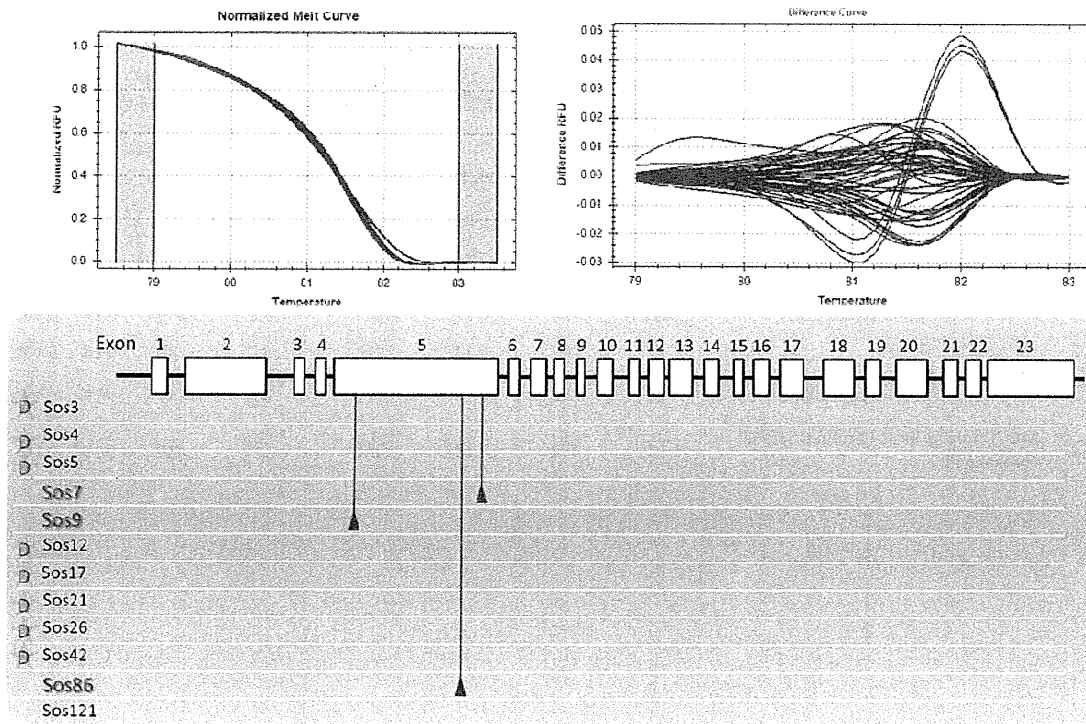


資料 3

ソトス症候群罹患者リンパ芽球の変異スクリーニング

NSD1 Mutation HLM Analyses



資料 4

ソトス症候群で顕著に遺伝子発現変化が認められた遺伝子群

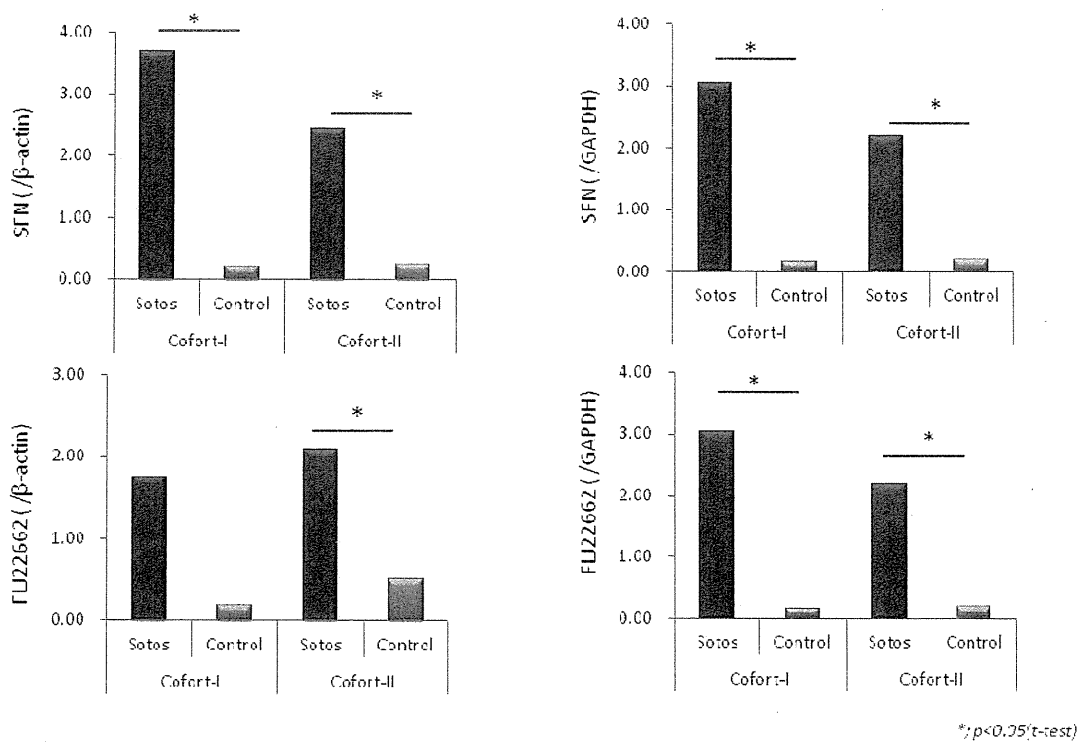
Gene expression Analyses (Microarray)

Gene Symbol	Gene Name	Cofort1				Cofort2			
		Sotos-average	Control-average	Fold change	p-value	Sotos-average	Control-average	Fold change	p-value
SFN	Stratifin	740	28	26.22	0.012	337	31	10.89	0.028
FLJ22662	Hypothetical protein FLJ22662	1632	247	6.61	0.011	861	127	6.78	0.009
CLORF115	Chromosome 1 open reading frame 115	91	509	0.18	0.003	57	231	0.24	0.014
DUSP23	Dual specificity phosphatase 23	121	708	0.17	0.003	71	469	0.15	0.000
PRSS16	Serine protease 16	40	287	0.14	0.000	31	240	0.13	0.000
CXORF57	Chromosome X open reading frame 57	82	646	0.13	0.001	97	645	0.15	0.000
MOSC2	MCCO sulphurase C-terminal domain containing 2	97	771	0.13	0.001	58	430	0.13	0.009

