

平澤研究分担者より、ガイドライン作成にあたって患者さん・御家族がどのようなことに困っているかの報告があり、特徴的な顔貌のみでなく、発達障害等の現段階で注目されていない特徴などもガイドラインに盛り込むことが必要ではないかとの提案があった。また、発達歴などの調査のため、家族会の患者さん・御家族に協力していただきたいとの意見が挙げられた。

#### 議題 4 について

松尾研究分担者より、改めて 1p36 欠失症候群の説明があり、また、診断基準の案として、顔貌、筋緊張の低下、発達の遅れ・精神遅滞が挙げられた。これに対して、山本研究代表者より、現在 5000 人に 1 人と言われている発生頻度について、この研究班でさらに正確に近い数値を出していきたいとの提案があった。また星研究分担者より、落ち窪んだ眼や突出した下顎などは歯科口腔外科で検査してもらえば正常の範囲とどの程度違うのか数値化することも可能との意見があった。これに対し、山本研究代表者から、患者さんにはメリットがないと検査をお勧めすることができないとの意見や、下島研究協力者より、おとなしくしている事が難しいので検査ができないのではないかとといった意見が挙げられた。これに対しては、星研究分担者がウィリアムズ症候群の患者がどのように検査を受けているのか調べる事となった。

#### 議題 5 について

星研究分担者より、第一次全国調査の結果報告があった。一次調査は 1189 名に送付し、回答が 440 名、住所不在等で戻りとなった分が 21 名であり、回答率は 38%であった。今後行う二次調査について議論された。山本研究代表者より、二次調査票の案が資料として配布され、訂正したほうが良い箇所や足したい事項等が挙げられた。調査に協力して下さった患者や医師へのフィードバックを盛り込むことや、「落ち窪んだ眼」の表記を「深い眼球」へ変更した方が良い等いくつかの意見が挙げられた。

#### 議題 6 について

佐藤研究分担者より、全国調査について発表があり、大地域・小地域における調査について、それぞれのメリット・デメリットが挙げられた。1p36 における疫学調査としては、地域と年齢を区切って調査することが望ましいのではないかという意見が挙げられた。

#### 議題 7 について

山本研究代表者より、平成 22 年度報告書について、次年度以降の活動について話があった。

以上



## 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

### はじめに

### 1p36欠失症候群とは？

### 研究班メンバー

### 研究計画の概要

### 啓発活動

平成22年度シンポジウムの予定 (平成22年11月21日、家族の会として行います。)

### 診断支援

### 詳細解析

### 家族会のホームページ

### お問い合わせ先

(ロゴは東京女子医大小児科塩田医師の作品です。)

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します。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ますが、一般医師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ません。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、特異的なprobeを用いたFISH法で確認しなければ診断できません。特に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、特に若年においては本症候群を臨床症状から疑診することが困難です。近年、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ました。本研究においては、厚生労働科学研究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」として本症候群の疫学調査を行い、本邦における実態を把握し、未診断例の診断支援、診断確定例の欠失範囲の同定を行い、患者のgenotypeとphenotypeの関連をまとめ、最も重要な症状であ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ます。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ます。

研究代表者 東京女子医科大学統合医科学研究  
所准教授 山本俊至

---

# 1p36欠失症候群家族会のホームページ

---

[この会について](#) [会員のページ](#) [活動報告](#) [リンク集](#) [お問い合わせ](#)

---



1p36欠失症候群家族会のホームページです。  
2010年11月、家族会が発足しました。

よろしくお願い致します。

～家族会の事務局～

東京都新宿区河田町8-1

東京女子医科大学 統合医科学研究所内

Tel:03-3353-8112 内線24013

E-mail to: ch1p36[a]an.em-net.ne.jp

\*実際にメールを送信する場合は、[a]を@に変換して下さい。

ご担当医各位

1p36 欠失症候群の実態把握(一次調査)のご依頼

厚生労働省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」班  
研究代表者:山本俊至

拝啓

このたび、厚生労働省難治性疾患克服研究事業として 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を行うこととなりました。

