

Amsterdam, The Netherlands.2011.

- | | | |
|-----|--|------------------------------|
| 3. | 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 | H. 知的財産権の出願・登録状況
（予定を含む。） |
| 4. | 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 | 1. 特許取得
なし |
| 5. | 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 | 2. 実用新案登録
なし |
| 6. | 石川亜貴、富永牧子、榎本啓典、古谷憲孝、上田秀明、康井制洋、黒澤健司 高分解融解曲線分析法 (HRM) による Marfan 症候群原因遺伝子 FBN1 変異スクリーニング、第 114 回日本小児科学会、東京、2011 | 3. その他 |
| 7. | 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、幕張、2011 | |
| 8. | 石川亜貴、田中藤樹、重富浩子、統晶子、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、幕張、2011 | |
| 9. | 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、幕張、2011 | |
| 10. | 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. | 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 | |

第 14 番染色体父性片親性ダイソミー関連疾患の出生前所見に関する研究

研究分担者 国立成育医療研究センター 周産期センターセンター長 左合 治彦
研究協力者 国立成育医療研究センター 周産期センター産科医員 佐々木愛子

研究要旨

第 14 番染色体父性片親性ダイソミー(paternal Uniparental Disomy 14: upd(14)pat) 関連疾患は出生後に疑われる例がほとんどであったが、表現型が広く知られ始めたことにより、胎内で超音波検査にて判明する所見が多くなってきたと言える。既知の解析症例に対し追加調査を行い、妊娠方法と疾患発生の関係性を調査したが、生殖補助技術(ART)との強い関連性は認めなかった。ただし、母体年齢において、日本の厚生労働省による報告におけるデータと比較し、疾患群では高い傾向にあると推測された。また、今回の自験解析例の次子妊娠に対し出生前検査を施行し、その報告を行った。

A. 研究目的

第 14 番染色体父性片親性ダイソミー(paternal Uniparental Disomy 14: upd(14)pat)関連疾患はインプリンティング遺伝子の発現異常により生ずるもので、出生直後から肺低形成にともなう重度の呼吸障害を呈し、長期の集中管理を要する疾患である。従来は出生後に初めて upd(14)pat を疑い、緊急治療を行うことがほとんどであった。しかしながら、近年、upd(14)pat の報告例が散見されるようになり、出生前所見についての知見が得られるようになってきている。

Beckwith-Wiedemann 症候群などのインプリンティング異常症は高齢妊娠や生殖補助技術(ART)による妊娠との関連を示唆されていることから、疾患の発生と妊娠方法との関連性を調査することを目的とした。

B. 研究方法

upd(14)pat について解析した全 30 例につき詳細な経過について追加アンケート調査し再検討を行った。

また、今回、upd(14)pat 表現型をもつ長子の病因が母親由来の 14 番染色体インプリント領域を含む欠失と判明している家系において、次子妊娠の出生前診断の機会を得たので、その詳細につき報告を行った。

C. 研究結果

今回、全症例を対象に病歴の追加調査を行ったが、その内 14 例において不妊治療の有無・出産時の両親の年齢につき確認し得た。自然妊娠症例は 13 例で、1 例のみ体外受精による妊娠であった。その他の 16 症例については不妊治療歴について不明または無回答であった。母親の出産時年齢は、平均 34.3 歳(±6.7、26-47)で、父親の出生時年齢は、平均 34.1 歳(±4.6、26-43)であった。一般集団における父親の平均年齢の日本のデータは存在しないものの、母親の年齢においては、厚生労働省のデータである母親の第 1 子平均出産年齢 29.7 歳、第 3 子平均出産年齢 31.7 歳と比較し、現在、日本における合計特殊出生率は 1.37 であることを考えると、比較的高齢であると推測できる。

また、今回、upd(14)pat 表現型の長子の病因が自身の微細欠失によると確認されている母親において、次子妊娠の出生前診断の機会を得た。遺伝カウンセリングの上、妊娠 14 週 4 日に絨毛生検を行い、FISH 法と COBRA 法を用いて胎児の欠失の有無を検討した。結果は、FISH 法にて当該領域の欠失はなく、また COBRA 法にて両親由来のアレルを確認し得たため、非罹患児であると診断した。

D. 考察

upd(14)pat は、その臨床症状が知られるようになり、出生後の診断だけではなく、妊娠中の胎児超音波所見

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

より、出生前診断される症例が報告されるようになってきた。しかし、胎内で超音波異常所見として症状が出現する時期は、妊娠中期以降のことが多く、妊娠初期の出生前診断の報告は未だなされていない。

今回、次子に再発する可能性のある母親において、妊娠初期に絨毛生検を行い、出生前検査にて非罹患児であることを確認し得た症例を経験した。出生前に診断することにより、妊娠管理法や分娩施設の選択など、妊婦本人にも有益な情報をえることができ、周産期管理をするにあたり、有効であったと言える。

E. 結論

今回、追加調査にて妊娠方法を聴取し得た症例 14 例においては、生殖補助技術（ART）と、upd(14)pat との強い関連は見られなかったが、母体高齢の傾向を認めた。

また、upd(14)pat 表現型をもつ発端者の解析を機に次子再発リスクが 1/2 と想定しえた症例において、出生前検査を施行することが可能であった。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

佐々木 愛子、鈴木 朋、今野 秀洋、住江 正大、林 聡、左合 治彦、小崎 里華、鏡 雅代. upd14 の出生前診断を行った 1 例. 第 56 回日本人類遺伝学会学術集会、幕張、2011

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

14番父性片親性ダイソミー（UPD(14)pat）における胸郭変形の検討の研究

研究分担者 宮崎 治 国立成育医療研究センター放射線診療部医長

研究要旨:UPD(14)pat におけるコートハンガー型肋骨変形は、他の骨系統疾患に比し、有意に著明であり、疾患特異的と考えられる。また経時的に改善傾向がなく、新生時期を過ぎても診断的価値が高かった。一方ベル型胸郭は他の症候群に比し有意であるが、経時的に異常所見は改善し、新生時期を過ぎると診断的価値は低下する。

共同研究者

西村 玄 東京都立小児総合医療センター（放射線科）

A. 研究目的

新しい遺伝子刷り込み異常症である14番父性片親ダイソミー表現型（以下UPD(14)pat）の胸郭変形につき、その他の胸郭低形成を呈する骨系統疾患と鑑別可能か、また経時的な所見の変化を検討する。

B. 研究方法

14番染色体異常が証明された11例のUPD(14)patの胸部単純X線撮影正面像の肋骨の上方凸の角度（coat hanger 角度;以下CH角）と、ベル型胸郭の形態（中部/最大胸郭横径比 mid/widest ratio; 以下m/w ratio）を計測した。比較対照群は胸郭低形成を呈する骨系統疾患9例（Thanatophoric Dysplasia 6例、Ellis-van Creveld症候群 2例、Jeune症候群1例 以下TD群）である。経時的変化は上記11例の対象のうち、時期の異なる単純X線撮影が得られた4例（最長5歳時）を対象とした。また新生児呼吸窮迫症候群（以下RDS）と診断され、長期経過観察された5例（最長6歳時まで）を比較対象にCH角と、w/m ratioの変化をそれぞれ観察し比較した。

