

鏡を使って検査される。ソトス症候群においてこの検査は、おそらく筋肉密集の低下、しかし筋肉と神経の数（数値）と外観は正常である事を示すであろう。

筋肉機能のもう一つの検査は、**EMG、筋電図**である。二つの電極に繋がれた針が、一つずつ長い筋肉の端に挿入され、そして電氣的衝撃の速さとパターンが測定される。不快な過程、それは特定の種類の筋ジストロフィーの存在を除外する。ソトス症候群の人達の結果は普通であるはずである。

粗大運動遅滞

多くの子供は、低筋緊張またはその他の要因により、粗大運動技能に発達遅滞がみられる。粗大運動技能は、頭の制御、回転、座る、立つ、そして歩くなどの動きの発達を含む。おそらく多くの子供達は時間が経つにつれ、これらの遅滞から“脱出”するであろう、物理療法士は遅滞への治療が指示された時、家族が治療の決断をする援助ができる。

物理療法士（PT）は粗大運動発達の遅滞や問題を査定し治療する。もし子供が治療に反応を示す遅滞や問題をもっていたら、療法士はその家族がサービスを得る援助ができる。PT が提供できるサービスは、家庭での運動を教える数回の訪問から、3歳から21歳までが資格を持つ子供の為の学校システムの、早期介入プログラムに用意されているサービスまで様々である。いくつかのケースでは、子供が学校環境を通してのサービスを必要とせず、しかし医療クリニックにおいてみられる。PT は、家族が地元のサービスを見つれたり、利用したりする援助もできる。

骨格と歯

低筋緊張は、骨や関節の機能や統合性を困難（故障）に至らせる。股関節脱臼（母指球と窩が上手くかみ合わない）と彎足（曲がった、または奇形の足）は、子宮内での低筋緊張の結果だと考えられ、両方とも出生後に修正が要求される。整形外科医による評価（骨の専門医）は、大抵レントゲン撮影を伴い、位置の修正が勧められる場合がある。股関節脱臼はおむつを三つはき、体から足を角度に保つ事によって直される場合がある。これは股関節の正常に機能する窩を作る助けをする。たまに、ギブス包帯、装具（固定器）または手術が要求される。足の奇形は、時々自ら直る事がある、または手術、ギブス包帯、または矯正器具（靴の底敷き、たまに追加の支えを提供する為、ふくらはぎまで伸びた鋳造物）に補助される。ソトス症候群を患う子供達は、よく大腿で膝と踵を内向きにして歩く事から、これらは歩行矯正に使われる事もある。また、ソトス症候群の子供達はよく偏平足であるが、それが歩行に影響している可能性もある。年長の子供達は、背骨の湾曲または脊柱側弯症が時々みられる。再び、矯正器具が極度の湾曲を十分に矯正できなければ、手術を考えなければならない場合がある。

子供が骨や関節の問題を抱えていなくとも、ソトス症候群の診断を下すのに一般的で役に立つ三つの検査は、**骨格調査、骨年齢の評価、そして中手指節関節パターンプロファイル分析（MCPA）**である。これらは普通、放射線科医、レントゲンやその他画像検査の専門医、によって説明される。

骨格調査では、全身のレントゲン撮影が行われ、そして骨の不均等な成長パターン、異常な様子、またはその他の診断に繋がる手がかりが調べられる。骨年齢の検査には手と手首（または、幼い子供は半身）

のレントゲンが、骨の成長の段階を評価するために用いられる。骨の成長板（骨端）は年齢ごとに違ったパターンを持つ。もし子供の骨が、子供の年代順の年齢よりはるかに“年長”であるようならば、子供は骨年齢の亢進を持つと言える。（歯は骨格の一部である事から、乳児の歯の早期萌出は、骨年齢の亢進の兆候である。ソトス症候群では、骨年齢は子供の実年齢よりも子供の身長と一致している。これは子供がただ単に予想されるより速い速度で成長し、まためったにないほど高い成人身長に届くわけではないと示している。25%程（97パーセンタイル以内）のソトス症候群を患う子供は背が高いにもかかわらず、“正常”な骨年齢をもつ、それでもこのパターンを見る事は、ソトス症候群を立証する役に立つ。

中手指節関節パターンプロファイル（MCPP）は、指や手首のどの組み合わせのレントゲンでも分析される。相違した骨の長さや骨の発達度が研究される。ソトス症候群では、指の骨（指節骨）と手の骨（中手骨）が、手首の骨（手根骨）よりも発達している傾向がある。他の過成長症候群では、反対の事がみられる、または差異は報告されていない。

子供を数回に及ぶレントゲン撮影にさらすより、もし新しい検査が提案されれば、親は以前撮られたレントゲン写真が使用できないかどうか尋ねるべきである。大抵の病院は、写真が返還されるという条件であれば、親に貸し出しを許可したり、またはそれを他の専門家に送ったりしてくれる。もし子供の世話にいくつかの違った団体の専門家が関係している場合、子供の画像の複写を頼んでおくのは良い考えだろう。

歯と歯科矯正の評価は、子供の継続する管理の重要な一部である。低い筋緊張、高いアーチ状の口蓋、柔らかいエナメル質、そして口呼吸は、歯のクラウディング（叢生）や腔や損傷が起こりやすい結果となり得る。大きい下顎の為、ソトス症候群の子供達の中には歯科矯正器、または歯を正確に整列させる手術が必要である。もし幼い子供が家族の掛かり付けの歯科医に協力できないようであれば、地域の歯科学校または大学病院を探す。中には障害を持つ子供を専門にした小児歯科医を抱えるところがある。

聴力

最も一般的な耳の機能の検査はティンパノグラムである。初期診療医（家庭医）の診療所で行われ、耳栓から発せられる音への鼓膜の反応を測定する。鼓膜はエウスタキオ管の外被で、耳の内部から喉に続く細い管である。もし耳の感染症が起こると、この管は水分で満たされ、不快や一時的な音の鈍りを引き起こす。もし、ティンパノグラムが“平坦”であれば、大抵は管が水分で満たされている事により鼓膜が動いていないという事になる。ティンパノグラムは最少の協力を必要とし、完全に安全で、必要に応じて何度でも繰り返す事ができる。しかし、子供が実際に“聞こえている”かについては証明できない、すなわち音が処理され脳に伝えられているかどうかという事についてである。

耳の内部の構造が音に反応し、それらを脳に伝達しているかどうかを確認するには、乳児や幼児は**聴性脳幹（誘発）反応、ABR**または**BAER**、を受けさせられる場合がある。小さい電線が頭皮に取り付けられ、音が耳栓を通して伝えられる。もし脳波が音に反応し特定の変化をみせたら、メッセージが耳から脳に伝わった事になる。検査は聴力の詳細について立証するものではない、しかし子供が聴力に問題を持つ可能性の早期発見を可能にする。たとえ検査は無痛で子供の協力を必要としないにせよ、軽く鎮静する事が勧められる。

