

200936199A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

14番染色体父性片親性ダイソミー関連疾患の実態把握と
診断・治療指針作成に関する研究

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 鏡 雅代

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

**14番染色体父性片親性ダイソミー関連疾患の実態把握と
診断・治療指針作成に関する研究**

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 鏡 雅代

平成22 (2010) 年 3月

目 次

I. 総括研究報告

14番染色体父性片親性ダイソミー関連疾患の実態把握と診断・治療指針作成に関する研究

国立成育医療センター研究所 鏡 雅代 ----- 1

II. 分担研究報告

1. 14番染色体父性片親性ダイソミー関連疾患の予後と医療管理の研究

神奈川県立こども医療センター 黒澤 健司 ----- 5

2. 第14番染色体父性片親性ダイソミー関連疾患の出生前所見に関する研究

国立成育医療センター 左合 治彦 ----- 9

3. 14番染色体父性片親性ダイソミー関連疾患の発症率推定と臨床データの集積

神奈川県立こども医療センター 柴崎 淳 ----- 11

4. 第14番染色体父性片親性ダイソミー関連疾患の放射線診断法の確立

国立成育医療センター 宮崎 治 ----- 13

5. 14番染色体父性片親性ダイソミー関連疾患の遺伝子診断法の確立と治療指針の作成

国立成育医療センター研究所 鏡 雅代 ----- 15

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 19

IV. 研究成果の刊行物・別刷

総括研究報告

14番染色体父性片親性ダイソミー関連疾患の実態把握と診断・治療指針作成に関する研究

研究代表者 鏡雅代 国立成育医療センター研究所 研究員

研究要旨

一次調査の結果 33 例の 14 番染色体父親性ダイソミー表現型陽性患者の報告があった。自験例の解析からダイソミーが 62%、微小欠失が 21%、エピソード変異が 17%と判明した。さらに自験例の解析から胎児期、新生児期、乳児期以降の臨床像や胸部レントゲン写真の変化を明らかとし、診断基準、治療指針の試案を作成した。今後、二次調査において、詳細な臨床像、画像所見、胎児期の情報を得たのち診断・治療指針を完成させる。

A. 研究目的

14 番染色体父性片親性ダイソミー (upd(14)pat) の実態把握と、それに基づく治療指針の作成である。upd(14)pat は胎児期より羊水過多、胎盤過成長を呈し出生後はベル型と形容される小胸郭、臍帯ヘルニアなどの腹壁の異常、特徴的な顔貌などを示すが、その疾患概念は、ほとんど浸透していない。本研究では、upd(14)pat を、ヒト分子遺伝学者、新生児科医師、産科医師、放射線科医師、臨床遺伝科医師が関連学会や研究グループと連携して研究し、upd(14)pat の胎児期から小児期にいたる経過を明らかとし、診断・治療指針を示すことを目指す。

B. 研究方法

本研究では、以下のことを実施する。(1) 疾患診断法の確立:既に集積済の検体と新しい検体を対象として、メチル化解析でスクリーニングを行い、異常例についてはマイクロサテライトマーカー、SNP を用いた genotyping を行い、ダイソミー、微小欠失例、エピソード変異例の有無を確定する (2) 発症率の推定と臨床データの集積:患者の有無を問い合わせる一次調査と患者の臨床情報を聴取する二次調査を実施する。一次調査で患者ありと返答のあった施設に対しては症例の遺伝子解析を依頼、施行し、確定診断したのち、二次調査を行う。(3) 出生前診断法の確立:一次調査で患者ありと答えた施設に対し、調査票を送付し、詳細な胎児期の臨床情報を収集する。(4) 臨床および放射線診断法の確立: upd(14)pat 関連疾患と診断された全患者の胸部レ

ントゲン写真の経時的変化を明らかとし、レントゲンによる確定診断可能年齢およびその後のレントゲン以外の診断法を検討する。(5) 患者の実態把握と長期予後の解析:本研究で得られるデータを総合的に判定し、合併症や長期予後を明らかとする (6) 診断・治療指針の作成:upd(14)pat 関連疾患の診断アルゴリズムおよび管理・治療指針を作成する。また、長期フォローアップ体制のあり方を提言する。

(倫理面への配慮)

遺伝子解析については、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針を遵守して施行する。これに関し、国立成育医療センター倫理委員会において、「先天奇形症候群の遺伝子解析(平成 15 年 5 月 30 日)」が承認されていることを付記する。疫学研究については、疫学研究に関する倫理指針および臨床研究に関する倫理指針を遵守して施行する。調査に関する具体的な手続きについては、「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」に順じた手順で行う。なお、一次調査は、個人情報ではなく患者数の把握のみを目的とするので、倫理審査は必ずしも必要としない。二次調査は、国立成育医療センターおよび諸学会における倫理指針を遵守して行う。

C. 研究結果

全国患者実態調査:本疾患を診る可能性が高い NICU 医師および小児遺伝専門医 276 名に患者の有無、遺伝子解析の有無を問い合わせる一次調査を行った。回答率 65%で本疾患表現型を有する患者は 33