本研究においては、1 次調査で確定症例、疑い症例の有無について調査を実施致します。1 次調査で把握させていただいた症例について、2 次調査で患者登録・実態調査を行い、患者さんの症状や経過、そして予後などについて検討させていただきます。あわせて患者さんご家族が希望される場合には、疑い症例においては MLPA 法、あるいは FISH 法による確定診断のお手伝いを、確定症例であって欠失範囲の詳細が不明な症例においては、アレイ CGH による詳細な欠失範囲の同定をさせていただきます。最終的には、日本における 1p36 欠失症候群の実態を明らかにし、欠失範囲と臨床症状との関連を調べ、遺伝子型に応じた合併症診療ガイドラインを作成することを目標とします。詳細はホームページ (<http://square.umin.ac.jp/ch1p36/>) をご参照下さい。なお、本研究は東京女子医科大学の倫理委員会において承認を得ております。また、本調査票の送付にあたっては、日本小児神経学会共同研究支援委員会、日本小児遺伝学会のご協力をいただきました。

そこで大変お忙しいこととは存じますが、1p36 欠失症候群と診断されている患者さんの数と疑診例の数の把握にご協力いただけますと幸甚です。アンケートは同封の葉書にございます。記入欄に必要事項をご記入の上、平成 22 年 12 月 18 日(土)までにご投函下さいませようお願い申し上げます。お忙しいところ大変恐縮ですが、よろしくお願い致します。

平成 22 年 11 月 10 日

敬具

【お問い合わせ先】

〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1  
東京女子医科大学統合医科学研究所  
TEL:03-3353-8112 ext29678  
FAX:03-5269-7667  
EM:toshiyuki.yamamoto@twmu.ac.jp

厚生労働科学研究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」について

【目的】

平成22年度に採択されました上記奨励研究においては、日本における1p36欠失症候群患者の患者数や臨床症状などの実態調査を行いその実態を把握し、疑い症例においては診断をサポートし、さらに既診断例においては詳細な欠失領域を解析することにより、genotype-phenotype 関係を明らかにし、genotype に応じた合併症診療ガイドライン作成を作成することが目的です。得られた結果は調査協力医を始め、広く公開するだけでなく、患者さんとそのご家族のためのシンポジウムを開催し、情報を還元することにより、社会に貢献することを目指します。

【1p36 欠失症候群とは？】

添付資料①④をご参照下さい。

【方法】

1 次調査;全国の小児神経科医を中心に、既診断例・疑い症例の有無について調査

2 次調査;既診断例・疑い症例の詳細な情報を調査

診断支援;未診断の疑い症例について FISH、あるいは MLPA による診断を支援します。

(資料②)

詳細解析;既診断例の欠失領域について、詳細な解析を受託します。(資料③)

シンポジウム開催・家族会支援;得られた成果を広く公開し、患者家族にも還元します。

(ホームページ参照)

厚生労働省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」班  
研究代表者:山本俊至

【お問い合わせ先】

〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1

東京女子医科大学統合医科学研究所

TEL:03-3353-8112 ext29678

FAX:03-5269-7667

EM:toshiyuki.yamamoto@twmu.ac.jp

はがき印刷

「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」一次調査票

過去1年間の間に、1p36 欠失症候群(疑)の患者さんを何人診療されましたか？  
(調査対象となる確定症例・疑い症例の基準は別紙参照下さい。)

- 1、確定症例( 人)
- 2、疑い症例( 人)

上記症例に関して、さらに詳細な2次調査をお願いしたいのですが、ご協力いただけますでしょうか？ (応・否) (\*どちらかに丸をして下さい。)

(該当症例がない場合でも必ず平成22年12月18日(土)までに投函下さいますようお願い申し上げます。)

ご施設名( )  
ご氏名( )

はがき宛名面

〒162-8666

東京都新宿区河田町 8-1

東京女子医科大学統合医科学研究所

厚生労働省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」班

研究代表者:山本俊至 行

《同意説明文書》  
厚生労働科学研究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」

《1p36 欠失症候群について》

1p36 欠失症候群は、1 番染色体の短腕末端の欠失によって成長障害や精神発達遅滞、てんかんなどのさまざまな症状を来す染色体異常症候群です。

(詳細は別紙①をご参照下さい。)

《研究目的について》

本研究は、厚生労働科学研究難治性疾患克服研究事業として行われる 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のために行われます。先立って行われた疫学調査でアンケート調査にお答えいただいた研究協力者の医師に協力をお願いしています。

《研究計画について》

①診断支援について

1p36 欠失症候群は、1 番染色体の短腕末端の欠失によって起こりますが、通常の染色体検査では分からないことがありますので、FISH 法や MLPA 法などといった特殊な解析方法で解析する必要があります。本研究事業では、疑い診断のままである患者さんを対象に、診断を確定する検査を提供しています。このことにより、これまでわからなかった診断が確定する可能性があります。結果によっては、転座が両親から受け継がれたものであることが明らかになる場合があります。

