

- adult-onset slowly progressive type of pantothenate kinase-associated neurodegeneration and a novel mutation, Ile346Ser, in PANK2: Clinical features and (99m)Tc-ECD brain perfusion SPECT findings. *J Neurol Sci* 290 (1-2): 172-176, 2010.
39. Miyake N, Kosho T, Mizumoto S, Furuichi T, Hatamochi A, Nagashima Y, Arai E, Takahashi K, Kawamura R, Wakui K, Takahashi J, Kato H, Yasui H, Ishida T, Ohashi H, Nishimura G, Shiina M, Saitsu H, Tsurusaki T, Doi H, Fukushima Y, Ikegawa S, Yamada S, Sugahara K, Matsumoto N. Loss of decorin dermatan sulfate impairing collagen bundle formation in a new type of Ehlers-Danlos syndrome. *Hum Mut* 31(8): 966-974, 2010
40. Kosho T, Miyake N, Hatamochi A, Takahashi J, Kato H, Miyahara T, Yasui H, Ishida T, Ono K, Kosuda T, Inoue A, Kohyamab M, Hattori T, Ohashi H, Nishimura G, Kawamura R, Wakui K, Fukushima Y, Matsumoto N. A New Ehlers-Danlos Syndrome With Craniofacial Characteristics, Multiple Congenital Contractures, Progressive Joint and Skin Laxity, and Multisystem Fragility-related Manifestations. *Am J Med Genet* 152A (6): 1333-1346, 2010.
41. Kimura S, Saitsu H, Blanka A, Schaumann BA, Shiota K, Matsumoto N, and Ishibashi M. Rudimentary Claws and Pigmented Nail-like Structures on the Distal Tips of the Digits of Wnt7a Mutant Mice: Wnt7a Suppresses Nail-like Structure Development in Mice. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 88(6):487-496, 2010
42. Kanazawa K, Kumada S, Mitsuhiro K, Saitsu H, Kurihara E, Matsumoto N. Choreo-ballistic movements in a case carrying a missense mutation in syntaxin binding protein 1 gene. *Mov Disord* 25(13):2265-2267, 2010
43. Ng S, Bigham A, Buckingham K, Hannibal M, McMillin M, Gildersleeve H, Beck A, Tabor H, Cooper G, Mefford H, Lee C, Turner E, Smith J, Rieder M, Yoshiura K, Matsumoto N, Ohta T, Niikawa N, Nickerson D, Bamshad M, Shendure J. Exome sequencing identifies MLL2 mutations as a cause of Kabuki syndrome. *Nat Genet* 42(9): 790-793, 2010.
44. Yamada-Okabe T, Imamura K, Kawaguchi N, Sakai H, Yamashita M, Matsumoto N. Functional characterization of the zebrafish WHSC1-related gene, a homologue of human NSD2. *Biochem Biophys Res Commun* 402(2): 335-339, 2010.
- H. 知的所有権の取得状況（予定を含む。）
- 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)
- 特願 2010-106974・松本直通・Waardenburg 無眼球症候群の検出方法・横浜市立大学・平成 22 年 5 月 7 日
- 2) 実用新案登録: なし
- 3) その他: なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

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。また、Prader-Willi 症候群と Sotos 症候群の合併例の検討を行った。Prader-Willi 症候群 (PWS; MIM #176270)および Sotos 症候群(STS; MIM#117550) はそれぞれ 15q11-13 の欠失ないしゲノム刷り込み異常、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。両疾患を合併した男児を経験した。両症候群の特徴を兼ね備えていたが、発達遅滞、成長障害は非常に重度であった。マイクロアレイ解析の普及により、複数のゲノム異常を合併した症例が報告されており、このような例は今後増加する可能性がある。非典型的な Sotos 症候群例においては他の疾患の合併を念頭におく必要があり、マイクロアレイによる微細な染色体異常の解析は非常に重要である。

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

共同研究者：東京女子医科大学統合医科学研究所

下島圭子、山本俊至

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。

また、Prader-Willi 症候群と Sotos 症候群の合併例の検討を行った。Prader-Willi 症候群 (PWS; MIM #176270) および Sotos 症候群 (STS; MIM#117550) はそれぞれ 15q11-13 の欠失ないしゲノム刷り込み異常、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。両疾患を合併した男児を経験した。両症候群の特徴を兼ね備えていたが、発達遅滞、成長障害は非常に重度であった。2 疾患の合併による臨床所見がどのように影響を受けるか検討した。

