

201024216A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

14番染色体父親性・母親性ダイソミーおよび  
類縁疾患の診断・治療指針 **作成**

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 鏡 雅代

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

14番染色体父親性・母親性ダイソミーおよび  
類縁疾患の診断・治療指針の作成に関する研究

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 鏡 雅代

平成23（2011）年 3月

## 目 次

### I. 総括研究報告

#### 1 4番染色体父親性・母親性ダイソミーおよび類縁疾患の診断・治療指針の作成に関する研究

(独) 国立成育医療研究センター研究所 鏡 雅代 ----- 1

### II. 分担研究報告

#### 1. 第1 4番染色体父性片親性ダイソミー関連疾患の出生前所見に関する研究

(独) 国立成育医療研究センター 左合 治彦 ----- 5

#### 2. 1 4番染色体父親性ダイソミーおよび類縁疾患の臨床データの集積に関する研究

神奈川県立こども医療センター 柴崎 淳 ----- 7

#### 3. 1 4番染色体父性片親ダイソミー関連疾患の医療管理と長期的予後に関する研究

神奈川県立こども医療センター 黒澤 健司 ----- 10

#### 4. 1 4番父性片親ダイソミー (UPD14) における胸郭変形の検討に関する研究

(独) 国立成育医療研究センター 宮寄 治 ----- 14

#### 5. 1 4番染色体父親性ダイソミーおよび類縁疾患の診断・治療指針の作成に関する研究

(独) 国立成育医療研究センター研究所 鏡 雅代 ----- 16

#### 6. 1 4番染色体母性片親性ダイソミー関連疾患の遺伝子診断法の確立と日本での実態に関する研究

北海道大学病院小児科 斎藤 伸治 ----- 20

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	23
IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----	25

總 括 研 究 報 告

## 1 4 番染色体父親性・母親性ダイソミーおよび類縁疾患の実態把握と診断・治療指針作成に関する研究

研究代表者 鏡雅代 （独）国立成育医療研究センター研究所 上級研究員

### 研究要旨

14 番染色体父親性ダイソミーおよび類縁疾患については、昨年度の一次調査にて 33 例の表現型陽性患者の報告があった。遺伝子診断の結果 31 例が 14 番染色体父親性ダイソミーおよび類縁疾患と確定診断された。遺伝学的病因は、父親性ダイソミーが 19 人 (61%)、微小欠失が 7 人 (23%)、エピ変異が 4 人 (13%)、不明 1 人 (3%)であった。本年度は、これらの 31 例の主治医に対し、胎児期、新生児期、乳児期以降の臨床像についての二次調査を行い、その結果をもとに、診断基準、治療の手引きを作成した。14 番染色体母性片親性ダイソミーおよび類縁疾患については、遺伝子診断法を確立した。さらに本年度は全国一次調査を実施した。全国の小児内分泌学会学会員、小児神経学会学会員合計 2206 名に対して行った一次調査では、825 名から回答を得て、135 例の表現型陽性例の報告を認めた。

### A. 研究目的

本研究は、14 番染色体父親性・母親性ダイソミーおよび類縁疾患の患者の実態を把握し、これまで存在していない診断基準、治療のてびきを作成し、患者の長期予後の改善、生活の質の向上に寄与することを目的とする。

14 番染色体父親性ダイソミー (upd(14)pat) は胎児期より羊水過多、胎盤過成長を呈し出生後はベル型と形容される小胸郭、臍帯ヘルニアなどの腹壁の異常、特徴的な顔貌などを示すが、その疾患概念は、ほとんど浸透していない。本研究では、upd(14)pat および類縁疾患について、ヒト分子遺伝学者、新生児科医師、産科医師、放射線科医師、臨床遺伝科医師が関連学会や研究グループと連携して研究し、upd(14)pat の胎児期から小児期にいたる経過を明らかとし、診断・治療指針を示すことを目指す。

本年度からは、upd(14)pat に加え、鏡像関係にある 14 番染色体母親性ダイソミー (upd(14)mat) および類縁疾患も対象疾患とした。Upd(14)mat は子宮内胎児発育遅延、出生後の成長障害、筋緊張低下、思春期早発傾向、小さな手などを特徴とし、新生児期、乳児期はプラダーウィリー症候群との鑑別が問題となる。

Upd(14)mat および類縁疾患についても upd(14)pat 同様に疾患概念は浸透していない。発症頻度も不明であり、発症率、診断基準、治療のてびきも存在しない。本年度は患者の実態把握を目的に日本小児内分泌学会、日本小児神経学会員に対し一次調査を行う。一次調査で患者ありとした施設に対し、患者の遺伝子診断の依頼を行い、確定例において、詳細な二次調査を施行し、診断基準、治療のてびきを作成することを最終目的とする。

### B. 研究方法

upd(14)pat および類縁疾患に対して、昨年度は、全国一次調査の実施、遺伝子解析法の開発を行った。本年度は遺伝子診断にて確定診断がなされた患者の主治医に対し、胎児期、新生児期、乳児期以降の詳細な臨床像、治療についての二次調査を施行し、これをもとに、診断基準、治療のてびきを作成する。

upd(14)mat および類縁疾患に対しては、upd(14)mat 表現型を示す患者の有無についての全国一次調査を施行する。本疾患は症状が非特異的であるため、遺伝子診断の必要がある。本年度は遺伝子診断法を確立する。さらに、患者有と返答した施