名報告された。

疾患診断法の確立(分子遺伝学的解析):表現型陽性患者 27 名のゲノム DNA を用いてメチル化解析を行い、メチル化パターン異常例ではダイソミー解析と欠失解析を行った。その結果、父親性ダイソミーが 62%、微小欠失が 21%、エピ変異(ダイソミーや欠失を伴わないメチル化異常)が 17%で検出された。

出生前診断法の確立:これまでに 3 症例が出生前診断された。特徴的な超音波所見として、疾患特異的なベル型胸郭の他に、軽度四肢短縮、腹壁異常(臍帯ヘルニア等)、および、妊娠中期後半から出現し妊娠末期に頻回の吸引を必要とする羊水過多と巨大胎盤が認められた。

画像診断法の確立:出生時に特徴的なレントゲン像を示す小胸郭は、2 歳以降目立たなくなっていた。そこで、特徴的な胸郭変形(コートハンガー型肋骨、ベル型胸郭)の経時的な変化を、11 例の胸部単純 X 線写真を用いて評価した。コートハンガー型肋骨変形は経時的な改善傾向を示さず、ベル型胸郭は経時的に改善した。したがって、2 歳以降はコートハンガー型肋骨変形で画像診断する必要がある。

長期予後の解析:長期生存(6 歳以上)の症例の解析から、以下のことが明らかとなった。①喉頭軟化、気管・気管支軟化、胸郭低形成、肺低形成のために出生後から必要とされる人工呼吸管理は、3 日間から 3 年 8 ヶ月間と幅広く、この人工呼吸器からの離脱には、気管気管支軟化症のほかに、胸郭の成長が極めて重要な因子であった。②約 1/3 の症例が気管切開を必要とした。③発達障害(DQ は 32 から 48)が認められた。④長期呼吸管理にも関わらず、生存 3 例はいずれも 4 歳までに独歩達成を得ている。⑤腸管蠕動機能障害(慢性便秘)の症例を認める。⑥2 例において肝芽腫が認められる。

指針の作成:現時点における本疾患のデータをまとめ、診断・治療指針概要(案)を作成した。

診断基準(案)

<主症状>

- 妊娠中期より認められる羊水過多
- 胎盤過形成
- 特徴的な小胸郭(コートハンガー型、ベル型)と呼吸障害
- 腹壁の異常(臍帯ヘルニア、腹直筋離開)
- 特徴的顔貌(前額部突出、眼瞼裂狭小、平坦な鼻梁、小顎)

<副症状>

- 発達遅延
- 哺乳不良
- 翼状頸・短頸
- Laryngomalacia
- 関節拘縮
- 側弯症
- 鼠径ヘルニア

治療指針(手引き)(案)

現時点において、治療は対症療法となる。

① 胎児期

羊水過多をきたすため安静入院、子宮収縮抑制剤投与などの早産管理が必要となる。羊水過多が著明で母体の圧迫症状などがでることも多く、適宜羊水吸引術を施行する。できるだけ満期まで妊娠継続する。

② 新生児期

呼吸障害:出生時からほとんどの症例で人工呼吸器管理を必要とする重症の呼吸障害を呈する。一方で酸素投与のみで症状が軽快する軽症例も少ないが存在する。呼吸障害の重症度が生命予後に大きく関与する。呼吸障害の改善に長い時間を必要とする症例が多いが、急性期をのりきれば成長に伴って改善する場合も多い。呼吸障害の原因となる喉頭軟化、気管・気管支軟化、胸郭低形成に対し根本的な治療はなく、成長に伴って改善するのを待機するしかないため、数ヶ月の人工呼吸器、1 年程度の酸素使用(特異に夜間)を必要とすることが多い。

腹壁異常:臍帯ヘルニアは出生時より問題となる。外科手術を必要とするが、臍帯ヘルニアの還納により腹圧が上昇し、呼吸障害が悪化する可能性がある

注意が必要である。

③ 乳児期以降

呼吸障害:在宅人工呼吸器で退院する症例も存在する。人工呼吸器からの離脱に関しては、気管気管支軟化症のほかに、胸郭の成長が極めて重要であり、胸郭発達を促す方法としての早期からの呼吸リハビリテーションの導入は極めて重要である。気管気管支軟化症に対し気管切開を必要とする症例を約 1/3 に認める。

蠕動機能障害(慢性便秘):従来記載の乏しい重篤な合併症として注意する必要がある。

発達障害:DQ は 32 から 48 であり発達障害を認める。長期呼吸管理にも関わらず、児なりの発達は期待でき、長期生存 3 例はいずれも 4 歳までに独歩達成を得ている。幼児期後半頃より、社会性の獲得を認めている。よって、適切な呼吸管理下での療育参加などが、長期的な発達予後改善を促す。

経口摂取障害:3 歳ころまでの経管栄養、胃ろうを必要とする症例を認める。

ホームページの設置:指針などの情報発信のため設置した。今後、関連学会や難病情報センターと相互リンクさせる予定である。

(<http://www.nch.go.jp/endocrinology/upd14/>)

