

#### D. 考察

PWS と STS の合併は検索した範囲では世界第1例である。有名な微細欠失症候群全体でみても、同時に複数の症候群を伴った例の報告は検索した範囲ではみあたらなかった。

PWS の症状としては、筋緊張低下、皮膚色素低下、性腺機能低下、小さな手足などが顕著であった。

STS の症状としては、相対的に大きな頭部、広い前頭部、てんかん、先天性心疾患、水腎症などが顕著であった。

顔貌は PWS と STS の特徴を兼ね備えていると思われたが、側彎の程度は強く、歩行未獲得の上、有意語もなく、知的障害は最重度であった。幼児期は過成長が一時的に見られたが、発育障害も顕著であった。両疾患の合併は偶発的と考えられた。

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結果、欠失はともに父親由来染色体に生じていた。本例はてんかん・脳波異常を合併したが、これは Angelman 症候群ではないことが確認できた。

過去の報告では STS の 5q35 欠失は父親由来染色体に生じることが多いとされているが、本例も父親由来の 5 番染色体の欠失であることが判明した。

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。非典型的な症例においては他の疾患の合併を念頭におく必要がある。

#### E. 結論

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が病態解明に有効である。

文献 **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. 2010 ;152A:2103-9

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

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 *Congenit Anom (Kyoto)*. 2010 ; 50 : 129-132

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 ;31:284-94.

**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*. 2010 ;152A:2103-9

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]

Takanashi J, Arai H, Nabatame S, Hirai S, Hayashi S, Inazawa J, **Okamoto N**, Barkovich AJ.

Neuroradiologic features of CASK mutations.

Am J Neuroradiol. 2010 ;31:1619-22.

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.

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.

H. 知的財産権の出願・登録状況

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）

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： Sotos 症候群の臨床像の検討

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： Sotos 症候群 44 例（欠失型 25 例、非欠失型 19 例）の臨床像をまとめた。新たに得られた特徴として、①欠失型では心奇形の頻度が高いだけでなく、複雑心奇形の割合も高い、②腎尿器奇形の頻度が高く、治療を要する割合も高い、③痙攣は欠失型、非欠失型ともに約半数に合併し、欠失型ではてんかん、非欠失型では反復する熱性痙攣が多い、④非欠失型のみ認められた合併症に、乳児早期の硬膜下血腫・水腫と高度側弯があった、⑤屈折異常、斜視が欠失型で頻度が高い、⑥出生時の頭囲は欠失型の方が大きい、非欠失型では生後～乳児期に急激な頭囲拡大を認める、⑦行動異常は、発達遅滞の重症度にかかわらず、欠失型、非欠失型ともに約半数に認める、といった点が挙げられた。欠失型は合併奇形の頻度が高く、重症であり、治療を要する割合が多い傾向を認めたが、非欠失型は合併症の頻度も少なく、発達遅滞も軽度であった。しかし、今回の結果のように、非欠失型でも一部には治療を要する合併症を認める症例もあり、また発達遅滞は軽度であっても行動異常も伴うこともあるため、非欠失型においても欠失型と同様に、早期診断と長期的な健康管理が重要であると考えられた。

研究協力者

石川亜貴（神奈川県立こども医療センター）

A. 研究目的

Sotos 症候群は、特徴的な顔貌、成長促進のパターン、骨年齢促進、発達遅滞を特徴とする症候群で、2002 年に Kurotaki ら<sup>3)</sup>により原因遺伝子が単離され、NSD1(the Nuclear receptor Set Domain containing Protein 1 gene)のパプロ不全が主な原因と考えられている。

本邦と欧米では NSD1 の微細欠失と遺伝子内変異の割合が異なる。本邦では微細欠失が 50%以上を占め、海外の報告では遺伝子内変異が 9 割を占めている。本邦で多いとされる微細欠失例の臨床像は遺伝子内変異例とは異なる点が多く、海外の報告から把握するのは難しい。また本邦における本症候群の自然歴をまとめた報告は少ない。今回我々は神奈川県立こども医療センター（以下当セ

ンターと略す）にて、Sotos 症候群と診断された 44 例について、欠失型（NSD1 欠失を認める）と非欠失型（NSD1 欠失を認めない）の臨床像を比較し検討を行った。

B. 研究方法

1985 年～2010 年 5 月までに当センター遺伝科に通院歴があり、臨床遺伝専門医により、臨床的に Sotos 症候群と診断された症例は 53 例であった。53 例中、FISH を行い、5q35 の NSD1 欠失の有無を検討した 44 例を対象とした。44 例（男性 28 例、女性 16 例）の内訳は、欠失型 25 例（均衡型転座例 1 例を含む 46,XX,t(5;8)(q35.5;q24.1),inv(9)(p11q13))、非欠失型 19 例（NSD1 遺伝子内変異陽性 4 例、変異解析未施行 15 例）であった。診療録より後方視的に臨床病歴をまとめ調査を行った。（倫理面への配慮）

解析にあたっては全ての個人情報に潜在化させた。遺伝子解析は十分なインフォームドコンセントの後に文書により同意を得た。

### C. 研究結果

44 症例の最終受診年齢の中央値は 8 歳 (1~21 歳) で、当センター初診時の年齢は、欠失型 0.25 歳 (day1~12 歳)、非欠失型 2.29 歳 (day20~6 歳) であり、欠失型の方が早期に受診していた。

