

200936159A

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患克服研究事業

Rubinstein-Taybi症候群の臨床診断基準の策定と新基準にもとづく  
有病率の調査研究

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 小崎里華

平成22(2010)年3月

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患克服研究事業

Rubinstein-Taybi症候群の臨床診断基準の策定と新基準にもとづく  
有病率の調査研究に関する研究

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 小崎里華

平成22（2010）年3月

# 目 次

I. 平成21年度構成員名簿 .....	1
II. 総括研究報告	
平成21年度総括研究報告 .....	3
小崎 里華(国立成育医療センター・第一専門診療部・遺伝診療科)	
III. 分担研究報告	
1. Rubinstein-Taybi症候群の臨床診断基準の策定と新基準に基づく有病率の調査研究 .....	11
小崎 里華(国立成育医療センター・第一専門診療部・遺伝診療科)	
2. Rubinstein-Taybi症候群患者家族のニーズに関する研究 .....	16
水野 誠司(愛知県心身障害者コロニー中央病院・臨床第一部)	
3. Rubinstein-Taybi症候群の有病率に関する検討 .....	19
岡本 伸彦(大阪府立母子保健総合医療センター・遺伝診療科)	
4. Rubinstein-Taybi症候群の臨床診断基準の策定 .....	22
小崎 健次郎(慶應義塾大学・医学部・小児科)	
5. わが国におけるRubinstein-Taybi症候群の発生頻度の推定 .....	26
黒澤 健司 (神奈川県立こども医療センター・遺伝診療科)	
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表 .....	31
V. 資料	
Rubinstein-Taybi症候群 調査表 .....	35
調査結果 .....	37

〔 I 〕

平成21年度構成員名簿

平成21年度 厚生労働省難治性疾患克服研究事業

「Rubinstein-Taybi症候群の臨床診断基準の策定と新基準に基づく有病率の調査研究」

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研究代表者	小崎里華	国立成育医療センター第一専門診療部遺伝診療科	医長
研究分担者	水野誠司	愛知県心身障害者コロニー中央病院 臨床第一部	部長
	岡本伸彦	大阪府立病院機構大阪府立母子保健総合医療センター 遺伝診療科	科長
	小崎健次郎	慶應義塾大学医学部小児科学教室	准教授
	黒澤健司	神奈川県立こども医療センター遺伝科	科長
研究協力者	吉橋博史	群馬県立小児医療センター 遺伝診療科	医長
	藤田秀樹	国立成育医療センター 第一専門診療部	レジデント
	佐々木愛子	国立成育医療センター 周産期診療部	レジデント
	李紅蓮	国立成育医療センター 看護部	看護師



〔Ⅱ〕

総括研究報告

# 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)

## 総括研究報告書

Rubinstein-Taybi症候群の臨床診断基準の策定と新基準にもとづく有病率の調査研究

研究代表者 小崎里華

国立成育医療センター 遺伝診療科 医長

### 研究要旨

Rubinstein-Taybi症候群は精神運動発達遅滞・特異顔貌・幅広の母指趾・低身長を伴う多発奇形症候群である。先天性心疾患・泌尿生殖器・腎疾患・呼吸器感染・眼科疾患など多臓器にわたる合併症を呈する。障害は慢性的かつ持続的であり生活面での長期にわたる支障を来す。わが国における有病率は不明である。原因は、CREB結合蛋白質遺伝子(*CREBBP*)の変異により発症するが、多系統にわたり障害が発症する研究機序や悪性腫瘍が発症する機序は全く不明である。臨床症状が多岐であるため、同症候群の診断基準は世界的にも存在しない。診断は臨床所見からなされ、同症候群と診断された患者のうち、*CREBBP*の遺伝子変異が同定されるものは、30-50%程度と残りは原因不明である。発症機序が未解明であることから、効果的な治療法は未確立である。

有病率・臨床診断基準の確立は合併症の予防および、長期的な予後・QOLの改善を図る上で必須である。今回、我々は、全国調査を行い、詳細な臨床症状をデータベース化した後に、遺伝子変異陽性例のみの症状に基づいて臨床診断基準を策定し、診断基準(案)を策定した。上記により策定した診断基準を満たす症例が、これらの遺伝子変異陽性例に加え、35例であった。これらを総合して、新規診断基準を満たす全国のRTS患者数は49名程度と判断された。一方、神奈川・大阪地域における罹患率調査では、出生1/15,000から20,000人の出生数が推定された。全国調査で確認された患者の数と乖離があることから、相当数の患者が未診断であると考えられた。さらに将来的な治療法の開発に向けて変異陽性患者のゲノムDNA等の生物試料のバンク化の準備を進めた。家族会のアンケート調査においては、医療・教育・福祉などの厚生労働行政に対するニーズを明かにした。今後、疾患の周知ならび新診断技術法を用いての診断の向上を行い、家族・一般小児科医への情報提供を通じた医療の均てん化と患者QOLの向上が目標である。

### 研究分担者

水野 誠司	愛知県心身障害者コロニー中央病院 臨床第一部長
岡本 伸彦	大阪府立母子保健総合医療センター 遺伝診療科 科長
黒澤 健司	神奈川県立こども医療センター 遺伝科 科長
小崎 健次郎	慶應義塾大学医学部小児科学教室 准教授

## A. 研究目的

Rubinstein-Taybi症候群は精神運動発達遅滞・特異顔貌・幅広の母指趾・低身長を伴う多発奇形症候群である。先天性心疾患・泌尿生殖器・腎疾患・呼吸器感染・眼科疾患など多臓器にわたる合併症を呈する。臨床症状が多岐であるため、同症候群の診断基準は世界的にも存在しない。一部に白血病や神経堤由来組織の悪性腫瘍を合併する。悪性腫瘍のない症例の生命予後は比較的良好であるが、障害は慢性的かつ持続的であり生活面での長期にわたる支障を来す。わが国における有病率は不明であるが欧米の研究では12万分の1と推測されているが、わが国における頻度は不明である。

Rubinstein-Taybi症候群はCREB結合蛋白質遺伝子(CREBBP)の変異により発症するが、多系統にわたり障害が発症する機序や悪性腫瘍が発症する機序は全く不明である。また、診断は臨床所見からされ、同症候群と診断された患者のうち、CREBBPの遺伝子変異が同定されるものは、30-50%程度と残りは原因不明である。発症機序が未解明であることから、効果的な治療法は未確立である。これまで申請者らはCREBBPの変異スクリーニング法を開発し、55例の患者検体を集積し、遺伝子変異解析を行ったところ32例のみが変異陽性例であった。本研究では臨床診断に誤りのない、これらの遺伝子変異陽性例のみの症状に基づいて臨床診断基準を策定し、正確な有病率と合併症のスペクトラムを把握することを目標とした。さらに根治療法の開発に向けて変異陽性患者のゲノムDNA等の生物試料をバンク化を目指した。