資料 5

ソトス症候群リンパ芽球における発現増加遺伝子の定量 PCR による確認

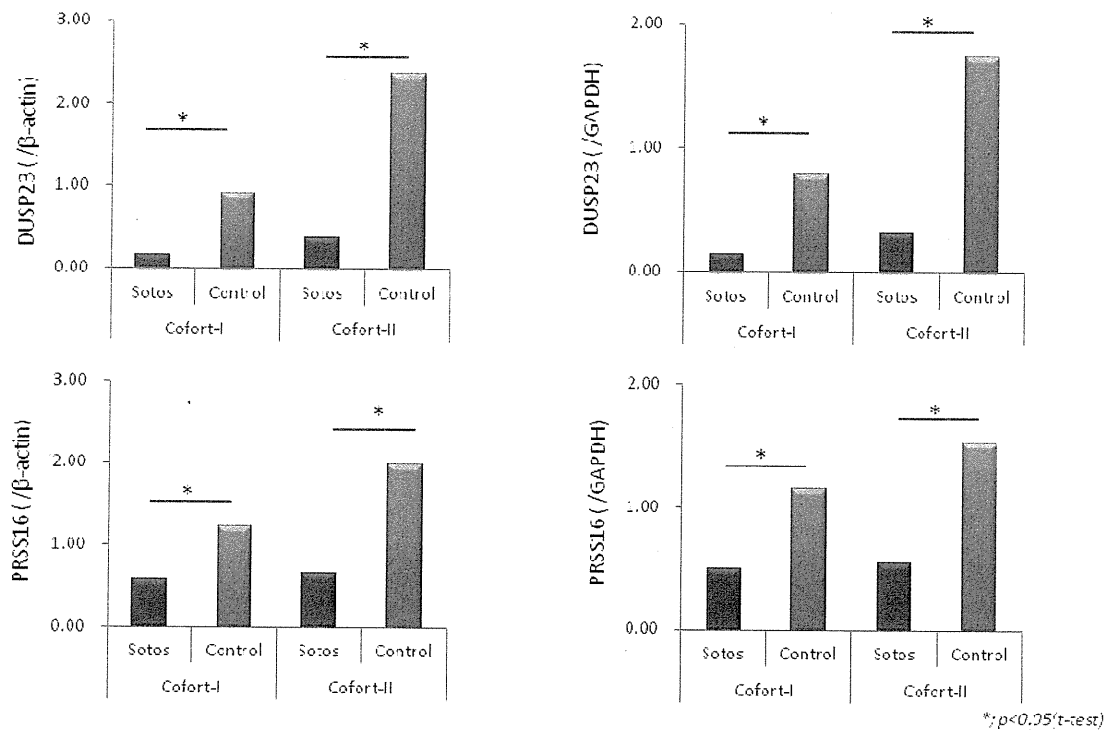
qRT-PCR Analyses



資料 6

ソトス症候群リンパ芽球における発現減少遺伝子の定量 PCR による確認

qRT-PCR Analyses



II. 分担研究報告

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

ソトス症候群のスクリーニング・診断システムの開発と実用化
分担研究課題：ソトス症候群疑い症例における *NFIX* 変異の調査研究

分担研究者 松本直通 横浜市立大学医学研究科遺伝学 教授

研究要旨：平成 22 年度にソトス症候群と同じく過成長症候群に属する稀な疾患である Marshall-Smith 症候群 (MSS) の責任遺伝子 *NFIX* が新たに単離された (Am J Hum Genet, 2010)。MSS はその稀少性から診断が容易ではなくソトス症候群との臨床的鑑別や違いなど未解明な点も多い。本年度はソトス症候群を疑い責任遺伝子 *MSD1* の欠失や点変異を認めない症例 48 例と臨床的に MSS と診断された 1 例を対象に *NFIX* 遺伝子と *RNF135* 遺伝子 (Nat Genet, 2007: Sotos 様症候群 6 症例で変異が報告) のスクリーニングを行った。その結果ソトス症候群疑いの症例 2 例に於いて *NFIX* のミスセンス変異を同定した (4%)。 *RNF135* は全例で異常を認めなかった。2 つの *NFIX* のミスセンス変異とも正常検体 250 名で認められない変異であった。その 2 家系の臨床情報を再調査しソトス症候群様の症状を呈していることが判明した。

A. 研究目的

ソトス類縁疾患の中で近年報告された *RNF135* 変異 (原因不明の過成長症候群) および *NFIX* 変異 (ソトス様症候群あるいは MSS) は、同定された疾患概念が稀かつ欧米での症例であり本邦症例における表現型は明確でない。比較的良好に知られたソトス症候群疑いの症例に期せずして混入している可能性あるいは従来ソトス症候群にも *MSD1* 以外の遺伝子変異が同定される可能性がある。本研究は *MSD1* 異常 (欠失や点変異) を除外したソトス症候群疑い症例における *NFIX* および *RNF135* 異常が遺伝的に寄与する割合を調査することを目的とした。

B. 研究方法

過成長症候群に属する稀な疾患である Marshall-Smith 症候群の責任遺伝子 *NFIX* が新たに単離された (Am J Hum Genet, 2010) が、Marshall-Smith 症候群はその稀少性から診断が容易ではなく、ソトス症候群との相違についても未解明で臨床的鑑別も困難であることから、ソトス症候群を疑い責任遺伝子 *MSD1* の欠失や点変異を認めない症例 48 例と臨床的に Marshall-Smith 症候群と診断された 1 例を対象に *NFIX* 遺伝子と：ソトス様症候群 6 症例で変異が報告されている *RNF135* 遺伝子 (Nat Genet, 2007) のスクリーニングを行った。ソトス症候群を疑い責任遺伝子 *MSD1* の欠失や点変異を認めない症例 48 例と臨床的に MSS と診断された 1 例を対象に *NFIX* 遺伝子

と *RNF135* 遺伝子のタンパク質コード領域のエクソン及びエクソン-イントロン境界を対象に PCR 産物を 100-300 bp に成るように設計し High Resolution Melt (HRM) 法を用いてスクリーニングを行った。HRM にて変異が疑われる PCR 産物は精製後ダイレクトシーケンス法で検証した。変異・多型については両親検索を行い遺伝性や突然変異の可能性を検討した。

C. 研究結果

ソトス症候群疑いの症例 2 例に於いて *NFIX* のミスセンス変異を同定した (4%)。 *RNF135* については全例で異常を認めなかった。それぞれについて両親検体を検討したが 1 例は両親に認めず新規突然変異であった。もう一例のミスセンス変異は母親由来であったが、臨床的に過成長を疑う所見があった。2 つの変異とも正常検体 250 名で認められない変異であった。その 2 家系の臨床情報を再調査しソトス症候群様の症状を呈していることが判明した。現在論文は投稿中である。

D. 考察

詳細な臨床情報待ちではあるが、臨床的なソトス症候群と MSS の本邦症例の鑑別や特徴など興味深い知見が得られる可能性がある。また同定されたミスセンス変異はこれまで報告のある *NFIX* 遺伝子異常が全て pteroin truncation 型

であるため重要な知見と位置づけられる。

ソトス症候群様症例 49 例のうち、2 例に於いて NFIX のミスセンス変異を同定され (4%)、その臨床情報を再調査してソトス症候群様の症状を呈していることが判明したことは、今後のソトス症候群の診断体制の整備のあり方を示す成果であった。このような候補遺伝子の変異解析も診断確定に一定の有用性を持つものと思われる。今後、次世代シーケンサーなどの技術導入により、ソトス症候群類縁疾患の責任遺伝子の同定が進み、また、臨床レベルで変異のスクリーニングが行われることで、診断が確定されるものと思われる。一方、それまでの間、既知の情報に基づいて、効率よく診断に結びつける体制を構築していくことが必要である。

E. 結論

ソトス症候群を疑い責任遺伝子 *MSD1* の欠失や点変異を認めない症例 48 例と臨床的に MSS と診断された 1 例を対象に *NFIX* 遺伝子と *RNF135* 遺伝子のスクリーニングを行い、2 例に於いて *NFIX* のミスセンス変異を同定し (4%)、その 2 家系の臨床情報を再調査しソトス症候群様の症状を呈していることが判明した。ミスセンス変異の報告は世界的に初めてである。*RNF135* は全例で異常を認めなかった。今後、ソトス症候群類縁疾患の責任遺伝子の同定を進め、また、臨床レベルで変異のスクリーニングが行われることで、診断が確定する体制を構築していくことが必要である。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

論文発表

1. Yoneda Y, Saitsu H, Touyama M, Makita Y, Miyamoto A, Hamada K, Kurotaki N, Tomita H, Nishiyama K, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Ogata K, Naritomi K, Matsumoto N. Missense mutations in the DNA-binding/dimerization domain of NFIX cause Sotos-like features. *J Hum Genet.* 57(3):207-11. 2012. (Mar)
2. Saitsu H, Osaka H, Sasaki M, Takanashi J, Hamada K, Yamashita A, Shiina M, Kondo Y, Nishiyama K, Tsurusaki Y, Miyake N, Doi H, Ogata K, Inoue K, Matsumoto N. Mutations in POLR3A and POLR3B encoding RNA polymerase III subunits cause an autosomal recessive hypomyelinating leukoencephalopathy. *Am J Hum Genet*, in press
3. Yoneda Y, Haginoya K, Arai H, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Osaka H, Kato M, Matsumoto N, Saitsu H. De novo and inherited mutations in the gene encoding PORE (tentative name) cause porencephaly. *Am J Hum Genet*, in press
4. Doi H, Yoshida K, T Yasuda, Fukuda M, Fukuda Y, Morita H, Ikeda S-i, Kato R, Tsurusaki Y, Miyake N, Saitsu H, Sakai H, Miyatake S, Shiina M, Nukina N, Koyano S, Tsuji S, Kuroiwa Y, Matsumoto N. Exome sequencing reveals a homozygous SYT14 mutation in adult-onset autosomal recessive spinocerebellar ataxia with psychomotor retardation. *Am J Hum Genet* 89(2):320-327, 2011
5. Okada I, Hamanoue H, Terada K, Tohma T, Megarbane A, Chouery E, Abou-Ghoch J, Jalkh N, Cogulu O, Ozkinay F, Horie K, Takeda J, Furuichi T, Ikegawa S, Kiyomi Nishiyama K, Miyatake S, Nishimura A, Mizuguchi T, Niikawa N, Hirahara F, Kaname T, Yoshiura K-i, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Furukawa T, Matsumoto N, Saitsu H. SMOC1 is essential for ocular and limb development in humans and mice. *Am J Hum Genet* 88(1): 30-41, 2011
6. Saitsu H, Osaka H, Sugiyama S, Kurosawa K, Mizuguchi T, Nishiyama N, Nishimura A, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Harada N, Kato M, Matsumoto N. Early infantile epileptic encephalopathy associated with the disrupted gene encoding Slit-Robo Rho GTPase activating protein 2 (SRGAP2). *Am J Med Genet*, in press
7. Saitsu H, Kato M, Shimono M, Senju A, Tanabe S, Kimura T, Nishiyama K, Yoneda Y, Kondo Y, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Hayasaka K, Matsumoto N. Association of genomic deletions in the STXBP1 gene with Ohtahara syndrome. *Clin Genet*, in press
8. Saitsu H, Igarashi N, Mitsuhiro Kato M, Okada I, Shimokawa O, Sasaki Y, Nishiyama K, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Harada N, Hayasaka K, Matsumoto N. De novo 5q14.3 translocation 121.5-kb upstream of MEF2C in a patient with severe mental retardation and early-onset epileptic encephalopathy. *Am J Med Genet*, in press
9. Kosho T, Miyake N, Mizumoto S, Hatamochi A, Fukushima Y, Sugahara K, Matsumoto N. A

