

があることが浮き彫りとなった。

(2) ソトス症候群の診断における実態

ソトス症候群の診断における実態NSD1遺伝子変異をもつ230人の患者の臨床症状の検討(表3)によると、ソトス症候群の臨床的な特徴は、基本的な特徴(少なくとも罹患者の90%にみられる)、主な特徴(罹患者の15-89%にみられる)、関連する特徴(二つ以上の特徴が、罹患者の15未満にみられる)の3つに分類される。

今回の調査では、上位5位を占めた症状は、特徴的な顔貌・学習障害・過成長の3つに大別することができ、いずれも「基本的な特徴」に合致する症状であった。

以下6位から10位の症状も、全てNSD1遺伝子変異を持つ230人の患者の研究における「主な特徴」に合致していた。

一方で、新生児期の黄疸、筋緊張低下、哺乳不全は、いずれもNSD1遺伝子変異をもつ230人の患者の研究においては、それぞれ65%、75%、70%に認められる「主な特徴」とされている。しかし、今回の調査で新生児期の上記症状を選択した医師はいずれも5%以下であった。

また、NSD1遺伝子変異に続く2番目の診断基準となる可能性も示唆されている症状として、便秘と伝導性聴覚障害がある。これら症状についても、今回の調査では、便秘は0人、伝導性聴覚障害は1%とソトス症候群を疑う診断の根拠として選択した医師はきわめて少数であった。便秘は日常診療でも頻度の高い症状であるため、ソトス症候群を疑う根拠となる可能性が低いことは当然の結果であると解釈できる。しかし一方で、「基本的な特徴」や「主な特徴」と合併する症状として便秘があることの認識の有無により、ソトス症候群の診断率は低下する可能性も十分に考えられる。

以上より、ソトス症候群が日常診療で見落とされている可能性、特に小児神経や遺伝を専門

としない医師ではなおさらソトス症候群が見落とされている可能性が支持されたといえる。

また、日本では微細欠失の割合が多いのに対し欧米では遺伝子内変異の割合が多く、日本と欧米における違いが明らかにされている。また遺伝子内異常のある例と微細欠失の症例の症状の重症度の違いなども報告されているが、その原因は明らかではない。これら日本人と欧米における人種の差による表現形の相違が、今回の調査結果に反映されている可能性もある。

<今後の予定と、今後の調査により期待される結果>

全国のソトス症候群患者数の推計調査の再依頼を遂行し症例を収集することで、より確からしい有病数を推計できる。

また各施設におけるソトス症候群(疑い例も含む)の各罹患者の詳細な臨床症状を二次調査することで、人種による症状の相違点が明らかになることが期待される。

さらに、これまでの研究では、遺伝子内変異と微細欠失による表現形の明らかな差は無いとされている。遺伝子内変異タイプと表現形の相関性も無いとされている。全国規模の調査を行ったことにより、全国の遺伝子内欠失タイプと微細欠失タイプの症例を収集することが可能である。そこで、これら症例の臨床症状の詳細な検討をすることで、日本人における、遺伝型と表現形の関連性が明らかになる可能性があると考えられる。

E. 結論

(1) 全国のソトス症候群患者数の推計と、(2) ソトス症候群の診断における実態を把握することを目的とし、全国規模のアンケート調査を施行した。今回の調査で回答のあったソトス症候群罹患者163例のうちFISH検査で診断が確定してい

るものが49例、FISH検査陰性でNSD1遺伝子変異検査で診断確定しているものが5例と確定診断に至っているものは約1/3に過ぎなかった。今回の調査でのソトス症候群を疑う10大症状は、概ね欧米の先行研究と一致していた一方、欧米の先行研究で観察された結果と比較して、便秘、伝導性聴覚障害などは今回の調査での回答の頻度が低い結果となった。今後、ソトス症候群罹患患者の詳細な臨床症状を二次調査することで、人種や欠失頻度による症状の相違点が明らかになることが期待される。

[参考文献]

1. Nagai T et al. Sotos syndrome and haploinsufficiency of NSD1: clinical feature in intragenic mutations and submicroscopic deletions. J Med Genet. 2003;40:285-289
2. Niikawa N. Molecular basis of Sotos syndrome. Horm Res 2004;62:60-65
3. Saugire-Veber P, et al. Heterogeneity of NSD1 alterations in 116 patients with Sotos syndrome. Hum Mutat 2007;28:1098-1107
4. Kurotaki N, et al. Fifty microdeletions among 112 cases of Sotos syndrome: low copy repeats possible mediate the common deletion. Hum Mutat 2003;22:378-387
5. Tatton-Brown K et al. Genotype-phenotype associations in Sotos syndrome: an analysis of 266 individuals with NSD1 aberrations. Am J Hum Genet. 2005; 77:193-204