静止している間協力できる年長の子供は、**聴力測定検査**が与えられる。防音装置を施した部屋に座り、子供はイヤホンを装着し、どちらか音が聞こえた方の耳を触るよう指示される。特定の種類の聴力が失われているのかどうかを立証する為、また補聴器が役に立つかどうか決める為、違う音量や音の高低（高い、低いと中間の範囲）が試されるであろう。この評価は、感覚神経性難聴（神経機能の欠陥）を伝音性難聴（鼓膜、または中耳骨の動きの欠陥）から区別する手助けをする。

永久難聴はめったにソトス症候群には見られないが、頻発する耳の感染症による一時的難聴は非常に多い。耳の感染による水分が抜けるのに数週間かかり、そしてその間聴力は損なわれている。この理由の為、近間隔で連続して度々起こる耳の感染症は、**pneumo-equalization tubes** の必要性を示している事もある。これらの小さい挿入物は麻酔下で鼓膜の下に入れられ、ボビンや、はと目金に似ている。これらは余分な水分を排水させ、空気が入り聴力を促進させる。これらが耳の中にある間、水泳やダイビングなどによって水が耳の内部に入り込まないように、注意を払わなければならない。

発話と言語

言語病理学者は言語発達と発話（発声）の診察と遅滞、または問題の治療をする。“言語”は身振り（しぐさ）、手話、口語、そして意味を表現するのに使われる文（文章）を包含する。“発話”は音と、単語と文を作り出す音の結合から成る。親との対談、観察、言語の見本採取（子供の自発的、衝動的な単語と文の分析）、そしてその他の技術が、語彙、文章構成、発話の明晰さ、声質、流暢さ（発話のなめらかさ）、そして聴力を評価するのに用いられる。子供のコミュニケーションの長所と弱所は、発話や言語療法、または推奨するプログラムを決定するのに使われる。療法士もまた、親に家庭での発話や言語発達の補強について提案する。

最近行われた Sotos Syndrome Support Association (SSSA)との 共同研究によると、以下のパターンがみられる：

言語

- 表現する言語（話す）が受容する言語（理解）より損なわれている傾向がある
- 語の種類（語彙）が発話では減じている
- 文章は短く単純になる傾向がある
- 受容語彙は非常に損なわれている
- 文法は特に習得するのが難しい

発話の損害

- 明瞭さ（発音の仕方）の誤りがよくみられる
- 発音の間違いがよくある
- 音節の減少（音の省略）
- 音声の代用（‘ビ’を‘ピ’、‘ディ’を‘ティ’）
- 集団の平易化（‘ブルー’が‘ブー’、‘ストリング’が‘ティング’）
- 末尾の子音が消去される（理解力の減少）

流暢さ

- 語の一部の反復（‘トゥ-トゥ-トゥ-トイ’）
- 言葉の一部の訂正（‘ペイ-プレイ’）
- 年齢をおうごとにどもりがひどくなる傾向が高くなる可能性がある

声

- かすれた（しゃがれた）声質

- 喋り声の種類が減少；モノトーン
- 鼻にかかった声質
- 声量の低下
- 他の様々な声の損害は、認識の損害による、または普通より大きい喉頭によるものではない

この研究において参加した子供達の親は、子供の社交性と行動問題に評価を点けるよう指示された。概要は両方とも大体“普通”に落ち着いた。

目と視力

誰も皆、医師の診察室で行われる 6m 離れた場所から文字や記号を読み上げる普通の視力テストを知っている。これらは良い検診テストである、しかし視力（目の感覚の鋭敏さ）に疑問がもたれる場合や、診断が必要な場合、眼科医（目の疾患の専門医）がもっと正確な検査を行う事ができる。これには目の構造を観察する事、口頭や動きで反応を求められる事が伴われる。大抵、瞳孔を散大させたり、目の表面を麻痺させたりする為に目薬が投与される。そして医師が、目の裏の神経が脳に繋がっている部分に色や構造の変化がないか調べる。目の水晶体、角膜、そして虹彩（色のついた部分）も調べられる。遺伝子疾患の中には、目の構造に診断過程で手がかりとなる微妙な変化を引き起こす。もし、矯正眼鏡がひとつであれば、眼科医が処方箋を書いてくれる。

ソトス症候群の子供達は、斜視（怠惰な目、内斜視）、または弱視（視点の定まらない目）のため、しばしば眼科医の下へ送られる。目が揃わないのは、片方若しくは両方の視力低下によるものなのか、それとも筋肉が弱いせいかわからない。両方とも、視力を永久に失わない為、迅速な治療が要求される。病気の原因次第で、眼科医は眼帯、眼鏡、それと・または手術を勧める事がある。表向き何の視力障害を持たない子供にとっても、定期的な視力検査は重要である。良く視えない子供は、上手く学ぶ事が出来ない。

発達と知能

小児科医と家庭医（内科医）は、**デンバー発達スクリーニング検査**を、子供の発達レベルの迅速で控えめな検査に用いる。活動、例えば、動く物に注目する、手を伸ばし何かを掴む、紙に記号（何か）を書く、単純な絵（写真）を鑑定する、飛び跳ねる、またはそれに似た技術などが、これらが現れる平均的年齢に従って評価される。もし子供が継続的に遅滞をみせるなら、もっと複雑な検査が提案される。

正式の発達テストは、心理学者によって行われる。検査手段の選択は、年齢、言葉と運動の発達、そしてその他のパフォーマンスに影響する可能性が分かっている要因に基づく。これらの検査は、粗大と微細運動技能、知覚運動技能（知覚入力を使って計画実行する運動能力）、そして言語発達を含む、様々な技能を測定する。場合によっては、**知能衰退率**の発達指数が、最終結果だけでなく、特定の範疇における相対的な長所と短所を反映するのに作られる。結果はパーセンタイル等級に換算され明示される事もある（すなわち、15パーセンタイルは、この課題について検査された100人の子供に対し14人の子供はより低い結果をだし、84人の子供がより高い結果をだした）。

また、心理学者は**知能指数、IQ** スコアに由来する尺度を用いる事もある。知能テストは様々な考察、問題解決、また知覚運動技術に重点を置く。適切な道具と適切に訓練を受けた査定者の選定が重要である。一般的に用いられるのが、**ウェクスラー児童用知能検査Ⅲ**と、**スタンフォード・ビネ知能検査第四改正版**である。成績が特定の不足により妥協しなければならない子供には、特定の人達用に設計された、数ある違った検査を与えられる事がある。例えば、発話が非常に限定されている子供は、非言語子供用に設計された検査を与えられ、子供の結果は他の非言語の子供達の結果と比較される。