## B. 研究方法

(1) Rubinstein-Taybi症候群の臨床診断基準の作成

- ① 全国の小児遺伝学会員(臨床遺伝専門医、約180名)に質問紙を送付し、過去3年間に所属施設を受診したRubinstein-Taybi症候群ないしRubinstein-Taybi症候群の疑いの患者数の調査を依頼した(一次調査)。患者ありと報告した学会員に、調査票を送付し、詳細な臨床情報を収集した(二次調査)。調査手順は、「難病の患者数と臨床疫学増把握のための全国疫学調査マニュアル第二版」に準じた。二次調査にあたり、主任研究者の所属施設の倫理委員会にて「Rubinstein-Taybi症候群の臨床診断基準の策定と新基準にもとづく有病率に関する調査」を申請した。
- ② ①の成績にもとづき、Rubinstein-Taybi症候群の臨床症状・遺伝子情報のデータベースを作成した。登録した項目は診断、性別、年齢、家族歴、発症にいたる経過、臨床症状、臨床・病理所見、遺伝子変異、選択した治療法、治療効果、臨床経過、転帰等である。
- ③ 同症候群の必須症状や随伴症状を明確にし、診断基準を作成診断の感度・特異度を100%に近づけるアルゴリズムを開発した。

(2) CREBBP変異陽性Rubinstein-Taybi症候群

の患者の生体試料のバンク化

CREBBP遺伝子変異陽性例に主治医を通じて再度連絡をとり、患者・家族から末梢血リンパ球・ゲノムDNA等の生体試料のバンク化についてのインフォームド・コンセントを再度取得した。生体試料を連結不能匿名化して、バンク化する。生体試料を国内外の研究者に配布可能な状態とし、同症候群の発症機序の解明に関する研究に寄与する計画である。

(3) 患者・家族会との連携

全国RTS患者の家族会(「こすもす」会員登録数 約90名)の会員の関心を喚起し、患者の医療状況・生活実態に関するアンケートを行った。

本研究では、個人情報保護に関する法律を踏まえて研究を実施した。変異陽性例の表現型の詳細な解析に際しては文部科学省・厚生労働省・経済産業省「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を、有病率に関する調査に際しては、文部科学省・厚生労働省「疫学研究指針」を遵守し、倫理委員会の承認下に研究を実施した。

## C. 研究結果

(1) 全国調査による遺伝子変異陽性例の臨床所見の要約と診断基準の策定

一次調査として日本小児遺伝学会会員の所属する179の医療機関にRubinstein-Taybi症候群(Rubinstein-Taybi syndrome :以下 RTSと略す)に関する調査票を送付した。症例有りとの返答のあった34施設(114症例)に臨床症状に関する詳細な二次調査票を送付し、回収された72症例の詳細な臨床症状をデータベース化した後に解析し、診断基準(案)を策定した。診断基準の策定にあたっては、Rubinstein-Taybi症候群の原因遺伝子CREBBPの遺伝子変異を有する14例(変異陽性例)の表現型を重視した。主要徴候の出現頻度を算定し、各徴候の出現頻度を評価(別表1参照)し、診断基準に反映させた。

### 診断基準(案)

必発症状: 発達遅滞。

主要症状: ① 幅広の拇指・幅広の母趾

② コルメラの延長

③ 濃い眉毛・長い睫毛

発達遅滞を伴い、①・②・③を満たす場合にRTSと診断

遺伝子変異を認めなかった症例の半数が本研究により策定した診断基準を満たしており、現行の遺伝子解析法では検出されない変異を有している可能性が強く示唆された。

また、マイクロアレイ技術を利用して、CREBBP遺伝子内の微小な遺伝子内欠失を同定する方法を開発し、遺伝子診断の感度を向上させた。



## (2). 罹患率と患者数の推定

### ①神奈川・大阪における罹患率の推定

1975年から1996年に神奈川県内で出生し、神奈川県立こども医療センター受診中のRTS患者22例の出生状況をダウン症候群と比較することにより、RTSの罹患率(incidence)を推計した。神奈川県立こども医療センターの医療圏内の総出生数が6万出生であることから、RTSの罹患率は1-2万出生に1例と推測された。同様に大阪府立母子保健総合医療センター受診中の25例の出生状況を解析したところ、RTSの罹患率は1万人に1名程度と推測された。両地域における罹患率は同じオーダーとなり、推計値の信頼性は高いと考えた。

### ②全国調査による患者数の推定

上記Aの二次調査票回収72例のうち、「遺伝子診断を実施し、変異が陽性であった症例」が14例で、それ以外の症例のうち、上記により策定した診断基準を満たす症例が35例であった。これらを総合して、新規診断基準を満たす全国のRTS患者数は49名程度と判断された。当初の研究目標である「RTSの臨床診断基準の策定と新基準にもとづく有病率の推定」を達成した。

## (3) 生体試料のバンク化

生体試料のバンク化について参加施設の倫理委員会の承認と難病研究支援バンクの了承を得て、既存試料のバンク利用への患者へのインフォームド・コンセントを実施し、フィージビリティを示す事が出来た。当研究班のバンク活動について国際学会や電子媒体を通じて、広報をおこない、国内外より生体試料の分与について照会を受けている。

## (4) 患者・家族会との連携

全国RTS患者の家族会(「こすもす」会員登録数約90名)の会員の関心を喚起し、患者の医療状況・生活実態に関するアンケートに全面的な協力が得られ、患者家族の側からみた行政に対する多数の具体的な要望が寄せられた。RTSにおいては多数の臓器に障害をきたすために、小児医療専門(外科系を含む)の医療施設に患者が集約し、長期にわたり通院加療している実態が判明した。療育手帳・特別児扶養手当等、利用可能な社会資源に関する情報提供・遺伝子診断体制の国家レベルの整備を希望する意見が、多く聞かれた。

## (5) 学際的・国際的・社会的意義

### ①重要な肺合併症の同定

重要な肺合併症について新知見が国際的に認知された。全国調査を通じて、乳幼児期の間質性肺炎が重要な合併症であることが明らかにされた。そのうちの2例について、臨床症状、血清マーカーKL-6の測定、胸部画像所見を通じて間質性肺炎と確定診断されステロイドによる治療が奏功した。こ

の2症例についての論文が、臨床先天異常学において中心的な役割を果たしているAmerican Journal of Medical Geneticsに受理され、国際的に評価された(印刷中)。

### ②国際共同研究への発展

本研究により得られたRubinstein-Taybi症候群の臨床症状・遺伝子変異のデータベースや、これとリンクした患者由来生体試料の集積は世界に例がなく、正確な臨床診断方法の確立に際して有用性が高い。本研究を通じて得られたRTS患者のコホートに対して、国際的な関心が喚起された。

## D. 考察

平成21年度に行った神奈川県における罹患率の研究では、20,000出生に1人と推測され、大阪府での同様の研究でも、出生15,000から20,000人に1人の出生率と推測された。全国で毎年50人程度の新規患者が出生していると考えられる。RTSの乳幼児死亡率はそれほど高くないことを考慮すると、全国の患者数は50人/年 x 数十年=数百人ないし程度の患者が存在すると考えられるが、今回の全国調査で確認された患者の数(50名程度)と乖離があり、相当数の患者が未診断であると考えられた。今後、診断基準を満たす成人患者を同定し、有病率・成人期に特有な合併症について解明することが必要である。また、成人期の鬱病・双極性障害・強迫性障害などの精神症状の頻度が高いことが示唆されたが、実態は不明であり、解明が望まれる。診断技術の精度向上においては、今後、本研究で開発したマイクロアレイ法による診断法も含めてRTSの遺伝子検査の臨床応用の促進、すなわち、先進医療への申請をはかり、研究成果の社会還元を図るべきであろう。

