

201024225A

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患克服研究事業

Rubinstein-Taybi 症候群の臨床診断基準の策定と  
新基準にもとづく有病率の調査研究

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 小崎里華

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

Rubinstein-Taybi 症候群の臨床診断基準の策定と  
新基準にもとづく有病率の調査研究

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 小崎里華

平成23（2011）年3月

# 目 次

I. 平成22年度構成員名簿-----	1
II. 総括研究報告	
平成22年度総括研究報告-----	3
小崎 里華(独立行政法人国立成育医療研究センター・内科系診療部・遺伝診療科)	
III. 分担研究報告	
1. Rubinstein-Taybi 症候群CREBBP 変異例の臨床像と遺伝カウンセリング-----	9
水野 誠司(愛知県心身障害者コロニー中央病院・臨床第一部)	
2. Rubinstein-Taybi 症候群の健康手帳作成とその活用-----	12
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)	
3. Rubinstein-Taybi 症候群成人例における脳MRI所見-----	14
黒澤 健司	
(独立地方行政法人神奈川県立病院機構 神奈川県立こども医療センター・遺伝科)	
4. Rubinstein-Taybi 症候群の遺伝子診断法の臨床応用の促進-----	17
小崎 健次郎(慶應義塾大学・医学部・小児科)	
5. Rubinstein-Taybi 症候群の精神症状の継続的变化-----	23
柳橋 達彦(慶應義塾大学・医学部・小児科)	
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表-----	29
V. 資 料	
1. Rubinstein-Taybi 症候群の心理・行動面に関する患者家族会の会員あてアンケート調査---	35
2. こすもす交流会-----	38
3. Rubinstein-Taybi 症候群研究班 ウェブサイト-----	39
4. 論文(Two Patients With Rubinstein-Taybi Syndorome and Severe Pulmonary Interstitial --	40
Involvement)	



〔 I 〕

平成22年度構成員名簿

平成22年度 厚生労働省難治性疾患克服研究事業

Rubinstein-Taybi 症候群の臨床診断基準の策定と新基準にもとづく有病率の調査研究班

区 分	氏 名	所 属	職 名
研究代表者	小崎里華	独立行政法人国立成育医療研究センター 内科系診療部遺伝診療科	医長
研究分担者	水野誠司 岡本伸彦 黒澤健司 小崎健次郎 柳橋達彦	愛知県心身障害者コロニー中央病院 臨床第一部 神奈川県立こども医療センター遺伝科 地方独立行政法人大阪府立病院機構 大阪府立母子保健総合医療センター 遺伝診療科 慶應義塾大学医学部小児科学教室 慶應義塾大学医学部小児科学教室	部長 科長 部長 准教授 助教
研究協力者	吉橋博史 藤田秀樹 佐々木愛子 李紅蓮	東京都立小児総合医療センター 臨床遺伝科 独立行政法人国立成育医療研究センター 内科系診療部遺伝診療科 独立行政法人国立成育医療研究センター 周産期診療部 独立行政法人国立成育医療研究センター 看護部	医長 医員 医員 看護師



〔Ⅱ〕

総括研究報告書

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

Rubinstein-Taybi症候群の臨床診断基準の策定と新基準にもとづく有病率の調査研究

研究代表者 小崎里華

国立成育医療研究センター 遺伝診療科 医長

研究要旨

Rubinstein-Taybi症候群は精神運動発達遅滞・特異顔貌・幅広の母指趾・低身長を伴う多発奇形症候群である。先天性心疾患・泌尿生殖器・腎疾患・呼吸器感染・眼科疾患など多臓器にわたる合併症を呈する。障害は慢性的かつ持続的であり生活面での長期にわたる支障を来す。わが国における有病率は不明である。原因は、CREB結合蛋白質遺伝子(CREBBP)の変異により発症するが、多系統にわたり障害が発症する研究機序や悪性腫瘍が発症する機序は全く不明である。CREBBPの遺伝子変異が同定されるものは、30-50%程度と残りは原因不明である。発症機序が未解明であることから、効果的な治療法は未確立である。CREBBPはヒストンアセチル化酵素活性を有し、その酵素活性の低下が多系統の障害をきたすことが示唆される。理論的にはヒストン脱アセチル化酵素阻害薬が有効と予測されるが、患者由来細胞を用いた研究は試みられていない。当研究班は、平成21年度の全国調査により、変異陽性症例のデータにもとづく臨床診断基準案を作成し、患者数(約100名)を示した。あわせて従来の方法では検出不能であるタイプの変異(遺伝子内欠失)の検出方法(アレイCGH法)を開発し、生体試料のバンク化を開始した。患者家族会宛アンケート調査から、精神症状の実態把握の必要性を明かにした。

本年度は、アレイCGH法に加え、さらに簡便かつ安価なMLPA法による遺伝子解析系を確立した。また、本疾患の精神神経症状の実態を把握するために、国際標準の質問票を用い、全年齢層における精神症状の解析を行った。また、脳MRI所見と併せて、本疾患における中枢神経症状を総括した。疾患の周知のため、研究班HP作成を行い、家族・一般小児科医への情報提供を行うとともに、一般小児科医向けの診療指針を作成し、研究班HPに発表した。これらの研究活動を通じて、家族会と協力連携を行った。さらに将来的な治療法の開発に向けて変異陽性患者のゲノムDNA等の生物試料のバンク化を行い、治療開発基盤の整備を行った。

今年度の実施した精神症状の実態把握、患者生体試料のバンクやCREBBP変異の確実な診断法の開発を、発達障害・精神症状の軽減等を目的とした本薬剤による治療へ繋げていくことが目標である。今後も引き続き、医療従事者にむけての啓発・臨床現場への還元を行い、医療の均てん化と患者QOLの向上をはかる。

研究分担者

水野 誠司	愛知県心身障害者コロニー中央病院 臨床第一部長
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・
黒澤 健司	神奈川県立こども医療センター遺伝科 科長
小崎 健次郎	慶應義塾大学医学部小児科学教室 准教授
柳橋 達彦	慶應義塾大学医学部小児科学教室・クリニカルリサーチセンター 助教

