

- 例. 第 33 回日本生物学的精神医学会. 東京都 [2011/8/21-22]
7. 黒滝直弘, 田崎真也, 三嶋博之, 小野慎治, 今村明, 菊池妙子, 西田奈央, 徳永勝士, 吉浦孝一郎, 小澤寛樹. ホモ接合マッピングによる統合失調症の感受性遺伝子の同定. 第 56 回日本人類遺伝学会. 千葉[2011/11/9-12]
8. 三嶋博之, 黒滝直弘, 木下晃, 金澤伸雄, 井田弘明, 吉浦孝一郎. SNP マイクロアレイを用いたホモザイゴシティマッピング. 第 56 回日本人類遺伝学会. 千葉[2011/11/9-12]
9. Nachiro Kurotaki. 2010 Sotos Syndrome Support Association Conference. Dallas, U.S.A. July 9-11, 2010
10. 小野慎治, 今村明, 橋田あおい, 黒滝直弘, 田崎真也, 小澤寛樹, 吉浦孝一郎「統合失調症および自閉症一卵性双生児不一致例におけるゲノム構造変化の検証」第 106 回日本精神神経学会学術総会. 広島国際会議場・アステールプラザ, 広島. 5 月 20-22 日. 2010
11. 黒滝直弘「プロナンセリンへの切り換えを行い精神症状が改善した 4 例」長崎市医師会学術講演会. 長崎. 8 月 6 日. 2010
12. 磨井章智, 秦伸之, 畑田けい子, 黒滝直弘, 小澤寛樹「大うつ病に対するセルトラリン急速増量法の有効性評価」第 20 回日本臨床精神神経薬理学会・第 40 回日本神経精神薬理学会合同年会. 仙台. 9 月 15-17 日. 2010
13. 黒滝直弘, 富田博秋, 福與なおみ, 岡本伸彦, 黒澤健司, 松本直通, 小澤寛樹「ソトス症候群の総括的ケアについて - 遺伝解析から当事者のサポートシステムの確立まで -」第 32 回日本生物学的精神神経学会. 北九州. 10 月 7 日 2010
14. 富田博秋, 小野千晶, 兪志前, 田邊陽一郎, 福與なおみ, 西村章, 黒滝直弘, 黒澤健司, 岡本伸彦, 松本直通「ソトス症候群罹患者リンパ芽球のマイクロアレイ解析～N S D 1 の下流で発現調節を受ける遺伝子群の検索～」第 55 回日本人類遺伝学会大会. 大宮. 10 月 27-30 日 2010
15. 黒滝直弘, 富田博秋, 岡本伸彦, 黒澤健司, 福與なおみ, 松本直通, 小澤寛樹「ソトス症候群サポートシステムの確立についての課題」第 63 回九州精神神経学会. 佐世保. 10 月 29 日 2010
16. 野畑宏之, 杉本流, 野中俊輔, 木下裕久, 中野健, 野口学, 山下浩, 黒滝直弘, 小澤寛樹「プロナンセリンが著効した統合失調症の 2 症例」第 63 回九州精神神経学会. 佐世保. 10 月 29 日 2010
17. 酒井武仁, 黒滝直弘, 小澤寛樹「薬剤惹起性精神症状に関する考察」第 63 回九州精神神経学会. 佐世保. 10 月 29 日 2010
18. 小池玄文, 中野健, 野口学, 野畑宏之, 山下浩, 杉本流, 黒滝直弘, 小澤寛樹「統合失調症様の幻聴を伴う神経ベーテット病の 1 例」第 63 回九州精神神経学会. 佐世保. 10 月 29 日 2010
19. 野口学, 小野慎治, 今村明, 田崎真也, 黒滝直弘, 吉浦孝一郎, 小澤寛樹「統合失調症一卵性不一致例におけるゲノム構造変化の検証」第 63 回九州精神神経学会. 佐世保. 10 月 29 日 2010
20. 渡邊尚子, 金替伸治, 杉本流, 原田直樹, 黒滝直弘, 小澤寛樹「炭酸リチウム中毒で腎性尿崩症を来した双極性障害の 1 例」第 9 回 Bipolar Disorder 研究会. 東京. 11 月 20 日 2010
21. 黒滝直弘, 小澤寛樹「Rare variant 仮説に基づく統合失調症の遺伝子解析と新規薬物治療」第 43 回精神神経系薬物治療研究報告会. 豊中. 12 月 3 日 2010
22. 磨井章智, 秦伸之, 畑田けい子, 黒滝直弘, 小澤寛樹「大うつ病に対するセルトラリン急速増量法の有効性評価」第 97 回長崎精神神経科集談会. 長崎. 12 月 18 日 2010
- H. 知的財産権の出願・登録状況
特になし。

資 料

資料 1 (分担研究課題：Sotos 症候群の鑑別疾患の検討)

表 過成長を認める主要な症候群のまとめ

症候群 MIM No.	遺伝 様式	遺伝子	顔貌の特徴	内臓疾患	発達面	その他の奇形
Sotos 症候群 #117550	AD	<i>NSD1</i>	長頭、前頭部突出、眼瞼裂斜下、眼間開離、細い下顎、高口蓋	先天性心疾患 水腎症	精神運動発達 遅滞	骨年齢亢進 大きい手足 不器用 側彎、腫瘍
Beckwith- Wiedemann 症 候群 #130650	一部 AD	11p15.5 領域 インプ リンテ ィング 異常	巨舌、火焰状母斑、耳朶の溝	内臓肥大 臍帯ヘルニア	原則的には正 常	半側肥大 腫瘍発生
Weaver 症候 群 #277590	AD	<i>EZH2</i>	大頭、眼間開離、眼瞼裂斜下、大きい耳介、長い人中、小顎、下顎の皺	動脈管開存	知的障害	筋緊張亢進 屈指 指尖の隆起 腫瘍発生
Simpson- Golabi- Behmel 症候 群 #312870	X 連 鎖性	<i>GPC3</i> 、 <i>GPC4</i>	特異顔貌、大頭、大きい口、口蓋裂、舌正中溝	先天性横隔膜 ヘルニア 腎異常	正常ないし軽 度遅滞	骨年齢亢進、 副乳、腫瘍発 生
脆弱 X 症候群 #309550	X 連 鎖性	<i>FMR1</i>	大頭 前頭突出 耳介大	特になし	知的障害 自 閉症	精巣が大きい
Macrocephaly Capillary Malformation 症候群 602501	-	未解明	頭囲大、前頭突 出、上口唇血管腫	先天性心疾患	正常ないし軽 度遅滞	大理石様皮 膚、血管奇形 II-III 趾合趾症 水頭症 小脳扁桃下垂
Marfan 症候 群 #154700	AD	<i>FBN</i> etc.	Marfan 体型	心像弁異常 大動脈解離 自然気胸	正常	骨格変形 関節脱臼 水晶体脱臼 くも指趾
22q13.3 欠失 症候群	隣接 遺伝子	<i>SHANK3</i>	長頭、細い下顎	水腎症	知的障害 自閉症	筋緊張低下 痛覚低下 足爪異形成 肉付きよい手