F. 健康危険情報

本年度は特に健康危険情報として報告すべきものはなかった。

G. 研究発表

1) 国内

口頭発表	11件
原著論文による発表	0件
それ以外（レビュー等）	0件

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1. 福與なおみ, 萩野谷和裕, 植松貢, 土屋滋
先天性第V因子欠損症による脳実質内と硬膜下の多発出血後、自然寛解したWest症候群の1女児例
第43回日本てんかん学会 弘前 2009年10月22-23日
2. 高柳勝, 梅原直, 北村太郎, 福與なおみ, 萩野谷和裕, 眞崎恵美, 山川和弘, 大竹正俊 有熱性痙攣重積を反復した後に急性脳症を発症しSCN1A変異を認めた1例
第43回日本てんかん学会 弘前 2009年10月22-23日
3. 植松貢, 福與なおみ, 菊池敦生, 中山東城, 小林朋子, 涌澤圭介, 圓谷理恵, 柿坂庸介, 萩野谷和裕, 土屋滋 West症候群におけるictal subtraction SPECTを用いた発作時脳血流変化の解析
第43回日本てんかん学会 弘前 2009年10月22-23日
4. 菊池敦生, 植松貢, 荒井那津子, 圓谷理恵, 福與なおみ, 萩野谷和裕, 土屋滋
難治性けいれんに対し外科治療が有効だった acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizure (AERRPS)の1例
第51回日本小児神経学会 米子 2009年5月28-30日
5. 植松貢, 福與なおみ, 涌澤圭介, 菊池敦生, 中山東城, 圓谷理恵, 阿部裕, 坂本修, 大浦敏

博, 土屋滋 PEX14遺伝子変異を認めた

Zellweger症候群の1例

第51回日本小児神経学会 米子 2009年5月28-30日

6. 荒井那津子, 植松貢, 阿部裕, 福與なおみ, 涌澤圭介, 菊池敦生, 坂本修, 大浦敏博, 土屋滋 補充酵素の増量により肺病変が著明に改善したGaucher病2型の一例

第51回日本小児神経学会 米子 2009年5月28-30日

7. 廣瀬三恵子, 横山浩之, 萩野谷和裕, 圓谷理恵, 菊池敦生, 中山東城, 福與なおみ, 宗形光敏, 植松貢, 飯沼一字, 加藤光広, 土屋滋

Leucodysplasia, microcephaly, cerebral malformation (LMC) の姉妹例

第51回日本小児神経学会 米子 2009年5月28-30日

8. 圓谷理恵, 植松貢, 荒井那津子, 福與なおみ, 土屋滋, 加藤光広

特異なMRI画像所見を呈する脳形成異常の一例

第51回日本小児神経学会 米子 2009年5月28-30日

9. 福與なおみ, 高橋利幸, 植松貢, 萩野谷和裕, 土屋滋, 藤原一男 小児期発症抗アクアポリン4抗体陽性患者の臨床像

第51回日本小児神経学会 米子 2009年5月28-30日

10. 植松貢, 福與なおみ, 土屋滋, 萩野谷和裕 上小脳脚に腫瘤を認め、眼瞼と眼球の発作性異常運動を呈する小児例

第112回日本小児科学会 奈良 2009年4月17-19日

11. 阿部裕, 植松貢, 荒井那津子, 鈴木力生, 涌澤圭介, 福與なおみ, 土屋滋, 岩崎真樹, 中里信和 半球離断術を施行した片側巨脳症の乳児2例

第112回日本小児科学会 奈良 2009年4月17-19日

2. 海外

口頭発表 0件

原著論文による発表 8件

それ以外 (レビュー等) 0件

1. 論文発表

(原著論文)

1. Kakisaka Y, Haginoya K, Ishitobi M, Togashi N, Kitamura T, Wakusawa K, Sato I, Hino-Fukuyo N, Uematsu M, Munakata M, Yokoyama H, Iinuma K, Kaneta T, Higano S, Tsuchiya S. Utility of subtraction ictal SPECT images in detecting focal leading activity and understanding the pathophysiology of spasms in patients with West syndrome. *Epilepsy Res.* 83:177-183:2009
2. Hino-Fukuyo N, Haginoya K, Togashi N, Uematsu M, Kitamura T, Kakisaka Y, Ishitobi M, Wakusawa K, Iinuma K, Oguni H, Yamakawa K, Tsuchiya S. Ictal vomiting as an initial symptom of severe myoclonic epilepsy in infancy: a case report. *J Child Neurol.* 24:228-230:2009
3. Haginoya K, Miyabayashi S, Kikuchi M, Kojima A, Yamamoto K, Omura K, Uematsu M, Hino-Fukuyo N, Tanaka S, Tsuchiya S. Efficacy of idebenone for respiratory failure in a patient with Leigh syndrome: a long-term follow-up study. *J Neurol Sci.* 278:112-114:2009
4. Sun G, Haginoya K, Dai H, Chiba Y, Uematsu M, Hino-Fukuyo N, Onuma A, Iinuma K, Tsuchiya S. Intramuscular renin-angiotensin system is activated in human muscular dystrophy. *J Neurol Sci.* 280:40-48:2009
5. Hino-Fukuyo N, Haginoya K, Uematsu M, Nakayama T, Kikuchi A, Kure S, Kamada F, Abe Y, Arai N, Togashi N, Onuma A, Tsuchiya S. Smith-Magenis syndrome with West syndrome in a 5-year-old girl: a long-term follow-up study. *J Child Neurol.* 24:868-873:2009
6. Haginoya K, Noguchi R, Zhao Y, Munakata M, Yokoyama H, Tanaka S, Hino-Fukuyo N, Uematsu M, Yamamoto K, Takayanagi M, Iinuma K, Tsuchiya S. Reduced levels of interleukin-1 receptor antagonist in the cerebrospinal fluid in patients with West syndrome. *Epilepsy Res.* 85:314-317:2009
7. Hayashi YK, Matsuda C, Ogawa M, Goto K,

