

図1. 患児1

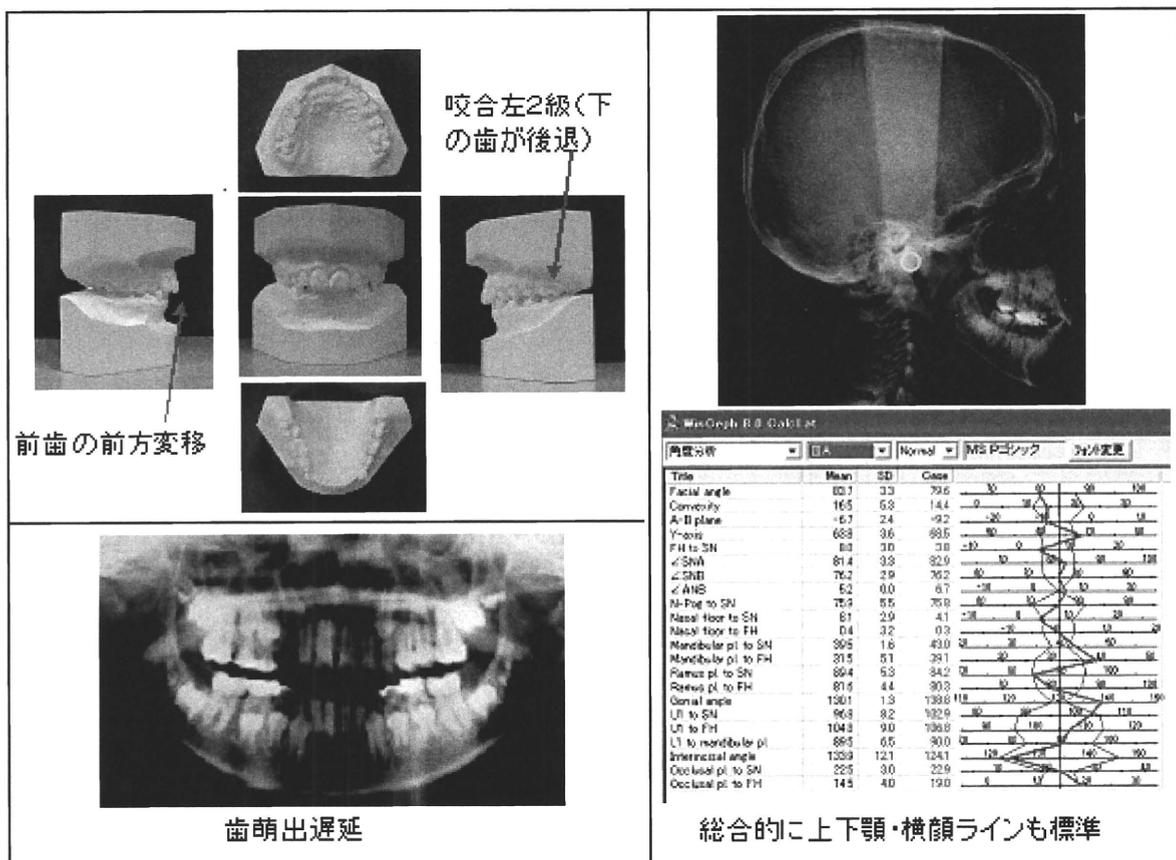


図2. 患児2

頬小帯の肥厚、歯列弓幅径の狭窄、高口蓋、歯の萌出遅延、欠如歯（下顎右第二小臼歯）、叢生を認めた。セファロ分析にて上下顎とも標準位だが長顔傾向であった。

#### <患児2>

歯の萌出は遅延しているが、先天性欠如歯はない。セファロ分析では Gonial 角 と Y-axis が標準より大きいが総合的に上下顎・横顔ラインも標準的で骨格に明らかな問題はない。臼歯の咬合と、前歯部の前方偏移があるが、程度は軽度であり、下顎の今後の成長とともに前下方に成長して改善される可能性がある。

#### <患児3>

永久歯の萌出状況は正常。先天欠如歯や過剰歯はない。歯の形成不全もない。歯冠、歯根の形成度合は正常範囲内。セファロ分析の結果、上顎骨が小さく上下の前歯が直立し、側貌は凹型傾向を示している。また、下顎角の角度が小さい。口蓋が深い。歯列は、上顎・下顎とも全体的に小さい。歯槽骨の大きさが小さい為に歯が互いに重なり合い（叢生、特に上顎）、上顎3番（犬歯）が位置異常をきたしている。また、将来的に上顎第二大臼歯の萌出障害の起こる可能性がある。

#### D. 考察

歯科口腔標準的精密検査として、患児1、2では側貌頭部X線規格撮影、パノラマX線撮影、歯形模型解析を行い、患児3ではこれらの解析の代替とし MDCT 解析を行った。高口蓋を2例（患児1、3）、歯の萌出遅延を2例（患児1、2）、長顔傾向1例（患児1）、歯列狭窄2例（患者1、3）、叢生を2例（患者1、3）、永久歯欠損1例（患児1、下顎右側第二小臼歯）に認めた。解析例数が3例と少なく、これらの所見がヌーナン症候群の特徴的所見か否かの判断はできない。今後の症例の蓄積が必要である。また、PTPN11 に変異のない例ではその他の原因となる遺伝子異常の解析が必要だが今までのところ変異が同定されていない。

患者3では、従来の側貌頭部X線規格撮影、パノラマX線撮影、歯形模型解析を MDCT による二次・三次元再構築画像を用いて行った。我々はヒト頭蓋骨（乳歯列期；1例、混合歯列期；2例、永久歯列期；3例）を用いた先行研究で、MDCT を用いた画像解析がこのパノラマX線写真、側貌頭部X線規格写真ならびに歯形模型解析の代替解析方法として信頼できることを確認した。先天奇形症候群で精神発達遅滞を伴った場