（倫理面への配慮）

個人情報とは特定されない

C. 研究結果

UPD(14)patの肋骨CH角（ $35.3 \pm 4.8^\circ$ ）はTD群（ $-3.3 \pm 13^\circ$ ）に比し有意に上方凸であった（ $p < 0.01$ ）。またm/w ratioもUPD(14)pat（ $77 \pm 10\%$ ）はTD群（ $86 \pm 3.3\%$ ）

に比し有意にベル型であった（ $p < 0.05$ ）。

UPD(14)patのCH角は経時的には不変であり、年齢を経ても改善が見られない傾向であったが、m/w ratioは経時的に改善し、比較対象であるRDSとの差異がなくなる傾向を認めた。

D. 考察

UPD(14)patにおけるコートハンガー型肋骨変形は経時的に改善傾向がなく、新生時期を過ぎても診断的価値が高かった。一方ベル型胸郭は他の症候群に比し有意であるが、経時的に異常所見は改善し、新生時期を過ぎると診断的価値は低下する。

E. 結論

UPD(14)patにおけるコートハンガー型肋骨変形は、他の骨系統疾患に比し、有意に著明であり、疾患特異的と考えられる。

F. 健康危険情報

（総括研究報告書にまとめて記入）

G. 研究発表

1. 論文発表

- Miyazaki O, Nishimura G, Kagami M, Ogata T. Radiological evaluation of dysmorphic thorax of paternal uniparental disomy 14. *Pediatric Radiology*. 41(8):1013–1019, 2011.

2. 学会発表

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

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

14 番染色体父親性ダイソミーおよび類縁疾患の遺伝学的原因別頻度の研究

研究協力者 柴崎淳 神奈川県立こども医療センター新生児科 医長

研究要旨

平成 21 年度に施行した全国一次調査の結果 35 名の 14 番染色体インプリンティング領域のメチル化可変領域のメチル化異常を認めた。うち、臨床情報が得られた正常核型の症例 26 例について病因別頻度を算出し、他のインプリンティング異常症と比較検討した。

A. 研究目的

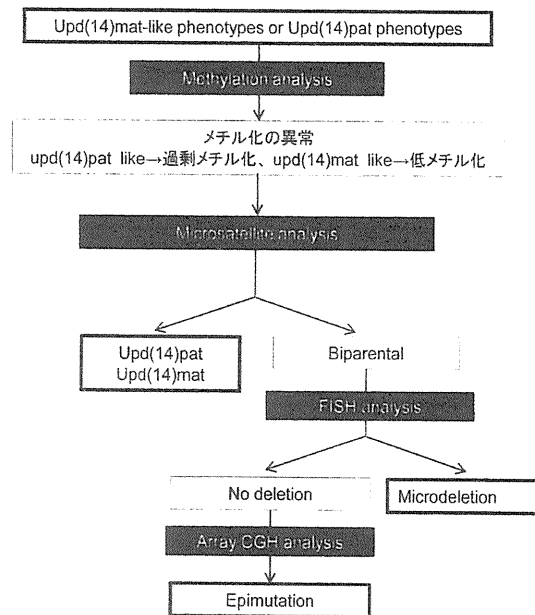
14 番染色体父親性ダイソミー (UPD(14)pat) は胎児期より羊水過多、胎盤過成長を呈し、出生後はベル型と形容される小胸郭、臍帯ヘルニアなどの腹壁の異常、特徴的な顔貌などを示すが、その疾患概念はほとんど浸透していない。UPD(14)pat 表現型は 14 番染色体長腕 32.2 領域に存在するインプリンティング遺伝子群の発現異常により生じることが明らかとなっており、その遺伝学的病因は UPD(14)pat、インプリンティング調節領域を含む欠失、インプリンティング調節領域であるメチル化可変領域のメチル化異常によるエピ変異である。本疾患の診断には遺伝子診断が必須であり、その遺伝子診断法は、平成 21 年度に我々が確立した。本年度は、一次調査、その後の遺伝子診断により、本疾患群であると確定診断された症例の遺伝学的病因別頻度を算出し、病因別に出産時の両親の年齢を比較検討し、両親の年齢と本疾患の発症との関連について検討する。さらに、他のインプリンティング異常症における遺伝学的病因別頻度を検討し、14 番染色体インプリンティング異常症の発症病因の特徴を明らかにする。

B. 研究方法

UPD(14)pat 表現型を示す患者のゲノム DNA を用いて、スクリーニング法としてはじめにメチル化解析を行う。具体的には、メチル化可変領域にプライマーを設計し、患者白血球から抽出したゲノム DNA をバイサルファイト処理し、これをテンプレートとして、PCR を行い、得られた PCR 産物をメチル化状態の違

いにより切れ方のことなる制限酵素で処理し電気泳動後、バンドの濃度差によりメチル化状態を判定する。メチル化テストで異常を認めた症例に対しては、両親のゲノム DNA を用いてマイクロサテライトマーカー解析を行い、14 番染色体の親由来を調べる。ダイソミーが否定された症例に対しては、二か所のメチル化可変領域を含む FISH プロブを用いて FISH 解析を行い微小欠失の有無を検索する。さらに 14 番染色体インプリンティング領域にプロブを作成したカスタム CGH アレイを用いて欠失、重複などを検索し、コピー数異常を認めない症例をエピ変異とした。

遺伝子解析方法



メチル化異常を認めた症例については、主治医に出生時の両親の年齢、核型などを問い合わせ、情報が得られた 26 例を対象に、病因別の出生時の両親の年齢を比較検討した。

（倫理面への配慮）

使用したサンプルはすべて（独）国立成育医療研究センター倫理委員会の承認を得たうえで行われている。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承諾を得た。自験例における臨床情報は全ての個人情報に潜在化させ、個人情報の取り扱いには十分な注意を払っている。

C. 研究結果

正常核型で、両親の年齢が判明した 26 症例のうち、UPD(14)pat 17 名 (65.4%)、微小欠失 5 名 (19.2%)、エピソード変異 4 名 (15.4%)であった。

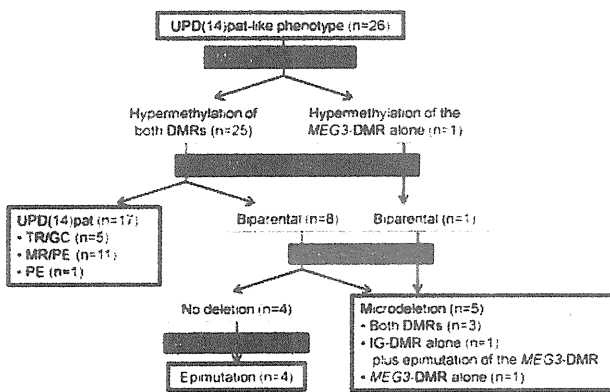


Figure 1 Classification of 26 patients with UPD(14)pat-like phenotype.

