

201024193A

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患研究事業

ソトス症候群のスクリーニング・  
診断システムの開発と実用化

平成22年度 総括研究報告書

研究代表者 富田博秋

平成23(2011)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

---

ソトス症候群のスクリーニング・  
診断システムの開発と実用化

---

平成22年度 総括研究報告書

研究代表者 富田 博秋

平成23 (2011) 年 3月

# 総括研究報告書（平成22年度）

## 目 次

### I. 総括研究報告

#### ソトス症候群のスクリーニング・

診断システムの開発と実用化 . . . . . 1

富田 博秋

資料1 ソトス症候群罹患者リンパ芽球において顕著な発現制御を受ける  
候補疾患マーカー遺伝子 . . . . . 6

資料2 ソトス症候群罹患者リンパ芽球において発現変化している遺伝子  
のカテゴリ . . . . . 7

資料3 ソトス症候群罹患者リンパ芽球における遺伝子発現に関わる転写  
因子（上流解析結果） . . . . . 8

### II. 分担研究報告

#### 1. ソトス症候群疑い症例における

NFIX変異の調査研究 . . . . . 9

松本 直通

#### 2. Prader-Willi 症候群とSotos症候群の

合併例の検討 . . . . . 13

岡本 伸彦

3. Sotos症候群の臨床像の検討 . . . . . 16

黒澤 健司

4. 本邦におけるソトス症候群の診断の実態調査	19
福與 なおみ	
5. ソトス症候群に関する知識の羅患者・	
家族への普及・啓発	21
黒滝 直弘	
資料1 PWSとSTSの所見の比較 (分担研究課題： Prader-Willi 症候群と Sotos症候群の合併例の検討)	24
資料2 アレイCGH 解析結果 (分担研究課題： Prader-Willi 症候群と Sotos症候群の合併例の検討)	25
資料3 ソトス症候群の会の開催要項 (分担研究課題： Sotos症候群の 臨床像の検討)	26
資料4 ソトス症候群の会の開催報告書 (分担研究課題： Sotos症候群の 臨床像の検討)	29
資料5 ソトス症候群 家族向けハンドブック 草稿 (第1稿) (分担研究課題：ソトス症候群に関する知識の羅患者・家族へ の普及・啓発)	45
III. 研究成果の刊行に関する一覧	80
IV. 研究成果の刊行物・別冊	85

# I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
総括研究報告書

ソトス症候群のスクリーニング・診断システムの開発と実用化

研究代表者: 富田 博秋

東北大学大学院 医学系研究科 精神・神経生物学分野 准教授

研究協力者: 田中 千晶、兪 志前

(東北大学大学院 医学系研究科 精神・神経生物学分野)

研究要旨： 研究班として下記の研究計画(1)～(6) を遂行し、本症のスクリーニング・診断システムの開発と実用化のための研究開発と診断、支援の体制作りを進めた。(1) 臨床症状出現様態の把握と臨床評価によるスクリーニングシステムの確立。(2) 症状と欠失、変異様態との相関解析と効率的な染色体欠失検出システムの確立。(3) 非欠失症例における効率的な変異検出手技の開発と実用化。(4) NSD1のエピジェネティック、遺伝子転写制御機構と本症の分子病態の解明。(5) NSD1変異の影響で本症に特異的に発現変化する分子マーカーを用いた簡便なスクリーニング、診断法の開発と実用化。(6) ソトス症候群の知識の普及、啓発。このうち研究代表者は(4)、(5)の研究を進めるため、平成21年度で検出したソトス症候群罹患者の特異的に発現が誘導、抑制を受ける遺伝子について、平成22年度中に新たなコホートで確認を行い、病態解明や簡便なスクリーニング法に有用な生化学マーカーへの開発に繋げた。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

- 1) 松本直通・横浜市立大学大学院医学研究科 環境分子医科学・教授
- 2) 岡本伸彦・大阪府立母子保健総合医療センター 遺伝診療科・科長
- 3) 黒澤健司・神奈川県立こども医療センター 遺伝科・医長
- 4) 福與なおみ・東北大学病院 小児科・助教
- 5) 黒滝直弘・長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 精神神経科学分野・講師

A. 研究目的

研究班として下記の研究計画(1)～(6) を遂行し、本症のスクリーニング・診断システムの開発と実用化のための研究開発と診断、支援の体制作りを進めることを目的とした。(1) 臨床症状出現様態の把握と臨床評価によるスクリーニングシステムの確立。(2) 症状と欠失、変異様態との相関解析と効率的な染色体欠失検出システムの確立。

(3) 非欠失症例における効率的な変異検出手技の開発と実用化。(4) NSD1のエピジェネティック、遺伝子転写制御機構と本症の分子病態の解明。(5) NSD1変異の影響で本症に特異的に発現変化する分子マーカーを用いた簡便なスクリーニング、診断法の開発と実用化。(6) ソトス症候群の知識の普及、啓発。このうち、(1)、(2) は平成21年度研究の全国の本症の診療実態を調べる1次調査の結果を受けて、各施設の本症罹患者の症状などを詳細に調べる2次調査を福與らを中心に行うとともに、岡本、黒澤によって各所属施設で長期間に渡って診療している症例につき詳細な臨床研究が行うことで、症状と欠失、変異様態との相関等、臨床診断を効率的に行う上で有用な情報を抽出することを具体的な目的として設定した。(3) は、松本により変異特定研究、岡本による染色体微細異常スクリーニング研究を行うことで、NSD1の欠失、変異を伴わないソトス症候群様の症状を示す症例の病因の特定、診断方法開発に向けて有用な情報を集積するこ