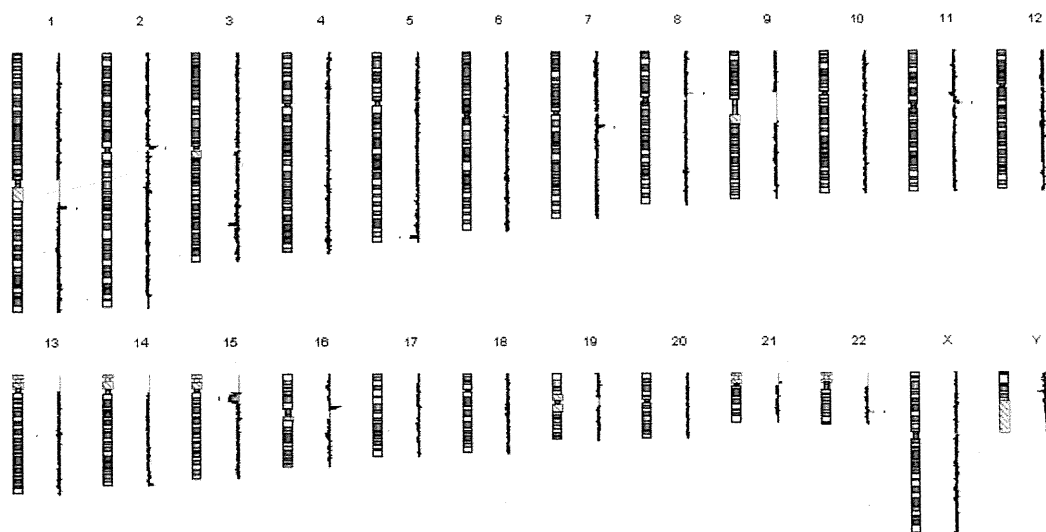
資料 2 (分担研究課題：Sotos 症候群の鑑別疾患の検討)

表 PWS と STS の所見の比較

	Prader-Willi 症候群 での一般的所見	Sotos 症候群 での一般的所見	合併例 ++ は顕著な所見
筋緊張低下	+	+	++
精神遅滞	+	+	++
皮膚色素低下	+	-	+
前頭部突出	-	+	+
斜視	+	+	++
過成長	-	+	-
成長障害	+	-	++
肥満	+	-	+
てんかん	-	+	+
先天性心疾患	-	+	+
側彎	+	+	++
水腎症	-	+	+
性腺機能低下	+	-	+

資料3 (分担研究課題：Sotos 症候群の鑑別疾患の検討)

図 アレイ CGH 解析結果



資料 4 (分担研究課題： Sotos 症候群の臨床像の検討)

ソトス症候群の会のお知らせ

新春の候、皆様にはますますご清栄のこととお慶び申し上げます。

この度、ソトス症候群に関する理解を深め、かつ、患者様御家族同士での交流を持って頂く機会として、「ソトス症候群の会」を下記日程で開催いたします。

今回は神奈川県立こども医療センターに通院中で、就学年齢以前のソトス症候群の御子様がいらっしゃる御家族を対象とし御案内を差し上げています。御参加頂ける方は、申込用紙に、参加される人数を記載の上、同封した封筒にて返信をお願い致します。皆様の御参加をお待ち申し上げます。

記

日時 2011年2月11日(建国記念の日) 14時～16時
場所 神奈川県立こども医療センター 本館2階講堂

神奈川県立こども医療センター 遺伝科

〒232-8555 神奈川県横浜市南区六ツ川 2-138-4

TEL: 045-711-2351

この会は、厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

「ソトス症候群のスクリーニング・診断システムの確立」（研究代表者：富田博秋）によるものです。

ソトス症候群の会 参加申込用紙

2011年2月11日のソトス症候群の会に参加します。

参加予定人数 計 人

	御名前	年齢	患者様との続柄
例	神奈川太郎	3	兄
1			
2			
3			
4			
5			

ソトス症候群の会 プログラム

14:00 開会のあいさつ

神奈川県立こども医療センター 遺伝科 黒澤健司

14:05～14:25

「ソトス症候群の成長、発達、合併症について～当センターのまとめ～」

神奈川県立こども医療センター 遺伝科 石川亜貴

14:25～14:55

「ソトス症候群研究からわかったこと、期待されること」

東北大学大学院医学系研究科 精神・神経生物学分野 富田博秋

14:55～15:05 質疑応答

15:05～15:15 休憩

15:15～15:55 懇談会

16:00 解散

資料5 (分担研究課題: Sotos 症候群の臨床像の検討)

ソトス症候群の会 報告書

第1回 ソトス症候群の会

平成23年2月11日 14~16時

神奈川県立こども医療センター

本館2階講堂

黒澤: 神奈川県立こども医療センターの遺伝科の黒澤と申します。今日は悪天候の中たくさんのご家族に参加して頂き、ありがとうございます。今回、ソトス症候群の会の主旨としては、普段の外来診療では時間が限られているために、親御さんからの質問に充分には答えられないというところがあります。そこで、健康管理や生活上の問題などを中心に、講義形式で皆さんにお話をし、情報を提供することが一点、そして1番の目的は、ご家族同士で交流をしてもらって、お子さんの生活面での悩みをご家族の中で相談したり、アドバイスしたりする場を設けるという点です。そして、今日は東北大学よりソトス症候群の研究をしている富田先生、福與先生も参加され、今までの研究や全国調査の結果などを発表して頂きます。