もっとも多い UPD(14)pat についてマイクロサテライトマーカー解析の結果から、monosomy rescue (MR), trisomy rescue (TR), gamete complementation (GC), post-fertilization mitotic error (PE) に分類した。MR、GC は卵子、TR、GC は精子における減数分裂異常により生じ、PE は体細胞分裂時の異常により生じる。そこで、マイクロサテライトマーカー解析の結果にもとづき、UPD(14)pat の発症メカニズムを分類し、その発症因子となりうる出生時の両親の年齢について検討した。

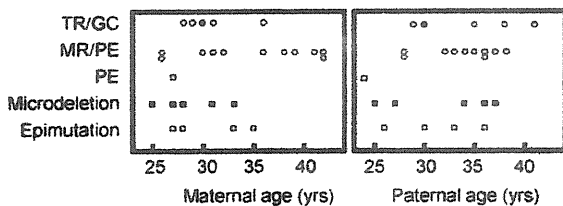


Figure 2 The distribution of parental ages at childbirth according to the underlying genetic causes for the development of UPD(14)pat-like phenotype and UPD(14)pat subtypes. Of the five plots for the TR/GC subtype, open and black circles indicate the TR/GC subtype due to non-disjunction at paternal M1 and M2, respectively.

35 歳以上で児を出産した母親の割合は卵子の第一減数分裂の不分離に起因する MR を含む MR/PE 群に有意に高かった。同様に母親の平均出産年齢は MR/PE 群で有意に他の群に比較して高かった。父親の年齢には有意差は認めなかった。

D. 考察

14 番染色体父親性ダイソミー及び類縁疾患における遺伝学的病因別頻度はダイソミー17 名 (65.4%)、微小欠失 5 名 (19.2%)、エピソード変異 4 名 (15.4%)であった。11 番染色体インプリンティング異常症である Beckwith-Wiedemann 症候群、7 番染色体、11 番染色体インプリンティング異常症である Silver-Russell 症候群、15 番染色体インプリンティング異常症である Prader-Willi 症候群および Angelman 症候群とその遺伝学的病因別頻度を比較した。14 番染色体父親性ダイソミー及び類縁疾患はダイソミーの頻度が他のインプリンティング疾患に比較し高く、原因不明症例を認めない。これは、14 番染色体インプリント領域周辺に欠失が起こりやすいリピート配列が特に存在していないこと、責任領域は 14 番染色体インプリンティング領域だけであること、臨床像が非常に特異的で臨床的に鑑別が容易であることが推測される。

	UPD(14)pat-like phenotype	BWS	SRS	AS	PWS
Uniparental disomy	65.4%	16%	10%	3-5%	25% (25%)
	UPD(14)pat	UPD(11)pat (mosaic)	UPD(7)mat	UPD(15)pat	UPD(15)mat
Cryptic deletion	19.2%	Rare	Rare	70%	70% (72%)
Cryptic duplication					
Epimutation					
Hypermethylation	15.4%	9%			2-5% (2%)
Affected DMR	IG-DMR/MEG3-DMR	HI9-DMR			SNRPN-DMR
Hypomethylation		44%	>38%	2-5%	
Affected DMR		KvDMR1	HI9-DMR	SNRPN-DMR	
Gene mutation		5%	10-15%		
Mutated gene		CDKN1C		UBE3A	
Unknown	25%	>40%	10%		
Reference	This study	15	16	17	8, 17

BWS: Beckwith-Wiedemann syndrome, SRS: Silver-Russell syndrome, AS: Angelman syndrome, and PWS: Prader-Willi syndrome.
Patients with abnormal karyotypes are included in BWS and AS, and not included in SRS. In PWS, the data including patients with abnormal karyotypes are shown, and those from patients with normal karyotype alone are depicted in parentheses.

14 番染色体父親性ダイソミーおよび類縁疾患において最頻度の病因は UPD(14)pat であった。

UPD(14)pat をマイクロサテライトマーカー解析のパターンから、正常精子と 14 番染色体を持たない卵子が受精し、その後父親由来の 14 番染色体が倍加することにより生じる MR、二倍体の精子と正常卵子が受精後に卵子由来の 14 番染色体が消失することにより生じる TR、14 番染色体をもたない卵子と 14 番染色体を 2 本持つ精子の受精により生じた GC、受精後の

体細胞分裂時の異常により生じた PE に分類したとこと、卵子の形成異常に起因する MR を含む MR/PE (マイクロサテライトマーカー解析の結果からは MR と PE の区別はつかない) が多く、さらに、35 歳以上の母親の割合、平均出産年齢は、MR/PE はそれ以外 (MR 以外の全ての UPD(14)pat, 微小欠失、エピ変異) と比較して有意に高いことが判明した。これは母親の出産年齢の高齢化が UPD(14)pat 発症のリスクファクターであることを示唆すると考えられる。

E. 結論

14 番染色体父親性ダイソミー及び類縁疾患の病因学的遺伝学的頻度を明らかとした。さらに、最頻度の UPD(14)pat の発症に母親の出産年齢の高齢化が最も関与することを明らかとした。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Shimokaze T, Itani Y, Shibasaki J. Direct hyperbilirubinemia caused by severe subgaleal hemorrhage with ischemic liver injury. *Pediatric International* 53(6):10821084. 2011.
2. Niwa T, Aida N, Kawaguchi H, Obata T, Kwee TC, Tachibana Y, Shibasaki J, Takahara T. Anatomic dependency of phase shifts in the cerebral venous system of neonates at susceptibility-weighted MRI. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 34(5):10311036, 2011.
3. Shinkai M, Ohhama Y, Honda S, Kitagawa N, Mochizuki K, Take H, Hirata Y, Usui Y, Shibasaki J, Ueda H, Aida N. Recanalized umbilical vein as a conduit for mesenterico/porto-Rex bypass for patients with extrahepatic portal vein obstruction. *Pediatric Surgery International*. 27(3):3159, 2011.
4. 豊島勝昭, 川滝元良, 柴崎淳, 斎藤朋子, 小谷牧, 金井裕二, 渡辺達也, 松井潔, 星野陸夫, 大山牧子, 猪谷泰史, 胎児・新生児の麻酔と鎮静 超低出

生体重児の急性期循環管理における塩酸モルヒネ静注療法の有効性と安全性について(解説)
周産期学シンポジウム 29: 95102, 2011.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

14 番染色体父親性ダイソミーおよび類縁疾患の診断基準・治療指針の作成の研究

研究分担者 鏡 雅代 国立成育医療研究センター研究所分子内分泌研究部 上級研究員

研究要旨

平成 21 年度に行った全国一次調査、平成 22 年度に行った遺伝子診断された患者の主治医に対する詳細な臨床情報調査の結果をもとに 14 番染色体父親性ダイソミーおよび類縁疾患の診断基準・治療指針を作成した。