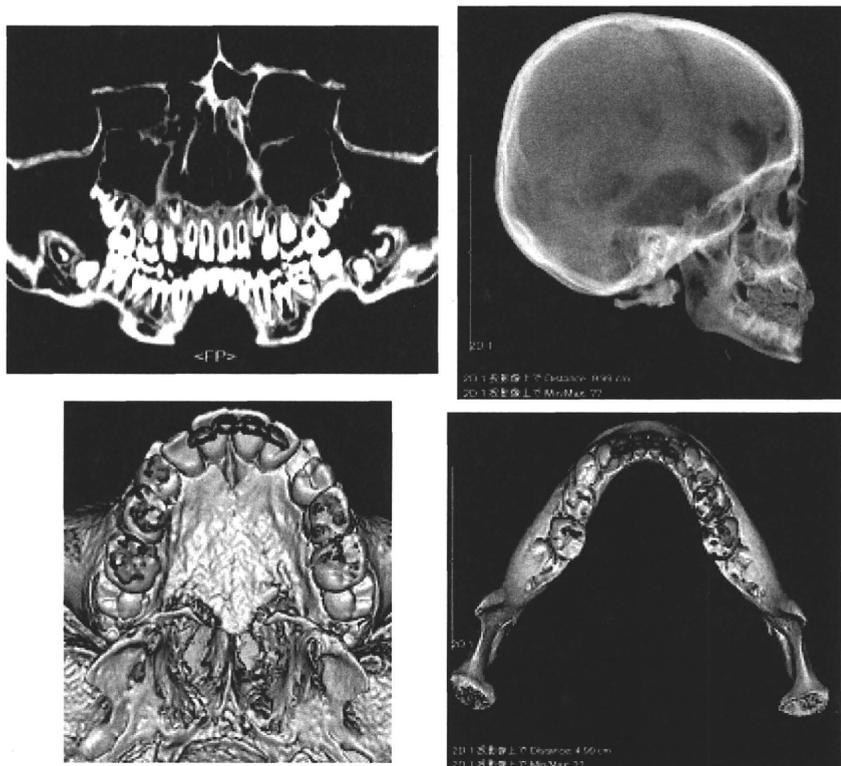


図3. 患児3

合には患児の協力を要するパノラマX線写真、側貌頭部X線規格写真の撮影や口腔模型作製を用いた標準的歯科口腔精密診査はしばしば困難である。それは種々な症候群児の詳細な頭蓋顎顔面口腔の特徴の解明を困難にする一因と推察される。MDCT撮影は10秒以内という短時間の患児の静止保持(年齢によっては入眠剤を使用)で撮影が可能であり、先天異常症候群患児のあらたな歯科口腔精密診査方法として有用と考えられる。

## E. 結論

ヌーナン症候群の健康管理の一環として歯科口腔領域のケアは重要である。そのためには本症候群での歯科口腔症状の特異性を明らかにして、幼少期からの計画的なフォローアップが望まれる。ヌーナン症候群はRasMARK系にかかわる様々な遺伝子を原因としているため、その原因遺伝子の種類や変異と症状の関係の解明も重要である。また、同様に類縁疾患としてのコストロ症候群やCFC症候群との症状の比較も行われなければならない。本研究でも用いたが、MDCTによる二次元・三次元画像再構築による歯科口腔精密診査は患児が精神発達障害をもち従来の方法による精密検査が困難な場合にはその代替法としても非常に有用と考えられる。

## F. 健康危険情報

特になし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Hirai N, Yamanouchi T, Matsune K, Kobayashi R, Yabe H, Ohashi H, Maeda T. 2010. A Comparison between two dimensional and

three dimensional cephalometry on lateral radiographs and multi Detector Row computed tomography scans of human skulls. *Int J Oral-med Sci* 9:101-107, 2010

- 2) Yamauchi T, Matsune K, Hirai N, Kobayashi R, Yabe H, Ohashi H, Maeda T. 2010. Accuracy of tooth development stage, tooth size and dental arch width in multi Detector Row computed tomography scans of human skulls. *Int J Oral-med Sci* 9:108-114, 2010
- 3) Hirai N, Matsune K, Ohashi H: Craniofacial and oral features of Sotos syndrome: differences in patients with submicroscopic deletion and mutation of NSD1 gene. *Am J Med Genet A* (accepted)
- 4) Kobayashi R, Matsune K, Ohashi H: Fused teeth, macrodontia and increased caries are characteristic features of neurofibromatosis type 1 patients with NF1 gene microdeletion. *J Pediat Genet* (accepted)

## 2. 学会発表

なし。

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

1. 特許取得  
なし。
2. 実用新案登録  
なし。
3. その他  
特になし。

## Noonan 症候群およびその類縁症候群の出生前の病像の研究

研究分担者 川目 裕 お茶の水女子大学大学院人間文化創成科学研究科  
・ライフサイエンス専攻遺伝カウンセリングコース・教授

### 研究要旨

Noonan 症候群とその類縁症候群の臨床で有用な診断基準の作成のための基礎的知見を得るために、Noonan 症候群、および Costello 症候群、Cardio-facio-cutaneous 症候群の出生前の病像を、出生前より経過観察し得た *RAF1* 遺伝子変異陽性の症例と文献レビューにより検討をおこなった。Noonan 症候群とその類縁症候群は、リンパ管形成不全による NT 肥厚を始めとする浮腫の症状、嚥下障害に起因すると思われる羊水過多、また過成長や大きな頭囲という胎児の成長のパラメーターの異常、さらに特徴的な心臓の構造異常や不整脈を呈する。出生前、周産期には、Noonan 症候群を十分に疑うことができ、その確定診断と管理には、分子遺伝学的検査が有益と考えられた。

### 研究協力者

なし

### A. 研究目的

Noonan 症候群は、1/1,000-2,500 人と比較的頻度が高く、低身長、先天性心疾患、様々な程度の発達の遅れ、翼状頸、外反肘、特徴的な顔貌などを呈する先天異常症候群である。胎児期から周産期に多彩な症状を有するが、それらの症状は、非特異的なものが多く、典型例でないと診断はしばしば困難である。現在、4つの責任遺伝子が知られており、Noonan 症候群と臨床診断をうけた約80%に遺伝子変異を認めると報告されている。近年になって類縁症候群として Costello 症候群、Cardio-facio-cutaneous 症候群が同じシグナル伝達系の異常であることが判明し、遺伝学的検査が Noonan 症候群を含むこれらの症候群の診断とその後の健康管理に有用である知見が蓄積しつつある。

近年は、産科領域における超音波診断の機器と技術の進歩とこれらの分子遺伝学的診断を組み合わせる胎児期に診断された報告例が認められ、出生前における Noonan 症候群、および類縁症候群の臨床所見が蓄積されつつある。

今回、我々は、Noonan 症候群の胎児期の病像を検討するために、1) 出生前に cystic hygroma、部分

胞状奇胎を認め遺伝子診断にて Noonan 症候群と確定診断された家系の経過を提示し、2) Noonan 症候群類縁症候群の出生前診断の状況について文献検討をおこなった。そして周産期の Noonan 症候群および類縁症候群の診断へのアプローチを考察した。

### B. 研究方法

長野県立こども病院に受診した症例について後方視的に診療録を検討。遺伝学的検査は、十分な説明と同意のうえ、研究代表者の東北大学大学院医学系研究科遺伝病学分野の青木洋子先生の研究室にて行われた。文献データベースである PubMed より、Noonan 症候群類縁症候群の出生前/胎児診断を扱っている文献を（キーワードとして Noonan-syndrome, Costello-syndrome, CFC-syndrome と prenatal) により 1995 年から 2010 年まで検索し、各論文より、実際にそれらの症候群を報告している原著論文、症例報告を抽出し、その出生前の臨床所見を検討した。

### （倫理面への配慮）

遺伝子解析にあたっては、遺伝カウンセリングを行い書面にて同意を得た。また患児の写真、発表について書面にて同意を得ている。

### C. 研究結果

## 1. *RAF1* 遺伝子の新規変異を認めた母子例

【症例】母 32 歳，同胞男児 1 歳 7 カ月，健康，父 52 歳。FSH-hCG の排卵誘発にて妊娠。在胎 16 週に cystic hygroma の精査にて当センター産科に紹介。胎児は，cystic hygroma を認めるも他の優位な構造異常はなし。胎盤には部分胞状奇胎を合併（尿中 hCG 正常範囲）。羊水染色体検査：46,XY の正常核型。30 週より羊水過多出現。33 週より右胸水を認める。在胎 33 週 5 日，陣痛発来し，BW 2220g，BL 47cm，OFC 33cm，Ap 7/8 にて出生。挿管下呼吸管理。胸水は日齢 5 で消失。日齢 27 で n-CPAP 離脱。収縮期雑音を認め肺動脈弁狭窄，卵円孔開存を認めた。日齢 41 にて退院。11 カ月時に経皮的バルーン肺動脈弁拡大術を施行。筋緊張低下，発達の遅れ，強い過敏性を認める。4 歳時の発達検査にて DQ50，2 語文可能。

