

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, Saitsu 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、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 2010.5.20-22. 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.

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 Human Genetics 2010.11.2-6. Washington DC. USA.

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

Rubinstein-Taybi症候群の遺伝子診断法の臨床応用の促進

分担研究者 小崎健次郎

慶應義塾大学医学部 小児科 准教授

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%程度であり、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。

申請者らは世界に先駆けて、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。それに加え、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)を確立した。本年度は、さらに簡便なMLPA法による診断法を確立した。診断未確定の一卵性双胎症例を解析し、学術誌に報告した。今後、DHPLCシーケンシング法・MLPA法を組み合わせた新規遺伝子診断システムを、先進医療として申請することを目指す。生体試料の収集とバンク化を目的とし、倫理委員会の承認を受けて、検体採取を開始した。海外研究機関への供託についても準備を進めている。

今後も引き続き、高感度の遺伝子診断法の臨床利用の促進し、臨床現場への還元を行い、医療の均てん化と患者QOLの向上を目指す。

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。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%程度であり、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*遺伝子は、16番染色体短腕13.3に位置し、遺伝子全体で約154Kb、エクソン31から成り、2242アミノ酸に

翻訳される。5つのコスミドクローンをプローブで用いたFISH法で、欠失を検出することが可能である。RTSは*CREBBP*蛋白のハプロ不全により生じる。*CREBBP*は、転写活性因子CREBとTFIB(転写因子)と結合し、CREBによる転写活性を促進する働きをもつ。また、CREB以外の多くの転写活性化因子を活性化するコア・アクチベーターとして機能することも明らかになり、RTSが、顔面奇形や骨格系など多臓器障害をきたす原因として、分子遺伝学機序が解明されつつある。

これまで申請者らは*CREBBP*遺伝子の変異スクリーニング法を開発し、55例の患者検体を集積した。遺伝子変異解析を行ったところ、32例のみが変異陽性例であった。遺伝子変異を認めなかった症例の半数が本研究により策定した診断基準を満たしており、現行の遺伝子解析法では検出さ

れない変異を有している可能性が強く示唆された。そこで、本研究では新技術 マイクロアレイ法を確立し(平成21年度)、本年度は、さらに簡便なMLPA法による診断法の確立を目的とした。

B 研究方法

- ① アレイCGH法、MLPA法による解析
- ② 研究者がこれまでに集積した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。
- ③ 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。
- ④ 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

当施設の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。

C 研究結果

(1) アレイCGH法、MLPA法による解析

① Rubinstein-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(4 x 180K 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。異常のない部分のゲノムコピー数は2だが、当該領域のゲノムコピー数は1を呈し、遺伝子内欠失と判断した。また、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。(図1,2)
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 アレイCGHで微細欠失を認めた2検体の臨床症状を検討したところ、H21年度に新たに策定した診断基準(案)を満たしていた。

③ 本症例は一卵性双胎であるが、表現型にdisconcordanceを認めた。マイクロサテライトマーカー

9カ所行い、99.998%の遺伝学的一致を認めた。

アレイCGHにおいて、referenceのdye swapを行い、臨床症状の差異とCNVの比較を検討したが、明かなCNVの差異は認められなかった。この症例について、American Journal of Medical Geneticsに論文報告し、国際的に評価された。同誌は臨床遺伝学・先天異常学において中心的な役割を果たしている学術誌である(印刷中)。

(2) 生体試料の収集とバンク化

倫理委員会の承認を受けて、検体採取を開始した。海外研究機関への供託についても準備を進めている

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、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。

D 考察

前年度、確立したマイクロアレイ技術を利用して、RTSの遺伝子診断の臨床応用を引き続き行い、*CREBBP*遺伝子内の微小な遺伝子内欠失を同定可能とし、遺伝子診断の感度を向上させた。また、マイクロアレイは、コストが高く、臨床応用への拡大が難しい。マイクロアレイでは検出されない、更なる微細欠失・重複を検出する高い解析能、安価なMLPA法を本症候群で確立した。マイクロアレイ法・MLPA法により遺伝子異常を同定した症例においても、臨床症状を検討したところ、本研究班により診断基準(案)を満たし、診断基準の妥当性を示す結果であった。RTSの古典的な臨床症状を有しながら、既知の原因遺伝子である*CREBBP*遺伝子の変異のない症例が残されていることから、今後、新規のRTS原因遺伝子の同定を目指す必要がある。生体試料バンク等を通じて、さらなる研究を進めていく計画である。