遺伝子検査の有用性についても、患者家族会のアンケート中で、RTSの遺伝子検査が保険診療に未収載であることを踏まえて、遺伝子検査の有用性に関する質問を行ったところ、回答者37名中30名が遺伝子検査は有用と回答し、回答者41名中38名がRTSの遺伝子検査を保険収載にすべきと回答していることから、遺伝子検査の保険収載の早期実現が望まれている。

また、学際的・国際的・社会的意義としては、RTSに重要な肺合併症の同定されたことがある。最近の知見では、間質性肺炎の進展に、ヒストンの脱アセチル化の関与が示唆されている。RTS患者の疾患原因遺伝子CREBBPはヒストンのアセチル化酵素であり、この遺伝子変異によって、RTS患者は、間質性肺炎に罹患しやすく、病態の進行が早い可能性が考えられる。今回の全国調査によって得られた重要な成果であり、RTS患者が重症呼吸器感染症に罹患した際、今後の治療の手がかりになると期待される。

今後の国際共同研究への発展としては、当研究

班の研究活動について国際学会やホームページ・電子媒体を通じて広報をし、海外の研究機関等よりゲノムDNA検体のバンク化利用の依頼があった。RTSの古典的な臨床症状を有しながら、既知の原因遺伝子であるCREBBPの遺伝子の変異のない症例を対象として、新規のRTS原因遺伝子の同定プロジェクトが進行中である。

患者・家族会との連携においては、患者家族会のアンケート調査により、以下の点が患者家族にとって解決が望まれる課題であることが明らかにされた。

a) 診断の遅れ: 診断を受けた年齢は平均22ヶ月で、生後2年近く、診断が未確定であった実態が明らかとなった。

b) 自然歴に対する理解の不足: 患者家族やかかりつけ小児科医の本疾患の自然歴に関する理解が不十分であり、患者・家族が医療に不安を感じている。

c) 受給可能な支援制度(療育手帳や特別児扶養手当等)についての情報の不足

RTSの診断(臨床診断)を告知された平均月齢は22ヶ月と遅いことから早期診断にむけて、医師へのRTSの情報提供・啓発活動が喫緊の課題と考えられた。今後、ホームページ等を通じて、一般小児科医に本疾患の診断に関する情報や支援制度など社会・福祉資源についての情報も含め、社会の福利厚生への還元を努める。患者家族・一般小児科医への情報提供を通じた医療の均てん化と患者QOLの向上が目標である。

ヒストン脱アセチル化阻害剤のRTSへの臨床応用も今後の大きな研究課題である。

RTSはCREB結合蛋白質遺伝子(CREBBP)の変異により発症するが、その機序は未解明である。最近、CREBBPがヒストンアセチル酵素活性を有し、RTS患者ではその酵素活性の低下が多系統の障害をきたすことが示唆され、注目されている。理論的には、ヒストン脱アセチル酵素阻害薬が有効と予測される。最近、動物実験によりヒストン脱アセチル化阻害剤(HDACI)がCREB欠損マウスの神経症状を改善することが示されたことから、RTSに対する新薬開発の期待が高まっている。ヒストンアセチル化を促進する事により、発達障害等の症状を軽減できることが期待されている。しかし、現段階では患者由来細胞を用いた研究は未実施で、臨床試験も行われておらず、疾患の克服に向けた体系的な取り組みが切望されている。そのためには、ヒストン脱アセチル化阻害剤の安全で効果的な使用のためには細胞を用いた*in vitro*の実験と臨床試験の実施が不可欠である。薬剤開発にむけた生体試料バンクを活用し、RTS由来生体試料からのiPS細胞の作成・神経系細胞の誘導という戦略が考えられる。

## E. 結論

調査により得られた詳細な臨床症状をデータベース化した後に解析し、診断基準(案)を策定した。

上記により策定した診断基準を満たす症例が35例であった。遺伝子変異陽性例に、これらを総合して、新規診断基準を満たす全国のRTS患者数は49名程度と判断された。出生15,000から20,000人の出生数から、相当数の患者が未診断であると考えられた。今後、疾患の周知ならび新診断技術法を用いての診断の向上を行い、家族・一般小児科医への情報提供を通じた医療の均てん化と患者QOLの向上が目標である。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Kasahara M, Horikawa R, Sakamoto S, Shigeta T, Tanaka H, Fukuda A, Abe K, Yoshii K, Naiki Y, Kosaki R, Nakagawa A. Living donor liver transplantation for glycogen storage disease type Ib. *Liver Transpl.*;15(12):1867-71. 2009
2. Kosaki R, Migita O, Takahashi T, Kosaki K. Two distinctive classic genetic syndromes, 22q11.2 deletion syndrome and Angelman syndrome, occurring within the same family. *Am J Med Genet A.* 15;149A(4):702-5. 2009
3. Yagihashi T, Kato M, Izumi K, Kosaki R, Yago K, Tsubota K, Sato Y, Okubo M, Watanabe G, Takahashi T, Kosaki K. Adult phenotype of Mulvihill-Smith syndrome. *Am J Med Genet A.*;149A(3):496-500. 2009
4. Kosaki R, Kikuchi S, Koinuma G, Higuchi M, Torii C, Kawasaki K, Kosaki K. Two patients with Rubinstein-Taybi syndrome and severe pulmonary interstitial involvement. *Am J Med Genet A.* (in press)
5. 小田絵里 田中藤樹 小崎里華 大澤真木子 奥山虎之 :Pompe 病スクリーニング;日本人特有の遺伝子多型の影響 脳と発達, 41 : 254, 2009.
6. 小崎里華 :Hirshsprung 病 トンプソン&トンプソン 遺伝医学 p288 ,2009
7. 小崎里華 :Waardenburg synd 小児内科 p228-229 vol.41,2009.
8. 小崎里華 :Smith-Magenis synd 小児内科 p309-311 vol.41,2009.
9. 小崎里華 :Goldenhar 症候群 小児内科 p309-311 vol.41,2009.
10. 小崎里華 :Klinefelter 症候群 小児科診療 vol.72 suppl. 55,2009
11. 小崎里華 :Poly X 症候群 小児科診療