Tominaga K, Mitsuhashi S, Park YE, Nonaka I, Hino-Fukuyo N, Haginoya K, Sugano H, Nishino I. Human PTRF mutations cause secondary deficiency of caveolins resulting in muscular dystrophy with generalized lipodystrophy. J Clin Invest. 119:2623-2633:2009

8. Hino-Fukuyo N, Haginoya K, Iinuma K, Uematsu M, Tsuchiya S. Neuroepidemiology of West syndrome and early infantile epileptic encephalopathy in Miyagi Prefecture, Japan. Epilepsy Res. 87:299-301:2009

2. 学会発表

なし

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

欠失型Sotos症候群の自然歴

研究分担者： 神奈川県立こども医療センター 遺伝科
黒澤健司

研究要旨： Sotos症候群は、特異顔貌、過成長、大頭症、精神遅滞などを特徴とする奇形症候群で、脳性巨人症と呼ばれることもある。本症は原因遺伝子が5q35にマップされるNSD1のハプロ不全が原因であることが確認されて以降、分子レベルでの病態解明が進みつつあるものの、自然歴を中心にすえた病態解明は依然として明確にされていない。この最大の理由は、1) 海外からの自然歴に関する報告は遺伝子内変異型症例を中心にまとめられたものが多く、欠失型の実態を必ずしも反映していない、あるいは両群を混同して記述されている、2) 自然歴研究には時間と患者・医療サイドの間の信頼関係が不可欠となるために正確な遺伝学的解析を基本とした長期フォローには多大な労力が必要となる、の2点が挙げられる。今回、われわれは、分子細胞遺伝学的に欠失型Sotos症候群と診断された20例の医療管理について検討し、その自然歴をまとめた。本研究は、小児専門医療機関でのいわゆる「定点観測」を基盤に、Long follow-up and managementの指針を明確することを目指したものであり、本症候群の自然歴研究をさらに進めたものと位置付けられる。また、医療計画策定の基盤となる発生頻度についても、現在まで明らかにされていないSotos症候群の発生頻度の推定を試みた。

A. 研究目的

Sotos症候群の分子レベルでの発症メカニズムは解明されつつあるものの、自然歴を中心にすえた病態解明は依然として明確にされていない。今回、われわれは、分子細胞遺伝学的に欠失型Sotos症候群と診断されたSotos症候群罹患者の医療管理について検討し、その自然歴をまとめ、Long follow-up and managementの指針を明確にすることを目指した。

B. 研究方法

これまでの欧米を中心とするSotos症候群の研究論文を検討し、従来のSotos症候群の自然歴把握の実情を検討した。また、神奈川県立こども医療センター遺伝科で長期間診療を行い、染色体診断を行ったSotos症候群のうち、分子細胞遺伝学的に欠失型Sotos症候群と診断された20例の医療管理について検討し、その自然歴をまとめた。また、次年度以降、Long follow-up and

managementの指針を明確にするための全国的な調査研究体制を築いた。

C. 研究結果

Sotos症候群の先行研究から現在までに、臨床症状に関して明らかにされたこととして、1) 本症候群では、NSD1遺伝子内変異型とLCRが介在するNAHRによるNSD1を含む約2.2Mbの欠失型とが存在し、臨床評価によってその割合が異なる（海外では遺伝子内変異型がSotos症候群全体の6-8割を占めるのに対して、日本においては欠失型が6-8割を占める）、変異が検出されない群に部分欠失型も存在する、2) 遺伝子内変異型と欠失型では臨床像が大きく異なる、などが上げられる。従来の研究からは分子レベルでの発症メカニズムは解明されつつあるものの、自然歴を中心にすえた病態解明は依然として明確にされていないことが分かった。

神奈川県立こども医療センター遺伝科で長期間

診療を行ってきた分子細胞遺伝学的に欠失型 Sotos症候群と診断された20例の医療管理について検討し、その自然歴をまとめ、Sotos症候群の発生頻度の推定を試みた。

D. 考察

Sotos症候群は、特異顔貌、過成長、大頭症、精神遅滞などを特徴とする奇形症候群で、脳性巨人症と呼ばれることもある。Kurotakiら

(2002)により、原因遺伝子が5q35にマップされるNSD1のハプロ不全が原因であることが確認されて以降、分子レベルでの病態解明は進みつつあるが、自然歴を中心にすえた病態解明は依然として明確にされていない。この最大の理由は、1) 海外からの自然歴に関する報告は遺伝子内変異型症例を中心にまとめられたものが多く、欠失型の実態を必ずしも反映していない、あるいは両群を混同して記述されている、2) 自然歴研究には時間と患者・医療サイドの間の信頼関係が不可欠となるために正確な遺伝学的解析を基本とした長期フォローには多大な労力が必要となる、の2点が挙げられる。今回、われわれが行った分子細胞遺伝学的に欠失型Sotos症候群と診断された20例の自然歴の検討はNagaiら(2003)により両群の合併症の比較概要の報告をさらに進めたものと位置付けられる。