(検査方法の詳細は別紙②をご参照下さい。)

②詳細解析について

1p36 欠失症候群の症状の軽重は、1 番染色体の短腕末端の欠失範囲の大きさと関連していますので、患者さんの診療ガイドラインを作成するためには、欠失範囲の大きさと症状との関連を明らかにしておく必要があります。そこで、1p36 欠失症候群であることが確定している方を対象にアレイ CGH 法により、より詳細な欠失範囲の同定を行います。

(検査方法の詳細は別紙③をご参照下さい。)

③検査の手順

検査にあたっては、研究協力者である医師から説明があります。内容についてよくご理解いただき、研究にご協力いただけるようでしたら同意書にご署名下さい。そして研究協力者である医師に採血していただき、研究実施施設である東京女子医科大学統合医科学研究所に送付していただきます。結果は研究協力者の医師に返却されますので、説明を受けて下さい。

《提出された検体の取り扱いについて》

ご提出いただいた検体は、研究期間の間が厳重に保管されますが、終了とと

もに廃棄処分されます。

《結果が出た後のサポートについて》

解析の結果、両親の染色体転座に由来するものであることが判明するような場合、遺伝カウンセリングを受けていただく必要があります。近隣施設で対応ができない場合は、研究実施施設において遺伝カウンセリングが受けられる体制を整備しています。

《個人情報保護について》

採取された検体は、研究実施施設に送付される前に、個人を特定できないように新たな符号を付けて匿名化されます。個人名とこの符号を結びつける対応表は、検体採取を行った施設において厳重に保管します。研究協力施設において、解析結果の説明を行う場合などには、この符号から氏名を割り出させていただきます。

《費用について》

厚生労働科学研究難治性疾患克服研究事業により行われます。

研究者名、実施機関名、および職名：

実施責任者名	実施機関名	職名
山本俊至	東京女子医科大学統合医科学研究所	准教授

実施分担者名	実施機関名	職名
平澤恭子	東京女子医科大学小児科	講師
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

平成 22 年 9 月 6 日

山本俊至・東京女子医科大学統合医科学研究所・准教授



## 1p36 欠失症候群とは？

### 概念

1 番染色体、1p36 領域の欠失が原因でおこる染色体微細欠失症候群。  
特徴的な顔貌、筋緊張低下、精神発達遅滞、言語発達遅滞を認める。

### 頻度

5000～10000 人に一人と推定されている。男：女＝1：2 と、女児のほうが多い。

### 臨床症状 (Battaglia and Shaffer, GeneReviews 2008 より抜粋)

特徴的な顔貌 (全例)：小頭症、短頭症、直線状眉毛、落ち窪んだ目、内眼角贅皮、顔中央低形成、幅広い鼻根部、長い人中、小顎症、耳介低位

精神発達遅滞 (全例)：90%が重度、10%は軽度～中等度

特に言語発達遅滞を認める (75%が発語なし、25%は単語のみ、  
コミュニケーションはジェスチャーが主となる)

行動異常 (50%) 自傷行為、かんしゃく、社会的交流が苦手

筋緊張低下(95%)：嚥下障害 (72%)、哺乳不良

頭部構造異常(88%)：脳室拡大、くも膜嚢胞、大脳皮質低形成、脳梁低形成

少数例には髄鞘化遅延、脳室周囲結節性異所性灰白質の報告あり

大泉門の閉鎖遅滞(77%)

心奇形(71%)：種類は様々 (心房中隔欠損、心室中隔欠損、動脈管開存、ファロー四徴症、  
大動脈狭窄、心筋緻密化障害)

てんかん(44-58%)：初発は 4day～2y、20%は早期乳児てんかん性脳症 (EIEE) を認め、  
そのうちの 1/3 は薬剤抵抗性

眼科的異常(52%)：斜視、眼振、屈折障害

難聴(47%)：ほとんどが感音性のタイプ

骨格の異常 (41%)：骨年齢遅延、側彎、肋骨異常

外性器の異常 (25%)：停留精巣、陰嚢低形成、外性器低形成、子宮低形成

腎奇形 (22%)：水腎症、腎転位

甲状腺機能低下(15～20%)