今回の結果で新たに得られた特徴や傾向は、①欠失型では心奇形の頻度が高いだけでなく、複雑心奇形の割合も高い、②腎尿器奇形の頻度が高く、治療を要する割合も高い、③痙攣は欠失型、非欠失型ともに約半数に合併し、欠失型ではてんかん、非欠失型では反復する熱性痙攣が多い、④非欠失型のみ認められた合併症に、乳児早期の硬膜下血腫・水腫と高度側弯があった、⑤屈折異常、斜視が欠失型で頻度が高い、⑥出生時の頭囲は欠失型の方が大きい、非欠失型では生後~乳児期に急激な頭囲拡大を認める、⑦行動異常は、発達遅滞の重症度にかかわらず、欠失型、非欠失型ともに約半数に認める、

### D. 考察

今回、Sotos 症候群の欠失型 25 例、非欠失型 19 例について、病歴を詳細に調査し、臨床像を比較し検討を行った。欠失型と非欠失型の臨床像の違いについては、欠失型では精神遅滞が重く、身長が低く、心奇形が多い、脳梁欠損・低形成が多いとされている。今回の検討でも、欠失型で精神遅滞が重く、身長が低く、心奇形が多く、脳梁欠損・低形成が多いという点は、一致した結果が得られた。NSD1 周囲にある low copy repeats 間の他の遺伝子欠失が、臨床像の違いと関係していると考えられている。しかし、今回の検討では、これらに加えて従来に指摘されていない臨床像の違いや傾向を新たに見いだすことができた。

欠失型は全体的に、合併奇形の頻度が高く、そ

の一部は奇形が複雑で、重症であり、治療を要する割合が多い傾向があり、発達遅滞も重度である。そのため医療機関にかかる年齢、診断告知年齢も早く、比較的早期に医療管理や療育が行うことが可能である。一方、非欠失型は合併症の頻度も少なく、発達遅滞も軽度であることから、診断が遅れたり、診断されていない症例があると思われる。しかし、今回の結果のように、非欠失型でも一部には治療を要する合併症を認める症例もあり、また発達遅滞は軽度であっても、行動異常も伴うこともあるため、非欠失型においても欠失型と同様に、早期診断と長期的な健康管理が非常に重要であると考えられた。

### E. 結論

Sotos 症候群 44 例欠失型 25 例、非欠失型 19 例) の臨床像をまとめ、新たに、①欠失型では心奇形の頻度が高いだけでなく、複雑心奇形の割合も高い、②腎尿器奇形の頻度が高く、治療を要する割合も高い、③痙攣は欠失型、非欠失型ともに約半数に合併し、欠失型ではてんかん、非欠失型では反復する熱性痙攣が多い、④非欠失型のみ認められた合併症に、乳児早期の硬膜下血腫・水腫と高度側弯があった、⑤屈折異常、斜視が欠失型で頻度が高い、⑥出生時の頭囲は欠失型の方が大きい、非欠失型では生後~乳児期に急激な頭囲拡大を認める、⑦行動異常は、発達遅滞の重症度にかかわらず、欠失型、非欠失型ともに約半数に認める、といった点が分かった。本症においては、早期診断と自然歴にそった長期的な健康管理が重要であると考えられた。

### F. 健康危険情報

なし。

### 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, Saitu 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、LICAM 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.
- H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

厚生科学研究費補助金（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：本邦におけるソトス症候群の診断の実態調査

分担研究者 福與なおみ 東北大学病院小児科

研究要旨： 全国のソトス症候群患者数の推計と、本症の診断における実態を把握するために、全国規模のアンケート調査を施行した。その結果、過去5年間に診療したソトス症候群は227例（確定診断100例）であった。本年度はそのうち119例（確定診断63例）の詳細な臨床データを得ることができた。本邦の医師が本症を疑う根拠とする3主徴はTatton-Brownら(2005)の臨床評価と一致していた。一方、Tatton-Brownらが診断で重視する症状を、本症を疑う根拠として選択した本邦医師は5%以下と少数であった。しかし、確定診断された63症例において、これらの症状の所有率は約50%で、本症が日常診療で見落とされている可能性が示唆された。さらに欠失例と変異例における出現頻度の違いがあることが推測された。今後本症の臨床症状の出現の仕方を把握し、これを元に人種差や本邦の状況に適した効率的な臨床評価と療育の指針策定の更新を予定している。

#### A. 研究目的

ソトス症候群のNSD1遺伝子変異が染色体微細欠失か点変異のいずれに起因するかには人種差があり、本邦に適した効率的な本症のスクリーニング、診断の方法を確立する必要がある。しかし現状では、臨床評価から染色体・遺伝子診断に至るまでの流れは必ずしも効率的ではないために、本邦における本症の実態は明らかでない。本研究は、全国のソトス症候群患者数の推計と、本症の診断における実態を把握することを目的とした。