E. 結論

Sotos症候群の分子レベルでの病態解明が進みつつあるものの、自然歴を中心にすえた病態解明は依然として明確にされていない。この最大の理由は、1) 先行研究による本症の研究は欠失型の実態を必ずしも反映していない、あるいは両群を混同して記述されている、2) 自然歴研究には時間と患者・医療サイドの間の信頼関係が不可欠となるために正確な遺伝学的解析を基本とした長期フォローには多大な労力が必要となる、の2点が挙げられる。今回、われわれは、

分子細胞遺伝学的に欠失型Sotos症候群と診断された20例の医療管理について検討し、その自然歴をまとめた。本研究は、小児専門医療機関でのいわゆる「定点観測」を基盤に、Long follow-up and managementの指針を明確することを目指したものであり、本症候群の自然歴研究をさらに進めたものと位置付けられる。

F. 健康危険情報

本年度は特に健康危険情報として報告すべきものはなかった。

G. 研究発表

1) 国内

口頭発表	22件
原著論文による発表	2件
それ以外（レビュー等）の発表	2件

1. 論文発表

(原著論文)

1. 稲垣真一郎 小坂仁 辻恵 鮫島希代子 井合瑞江 山田美智子 山下純正 黒澤健司 永井淳一 相田典子 田中祐吉 豊田雅哲 中村充 難波栄二 末梢血泡沫細胞と頭部MRIでの髄鞘化遅延を認めたGM1ガングリオシドーシスの1例 日児誌 2009;113:967-971.

2. 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 30:19-22, 2009.

(総説)

1. 黒澤健司 奇形症候群の診断 小児神経学の進歩第38集 p1-10、診断と治療社 H21. 5. 25. 東京

2. 黒澤健司 先天異常の遺伝カウンセリング 小児看護 32:1519-21, 2009.

2. 学会発表

1. 黒澤健司 Dismorphologyとは 第49回日本先天異常学会 2009. 6. 25-27. 鹿児島
2. 黒澤健司 染色体検査の新たな展開 第51回日本先天代謝異常学会 2009. 11. 5-7 東京
3. 中川栄二、和田敬仁、久保田健夫、加藤光弘、難波栄二、斉藤伸治、黒澤健司、戸田達史、岡澤均、松本直通、稲澤譲治、神田将和、後藤雄一 精神遅滞の系統的遺伝学的解析. 第32回日本小児遺伝学会学術集会 2009. 4. 16 奈良
4. 黒澤健司、松井潔、古谷憲孝、吉橋博史、伊藤進、山本佳世乃 脊髄髄膜瘤を伴う21番染色体長腕中間部欠失del(21)(q21.1q22.11)の1例 第32回日本小児遺伝学会学術集会 2009. 4. 16 奈良
5. 吉橋博史、林深、古谷憲孝、黒澤健司、稲澤譲治 アレイCGHにより診断された1q41q42欠失症候群の1例 第32回日本小児遺伝学会学術集会 2009. 4. 16 奈良
6. 黒澤健司 先天異常症候群の診断過程の実際 第32回日本小児遺伝学会学術集会 2009. 4. 16 奈良
7. 黒澤健司、古谷憲孝、吉橋博史、黒木良和 両親の飲酒・喫煙の胎児に及ぼす影響に関する研究 第112回日本小児科学会学術集会 2009. 4. 17-19 奈良
8. 蒔田芳男、斉藤伸治、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、福島義光、岡本伸彦、三渕浩、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回日本小児科学会学術集会 2009. 4. 17-19 奈良
9. 国場英雄、近藤達郎、松本正、森内浩幸、大橋博文、黒澤健司、三宅紀子、新川詔夫 歌舞伎メーキャップ症候群17人の分子核型分析および41人の候補遺伝子解析 第112回日本小児科学会学術集会 2009. 4. 17-19 奈良
10. 吉橋博史、安西里恵、古谷憲孝、黒澤健司 8番染色体短腕逆位重複の7例：臨床像に関する検討 第112回日本小児科学会学術集会 2009. 4. 17-19 奈良
11. 黒澤健司、鮫島希代子、小坂仁、井合瑞江、山下純正 十二指腸閉鎖はダウン症候群におけるアテトーゼ型脳性麻痺のリスクファクターか？ 第51回日本小児神経学会 2009. 5. 28-30. 米子
12. 鮫島希代子、高木篤史、辻恵、井合瑞江、山下純正、小坂仁、黒澤健司 脳回形成異常が認められた14番染色体部分モノソミー、21番染色体部分モノソミーの1例 第51回日本小児神経学会 2009. 5. 28-30. 米子
13. 小坂仁、高木篤史、辻恵、鮫島希代子、井合瑞江、黒澤健司、山下純正 Pelizaeus-Merzbacher病の治療薬スクリーニング 第51回日本小児神経学会 2009. 5. 28-30. 米子
14. 石川 亜貴、榎本 啓典、古谷 憲孝、黒澤健司 9q22.3領域欠失型Gorlin症候群における欠失範囲と表現型の検討. 第54回日本人類遺伝学会 2009. 9. 23-26 東京
15. 榎本 啓典、朝田 五郎、齋藤 可奈、渡辺章充、黒澤 健司、清水 純一 末梢血染色体で4倍体モザイク：92, XXXX/46, XXを示した小頭症・滑脳症の一女兒例. 第54回日本人類遺伝学会 2009. 9. 23-26 東京
16. 才津 浩智、黒澤 健司、川良 洋城、江口真希、水口 剛、原田 直樹、要 匡、鹿野 博亀、三宅 紀子、戸田 達史、松本 直通 裂足と聴覚障害を呈する患者に認められた7q21.3領域の染色体構造異常. 第54回日本人類遺伝学会 2009. 9. 23-26 東京
17. 中川 栄二、和田 敬仁、久保田 健夫、加藤光弘、難波 栄二、斉藤 伸治、黒澤 健司、戸田達史、岡澤 均、松本 直道、本田 尚三、稲澤譲治、神田 将和、岡崎 康司、後藤 雄一 自閉症スペクトラム障害を併存する精神遅滞の遺伝学的解析. 第54回日本人類遺伝学会 2009. 9. 23