### 鑑別疾患

Prader-Willi 症候群、Angelman 症候群、Smith-Magenis 症候群

### 診断のための検査

<種類>

資料①

- 52% 欠失
- 29% 中間部欠失
- 12% 複雑な構造異常を含む（欠失と重複）
- 7% 不均衡型転座による欠失

染色体の異常	1. 端部の欠失 Terminal deletion	2. 中間部欠失 Interstitial deletion	3. 複雑構造異常 Complex rearrangement	4. 不均衡型転座 Derivative chromosome
図				
割合	52%	29%	12%	7%

G-band 法では大きい範囲の欠失 (>5Mb)、不均衡型転座の診断は可能である  
 FISH 法では端部欠失の有無は確認できるが、1 と 3 の区別はできない。  
 アレイ CGH 法では 1~4 すべてを正確に診断できる。  
 検査の流れ：G-band 法→FISH 法→アレイ CGH 法  
 欠失範囲は、共通のブレイクポイントが存在しているわけではない。

**治療、予後**

リハビリや、療育指導が中心となる。  
 サインでのコミュニケーションの獲得  
 医療的なフォローとしてはてんかんの内服治療、栄養のサポート、  
 所見を認めた場合には循環器科、眼科、耳鼻科、整形外科でのフォロー

**遺伝カウンセリング**

次子へのリスクは、欠失のパターンが 4 種類のうちのどれかによって異なってくる。  
 欠失領域と臨床症状との関連性は、まだ明らかになっていないところもある。

## FISH 法 (fluorescent in situ hybridization) について

### 1. FISH 法とは？

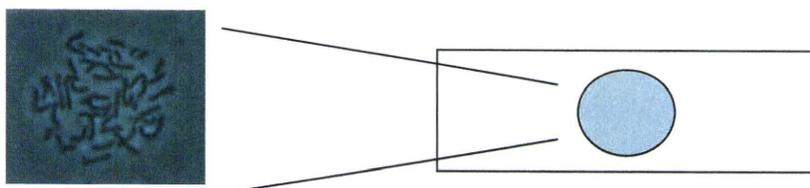
FISH 法とは、Fluorescence In Situ Hybridization 法の略であり、染色体 DNA 断片や特定の遺伝子領域 DNA をプローブとして蛍光色素でラベル化し、スライドの上に展開した染色体標本にハイブリダイズさせて、その遺伝子存在部位を検出する方法です。この方法によって、由来の不明な染色体の同定や、G-分染法や高精度分染法では検出できないような微小な染色体位の欠失を検出できる特長があります。

### 2. FISH 法はどのようにおこなうのですか？

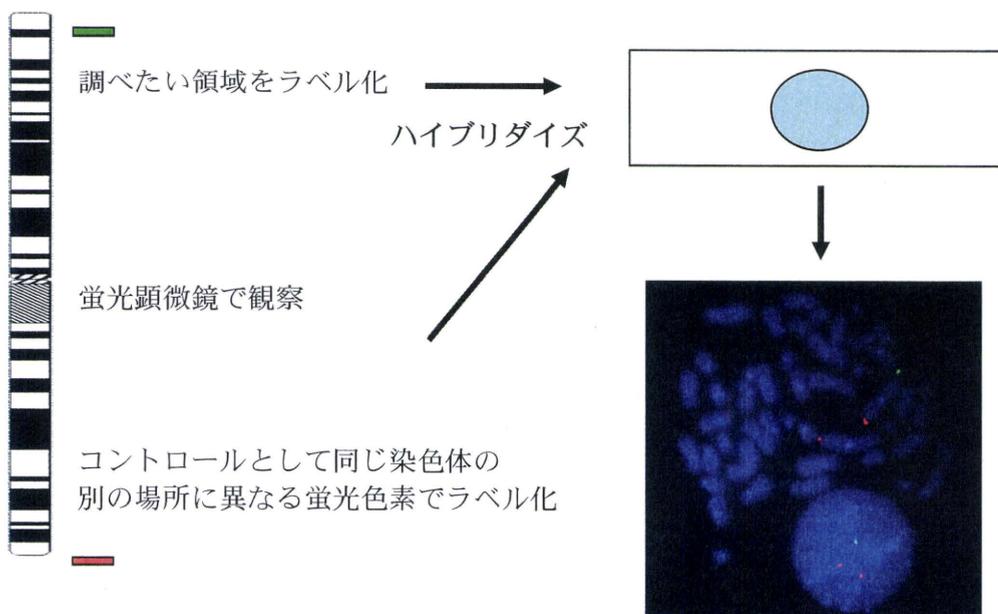
通常の染色体検査 (G-band 法) では、その数や形の変化を調べますが、顕微鏡下で眼に見える大まかな変化しか診断することが出来ません。FISH 法は染色体検査よりも細かく遺伝情報の増減がないかどうかを調べることができますが、プローブとして狙った領域に限った量の変化 (増減) を調べています。採血 (約 5ml) をして、白血球細胞を 37℃ で 3 日間培養させ、分裂しているところを固定し、固定液を作成します。それをスライド上に展開して乾燥させ、スライドを作ります。調べたい領域のプローブを蛍光色素でラベル化し、スライド上の染色体にハイブリダイズさせ、蛍光顕微鏡で視覚的に確認します。採血から結果が分かるまでに、約 1 ヶ月かかります。