今後の研究推進において、患者コホート確保は不可欠であり、そのために今回、遺伝子診断の精度の向上に成功したことは、今後の本研究の遂行のために、大きな意義を有していると考えら

れた。

また、本研究班活動の中で行った患者家族会のアンケート中(平成21年度)で、遺伝子検査の有用性に関して、回答者の81%が有用であると回答していた。今回、従来法より精度の高い遺伝診断法の開発をさらに発展させることができ、患者のニーズに応えた有用な結果であると考え。また、上述のアンケートでは回答者92%(41名中38名)がRTSの遺伝子検査を保険収載にすべきと回答していた。まずは、先進医療への申請をはかり、研究成果の社会還元を図ってゆきたい。

一卵性双胎のRubinstein-Taybi症候群を解析し、双胎の一方のみに眼科的合併症を認めた。双胎例で*CREBBP*変異が確認された世界初例であり、国際誌に掲載され評価を受けた。従来から、臨床または分子遺伝学的に一卵性双胎である両児に表現型の差異を認めることは知られていた。その要因は、母体内の環境要因と考えられてきた。近年の分子遺伝学の発展により、CNV(copy number variation)の関与も示唆されている。胚発生時に遺伝子配列が同じであっても、後天的にCNVの差が広がり、疾患感受性・発症に関与すると考えられている。今回、両者をアレイCGHレベルにおいてCNVを比較したが、表現型差異を認めた疾患(緑内障)特有のCNVは認められなかった。

海外の研究機関等よりゲノムDNA検体のバンク化利用の依頼があったことから、当研究班の研究活動について国際学会やホームページ・電子媒体を通じて広報を続ける予定である。国際遺伝子変異標準データベースプロジェクトのRubinstein-Taybi症候群担当委員とし、今後の国際共同研究へ発展したいと考える。

E 結論

従来法では検出不能な「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)ならびに、さらに簡便なMLPA法による診断法を確立した。診断未確定の一卵性双胎症例を解析し、学術誌に報告した。今後、DHPLCシーケンシング法・MLPA法を組み合わせた新規遺伝子診断システムを、先進医療として申請することを目指したい。

生体試料の収集とバンク化を目的とし検体採取を開始した。海外研究機関への供託についても準備を進めている。今後も引き続き、高感度

の遺伝子診断。法の臨床利用の促進し、臨床現場への還元を行い、医療の均てん化と患者QOLの向上を目指す。

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

1.論文発表

Sasaki K, Okamoto N, Kosaki K, Yorifuji T, Shimokawa O, Mishima H, Yoshiura KI, Harada N. Maternal uniparental isodisomy and heterodisomy on chromosome 6 encompassing a CUL7 gene mutation causing 3M syndrome. Clin Genet. 2010

Yoshihashi H, Ohki H, Torii C, Ishiko A, Kosaki K. Survival of a Male Mosaic for PORCN Mutation with Mild Focal Dermal Hypoplasia Phenotype. Pediatr Dermatol. 2010 Dec 7.

Yamada K, Fukushi D, Ono T, Kondo Y, Kimura R, Nomura N, Kosaki K, 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.

Iwata H, Shibamoto Y, Hashizume C, Mori Y, Kobayashi T, Hayashi N, Kosaki K, Ishikawa T, Kuzuya T, Utsunomiya S. Hypofractionated stereotactic body radiotherapy for primary and metastatic liver tumors using the novalis image-guided system: preliminary results regarding efficacy and toxicity. Technol Cancer Res Treat. 2010 Dec;9(6):619-27.

Yagihashi T, Hatori K, Ishii K, Torii C, Momoshima S, Takahashi T, Kosaki K. Juvenile Muscular Atrophy of a Unilateral Upper Extremity (Hirayama Disease) in a Patient with CHARGE Syndrome. Mol Syndromol. 2010;1(2):91-94.

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*. 2010;1(2):95-98.

Suda N, Hattori M, Kosaki K, Banshodani A, Kozai K, Tanimoto K, Moriyama K.