ソトス症候群の 成長、発達、合併症について

ソトス症候群の会
平成23年2月11日
神奈川県立こども医療センター
本館2階講堂

石川: 遺伝科の石川と申します。よろしくお願ひ致します。私からは、ソトス症候群の成長、発達の特徴、合併症の頻度や管理についてお話しします。

はじめに、ソトス症候群とはどういう体質

ソトス症候群

- 主な症状
 - (1) 胎生期、小児期の過成長
 - (2) 特徴的体型・顔貌
 - 頭が大きい、大きい手足、尖った顎
 - 前頭部の突出、眼間開離、眼裂斜下など
 - (3) 発達遅滞・学習障害
- その他の合併症
 - 先天性心奇形、腎奇形、脊柱側弯、てんかん
 - 斜視、屈折異常、腫瘍、行動の問題など
- 発生頻度は出生1~2万人に1人程度と推定される。
- 治療法
 - それぞれの症状に対する対症的治療と療育。

なのか?というところを簡単に復習していきます。3つの主な症状があり、1つは過成長です。お腹の中にいるときから、体が大きなお子さんが多く、生まれてからの成長のスピードも他のお子さん比べると非常に速いという特徴があります。2つ目は、お顔や体型の特徴です。体が大きいことに加えて、頭が大きいというのも特徴の1つです。3つ目は、発達遅滞、学習障害があげられます。この主な症状の他にも、さまざまな合併症がありますが、これについては、あとでくわしく説明します。発生頻度は出生1~2万人に1人程度と推定されています。根本的に治す方法はありませんが、お子さんのそれぞれの症状に対して1つずつ治療していくこと、そして適切な療育が重要になります。

ソトス症候群の歴史について簡単に触れます。今から約50年前の、1964年にアメリカのこどもの内分泌の先生のソトス先生が報告したのが最初です。その後、1994年に、診断基準ができました。長年、原因はわからなかったのですが、2002年に、我々のこども医療センターで診ていたソトス症候群の患者さんが均衡型転座を持っていたことがきっかけとなって、長崎大学の先生方が原因遺伝子を発見したという経緯があります。

ソトス症候群の歴史

- 1964年 アメリカの小児内分泌科であるSotosらが、過成長、発達遅滞、特徴的な顔貌の5名の子どもの報告をした。
- 1994年 Coleらにより、特徴的な顔貌、成長促進のパターン骨年齢促進、発達遅滞が主要な診断基準として示された。
- 2002年 当センターの今泉らが報告した均衡型転座例のソトス症候群の存在から、長崎大学の黒滝らにより原因遺伝子が単離された。

【周産期・新生児期の症状】

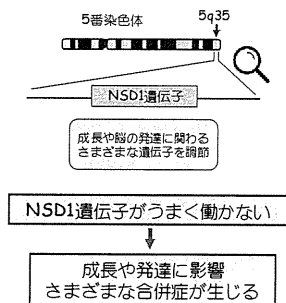
筋緊張低下	～70%	17/44 (30%)
新生児黄疸	～70%	22/44 (50%)
哺乳不良	～70%	24/44 (54%)
新生児低血糖		11/44 (25%)
母体の妊娠中毒症	17%	8/44 (18%)



ソトス症候群の病因について、簡単に説明します。ソトス症候群の原因遺伝子というのは5番染色体の上にある、NSD1遺伝子です。この遺伝子は、成長とか脳の発達に関わるいろいろな遺伝子を調節している遺伝子と考えられています。このNSD1遺伝子がうまく働かないことによって、ソトス症候群のさまざまな症状を引き起こしていると考えられています。

周産期、新生児期にみられる合併症です。筋緊張の低下や黄疸、哺乳不良は7割くらいの方でみられるといわれています。また生まれてすぐ低血糖が起きることもあります。お子さんの症状ではないのですが、お母さんが妊娠中に妊娠中毒症の方が多いという報告もされていて、実際に我々の患者さんと調べてみると、教科書に書いてある割合と一致していました。

ソトス症候群の病因



次にソトス症候群にみられる合併症について、詳しく説明します。教科書に書いてある、一般的な合併症の頻度と、我々の子ども医療センターで診ているソトス症候群の患者さん44人の合併症をまとめた割合をスライドに示してありますので、参考にして下さい。

【臓器の奇形】

先天性心疾患 動脈管閉存、心房中隔欠損 心室中隔欠損など	20～50%	18/44 (40%)
腎奇形 水腎症 膀胱尿管逆流症	15～20%	6/34 (17%) 16/30 (53%)
泌尿生殖系奇形 停留精巣、尿道下裂		3/28 (14%)

臓器の奇形ですが、ソトス症候群のお子さんでは、主に心臓と腎臓の奇形が多いといわれています。心臓の奇形は、20～50%くらいの合併と言われています。実際当センターでは4割の合併でした。心臓の奇形は、新生児期に気付かれることがほとんどで、手術が必要な場合は、乳児期までに行うことが多いと思います。腎臓の奇形は、15～20%の合併と言われています。我々遺伝科では、

トス症候群と診断がついたお子さんに関しては、時期をみて、泌尿器科に紹介し腎臓の問題がないかどうかを調べてもらっています。水腎症があるかどうかは、超音波の検査をするとわかります。膀胱尿管逆流症は、造影検査をしてもらって、逆流があるかどうかわかります。膀胱に一旦溜った尿が、尿管から腎臓へ逆流すると、尿路感染をおこしやすくなることがあり、逆流がひどい場合は、抗生剤を内服や、手術などの治療が必要な場合があります。その他、男の子の場合、停留精巣や尿道下裂といった外性器の奇形を伴うこともあります。

【成長・骨格に関連する症状】

- 脊柱側弯 30~40% 17/44 (38%)
- 扁平足、内反足 50% 10/44 (28%)
- 骨年齢促進 ~75%
- 関節過伸展
- その他
頭蓋骨早期癒合、合指、漏斗胸、片側肥大、歯数不足