とを具体的な目的とした。(4)、(5)は平成21年度で検出したソトス症候群罹患者の特異的に発現が誘導、抑制を受ける遺伝子について、富田を中心に新たなコホートでマーカーとしての有用性を確認する研究を行い、病態解明や簡便なスクリーニング法に有用な生化学マーカーへの開発に繋げることを目的とした。(6)は黒澤を中心に家族対象の普及啓発の会を開催すること、黒滝を中心に家族向けのパンフレットの作成を行うこと等を具体的な目的として設定し活動を行った。

## B. 研究方法

研究計画(1)、(2)については分担研究者である岡本、黒澤、福興の研究報告に、(3)については松本、岡本、(6)については黒澤、黒滝の報告書に詳述されているため割愛し、ここでは(4)、(5)の目的のために行われた研究について記載する。NSD1変異の影響で疾患特異的に発現変化する新規分子マーカーの探索のため、平成21年度にソトス症候群罹患者5名と健常者6名の株化リンパ芽球のマイクロアレイ解析により特定されたソトス症候群に特異的に発現が誘導あるいは抑制を受けている遺伝子群について新たなコホートで解析を行った。昨年度の対象となったコホートとは独立した新規のソトス症候群罹患者6名と健常対照者12名からのリンパ芽球を同時に解凍して経代培養を始め、総RNAを抽出してイルミナ社Human-6 V2 microarray で包括的な遺伝子発現を比較した。この細胞培養とマイクロアレイ実験を2回行い、アーティファクト要因と生物学的変化から来る要因との検討を行った。前年度のコホートの結果と併せて検討し、マーカーとしての有用性を確認する研究を行った。また、TRANSFACなどの転写因子データベースを活用し、発現変化のあった遺伝子群の上流の転写制御メカニズムの推定を行った。

## C. 研究結果

研究(1)、(2)については分担研究者である岡本、黒澤、福興の研究報告に、(3)については松本、岡本、(6)については黒澤、黒滝の報告書に詳述されているため割愛し、ここでは(4)、(5)の目的のために行われた研究について記載する。本年度行った新たなコホートと前年度のコホートとでともに遺伝子発現が20%以上増加している遺伝子が107、20%以上減少している遺伝子が108検出された。このうち、両コホートともに倍以上発現が増加している遺伝子が19、半分以下に発現が減少している遺伝子が11特定された。これらの中で、ソトス症候群のリンパ芽球において健常対照者の8倍以上の発現亢進、あるいは1/8以下の発現抑制を受ける遺伝子がみられた(資料1)。これらの発現変化を受ける遺伝子が多く含まれる機能カテゴリを解析したところ、PHRドメインを含む遺伝子、アポトーシスに関する遺伝子を多く含んでいた(資料2)。ソトス症候群罹患者において発現上昇する遺伝子の上流に高頻度にみられ、発現抑制を受ける遺伝子の上流領域での頻度が低い転写因子結合部位を解析したところ転写因子OCT1/POU2F1の結合部位が検出された(資料3)。

## D. 考察

健常対照者には高発現するのに対し、ソトス症候群罹患者では発現しない遺伝子や、逆に健常対照者では発現がみられないのに対し、ソトス症候群罹患者では高発現する遺伝子が特定され、疾患特異的マーカーとしての利用や病態解明に有用である可能性が示唆された。ソトス症候群罹患者のリンパ芽球で発現変化を受ける遺伝子群はアポトーシス関連遺伝子を多く含んでいた。NSD1 ノックアウトマウスではアポトーシスが観察される (Rayasam et. al., EMBO J, 2003) ことなどからNSD1変異により、アポトーシス関連遺伝子の転写に顕著な変化が生じ、各組織でアポ

トーススの異常を引き起こすことで本症の症状が顕在化することが推察された。ソトス症候群罹患者のリンパ芽球で発現変化を受ける遺伝子群には転写因子OCT1/POU2F1に制御されることが知られる遺伝子が多かったが、先行研究から転写因子OCT1はNSD1により修飾を受けるNFkBのp65の制御を受けることが知られることから、本知見はNSD1の変異、欠失の下流でおこる病態メカニズムを解明する上で有用と考えられた。

## E. 結論

下記の研究計画(1)~(6)を遂行し、本症のスクリーニング・診断システムの開発と実用化のための研究開発と診断、支援の体制作りを進めた。

2つの独立したコホートでともに倍以上発現が誘導されている遺伝子を19、半分以下に発現が抑制されている遺伝子を11特定したが、その中にはソトス症候群検体において健常対照者の8倍以上の発現亢進、あるいは1/8以下の発現抑制を受ける遺伝子を認め、疾患特異的マーカーとしての利用や病態解明に有用である可能性が高まった。次年度はソトス症候群の診断と支援活動をさらに充実させ、並行して新規に本研究に参加を希望する本症罹患者や本症症状を呈するが確定診断に至らない症例を対象に、平成22年度研究により得られた臨床知見の評価や候補マーカーを用いた解析を行うことで、本症のスクリーニング・診断システムの開発と実用化を進める。

## 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 1 4 件  
原著論文による発表 2 件

それ以外 (レビュー等) 4 件

### 1. 論文発表

1. Yu Z, Ono C, Sora I, Tomita H. Effect of Chronic Lithium Treatment on Gene Expression Profile in Mouse Microglia and Brain Dendritic Cells. Japanese Journal of Neuropsychopharmacology. 31, 109-110, 2011.
2. 兪志前, 小野千晶, 田邊陽一郎, 小松浩, 松岡洋夫, 曾良一郎, 富田博秋. 双極性障害治療薬のアストロサイトにおける発現プロファイルへの影響. Bipolar Disorder 9, 13-14, 2011.

