

「コストロ症候群・CFC症候群類縁疾患の診断基準作成と治療法開発に関する研究追跡調査」
研究分担者 緒方 勤 国立成育医療研究センター研究所・分子内分泌研究部・部長

研究要旨

コストロ症候群とCFC (cardiofaciocutaneous) 症候群は、共にヌーナン症候群類縁疾患と位置づけられている先天奇形症候群である。これらの症候群は、ヌーナン症候群以外にもスク数の疾患と類似する表現型を示すために、正確な臨床診断と遺伝子診断が欠かせない。特にコストロ症候群患者の約10%に悪性固形腫瘍(黄紋筋肉腫や神経芽細胞腫など)を生じることから、ヌーナン症候群をはじめとする疾患との鑑別が重要となる。さらに、これらの患者の長期予後に関するデータはほとんどない。

本年度、われわれは、まず文献解析により、コストロ症候群では、ヌーナン症候群に比し、粗な顔貌、幅広い鼻根部、弛緩性皮膚、加齢に伴う色素沈着増加、深い手掌・足底皮線、顔面または肛門周囲の乳頭腫、早期老化および脱毛、多源性心房性頻脈、中等度の精神遅滞、手首および指の尺骨偏位が特徴的であること、一方、CFC症候群では、ヌーナン症候群に比しより粗な顔貌、重度の哺乳障害、毛孔性角化症、薄い眉毛と睫毛、魚鱗癬、眉毛癒痕性紅斑、高度の精神発達遅滞が特徴的であることを明確にした。次に、患者・家族との双方向性を維持しながら、専属スタッフが行う長期システムの設計に着手した。類縁疾患であるLEOPARD症候群において、遺伝的異質性の存在を示唆する所見を得た。これらのデータは、臨床診断および長期予後の解明、長期予後の追跡、新規遺伝子の同定などに貢献するものである。

共同研究者

吉田理恵(国立成育医療研究センター)

A. 研究目的

コストロ症候群とCFC (cardiofaciocutaneous) 症候群は、共にヌーナン症候群類縁疾患と位置づけられている先天奇形症候群である。これに一致して、これらの症候群は、ヌーナン症候群同様、Ras/MAPKシグナル伝達経路の機能亢進に起因する。そして、現在までに、コストロ症候群はHRAS遺伝子の機能亢進変異により、CFC症候群はKRAS、BRAF、MEK1、MEK2の機能亢進変異により発症することが知られている。

コストロ症候群、CFC症候群は、ヌーナン症候群以外にもいくつかの疾患と類似する表現型を示すために、正確な臨床診断と遺伝子診断が欠かせない。特にコストロ症候群患者の約10%に悪性固形腫瘍(黄紋筋肉腫や神経芽細胞腫など)を生じることから、ヌーナン症候群をはじめとする疾患との鑑別が重要となる。さらに、これらの患

者の長期予後に関するデータはほとんどない。

本年度では、コストロ症候群、CFC症候群、ヌーナン

症候群の臨床的鑑別点に関する文献解析をおこなった。また、長期追跡システムの構築に着手した。さらに、ヌーナン症候群類縁疾患の遺伝子解析を昨年度に引き続いて行った。

B. 研究方法

- 文献解析:コストロ症候群、CFC 症候群、ヌーナン症候群の文献解析から臨床症状比較を行った。また、その他のヌーナン症候群類似疾患についても同様の解析を行った。
- 長期フォローアップシステムの構築:長期フォローアップ体制の登録追跡システムのグランドデザインについて、先行して実施されてきた先天代謝異常症を対象とする成育医療委託研究での経験と実績をもとに、検討した。
- 遺伝子解析:ヌーナン症候群類縁疾患であるLEOPARD 症候群を対象とし、複数の患者を有する2家系において遺伝子解析を行った。(倫理面への配慮)

本研究の遂行において倫理上問題となる点は現在のところ見られない。長期登録システム構築の開始の前には、該当する倫理指針に基づいて、倫理委

員会に諮り、その承認を受ける予定である。遺伝子解析にあたっては、ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針を遵守し、検体の収集を含めた研究計画については、国立成育医療センター、および各検体の収集施設において予め倫理委員会の承認を得ている。検体は、書面によるインフォームド・コンセントを取得後に収集している。

C. 研究結果

- 文献解析: コステロ症候群、CFC 症候群を含むヌーナン症候群類縁疾患の臨床的特徴を表に要約した。コステロ症候群では、ヌーナン症候群に比し、粗な顔貌、幅広い鼻根部、弛緩性皮膚、加齢に伴う色素沈着増加、深い手掌・足底皮線、顔面または肛門周囲の乳頭腫、早期老化および脱毛、多源性心房性頻脈、中等度の精神遅滞、手首および指の尺骨偏位が特徴的であった。一方、CFC 症候群では、ヌーナン症候群に比しより粗な顔貌、重度の哺乳障害、毛孔性角化症、薄い眉毛と睫毛、魚鱗癬、眉毛癒痕性紅斑が特徴的で、患者の大多数に中等度の遅滞がみられることが判明した。
- 長期フォローアップシステムの構築: 過去の類似のシステムを検証した。まず、成育医療センターでは、先行研究により、成育疾患を扱うインターネットサイトが設置されている。しかし、このシステムは、患者・家族との双方性ではないため、長期追跡に使うには妥当でないと考えられた。また、過去の、先天代謝異常症の追跡システムの検証から、多忙な主治医に依存するシステム構築に限界があることも明確となった。このことから、患者・家族との双方向性を維持しながら、専属スタッフが行う長期システムの設計に着手した。そして、最も重要な患者・家族への情報還元として、現在本研究の代表者である松原教授が行っている患者・家族への冊子・ニュースレター配布を行うこととした。
- 遺伝子解析: 現在 LEOPARD 症候群では、PTPN11 遺伝子の catalytic cleft を形成する特定部位の変異が訳 80% の患者で認められている。今回、解析した家系のうち、1 家系では過去に報告された c.1403C>T (p.T468M) が同定されたが、別の家系では変異は同定されなかった。

D. 考察

本研究において行った文献解析の結果は、コステロ症候群、CFC 症候群の臨床的特徴を明確にし、ヌーナン症候群などの疾患との鑑別において有用な情報を与えるものである。また、長期フォローアップシステムの構築は、コステロ症候群、CFC 症候群において、従来の散発的な調査研究では把握できなかった新たな知見を得る契機になると期待される。具体的には、各疾患の自然歴、合併症、生命予後などの医学的な側面に加えて、就学や社会参加の点においてどのようなハンディがあるのか、などを把握できると思われる。これらの研究成果は、患児の長期的な予後の改善に役立つものと期待される。最後に、LEOPARD 症候群における遺伝子診断の結果は、遺伝的異質性の存在を示唆するものであり、今後新規遺伝子を同定してゆく上で有用な症例になると考えられる

E. 結論

文献解析により、コステロ症候群、CFC 症候群の臨床的特徴を明確にすると共に、長期フォローアップシステムの構築に着手した。また、類縁疾患である LEOPARD 症候群における遺傳的異質性の存在が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
 1. 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.
 2. 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 *LHX4* deletion. *J Clin Endocrinol Metab* 95 (8): 4043–4047, 2010.
 3. 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 *MEG3*-DMR at human chromosome 14q32.2: hierarchical interaction and

- distinct functional properties as imprinting control centers. *PLoS Genet* 6 (6): e1000992, 2010.
4. 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.
 5. Kato H, Yoshida R, Tsukamoto K, Suga H, Eto H, Higashino T, Araki J, Ogata T, Yoshimura K*: Familial cases of atypical clinical features genetically diagnosed as LEOPARD syndrome (multiple lentiginos syndrome). *Int J Dermatol* 49 (10): 1146–1151, 2010.
 6. Suzumori N*, Ogata T, Mizutani E, Hattori Y, Matsubara K, Kagami M, Suguhara-Ogasawara M. Prenatal diagnosis of paternal uniparental disomy 14: delineation of further patient. *Am J Med Genet A* 152A (12): 3189–3192, 2010.
 7. 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 (*GHRHR*) gene mutations in Japanese subjects with short stature. *Clin Endocrinol* [Epub ahead of print] 2010 Nov 2 doi: 10.1111/j.1365-2265.2010.03911.x..
 8. 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.
 9. 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 secretagogue receptor (*GHSR*) gene mutations in Japanese subjects with short stature. *J Clin Endocrinol Metab* 2010 Nov 17. [Epub ahead of print].
 10. 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).
 11. Miyazaki O*, Nishimura G, Kagami M, Ogata T. Radiological evaluation of dysmorphic thorax in paternal uniparental disomy for chromosome 14. *Ped Radiol* (accepted).
 12. 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.