Correlation between genotype and supernumerary tooth formation in cleidocranial dysplasia. *Orthod Craniofac Res*. 2010 Nov;13(4):197-202

Okuno H, Kosaki K. Future prospect of regenerative medicine into cure of genetic diseases *Nippon Rinsho*. 2010 Aug;68 Suppl 8:71-5.

Baba F, Shibamoto Y, Ogino H, Murata R, Sugie C, Iwata H, Otsuka S, Kosaki K, Nagai A, Murai T, Miyakawa A. Clinical outcomes of stereotactic body radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer using different doses depending on tumor size.

Radiat Oncol. 2010 Sep 17;5:81.

Mitsuhashi T, Yonemoto J, Sone H, Kosuge Y, Kosaki K, Takahashi T.

In utero exposure to dioxin causes neocortical dysgenesis through the actions of p27Kip1. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Sep 14;107(37):16331-5.

Izumi K, Takagi M, Parikh AS, Hahn A, Miskovsky SN, Nishimura G, Torii C, Kosaki K, Hasegawa T, Neilson DE. Late manifestations of tricho-rhino-pharyngeal syndrome in a patient: Expanded skeletal phenotype in adulthood. *Am J Med Genet A*. 2010 Aug;152A(8):2115-9.

Fukushima H, Kosaki K, Sato R, Yagihashi T, Gatayama R, Kodo K, Hayashi T, Nakazawa M, Tsuchihashi T, Maeda J, Kojima Y, Yamagishi H, Takahashi T.

Mechanisms underlying early development of pulmonary vascular obstructive disease in Down syndrome: An imbalance in biosynthesis of thromboxane A2 and prostacyclin.

Am J Med Genet A. 2010 Aug;152A(8):1919-24.

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*. 2010 Jul;152A(7):1844-6.

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*. 2010 Apr;152A(4):1033-5.

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*. 2010 Apr;152A(4):1028-32.

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*. 2010 Apr;152A(4):950-3.

Hosokawa S, Takahashi N, Kitajima H, Nakayama M, Kosaki K, Okamoto N.

Brachmann-de Lange syndrome with congenital diaphragmatic hernia and NIPBL gene mutation. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2010 Jun;50(2):129-32.

Inoue H, Takada H, Kusuda T, Goto T, Ochiai M, Kinjo T, Muneuchi J, Takahata Y, Takahashi N, Morio T, Kosaki K, Hara T. Successful cord blood transplantation for a CHARGE syndrome with CHD7 mutation showing DiGeorge sequence including hypoparathyroidism. *Eur J Pediatr*. 2010 Jul;169(7):839-44.

Yanagimachi M, Naruto T, Tanoshima R, Kato H, Yokosuka T, Kajiwara R, Fujii H, Tanaka F, Goto H, Yagihashi T, Kosaki K, Yokota S. Influence of CYP3A5 and ABCB1 gene polymorphisms on calcineurin inhibitor-related neurotoxicity after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Transplant*. 2010 Nov;24(6):855-61.

Asai S, Tanaka M, Miyakoshi K, Kim SH,

Minegishi K, Matsuzaki Y, Kosaki K, Ogata H, Yoshimura Y. A case of Tessier number 7 cleft with severe micrognathia: prenatal sonographic and three-dimensional helical computed tomographic images.

Prenat Diagn. 2010 Feb;30(2):159-61.