D. 考察

本年度に行った患者実態調査の結果、患者数の把握と病因を明らかにできた。このようなデータは世界的にも存在せず、重要な疫学データが集積しえた。

我々は症例の遺伝子解析の過程において、この領域のインプリンティングを制御するこの2つのメチル化可変領域 (DMR) (Intergenic differentially methylated region (IG-DMR) と MEG3-DMR) を含む微小欠失をもつ症例を同定した。IG-DMR は生殖細胞でメチル化が確立する primary DMR であり、MEG3-DMR は受精後にメチル化が確立する secondary DMR である。われわれは、この領域の父親性ダイソミーのみならず、IG-DMR のみの微小欠失、MEG3 のみの微小欠失、両者を含む微小欠失、および、エピ変異を有する症例を見だし、個体と胎盤を用いたメチル化解析や発現解

析を行い、以下のことを世界で初めて明らかとした。(1) IG-DMR は個体と胎盤の両方で DMR となっているが、MEG3-DMR は個体でのみ DMR となっており胎盤では低メチル化状態にある。(2) IG-DMR は個体において MEG3-DMR のメチル化パターンを支配する(胎盤では支配しない)。(3) 個体では母親由来アレルの MEG3-DMR が全インプリンティング遺伝子の発現パターンを制御し、胎盤では母親由来アレルの IG-DMR が全インプリンティング遺伝子の発現パターンを制御する。(4) 第 14 染色体父親性ダイソミーの表現型は主に RTL1 の過剰発現に起因する。これらの成果はインプリンティング遺伝子の異常発現による本疾患発症メカニズムの解明をより一層すすめるものであり、将来的な治療法開発に進展させていきたい。

臨床診断・治療指針作成の試案の作成は予想を超える成果である。今後は一次調査に引き続き二次調査を行うことにより、より多くの詳細な臨床情報、画像所見、胎児期の情報を集積し、より精度の高い臨床診断・治療指針を完成させる。

E. 結論

全国調査の結果 33 例の 14 番染色体父親性ダイソミー表現型陽性患者の報告があった。自験例の解析からダイソミーが 62%、微小欠失が 21%、エピ変異が 17%と判明した。さらに自験例の解析から胎児期、新生児期、乳児期以降の臨床像や胸部レントゲン写真の変化を明らかとし、診断基準、治療指針の試案を作成した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

別表 4 を参考

2. 学会発表

各研究分担報告書に記載

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

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

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

分 担 研 究 報 告

14 番染色体父性片親ダイソミー関連疾患の予後と医療管理の研究

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

第 14 番染色体父性片親性ダイソミー (pUPD14) 4 症例の医療管理状況をまとめた。胸郭低形成、気管・気管支軟化症および喉頭軟化症のために長期の呼吸管理は必要だが、適切な医療管理により 3 例が人工呼吸器からの離脱、在宅医療管理への移行が達成できた。発達は、幼児期評価で DQ30-40 と、重度から中等度の発達遅滞をみたが、児なりの発達は期待でき、生存 3 例いずれも 4 歳までに独歩達成を得ている。身辺自立達成も十分期待された。重症呼吸管理にも関わらず、退院後の気道感染入院は極めて少なく、親の養育における積極的な対応・疾患に対する理解と、地域の医療サポート体制が重要であった。1 例に壊死性腸炎を発症し、予後不良な経過となった。腹壁異常・蠕動機能障害(慢性便秘)など pUPD14 に共通する特性がこの壊死性腸炎の発症原因となった可能性もあり、従来記載の乏しい重篤な合併症として注意する必要がある。いずれも専門医療機関周産期施設における出生前からの医療管理例であり、出生前からの適切な医療管理が長期予後改善に重要である。

共同研究者

古谷 憲孝 (神奈川県立こども医療センター遺伝科)

柴崎 淳 (同 新生児科)

星野 陸夫 (同 新生児科)

猪谷 泰史 (同 新生児科)

A. 研究目的

第 14 番染色体父性片親性ダイソミーは、羊水過多、胸郭低形成、腹壁異常、特異顔貌などを特徴とする疾患で、14 番染色体の相同染色体いずれもが父由来であることを原因とする。1991 年の Wang らの報告以来、現在までに 20 例以上の報告がなされてきた。この間に疾患の概念も拡大され、発症メカニズムとして、1) 14 番染色体父性片親性ダイソミー (正常核型、あるいは 14 番染色体を含むロバートソン転座) を原因とするタイプ、2) 発症に関わる責任遺伝子群、つまり父性母性で発現様式が異なる遺伝子がクラスターを作る 14q32.2 領域の微細欠失を原因とするタイプ、3) 14q32.2 領域の遺伝子に対してインプリンティングを調節する IG-DMR の変異によるエピ変異を原因とするタイプ、4) 主に体細胞分裂における組み換えに由来する 14 番染色体の分節性 (染色体領域限定) 父性片親性ダイソ

ミーを原因とするタイプ、の 4 つに分類される。したがって、現在では疾患概念としてより広くこれら 4 つの発症メカニズムに由来する疾患として「第 14 番染色体父性片親性ダイソミー関連疾患」とまとめている [Kagami et al, 2008]。これは、臨床症状に上述の共通した症状が認められるからである。報告症例数が少ないために、発症メカニズムと症状の相関、各症例の genotype-phenotype 相関の検討が課題の一つとなっている。