検査結果の成文説明が渡されるはずである。また、検査結果に影響する事から、検査官は子供の行検査中の行動（挙動）、精力（エネルギー）レベル、そして協力についても批評するであろう。IQ スコアは、しばしば 100 を“中間”、または平均とし、平均の上と下の一定の点数の間のパフォーマンス定義された範囲を基準にしたものである。ほとんどの人達のスコアは、平均の辺りに集まる（すなわち、人口の三分の二は、検査で 85 と 115 の間で、標準偏差が 15 ポイントの検査点数を取る）。点数が著しく平均より下の場合、学習に特別援助の必要性がある事を示唆する。日常の相互連関への適用準備の為、親の中には、子供の知的年齢について尋ねる事が役に立つ親もいる。

パフォーマンスのもう一つの重要な面は、例えば**ヴァインランド適応行動尺度**のような**適応機能**の測定で評価される。親、教師、またはその他の観察者は、子供の自助技術（すなわち、着替え、排泄、食事）、意思疎通能力、そして学校で、同年代や家族との交際のやり方、について聞かれる事がある。これらの点数は、同年代の子供達と比較されると共に、似通った知力の子供達とも比較される。

“精神遅滞”の正式な定義は、著しく平均未満の知力と機能適応行動の不足の組み合わせ、そして発達期間にはっきりと表れる事を要求する。厳格に言うと、精神遅滞は人口の3%程度にしかみられない。点数が精神遅滞のレベルより上だが平均学生より下の子供は、徐々に使用されなくなってきている用語だが、“境界線”範囲の検査をすると言われる場合もある。どの子供が学校の特別サービスに適応するか決めるのに、各州独自の基準をもっている。

学習遅滞の概念は、察するにある特定領域の情報処理が困難な事が原因で、学校の成績が彼らの知的可能性よりも著しく下回る子供達の為に、追加サービスを確保する強い要望に発する。定義は州から州で異なる、しかし大抵は**学力テスト**の点数（学校での成績を測るテスト、例えば**ウッドコック・ジョンソン**）や**IQ** テストの点数の結果の相違を元としている。他の州は、もし著しい矛盾が**IQ** テストのサブテストの点数にみられるようであれば、サービスの枠を拡大する場合もある。

ソトス症候群の幼い子供達の発達、知力、そして適応テストの点数は低いものと予想される。言語と運動技能の発達が遅いので、中・高等教育に上がるまでは、テストは本来の可能性を示唆する信頼性のある物とは成り難い。最終的結果は、ほとんど間違いなく最初にテストが予想したよりも高い、そして研究が提唱するには、成人の知力は正常範囲内である。しかし、学習障害や適応への挑戦は、しばしば成人になっても存続する、そしてソトス症候群の人は他の冒されていない兄弟姉妹と同等の認識や、問題解決能力は持たないであろう。

- 私が最も受け入れ難かったのは、ある程度の精神遅滞という現実でした。最初、私は自分自身や他の人に、知るにはまだ早すぎる、**神経的遅滞**が知力評価の邪魔をした、などと言いついて聞かせていました。私の言語療法士が心理学者の報告書を読み、少なくとも若干の精神遅滞である事に触れ、やっとそれは私の頭と心に同時に届きました。私は2週間悲しみました—私は一日中、毎日そし

て毎晩わめきました。私はマスカラをつける事も忘れ、そして皿を洗っている時、床をふいている時、服をたたんでいる時、常に泣いていました。

それは、その悲しみを乗り越えるのと、それでもありのままの娘を愛しているのに必要な事でした。一難しい、しかしなお優しく愛する子。私は発達がどのように進展しようとも喜びを感じるために、精神、身体そして感情の領域で多大な制限がある事を受け入れました。私は、何が予測されるのか、そして何をさせれば良いのか知る事により、私が娘に教えなくてはいけぬ、娘が学ぶと思う仕事と質について、もっと現実的に考えられるのです。

知力と発達のテストは、特別な学校サービスを必要とする子供を特定する事や、適格な学校のプログラムを展開させる予備的な指導にとっても役立つ。テストの点数は、人生の質や長期の成績を反映するものではなく、この事を考慮に入れて妨害しないよう注意すべきである。

行動の・精神医学の

もし子供が、他の人とあまり上手く折り合う事や、家や学校の規則に従うのに苦労しているようであれば、行動アセスメントは非常に価値があるだろう。心理学者、家族カウンセラー、精神科、または他の訓練された専門家が、子供のふるまいを観察し、今までと違い主体性行動が的となる。

様々な技術、例えば“タイムイン”、“タイムアウト”、刺激になるシステム、断言（“良い子だから捕まえる”）などが提案される。特定の取り組み方にかかわらず、成功するプログラムの保証は一貫性である。家、学校または公共の場にかかわらず、毎度望ましくないふるまいが起こる度に、同様の成り行きが結果として生じなくてはならない。

- 厳格である事と一貫する事。ソトス症候群の子供達はとても大きいので、あなたは彼等のふるまいをあなたの支配下におけるよう努力しなければいけません！もしあなたが早期に彼について努力しなければ、数年のうちにあなたの息子は身体的に抑制するには大きすぎ、そしてあなたは彼を家から追い出すはめに迫られる事になるかも知れません。

正式な心理学的、または精神的評価は大抵の場合、親との面談、計画的に組み立てられた子供との面接、そして行動の観察が伴われる。このような評価の後、親は大変不安にさせられるような用語（表現）を耳にする。多くは家族がすでに知っている行動パターンを説明しているにすぎない；ごく稀にしか生涯、または治療できない難しいものを示唆しない。検査は全ての用語や解釈を詳しく説明すべきで、且つ確認できた問題への対策方法（計画）を提案するものである。

医学書の論表は、様々な違う行動パターンが、ソトス症候群の子供達の中について報告されている、と提唱する。親は、子供が注意欠陥／多動（性）障害（ADHD）と診断された、と度々報告する。これはおそらく衝動制御の減少、注意散漫、そして課せられた事への集中困難の現れであろう。より高い活動レベルがよくみられる。睡眠障害、癇癪、短気（興奮性）、不適當な発話、引きこもりが報告されている。行動（ふるまい）は家にいる時よりも学校の方が良い傾向がある。

たくさんのソトス症候群を患う人達が、不安を元とする行動を生涯の中で現している。これらはおそらく恐怖症（大きい音、ある一定の物、あるいは状況についての恐怖）、強迫観念（妄念）、強迫欲動・行動、

または儀式的行動の現れの場合がある。ある子供達は自閉症に似た行動をもつ、しかし彼等は自閉症ではない。うつ病は珍しくない。とても稀に、重い精神障害が現れる場合がある。もし親は、気分、行動、あるいは思考過程の著しい悪化に気が付いた場合、迅速に知識のある専門家による検査が行われるべきである。