- response to: Loss of dermatan-4-sulfotransferase 1 (D4ST1/CHST14) function represents the first dermatan sulfate biosynthesis defect, "Dermatan sulfate-deficient adducted thumb-clubfoot syndrome". Which name is appropriate, "Adducted thumb-clubfoot syndrome" or "Ehlers-Danlos syndrome"? Hum Mut, in press
10. Saitsu H, Osaka H, Nishiyama K, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Matsumoto N. A girl with early-onset epileptic encephalopathy associated with microdeletion involving CDKL5. Brain Dev, in press
 11. Sakai H, Suzuki S, Mizuguchi T, Imoto K, Doi H, Kikuchi M, Tsurusaki T, Saitsu H, Miyake N, Masuda M, Matsumoto N. Rapid detection of gene mutations responsible for non-syndromic aortic aneurysm and dissection using two different methods: resequencing microarray technology and next-generation sequencing. Hum Genet, in press
 12. Abdel-Salam GMH, Miyake N, Eid MM, Abdel-Hamid MS, Hassan NA, Eid OM, Effat LK, El-Badry TH, El-Kamah GY, El-Darouti M, Matsumoto N. A homozygous Mutation in RNU4ATAC as a cause of microcephalic osteodysplastic primordial dwarfism type I (MOPD I) with associated pigmentary disorder. Am J Med Genet, in press
 13. Miyatake S, Miyake N, Touho H, Nishimura-Tadaki A, Kondo Y, Okada I, Tsurusaki Y, Doi H, Sakai H, Saitsu H, Yamamoto T, Higurashi M, Kawahara N, Kawauchi H, Nagasaka K, Okamoto N, Mori T, Koyano S, Kuroiwa Y, Taguri M, Morita S, Matsubara Y, Kure S, Matsumoto N. Homozygous c.14576G>A variant of RNF213 predicts early-onset and severe form of moyamoya disease. Neurology, in press
 14. Tohyama J, Kato M, N, Kawasaki S, Kawara H, Matsui T, Akasaka N, Ohashi T, Kobayashi Y, Matsumoto N. Dandy-Walker malformation associated with heterozygous ZIC1 and ZIC4 deletion: Report of a new patient. Am J Med Genet 155(1): 130-131, 2011
 15. Furuichi T, Dai J, Cho T-J, Sakazume S, Ikema M, Matsui Y, Baynam G, Nagai T, Miyake N, Matsumoto N, Ohashi H, Unger S, Superti-Furga A, Kim O-H, Nishimura G, Ikegawa S. CANT1 is also responsible for Desbuquois dysplasia, type 2 and Kim variant. J Med Genet 48(1): 32-37, 2011
 16. Saitsu H, Hoshino H, Kato M, Nishiyama N, Okada I, Yoneda Y, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Kubota M, Hayasaka K, Matsumoto N. Paternal mosaicism of a STXBP1 mutation in Ohtahara syndrome. Clin Genet 80:484-488, 2011
 17. Yano S, Bagheri A, Watanabe Y, Moseley K, Nishimura A, Matsumoto N, Baskin B, Ray PN. Familial Simpson-Golabi-Behmel syndrome: Studies of X-chromosome inactivation and clinical phenotypes in two female individuals with GPC3 mutations. Clin Genet 80: 466-471, 2011
 18. Nishimura-Tadaki A, Wada T, Bano G, Gough K, Warner J, Kosho T, Ando N, Hamanoue H, Sakakibara H, Nishimura G, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Wakui K, Saitsu H, Fukushima Y, Hirahara F, Matsumoto N. Breakpoint determination of X;autosome balanced translocations in four patients with premature ovarian failure. J Hum Genet 56(2) 156-160, 2011
 19. Hiraki Y, Nishimura A, Hayashidani M, Terada Y, Nishimura G, Okamoto N, Nishina S, Tsurusaki Y, Doi H, Saitsu H, Miyake N, Matsumoto N. A de novo deletion of 20q11.2-q12 in a boy presenting with abnormal hands and feet, retinal dysplasia, and intractable feeding difficulty. Am J Med Genet 152(2): 409-414, 2011
 20. Tonoki H, Harada N, Shimokawa O, Yosozumi A, Monzaki K, Satoh K, Mika Kosaki R, Sato A, Matsumoto N, Iizuka S. Axenfeld-Rieger anomaly and Axenfeld-Rieger syndrome: clinical, molecular-cytogenetic, and DNA array analyses on three patients with chromosomal defects at 6p25. Am J Med Genet Part A 155 (12): 2925-2932, 2011
 21. Tadaki H, Saitsu H, Nishimura-Tadaki A, Imagawa T, Kikuchi M, Hara R, Kaneko U, Kishi T, Miyamae T, Miyake N, Doi H, Tsurusaki Y, Sakai H, Yokota S, Matsumoto N. De novo 19q13.42 duplications involving NLRP gene cluster in a patient with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. J Hum Genet 56: 343-347, 2011
 22. Miyake N, Yamashita S, Kurosawa K, Miyatake S, Tsurusaki Y, Doi H, Saitsu H, Matsumoto N. A novel homozygous mutation of DARS2 may cause a severe LBSL variant. Clin Genet 80(3): 293-296, 2011
 23. Tadaki H, Saitsu H, Kanegane H, Miyake N, Imagawa T, Kikuchi M, Hara R, Kaneko U, Kishi T, Miyamae T, Nishimura A, Doi H, Tsurusaki Y, Sakai H, Yokota S, *Matsumoto N. Exonic deletion of CASP10 in a patient presenting with

