

201128121B

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

14番染色体父親性・母親性ダイソミーおよび

類縁疾患の診断・治療指針作成

平成22-23年度 総合研究報告書

研究代表者 鏡 雅代

平成24 (2012) 年 3月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

1 4 番染色体父親性・母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

平成22-23年度 総合研究報告書

研究代表者 鏡 雅代

平成24 (2012) 年 3月

目 次

I. 総合研究報告

1 4 番染色体父親性・母親性ダイソミーおよび類縁疾患の診断基準・治療指針
の作成に関する研究

(独) 国立成育医療研究センター研究所 鏡 雅代 ----- 1

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 11

III. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 13

総合研究報告

14 番染色体父親性・母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

研究代表者 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

我々は14番染色体インプリンティング異常症(14番染色体父親性・母親性ダイソミーおよび類縁疾患)の遺伝子診断法を開発した。遺伝子診断で確定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。14番染色体母親性ダイソミーおよびその類縁疾患に関しては遺伝学的病因別頻度を明らかとし、その臨床像を明らかとした。

A. 研究目的

14番染色体がともに父親に由来する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。一方、14番染色体がともに母親に由来する14番染色体母親性ダイソミー(UPD(14)mat)は出生前後の成長障害、新生児期・乳児期の筋緊張低下、小さな手など非特異的な臨床像を示す。UPD(14)patは14番染色体インプリンティング領域内の父性発現遺伝子の過剰発現および母性発現遺伝子の発現消失、UPD(14)matは父性発現遺伝子の発現消失と母性発現遺伝子の過剰発現により両疾患の表現型が出現すると考えられる。両疾患はともに希少疾患であり、診断基準、治療指針は存在しない。さらに、疾患概念も広く周知しているとは言い難い。本研究では、両疾患の確定診断として有用な遺伝子診断法を開発し、両疾患に対し、全国調査により本邦における患者数を把握し、遺伝子診断で確定診断された症例の臨床像、長期予後を調査し、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。

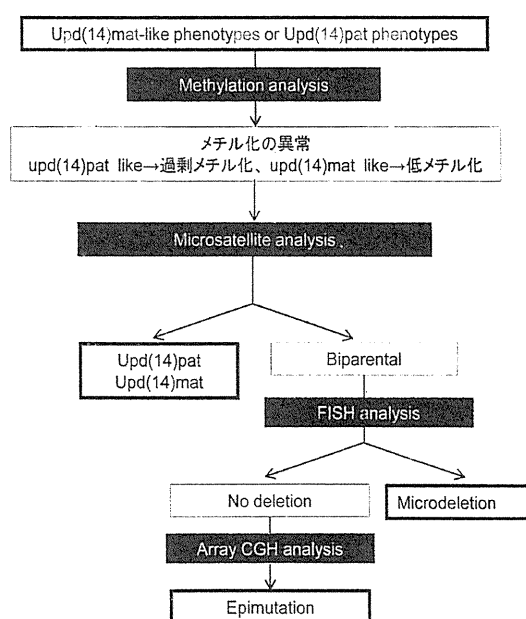
B. 研究方法

遺伝子診断法の開発

特徴的なベル型小胸郭、腹壁の異常、羊水過多、胎盤過形成、特徴的な顔貌などを示すUPD(14)pat表現型

陽性患者もしくは出生前後の成長障害、新生児期乳児期の筋緊張低下、小さな手などを示すUPD(14)mat表現型患者の白血球から抽出したゲノム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異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。

遺伝子解析方法



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。

患者数の把握と遺伝学的病因別頻度の解明

UPD(14)pat 表現型を有する患者の有無、その患者における遺伝子解析の有無を、本疾患を診る可能性が高い週産期センターおよび遺伝外来をもつ施設に対し調査票を送付し実態把握のための一次調査を行う。一次調査で UPD(14)pat 表現型をもつ患者ありと返答のあった医師に対し、遺伝子診断による確定診断の依頼を行った。同様に UPD(14)mat 表現型を有する患者の有無、その患者における遺伝子解析の有無を日本小児内分泌学会および日本小児神経学会会員を対象として、アンケート調査を実施し、表現型をもつ患者ありと返答のあった医師に対し、遺伝子診断による確定診断の依頼を行った。