- vol.72 suppl. 77,2009
12. 小崎里華 :Turner 症候群 小児科診療  
vol.72 suppl. 94,2009
  13. 小崎里華 :先天異常 頻度と分類・診断 妊娠と薬
  14. 柿島裕樹 林亜美 小野ひろみ 佐久間武史  
山崎茂樹 石井幸雄 上原信夫 右田王介 松岡健太郎 中川温子 小澤伸晃 小崎里華 奥山虎之:コンパウンド包埋材料によるFISH法の有用性について 日本染色体遺伝子検査学会雑誌 第27巻第1号、2009
  15. 小崎里華 奥山虎之 勝又規行 藤田秀樹  
佐々木愛子 李紅蓮 林聡  
堀川玲子 左合治彦:胎児治療を行った 21-水酸化酵素欠損症の 8 例 第 54 回日本人類遺伝学会 Growth Hormone World ,Mediacal Court 2009
  16. 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.
  17. 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.
  18. 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.
  19. Saito 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.
  20. 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* 2010;152A:789-791.
  21. 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.
  22. 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* 2010;33:85-90.
  23. 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)
  24. 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)
  25. 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.
  26. 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.
  27. 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. *Hum Mutat* 2010; 31:284-94.
  28. Otomo T, Muramatsu T, Yorifuji T, Okuyama T, Nakabayashi H, Fukao T, Ohura T, Yoshino M, Tanaka A, Okamoto N, Inui K, Ozono K, Sakai N. Mucopolipidosis II and III alpha/beta: mutation analysis of 40 Japanese patients showed genotype-phenotype correlation. *J Hum Genet.* 54, 145-51 2009
  29. Hilton E, Johnston J, Whalen S, Okamoto N, Hatsukawa Y, Nishio J, Kohara H, Hirano Y, Mizuno S, Torii C, Kosaki K, Manouvrier S, Boute O, Perveen R, Law C, Moore A, Fitzpatrick D, Lemke J, Fellmann F, Debray FG, Dastot-Le-Moal F, Gerard M, Martin J, Bitoun P, Goossens M, Verloes A, Schinzel A, Bartholdi D, Bardakjian T, Hay B, Jenny K, Johnston K, Lyons M, Belmont JW, Biesecker LG, Giurgea I, Black

- G. BCOR analysis in patients with OFCD and Lenz microphthalmia syndromes, mental retardation with ocular anomalies, and cardiac laterality defects. *Eur J Hum Genet* 1325-35 2009
30. Hosokawa S, Takahashi N, Kitajima H, Nakayama, Kosaki K, Okamoto N. A case of Brachmann-de Lange syndrome with congenital diaphragmatic hernia and *NIPBL* gene mutation. *Congenit Anom (Kyoto)*. in press, 2010
31. 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. *Hum Mutat* ( in press), 2010
32. 岡本伸彦: 遺伝学的検査アップデート\_小児科 50 834-841, 2009
33. 岡本伸彦: EEC症候群 小児内科 41 295-297, 2009
34. 岡本伸彦: 胎児ヒダントイン症候群 / 胎児バルプロ酸症候群 小児内科 41 312-314, 2009
2. 学会発表
1. R. Kosaki, H. Fujita, C. Torii., J. Kudoh, T. Takahashi, K. Kosaki: Microdeletion of the Down syndrome critical region at 21q22. *American Society of Human Genetics*, 2009
2. Tonoki, N. Harada, O. Shimokawa, T. Shinpo, N. Kudo, K. Sato, R. Kosaki, A. Sato, N. Matsumoto: Axenfeld-Rieger anomaly and Axenfeld-Rieger syndrome; clinical and genomic analyses on three patients with chromosomal defects at 6p25. *American Society of Human Genetics*, 2009
3. Kosuga, T. Tanaka, E. Oda, H. Fujita, R. Kosaki, T. Okuyama: Enzyme Replacement Therapy in Patients with Hurler Syndrome in Japan. *American Society of Human Genetics*, 2009
4. Kosaki, K. Izumi, H. Okuno, K. Maeyama, S. Sato, T. Yamamoto, C. Torii, R. Kosaki, T. Takahashi: Interstitial microdeletion of 4p16.3: Contribution of *WHSC1* haploinsufficiency to the pathogenesis of developmental delay in Wolf-Hirschhorn syndrome. *American Society of Human Genetics*, 2009
5. 蒔田芳男 齊藤伸治 羽田明 吉橋博史 黒澤健司 小崎里華 小野正恵 沼部博直 水野誠司 福嶋義光 岡本伸彦 三淵浩 知念安紹: ゲノムアレイを用いた精神遅滞の診断プラットフォームの開発 第112回 日本小児科学会 2009
6. 小田絵里 田中藤樹 右田王介 岡田美智代 小須賀基道 小崎里華 大澤真木子 奥山虎之: Pompe病スクリーニング: 日本人特有の遺伝子多型の影響 第112回 日本小児科学会 2009
7. 小須賀基道 田中藤樹 小田絵里 岡田美智代 右田王介 小崎里華 奥山虎之: ムコ多糖症 I 型に対する酵素補充療法の有効性と安全性: 投与3年間における評価 第112回 日本小児科学会 2009
8. 小崎里華 林聡 左合治彦 奥山虎之 宮寄治: クローバー様頭蓋と拇指異常により出生前診断されたPfeiffer 症候群II型 第32回 日本小児遺伝学会 2009
- 蒔田芳男 齊藤伸治 羽田明 吉橋博史 黒澤健司 小崎里華 小野正恵 沼部博直 水野誠司 福嶋義光 岡本伸彦 三淵浩 知念安紹: ゲノムアレイを用いた精神遅滞の診断プラットフォームの開発 第112回 日本小児科学会 2009
9. 小田絵里 田中藤樹 右田王介 岡田美智代 小須賀基道 小崎里華 大澤真木子 奥山虎之: Pompe病スクリーニング: 日本人特有の遺伝子多型の影響 第112回 日本小児科学会 2009
10. 小須賀基道 田中藤樹 小田絵里 岡田美智代 右田王介 小崎里華 奥山虎之: ムコ多糖症 I 型に対する酵素補充療法の有効性と安全性: 投与3年間における評価 第112回 日本小児科学会 2009
11. 小崎里華 林聡 左合治彦 奥山虎之 宮寄治: クローバー様頭蓋と拇指異常により出生前診断されたPfeiffer 症候群II型 第32回 日本小児遺伝学会 2009
12. 藤田秀樹 柳忠宏 鳥居千春 小崎里華 番場正博 小崎健次郎: MalformationとDisruptionが併存した11q端部欠失の一例 第32回 日本小児遺伝学会 2009
13. 奥野博庸 前山克博 佐藤清二 山本俊至 鳥居千春 小崎里華 小崎健次郎: Wolf-Hirschhorn症候群責任領域の検討 第32回 日本小児遺伝学会 2009
14. 賀藤 均 林泰佑 金基成 金子正英 小崎里華 小崎健次郎 小野博 師田哲郎 村上新高本眞一: 小児期重症大動脈弁輪拡張症と口蓋垂裂 第112回 日本小児科学会 2009
15. 小須賀基道、田中藤樹 小田絵里 藤田秀樹