- systemic juvenile idiopathic arthritis, but not with autoimmune lymphoproliferative syndrome type IIa. *Int J Immunogenet* 38: 287-293, 2011
24. Tsurusaki Y, Osaka H, Hamanoue H, Shimbo H, Tsuji M, Doi H, Saitsu H, Matsumoto N, Miyake N. Rapid detection of a mutation causing X-linked leukodystrophy by exome sequencing. *J Med Genet* 48: 606-609, 2011
 25. Narumi Y, Shiihara T, Yoshihara H, Sakazume S, van der Knaape MS, Nishimura-Tadaki A, Matsumoto N, Fukushima Y. Hypomyelination with atrophy of the basal ganglia and cerebellum (H-ABC) in an infant with Down syndrome. *Clin Dysmorphol* 20 (3): 166-167, 2011
 26. Dai J, Kim O-K, Cho T-J, Miyake N, Song H-R, Karasugi T, Sakazume S, Ikema M, Matsui Y, Nagai T, Matsumoto N, Ohashi H, Kamatani N, Nishimura G, Furuichi T, Takahashi A, Ikegawa S. A founder mutation of CANT1 common in Korean and Japanese Desbuquois dysplasia. *J Hum Genet* 56(5): 398-400, 2011
 27. Saitsu H, Matsumoto N. Genetic commentary: De novo mutations in epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 9:806-807, 2011
 28. Shimizu K, Okamoto N, Miyake N, Taira K, Sato Y, Matsuda K, Akimaru N, Ohashi H, Wakui K, Fukushima Y, Matsumoto N, *Kosho T. Delineation of dermatan 4-O-sulfotransferase 1 deficient Ehlers-Danlos syndrome: Observation of two additional patients and comprehensive review of 20 reported patients. *Am J Med Genet* 155(8): 1949-1958, 2011
 29. Tsurusaki Y, Okamoto N, Suzuki Y, Doi H, Saitsu H, Miyake N, Matsumoto N. Exome sequencing of two patients in a family with atypical X-linked leukodystrophy. *Clin Genet* 80: 161-166, 2011
 30. Hannibal MC, Buckingham KJ, Ng SB, Ming JE, Beck AE, McMillin MJ, Gildersleeve HI, Bigham AW, Tabor HK, Mefford HC, Cook J, Yoshiura KI, Matsumoto T, Matsumoto N, Miyake N, Tonoki H, Naritomi K, Kaname T, Nagai T, Ohashi H, Kurosawa K, Hou JW, Ohta T, Liang D, Sudo A, Morris CA, Banka S, Black GC, Clayton-Smith J, Nickerson DA, Zackai EH, Shaikh TH, Donnai D, Niikawa N, Shendure J, *Bamshad MJ. Spectrum of MLL2 (ALR) mutations in 110 cases of Kabuki syndrome. *Am J Med Genet* 155 (7): 1511-1516, 2011
- 1) 特許取得:
才津浩智、松本直通. 孔脳症および周産期脳出血の検出方法. 特願 2011-247457 (平成 23 年 11 月 11 日)
才津浩智、松本直通. び慢性大脳白質形成不全症の検出方法. 特願 2011-226488(平成 23 年 10 月 14 日)
松本直通、土井宏. 常染色体劣性遺伝性脊髄小脳変性症の検出方法. 特願 2011-136277(平成 23 年 6 月 20 日)
新川詔夫、松本直通、キャサリンボイリユー、グエナーレピラウド、グラームジョンドウ・マルファン症候群診断用プローブ、及び当該プローブを用いたスクリーニング法. 特許 4706193 号(平成 23 年 3 月 25 日)
- 2) 実用新案登録: なし
3) その他: なし

H. 知的所有権の取得状況 (予定を含む。)

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

ソトス症候群のスクリーニング・診断システムの開発と実用化
分担研究課題： Sotos 症候群の鑑別疾患の検討

分担研究者 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

研究要旨： Sotos 症候群(STS; MIM#117550) は染色体 5q35 の欠失ないし NSD1 の点変異による先天異常症候群である。過成長症候群の中では最も頻度が高い。しかし、他の過成長症候群を鑑別することは非常に重要である。STS の鑑別診断について大阪府立母子保健総合医療センターでの経験例をまとめた。

研究協力者：

大阪府立母子保健総合医療センター遺伝診療科
池川敦子、大町和美、三島祐子、山本悠斗

A. 研究目的

Sotos 症候群(STS) [MIM#117550]は染色体 5q35 の欠失ないし NSD1 の点変異による先天異常症候群である。遺伝学的に変異が同定される例は 70%程度と言われている。しかし、大阪府立母子保健総合医療センター遺伝診療科のような専門的診療機関での経験では典型的な STS ではほぼ全例に欠失ないし点変異が同定される。STS を疑って紹介された症例の中には他の疾患が含まれていることをよく経験する。一般の医療機関では STS の正確な診断が行われていない可能性がある。正確な診断を行うためには鑑別診断が重要である。当センターで経験した過成長を特徴とする疾患群の経験を整理した。

B. 研究方法

最近 20 年間ほどの期間の過去のカルテの記載や検査データを検討した。過成長に関する最近の文献を参考にした。患者数は分担研究者 1 名の経験数である。表に疾患の要点をまとめた。

C. 研究結果

特に下記 7 疾患が重要と考えられた。

- 1) Beckwith-Wiedemann 症候群 数十例
- 2) Weaver 症候群 2 例
- 3) Simpson-Golabi-Behmel 症候群 6 例
- 4) 脆弱 X 症候群 3 例
- 5) 22q13 欠失症候群 5 例
- 6) Marfan 症候群 数十例
- 7) 大頭-大理石様皮斑毛細血管拡張症 4 例

D. 考察

各疾患の要点を整理した。

- 1) Beckwith-Wiedemann 症候群

Beckwith-Wiedemann 症候群（以下 BWS）は、過成長を基本的特徴とする先天異常症候群である。Exomphalos：臍帯ヘルニア、Macroglossia：巨舌、Gigantism：巨人症の三主徴の頭文字をとって EMG 症候群ともいう。1 万人に 1 人出現し、STS と並んで患者数の多い疾患である。男女比は 1：1 である。

染色体 11p15.5 領域にはゲノム刷り込みを受けると考えられている。セントロメア側の *KIP2* (*CDKN1C*) / *LIT1* (*KvLQT1*) ドメイン、

遠位側の IGF2/H19 ドメインの遺伝子が刷り込みを受ける。BWS の病因は成長促進因子の過剰あるいは、成長抑制因子の不足が基本にある。

IGF2 はインスリン様成長因子で胎児の発育促進に重要な役割を持つ。正常では父親由来の IGF2 のみが発現するが、IGF2 の biallelic な発現、過剰発現は BWS を発症させる。IGF2/H19 ドメインの刷り込み調節領域の高メチル化は 10% でみられる。paternal uniparental disomy (UPD) は BWS の 20% でみられる。父親由来の 11p15 の染色体部分トリソミーも結果的に IGF2 の過剰発現を生じ、BWS の 1% にみられる。

KIP2 は cyclin-dependent kinase inhibitor で、本来は成長を抑制する側に働く。正常では父親由来の *KIP2* 遺伝子は発現しない。母由来の *KIP2* 遺伝子変異は BWS の 10% でみられるが、その場合、患児では *KIP2* が機能せず、成長抑制がきかずに過成長を招く。*KIP2* の変異は家族例が多いが、孤発例では少ない。これは母親罹患例での浸透率の高さの理由である。

LIT1 は刷り込み制御に関係する。孤発性の BWS 症例の 50-60% では、母親由来の 11p15.5 の刷り込み調節領域での脱メチル化が病因となる。母親由来の染色体での 11p15 の逆位や転座は BWS の約 1% にみられる。

BWS は巨大児、Heavy-for-Dates 児が多い。羊水過多、胎盤重量増加、異常に長い臍帯等がみられる。早産例が多い。本邦例での BWS の平均出生体重は 3,800g と大きく、帝王切開が必要になる例がある。生後も過成長が続き、小児期は骨年齢も正常上限程度に促進する。しかし、最終身長は標準程度に収まる。この点は STS と異なる点である。

臍帯ヘルニア、臍ヘルニア、腹直筋離解等の腹

壁正中部の異常や腸回転異常等の消化器系の異常が多い。肝臓、腎臓、膵臓、脾臓などの臓器腫大がみられる。心肥大を呈し、心不全の進行する予後不良例が一部に存在する。巨舌症は、呼吸障害や摂食障害の原因となる。気管内挿管が困難な場合がある。程度の強い例では舌部分切除術が必要である。放置すると咬合障害や下顎前突を残す。

BWS では数%に腫瘍の合併がみられる。Wilms 腫瘍が最も多く、肝芽腫、神経芽細胞腫、横紋筋肉腫等がある。良性腫瘍の例もある。BWS 典型例では腫瘍合併率は高く、部分的な徴候のみを持つ非典型例では合併は少ない。

BWS では半身肥大症を数%に認める。半身肥大例では腫瘍合併率が高くなるという報告もある。

また、耳朶の線状溝、眉間の火焰状血管腫、鼠径ヘルニア、停留精巣、甲状腺機能低下症、水腎症などの腎泌尿器異常もみられることがある。

3 主徴がそろえば診断は比較的容易である。

2) Weaver 症候群

Weaver 症候群[MIM#277590]は過成長を主要症状とする稀な先天異常症候群である。1974 年に Weaver らにより最初に報告された。出生体重は大きく、乳児期より身長体重増加は顕著で骨年齢は亢進する。頭囲拡大もみられる。円形顔貌、広い前額、眼間開離、皺を伴う下顎後退など特徴的顔貌を認める。泣き声は太い低音である。骨格系では屈指を認める。筋緊張亢進も認める。骨年齢は指骨に比べて手根骨で亢進が顕著である。常染色体優性遺伝性疾患で多くの例は突然変異であるが、親子例の報告もある。Weaver 症候群では ALL など白血病や悪性腫瘍の合併例が報告されている。