UPD(14)pat 表現型患者、UPD(14)mat 表現型患者において遺伝子診断を行い、確定診断された患者において遺伝学的病因別頻度を算出する。

両疾患患者の臨床像の把握、診断基準・治療指針の作成

遺伝子診断で確定診断がされた症例の主治医に対し詳細な臨床情報調査のための質問紙による調査を行い、その結果をもとに、診断基準、治療のてびきを作成する。

14 番染色体父親性ダイソミーおよび類縁疾患の放射線診断法の確立

UPD(14)pat はベル型、コートハンガー型と形容される特徴的な胸部変形を伴う。この胸部変形の診断的意義を明確にするため、遺伝子診断にて 14 番染色体父親性ダイソミーおよび類縁疾患と確定診断された患者の胸部レントゲン写真を用いてコートハンガー型を反映する肋骨 CH 角 ($35.3 \pm 4.8^\circ$) と、ベル型を反映する m/w ratio の経時的変化を他の胸郭低形成をきたす疾患と比較検討した。

(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情報は潜在化させ、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

14 番染色体父親性および類縁疾患の遺伝学的病因別頻度

全国の NICU 医師および遺伝専門医の合計 276 名に対し 14 番染色体父親性ダイソミー表現型患者の有無を問い合わせる全国一次調査を施行した。回答率 65% で遺伝子解析の結果 35 名の DMR のメチル化異常(高メチル化)を同定した。

		正常核型	異常核型	核型不明
UPD(14)pat	22 (62.8%)	20	1 (45,XX,der(14;21)(q10;q10))	1
欠失	6 (17.1%)	IG-DMR and MEG3-DMR	IG-DMR only	MEG3-DMR only
		4 (兄弟例含む)	1	1
エピ変異	4 (11.4%)			
染色体異常	1 (2.8%) (環状 14 番染色体)			
原因不明	2 (5.7%)			

さらに我々は、正常核型で出生時の両親の年齢が明らかである 26 症例について遺伝学的要因とその原因について検討した。その結果、ダイソミー 17 名 (65.4%)、微小欠失 5 名 (19.2%)、エピ変異 4 名 (15.4%)であった。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ることから、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。

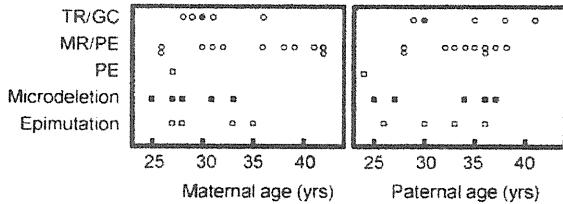


Figure 2 The distribution of parental ages at childbirth according to the underlying genetic causes for the development of UPD(14)pat-like phenotype and UPD(14)pat subtypes. Of the five plots for the TR/GC subtype, open and black circles indicate the TR/GC subtype due to non-disjunction at paternal M1 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 群において有意に高かった。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。

14 番染色体父親性ダイソミーおよび類縁疾患の臨床像

遺伝子診断にて確定診断された 35 症例の主治医への質問紙法による二次調査を行った。結果は以下の通りである。

胎児期の臨床像

胎児期には羊水過多、胸郭低形成、腹壁の異常で診断される。胎児期の臨床像は下記の通りである。

羊水過多	31/34							
羊水過多が判明した時期	中央値 25w (n=18 : 19-30w)							
羊水穿刺(回)	0	1	2	3	4	5	6	7
症例数	5	2	4	4	5	4	2	1
	複数回の穿刺 24/31							

胸郭低形成に気づかれていた	8/21
胸郭低形成が判明した時期	中央値 28.5w (n=6 : 23-31w)
腹壁異常に気づかれていた	11/21
腹壁異常が判明した時期	中央値 26.5w (n=6 : 19-31w)

在胎週数	中央値 35w (n=34 : 24-38w)
胎盤重量 (在胎週数別平均胎盤重量比%)	平均値 162.1±41.9% (n=29, 107-262%)
子宮内胎児発育遅延	0/33

患者において、34 症例中 31 症例で羊水過多を認めた。羊水過多は 25 週ごろより同定され、複数回の穿刺を必要とする症例を多数認めた。胸郭異常は 28 週ごろより認められる症例が多かった。腹壁異常は半数で胎児期に認められた。在胎週数は平均 35 週、胎盤重量は在胎週数別平均重量に比較して平均 162%と胎盤過形成を認めた。子宮内胎児発育遅延はみとめなかった。