1 歳時に臨床症状の組み合わせから，遺伝子検査を施行。*RAF1* 遺伝子変異を認める (exon 12, 1279A→G, S247G) (Kobayashi et al., 2010)。その後，両親の検査を行い，母も同一の変異を確認。*RAF1* 変異を有する場合，肥大型心筋症の合併が高いと報告され，引き続き心合併症のフォローアップ中である。今回の変異は過去に腫瘍治療後白血病の症例に見いだされ変異であり，発がん性の可能性も否定できず注意深い経過観察中。

本症例の出生前から周産期の病像としては，cystic hygroma，その後の腔水症（右胸水），羊水過多，早産，および出生時の後頸部の余剰皮膚，相対的大頭症，肺動脈狭窄であった。

## 2. Noonan 症候群およびその類縁症候群の出生前の病像

抽出された文献は，Noonan 症候群，25 報，Costello 症候群，4 報，CFC (cardio-facio-cutaneous) 症候群は 1 報であった。これらのうち分子遺伝学的に責任遺伝子の変異が確認されている症例での報告は，Noonan 症候群で 9 報 (*PTPN11* と *KRAS*)，Costello 症候群で 3 報 (*HRAS*)，CFC 症候群で 1 報 (*BRAF* と *MEK2*) であった。これらの文献から報告されている病像を表 1 にまとめる。妊娠第 1 三半期の NT 肥厚や cystic hygroma は，その後，改善・消失する場合と，改善せずに皮下浮腫や胎児水腫に至る例とが報告されてい

る。末尾に今回抽出された文献の一覧を示す。

## 3. 周産期における Noonan 症候群およびその類縁症候群の診断のアプローチ

Noonan 症候群は，成長とともに症状が変化する先天異常症候群で，新生児期には，典型例でない場合，その診断はしばしば困難であると指摘されている。ただし，頻度は稀であるが，その類縁症候群である Costello 症候群は，重度の摂食嚥下障害と胎児性腫瘍の易罹患性を呈するために，新生児早期から慎重な管理が求められる。また分子遺伝学的には *HRAS* 遺伝子変異によって診断される。従って，診断のアプローチとして，症例に応じて，早期に *HRAS* 遺伝子のスクリーニングが必要と考えられた。出生前の所見等を検討より出生前から周産期の Noonan 症候群，および類縁症候群の診断のアプローチを図 1 に示す。

## D. 考察

Noonan 症候群やその類縁症候群の診断は，新生児期，乳児期には，典型例でないと，時に困難であると報告されている。近年，Noonan 症候群の責任遺伝子が複数解明されており，その遺伝子型と表現型の相関も検討されつつある。今回の経験した症例については遺伝学的検査によって 2 点の臨床的有用性を認めた。ひとつは確定診断ができたこと。2 つめは，*RAF1* 変異を有しているために，その遺伝子変異に応じた見通しをもった健康管理が可能となったことである。本症例では，さらに両親の遺伝学的検査によって，母の健康管理，次子の再発率についても情報を得ることが可能であった。即ち，Noonan 症候群を疑った場合，分子遺伝学的な検査は，診断と健康管理のために有用であると考えられる。

但し，臨床的に Noonan 症候群が疑われても，現在，既知の遺伝子検査で変異を検出できない場合もあり，依然，他の責任遺伝子の存在が推測されている。従って，遺伝学的検査を行っても変異を認めない場合の臨床上の意義とそのあとの考え方についても検討が必要である。さらに，これらの遺伝学的検査の臨床上のアクセスと提供のシステム作りも今後の課題である。

Noonan 症候群および類縁症候群の出生前の所見の

なかで, cystic hygroma, 腔水症, 胎児水腫などは, lymphatic vessel dysplasia いわゆるリンパ管形成異常による jugular lymphatic obstruction sequence の症状と考えられる. また羊水過多も頻度の高い所見であるが, 胎児水腫などの全身的疾患も一要因の可能性があるが, 妊娠の後期より出現していること, Costello 症候群の出生前症例では必発であることから, 胎児期の児の嚥下障害が原因と推測される. BPD の拡大は, Noonan 症候群の出生後の所見でもあり, 出生前よりその特徴の見られることがあることがわかった. また四肢の長管骨の短縮については, 産科領域では胎児期の児の成長を把握するために超音波にて必ず計測することにより得られた知見と思われ, 出生後の四肢長も含めて, 今後さらなる検証が必要と思われた.

今回の検討から, 胎児期に妊娠初期に NT 肥厚や cystic hygroma の所見があり, 出生前の染色体検査によって核型正常であり, その後, 腔水症, 胎児水腫, さらに羊水過多などを認め, 明らかな外表性の多発奇形を伴わない場合は, Noonan 症候群, またその類縁症候群が疑われることになる. このような場合, 図 1 に示したようなアプローチが提案できる. そして, 出生前にこれらの可能性の情報提供は, 遺伝カウンセリングの枠組みで行われることが望ましいと考える. また出生後に対応する小児科医, 新生児科医などとも情報の共有がなされることによって, 見通しをもって最善の子どもの医療に結び付けられると考える.

## E. 結論

Noonan 症候群にて *RAF1* 変異を認めた症例の出生前の所見をもとに, Noonan 症候群, および類縁症候群の出生前の病像を検討し, その診断へのアプローチを検討した. 出生前において, 核型正常の胎児で 1) リンパ管形成異常に関連する症状, 2) macosomia や BPD 拡大, 3) 羊水過多を認めた場合 Noonan 症候群類縁症候群の可能性はある.

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Komatsuzaki S, Aoki Y, Niihori T, Okamoto N, Hennekam RC, Hopman S, Ohashi H, Mizuno S, Watanabe Y, Kamasaki H, Kondo I, Moriyama N, Kurosawa K, Kawame H, Okuyama R, Imaizumi M, Rikiishi T, Tsuchiya S, Kure S, Matsubara Y. Mutation analysis of the SHOC2 gene in Noonan-like syndrome and in hematologic malignancies. *J Hum Genet.* 2010 Dec;55(12):801-9

2) Kobayashi T, Aoki Y, Niihori T, Cavé H, Verloes A, Okamoto N, Kawame H, Fujiwara I, Takada F, Ohata T, Sakazume S, Ando T, Nakagawa N, Lapunzina P, Meneses AG, Gillessen-Kaesbach G, Wiczorek D, Kurosawa K, Mizuno S, Ohashi H, David A, Philip N, Guliyeva A, Narumi Y, Kure S, Tsuchiya S, Matsubara Y. Molecular and clinical analysis of *RAF1* in Noonan syndrome and related disorders: dephosphorylation of serine 259 as the essential mechanism for mutant activation. *Hum Mutat.* 2010 Mar;31(3):284-94