—26 東京

18. 黒澤 健司、黒木 良和、八十島 唯一 日本におけるDown症候群発生動向. 第54回日本人類遺伝学会 2009. 9. 23—26 東京

19. 吉橋 博史、古谷 憲孝、黒澤 健司 8番染色体短腕逆位重複欠失7例における臨床像と分子細胞遺伝学的検討. 第54回日本人類遺伝学会 2009. 9. 23—26 東京

20. 井上 健、小坂 仁、黒澤 健司、高梨 潤一、山本 俊至、岩城 明子 天性大脳白質形成不全症の全国疫学調査および遺伝子解析研究の推進について. 第54回日本人類遺伝学会 2009. 9. 23—26 東京

21. 西川 智子、松浦 公美、古旗 美恵子、榎本 啓典、古谷 憲孝、小坂 仁、井上 健、黒澤 健司 Pelizaeus-Merzbacher病の遺伝カウンセリング. 第54回日本人類遺伝学会 2009. 9. 23—26 東京

22. 小林 朋子、青木 洋子、新堀 哲也、小松崎 匠子、岡本 伸彦、黒澤 健司、川目 裕、大橋 博文、水野 誠司、松原 洋一 Noonan症候群類縁疾患 (The RAS/MAPK syndromes) の包括的遺伝子解析 第54回日本人類遺伝学会 2009. 9. 23—26 東京

23. 本田 尚三、林 深、井本 逸勢、當山 潤、岡本 伸彦、黒澤 健司、中川 栄二、後藤雄一、稲澤 譲治 BAC-based X-tiling arrayを用いたX連鎖性精神発達遅滞 (XLMR) の原因遺伝子探索 第54回日本人類遺伝学会 2009. 9. 23—26 東京

24. 岡本 奈那、林 深、黒澤 健司、水野 誠司、蒔田 芳男、羽田 明、井本 逸勢、森山 啓司、

25. 稲澤 譲治 新規症候群の可能性のある10q24微細欠失を伴う2症例の報告 第54回日本人類遺伝学会 1009. 9. 23—26 東京

26. 黒澤健司 小児病院遺伝外来における神経線維腫症1型のフォロー体制 第1回日本レックリングハウゼン病学会 2009. 11. 15 東京

27. 神田将和、本田尚三、中川栄二、平田智子、

黒澤健司、稲澤譲治、後藤雄一、岡崎康司

Novel chromosomal abnormalities in patients with mental retardation. 第32回日本分子生物学会年会 2009. 12. 9—12 横浜

2. 海外

口頭発表 6件

原著論文による発表 7件

それ以外 (レビュー等) の発表 0件

1. 論文発表

1. Fujita K, Aida N, Asakura Y, Kurosawa K, Niwa T, Muroya K, Adachi M, Nishimura G, Inoue T. Abnormal basiocciput development in CHARGE syndrome. *Am J Neuroradiol* 30: 629-34, 2009.
2. Kuniba H, Yoshiura KI, Kondoh T, Ohashi H, Kurosawa K, Tonoki H, Nagai T, Okamoto N, Kato M, Fukushima Y, Kaname T, Naritomi K, Matsumoto T, Moriuchi H, Kishino T, Kinoshita A, Miyake N, Matsumoto N, Niikawa N. Molecular karyotyping in 17 patients and mutation screening in 41 patients with Kabuki syndrome. *J Hum Genet* 2009;54:304-9.
3. 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)
4. Hosoki K, Kagami M, Tanaka T, Kubota M, Kurosawa K, Kato M, Uetake K, Tohyama J, Ogata T, Saitoh S. Maternal uniparental disomy 14 syndrome demonstrates Prader-Willi syndrome-like phenotype. *J Pediatr*. 2009 Dec;155(6):900-903.e1. Epub 2009 Oct 1.
5. 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)
6. 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)
7. 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)

2. 学会発表

1. Enomoto K, Iju K, Kurosawa K, Ohta. 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, 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. 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, Ishikawa A, Furuya N. Complex chromosomal rearrangements in a girl with Pelizaeus-Merzbacher disease. American Society of Human Genetics, 59th Annual Meeting, 2009.10.20-14, Honolulu.
4. Kohda M, Hirata T, Nakagawa E, Kurosawa K, Goto Y, Okazaki Y. Submicroscopic structural variation analysis in patients with mental retardation

using SNP 6.0 array and combined data analysis.