## A 研究目的

Rubinstein-Taybi症候群(以下、RTS)は精神運動発達遅滞・特異顔貌・幅広の母指趾低身長を伴う多発奇形症候群である。先天性心疾患・泌尿生殖器・腎疾患・呼吸器感染・眼科疾患など多臓器にわたる合併症を呈する。臨床症状が多彩であるため、同症候群の診断基準は世界的にも存在しない。一部に白血病や神経堤由来組織の悪性腫瘍を合併する。悪性腫瘍のない症例の生命予後は比較的良好であるが、障害は慢性的かつ持続的であり生活面での長期にわたる支障を来す。わが国における有病率は不明であるが欧米の研究では12万分の1と推測されているが、わが国における頻度は不明である。

本症候群はCREB結合蛋白質遺伝子(CREBBP)の変異により発症するが、多系統にわたり障害が発症する機序や悪性腫瘍が発症する機序は全く不明である。また、診断は臨床所見からされ、同症候群と診断された患者のうち、CREBBPの遺伝子変異が同定されるものは、30-50%程度と残りは原因不明である。発症機序が未解明であることから、効果的な治療法は未確立である。CREBBPはヒストンアセチル化酵素活性を有し、その酵素活性の低下が多系統の障害をきたすことが示唆される。理論的にはヒストン脱アセチル化酵素阻害薬が有効と予測されるが、患者由来細胞を用いた研究は試みられていない。

今年度は、本疾患の精神症状の実態把握、患者生体試料のバンクやCREBBP変異の確実な診断法の開発を、発達障害・精神症状の軽減等を目的とする本薬剤による治療へ繋げていくことが目的である。また、医療従事者にむけての啓発・臨床現場への還元を行い、医療の均てん化と患者QOLの向上をはかる。

## B 研究方法

(1) 新規遺伝子診断法の確立・症例解析による病態解明

アレイCGH法、MLPA法による解析

① 研究者がこれまでに集積Rubinstein-Taybi症候群患者検体のうち変異陰性例を対象に、アレイCGH法、MLPA法などの新規解析技術により再解析を行った。また、新規症例には、従来法を用いて、CREBBP遺伝子変異解析を行った。

- ② ①によって、新たに同定された変異陽性症例も解析対象に含めて、診断基準の妥当性について再度、検討した。
- ③ 各症例を詳細に検討し、疾患に特異的な合併症を検索した。

(2) 生体試料の収集とバンク化

先進的医療に向けて、倫理委員会の承認を受けて、検体採取を開始した。

(倫理的配慮) 本研究では、個人情報保護に関する法律を踏まえて研究を実施した。変異解析に際しては文部科学省・厚生労働省・経済産業省「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守し、倫理委員会の承認下に研究を実施した。

(3) 神経症状の実態調査

① 精神症状の経時的変化

RTS患者の家族会(「こすもす」会員登録数約100家族)の会員を対象に、「Rubinstein-Taybi症候群の心理・行動面に関する患者家族会の会員あてアンケート調査」を行った。家族会を通じて、各会員へアンケートを郵送で送付し、返信をもって研究への参加同意とし、回答を得た。アンケートは匿名で行った。アンケート項目は、性別、年齢、遺伝子検査実施の有無、遺伝子変異の有無、問題行動の有無を問う質問から構成されている。問題行動の評価には、子どもの行動チェックリスト(Child Behavior Checklist; 以下 CBCL: Achenbach 1991)を用いた。総得点、内向尺度、外向尺度および米国精神医学会の診断基準 DSM-IVにもとづく8つの下位尺度(ひきこもり、身体的訴え、不安/抑うつ、社会性の問題、思考の問題、注意の問題、非行的行動、攻撃的行動)について年齢毎に標準化された得点(T得点)を算出する。各尺度のT得点が高いほど重症であり、臨床的に介入が必要なカットオフ値は63点以上とされている。

(倫理的配慮) 本研究では、実施施設である慶應義塾大学医学部倫理委員会にて承認を得て、実施した。

② 脳MRI所見

臨床診断されたRubinstein-Taybi症候群4症例を対象に、神経学的所見と脳MRIを比較検討し、臨床的な神経所見を考察した。

(倫理的配慮) 症例をまとめるにあたって、すべての個人情報は潜在化され、解析は一般診療の範囲内でなされ、倫理的配慮を施した。



#### (4) 診療指針の作成

RTS ではさまざまな合併症があり、新生児期、乳児期、幼児期、学童期、成人期と各時期において、医学的問題点も変遷する。当研究班で集積されたデータ、研究分担者の豊富な診療経験及び国内外の文献から本疾患の健康管理に必要な情報を纏め、一般小児科医向けの診療指針を作成した。

#### (5) 疾患の普及

疾患の周知のため、研究班 HP 作成を行い、家族・一般小児科医への情報提供を行うとともに、上記の診療指針を研究班 HP に発表した。

#### (6) 患者・家族会との連携

全国RTS患者の家族会(「こすもす」会員登録数 約100家族)の会員の関心を喚起し、医療従事者との連携を深めるために、RTS患者の家族会が主催する年次集会(交流会)へ参加した。

### C 研究結果

#### (1) 新規診断法の確立

①Rubinstein-Taybi症候群の臨床診断基準を満たす症例のうち、CREBBP遺伝子変異解析の変異陰性の3症例を対象にAgilent CGH マイクロアレイ(4x180K フォーマット)3症例、MLPA(MRC-Holland)解析2症例を行った。

2症例において、CREBBP遺伝子内の210kbの微細欠失を認めた。この検体において、CREBBP遺伝子の全エクソンにおいてMLPA解析を行い、exon1-2の欠失を認めた。本症例は一卵性双胎であるが、表現型にdisconcordanceを認めため、臨床症状の差異とCNVの比較を検討した。