### 2. 学会発表

川目裕, 高木紀美代, 菊池昭彦, 中村友彦. cystic hygroma, 過敏性を合併し Noonan 症候群と診断された母子例: Noonan 症候群の診断とフォローアップ. 第 46 回日本周産期新生児医学会学術集会. 神戸, 2010 年 7 月

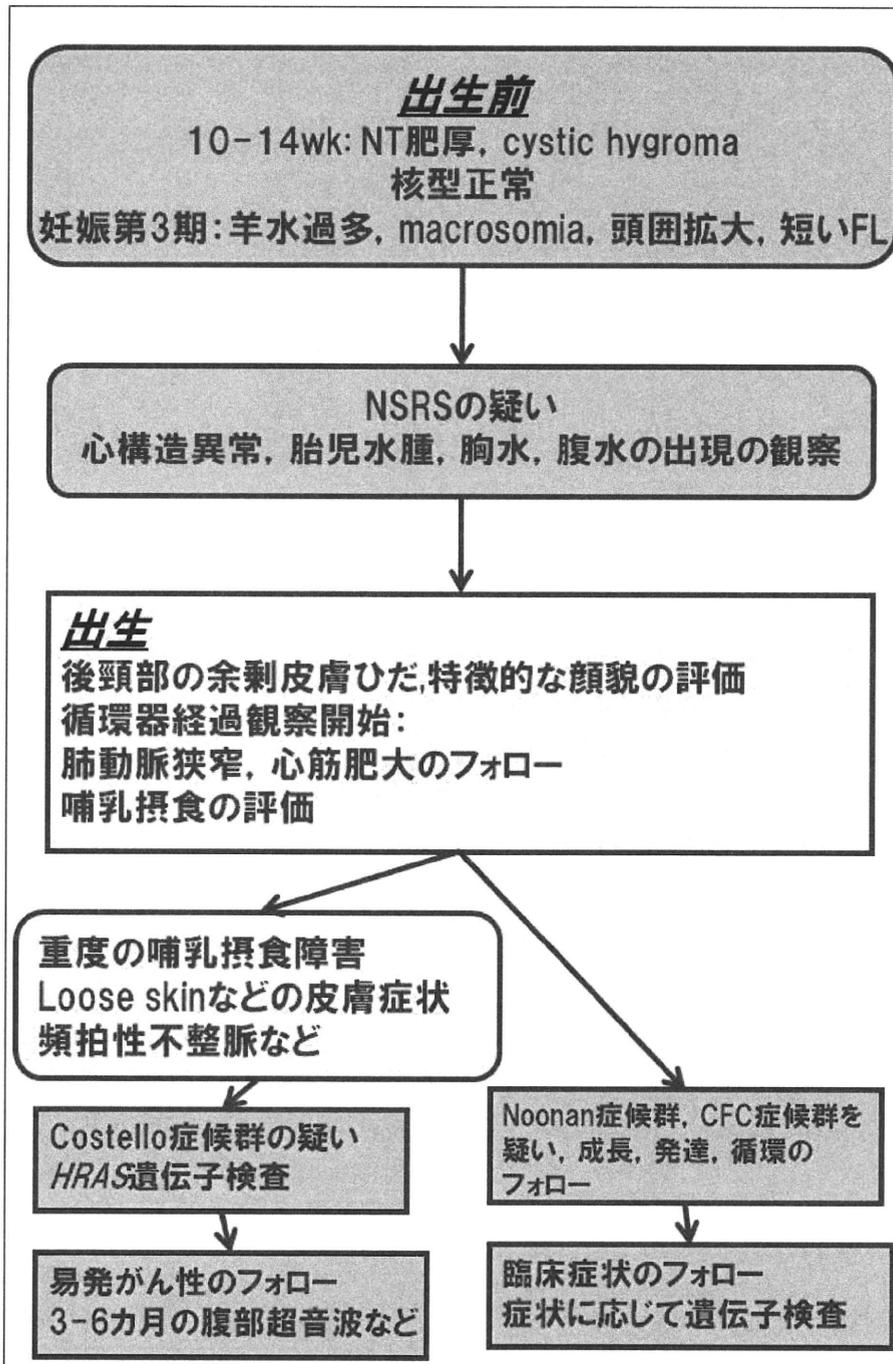
## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1 Noonan症候群, およびその類縁症候群の出生前の所見

Noonan症候群	Costello症候群	CFC症候群
polyhydramnio	polyhydramnio	polyhydramnio
increased nuchal translucency	increased nuchal translucency	
cystic hygroma		cystic hygroma
pleural effusion	pleural effusion	
ascites	ascites	
skin edema	fetal edema	
hydrops		
macrocephaly	macrocephaly macrosomia (fetal overgrowth)	macrosomia (fetal overgrowth)
	short long bone abnormal hand position	short long bone
	hepatomegaly macroglossia	
hypertrophic cardiomyopathy		
congenital heart defect (thick valve, pulmonary stenosis)	arrhythmia	