- American Society of Human Genetics, 59th Annual Meeting, 2009.10.20-14, Honolulu.
5. Honda S, Hayashi S, Imoto I, Toyama J, Okamoto N, Kurosawa K, Nakagawa E, Goto Y, Inazawa J. Exploration of genes related to X-linked mental retardation (XLMR) by BAC-based X-tiling array. American Society of Human Genetics, 59th Annual Meeting, 2009.10.20-14, Honolulu.
 6. Yoshihashi H, Hayashi S, Furuya N, Kurosawa K, Inazawa J. A Japanese infant with 1q41q42 deletion detected by using array-CGH. American Society of Human Genetics, 59th Annual Meeting, 2009.10.20-14, Honolulu.

H. 知的財産権の出願・登録状況（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

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

ソトス症候群の成長曲線と合併症の推移に関する研究

研究分担者：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

研究要旨： 大阪府立母子保健総合医療センター遺伝診療科では20数例のソトス症候群をフォロー中で、1歳から最年長は高校生である。乳幼児期の状況に関しては多くの報告があるが、年長者の長期予後に関する報告は多くない。合併症の推移、発達予後、QOLの問題点を明らかにしていく必要があると考えている。NSD 1 欠失例と点変異例の差異についての考察も重要である。ソトス症候群は過成長について有名であるが、日本人例の成長曲線についてはほとんど報告がなく、多施設共同でのデータ蓄積が必要である。側彎症は大きな問題であるが、増悪因子の解析が必要である。また、世界ではじめてソトス症候群とプラダー・ウィリ症候群の合併例を経験したので報告予定である。

A. 研究目的

ソトス症候群に関して乳幼児期の状況に関しては多くの報告があるが、年長者の長期予後に関する報告は多くない。合併症の推移、発達予後、QOLの問題点を明らかにしていくことは重要な課題である。また、ソトス症候群は過成長について有名であるが、日本人例の成長曲線についてはほとんど報告がなく、多施設共同でのデータ蓄積が必要であり、これらの調査研究の体制づくりを行うことを本年度の目標とする。

B. 研究方法

大阪府立母子保健総合医療センター遺伝診療科で長期間継続診療を行っている20数例のソトス症候群の臨床データを解析し、合併症の推移、発達予後、QOLの問題点の抽出を行う。また、日本人例の成長曲線や合併症の推移などに関する多施設共同でのデータ蓄積を行うための体制づくりを行う。

C. 研究結果

大阪府立母子保健総合医療センター遺伝診療科で診療をしている20数例のソトス症候群の臨床データの解析を行った。対象年齢は1歳から

最年長は高校生であった。成長に伴う合併症の推移、発達予後、QOLの問題点を検討した結果、側彎症が大きな問題であることが分かった。また、ソトス症候群診療の中で世界ではじめてソトス症候群とプラダー・ウィリ症候群の合併例を経験した。また、全国の医療機関を対象とする1次調査を行うこと等で調査研究体制を築き、日本人例の成長曲線や合併症の推移などに関する多施設共同でのデータ蓄積を行うための体制づくりを行った。

D. 考察

今回の解析により側彎症は大きな問題であることが分かったが、その増悪因子が何であるかについては今後の課題である。今年度、全国の医療機関を対象とする1次調査を行うこと等で築いた調査研究体制により次年度以降、成長曲線と合併症併発の実態などを解析し、増悪因子を特定することが望まれる。NSD 1 欠失例と点変異例の差異についての考察も重要と考えられる。

E. 結論

大阪府立母子保健総合医療センター遺伝診療科における20数例のソトス症候群罹患者の長期間

の診療データの解析を合併症の推移、発達予後、QOLの問題点に焦点を当てて解析した結果、側彎症は大きな問題として浮かび上がった。今年度、築いた調査研究体制により次年度以降、成長曲線と合併症併発の実態などを解析し、増悪因子を特定することが望まれる。

F. 健康危険情報

本年度は特に健康危険情報として報告すべきものはなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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. Mucopolidosis II and III alpha/beta: mutation analysis of 40 Japanese patients showed genotype-phenotype correlation. *J Hum Genet.* 2009; 54: 145-51.

2. 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.* 2009; 17: 1325-35.

3. Hosokawa S, Takahashi N, Kitajima H, Nakayama, Kosaki K, and Okamoto N. A case of Brachmann-de Lange syndrome with congenital diaphragmatic hernia and NIPBL gene mutation

Congenital Anomaly. in press

4. Kobayashi T, Aoki Y, Niihori T, Cavé H, Verloes A, Okamoto N, Kawame H, Fujiwara I, Takada F, Ohata T, Sakazume S, Ando T, Nakagawa N, Lapunzina P, Meneses AG, Gillessen-Kaesbach G, Wieczorek 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(3): 284-94

2. 学会発表

特別講演、シンポジウム等

1. 岡本伸彦 “先天異常症候群の診断過程の実際～大阪府立母子保健総合医療センターより” 第32回日本小児遺伝学会学術集会/第12回 Dysmorphologyの夕べ、奈良市、2009年4月16日

2. 岡本伸彦、松尾真理等 “診断未定の症例コンサルテーション” 第32回日本小児遺伝学会学術集会/第12回 Dysmorphologyの夕べ、奈良市、2009年4月16日