### 図. FISH 検査の手順

血液の中に存在する白血球を 3 日間培養し、分裂している状態で固定し、スライドガラス上に展開し、乾燥させる



調べたい染色体領域のプローブを蛍光色素でラベル化し、作成したスライド上でハイブリダイズさせる  
1p36 領域の FISH 法解析の場合



緑のシグナルが片方の染色体では無いので、1p36 領域の欠失があると確認できる

## 資料②

### 3. どの様な場合に FISH 法を行うのですか？

①通常の染色体検査（G-band 法）で異常が見つからなくても、臨床症状からは 1p36 欠失症候群が疑われる場合に行われます。

②また、アレイ CGH 法で微細な 1p36 領域の欠失が見つかった場合にも、ダブルチェックのためと、別のわかっていない染色体との転座の有無の確認のために用いられます。

## MLPA 法 (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) について

### 1. MLPA 法とは？

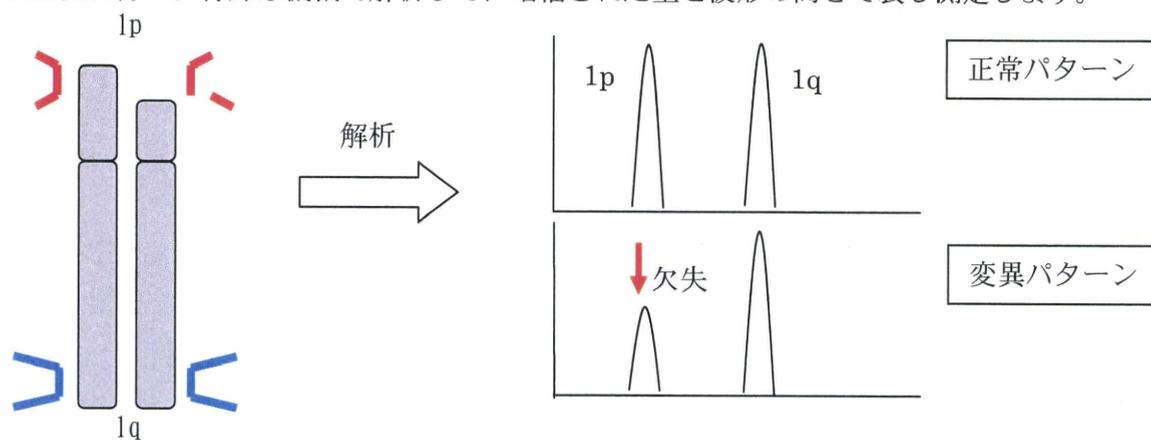
MLPA 法とは、Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification 法の略であり、患者さんの DNA から、PCR 法 (polymerase chain reaction) という方法の変法を用いて目的とする特定の領域を指数関数的に増やし、その増やした DNA を相対的に定量することによってコピー数を調べる方法です。

MLPA 法で異常が検出された場合には、FISH 法で追試をして、確定診断とします。

特に、すべての染色体の長腕と短腕の末端（サブテロメア領域といいます）における欠失、重複などの量的異常を一度に確認したい場合には威力を発揮します。

### 2. MLPA 法はどのようにおこなうのですか？

採血（約 5ml）をして、白血球細胞から抽出した DNA を用います。調べたい領域の MLPA プロブを用いて PCR 法を行い、特殊な機械で解析して、増幅された量を波形の高さで表し測定します。