- 小崎里華 奥山虎之:ムコ多糖症I型に対する酵素補充療法の安全性と効果の検討—4年間の治療成績— 第54回日本人類遺伝学会 2009
16. 小崎里華 奥山虎之 勝又規行 藤田秀樹 佐々木愛子 李紅蓮 林聡 堀川玲子 左合治彦:胎児治療を行った21-水酸化酵素欠損症の7例 第54回日本人類遺伝学会 2009
17. 林深 岡本伸彦 水野誠司 小野正恵 小崎里華 奥山虎之 知念安紹 蒔田芳男 羽田明 井本逸勢 稲澤譲治 小頭症と小脳脳幹部低形成を伴う発達遅滞12例におけるCASK遺伝子の解析:第54回日本人類遺伝学会 2009
18. 佐々木愛子 林聡 小澤伸晃 李紅蓮 藤田秀樹 右田王介 小崎里華 奥山虎之 左合治彦:検査時期からみた当センターにおける羊水検査の検討 第54回日本人類遺伝学会 2009
19. 藤田秀樹 小崎里華 鳥居千春 工藤純 小崎健次郎 高橋孝雄:ダウン症候群責任領域を含む21q22部分欠失の症例 第54回日本人類遺伝学会 2009
20. 李紅蓮 小崎里華 藤田秀樹 佐々木愛子 林聡 小澤伸晃 奥山虎之 左合治彦:母体血清マーカーで陽性となった妊婦のその後の選択 第54回日本人類遺伝学会 2009
21. 柿島裕樹 山崎茂樹 嵯峨美奈子 小野ひろみ 外川靖士 佐久間武史 石井幸雄 宮崎澄夫 佐々木愛子 小須賀基通 小崎里華 林聡 左合治彦 奥山虎之:絨毛生検組織における未培養FISH法の標本作製について 第27回日本染色体遺伝子検査学会 2009
22. 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, 59<sup>th</sup> Annual Meeting, 2009. 10. 20-14, Honolulu.
23. Saito 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, 59<sup>th</sup> Annual Meeting, 2009.10.20-14, Honolulu.
24. 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, 59<sup>th</sup> Annual Meeting, 2009.10.20-14, Honolulu.
25. Charge 症候群双生児例 日本小児遺伝学会 2009年 奈良市
26. 小頭症・橋小脳低形成を呈する CASK 異常症の臨床像 日本小児神経学会 2009年 米子市
27. CADPS2ハプロ不全と広汎性発達障害 日本人類遺伝学会 2009年 東京都
28. アレイCGHで診断された1p34.3微細欠失例 日本人類遺伝学会 2009年 東京都
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

Rubinstein-Taybi症候群の臨床診断基準の策定と新基準にもとづく有病率の調査研究

研究代表者 小崎里華

国立成育医療センター 遺伝診療科 医長

研究要旨

Rubinstein-Taybi症候群は精神運動発達遅滞・特異顔貌・幅広の母指趾・低身長を伴う多発奇形症候群である。先天性心疾患・泌尿生殖器・腎疾患・呼吸器感染・眼科疾患など多臓器にわたる合併症を呈する。原因は、CREB結合蛋白質遺伝子(CREBBP)の変異により発症する。

多系統にわたり障害が発症する研究機序や悪性腫瘍が発症する機序は全く不明である。臨床症状が多彩であるため、診断は臨床所見からされ、同症候群と診断された患者のうち、CREBBPの遺伝子変異が同定されるものは、30-50%程度と残りは原因不明である。発症機序が未解明であることから、効果的な治療法は未確立である。

本研究では、マイクロアレイ技術を利用して、CREBBP遺伝子内の微小な遺伝子内欠失を同定する方法を開発し、遺伝子診断の感度を向上させた。また、臨床症状とも矛盾しない結果であった。RTSと肺の間質性変化の関連について報告した。両者の関連は、ヒストンアセチル化の異常が発症機序に関与していることが推察された。今後、RTSに対する症状改善のためにヒストン脱アセチル化酵素阻害剤等の新薬開発にむけて、CREBBPの基礎研究もすすめていく。

A. 研究目的

Rubinstein-Taybi 症候群 (Rubinstein-Taybi syndrome 以下 RTS)は精神運動発達遅滞・特異顔貌・幅広の母指趾・低身長を伴う多発奇形症候群である。先天性心疾患・泌尿生殖器・腎疾患・呼吸器感染・眼科疾患など多臓器にわたる合併症を呈する。原因は、CREB結合蛋白質遺伝子(CREBBP)の変異により発症する。

多系統にわたり障害が発症する研究機序や悪性腫瘍が発症する機序は全く不明である。臨床症状が多彩であるため、診断は臨床所見からされ、同症候群と診断された患者のうち、CREBBPの遺伝子変異が同定されるものは、30-50%程度と残りは原因不明である。発症機序が未解明であることから、効果的な治療法は未確立である。CREBBP遺伝子は、16番染色体短腕13.3に位置し、遺伝子全体で約154Kb、エクソン31から成り、2242アミノ酸に翻訳される。5つのコスミドクローンをプローブで用いたFISH法で、欠失を検出することが可能である。

RTSはCREBBP蛋白のハプロ不全により生じる。CREBBPは、転写活性因子CREBとTFIB(転写因子)と結合し、CREBによる転写活性を促進する働きをもつ。また、CREB以外の多くの転写活性化因子を活性化するコア・アクチベーターとして機能することもわかってきており、RTSが、顔面奇形や骨格系など多臓器障害をきたす原因として、分子遺伝学機序が解明されつつある。

これまで申請者らはCREBBPの変異スクリーニング

法を開発し、55例の患者検体を集積し、遺伝子変異解析を行ったところ32例のみが変異陽性例であった。遺伝子変異を認めなかった症例の半数が本研究により策定した診断基準を満たしており、現行の遺伝子解析法では検出されない変異を有している可能性が強く示唆された。そこで、本研究では新技術 マイクロアレイ法を用いて、遺伝子検査の感度向上を図った。

B. 研究方法

- ① 主任研究者がこれまでに集積したRubinstein-Taybi症候群患者検体55例のうち、CREBBP変異の陽性例は32症例あった。従来のシーケンス法では遺伝子変異が検出されなかった変異陰性例を対象に、アレイCGH法などの新規解析技術により再解析した。
- ② ①によって、新たに同定された変異陽性症例も解析対象に含めて、診断基準の妥当性について再度検討した。
- ③ 各症例を詳細に検討し、疾患に特異的な合併症を検索した。

個人情報保護に関する法律を踏まえて研究を実施した。変異陽性例の表現型の詳細な解析に際しては文部科学省・厚生労働省・経済産業省「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を、有病率に関する調査に際しては、文部科学省・厚生労働省「疫学研究指針」を遵守し、倫理委員会の承認下に研究を実施した。



## C. 研究結果

①従来のシーケンス法では遺伝子変異が検出されなかった症例を対象に5検体のマイクロアレイ解析を行った。アレイフォーマットはアジレント 1Mを用いた。

2検体についてCREBBP遺伝子内の微細欠失を認めた(図1)。図の左側が16番染色体短腕の末端方向、右側が16番染色体のセントロメアの方向、縦軸は、ゲノムコピー数である。異常のない部分のゲノムコピー数は2だが、図の中央部分のゲノムコピー数は1を呈し、当該領域内の遺伝子内欠失と判断した。