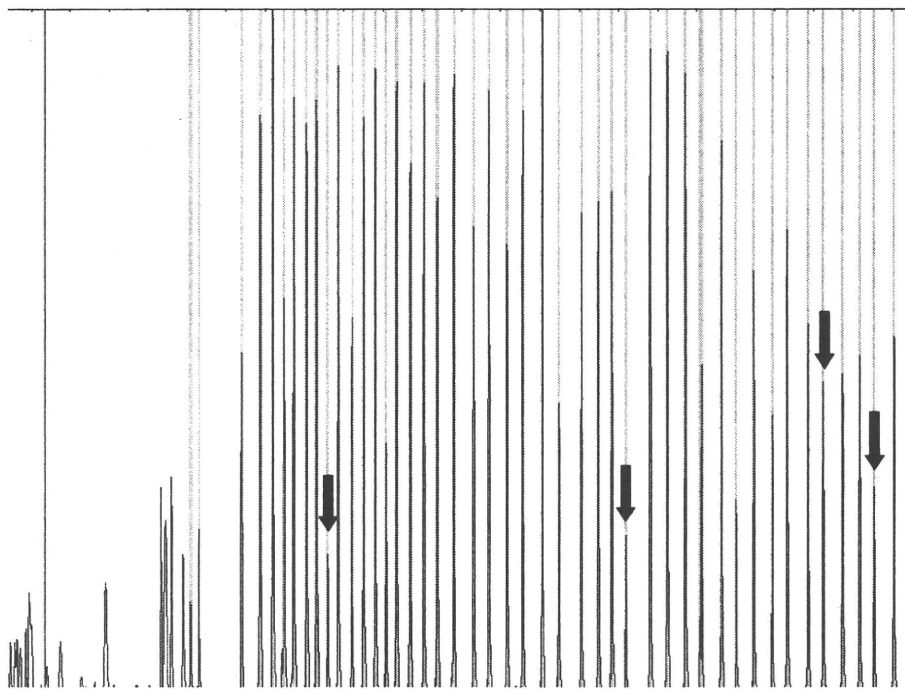
Ibrahim OM, Takefumi Y, Dogru M, Negishi K, Kosaki K, Tsubota K. Ocular complications in Mulvihill-Smith syndrome. Eye (Lond). 2010 Jun;24(6):1123-4

.
2.学会発表
なし

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

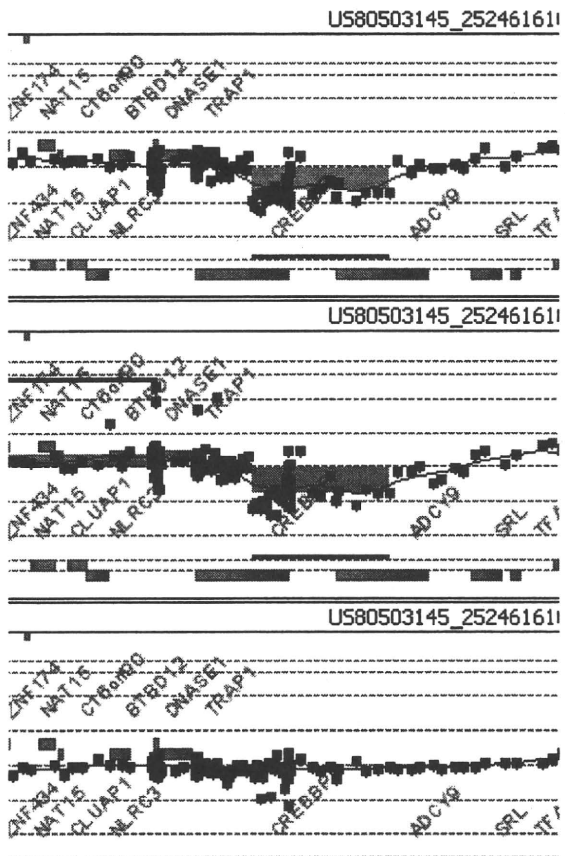
(図1) MLPA解析



矢印:欠失部位 左側から

Length171:exon1, Length 324:exon2, Length 427:exon1, Length 452:exon2

図2) アレイCGH解析



3,810,524 to 4,0233,361 on 16p13.3 (hg18; NCBI Build 36.1). 210Kbの微細欠失

Rubinstein-Taybi症候群の精神症状の継時的変化

分担研究者 柳橋達彦

慶應義塾大学小児科

研究要旨

Rubinstein-Taybi症候群(以下RTS)は特徴ある顔貌、幅広い母指趾、低身長、精神運動発達遅滞を呈する。半数の患者にCREB-binding protein遺伝子の変異が同定される。小児期のRTS患者は、集中維持の困難さ等がしばしば問題となることがわかっているが、思春期・青年期の心理・行動面の特徴はこれまで明らかになっていない。RTS患者における精神症状の年齢依存性の変化を明らかにする目的で、RTSの家族会の会員を対象とし、精神疾患スクリーニング尺度「子どもの行動チェックリスト」を用いてアンケート調査を行った。調査の結果、RTS患者では集中維持と社会性がしばしば問題となり、さらに不安、抑うつ、攻撃的行動が14歳を過ぎた思春期頃から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。