#### B. 研究方法

一次調査：対象は小児神経専門医研修認定病院である374施設と小児神経専門医・小児臨床遺伝学会会員1073人で、過去5年間に対象施設で診療したソトス症候群の有無とその症例数、本症を疑う根拠となる症状をそれぞれ調査した。二次調査：一次調査で回答を得た本症の診療歴のある医師78名を対象に、臨床症状の詳細を調査した。

#### C. 研究結果

一次調査：本邦で診療されている227人のソトス症候群（含疑い症例）において、診断状況の回答が得られた。227例のうち、FISH検査で診断が確定している症例が87例、FISH検査陰性でNSD1遺伝子変異で診断確定している症例が13例で計100例と、確定診断に至っている症例は半数に満たなかった。

小児神経専門医・小児臨床遺伝学会会員579人における、ソトス症候群を疑う根拠となる症状の調査結果を表1に示す。NSD1変異をもつ欧米230症例の調査（Tatton-Brown et al. 2005）において「主な特徴」とされる、新生児期の黄疸・筋緊張低下・哺乳不全を疑う根拠として選択した本邦の医師は5%以下、「多い合併症」とされる便秘・聴覚障

害をソトス症候群を疑う根拠として選択した本邦の医師は1%以下と少数であった。

二次調査：本邦で診療されている119人（欠失例49人、変異例14人、診断未確定56人）のソトス症候群の臨床症状の詳細が得られた。年齢、父母の出産時年齢、就学状況、知能指数または発達指数を資料1に示す。就学児71人中、普通学級に在学は6人と少数で、知能指数85以上の知的障害のない児は119人中2人であった。

一次調査で本症を疑う根拠となった上位の症状における症状の出現時期と頻度を表2に示す。本症の主な特徴である脊柱側弯、扁平足、関節過伸展などの整形外科的症候は、6歳以上の症例により多く認める傾向があった。

Tatton-Brownら(2005)の臨床評価における「主な特徴」「多い合併症」「関連する特徴」とされる症状の出現頻度を、診断状況にわけて表3に示す。新生児期の症状、便秘、聴覚障害は、それぞれ約50%、30%、10%の症例が呈していた。高身長や骨年齢促進、聴覚障害など、変異例と欠失例で出現頻度の差が目立つ症状もあった。

#### D. 考察

本症が日常診療で見落とされている可能性が示唆された。本調査結果を参考に、ソトス症候群の基本的な特徴に合併する症状として認識することは、本症の診断と療育において有用と考えられた。

#### E. 結論

ソトス症候群の全国的な本調査は本邦で初めての報告である。本症の診断と療育の指針策定のために、得られた症例の詳細データを今後さらに検討する必要がある。

#### F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Hino-Fukuyo N, Haginoya K, Uematsu M, Tsuchiya S.  
A case of West syndrome with remission of spasms following multiple cerebral hemorrhages. *Brain Dev* 2010.

Uematsu M, Haginoya K, Togashi N, Hino-Fukuyo N, Nakayama T, Kikuchi A, Abe Y, Wakusawa K, Matsumoto Y, Kakisaka Y, Kobayashi T, Hirose M, Yokoyama H, Iinuma K, Iwasaki M, Nakasato N, Kaneta T, Akasaka M, Kamei A, Tsuchiya S. Unique discrepancy between cerebral blood flow and glucose metabolism in hemimegalencephaly. *Epilepsy Res* 92(2-3):201-8, 2010.

Sun G, Haginoya K, Chiba Y, Uematsu M, Hino-Fukuyo N, Tanaka S, Onuma A, Iinuma K, Tsuchiya S. Elevated plasma levels of tissue inhibitors of metalloproteinase-1 and their overexpression in muscle in human and mouse muscular dystrophy. *J Neurol Sci* 297(1-2):19-28, 2010

Wakusawa K, Haginoya K, Ishitobi M, Hino-Fukuyo N, Togashi N, Sato I, Ohura T, Yokoyama H, Kikuchi M, Iinuma K, Tsuchiya S. The cytokine and chemokine profiles in rhabdomyolysis in a patient with Gucher disease type II. *Neuropediatrics* 41(1):39-42, 2010

Takayanagai M, Haginoya K, Umehara N, Kitamura T, Numata Y, Wakusawa K, Hino-Fukuyo N, Mazaki E, Yamakawa K, Ohura T, Ohtake M. Acute encephalopathy with a truncation mutation in the SCN1A gene: a case report. *Epilepsia* 51(9):1886-8, 2010

豊田将夫、齋藤明子、福與なおみ、富樫紀子、菅野潤子、藤原幾磨、土屋滋。複合的要因によりビタミンD欠乏性くる病を発症した重症心身障害児の1例。小児科臨床 63(5):1039-1044, 2010

2. 学会発表

第113回日本小児科学会総会(4月23日～25日、盛岡)

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52回日本小児神経学会総会(5月20日～22日、福岡)

菊地敦生、福與なおみ、佐藤育子、涌澤圭介、広瀬三恵子、植松貢、富樫紀子、奈良千恵子、萩野谷和裕、呉繁夫、土屋滋。「多発奇形を伴う精神発達遅滞におけるサブテロメア欠失のMLPA法による検索 1p36欠失症候群の1例」

福與なおみ、萩野谷和裕、隈部俊弘、植松貢、土屋滋。「小脳血管芽腫を合併した3p-症候群の1例」

第44回日本てんかん学会総会(10月14日～15日、岡山)