また、今年度、新規検体13検体(国内8, 国外5)の解析依頼があり、9検体(国内5, 国外3)の解析が終了している。CREBBP変異陽性例は6検体(国内3, 国外3)であった。

#### (2) 生体試料の収集とバンク化

生体試料のバンク化について参加施設の倫理委員会の承認と難病研究支援バンクの了承を得て、既存試料のバンク利用への患者へのインフォームド・コンセントを実施した。当研究班のバンク活動について、国際学会や電子媒体を通じて、広報を行い、国内外より生体試料の分与につい

ても準備を進めている

また、ヨーロッパからの遺伝子診断依頼に応じている実績が認められ、研究班員が国際遺伝子変異標準データベースプロジェクトのRubinstein-Taybi症候群 担当委員に選任された。

#### (3) 神経症状の実態調査

①家族会へのアンケート調査の結果、63組の家族から回答を得られた。

解析の結果、総得点、社会性の問題、注意の問題の三項目は臨床的に介入が必要なカットオフ値 63点を超えていた。CBCLの各質問のうち7割以上の患者が「ある」と回答した質問は、「行動が年齢より幼すぎる」(97%)、「集中力や注意力が長続きしない」(92%)、「運動神経が悪くて不器用」(87%)、「大人にまわりつき、または頼りにし過ぎている」(71%)であった。

年齢による精神症状の比較においては、下位尺度のうち注意の問題、社会性の問題は、全ての年齢群いずれも平均 65点を超えていた。また不安/抑うつ、攻撃的行動の尺度は、高年齢ほど高値であった。13歳以下と14歳以上の二群に分けて統計学的検討を行った。不安/抑うつ( $p=0.002$ )および攻撃的行動( $p=0.036$ )のT得点は13歳以下に比べ14歳以上の群で有意に高値であった。

②Rubinstein-Taybi症候群 4症例において脳MRIを施行し、脳梁欠損・低形成を4症例中3症例に、もやもや病を1症例に認めた。脳梁は後半の欠損が極めて類似している点等の神経画像所見が明らかとなった。

#### (4) 疾患の普及

RTSにはさまざまな合併症があり、新生児期、乳児期、幼児期、学童期、成人期と問題点も経時に変化する。適切な健康管理に役立てるために小冊子「ルビンスタイン・テイビ症候群の健康管理」をとして、医療者一般小児科医向けの指針を作成した(添付資料)。本指針には、疾患の概要と合併症の管理について、詳しく解説してある。併せて、各年齢における「健康チェックガイドライン」も作成し、研究班ホームページに発表した。医療従事者のみならず、教育・福祉支援者等にむけての啓発・臨床現場への還元を行った。

#### (5) 患者・家族会との連携

家族会が主催する年次集会に参加し、前年度

の研究班活動を報告する機会を得た。また、分担研究者から、家族へ向けて、適切な健康管理に役立てるために 疾患の自然歴等について講演を行った。患者・家族側から、医療上の問題点や行政に対する多数の具体的な要望など、活発な意見交換を行い、連携を深めた。また、今後の研究協力に賛同が得られた。

在日仏大使館からの依頼により、同主催のフランス人患者の講演会を支援し、今後の国際協力について約束した。

#### (6) その他:学際的・国際的・社会的意義

従来法では検出不能な変異(遺伝子内欠失)の検出をアレイCGH法に加え、よりより簡便なMLPA法による解析系を確立した。本法を用いて、双胎例(世界初例)を同定した。この2症例についての論文が、臨床先天異常学において中心的な役割を果たしている *American Journal of Medical Genetics* に受理され、国際的に評価された(印刷中)。

#### D 考察

当研究班が平成21年度に実施した全国医療機関および患者・家族の会への調査によれば患者数は約100名であり、5万人未満という希少性疾患である。CREBBP遺伝子変異により発症し、従来の解析法(DHPLC・シーケンシング法)では半数の患者のみに変異を認める。発症機序は未解明である。

我々は世界に先駆けて、DHPLC・シーケンシング法に基づく遺伝子変異スクリーニング法を開発した。しかし当該法では検出不能な「遺伝子内欠失」を検出するため、アレイCGH法による診断法(平成21年度)、さらに簡便なMLPA法による診断法(平成22年度)を確立した。診断技術の精度向上は確定診断に直接寄与する重要な成果である。今後、本研究で開発した診断法も含めてRTSの遺伝子検査の臨床応用の促進、すなわち、先進医療への申請をはかり、研究成果の社会還元を図ることを目指したい。

平成21年度の当研究班の調査研究において、患者・家族会へアンケート実態調査から、成人期の鬱病・双極性障害・強迫性障害などの精神症状の頻度が高いことが示唆された。また、本年度の患者家族会の年次集会で聞き取り調査からも、全年齢層での精神症状の把握の必要性が示された。RTSの原因遺伝子CREBBPは、ヒストン

アセチル化酵素活性を有し、その酵素活性の低下が多系統の障害をきたすことが推察されている。最近、動物実験によりヒストン脱アセチル化阻害剤(HDACI)がCREB欠損マウスの神経症状を改善することが示されたことから、RTSに対する新薬開発の期待が高まっている。ヒストンアセチル化を促進する事により、発達障害等の症状を軽減する可能性があることによる。しかし、現段階では患者由来細胞を用いた研究は未実施で、臨床試験も行われておらず、疾患の克服に向けた体系的な取り組みが切望されている。本薬剤によって、これらの発達障害・多臓器障害の症状軽減等の治療に結びつくことが理想である。治療開発基盤の整備にあたり、本疾患の精神症状の実態調査が必要である。