成長や骨格の症状については、側弯と足の変形についてお話しします。背骨の側弯は3~4割のお子さんにみられます。小学校中学年、高学年になって、姿勢が悪いとか、いつも体がどちらかに傾いているといった症状だったり、学校検診で気付かれることもあると思います。その場合は、整形外科でレントゲンを撮って調べてもらう必要があります。また扁平足や内反足といった足の変形も合併しやすいと言われています。程度がひどい場合は、整形外科で装具を作ってもらったり、靴の中敷きを工夫したりする必要があります。

中枢神経系の合併症について説明しま

【中枢神経系の症状】

- けいれん 25~50%
熱性痙攣 (反復する)
てんかん 13/44 } 24/44
11/44 } (54%)
- 行動の問題
かんしゃく、攻撃的、注意欠陥、多動
こだわりの強さ、自閉傾向、自傷
音に敏感、不安・恐怖感、睡眠障害 など 23/44 (52%)
- 頭部CT/MRI異常 ~80%
脳室拡大、脳梁低形成 など 25/36 (70%)

トス症候群のお子さんは約半数でけいれんを起こすといわれています。私たちのまとめでも、54%に痙攣を認め、そのうち、熱性痙攣を繰り返しているタイプの方が約半分、てんかんと診断されている方が約半分でした。熱性痙攣は乳児期に熱が上がる時に全身痙攣を起こす病気ですが、トス症候群のお子さんは、これが1回きりではなく、熱を出すたびに何回も痙攣を起こしてしまうという、特徴があります。対策としては、痙攣止めの坐薬を使って予防をしたり、坐薬の予防が難しい場合は、抗てんかん薬の飲み薬を毎日内服することもあります。てんかんは、熱の有無にかかわらず、全身痙攣を起こすこともありますし、意識がぼーっとするような、一見わかりにくい発作を起こすこともあります。そのような場合は、脳波検査をすると、てんかんの異常な波がでていて、「てんかん」と診断され、抗てんかん薬の内服治療が必要になります。

行動の問題としては、2~3歳ころから、かんしゃくを起こしやすくなったり、お父さん、お母さん、兄弟に対して、乱暴に叩いたり、物を投げるなどの攻撃的な行動が目立ってくるお子さんがいます。また、幼稚園や学校に入ると、なかなか集中できないとか落ち着きがないといった症状もみられるお子さんも

います。気に入った DVD を何回も繰り返しみる、同じ遊びを繰り返すなどといった、こだわりの強さがみられることもあり、時には自閉傾向、自閉症に近いですねと言われることがあるかもしれません。またはじめての場所や環境に対して、不安、恐怖が強かったりするのも特徴です。大きな音でパニックになったりするお子さんも、多いようです。

脳の MRI や CT では、7~8 割のお子さんで、脳室が大きいとか、脳梁の低形成などの異常がみられます。

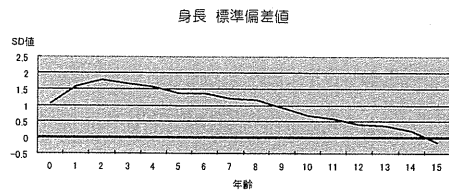
【眼科系の症状】		
乱視、遠視、近視	50%	21/44 (47%)
斜視	40%	20/44 (45%)
【耳鼻科系の症状】		
中耳炎（繰り返す）	72%	7/44 (16%)
難聴		
【消化器系の症状】		
便秘	10%	17/44 (38%)
【腫瘍の合併】	3%	2/44 (4.5%)



眼の症状としては、屈折異常と斜視が、約半数にみられます。あまり小さい頃は検査が難しいので、3 歳頃から就学前までには、一度眼科で検査をする必要があります。その他、繰り返す中耳炎や便秘などもよくみられる症状と言われています。最後に腫瘍の合併もソトス症候群の特徴です。頻度は 3%といわれています。腫瘍と聞くと、怖いイメージがありますが、ソトス症候群に合併する腫瘍は、きちんと治療すれば、治るタイプのものがほとんどですので、あまり過度に心配する必要はないかと思います。当センターでも、44 人中 2 人の方が腫瘍を合併していましたが、2 人とも、治療を行って、今は元気に過ごされています。

ソトス症候群の成長と発達について説明

成長 身長

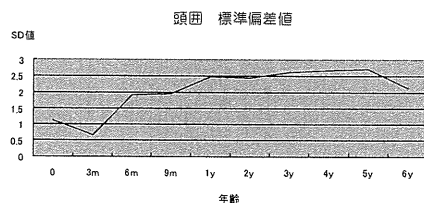


1~3歳頃の成長のスピードが最も早い
最終身長は正常に近くなる



します。遺伝科で診ているソトス症候群のお子さんの身長をまとめたグラフになります。生まれた時から、標準よりは身長が高いのですが、1~3 歳くらいが最も成長のスピードが速い時期です。その後は、他のお子さんよりは大きいのですが、成長のスピードは少し緩やかになって、最終的には正常に近い身長となります。

成長 頭囲



6ヶ月頃より頭囲拡大が目立ってくる
6歳頃より、大きくなるスピードが緩やかになる



次に、頭の大きさについてですが、これも遺伝科で診ているソトス症候群のお子さんをまとめたグラフになります。生まれた時に、すでに標準より大きいですが、生後 6 ヶ月頃からさらに大きくなります。5~6 歳頃より、成長のスピードが少し緩やかになります。最終的に成人ではどうかというと、やはり頭が大きい方が多いようです。

運動発達

1. 筋緊張の弱さ
2. 体が大きい、頭が大きい
3. 協調運動が苦手
 - バランスがとれない
動きがぎこちない、不器用
 - 運動発達がゆっくり

運動発達についてですが、ソトス症候群のお子さんは、筋緊張が弱い、身長が高くて、頭が大きいというバランスの取りにくい体型をしていること、そして協調運動があまり上手ではないという特徴を持っています。このような特徴から、バランスがとりにくくて、動きがぎこちなくなってしまうので、ハイハイしたり、歩いたりといった運動の発達がゆっくりになります。そして手先の細かい動作も苦手で、ボタンをかける、はずす、靴ひもを結ぶなどもなかなか上手くできないことが多いです。

精神発達 ことば

- Q. こちらの言っていることは理解しているのに
自分からはなかなか言語がでてこない・・・
- 理解はできるが、言葉を使って表現するのが難しい
 - 具体的で視覚的にわかりやすい手段を使ってみる
(例えば、絵カード、サインなど)