ソトス症候群の子供達は、彼等の発達と社会的な挑戦のため、何らかの行動や感情障害に直面する事が珍しくない。確かに、行動困難の初期診断と結び付けられた子供達の中には、ソトス症候群と認識されていない子供達もいる。覚えておいてほしい重要な事は、これらの行動パターンは変化の対象であり、しばしば“発達年齢”と生物学上の年齢の矛盾が説明の要因にされる。もし、正式な評価が勧められたら、“レットル”と限界が目的では無い事、しかしむしろ家庭や学校における相互作用の最も効果的な種類を計画するのを援助するものである事を忘れないようにする。行動修正プログラムは、薬を使う、使わないに関係なく、非常に役立つ可能性がある。

私はこの数年で
とてもスピリチュアルな人間になった。

私はこの世で大切なものが
—美しさ、知能、運動の才能、成功—
では無い事に気づいた。

本当に大切なのは愛、挑戦する事、
笑う事、不思議に思う事、勇気。

私の娘はそれら全てを持っている。

もし、私が娘を受け入れる事ができるなら、
そうしたら私は私自身を愛し受け入れる事ができる、
私の全ての欠点も、私の人間らしさも。

娘は私の先生。
私は常に娘の生徒。
そして私は遅のろいけれど、とてもやる気満々の学習者。

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
兪志前, 他, 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 研究会	Bipolar Disorder 9	アルタ出版	東京	2011	13-14
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	37-49
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—集学的治療のアプローチ—	メディカルビュー社	東京	2010	32-38

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
Yu Z, others, Tomita H	Effect of Chronic Lithium Treatment on Gene Expression Profile in Mouse Microglia and Brain Dendritic Cells.	Jpn J Neuropsychopharmacol	31	109-110	2011
富田博秋	死後脳研究の展望と脳バンク	精神医学	52	367-376	2010
Shiihara T, others, Matsumoto N, others	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, others, Matsumoto N	Dominant negative mutations in α -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, others, Matsumoto N	<i>STXBPI</i> mutations in severe infantile epilepsies with suppression-burst pattern.	Epilepsia	51(12)	2397-2405	2010
Sakai H, others, 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

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Osaka H, others, Matsumoto N, Inoue K	Disrupted SOX10 regulation of GJC2 transcription causes Pelizaeus-Merzbacher-Like Disease.	Ann Neurol	68(2)	250-254	2010
Nishimura A, others, Matsumoto N	<i>De novo</i> deletion of 1q24.3-q31.2 in a patient with severe growth retardation.	Am J Med Genet	152A(5)	1322-1325	2010
Komoike Y, others, Matsumoto N, others	Zebrafish gene knockdowns imply roles for human <i>YWHAG</i> in infantile spasms and cardiomegaly.	Genesis	48(4)	233-243	2010
Doi H, others, Matsumoto N, others	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, others, 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, others, 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, others, Matsumoto N, Ishibashi M	Rudimentary Claws and Pigmented Nail-like Structures on the Distal Tips of the Digits of <i>Wnt7a</i> Mutant Mice: <i>Wnt7a</i> Suppresses Nail-like Structure Development in Mice.	Birth Defects Res A Clin Mol Teratol	88(6)	487-496	2010
Kanazawa K, others, 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

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ng S, others, Matsumoto N, others	Exome sequencing identifies <i>MLL2</i> mutations as a cause of Kabuki syndrome.	Nat Genet	42(9)	790-793	2010
Yamada-Okabe T, others, Matsumoto N	Functional characterization of the zebrafish <i>WHSC1</i> -related gene, a homologue of human <i>NSD2</i> .	Biochem Biophys Res Commun	402(2)	335-339	2010
Okada I, others, Matsumoto M, Saito H	<i>SMOC1</i> is essential for ocular and limb development in humans and mice.	Am J Hum Genet	88(1)	30-41	2011
Tohyama J, others, Matsumoto N	Dandy-Walker malformation associated with heterozygous <i>ZIC1</i> and <i>ZIC4</i> deletion: Report of a new patient.	Am J Med Genet	155A(1)	130-131	2011
Furuichi T, others, Matsumoto N, others	<i>CANT1</i> is also responsible for Desbuquois dysplasia, type 2 and Kim variant.	J Med Genet	48(1)	32-37	2011
Hosokawa S, others, Okamoto N	A case of Brachmann-de Lange syndrome with congenital diaphragmatic hernia and <i>NIPBL</i> gene mutation	Congenit Anom (Kyoto).	50	129-132	2010
Kobayashi T, others, Okamoto N, others	Molecular and clinical analysis of <i>RAF1</i> in Noonan syndrome and related disorders: dephosphorylation of serine 259 as the essential mechanism for mutant activation.	Hum Mutat.	31	284-294	2010
Okamoto N, others, Yamamoto T.	Co-occurrence of Prader-Willi and Sotos syndromes.	Am J Med Genet A.	152A	2103-2109	2010
Komatsuzaki S, others, Okamoto N, others	Mutation analysis of the <i>SHOC2</i> gene in Noonan-like syndrome and in hematologic malignancies.	J Hum Genet	55	801-809	2010
Takanashi J, others, Okamoto N, Barkovich AJ.	Neuroradiologic features of <i>CASK</i> mutations.	Am J Neuroradiol.	31	1619-1622	2010

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hayashi S, Imoto I, Aizu Y, Okamoto N, others	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, others	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
Tsuyusaki Y, others, 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
Hino-Fukuyo N, others, Tsuchiya S	A case of West syndrome with remission of spasms following multiple cerebral hemorrhages.	Brain Dev			in press
Uematsu M, others, Hino-Fukuyo N, others	Unique discrepancy between cerebral blood flow and glucose metabolism in hemimegalencephaly.	Epilepsy Res	92(2-3)	201-8	2010
Wakusawa K, Haginoya K, Ishitobi M, Hino-Fukuyo N, others	The cytokine and chemokine profiles in rhabdomyolysis in a patient with Gucher disease type II.	Neuropediatrics	51(9)	1886-8,	2010
Takayanagai M, others, Hino-Fukuyo N, others.	Acute encephalopathy with a truncation mutation in the SCN1A gene: a case report.	Epilepsia	51(9)	1886-8	2010

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
豊田将夫、齋藤明子、福與なおみ、他、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
Ono S, others, Kurotaki N, others	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, others	Could subclinical hypothyroidism cause periodic catatonia with delusional misidentification syndrome?	Psychiatry Clin Neurosci	64(3)	338	2010
Ono S, Yoshiura KI, Kurotaki N, others	Mutation and copy number analysis in paroxysmal kinesigenic dyskinesia families.	Mov Disord	2011 Feb 10. doi: 10.1002/mds.23475. [Epub ahead of print]	印刷中	2011
黒滝直弘, 他, 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

IV. 研究成果の刊行物・別刷

Co-Occurrence of Prader–Willi and Sotos Syndromes

Nobuhiko Okamoto,^{1*} Noriko Akimaru,¹ Keiko Matsuda,¹ Yasuhiro Suzuki,² Keiko Shimojima,³ and Toshiyuki Yamamoto³

¹Department of Medical Genetics, Osaka Medical Center and Research Institute for Maternal and Child Health, Osaka, Japan

²Department of Pediatric Neurology, Osaka Medical Center and Research Institute for Maternal and Child Health, Osaka, Japan

³Tokyo Women's Medical University Institute for Integrated Medical Sciences (TIIMS), Tokyo, Japan

Received 13 January 2010; Accepted 5 May 2010

A patient with atypical phenotypes of Prader–Willi syndrome (PWS) was subjected to investigate genomic copy numbers by microarray-based comparative genomic hybridization analysis. Severe developmental delay, relative macrocephaly, protruding forehead, cardiac anomalies, and hydronephrosis were atypical for PWS. Concurrent deletions of 15q11-13 and 5q35 regions were revealed and identified as paternally derived. The sizes and locations of the two deletions were typical for both deletions. Although each deletion independently contributed to the clinical features, developmental disturbance was very severe, suggesting combined effects. This is the first report of co-occurrence of PWS and STS. The co-occurrence of two syndromes is likely incidental. © 2010 Wiley-Liss, Inc.