一部の症例は Sotos 症候群の責任遺伝子である

NSD1 の変異を認め、Weaver 症候群と Sotos 症候群の関連が議論になっていた。過成長など共通する面もあるが、顔貌や骨年齢亢進状況は異なる。Gibson らは全ゲノムシーケンスの手法を用いて Weaver 症候群症例 3 例の解析を行い、ヒストンメチル基転移酵素である *EZH2* 遺伝子の変異を同定した。Tatton-Brown らも 4 例のエクソーム解析を行って *EZH2* 遺伝子の変異を同定し、さらに 15 例で様々な変異を同定した。変異は *EZH2* 遺伝子の SET ドメインに集中した。

EZH2 遺伝子は、腫瘍遺伝子として知られている。*SUZ12* 遺伝子、*EED* 遺伝子とともに polycomb repressive complex (PRC2) を形成する。PRC2 はヒストン H3 のリジン 27 残基 (H3K27) のトリメチル化に関与する。これは遺伝子の転写を抑制する方向に作用する。*EZH2* 遺伝子は幹細胞を維持し、骨形成、骨髄細胞、リンパ球系の細胞、造血などの方向性決定にも重要な役割を持つ。*EZH2* はリンパ系ないし骨髄系の悪性腫瘍で体細胞変異が同定されている。Y646 残基の変異は機能獲得変異であり、H3K27 トリメチル化を増加させ、large cell B リンパ腫の 22%、follicular リンパ腫の 7% で見いだされている。Arg690His 変異や His694Arg 変異は H3K27 のトリメチル化を妨げる。機能喪失変異は骨髄系悪性腫瘍で報告されており、骨髄異形成-骨髄増殖性腫瘍、骨髄線維症、各種骨髄異形成症候群で見いだされている。

Tatton-Brown らの報告した Weaver 症候群には 2 例の腫瘍合併例が含まれている。SET ドメインの変異例は神経芽細胞腫と ALL を 1 歳で発症した。12 歳でリンパ腫を発症した例もあった。*EZH2* 遺伝子は体細胞変異では悪性腫瘍の発生に関与し、胚細胞変異では Weaver 症候群の原因となることがあきらかになったわけである。

Ezh2 遺伝子はマウスの四肢発生にも関与しており、Weaver 症候群の四肢異常とのアン連が示唆される。

ソトス症候群の責任遺伝子である *NSD1* との関連も示唆される。*EZH2*、*NSD1* それに歌舞伎症候群の責任遺伝子である *MLL2* はともにヒストン関連蛋白をコードしている。体細胞変異が血液系悪性腫瘍で見いだされていることも共通している。

Weaver 症候群で遺伝子診断をうけた例の年齢はまだ 30 歳程度である。より年長になった場合の白血病や悪性腫瘍の発症リスクはまだ十分な情報が存在しない。注意深い経過観察が必要である。

Tatton-Brown らの報告した 19 例の身長は全例 2 SD 以上であった。9 例は 4 SD を超えていた。頭囲拡大の程度は Sotos 症候群や *PTEN* 関連性疾患に比べて程度は軽かった。精神発達遅滞は多くの例は軽度ないし中等度で合併したが、遅れの無い例もあった。

3) Simpson-Golabi-Behmel 症候群

Simpson-Golabi-Behmel 症候群 (SGBS) は過成長を伴う X 連鎖性の奇形症候群である。出生時に Heavy-for-Dates であることが多く、早期から過成長がみられる。過成長は成人になっても続き、欧米では 195cm 以上の例も報告されている。特徴的顔貌、正中溝を伴う巨舌、唇顎口蓋裂、先天性横隔膜ヘルニア、鼠径ヘルニア、腎異常、胎児性腫瘍などの合併がみられる。精神発達は良好な例が多い。

責任遺伝子は Xq26 に座位するプロテオグリカンの *Glypican3* (*GPC3*) である。*GPC3* は膜貫通領域を持たず、GPI アンカーを介して細胞膜と

結合するプロテオグリカンの1種である。GPC3は胎児期の中胚葉組織で主に発現している。胎児の成長と関係するIGF2は受容体と結合してシグナル伝達を行う。GPC3はこの作用を調節し、その機能が失われるとIGF2が過剰に作用すると考えられている。

SGBSは日本では過去の報告が少ないが、当センターで6例を経験している。在胎36-37週と早産傾向であったが、出生体重は平均3500g以上と大きかった。

先天性横隔膜ヘルニアを合併する例があり、胎児診断で巨大児の場合は本症を念頭におく必要がある。

唇顎口蓋裂や巨舌も頻度の高い合併症であり、SGBSは口腔外科領域でも重要な疾患である。SGBSの巨舌はBWSより程度は軽いが、一部の例は舌縮小術が必要である。

SGBSの中にはBWSと誤診されていた例もある。BWSの最終身長は一般平均程度に収まるのに対し、SGBSの過成長は持続する傾向があり、欧米では195cm以上の例も報告されている。

SGBS児の発達は2歳頃までは遅延する傾向がある。言語発達の遅れがあり、独歩開始時期も平均1歳6か月前後と遅かった。しかし、知的発達は正常範囲ないし軽度発達遅滞に到達する場合が多い。適切な訓練や療育が必要である。

4) 脆弱X症候群

脆弱X症候群(Fragile X syndrome)は、精神遅滞、自閉症、特徴的顔貌、年長者の巨大精巣、染色体検査による脆弱X所見を主徴とする。原因は、X染色体上のFMR1遺伝子内のCGG反復配列の伸長がサザンブロット法やPCR法で診断できる。葉酸欠乏培地でのX染色体異常は検出感度が低

い。欧米では1000人に1人の割合でみられる頻度の高い疾患であるが、日本では少ない。

X連鎖性であり、患者は男児が多いが、女兒例もある。保因者女性は軽度精神遅滞の場合がある。身体所見の特徴は、大きな頭部、長い顔、突出した大耳介、下顎突出、年長者での巨大精巣などである。STSと類似した身体所見の例があり、自閉症状が顕著な場合は鑑別の念頭におく必要がある。

FMR1遺伝子の第1エクソンにあるCGGトリプレットリピート反復配列の異常な伸長が原因である。反復配列は正常では6-54回であるが、保因者(premutation)が54-200回と延長し、200回以上のfull mutationの場合、この領域や近傍のCpGアイランドがメチル化され、FMR1遺伝子発現が抑制される。

葉酸投与が有効という報告があるが、効果は一定しないようである。

5) 22q13欠失症候群

22番染色体サブテロメア部分の微細欠失である。通常のG分染法で欠失や転座が見つかる例もあるが、submicroscopicな欠失のために異常なしと判定される場合もある。その場合、FISHを用いた検索が必要になる。22q11.2欠失症候群の欠失を調べる際に、コントロールプローブとしてarylsulfatase-A (ARSA)が一般的に用いられる。ARSAは22q13.3にあり、22q13欠失はARSAのFISHで診断できる例が多い。ただし、ARSAよりもテロメア側の欠失や中間部欠失例は診断できないこと。他に、FISH法、MLPA法、マイクロアレイ法によるサブテロメア解析で異常を検出できる。

22q13欠失症候群では、新生児期より筋緊張は

低下し、運動発達は遅れる。精神発達遅滞は重度の例が多い。自閉症やてんかんの合併例もある。身体発育は正常ないし加速傾向になる。過成長例では STS は要鑑別である。手は大きく、肉付きがよくて幅広い。耳介は大きく目立つ。長頭、眼瞼下垂、内眼角贅皮など特徴的顔貌の他、足趾爪の異常や痛覚低下も重要な参考所見である。自験例の経験から、多嚢胞腎も要注意である。本症では全般的な発達遅滞が必発である。筋緊張は低下し、哺乳障害を呈することが多い。運動発達は遅れ、独歩が3-4歳以降になる場合もある。精神発達遅滞も重度の例が多い。言語発達は遅れ、言語の全くみられない例もある。自閉症例も多い。