A.研究目的

Rubinstein-Taybi症候群(以下RTS)は特徴ある顔貌、幅広い母指趾、低身長、精神運動発達遅滞を呈する。半数の患者にCREB-binding protein遺伝子の変異が同定される。小児期のRTS患者を対象とした疫学調査では、集中維持の困難さ、常同行動、協調運動の障害等がしばしば問題となることが報告されている(Galera2009)。思春期・青年期のRTS患者の精神症状の特徴については、成人期にうつ病を指摘された患者(Verhoeven2008)等の一例報告があるのみで、疫学的検討はこれまでに報告がない。本研究では、RTS患者の精神症状の特徴について、幼児期から青年期における年齢依存性の変化を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

(1)対象

RTSの家族会(こすもす;1994年設立、会員数約100家族)の会員を対象とした。RTSの診断は個々の主治医によってなされており、本研究にあたり改めて診断の確認は実施しなかった。

(2)アンケート実施方法

研究に先立ち、慶應義塾大学医学部倫理委員会にて課題名「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」として承認を得た。3枚からなるアンケート用紙と返信用封筒100部をRTS家族会の代表者に送付した。家族会の代表者は会員名簿を元にアンケートを各会員の自宅へ送付した。アンケートの回答は自由意思によることが明記されており、会員の自発的返信をもって研究への参加同意とみなした。アンケートは匿名で行った。

(3)アンケート項目

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なる。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; Achenbach1991)を用いた。CBCLは、近年22q11.2欠失症候群やCostello症候群などの先天奇形症候群の心理行動面の調査研究にも用いられた国際的な精神疾患のスクリーニング尺度である。療育者が子どもの行動について評価し、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。

(4) データ解析

アンケート結果にもとづき、性別、年齢、遺伝子検査の有無、遺伝子変異の有無、CBCL各得点の分布を年齢毎に調べた。次に対象者を年齢の分布から二群に分け、CBCL各尺度のT得点を比較した。また遺伝子変異を有する亜群においても同様に年齢の分布から二群に分け、CBCL各尺度のT得点を比較した。最後にCBCLの103の個々の質問項目についても頻度と年齢による比較を行った。

C. 研究結果

(1) 対象者の背景とCBCLの得点分布

63組の家族から回答があり、性別は男性37名、女性26名、年齢は1歳から38歳(中央値13歳)であった。63名のうち遺伝子検査を実施済み20名、そのうち遺伝子変異を有する患者が9名であった。CBCLの各尺度の平均T得点は、それぞれ総得点63.5点、内向尺度57.2点、外向尺度56.1点、ひきこもり58.1点、身体的訴え57.9点、不安/抑うつ56.6点、社会性の問題67.3点、思考の問題62.1点、注意の問題67.1点、非行的行動57.8点、攻撃的行動56.7点であり、総得点、社会性の問題、注意の問題の三項目は63点のカットオフ値を超えていた。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%)、「大人にまとわりつく、または頼りにし過ぎている」(71%)であった。

(2) 年齢による精神症状の比較

CBCLの各尺度のT得点について、7歳以下群、8-13歳群、14-22歳群、23歳以上群の四年齢群における平均得点を図1に示した。総得点の平均T得点は各群それぞれ62点、63点、65点、64点であり、8歳以降の群は、いずれもカットオフ値の63点を超えていた。下位尺度のうち注意の問題、社会性の問題は、四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。次に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(表1)。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。遺伝子変異を有する患者のみ(9名)に限定した場合でも、不安/抑うつ($p=0.037$)および攻撃的行動($p=0.157$)のT得点は13歳以下に比べ14歳以上の群で高値となる傾向を認めた。CBCLの各質問のうち「ある」と

回答した割合が13歳以下に比べ14歳以上で有意に高かった質問は、「神経質あるいは緊張している」(31.3% vs 67.7%, $p=0.004$)、「集中力や注意力が長続きしない」(84.4% vs 100.0%, $p=0.022$)、「極端に怖がりあるいは心配性」(37.5% vs 64.5%, $p=0.032$)であった(表2)。

D. 考察

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。思春期以降のRTSのフォローに際しては、精神疾患の合併にも留意し、必要に応じて、精神科への紹介、福祉サービスの導入を考慮する。また1例ではあるがRTSの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(Hellings2002)、精神科的な介入を行う際に参考になるかもしれない。