精神発達、とくに「ことば」についてです。「こちらの言っていることは理解しているのに、自分からはなかなか言語がでてこない・・・」といった悩みを外来で聞くことが多いです。ソトス症候群のお子さんは、理解はでいいけれど、言葉という手段を使って表現するのが難しく、時間がかかるという特徴があります。

家庭でできることとしては、具体的で見てわかりやすい手段を使ってコミュニケーションを取るのも、1つの方法です。例えば、絵カードやサイン、ジャスチャーなどを用いてみるといいかもしれません。

最後に

ソトス症候群の成長や発達、合併症の特徴を医療、療育、教育のスタッフ、そしてご家族の皆さんが正しく理解し、それぞれのお子さんにあった健康管理、療育、教育を行うことが大切です。

今まで話してきたような、ソトス症候群のお子さんの特徴を、私たち医療側、療育の先生達や、幼稚園、学校の先生方、そしてご家族の皆さんが正しく理解して、それぞれのお子さんにあった健康管理、療育、教育を行うことが大切だと思います。ありがとうございました。



ソトス症候群の会

開催日:平成23年2月11日(金)

場所:神奈川県立こども医療センター本館2階講堂

ソトス症候群研究からわかったこと、 期待されること

東北大学 医学部 ¹⁾精神・神経生物分野
²⁾小児科

¹⁾富田 博秋、²⁾福與なおみ

富田:ご紹介頂きました東北大学の富田とい
います。よろしくお願ひ致します。今日はソ
トス症候群の会にお招き頂きありがとござい
ました。私の方からは、ソトス症候群の研究
からわかったこと、期待されることについて発
表させて頂きたいと思ひます。

まず私は実際にソトス症候群のお子さんの
診療に携わっているわけではなく、原因遺
伝子の研究に携わってきました。今回、厚生
労働省難治性疾患克服研究事業の「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」研究班を立ち上げて、スライド
に示しましたが、黒澤先生や、今日来ている
東北大学の福與先生など、たくさんの先生
方にも加わって頂いて研究を進めていま
す。

厚生労働省 難治性疾患克服研究事業

「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」研究班

神奈川県立こども医療センター 遺伝科
黒澤健司
大阪府立母子保健総合医療センター 遺伝診療科
岡本伸彦
東北大学病院・小児科
福與なおみ
長崎大学・精神神経科
黒滝直弘
横浜市立大学 大学院 医学研究科 環境分子医科学部門
松本直通、西村章
東北大学 大学院 医学系研究科 精神神経生物学分野
富田博秋、小野千晶、齋藤前

今から約 50 年前にアメリカの内分泌学者、
ホアン・ソトス医学博士が、成長が速く、骨年

齢の亢進した、頭の大きく、特徴的な顔立ち
で、発達の遅れがあるといった似た症状のあ
る 5 人を報告されました。

ソトス症候群とは？

……何でソトス？

約50年前のアメリカ

1964年:

アメリカの内分泌学者、ホアン・ソトス医学博士と彼の同僚が、
異例の速さで成長し、骨年齢の亢進した、頭の大きく特徴的な
顔立ちを持つ、言葉や行動の習得に時間と努力を要するとい
う似た臨床症状のある血縁関係のない5人のお子さんの臨床
症状を報告し、独立した疾患ではないかと提唱

……ホルモンの異常はこの子供達から見つける事はなく遺伝
子によるものと推測

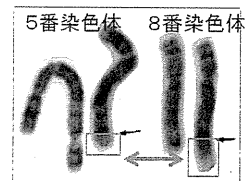
その気になって診てみると……

1~2万人に1人の割合でこのようなお子さんがおられる

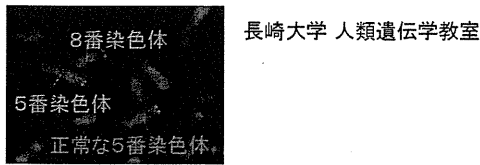
その後も世界から同じような症状をもつお子
さんの報告が出てきて、だいたい 1~2 万人
に 1 人くらいの割合で、このようなお子さんが
存在するだろうと推測されました。

約10年前の神奈川県立こども医療センター

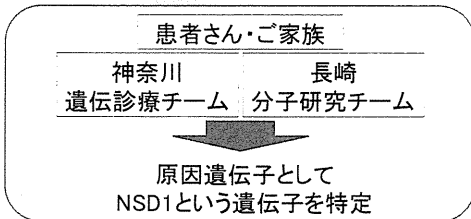
ソトス症候群の症状を示す患者さんのお一人に染色体検査で
5番目と8番目の一部が入れ替わっている染色体の構造異常



そして、約 10 年前に神奈川県立こども
医療センターの今泉先生、升野先生を中心
とするグループが、ソトス症候群の症状を示
す患者さんのお一人に染色体検査で5番目
と8番目の一部が入れ替わっている染色体
の構造異常があることを見つけ、長崎大学
の黒滝先生、松本先生、新川先生を中心と
するグループが原因遺伝子として、NSD1 と
いう遺伝子を特定しました。

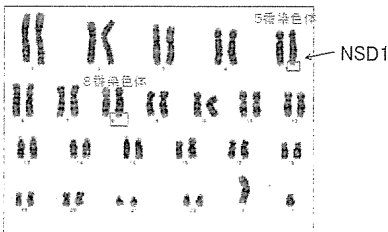


長崎大学 人類遺伝学教室



人には2~3万個の遺伝子があり、23対(46本)の染色体の上に規則正しく分散して配置されています。父親から1対(23本、2~3万個の遺伝子)、母親から1対(23本、2~3万個の遺伝子)を受け継いでいることになります。先程の NSD1 遺伝子を特定するきっかけとなったソトス症候群の患者さんは、5番目と8番目の一部が入れ替わっている染色体の構造異常があり、それまでも海外から5番染色体と、他の染色体とが入れ違っている染色体の構造異常をもつソトス症候群の患者さんがいくつか報告されていたため、5番染色体の端っこに原因遺伝子があるのではないかと調べた結果、NSD1が正常に働かないことでソトス症候群の症状がでることが分かったのです。