### 2. 総説

1. 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)
2. 富田博秋: 遺伝子発現解析研究の実際~ブレインバンク運営に求められている品質管理とは. 脳バンク 精神疾患の謎を解くために. 光文社新書, 東京, pp167-176, 2011.
3. 富田博秋: 求められるブレインバンクの姿~ブレインバンクは実際に何をするのか~. 脳バンク 精神疾患の謎を解くために. 光文社新書, 東京, pp237-245, 2011.
4. 富田博秋: 精神神経疾患死後脳のバイオリソース整備. 独立行政法人科学技術振興機構研究開発戦略センター2011年版国際比較調査報告書, in press.

### 3. 学会発表等

1. 富田博秋. 精神科治療薬の奏功機序. 東北精神神経学会主催日本精神神経学会専門医制度・生涯教育研修会. 仙台 [2010/7/10]
2. Tanabe Y, Yu Z, Ono C, Hato A, Sora I, Matsuoka H, Tomita H. Mechanism of mood stabilizing action of Lamotrigene - comprehensive gene expression analysis of neuronal cells-. 平成 22



年度「包括脳ネットワーク」夏のワークショップ。札幌 [2010/7/28]

3. **Tomita H**, “Remaining tasks and new strategies in postmortem brain studies of psychiatric disorders”, Symposium “New trends in the postmortem brain studies of neuropsychiatric diseases” Neuro2010, 2010, Kobe [2010/9/3]

4. 兪志前、小野千晶、田邊陽一郎、曾良一郎、富田博秋。双極性障害治療薬のアストロサイトにおける遺伝子発現変化の包括的検討。日本神経科学会Neuro2010。神戸 [2010/9/3]

5. 田邊陽一郎、兪志前、小野千晶、羽藤愛、松岡洋夫、富田博秋。SK-N-SH細胞におけるラモトリギン投与後の包括的遺伝子発現解析。日本神経科学会Neuro2010。神戸 [2010/9/3]

6. 兪志前、小野千晶、田邊陽一郎、小松浩、松岡洋夫、曾良一郎、**富田博秋**。気分安定薬のアストロサイトにおける軸索誘導タンパク発現の誘導。第20回日本臨床精神神経薬理学会・第40回日本神経精神薬理学会。仙台 [2010/9/15]

7. 田邊陽一郎、兪志前、小野千晶、羽藤愛、松岡洋夫、曾良一郎、**富田博秋**。ラモトリギン投与によるヒトニューロン由来SK-N-SH細胞における包括的遺伝子発現の検討。第20回日本臨床精神神経薬理学会・第40回日本神経精神薬理学会。仙台 [2010/9/15]

8. 田中千晶、兪志前、田邊陽一郎、小松浩、松岡洋夫、曾良一郎、石井直人、**富田博秋**。統合失調症罹患者のTh1およびTh2細胞のマイクロアレイ遺伝子発現プロファイリング。第20回日本臨床精神神経薬理学会・第40回日本神経精神薬理学会。仙台 [2010/9/17]

9. **富田博秋**。精神疾患の薬剤開発に向けた機能ゲノムアプローチの展望。第20回日本臨床精神神経薬理学会・第40回日本神経精神薬理学会。仙台 [2010/9/17]

10. 兪志前、小野千晶、田邊陽一郎、小松浩、松岡洋夫、曾良一郎、富田博秋。リチウムの樹

状細胞を介した奏功機序解明のためのトランスクリプトーム研究。第18回日本精神行動遺伝医学学会。仙台 [2010/9/18]

11. 富田博秋、小野千晶、兪志前、福與なおみ、西村章、黒滝直弘、黒澤健司、岡本伸彦、松本直通。ソトス症候群罹患患者リンパ芽球のマイクロアレイ解析～NSD1の下流で発現調節を受ける遺伝子群の探索～。日本人類遺伝学会第55回大会。大宮 [2010/10/30]

12. 福與なおみ、岡本信彦、黒澤健司、松本直道、萩野谷和裕、植松貢、土屋滋、富田博秋。本邦におけるソトス症候群の診断の実態調査。日本人類遺伝学会第55回大会。大宮 [2010/10/30]

13. 兪志前、小野千晶、田邊陽一郎、小松浩、松岡洋夫、曾良一郎、富田博秋。双極性障害治療薬のアストロサイトにおける発現プロファイルへの影響。第9回Bipolar Disorder研究会。[2010/11/20]

14. 富田博秋。ソトス症候群研究からわかったこと、期待されること。ソトス症候群の会。神奈川 [2011/2/11]

## 1) 国外

口頭発表	5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. 総説

なし

### 3. 学会発表等

1. Ono C, Yu Z, Tanabe Y, Matsuoka H, Ishii N, Tomita H. Gene expression profiling of Th1/Th2 helper T cells from patients with schizophrenia. Collegium internationale neuro-psychopharmacologicum 51th congress, Hong Kong,

China. June 6-10, 2010

2. Yu Z, Ono C, Tanabe Y, Sora I, Tomita H. Effect of chronic lithium treatment on gene expression profiles in mouse microglia and brain dendritic cells.