今年度は、子どもの行動チェックリスト(*Child Behavior Checklist*; 以下CBCL: Achenbach 1991)を用いた神経学的評価を行い、本疾患の精神症状の実態を明らかにした。RTS患者では集中維持と社会性が年齢によらず常に問題となること、また、不安、抑うつ、攻撃的行動が年齢依存性に14歳を過ぎた思春期頃から新たに出現しやすいことが明らかになった。抑うつ症状や攻撃的行動に対してバルプロ酸などの薬物療法が奏効した例が報告されており(Hellings 2002)、RTS患者の長期フォローアップでは、精神疾患の合併に留意し、精神科への紹介、福祉サービスの導入などの援助を積極的に考慮すべきと考えられた。また、脳MRIにおいては、4症例の限られた検討であるが、従来、記載のない特徴的な脳所見を纏めることができた。

CREB-binding proteinがヒストンアセチル酵素活性を介したDNA転写制御の機能を有し、その酵素活性の低下によってシナプスの形成、認知の変化をきたすことがRTSモデルマウスの研究で明らか(Alarcon 2004, Korzus 2004)になり、ヒストンアセチル酵素活性の低下したマウスに、ヒストン脱アセチル化酵素阻害薬を投与することでシナプスの形成異常や認知の障害が改善することが示唆されている(Bourtchouladze 2003)。近年、米国FDAにより初のヒストン脱アセチル化酵素阻害薬としてスベロイラニリド・ハイドロザミック酸が承認された事から、本症の薬物治療・適応疾患へ実現の可能性は十分に想定される。今後、ヒストン脱アセチル化阻害剤の安全で効果的な使用のためには細胞を用いたin vitroの実験と臨床試験の実施が不可欠である。薬剤開発にむけた生体試料バンクを活用し、RTS由来生体試料

からの iPS細胞の作成・神経系細胞の誘導という戦略が考えられる。患者生体試料のバンクの確立やCREBBP変異の確実な診断法の開発は、治療薬開発のための研究に不可欠な研究資源であることは明白である。

本研究を通じた疾患の自然歴・合併症の解明や診療指針の確立は、本症の如き、稀少な疾患の医療の均てん化・患者の長期QOL向上に直接寄与する重要な基盤を整備できたと考える。今後、ホームページ等を通じて、一般小児科医に本疾患の診断に関する情報や支援制度など社会・福祉資源についての情報も含め、社会の福利厚生に還元する。

研究成果を社会に還元することが最大の目的であり、この研究事業を推進していくことを強く望む。

## E. 結論

Rubinstein-Taybi症候群の新規遺伝子診断を確立し、診断精度を向上させた。診断技術の精度向上は臨床症状に加え、確定診断に直接寄与する重要な結果である。本疾患の全年齢層での精神症状の把握した。小児期から成人期のすべての年齢において、集中維持の困難さと社会性の問題をしばしば呈すること、14歳を過ぎた思春期頃から不安、抑うつ、攻撃的行動が出現しやすいことが明らかになった。RTS患者のフォローアップでは、精神疾患の合併に留意する必要がある。患者生体試料のバンクの確立やCREBBP変異の確実な診断法の開発は、治療薬開発のための研究に不可欠な研究資源である。今後、疾患の周知ならび新診断技術法を用いての診断の向上を行い、家族・一般小児科医への情報提供を通じた医療の均てん化と患者QOLの向上が目標である。

## F 健康危険情報

なし

## G 研究発表

### 1.論文発表

Fujita H, Torii C, Kosaki R, Yamaguchi S, Kudoh J, Hayashi K, Takahashi T, Kosaki K. Microdeletion of the Down syndrome critical region at 21q22. ; Am J Med Genet A. ;152A(4):950-3. 2010

Izumi K, Okuno H, Maeyama K, Sato S, Yamamoto T, Torii C, Kosaki R, Takahashi

T, Kosaki K. Interstitial microdeletion of 4p16.3: contribution of WHSC1 haploinsufficiency to the pathogenesis of developmental delay in Wolf-Hirschhorn syndrome. Am J Med Genet A.;152A(4):1028-32. 2010

Fujita H, Yanagi T, Kosaki R, Torii C, Bamba M, Takahashi T, Kosaki K. : Transverse limb defect in a patient with Jacobsen syndrome: concurrence of malformation and disruption. Am J Med Genet A.;152A(4):1033-5. 2010

Kosaki R, Kikuchi S, Koinuma G, Higuchi M, Torii C, Kawasaki K, Kosaki K. Two patients with Rubinstein-Taybi syndrome and severe pulmonary interstitial involvement. Am J Med Genet A. ;152A(7):1844-6 2010

Takahashi H, Hayashi S, Miura Y, Tsukamoto K, Kosaki R, Itoh Y, Sago H. Trisomy 9 mosaicism diagnosed in utero. Obstet Gynecol Int. ;2010

Natsuga K, Nishie W, Shinkuma S, Nakamura H, Arita K, Yoneda K, Kusaka T, Yanagihara T, Kosaki R, Sago H, Akiyama M, Shimizu H.

A founder effect of c.1938delC in ITGB4 underlies junctional epidermolysis bullosa and its application for prenatal testing. Exp Dermatol. 20(1):74-6 2011

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



Ohnuki Y, Torii C, Kosaki R, Yagihashi T, Sago H, Hayashi K, Yasukawa K, Takahashi T, Kosaki K. Cri-du-Chat Syndrome Cytogenetically Cryptic Recombination Aneusomy of Chromosome 5: Implications in Recurrence Risk Estimation. Mol Syndromol. 1(2):95-98. 2010

Kasahara M, Sakamoto S, Shigeta T, Fukuda A, Kosaki R, Nakazawa A, Uemoto S, Noda M, Naiki Y, Horikawa R.

2.Living-donor liver transplantation for carbamoyl phosphate synthetase 1 deficiency. Pediatr Transplant. ;14(8):1036-40 2010

Shimizu H, Migita O, Kosaki R, Kasahara M, Fukuda A, Sakamoto S, Shigeta T, Uemoto S, Nakazawa A, Kakiuchi T, Arai K. Living-related liver transplantation for siblings with progressive familial intrahepatic cholestasis 2, with novel genetic findings. Am J Transplant. 11(2):394-8. 2011

小崎里華: 発生遺伝学と先天異常 p33-37 遺伝子診療学(第二版) 日本臨床 68巻増刊号8 2010

小崎里華: 口唇、口、口腔領域 (Standard terminology for the lips, mouth and oral region)小児内科 p1339-1355 vol.42,2010.