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

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。

また、Prader-Willi 症候群と Sotos 症候群の合併例の検討について、臨床経過は過去のカルテの記載や検査データを検討した。両親からインフォー

ムド・コンセントを取得し、アレイ CGH 解析 (Human Genome CGH Microarray 60K : Agilent Technologies, Santa Clara, CA) を行った。欠失は FISH で確認した。さらにマイクロサテライト解析、SNP タイピングを行い、欠失の由来を検索した。

### 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

また、Prader-Willi 症候群と Sotos 症候群の合併例の概要は下記の通りであった。

1 5 歳男児。在胎 39 週、出生体重 3010g、身長 51cm で出生。生後心雑音あり VSD、ASD、PDA が判明。新生児集中治療室に入院。小陰茎と停留精巣あり。筋緊張低下、哺乳不良で 6 ヶ月まで鼻注栄養を必要とした。両側性膀胱尿管逆流、水腎症を認めた。精神運動発達遅れ、顎定は 1 歳を過ぎた。G-band は 46,XY であったが、筋緊張低下が顕著なため、PWS の鑑別目的で実施した FISH 検査で 15q11-13 (*SNRPN*) の欠失を認めた。

幼児期の体格 SD 値は大きめであったが、学童期以降は成長率が徐々に低下し、骨年齢も遅延した。1 5 歳時点で重度精神運動発達遅滞を認め、独歩不可、有意語なく、高度側彎症合併。前頭部は広く突出、斜視、眼間開離、眼瞼裂斜下、内眼角贅皮、口角斜下、小さな手足、色白など特徴的身体所見であった。身長 140cm(-4.5SD)、体重 32 kg(-2.5SD)であったが、頭囲は年齢平均であった。

PWS だけで症状が説明できないため、他の染色体異常の可能性も考慮し、マイクロアレイ解析を行った。解析にあたってはインフォームド・コンセントを取得した。児の解析後、両親の FISH 解析も実施した。

解析結果：マイクロアレイ解析では FISH で判明していた PWS 領域に加えて、STS 責任領域の欠失も認めた。図にアレイ CGH 結果を示す。

15q11-13 の領域、5q35 の領域に欠失を認めた。これ以外の部分にも多数のコピー数多型を認めたが、疾病との関連のないものであった。PWS の 15q11-13 染色体欠失、STS の 5q35 染色体欠失の切断点は過去に報告されている標準的な切断点であった。

両方の欠失は FISH でも確認した。FISH 解析では両親ともに欠失は認めなかった。

マイクロサテライト解析、SNP タイピングを行い、欠失のある染色体の由来を検索した結果、ともに父親由来染色体に生じていた。

### 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遺伝子が集積している。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シングの手法を用いて 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。

PWS と STS の合併例については、検索した範囲では世界第 1 例である。有名な微細欠失症候群全体でみても、同時に複数の症候群を伴った例の報告は検索した範囲ではみあたらなかった。

PWS の症状としては、筋緊張低下、皮膚色素低下、性腺機能低下、小さな手足などが顕著であった。

STS の症状としては、相対的に大きな頭部、広い前頭部、てんかん、先天性心疾患、水腎症などが顕著であった。

顔貌は PWS と STS の特徴を兼ね備えていると思われたが、側彎の程度は強く、歩行未獲得の上、有意語もなく、知的障害は最重度であった。幼児期は過成長が一時的に見られたが、発育障害も顕著であった。両疾患の合併は偶発的と考えられた。

マイクロサテライト解析、SNP タイピングを行い、欠失の由来を検索した結果、欠失はともに父親由来染色体に生じていた。本例はてんかん・脳波異常を合併したが、これは Angelman 症候群ではないことが確認できた。

過去の報告では STS の 5q35 欠失は父親由来染色体に生じることが多いとされているが、本例も父親由来の 5 番染色体の欠失であることが判明した。

マイクロアレイ解析の普及により、複数のゲノム異常を合併した症例が報告されており、このような例は今後増加する可能性がある。非典型的な症例においては他の疾患の合併を念頭におく必要がある。