Collegium internationale neuro-  
psychopharmacologicum 51th congress, Hong Kong, China. June 6-10, 2010

3. Tanabe Y, Yu Z, Ono C, Hato A, Sora I, Matsuoka H, Tomita H. Comprehensive gene expression analysis of SK-N-SH cells after Lamotrigine treatment. Collegium internationale neuro-psychopharmacologicum 51th congress, Hong Kong, China. June 6-10, 2010

4. Ono C, Yu Z, Tanabe Y, Ishii N, Tomita H. FACS-microarray study of Th1/Th2 helper T cells from patients with schizophrenia. 14th International Congress of Immunology (ICI 2010), Kobe, Japan. August 22-27, 2010

5. Yu Z, Ono C, Tanabe Y, Sora I, Tomita H. Effect of chronic lithium treatment on gene

expression profiles in mouse monocyte, microglia and brain dendritic cells. 14th International Congress of Immunology (ICI 2010), Kobe, Japan. August 22-27, 2010

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

**1) 特許取得:**

1. Australian Patent Application 2005258161  
Akil H, Bunney WE, Choudary PV, Evans SJ, Jones EG, Li J, Lopez JF, Thompson RC, Myers R, Tomita H, Vawter MP, Watson S. Genes and pathways differentially expressed in bipolar disorder and/or major depressive disorder (Date of Acceptance: May 6, 2011)