藤田秀樹 小崎里華 妊娠前・妊娠初期の相談 妊婦・授乳婦のための服薬指導 医薬ジャーナル社 2010

小崎里華 こどもの障害(奇形)とケア p198-204 妊婦・授乳婦のための服薬指導 医薬ジャーナル社 2010

藤田秀樹 小崎里華 こどもの障害(奇形)とケア p211-214 妊婦・授乳婦のための服薬指導 医薬ジャーナル社 2010

小崎里華 先天異常の疫学・分類・診断 p12-

## 2.学会発表

Kosaki R., Okuno N, Torii C, Kosaki, K. :Holoprosencephaly, ectrodactyly, and bilateral cleft lip-palate syndrome and Xq microduplication :A clue to understanding the genetic cause. American Society of Human Genetics, 2010

小崎里華 黒澤健司 岡本伸彦 水野誠司 小崎健次郎 峯岸真千子:

Rubinsetin-Taybi症候群 患者・家族からのニーズ 第33回 日本小児遺伝学会 2010

小崎里華 黒澤健司 岡本伸彦 水野誠司 小崎健次郎 峯岸真千子:先天多発奇形症候群 Rubinsetin-Taybi症候群の患者・家族の実態調査 第50回 日本先天異常学会 2010

藤田秀樹 鳥居千春 緒方勤 小崎健次郎 小崎里華 :当院で経験した未診断の発達遅滞・先天性多発奇形症例のアレイCGH解析胎 第55回日本人類遺伝学会 2010

小崎里華 「先天奇形の疫学、分類と診断、染色体異常、出生前診断」 妊娠と薬情報センター 2010.3.20

小崎里華 「Rubinstein -Taybi症候群 全国調査について」 ルビンステイン・テエイビ症候群 家族会 「こすもす」交流会 2010.7.17

小崎里華 「遺伝子診断」 妊婦・授乳婦薬物療法認定薬剤師講習会 2010.10.17

小崎里華 「先天奇形の疫学、分類と診断、染色体異常、出生前診断」 妊娠と薬情報センター 2011. 2.11

## 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

なし

〔Ⅲ〕

分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)  
研究分担報告書

Rubinstein Taybi 症候群 CREBBP 変異例の臨床像と遺伝カウンセリング

研究分担者 水野誠司  
愛知県心身障害者コロニー中央病院 臨床第一部長

**研究要旨**

Rubinstein-Taybi 症候群は、特異顔貌、幅広い拇指趾、精神遅滞を特徴とする多発奇形症候群である。その原因遺伝子の一つとして 16p13.3 に座位する CREB 結合蛋白質遺伝子(CREBBP)が知られており、臨床的に Rubinstein-Taybi 症候群と診断された患者の約半数に変異が認められる。

今回比較的合併症の少ない Rubinstein-Taybi 症候群患児に塩基欠失と挿入によるミスセンス変異を同定したケースを経験した。その臨床経過と身体的特徴、家族に対して行った遺伝カウンセリングについて報告する。

共同研究者

小崎健次郎(慶應義塾大学小児科)

小崎里華(成育医療研究センター遺伝科)

**A. 研究目的**

Rubinstein-Taybi 症候群は、特異顔貌、幅広い拇指趾、精神遅滞を特徴とする多発奇形症候群で、原因遺伝子として 16p13.3 に座位する CREB 結合蛋白質遺伝子(CREBBP)が同定されている。診断は主として臨床所見により、本症候群と診断された患者のうちシーケンス解析により CREBBP の遺伝子変異が同定されるものは約半数であるとされる。

他の常染色体優性遺伝型式の遺伝子変異による先天異常症候群と同じように遺伝子全欠失による Rubinstein-Taybi 症候群が重度の症状を伴ことが推測されるが未だ遺伝子型表現形相関において明らかでない部分も多い。

今回シーケンス解析で塩基欠失と挿入によるミスセンス変異を同定した Rubinstein-Taybi 症候群の1女児例を経験したので、その臨床像と遺伝カウンセリングについて報告する。

**B. 研究方法**

愛知県心身障害者コロニー中央病院小児内科を受診中の Rubinstein-Taybi 症候群の女児について、過去の病歴録や診療録の解析、あるいは患

児の親への聞き取り調査により、その遺伝歴、周産期歴、成長発達の経過、身体的特徴、精神発達について分析した。

遺伝子解析は慶應大学医学部小児科において行った。全血サンプルからゲノム DNA を抽出し CREBBP 遺伝子の翻訳領域を 41 の amplicon に分けて PCR 法で増幅。熱変性高速液体クロマトグラフィ法で異常ピークを認めたエクソンをダイレクトシーケンス法により解析した。

(倫理面への配慮)

患者は未成年でありかつ知的障害を有するため、研究への参加としての情報の収集に際しては代理人である両親に対して説明を行い文書で同意を得た上で、個人情報の保護の観点から患者氏名が特定されることのないように留意した。

**C. 研究結果**

症例 4 歳女児。近親婚のない健康な両親(出生時母 27 歳、父 31 歳)の第 1 子。妊娠経過に特記すべき異常なく 41 週 3 日正期産にて出生。出生体重 2960g、身長 46.6cm、頭囲 28.5cm。体格は標準であったが小頭を認めた。哺乳力が弱く小児科



に搬送入院、心雑音を認め動脈管開存症を診断した。その後も筋緊張低下、運動発達遅滞、成長障害を認め、3ヶ月時に頭部MRI、脳波、甲状腺機能の検査を受けたが特記すべき結果を得ていない。染色体G分染法にて46,XX正常女性核型であった。