## 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。

非典型的な Sotos 症候群例においては他の疾患の合併を念頭におく必要があり、マイクロアレイによる微細な染色体異常の解析が病態解明に有効である。

## 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*. 80:161-6, 2011



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. 155:2997-3001, 2011
11. Hosokawa S, Takahashi N, Kitajima H, Nakayama, Kosaki K, and Okamoto N A case of Brachmann-de Lange syndrome with congenital diaphragmatic hernia and NIPBL gene mutation. Congenit Anom 50 : 129-132, 2010
12. Kobayashi T, Aoki Y, Niihori T, Cavé H, Verloes A, Okamoto N, Kawame H, Fujiwara I, Takada F, Ohata T, Sakazume S, Ando T, Nakagawa N, Lapunzina P, Meneses AG, Gillessen-Kaesbach G, Wiczorek D, Kurosawa K, Mizuno S, Ohashi H, David A, Philip N, Guliyeva A, Narumi Y, Kure S, Tsuchiya S, Matsubara Y. Molecular and clinical analysis of RAF1 in Noonan syndrome and related disorders: dephosphorylation of serine 259 as the essential mechanism for mutant activation. Hum Mutat. 31:284-94, 2010
13. Okamoto N, Akimaru N, Matsuda K, Suzuki Y, Shimojima K, Yamamoto T. Co-occurrence of Prader-Willi and Sotos syndromes. Am J Med Genet A.; 152A:2103-9, 2010
14. 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]
15. Takanashi J, Arai H, Nabatame S, Hirai S, Hayashi S, Inazawa J, Okamoto N, Barkovich AJ. Neuroradiologic features of CASK mutations. Am J Neuroradiol;31:1619-22, 2010
16. 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
17. 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. 2010
- H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

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非欠失型のみにも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<sup>3)</sup>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) 神奈川県立子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

1. 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
2. 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

3. 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
4. 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
5. 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
6. 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
7. 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
8. 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
9. 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
10. 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
11. 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]
12. 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]
13. 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]
14. 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
15. 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
16. 黒澤健司. 予想外の結果が得られた場合:次世代シーケンシング 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
17. 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
18. 黒澤健司. 外表奇形. *小児内科* 42:1123-1125, 2010
19. 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
20. 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—小林真司編. メジカルビュー社 pp32-38. 2010
21. 黒澤健司. 診断へのアプローチ. 臨床症状. *小児内科* 42:1123-1125, 2010
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]

18. 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

19. 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

20. 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

21. 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.11.2-6. Washington DC. USA, 2010.

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 福與なおみ 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)。

IQ50未満は、欠失例の方が変異例より有意に多く認められた( $p=0.0089$ )。その他の各症状の合併率は、NSD1欠失例と変異例において殆ど有意な差は認めなかった。

男女別での検討では、男女における合併率が異なるのは、先天性心疾患のみであった。先天性心疾患は、女兒に比して男児の方が有意に多く認められた( $p=0.0354$ )。

#### D. 考察

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。新生児期症状(黄疸・筋緊張低下・哺乳不全)・便秘・聴覚障害をソトス症候群の基本的な特徴に合併する症状として認識することが、本症の診断に有用と考えられた。一方、これらの症状出現の相違が人種差によるものであることも可能性として検討を要すると考えられた。欠失例において、知的障害は変異例に比しより重症であること、過成長が変異例に比し少ないことは、すでに報告されている(Tony MFら2005年、Nagai Tら2003年)。本研究でも、同様の結果が得られた。心疾患と腎泌尿生殖器奇形においては、欠失例の方が変異例より多いというこれまでの報告とは合致しなかった(Tony MFら2005年、Rio Mら2003年)。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があり、これまでの報告と同様の結果であった(Leventopoulos Gら2009年)。これら臨床的特徴が、本邦に特有であるかどうかを判定するには、今後遺伝子変異未解析の症例の遺伝学的背景と臨床像の検討が必用である。

また、これまで本症に必須の症状とされている頭囲拡大を呈さない症例を認めた。これらの症例においては、出生時から頭囲拡大を呈していなかった。これまでも頭囲拡大を呈さないソトス症候群の報告はある(Turkmen Sら2003年)ことから、本症の診断システムを確立するうえで考慮する必要があると考えられた。