2. ソトス症候群の診断に有用な末梢血マーカーについて特許出願準備中

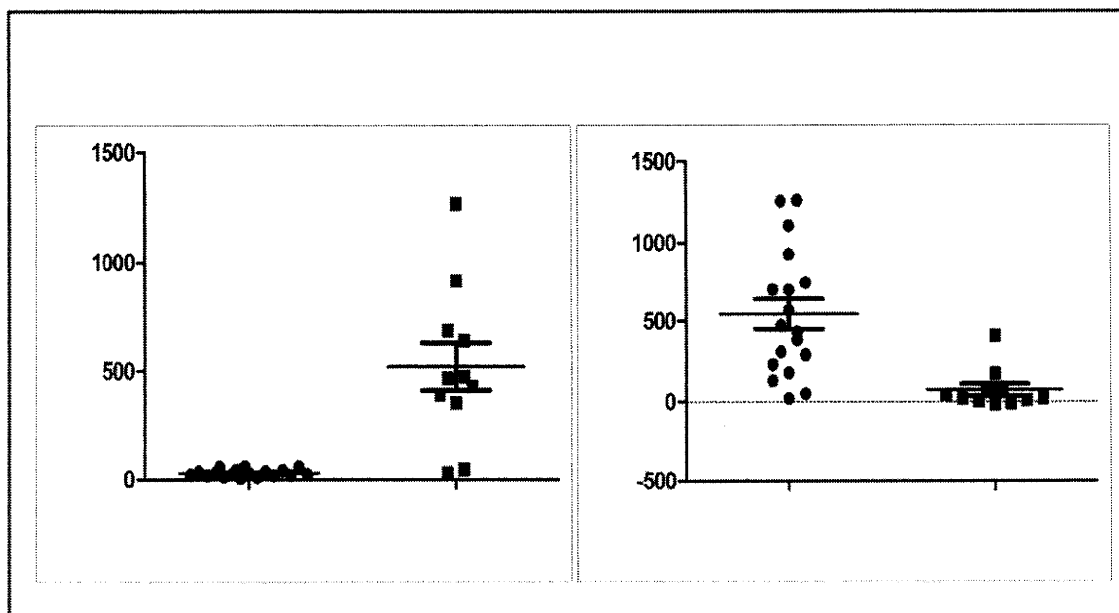
**2) 実用新案登録:** なし

**3) その他:** なし

資 料

## 資料 1

ソトス症候群罹患リンパ芽球において顕著な発現制御を受ける候補疾患マーカー遺伝子



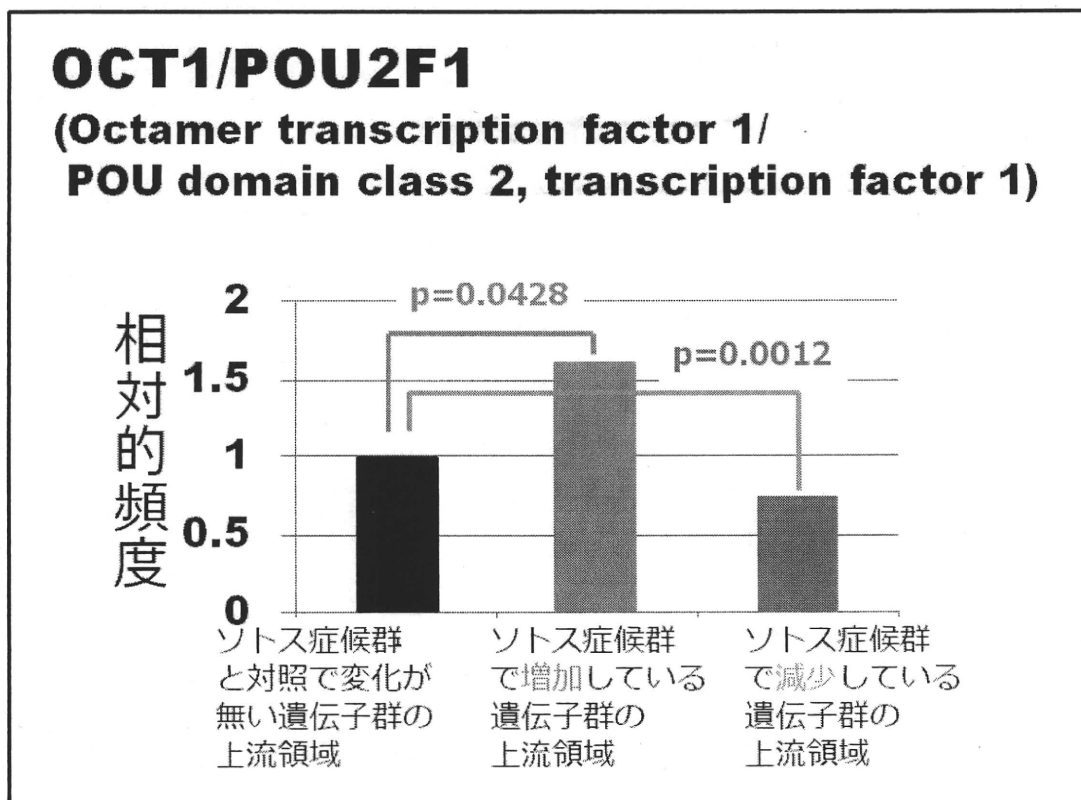
## 資料 2

ソトス症候群罹患患者リンパ芽球において発現変化している遺伝子のカテゴリ

遺伝子カテゴリ	遺伝子数	変化した 総遺伝子数	%	カテゴリに 属する総 遺伝子数	Enrichment 比	P値
膜結合小胞	15	135	7.5	568	2.50	0.003
アクチン結合	8	195	4.0	247	3.19	0.013
PHRドメイン	3	173	1.5	5	57.78	0.001
解糖系 RING型	4	195	2.0	44	8.97	0.010
Zinc Finger	9	173	4.5	296	2.93	0.012
アポトーシス	13	143	6.5	602	2.04	0.025
ユビキチン化	5	143	2.5	119	3.97	0.037

### 資料 3

ソトス症候群罹患リンパ芽球における遺伝子発現に関わる転写因子（上流解析結果）



## II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

ソトス症候群のスクリーニング・診断システムの開発と実用化  
分担研究課題： ソトス症候群疑い症例における *NFIX* 変異の調査研究

分担研究者 松本直通 横浜市立大学医学研究科遺伝学 教授

研究要旨：平成 22 年度にソトス症候群と同じく過成長症候群に属する稀な疾患である Marshall-Smith 症候群 (MSS) の責任遺伝子 *NFIX* が新たに単離された (Am J Hum Genet, 2010)。MSS その稀少性から診断が容易ではなくソトス症候群との臨床的鑑別や違いなど未解明な点も多い。本年度はソトス症候群を疑い責任遺伝子 *NSD1* の欠失や点変異を認めない症例 48 例と臨床的に MSS と診断された 1 例を対象に *NFIX* 遺伝子と *RNF135* 遺伝子 (Nat Genet, 2007: Sotos 様症候群 6 症例で変異が報告) のスクリーニングを行った。その結果ソトス症候群疑いの症例 2 例に於いて *NFIX* のミスセンス変異を同定した (4%) (未発表)。*RNF135* は全例で異常を認めなかった。2 つの変異とも正常検体 250 名で認められない変異であった。その 2 家系の臨床情報の再調査を予定している。

#### A. 研究目的

ソトス類縁疾患の中で近年報告された *RNF135* 変異 (原因不明の過成長症候群) および *NFIX* 変異 (ソトス様症候群あるいは MSS) は、同定された疾患概念が稀かつ欧米での症例であり本邦症例における表現型は明確でない。比較的よく知られたソトス症候群疑いの症例に期せずして混入している可能性あるいは従来ソトス症候群にも *NSD1* 以外の遺伝子変異が同定される可能性がある。本研究は *NSD1* 異常 (欠失や点変異) を除外したソトス症候群疑い症例における *NFIX* および *RNF135* 異常が遺伝的に寄与する割合を調査することを目的とした。

#### B. 研究方法

ソトス症候群を疑い責任遺伝子 *NSD1* の欠失や点変異を認めない症例 48 例と臨床的に MSS と診断された 1 例を対象に *NFIX* 遺伝子と *RNF135* 遺伝子のタンパク質コード領域のエクソン及びエクソン-イントロン境界を対象に PCR 産物を 100-300 bp に成るように設計し High Resolution Melt (HRM) 法を用いてスクリーニングを行った。HRMにて変異が疑われる PCR 産物は精製後ダイレクトシーケンス法で検証した。変異・多型については両親検索を行い遺伝性や突然変異の可能性を検討した。

#### C. 研究結果

*RNF135* 異常を認める症例は無かった。*NFIX* 遺

伝子のミスセンス異常を 2 例に認めた (未発表のため詳細は控える)。それぞれについて両親検体を検討したが 1 例は両親に認めず新規突然変異であった。もう一例のミスセンス変異は母親由来であったが、臨床的に過成長を疑う所見があり親子例の可能性を含め詳細な臨床症状の検討を計画中である。

#### D. 考察

詳細な臨床情報待ちではあるが、臨床的なソトス症候群と MSS の本邦症例の鑑別や特徴など興味深い知見が得られる可能性がある。また同定されたミスセンス変異はこれまで報告のある *NFIX* 遺伝子異常が全て protein truncation 型であるのため重要な知見と位置づけられる。

#### E. 結論

ソトス症候群を疑い責任遺伝子 *NSD1* の欠失や点変異を認めない症例 48 例と臨床的に MSS と診断された 1 例を対象に *NFIX* 遺伝子と *RNF135* 遺伝子のスクリーニングを行い、2 例に於いて *NFIX* のミスセンス変異を同定した (4%) (未発表)。ミスセンス変異の報告は世界的に初めてである。*RNF135* は全例で異常を認めなかった。