②この2検体の臨床症状を検討したところ、今般、新たに策定した診断基準(案)を満たしていた。

### 診断基準(案)

必発症状：発達遅滞。

主要症状：① 幅広の拇指・幅広の母趾

② コルメラの延長

③ 濃い眉毛・長い睫毛

発達遅滞を伴い、①・②・③を満たす場合にRTSと診断

### ③重要な肺合併症の同定

全国調査を通じて、乳幼児期の間質性肺炎が重要な合併症であることを明らかにした。そのうちの2例について、臨床症状、血清マーカー KL-6の測定、胸部画像所見を通じて間質性肺炎と確定診断されステロイドによる治療が奏功した。この2症例について、American Journal of Medical Geneticsに論文報告し、国際的に評価された。同誌は臨床遺伝学・先天異常学において中心的な役割を果たしている学術誌である(印刷中)。

## D. 考察

マイクロアレイ技術を利用して、CREBBP遺伝子内の微小な遺伝子内欠失を同定する方法を開発し、遺伝子診断の感度を向上させた。また、マイクロアレイ法により遺伝子異常を同定した症例においても、臨床症状を検討したところ、本研究班により診断基準(案)を満たし、診断基準の妥当性を示す結果であった。RTSの古典的な臨床症状を有しながら、既知の原因遺伝子であるCREBBPの遺伝子の変異のない症例が残されていることから、今後、新規のRTS原因遺伝子の同定を目指す必要がある。生体試料バンク等を通じて、さらなる研究を進めていく計画である。

今後の研究推進において、患者コホート確保は不可欠であり、そのために今回、遺伝子診断の精度の向上に成功したことは、今後の本研究の遂行のために、大きな意義を有していると考えられた。

また、本研究班活動の中で行った患者家族会

のアンケート中で、遺伝子検査の有用性に関する質問を行ったところ、回答者37名中30名が遺伝子検査は有用と回答していた。今回、従来法より精度の高い遺伝診断法の開発に成功したことは、遺伝子検査の有用性を高める点でも有用な結果であると考えられる。また、上述のアンケートでは回答者41名中38名がRTSの遺伝子検査を保険収載にすべきと回答していた。まずは、先進医療への申請をはかり、研究成果の社会還元を図ってゆきたい。

Rubinstein-Taybi症候群と間質性肺炎の合併例を2例同定したことは、重要な肺合併症について新知見であり、国際的に認知された。間質性肺炎の進展には、ヒストンの脱アセチル化が関与していると報告されている。RTS患者の疾患原因遺伝子CREBBPはヒストンのアセチル化酵素であり、この遺伝子変異によって、間質性肺炎に罹患しやすく、病態の進行が早い可能性が考えられる。今回の全国調査によって得られた重要な成果であり、RTS患者が重症呼吸器感染症に罹患した際、今後の治療の手がかりになると期待される。

理論的にはヒストン脱アセチル化阻害剤が間質性肺炎も含めたRTSの合併症に有効ではないかと期待される

## E. 結論

マイクロアレイ技術を利用して、CREBBP遺伝子内の微小な遺伝子内欠失を同定する方法を開発し、遺伝子診断の感度を向上させた。また、臨床症状とも矛盾しない結果であった。また、RTSのあらたな合併症として間質性肺炎を報告した

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Kasahara M, Horikawa R, Sakamoto S, Shigeta, Tanaka H, Fukuda A, Abe K, Yoshii K, Naiki Y, Kosaki R, Nakagawa A. Living donor liver transplantation for glycogen storage disease type Ib. Liver Transpl.;15(12):1867-71. 2009
2. Kosaki R, Migita O, Takahashi T, Kosaki K. Two distinctive classic genetic syndromes, 22q11.2 deletion syndrome and Angelman syndrome, occurring within the same family. Am J Med Genet A. 15;149A(4):702-5. 2009
3. Yagihashi T, Kato M, Izumi K, Kosaki R, Yago K, Tsubota K, Sato Y, Okubo M, Watanabe G, Takahashi T, Kosaki K. Adult phenotype of Mulvihill-Smith syndrome. Am J Med Genet A.;149A(3):496-500. 2009
4. Kosaki R, Kikuchi S, Koinuma G, Higuchi M, Torii C, Kawasaki K, Kosaki K. Two patients with Rubinstein-Taybi syndrome and severe pulmonary interstitial involvement. Am J Med Genet A. (in press)

5. 小田絵里 田中藤樹 小崎里華 大澤真木子 奥山虎之 :Pompe病スクリーニング;日本人特有の遺伝子多型の影響 脳と発達, 41 : 254, 2009.
  6. 小崎里華 :Hirshsprung 病 トンプソン&トンプソン 遺伝医学 p288 ,2009
  7. 小崎里華 :Waardenburg synd 小児内科 p228-229 vol.41,2009.
  8. 小崎里華 :Smith-Magenis synd 小児内科 p309-311 vol.41,2009.
  9. 小崎里華 :Goldenhar 症候群 小児内科 p309-311 vol.41,2009.
  10. 小崎里華 :Klinefelter 症候群 小児科診療 vol.72 suppl. 55,2009
  11. 小崎里華 :Poly X 症候群 小児科診療 vol.72 suppl. 77,2009
  12. 小崎里華 :Turner 症候群 小児科診療 vol.72 suppl. 94,2009
  13. 小崎里華 :先天異常 頻度と分類・診断 妊娠と薬
  14. 柿島裕樹 林亜美 小野ひろみ 佐久間武史 山崎茂樹 石井幸雄 上原信夫 右田王介 松岡健太郎 中川温子 小澤伸晃 小崎里華 奥山虎之:コンパウンド包埋材料によるFISH法の有用性について 日本染色体遺伝子検査学会雑誌 第27巻第1号、2009
  15. 小崎里華 奥山虎之 勝又規行 藤田秀樹 佐々木愛子 李紅蓮 林聡 堀川玲子 左合治彦:胎児治療を行った 21-水酸化酵素欠損症の8例 第54回日本人類遺伝学会 Growth Hormone World ,Mediacal Court 2009
2. 学会発表
    1. R. Kosaki, H. Fujita, C. Torii:, J. Kudoh, T. Takahashi, K. Kosaki: Microdeletion of the Down syndrome critical region at 21q22. American Society of Human Genetics, 2009
    2. Tonoki, N. Harada, O. Shimokawa, T. Shinpo, N. Kudo, K. Sato, R. Kosaki, A. Sato, N. Matsumoto: Axenfeld-Rieger anomaly and Axenfeld-Rieger syndrome; clinical and genomic analyses on three patients with chromosomal defects at 6p25. American Society of Human Genetics, 2009
  3. Kosuga, T. Tanaka, E. Oda, H. Fujita, R. Kosaki, T. Okuyama: Enzyme Replacement Therapy in Patients with Hurler Syndrome in Japan. American Society of Human Genetics, 2009
  4. Kosaki, K. Izumi, H. Okuno, K. Maeyama, S. Sato, T. Yamamoto, C. Torii, R. Kosaki, T. Takahashi : Interstitial microdeletion of 4p16.3: Contribution of WHSC1 haploinsufficiency to the pathogenesis of developmental delay in Wolf-Hirschhorn syndrome. American Society of Human Genetics, 2009
  5. 蒔田芳男 齊藤伸治 羽田明 吉橋博史 黒澤健司 小崎里華 小野正恵 沼部博直 水野誠司 福嶋義光 岡本伸彦 三淵浩 知念安紹 : ゲノムアレイを用いた精神遅滞の診断プラットフォームの開発 第112回 日本小児科学会 2009
  6. 小田絵里 田中藤樹 右田王介 岡田美智代 小須賀基道 小崎里華 大澤真木子 奥山虎之: Pompe病スクリーニング:日本人特有の遺伝子多型の影響 第112回 日本小児科学会 2009
  7. 小須賀基道 田中藤樹 小田絵里 岡田美智代 右田王介 小崎里華 奥山虎之: ムコ多糖症 I 型に対する酵素補充療法の有効性と安全性:投与3年間における評価 第112回 日本小児科学会 2009
  8. 小崎里華 林聡 左合治彦 奥山虎之 宮寄治: クローバー様頭蓋と拇指異常により出生前診断されたPfeiffer 症候群II型 第32回 日本小児遺伝学会 2009
  9. 蒔田芳男 齊藤伸治 羽田明 吉橋博史 黒澤健司 小崎里華 小野正恵 沼部博直 水野誠司 福嶋義光 岡本伸彦 三淵浩 知念安紹 : ゲノムアレイを用いた精神遅滞の診断プラットフォームの開発 第112回 日本小児科学会 2009
  10. 小田絵里 田中藤樹 右田王介 岡田美智代 小須賀基道 小崎里華 大澤真木子 奥山虎之: Pompe病スクリーニング:日本人特有の遺伝子多型の影響 第112回 日本小児科学会 2009
  11. 小須賀基道 田中藤樹 小田絵里 岡田美智代 右田王介 小崎里華 奥山虎之: ムコ多糖症 I 型に対する酵素補充療法の有効性と安全性:投与3年間における評価 第112回 日本小児科学会 2009
  12. 小崎里華 林聡 左合治彦 奥山虎之 宮寄治: クローバー様頭蓋と拇指異常により出生前診断されたPfeiffer 症候群II型 第32回 日本小児遺伝学会 2009