2. 学会発表

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

ヌーナン症候群 (NS) と他の疾患との類似点と相違点

症候群名	NS との類似点	NS との相違点
Aarskog 症候群 (顔面生殖器異形成)	NS と Aarskog 症候群の類似点は主に顔貌と骨格 (眼間開離、眼瞼裂斜下、低身長)。	Aarskog 症候群の場合、心血管奇形はなく襟巻き状陰囊が発現する；これは <i>FDG1</i> の遺伝子変異に起因する X 連鎖劣性疾患である。
Baraitser-Winter 症候群	NS と Baraitser-Winter 症候群に共通する特徴は眼間開離、眼瞼下垂、短頸、低身長、認知障害。	Baraitser-Winter 症候群の場合、虹彩コロボーム、脳回肥厚、滑脳症、二尖大動脈弁狭窄、大動脈弁狭窄が発現する可能性がある ¹⁷ 。
CFC 症候群	NS と CFC 症候群に共通する顔貌、骨格、心臓の特徴は眼瞼裂斜下を伴う眼間開離、蒙古襞、眼瞼下垂、低い鼻根部、低身長、相対的大頭、PVS、HCM、ASD。NS 患者および CFC 症候群患者から <i>KRAS</i> または <i>BRAF</i> の変異、稀に <i>SOS1</i> または <i>MEK1</i> の変異が検出されている。	CFC 症候群の場合、より粗な顔貌、重度の哺乳障害、毛孔性角化症、薄い眉毛と睫毛、魚鱗癬、眉毛癒痕性紅斑が発現する；患者の大多数に中等度の遅滞がみられる； <i>MEK1</i> または <i>MEK2</i> の変異に起因する可能性がある。
コステロ症候群	コステロ症候群と NS に共通する特徴は多く、巻き毛、広い鼻橋部、眼瞼下垂、眼瞼裂斜下、蒙古襞、PVS、HCM、胸郭変形、キアリ奇形 I 型がある。	コステロ症候群の場合、粗な顔貌、幅広い鼻根部、弛緩性皮膚、加齢に伴う色素沈着増加、深い手掌・足底皮線、顔面または肛門周囲の乳頭腫、早期老化および脱毛、多源性心房性頻脈、中等度の精神遅滞、手首および指の尺骨偏位； <i>HRAS</i> 変異に起因する。
胎児性アルコール症候群	NS と胎児性アルコール症候群に共通する特徴は、成長遅滞、発達遅滞、眼間開離、蒙古襞、PVS、ASD。	胎児性アルコール症候群の場合、子宮内発育遅延、小頭症、口蓋裂、眼瞼裂狭小、人中溝がない、薄い赤唇、および心室中隔欠損、心内膜床欠損、円錐動脈幹異常、大動脈縮窄など広範にわたる心欠損
レオパード症候群	レオパード症候群と NS に共通する特徴は眼間開離、PVS、HCM、低身長； <i>PTPN11</i> 、 <i>RAF1</i> 、 <i>BRAF</i> のいずれかに起因すること。	レオパード症候群の場合：感音難聴、多発性皮膚黒子、色素性病変、伝導異常、30%に精神遅滞
モザイクトリソミー 22	顔貌の類似点は眼間開離および下垂症眼瞼下垂	モザイクトリソミー 22 の場合：先天性心欠損は認められず、認知発達の遅滞が大きい。
神経線維腫症 1 型	神経線維腫症 1 型遺伝子の変異をもつ患者の一部に NS 様の顔貌と PVS を認める。	神経線維腫症 1 型の場合、多発性カフェオレ斑、腋窩あるいは鼠径部の雀卵斑様色素斑、皮膚神経線維腫、虹彩小結節
ターナー症候群	NS とターナー症候群の女兒はともに低身長、眼瞼下垂症、間隔の広い乳首、翼状頸、腎奇形 ⁸ を呈する可能性がある。	心障害はターナー症候群の場合は通常左側性であるのに対して NS は右側性；大動脈弁および／または二尖大動脈弁の縮窄はターナー症候群に顕著な特徴である；ターナー症候群の女兒には性器発育不全がみられる；NS の女兒の妊孕性は正常である。ターナー症候群の原因は 1 個の性染色体の欠損である。

「CFC(Cardio-facio-cutaneous)症候群の自然歴」

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・部長

研究要旨

CFC (Cardio-facio-cutaneous) 症候群は、心奇形、特異顔貌、皮膚症状を特徴とする先天奇形症候群である。精神発達遅滞は中等度から重度を呈する。原因遺伝子は、BRAF (75%)、MAP2K1(MEK1)・MAP2K2(MEK2) (~25%)、KRAS (<2%) で、変異遺伝子の違いにより臨床像は異なり、CFC 症候群として4つの遺伝子変異をまとめることには疑問が残る。

当施設で医療管理がなされた BRAF 遺伝子変異 CFC 症候群 3 例の自然歴をまとめた。2 症例(症例 1, 2) は変異も同じ領域であり、臨床症状や発達レベルも比較的一致している。1) 社会性の獲得や身辺自立は就学前にほぼ達成される、2) 就学後の環境の変化に敏感で、小学校後半から周期性嘔吐症や自傷行動などが目立ち始める、3) 小学校高学年から中学ころからてんかん発作が増悪傾向にある、といった点が特徴としてあげられた。こうした行動特性などは、CFC 症候群の MEK1/2 変異症例や、他の RAS/MAPK 疾患と異なる。今後、より長期の医療管理に基づいた自然歴研究が必要と考えられる。

A. 研究目的

CFC (Cardio-facio-cutaneous) 症候群は、心奇形(肺動脈狭窄、心房・心室中隔欠損症、肥大型心筋症、不整脈など)、特異顔貌、皮膚症状(角化異常、湿疹、色素沈着など)を特徴とする先天奇形症候群である。皮膚所見としては他に、カールした頭髮、薄い眉毛、爪の異形成なども認め、精神発達遅滞は中等度から重度を呈する。原因遺伝子は、BRAF (75%)、MAP2K1(MEK1)・MAP2K2(MEK2) (~25%)、KRAS (<2%) の4種類と考えられているが、実際にはそれぞれの変異遺伝子の違いにより臨床像は異なり、CFC 症候群として4つの遺伝子変異をまとめることには疑問が残る。発生頻度が低いことから、個々の症例での変異と臨床像の相関に関する検討が必要と思われる。