A. 研究目的

14 番染色体父親性ダイソミー (UPD(14)pat) は胎児期より羊水過多、胎盤過成長を呈し、出生後はベル型と形容される小胸郭、臍帯ヘルニアなどの腹壁の異常、特徴的な顔貌などを示すが、症例報告を認めるのみで、その診断基準や治療指針は存在していない。本研究では遺伝子診断にて確定診断が得られた症例における臨床像、長期予後を明らかとし、診断基準、治療指針を作成することにより、医療の均てん化をはかり、本疾患患者の生命予後の改善、生活の質の向上をはかることを目的とする。

B. 研究方法

分担研究者柴崎が記載したように平成 21 年度に UPD(14)pat 表現型を持つ患者の有無を問う全国一次調査を全国の周産期センター、遺伝外来を持つ施設を対象に行った。UPD(14)pat 表現型をもつ患者ありとの返答のあった施設に対し、遺伝子診断の依頼を行い、承諾を得た患者および両親の検体を用いて遺伝子診断を行った。遺伝子解析方法の詳細については柴崎の報告書に記載した。遺伝子診断された症例の主治医に対し、詳細な臨床像、長期経過を質問紙法にて調査した。その結果については、黒澤らの報告書に記載した。この結果をもとに、14 番染色体父親性ダイソミーおよび類縁疾患の診断基準、治療のてびきを作成した。

(倫理面への配慮)

使用したサンプルはすべて（独）国立成育医療研究センター倫理委員会の承認を得たうえで行われている。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

書により承諾を得た。自験例における臨床情報は全ての個人情報に潜在化させ、個人情報の取り扱いには十分な注意を払っている。

C. 研究結果

作成した診断基準は以下の通りである。

出生前

特徴的な超音波所見

①羊水過多

（妊娠中期以降、頻回の羊水除去を要す）

②胸郭低形成（ベル型・コートハンガー型）

③巨大胎盤

その他、参考所見

- 軽度四肢短縮
- 腹壁異常（臍帯ヘルニア等）

出生後

主症状

- 特徴的な小胸郭（コートハンガー型、ベル型）と呼吸障害
- 腹壁の異常（臍帯ヘルニア、腹直筋離開）
- 特徴的顔貌（前額部突出、眼瞼裂狭小、平坦な鼻梁、小顎、前向き鼻孔、突出した人中）

副症状

- 発達遅延
- 摂食障害
- 翼状頸・短頸
- 喉頭軟化症
- 関節拘縮
- 側弯症
- 鼠径ヘルニア

治療の手引きは以下の通りである。

胎児期

- ・ 適宜羊水吸引術を施行し、可能な限り満期まで妊娠継続を図る。
- ・ 出生時に重度の呼吸障害を呈するため、新生児科医師立会いで分娩を行う。

出生後

呼吸障害：呼吸障害の原因となる喉頭軟化，気管・気管支軟化，胸郭低形成が成長にともない改善するまで、数ヶ月間の人工呼吸管理、1年程度の酸素を必要とすることが多い。人工呼吸器からの離脱には、気管気管支軟化症のほかに、胸郭の成長が必須であり、早期からの呼吸リハビリテーションの導入を考慮する。

腹壁異常：臍帯ヘルニアの外科手術の際、腹圧が上昇し、呼吸障害が悪化する可能性があり注意が必要である。排便障害に対し、浣腸、緩下剤投与を行う。

発達障害：適切な呼吸管理下での療育参加が、長期的な発達予後改善を促す。

経口摂取障害：摂食リハビリを考慮する。

その他：3例に肝芽腫発症を認めており、腹部エコー、腫瘍マーカーなどによる注意深いフォローが必要である。

D. 考察

14番染色体父親性ダイソミー及び類縁疾患の表現型として特徴的なのはベル型と形容される小胸郭、羊水過多、腹壁の異常であり、これらは、ほぼ全例に認められる。ベル型の小胸郭は、胎児期にエコーにて診断可能であり、早期診断、治療に有用であると考えられる。本研究の結果、臨床像として明らかとなったこととして、特に重要な点が三点ある。①早産児は予後不良の症例が多く、適切な母体管理により満期近くでの出生が児の予後改善に役立つこと。②出生直後からの呼吸障害はほぼ全例において認められるが、胸郭の成長にともない呼吸障害が改善し、人工呼吸器離脱後は呼吸器感染を繰り返すことは少なく、発達遅延を認めるものの、日常生活は可能である。③35症例中3例において肝芽腫発症を認めたことである。治療は基本的に対症療法となるが、これらの点に留意した治療が患児の予後改善に必要と考えられる。胎生期の管理

としては、適切な羊水除去術、出生直後から発症すると予想される呼吸障害に対処することができる病院への母体搬送が重要と考えられる。出生直後から認められる呼吸障害は人工呼吸管理、酸素投与を必要とするが、人工呼吸器からの離脱には気管気管支や胸郭の成長が必須であり、早期からのリハビリが重要となる。人工呼吸器離脱後に呼吸器感染を繰り返す症例は少なく、生命予後はよいと考えられる。神経運動発達は全例に遅れを認めるが、就学年齢に達した症例は全例通学できていることから、通常の日常生活は可能と考えられる。その他、哺乳不良もほぼ全例に認め、長期の経管栄養を必要とする症例が多い。適切な摂食リハビリが重要であると考えられる。注意すべき合併症としては、肝芽腫の合併があげられる。肝芽腫合併3症例は全例、腹部腫瘍として発見され、2例は死亡している。肝芽腫の早期発見早期治療を目的に、本疾患患者のフォローアップにあたっては、定期的な腹部エコー、腫瘍マーカーなどによる腫瘍の検索も必要と考えられた。

E. 結論

14番染色体父親性ダイソミー及び類縁疾患の診断基準、治療の手引きを作成した。今後学会発表、論文発表、当研究班ホームページ上への公開などで、周知を図っていく。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kagami M, Kato F, Matsubara K, Sato T, Nishimura G, Ogata T. Relative frequency of underlying genetic causes for the development of UPD(14)pat-like phenotype. *European Journal of Human Genetics* (in press).
2. Miyazaki O, Nishimura G, Kagami M, Ogata T. Radiological evaluation of dysmorphic thorax of paternal uniparental disomy 14. *Pediatric Radiology*. 41(8):1013-1019, 2011.