RTSの原因遺伝子であるCREB-binding proteinはヒストンアセチル酵素活性を有している。マウスモデルでは、CREB-binding protein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示されている(Alarcon2004, Korzus2004)。さらに、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も示唆されている(Bourtchouladze2003)。

このマウスの実験結果と、RTS患者の精神神経症状にヒストン脱アセチル化酵素阻害薬のひとつであるバルプロ酸が有効であったことは関連付けて考えられる。バルプロ酸が精神神経症状を発症したRTS患者に奏功することが期待される。今後、前向き臨床研究による評価を計画してゆきたい。

E. 結論

RTS患者では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。さらに、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。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表

なし

G. 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

図1 子どもの行動チェックリストT得点 年齢群毎の平均値の推移

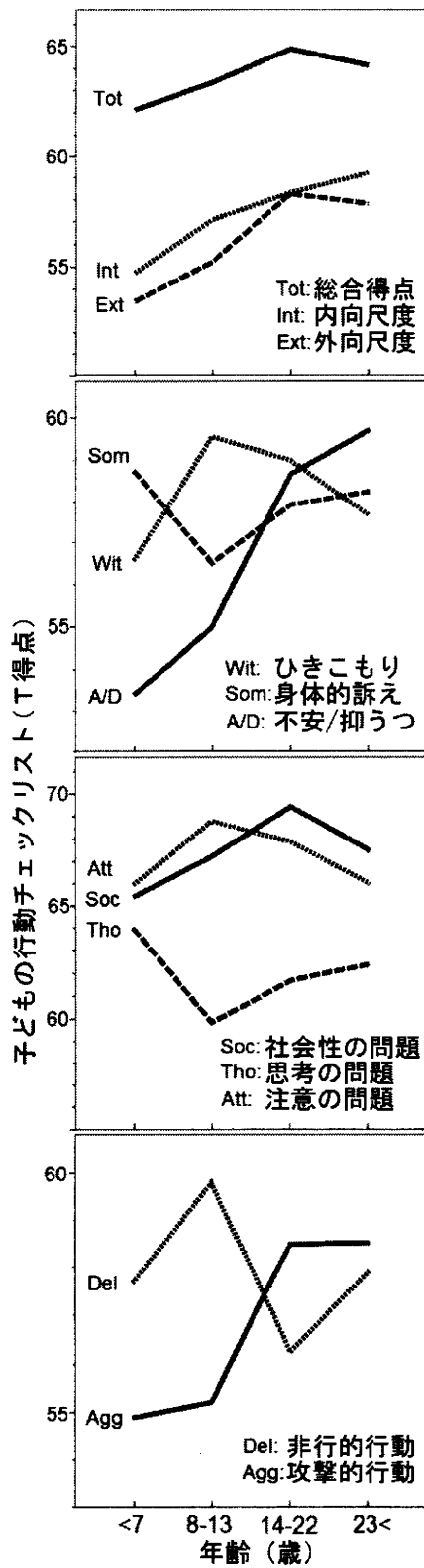


表 1 子どもの行動チェックリストのプロフィール 年齢による二群比較 (N=63)

尺度	13 歳以下 N=32 T 得点中央値 (25-75%値)	14 歳以上 N=31 T 得点中央値 (25-75%値)	p 値
総得点	63.0 (57.0-68.0)	64.0 (61.0-68.0)	0.268
内向尺度	57.0 (50.5-61.0)	61.0 (54.0-64.0)	0.072
外向尺度	54.0 (47.0-60.0)	57.0 (54.0-61.0)	0.069
ひきこもり	56.0 (53.0-63.0)	59.0 (50.0-63.0)	0.878
身体的訴え	55.0 (50.0-67.0)	54.0 (54.0-64.0)	0.972
不安・抑うつ	52.0 (50.0-56.5)	60.0 (52.0-63.0)	0.002 *
社会性の問題	65.0 (63.0-69.0)	68.0 (65.0-70.0)	0.150
思考の問題	62.5 (50.0-73.0)	56.0 (50.0-73.0)	0.829
注意の問題	69.0 (62.0-72.0)	67.0 (63.0-70.0)	0.756
非行的行動	54.5 (52.0-65.0)	55.0 (50.0-63.0)	0.878
攻撃的行動	52.5 (50.0-58.5)	57.0 (51.0-61.0)	0.036 *

太字: カットオフ値 63 点以上

*: $p < 0.005$

表 2 子どもの行動チェックリスト各質問の回答頻度 年齢による二群比較 (N=63)