F. 健康危険情報  
特になし。

G. 研究発表



## 1. 論文発表

- Shiihara T, Maruyama K-i, Yamada Y, Nishimura A, Matsumoto N, Kato M, Sakazume S. A case of Baraitser-Winter syndrome with unusual brain MRI findings of pachygyria, subcortical band heterotopia and periventricular heterotopias. *Brain Dev* 32(6), 502-505, 2010.
- Saitsu H, Tohyama J, Kumada T, Egawa K, Hamada K, Okada I, Mizuguchi T, Osaka H, Miyata R, Furukawa T, Haginoya K, Hoshino H, Goto T, Hachiya Y, Yamagata T, Saitoh S, Nagai T, Nishiyama K, Nishimura A, Miyake N, Komada M, Hayashi K, Hirai S, Ogata K, Kato M, Fukuda A, Matsumoto N. Dominant negative mutations in  $\alpha$ -II spectrin cause early onset West syndrome with severe cerebral hypomyelination, spastic quadriplegia, and developmental delay. *Am J Hum Genet* 86(6):881-889, 2010.
- Saitsu H, Kato M, Okada I, Orii KE, Kondo N, Wada T, Hoshino H, Kubota M, Arai H, Tagawa T, Kimura S, Sudo A, Miyama S, Takami Y, Watanabe T, Nishimura A, Nishiyama K, Miyake N, Osaka H, Hayasaka K, Matsumoto N. *STXBP1* mutations in severe infantile epilepsies with suppression-burst pattern. *Epilepsia* 51(12): 2397-2405, 2010
- Sakai H<sup>#</sup>, \*Yoshida K<sup>#</sup> (<sup>#</sup>denotes equal contribution), Shimizu Y, Morita H, Ikeda S-i, Matsumoto N. Analysis of an insertion mutation in a cohort of 93 patients with spinocerebellar ataxia type 31 (SCA31) from Nagano, Japan. *Neurogenet* 11(4): 409-415, 2010
- Osaka H, Yamamoto R, Hamanoue H, Nezu A, Sasaki M, Saitsu H, Kurosawa K, Shimbo H, Matsumoto N, Inoue K. Disrupted SOX10 regulation of GJC2 transcription causes Pelizaeus-Merzbacher-Like Disease. *Ann Neurol* 68(2): 250-254, 2010
- Nishimura A, Hiraki Y, Shimoda H, Tadaki H, Tsurusaki Y, Miyake N, Saitsu H, Matsumoto N. *De novo* deletion of 1q24.3-q31.2 in a patient with severe growth retardation. *Am J Med Genet* 152A:1322-1325, 2010
- Komoike Y, Fujii K, Nishimura A, Hiraki Y, Michiko, Hayashidani M, Shimojima K, Nishizawa T, Higashi K, Yasukawa K, Saitsu H, Miyake N, Mizuguchi M, Matsumoto N, Osawa M, Kohno Y, Higashinakagawa T, Yamamoto T. Zebrafish gene knockdowns imply roles for human *YWHAG* in infantile spasms and cardiomegaly. *Genesis* 48(4): 233-243, 2010.
- Doi H, Koyano S, Miyatake S, Matsumoto N, Kameda T, Tomita A, Miyaji Y, Suzuki Y, Sawaishi Y, Kuroiwa Y. Siblings with the adult-onset slowly progressive type of pantothenate kinase-associated neurodegeneration and a novel mutation, Ile346Ser, in PANK2: Clinical features and (99m)Tc-ECD brain perfusion SPECT findings. *J Neurol Sci* 290 (1-2): 172-176, 2010.
- Miyake N, Kosho T, Mizumoto S, Furuichi T, Hatamochi A, Nagashima Y, Arai E, Takahashi K, Kawamura R, Wakui K, Takahashi J, Kato H, Yasui H, Ishida T, Ohashi H, Nishimura G, Shiina M, Saitsu H, Tsurusaki T, Doi H, Fukushima Y, Ikegawa S, Yamada S, Sugahara K, Matsumoto N. Loss of decorin dermatan sulfate impairing collagen bundle formation in a new type of Ehlers-Danlos syndrome. *Hum Mut* 31(8): 966-974, 2010
- Kosho T, Miyake N, Hatamochi A, Takahashi J, Kato H, Miyahara T, Yasui H, Ishida T, Ono K, Kosuda T, Inoue A, Kohyamab M, Hattori T, Ohashi H, Nishimura G, Kawamura R, Wakui K, Fukushima Y, Matsumoto N. A New Ehlers-Danlos Syndrome With Craniofacial Characteristics, Multiple Congenital Contractures, Progressive Joint and Skin Laxity, and Multisystem Fragility-related Manifestations. *Am J Med Genet* 152A (6): 1333-1346, 2010.
- Kimura S, Saitsu H, Blanka A, Schaumann BA, Shiota K, Matsumoto N, and Ishibashi M. Rudimentary Claws and Pigmented Nail-like Structures on the Distal Tips of the Digits of *Wnt7a* Mutant Mice: *Wnt7a* Suppresses Nail-like Structure Development in Mice. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 88(6):487-496, 2010
- Kanazawa K, Kumada S, Mitsuhiro K, Saitsu H, Kurihara E, Matsumoto N. Choreo-ballistic movements in a case carrying a missense