Key words: Prader–Willi syndrome; Sotos syndrome; aCGH

INTRODUCTION

Prader–Willi syndrome (PWS; OMIM #176270) is caused by deficiency of paternally expressed imprinted transcripts within chromosome 15q11-q13 [Ledbetter et al., 1981]. It is characterized by obesity, hypotonia, hypogonadism, and behavioral abnormalities [Holm et al., 1993]. Most paternal PWS deletions are bracketed by recurrent breakpoints (BP)1 or BP2 and BP3. Perturbed expression of genes including *SNURF–SNRPN* and multiple small nucleolar RNAs (*snoRNAs*) are associated with the clinical manifestations of PWS, but the specific contributions of individual genes are under investigation. Recent analysis revealed that deficiency of HBII-85 *snoRNAs* causes the key characteristics of the PWS phenotype, although some atypical features suggest that other genes in the region may make more subtle phenotypic contributions [Sahoo et al., 2008].

Sotos syndrome (STS; OMIM#117550) is an overgrowth syndrome characterized by pre- and postnatal overgrowth, macrocephaly, developmental delay, advanced bone age, and a distinctive face including frontal bossing, frontal sparseness of hair, hypertelorism, downslanting palpebral fissures, and pointed chin. Haploinsufficiency of the *NSDI* gene due to 5q35 microdeletions or intragenic mutations causes STS [Kurotaki et al., 2002]. Miyake et al. [2003] observed that microdeletions in STS are mostly of paternal origin. Common deletion breakpoints were located at two

How to Cite this Article:

Okamoto N, Akimaru N, Matsuda K, Suzuki Y, Shimojima K, Yamamoto T. 2010.

Co-occurrence of Prader–Willi and Sotos syndromes.

Am J Med Genet Part A 152A:2103–2109.

flanking low copy repeats (LCR), implying that non-allelic homologous recombination (NAHR) between LCRs is the major mechanism for the common deletion in STS [Kurotaki et al., 2005; Visser et al., 2005]. Central nervous system anomalies, cardiovascular and urogenital symptoms are more frequent in the microdeletion group [Nagai et al., 2003].

In this study, a patient with atypical phenotypes of PWS was subjected to investigate genomic copy numbers by microarray-based comparative genomic hybridization (aCGH) analysis. Concurrent deletions of 15q11-13 and 5q35 regions were detected and identified as paternally derived. Although each deletion independently contributed to the clinical features, growth and developmental disturbance were very severe, suggesting combined effects. This is the first report of co-occurrence of PWS and STS.

CLINICAL REPORT

A 14-year-old male proband is the first-born child of healthy and non-consanguineous parents. After uncomplicated pregnancy, he was born at 39 weeks of gestation by induced delivery with overgrowth of length with 53 cm (90th centile).

Grant sponsor: Ministry of Health, Labour and Welfare in Japan.

*Correspondence to:

Dr. Nobuhiko Okamoto, Department of Medical Genetics, Osaka Medical Center and Research Institute for Maternal and Child Health, 840 Murodocho, Izumi, Osaka 594-1101, Japan. E-mail: okamoto@osaka.email.ne.jp

Published online 15 July 2010 in Wiley InterScience

(www.interscience.wiley.com)

DOI 10.1002/ajmg.a.33544

His birth weight was within a normal limit as 3,010 g (25th centile). He was the first child of a 26-year-old mother and a 30-year-old father. Since cardiac murmur was found at birth, he was transferred to the neonatal intensive care unit and ventricular septal defect (VSD), atrial septal defect (ASD), and patent ductus arteriosus (PDA) were revealed by echocardiography. Micropenis and bilateral cryptorchidism were noticed. He had severe hypotonia and feeding difficulties in the early infantile period. Until his sucking improved at 6 months old, nasal tube feeding was required. Ultrasonography revealed bilateral vesicoureteral reflux and hydro-nephrosis. He showed a severe developmental delay with head control at 1 year of age and sitting alone at 6 years of age. He had generalized seizures at age 6 years. Electroencephalography revealed sporadic spikes at that time. Brain MRI showed no significant findings. He developed progressive obesity, as his weight was 10.0 kg (75th centile) at 9 months old of age and 12.4 kg (95th centile) at 1 year old of age. Conventional G-band chromosome analysis showed a normal male karyotype, and subsequent conventional FISH analysis for *SNRPN* revealed a deletion, indicating a diagnosis of PWS. In spite of that, relative macrocephaly, protruding forehead, frontal baldness, and mild overgrowth were atypical for phenotypic features of PWS (Fig. 1A). Although he was interested in food, hyperphagia was not prominent because of his restricted locomotive abilities. Gradually, his height SD scores decreased (Fig. 2). Partial growth hormone deficiency was found by endocrinological studies. When he was 14 years of age his bone age was measured at the 11-year-old level. His parents did not choose GH replacement therapy.

When we examined the patient at the age of 14 years, he showed severe mental retardation without vocalized words, muscular hypotonia, hypopigmentation, scoliosis, and distinctive facial features including protruding forehead; strabismus; hypertelorism; down-slanting palpebral fissures; epicanthal folds; full cheeks; microstomia with downturned corners of the mouth; small hands with tapering fingers; and small feet (Fig. 1B). A wheel chair was required for him because his hip joint was unstable and he could not stand alone. His intelligent quotient (IQ) was measured by Kyoto Scale of Psychological Development as below 10. He was a calm and friendly boy. His interest in food became obvious, but self-injurious behaviors such as skin picking were not observed. Behavioral problems associated with STS including autistic spectrum disorder, hyperactivity, and aggression were not present. His weight was 29 kg (<3rd centile), and his length was 132 cm (<3rd centile) (Fig. 2). His head circumference was mean for his age. A comparison of typical features of PWS and STS and their clinical presentation in the patient are shown (Table I).