出生後の臨床像

胸郭異常	
ベル型の胸郭	35/35
腹壁異常	
腹直筋離開のみ	21/32
臍帯ヘルニア	11/32
特徴的顔貌	
前額部突出	22/30
毛深い額	21/32
眼瞼裂狭小	25/33
平坦な鼻梁	32/33
前向き鼻孔	25/30
小耳	11/31
突出した人中	29/31
裳状の口唇	14/31
小顎	32/33
その他	
発達遅延	27/27
けいれん	1/28
摂食障害	28/29
翼状頸、短頸	30/32
喉頭軟化症	9/26
心疾患	9/33(PDA:3, PS:1, ASD:2, 不明:3)
鼠径ヘルニア	8/31

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総合研究報告書

外反股	4/25
関節拘縮	21/31
側弯症	14/30
肝芽腫	3/35 (3例とも3歳未満の発症)

出生後の臨床像はベル型の小胸郭、腹壁異常はほぼ全例で認め非常に特異性の高い所見であった。前額部突出、平坦な鼻梁、突出した人中、小さい顎などの特徴的顔貌、発達遅延、摂食障害、などを認め、注目すべき所見として35例中3例で肝芽腫の合併を認めた。

長期予後

生命予後	(n=35, 生後2時間～16歳)
生存	27症例
死亡	8症例(ダイソミー4例、微小欠失3例、染色体異常1例)

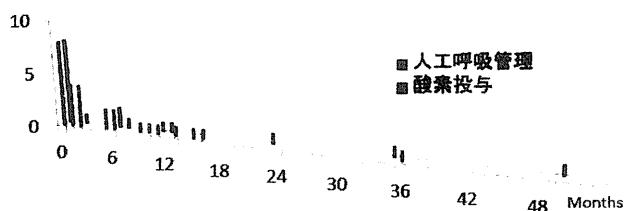
死亡した時期、原因、児の在胎週数 (n=8)	
0～7日	2症例(34w: 出生直後の蘇生に反応せず、28w: 頭蓋内出血)
8日～6か月	0症例
6か月～1歳	2症例(34w: 壊死性腸炎、27w: 発熱時に心停止)
1歳～	4症例 2症例(24w, 32w: 肝芽腫合併例) 2症例(35w, 35w: 呼吸器感染症)

人工呼吸管理の有無 (n=33)	
施行	31症例
未施行	2症例(C-PAP+O ₂ , O ₂ のみ)

退院後の入院回数およびその理由 (n=14)	
0回	6症例
1回	1症例(換気不全、ヘルニアの手術)
2回	2症例(イレウス、気管支炎&熱性けいれん)
3回	1症例(呼吸器感染症)
5回以上	4症例(呼吸器感染症)

人工呼吸管理は33名中31例で施行され、出生時呼吸障害は必発であり、その改善に長い時間を必要とする症例が多いが、急性期をのりきれば成長に伴って改善する場合も多かった。

人工呼吸管理期間 (n=26, 中央値2m, 2日から3歳)

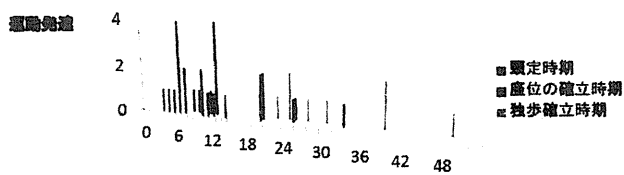


腹壁の異常	32/35
腹直筋離開のみ	21症例
臍帯ヘルニア	11症例 (8例で手術施行)
便秘の有無	25症例中11症例であり(下剤、浣腸で対応)
摂食障害	26/28
経管栄養期間	19症例で情報が得られた
1か月以内	3症例
1か月以上6か月以内	5症例
6か月以上1年6か月以内	4症例
1年6か月以上	6症例

腹壁異常のうち11例が臍帯ヘルニアで手術を必要とした。便秘を約半数に認めた。哺乳不良を大多数で認め、半年以上の経管栄養を必要とする症例が多かった。

運動神経発達

運動発達	
頸定(4か月以上の児 n=18)	中央値 6.5m (得られず3名 1 11/12y, 1 1/12y, 3y)
座位(7か月以上の児 n=17)	中央値 12m (得られず5名 1/12y から 3 2/12y)
独歩(1歳6か月以上の児 n=13)	中央値 2 3/12y (得られず2名 1 11/12y, 3 10/12y)