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

設に対し、患者における遺伝子診断の依頼を行う。  
(倫理面への配慮)

遺伝子解析については、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針を遵守して施行する。これに関し、国立成育医療センター倫理委員会において、「先天奇形症候群の遺伝子解析（平成 15 年 5 月 30 日）」が承認されていることを付記する。疫学研究については、疫学研究に関する倫理指針および臨床研究に関する倫理指針を遵守して施行する。調査に関する具体的な手続きについては、「難病の患者数と臨床疫学増把握のための全国疫学調査マニュアル第二版」に順じた手順で行う。なお、一次調査は、個人情報ではなく患者数の把握のみを目的とするので、倫理審査は必ずしも必要としない。二次調査は、国立成育医療センターおよび諸学会における倫理指針を遵守して行う。

### C. 研究結果

#### Upd(14)pat および類縁疾患

**病因別頻度の確定:**一次調査で報告のあった 33 例に対し遺伝子解析を行い、31 例が本疾患と確定診断された。遺伝学的病因は、ダイソミーが 19 人 (61%)、微小欠失が 7 人 (23%)、エピ変異が 4 人 (13%)、不明 1 人 (3%) であった。

**出生前診断法の確立:**羊水穿刺を必要とするような羊水過多はほぼ全例において同定されており、これに加え主症状であるベル型の小胸郭、腹壁欠損の所見から胎児診断は可能であると考えられる。

**画像診断法の確立:**出生時に特徴的なレントゲン像を示す小胸郭は、2 歳以降目立たなくなっていた。そこで、特徴的な胸郭変形(コートハンガー型肋骨、ベル型胸郭)の経時的な変化を、11 例の胸部単純 X 線写真を用いて評価し、コートハンガー型肋骨変形は経時的な改善傾向を示さず、ベル型胸郭は経時的に改善することを明らかとした。したがって、2 歳以降はコートハンガー型肋骨変形で画像診断する必要がある。

**長期予後の解析:**長期生存例の解析から次の様な臨床像が明らかとなった。①新生児期の呼吸障害が生命予後を大きく左右すること。②呼吸障害の重症度によ

り発達予後は異なるが、人工呼吸管理下での療育参加が発達予後を促すこと。③排便障害を認める症例が多く、浣腸、緩下剤投与を適時投与する必要がある。④経口摂取が進まない症例が多く、長期経管栄養を必要とする症例に対しては、摂食リハビリの必要性を示唆する。

**指針の作成:** 診断基準を作成した。治療のてびきについては、臨床情報を得られた症例がまだ 10 例ほどと少ないため、治療のてびき(案)とし、来年度も調査を継続する。

#### 診断基準

##### 臨床診断基準

##### 主症状

- 妊娠中期より認められる羊水過多
- 胎盤過形成
- 特徴的な小胸郭（コートハンガー型、ベル型）と呼吸障害
- 腹壁の異常（臍帯ヘルニア、腹直筋離開）
- 特徴的顔貌（前額部突出、眼瞼裂狭小、平坦な鼻梁、前向き鼻孔、突出した人中、小顎、巔状の唇、小耳）

##### 副症状

- 発達遅延
- 経口摂取障害
- 翼状頸・短頸
- 喉頭軟化症
- 関節拘縮
- 側弯症
- 鼠径ヘルニア

##### 画像診断基準

新生児期はベル型の小胸郭、コートハンガー型肋骨変形の診断的価値が高い。新生児期をすぎるとベル型胸郭が改善するため、診断的価値は低下するが、コートハンガー型肋骨変形は改善傾向がなく診断的価値が高い。

##### 治療てびき(案)

現時点において、治療は対症療法となる。

##### ① 胎児期

羊水過多をきたすため安静入院、子宮収縮抑制剤投与などの早産管理が必要となる。羊水過多が著明で母

体の圧迫症状などがでることも多く、適宜羊水吸引術を施行する。できるだけ満期まで妊娠継続する。

## ② 新生児期

**呼吸障害:**出生時からほとんどの症例で人工呼吸器管理を必要とする重症の呼吸障害を呈する。一方で酸素投与のみで症状が軽快する軽症例も少ないが存在する。呼吸障害の重症度が生命予後に大きく関与する。呼吸障害の改善に長い時間を必要とする症例が多いが、急性期をのりきれば成長に伴って改善する場合も多い。呼吸障害の原因となる喉頭軟化、気管・気管支軟化、胸郭低形成に対し根本的な治療はなく、成長に伴って改善するのを待機するしかないため、数ヶ月の人工呼吸器、1年程度の酸素使用（特異に夜間）を必要とすることが多い。

**腹壁異常:**臍帯ヘルニアは出生時より問題となる。外科手術を必要とするが、臍帯ヘルニアの還納により腹圧が上昇し、呼吸障害が悪化する可能性があり注意が必要である。

## ③ 乳児期以降

**呼吸障害:**在宅人工呼吸器で退院する症例も存在する。人工呼吸器からの離脱に関しては、気管気管支軟化症のほかに、胸郭の成長が極めて重要であり、胸郭発達を促す方法としての早期からの呼吸リハビリテーションの導入は極めて重要である。

**発達障害:**呼吸障害の程度による発達予後は異なるが、重症呼吸管理を必要とした症例においても、適切な呼吸管理下での療育参加などが、長期的な発達予後改善を促す。行動面では、社会性獲得がよく進む症例から、自閉傾向や物事へのこだわりが目立つ症例も認め、専門的評価が必要である。