現在まで、我々の施設では6例のCFC症候

群症例の医療管理を行ってきた。上記の検討には、長期の医療管理に基づいた自然歴の検討が不可欠と思われる。今回32年にわたって医療管理を行ってきた最年長女性例を中心に、3例のBRAF遺伝子に変異を有するCFC症候群の自然歴をまとめた。

B. 研究方法

症例はいずれも神奈川県立こども医療センター遺伝外来で診断がなされたもので、遺伝学的診断は十分な説明のもとで文書による同意を得たのちに行い、確定した(Niihori et al., 2006)。臨床経過は、診療録を中心にまとめた。写真等の記録についても文書による同意書を得たのちにまとめた。

(倫理面への配慮)

遺伝学的解析は、解析施設の倫理審査を経て、行われた。

C. 研究結果

BRAF 変異の各症例の経過をまとめる。

【症例 1】32 歳女性 BRAF (Q257K)

在胎 38 週 3 日頭位自然分娩で出生。羊水過多の有無不明。出生体重 3300 g、身長 49 cm、仮死なし。新生児期哺乳は比較的良好。心雑音あり、精査目的に 1 カ月時に紹介受診。肺動脈狭窄・肺高血圧、Noonan 症候群を疑われ、以後定期通院となった。6 か月頃には体重増加不良の指摘あり、8 カ月時点で-3SD の成長障害が目立った。定額 9 カ月。つかまり立ち 2 歳 10 カ月、独歩 4 歳 2 カ月に達成。5 歳から保育園参加。就学は普通小学校特殊クラス。就学時ころから単語表出が増え始めた。環境に慣れにくく、周期性嘔吐・自家中毒が目立ち、入院を繰り返した。左耳中等度難聴あり。中学は養護学校に入学。13 歳時に十二指腸潰瘍の穿孔あり、緊急手術（広範囲胃切除術）施行。術後イレウスを繰り返し、また、嘔吐（周期性）を繰り返した。14 歳時に全身強直性痙攣発作あり、その後 17 歳時にも認めた。明らかな発作波ないが、MRI で左頭頂葉海綿状血管腫を認めた。このときから VPA で治療開始。以後も痙攣繰り返し、ZNS を併用開始。初潮は 17 歳 6 カ月に発来。てんかん発作は難治化を呈し、VPA、PHT、ダイアモックスを併用。20 歳ころからてんかん発作の増悪とともに生理不順あり。23 歳時に感染性心内膜炎で僧帽弁置換術施行。以後も頻回のてんかん発作はコントロール困難で、VPA 中止し CLB 開始。20—27 歳ころまで頻回のてんかん発作入院を繰り返し、挿管呼吸管理に至ることもあった。28 歳以後は、入院に至る発作は減少した。32 歳の現在は、PHT、ZNS、CLB でコントロール中。発作と生理の関連が

あり、産婦人科でコントロールを受けた（22—24 歳ころ）。脳波所見は左頭頂部に焦点発作波を認める。頭部 MRI では、多発性陳旧性梗塞巣、海綿状血管腫、くも膜下腔の拡大は認めるも、所見の変化は乏しい。排泄等の身辺動作はほぼ自立し、会話は 2 語文程度で可能。

【症例 2】13 歳男性 BRAF (Q257R)

妊娠 30 週ころから羊水過多、36 週から胎児不整脈を指摘され、37 週 1 日に正常分娩で出生。出生体重 3602 g、身長 50.0cm、仮死なし。新生児期は哺乳不良で、心房性頻拍発作、心房中隔欠損症（2—3mm）あり 1 ヶ月間の入院管理あり。その後も同様の心房性頻拍発作を認め再入院。このときに乳び胸水も認めた。経管栄養使用。強心剤使用。就学前療育に参加し、社会性の獲得は良好。発達は、坐位 8 カ月、支持歩行 1 歳 6 カ月、喃語 1 歳 6 カ月、独歩 2 歳 6 カ月、単語表出 3 歳、ボールけり 3 歳 6 カ月、経管栄養から経口摂取へ移行は 2 歳 3 カ月。斜視手術施行（3 歳 1 カ月）後も、アイパッチによる斜視矯正。身辺の自立は就学前（6 歳）に達成。就学は地元小学校個別支援クラス。7 歳 6 カ月時に痙攣発作あり、8 歳から抗てんかん剤（CBZ）開始。11 歳（小学 5 年生）ころから自傷・パニックが目立ち始め、児童精神科受診し、SDA（リスペリドン）開始。またてんかん発作も安定せず、ZNS や LTG などを使用した。中学入学（個別支援クラス）ころから情緒の安定が得られ始め、SDA 終了。自立登校できている。

【症例 3】6 歳男性 BRAF (K449E)

妊娠中の羊水過多は不明。在胎 38 週 6 日、正

常分娩で出生。出生体重 3250g、身長 52.5cm、仮死なし。新生児期に心室中隔欠損症と不整脈、体重増加不良を認めて、40 日間入院。頭部 MRI で脳梁低形成を指摘。口腔過敏性あるが、経管栄養使用なし。8 か月頃から療育参加。発達は、定額 9 カ月、寝返り 1 歳 5 カ月、坐位 2 歳、支持歩行 5 歳、6 歳時点で独歩不完全。1 歳 6 カ月から眼科（斜視）定期受診開始。2 歳時に停留精巣に対して精巣固定術施行。3 歳より心筋肥大が進行し、塩酸プロプラノロール開始。痙攣発作なし。就学は特別支援学校を予定。身辺に関する理解は比較的良好だが、単語表出は未。5 歳ころから自傷行為が目立ち始めている。

D. 考察

比較的長期にわたって医療管理がなされている BRAF 変異による 3 症例の自然歴をまとめた。2 症例（症例 1, 2）は変異も同じ領域であり、臨床症状や発達レベルも比較的一致している。身体所見の共通点は既に報告が多く省略するが、発達・行動特性についての報告は少ない。共通する内容として、1) 社会性の獲得や身辺自立は就学前にほぼ達成される、2) 就学後の環境の変化に敏感で、小学校後半から周期性嘔吐症や自傷行動などが目立ち始める、3) 小学校高学年から中学ころからてんかん発作が増悪傾向にある、といった点があげられる。こうした行動特性などは、明らかに CFC 症候群の MEK1/2 変異症例や、他の RAS/MAPK 疾患と異なる。症例数が少なく、今後、より長期の医療管理に基づいた自然歴研究が必要と考えられる。特にてんかん発作のコントロールについては検討課題の一つである。Genotype-phenotype 関連に関する研究の進展が期待される。

E. 結論

BRAF 変異による Costello 症候群の自然歴をまとめた。特徴的な行動特性や発達歴、医療管理状況を明らかにすることは、合併症管理や予後改善に有用であり、今後、より長期の医療管理に基づいた自然歴研究が必要と考えられた。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