3. 蒔田芳男、斉藤伸治、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、三渕浩、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回日本小児科学会学術集会 2009. 4. 17-19 奈良

4. 小林 朋子、青木 洋子、新堀 哲也、小松崎匠子、岡本 伸彦、黒澤 健司、川目 裕、大橋博文、水野 誠司、松原 洋一 Noonan症候群類縁疾患 (The RAS/MAPK syndromes) の包括的遺伝子解析 第54回日本人類遺伝学会 2009. 9. 23 -26 東京

5. 本田 尚三、林 深、井本 逸勢、當山 潤、岡本 伸彦、黒澤 健司、中川 栄二、後藤雄一、稲

澤 譲治 BAC-based X-tiling arrayを用いたX連鎖性精神発達遅滞 (XLMR) の原因遺伝子探索
第54回日本人類遺伝学会 2009. 9. 23-26 東京

6. 岡本伸彦 “先天性疾患における最近の進歩：病因解明から遺伝子診断へ～臨床遺伝から分子診断へ～” 第113回日本小児科学会学術集会、盛岡市、2010年4月23日

7. Honda S, Hayashi S, Imoto I, Toyama J, Okamoto N, Kurosawa K, Nakagawa E, Goto Y, Inazawa J.
Exploration of genes related to X-linked mental

retardation (XLMR) by BAC-based X-tiling array.
American Society of Human Genetics, 59th Annual Meeting, 2009.10.20-14, Honolulu.

H. 知的財産権の出願・登録状況

- 1) 特許取得：なし
- 2) 実用新案登録：なし
- 3) その他：なし

資料

表 1

- ・胎生期の過成長・頭囲拡大・骨年齢促進・高身長・特徴的な顔貌
- ・精神運動発達遅滞　・てんかん
- ・問題行動（多動・自傷行為・自閉症・睡眠障害）
- ・頭部 CT/MRI 異常　・頭蓋骨早期癒合
- ・先天性心疾患　・泌尿生殖系奇形　・腎奇形（水腎症・膀胱尿管逆流症）
- ・臍帯ヘルニア・胃食道逆流・便秘
- ・関節過伸展・脊柱側彎・扁平足・内反足・合指症・漏斗胸　・片側肥大
- ・歯数不足・血管種　・水瘤　・コレステリン腫・皮膚色素沈着異常
- ・眼科的異常（乱視・遠視・近視・斜視・白内障・眼振）・伝導性聴覚障害
- ・腫瘍
- ・高カルシウム血症　・甲状腺機能低下症
- ・新生児期合併症（黄疸・筋緊張低下・哺乳不全・低血糖症）
- ・発育不全　・その他（　　）

・胎生期の過成長・頭囲拡大・骨年齢促進・高身長・特徴的な顔貌	胎生期の過成長・頭囲拡大・骨年齢促進・高身長・特徴的な顔貌
・精神運動発達遅滞	精神運動発達遅滞
・問題行動（多動・自傷行為・自閉症・睡眠障害）	問題行動（多動・自傷行為・自閉症・睡眠障害）
・頭部 CT/MRI 異常	頭部 CT/MRI 異常
・頭蓋骨早期癒合	頭蓋骨早期癒合
・先天性心疾患	先天性心疾患
・泌尿生殖系奇形	泌尿生殖系奇形
・腎奇形（水腎症・膀胱尿管逆流症）	腎奇形（水腎症・膀胱尿管逆流症）
・臍帯ヘルニア・胃食道逆流・便秘	臍帯ヘルニア・胃食道逆流・便秘
・関節過伸展・脊柱側彎・扁平足・内反足・合指症・漏斗胸	関節過伸展・脊柱側彎・扁平足・内反足・合指症・漏斗胸
・片側肥大	片側肥大
・歯数不足・血管種	歯数不足・血管種
・水瘤	水瘤
・コレステリン腫・皮膚色素沈着異常	コレステリン腫・皮膚色素沈着異常
・眼科的異常（乱視・遠視・近視・斜視・白内障・眼振）	眼科的異常（乱視・遠視・近視・斜視・白内障・眼振）
・伝導性聴覚障害	伝導性聴覚障害
・腫瘍	腫瘍
・高カルシウム血症	高カルシウム血症
・甲状腺機能低下症	甲状腺機能低下症
・新生児期合併症（黄疸・筋緊張低下・哺乳不全・低血糖症）	新生児期合併症（黄疸・筋緊張低下・哺乳不全・低血糖症）
・発育不全	発育不全
・その他（	その他（
）	）

表 2

	合計	
集計数	574	100.00%
1.いる	427	74.39%
1.いない	147	25.61%
2.チェックなし	1	0.23%
頭囲拡大	381	89.23%
特徴的な顔貌	380	88.99%
精神運動発達遅滞	352	82.44%
高身長	267	62.53%
胎生期の過成長	168	39.34%
骨年齢促進	117	27.40%
てんかん	81	18.97%
問題行動	62	14.52%
頭部CT/MRI異常	44	10.30%
先天性心疾患	29	6.79%
腎奇形	28	6.56%
脊柱側彎	24	5.62%
関節過伸展	22	5.15%
扁平足	20	4.68%
新生児期合併症(筋緊張低下)	18	4.22%
泌尿生殖系奇形	16	3.75%
新生児期合併症(哺乳不全)	15	3.51%
新生児期合併症	13	3.04%
問題行動(自閉症)	12	2.81%
眼科的異常	12	2.81%
頭蓋骨早期癒合	10	2.34%
臍帯ヘルニア	10	2.34%
内反足	10	2.34%
問題行動(多動)	9	2.11%
片側肥大	8	1.87%
発育不全	8	1.87%
漏斗胸	6	1.41%
問題行動(自傷行為)	5	1.17%