3歳7ヶ月で当院に紹介受診した。身長-3SD、体重-2.2SD、頭囲-3.4SDのPostnatal Growth retardationを認める。頭頸部のDysmorphicな所見は少なく、耳介は特記すべき変形はない。眼裂はやや細く上に凸である。低く付着した鼻柱を認める。口蓋裂、高口蓋はなく幅広の口蓋垂を認める。乳歯の過不足や副歯をともしう切歯はない。ABRにおいて聴力は正常であり、中耳炎の既往もない。

眼科合併症として軽度の斜視がある他は、眼科的奇形、屈折異常はなく、内反睫毛もない。軽度眼瞼下垂であるが治療を要しない程度である。

手指、趾ともに全指ともに先が平坦で広い。第5指の短小は認めず、多指合指はない。四肢の関節の拘縮や過伸展は認めない。頭髮はやや多いが、特に全身の多毛傾向は認めない。

新生児期に診断された動脈管開存症は4歳でコイル塞栓術にて根治した。超音波検診にて腎奇形を認めない。

精神運動発達は発達指数38(KIDS-B)。独歩2歳6ヶ月。4歳時点で有意語の表出はない。摂食に問題なく、他者とのコミュニケーションを楽しみ保育園に通園中である。

#### 遺伝子解析結果

上記の方法により、熱変性高速液体クロマトグラフィー法で第11エクソンに異常ピークを検出し、第11エクソンをダイレクトシーケンシング法により解析したところ、CREBBP 2073-2099del27 ins CAGGTT

の結果を得た。2073番目から2099番目の27塩基の欠失と6塩基の挿入を確認した。これにより第691番目から700番目のアミノ酸が欠失し、ヒスチジン、アルギニン、フェニルアラニンが挿入される。

#### 遺伝カウンセリング

上記の結果について、遺伝カウンセリングを行った。最初に多発奇形を含め、ほとんどの先天性の疾患は環境要因か遺伝学的要因のいずれかで

あり、実際には後者が多いこと。遺伝学的要因とは遺伝子の働きの違いによって生じるものであり、それは1塩基の変異で生じることもあれば、染色体レベルの異常であることもあることを説明資料を示して説明した。説明資料は染色体がDNAの凝縮されたものであり、そのDNA上の数%の領域に遺伝子が存在することを図示するものであり、1塩基を1mmとするとヒトゲノム全体で日本列島くらい(3200km)であり、染色体の認識可能な最少バンドは5kmくらいであることが記載されている。塩基レベルの変異は普遍的にどの部位にでも生じるものであり、妊娠中の環境や薬物、感染症、食生活とは関係のないことを説明した。その上で図を用いて今回の塩基変異について説明し、アミノ酸挿入によりタンパクの構造が変わりうることを説明した。次子への不安に対して、片方のアレルの変異で発症する常染色体優性遺伝型式の疾患では、両親の表現形が正常であればde novo(新生変異)であり、次子再罹患率は低いことを示した。今後策定されるルビンステインテイビ症候群の健康管理指針によって長期的に外来診療を行ってゆく旨を伝えた。

#### D. 考察

今回の症例は臨床的には所見が少なく、Rubinstein-Taybi症候群を念頭には置いたが、初診時には確診するに至らなかった。眼合併症が軽度の斜視以外に無いこと、耳介の変形、全身の多毛が認められないこと、従来の当院通院中のCREBBP変異例に比べて運動発達遅滞が軽度であることなどがその理由である。一方、手指の先がへら状で広いこと、鼻柱の低位付着などはRubinstein-Taybi症候群に特異的な所見である。全体としてこの患児は、合併する外部奇形、内部奇形が少ないが、Rubinstein-Taybi症候群としての特異的特徴は有しており、独り歩き2歳半はRubinstein-Taybi症候群の過去の報告より若干早く、-3SDの低身長はほぼ平均であると言える。本症例に認められたCREBBP遺伝子変異の部位、異常遺伝子産物と本患児の臨床所見との関連については今後の検討を要する。

#### E. 結論

CREBBP遺伝子エクソン11の塩基欠失と挿入

により 3 アミノ酸挿入をきたしたミスセンス変異による Rubinstein-Tayb 症候群の女兒例を経験し、その臨床像と遺伝カウンセリングについて報告した。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Yamada K, Fukushi D, Ono T, Kondo Y, Kimura R, Nomura N, Kosaki KJ, Yamada Y, Mizuno S, Wakamatsu N.

Characterization of a de novo balanced t(4;20)(q33;q12) translocation in a patient with mental retardation.

Am J Med Genet A. 2010 Dec;152A(12):3057-67

2) Hayashi S, Imoto I, Aizu Y, Okamoto N, Mizuno S, Kurosawa K, Okamoto N, Honda S, Araki S, Mizutani S, Numabe H, Saitoh S, Kosho T, Fukushima Y, Mitsubuchi H, Endo F, Chinen Y, Kosaki R, Okuyama T, Ohki H, Yoshihashi H, Ono M, Takada F, Ono H, Yagi M, Matsumoto H, Makita Y, Hata A, Inazawa J.

Clinical application of array-based comparative genomic hybridization by two-stage screening for 536 patients with mental retardation and multiple congenital anomalies.

J Hum Genet. 2010 Oct 28. [Epub ahead of print]

3) 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, Wiczorek D, Kurosawa K, Mizuno S, Ohashi H, David A, Philip N, Guliyeva A, Narumi Y, Kure S, Tsuchiya S, Matsubara Y.

Molecular and clinical analysis of RAF1 in Noonan syndrome and related disorders: dephosphorylation of serine 259 as the essential mechanism for mutant activation.

Hum Mutat. 2010 Mar;31(3):284-94.