- Adachi M, Muroya K, Asakura Y, Kurosawa K, Nishimura G, Narumi S, Hasegawa T. Ruvalcaba syndrome revisited. *Am J Med Genet Part A* 152A:1854-7, 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.
- Osaka H, Hamanoue H, Yamamoto R, Nezu A, Ssaki M, Saitsu H, Kurosawa K, Shimbo H, Matsumoto N, Inoue K. Disrupted SOX10 regulation of GJB2 transcription causes Pelizaeus-Merzbacher-like disease. *Ann Neurol* 2010;68:250-254.
- 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 Sep 30. [Epub ahead of print]
- Tsuji M, Takagi A, Sameshima K, Iai M, Yamashita S, Shinbo H, Furuya N, Kurosawa K, Osaka H. 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase deficiency with progressive polyneuropathy in an infant. *Brain Dev.* 2010 Sep 16. [Epub ahead of print]
- Saito Y, Kubota M, Kurosawa K, Ichihashi I, Kaneko Y, Hattori A, Komaki H, Nakagawa E, Sugai K, Sasaki M. Polymicrogyria and infantile spasms in a patient with 1p36 deletion syndrome. *Brain Dev.* 2010 Aug 12. [Epub ahead of print]
- 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* 2010;1:35-37.
- 黒澤健司 細胞遺伝学的診断のアルゴリズム *日本臨牀* 68(Suppl 8):170-176, 2010.
- 黒澤健司 外表奇形 *小児内科* 42:1123-1125, 2010.
- 黒澤健司 (訳) 形態異常の記載法—写真と用語の解説 *鼻と人中* *小児内科* 2010;42:1298-1315.
- 黒澤健司 染色体異常の理解 *臨床遺伝学講義ノート* pp37-49, 千代豪昭監修 オーム社 2010.10.
- 古谷憲孝 黒澤健司 口唇口蓋裂の遺伝 胎児診断から始まる口唇口蓋裂—集学的治療のアプローチ— *小林眞司編* *メジカルビュー社* pp32-38, 2010.3
- 黒澤健司 診断へのアプローチ *臨床症状* 小児内科 2010;42:1123-1125.
2. 学会発表
- 榎本啓典、石川亜貴、古谷憲孝、黒澤健司 全サブテロメア FISHによる診断未定症例のスクリーニング 第113回日本小児科学会 2010.23-25. 盛岡
- 石川亜貴、黒澤健司、山下純正 MECP2、L1CAMを含む Xq28領域の重複を認めた重度精神遅滞の男児例 第52回日本小児神経学会 2010.5.20-22. 福岡
- 宮武聡子、山下純正、黒澤健司、三宅紀子、松本直通 劣性遺伝性白質脳症の1家系の疾患責任遺伝子解析 第55回日本人類遺伝学会 2010.10.27-30. さいたま市
- Kurosawa K, Enomoto K, Furuya N, Masuno M, Kuroki K. Trends of the incidence of twin births in Japan. 60th American Society of Human Genetics 2010.11.2-6. Washington DC. USA.
- Miyatake S, Miyake N, Yamashita S, Kurosawa K, Matsumoto N. A novel homozygous intronic DARS2 mutation in a family with congenital leukoencephalopathy. 60th American Society of Human Genetics 2010.11.2-6. Washington DC. USA.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

「SHOC2 遺伝子変異を同定した CFC 症候群2例の臨床像」

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

Costello 症候群 (CS) や Cardio-facio-cutaneous 症候群 (CFC) を含めた、Noonan 類縁疾患群 (RAS-MAPK 症候群) は近年病態が次々に解明され、注目を集めている。Noonan 症候群 (NS) は *PTPN11* 遺伝子異常による例が約半数をしめるが、*KRAS* 遺伝子、*SOS1* 遺伝子、*RAF1* 遺伝子など新しい責任遺伝子も同定されている。最近、*SHOC2* 遺伝子が新規原因遺伝子として報告された。当センターで CFC 症候群としてフォローしていた2例において、*SHOC2* 遺伝子変異が判明した。臨床像を詳細に分析した。

共同研究者

東北大学医学系研究科遺伝病学分野

青木洋子、小松崎匠子、松原洋一

増強される。ただし、MAPK活性上昇は特定の細胞でのみみられる。

当センターで経験した*SHOC2*変異を有する2症例について臨床的に詳細な評価を行った。

A. 研究目的

Cardio-facio-cutaneous 症候群 (以下 CFC 症候群) や Costello 症候群を含めた、Noonan 類縁疾患群 (RAS-MAPK 症候群) は近年病態が次々に解明され、注目を集めている¹⁾。Noonan 症候群 (以下 NS) は *PTPN11* 遺伝子異常による例が約半数をしめるが、*KRAS* 遺伝子、*SOS1* 遺伝子、*RAF1* 遺伝子異常例も報告されており、遺伝子のタイプによって、臨床像に違いが存在する。

最近、loose anagen hair を伴う Noonan 症候群患者において、*SHOC2* 遺伝子に p.S2G (c. 4 A>G) 変異が同定された²⁾。*SHOC2* 遺伝子変による NS においても特有の臨床所見を認める。顔貌は NS に類似する。先天性心疾患や成長ホルモン分泌不全による成長障害例が多い。知的障害を合併し、年齢が増すとともに軽減する多動傾向を認める。抜けやすく疎で細く成長の遅い頭髪などが特徴である。loose anagen hair は、顕微鏡下の観察で確認できる。湿疹や魚鱗癬を伴う皮膚色素沈着が多く例でみられる。アトピー性皮膚炎に類似した湿疹が多い。

心疾患については、僧帽弁異形成や心室中隔欠損は他の NS より多い。声は鼻声の特徴的である。

SHOC2 は多くの組織で発現しており、ロイシン豊富な反復配列を持つ蛋白である。*SHOC2* は RAS-MAPK 系に作用する。

蛋白がミリスチル化すると細胞内の膜に固着が促進される。その結果、シグナル伝達が

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受診中の RAS-MAPK 症候群の中で、*SHOC2* 遺伝子変異例の臨床所見や検査データを分析した。遺伝子解析は東北大学遺伝学教室で行った。末梢血リンパ球由来 DNA を用いて *SHOC2* 遺伝子を PCR 法で増幅し、塩基配列を決定した。2例において、既知の報告と同じ *SHOC2* 遺伝子変異 p.S2G (c. 4 A>G) を同定した。変異の詳細は小松崎らが報告済みである³⁾。

一般的な血液検査に加えて、一部では血液凝固因子の活性の検討も行った。

(倫理面への配慮) 遺伝子解析にあたり、遺伝カウンセリングを行い、インフォームド・コンセントを得た。

C. 研究結果

2例の臨床所見および検査結果を詳細に整理した。

【症例1】

11歳女児。家族歴に特記事項なし。在胎39週出生体重3068g 身長51.0cm 頭囲34.6cm で帝王切開にて出生。生後心雑音があり、ASD、肺動脈狭窄 (PS)、三尖弁逆流と診断される。生後5ヵ月時体重増加不良、PS増強を認め紹介受診となる。1歳2カ月経皮的バルーンによる肺動脈弁形成術を受けた。

体重増加不良と発達の遅れは徐々に目立った。3歳4ヵ月時、PS解除術。ASD閉鎖術施

行。4歳7ヵ月時、肺動脈狭窄術後、肥大型心筋症あり。当科紹介となり、身体所見よりCFC症候群と診断した。

頭髪は疎で、茶褐色であった。眉毛は薄かった。前頭部は広く、眼間開離、眼瞼裂斜下、耳介低位、耳介後方回転、薄い上嘴唇を認めた。

6歳6ヵ月で身長93.2cm(-4.6SD)、体重11.7kg(-2.9SD)と低身長顕著となる。インスリン負荷試験でGH分泌反応の低下を認めたが、他の下垂体ホルモン分泌反応正常であった。10歳より成長ホルモン補充療法開始となった。11歳7ヵ月身長119.5cm(-4.2SD)、体重20.8kg(-2.5SD)であった。頭囲は年齢標準で経過し、相対的に頭部が大きかった。

皮膚所見

乳児期より、頸部周辺皮膚のアトピー性皮膚炎様の炎症あり。頭髪は疎で成長が遅かった。頭髪は引っ張ると容易に脱毛した。夏期は特に湿疹が増強した。冬期は皮膚乾燥傾向が強かった。6歳4ヵ月時IgE 612と高値であった。皮膚を強く掻いてしまう傾向があった。特に眼の周囲の皮膚の発赤が強かった。

