

201024268A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

1p36 欠失症候群の実態把握と合併症診療ガイドライン作成

(H22-難治-一般-213)

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 山本 俊至

東京女子医科大学統合医科学研究所

平成 23(2011)年 3 月

目 次

I. 総括研究報告	
1p36欠失症候群の実態把握と合併症診療ガイドライン作成	1
山本俊至	
II. 分担研究報告	
1. 1p36欠失症候群の診断と染色体欠失と臨床症状の関連解析	12
山本俊至	
2. 1p36欠失症候群の療育ガイドライン作成に向けての検討	18
平澤恭子	
3. 1p36欠失症候群のてんかん治療ガイドライン作成	21
前垣義弘	
4. 1p36欠失症候群の臨床診断基準の作成	24
松尾真理	
5. 1p36欠失症候群における疫学調査の方針	26
佐藤康仁	
6. 1p36欠失症候群の第一次全国調査結果と今後の患者登録における方針の検討	29
星 佳芳、下島圭子、佐藤康仁、山本俊至	
III. 資料	
第1回班会議資料	33
第2回班会議資料	37
研究班ホームページ資料	40
1p36欠失症候群患者家族会ホームページ資料	41
全国一次調査資料	42
全国一次調査結果	55
合併症診療ガイドライン(案)	58
アウトリーチ活動資料	63
第一回公開シンポジウム報告書	66
全国二次調査資料	67
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	70
V. 研究成果の刊行物・別冊(なし)	

1p36 欠失症候群の実態把握と合併症診療ガイドライン作成

研究代表者 山本 俊至 東京女子医科大学統合医科学研究所・准教授

研究要旨

研究目的:

1p36 欠失症候群は 1 番染色体短腕末端のサブテロメア領域の部分欠失が原因となり、重度精神発達遅滞、難治性てんかん、突出した下顎や落ち窪んだ眼などの特徴的な症状を示すが、小児科医の間ではまだ広く認知されていない。そこで本邦における実態を把握し、患者の詳細な臨床症状を収集分析し、診断基準・治療指針を確立し、患者の QOL の向上に資することを目的とする。

研究方法:

1. 全国実態調査: 全国の患者数を把握するために、関係学会の協力を得て、全国の小児病院・医療施設に一次調査票を送付し、回答のあった施設を対象に二次調査を実施する。二次調査では患者の症状、発達状況、合併症の有無などについて詳細に把握する。
2. 診断支援と詳細解析: 全国調査で明らかになった症例のうち、未診断の症例については診断の支援を行い、既に診断が確定している症例に関してはさらにアレイ CGH 法による詳細な欠失範囲を同定し、染色体型と臨床症状との関連を明らかにする。
3. 合併症診療ガイドラインの作成: 上記の結果を元に診断方法や、合併症診療、療育指導のためのガイドラインを作成する。
4. 患者会の支援と情報発信: 公開シンポジウムを行い、患者会設立を支援する。

結果と考察:

全国調査を開始するに当たって、まず研究班における自験例の臨床情報を参照し、暫定的な診断基準と合併症診療ガイドラインを作成した。この資料を調査票とともに配布して一次調査を実施した。全 1189 通のうち不達の 21 通を除いて 440 通の回答があった(回収率 38%)。診断確定例は 76 例であり、疑い症例は 17 例であった。診断確定例を対象に二次調査を実施し、疑い症例に関しては、診断の支援を行う。アレイ CGH による詳細な欠失領域の解析は、これまでに 10 例が終了した。今後さらに症例を増やし染色体型と臨床症状との関連を明らかにしていく。研究班のホームページを開設し、情報提供を進めるとともに、関係学会で呼びかけ、第一回公開シンポジウムを開催した。参加した 7 患者家族による家族会設立を支援した。

結論:

これまでに全国一次調査の実施、暫定的な合併症診療ガイドラインの作成、診断支援体制の整備と実施、ホームページによる情報提供、第一回公開シンポジウムの開催と家族会の設立支援を行った。今後は、より詳細な二次調査の結果を元に、充実した合併症診療ガイドラインを作成し、家族会の協力も得て医療福祉の現状を把握して、個々の患者の QOL の向上に役立つ情報を公開していく予定である。

研究組織

研究代表者

山本 俊至 東京女子医科大学統合医科学研究所・准教授

研究分担者

平澤恭子 東京女子医科大学医学部小児科・准教授

前垣義弘 鳥取大学医学部脳神経小児科・准教授

松尾真理 東京女子医科大学附属遺伝子医療センター・非常勤講師

佐藤康仁 東京女子医科大学 医学部 衛生学公衆衛生学(2)教室・准講師

星 佳芳 北里大学医学部衛生学公衆衛生学教室・講師

A. 研究目的

1p36 欠失症候群は1番染色体短腕末端のサブテロメア領域の部分欠失が原因となり、重度精神発達遅滞、難治てんかん、突出した下顎や落ち窪んだ眼などの特徴的な症状を示す。染色体サブテロメア欠失の中でも最も頻度が高く、出生 5,000 人に一人発症すると考えられているが、一般小児科医における認知度が低く、未診断のまま原因不明の重度精神発達遅滞児として重度心身障害児施設に入所している例が多いと考えられ、正確な有病率はわかっていない。1p36 欠失は非常に微細で、通常の染色体検査ではほとんど検出することが困難であり、疾患を疑った場合には、領域特異的なプローブを用いて欠失を確認する FISH 法が必要であるということも診断率が低い原因であった。近年、全サブテロメアを FISH 法によりスクリーニングする全サブテロメア FISH 法や、全サブテロメアに対する特殊 probe により簡便に解析する MLPA 法、

さらにサブテロメアだけではなく、全染色体領域のコピー数異常を網羅的に解析することができるアレイ CGH 法など、細胞遺伝学的検査の発展に伴い、1p36 欠失症候群の正確な診断が得られるようになってきた。

本研究においては、1p36 欠失症候群の本邦における実態を把握して正確な有病率を疫学的に調査するとともに、患者の詳細な臨床症状を収集分析し、診断基準・治療指針を確立することを目的とする。患者の日常生活の QOL を左右するてんかん症状などは、欠失範囲と関連していると考えられることから、アレイ CGH によりゲノム構造を解析し、genotype-phenotype の関連性を明らかにする。さらに患者家族を対象としたシンポジウムを開催し、患者と医師研究者間、患者相互の情報交換を促進し福祉の向上に努める。