MATERIALS AND METHODS

After obtaining informed consents based on a permission approved by the institution's ethical committee, peripheral blood samples were obtained from the patient and his parents. Genomic DNAs were extracted using the QIAquick DNA extraction kit (QIAGEN, Valencia, CA).

Based on the hypothesis that the patient might have an atypically larger deletion of chromosome 15 or have additional chromosomal aberrations, aCGH analysis was performed

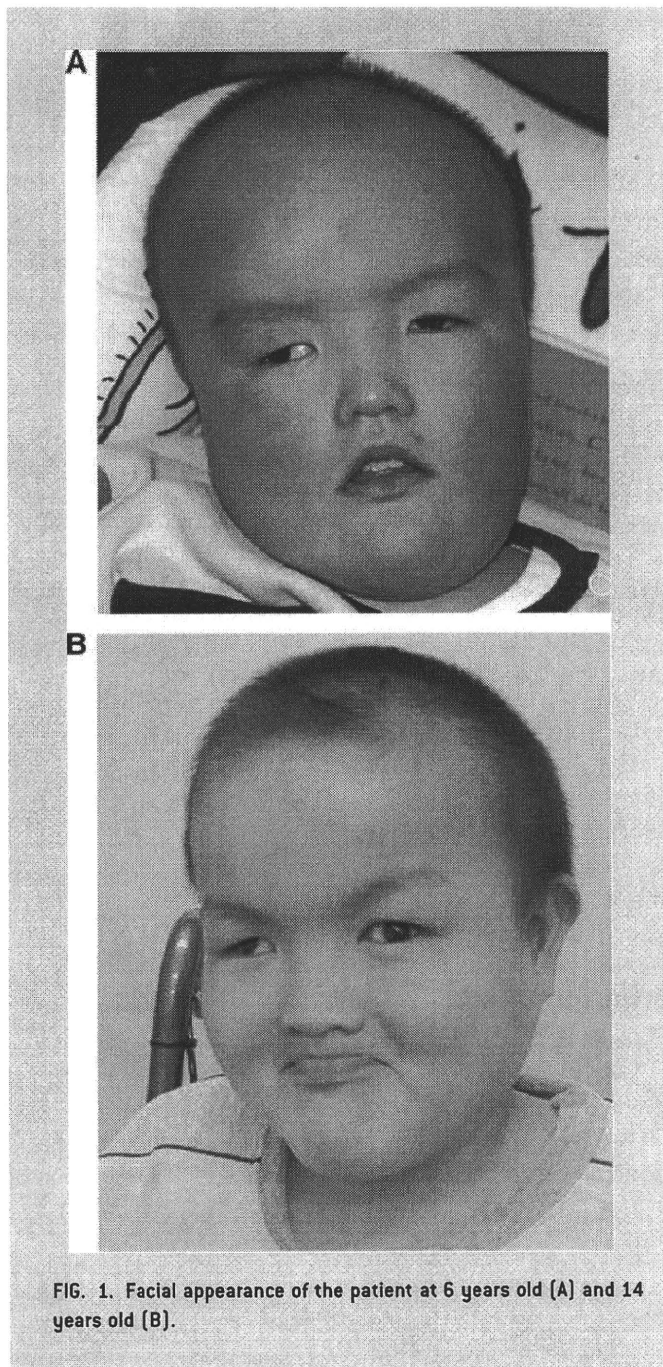


FIG. 1. Facial appearance of the patient at 6 years old (A) and 14 years old (B).

using the Human Genome CGH Microarray 60K (Agilent Technologies, Santa Clara, CA) as described previously [Shimajima et al., 2009].

Metaphase nuclei were prepared from peripheral blood lymphocytes by mean of standard methods and used for FISH analysis with human BAC clones selected from the UCSC genome browser (<http://www.genome.ucsc.edu>) as described elsewhere [Shimajima et al., 2009]. Physical positions refer to the March 2006 human reference sequence (NCBI Build 36.1).

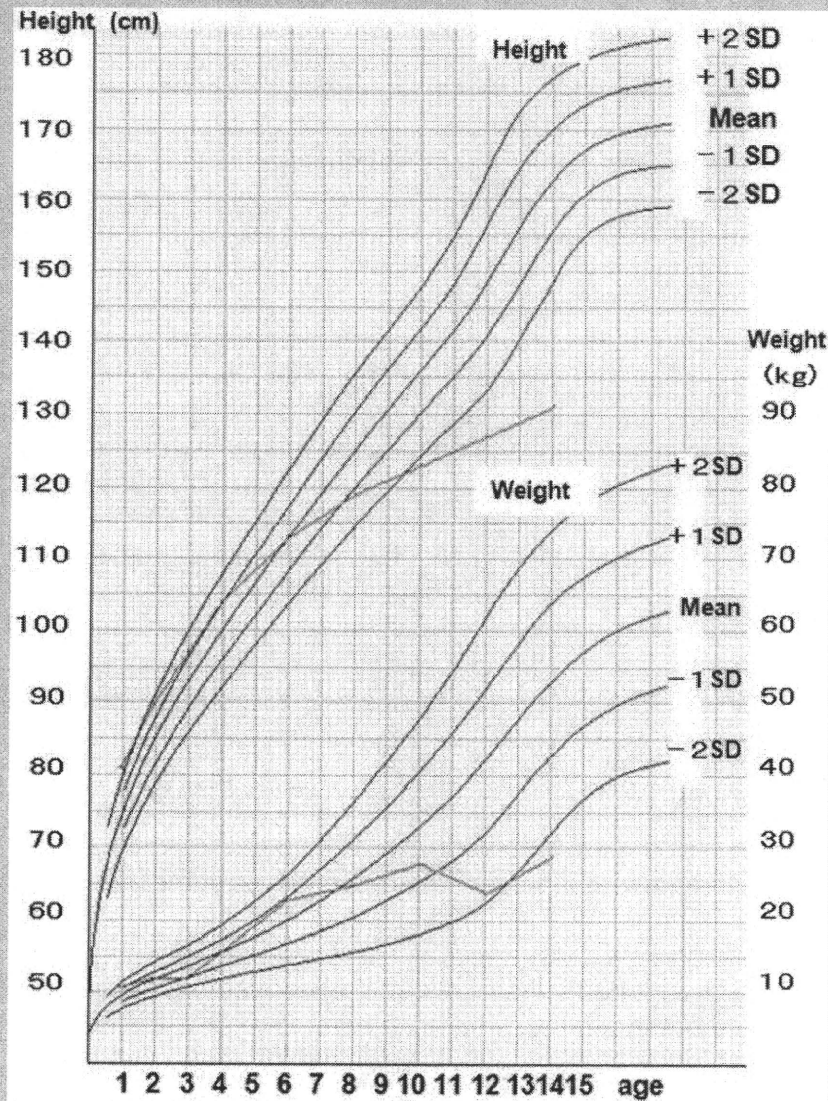


FIG. 2. Growth curve of the patient. [Color figure can be viewed in the online issue, which is available at www.interscience.wiley.com.]