図1 Noonan症候群およびその類縁症候群の周産期の診断へのアプローチ



Noonan症候群

1. Prenatal detection of Noonan syndrome by mutation analysis of the PTPN11 and the KRAS genes. Houweling AC, de Mooij YM, van der Burgt I, Yntema HG, Lachmeijer AM, Go AT. *Prenat Diagn.* 2010 Mar;30(3):284-6
2. Noonan syndrome: prenatal diagnosis in a woman carrying a PTPN11 gene mutation. González-Huerta NC, Valdés-Miranda JM, Pérez-Cabrera A, Pacheco-Cuellar G, González-Huerta LM, Cuevas-Covarrubias SA. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010 Jul;23(7):688-91
3. Genetic evaluation and management of fetal chylothorax: review and insights from a case of Noonan syndrome. Chen CH, Chen TH, Kuo SJ, Chen CP, Lee DJ, Ke YY, Yeh KT, Ma GC, Liu CS, Shih JC, Chen M. *Lymphology.* 2009 Sep;42(3):134-8.
4. Spontaneous resolution of cystic hygroma and hydrops in a fetus with Noonan's syndrome. Kiyota A, Tsukimori K, Yumoto Y, Hojo S, Morokuma S, Fukushima K, Takahata Y, Nakayama H, Wake N. *Fetal Diagn Ther.* 2008;24(4):499-502
5. PTPN11 analysis for the prenatal diagnosis of Noonan syndrome in fetuses with abnormal ultrasound findings. Lee KA, Williams B, Roza K, Ferguson H, David K, Eddleman K, Stone J, Edelmann L, Richard G, Gelb BD, Kornreich R. *Clin Genet.* 2009 Feb;75(2):190-4
6. Antenatal imaging of cutis verticis gyrata. Kennedy A, Perry D, Battin M. *Pediatr Radiol.* 2008 May;38(5):583-7
7. Perinatal autopsy findings in three cases of jugular lymphatic obstruction sequence and cardiac polyvalvular dysplasia. Bendon R, Asamoah A. *Pediatr Dev Pathol.* 2008 Mar-Apr;11(2):133-7.
8. Early fetal death associated with compound heterozygosity for Noonan syndrome-causative PTPN11 mutations. Becker K, Hughes H, Howard K, Armstrong M, Roberts D, Lazda EJ, Short JP, Shaw A, Patton MA, Tartaglia M. *Am J Med Genet A.* 2007 Jun 1;143A(11):1249-52
9. Persistence of nuchal edema and distended jugular lymphatic sacs in Noonan syndrome. Bekker MN, Go AT, van Vugt JM. *Fetal Diagn Ther.* 2007;22(4):245-8
10. PTPN11 gene mutations: linking the Gln510Glu mutation to the "LEOPARD syndrome phenotype". Digilio MC, Sarkozy A, Pacileo G, Limongelli G, Marino B, Dallapiccola B. *Eur J Pediatr.* 2006 Nov;165(11):803-5
11. Prenatal phenotypic overlap of Costello syndrome and severe Noonan syndrome by tri-dimensional ultrasonography. Levaillant JM, Gérard-Blanluet M, Holder-Espinasse M, Valat-Rigot AS, Devisme L, Cavé H, Manouvrier-Hanu S. *Prenat Diagn.* 2006 Apr;26(4):340-4
12. Prenatal diagnosis of Noonan's syndrome: a case report. Ragavan M, Vause S. *J Obstet Gynaecol.* 2005 Apr;25(3):305-6
13. Prenatal DNA diagnosis of Noonan syndrome in a fetus with massive hygroma colli, pleural effusion and ascites. Schlüter G, Steckel M, Schiffmann H, Harms K, Viereck V, Emons G, Burfeind P, Pauer HU. *Prenat Diagn.* 2005 Jul;25(7):574-6
14. Successful pregnancy in a Noonan syndrome patient after 3 unsuccessful pregnancies from severe fetal hydrops: a case report. Joó JG, Beke A, Tóth-Pál E, Csaba A, Papp C. *J Reprod Med.* 2005 May;50(5):373-6
15. Thoracoamniotic shunting for fetal pleural effusions with hydrops. Picone O, Benachi A, Mandelbrot L, Ruano R, Dumez Y, Dommergues M. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 Dec;191(6):2047-50
16. Noonan syndrome presenting with transient cystic hygroma. Gandhi SV, Howarth ES, Krarup KC, Konje JC. *J Obstet*

Gynaecol. 2004 Feb;24(2):183-4

17. Noonan syndrome: diagnostic difficulties. A case report and literature review. Eccles D, Meek D, Nwosu EC. *J Obstet Gynaecol.* 2003 Nov;23(6):666-7
18. Resolution of non-immune hydrops in Noonan syndrome with favorable outcome. Witters I, Spitz B, Van Hole C, Devriendt K, Fryns JP, Verbek K. *Am J Med Genet.* 2002 Jul 15;110(4):408-9
19. Poor prenatal detection rate of cardiac anomalies in Noonan syndrome. Menashe M, Arbel R, Raveh D, Achiron R, Yagel S. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002 Jan;19(1):51-5
20. Fetal nuchal translucency and normal chromosomes: a long-term follow-up study. Hiippala A, Eronen M, Taipale P, Salonen R, Hiilesmaa V. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001 Jul;18(1):18-22
21. Persistent right umbilical vein in a fetus with Noonan's syndrome: a case report. Bradley E, Kean L, Twining P, James D. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001 Jan;17(1):76-8
22. Noonan syndrome: a cryptic condition in early gestation. Achiron R, Heggesh J, Grisaru D, Goldman B, Lipitz S, Yagel S, Frydman M. *Am J Med Genet.* 2000 May 29;92(3):159-65
23. Prenatal features of Noonan syndrome. Nisbet DL, Griffin DR, Chitty LS. *Prenat Diagn.* 1999 Jul;19(7):642-7
24. First trimester isolated fetal nuchal lucency: significance and outcome. Reynders CS, Pauker SP, Benacerraf BR. *J Ultrasound Med.* 1997 Feb;16(2):101-5
25. Multiple-marker screen positive results in Noonan syndrome. Aranguren G, García-Miñaur S, Loridan L, Uribarren A, Martín Vargas L, Rodríguez-Soriano J. *Prenat Diagn.* 1996 Feb;16(2):183-4.

#### Costello 症候群

1. Prenatal features of Costello syndrome: ultrasonographic findings and atrial tachycardia. Lin AE, O'Brien B, Demmer LA, Almeda KK, Blanco CL, Glasow PF, Berul CI, Hamilton R, Micheil Innes A, Lauzon JL, Sol-Church K, Gripp KW. *Prenat Diagn.* 2009 Jul;29(7):682-90
2. Polyhydramnios, fetal overgrowth, and macrocephaly: prenatal ultrasound findings of Costello syndrome. Smith LP, Podraza J, Proud VK. *Am J Med Genet A.* 2009 Feb 15;149A(4):779-84
3. Prenatal diagnosis of Costello syndrome using 3D ultrasonography amniocentesis confirmation of the rare HRAS mutation G12D. Kuniba H, Pooh RK, Sasaki K, Shimokawa O, Harada N, Kondoh T, Egashira M, Moriuchi H, Yoshiura K, Niikawa N. *Am J Med Genet A.* 2009 Feb 15;149A(4):785-7
4. Prenatal phenotypic overlap of Costello syndrome and severe Noonan syndrome by tri-dimensional ultrasonography. Levailant JM, Gérard-Blanluet M, Holder-Espinasse M, Valat-Rigot AS, Devisme L, Cavé H, Manouvrier-Hanu S. *Prenat Diagn.* 2006 Apr;26(4):340-4

#### Cardio-facio-cutaneous (CFC) 症候群

1. The cardiofaciocutaneous syndrome: prenatal findings in two patients. Witters I, Denayer E, Brems H, Fryns JP, Legius E. *Prenat Diagn.* 2008 Jan;28(1):53-5

## CGH マイクロアレイ解析で見出した 1p36 症候群の 2 例

研究分担者 吳 繁夫 東北大学・大学院医学系研究科・准教授

### 研究要旨

ヌーナン症候群のような小児奇形症候群には、高率に精神運動発達遅滞を伴う。本研究では、精神運動発達遅滞および多発奇形を持つ小児の病因を明らかにする目的で、これらの症例の CGH マイクロアレイ解析によるゲノム・コピー数異常のスクリーニングを実施した。解析対象としたのは、19 例で、うち 2 例に 1p36-pter のサブテロメア領域の欠損を認め、1p36 症候群と診断したので、臨床的特徴と合わせて報告する。

### 研究協力者

菊池敦生（東北大学・大学院医学系研究科）

福與なおみ（東北大学・大学院医学系研究科）

### A. 研究目的

ヌーナン症候群のような多発奇形 (multiple congenital anomaly, MCA) を有する小児には、高率に精神運動発達遅滞 (mental retardation, MR) を伴う。これらの MCA+MR 患児の大部分の病因は不明である。この研究では、精神運動発達遅滞および多発奇形を持つ小児の病因検索を目的として、CGH マイクロアレイ解析によるスクリーニングを行い、ゲノム・コピー異常の検出を行った。