申請者らのこれまでのアレイ CGH 法による 1p36 欠失症候群の診断経験から、本症候群は年齢とともに症状が変化し、顔貌の特徴も変化していくので、特に乳児期においては臨床症状から本疾患を疑うことが困難であると考えている。本研究においては、まず疫学調査を行い、本邦における実態を把握した後、研究に協力いただける患者から検体を採取し、genotype-phenotype の関連性を明らかにし、患者の経年的な症状の変化をまとめ、患者の QOL 向上に最も係わると考えられるてんかん発作等の合併症に対する有効な治療法をまとめる。

B. 研究方法

(1) 実施計画と経過

1. 合併症診療ガイドラインの作成

全国調査を開始するに当たって、まず研究班における自験例の臨床情報を参照し、暫定的な診断基準と合併症診療ガイドラインを作成した。

2. 全国調査

本邦における 1p36 欠失症候群の実態を把握するため、平成 22 年 11 月、疫学調査（一次調査）を実施した。全国調査実施の前提として、東京女子医科大学における倫理委員会の承認を得たのち（平成 22 年 10 月）、日本小児神経学会共同研究支援委員会に共同研究の申請を行い、受理された（平成 22 年 11 月）。日本小児遺伝学会は理事長の協力を得て承認された。日本小児神経学会が認定する専門医 1034 名と、日本小児遺伝学会会員 155 名、計 1189 名に一次調査用紙を送付した。一次調査では発症頻度を把握するため、患者の有無について書面によるアンケート調査を行った。調査用紙には、前項で述べた暫定的な診断基準などの資料を同封した。患者の存在について回答のあった医療機関に対して、個々の患者の詳細な症状について、二次調査で把握する。回収された情報を踏まえて、研究分担者（平澤恭子）が中心となって各年齢に応じた診断基準を策定し、研究分担者（前垣義弘）を中心としててんかん発作等の合併症に対する効果的な治療指針を策定する。

疫学調査で把握した患者のうち、1p36 領域の詳細な欠失範囲が不明の患者であって、家族が研究の趣旨に賛同し、解析を希望する場合には、検体を採取してアレイ CGH 法により詳細な欠失範囲を同定する。アレイ CGH 解析は研究代表者（山本俊至）が研究協力者と東京女子医科大学統合医科学研究所において実施する。当該研究所にはアレイ CGH 解析を実施するための設備がすでに整っており、これまでに 500

例の原因不明精神発達遅滞児において解析した実績があるので、可能な限り多くの症例を解析し、より詳細な結果を得ることを目標とする。

疫学調査による臨床症状の収集解析結果と、ゲノム解析の結果を突き合わせ、genotype-phenotype を評価する。これにより、欠失範囲の大きさを調べることににより、その患者の予後予測をすることが可能となる。genotype-phenotype の評価システムを構築し、広く公開する。

ゲノム解析に伴い、両親の染色体均衡転座に由来する不均衡転座であることが判明することがあり、遺伝カウンセリングで対応しなければならない場合がある。この場合には、研究分担者（松尾真理）が東京女子医科大学遺伝子医療センターにおいて対応する。遠方の患者であって、地域に遺伝カウンセリングを実施する医療機関がない場合には、研究代表者（山本俊至）が、近隣の医療機関に出張して遺伝カウンセリングを行う。

3. 患者登録

前項で述べた一次調査により、「患者あり」として回答のあった施設を対象に、詳細な二次調査を実施する。二次調査で回収した患者情報により患者登録を行い（星佳芳）、さらに詳細な疫学統計や前向きコホート研究などに利用する予定である（佐藤康仁）。

4. 公開シンポジウムの開催

研究班が主催して 1p36 欠失症候群の診断や治療方法に関する最新知見に関して、患者家族や医療従事者を対象とした公開

シンポジウムを開催した。開催に当たっては、班員が診療にあたっている患者家族に対しては直接呼び掛け、医療機関に対しては関連する学会において案内を配布した。

(2) 倫理面への配慮

本研究においては患者情報に基づく疫学調査を行うことから、個人情報に配慮する必要があるため、東京女子医科大学の倫理委員会に申請し、承認を得た。アレイCGH解析については、書面に基づく説明と書面によるインフォームド・コンセントを得て実施する。収集される検体には、二重連結可能匿名化番号を付与し、匿名化番号、同意書のコピー1部、および患者情報票のコピー1部について個人情報管理者が管理する。個人情報と匿名化後のIDを連結する対応表はコンピューターの外部記憶装置に保存し、鍵のかかるキャビネット内で個人情報管理者が保管する。試料等に関するデータベースをコンピューターを用いて取り扱う場合は、インターネットや他のコンピューターから切り離れた状態で取り扱う。

C. 研究結果

1. 実態調査

日本小児神経学会と日本小児遺伝学会の協力を得て1p36欠失症候群患者の全国調査を行った。全国調査の対象は、日本小児神経学会においては共同研究支援委員会の承認を得て、全ての小児神経専門医を対象とし、日本小児遺伝学会においては、全ての学会員を対象とし、全1189名に一次調査用紙を送付した。一次調査は1p36欠失症候群患者の診療の有無と、疑い症例の有無についての調査を行った。そのう

ち440通の回答があり(回収率37%)、そのうち、76例の患者と17例の疑い症例の存在が明らかになった。

2. 診断支援と詳細解析

全国調査で把握された患者のうち、本研究に協力いただける患者・家族を対象として、疑い症例に関しては確定診断の支援を、診断確定例に関しては、1p36欠失領域のより詳細な解析を行う。これまでに既に10例のアレイCGH解析を実施した。この中には過去に報告のないモザイク欠失例2例が認められ、世界的にも稀な2-Mb近傍の中間部欠失も認められた。

3. ホームページの設置と情報発信

本研究班の活動を広く一般に啓発するために、採択の通知後1ヶ月以内に当研究班のホームページ(<http://square.umin.ac.jp/ch1p36/>)を設置した。研究班の活動報告や、家族会の紹介、公開シンポジウムの案内、1p36欠失症候群とはどのような疾患であるのかなどの情報を公開している。

2010年9月11日(土)にはHTLV-I関連脊髄症(HAM)患者家族が主体となって設立された特定非営利活動法人「はむるの会」(<http://www.hamuru.com/>)主催の東京国際交流館プラザにおけるイベント(<http://www.hamuru.com/images/program.pdf>)においてポスター発表を行い、啓発活動を行った。

4. 公開シンポジウムと家族の交流会開催

2010年11月21日(日)に、当研究班が主催し、特定非営利活動法人「染色体・遺

伝コンシェルジュ」と共催して、東京女子医科大学外来センター1F セミナー室において公開シンポジウムを開催した。公開シンポジウムには日本人類遺伝学会など、関連の学会に呼び掛けたところ、都内数カ所の医療施設の医師とコメディカルが参加した。また、元来、研究班のメンバーが診療に当たっている患者家族、および、関連学会からの呼び掛けや、ホームページでの掲載を見て応募してきた患者とその家族(7 家族)が参加した。