9歳2ヵ月IgE RAST2361とより上昇した。RASTでは、ヤケヒョウダニ、コナヒョウダニ、ハウスダストなどが強陽性であったが、卵白、杉は陰性であった。

11歳でIgEは7470とさらに上昇した。皮膚科でザジテン内服、ヒルドイド塗布などを処方中である。

眼科所見

眼底に異常なし。斜視、白内障なし。視力は正確に測定できない。両上眼瞼の内反が強く、角膜障害が強いため8歳時に手術した。眼周囲の皮膚は乾燥し、掻痒感が強く発赤していた。

発達状況

頸定3ヵ月であったが歩行開始1歳9ヵ月と運動発達は遅延した。3歳8ヵ月時頭部MRIでは特記すべき異常はなかった。3歳11ヵ月時、脳波で棘波を認めた。現在までてんかん発作はなし。4歳ころから表出が増え、日常会話可となった。

小学校入学後、多動傾向あり。特別支援教育をうける。注意力散漫傾向あり。8歳3ヵ月乳児期より眼振、眼瞼下垂あり。斜視あり。

時の発達検査DQ55と軽度精神発達遅滞を認めた。

【症例2】

7歳男児。在胎16週の胎児エコーで頸部浮腫あり。在胎37週2865g、Ap9/10にて出生。特記すべき家族・既往症なし。

生後まもなくより皮膚乾燥、湿疹、びらんなどの皮膚症状が出現。生後4ヵ月で体重増加不良のため近医に入院精査となる。牛乳アレルギーの診断。生後7ヵ月時、MA-1に変更するも体重増加不良のため、当センター紹介入院となる。入院時、皮膚症状、機嫌も悪く外泊で哺乳量安定する傾向あり。頭部湿疹が悪化した。

頭髪は疎で、茶褐色であった。眉毛は薄かった。前頭部は広く、眼間開離、眼瞼裂斜下、耳介低位、耳介後方回転、鼻根部平低、前向きの鼻孔、薄い上嘴唇を認めた。

特徴的顔貌、皮膚症状、頭囲大よりCFC症候群を疑った。心エコーで肥大型心筋症を認めた。

血液検査で甲状腺機能低下症を認めチラージンS内服開始となった。2歳11ヵ月アデノイドおよび扁桃肥大のため、扁桃摘出術を受けた。4歳時、肥大型心筋症の増悪傾向はなかった。6歳時、GH分泌不全が判明し、GH補充療法開始となった。

染色体は46,XYで正常核型であった。

頭部CT、MRI、脳波所見に特記すべき異常なし。

皮膚所見

2歳時のIgEは正常(130U/ml)。牛乳、卵類、ハウスダスト、ダニなどに対してアレルギー反応があった。

皮膚は乾燥状態が持続した。3歳頃、湿疹部分を掻破して出血することが多かった。3歳ころ全身に色素沈着を認めた。3歳頃脱毛顕著であった。4歳時円形脱毛症で皮膚科を受診した。頭髪は細そく抜けやすく、生えるのが遅い。6歳3ヵ月花粉症、アレルギーを認めた。皮膚病変には保湿剤などを処方した。

眼科所見

眼底に異常はなかった。

発達 2歳6ヵ月でつかまり立ち、伝い歩きを開始。3歳で歩行可能なる。

4歳で簡単な会話可能となる。4歳で療育手帳B1取得する。5歳10ヵ月 新版K式発達テストでDQ48であった。中等度の精神発達遅滞であった。小学入学し、算数・国語は特別支援学級に在籍となった。

表1 血液凝固因子活性

	症例 1 11歳	症例 2 6歳	症例 2 7歳	症例 2 7歳
PT(80-120)	79	90	85	98
APTT(25-45)	35	54	42	38
FBG	307		210	185
第II因子	89	88	82	91
第V因子	81	78	92	88
第VII因子	75	63	73	69
第VIII因子	148	68	85	125
第IX因子	58	22	46	58
第X因子	60	72	66	65
第X I因子	102	37	96	110
第X II因子	72	51	60	62
第X III因子	71	54	52	49

FBG：フィブリノーゲン180-360mg/dlが標準
各凝固因子活性は80-120%が標準

NSでは血液凝固因子の低下が認められるが、症例2では複数の凝固因子活性が標準以下であった。明らかな出血傾向は認めなかった。

D. 考察

*SHOC2*遺伝子変異を同定したNS類縁疾患の2例を報告した。NSを疑った時期があったが、皮膚症状が顕著なことより、2例ともCFC症候群の診断をつけている。

*SHOC2*はRAS/MAPK系に関与する蛋白である。ミリストイル化を受けて、シグナル伝達が活性化する変異がNoonan症候群類縁疾患で報告された。ミリストイル化(Myristoylation)は、不可逆的なタンパク質の翻訳後修飾の1種である。ミリストイル基(ミリスチン酸か

ら誘導される)は、ポリペプチドのN末端グリシン残基の α -アミノ基とアミド結合で結合される。N末端のメチオニンが除去された後、グリシン残基が2番目のアミノ酸の場合に起こる。この修飾はN-ミリストイルトランスフェラーゼによって触媒される。

自験例は2例とも特徴的顔貌、皮膚所見、loose anagen hair、成長発達障害、GH分泌不全、心疾患など*SHOC2*異常症の典型的症状を認めた。頭髪は乳児期より伸びる速度が遅く、疎でカールしていた。引っ張ると容易に抜ける傾向があった。ともに成長障害は顕著でGH分泌不全を合併し、GH補充療法をうけていた。特に心筋症増悪など副作用は認めていない。成長障害を認める場合には成長ホルモン分泌能を検査し、分泌不全を認める場合には補充療法を行う必要がある。症例2は甲状腺機能低下症を合併した。2例とも発達指数は50前後と遅滞をみとめた。歩行開始も2歳前後であり、療育訓練を必要とした。小学校では特別支援教育を必要とした。*SHOC2*異常の場合は、*PTPN11*異常によるNoonan症候群と比較して、精神運動発達遅滞は顕著であり、適切な療育を早期に実施する必要がある。入学後は多動に対する対応も必要である2例とも皮膚アレルギー症状が顕著であった。症例1は高IgEで、RASTで複数のアレルゲンに強陽性反応を示した。皮膚所見に対しては各症例の状況にあわせた対症療法を実施する。皮膚を搔破することでダニやハウスダストの抗原をすり込んでアレルギー症状が増悪する可能性があり、適切な皮膚科処置が必要である。血液凝固因子活性が低い例があり、ヒルドイドを使用する場合には出血傾向に対する注意が必要であろう。

*SHOC2*異常は臨床症状から推測可能であり、遺伝子の変異も特定の場所に限定されることから、遺伝子解析を用いた正確な診断をすすめるべきである。

E. 結論

RAS-MAPK 症候群の中で、*SHOC2* 遺伝子変異例の臨床像を分析した。正確な診断により、健康管理、遺伝カウンセリングを行うことが可能である。

RAS-MAPK 症候群は先天異常症候群の中でも頻度は高く、体系的に遺伝子診断を行うことは患者の QOL 向上に必要不可欠である。RAS-MAPK 系のシグナル伝達抑制が治療につながる可能性があるが、まだ実現には多くの課題があり、今後の研究の課題である。

文献

- 1) Aoki Y, Niihori T, Narumi Y, Kure S, Matsubara Y. The RAS/MAPK syndromes: novel roles of the RAS pathway in human genetic disorders. *Hum Mutat.* 2008;29:992-1006.
- 2) Cordeddu V, Di Schiavi E, Pennacchio LA, Ma'ayan A, Sarkozy A, Fodale V, Cecchetti S, Cardinale A, Martin J, Schackwitz W, Lipzen A, Zampino G, Mazzanti L, Digilio MC, Martinelli S, Flex E, Lepri F, Bartholdi D, Kutsche K, Ferrero GB, Anichini C, Selicorni A, Rossi C, Tenconi R, Zenker M, Merlo D, Dallapiccola B,

Iyengar R, Bazzicalupo P, Gelb BD,

Tartaglia M. Mutation of *SHOC2* promotes aberrant protein

N-myristoylation and causes Noonan-like syndrome with loose anagen hair. *Nat Genet.* 2009 ;41:1022-6.