#### E. 結論

全国調査から、新生児期症状(黄疸・筋緊張低下・哺乳不全)・便秘・聴覚障害をソトス症候群の基本的な特徴に合併する症状として認識することが、本症の診断に有用であることが指摘されたほか、欠失・変異による症状発現の相違が指摘され、欠失例の多い本邦における診断体制の整備を進めていくことの重要性が示された。

#### F. 健康危険情報 特になし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Uematsu M, Haginoya K, Kikuchi A, Nakayama

T, Kakisaka Y, Numata Y, Kobayashi T, Hino-Fukuyo N, Fujiwara I, Kure S. Hypoperfusion in caudate nuclei in patients with brain-lung-thyroid syndrome. *J Neurol Sci*, in press

2. Hirose M, Haginoya K, Yokoyama H, Kikuchi A, Hino-Fukuyo N, Munakata M, Uematsu M, Inuma K, Kato M, Yamamoto T, Tsuchiya S. Progressive atrophy of the cerebrum in 2 Japanese sisters with microcephaly with simplified gyri and enlarged extraaxial space. *Neuropediatrics* 42(4):163-166, 2011

3. Hino-Fukuyo N, Haginoya K, Uematsu M, Tsuchiya S. A case of West syndrome with remission of spasms following multiple cerebral hemorrhages. *Brain Dev* 2010.

4. Uematsu M, Haginoya K, Togashi N, Hino-Fukuyo N, Nakayama T, Kikuchi A, Abe Y, Wakusawa K, Matsumoto Y, Kakisaka Y, Kobayashi T, Hirose M, Yokoyama H, Inuma K, Iwasaki M, Nakasato N, Kaneta T, Akasaka M, Kamei A, Tsuchiya S. Unique discrepancy between cerebral blood flow and glucose metabolism in hemimegalencephaly. *Epilepsy Res* 92(2-3):201-8, 2010.

5. Sun G, Haginoya K, Chiba Y, Uematsu M, Hino-Fukuyo N, Tanaka S, Onuma A, Inuma K, Tsuchiya S. Elevated plasma levels of tissue inhibitors of metalloproteinase-1 and their overexpression in muscle in human and mouse muscular dystrophy. *J Neurol Sci* 297(1-2):19-28, 2010

6. Wakusawa K, Haginoya K, Ishitobi M, Hino-Fukuyo N, Togashi N, Sato I, Ohura T, Yokoyama H, Kikuchi M, Inuma K, Tsuchiya S. The cytokine and chemokine profiles in rhabdomyolysis in a patient with Gucher disease type II. *Neuropediatrics* 41(1):39-42, 2010

7. Takayanagai M, Haginoya K, Umehara N,



Kitamura T, Numata Y, Wakusawa K, Hino-Fukuyo N, Mazaki E, Yamakawa K, Ohura T, Ohtake M. Acute encephalopathy with a truncation mutation in the SCN1A gene: a case report. *Epilepsia* 51(9):1886-8, 2010

8. 沼田有里佳、植松貢、福與なおみ、柿坂庸介、小林朋子、廣瀬三恵子、萩野谷和裕、土屋滋 咽頭筋麻痺を認めない咽頭頸部上腕型 Guillain-Barré 症候群の 1 例 脳と発達 43: 482-485, 2011

9. 福與なおみ、高橋利幸、萩野谷和裕、植松貢、土屋滋、藤原一男 小児期発症の抗アクアポリン 4 抗体陽性症例の臨床像 脳と発達 43: 359-365, 2011

10. 福與なおみ、高橋利幸、藤原一男（塩見正司 専門編集）「急性脳炎・急性脳症（小児科臨床ピクシス 28）」視神経脊髄炎. 診断と治療社, 東京

11. 福與なおみ、高橋利幸、藤原一男（塩見正司 編集）「急性脳炎・急性脳症（小児科臨床ピクシス 28）」視神経脊髄炎. 診断と治療社, 東京

12. 豊田将夫、齋藤明子、福與なおみ、富樫紀子、菅野潤子、藤原幾磨、土屋滋. 複合的要因によりビタミンD欠乏性くる病を発症した重症心身障害児の 1 例. *小児科臨床* 63(5):1039-1044, 2010