**排便障害:**腹壁の異常に起因すると考えられる排便障害に対しては、浣腸、ラキソベロンなどの緩下投与を行う。

**経口摂取障害:**経管栄養を必要とする症例がおおく、3歳ころまでの経管栄養、胃ろうを必要とする症例を認める。経口摂取が進まない症例については、摂食リハビリを考慮する。

## ④ その他

2例に肝芽腫発症を認めており、注意が必要である。

## Upd(14)mat および類縁疾患

**遺伝子診断法を確立:**MEG3-DMRにおけるメチル化解析、メチル化異常例は両親の検体を用いたマイクロサテライトマーカー解析、SNP解析によりダイソミーの有無について検討する。ダイソミーを認めない症例に対してはFISH解析にて微小欠失を検索し、欠失を認めない症例をエピソードとする。

**upd(14)mat および関連疾患患者の実態把握:**全国調査を実施した。全国の小児内分泌学会学会員、小児神経学会学会員合計2206名に対して行った一次調査では、825名から回答を得て、135例の表現型陽性例の報告を認めた。

**ホームページの設置:**昨年度に設置したホームページの内容を更新した。

(<http://www.nch.go.jp/endocrinology/upd14/>)

## D. 考察

Upd(14)pat および類縁疾患については、患者の病因別頻度を明らかとした。さらに、診断基準、治療のてびきを作成した。これにより、Upd(14)pat および類縁疾患の全貌が明らかとなった。upd(14)pat の表現型を示し、14番染色体インプリンティング領域メチル化可変領域のメチル化異常を示す本疾患群の遺伝的病因として14番染色体父親性ダイソミー、微小欠失、エピソードがあることから、病態をあらわす適切な疾患名として、我々は14番染色体父親性ダイソミー症候群という疾患名を提唱している。本疾患の臨床研究の報告はなく、本研究の成果を学会発表、論文発表により世界にむけて発信していく。Upd(14)mat および類縁疾患については、遺伝子解析法と、全国一次調査を施行した。現在、一次調査で患者ありと返答の施設に対し、確定診断のための遺伝子解析の依頼を行っている。来年度は、遺伝子解析結果に基づいた確定診断患者における臨床像の解明、それに基づく診断基準、治療のてびきの作成を行う。

## E. 結論

Upd(14)pat および類縁疾患については、診断基準、治療のてびき（案）を作成した。Upd(14)mat および類縁疾患は遺伝子解析法を確立し、患者の実態把握



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

のための全国調査を行った。来年度、確定診断のための遺伝子解析の依頼を患者有施設に行い、患者頻度、臨床像を明らかとし、診断基準、治療の手引き作成に結びつける。

**F. 健康危険情報**

なし

**G. 研究発表**

**1. 論文発表**

別表 4 を参考

**2. 学会発表**

各研究分担報告書に記載

**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

**3. その他**

分 担 研 究 報 告

## 第 14 番染色体父性片親性ダイソミー関連疾患の出生前所見に関する研究

研究分担者 国立成育医療センター 周産期診療部部长 左合 治彦

### 研究要旨

第 14 番染色体父性片親性ダイソミー(paternal Uniparental Disomy 14: pUPD14)関連疾患は出生後に疑われる例がほとんどであったが、調査例および報告例の検討から多くの例で出生前に頻回の羊水除去を要する著明な羊水過多を呈していること、また、表現型が広く知られ始めたことにより、胎内で超音波検査にて判明する所見が多くなってきたと言える。

今回の調査例における検討では pUPD14 と生殖補助技術 (ART) との関連性を示唆する所見は見いだせなかった。

### 研究協力者

佐々木愛子 ((独) 国立成育医療研究センター 周産期診療部産科医員)

### A. 研究目的

第 14 番染色体父性片親性ダイソミー(paternal Uniparental Disomy 14: pUPD14)関連疾患はインプリンティング遺伝子の発現異常により生ずるもので、出生直後から肺低形成にともなう重度の呼吸障害を呈し、長期の集中管理を要する疾患である。従来は出生後に初めて pUPD14 を疑い、診断されることがほとんどであった。しかしながら、近年、pUPD14 の報告例が散見されるようになり、出生前所見についての知見が得られるようになってきている。今回、2010 年度新たに報告された症例も加え pUPD14 の出生前所見につき調査を行うことで出生前の診断方法の確立と、また、Beckwith-Wiedemann 症候群など生殖補助技術 (ART) による妊娠との関連を示唆されているインプリンティング異常症もあることから、疾患の発生と妊娠方法との関連性を調査することを目的とした。

### B. 研究方法

pUPD14 関連疾患の症例報告および調査例を解析し、出生前にみられた画像所見、臨床経過を再調査した。今年度は、このうち調査例の 9 例につき詳細な経過について聴取し再検討を行った。

### C. 研究結果

出生前所見を得られた例は 33 例であり、羊水過多は 33 例中 31 症例(93.9%)でみられた。つづいて胸郭狭小と四肢短縮が各 7 例 (21.2%)、臍帯ヘルニアと胃腸縮小が各 3 例(9.1%)、側湾が 2 例(6.1%)に見られた。生後に顕著とされる胸部肋骨のコートハンガー像を胎内で診断し得た症例は最近の症例 1 例のみであった。