##### 2. 学会発表

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

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

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

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

該当無し

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)  
研究分担報告書

Rubinstein-Taybi 症候群の健康手帳作成とその活用

研究分担者 大阪府立母子保健総合医療センター 遺伝診療科 岡本伸彦

研究要旨

Rubinstein-Taybi 症候群(以下 RTS)は精神運動発達遅滞、特徴的顔貌、幅広の母指趾、低身長などを呈する先天異常症候群である。先天性心疾患、停留精巣、呼吸器感染、眼科疾患などを認めることもある。責任遺伝子は CREBBP である。精神運動発達遅滞は様々なレベルで合併がみられる。RTS の健康管理に役立てるために健康手帳を作成した。患者会や実際の外来指導で使用した。最新の文献、専門医師、他職種や患者家族の意見を取り入れて内容を適宜更新し、有用性を高める予定である。

A.研究目的

Rubinstein-Taybi 症候群(以下 RTS)は精神運動発達遅滞、特徴的顔貌、幅広の母指趾、低身長などを呈する先天異常症候群である。先天性心疾患、停留精巣、呼吸器感染、眼科疾患などを認めることもある。責任遺伝子は CREBBP である。昨年度の研究において、日本における RTS の罹患率は出生 1 万 5 千から 3 万人に 1 人で、全国では年間 40-80 名程度の RTS 児が出生していると推測された。

RTS ではさまざまな合併症があり、新生児期、乳児期、幼児期、学童期、成人期と問題点も変遷する。適切な健康管理に役立てるために小冊子「ルビンスタイン・テイビ症候群の健康管理」を作成した。

B.研究方法

当研究班で集積されたデータ、研究分担者が勤務する大阪府立母子保健総合医療センターでフォロー中の RTS 児についての診療経験、内外の文献から RTS の健康管理に必要な情報を集積した。実際に RTS 患者の説明に利用した。

C.研究結果

冊子の前半では RTS の概要、有病率、病因、臨床症状、遺伝、鑑別診断などをまとめた。後半は合併症の管理について、項目をわけて詳しく解説

した。最後に、新生児期、乳児期、幼児期、学童期、成人期にわけて「健康チェックガイドライン」を作成し、簡便にチェック項目を確認できるようにした。なるべく平易な表現を用いて、専門的知識のない保護者や保育士、教師にも理解しやすい内容をこころがけた。

合併症の管理についての項目

- ① 栄養と発育
- ② 発達と行動
- ③ 眼科
- ④ 呼吸
- ⑤ 歯科
- ⑥ 心血管系
- ⑦ 皮膚
- ⑧ 泌尿器
- ⑨ 筋骨格系
- ⑩ 腫瘍
- ⑪ その他



## D. 考察

RTS のような稀少な難治性疾患においては健康管理に必要な情報が十分ではない。英語圏においては各種先天異常症候群の健康管理や長期予後の特徴を整理した論文や成書が多く存在するが、日本独自の資料は乏しいのが現状である。特に、患者家族や患者に関わる通園施設職員、保育士、学校教師などが必要とする情報は得られにくく、患児の健康管理に不安を持つ場合が少なくない。

適切な時期に必要な診療を行い、合併症の予防や早期診断を行うことは患者の QOL 向上のために必要である。また、早期に自然歴を把握することで、長期的見通しをもった育児が可能となる。今回作成した健康管理の冊子は RTS に関わる様々なスタッフ、保護者に有用なものと考えられる。

平成 22 年夏には京都市において「ルビンシュタイン・テイビ症候群児・者 親の会 こすもす」の交流会が開催された。この交流会において冊子を講義に用いた。交流会はその後でよせられた参加者の質問に対する回答も内容に取り入れた。

研究分担者の所属する医療機関においても外来診療に用いており、患者の疑問に答えることが

できるように対応している。

## E. 結論

RTS の健康管理用の冊子を作成した。各分野の専門家や実際に RTS 児を育てている保護者の意見も取り入れて、改訂を行う予定である。RTS の健康管理についての新しい医学的知見も盛り込む予定である。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

論文発表

学会発表

別紙

## H. 知的財産権の出願・登録

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

Rubinstein-Taybi 症候群成人例における脳 MRI 所見

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

Rubinstein-Taybi 症候群は特徴的の身体所見と精神遅滞を示す先天性奇形症候群で、CREBBP (CBP) のハプロ不全により発症する。しかし、その全体像はまだ明らかになっていない。中枢神経系の異常については、精神遅滞のほかに脳梁低形成・欠損を初めとした構造異常が指摘されている。今回我々は、Rubinstein-Taybi 症候群 4 症例において脳 MRI を施行し、脳梁欠損・低形成を 4 例中 3 例に、もやもや病を 1 例に認めた。脳梁は後半の欠損が極めて類似している。4 例の限られた検討であるが、従来記載のない特徴的な脳所見を確認することができた。医療管理上重要な所見であり、症例の集積が期待される。

A. 研究目的

Rubinstein-Taybi 症候群 (OMIM. 180849) は、幅広い母指趾、精神遅滞、鼻翼より下方に伸びた鼻中隔や尖った頬を伴う特異顔貌などを特徴とする常染色体優性遺伝形式を示す先天性奇形症候群である。原因遺伝子は、染色体上 16p13.3 にマップされる CREBBP (CBP) (OMIM. 602700) 遺伝子で、CBP のハプロ不全により発症する。CBP は転写コアクティベーターとして機能すると同時にヒストンのアセチル化の機能も有し、シグナル伝達に介在して基本的な細胞分化・成熟に関与する。モデル動物を用いて、Rubinstein-Taybi 症候群の多様な症状の解明が試みられているが、その全貌は現在でもまだ明らかになっていない。

Rubinstein-Taybi 症候群は、上述のさまざまな臨床症状を呈している。特に中枢神経系の異常については、精神遅滞のほかに脳梁低形成・欠損を初めとした構造異常が指摘されている。また、頸椎の構造的異常による頸髄圧迫の危険性については、我々の研究グループによりすでに報告がなされてきた (Yamamoto ら、2005)。今回我々は、成人例の Rubinstein-Taybi 症候群 4 例について、脳 MRI 所見についてまとめた。

B. 研究方法

対象は、臨床的に診断がなされた 4 例の Rubinstein-Taybi 症候群成人女性で、症例 1 は t(2;16) の均衡型相互転座として既に報告がなされ