本症の症状と関係する遺伝子について 22q13.3 に存在する *SHANK3* というシナプス関連遺伝子が重要であることが報告されている。

6) Marfan 症候群

マルファン症候群は全身性の結合組織異常症である。責任遺伝子は *FBN1* 遺伝子などである。いわゆるマルファン体型を認め、高身長で四肢が長く、皮下脂肪が少ない。指も細く、クモ状指と形容される。マルファン症候群の最大の問題はバルサルバ洞を含む上行大動脈の拡張、大動脈解離、僧帽弁逸脱、三尖弁逸脱などがみられる。自然気胸、漏斗胸、側彎症、水晶体脱臼などもみられる。マルファン体型を伴う疾患は他にも存在するが、四肢が細長いことや STS と明らかにことなる。精神発達も正常である。

7) 大頭-大理石様皮斑毛細血管拡張症

Macrocephaly-cutis marmorata teleangiectasia congenita (MCMTC) は、頭囲拡大に加えて、大理石様皮斑、毛細血管拡張、血管腫などの先天的な血管病変を主要症状とする症候群である。た

だし疾患の名称としては、MCMTC よりも、macrocephaly-capillary malformation (MCM) が正確に病態を表すという報告がある。生下時の頭囲は大きく、生後も頭囲拡大は進行する。前頭部が突出して長頭の傾向がある。水頭症、てんかん、精神運動発達遅滞を合併する例がある。全身に表在性の毛細血管拡張、血管腫を認める。口唇正中上部の血管腫や大理石のような網目状の血管病変が特徴である。入浴後に身体が温まると顕著になる。四肢・顔面・頭部の非対称（左右差）を認めることがある。原因遺伝子はまだ不明である。頭部が大きく、STS との鑑別が必要な場合があるが、血管病変が特徴的である。

8) 自閉症

脆弱 X 症候群以外の一般的な自閉症児は頭囲大、体格大のことが多い。実際、STS 疑いで紹介される症例の中では自閉症が最も多い。自閉症の原因はシナプスを構成する各種の遺伝子異常が原因と言われ、多くの責任遺伝子が解明されつつある。マイクロアレイでゲノムコピー数変化を認める例が全体の 20% という報告もある。STS を否定された自閉症症例ではマイクロアレイ解析が必要である。

E. 結論

STS との鑑別が必要な疾患を過成長という観点でまとめた。過成長を呈する疾患は多数存在し、注意して鑑別をすすめる必要がある。最終的に原因不明の場合は染色体の微細なゲノムコピー数変化を知るためにマイクロアレイ検査を行う必要があると考える。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

論文発表

1. Waga C, Okamoto N, Ondo Y, Fukumura-Kato R, Goto YI, Kohsaka S, Uchino S. Novel variants of the SHANK3 gene in Japanese autistic patients with severe delayed speech development. *Psychiatr Genet.* 2011;21:208-11, 2011
2. 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 Nov 20. On line
3. Hiraki Y, Nishimura A, Hayashidani M, Terada Y, Nishimura G, Okamoto N, Nishina S, Tsurusaki Y, Doi H, Saitsu H, Miyake N, Matsumoto N. A de novo deletion of 20q11.2-q12 in a boy presenting with abnormal hands and feet, retinal dysplasia, and intractable feeding difficulty. *Am J Med Genet A.* 2011;155:409-14.
4. Okamoto N, Hatsukawa Y, Shimojima K, Yamamoto T. Submicroscopic deletion in 7q31 encompassing CADPS2 and TSPAN12 in a child with autism spectrum disorder and PHPV. *Am J Med Genet A.* 2011;155:1568-73.
5. Shimizu K, Okamoto N, Miyake N, Taira K, Sato Y, Matsuda K, Akimaru N, Ohashi H, Wakui K, Fukushima Y, Matsumoto N, Kosho T. Delineation of dermatan 4-O-sulfotransferase 1 deficient Ehlers-Danlos syndrome: Observation of two additional patients and comprehensive review of 20 reported patients. *Am J Med Genet A.* 2011;155A:1949-58
6. Hayashi S, Okamoto N, Chinen Y, Takanashi JI, Makita Y, Hata A, Imoto I, Inazawa J. Novel intragenic duplications and mutations of CASK in patients with mental retardation and microcephaly with pontine and cerebellar hypoplasia (MICPCH). *Hum Genet.* 2011 Jul 7. [Epub ahead of print]
7. Yukiko Kawazu, Noboru Inamura, Futoshi Kayatani, Nobuhiko Okamoto, Hiroko Morisaki Prenatal complex congenital heart disease with Loey's-Dietz syndrome. *Cardiology in the Young* 2011 on line
8. Tsurusaki Y, Okamoto N, Suzuki Y, Doi H, Saitsu H, Miyake N, Matsumoto N. Exome sequencing of two patients in a family with atypical X-linked leukodystrophy. *Clin Genet.* 2011;80:161-6
9. Misako Naiki, Seiji Mizuno, Kenichiro Yamada, Yasukazu Yamada, Reiko Kimura, Makoto Oshiro, Nobuhiko Okamoto, Yoshio Makita, Mariko Seishima, and Nobuaki Wakamatsu MBTPS2 mutation causes BRESEK/BRESHECK syndrome *Am J Med Genet* 2011 on line
10. Okamoto N, Tamura D, Nishimura G, Shimojima K, Yamamoto T. Submicroscopic deletion of 12q13 including HOXC gene cluster with skeletal anomalies and global developmental delay. *Am J Med Genet A.* 2011;155:2997-3001.

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

ソトス症候群のスクリーニング・診断システムの開発と実用化

分担研究課題： Sotos 症候群の臨床像の検討

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： Sotos 症候群 44 例（欠失型 25 例、非欠失型 19 例）の臨床像をまとめた。新たに得られた特徴として、①欠失型では心奇形の頻度が高いだけでなく、複雑心奇形の割合も高い、②腎尿器奇形の頻度が高く、治療を要する割合も高い、③痙攣は欠失型、非欠失型ともに約半数に合併し、欠失型ではてんかん、非欠失型では反復する熱性痙攣が多い、④非欠失型のみ認められた合併症に、乳児早期の硬膜下血腫・水腫と高度側弯があった、⑤屈折異常、斜視が欠失型で頻度が高い、⑥出生時の頭囲は欠失型の方が大きい、非欠失型では生後～乳児期に急激な頭囲拡大を認める、⑦行動異常は、発達遅滞の重症度にかかわらず、欠失型、非欠失型ともに約半数に認める、といった点が挙げられた。欠失型は合併奇形の頻度が高く、重症であり、治療を要する割合が多い傾向を認めたが、非欠失型は合併症の頻度も少なく、発達遅滞も軽度であった。しかし、今回の結果のように、非欠失型でも一部には治療を要する合併症を認める症例もあり、また発達遅滞は軽度であっても行動異常も伴うこともあるため、非欠失型においても欠失型と同様に、早期診断と長期的な健康管理が重要であると考えられた。

研究協力者

石川亜貴（神奈川県立こども医療センター）

A. 研究目的

Sotos 症候群は、特徴的な顔貌、成長促進のパターン、骨年齢促進、発達遅滞を特徴とする症候群で、2002 年に Kurotaki ら³⁾により原因遺伝子が単離され、NSD1(the Nuclear receptor Set Domain containing Protein 1 gene)のパプロ不全が主な原因と考えられている。

本邦と欧米では NSD1 の微細欠失と遺伝子内変異の割合が異なる。本邦では微細欠失が 50%以上を占め、海外の報告では遺伝子内変異が 9 割を占めている。本邦で多いとされる微細欠失例の臨床像は遺伝子内変異例とは異なる点が多く、海外の報告から把握するのは難しい。また本邦における本症候群の自然歴をまとめた報告は少ない。今回我々は神奈川県立こども医療センターにて、Sotos

症候群と診断された 44 例について、欠失型 (NSD1 欠失を認める) と非欠失型 (NSD1 欠失を認めない) との臨床像の比較検討を進めると共に、全国調査との比較検討を行う。

また、Sotos 症候群の罹患者、家族を対象とする普及活動、交流支援を行う。

B. 研究方法

1985 年～2010 年 5 月までに当センター遺伝科に通院歴があり、臨床遺伝専門医により、臨床的に Sotos 症候群と診断された症例は 53 例であり、53 例中、FISH により 5q35 の NSD1 欠失の有無を検討した症例は 44 例である。44 例（男性 28 例、女性 16 例）の内訳は、欠失型 25 例（均衡型転座例 1 例を含 46,XX,t(5;8)(q35.5;q24.1),inv(9)(p11q13)）、非欠失型 19 例（NSD1 遺伝子内変異陽性 4 例、変異解析未施行 15 例）である。診療録より後方視的に臨床病歴の調査を進めると共に全国調査との比