### B. 研究方法

多発奇形を伴う精神運動発達遅滞を示す 19 名の小児の末梢血からゲノム DNA を抽出し、アジレント社製 Human Genome CGH マイクロアレイ 244k を用いてゲノム・コピー異常を解析した。

#### （倫理面への配慮）

本研究は、東北大学医学部倫理委員会の承認を受けており（平成 21 年承認）、解析にあたってはインフォームド・コンセントを書面で得た上で実施した。

### C. 研究結果

MCA を伴う MR を持つ 19 症例のゲノム DNA を CGH マイクロアレイ法で解析し 2 例のゲノム・コピー異常を

見出した。

【症例 1】10 歳、男児。染色体 1p36.32-pter 領域約 3.0Mb の欠失 (図 1)。妊娠 38 週、2,455g、帝王切開で出生。APGAR 3 点/4 点。新生児期にけいれん、無呼吸あり。てんかん (PB、CBZ、CZP にて発作は 1 日 3-4 回程度)、重度精神発達遅滞あり。誤嚥性肺炎を反復し、喉頭気管分離を施行した。現在、追視あり、寝返り可。有意語なし。深部腱反射消失、四肢体幹の筋萎縮、筋緊張低下。おちくぼんだ眼、細い顎、足指の重なりあり。

聴覚反応良好。

【症例 2】13 歳、男児。1p36.32-pter 領域約 4.5Mb の欠失と 2p25.2-pter 領域約 4.9Mb の重複 (図 2)。妊娠 37 週、2040g、経膈自然分娩にて出生。APGAR 7 点/7 点。生後 1 ヶ月に PDA、肺高血圧にて発症。PDA 術後、心筋緻密化障害、僧帽弁逆流による心不全が明らかとなった。精神発達遅滞、てんかんを合併している。誤嚥性肺炎を反復し、喉頭気管分離を施行した。現在、独歩まで獲得したが、心不全のため現在寝たきり。有意語なし。筋緊張低下、筋量少ない。老人様顔貌 (?) (おちくぼんだ眼、細い顎)、太く短い指を示す。

### D. 考察

1p36 欠失症候群は、端部欠失症候群としてはもともとも頻度が高く (5000 出生に 1 人)、精神運動発達遅滞 (中～重度)、難聴、けいれん、成長障害、低緊張、心奇形・拡張型心筋症、特徴的顔貌を特徴とする。と

きに口唇・口蓋裂、内分泌異常（甲状腺機能低下、思春期早発症）、行動異常（自傷行為）、脳 MRI 異常（多小脳回、白質脳症、萎縮）がみられる。欠失のサイズと症状数には相関がないとされているが、難治てんかん・難聴のような一部の症状については欠失範囲との相関があるといわれている。表 2 に 1p36 症候群で報告されている症状と今回見出された 2 症例に認められる症状との比較を示す。

## E. 結論

多発奇形を伴う精神発達遅滞症例の原因検索として、マイクロアレイ CGH を用いた解析は有用であり、ヌーナン症候群類縁疾患の解析にも用いることが可能と考えられる。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Suzuki Y, Kure S, Oota M, Fukuda M. Nonketotic Hyperglycinemia: Proposal of a Diagnostic and Treatment Strategy. *Pediatr*

*Neurol* 2010;43:221-4.

2. Kamada F, Aoki Y, Narisawa A, Abe Y, Komatsuzaki S, Kikuchi A, Kanno J, Niihori T, Ono M, Ishii N, Owada Y, Fujimura M, Mashimo Y, Suzuki Y, Hata A, Tsuchiya S, Tominaga T, Matsubara Y, Kure S. A genome-wide association study identifies RNF213 as the first Moyamoya disease gene. *J Hum Genet* 2011;56:34-40.

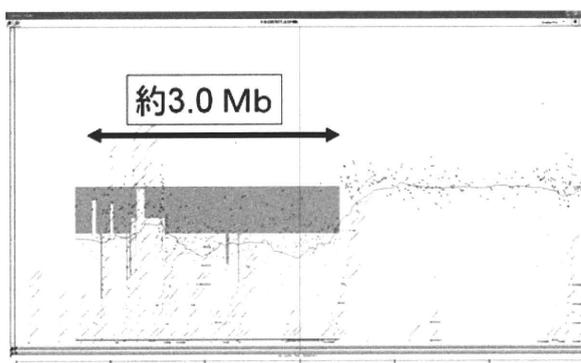
## 2. 学会発表

菊池敦生、福與なおみ、佐藤育子、涌澤圭介、廣瀬三恵子、奈良千恵子、富樫紀子、植松貢、萩野谷和裕、呉繁夫、土屋滋 「マイクロアレイ CGH によるサブテロメア領域の検索 —1p36 欠失症候群の二例」 日本小児神経学会総会（福岡）、脳と発達、42:S443, 2010

## H. 知的財産権の出願・登録状況

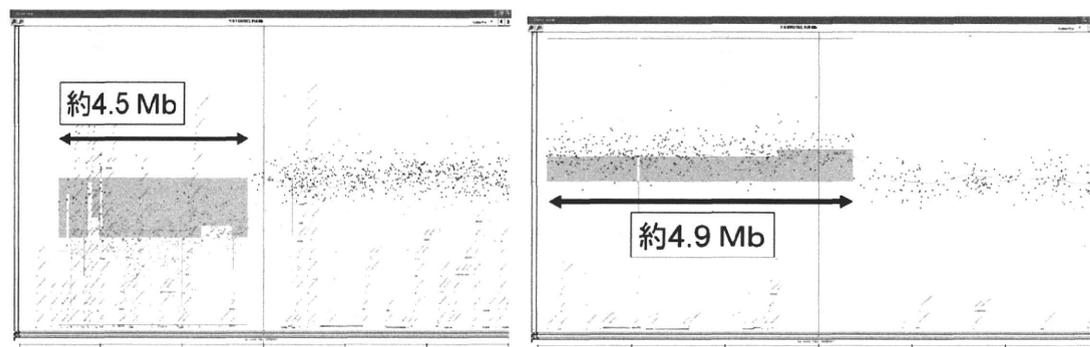
なし

図 1 症例 1 の CGH マイクロアレイ解析の結果



1番染色体短腕サブテロメア領域 (1p36.32-pter) に約3.0Mbの欠失

図2 症例2のCGHマイクロアレイ解析の結果



1番染色体短腕サブテロメア領域  
(1p36.32-pter)に約4.5Mbの欠失

2番染色体短腕サブテロメア領域  
(2p25.2-pter)に約4.9Mbの重複

表1 症例1、2に認められた1p36症候群の臨床症状

【1p36欠失症候群の症状】

	症例1	症例2
・低緊張	+	+
・てんかん	+	+
・体重増加不良	+	+
・特徴的顔貌	+	+
・運動精神発達遅滞	+	+
・口唇・口蓋裂	-	-
・脳MRI異常	?	+
・心奇形・拡張型心筋症	?	+
・難聴	-	+
・甲状腺機能低下	?	?
・行動異常	?	?