植松貢、福與なおみ、中山東城、沼田有里佳、小林朋子、柿坂庸介、萩野谷和裕、土屋滋。「結節性硬化症に合併したWest症候群に対するピバガバトリンの使用プロトコール」

福與なおみ、隈部俊宏、三上仁、前多治雄、萩野谷和裕、植松貢、土屋滋。

「再発したdysembryoplastic neuroepithelial tumor(DNET)により痙攣発作が増悪した男児の1例」

日本人類遺伝学会第55回大会(大宮、10月30日)  
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」

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生科学研究費補助金（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：ソトス症候群に関する知識の罹患者・家族への普及・啓発

分担研究者 黒滝直弘 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

研究要旨： 頻度が少なく必ずしも診断が容易ではないとされるソトス症候群は、単なる精神発達遅滞の診断で一般社会で生活していると推測される。もし、診断が確定したとしても根本的な治療はなく、疾患に伴う様々な合併症の治療や、発達遅滞に伴う療育への援助が必要となる。このような中で、患者及び家族が診断の告知を受けて途方に暮れることも少なくない。むしろ、患者の生命予後は、重篤な合併症の有無に左右されるが、多くの精神疾患や比較的社会に認知されているような疾患に比べ、本疾患特有な障害を認知し体系的に援助するシステムは本邦にはほとんどない。分担研究者は障害を受容し援助を容易にするための社会システムの構築を目指し、第一歩として患者や家族向けのパンフレットの作成を開始した。

A. 研究目的

罹患者家族への普及啓発を効果的に行うために家族会を始めとするサポートシステムの開発を目的としている。

B. 研究方法

米国にはソトス症候群の家族会（Sotos Syndrome Support Association, SSSA）が活動している。複数の小児科医、遺伝科医、臨床心理士などのスタッフが関与している。会員は随時メール、電話でスタッフに相談でき、年に1度の総会では個人カウンセリングを受けることができる。本邦ではソトス症候群の認知度は必ずしも高くなく、SSSAのような組織的なサポートシステムはない。私たちは疾患の原因を同定し、発症機序を解明するとともに、患者、家族の医学的なサポートシステムの構築が必須であると考え、本邦において米国のようなシステムの構築が可能か否か検討した。

C. 研究結果

結果は、1) 米国のSSSAへ出席とそのシステムを本邦へ導入できる可能性を探りまずは長崎でソトスの会（仮の呼称）での援助を開始する、2) 患者及び家族向けのパンフレットの作製を試みる、である。

D. 考察

SSSAでは複数の小児科医、遺伝科医、臨床心理士などのスタッフが活動に関与し、会員は随時メール、電話でスタッフに相談でき、年に1度の総

会では個人カウンセリングを受けることができる。本邦ではソトス症候群の認知度は必ずしも高くなく、SSSAのような組織的なサポートシステムはない。長崎県で開催されるソトスの会に参加し講義と助言を行った。SSSAで出版されているパンフレットはソトス症候群の原因、症状、様々な対応などについて書かれていて極めて有用なものである。本邦ではこの書籍に相当するものがないため、日本語への翻訳権に関して、筆者（米国、ネブラスカ大学、Rebecca Rae Anderson 博士）を通じて出版社（Munroe-Meyer Institute）の許可を得た（Pdfファイル参照）。本書は内容は充実しているものの、米国と本邦の医療システムの違いや、米国では遺伝子突然変異が多いが本邦では染色体欠失が圧倒的に多いことなど、内容に関して本邦に合わせた改訂が必要である。この許可も米国の出版社の許可を得た。

E. 結論

SSSAのパンフレットを日本語に翻訳し、改訂を行い出版の準備に備えた。また長崎県内から広く全国の罹患者・家族に呼びかけサポートシステムの構築に着手した。

F. 健康危険情報  
特になし。

G. 研究発表



## 1. 論文発表

Ono S, Imamura A, Tasaki S, Kurotaki N, Ozawa H, Yoshiura K, Okazaki Y. Failure to confirm CNVs as of aetiological significance in twin pairs discordant for schizophrenia. *Twin Res Hum Genet* 13(5):455-460, 2010

Nishihara K, Kinoshita H, Kurotaki N, Ozawa H, Imamura A. Could subclinical hypothyroidism cause periodic catatonia with delusional misidentification syndrome? *Psychiatry Clin Neurosci* 64(3):338, 2010

Ono S, Yoshiura KI, Kurotaki N, Kikuchi T, Niikawa N, Kinoshita A. Mutation and copy number analysis in paroxysmal kinesigenic dyskinesia families. *Mov Disord* 2011 Feb 10. doi: 10.1002/mds.23475. [Epub ahead of print], 2011.

黒滝直弘, 三嶋博之, 田崎信也, 菊池妙子, 西田奈央, 徳永勝士, 吉浦孝一郎, 小澤寛樹. DNAマイクロアレイを用いた統合失調症のホモ接合マッピング. *精神薬療研究年報* 42: 31-32, 2010

黒滝直弘. 認知症とは(1). *そよかぜ* 77:12-14, 2010.

黒滝直弘. 認知症とは(2). *そよかぜ* 78:12-13, 2010.