較検討を行った。

また、家族会を開催し、Sotos 症候群罹患者、家族を対象とする普及啓発、交流促進を図る。

(倫理面への配慮)

解析にあたっては全ての個人情報情報は潜在化させた。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同意を得た。

C. 研究結果

44 症例の最終受診年齢の中央値は 8 歳 (1~21 歳) で、当センター初診時の年齢は、欠失型 0.25 歳 (day1~12 歳)、非欠失型 2.29 歳 (day20~6 歳) であり、欠失型の方が早期に受診していた。

今回の結果で新たに得られた特徴や傾向は、①欠失型では心奇形の頻度が高いだけでなく、複雑心奇形の割合も高い、②腎尿器奇形の頻度が高く、治療を要する割合も高い、③痙攣は欠失型、非欠失型ともに約半数に合併し、欠失型ではてんかん、非欠失型では反復する熱性痙攣が多い、④非欠失型のみ認められた合併症に、乳児早期の硬膜下血腫・水腫と高度側弯があった、⑤屈折異常、斜視が欠失型で頻度が高い、⑥出生時の頭囲は欠失型の方が大きい、非欠失型では生後~乳児期に急激な頭囲拡大を認める、⑦行動異常は、発達遅滞の重症度にかかわらず、欠失型、非欠失型ともに約半数に認める、などのことがみられた。全国調査の結果と比べると概ねの傾向は類似しているものの詳細な点では異なる面もみられた。

また、平成 23 年 11 月 23 日 (水) 神奈川県立こども医療センター本館 2 階講堂で企画した第 2 回目のソトス症候群の家族の会に富田、福興が参加して、富田が「ソトス症候群についてもっと分かるとよいことは何でしょう? ~基礎研究のめざすところ~」というタイトルで、ソトス症候群研究の意義、現状についての説明、福興がソトス症候群の全国調査の報告、説明を行った。また、黒澤、富田、福興とで、本症候群の社会生活、社会支援、臨床、研究に関する情報、意見交換を行っ

た。

D. 考察

今回、Sotos 症候群の欠失型 25 例、非欠失型 19 例について、病歴を詳細に調査し、臨床像を比較し検討を行った。欠失型と非欠失型の臨床像の違いについては、欠失型では精神遅滞が重く、身長が低く、心奇形が多い、脳梁欠損・低形成が多いとされている。今回の検討でも、欠失型で精神遅滞が重く、身長が低く、心奇形が多く、脳梁欠損・低形成が多いという点は、一致した結果が得られた。NSD1 周囲にある low copy repeats 間の他の遺伝子欠失が、臨床像の違いと関係していると考えられている。しかし、今回の検討では、これらに加えて従来に指摘されていない臨床像の違いや傾向を新たに見いだすことができた。

欠失型は全体的に、合併奇形の頻度が高く、その一部は奇形が複雑で、重症であり、治療を要する割合が多い傾向があり、発達遅滞も重度である。そのため医療機関にかかる年齢、診断告知年齢も早く、比較的早期に医療管理や療育が行うことが可能である。一方、非欠失型は合併症の頻度も少なく、発達遅滞も軽度であることから、診断が遅れたり、診断されていない症例があると思われる。しかし、今回の結果のように、非欠失型でも一部には治療を要する合併症を認める症例もあり、また発達遅滞は軽度であっても、行動異常も伴うこともあるため、非欠失型においても欠失型と同様に、早期診断と長期的な健康管理が非常に重要であると考えられた。

全国調査の結果と比べると概ねの傾向は類似しているものの詳細な点では異なる面もみられ、今後、全国的に共通のフォーマットで体系的に詳細な臨床情報を聴取する体制の構築が望まれる。

E. 結論

Sotos 症候群 44 例欠失型 25 例、非欠失型 19 例) の臨床像をまとめ、新たに、①欠失型では心奇形

の頻度が高いだけでなく、複雑心奇形の割合も高い、②腎尿器奇形の頻度が高く、治療を要する割合も高い、③痙攣は欠失型、非欠失型ともに約半数に合併し、欠失型ではてんかん、非欠失型では反復する熱性痙攣が多い、④非欠失型のみに認めた合併症に、乳児早期の硬膜下血腫・水腫と高度側弯があった、⑤屈折異常、斜視が欠失型で頻度が高い、⑥出生時の頭囲は欠失型の方が大きい、非欠失型では生後～乳児期に急激な頭囲拡大を認める、⑦行動異常は、発達遅滞の重症度にかかわらず、欠失型、非欠失型ともに約半数に認める、といった点が分かった。本症においては、早期診断と自然歴にそった長期的な健康管理が重要であると考えられた。今後、全国的に共通のフォーマットで体系的に詳細な臨床情報を聴取する体制の構築が望まれる。

F. 健康危険情報
なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- Hannibal MC, Buckingham KJ, Ng SB, Ming JE, Beck AE, McMillin MJ, Gildersleeve HI, Bigham AW, Tabor HK, Mefford HC, Cook J, Yoshiura KI, Matsumoto T, Matsumoto N, Miyake N, Tonoki H, Naritomi K, Kaname T, Nagai T, Ohashi H, Kurosawa K, Hou JW, Ohta T, Liang D, Sudo A, Morris CA, Banka S, Black GC, Clayton-Smith J, Nickerson DA, Zackai EH, Shaikh TH, Donnai D, Niikawa N, Shendure J, *Bamshad MJ. Spectrum of MLL2 (ALR) mutations in 110 cases of Kabuki syndrome. *Am J Med Genet* 155 (7): 1511-1516, 2011
- Nagase H, Ishikawa H, Nishikawa T, Kurosawa K, Itani Y, Yamanaka M. Prenatal management of the fetus with lethal malformation: from a study of oligohydroamnios sequence. *Fetal and Pediatric*

Pathology 2011;30:145-149

- Tachibana Y, Aida N, Enomoto K, Iai M, Kurosawa K. A case of Sjögren-Larsson syndrome with minimal MR imaging findings facilitated by proton spectroscopy. *Pediatr Radiol* 2011, Epub ahead of print
- Ozawa K, Ishikawa H, Maruyama Y, Nagata T, Nagase H, Itani Y, Kurosawa K, Yamanaka M. Congenital omphalocele and polyhydramnios: A study of 52 cases. *Fetal Diagn Ther* 2011, Epub ahead of print
- Soneda A, Teruya H, Furuya N, Yoshihashi H, Enomoto K, Ishikawa A, Matsui K, Kurosawa K. Proportion of malformations and genetic disorders among cases encountered at a high-care unit in a children's hospital. *Eur J Pediatr* 2011, Epub ahead of print
- Kurosawa K, Tanoshima-Takei M, Yamamoto T, Ishikawa H, Masuno M, Tanaka Y, Yamanaka M. Sirenomelia with a de novo balanced translocation 46,X,t(X;16)(p11.2;p12.3). *Cong Anom*, in press
- Kurosawa K, Masuno M, Kuroki Y. Trends in occurrence of twin births in Japan. *Am J Med Genet Part A* 2011, 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* 33: 437-441, 2011
- 黒澤健司. 確定診断とその進め方 遺伝子医学 MOOK 別冊「遺伝カウンセリングハンドブック」福嶋義光編, メディカルドゥ, 大阪, pp58-59, 2011
- 黒澤健司. 先天奇形、先天奇形症候群、Dysmorphology. 遺伝子医学 MOOK 別冊「遺伝カウンセリングハンドブック」福嶋義光編. メディカルドゥ, 大阪, pp76-79, 2011
- 黒澤健司. 予想外の結果が得られた場合: 次世