分娩転帰が判明している 28 症例中、早産は 23 例 (82.1%)でみられた。羊水過多をきたした症例のうち羊水吸引を行った症例においては複数回の除去を必要とする著明な羊水過多であった。通常、生殖補助医療は高齢夫婦に多いとされるが、今回、検討症例の母親平均年齢は 29.7 歳 (21-42 歳)、父親平均年齢は 28.8 歳 (20-36 歳) と標準的であった。

また、今回病歴を再聴取した 9 例において不妊治療の有無につき確認し得た症例は 5 例で、全例不妊治療歴はなかった。

### D. 考察

出生前所見のうち、羊水過多が最も高率に検出されていた。羊水吸引を必要とするほどの羊水過多をきたす疾患は少なく、そのほとんどは羊水過多以外に明確な構築異常を呈すものであるため、UPD14 を出生前診断し得る最も参考になる所見と考えられた。この羊水過多に加え、胸郭狭小や四肢短縮、腹壁欠損を合わせて確認することにより、より確実な診断が可能と思

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

われる。また、UPD14 を念頭におき超音波検査をすることにより、今までは出生後に確認されていた顔面奇形や側彎なども胎内診断し得た報告も見られるようになってきている。

遺伝子のインプリントの状態は、配偶子形成過程において一旦消去され、発生初期に配偶子の性に一致して再度樹立される。このような時期に配偶子・胚の人為的操作、体外培養を伴う生殖補助医療は、インプリンティング疾患の発生率を増加させると報告がある。今回妊娠方法につき知り得た全5症例において、不妊治療歴はなく、明らかな関係性を認めなかった。

### E. 結論

羊水吸引を必要とするほどの羊水過多に加え、胸郭狭小、四肢短縮等の所見が伴う場合、pUPD14 を積極的に疑うべきと考えられた。また、今回、妊娠方法を聴取し得た症例5例においては、生殖補助技術（ART）と、pUPD14 との強い関連は見られなかった。

### F. 健康危険情報

特になし。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

なし

#### 2. 学会発表

1. 佐々木愛子、林聡、小澤伸晃、澤井英明、増崎英明、平原史樹、左合治彦、日本における出生前診断の動向（2003～2008年）、第62回日本産婦人科学会、2010、東京
2. 佐々木愛子、林 聡、江川真希子、杉林里佳、宮田あかね、小澤伸晃、李 紅蓮、藤田秀樹、小崎里華、奥山虎之、左合治彦、胎児超音波異常を契機に羊水検査を行った染色体異常症例の予後、第55人類遺伝学会、2010、大宮

### H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

#### 1. 特許取得

なし

#### 2. 実用新案登録

なし

#### 3. その他

なし

年	報告者	症例数	羊水過多	胸郭狭小	四肢短縮	腹壁欠損	早産	帝王切開率
2010	自験例	1	1/1	—	—	—	0/1	1/1
2010	Suzumori	1	1/1	1/1	0/1	0/1	0/1	1/1
2010	Kagami	2	1/2	—	—	—	2/2	1/2
2009	Yamanaka	4	4/4	4/4	3/4	2/4	4/4	2/4
2008	Kagami	10	9/10	—	—	—	8/10	2/3
2006	Curtis	1	1/1	1/1	—	—	1/1	0/1
2004	Chu	1	1/1	—	1/1	—	1/1	1/1
2004	Stevenson	1	1/1	—	—	—	1/1	1/1
2003	Offiah	1	1/1	—	1/1	—	1/1	0/1
2002	Kurosawa	3	1/1	—	—	—	—	—
2002	McGowan	1	1/1	—	—	—	1/1	0/1
2002	Towner	1	1/1	—	1/1	1/1	1/1	1/1
2001	Yano	1	1/1	—	—	—	—	—
1999	Klein	1	1/1	—	—	—	—	—
1997	Cotter	1	1/1	—	—	—	1/1	0/1
1996	Walter	1	1/1	1/1	1/1	—	1/1	0/1
1995	Papenhausen	1	1/1	—	—	—	1/1	—
1991	Wang	1	—	—	—	—	0/1	—
	Total	33	31/33	7/33	7/33	3/33	23/28	10/19

—: not mentioned

## 14番染色体父親性ダイソミーおよび類縁疾患の臨床データの集積

研究分担者 柴崎淳 神奈川県立こども医療センター新生児期科 医長

### 研究要旨

昨年度に施行した全国の新生児科医、遺伝専門医に対する一次調査の結果、33名の表現型陽性患者の報告を得た。遺伝子診断の結果31例において14番染色体インプリンティング領域メチル化可変領域のメチル化異常を認め、14番染色体父性片親性ダイソミーおよび類縁疾患と確定した。患者臨床像に対する詳細な二次調査を主治医に対し行い、その臨床像が明らかとなった。