公開シンポジウムにおいては、研究代表者(山本俊至)が当研究班の活動報告を行い、続いて 1p36 欠失症候群における最新の知見について研究分担者(松尾真理)が概説し、質疑応答を行った。引き続いて行われた患者家族の交流会においては、患者さんの実際の生活面における療育の問題点について活発な意見交換が行われた。また、その場で患者会が新設され、今後、当研究班と協力して年に 1 回の公開シンポジウムと交流会を開催することで合意した。

会に参加した患者家族は、同じ疾患を抱える人と初めて出会える機会を経験し、一緒に参加して良かったと感想を述べていた。同じ疾患の患者同士でしか分かり合えない悩みなどは、いわゆる peer counseling と呼ばれるこのような話し合いの機会が有効である。

その後患者会のホームページ(<http://square.umin.ac.jp/ch1p36/ch1p36.html>)も開設されている。このホームページは、難病センターのホームページからもリンクされている。これらの活動により新規に加入する会員も増えている。

5. 臨床診断基準(案)の作成

1p36 欠失症候群は、1 番染色体短腕末端の微細欠失が原因となり、重度精神発達遅滞、難治てんかん、突出した下顎や落ち窪んだ眼などの特徴的な症状を示すが、1 番染色体短腕末端部は G-band 法では白バンドとなるため、欠失の判定は非常に困難であり、見逃されていることが多い。研究代表者(山本俊至)の先行研究においては、原因不明とされていた精神発達遅滞児 500 例のうち 5 例において、アレイ CGH により初めて 1p36 欠失症候群と診断された。この数は解析例の中で最も多かった。このことは、原因不明の精神発達遅滞児の 1%を占めているにも係わらず、実際にはほとんどの 1p36 欠失症候群患者が診断を見逃されているということになる。

1p36 欠失症候群は、サブテロメア欠失症候群であるので、FISH 法で診断可能である。従って、どのような症状を示す患者において 1p36 欠失症候群を疑い、FISH 法を行うべきか、FISH 診断の適応を考える必要がある。1p36 欠失症候群の顔貌の特徴は、生後 1 歳以降、徐々に明らかになってくるので、①重度精神発達遅滞、②難治てんかん、③顔貌の特徴、の 3 徴候が認められれば 1p36 欠失症候群を疑って FISH 法などの検査を実施すべきである。

一方、1 歳未満においては、下顎の突出や落ち窪んだ眼などの顔貌の特徴はあまり明らかでないことが多い。最近の報告例によると、1 歳未満においては、体幹の筋緊張低下から別の染色体異常症候群である Prader-Willi 症候群が疑われるケースが多いことが明らかになってきた。従って、1 歳未満で①発達の遅れがあり、②体幹の筋緊

張低下があるにも係わらず、③Prade-Willi症候群が検査で否定された場合には、1p36 欠失症候群を疑うべきと考えられる。(詳細は別紙資料を参照。)

6. 合併症診療ガイドライン(案)の作成

1p36 欠失症候群の合併症には心奇形や斜視などの非特異的な合併奇形も含まれるが、特別な対応が必要と考えられるのはてんかん症状である。およそ半数の例に合併する可能性があり、反復するけいれん発作は患者の日常生活の質、Quality of Life (QOL)を妨げる要因となる。1p36 欠失症候群におけるてんかん症状の特徴を知り、より効果的な治療薬を選択することによって、けいれん発作を可能な限り早く寛解させることができれば、反復するけいれん発作による精神発達の阻害を食い止めることができる可能性がある。

1p36 欠失症候群のてんかん症状にはまとめると以下のような特徴がある。

1p36 欠失症候群におけるてんかんの特徴

- てんかん発症率: 44-58%
- 発症年齢: 2日～2歳8か月(乳幼児期に発症する。點頭てんかんに進展する場合がある)
- 発作型: 発作型は様々～部分発作(焦点性発作)と全般発作(ミオクローニー発作、スパズム、強直、強直間代、間代)
- 種々の脳形成異常やMRI異常を呈する

1p36 欠失症候群におけるてんかんの治療方法

- 治療: 初期治療は、難治なこともあるが概ね発作コントロールは良好(2/3 は抑制される)
- カルバマゼピンで悪化する場合がある

• 疾患特異的な有効治療薬は不明

→発作型に合わせた薬剤選択

• 點頭てんかん治療は、速やかにステロイド治療を行うと予後は良い。再発率は少ない。(詳細は別紙資料を参照。)

7. 療育ガイドライン(案)の作成

1p36 欠失症候群患者の療育上、注意すべき事項について検討し、療育ガイドライン(案)を作成した。(詳細は別紙資料を参照。)

1p36 欠失症候群児の療育における注意点

- 摂食障害: 離乳食などの開始では感覚過敏の問題の影響により、慣れるのに時間がかかる。
- 便秘: 低緊張などの影響により便秘傾向が強く、薬剤の使用が必要であることが多い。
- 運動発達の遅れ: 姿勢の維持が難しく、関わりがとぼしくがちであった。→運動発達への影響
- 情報不足: 1p36 欠失症候群に関する情報が乏しいため、発達の遅れがあることへの受け入れに時間がかかる。→家族会などの peer counseling や、積極的な療育の介入が必要
- 療育訓練: 2歳より療育センターなどでリハビリテーション訓練を受けることが望ましい

D. 考察

本研究による全国一次調査の結果明らかになった患者数は76例である。この結果は予測される数よりはるかに少ない結果であった。その理由としては、本疾患がまだまだ認知されていないこと、調査対象が限ら

れた学会の会員や医療施設であること、調査票の回収率が低かったことなどが挙げられる。また、報告された患者数が地域によってかなりばらついていることが明らかになってきた。このことは、本症候群の診断レベルが地域、あるいは医療施設によってかなりばらついているによると考えられる。そこで、正確な発生率を把握するためには、地域を限定して全数把握を行う必要があると考え、平成 23 年度から新たに分担研究者(前垣義弘)を中心として人口移動の少ない鳥取県における患者全数把握を行い、より詳細な疫学統計に資することとした(佐藤康仁)。

アレイ CGH で明らかになった 1p36 欠失症候群患者の染色体欠失範囲は、患者毎に異なっていたが、中核となる症状は共通していた。今後はさらに症例を積み重ね、より詳細な genotype-phenotype 関連を明らかにする必要がある。