## 2. 学会発表

1. 福與なおみ、高橋利幸、藤原かずお. シンポジウム 2 ; 本邦における小児期発症抗アクアポリン 4 抗体陽性症例の臨床像. 第 53 回日本小児神経学会総会. 横浜[2011/5/26-28]

2. 佐藤優子、植松貢、福與なおみ、廣瀬三恵子、柿坂庸介、小林朋子、中山東城、菊池敦生、沼田有里佳、萩野谷和裕. West 症候群後の難治てんかんに対する全脳梁離断術の効果. 第 53 回日本小児神経学会総会. 横浜[2011/5/26-28]

3. 福與なおみ、萩野谷和裕、岩崎真樹、佐藤優子、植松貢、小林朋子、柿坂庸介、沼田有里佳、呉繁夫. Smith-Magenis 症候群に合併したウエスト症候群後の難治てんかんー脳梁離断術後の経過ー. 第 45 回日本てんかん学会総会. 新潟[2011/10/6-7]

4. 中山東城、坂本修、守谷充司、小林朋子、遠藤若葉、福與なおみ、植松貢、呉繁夫. 小児型ポンペ病兄弟例に対する酵素補充療法 ～小児型における治療効果評価の検討～. 第 212 回日本小児学会宮城地方会. 仙台[2011/11/12]

5. 福與なおみ、高橋利幸、藤原かずお. シンポジウム 2 ; 本邦における小児期発症抗アクアポリン 4 抗体陽性症例の臨床像. 第 53 回日本小児神経学会総会. 横浜[2011/5/26-28]

6. 佐藤優子、植松貢、福與なおみ、廣瀬三恵子、柿坂庸介、小林朋子、中山東城、菊池敦生、沼田有里佳、萩野谷和裕. West 症候群後の難治てんかんに対する全脳梁離断術の効果. 第 53 回日本小児神経学会総会. 横浜[2011/5/26-28]

7. 福與なおみ、萩野谷和裕、岩崎真樹、佐藤優子、植松貢、小林朋子、柿坂庸介、沼田有里佳、呉繁夫. Smith-Magenis 症候群に合併したウエスト症候群後の難治てんかんー脳梁離断術後の経過ー. 第 45 回日本てんかん学会総会. 新潟[2011/10/6-7]

8. 中山東城、坂本修、守谷充司、小林朋子、遠藤若葉、福與なおみ、植松貢、呉繁夫. 小児型ポンペ病兄弟例に対する酵素補充療法 ～小児型における治療効果評価の検討～. 第 212 回日本小児学会宮城地方会. 仙台[2011/11/12]

9. 福與なおみ、高橋利幸、植松貢、萩野谷和裕、土屋滋、藤原一男. 「小児期発症抗アクアポリン 4 抗体陽性患者の臨床像」第 113 回日本小児科学会総会（4 月 23 日～25 日、盛岡）

10. 菊池敦生、福與なおみ、佐藤育子、涌澤圭介、広瀬三恵子、植松貢、富樫紀子、奈良千恵子、萩野谷和裕、呉繁夫、土屋滋. 「多発奇形を伴う精神発達遅滞におけるサブテロメア欠失のMLPA法による検索 1p36 欠失症候群の 1 例」第 52 回日本小児神経学会総会（5 月 20 日～22 日、福岡）

11. 福與なおみ、萩野谷和裕、隈部俊弘、植松貢、土屋滋. 「小脳血管芽腫を合併した 3p- 症候群の 1 例」第 52 回日本小児神経学会総会（5 月 20 日～22 日、福岡）

12. 植松貢、福與なおみ、中山東城、沼田有里佳、小林朋子、柿坂庸介、萩野谷和裕、土屋滋. 「結節性硬化症に合併した West 症候群に対するピバガバトリンの使用プロトコール」第 44 回日本てんかん学会総会 (10 月 14 日～15 日、岡山)
13. 福與なおみ、隈部俊宏、三上仁、前多治雄、萩野谷和裕、植松貢、土屋滋. 「再発した dysembryoplastic neuroepithelial tumor(DNET)により痙攣発作が増悪した男児の 1 例」第 44 回日本てんかん学会総会 (10 月 14 日～15 日、岡山)
14. 福與なおみ、岡本信彦、黒澤健司、松本直道、萩野谷和裕、植松貢、土屋滋、富田博秋. 「本邦におけるソトス症候群の診断の実態調査」日本人類遺伝学会第 55 回大会 (大宮、10 月 30 日)