今回我々は、自施設で経験した 4 例の第 14 番染色体父性片親性ダイソミー (pUPD14) 長期予後についてまとめた。本疾患のこれまでの最年長報告例は 9 歳 [Wang et al, 1991] 女児例であるが、実際には、胸郭低形成とそれに由来する呼吸不全が予後に大きな影響を与え、海外の報告例は新生児乳児期に限定した症例が中心となっている。これまで殆どまとめられてない医療管理および発達について自験例を中心にまとめた。

B. 研究方法

対象は 4 例の pUPD14 で、それぞれは遺伝子解析により診断は確定されている [Kurosawa et al, 2002; Kagami et al,

2008]。変異のパターンは症例 2 がエピソード由来である他は、症例 1、3、4 いずれも pUPD14 であった。それぞれの臨床経過については診療記録を中心にまとめた。

（倫理面への配慮）

解析にあたっては全ての個人情報潜在化させた。遺伝子解析は国立成育医療センター倫理委員会の承認を得たうえで行われている。遺伝子解析は十分なインフォームドコンセントの後に文書により承諾を得た。

C. 研究結果

4 症例の主な臨床症状・合併症と発達予後等について表 1 にまとめた。4 症例とも、羊水過多は著明で、出生前からの医療管理がなされていて、症例によっては複数回の羊水穿刺排液を必要としていた。また、管理上、2 例で帝王切開を選択せざるを得なかった。在胎週数は 4 例中 3 例が 36 週未満で、未熟性を残したまま胸郭低形成による呼吸管理を得ざるを得なかった。出生時計測では、特に体重に関して過成長傾向が目立った。身長がむしろ正常値より低下傾向にあることから、特徴的骨格体型を反映していると考えられた。しかし、この計測値は成長につれて、成長障害はより目立つことになった。奇形症候群によっては、成長につれて顔貌特徴が目立つあるいは大きく変化する可能性があるが、pUPD14 では顔貌特徴はほぼ一定であった。呼吸管理に関しては、4 症例とも出生時より重症呼吸管理を要していたが、症例 4（死亡例）を除いた 3 例では長期間の呼吸管理となった。この原因として、重度の胸郭低形成による換気努力の限界のほかに、重度の喉頭軟化症が考えられた。年単位の呼吸管理も必要であったが、3 症例とも離脱が可能となり、長期間の厳密な呼吸管理によって呼吸予後の安定改善が期待できることが分かった。呼吸の管理は、在宅酸素あるいは在宅人工呼吸管理という家族を中心とした在宅医療が共通した。在宅医療移行後は、3 症例とも、気道感染や呼吸不全等の急性医療を要するエピソードが殆どなく、家族の積極的な在宅医療の取り組みが推察された。呼吸の安定化と運動発達との相関も認められ、独歩達成時期とほぼ一致していた。発達は、3 例とも DQ30-40 と中等-重度の発達遅滞を認めたが、身の自立はある程度の介助は必要なものの、十分期待できた。最年長例では、養護学校への就学も達成でき、3 例で療育参加が達成できた。意思表示は身振り

と単語が中心で、日常生活での理解は比較的良好であった。また、3 症例とも社会性の獲得は成長とともに確実に進み、自閉傾向は行動面において認められなかった。

症例 4 は、壊死性腸炎を発症し、予後不良な経過となった。腹壁異常・蠕動機能障害（慢性便秘）など pUPD14 に共通する特性がこの壊死性腸炎の発症原因となった可能性もあり、従来記載の乏しい重篤な合併症として注意する必要がある。

D. 考察

現在まで報告された 20 例以上の pUPD14 あるいは pUPD14 関連疾患症例の多くが診断の得られた乳幼児期、あるいは症例によっては出生前の症例であった。最年長例は 9 歳で、他に 5 歳、6 歳例が報告されている。乳児期死亡例は報告例の約 1/3 で記録されている。死亡症例の多くが呼吸管理中の呼吸不全やそれに伴う心不全や重症呼吸器感染症の併発によるものである。医療管理の内容や長期呼吸管理に成功した例の記述はこれまでの報告には殆どない。また、発達予後に関する報告も殆どない。

今回、我々は、自験例を中心に 4 例の医療管理についてまとめた。いずれも新生児期に重症の呼吸管理を必要としたが、死亡例を除く 3 例で呼吸器離脱が達成でき、運動発達でも独歩が達成でき、DQ30-40 の重度-中等度の評価が得られた。身の自立も大いに期待でき、社会性の獲得も進んだ。こうした予後改善の理由には、出生前からの早期の診断と出生後の厳密な呼吸管理をあわせた周産期の医療管理体制が大きく影響する。胎児ハイリスク専門の産科医と新生児科医からなる専門医療チームによる連携体制が極めて重要で、医療サイドの理解は pUPD14 の医療管理に不可欠であることがわかった。さらに、NICU 退院後は、重症呼吸管理にも関わらず、在宅医療においては殆ど急性医療による入院（呼吸不全、気道感染症）が認められなかったことは、患者家族の疾患理解と積極的な在宅医療への取り組みがその大きな要因と考えられた。地域のサポート体制も重要であった。