## 2. 学会発表

2010 Sotos Syndrome Support Association Conference(July 9-11, 2010 at Dallas, U.S.A.)Naohiro Kurotaki

第106回日本精神神経学会学術総会(5月20-22日)於広島国際会議場・アステールプラザ, 広島)小野慎治, 今村明, 橋田あおい, 黒滝直弘, 田崎真也, 小澤寛樹, 吉浦孝一郎「統合失調症および自閉症一卵性双生児不一致例におけるゲノム構造変化の検証」

長崎市医師会学術講演会(8月6日)於ホテルニュー長崎, 長崎) 黒滝直弘「プロナンセリンへの切り換えを行い精神症状が改善した4例」

第20回日本臨床精神神経薬理学会・第40回日本

神経精神薬理学会合同年会(9月15-17日)於仙台国際センター, 仙台)磨井章智, 秦伸之, 畑田けい子, 黒滝直弘, 小澤寛樹「大うつ病に対するセルトラリン急速増量法の有効性評価」

第32回日本生物学的精神神経学会(10月7日)於リーガロイヤルホテル小倉, 北九州) 黒滝直弘, 富田博秋, 福與なおみ, 岡本伸彦, 黒澤健司, 松本直通, 小澤寛樹「ソトス症候群の総括的ケアについて - 遺伝解析から当事者のサポートシステムの確立まで -」

第55回日本人類遺伝学会大会(10月27-30日)於大宮ソニックシティ, さいたま) 富田博秋, 小野千晶, 兪志前, 田邊陽一郎, 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検索～」

第63回九州精神神経学会(10月29日)於アルカスSASEBO, 佐世保) 黒滝直弘, 富田博秋, 岡本伸彦, 黒澤健司, 福與なおみ, 松本直通, 小澤寛樹「ソトス症候群サポートシステムの確立についての課題」

第63回九州精神神経学会(10月29日)於アルカスSASEBO, 佐世保) 野畑宏之, 杉本流, 野中俊輔, 木下裕久, 中野健, 野口学, 山下浩, 黒滝直弘, 小澤寛樹「プロナンセリンが著効した統合失調症の2症例」

第63回九州精神神経学会(10月29日)於アルカスSASEBO, 佐世保) 酒井武仁, 黒滝直弘, 小澤寛樹「薬剤惹起性精神症状に関する考察」

第63回九州精神神経学会(10月29日)於アルカスSASEBO, 佐世保) 小池玄文, 中野健, 野口学, 野畑宏之, 山下浩, 杉本流, 黒滝直弘, 小澤寛樹「統合失調症様の幻聴を伴う神経ペーチェット病の1例」

第63回九州精神神経学会(10月29日)於アルカスSASEBO, 佐世保) 野口学, 小野慎治, 今村明, 田崎真也, 黒滝直弘, 吉浦孝一郎, 小澤寛樹「統合失調症一卵性不一致例におけるゲノム構造変化の検証」

第9回 Bipolar Disorder 研究会(11月20日)於東京

国際フォーラム, 東京) 渡邊尚子, 金替伸治, 杉本流, 原田直樹, 黒滝直弘, 小澤寛樹「炭酸リチウム中毒で腎性尿崩症を来たした双極性障害の1例」

第43回精神神経系薬物治療研究報告会(12月3日於千里ライフサイエンスセンター, 豊中) 黒滝直弘, 小澤寛樹「Rare variant 仮説に基づく統合失調症の遺伝子解析と新規薬物治療」

第97回長崎精神神経科集談会(12月18日於長崎大学医学部良順会館, 長崎) 磨井章智, 秦伸之, 畑田けい子, 黒滝直弘, 小澤寛樹「大うつ病に対するセルトラリン急速増量法の有効性評価」

第7回統合失調症研究会(2011年2月5日於東京ステーションコンファレンス, 東京) 黒滝直弘, 小澤寛樹「Rare variant 仮説に基づいた精神疾患解明のための遺伝解析」

H. 知的財産権の出願・登録状況  
特になし。

資 料

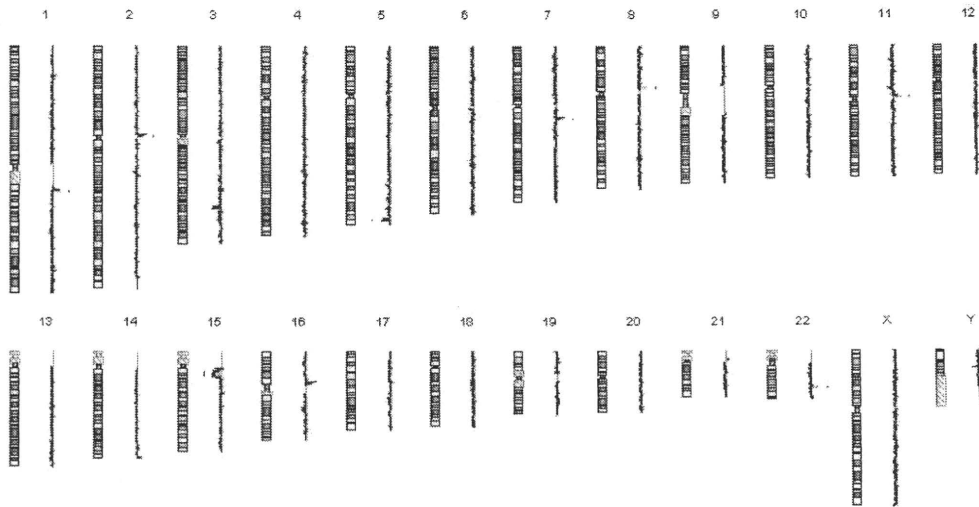
資料 1 (分担研究課題：Prader-Willi 症候群と Sotos 症候群の合併例の検討)