### 3. どの様な場合に MLPA 法を行うのですか？

サブテロメア領域の異常が疑われ、一度に検査をしたい場合に検査対象となります。

## 詳細解析について（欠失範囲の詳細解析）

### アレイ CGH 法 (comparative genomic hybridization) とは？

#### 1. 染色体とは？

染色体は、人の体の設計図の百科事典のようなものです。人の体は約 60 兆個の細胞から作られていて、細胞の「核」の中に、「染色体」が折りたたまれて入っています。人の染色体は全部で 46 本あり、その中に人の体を作る設計図「遺伝子」が約 3 万個も組み込まれています。染色体の一部が増減することは遺伝情報が増減することなので、そのため何らかの症状や病気（体質の変化）が出現します。

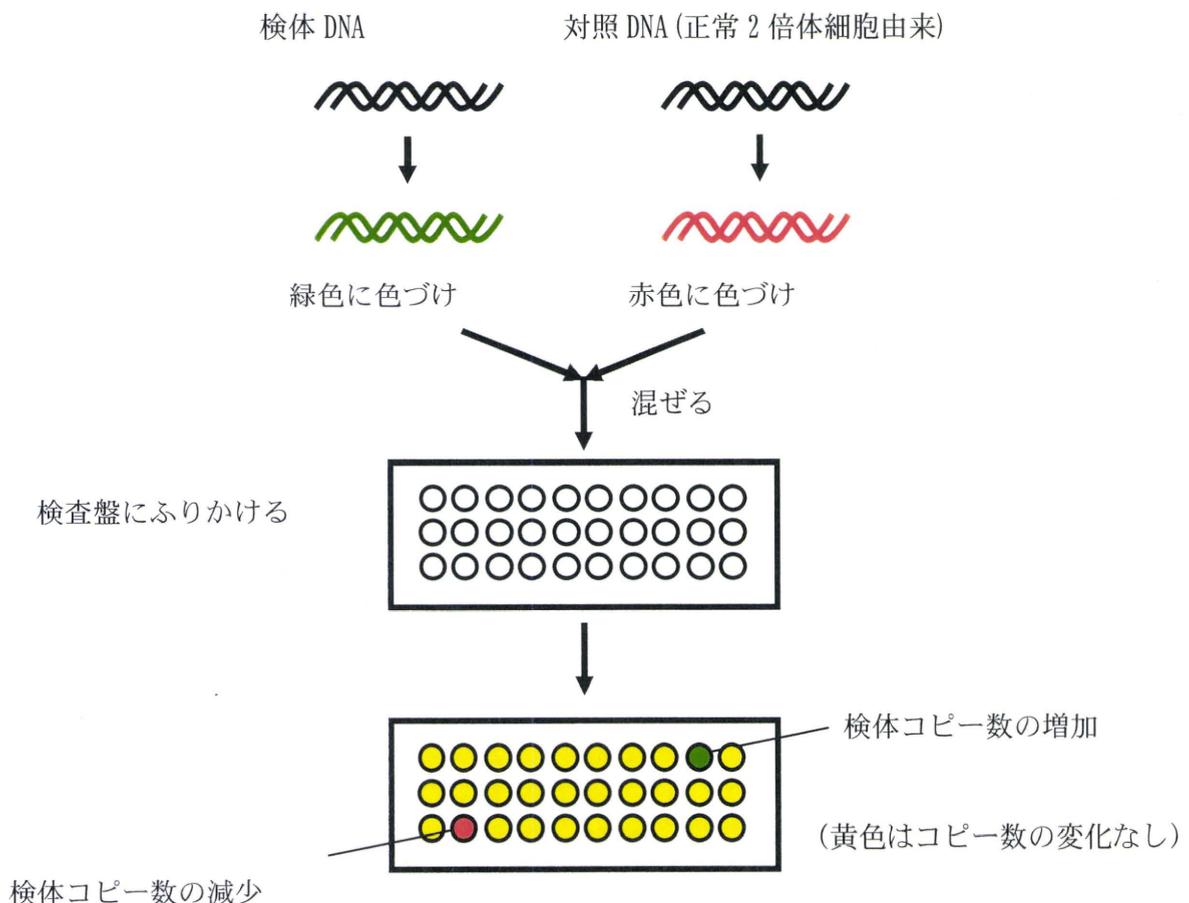
#### 2. アレイ CGH 法とは？

アレイ CGH 法は、遺伝情報の数の変化（増減）を調べる方法です。染色体検査では、その数や形の変化を調べますが、顕微鏡下で眼に見える大まかな変化しか診断することが出来ません。アレイ CGH 法では、染色体検査よりももっと細かく遺伝情報の増減がないかどうかを調べることができます。採血（約 5ml）をして、白血球細胞の核から取り出した DNA 用いて検査します。採血から結果が分かるまでに、約 2~3 ヶ月かかります。