これまで、pUPD14 における医療管理や自然歴に関する報告はない。今後多数例の経験を参考として、遺伝子型との相関、予後の推定となる指標の検討などが課題である。

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

E. 結論

- 1) pUPD14 自験 4 症例の医療管理状況をまとめた。胸郭低形成、気管・気管支軟化症および喉頭軟化症により、長期の呼吸管理を余儀なくされた。しかし、適切な医療管理がなされた場合には、人工呼吸器からの離脱、在宅医療管理も期待できる。
- 2) 発達は、幼児期評価で DQ30-40 と、重度から中等度の発達遅滞を生じる。しかし、適切な呼吸管理下での療育参加などが、長期的な発達予後改善を促す可能性を有す。
- 3) 長期呼吸管理にも関わらず、児なりの発達は期待でき、生存 3 例いずれも 4 歳までに独歩達成を得ている。年少例が中心のため身辺自立達成例はないが、十分期待される。
- 4) NICU における重症呼吸管理にも関わらず、退院以後の気道感染入院は極めて少ない。このことは、①親の養育における積極的な対応・疾患に対する理解と、②それを支える地域の医療サポート体制が大きく、この 2 点は pUPD14 の在宅医療管理において不可欠であり、予後改善に極めて重要である。
- 5) 1 例に壊死性腸炎を発症し、予後不良な経過となった。腹壁異常・蠕動機能障害（慢性便秘）など pUPD14 に共通する特性がこの壊死性腸炎の発症原因となった可能性もあり、従来記載の乏しい重篤な合併症として注意する必要がある。
- 6) いずれも専門医療機関周産期施設における出生前からの医療管理例であり、出生前からの適切な医療管理が長期予後改善に重要である。

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. Saitu 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. 伊藤実基子, 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—。日本遺伝カウンセリング学会誌

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

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.

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

【表】自家4症例の臨床症状と発達予後

症例	1	2	3	4
年齢	9歳3ヶ月	3歳7ヶ月	2歳3ヶ月	11歳1ヶ月
性別	F	F	F	M
核型	46,XX	46,XX	46,XX	46,XY
在胎週数	32wks 3d	30wks 3d	36wks 3d	34wks 2d
出生体重(kg)	2212(-1.2SD)	2530(-1.4SD)	3272(+1.6SD)	2802(+1.0SD)
出生時身長(cm)	40.5(-0.8SD)	43.5(-0.8SD)	46(+0.9SD)	47(-0.9SD)
現在の計測				
体重(kg)	17.9(-1.9SD)	13.5(-0.6SD)	10.1(-1.6SD)	...
身長(cm)	101.2(-1.4SD)	88.5(-2.2SD)	78.6(-2.6SD)	...
身体特徴				
特異顔貌	+	+	+	+
聴覚異常	+	+	+	+
双足異常	踵直筋弛緩脚 踵骨ヘルニア	踵直筋弛緩脚	踵直筋弛緩脚 踵骨ヘルニア	踵直筋弛緩脚
呼吸機化	+	+	-	+
陽萎後症	+	+	+	-
発達評価(DQ)	32 (7y1m)	48 (3y10m)	42 (1y10m)	...
徒歩達成	4y 2m	3y 10m	2y 2m	...
臨床経過・予後				
NICU 入院期間	50日	45日	61日	...
人工呼吸管理期間	50日	12日	5日	...
在宅療養療法	4y 2m	(継続中)	1y 5m	...
気管切開閉鎖	6y 6m	(継続中)

第 14 番染色体父性片親性ダイソミー関連疾患の出生前所見に関する研究

研究分担者 左合 治彦 国立成育医療センター 周産期診療部部长

研究要旨

第 14 番染色体父性片親性ダイソミー(paternal Uniparental Disomy 14: pUPD14)関連疾患は出生後に疑われる例がほとんどであったが、自験例および報告例の検討から多くの例で出生前に著明な羊水過多やベル型胸郭を呈していることが判明した。

共同研究者

高橋 宏典 (国立成育医療センター周産期医療部)

A. 研究目的

第 14 番染色体父性片親性ダイソミー(paternal Uniparental Disomy 14: pUPD14)関連疾患はインプリンティング遺伝子の発現異常により生ずるもので、出生直後から肺低形成にともなう重度の呼吸障害を呈し、長期の集中管理を要する疾患である。従来は出生後に初めて pUPD14 を疑い、緊急治療を行うことがほとんどであった。しかしながら、近年、pUPD14 の報告例が散見されるようになり、出生前所見についての知見が得られるようになった。今回 pUPD14 の出生前所見につき調査し、出生前の診断方法を確立することを目的とした。

B. 研究方法

pUPD14 関連疾患の症例報告および自験例を解析し、出生前にみられた画像所見、臨床経過を調査した。

C. 研究結果

出生前所見を得られた例は 20 例であった。羊水過多は 20 例中 19 症例(95%)でみられた。つづいて胸郭狭小が 5 例(25%)、四肢短縮が 4 例(20%)、頸部浮腫が 3 例(15%)、子宮内発育遅延が 2 例(10%)であった。また分娩転帰が判明している 16 症例中早産が 10 例(62.5%)でみられた。羊水過多をきたした症例のうち多くが羊水吸引を必要とするほどの著明な羊水過多であった。