- mutation in syntaxin binding protein 1 gene. *Mov Disord* 25(13):2265-2267, 2010
- Ng S, Bigham A, Buckingham K, Hannibal M, McMillin M, Gildersleeve H, Beck A, Tabor H, Cooper G, Mefford H, Lee C, Turner E, Smith J, Rieder M, Yoshiura K, Matsumoto N, Ohta T, Niikawa N, Nickerson D, Bamshad M, Shendure J. Exome sequencing identifies *MLL2* mutations as a cause of Kabuki syndrome. *Nat Genet* 42(9): 790-793, 2010.
- Yamada-Okabe T, Imamura K, Kawaguchi N, Sakai H, Yamashita M, Matsumoto N. Functional characterization of the zebrafish *WHSC1*-related gene, a homologue of human *NSD2*. *Biochem Biophys Res Commun* 402(2): 335-339, 2010.
- Okada I<sup>#</sup>, Hamanoue H<sup>#</sup>, (<sup>#</sup> denotes equal contribution) Terada K, Tohma T, Megarbane A, Chouery E, Abou-Ghoch J, Jalkh N, Cogulu O, Ozkinay F, Horie K, Takeda J, Furuichi T, Ikegawa S, Kiyomi Nishiyama K, Miyatake S, Nishimura A, Mizuguchi T, Niikawa N, Hirahara F, Kaname T, Yoshiura K-i, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Furukawa T, \*Matsumoto N, \*Saitu H. *SMO1* is essential for ocular and limb development in humans and mice. *Am J Hum Genet* 88(1): 30-41, 2011
- Tohyama J, Kato M, N, Kawasaki S, Kawara H, Matsui T, Akasaka N, Ohashi T, Kobayashi Y, Matsumoto N. Dandy-Walker malformation associated with heterozygous *ZIC1* and *ZIC4* deletion: Report of a new patient. *Am J Med Genet* 155(1): 130-131, 2011
- Furuichi T, Dai J, Cho T-J, Sakazume S, Ikema M, Matsui Y, Baynam G, Nagai T, Miyake N, Matsumoto N, Ohashi H, Unger S, Superti-Furga A, Kim O-H, Nishimura G, \*Ikegawa S. *CANT1* is also responsible for Desbuquois dysplasia, type 2 and Kim variant. *J Med Genet* 48(1): 32-37, 2011
- Saitu H, Hoshino H, Kato M, Nishiyama N, Okada I, Yoneda Y, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Kubota M, Hayasaka K, Matsumoto N. Paternal mosaicism of a *STXBP1* mutation in Ohtahara syndrome. *Clin Genet* (in press)
- Yano S, Bagheri A, Watanabe Y, Moseley K, Nishimura A, Matsumoto N, Baskin B, Ray PN. Familial Simpson-Golabi-Behmel syndrome: Studies of X-chromosome inactivation and clinical phenotypes in two female individuals with *GPC3* mutations. *Clin Genet* (in press)
- Nishimura-Tadaki A, Wada T, Bano G, Gough K, Warner J, Kosho T, Ando N, Hamanoue H, Sakakibara H, Nishimura G, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Wakui K, Saitu H, Fukushima Y, Hirahara F, \*Matsumoto N. Breakpoint determination of X;autosome balanced translocations in four patients with premature ovarian failure. *J Hum Genet* (in press)
2. 学会発表
- 第9回東北出生前医学研究会(1月30日於仙台)・松本直通「疾患遺伝子研究の新潮流」(特別講演)
- An International Workshop on Translational Science: Clinical Use, Efficacy and Translation of Basic Discoveries (Feb 1 at Yokohama) Naomichi Matsumoto “Whole Genome Approach to the Epilepsy-Related Gene” (invited lecture)
- 第19回群馬遺伝子診療研究会(2月23日於群馬大学、前橋)・松本直通「年齢依存性てんかん性脳症の最近の話題」(特別講演)
- 平成21年度厚生労働科学研究費難治性疾患克服研究事業研究成果発表会(3月12日於学術情報センター、東京) 松本直通・年齢依存性てんかん性脳症の分子疫学と臨床像の解明
- 第113回日本小児科学会学術集会(4月23日於岩手県民情報交流センター、盛岡)・シンポジウム「先天性疾患における最近の進歩：病態解明から遺伝子診断へ」・松本直通「染色体異常からの疾患遺伝子探索」(シンポジスト)
- European Human Genetic Conference 2010・Naomichi Matsumoto, Akira Nishimura, Yoko Hiraki. De novo deletion of 1q24.3-q31.2 in a patient with severe growth retardation. (Poster presentation) (June 12-15, 2010 at Gothenburg, Sweden)

久留米大学 Pediatric Ground Rounds・松本直通「年齢依存性てんかん性脳症の新知見」(招待講演)(久留米大学医学部、7月16日)

「Identification of two genes responsible for age-dependent epileptic encephalopathy」(invited lecture)

BioJapan2010 アカデミックシーズ発表会・松本直通「デルマタン4-O-硫酸基転移酵素-1は新しいタイプのエーラス・ダンロス症候群を引き起こす」(パシフィコ横浜、9月30日)

H. 知的財産権の出願・登録状況

特願 2010-106974・松本直通・Waardenburg 無眼球症候群の検出方法・横浜市立大学・平成 22 年 5 月 7 日

Joint Egyptian-Japanese Scientific Workshop, “A new era of genetic diseases” (organized by Ghada M.H. Abdel Salam and Naomichi Matsumoto) (National Research Center, Cairo, Egypt, Oct 3-4, 2010) Naomichi Matsumoto “Microarray technologies: Highways to genomic aberrations” (invited lecture)