眼科的異常(斜視)	4	0.94%
伝導性聴覚障害	4	0.94%
新生児期合併症(黄疸)	4	0.94%
問題行動(睡眠障害)	3	0.70%
合指症	3	0.70%
腫瘍	3	0.70%
高カルシウム血症	3	0.70%
新生児期合併症(低血糖症)	3	0.70%
腎奇形(膀胱尿管逆流症)	2	0.47%
腎奇形(水腎症)	1	0.23%
歯数不足	1	0.23%
血管種	1	0.23%
皮膚色素沈着異常	1	0.23%
眼科的異常(白内障)	1	0.23%
眼科的異常(眼振)	1	0.23%
甲状腺機能低下症	1	0.23%
胃食道逆流	0	0.00%
便秘	0	0.00%
水瘤	0	0.00%
コレステリン腫	0	0.00%
眼科的異常(乱視)	0	0.00%
眼科的異常(遠視)	0	0.00%
眼科的異常(近視)	0	0.00%
その他(合計)	20	4.68%
その他(特徴的な性格の傾向)	1	0.23%
その他(歯牙早期萌出)	2	0.47%
その他(柔らかいビロード様の皮膚)	1	0.23%
その他(年齢や体格に比して大きい手足)	5	1.17%
その他(5歳頃までの過成長)	1	0.23%
その他(遺伝科医師の指摘)	1	0.23%
その他(痙攣)	1	0.23%
その他(熱性痙攣3回)	1	0.23%
その他(高口蓋)	1	0.23%
その他(新生児期頭部毛髪の後退)	1	0.23%
その他(上衣下のう胞、肘関節拘縮)	1	0.23%

表3 NSD1 遺伝子変異 230 人の臨床症状の検討
(Tatton-Brown et al. Am J Hum Genet 2005)

基本的な症状 (90%の罹患者にみられる症状)

- ・特徴的な顔貌
- ・学習障害 (精神運動発達遅滞)
- ・過成長(胎生期の過成長・頭囲拡大・高身長)

主な特徴 (15-89%の罹患者にみられる症状)

- ・問題行動 (多動・自傷行為・自閉症・睡眠障害)
- ・骨年齢促進
- ・心奇形
- ・頭部 CT/MRI 異常 ・頭蓋骨早期癒合
- ・関節過伸展
- ・新生児期合併症(黄疸・筋緊張低下・哺乳不全・低血糖症)
- ・腎奇形 (水腎症・膀胱尿管逆流症)
- ・脊柱側彎
- ・てんかん

関連する特徴 (2つ以上の症状が罹患者の 15%未満にみられる)

- ・泌尿生殖系奇形 ・臍帯ヘルニア・胃食道逆流・便秘 ・腫瘍
- ・扁平足・内反足・合指症・漏斗胸 ・片側肥大
- ・歯数不足・血管種 ・水瘤 ・コレステリン腫・皮膚色素沈着異常
- ・眼科的異常(乱視・遠視・近視・斜視・白内障・眼振)・伝導性聴覚障害
- ・高カルシウム血症 ・甲状腺機能低下症

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

[富田 博秋]

1. 論文発表

(1) 原著

1. 富田博秋、田中千秋、兪志前、小松浩、木村好、曾良一郎、Helen B. Kim, William E. Bunney. 気分安定薬奏功機序解明のための包括的遺伝子発現解析. 臨床薬理の進歩30, 52-59, 2009.

(2) 総説

1. 曾良一郎、笠原好之、内海修、久保有美子、富田博秋、池田和隆：AD/HDの遺伝要因解明の現状. 分子精神医学. 9(3), 262-267, 2009. (July)

2. 富田博秋：気分障害の網羅的遺伝子発現解析. 医学のあゆみ. 229(3), 8121-8125, 2009.

(April)

3. 富田博秋、田中千晶、兪志前：交絡因子に配慮した脳バンク構築の必要性. 脳と精神の医学. 20(1): 17-24, 2009.

4. 富田博秋：死後脳研究の現在と今後. 精神医学Update—最新研究動向. 医学のあゆみ 231(10), 967-973, 2009. (December)

5. 富田博秋：Bardet-Biedl症候群. 特集 肥満—最新の基礎・臨床研究— 日本臨床 67(2), 506-510, 2010. (February)

6. 富田博秋：死後脳研究の展望と脳バンク. 特集 内因性精神疾患の死後脳研究. 精神医学52(4), 367-376, 2010. (April)

7. Sora I, Li B, Fumushima S, Fukui A, Arime Y, Kasahara Y, Tomita H, Ikeda K. Monoamine transporter as a target molecule for psychostimulants. International Review of Neurobiology, 85: 29-33, 2009.