表 PWS と STS の所見の比較

	Prader-Willi 症候群 での一般的所見	Sotos 症候群 での一般的所見	合併例 ++は顕著な所見
筋緊張低下	+	+	++
精神遅滞	+	+	++
皮膚色素低下	+	-	+
前頭部突出	-	+	+
斜視	+	+	++
過成長	-	+	-
成長障害	+	-	++
肥満	+	-	+
てんかん	-	+	+
先天性心疾患	-	+	+
側彎	+	+	++
水腎症	-	+	+
性腺機能低下	+	-	+

資料 2 (分担研究課題： Prader-Willi 症候群と Sotos 症候群の合併例の検討)

図 アレイ CGH 解析結果



## ソトス症候群の会のお知らせ

新春の候、皆様にはますますご清栄のこととお慶び申し上げます。

この度、ソトス症候群に関する理解を深め、かつ、患者様御家族同士での交流を持って頂く機会として、「ソトス症候群の会」を下記日程で開催いたします。

今回は神奈川県立こども医療センターに通院中で、就学年齢以前のソトス症候群の御子様がいらっしゃる御家族を対象とし御案内を差し上げています。御参加頂ける方は、申込用紙に、参加される人数を記載の上、同封した封筒にて返信をお願い致します。皆様の御参加をお待ち申し上げます。

### 記

日時 2011年2月11日(建国記念の日) 14時～16時  
場所 神奈川県立こども医療センター 本館2階講堂

神奈川県立こども医療センター 遺伝科

〒232-8555 神奈川県横浜市南区六ツ川 2-138-4

TEL: 045-711-2351

この会は、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・診断システムの確立」(研究代表者:富田博秋)によるものです。

# ソトス症候群の会 参加申込用紙

2011年2月11日のソトス症候群の会に参加します。

参加予定人数      計      人

	御名前	年齢	患者様との続柄
例	神奈川太郎	3	兄
1			
2			
3			
4			
5			

# ソトス症候群の会 プログラム

14:00 開会のあいさつ

神奈川県立こども医療センター 遺伝科 黒澤健司

14:05～14:25

「ソトス症候群の成長、発達、合併症について～当センターのまとめ～」

神奈川県立こども医療センター 遺伝科 石川亜貴

14:25～14:55

「ソトス症候群研究からわかったこと、期待されること」

東北大学大学院医学系研究科 精神・神経生物学分野 富田博秋

14:55～15:05 質疑応答

15:05～15:15 休憩

15:15～15:55 懇談会

16:00 解散



## 資料4 (分担研究課題: Sotos 症候群の臨床像の検討)

ソトス症候群の会 報告書

第1回 ソトス症候群の会

平成23年2月11日 14~16時

神奈川県立こども医療センター

本館2階講堂

黒澤: 神奈川県立こども医療センターの遺伝科の黒澤と申します。今日は悪天候の中たくさんのご家族に参加して頂き、ありがとうございます。今回、ソトス症候群の会の主旨としては、普段の外来診療では時間が限られているために、親御さんからの質問に充分には答えられないというところがあります。そこで、健康管理や生活上の問題などを中心に、講義形式で皆さんにお話をし、情報を提供することが一点、そして1番の目的は、ご家族同士で交流をしてもらって、お子さんの生活面での悩みをご家族の中で相談したり、アドバイスしたりする場を設けるといふ点です。そして、今日は東北大学よりソトス症候群の研究をしている富田先生、福與先生も参加され、今までの研究や全国調査の結果などを発表して頂きます。

### ソトス症候群の 成長、発達、合併症について

ソトス症候群の会  
平成23年2月11日  
神奈川県立こども医療センター  
本館2階講堂

石川: 遺伝科の石川と申します。よろしくお願ひ致します。私からは、ソトス症候群の成長、発達の特徴、合併症の頻度や管理についてお話しします。

はじめに、ソトス症候群とはどういう体質

### ソトス症候群

- 主な症状
  - (1) 胎生期、小児期の過成長
  - (2) 特徴的体型・顔貌
    - 頭が大きい、大きい手足、尖った顎
    - 前頭部の突出、眼間開離、眼裂斜下など
  - (3) 発達遅滞・学習障害
- その他の合併症
  - 先天性心奇形、腎奇形、脊柱側彎、てんかん
  - 斜視、屈折異常、腫瘍、行動の問題など
- 発生頻度は出生1~2万人に1人程度と推定される。
- 治療法
  - それぞれの症状に対する対症的治療と療育。