今年度は第一回公開シンポジウムを開催し、患者家族会の設立を支援したが、この会に参加した家族から日常生活における悩みについて、医療者側が予期していなかった事例が多く出された。例えば幼少期には摂食が苦手で、摂食訓練によってようやく食事が摂れるようになったことや、その一方で、小学校に入ってから次第に食欲が亢進し、徐々に肥満になってきたことなどである。これらの症状は確かに Prader-Willi 症候群と overlap しているように見受けられる。このような事例は医療施設に対するアンケート調査では浮かび上がってこない事例であり、直接患者団体から聞き取るなどの手段が有効であると考えた。平成 23 年度以降は、患者家族会からの要望も取り入れて、

合同してシンポジウムを開催し、より患者の日常に即した研究成果が得られるよう取り組む予定である。

今後は、患者の立場に立って実態をより詳細に把握し、個々の患者の QOL の向上に役立つ情報を公開していく予定である。

E. 結論

現在行っている詳細な全国調査の結果を踏まえて診断基準・治療指針を作成する予定であるが、その叩き台となる診断基準(案)、てんかん診療ガイドライン(案)、療育ガイドライン(案)の策定を行った(別紙参照)。本研究班がスタートし、まだ初年度ではあるが、患者会の設立、ホームページの開設、全国調査の開始など、今後に繋がるシーズが得られた。

F. 健康危機情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Shimojima K, Yamamoto T. Growth profiles of 34 patients with Wolf-Hirschhorn syndrome. J Pediatr Genet (in press).
- 2) Kitoh H, Kaneko H, Nishimura G, Kondo M, Yamamoto T, Ishiguro N. Spondylometaphyseal dysplasia with cone-rod dystrophy. A case report. Am J Med Genet (in press).
- 3) Shimojima K, Isidor B, Le Caignec C, Kondo A, Sakata S, Ohno K, Yamamoto T. A new microdeletion syndrome of 5q31.3 characterized by severe

- developmental delays, distinctive facial features, and delayed myelination. *Am J Med Genet* (in press).
- 4) Lausch E, Janecke A, Bros M, Trojandt S, Alanay Y, De Laet C, Hübner CA, Meinecke P, Nishimura G, Matsuo M, Hirano Y, Tenoutasse S, Kiss A, Machado Rosa RF, Unger SL, Renella R, Bonafé L, Spranger J, Unger S, Zabel B, Superti-Furga A. Genetic deficiency of tartrate-resistant acid phosphatase associated with skeletal dysplasia, cerebral calcifications and autoimmunity. *Nat Genet* 43: 132–137, 2011.
 - 5) Yamamoto T, Shimojima K, Nishizawa T, Matsuo M, Ito M, Imai K. Clinical manifestations of the deletion of Down syndrome critical region including *DYRK1A* and *KCNJ6*. *Am J Med Genet* 155A: 113–119, 2011.
 - 6) Tanaka T, Motoi N, Tsuchihashi Y, Tazawa R, Kaneko C, Nei T, Yamamoto T, Hayashi T, Tagawa T, Nagayasu T, Kuribayashi F, Ariyoshi K, Nakata K, Morimoto K. Adult-onset hereditary pulmonary alveolar proteinosis caused by a single-base deletion in *CSF2RB*. *J Med Genet* 48: 205–209, 2011.
 - 7) Filges I, Shimojima K, Okamoto N, Röthlisberger B, Weber P, Huber AR, Nishizawa T, Datta AN, Miny P, Yamamoto T. Reduced expression by *SETBP1* haploinsufficiency causes developmental and expressive language delay indicating a phenotype distinct from Schinzel–Giedion syndrome. *J Med Genet* 48: 117–122, 2011.
 - 8) Kibe T, Mori Y, Okanishi T, Shimojima K, Yokochi K, Yamamoto T. Two concurrent chromosomal aberrations involving interstitial deletion in 1q24.2q25.2 and inverted duplication and deletion in 10q26 in a patient with stroke associated with antithrombin deficiency and a patent foramen ovale. *Am J Med Genet* 155A: 215–220, 2011.
 - 9) Okamoto N, Akimaru N, Matsuda K, Suzuki Y, Shimojima K, Yamamoto T. Co-occurrence of Prader–Willi and Sotos syndromes. *Am J Med Genet* 152A: 2103–2109, 2010.
 - 10) Okumura A, Yamamoto T, Kidokoro H, Kato T, Kubota T, Shoji H, Sato H, Shimojima K, Shimizu T. Altered gene expression in umbilical cord mononuclear cells in preterm infants with periventricular leukomalacia. *Early Hum Dev* 86: 665–7, 2010.
 - 11) Shimojima K, Imai K, Yamamoto T. A de novo 22q11.22q11.23 interchromosomal tandem duplication in a boy with developmental delay, hyperactivity, and epilepsy. *Am J Med Genet* 152A: 2820–6, 2010.
 - 12) Shimojima K, Sugiura C, Takahashi H, Ikegami M, Takahashi Y, Ohno K, Matsuo M, Saito K, Yamamoto T. Genomic copy number variations at 17p13.3 and epileptogenesis. *Epilepsy Res* 89: 303–309, 2010.
 - 13) Inage E, Suzuki M, Minowa K, Akimoto N, Hisata K, Shoji H, Okumura A,

- Shimojima K, Shimizu T, Yamamoto T. Phenotypic overlapping of trisomy 12p and Pallister-Killian syndrome. *Eur J Med Genet* 53: 159-161, 2010.
- 14) Shimojima K, Inoue T, Hoshino A, Kakiuchi S, Watanabe Y, Sasaki M, Nishimura A, Takeshita-Yanagisawa A, Tajima G, Ozawa H, Kubota M, Tohyama J, Sasaki M, Oka A, Saito K, Osawa M, Yamamoto T. Comprehensive genetic analyses of PLP1 in patients with Pelizaeus-Merzbacher disease applied by array-CGH and fiber-FISH analyses identified new mutations and variable sizes of duplications. *Brain Dev* 32: 171-179, 2010.
- 15) Komoike Y, Fujii K, Nishimura A, Hiraki Y, Hayashidani M, Shimojima K, Nishizawa T, Higashi K, Yasukawa K, Saitsu H, Miyake N, Mizuguchi T, Matsumoto N, Osawa M, Kohno Y, Higashinakagawa T, Yamamoto T. Zebrafish gene knockdowns imply roles for human YWHAG in infantile spasms and cardiomegaly. *Genesis* 48: 233-243, 2010.
- 16) Komoike Y, Shimojima K, Liang J-S, Fujii H, Maegaki Y, Osawa M, Fujii S, Higashinakagawa T, Yamamoto T. A functional analysis of GABARAP on 17p13.1 by knockdown zebrafish. *J Hum Genet* 55: 155-162, 2010.
- 17) Shimojima K, Sugiura C, Takahashi H, Ikegami M, Takahashi Y, Ohno K, Matsuo M, Saito K, Yamamoto T. Genomic copy number variations at 17p13.3 and epileptogenesis. *Epilepsy Res* 89: 303-309, 2010.
- 18) 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* 152A: 1028-1032, 2010.
- 19) Takatsuki S, Nakamura R, Haga Y, Mitsui K, Hashimoto T, Shimojima K, Saji T, Yamamoto T. Severe pulmonary emphysema in a girl with interstitial deletion of 2q24.2q24.3 including ITGB6. *Am J Med Genet* 152A: 1020-1025, 2010.
- 20) 平澤恭子. ハイリスク児の養護と発達促進 山口徹, 北原光夫, 福井次矢 (編). 今日の治療指針 2010 年版 医学書院(東京)1078-9, 2010.
- 21) Montassir H, Maegaki Y, Ohno K, Ogura K. Long term prognosis of symptomatic occipital lobe epilepsy secondary to neonatal hypoglycemia. *Epilepsy Res* 88: 93-9, 2010.
- 22) Kobayashi K, Ouchida M, Okumura A, Maegaki Y, Nishiyama I, Matsui H, Ohtsuka Y, Ohmori I. Genetic seizure susceptibility underlying acute encephalopathies in childhood. *Epilepsy Res* 91: 143-52, 2010.
- 23) Fujii Y, Sugiura C, Fukuda C, Maegaki Y, Ohno K. Sequential neuroradiological and neurophysiological studies in a Japanese girl with merosin-deficient