ているが、今回腕の振戦精査として改めて脳 MRI を施行した。また、症例 3, 4 は頸椎形成異常による頸髄圧迫例として既に報告がなされている (Yamamoto ら、2005) が、大脳所見を加えてあらためてまとめた。いずれも 10 年以上にわたって医療管理がなされてきた。

(倫理面への配慮)

症例をまとめるにあたって、すべての個人情報に潜在化され、解析は一般診療の範囲内でなされた。

C. 研究結果

症例報告

【症例 1】30 代女性

在胎 40 週、鉗子分娩で出生。出生体重 3750g、身長 51cm、仮死なし。新生児期には哺乳不良目立ち、精査目的に 2 カ月時に外来受診。身体所見から Rubinstein-Taybi 症候群と診断された。以後、合併症管理目的に定期通院となった。精神遅滞は重度であるが、身辺自立は就学までにほぼ達成した。思春期ころから石灰化上皮腫が目立ち手術治療を行った (Masuno et al., 1998)。養護学校卒業後は、地域の作業所に定期通所中。30 代の現在も全身状態は良好。簡単な会話は可能。退行は認めていない。月経は正常周期。染色体検査により均衡型相互転座 t(2;16)(p13.3;p13.3) を確認している (Imaizumi et al., 1991)。手の振戦を主訴に来院。脳 MRI 所見として、MRA 上、両側内頸動脈末端

での狭窄があり、中大脳動脈と前大脳動脈が確認できず、多数のもやもや血管が認められた。また、後大脳動脈は側副血行路として拡大していた。また、脳梁は著しく小さく、前後に短い形態をとり、異形成と考えられた。頭蓋頸椎移行部では骨狭窄はないが、Os Odontoideum が認められた。もやもや病としての所見を認めたが、大きな陳旧性虚血巣は認めなかった。

#### 【症例 2】20 代女性

在胎 41 週、出生体重 2400g、身長 47cm、仮死なく出生。出生後、鎖肛に気づかれて日齢 0 に外科へ紹介搬送。総排泄腔と診断されて、日齢 5 に人工肛門増設、1 歳時に肛門形成術、膈形成術施行、1 歳 9 カ月時に人工肛門閉鎖術施行となった。身体所見から Rubinstein-Taybi 症候群と診断。就学までに身辺自立をほぼ達成。会話は 2 語文までは小学校までに達成できた。養護学校卒業後は地域の作業所に定期通所中で、退行等は認めていない。全身状態は安定している。精査目的に脳 MRI 施行。この際に、脳梁後半部の欠損を認め、吻部低形成も認められた。現在、麻痺等は認めていない。頸髄圧迫所見なし。

#### 【症例 3】20 代女性

在胎 41 週、出生体重 3850g、身長 52.5cm、仮死なく出生。低血糖、多合指趾症を認めたために、日齢 0 に入院。入院後も誤嚥性肺炎を繰り返した。身体所見から Rubinstein-Taybi 症候群と診断された。合併症管理目的に定期通院。この間、早発乳房 (Kurosawa et al., 2002) や肘間接脱臼、てんかんなどを認めた。頸椎精査で頸椎亜脱臼による頸髄圧迫を MRI で確認 (Yamamoto et al., 2005)。大脳の構造異常は認めないものの、萎縮傾向あり。身辺自立は就学までに達成、2 語文での意思表示可能。退行等は認めていない。てんかんは 20 代で服薬終了となっている。

#### 【症例 4】20 代女性

在胎 40 週、出生体重 2380g、身長 44.5cm、仮死なく出生。羊水混濁あり、日齢 0 に入院。側頭骨部分欠損あり。身体所見から Rubinstein-Taybi 症候群と診断。2 歳時に熱性けいれんあり。独歩達成は 2 歳 4 カ月。8 歳時にてんかん発作あり、服薬開始。13 歳ころから歩行困難認め、MRI 精査により頸椎

異形成による頸髄圧迫確認し、除圧術施行。養護学校卒業後は地域の作業所へ通所中。会話は不可能、身辺自立は得られず、全介助を要している。脳所見としては、脳梁後部の低形成を認めている。

#### D. 考察

Rubinstein-Taybi 症候群における脳所見については、以前から脳梁欠損・低形成、透明中隔欠損、皮質形成異常などの報告があり、特に脳梁欠損・低形成は 17% に認められるとされている (Rubinstein, 1990)。しかし、既に 20 年以上以前の報告であり、その後の MRI による詳細な検討の報告は少ない。今回、我々は成人女性例 4 例の精査を行い、1 例にもやもや病を、3 例に脳梁低形成を確認した。

現在まで Rubinstein-Taybi 症候群でもやもや病の報告はない。しかし、Tanaka ら (2000) は、Rubinstein-Taybi 症候群責任遺伝子 CREB-binding protein の null マウスを作成し、中枢神経系の脳血管形成異常による大量出血を実験的に確認している。この null マウスは、椎骨異常や四肢骨格異常も認め、ヒトにおける Rubinstein-Taybi 症候群に認められる症状との相違が指摘されている (Tanaka et al., 1997)。したがって、今回認められた症例 1 におけるもやもや病は Rubinstein-Taybi 症候群に一定頻度で見られる所見かもしれない。

脳梁欠損・低形成は、4 例中 3 例に認められ、しかも 3 例に共通する所見として、脳梁の後半の欠損が極めて類似している。この類似性は現在まで報告がない。

4 例の限られた検討であるが、従来記載のない特徴的な脳所見を確認することができた。特にもやもや病は発症病理、医療管理いずれにおいても重要な所見である。今後は、さらに症例の集積による評価が必要である。

#### E. 結論

Rubinstein-Taybi 症候群 4 症例において脳 MRI を施行し、脳梁欠損・低形成を 4 例中 3 例に、もやもや病を 1 例に認めた。脳梁は後半の欠損が極めて類似している。4 例の限られた検討であるが、従来記載のない特徴的な脳所見を確認することができた。医療管理上重要な所見であり、症例の集積が期待される。