代シークエンス 遺伝子医学MOOK 別冊「遺伝カウンセリングハンドブック」福嶋義光編, メディカルドゥ, 大阪, p345-347, 2011

2. 学会発表

1. Kurosawa K, Enomoto K, Furuya N, Ishikawa A, Tominaga M, Wada T, Masuno M, Kuroki Y. Estimation of prevalence of malformation syndrome by population-based birth defects monitoring system in Japan. European Human Genetics Conference 2011. Amsterdam RAI, Netherlands [2011/5/28-31]
2. 黒澤健司. 希少難病と小児病院遺伝科 公開シンポジウム・成果発表会「難治性疾患の克服に向けて」. 東京[2011/7/10]
3. 黒澤健司. Clinical Dysmorphology —医療における Dysmorphology の重要性—. 横浜市立大学 大学院医学セミナー. 横浜[2011/7/1]
4. 黒澤健司. ダウン症候群の臨床像の多様性. 第51回日本先天異常学会. 東京[2011/7/29]
5. 黒澤健司. 教育セミナー 染色体異常症の臨床 第29回日本受精着床学会. 東京[2011/9/9]
6. 黒澤健司. 医療の中の希少難病 Costello 症候群・CFC 症候群公開シンポジウム. 東京[2011/9/19]
7. 黒澤健司, 石川亜貴, 和田敬仁, 小坂仁. Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA)の臨床応用. 第53回日本小児神経学会. 横浜[2011/5/26-27]
8. 富永牧子, 榎本啓典, 石川亜貴, 古谷憲孝, 吉橋博史, 黒澤健司. 全サブテロメア MLPA 法による多発奇形/精神遅滞 (MCA/MR) の変異スクリーニング. 第114回日本小児科学会. 東京[2011/8/12-14]
9. 黒澤健司, 榎本啓典, 古谷憲孝, 石川亜貴, 富永牧子, 和田敬仁, 升野光雄, 黒木良和. 先天異常モニタリング調査および遺伝外来受診例による先天奇形症候群発生頻度の推定. 第114回日本小児科学会. 東京[2011/8/12-14]
10. 榎本啓典, 富永牧子, 石川亜貴, 古谷憲孝,

吉橋博史, 升野光雄, 黒澤健司, 黒木良和. 歌舞伎症候群の遺伝子変異と表現型の考察. 第114回日本小児科学会. 東京[2011/8/12-14]

11. 榎本啓典, 富永牧子, 石川亜貴, 古谷憲孝, 安達昌功, 水野誠司, 升野光雄, 近藤達郎, 黒澤健司. ヤング・シンプソン症候群の自然歴と医療管理. 第114回日本小児科学会. 東京[2011/8/12-14]
12. 島貴史, 榎本啓典, 古谷憲孝, 黒澤健司, 竹内麻希, 関藍. 先天代謝異常症を明らかにした, 横紋筋融解症を繰り返した染色体複雑構造異常の1例. 第114回日本小児科学会. 東京[2011/8/12-14]
13. 黒澤健司, 塩味正栄, 浜之上聡, 永井淳一, 齋藤敏幸, 榎本啓典, 富永牧子, 古谷憲孝, 升野光雄, 気賀沢寿人. del(1)(p22.3p22.1)により Diamond-Blackfan 症候群と好中球減少を呈した1女性例. 第56回日本人類遺伝学会. 千葉[2011/11/9-12]
14. 富永牧子, 古谷憲孝, 榎本啓典, 岩崎陽子, 今高城治, 鈴木宏, 若松延明, 黒澤健司. 欠失型 Mowat-Wilson 症候群の2症例. 第56回日本人類遺伝学会. 千葉[2011/11/9-12]
15. 石川亜貴, 田中藤樹, 重富浩子, 続晶子, 黒澤健司. 頭蓋骨早期癒合を呈した7番染色体短腕中間部欠失の女兒例. 第56回日本人類遺伝学会. 千葉[2011/11/9-12]
16. 榎本啓典, 菅原祐之, 富永牧子, 古谷憲孝, 安達昌功, 水野誠司, 山内泰子, 升野光雄, 近藤達郎, 土井庄三郎, 水谷修紀, 黒澤健司. 3q22.3を含む染色体部分欠失に起因するBPESの臨床像. 第56回日本人類遺伝学会. 千葉[2011/11/9-12]
17. 黒澤健司, 富永牧子, 古谷憲孝, 和田敬仁, 小坂仁, 室谷浩二. 新しい染色体微細構造異常—15q24欠失症候群の1男児例. 第313回日本小児科学会神奈川県地方会. 横浜[2011/11/19]

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

厚生科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

ソトス症候群のスクリーニング・診断システムの開発と実用化

分担研究課題：本邦におけるソトス症候群の診断の実態調査

分担研究者 福興なおみ 東北大学病院小児科

研究要旨： 全国のソトス症候群患者数の推計と、本症の診断における実態を把握するために、全国規模のアンケート調査を施行した。その結果、過去5年間に診療したソトス症候群は227例（確定診断100例）であった。本年度はそのうち119例（確定診断63例）の詳細な臨床データを得た。本邦の医師が本症を疑う根拠とする3主徴はTatton-Brownら(2005)の臨床評価と一致していた。一方、Tatton-Brownらが診断で重視する症状を、本症を疑う根拠として選択した本邦医師は5%以下と少数であった。しかし、確定診断された63症例において、これらの症状の所有率は約50%で、本症が日常診療で見落とされている可能性が示唆された。更に、6歳未満にみられる高身長はNSD1変異例において欠失例と比べて有意に多くみられ、IQ50未満は変異例より欠失例で有意に多いことを確認した。また、先天性心疾患は女兒に比して男児で有意に多く認められた。

A. 研究目的

ソトス症候群のNSD1遺伝子変異が染色体微細欠失か点変異のいずれに起因するかには人種差があり、本邦に適した効率的な本症のスクリーニング、診断の方法を確立する必要性がある。しかし現状では、臨床評価から染色体・遺伝子診断に至るまでの流れは必ずしも効率的ではないために、本邦における本症の実態は明らかでない。本研究は、全国のソトス症候群患者数の推計と、本症の診断における実態を把握することを目的とした。

B. 研究方法

一次調査：対象は小児神経専門医研修認定病院である374施設と小児神経専門医・小児臨床遺伝学会会員1073人で、過去5年間に対象施設で診療したソトス症候群の有無とその症例数、本症を疑う根拠となる症状をそれぞれ調査した。二次調査：一次調査で回答を得た本症の診療歴のある医師78名を対象に、臨床症状の詳細を調査した。

C. 研究結果

一次調査：本邦で診療されている227人のソトス症候群（含疑い症例）において、診断状況の回答が得られた。227例のうち、FISH検査で診断が確定している症例が87例、FISH検査陰性でNSD1遺伝子変異で診断確定している症例が13例で計100例と、確定診断に至っている症例は半数に満たなかった。

小児神経専門医・小児臨床遺伝学会会員579人における、ソトス症候群を疑う根拠となる症状の調査結果を表1に示す。NSD1変異をもつ欧米230

症例の調査（Tatton-Brown et al.2005）において「主な特徴」とされる、新生児期の黄疸・筋緊張低下・哺乳不全を疑う根拠として選択した本邦の医師は5%以下、「多い合併症」とされる便秘・聴覚障害をソトス症候群を疑う根拠として選択した本邦の医師は1%以下と少数であった。

二次調査：本邦で診療されている119人（欠失例49人、変異例14人、診断未確定56人）のソトス症候群の臨床症状の詳細が得られた。年齢、父母の出産時年齢、就学状況、知能指数または発達指数を資料1に示す。就学児71人中、普通学級に在学は6人と少数で、知能指数85以上の知的障害のない児は119人中2人であった。

一次調査で本症を疑う根拠となった上位の症状における症状の出現時期と頻度を表2に示す。本症の主な特徴である脊柱側弯、扁平足、関節過伸展などの整形外科的症状は、6歳以上の症例により多く認める傾向があった。

Tatton-Brownら(2005)の臨床評価における「主な特徴」「多い合併症」「関連する特徴」とされる症状の出現頻度を、診断状況にわけて表3に示す。新生児期の症状、便秘、聴覚障害は、それぞれ約50%、30%、10%の症例が呈していた。高身長や骨年齢促進、聴覚障害など、変異例と欠失例で出現頻度の差が目立つ症状もあった。

新生児期症状（黄疸・筋緊張低下・哺乳不全）・便秘・聴覚障害の観察される頻度が他国に比して低かった。また、先天性心疾患と腎泌尿生殖器の合併率が他国に比し本邦に多い傾向を認めた。

欠失例と変異例との比較では、高身長は、6歳未満の症例において、NSD1変異例において欠失例と比べて有意に多くみられた(p=0.0385)。