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

- | | |
|--|-----------------|
| 3. <u>鏡雅代</u> 、加藤芙弥子、松原圭子、渡部功之、有阪治、緒方勤. 14 番染色体インプリンティング遺伝子群の調節において、IG-DMR と MEG3-DMR は異なった役割をはたす. ホルモンと臨床 (印刷中) | 1. 特許取得
なし |
| 4. <u>鏡雅代</u> . 性染色体異常症. 今日の治療指針 医学書院 (印刷中) | 2. 実用新案登録
なし |
| | 3. その他 |

2. 学会発表

1. 鏡雅代、松岡健太郎、加藤芙弥子、宮戸真美、松原圭子、深見真紀、山中美智子、鈴木伸宏、永井敏郎、緒方勤. RTL1 遺伝子の胎盤における機能の解明：胎盤発育不全、子宮内胎児発育遅延の原因解明をめざして. 第 45 回日本小児内分泌学会学術集会、埼玉、2011.
2. 鏡雅代、黒澤健司、宮寄治、柴崎淳、左合治彦、西村玄、深見真紀、緒方勤. 14 番染色体父親性ダイソミー症候群：遺伝学的病因、臨床像、治療. 第 56 回日本人類遺伝学会学術集会、幕張、2011.
3. 佐々木愛子、鈴木朋、今野秀洋、住江正大、林聡、左合治彦、小崎里華、鏡雅代. upd14 の出生前診断を行った 1 例. 第 56 回日本人類遺伝学会学術集会、幕張、2011
4. 鏡雅代、松岡健太郎、加藤芙弥子、宮戸真美、山中美智子、鈴木伸宏、松原圭子、佐藤智子、永井敏郎、緒方勤: 14 番染色体インプリンティング遺伝子の胎盤における機能と発現調節メカニズムの解明、第 5 回エピジェネティクス研究会、熊本、2011.
5. 鏡雅代、松岡健太郎、加藤芙弥子、宮戸真美、山中美智子、鈴木伸宏、松原圭子、佐藤智子、永井敏郎、緒方勤: 14 番染色体インプリンティング遺伝子の胎盤における機能と発現調節メカニズムの解明、第 34 回 日本小児遺伝学会、横浜、2011.
6. 鏡雅代、加藤芙弥子、松原圭子、佐藤智子、緒方勤. 14 番染色体父親性ダイソミー症候群の病因別頻度の解明: 第 114 回日本小児科学会、東京、2011

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

研究成果の刊行一覧表

別紙4

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Kagami M, Kato F, Matsubara K, Sato T, Nishimura G, Ogata T.	Relative frequency of underlying genetic causes for the development of UPD(14)pat-like phenotype.	European Journal of Human Genetics			(in press)
<u>Miyazaki O</u> , Nishimura G, <u>Kagami M</u> , Ogata T.	Radiological evaluation of dysmorphic thorax of paternal uniparental disomy 14	Pediatric Radiology	41	1013-1019	2011
Tohyama J, Yamamoto T, Hosoki K, Nagasaki K, Akasaka N, Ohashi T, Kobayashi Y, <u>Saitoh S</u> .	West Syndrome Associated with Mosaic Duplication of FOXP1 in a Patient with Maternal Uniparental Disomy of Chromosome 14.	American Journal of Medical Genetics A	155A	2584-2588	2011
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 Diagnosis and Therapy	30	184-188	2011
鏡雅代、加藤美弥子、松原圭子、渡部功之、有阪治、緒方勤.	14番染色体インプリンティング遺伝子群の調節において、IG-DMRとMEG3-DMRは異なった役割をはたす.	ホルモンと臨床			(印刷中)

研究成果の刊行物・別刷り

Congenital Omphalocele and Polyhydramnios: A Study of 52 Cases

Katsusuke Ozawa^{a,d} Hiroshi Ishikawa^a Yasuyo Maruyama^a Tomoko Nagata^a
Hiromi Nagase^a Yasufumi Itani^b Kenji Kurosawa^c Michiko Yamanaka^{a,e}

Divisions of ^aObstetrics and Gynecology, ^bNeonatology and ^cMedical Genetics, Kanagawa Children's Medical Center, Yokohama, and ^dDivision of Obstetrics and Gynecology, Tokyo Metropolitan Otsuka Hospital, and ^eDepartment of Integrated Women's Health, St. Luke's International Hospital, Tokyo, Japan

Key Words

Omphalocele · Polyhydramnios · Associated anomalies

Abstract

Introduction: Unlike gastroschisis, congenital omphalocele is often associated with other anomalies and is frequently complicated by polyhydramnios. We examined the relationships between polyhydramnios, pregnancy outcome and fetal prognosis. **Patients and Methods:** Clinical data from cases diagnosed antenatally with congenital omphalocele from 1993 to 2006 were analyzed retrospectively. **Results:** Fifty-two cases were diagnosed antenatally with congenital omphalocele, and 38 of these pregnancies resulted in delivered infants. Of these 38 pregnancies, 55.3% were preterm births before 37 weeks of gestation. The mean birth weight was 2,148 g (n = 38). Associated anomalies were recognized in 29 cases (76.3%), including 13 cases (34.2%) of chromosomal aberrations. There were 2 cases of trisomy 13, 10 cases of trisomy 18 and 1 case of trisomy 21. Polyhydramnios was detected in 14 cases (36.8%), and other anomalies were present in all of these cases. **Discussion:** For antenatal evaluation in cases of congenital omphalocele, it is important to examine the fetus for associated anomalies or underlying disease, especially when polyhydramnios is detected.

Copyright © 2011 S. Karger AG, Basel

Introduction

The prevalence of congenital omphalocele has been estimated to be 1 per 3,000–4,000 births in Western countries [1]. In Japan, the prevalence during the period 1997–2006 was reported as 1 per 2,500 births by the Japan Association of Obstetricians and Gynecologists Program of Birth Defects Monitoring [2]. Congenital omphalocele is often associated with other anomalies; chromosomal aberrations are observed in 30–40% of cases, and multiple anomalies including chromosomal aberrations are observed in 67–88% of cases [1]. This tendency is not found in other anterior abdominal wall defects such as gastroschisis, which is rarely associated with other anomalies. Although antenatal diagnosis of abdominal wall defects does not improve the prognosis [3], antenatal evaluation is important for the appropriate antenatal and postnatal management of the potential co-occurring complex conditions, such as polyhydramnios, associated anomalies and premature birth. We examined the relationships between polyhydramnios, pregnancy outcome and fetal prognosis in cases of congenital omphalocele. We found that congenital omphalocele with polyhydramnios is strongly associated with the presence of other anomalies or an underlying disease.