#### 3. どの様な場合にアレイ CGH 法を行うのですか？

アレイ CGH 法は染色体異常が疑われるが、通常の検査では異常が見つからなかった場合に行われますが、染色体異常の領域を正確に判定したり、別のわかっていない染色体との転座も判定することもできるので、通常の染色体検査ですでに 1p36 領域の欠失があるとわかっている場合にも、さらに詳細を解析するために用いられます。

図. アレイ CGH 検査の手順



資料④

過去の論文に提示された患者さんの顔貌

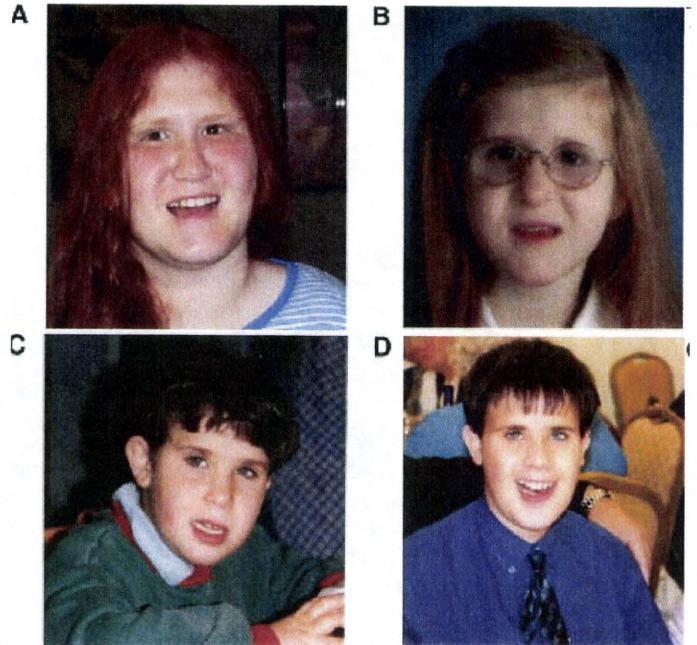
Slavotienk et al.

J Med Genet 36; 657-63, 1999



Gajecka et al.

Am J Med Genet 145C; 346-56, 2007.



Battaglia et al. Pediatrics 121; 404-410, 2008.