### A. 研究目的

14番染色体父親性ダイソミー (upd(14)pat) は胎児期より羊水過多、胎盤過成長を呈し出生後はベル型と形容される小胸郭、臍帯ヘルニアなどの腹壁の異常、特徴的な顔貌などを示すが、その疾患概念は、ほとんど浸透していない。upd(14)patは14番染色体長腕32.2領域に存在するインプリンティング遺伝子群の発現異常により生じることが明らかとなっており、14番染色体の父親性ダイソミー、インプリンティング調節領域を含む微小欠失、インプリンティング調節領域であるメチル化可変領域のメチル化異常によるエピ変異により生じる。本疾患の診断には遺伝子診断が必須であり、その遺伝子診断法は、昨年度に我々が確立した。本年度は、一次調査、その後の遺伝子解析により、本疾患群であると確定診断された症例の主治医に対して詳細な二次調査を行い、その結果をもとに新生児期、乳児期の経過などの臨床像を明らかとし、診断基準、治療のてびきを作成することを目的とする。

### B. 研究方法

診断・治療指針の作成: 遺伝子解析にて、14番染色体父親性ダイソミーおよび類縁疾患であると診断された31例について、胎児期、新生児期、乳児期以降の臨床像に関する詳細な二次調査を行った。その結果に基づき、upd(14)pat関連疾患の診断アルゴリズムおよび管理・治療指針を作成する。また、長期フォローアップ体制のあり方を提言する。

### (倫理面への配慮)

使用したサンプルはすべて(独)国立成育医療研究センター倫理委員会の承認を得たうえで行われている。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承諾を得た。自験例における臨床情報は全ての個人情報に潜在化させ、個人情報の取り扱いには十分な注意を払っている。

### C. 研究結果

昨年度行った一次調査の結果患者ありと答えた施設に対し、遺伝子解析の依頼を行い遺伝子診断を行った。14番染色体インプリンティング領域のメチル化の異常を示し、upd(14)pat表現型を示す患者31人の遺伝学的病因は、ダイソミーが19人(61%)、微小欠失が7人(23%)、エピ変異が4人(13%)、不明1人(3%)と判明した。患者主治医に対し、患者臨床像の詳細な調査を行った結果は次ページ表に示す通りである。妊娠中の羊水過多、胎盤過形成(胎盤重量の増加)、ベル型の小胸郭、腹壁の異常は本疾患に特徴的な所見である。特徴的顔貌としては、突出した人中、小顎、平坦な鼻梁、前向き鼻孔、前額部突出、毛深い額が特徴的である。その他の所見としては、発達遅延、経口摂食障害、関節拘縮、短頸、翼状頸が特徴的であった。その他、喉頭軟化症、鼠径ヘルニア、心疾患の合併を認めていた。心疾患については、複雑心奇形は1例のみであった。けいれん、外反股は2例に認められた。14番染色体インプリンティング遺伝子であるDIO3は甲状腺ホルモンの代謝に関連するとの報告があり、甲

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

甲状腺機能についても調査したが、甲状腺機能障害は認められなかった。

胎児期の所見	所見ありの症例数 / 臨床情報を得られた症例数
羊水過多	28/30
胎盤過形成	25/27
胸郭異常	
ベル型の胸郭	31/31
人工呼吸管理施行	27/30
腹壁異常	29/30
腹直筋離開	20/30
臍帯ヘルニア	9/30
排便障害の有無	11/19
特徴的顔貌	
前額部突出	21/28
毛深い額	19/28
眼瞼裂狭小	22/29
平坦な鼻梁	28/29
前向き鼻孔	24/29
小耳	11/28
突出した人中	29/30
鬚状の口唇	11/28
小顎	29/30
その他	
発達遅延	22/22
けいれん	2/28
経口摂取障害	26/28
Short webbed neck	25/28
喉頭軟化症	9/25
心疾患	8/29 (PDA:3, PS:1, ASD:2, その他:2)
鼠径ヘルニア	7/29
外反股	2/26
関節拘縮	19/29
側弯症	8/24
甲状腺機能障害	0/23

#### D. 考察

14 番染色体父親性ダイソミーおよび類縁疾患の臨床像は明確ではない。本研究は、14 番染色体父親性ダイソミーおよび類縁疾患の臨床像を明らかにする初めての研究である。研究結果から、羊水過多、胎盤過形成、ベル型小胸郭、腹壁異常、特徴的顔貌（突出した人中、小顎、平坦な鼻梁、前向き鼻孔、前額部突出、毛深い額、鬚状の口唇、小耳）ほぼ必発の症状であることが明らかとなった。また、高頻度に発達遅延、経口摂取障害、翼状頸、短頸、関節拘縮、側弯症、喉頭軟化症、鼠径ヘルニアが認められた。この研究成果をもとに、本疾患診断基準を作成する。

#### E. 結論

14 番染色体および類縁疾患の臨床像を明らかとした。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Yamanaka M, Ishikawa H, Saito K, Maruyama Y, Ozawa K, Shibasaki J, Nishimura G, Kurosawa K. Prenatal Findings of Paternal Uniparental Disomy 14: Report of Four Patients. *American Journal Medical Genetics A*. 152A (3):789-791. 2010.
2. 今井香織、豊島勝昭、小谷牧、長澤真由美、星野陸夫、柴崎淳、大山牧子、川滝元良、猪谷泰史。肝線維症を合併した transient abnormal myelopoiesis(TAM)3 例の肝病理所見。日本未熟児新生児学会雑誌 22: 70-76, 2010.
3. 川滝元良、豊島勝昭、星野陸夫、柴崎淳、小谷牧、長澤真由美、今井香織、大山牧子、猪谷泰史、山中美智子、石川浩史、長瀬寛美、永田智子、丸山康世、小澤克典、新開真人、武浩志、北河徳彦、望月響子、大浜用克。横隔膜ヘルニアの治療ストラテジー 横隔膜ヘルニア(CDH)の重症度分類と治療戦略。日本周産期・新生児医学会雑誌 45(1): 19-21, 2009.
4. 川滝元良、豊島勝昭、星野陸夫、柴崎淳、小谷牧、

