳男, 羽田 明, 編. アレイ CGH 診断活用ハンドブック—知っておきたい染色体微細構造異常症—. 東京 : 医薬ジャーナル, 2007 : 91-4.
- 12) 小崎健次郎. 先天異常症候群の遺伝子診断システム. *小児内科* 2005 ; **37** : 1317-21.
- 13) Schieppati A, Henter JJ, Daina E, Aperia A. Why rare diseases are an important medical and social issue. *Lancet* 2008 ; **371** : 2039-41.
- 14) Ledbetter DH, Faucett WA. Issues in genetic testing for ultra-rare diseases : background and introduction. *Genet Med* 2008 ; **10** : 309-13.
- 15) Hall BD. The state of the art of dysmorphismology. *Am J Dis Child* 1993 ; **147** : 1184-9.