D. 考察

出生後はベル型胸郭が特徴的かつ高率に生ずる所見であるが出生前にこれが診断された症例は 25%にすぎなかった。胸郭を測定することは一般産科においてはルーチンでないため見逃されていた可能性が高いと考えられた。一方、羊水過多は高率に検出されていた。また、羊水過多の程度は羊水吸引を必要とするほど高度であった。羊水吸引を必要とするほどの羊水過多をきたす疾患は少なく、そのほとんどは羊水過多以外に明確な構築異常を呈すものであるため、最も参考になる所見と考えられた。一方で胎盤腫大も特徴的な所見とされているが、出生前にこれを診断することは容易でなく、出生前所見として積極的に取り入れることは困難であると考えられた。

E. 結論

羊水吸引を必要とするほどの羊水過多に胸郭の狭小化、四肢短縮等の所見が伴う場合、pUPD14 を積極的に疑うべきと考えられた。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表

Hironori Takahashi, Noriyoshi Watanabe, Hiroaki Aoki, Naomi Kato, Masachi Hanaoka, Yoshinobu

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

Sugo, Satoshi Hayashi, Haruhiko Sago

A case of paternal uniparental disomy 14
(pUPD14): prenatal ultrasound findings

平成21年10月30日韓国光州 日韓産婦人科超音
波シンポジウム

高橋宏典、左合治彦、林聡、渡邊典芳、青木宏明、
須郷慶信、加藤有美、名取道也

14番染色体父性片親ダイソミーの1例

平成21年11月8日東京 日本超音波医学会関東甲
信越地方会

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

14 番染色体父性片親性ダイソミー関連疾患の発症率推定と臨床データの集積

研究分担者 柴崎淳 神奈川県立こども医療センター 新生児科 医員

研究要旨

14 番染色体父性片親性ダイソミー関連疾患の診療を行う可能性のある全国の新生児科医、遺伝専門医 276 名に対し一次調査を行い 33 名の表現型陽性患者の報告を得た。これまでに我々が集積している自験例の臨床情報の解析から、新生児期の呼吸障害の重症度が生命予後に大きな関与することを明らかとした。

A. 研究目的

14 番染色体片親性ダイソミー(upd(14)pat)は胎児期より羊水過多、胎盤過成長を呈し出生後はベル型と形容される小胸郭、臍帯ヘルニアなどの腹壁の異常、特徴的な顔貌などを示すが、その疾患概念は、ほとんど周知していない。本研究では、upd(14)pat 診療する可能性のある新生児科医師、臨床遺伝科医師に患者の有無を問い合わせる一次調査、その患者の詳細な臨床情報を問い合わせる二次調査を行うことにより、本疾患の臨床像を明らかとし、診断基準、治療指針を作成することを最終目的とする。

B. 研究方法

患者の有無と患者における遺伝子解析の有無を問い合わせる一次調査と、患者の臨床情報を聴取する二次調査を実施する。一次調査で患者ありと返答のあった施設に対しては症例の遺伝子解析を依頼、施行し、確定診断したのち、二次調査を行う。

(倫理面への配慮)

疫学研究に関する倫理指針および臨床研究に関する倫理指針を遵守して施行する。一次調査は、個人情報ではなく患者数の把握のみを目的とするので、倫理審査は必ずしも必要としない。二次調査は、国立成育医療センターおよび諸学会における倫理指針を遵守して行う。

C. 研究結果

14 番染色体父性片親性ダイソミー表現型を有する患者の有無、その患者における遺伝子解析の有無を、本疾患を診る可能性が高い NICU 医師および小児遺伝専門医

276 名に対し調査票を送付し実態把握のための一次調査を行い 65%より回答を得た。表現型陽性の症例は 33 名、うち 27 名は主任研究者、分担研究者の施設においてすでに遺伝子解析済みで、14 番染色体片親性ダイソミー表現型の病因は、ダイソミーが 62%、微小欠失が 21%、エピ変異が 17%と判明した。遺伝子解析未施行の 6 名については、遺伝子解析希望の有無について現在問い合わせている。

臨床データの集積に関しては、本年度においては一次調査までしか終了しておらず、これまで集積した自験例で解析した。その結果、呼吸障害に関しては次のことが明らかとなった。①ほとんどの症例で出生直後から認められ、数ヶ月の人工呼吸器、1 年程度の酸素使用(特異に夜間)を必要とすることが多い。②呼吸障害の重症度が生命予後に大きく関与する。③急性期をのりきれば成長に伴って改善する場合も多い。④呼吸障害の原因となる喉頭軟化、気管・気管支軟化、胸郭低形成に対し根本的な治療はなく、成長に伴って改善するのを待機するしかない。臍帯ヘルニアに関しては生後すぐの外科手術を必要とするが、臍帯ヘルニア還納時に腹圧が上昇し、呼吸障害が悪化する可能性があり注意が必要であることが明らかとなった。

D. 考察

上記の成果は、患者の実数把握、新生児期の臨床像の解明において大きく前進する成果である。特に、新生児期の呼吸障害が生命予後と大きく関連すること、呼吸障害は急性期をのりきれば成長にともなって改善することが明らかとなったことは、診療上の大きな