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

長澤真由美、今井香織、大山牧子、猪谷泰史、山中美智子、石川浩史、長瀬寛美、永田智子、丸山康世、小澤克典、康井制洋. 出生前診断をめぐる諸問題 先天性心疾患の胎児診断の精度 日本周産期・新生児医学会雑誌 45(1): 1-4, 2009.

該当なし

3. その他

5. 錦織岳史、小林真司、鮑智伸、前川二郎、柴崎淳、伊藤進. 乳児鼻前頭部脳瘤の1例 形成外科 53: 903-908, 2010

2. 学会発表

1. 柴崎淳、豊島勝昭、池田智文、石川淑、田仲健一、山口直人、斉藤朋子、中川ふみ、新関昌枝、山口解冬、猪谷泰史. 超低出生体重児の脳波に対する塩酸モルヒネの影響 ～amplitude-integrated EEGを用いた検討. 日本未熟児新生児学会、2010、神戸
2. 柴崎淳、大山牧子、星野陸男、川滝元良、猪谷泰史. 正期産新生児に発症した中大脳動脈梗塞の新生児期脳MRI所見と神経学的予後についての検討. 日本未熟児新生児学会、2010、神戸
3. 柴崎淳、山口解冬、山口直人、田仲健一、新関昌枝、斉藤朋子、中川ふみ、猪谷泰史. 鎮静薬なしで行う新生児頭部MRI検査の試み 固定具による体動抑制の工夫. 日本未熟児新生児学会、2010、神戸
4. 宮田昌史、大山牧子、喜多麻衣子、魚住梓、柴崎淳、豊島勝昭、星野陸夫、川滝元良、猪谷泰史. 幽門閉鎖、先天性筋ジストロフィー合併単純型先天性表皮水疱症の1例、日本未熟児新生児学会、2010、神戸
5. 豊島勝昭、川滝元良、柴崎淳、小谷牧、渡辺達也、松井潔、星野陸夫、大山牧子、猪谷泰史. 胎児・新生児の麻酔と鎮静 超低出生体重児の急性期循環管理における塩酸モルヒネ静注療法の有効性と安全性について. 日本周産期・新生児医学会、2010、神戸

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

## 14 番染色体父性片親ダイソミー関連疾患の医療管理と長期的予後

分担研究者 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

伝子レベルで正確に診断された9例の14番染色体父性片親ダイソミーおよび類縁疾患症例の長期的予後と医療管理についてまとめた。胎生期の超音波所見は極めて特徴的で、胸郭、腹部所見、胎盤所見などの症状の組み合わせから臨床診断も可能と推察された。呼吸障害が予後を決定する因子として重要であるが、14番染色体全体の片親ダイソミー型での予後には大きなばらつきがあり、呼吸障害の定量化指標が予後推測として重要と考えられた。pUPD14 類縁疾患群のなかでは一定の genotype-phenotype 相関が成立した。心理発達の面では、比較的社会性の獲得が得られるという評価から自閉傾向が目立つという評価まで幅が広く、長期的予後については発達心理の面からの評価も重要と考えられた。

### A. 研究目的

第14番染色体父性片親性ダイソミーは、羊水過多、胸郭低形成、腹壁異常、特異顔貌などを特徴とする疾患で、14番染色体の相同染色体いずれもが父由来であることを原因とする。現在までに20例以上の報告がなされてきたが、その長期的予後や医療管理についてはほとんど知られていない。発症メカニズムとして、1) 14番染色体父性片親性ダイソミー、2) 発症に関わる責任遺伝子群（14q32.2にクラスターをなす父性母性で発現様式が異なる遺伝子）の微細欠失、3) 14q32.2領域の遺伝子に対してインプリンティングを調節するIG-DMRの変異によるエピ変異、4) 主に体細胞分裂における組み換えに由来する14番染色体の分節性（染色体領域限定）父性片親性ダイソミー、の4つに分類される。これらは臨床症状として共通する所見が多く、「第14番染色体父性片親性ダイソミー関連疾患」とまとめることが可能である[Kagami et al, 2008]。しかし、上述のように報告症例数が少ないために、発症メカニズムと症状の相関(genotype-phenotype)の検討が課題となっている。

昨年我々は、自験4例の第14番染色体父性片親性ダイソミー(pUPD14)長期予後についてまとめた。発達は、幼児期評価でDQ30-40と、重度から中等度の発達遅滞があるが、児なりの発達は期待でき、生存

例いずれも4歳までに独歩達成を得て、身辺自立達成も十分期待された。重症呼吸管理にも関わらず、退院後の気道感染入院は極めて少なく、親の養育における積極的な対応・疾患に対する理解と、地域の医療サポート体制が重要であった。そして、専門医療機関周産期施設における出生前からの医療管理の重要性を確認した。今回、我々は、全国調査を展開し、伝子レベルで正確に診断された9例（自験4例にさらに追加症例5例を加えた）について、その長期的予後と医療管理についてまとめた。