- congenital muscular dystrophy. *Brain Dev* (in press)
- 24) Sato Y, Akiba S, Kubo O, Yamaguchi N. A case-case study of mobile phone use and acoustic neuroma risk in Japan. *Bioelectromagnetics* 2010 Oct 28. [Epub ahead of print]
- 25) 上田嘉代子, 加茂登志子, 佐藤康仁, 吉岡俊正. 女子医学生のライフデザイン展望とキャリア継続意識. *医学教育* 41; 245-54, 2010.
- 26) Kanai A, Wang G, Hoshi K, Okamoto H. Effects of intravenous prostaglandin E1 on pain and body temperature in patients with post-herpetic neuralgia. *Pain Med* 11: 609-16, 2010.
- 27) 星佳芳, 緒方裕光. 第2章健康危機管理1. 健康危機管理とは?. In: 和田耕治, 太田寛 編. 臨床医のためのパブリックヘルス. 東京, 中外医学社 2010: pp11-21.
2. 学会発表
- 1) Yamamoto T, Komoike Y, Shimojima K, Liang J-S, Fujii Y, Maegaki Y, Osawa M, Fujii S, and Higashinakagawa T. A functional analysis of GABARAP on 17p13.1 by knockdown zebrafish. The 60th Annual Meeting for American Society of Human Genetics, Washington DC, USA, Nov 2-6, 2010.
- 2) Shimojima K, Komoike Y, Tohyama J, Takahashi S, Páez M-T, Nakagawa E, Goto Y, Ohno K, Ohtsu M, Oguni H, Osawa M, Higashinakagawa T, Yamamoto T. TULIP1 haploinsufficiency with brain development delay. The 60th Annual Meeting for American Society of Human Genetics, Washington DC, USA, Nov 2-6, 2010.
- 3) 山本俊至, 下島圭子, 伊藤昌弘, 今井克美. ダウン症候群責任領域のハプロ不全による臨床症状. 第52回日本小児神経学会大会、福岡 2010. 5.20~22.
- 4) 下島圭子, 遠山潤, 中川栄二, 後藤雄一, 大野耕策, 大津マユ, 小国弘量, 大澤眞木子, 山本俊至. TULIP1のハプロ不全は、発達遅滞と難治性てんかんの原因となる. 第52回日本小児神経学会大会、福岡 2010. 5.20~22.
- 5) 中山東城, 青天目信, 中川栄二, 斎藤義朗, 下島圭子, 山本俊至, 奥村恵子, 藤江弘美, 植松 貢, 金子 裕, 小牧宏文, 須貝研司, 佐々木征行. Atypical benign partial epilepsy 様のてんかんを呈した 8p 欠失/9p 重複の 2 例: てんかん責任領域の検討. 第 52 回日本小児神経学会大会、福岡 2010. 5.20~22.
- 6) 岡本伸彦, 山本俊至, 下島圭子. 9q34 欠失症候群 5 例の臨床研究. 第 52 回日本小児神経学会大会、福岡 2010. 5.20~22.
- 7) 向田壮一, 今井克美, 下島圭子, 山本俊至, 池上真理子, 池田浩子, 高山留美子, 最上友紀子, 高橋幸利. 点頭てんかんを発症した Williams 症候群の 2 症例. 第 52 回日本小児神経学会大会、福岡 2010. 5.20~22.
- 8) 山本俊至. アレイ CGH によるデジタル染色体解析における遺伝カウンセリングの重要性. 第 34 回日本遺伝カウンセリ

- ング学会学術集会, 東京, 2010.5.28.
- 9) 下島圭子, 山本俊至, 浦野真理, 斎藤加代子. 染色体検査における事前説明の重要性に関する考察: 娘の染色体検査結果の受容が困難であった母親の事例より. 第34回日本遺伝カウンセリング学会学術集会, 東京, 2010.5.28.
- 10) 山本俊至. ランチョン;アレイCGH法が臨床遺伝にもたらしたもの. 日本人類遺伝学会第55回大会, 大宮,
- 11) 山本俊至. シンポジウム. Cytogenetic Array-国内の取り組み-. Cytogenetic Array-結果解釈の重要性. 日本人類遺伝学会第55回大会, 大宮, 2010.11.25-27.
- 12) 岡本伸彦, 秋丸憲子, 松田圭子, 下島圭子, 山本俊至. Prader-Willi 症候群とソトス症候群の合併例. 日本人類遺伝学会第55回大会, 大宮, 2010.11.25-27.
- 13) 山本俊至, 下島圭子, 木部哲也, 横地健治. 複数の de novo ゲノムコピー数異常が同時に生じることは稀ではない? 日本人類遺伝学会第55回大会, 大宮, 2010.11.25-27.
- 14) 下島圭子, 蔣池勇太, 遠山潤, Paez M-T, 中川栄二, 後藤雄一, 大野耕策, 高橋苑子, 大津真優, 小国弘量, 大澤眞木子, 東中川徹, 山本俊至. TULIP1 のハプロ不全は、発達遅滞と難治性てんかんの原因となる. 日本人類遺伝学会第55回大会, 大宮, 2010.11.25-27.
- 15) 蔣池勇太, 下島圭子, 梁昭鉉, 藤井裕士, 前垣義弘, 大澤眞木子, 藤井早紀子, 東中川徹, 山本俊至. 17番染色体 p13.1 領域の微細欠失とゼブラフィッシュによる GABARAP 機能解析. 日本人類遺伝学会第55回大会, 大宮, 2010.11.25-27.
- 16) 蔣池勇太, 下島圭子, 藤井克則, 東浩二, 安川久美, 河野陽一, 大澤眞木子, 藤井早紀子, 東中川徹, 山本俊至. Williams 症候群責任領域近傍の YWHAG は点頭てんかんと心肥大の原因となり得る. 日本人類遺伝学会第55回大会, 大宮, 2010.11.25-27.
- 17) 山本俊至, 下島圭子, 平澤恭子, 前垣義弘. 1p36 欠失症候群の本邦における実態と欠失範囲の同定. 第53回日本小児神経学会総会(予定)
- 18) 山本俊至. 学会共同研究支援報告(仮). 第53回日本小児神経学会総会(予定)