- 3) 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. *Hum Genet.* 2010 Sep 30. [Epub ahead of print]

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

論文発表 別紙

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

「MEK2 変異を同定した CFC 症候群の臨床像および遺伝カウンセリング」 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

Cardio-facio-cutaneous 症候群（以下CFC症候群）はRAS/MAPKシグナル伝達系を構成する複数の遺伝子のうちの一つの異常が原因であり、その臨床症状は多彩であると考えられる。十分な症例数の集積がないために臨床症状の全体像は不明な部分が多く、臨床像から原因遺伝子を推定することは困難である。今回、MEK2 変異を持つCFC症候群患児の臨床所見及び遺伝子診断の結果をもとに行った遺伝カウンセリングについて検討した。

研究協力者

西恵理子 愛知県心身障害者コロニー中央病院
青木洋子 東北大学大学院医学系研究科遺伝病学
松原洋一 東北大学大学院医学系研究科遺伝病学

A. 研究目的

CFC症候群は2006年にその原因遺伝子が同定された稀少疾患である。その表現形はCostello症候群やNoonan症候群と重なるために臨床的特徴からの診断が困難なことが多い。また一般臨床医にその疾患名が浸透しておらず実際の臨床像も不明な点が多いため、まだ多くの患者が本症を疑われることもなく未診断のまま存在すると考えられる。

今回比較的特徴的所見を多く有するMEK2変異のCFC症候群男児を経験し、臨床像の詳細と遺伝カウンセリングの内容について報告する。

CFC症候群の症例の臨床症状を検討することでCFC症候群の診断基準の策定に貢献するとともに、CFC症候群の患者の合併症の治療や予防に有益な情報を得ることを研究目的とした。

B. 研究方法

愛知県心身障害者コロニー中央病院に通院する精神遅滞、顔貌の特徴、頭髪、皮膚の特徴からCostello症候群、CFC症候群関連疾患と考えられる患児について東北大学遺伝学教室で原因遺伝子の変異解析を行った。本患者の生育歴、身体的特徴、合併症の詳細については臨床録で後方視的に検討した。

（倫理面への配慮）

遺伝学的検査は2003年8月の遺伝医療関連10学会編「遺伝学的検査に関するガイドライン」、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成16年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号）を遵守して実施した。また学術発表においては患者の代諾者の同意を十分なインフォームドコンセントの元に書面で取得している。

C. 研究結果

症例の詳細

1歳男児。出生時母31歳。前回妊娠15週にて胎児水腫で子宮内死亡。今回の妊娠中、12週で項部浮腫を認める。15週で羊水染色体検査で異常なし。22週で羊水過多がみられた。相対的に頭囲が大きく頭囲骨盤不適合の診断のもとに緊急的な帝王切開となった。

出生体重3344g、身長50cm、胸囲32cm、頭囲36cm。周産期のトラブルはなく哺乳の問題もなかった。生後3ヶ月頃に発達の遅れで小児科受診。生後9ヶ月で何らかの先天異常症候群を疑われて当院紹介受診。

外表所見：出生後の成長障害と相対的大頭（身長-3SDに対して頭囲±0SD）、頭髪は粗で薄い。薄い眉毛、耳介低位、耳介変形（大きい耳、目立つ対耳輪、複雑に変形した耳輪脚、耳甲介）を認める。幅広い額、側頭部のnarrowing、眼窩上縁の低形成、眼瞼下垂を伴う下向きの眼瞼裂、低い鼻根と前向きの鼻孔がみられる。

内部奇形のスクリーニングの結果、心臓超音波所見は名大左大静脈遺残 肺動脈の肥厚を認めた。腎奇形は無い。二分口蓋垂を認める。

両側 90 dB の難聴を認め補聴器作成している。

皮膚は色黒であり、柔らかく伸びのある皮膚である。手掌は柔らかく屈曲線は深い。爪は極めて薄く割れやすい。

生活の中で、音への過敏性があり掃除機やドライヤーの音を嫌がる。便秘傾向も強い。

運動発達は1歳半で寝返り、2歳半で坐位。2歳時の総合発達指数 (KIDS) は38であった。

次子再罹患率に関する遺伝カウンセリングを行った。本疾患は MEK2 遺伝子のヘテロ変異による常染色体優性遺伝型式の疾患であり、両親検索にて患児と同一の変異は認められなかったことから患児は新生変異であり次子再罹患率の上昇はないと基本的には考えられる。しかしながら本疾患では生殖腺モザイクと考えられる同胞例の報告はないものの、その否定はできない。他の同様の遺伝形式の疾患では1%~5%程度の間で生殖腺モザイクによる再罹患率の上昇があることを説明した。

D. 考察

CFC 症候群は、RAS/MAPK 系のシグナル伝達の変異によって生じる RAS/MAPK 症候群、あるいは Rasopathy と言われる一群の疾患の一つである。Noonan 症候群、Costello 症候群と臨床像は重複しておりその臨床的な区別は困難なことが多い。CFC 症候群の特徴として、相対的大頭、幅広い額、側頭部の narrowing、眼窩上縁の低形成、眼瞼下垂を伴う下向きの眼瞼裂、低い鼻根と前向きの鼻孔、耳介低位と巻き込みの強い耳輪などが知られている。

今回の症例は新生児期に心疾患を指摘されていなかったために、前医では Noonan 症候群として診療されていた。顔貌の強い特徴、皮膚所見、中等度異常の精神運動遅滞などからは CFC として特徴的であり、特に耳介は、変形の強い形態を持つ大耳であり本症例の特記すべき所見の一つと考えられた。また薄い爪も本症の特徴の一つと考えられた。

遺伝カウンセリングでは、遺伝子の変異はいつでも誰にでも生じる普遍的な現象であることや、本症が新

生変異であって次子再罹患率は低いことを伝えたが、これも本症例が遺伝子変異を同定されたために説明できた事柄である。正確な遺伝子診断により、より科学的に本症についての遺伝学的な説明が可能となった。

E. 結論

RAS-MAPK 症候群の一つである MEK2 変異による CFC 症候群の1例の臨床像を検討した。症例の蓄積により正確な臨床診断が可能となろう。より正確な臨床診断が、系統的で効率的な原因遺伝子の診断に有用であると考えられた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Seiji Mizuno, Daisuke Fukushi, Reiko Kimura, Kenichiro Yamada, Yasukazu Yamada, Toshiyuki Kumagai, Nobuaki Wakamatsu

Clinical and genomic characterization of siblings with a distal duplication of chromosome 9q

(9q34.1-qter) Am J Med Genet A. in press

2) 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. 2010 Dec;152A(12):3057-67

3) 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]

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 Mar;31(3):284-94.

2. 学会発表

S. Mizuno, M. Oshiro, M. Seishima, N. Okamoto, Y. Makita, N. Wakamatsu

Ectodermal Dysplasia, Vertebral Anomalies, Hirschsprung Disease, Growth and Mental Retardation: A Clinical Report of a Boy with BRESEK Syndrome.