KARGER

Fax +41 61 306 12 34
E-Mail karger@karger.ch
www.karger.com

© 2011 S. Karger AG, Basel
1015-3837/11/0303-0184\$38.00/0

Accessible online at:
www.karger.com/ftd

Michiko Yamanaka, MD, PhD
9-1 Akashi-cho, Chuo-ku
Tokyo 104-8560 (Japan)
Tel. +81 3 3541 5151
E-Mail michikoy@yha.att.ne.jp

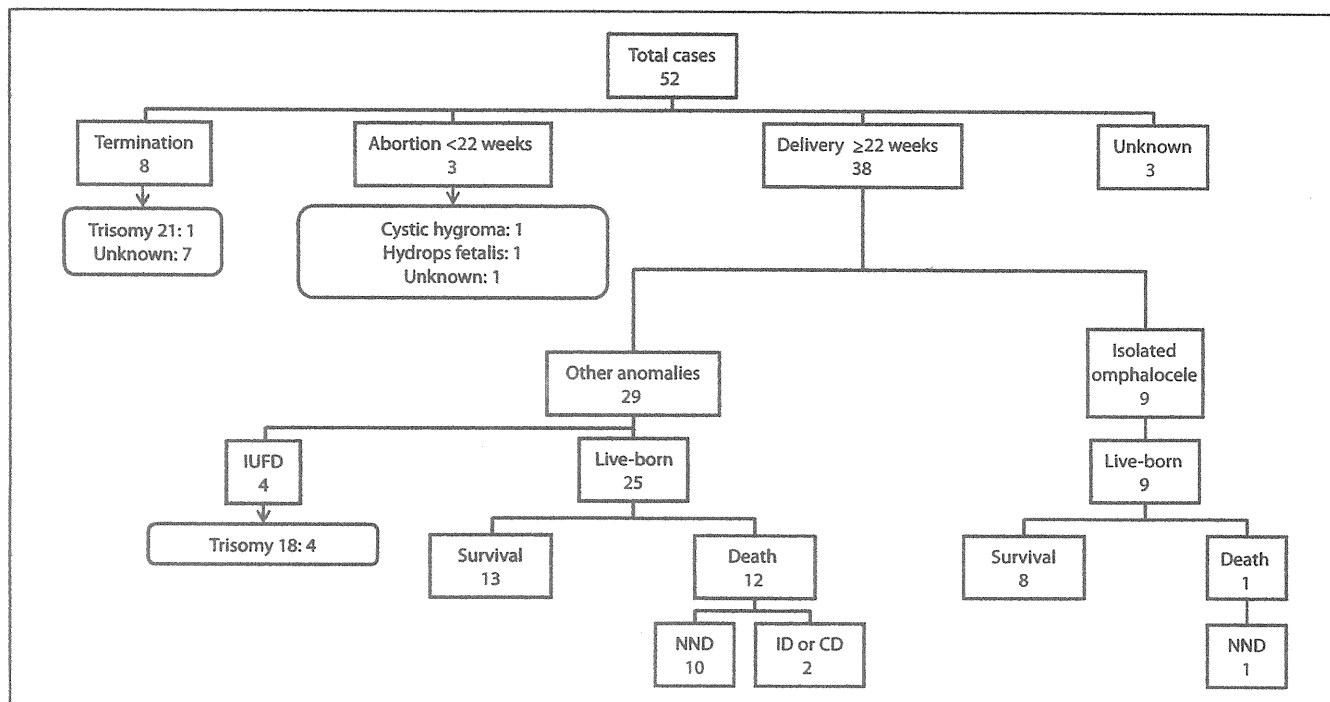


Fig. 1. Outcome of the 52 cases with congenital omphalocele that were diagnosed antenatally.

Patients and Methods

The study was conducted at the Kanagawa Children's Medical Center, which is a tertiary referral perinatal center specializing in fetal medicine located in Yokohama City, Japan. Clinical data from cases diagnosed antenatally with congenital omphalocele from 1993 to 2006 were analyzed retrospectively. We analyzed maternal factors, week of gestation at referral, outcome of the pregnancy, prognosis of the fetuses/infants, associated anomalies and/or underlying diseases, size of the omphalocele at first examination at our hospital, herniated organs at birth and the presence of polyhydramnios. When pregnant women were referred to our hospital because of suspicion of fetal anomalies, detailed fetal ultrasonography was performed by a physician more than once to confirm the diagnosis. The antenatal diagnosis of congenital omphalocele was made when fetal ultrasonography revealed the following features: a mass at the anterior abdominal wall of the fetus, covered by a membrane with the umbilical cord inserted at the top of the herniated sac, and the cord free from the placenta. Cases that were suspected to be gastroschisis, body stalk anomalies and limb-body wall complex were excluded from this study. The size of the omphalocele was defined as the maximum diameter of the amniotic sac as measured by fetal ultrasonography. The ratio of the omphalocele size to the biparietal diameter (BPD) at first examination at our hospital was used to evaluate the relative size of the amniotic sac. Polyhydramnios was defined as an amniotic fluid index of 25.0 cm or greater using the 4-quadrant method or an amniotic pocket with a diameter of 8 cm or greater. The outcomes of the fetuses/infants were defined as intrauterine fetal death (IUFD),

neonatal death (NND; death between 0 and 27 days of age), infant death (ID; death between 4 weeks and 1 year of age) without being discharged from the hospital, childhood death (CD; death beyond 1 year of life) without being discharged from the hospital and survival, which entailed the infant being discharged from the hospital. All infants were examined by neonatologists and medical geneticists to evaluate the congenital anomalies in detail.

The data were compared using Fisher's exact test, except for the relative size of the omphalocele, which was compared using the Wilcoxon signed-rank test.

Results

A total of 52 cases were diagnosed antenatally with congenital omphalocele during the study period. The maternal age at diagnosis ranged between 22 and 44 years, with a mean age \pm standard deviation (SD) of 32.8 ± 5.3 years. Among the 52 cases, 25 were primiparas and 27 were multiparas.

The pregnant women were referred to our hospital between 12 and 37 weeks of gestation. The main reason for referral was the suspicion of omphalocele in the fetus; however, the reason for referral in some of the cases was suspected fetal congenital heart anomalies or polyhydramnios.

Table 1. Baseline characteristics of the delivered infants with or without polyhydramnios

	Polyhydramnios (-) (n = 24)	Polyhydramnios (+) (n = 14)	p value
Maternal age, years	31.6 ± 5.1	33.9 ± 5.4	0.392
Primipara/multipara, n	15/9	5/9	-
Liveborn, n	22	12	-
Gestational age	36 weeks 0 days ± 23 days	36 weeks 4 days ± 19 days	0.029
Male/female, n	12/10	5/7	-
Birth weight, g	2,288 ± 635	2,297 ± 871	0.103
Stillborn, n	2	2	-

Values are shown as means ± SD where appropriate.

Figure 1 shows the outcomes of the 52 pregnancies and the fetuses/infants. Among the 52 pregnancies, 8 were electively terminated before 22 weeks of gestation, 3 resulted in spontaneous abortion, 38 were delivered after 22 weeks of gestation and 3 had unknown outcomes. Among the 38 delivered infants, 34 infants were live-born and 4 infants were stillborn (IUID). A total of 17 of the 38 delivered infants (45%) did not survive; IUID occurred in 4 cases, NND in 11 cases, ID in 1 case (death on day 137 of life) and CD in 1 case (death on day 759 of life).