Joint Egyptian-Japanese Scientific Workshop, “A new era of genetic diseases” (organized by Ghada M.H. Abdel Salam and Naomichi Matsumoto) (National Research Center, Cairo, Egypt, Oct 3-4, 2010) Naomichi Matsumoto “Isolation of the gene responsible for a new type of Ehlers-Danlos syndrome” (invited lecture)

Joint Egyptian-Japanese Scientific Workshop, “A new era of genetic diseases” (organized by Ghada M.H. Abdel Salam and Naomichi Matsumoto) (National Research Center, Cairo, Egypt, Oct 3-4, 2010) Naomichi Matsumoto “Haploinsufficiency of *STXBPI* causes Ohtahara syndrome” (invited lecture)

The 4<sup>th</sup> Asian Chromosome Colloquium (Beijing, China, Oct 11-14) Naomichi Matsumoto “Identification of two epilepsy-related genes from a 2.25-Mb deletion in one patient.” (invited lecture)

日本人類遺伝学会第 55 回大会 (大宮、10 月 30 日)  
松本直通「疾患ゲノム解析：遺伝性疾患のエクソーム解析」(次世代シーケンサーを用いたヒト(疾患)ゲノム解析の現状セッション・シンポジスト・座長)

第 22 回 NIH 金曜会 (National Institute of Health, Bethesda, MD 11 月 5 日) Naomichi Matsumoto

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

ソトス症候群のスクリーニング・診断システムの開発と実用化  
分担研究課題： Prader-Willi 症候群と Sotos 症候群の合併例の検討

分担研究者 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 科長

研究要旨： Prader-Willi 症候群 (PWS; MIM #176270)および Sotos 症候群(STS; MIM#117550) はそれぞれ 15q11-13 の欠失ないしゲノム刷り込み異常、5q35 の欠失ないし NSD1 の点変異による先天異常症候群である。両疾患を合併した男児を経験した。両症候群の特徴を兼ね備えていたが、発達遅滞、成長障害は非常に重度であった。マイクロアレイ解析の普及により、複数のゲノム異常を合併した症例が報告されており、このような例は今後増加する可能性がある。非典型的な Sotos 症候群例においては他の疾患の合併を念頭におく必要があり、マイクロアレイによる微細な染色体異常の解析は非常に重要である。

共同研究者：東京女子医科大学統合医科学研究所  
下島圭子、山本俊至

#### A. 研究目的

Prader-Willi 症候群 (PWS; MIM #176270)および Sotos 症候群 (STS; MIM#117550) はそれぞれ 15q11-13 の欠失ないしゲノム刷り込み異常、5q35 の欠失ないし NSD1 の点変異による先天異常症候群である。両疾患を合併した男児を経験した。両症候群の特徴を兼ね備えていたが、発達遅滞、成長障害は非常に重度であった。2 疾患の合併による臨床所見がどのように影響を受けるか検討した。

#### B. 研究方法

臨床経過は過去のカルテの記載や検査データを検討した。両親からインフォームド・コンセントを取得し、アレイ CGH 解析 ( Human Genome CGH Microarray 60K : Agilent Technologies, Santa Clara, CA) を行った。欠失は FISH で確認した。さらにマイクロサテライト解析、SNP タイピングを行い、欠失の由来を検索した。

#### C. 研究結果

症例の概要： 1 5 歳男児。在胎 39 週、出生体重 3010g、身長 51cm で出生。生後心雑音あり VSD、ASD、PDA が判明。新生児集中治療室に入院。小陰茎と停留精巣あり。筋緊張低下、哺乳不良で 6 ヶ月まで鼻注栄養を必要とした。両側性膀胱尿管逆流、水腎症を認めた。精神運動発達は遅れ、頸

定は 1 歳を過ぎた。G-band は 46,XY であったが、筋緊張低下が顕著なため、PWS の鑑別目的で実施した FISH 検査で 15q11-13 (SNRPN) の欠失を認めた。

幼児期の体格 SD 値は大きめであったが、学童期以降は成長率が徐々に低下し、骨年齢も遅延した。1 5 歳時点で重度精神運動発達遅滞を認め、独歩不可、有意語なく、高度側彎症合併。前頭部は広く突出、斜視、眼間開離、眼瞼裂斜下、内眼角贅皮、口角斜下、小さな手足、色白など特徴的身体所見であった。身長 140cm(-4.5SD)、体重 32 kg(-2.5SD)であったが、頭囲は年齢平均であった。

PWS だけで症状が説明できないため、他の染色体異常の可能性も考慮し、マイクロアレイ解析を行った。解析にあたってはインフォームド・コンセントを取得した。児の解析後、両親の FISH 解析も実施した。

解析結果：マイクロアレイ解析では FISH で判明していた PWS 領域に加えて、STS 責任領域の欠失も認めた。図にアレイ CGH 結果を示す。15q11-13 の領域、5q35 の領域に欠失を認めた。これ以外の部分にも多数のコピー数多型を認めたが、疾病との関連のないものであった。PWS の 15q11-13 染色体欠失、STS の 5q35 染色体欠失の切断点は過去に報告されている標準的な切断点であった。

両方の欠失は FISH でも確認した。FISH 解析では両親ともに欠失は認めなかった。

マイクロサテライト解析、SNP タイピングを行い、欠失のある染色体の由来を検索した結果、ともに父親由来染色体に生じていた。