NSD1特定のきっかけとなったソトス症候群の患者さん
5番目と8番目の染色体の一部が入れ替わる構造異常
転座

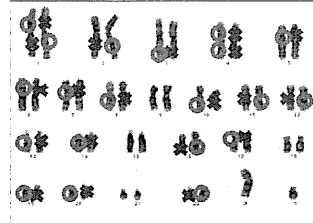


このような入れ替わりが原因でソトス症候群がおこることはソトス症候群の患者さんの中でも珍しい。

遺伝子が正常に働かないということは珍しいことではなく、誰でも、2~3万個の遺伝子

のうち、20個くらいは正常に働かない遺伝子がありますが、大抵は1対の遺伝子が正常に働かなくても、もう1対の遺伝子が働いていれば影響はありません。しかし、NSD1という遺伝子は、1つ正常に働かないだけで成長や体のあちこちに影響がでてくる遺伝子で、非常に重要な遺伝子だと考えられます。

誰でも2~3万個の遺伝子のうち
20個くらい正常に働かない遺伝子がある。



しかし、大抵は1対の遺伝子が正常に働かなくてももう1対の遺伝子が働いていれば目立った影響はない。

5番目の染色体にあるNSD1という遺伝子は1つ正常に働かないだけで成長や身体のあちこちに影響がでる。

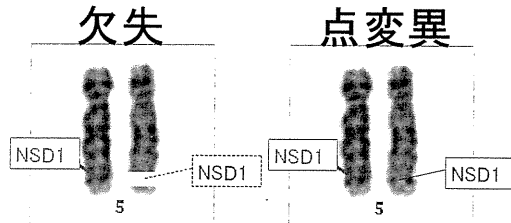


「ソトス症候群」

NSD1が正常に働かなくなる原因は大きく2つあって、1つはNSD1を含む染色体の一部がほんのすこし欠けている「欠失」、もう一つは染色体は欠けているところはないけれども、遺伝子の暗号に小さな傷がついている「点変異」というのがあります。欠失はFISH検査で診断をつけることができます。日本人は欠失のタイプが多いとされています。

「ソトス症候群」

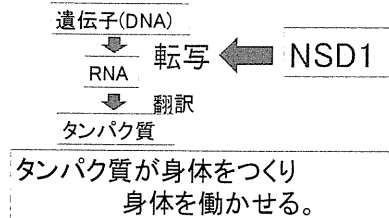
NSD1が正常に働かなくなる原因



染色体の構造ごと
NSD1が抜け落ちている。
染色体検査 (FISH)で診断可能。

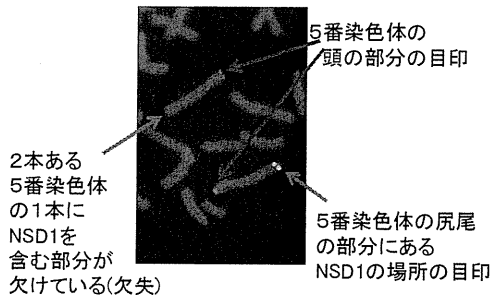
染色体は見た目変わりなし。
NSD1遺伝子に小さな傷。
染色体検査 (FISH)で診断不可能。

遺伝子(DNA)はタンパク質の設計図
遺伝子を元にタンパク質が合成する。



このような課題を解決するためには NSD1 が人体でどのような働きをして、NSD1 が働かないことでどのようにソトス症候群の症状が出てくるかを知る必要があります。NSD1 とは、核受容体 SET ドメイン を含むタンパク質1と言います。一般的に遺伝子はタンパク質の設計図であり、遺伝子の暗号をもとにしてタンパク質が作られます。そして、そのタンパク質が体を作って、働かせます。遺伝子からタンパク質を合成する際に、遺伝子から RNA というものに一度転写されてから、RNA からタンパク質が作られます。この転写という部分に NSD1 は関わっていると言われていませう。おそらく NSD1 は他の遺伝子の転写を調節することで、丁度良い量のタンパク質を作る状態にしているのだと考えられます。NSD1 が正常に働かないと、他の本来正常に働くはずの遺伝子が、うまくタンパク質にならないため、ソトス症候群のさまざまな症状が出現すると考えられます。

ソトス症候群の染色体検査 (FISH) 診断

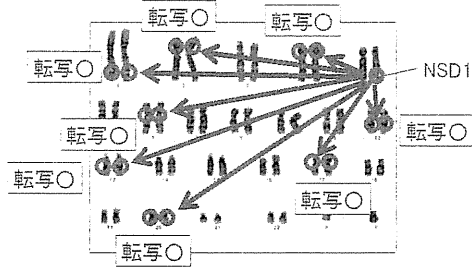


臨床の面で、残されている課題としては、3 つのことが挙げられます。1 つは、点変異が原因となっている症例の診断は簡単ではないという点、2 つ目は、原因によって症状の出方はどう異なるのか? という点。3 つ目としては、NSD1 に異常がないのにソトス症候群の症状を呈する症例はどう考えるべきか、という点です。

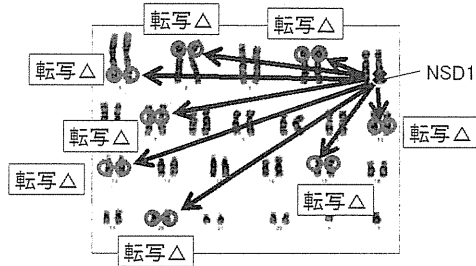
残されている課題

- ・点変異が原因となっている症例の診断は簡単ではない。
- ・原因によって症状の出方はどう異なるのか?
- ・NSD1に異常がないのにソトス症候群の症状を呈する症例

NSD1は他の遺伝子の転写を調節することで
丁度良い量のタンパク質を作る状態に貢献(多分)。



NSD1が正常に働かないと
他の本来正常に働くはずの遺伝子が
うまくタンパク質にならない。



「ソース症候群」の多彩な症状

遺伝子の研究の面では、NSD1 がどのような遺伝子の転写・タンパク質の合成に影響を及ぼしているのか、NSD1 のどの遺伝子への影響がソース症候群の多彩な症状の発現に関係しているのか、というのを解明していくことが課題となります。

残されている課題

- ・NSD1がどのような遺伝子の転写・タンパク質の合成に影響を及ぼしているのか？
- ・NSD1のどの遺伝子への影響がソース症候群の多彩な症状の発現に関係しているのか？