### B. 研究方法

対象は9例のpUPD14で、それぞれは遺伝子解析により診断は確定されている[Kurosawa et al, 2002; Kagami et al, 2008]。変異のパターンは症例2がエピ変異由来、症例8が分節性pUPD14、それ以外の症例1、3、4、5、6、7、9いずれもpUPD14であった。それぞれの臨床経過については各医療施設から寄せられた医療管理情報を中心にまとめた。

（倫理面への配慮）

解析にあたっては全ての個人情報潜在化させた。遺伝子解析は国立成育医療センター倫理委員会の承認を得たうえで行われている。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承諾を得た。



## C. 研究結果

### 1) 妊娠経過

不妊治療あるいは生殖補助医療による例はなかった。羊水過多は9例全例で共通し、それによる羊水穿刺吸引はいずれの症例でも複数回に及んだ。結果として、穿刺での対応も困難となり、35週前後での早産傾向がみられた。胎児超音波所見では、半数以上の5例で腹壁異常が検出されており、胸郭低形成と胎盤過形成を組み合わせると出生前での診断が可能な特徴を呈していることが分かった。

### 2) 呼吸管理

出生後の呼吸管理は、9例中8例で人工呼吸管理がなされ、最長で4年間に及んだ。3例で気管切開がなされ、高度な医療管理が必要とされた。しかし、一方で、同じダイソミー型でも数日間の呼吸管理のみで気管切開を要さず、退院後の大きな呼吸障害が目立たない例もあり、呼吸障害の予後が必ずしも均一でないことが推測された。特に症例8の分節性pUPD14は呼吸障害も認めていなかった。pUPD14のタイプと重症度は一定の関連はあることが推定される。今回の検討例9症例とは別に14.q32.2欠失型を経験しているが、やはり呼吸障害は重度であるものの、発達予後は比較的保たれている例を経験していることから、やはりある程度のgenotype-phenotype関連は成立するものと考えられた。呼吸障害を左右する最大の要因は胸郭低形成の程度、あるいはそれによる肺の未熟性と推定されるが、現時点では予後を推定する出生前の指標や出生後の指標はない。今後の課題かもしれない。

### 3) 成長障害

出生時の過成長は、上述の通りであるが、出生後の成長障害も時間経過とともに著しくなる。呼吸障害と明らかに関連し、呼吸障害がなかった症例8（分節性pUPD14）はむしろ過成長をみている。

### 4) 腹壁異常

文献上は臍帯ヘルニア症例がpUPD14報告例に多いが、今回の9例では必ずしも必須所見ではなかった。腹直筋離開は全例で共通した。

### 5) 発達予後

一般には、やはり遺伝子型より呼吸障害の程度（人工呼吸器設定条件、装着期間）に大きく左右される傾向

が強かった。ただし、重症呼吸管理を要した症例も、平均的には発達指数30-40を獲得することが可能であり、潜在的能力に関わる療育の重要性が指摘できる。呼吸障害がないか、あってもごく軽症の場合には軽度の発達遅滞程度でも可能であることが推察された。ただし、行動面では評価が分かれ、就学前後から社会性の獲得がよく進む症例から、発達レベルはたもたれていないものの自閉傾向や物事へこだわる行動が目立つ症例まで幅広く見られ、心理発達評価に関しては専門的評価がより必要となると考えられた。

## D. 考察

昨年度の報告では呼吸障害が重度の自験例を中心にまとめたが、全国調査により必ずしも長期の呼吸管理・重症呼吸管理を要さない例が存在することが分かった。出生前の特徴はすべての例で極めて共通するが、出生後の予後や行動特性は必ずしも均一な疾患群とは言い難かった。症状の幅は極めてひろく、長期的予後を左右するのは呼吸障害の程度が最も大きな因子と考えられた。特徴的骨格、特に肋骨のalignmentによる特徴は極めて診断的意義が高いことは、これまで指摘されてきたことであるが、定量化は難しい。今後予後推定因子としての胸郭低形成の定量化も一つの方法と考えられる。

地域ベースでの関わりの重要性（療育あるいは、訪問看護などの在宅医療）は昨年度報告書でもまとめたが、今回もやはり強調すべき点であるかもしれない。

## E. 結論

遺伝子レベルで正確に診断された9例の14番染色体父性片親ダイソミーおよび類縁疾患症例の長期的予後と医療管理についてまとめた。胎生期の超音波所見は極めて特徴的で、症状の組み合わせから臨床診断も可能と推察された。呼吸障害が予後を決定する因子として重要であるが、14番染色体全体の片親ダイソミー型での予後には大きなばらつきがあり、呼吸障害の定量化指標が予後推測として重要と考えられた。比較的社会的性の獲得が得られるという評価から、自閉傾向が目立つという評価まで、評価が分かれ、長期的予後については発達心理の面からの評価も重要と考え