指針となる。

E. 結論

一次調査の結果、33名の表現型陽性患者の報告を得た。自験例における臨床情報の解析から、出生直後から認める重症の呼吸障害は、生命予後に大きく関与し、急性期をのりきれば成長にともなって改善することを明らかとした、大きな進展がみられた。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 柴崎淳, 豊島勝昭, 猪谷泰史. 2歳未満の重症心身障害児に対するボツリヌスA型毒素療法の経験 日本未熟児新生児学会雑誌 2009.21(3) 625
2. 柴崎淳, 伊藤智夫, 猪谷泰史 早期新生児期に脳死判定基準を満たしたが、後に自発呼吸が出現した重症新生児仮死の一例 日本未熟児新生児学会雑誌 2009.21(3) 625

2. 学会発表

1. 柴崎淳, 豊島勝昭, 猪谷泰史 2歳未満の重症心身障害児に対するボツリヌスA型毒素療法の経験 日本未熟児新生児学会雑誌 2009.21(3) 625
2. 柴崎淳, 伊藤智夫, 猪谷泰史 早期新生児期に脳死判定基準を満たしたが、後に自発呼吸が出現した重症新生児仮死の一例 日本未熟児新生児学会雑誌 2009.21(3) 625

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

第 14 番染色体父性片親性ダイソミー関連疾患の放射線診断法の確立

研究分担者 宮寄治 国立成育医療センター、放射線診療部 医員

研究要旨

第 14 番染色体父性片親性ダイソミー(upd(14)pat) 関連疾患において新生児期に特徴的な小胸郭は成長に従い目立たなくなるため、年長児における画像診断法の確立が必要であった。Upd(14)pat 関連疾患患者の胸部レントゲン写真の経時的な変化を解析することによりベル型胸郭は成長とともに改善し診断的価値が少ないが、コートハンガー変化は成長にともなっても改善せず診断的価値が高いことを明らかとした。

A. 研究目的

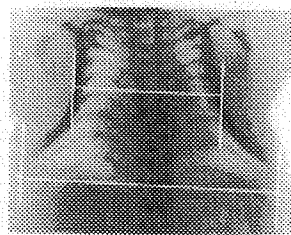
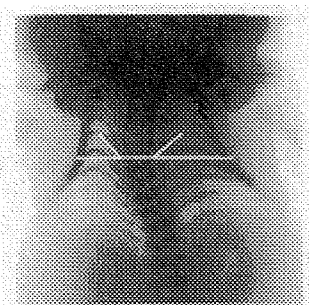
われわれは、upd(14)pat 関連疾患はベル型と形容される小胸郭が、出生時から2歳頃までは必ず存在するが、それ以降、目立たなくなることを報告している。これは、乳児期以降では、本疾患の正確な臨床診断法がないことを意味する。遺伝子解析で診断確定した患者のデータから疾患特異的レントゲン所見が見いだされる年齢を明らかにすると共に、レントゲン所見に代わりうる年長児における臨床的診断基準を作製する。

B. 研究方法

upd(14)pat 関連疾患と遺伝子解析にて確定している 11 症例の胸部単純 X 線撮影正面像の肋骨の上方凸の角度 (coat hanger 角度; 以下 CH 角) と、ベル型胸郭の形態 (中部/最大胸郭横径比 mid/widest ratio; 以下 m/w ratio) を計測した。比較対照群は胸郭低形成を呈する骨系統疾患 9 例 (Thanatophoric Dysplasia 6 例、Ellis-van Creveld 症候群 2 例、Jeune 症候群 1 例 以下これらを TD 群と略) である。経時変化は上記 11 例の対象のうち、時期の異なる単純 X 線撮影が得られた 4 例 (最長 5 歳時まで) を対象とした。また新生児呼吸窮迫症候群 (以下 RDS) と診断され、長期経過観察された 5 例 (最長 6 歳時まで) を比較対象に CH 角と、w/m ratio の変化をそれぞれ観察し比較した。

Coat hanger angle

胸郭中央である第 6 肋骨の角度を計測する。左右第 6 肋骨の起始部を垂線とし、肋骨の頂点となす角度を計測。(頂点のないものは肋骨の中央部とする)



Bell shaped thorax は胸郭中央第 6 肋骨レベルと胸郭の最外径の比 (Mid / Widest ratio) を計測。

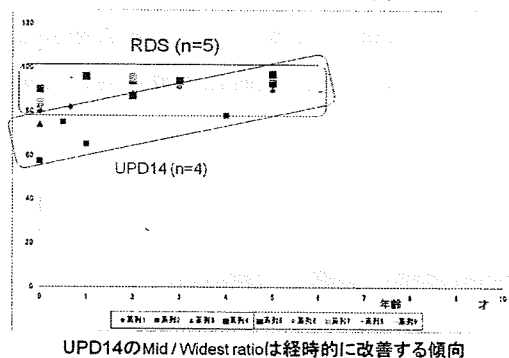
(倫理面への配慮)

疫学研究に関する倫理指針および臨床研究に関する倫理指針を遵守して施行する。自験例における胸部レントゲン写真は全ての個人情報に潜在化させ、個人情報の取り扱いには十分な注意を払っている。