The gestational age at birth of the 38 delivered infants was 35 weeks and 3 days ± 27.3 days (mean ± SD). A total of 55.3% (21/38) of the delivered infants were late preterm births (i.e. before 37 weeks of gestation), and 23.7% (9/38) were early preterm births (i.e. before 34 weeks of gestation). Among the 34 live-born infants, 50.0% (17/34) were born late preterm and 20.6% (7/34) were born early preterm. The birth weight of the 38 delivered infants was 2,148 ± 813 g (mean ± SD). There were 21 males and 17 females. Twenty-two cases were delivered by cesarean section, and 16 were delivered vaginally. Vaginal delivery was chosen in cases of fetal death, cases where poor prognosis of the fetus/infant was predicted and cases where the size of the omphalocele was small enough for the fetus to safely fit through the birth canal.

Associated anomalies were recognized in 29 of the 38 delivered infants (76.3%). Chromosomal aberrations were detected in 13 cases (34.2%), including 2 cases of trisomy 13, 10 cases of trisomy 18 and 1 case of trisomy 21.

Thirteen of the 34 live-born infants (38.2%) died after birth. NND occurred in 11 cases, including the 2 cases of trisomy 13 and 6 of the trisomy 18 cases. One neonate whose omphalocele was 12 cm at birth and who had se-

vere scoliosis died due to pulmonary hypoplasia on day 2 of life. Dysplasia of the ribs and diaphragm was detected at autopsy in another neonate born at 37 weeks of gestation whose omphalocele was 10 cm at birth; this neonate died 12 h after birth. One case born at 24 weeks of gestation by emergency cesarean for bleeding from placenta previa died soon after birth because of poor general condition; the mother required a hysterectomy following the cesarean due to massive hemorrhage. No other anomaly except for a single umbilical artery was detected in this case. Two cases survived the neonatal period, but 1 died at 137 days (ID) and the other at 759 days (CD); the first case was complicated by omphalocele-exstrophy-imperforate anus-spinal defects complex, and the second case was complicated by a double aortic arch and tracheomalacia.

Among the 21 infants who survived, 4 remained in the hospital for more than 2 months after birth. One infant had Beckwith-Wiedemann syndrome, 1 had paternal uniparental disomy 14 and 1 had VACTERL association. The remaining neonate was born at 33 weeks of gestation and had an isolated omphalocele of 5 cm at birth involving liver herniation.

The ratio of the size of the omphalocele to the BPD at first examination was evaluable in 31 cases. The average ratio was 0.46 (95% confidence interval 0.21–0.69) among the 10 cases with trisomy 18 and 0.67 (95% confidence interval 0.55–0.79) among the other 21 cases. The size of the omphalocele tended to be smaller in the infants with trisomy 18 than in the other infants, although the difference was not significant by the Wilcoxon signed-rank test. There was no relationship between the ratio of the size of the omphalocele to BPD at referral and the prognosis of the fetus/infant (data not shown).

Table 2. Polyhydramnios, associated anomalies and prognosis among cases of congenital omphalocele

Polyhydramnios (-) (n = 24)	outcome		Polyhydramnios (+) (n = 14)	outcome		Total survival rate		
	death	survival		death	survival			
Associated anomalies (n = 15)			Associated anomalies (n = 14)			} 13/29 44.8%		
Trisomy 13	2	} 7	Trisomy 18	8	} 9			
Trisomy 18	2		upd(14)pat	2				
Trisomy 21	1		Beckwith-Wiedemann syndrome	1				
Beckwith-Wiedemann syndrome	1		Simpson-Golabi-Behmel syndrome	1				
Double aortic arch and tracheostenosis	1		VACTERL association	1				
Polysplenia	1		Severe scoliosis	1				
Malrotation	1							
OEIS complex	1							
DORV	1							
Right renal agenesis	1							
Hypoplasia of the left ear	1							
Hypoplastic diaphragm	1							
Omphalomesenteric remnant	1							
Isolated omphalocele (n = 9)	1		8	Isolated omphalocele (n = 0)			0	0
Survival rate			16/24 66.7%	Survival rate			5/14 35.7%	21/38 55.3%

Values represent numbers of patients, except where indicated otherwise. OEIS = Omphalocele-exstrophy-imperforate anus-spinal defects; DORV = double outlet right ventricle; upd(14)pat = paternal uniparental disomy 14.

Polyhydramnios was detected in 14 of the 38 delivered infants (36.8%). The baseline characteristics of the infants with and without polyhydramnios are shown in table 1. Other anomalies were detected in all 14 of these cases (100%) with polyhydramnios and in 15 of the 24 cases (62.5%) that did not have polyhydramnios. Among the 14 cases with polyhydramnios, more than half (n = 8) had trisomy 18. The relationships between the presence of polyhydramnios, the presence of associated anomalies and the prognoses of the fetuses/infants are shown in table 2. There was a significant relationship between polyhydramnios and the presence of other anomalies (p < 0.05) with Fisher's exact test. As an indicator for screening for other anomalies, polyhydramnios had a sensitivity of 48.3%, specificity of 100%, positive predictive value of 100% and negative predictive value of 37.5%. There was no significant relationship between polyhydramnios and fetal/infant prognosis. There was a significant relationship between the presence of other anomalies and the fetal/infant prognosis (p < 0.05).

Extracorporeal liver was present in 18 cases, of which 8 were cases of isolated congenital omphalocele and 10 had associated anomalies. Among the 10 cases with associated anomalies, 3 also had polyhydramnios. Howev-

er, none of the 8 cases with isolated congenital omphalocele had polyhydramnios. Among the 18 cases with extracorporeal liver, 13 (72.2%) survived.

Discussion

Intensive care including surgical repair should be initiated just after birth in infants with congenital omphalocele. As Patel et al. [4] reported, the existence of associated anomalies affects prognosis more than the severity of the omphalocele itself, and antenatal evaluation of the associated anomalies is useful to enable appropriate care immediately after birth. In this study, chromosomal aneuploidy was observed in 36.8% of cases, and associated anomalies, including chromosomal aberrations, were detected in 76.3%; these findings are similar to those in previous reports. It should be noted that more than half (8/14) of the omphalocele cases with polyhydramnios had trisomy 18. Among the 9 cases of isolated omphalocele, 1 infant (11.1%) died because of prematurity. Among the 29 cases with other anomalies, 16 (55.1%) died, including those who died antenatally. Therefore, the existence of another anomaly or underlying disease affects the prog-

nosis of the fetus/infant. It is well known that fetuses with a small omphalocele are at an increased risk for chromosomal anomalies such as trisomy 18. The same tendency was also seen in the present study when we compared the patients with and without trisomy 18; however, the difference was not significant. This lack of significance may have been due to the small size of the sample.