60th annual meeting of American Society of Human Genetics Washington DC 2010.11.3

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当無し

「コストロ症候群の歯科口腔所見に関する研究」
研究分担者 大橋博文 埼玉県立小児医療センター・遺伝科

研究要旨

コストロ症候群の患児の歯科口腔所見の評価のための MDCT の有用性を検討した。6例のヒト頭蓋骨を用いた比較検討で、MDCT は標準的歯科口腔精密診査である側貌頭部X線規格撮影、パノラマ X 線撮影、歯形模型解析の代替法として信頼性があることが示された。また、本症患児2例で MDCT を用いた歯科口腔評価を行った結果、2例に共通する所見として頭蓋骨に対する顔面骨の矮小化、突出傾向の顔貌、狭窄歯列弓、歯牙の矮小化等を認めた。今後さらに検討を進めコストロ症候群での歯科口腔所見の特徴を明らかにし本症候群での歯科口腔ケアの指針を提言したい。

研究協力者

清水 健司（埼玉県立小児医療センター遺伝科）
小林 亮介（日本大学松戸歯学部小児歯科学教室）
平井 則光（同上）
高橋 昌嗣（同上）
松根 健介（同上）
前田 隆秀（同上）

A. 研究目的

コストロ症候群では、成長・発達の障害、心疾患、骨格異常、皮膚や頭髮異常、好腫瘍発生性など多彩な症状が知られているが、歯科口腔所見は十分に解明されておらず、高口蓋、口蓋垂裂、巨舌、歯肉肥厚、エナメル質形成不全、歯萌出遅延、不正咬合、口腔周囲過敏症など、主として病歴聴取や口腔内診査で得られる所見の範囲にとどまる。本症児は通常精神発達遅滞を伴い特に幼少期には過敏性もあり、本人の理解と協力を必要とする頭部X線規格撮影、パノラマ X 線撮影、歯形模型によるいわゆる標準的な歯科口腔精密診査が困難である。そこで本研究では、これらの歯科口腔精密診査の代替として MDCT による画像解析の有用性を検討した。さらに、この MDCT を用いて実際2名のコストロ症候群患児の解析を行った。

B. 研究方法

1) MDCT を用いた歯科口腔診査法の検討

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、パノラマ X 線写真・側貌頭部 X 線規格写真撮影と MDCT を行った。MDCT では、画像を二次元・三次元再構築し、パノラマエックス X 線像、側貌頭部 X 線規格像を得、また歯の長さ・幅や顎の大きさなどの計測のために頭蓋顎顔面ならびに口腔器官も三次元構築した。

a) パノラマ X 線撮影と MDCT の比較検討：乳歯・永久歯の萌出状態、歯根の形成状態の解析結果を比較検討した。歯根の形成状態は Nolla の石灰化年齢を用いて評価を行った。

b) 側貌頭部 X 線規格撮影と MDCT の比較検討：19 個のランドマークを用いて Downs 解析を行い角度分析の比較検討を行った。また、線分析は3つのランドマークを使って従来の側貌頭部 X 線規格写真と MDCT の比較検討を行った。従来の側貌頭部 X 線規格写真は実測値より約 1.1 倍されているため、実測値の計算し、MDCT と比較検討した。有意差検定は T 検定を用いた。

c) 歯・顎の実測と MDCT 像の比較検討：ヒト頭蓋骨における歯のサイズと顎の大きさを実測し、MDCT 像から三次元構築した画像を用いての歯ならびに顎の大きさの計測を行った。

2) コストロ症候群患児の MDCT 歯科口腔評価

HRAS 遺伝子 34G>A(G12S)変異のコストロ症候群の患児2例（患児A：6歳6か月女児；患児B：7歳0か月女児）を対象とした。MDCT を撮影し二次元・三次元再構築し、埋伏後続永久歯の存在、過剰歯

の有無、歯冠・歯根の成長度合、顎骨構造形態、歯式、歯冠幅径の計測、歯列弓長径・幅径、歯列弓長と歯冠総幅径の差、頭部X線規格撮影分析を行った(図1-4)。計測は冠状、矢状、水平断面(図5、6)で行った。

(倫理面への配慮)

患児での MDCT を含めた歯科口腔診査は診療の一環として当施設の倫理委員会での承認を経た説明と同意に基づいて行った。

C. 研究結果

1) MDCT を用いた歯科口腔診査法の検討

a) パノラマX線撮影と MDCT の比較検討

乳歯・永久歯の萌出状態は MDCT 像でもパノラマ X線写真と同様に萌出本数や永久歯数を確認できた。歯根の形成状態は、下顎においては両解析とも歯根完成度値は近似し有意差がなかったが、上顎は側貌頭部 X線規格写真より MDCT 像で歯根形成量が有意に早期形成の値を示したものの、臨床的評価には用いると考へた。

b) 側貌頭部X線規格撮影と MDCT の比較検討

顎顔面の成長方向の角度分析は乳歯・混合歯列期並びに永久歯列期において側貌頭部 X線規格写真と MDCT 像ともに近似値を示し有意差はなかった。頭蓋顎顔面の大きさの線分析解析は乳歯・混合歯列期並びに永久歯列期で側貌頭部 X線規格写真と MDCT 像で各計測部位で近似値を示し有意差はなかった。

c) 歯・顎の実測と MDCT 像の比較検討

顎と歯の大きさを MDCT 像と実測値の比較では、各計測部位で近似値を示し有意差はなかった。

2) コステロ症候群患児の MDCT 歯科口腔評価

両患児ともに顔面骨は頭蓋骨と比較して小さかった。患児 A は歯冠・歯根の成長が遅延し、下顎左側第二大臼歯が先天欠如していた。一方、患児 B は歯冠・歯根の成長、乳歯から永久歯への交換は正常であった。歯列弓は両患児ともに長径は若干短く幅径は C-C 間で軽度に、E-E 間(または 6-6 間)で大幅に狭窄していた。頭部 X線規格撮影分析で患児 A は Skeletal で SNB・SNP が小さく Convexity は大きく突出顔貌の形態だった。Denture で U-1 to FH plane、U-1 to

SN plane、L-1 to Mandibular が小さく Interincisal は大きかった。一方、患者 B は Skeletal で異常はないが Denture で U-1 to FH plane、U-1 to SN plane、Interincisal が大きく異常値を示した。両患児とも上下顎の歯列弓長が歯牙の大きさに対して小さかった。

図 1 歯式と歯冠幅径

患児A											
10.1	9.0	7.3	6.2	5.6	8.7	9.0	6.8	7.0	9.0	10.4	
6	E	D	C	B	1	1	C	D	E	6	
6	E	D	C	2	1	1	2	C	D	E	6
11.9	10.2	8.4	6.5	6.2	5.4	5.4	5.9	6.5	8.1	10.8	12.1
.. (単位:mm)											

図 2 歯列弓長径と歯列弓幅径

図 3 歯列弓長と歯冠総幅径とその差

(単位:mm)		歯列弓長径	歯列弓幅径		
			C-C	E-E	6-6
患児A	患児上顎	24.5	25.5	28.0	—
	上顎6歳平均	25.39	31.46	40.50	—
	患児下顎	22.1	23.1	27.6	—
	下顎6歳女児平均	22.62	24.28	30.97	—
患児B	患児上顎	25.3	30.4	27.6	29.8
	上顎7歳女児平均	26.63	32.72	37.31	40.71
	患児下顎	20.5	21.0	23.7	29.7
	下顎7歳女児平均	23.80	26.19	32.02	35.75