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他

1p36 欠失症候群の診断と染色体欠失と臨床症状の関連解析

研究代表者 山本 俊至 東京女子医科大学統合医科学研究所・准教授

研究要旨

研究目的:

1p36 欠失症候群は 1 番染色体短腕末端のサブテロメア領域の部分欠失が原因となり、重度精神発達遅滞、難治てんかん、突出した下顎や落ち窪んだ眼などの特徴的な症状を示すが、染色体の異常は患者によってさまざまであり、そのことが診断をより困難にさせている。そこで本邦患者における 1p36 欠失症候群の診断を支援するシステムを構築すべきと考えた。また、染色体欠失領域と臨床症状のかかわりを明らかにするためには、診断がついた患者における染色体欠失範囲をさらに詳細に解析すべきと考えた。

研究方法:

全国調査で明らかになった症例のうち、未診断の症例と、既に診断が確定した症例に関してアレイ CGH 法による迅速かつ詳細な診断と欠失範囲の同定を行った。その結果から、染色体型と臨床症状との関連を明らかにすることを試みた。

結果と考察:

全国調査を通じて 1p36 欠失症候群の疑いありとして 3 例について相談を受けた。これらの症例と、1p36 欠失症候群の確定例 10 例に関してアレイ CGH による詳細な欠失領域の解析を行ったところ、疑い症例 3 例はいずれも 1p36 欠失を認めなかった。確定例に関しては、欠失範囲が 2-Mb 領域から 10-Mb までとさまざまであった。このうち 1 例は 2-Mb 近傍の中間部欠失であり、サブテロメアの欠失はなかった。さらに別の 2 例は過去に報告のないモザイク欠失であった。

結論:

これまでに 10 例の確定例に診断が終了したが、欠失範囲は患者によりさまざまであった。今後、臨床症状との比較により、詳細な染色体型と臨床症状との関連を明らかにしていく。一方、疑い症例は全例 1p36 欠失が否定され、臨床症状により診断が困難であることが示唆された。

A. 研究目的

1p36 欠失症候群は 1 番染色体短腕末端のサブテロメア領域の部分欠失が原因となり、重度精神発達遅滞、難治てんかん、突出した下顎や落ち窪んだ眼などの特徴的な症状を示す。染色体サブテロメア欠失の中でも最も頻度が高く、出生 5,000 人に一人発症すると考えられているが、一般小児科医における認知度が低く、未診断のまま

となっている例が非常に多く存在すると考えられる。顔貌の特徴は乳児期早期には判断は難しく、1 歳以降にならないと明らかになってこないことが診断を困難にさせている。そこで、本症候群に関する全国調査を行い、そのことにより啓発活動を行って、潜在的な 1p36 欠失症候群患者の掘り起しを行うことを考えた。そのために、迅速に診断を支援することができる体制を整え、さらに診断が確定した症例に関しては染色体欠失領域と

臨床症状との関連について明らかにし、その情報を臨床現場や患者家族に還元し、より精度の高い診断や患者支援に応用すべきと考えた。

B. 研究方法

(1) 診断支援

全国調査により明らかになった疑い症例に関して、迅速に診断を支援するために、希望する患者家族に関しては、確定診断例におけるアレイCGHによる詳細解析のシステムを利用し、血液検体の提供により、迅速かつ正確に診断を行うシステムを構築した。

(2) アレイCGH法による解析

疫学調査で把握した患者のうち、1p36領域の詳細な欠失範囲が不明の患者であって、患者家族が研究の趣旨に賛同し、解析を希望する場合には、血液検体の提供を受け、アレイCGH法による詳細な欠失範囲の同定を行った。アレイ解析には、Agilent社製44K Human Genome Arrayを用いた。解析機器は東京女子医科大学統合医科学研究所に設置されている機器を使用した。対象サンプルは、血液検体から抽出したゲノムDNAを解析に供するが、不特定多数の検体であって、肝炎ウイルスの感染の有無が明らかでないため、解析実施者の危険を軽減するため、自動DNA抽出器を新規に導入した。

(3) 倫理面への配慮

本研究においては患者情報に基づく疫学調査を行うことから、個人情報に配慮する必要があるため、東京女子医科大学の倫

理委員会に申請し、承認を得た。アレイCGH解析については、書面に基づく説明と書面によるインフォームド・コンセントを得て実施する。収集される検体には、二重連結可能匿名化番号を付与し、匿名化番号、同意書のコピー1部、および患者情報票のコピー1部について個人情報管理者が管理する。個人情報と匿名化後のIDを連結する対応表はコンピューターの外部記憶装置に保存し、鍵のかかるキャビネット内で個人情報管理者が保管する。試料等に関するデータベースをコンピューターを用いて取り扱う場合は、インターネットや他のコンピューターから切り離れた状態で取り扱う。

C. 研究結果

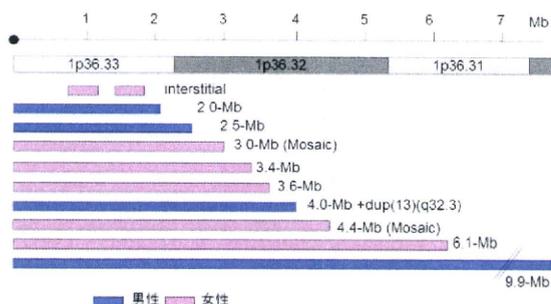
(1) 診断支援

今回、3例の1p36欠失症候群疑いの患者検体の提供を受けたが、全例1p36欠失を認めなかった。

(2) アレイCGH法による詳細解析

全国調査で1p36欠失症候群であるということが把握された患者から、これまでに10例の患者検体の提供を受けた。その結果、欠失範囲は2-Mb領域から10-Mbまでとさまざまであった。このうち1例は2-Mb近傍の中間部欠失であり、サブテロメアの欠失はなかった。さらに別の2例は過去に報告のないモザイク欠失であった。