13. 藤田秀樹 柳忠宏 鳥居千春 小崎里華 番場正博 小崎健次郎: MalformationとDisruptionが併存した11q端部欠失の一例 第32回 日本小児遺伝学会 2009
14. 奥野博庸 前山克博 佐藤清二 山本俊至 鳥居千春 小崎里華 小崎健次郎: Wolf-Hirschhorn症候群責任領域の検討 第32回 日本小児遺伝学会 2009
15. 賀藤 均 林泰佑 金基成 金子正英 小崎里華 小崎健次郎 小野博 師田哲郎 村上新 高本眞一 : 小児期重症大動脈弁輪拡張症と口蓋垂裂 第112回 日本小児科学会 2009
16. 小須賀基通、田中藤樹 小田絵里 藤田秀樹 小崎里華 奥山虎之:  $\Delta$ コ多糖症I型に対する酵素補充療法の安全性と効果の検討—4年間の治療成績— 第54回日本人類遺伝学会 2009
17. 小崎里華 奥山虎之 勝又規行 藤田秀樹 佐々木愛子 李紅蓮 林聡 堀川玲子 左合治彦: 胎児治療を行った21—水酸化酵素欠損症の7例 第54回日本人類遺伝学会 2009
18. 林深 岡本伸彦 水野誠司 小野正恵 小崎里華 奥山虎之 知念安紹 蒔田芳男 羽田明 井本逸勢 稲澤譲治 小頭症と小脳脳幹部低形成を伴う発達遅滞12例におけるCASK遺伝子の解析: 第54回日本人類遺伝学会 2009
19. 佐々木愛子 林聡 小澤伸晃 李紅蓮 藤田秀樹 右田王介 小崎里華 奥山虎之 左合治彦: 検査時期からみた当センターにおける羊水検査の検討 第54回日本人類遺伝学会 2009
20. 藤田秀樹 小崎里華 鳥居千春 工藤純 小崎健次郎 高橋孝雄: ダウン症候群責任領域を含む21q22部分欠失の症例 第54回日本人類遺伝学会 2009
21. 李紅蓮 小崎里華 藤田秀樹 佐々木愛子 林聡 小澤伸晃 奥山虎之 左合治彦: 母体血清マーカーで陽性となった妊婦のその後の選択 第54回日本人類遺伝学会 2009
22. 柿島裕樹 山崎茂樹 嵯峨美奈子 小野ひろみ 外川靖士 佐久間武史 石井幸雄 宮崎澄夫 佐々木愛子 小須賀基通 小崎里華 林聡 左合治彦 奥山虎之: 絨毛生検組織における未培養FISH法の標本作製について 第27回日本染色体遺伝子検査学会 2009

なし

## G. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

なし

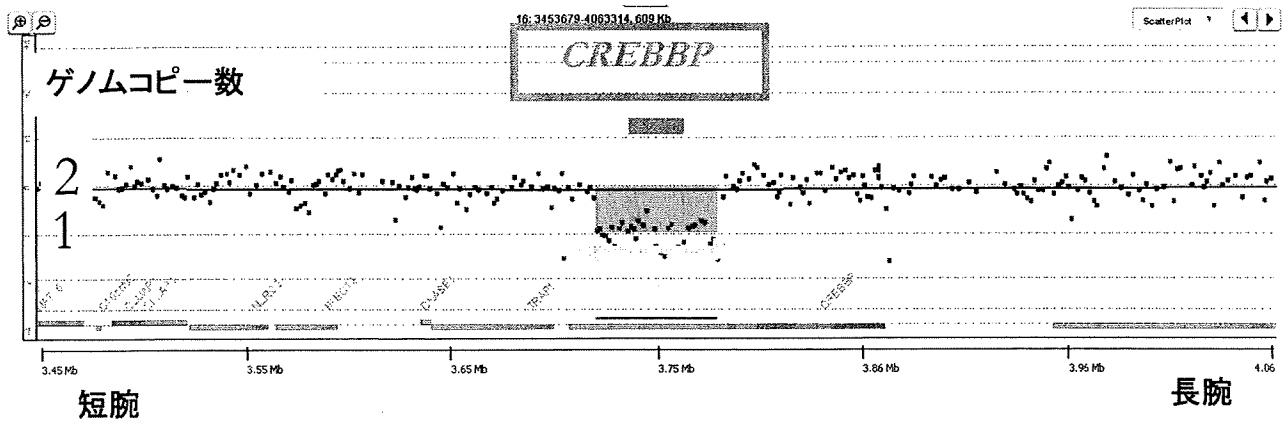
### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

図1 マイクロアレイ法による解析

CREBBP遺伝子内の約60kKbの微細欠失を認める (chr16:3728522-3787923 )。



## 16番染色体

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)  
分担研究報告書

RubinsteinTaybi 症候群患者家族のニーズに関する研究

研究分担者 水野誠司 愛知県心身障害者コロニー中央病院 臨床第一部長

研究要旨

Rubinstein -Taybi 症候群は、特異顔貌、幅広い拇指趾、精神遅滞を特徴とする多発奇形症候群で、16p13.3 に座位する CREB 結合蛋白質遺伝子(CREBBP)の変異により発症する。精神遅滞と多臓器にわたる合併症を有するために、その多くが新生児期から成人期に至るまで医療の関わりが必須であり、また療育や教育の現場においても支援が必要である。今回我々は家族会の協力を得て医療、教育、福祉などの社会的支援に関するアンケートを行った。