## 遺伝子解析を伴う研究への参加率に影響する要因

研究分担者 栗山進一 東北大学・大学院医学系研究科・教授

### 研究要旨

遺伝子解析を伴う医学・疫学研究において対象者が研究について説明された際に、どのように受け止めるかを明らかにすることは、高い同意率を得るための重要な手がかりを提供する。本研究では、インタビュー形式を用いた半構造化面接を行った。プライバシーの確保されたインタビュールームを確保し、妊婦 5 名を対象とした。インタビューでは、研究への参加意欲を促進する要因・阻害する要因について質問し、特に“遺伝子解析を伴う”という点についてどのように感じるかを聞いた。その結果、“遺伝子検査”、“ゲノム研究”という言葉聞いても、どのような研究・検査を行うのか、具体的な事柄を想像できない対象者がほとんどであった。また、皆なんらかの漠然とした研究・検査のイメージを持っており、自らが持つイメージをもとにさまざまな不安・疑問を感じていた。こうした不安に対し、検査は血液検査のみであり、対象者の遺伝子疾患を探るのが目的ではなく、現在原因が分からない病気と多くの対象者の遺伝子のパターンを調べることで、病気との関連性を見つけるのが目的であることを説明すると、不安がほぼ解消されていた。本研究は対象者数が限定的であり、かつサンプルの代表性が保持されていないため、本研究結果を一般化するためには注意が必要であるが、研究対象者の遺伝子解析に対する心理・行動様式を十分に理解し、その対策を立案することは、調査・研究への参加同意率向上のために不可欠であることが明らかとなった。

### 研究協力者

なし

本研究の目的は、対象者の心理・行動様式を十分に把握した上で、遺伝子解析を伴う研究への参加に同意することを阻害する要因を明らかにすることである。

### A. 研究目的

遺伝子解析は近年の医学・疫学研究にとって重要な位置を占めており、同研究を遂行するためには、対象者が遺伝子解析を伴う研究の説明をされ、これに納得することが必要である。同時に医学・疫学研究においては、高い同意率を得ることが必須である。したがって、遺伝子解析を伴う医学・疫学研究において対象者が研究について説明された際に、どのようにこれを受け止めるかを明らかにすることが必要である。

研究対象者の心理・行動様式を調査・分析して適切なアプローチを生み出す手法はソーシャルマーケティングと呼ばれ、日本においても、がん検診受診率向上のための受診勧奨等、広く用いられている。

### B. 研究方法

インタビュー形式を用いた半構造化面接を行った。プライバシーの確保されたインタビュールームを確保し、対象者 5 名に対して、インタビューを行った。インタビューの冒頭において、調査の趣旨説明を行い、個人情報収集しないことなどについて口頭で説明し、調査への協力をもって同意とした。

インタビューでは、調査への参加意欲を促進する要因・阻害する要因について質問し、特に“遺伝子解析を伴う”という点についてどのように感じるかを聞いた。

## C. 研究結果

妊婦 5 名がインタビューに応じた。このうち、“遺伝子検査”、“ゲノム研究”という言葉聞いても、どのような研究・検査を行うのか、具体的な事柄を想像できない対象者がほとんどであった。しかしながら、皆なんらかの漠然とした研究・検査のイメージは持っており、自らが持つイメージをもとにさまざまな不安・疑問を感じていた。

以下、対象者の遺伝子解析を伴う研究への参加に関する対象者のコメント・反応である。

### 調査の結果として、自分の子どもの遺伝子疾患が判ることに対する不安

“なにか悪いことが見つかったらどうしよう？”

“この子にはこんな隠れた疾患がある”、など通常であれば知らなくてもいいことまで調べられるのではないか。知ったことでなにか対応を取れるのであれば良いが、今さら判ってもどうにもならないことだったら知りたくない”

“結果は知らせてくれるのか？ 親さえも知らないことを調べられ、その結果を知らされないのも嫌。この遺伝子を持つ両親だからこんな疾患(例えば遺伝的に子どもが出来ない、など)を持つ子どもが生まれた、などと知らないところで判断されたくない”

上記の不安を感じている対象者には、以下の説明を行い、その反応を確認した。

“対象者の遺伝子疾患を探るのが目的ではなく、現在原因が分からない病気と多くの対象者の遺伝子のパターンを調べることで、病気との関連性を見つけるのが目的です”

上記の説明を受けた後は、不安・参加への阻害要因が解消されたと述べた妊婦が多かった。

### 調査へ参加することで自身や子どもが被る物理的負担に関する不安

“遺伝子検査”という、一般の人からするとなじみがなく、ともすると大仰にも感じられる言葉から、どんな細かい調査をやるのか漠然と不安になり負担に感じる。”

上記の不安を感じている対象者には、試料採取に関する具体的な説明を行ったところ、不安・参加への阻害要因が解消された。

## D. 考察

本研究の結果、一般の人は、“遺伝子解析”、“ゲノム研究”という言葉自体になじみがうすく、自らが持つ漠然としたイメージをもとにさまざまな不安・疑問を感じていることが分かった。そういった漠然としたイメージから生じた不安・疑問が、遺伝子解析研究への参加同意を阻害する要因となっていた。しかしながら、実際の研究・検査が“なにを目的として行い、どのようなことがわかるのか”、“具体的に参加者をお願いする協力・負担はなんなのか”といった点をわかりやすく説明することで、対象者が持つ不安・疑問の多くは解消された。

このことから、一般の人が“遺伝子解析”、“ゲノム研究”に対して持つ漠然としたイメージと、実際の研究・検査との間には乖離があり、その誤ったイメージが不安・疑問を生じさせ、参加への阻害要因となっていると考えられた。したがって、誤ったイメージから生じる、遺伝子解析研究への参加同意を阻害する要因を解消するためには、“遺伝子解析”、“ゲノム研究”について、「具体的な試料の採取方法やデータの解析方法」をわかりやすく伝えることで、対象者の十分な理解・納得を引き出すことが重要だと考えられる。

本調査の限界として、第一に、調査対象者数が限定的でありかつサンプルの代表性が保持されていない点があげられる。第二に、行動科学理論や行動科学モデルをベースにした形成的調査ではないため、行動に影響を与える要因に関して必ずしも網羅的に検討されていないという点である。このような理由から、本調査を一般化するためにはさらなる調査の検討・実施が求められる。

## E. 結論

遺伝子解析を伴う研究への参加率を高めるためには、1) 検査方法の具体的説明、2) データからなにがわかるか、データの活用方法の十分な提示、が重要である。特に疾患をもたない子どもの親に対しては、子どもやその家族を対象とした遺伝子解析の意義を十分に説明することが重要であると思われた。

## F. 健康危険情報

なし

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

H. 知的所有権の取得状況

なし

### 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

## 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
黒澤健司	染色体異常の理解	千代豪昭	臨床遺伝学講義ノート	オーム出版社	東京	2010	pp37-49
古谷憲孝 黒澤健司	口唇口蓋裂の遺伝	小林眞司	胎児診断から始まる口唇口蓋裂の集学的治療のアプローチ	メジカルビュー社	東京	2010	pp32-38
Kure S	Moyamoya Disease - Over View and Genetic Linkage Study	Cho BK Tominaga T	Moyamoya Disease Update	Springer	New York	2010	41-50

## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Komatsuzaki S et.al	Mutation analysis of the SHOC2 gene in Noonan-like syndrome and in hematologic malignancies.	J Hum Genet	55	801-9	2010
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, 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.	Human Mut	31(3)	284-294	2010
Watanabe Y et al.	A familial case of LEOPARD syndrome associated with a high-functioning autism spectrum disorder.	Brain Dev			Online
Ohashi H et al.	Implications of prenatal diagnosis of the fetus with both interstitial deletion and a small marker ring originating from Chromosome 5.	Am J Med Genet	155	192-6	2011
Yamazawa K, Nakabayashi K, Matsuoka K, Matsubara K, Hata K, Horikawa R, Ogata T*	Androgenetic/biparental mosaicism in a girl with Beckwith-Wiedemann syndrome-like and upd(14)pat-like phenotypes	J Hum Genet	56 (1)	91-93	2011
Dateki S, Fukami M, Tanaka Y, Sasaki G, Moriuchi H, Ogata T	Identification of chromosome 15q terminal deletion with telomere sequences and its bearing on genotype-phenotype analysis	Endocr J			accepted
Miyazaki O*, Nishimura G, Kagami M, Ogata T	Radiological evaluation of dysmorphic thorax in paternal uniparental disomy for chromosome 14.	Ped Radiol			accepted

Dateki S, Kosaka K, Hasegawa K, Tanaka H, Azuma N, Yokoya S, Muroya K, Adachi M, Tajima T, Motomura K, Kinoshita E, Moriuchi H, Sato N, Fukami M, Ogata T*.	Heterozygous OTX2 mutations are associated with variable pituitary phenotype	J Clin Endocrinol Metab	95 (2)	756-764	2010
Dateki S, Fukami M, Uematsu A, Kaji M, Iso M, Ono M, Mizota M, Yokoya S, Motomura K, Kinoshita E, Moriuchi H, Ogata T*	Mutation and gene copy number analyses of six pituitary transcription factor genes in 71 patients with combined pituitary hormone deficiency: identification of a single patient with <i>LHX4</i> deletion	J Clin Endocrinol Metab	95 (8)	4043-4047	2010
Kagami M, O'Sullivan MJ, Green AJ, Watabe Y, Arisaka O, Masawa N, Matsuoka K, Fukami M, Matsubara K, Kato F, Ferguson-Smith AC, Ogata T	The IG-DMR and the <i>MEG3</i> -DMR at human chromosome 14q32.2: hierarchical interaction and distinct functional properties as imprinting control centers.	T PLoS Genet	6 (6)	1000992	2010
Yamazawa K, Nakabayashi K, Kagami M, Sato T, Saitoh S, Horikawa R, Hizuka N, Ogata T	Parthenogenetic chimaerism/mosaicism with a Silver-Russell Syndrome-like Phenotype.	J Med Genet	47 (11)	782-785	2010
Kato H, Yoshida R, Tsukamoto K, Suga H, Eto H, Higashino T, Araki JOgata T, Yoshimura K	Familial cases of atypical clinical features genetically diagnosed as LEOPARD syndrome (multiple lentiginos syndrome)	Int J Dermatol	152A (12)	3189-3192	2010
Suzumori N*, Ogata T, Mizutani E, Hattori Y, Matsubara K, Kagami M, Suguhara-Ogasawara M.	Prenatal findings of paternal uniparental disomy 14: delineation of further patient	Am J Med Genet A	152A	3189-3192	2010
Inoue H*, Kangawa N, Kinouchi A, Sakamoto Y, Kimura C, Horikawa R, Shigematsu Y, Itakura M, Ogata T, Fujieda K.	Identification and functional analysis of novel human growth hormone-releasing hormone receptor ( <i>GHRHR</i> ) gene mutations in Japanese subjects with short stature	J Clin Endocrinol Metab	96	E373-E378	2011
Yamazawa K, Ogata T, Ferguson-Smith AC	Uniparental disomy and human disease: an overview.	Am J Med Genet C (Seminars in Medical Genetics)	154C (3)	329-334	2010
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	52	547-550	2010
黒澤健司	神経線維腫症1型における分子細胞遺伝学的スクリーニング	日レ病会誌	1	35-37	2010
Hosokawa S, Takahashi N, Kitajima H, Nakayama K, Kosaki K, and Okamoto N	Brachmann-de Lange syndrome with congenital diaphragmatic hernia and NIPBL gene mutation.	Congenit Anom (Kyoto).	50	129-132	2010
Okamoto N, Akimaru N, Matsuda K, Suzuki Y, Shimojima K, Yamamoto T.	Co-occurrence of Prader-Willi and Sotos syndromes.	Am J Med Genet A.	152A	2103-2109	2010

Takanashi J, Arai H, Nabatame S, Hirai S, Hayashi S, Inazawa J, Okamoto N, Barkovich AJ.	Neuroradiologic features of CASK mutations.	Am J Neuroradiol.	31	1619-1622	2010
Hayashi S, Imoto I, Aizu Y, Okamoto N, Mizuno S, Kurosawa K, Okamoto N, Honda S, Araki S, Mizutani S, Numabe H, Saitoh S, Kosho T, Fukushima Y, Mitsubuchi H, Endo F, Chinen Y, Kosaki R, Okuyama T, Ohki H, Yoshihashi H, Ono M, Takada F, Ono H, Yagi M, Matsumoto H, Makita Y, Hata A, Inazawa J.	Clinical application of array-based comparative genomic hybridization by two-stage screening for 536 patients with mental retardation and multiple congenital anomalies.	J Hum Genet	2010 Oct 28. [Epub ahead of print]		2010
Filges I, Shimojima K, Okamoto N, Röthlisberger B, Weber P, Huber AR, Nishizawa T, Datta AN, Miny P, Yamamoto T.	Reduced expression by SETBP1 haploinsufficiency causes developmental and expressive language delay indicating a phenotype distinct from Schinzel-Giedion syndrome.	J Med Genet	2010 Oct 30. [Epub ahead of print]		2010
Yamada K, Fukushi D, Ono T, Kondo Y, Kimura R, Nomura N, Kosaki KJ, Yamada Y, Mizuno S, Wakamatsu N.	Characterization of a de novo balanced t(4;20)(q33;q12) translocation in a patient with mental retardation.	Am J Med Genet A.	152(12)	3057-67	2010
水野誠司、西恵理子	形態異常の記載法 - 写真と用語の解説 - 外耳	小児内科	42巻	1316 -1338	2010
Shimizu R, Saito R, Hoshino K, Ogawa K, Negishi T, Nishimura J, Mitsui N, Osawa M, Ohashi H.	Severe Peters Plus syndrome-like phenotype with anterior eye staphyloma and hypoplastic left heart syndrome: proposal of a new syndrome.	Congenit Anom	50	197-199	2010
Hirai N, Yamanouchi T, Matsune K, Kobayashi R, Yabe H, Ohashi H, Maeda T.	A Comparison between two dimensional and three dimensional cephalometry on lateral radiographs and multi Detector Row computed tomography scans of human skulls.	Int J Oral-med Sci	9	101-107	2010
Yamauchi T, Matsune K, Hirai N, Kobayashi R, Yabe H, Ohashi H, Maeda T	Accuracy of tooth development stage, tooth size and dental arch width in multi Detector Row computed tomography scans of human skulls.	Int J Oral-med Sci	9	108-114	2010