TABLE I. A Comparison of Typical Features of PWS and STS and Their Clinical Presentation in the Current Patient

	Prader-Willi	Sotos	Current patient
Hypotonia	+	+	++
Mental delay	+	+	++
Hypopigmentation	+	-	+
Prominent forehead	-	+	+
Strabismus	+	+	++
Over growth	-	+	-
Growth delay	+	-	++
Obesity	+	-	+
Epilepsy	-	+	+
Congenital heart disease	-	+	+
Scoliosis	+	+	++
Hydronephrosis	-	+	+
Hypogonadism	+	-	+

+, common features; ++, prominent manifestations.

Microsatellite marker analysis was performed using the ABI Prism Linkage Mapping Set with D15S1002 and analyzed by GeneMapper (Applied Biosystems, Foster City, CA). In the deletion region of STS, no marker was available for the ABI Prism Linkage Mapping Set. Thus, the single-nucleotide polymorphisms (SNP) typing was carried out. From the STS deletion region of 5q35, eight SNPs, IMS-JST038690, IMS-JST087588, IMS-JST087589, IMS-JST183486, IMS-JST172005, IMS-JST073857, IMS-JST087921, and IMS-JST087922, were selected using in silico library, Japanese Single Nucleotide

Polymorphisms (JSNP) database (<http://snp.ims.u-tokyo.ac.jp/index.html>). Allelic types were analyzed by PCR-direct sequencing method using the BigDye terminator (Applied Biosystems, Foster City, CA).

RESULTS

By aCGH analysis, loss of the genomic copy numbers was identified in the region of 15q11.2, which is responsible and typical for PWS (Fig. 3A). The concurrent deletion was

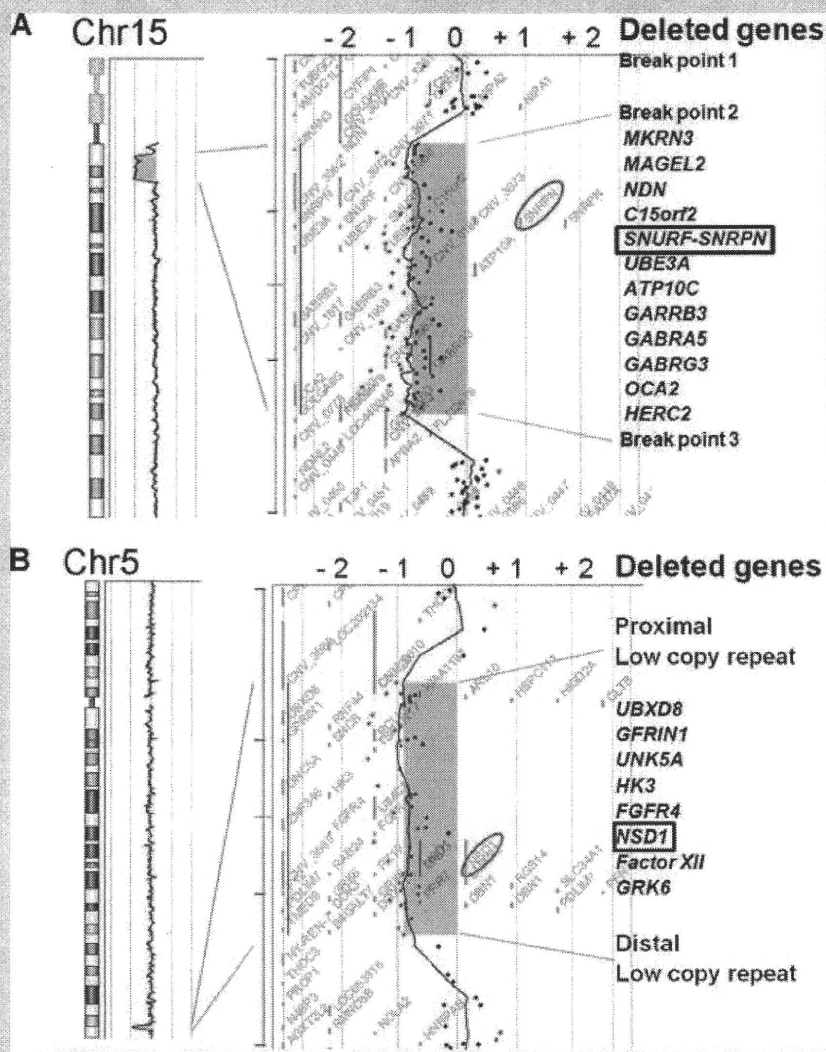


FIG. 3. aCGH profiles of the patient shown by CGH Analytics in Chromosome view (left) and Gene view (right). A: Typical deletion of PWS region including *SNRPN* is shown. B: Typical STS deletion including *NSD1* is indicated. The horizontal axis indicates the log₂ ratio of the genomic copy number. The blue rectangles indicate the regions containing copy number aberrations. The aberration areas are expanded in Gene view (right). The dots indicate the locations and the corresponding log₂ ratios of the probes. The red circles emphasize *SNRPN* and *NSD1*.

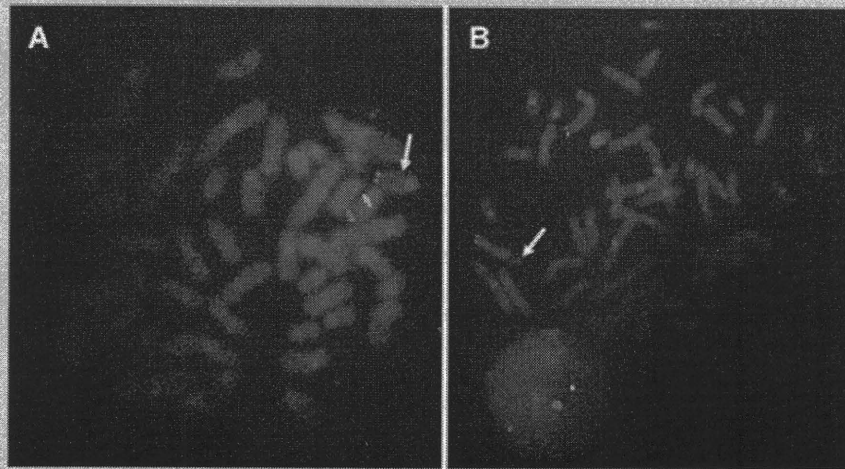


FIG. 4. FISH analysis to confirm the chromosomal deletion. A: One of the green signals covering *SNRPN*, RP11-1071C22 [15q11.2; 22601976–22822028], was deleted. Two red signals are the markers of chr15, RP11-48A4 [15q26.3; 99433829–99587322]. B: One of the green signals covering *NSD1*, RP11-99N22 [5q35.2–5q35.3; 176474586–176655375], was deleted, whereas two red labeled RP11-94J21 [5p15.33; 1377471–1540913] signals were confirmed in all cells. Physical positions are referred to NCBI Build 36.1. White arrows indicate abnormal chromosomes in each FISH image.

identified in the region of 5q35, which is also responsible and typical for STS (Fig. 3B). FISH analyses confirmed the deletion of both regions (Fig. 4). There were no deletions of PWS region and STS region in both parents indicating de novo occurrence (data not shown).