られた。

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Yamanaka M, Ishikawa H, Saito K, Maruyama Y, Ozawa K, Shibasaki J, Nishimura G, Kurosawa K. Prenatal Findings of Paternal Uniparental Disomy 14: Report of Four Patients. *American Journal Medical Genetics A*. 152A:789-791. 2010.
2. Adachi M, Muroya K, Asakura Y, Kurosawa K, Nishimura G, Narumi S, Hasegawa T. Ruvalcaba syndrome revisited. *American Journal Medical Genetics A*. 152A:1854-1857, 2010.
3. Tsuyusaki Y, Yoshihashi H, Furuya N, Adachi N, Osaka H, Yamamoto K, Kurosawa K. 1p36 deletion syndrome associated with Prader-Willi-like phenotype. *Pediatrics International* 52;547-550, 2010.
4. Osaka H, Hamanoue H, Yamamoto R, Nezu A, Ssaki M, Saito H, Kurosawa K, Shimbo H, Matsumoto N, Inoue K. Disrupted SOX10 regulation of GJB2 transcription causes Pelizaeus-Merzbacher-like disease. *Annal of Neurology* 68: 250-254, 2010.
5. 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. *Journal of Human Genetics*. 55(12): 801-9, 2010.
6. 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 and Development* 2010 Sep 16. [Epub ahead of print]
7. 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 and Development* 2010 Aug 12. [Epub ahead of print]

8. 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.
  9. 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.
  10. 黒澤健司 外表奇形 小児内科 42:1123-1125, 2010.
  11. 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.
  12. 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.
  13. 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
  14. 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
1. 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、盛岡
  2. 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、福岡
  3. 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、大宮
  4. 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. Washington DC. USA.
  5. 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

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

Human Genetics 2010. Washington DC. USA.

**H. 知的財産権の出願・登録状況**

（予定を含む。）

**1. 特許取得**

該当なし

**2. 実用新案登録**

該当なし

**3. その他**

## 14番父性片親ダイソミー(UPD14)における胸郭変形の検討

研究分担者 宮崎 治 国立成育医療研究センター放射線診療部 医長

### 研究要旨

UPD14 におけるコートハンガー型肋骨変形は、他の骨系統疾患に比し、有意に著明であり、疾患特異的と考えられる。また経時的に改善傾向がなく、新生時期を過ぎても診断的価値が高かった。一方ベル型胸郭は他の症候群に比し有意であるが、経時的に異常所見は改善し、新生時期を過ぎると診断的価値は低下する。

### A. 研究目的

新しい遺伝子刷り込み異常症である14番父性片親ダイソミー表現型（以下UPD14）の胸郭変形につき、その他の胸郭低形成を呈する骨系統疾患と鑑別可能か、また経時的な所見の変化を検討する。

### B. 研究方法

14番染色体異常が証明された11例のUPD14の胸部単純X線撮影正面像の肋骨の上方凸の角度（coat hanger 角度;以下CH角）と、ベル型胸郭の形態（中部/最大胸郭横径比 mid/widest ratio; 以下m/w ratio）を計測した。比較対照群は胸郭低形成を呈する骨系統疾患9例（Thanatophoric Dysplasia 6例、Ellis-van Creveld症候群 2例、Jeune症候群1例 以下TD群）である。経時的変化は上記11例の対象のうち、時期の異なる単純X線撮影が得られた4例（最長5歳時）を対象とした。また新生児呼吸窮迫症候群（以下RDS）と診断され、長期経過観察された5例（最長6歳時まで）を比較対象にCH角と、w/m ratioの変化をそれぞれ観察し比較した。

（倫理面への配慮）

個人情報 は 特定 されない

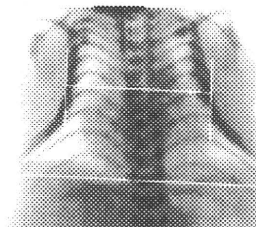
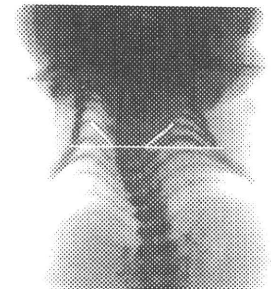
### C. 研究結果

UPD14の肋骨CH角（ $35.3 \pm 4.8^\circ$ ）はTD群（ $-3.3 \pm 1.3^\circ$ ）に比し有意に上方凸であった（ $p < 0.01$ ）。またm/w ratioもUPD14（ $77 \pm 10\%$ ）はTD群（ $86 \pm 3.3\%$ ）に比し有意にベル型であった（ $p < 0.05$ ）。UPD14のCH角は経時的には不変であり、年齢を経ても改善が見

られない傾向であったが、m/w ratioは経時的に改善し、比較対象であるRDSとの差異がなくなる傾向を認めた。

### Coat hanger angle

胸郭中央である第6肋骨の角度を計測する。左右第6肋骨の起始部を垂線とし、肋骨の頂点となす角度を計測。（頂点のないものは肋骨の中央部とする）



Bell shaped thorax は胸郭中央第6肋骨レベルと胸郭の最外径の比(Mid / Widest ratio)を計測。

### D. 考察

UPD14におけるコートハンガー型肋骨変形は経時的に改善傾向がなく、新生時期を過ぎても診断的価値が高かった。一方ベル型胸郭は他の症候群に比し有意であるが、経時的に異常所見は改善し、新生時期を過ぎると診断的価値は低下する。

### E. 結論

UPD14におけるコートハンガー型肋骨変形は、他の骨系統疾患に比し、有意に著明であり、疾患特異的と考えられる。

### F. 健康危険情報