(単位:mm)		歯列弓長	歯冠総幅径	差
患児A	患児上顎	65.5	68.9	-3.4
	平均		70.6	
	患児下顎	60.1	59.9	+0.2
	平均		66.0	
患児B	患児上顎	82.7	94.9	-12.2
	7歳平均		94.6	
	患児下顎	95.5	97.4	-1.9
	平均		91.4	

	患児A	II A期平均	患児B	II C期平均
Skletal				
Convexity	19	10.5	16	11.50
A-B plane	-9	-5.70	5.5	5.75
SNA	81	80.09	82	81.35
SNB	70	76.04	75	76.38
Facial angle	80	84.50	84	82.85
SNP	69	75.29	73	74.90
Y axis	63	61.51	62	63.77
SN-S・Gn	75	70.80	72.5	71.45
Mandibular plane	33	29.50	36	31.13
Gonial angle	130	129.95	136	130.48
GZN	95	89.17	88	88.50
FH to SN	11	10.14	10	7.79
Denture				
U-I to FH plane	86	96.55	124	96.35
U-I to SN plane	75	87.19	114	88.81
L-I to mandibular	75	85.71	83	84.42
Interincisal	166	148.40	115.5	147.81
Occlusal plane	16.5	12.55	4	14.25

図4 頭部 X線規格写真分析

D. 考察

小児期の患児の口腔内評価は成人期での咬合異常の予測とその予防・治療を考える上でも重要である。しかし本症候群を含めて先天奇形症候群ではしばしば精神発達遅滞をもつために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。本研究で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型模型解析の代替となりえるかどうかを検討した。その結果、MDCTによる分析は、従来のパノラマX線像や側貌頭部X線規格写真ならびに歯型模型解析に基づいた測定基準値をそのまま適応して解析できることがわかった。またその解析原理から側貌頭部エックス線規格写真による解析と比較してより精密と考えられる。さらに測定頭蓋顎顔面内部の立体的な構造についてMDCTによってはじめて可能となる解析があるかどうか、今後の検討も期待される。

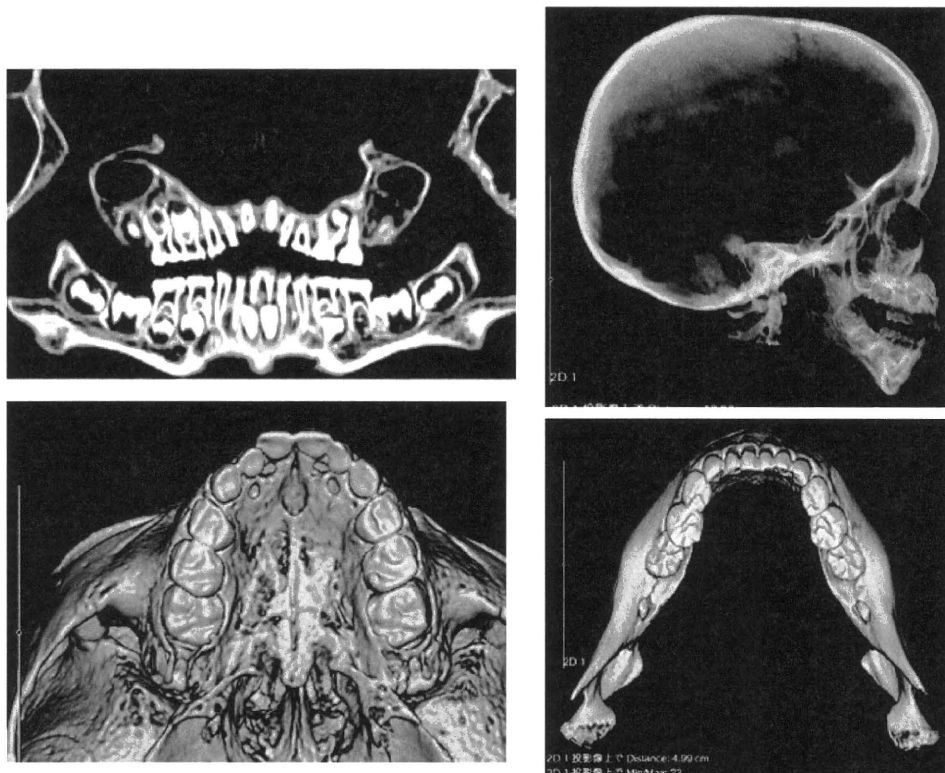


図5. 患児AのMDCTに基づく二次元・三次元再構築画像

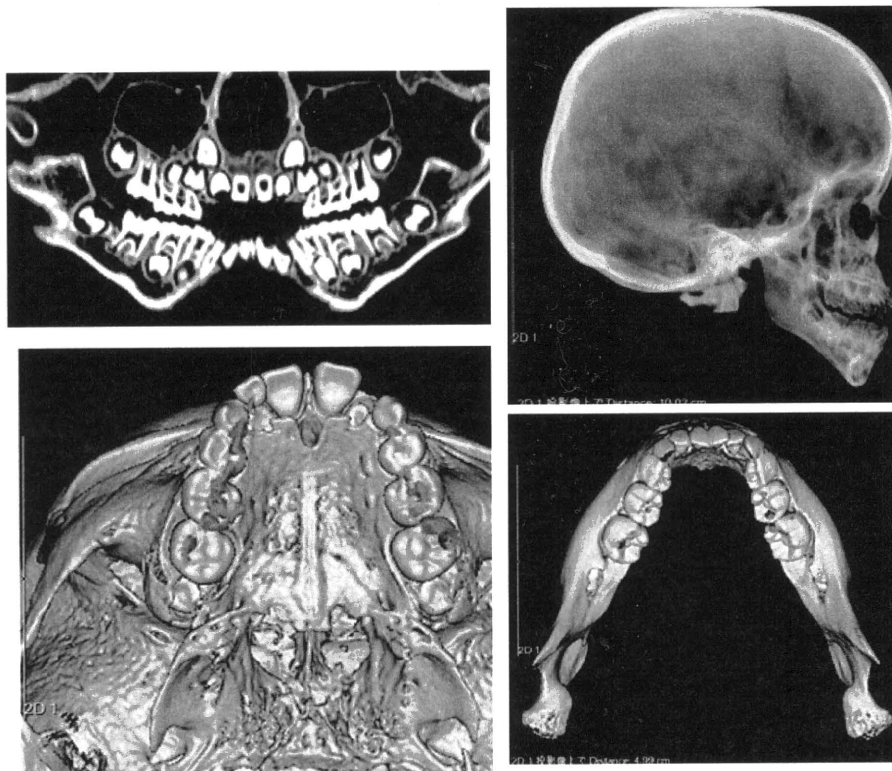


図6. 患児BのMDCTに基づく二次元・三次元再構築画像

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、本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。

本年度、実際にMDCTを用いて2例のコステロ症候群患児の歯科口腔解析を行った。2例に共通する所見として頭蓋骨に対する顔面骨の矮小化、突出傾向の顔貌、狭窄歯列弓、歯牙の矮小化等を認めた。今後検討を進め本症候群での歯科口腔所見の特徴を明らかにし、歯科口腔ケアの指針を提言したい。

E. 結論

コステロ症候群の健康管理として幼少期からの歯科口腔領域のケアは重要である。そのためには歯科口腔の精密診査が必須となるが、従来精神発達障害をもつ患児では協力を得ることがしばしば困難であった側頭部エックス線規格写真、パノラマX線撮影、歯型模型分析の代替としてMDCTによる三次元画像解析は有用であると考えた。本方法を用いてコステロ症候群の歯科口腔領域の特徴を明らかにし、患児の健康管理に役立てたい。

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。