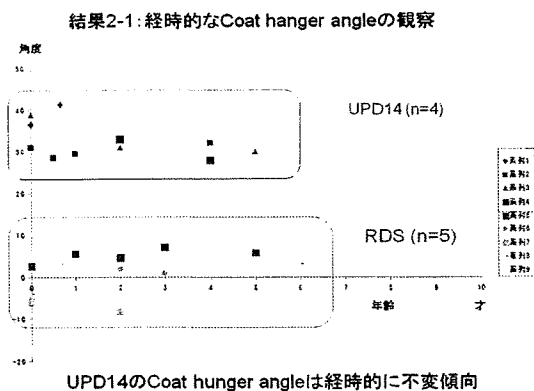
C. 研究結果

以下について明らかとなった。①コートハンガー型肋骨変形は、他の骨系統疾患に比し疾患特異的であり、経時的に改善傾向がなく診断的価値が高い。②ベル型胸郭は、他の症候群に比し疾患特異的だが、経時的に異常所見は改善し診断的価値は低下する。

結果2-1: 経時的なMid / Widest ratioの観察



なし



D. 考察

上記成果は、新生児期以降の画像診断はコートハンガー型肋骨変形で評価をすることができたことを意味する。新生児期に診断がつかなかった症例の診断に大きな役割をはたすこととなり、大きな成果である。

E. 結論

胸郭変形が目立たなくなる 2 歳以降においてもコートハンガー型肋骨変形で画像診断が可能であることが判明した。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

宮寄治、小児への放射線被ばく対策. 日本医事新報 4462:56-61, 2009

宮寄治、小児医療被ばくを考える、小児放射線検査の現状. 日本放射線技術学会、放射線防護分科会誌 28; 6-8:2009

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

14 番染色体父性片親性ダイソミー関連疾患の遺伝子診断法の確立と治療指針の作成

研究分担者 鏡 雅代 国立成育医療センター研究所 研究員

研究要旨

14 番染色体父性片親性ダイソミー関連疾患の遺伝子診断法を確立し、ダイソミーが 62%、微小欠失が 21%、エピ変異が 17%と判明した。自験例の解析より、新生児期の呼吸障害の重症度が生命予後に大きく関連する。乳児期以降は人工呼吸器からの早期離脱のための早期からの呼吸リハビリテーション、発達予後改善のための人工呼吸管理下での適切な療育参加、経口摂取障害や慢性便秘への対応の重要性を明らかとした。

共同研究者

松原圭子(国立成育医療センター研究所小児思春期発育研究部)

加藤美弥子(国立成育医療センター研究所小児思春期発育研究部)

A. 研究目的

14 番染色体片親性ダイソミー(upd(14)pat)は胎児期より羊水過多、胎盤過成長を呈し出生後はベル型と形容される小胸郭、臍帯ヘルニアなどの腹壁の異常、特徴的な顔貌などを示すが、その疾患概念は、ほとんど浸透していない。upd(14)pat は 14 番染色体長腕 32.2 領域に存在するインプリンティング遺伝子群の発現異常により生じることが明らかとなっており、14 番染色体のダイソミー、インプリンティング調節領域を含む微小欠失、インプリンティング調節領域であるメチル化可変領域のメチル化異常によるエピ変異により生じる。本疾患の診断には遺伝子診断が必須であり遺伝子診断法を確立する必要がある。さらに、upd(14)pat およびその関連疾患が、妊娠中の羊水過多、生後約1年程度の呼吸管理、生後約 2-3 年の栄養管理(経口摂取困難)および排便介助(腹筋力低下)、その後の発達障害など、生涯にわたり QOL の低下を招く難病であるにもかかわらず、一般臨床現場にほとんど周知しておらず、長期予後は全く不明であり、本疾患の治療指針も存在しないため、upd(14)pat 関連疾患の診断・治療指針の作成を最終の目的とする。

B. 研究方法

(1) 遺伝子診断法の確立:既に集積済の検体と新しい検体を対象として、メチル化解析でスクリーニングを行い、異常例についてはマイクロサテライトマーカー、SNP を用いた genotyping を行い、ダイソミー、微小欠失例、エピ変異例の有無を確定する

(2) 診断・治療指針の作成:upd(14)pat 関連疾患の診断アルゴリズムおよび管理・治療指針を作成する。また、長期フォローアップ体制のあり方を提言する。

(倫理面への配慮)

使用したサンプルは国立成育医療センター倫理委員会の承認を得たうえで行われている。遺伝子解析は十分なインフォームドコンセントの後に文書により承諾を得た。自験例における臨床情報は全ての個人情報に潜在化させ、個人情報の取り扱いには十分な注意を払っている。

C. 研究結果

遺伝子解析の方法を確立した(次ページ図参照)。upd(14)pat 表現型を示す患者 24 人の自験例の解析において、ダイソミーが 62%、微小欠失が 21%、エピ変異が 17%と判明した。

これまでに集積した自験例の臨床像の解析により診断基準、治療指針の試案を作成した。

診断基準(案)

主症状

- 妊娠中期より認められる羊水過多
- 胎盤過形成
- 特徴的な小胸郭(コートハンガー型、ベル型)と