なのか?というところを簡単に復習していきます。3つの主な症状があり、1つは過成長です。お腹の中にいるときから、体が大きなお子さんが多く、生まれてからの成長のスピードも他のお子さん比べると非常に速いという特徴があります。2つ目は、お顔や体型の特徴です。体が大きいことに加えて、頭が大きいというのも特徴の1つです。3つ目は、発達遅滞、学習障害があげられます。この主な症状の他にも、さまざまな合併症がありますが、これについては、あとでくわしく説明します。発生頻度は出生1~2万人に1人程度と推定されています。根本的に治す方法はありませんが、お子さんのそれぞれの症状に対して1つずつ治療していくこと、そして適切な療育が重要になります。

ソトス症候群の歴史について簡単に触れます。今から約50年前の、1964年にアメリカのこどもの内分泌の先生のソトス先生が報告したのが最初です。その後、1994年に、診断基準ができました。長年、原因はわからなかったのですが、2002年に、我々のこども医療センターで診ていたソトス症候群の患者さんが均衡型転座を持っていたことがきっかけとなって、長崎大学の先生方が原因遺伝子を発見したという経緯があります。

## ソトス症候群の歴史

- 1964年 アメリカの小児内分泌科であるSotosらが、過成長、発達遅滞、特徴的な顔貌の5名の子どもに関する報告をした。
- 1994年 Coleらにより、特徴的な顔貌、成長促進のパターン骨年齢促進、発達遅滞が主要な診断基準として示された。
- 2002年 当センターの今泉らが報告した均衡型転座例のソトス症候群の存在から、長崎大学の黒滝らにより原因遺伝子が単離された。

## 【周産期・新生児期の症状】

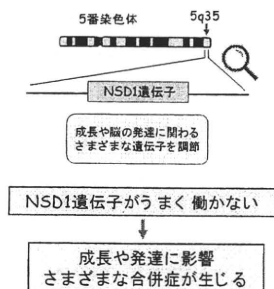
- 筋緊張低下 ~70% 17/44 (30%)
- 新生児黄疸 ~70% 22/44 (50%)
- 哺乳不良 ~70% 24/44 (54%)
- 新生児低血糖 11/44 (25%)
- 母体の妊娠中毒症 17% 8/44 (18%)



ソトス症候群の病因について、簡単に説明します。ソトス症候群の原因遺伝子というのは5番染色体の上にある、NSD1遺伝子です。この遺伝子は、成長とか脳の発達に関わるいろいろな遺伝子を調節している遺伝子と考えられています。このNSD1遺伝子がうまく働かないことによって、ソトス症候群のさまざまな症状を引き起こしていると考えられています。

周産期、新生児期にみられる合併症です。筋緊張の低下や黄疸、哺乳不良は7割くらいの方でみられるといわれています。また生まれてすぐ低血糖が起きることもあります。お子さんの症状ではないのですが、お母さんが妊娠中に妊娠中毒症の方が多いという報告もされていて、実際に我々の患者さんで調べてみると、教科書に書いてある割合と一致していました。

## ソトス症候群の病因



## 【臓器の奇形】

- 先天性心疾患 20~50%  
動脈管閉存、心房中隔欠損、心室中隔欠損など 18/44 (40%)
- 腎奇形 15~20%  
水腎症、膀胱尿管逆流症 6/34 (17%)  
16/30 (53%)
- 泌尿生殖系奇形  
停留精巣、尿道下裂 3/28 (14%)

次にソトス症候群にみられる合併症について、詳しく説明します。教科書に書いてある、一般的な合併症の頻度と、我々のこども医療センターで診ているソトス症候群の患者さん44人の合併症をまとめた割合をスライドに示してありますので、参考にして下さい。

臓器の奇形ですが、ソトス症候群のお子さんでは、主に心臓と腎臓の奇形が多いといわれています。心臓の奇形は、20~50%くらいの合併と言われています。実際当センターでは4割の合併でした。心臓の奇形は、新生児期に気付かれることがほとんどで、手術が必要な場合は、乳児期までに行うことが多いと思います。腎臓の奇形は、15~20%の合併と言われています。我々遺伝科では、

ソトス症候群と診断がついたお子さんに関しては、時期をみて、泌尿器科に紹介し腎臓の問題がないかどうかを調べてもらっています。水腎症があるかどうかは、超音波の検査をするとわかります。膀胱尿管逆流症は、造影検査をしてもらって、逆流があるかどうかわかります。膀胱に一旦溜った尿が、尿管から腎臓へ逆流すると、尿路感染をおこしやすくなることもあり、逆流がひどい場合は、抗生剤を内服や、手術などの治療が必要な場合があります。その他、男の子の場合、停留精巣や尿道下裂といった外性器の奇形を伴うこともあります。

#### 【 成長・骨格に関連する症状】

- 脊柱側弯 30~40% 17/44 ( 38%)
- 扁平足、内反足 50% 10/44 ( 28%)
- 骨年齢促進 ~75%
- 関節過伸展
- その他  
頭蓋骨早期癒合、合指、漏斗胸、片側肥大、歯数不足

成長や骨格の症状については、側弯と足の変形についてお話しします。背骨の側弯は3~4割のお子さんにみられます。小学校中学年、高学年になって、姿勢が悪いか、いつも体がどちらかに傾いているといった症状だったり、学校検診で気付かれることもあると思います。その場合は、整形外科でレントゲンを撮って調べてもらう必要があります。また扁平足や内反足といった足の変形も合併しやすいと言われています。程度がひどい場合は、整形外科で装具を作ってもらったり、靴の中敷きを工夫したりする必要があります。