アレイCGHで確認された1p36欠失の例

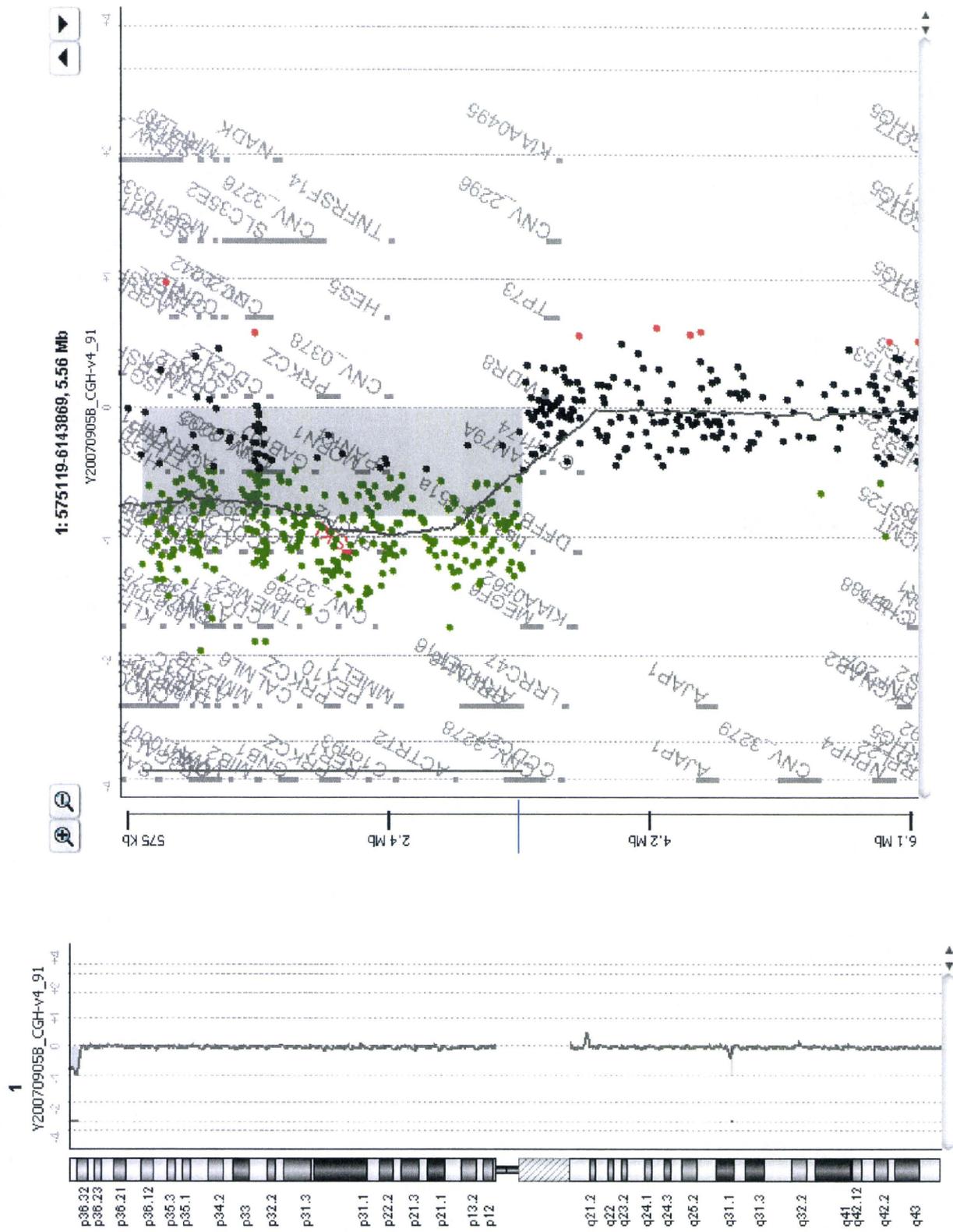


表1: 1次調査結果

回答者番号(仮)	施設ID(仮)	確定症例数	疑い症例数	二次調査
1	大阪-1	1	1	否
2	東京-1	2	0	否
3	千葉-1	2	0	否
4	東京-2	0	1	応
5	長野-1	0	1	応
6	京都-1	0	1	応
7	東京-3	0	1	応
8	茨城-1	0	1	応
9	大分-1	1	0	応
10	京都-2	0	2-3	
11	東京-4	1	0	応
12	東京-5	1	0	
13	東京-3	2	0	応
14	東京-6	1	0	応
15	東京-7	2	0	応
16	大阪-2	1	0	応
17	京都-3	1	0	応
18	北海道-1	1	0	
19	兵庫-1	2	0	応
20	愛知-1	1	0	
21	滋賀-1	2	0	応
22	和歌山-1	1	0	応
23	宮城-1	1	0	応
24	神奈川-1	2	0	応
25	埼玉-1	1	0	応
26	東京-8	3	0	応
27	東京-9	2	0	応
28	千葉-2	2	0	
29	大阪-3	6	読解不能	応
30	東京-8	8	2	
31	大阪-3	1	0	応
32	東京-3	3	0	応
33	山形-1	1	0	応
34	埼玉-2	3	0	応
35	愛知-2	9	0	応
36	愛知-2	1	0	応

表1:1次調査結果

回答者番号(仮)	施設ID(仮)	確定症例数	疑い症例数	二次調査
37	埼玉-3	2	0	応
38	広島-1	1	0	応
39	鳥取-1	2	0	
40	宮城-2	1	0	
41	東京-10	0	1	応
42	福岡-1	1	0	応
43	京都-4	1	0	応
44	北海道-2	0	3	応
45	島根-1	0	1	応
46	静岡-1	0	1	否
47	兵庫-2	0	1	応
48	東京-11	1	0	応
49	大阪-4	0	1	応
50	千葉-2	1	0	応
51	沖縄-1	0	1	応
52	東京-12	1	0	応
		76	17	



## 1p36 欠失症候群合併症診療ガイドライン（案）

本ガイドライン（案）は

- I. 診断基準（案）
- II. てんかん診療ガイドライン（案）
- III. 療育ガイドライン（案）

の3部で構成されている。