Fetal congenital omphalocele is often complicated by polyhydramnios, and it is described as a cause of polyhydramnios in many textbooks [5, 6], although the mechanism of the development of polyhydramnios is still unknown. All 14 cases with polyhydramnios in this study had other anomalies. In contrast, among the cases without polyhydramnios, only 62.5% had other anomalies or an underlying disease. Nicholas et al. [7] reported that exteriorization of the liver is a significant predictor of ad-

verse neonatal outcome. Hidaka et al. [8] also reported that extracorporeal liver might be associated with more life-threatening anomalies, amniotic fluid volume abnormalities and a higher rate of mortality than an intracorporeal liver. However, our findings in this study differed from those above; more than 70% of infants with extracorporeal liver survived and only 3 of the 18 extracorporeal liver cases were complicated by polyhydramnios. It does not seem that extracorporeal liver alone causes polyhydramnios. Therefore, when a fetus with congenital omphalocele with polyhydramnios is identified by ultrasonography, medical professionals should not regard the congenital omphalocele as the cause of the polyhydramnios and should try to find other causes. It is also important to carefully manage these pregnancies while keeping in mind that premature labor may occur.

References

- 1 Wilson RD, Johnson MP: Congenital abdominal wall defects: an update. *Fetal Diagn Ther* 2004;19:385-398.
- 2 Japan Association of Obstetricians and Gynecologists: Annual Reports of Congenital Malformations, 1997-2006.
- 3 Murphy FL, Mazlan TA, Tarheen F, Corbally MT, Puri P: Gastroschisis and exomphalos in Ireland 1998-2004. Does antenatal diagnosis impact on outcome? *Pediatr Surg Int* 2007;23:1059-1063.
- 4 Patel G, Sadiq J, Shenker N, Impey L, Lakhoo K: Neonatal survival of prenatally diagnosed exomphalos. *Pediatr Surg Int* 2009;25:413-416.
- 5 Callen PW: Amniotic volume: its role in fetal health and disease; in Callen PW: *Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology*, ed 5. Philadelphia, Saunders, 2008, pp 758-779.
- 6 Hill LM, Sobaey R, Nyberg DA: Abnormalities of amniotic fluid; in Nyberg DA, McGahan JP, Pretorius DH, Pilu G (eds): *Diagnostic Imaging of Fetal Anomalies*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2003, pp 59-84.
- 7 Nicholas SS, Stamilio DM, Dicke JM, Gray DL, Macones GA, Odibo AO: Predicting adverse neonatal outcomes in fetuses with abdominal wall defects using prenatal risk factors. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:383.e1-e6.
- 8 Hidaka N, Tsukimori K, Hojo S, Fujita Y, Yumoto Y, Masumoto K, Taguchi T, Wake N: Correlation between the presence of liver herniation and perinatal outcome in prenatally diagnosed fetal omphalocele. *J Perinat Med* 2009;37:66-71.



West Syndrome Associated With Mosaic Duplication of *FOXG1* in a Patient With Maternal Uniparental Disomy of Chromosome 14

Jun Tohyama,^{1,2*} Toshiyuki Yamamoto,³ Kana Hosoki,⁴ Keisuke Nagasaki,² Noriyuki Akasaka,¹ Tsukasa Ohashi,¹ Yu Kobayashi,¹ and Shinji Saitoh⁴

¹Department of Pediatrics, Epilepsy Center, Nishi-Niigata Chuo National Hospital, Niigata, Japan

²Department of Pediatrics, Niigata University Medical and Dental Hospital, Niigata, Japan

³Tokyo Women's Medical University Institute for Integrated Medical Sciences, Tokyo, Japan

⁴Department of Pediatrics, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Sapporo, Japan

Received 16 February 2011; Accepted 22 May 2011

FOXG1 on chromosome 14 has recently been suggested as a dosage-sensitive gene. Duplication of this gene could cause severe epilepsy and developmental delay, including infantile spasms. Here, we report on a female patient diagnosed with maternal uniparental disomy of chromosome 14 and West syndrome who carried a small supernumerary marker chromosome. A chromosomal analysis revealed mosaicism of 47,XX, +mar[8]/46,XX[18]. Spectral karyotyping multicolor fluorescence in situ hybridization analysis confirmed that the marker chromosome was derived from chromosome 14. A DNA methylation test at *MEG3* in 14q32.2 and microsatellite analysis using polymorphic markers on chromosome 14 confirmed that the patient had maternal uniparental disomy 14 as well as a mosaic small marker chromosome of paternal origin containing the proximal long arm of chromosome 14. Microarray-based comparative genomic hybridization analysis conclusively defined the region of the gain of genomic copy numbers at 14q11.2-q12, encompassing *FOXG1*. The results of the analyses of our patient provide further evidence that not only duplication but also a small increase in the dosage of *FOXG1* could cause infantile spasms. © 2011 Wiley-Liss, Inc.

Key words: West syndrome; maternal uniparental disomy; chromosome 14; supernumerary marker chromosome; *FOXG1*; mosaic duplication

INTRODUCTION

Mutations in *FOXG1* on chromosome 14 are associated with the congenital variant of Rett syndrome [Shoichet et al., 2005; Jacob et al., 2009]. Recently, *FOXG1* was described as a dosage-sensitive gene. The duplication of this gene could cause severe epilepsy and developmental delay, including infantile spasms [Yeung et al., 2009; Brunetti-Pierri et al., 2011]. Maternal uniparental disomy 14 (upd(14)mat) is characterized by pre- and postnatal growth retar-

How to Cite this Article:

Tohyama J, Yamamoto T, Hosoki K, Nagasaki K, Akasaka N, Ohashi T, Kobayashi Y, Saitoh S. 2011. West syndrome associated with mosaic duplication of *FOXG1* in a patient with maternal uniparental disomy of chromosome 14.

Am J Med Genet Part A 155:2584–2588.

ation, neonatal hypotonia, small hands and feet, feeding difficulty, precocious puberty, and truncal obesity [Kotzot and Utermann, 2005; Mitter et al., 2006]. Upd(14)mat syndrome demonstrates a Prader-Willi-like phenotype during infancy [Mitter et al., 2006; Hosoki et al., 2009] but complications of seizures are rarely observed. Upd(14)mat is reported in carriers of Robertsonian translocations involving chromosome 14 and is also found in patients with normal karyotypes and supernumerary marker chromosomes (SMCs) [Mitter et al., 2006]. The presence of SMCs has often increased chromosome dosage, which results in the increased expression of dosage-sensitive genes.

To add new insight regarding the genetic cause of West syndrome phenotype, we report on a female patient diagnosed with upd(14)mat and West syndrome who carried a small SMC derived from the chromosome 14q11.2 to 14q12 region encompassing *FOXG1*.

*Correspondence to:

Jun Tohyama, Department of Pediatrics, Epilepsy Center, Nishi-Niigata Chuo National Hospital, 1-14-1 Masago, Nishi-ku, Niigata 950-2085, Japan. E-mail: jtohyama@masa.go.jp

Published online 9 September 2011 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com).

DOI 10.1002/ajmg.a.34224