中枢神経系の合併症について説明しま

#### 【 中枢神経系の症状】

- けいれん 25~50%  
熱性痙攣(反復する)  
てんかん 13/44 } 24/44  
11/44 } ( 54%)
- 行動の問題  
かんしゃく、攻撃的、注意欠陥、多動  
こだわりの強さ、自閉傾向、自傷  
音に敏感、不安・恐怖感、睡眠障害 など 23/44 ( 52%)
- 頭部CT/MRI異常 ~80%  
脳室拡大、脳梁低形成 など 25/36 ( 70%)

ソトス症候群のお子さんは約半数でけいれんを起こすといわれています。私たちのまとめでも、54%に痙攣を認め、そのうち、熱性痙攣を繰り返しているタイプの方が約半分、てんかんと診断されている方が約半分でした。熱性痙攣は乳児期に熱が上がる時に全身痙攣を起こす病気ですが、ソトス症候群のお子さんは、これが1回きりではなく、熱を出すたびに何回も痙攣を起こしてしまうという、特徴があります。対策としては、痙攣止めの坐薬を使って予防をしたり、坐薬の予防が難しい場合は、抗てんかん薬の飲み薬を毎日内服することもあります。てんかんは、熱の有無にかかわらず、全身痙攣を起こすこともありますし、意識がぼーっとするような、一見わかりにくい発作を起こすこともあります。そのような場合は、脳波検査をすると、てんかんの異常な波がでていて、「てんかん」と診断され、抗てんかん薬の内服治療が必要になります。

行動の問題としては、2~3歳ころから、かんしゃくを起こしやすくなったり、お父さん、お母さん、兄弟に対して、乱暴に叩いたり、物を投げるなどの攻撃的な行動が目立ってくるお子さんがいます。また、幼稚園や学校に入ると、なかなか集中できないとか落ち着きがないといった症状もみられるお子さんも

います。気に入った DVD を何回も繰り返しみる、同じ遊びを繰り返すなどといった、こだわりの強さがみられることもあり、時には自閉傾向、自閉症に近いですねと言われることがあるかもしれません。またはじめての場所や環境に対して、不安、恐怖が強かったりするのも特徴です。大きな音でパニックになったりするお子さんも、多いようです。

脳の MRI や CT では、7~8 割のお子さんで、脳室が大きいとか、脳梁の低形成などの異常がみられます。

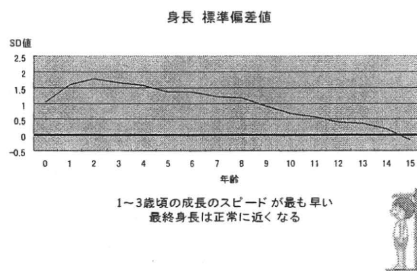
【眼科系の症状】		
乱視、遠視、近視	50%	21/44 ( 47%)
斜視	40%	20/44 ( 45%)
【耳鼻科系の症状】		
中耳炎(繰り返し)	72%	7/44 ( 16%)
難聴		
【消化器系の症状】		
便秘	10%	17/44 ( 38%)
【腫瘍の合併】	3%	2/44 ( 4.5%)



眼の症状としては、屈折異常と斜視が、約半数にみられます。あまり小さい頃は検査が難しいので、3 歳頃から就学前までには、一度眼科で検査をする必要があります。その他、繰り返す中耳炎や便秘などもよくみられる症状と言われています。最後に腫瘍の合併もソトス症候群の特徴です。頻度は 3%といわれています。腫瘍と聞くと、怖いイメージがありますが、ソトス症候群に合併する腫瘍は、きちんと治療すれば、治るタイプのものがほとんどですので、あまり過度に心配する必要はないかと思います。当センターでも、44 人中 2 人の方が腫瘍を合併していましたが、2 人とも、治療を行って、今は元気に過ごされています。

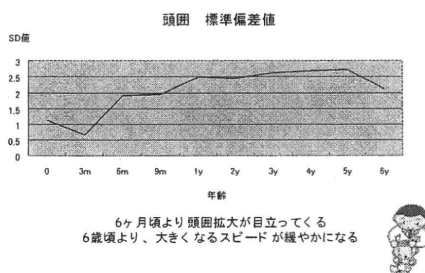
ソトス症候群の成長と発達について説明

## 成長 身長



します。遺伝科で診ているソトス症候群のお子さんの身長をまとめたグラフになります。生まれた時から、標準よりは身長が高いのですが、1~3 歳くらいが最も成長のスピードが速い時期です。その後は、他のお子さんよりは大きいのですが、成長のスピードは少し緩やかになって、最終的には正常に近い身長となります。

## 成長 頭囲



次に、頭の大きさについてですが、これも遺伝科で診ているソトス症候群のお子さんをまとめたグラフになります。生まれた時に、すでに標準より大きいですが、生後 6 ヶ月頃からさらに大きくなります。5~6 歳頃より、成長のスピードが少し緩やかになります。最終的に成人ではどうかというと、やはり頭が大きい方が多いようです。