臨床の現場の課題としては、染色体検査をする以前に、臨床症状からソース症候群を診断することが、重要なのですが、一般の

残されている課題

染色体診断以前に臨床症状からの診断が重要だが簡単ではない。

- ・非常に多彩な臨床症状
- ・症状の出方に大きな個人差
- ・多くは非特異的な症状

症状の実態の把握、
知識の共有化・普及が大事

小児科の先生方にとっては、それは簡単なことではありません。理由としては、臨床症状が非常に多彩であること、症状の出方に大きな個人差があること、そして、一つ一つの症状をみても、多くは他の症候群や疾患でも見られるような、非特異的な症状であることが、診断を難しくさせていると思われます。これには、まずソース症候群の症状の実態を把握して、小児科の先生達への知識の共有化・普及が大事となってきます。

そこで具体的に、我々研究班では、本日、来られている福與先生を中心に臨床症状の実態の把握のために、全国調査を行っています。そして、分子レベルでは、点変異の方の診断を効率に行えるようなシステム作り、NSD1 以外の原因を特定していくことを目指しています。

残されている課題のまとめ (研究班の目指すところ)

- ・臨床症状の実態の把握
 - ・全国調査
 - ・神奈川、大阪での詳細調査
- ・分子レベルでの病態の解明
 - ・点変異診断の効率化
 - ・NSD1以外の原因の特定
- ・知識の共有化・普及

全国調査は、全国 373 施設を対象として、176 施設から回答を得ました。その結果、過

去5年間に診療したトス症候群の症例数 227 人でした。このうち FISH や NSD1 遺伝子検査で診断が確定している方は 100 人と半数以下でした。また 1~2 万人に 1 人という頻度からすると、今回の結果の人数は少なく、トス症候群が日常診療で見落とされている可能性が示唆されました。

本邦のトス症候群患者診断実態調査

対象: 全国の小児神経専門医研修認定施設 373施設
 結果: 回答数176施設(回答率47%)
 過去5年間に診療したトス症候群の症例数 227人

FISH検査で診断確定	87人
FISH検査陰性、NSD1遺伝子検査で診断確定	13人
染色体・遺伝子検査未施行	82人
FISH検査陰性、NSD1遺伝子検査未施行	32人
FISH検査陰性、NSD1遺伝子検査陰性	6人
未記入	7人

頻度 出生1から2万人に1人:
 0歳~14歳 推定450~850人の罹患者

トス症候群が日常診療で見落とされている可能性
 ・染色体・遺伝子検査による確定診断例は半数に満たない実態

またトス症候群の症状についての調査では、新生児期の黄疸・筋緊張低下・哺乳不全や、便秘・伝導性聴覚障害が海外の報告と比べてかなり少ない結果であり、今後は、これらの症状について診断基準で強調し、診断の見落としや遅れを改善する必要があると思われました。

本邦のトス症候群患者症状実態調査

対象: 全国の小児神経専門医と小児遺伝学会会員 1073人
 結果: 回答数574人(回答率53%)
 トス症候群を疑う10大症状

<ol style="list-style-type: none"> 1. 頭囲拡大(89%) 2. 特徴的な顔貌(89%) 3. 精神運動発達遅滞(82%) 4. 高身長(63%) 5. 胎生期の過成長(39%) 6. 骨年齢促進(28%) 7. てんかん(19%) 8. 問題行動(15%) 9. 頭部画像異常(10%) 10. 先天性心疾患(7%) 	<p>NSD1変異230人の臨床像 (Tatton-Brown et al. 2005)</p> <p>基本的な特徴 (90%以上の人にある特徴)</p> <p>主な特徴 (15~89%の人にある特徴)</p> <p>関連する特徴 (2つ以上の特徴が、15%未満の人にある特徴)</p>
---	---

新生児期の黄疸・筋緊張低下・哺乳不全: 本邦 5%以下
 便秘・伝導性聴覚障害: 本邦 1%以下

➡ 診断基準で強調し、診断の見落とし、遅れを改善

点変異診断の効率化については、現在トス症候群の患者さんと、健常対照者の血液由来の細胞の遺伝子を定量し、トス症候群で2倍以上に増加している遺伝子が19

個、半分以下に減少している遺伝子が11個みつかっています。NSD1 遺伝子に顕著な影響を受けていると考えられる候補マーカー遺伝子を探すことによって、点変異症例のスクリーニングや診断につなげていければと考えています。

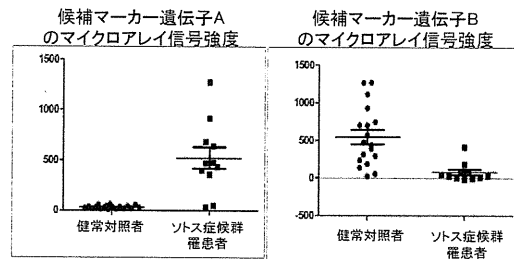
Cohort 1:
 トス症候群の患者さん5名と健常対照者6名

Cohort 2:
 トス症候群の患者さん6名と健常対照者12名

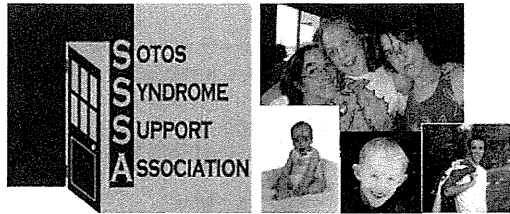
血液由来の細胞: 15,235 個の遺伝子を定量

トス症候群 > 健常対照者 (2倍以上に増加)
 19 個の遺伝子
 トス症候群 < 健常対照者 (半分以下に減少)
 11 個の遺伝子

トス症候群の患者さんで
 NSD1の下流で顕著な影響を受けている
 と考えられる遺伝子の候補



トス症候群のことを小児科の先生方や一般の方々にも知ってもらうということは、非常に重要です。アメリカでは、トス症候群支援機構というのが1988年に結成され、トス症候群の罹患者、家族、専門家が交流し、いろいろな活動を行っています。



ソトス症候群支援機構
www.sotosyndrome.org

米国稀少疾患機構 National Organization of
Rare Disorders (NORD) の一組織として活動

ソトス症候群: 家族向けハンドブック "Sotos Syndrome: A Handbook for Families"

Rebecca Rae Anderson, J.D.; M.S., Bruce A. Buehler, M.D., Bradley Schaefer, M.D.