【参考資料】アレイCGH法で解析した10例の欠失領域の染色体物理地図



D. 考察

アレイ CGH で明らかになった 1p36 欠失症候群患者の染色体欠失範囲は、患者毎に異なっていたが、中核となる症状は共通していた。今後はさらに症例を積み重ね、より詳細な genotype-phenotype 関連を明らかにする必要がある。

E. 結論

現在全国調査の2次調査を実施中である。この調査の結果とアレイ CGH の結果を比較検討することにより詳細な genotype-phenotype 関連が明らかになる予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kitoh H, Kaneko H, Nishimura G, Kondo M, Yamamoto T, Ishiguro N. Spondylometaphyseal dysplasia with cone-rod dystrophy. A case report. Am J Med Genet (in press).
- 2) Shimojima K, Isidor B, Le Caignec C, Kondo A, Sakata S, Ohno K, Yamamoto T. A new microdeletion syndrome of 5q31.3 characterized by severe

developmental delays, distinctive facial features, and delayed myelination. Am J Med Genet (in press).

- 3) Yamamoto T, Shimojima K, Nishizawa T, Matsuo M, Ito M, Imai K. Clinical manifestations of the deletion of Down syndrome critical region including DYRK1A and KCNJ6. Am J Med Genet (in press).
- 4) Tanaka T, Motoi N, Tsuchihashi Y, Tazawa R, Kaneko C, Nei T, Yamamoto T, Hayashi T, Tagawa T, Nagayasu T, Kuribayashi F, Ariyoshi K, Nakata K, Morimoto K. Adult-onset hereditary pulmonary alveolar proteinosis caused by a single-base deletion in CSF2RB. J Med Genet (in press).
- 5) Filges I, Shimojima K, Okamoto N, Röthlisberger B, Weber P, Huber AR, Nishizawa T, Datta AN, Miny P, Yamamoto T. Reduced expression by SETBP1 haploinsufficiency causes developmental and expressive language delay indicating a phenotype distinct from Schinzel-Giedion syndrome. J Med Genet (in press).
- 6) Kibe T, Mori Y, Okanishi T, Shimojima K, Yokochi K, Yamamoto T. Two concurrent chromosomal aberrations involving interstitial deletion in 1q24.2q25.2 and inverted duplication and deletion in 10q26 in a patient with stroke associated with antithrombin deficiency and a patent foramen ovale. Am J Med Genet (in press).
- 7) Okamoto N, Akimaru N, Matsuda K,

- Suzuki Y, Shimojima K, Yamamoto T. Co-occurrence of Prader-Willi and Sotos syndromes. *Am J Med Genet* 152A: 2103-2109, 2010.
- 8) Okumura A, Yamamoto T, Kidokoro H, Kato T, Kubota T, Shoji H, Sato H, Shimojima K, Shimizu T. Altered gene expression in umbilical cord mononuclear cells in preterm infants with periventricular leukomalacia. *Early Hum Dev* 86: 665-7, 2010.
- 9) Shimojima K, Imai K, Yamamoto T. A de novo 22q11.22q11.23 interchromosomal tandem duplication in a boy with developmental delay, hyperactivity, and epilepsy. *Am J Med Genet* 152A: 2820-6, 2010.
- 10) Shimojima K, Sugiura C, Takahashi H, Ikegami M, Takahashi Y, Ohno K, Matsuo M, Saito K, Yamamoto T. Genomic copy number variations at 17p13.3 and epileptogenesis. *Epilepsy Res* 89: 303-309, 2010.
- 11) Inage E, Suzuki M, Minowa K, Akimoto N, Hisata K, Shoji H, Okumura A, Shimojima K, Shimizu T, Yamamoto T. Phenotypic overlapping of trisomy 12p and Pallister-Killian syndrome. *Eur J Med Genet* 53: 159-161, 2010.
- 12) Shimojima K, Inoue T, Hoshino A, Kakiuchi S, Watanabe Y, Sasaki M, Nishimura A, Takeshita-Yanagisawa A, Tajima G, Ozawa H, Kubota M, Tohyama J, Sasaki M, Oka A, Saito K, Osawa M, Yamamoto T. Comprehensive genetic analyses of PLP1 in patients with Pelizaeus-Merzbacher disease applied by array-CGH and fiber-FISH analyses identified new mutations and variable sizes of duplications. *Brain Dev* 32: 171-179, 2010.
- 13) Komoike Y, Fujii K, Nishimura A, Hiraki Y, Hayashidani M, Shimojima K, Nishizawa T, Higashi K, Yasukawa K, Saito H, Miyake N, Mizuguchi T, Matsumoto N, Osawa M, Kohno Y, Higashinakagawa T, Yamamoto T. Zebrafish gene knockdowns imply roles for human YWHAG in infantile spasms and cardiomegaly. *Genesis* 48: 233-243, 2010.
- 14) Komoike Y, Shimojima K, Liang J-S, Fujii H, Maegaki Y, Osawa M, Fujii S, Higashinakagawa T, Yamamoto T. A functional analysis of GABARAP on 17p13.1 by knockdown zebrafish. *J Hum Genet* 55: 155-162, 2010.
- 15) Shimojima K, Sugiura C, Takahashi H, Ikegami M, Takahashi Y, Ohno K, Matsuo M, Saito K, Yamamoto T. Genomic copy number variations at 17p13.3 and epileptogenesis. *Epilepsy Res* 89: 303-309, 2010.
- 16) 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* 152A: 1028-1032, 2010.
- 17) Takatsuki S, Nakamura R, Haga Y,

Mitsui K, Hashimoto T, Shimojima K, Saji T, Yamamoto T. Severe pulmonary emphysema in a girl with interstitial deletion of 2q24.2q24.3 including ITGB6. Am J Med Genet 152A: 1020-1025, 2010.