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：ソトス症候群に関する知識の罹患者・家族への普及・啓発

分担研究者 黒滝直弘 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

研究要旨： 頻度が少なく必ずしも診断が容易ではないとされるソトス症候群は、単なる精神発達遅滞の診断で一般社会で生活していると推測される。もし、診断が確定したとしても根本的な治療はなく、疾患に伴う様々な合併症の治療や、発達遅滞に伴う療育への援助が必要となる。このような中で、患者及び家族が診断の告知を受けて途方に暮れることも少なくない。むしろ、患者の生命予後は、重篤な合併症の有無に左右されるが、多くの精神疾患や比較的社会に認知されているような疾患に比べ、本疾患特有な障害を認知し体系的に援助するシステムは本邦にはほとんどない。分担研究者は障害を受容し援助を容易にするための社会システムの構築を目指し、患者や家族向けのパンフレットを作成し、配布を行った。

#### A. 研究目的

罹患者家族への普及啓発を効果的に行うために家族会を始めとするサポートシステムの開発を目的とする。

#### B. 研究方法

米国にはソトス症候群の家族会（Sotos Syndrome Support Association, SSSA）が活動している。複数の小児科医、遺伝科医、臨床心理士などのスタッフが関与している。会員は随時メール、電話でスタッフに相談でき、年に1度の総会では個人カウンセリングを受けることができる。本邦ではソトス症候群の認知度は必ずしも高くなく、SSSAのような組織的なサポートシステムはない。私たちは疾患の原因を同定し、発症機序を解明するとともに、患者、家族の医学的なサポートシステムの構築が必須であると考え、本邦において米国のようなシステムの構築が可能か否か検討した。また、同団体の患者や家族向けのパンフレットを翻訳し日本版を作成して、配布を行った。

#### C. 研究結果

米国のSSSAへ出席とそのシステムを本邦へ導入できる可能性を探りまずは長崎でソトスの会（仮の呼称）での援助を開始した。また、患者及び家族向けのパンフレットの日本語版を作製し、配布を行った。

#### D. 考察

SSSAでは複数の小児科医、遺伝科医、臨床心理

士などのスタッフが活動に関与し、会員は随時メール、電話でスタッフに相談でき、年に1度の総会では個人カウンセリングを受けることができる。本邦ではソトス症候群の認知度は必ずしも高くなく、SSSAのような組織的なサポートシステムはない。長崎県で開催されるソトスの会に参加し講義と助言を行った。SSSAで出版されているパンフレットはソトス症候群の原因、症状、様々な対応などについて書かれていて極めて有用なものである。本邦ではこの書籍に相当するものがないため、日本語への翻訳権に関して、筆者（米国、ネブラスカ大学、Rebecca Rae Anderson 博士）を通じて出版社（Munroe-Meyer Institute）の許可を得た（Pdfファイル参照）。本書は内容は充実しているものの、米国と本邦の医療システムの違いや、米国では遺伝子突然変異が多いが本邦では染色体欠失が圧倒的に多いことなど、内容に関して本邦に合わせた改訂が必要である。この許可も米国の出版社の許可を得た。このパンフレットの日本語版を完成させ、各学会で配布を行った結果、臨床医、家族から有用であるとのコメントが多数寄せられた。今後もソトス症候群の普及啓発の促進を行う体制の充実が必要と思われる。