質問文	13 歳以下 N=32 人数 (%)	14 歳以上 N=31 人数 (%)	p 値
神経質あるいは緊張している	10 (31.3%)	21 (67.7%)	0.004 *
おねしょをする	21 (65.6%)	9 (29.0%)	0.004 *
集中力や注意力が長続きしない	27 (84.4%)	31 (100.0%)	0.022 *
トイレ以外で大便をする	18 (56.3%)	9 (29.0%)	0.029 *
やってはいけない事をした後でも悪いとは思わないよう だ	18 (56.3%)	9 (29.0%)	0.029 *
極端に怖がりあるいは心配性	12 (37.5%)	20 (64.5%)	0.032 *
じっとすわってられない、落ち着きがない、または多動	20 (62.5%)	12 (38.7%)	0.059
ある考えをふりはらうことができない;強迫観念	5 (15.6%)	11 (35.5%)	0.070
頑固、不機嫌、イライラ	11 (34.4%)	17 (54.8%)	0.102
運動神経が悪くて不器用	26 (81.3%)	29 (93.5%)	0.143
行動が年齢より幼すぎる	32 (100.0%)	29 (93.5%)	0.144

*: $p < 0.005$

[IV]

刊行に関する一覧表

別紙 4

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
藤田秀樹 小崎里華	妊娠前・妊娠初の相談	北川道弘 村島温子	妊婦・授乳婦のための服薬指導	医薬ジャーナル社	東京	2010	41-42, 198-201, 211-214
小崎里華	こどもの障害(奇形)とケア	北川道弘 村島温子	妊婦・授乳婦のための服薬指導	医薬ジャーナル社	東京	2010	198-201, 211-214
藤田秀樹 小崎里華	こどもの障害(奇形)とケア	北川道弘 村島温子	妊婦・授乳婦のための服薬指導	医薬ジャーナル社	東京	2010	211-214
小崎里華	先天異常の疫学・分類・診断	伊藤真也 村島温子	妊婦と授乳	南山堂	東京	2010	12-19
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	小林真司	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	メジカルビュー社	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
小崎里華	発生遺伝学と先天異常	遺伝子診療学	68	33-37	2010
小崎里華	口唇、口、口腔領域	小児内科	42	1339-1355	2010

Fujita H, Torii C, Kosaki R, Yamaguchi S, Kudo 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, Saito 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, Nozaki M, Naiki Y, Horikawa R.	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

Kobayashi T, Aoki Y, Niihori T, Cavé H, Loes A, Okamoto N, Kawame H, Fujiwara I, Takada F, Ohata T, Takazume S, Ando T, Nakagawa N, Lapunzina P, Meneses AG, Glessen-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	31(3)	284-94	2010
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.	152A(12)	3057-67	2010
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.	Oct 28. [Epub ahead of print]		2010
水野誠司, 西恵理子	形態異常の記載法 —写真と用語の解説— 外耳	小児内科	42巻	1316-133 8	2010

Hosokawa S, Takahashi N, Kitajima H, Nakayama , Kosaki K, and Okamoto N	A case of Brachmann-de Lange syndrome with congenital anal diaphragmatic hernia and NIPBL gene mutation	Congenit Anom (Kyoto).	50	129-132	2010
Kobayashi T, Aoki Y, Nihori T, Cavé H, Loes A, Okamoto N, Kawame H, Fujiwara I, Takada F, Ohata T, Takazume S, Ando T, Nakagawa N, Lapunzina P, Meneses AG, Glessen-Kaesbach G, Wicczorek 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.	31	284-294	2010
Okamoto N, Akimaru N, Matsuda K, Suzuki Y, Shimojima K, Yamamoto T.	Coroccurrence of Prader-Willi and Sotos syndromes.	Am J Med Genet A.	152A	2103-2109	2010
Komatsuzaki S, Aoki Y, Nihori 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	55	801-809	2010

Takanashi J, Arai H, Nabatame S, Hirai S, Hayashi S, Inazawa J, Okamoto N, Barkovich AJ.	Neuroradiologic features of CASK mutations.	Am J Neuroradiol.	31	1619-1622	2010
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]		2010
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	J Med Genet	2010 Oct 30. [Epub ahead of print]		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
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

[V]

資 料