2. 学会発表

- 1) Yamamoto T, Komoike Y, Shimojima K, Liang J-S, Fujii Y, Maegaki Y, Osawa M, Fujii S, and Higashinakagawa T. A functional analysis of GABARAP on 17p13.1 by knockdown zebrafish. The 60th Annual Meeting for American Society of Human Genetics, Washington DC, USA, Nov 2-6, 2010.
- 2) Shimojima K, Komoike Y, Tohyama J, Takahashi S, Páez M-T, Nakagawa E, Goto Y, Ohno K, Ohtsu M, Oguni H, Osawa M, Higashinakagawa T, Yamamoto T. TULIP1 haploinsufficiency with brain development delay. The 60th Annual Meeting for American Society of Human Genetics, Washington DC, USA, Nov 2-6, 2010.
- 3) 山本俊至, 下島圭子, 伊藤昌弘, 今井克美. ダウン症候群責任領域のハプロ不全による臨床症状. 第52回日本小児神経学会大会、福岡 2010. 5.20~22.
- 4) 下島圭子, 遠山潤, 中川栄二, 後藤雄一, 大野耕策, 大津マユ, 小国弘量, 大澤眞木子, 山本俊至. TULIP1 のハプロ不全は、発達遅滞と難治性てんかんの原因となる. 第52回日本小児神経学会大会、福岡 2010. 5.20~22.
- 5) 中山東城, 青天目信, 中川栄二, 斎藤義朗, 下島圭子, 山本俊至, 奥村恵子, 藤江弘美, 植松 貢, 金子 裕, 小牧宏文, 須貝研司, 佐々木征行. Atypical benign partial epilepsy 様のでんかんを呈した 8p 欠失/9p 重複の 2 例: てんかん責任領域の検討. 第 52 回日本小児神経学会大会、福岡 2010. 5.20~22.
- 6) 岡本伸彦, 山本俊至, 下島圭子. 9q34 欠失症候群5例の臨床研究. 第 52 回日本小児神経学会大会、福岡 2010. 5.20~22.
- 7) 向田壮一, 今井克美, 下島圭子, 山本俊至, 池上真理子, 池田浩子, 高山留美子, 最上友紀子, 高橋幸利. 点頭てんかんを発症した Williams 症候群の 2 症例. 第 52 回日本小児神経学会大会、福岡 2010. 5.20~22.
- 8) 山本俊至. アレイ CGH によるデジタル染色体解析における遺伝カウンセリングの重要性. 第 34 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会, 東京, 2010.5.28.
- 9) 下島圭子, 山本俊至, 浦野真理, 斎藤加代子. 染色体検査における事前説明の重要性に関する考察: 娘の染色体検査結果の受容が困難であった母親の事例より. 第 34 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会, 東京, 2010.5.28.
- 10) 山本俊至. ランチョン;アレイ CGH 法が臨床遺伝にもたらしたもの. 日本人類遺伝学会第 55 回大会, 大宮,
- 11) 山本俊至. シンポジウム. Cytogenetic Array-国内の取り組み-. Cytogenetic Array-結果解釈の重要性. 日本人類遺伝学会第 55 回大会, 大宮, 2010.11.25-27.

- 12) 岡本伸彦, 秋丸憲子, 松田圭子, 下島圭子, 山本俊至. Prader-Willi 症候群とトス症候群の合併例. 日本人類遺伝学会第 55 回大会, 大宮, 2010.11.25-27.
- 13) 山本俊至, 下島圭子, 木部哲也, 横地健治. 複数の de novo ゲノムコピー数異常が同時に生じることは稀ではない? 日本人類遺伝学会第 55 回大会, 大宮, 2010.11.25-27.
- 14) 下島圭子, 蔣池勇太, 遠山潤, Paez M-T, 中川栄二, 後藤雄一, 大野耕策, 高橋苑子, 大津真優, 小国弘量, 大澤眞木子, 東中川徹, 山本俊至. TULIP1 のハプロ不全は、発達遅滞と難治性てんかんの原因となる. 日本人類遺伝学会第 55 回大会, 大宮, 2010.11.25-27.
- 15) 蔣池勇太, 下島圭子, 梁昭鉉, 藤井裕士, 前垣義弘, 大澤眞木子, 藤井早紀子, 東中川徹, 山本俊至. 17 番染色体 p13.1 領域の微細欠失とゼブラフィッシュによる GABARAP 機能解析. 日本人類遺伝学会第 55 回大会, 大宮, 2010.11.25-27.
- 16) 蔣池勇太, 下島圭子, 藤井克則, 東浩二, 安川久美, 河野陽一, 大澤眞木子, 藤井早紀子, 東中川徹, 山本俊至. Williams 症候群責任領域近傍の YWHAG は點頭てんかんと心肥大の原因となり得る. 日本人類遺伝学会第 55 回大会, 大宮, 2010.11.25-27.
- 17) 山本俊至, 下島圭子, 平澤恭子, 前垣義弘. 1p36 欠失症候群の本邦における実態と欠失範囲の同定. 第 53 回日本小児神経学会総会(予定)
- 18) 山本俊至. 学会共同研究支援報告 (仮). 第 53 回日本小児神経学会総会 (予定)

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

1p36 欠失症候群の療育ガイドライン作成に向けての検討

研究分担者 平澤恭子 東京女子医科大学小児科・准教授

研究要旨

研究要旨

研究目的:1p36 症候群の児の発達促進のための療育方針、療育方法を検討する。

研究方法:確定診断された児における発達経過や医療的な合併症を詳細に検討し、また、児がどのような発達援助が必要であったかなども徴する。

結果と考察:本年度は自験例と文献例を中心に検討した。多くの児が乳児早期の粗大運動発達の遅れを認め、また年長になると知的発達の遅れやコミュニケーションの遅れといった問題を抱えている。さらに医療面ではてんかん、甲上腺機能異常、便秘などの消化器系の問題、また肥満傾向などの問題が認められこれらに対する介入が必要と考えられた。

結論:本症候群では発達の遅れや医療的な介入の必要な合併症も認められるため、定期的な療育、医療的な介入が必要であり、より多くの患者の情報に基づいたより有効な方法の検討が必要と思われた。

A. 研究目的

1p36 欠失症候群の児における発達を援助するためにどのような療育が必要であるかを検討しそれらを実施することで本症候群の児の QOL の向上を計る。

B. 研究方法

本年度は自験例及び文献例から本症候群の発達のアウトラインを明らかにし、どのような発達支援、療育が必要であるかを検討した。

C. 研究結果

1、運動発達

乳児期からの低緊張のため粗大運動の遅れが全例にみられ、座位の獲得はほぼ 1 歳くらいであり、歩行は獲得される例初められるが、その獲得年齢は 1 歳後半から 2 歳である。しかし低緊張と失調を認めるため長時間の独歩は不可能なことも多く、車い

すなどの補助具が必要としている例も少ない。

微細運動の獲得は知的発達の遅れの影響があり、かなり遅れており、細かいものをつまむような微細動作は不可能であり、食事摂取なども介助が必要となる。このように粗大運動発達は遅れについては徐々に確実に獲得していくのに対し微細運動などの発達には大きな躓きがみられる。作業療法的なかかわりでの機能向上などが今後の課題である。

2、摂食行動

乳児期には低緊張があることから哺乳困難であり、一部では経管栄養が必要となる。また離乳食開始でも口腔内感覚過敏なども影響し問題が生じることがある。一方で 3 歳から 6 歳以降になると過食傾向がみられこれが肥満とつながっている。