#### E. 結論

SSSAのパンフレットを日本語に翻訳し、改訂を行い出版、配布を行った。また長崎県内から広く全国の罹患者・家族に呼びかけサポートシステムでの活動を行った。

F. 健康危険情報  
特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ono S, Yoshiura K, Kurotaki N, Kikuchi T, Niikawa N, Kinoshita A. Mutation and copy number analysis in paroxysmal kinesigenic dyskinesia families. *Mov Disord* 26(4): 761-763, 2011
2. Kubo T, Horai S, Ozawa H, Kurotaki N. A case of undiagnosed catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia presenting with ventricular fibrillation after administration of succinylcholine during anesthesia for modified electroconvulsive therapy. *Psychiatry Clin Neurosci* 65(4):397, 2011
3. Kurotaki N, Nobata H, Nonaka S, Nishihara K, Ozawa H. Three cases of schizophrenia showing improvement after switching to blonanserin. *Psychiatry Clin Neurosci* 65(4):396-397, 2011
4. Kurotaki N, Tasaki S, Mishima H, Ono S, Imamura A, Kikuchi T, Nishida N, Tokunaga K, Yoshiura K, Ozawa H. Identification of novel schizophrenia loci by homozygosity mapping using DNA microarray analysis. *PLoS one* 6(5):e20589, 2011
5. Ono S, Imamura A, Tasaki S, Kurotaki N, Ozawa H, Yoshiura K, Okazaki Y. Failure to confirm CNVs as of aetiological significance in twin pairs discordant for schizophrenia. *Twin Res Hum Genet* 13(5):455-460, 2010
6. Nishihara K, Kinoshita H, Kurotaki N, Ozawa H, Imamura A. Could subclinical hypothyroidism cause periodic catatonia with delusional misidentification syndrome? *Psychiatry Clin Neurosci* 64(3):338, 2010
7. 渡邊尚子, 黒滝直弘, 菊池妙子, 小澤寛樹. Olanzapine 投与が全身痙攣発作の原因と考えられた統合失調症の 1 例. *精神科* 18(3): 352-357, 2011
8. 田山達之, 黒滝直弘, 渡邊尚子, 金替伸治, 小澤寛樹, 木下裕久. 慢性関節リウマチに対し投与した抗 IL-6 受容体抗体が精神病症状の出現に関与したと考えられた 1 症例. *臨床精神医学* 40(10): 1387-1390, 2011
9. 野中俊輔, 磨井章智, 木下裕久, 黒滝直弘, 小澤寛樹. 身体的な不定愁訴を有するうつ病へのミルタザピンの効果(不眠など). ミルタザピンのすべて, in press
10. 黒滝直弘, 中根秀之. ソトス症候群の分子遺

伝解析とサポートシステムの開発における課題. *精神科*, in press

11. 黒滝直弘. ソトス症候群 家族向けハンドブック 第3版, 2011
12. 黒滝直弘, 三嶋博之, 田崎信也, 菊池妙子, 西田奈央, 徳永勝士, 吉浦孝一郎, 小澤寛樹. DNAマイクロアレイを用いた統合失調症のホモ接合マッピング. *精神薬療研究年報* 42: 31-32, 2010
13. 黒滝直弘. 認知症とは(1). *そよかぜ* 77: 12-14, 2010
14. 黒滝直弘. 認知症とは(2). *そよかぜ* 78: 12-13, 2010

2. 学会発表

1. Imamura A, Ono S, Hashida A, Kurotaki N, Ozawa H, Yoshiura KI, Okazaki Y: Copy number analysis in monozygotic twins discordant for autistic disorder. 10th World congress of biological Psychiatry, Prague, Czech Republic[2011/5/29]
2. Ono S, Kikuchi T, Kurotaki N, Imamura A, Kinoshita A, Ozawa H, Yoshiura KI: Mutation and copy number analysis in paroxysmal kinesigenic dyskinesia families. 10th World congress of biological Psychiatry, Prague, Czech Republic[2011/5/29]
3. Kurotak N, Tasaki S, Mishima H, Ono S, Imamura A, Kikuchi T, Nishida N, Tokunaga K, Yoshira K, Ozawa H: Identification of novel schizophrenia loci by homozygosity mapping using DNA microarray analysis. The 61st Annual Meeting of the American Society of Human Genetics, Montreal, Canada[2011/10/11-15]
4. 黒滝直弘, 小澤寛樹. Rare variant 仮説に基づいた精神疾患解明のための遺伝解析. 第7回統合失調症研究会. 東京[2011/2/5]
5. 黒滝直弘, 野畑宏之, 野中俊輔, 西原浩司, 小澤寛樹. プロナンセリンへの切り替えで効果を示した統合失調症 3 例. 第33回日本生物学的精神医学会. 東京都[2011/5/21-22]
6. 久保達哉, 蓬萊彰士, 小澤寛樹, 黒滝直弘. mECT での麻酔時にサクシニルコリン投与によりカテコラミン誘発性心室頻拍 CPVT を来たした一