To confirm the parental origin of both deletions, polymorphic markers were analyzed in the patient and his parents. Regarding the 15q11.2 region, the patient showed an only allele with 112-bp common to his mother, indicating the deletion of paternal allele (Fig. 5A). Among eight analyzed SNPs, only IMS-JST183486 was informative. The patient showed hemizygous of T at the SNP position, whereas the father and the mother showed homozygous of A and T, respectively (Fig. 5B). From the result, we concluded that both deletions were derived from the paternal allele.

DISCUSSION

Initially, the patient was diagnosed as PWS due to severe hypotonia, hypopigmentation, hypoplastic genitalia, and small hands and feet. It was supported by hyperphagia and obesity which later developed. However, his facial features including relative macrocephaly, protruding forehead, frontal baldness, strabismus, downslanting palpebral fissures, and pointed chin were atypical for PWS. He also showed congenital cardiac anomalies, hydronephrosis, and epilepsy, which are rare findings in PWS. Severe hypotonia and severe developmental delay were also atypical for PWS. This was the reason why we analyzed genomic copy numbers.

To the best of our knowledge, this is the first report of co-occurrence of PWS and STS. Translocation between chromosomes 5 and 15 was excluded by G-banded analysis. Array CGH demonstrated that the sizes and locations of the two deletions were typical for both syndromes. Both of the deletions were derived from the paternal chromosome. We suspect that co-occurrence of two deletions is incidental.

His growth curve showed an interesting pattern. He showed overgrowth in the infantile period. Gradually, his growth velocity decreased. Now he shows severe growth deficiency. Although we understand that haploinsufficiency of *NSD1* might lead to height gain and patients with STS show advanced bone age, his growth deficiency was worse compared with standard PWS patients and his bone age was delayed [Nagai et al., 2000]. Growth hormone deficiency and severe scoliosis may explain his growth deficiency. We posit that each deletion contributed independently to the features. Severe growth and developmental delay might be explained by the combined effects of PWS and STS.

There are some reports of concurrent chromosomal aberrations in the same patients [Shimojima et al., 2009]. The result of this study indicates that there may be more frequent co-occurrences of two more deletions than what we think. When a patient shows atypical or overlapping features regardless of a previously established diagnosis, we would recommend investigation of whole genomic copy numbers by aCGH.

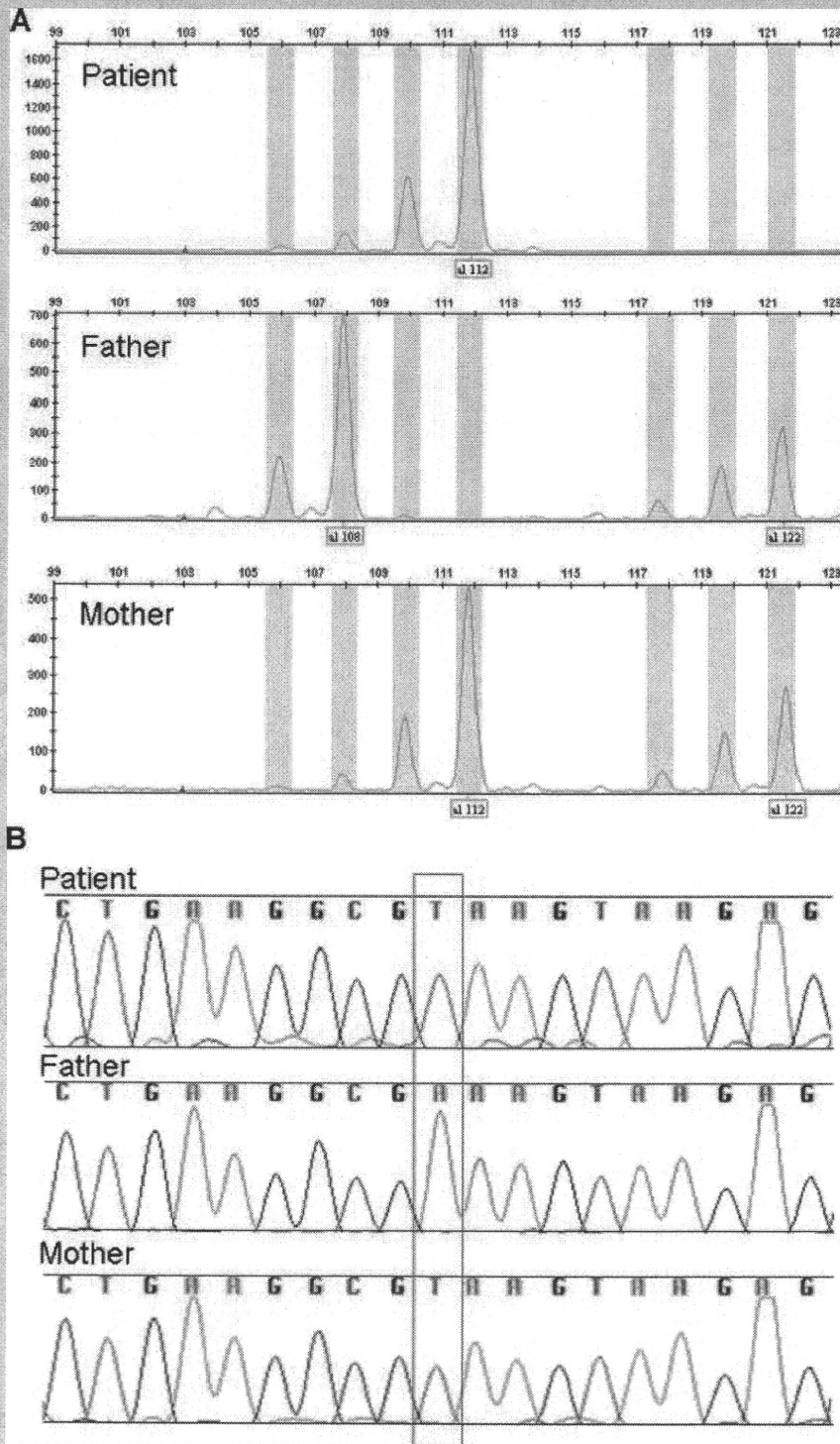


FIG. 5. Molecular analysis of the patient's family. A: GeneMapper analysis using D15S1002. The patient shows only one allele with 112-bp common with his mother, indicating the paternal deletion. B: SNPs analysis of IMS-JST183486. The patient's SNP type as T is only common with his mother, indicating the deletion of paternal allele.