回答のうち、RubinsteinTaybi 症候群に関連する問題点として、多系統にわたる複数の合併症を有することによる医療費自己負担増大、同様に複数の障害に対応する福祉制度の情報収集の困難さ、稀少先天性疾患の家族の心理的負担、教育関係者の疾患理解の少なさ、成人期以降の専門医療の不安などが挙げられた。

遺伝子診断についてはその有用性を理解する意見が多数であり、遺伝カウンセリングの体制を整えた上での保険診療が望まれる。

A. 研究目的

Rubinstein -Taybi 症候群は、特異顔貌、幅広い拇指趾、精神遅滞を特徴とする多発奇形症候群で、原因遺伝子として 16p13.3 に座位する CREB 結合蛋白質遺伝子(CREBBP)が同定されている。診断は主として臨床所見により、本症候群と診断された患者のうち CREBBP の遺伝子変異が同定されるものは原罪の所約半数である。眼科領域、耳鼻科領域の感覚器や、皮膚、骨格系に至るさまざまな系統の発生的異常を伴う、また悪性腫瘍の易罹患性もあり長期的な医療が必要な先天異常症候群である。そのために患者家族への負担は少なくない。また稀少疾患のために本症の理解が十分ではなく、そのために医療や教育の現場での適切な対応が受けられない場合がある。

今回の研究目的は、患者家族が抱える問題について幅広く把握するために、医療に限らず広く社会支援に関して患者のニーズに関する調査検討を行い、今後の行政への提言を行うことである。

B. 研究方法

無記名自記式質問紙調査

対象:ルビンシュタイン・テイビ症候群児・者 親の会「こすもす」会員(会員数 94 名)

上記組織を通じて、会員に下記のアンケート用紙を送付し回収した。

今回の分担研究に関する調査項目

A. 性別 年齢

B. 国行政に望むこと

- 1 財政的支援
- 2 心理的支援
- 3 教育的支援
- 4 社会的支援
- 5 医療的支援

C. 遺伝子検査について

- 1 遺伝子検査は有用と考えますか
- 2 遺伝子検査の保険診療についていかがお考えですか
- 3 遺伝子検査を受けたいと思いますか  
(未検者対象)
- 4 事前に十分な説明を受けたり疑問点を聞いたりする機会がありましたか  
(遺伝子検査実施患者対象)
- 5 遺伝子検査を受けて良かったことは何ですか。
- 6 遺伝子検査を受けて戸惑ったことは何ですか。

C. 研究結果

回答 41 患者 (男 18 女 23)

性別と年齢

	<3 歳	<6 歳	<12 歳	<18 歳	18 ≤	
男	3	1	4	5	5	18
女	2	3	8	2	8	23
計	5	4	12	7	13	41

- ・療育手帳  
回答者 41 名中 3 歳未満の 2 名を除いて全員療育手帳を取得し
- ・身体障害者手帳  
身体障害者手帳は 41 名中 8 名が身体機能障害で取得。

#### 国行政に望むこと

##### 1 財政的支援

- ・福祉制度の情報提供が少ないこと
- ・地域による格差がある
- ・療育手帳の判定が実際の負担に合っていない
- ・療育手帳と身体障害手帳の不整合
- ・親亡き後の生活についての不安

##### 2 心理的支援

- ・親に対する心理的支援の少なさ
- ・RubinsteinTaybi 症候群が知られていないことによる孤独感
- ・合併症が多いことによる将来の施設での生活の不安。

##### 3 教育的支援

- ・保育園の入園要件に対する要望
- ・特別支援学校の受入数についての不安
- ・教育関係者が本症候群を知らないことに対する不安

##### 4 社会的支援

- ・利用時間や施設不足に関する意見要望
- ・地域格差に関する意見要望
- ・成人期以後の施設入所に関する意見要望

##### 5 医療的支援

###### 医療費に関する事項

- ・付添ベッドや食事自己負担分の軽減
- ・おむつ代の負担の制度についての要望
- ・療育施設の不足や年齢制限に関する要望
- ・医師の知識不足についての不満と要望
- ・小児期以後の医療についての不安

#### 遺伝子検査について

- 1 遺伝子検査は有用と考えますか  
はい 31 いいえ 5 わからない 1
- 2 遺伝子検査の保険診療についていかがお考えですか  
賛成 32 反対 0 わからない 8
- 3 遺伝子検査を受けたいと思いますか  
(未検者対象)  
はい 8 いいえ 12
- 4 事前に十分な説明を受けたり疑問点を聞いたりする機会がありましたか

(遺伝子検査実施患者対象)

- 十分な説明を受けた 3  
十分ではないがある程度の説明を受けた 9  
説明はわずかで疑問が残った 2  
説明を受けなかった 2

##### 5 遺伝子検査を受けて良かったことは何ですか (抜粋)

- ・複雑ですが、診断がついた事。
- ・まだ結果待ちですが、これから予測される病気が分かれば早期治療にいいと思う。
- ・他の症状があってもルビンちゃんだと思うこと、あと夢を見ない、現実として受けとめられた。
- ・病名がはっきりした。
- ・良かったかどうか不明ですが、異常はありました。でもそうだからと言ってどういうことではありません。
- ・なぜ、いろいろな異常が現れているのかがわかったので良かったです。

##### 6 遺伝子検査を受けて戸惑ったことは何ですか (抜粋)

- ・障害を受け入れられなかった頃は子供のすべてに戸惑いました。医師の説明の仕方にさえも。
- ・障害の原因が、はっきり分かったこと。兄弟の結婚の時にはっきりしていた方がよいのかな？良かったと思う気持ちと、原因不明と言う「あいまい」の方が良かったかなと思う気持ちもあります。

#### D. 考察

患者家族会のアンケートに記載された意見要望について考察する。

財政的支援に対しての回答では、制度のわかりやすい情報提供を求める意見が複数見られた。RubinsteinTaybi 症候群患児のように精神遅滞、身体障害、多系統の合併症を有することが多い疾患の場合には適用される制度が複数に及び年齢によっても異なるため、福祉制度に精通した専門職が早期から継続的に関わる必要があると考えられる。医療費に関する要望も多く、主に自己負担分の軽減を求める内容で占めている。本症候群の患児では複数の診療科の医療を要するため、自己負担分の総額も高額になる。大多数はを療育手帳を交付されているが、単に知的障害の程度だけではなく医療を要する量の差を考慮してもらいたいと親は考えている。複数の専門的医療を必要とする先天異常症候群患児においては、自己負担分においても一般の小児とは異なった配慮が望まれる。

心理的支援については、年少児において同じ疾患を持つ仲間が少ない、疾患を知られていないという孤独感を訴える意見、親(特に母親)に対する心理的相談の場がことを訴える意見が多かった。これは RubinsteinTaybi 症候群に限らず稀少な先天性疾患一般についても同様であると思われる。親の会や