(55ページのブックレット)

長崎大学・黒滝直弘先生が翻訳中

ソトス症候群: 家族向けハンドブック

第1章 ソトス症候群の概要

- ・出生時～成人に至るまでの経過
- ・診断～病因
- ・社会～学校～家族

第2章 医学と発達の評価

第3章 用語集

第4章 参考文献

この団体が、ソトス症候群の家族向けハンドブックを作成しており、これに関しては、現在長崎大学の黒滝先生が翻訳中であり、このハンドブックには、出生時から成人に至るまでの経過が細かく記載され、患者さんやご家族達のコメントなどものっています。

乳・幼児期

- ・身長、頭囲の成長、歯が生えるのが顕著に早い。
- ・筋緊張が低く、座る、這う、立つ、歩行の困難。
- ・摂食は大勢の乳児で問題、頭が座るのも遅い。
- ・微細運動(掴む、物で遊ぶ)、発語、表情をつくるのが苦手。
- ・顔面筋の未発達の影響で、口呼吸やよだれ。

幼少期

- ・今まで静かだった子供が、周りに興味を示し始め、他の人と交わるようになる。
- ・一方、子供は安易に苛立ち、叩いたり押ししたりし、ものごとに集中できず長続きしない。
- ・しばしば痛み鈍感、音に過敏。
- ・過度の食欲や喉の渇き、過剰な発汗。
- ・過成長は4歳を過ぎると少し落ち着き始めるが、筋緊張は幼少期を通して低い。
- ・その結果、排泄や摂食、着るなど行為はゆっくり。
- ・他人の言っている事の理解は堅実に発達するが、自発的な発語の発達遅れる。

就学期

- ・過成長の進度は遅くなるが、高身長傾向
- ・会話や機敏さ、器用さの問題と苦闘
- ・友人関係を築くのは困難を伴ったり、中には大人と一緒にいる方を好む子もいる。
- ・興奮を制御抑制しづらく癩癩をおこす、急激な気分の変動や不安感、恐怖感を感じることも。

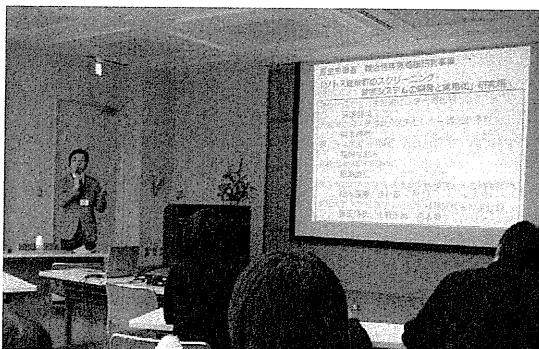
行動習慣の形成、学問の発展、健康管理、仲間との関係の適切な計画を維持して行くには、親と教師との強力な提携が重要である。

小学校も終盤になるにつれ、他の子供達が一気に成長し始めるようになると、子供の身長差は徐々に目立たなくなっていく。

女の子が思春期を迎えるのは平均的な年齢かやや早め。(骨成長が早い年齢で止まるため成人後の身長はそう高くない。)

男の子が思春期を迎えるのは平均的な年齢かやや遅め。(体が大きい事はある運動には有利にもなる半面、年相応で、格好良い服や靴を見つけるのに苦労。)

会話や機敏さ、器用さは引き続き向上。
特定の学習障害は残存する事もある。



卒業後の進路:

子供が確実に向上し学術的環境を楽しんでいれば、
大学への進学準備。

学術的環境が子供の存在にとって苦勞の種ならば、
生活技術に力を入れたプログラム、職業訓練。

どの思春期の子供も自己概念、
同年代から受け入れられる事、将来への不安と苦闘。
ソトス症候群の子供は特に成長過程における
精神的激変に弱い事がある。

もし、学業や家族生活が不調になり始めたら、
迷うこと無く学校のカウンセラー、心理療法士、
その他信頼のおける専門家に相談を。

事例紹介

・息子の先生は、私が息子の症候群と癲癇について、教室で皆に話す事に同意してくれました。息子は恥ずかしがりましたが、明らかなに役に立ちました。

・私達の娘は、同年代の子達と上手くやっています。娘は友達になるのに、叩いたり蹴ったりしてはいけないという事を学んでいます。娘は近所の年下の子供達と遊ぶ事をよく選びます。

・息子はテレビを見るのがとても好きで一人で遊ぶ事が多いですが、働きかければグループに参加します。

・常に子供は清潔で魅力的に身繕いした恰好をさせてます。'健常児'よりも良く見えるようにしておくことは受け入れられる上で有利だと思うからです。

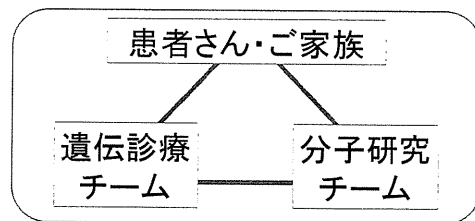
成年期

骨の過成長が止まり身長も平均範囲内に収まりがち。
(中には長身も)
身体のバランスもあまり目立たなくなるため
症状を見分ける事は難しい。

仕事は専門職から作業所まで様々。
微妙な表情などの認知が苦手だったり、不安、
強迫観念、恐怖症などで困ることもある。

大人のソトス症候群の信頼できる情報は数少ない。
信頼できる情報は、今の子供達の世代が成人に
成長する事で集まり始めるであろう。

最後になりますが、ソトス症候群の患者さんとご家族の皆さん、実際にソトス症候群の診療に携わっている先生方、そして、私達のような分子レベルでの研究チームが、交流し情報を共有していくことが非常に重要と考えています。今日はありがとうございました。



(休憩)

スタッフ紹介

榎本:本日参加しているスタッフの紹介をさせていただきます。先程ご発表頂いた、東北大学の精神・神経生物分野で研究されている富田博秋先生、そして東北大学小児科の福與なおみ先生、愛知県心身障害者コロニー中央病院から水野誠司先生、川崎福祉医療大学から認定遺伝カウンセラーの山内泰子先生です。そして神奈川県立こども医療センター 遺伝科の黒澤先生、古谷先生、