神経発達 (n=10)			
DQ/IQ			
31～40	41～50	51～60	60～65

1 症例	3 症例	4 症例	2 症例
就学状況 (n=6)			
特殊支援学級・養護学校	普通学級	未就学	
4 症例	2 症例	0 症例	

ほぼ全例に運動、発達遅延の遅延を認めたが、就学に達した症例において、遅れは認めるものの通常の日常生活は可能であった。

診断基準

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

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。

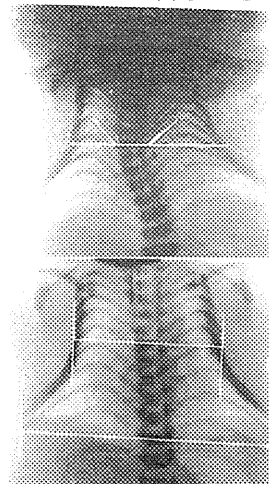
発達障害：適切な呼吸管理下での療育参加が、長期的な発達予後改善を促す。

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。

放射線診断法

UPD(14)pat では、コートハンガー型、ベル型と形容される特徴的な小胸郭を示す。そこで UPD(14)pat 患者における胸部レントゲン写真を用いてコートハンガー型を反映する肋骨 CH 角 ($35.3 \pm 4.8^\circ$) と、ベル型を反映する m/w ratio の経時的変化を他の胸郭低形成をきたす疾患と比較検討した。その結果 UPD(14)pat 患者の CH 角は経時的には不変であり、年齢を経ても改善しないが、m/w ratio は経時的に改善を認めた。以上の結果から 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いが、ベル型胸郭は、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ことが明らかとなった。



Coat hanger angle

胸郭中央である第 6 肋骨の角度を計測する。左右第 6 肋骨の起始部を垂線とし、肋骨の頂点となす角度を計測。(頂点のないものは肋骨の中央部とする)

Bell shaped thorax は胸郭中央第 6 肋骨レベルと胸郭の最外径の比 (Mid/Widest ratio) を計測。

14 番染色体母親性ダイソミーおよび類縁疾患の遺伝学的病因別頻度

一次調査にて表現型陽性であった135例のなかで、遺伝子診断でUPD(14)matおよび類縁疾患として確定診断されたのは、UPD(14)mat 8例、14q32.2インプリント領域を含む微細欠失3例、エピ変異1例であった。

核型	正常	異常	不明
UPD(14)mat	8 (66.7%)	0	0
欠失	3 (25%)	0	0
エピ変異	1 (8.3%)	0	0

D. 考察

14 番染色体父親性ダイソミーおよび類縁疾患

我々は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病因別頻度を明らかとした。他のインプリント領域の異常である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番染色体と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。

	UPD(14)pat-like phenotype	BWS	SRS	AS	PWS
Uniparental disomy	65.4%	16%	10%	3-5%	25% (25%)
Cryptic deletion	19.2%	UPD(11)pat (mosaic) Rare	UPD(7)mat Rare	UPD(15)pat 70%	UPD(15)mat 70% (72%)
Cryptic duplication
Epinutation
Hypermethylation	15.4%	9%	2-5% (2%)
Affected DMR	IG-DMR/MEG3-DMR	H19-DMR	SNRPN-DMR
Hypomethylation	...	44%	>38%	2-5%	...
Affected DMR	...	KvDMR1	H19-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、欠失が起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あることが推測される。

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に分類した結果、MR/PE (MRとPEはマイクロサテライトマーカー解析では区別できない)に分類されるUPD(14)patが多いことから、出生時の両親の年齢を比較検討した。その結果、35歳以上の母親の割合、平均出産年齢において、MR/PEとそれ以外 (MR以外の全てのUPD(14)pat, 微小欠失、エピ変異)とのあいだに有意差を認めた。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結果である。

さらに我々は、UPD(14)pat表現型を示す35症例の遺伝学的病因別頻度、臨床像、長期予後を明らかとし、診断基準、治療のてびきを作成した。本研究で、長期予後は遺伝学的病因よりも呼吸障害の重症度に大きく左右されることが明らかとなった。しかし、長期の呼吸管理を要した場合でも、在宅移行後の気道感染、呼吸不全を呈さない症例が半数以上であった。さらに、就学年齢に達した6例全例において、知的障害をみとめるもの呼吸障害を認めず、通常の日常生活ができていた。以上の結果から、新生児期の呼吸障害への適切な対応と、胸郭の発育を促す早期からの呼吸リハビリが生命予後の改善に重要と考えられた。さらに、経口摂取障害もほとんどの症例で認められ、早期からの摂食リハビリの重要性が示唆された。また、腹壁異常に起因する便秘の合併に対する適切な対応も必要であることが判明した。本研究により肝芽腫が本疾患において35症例中3例で合併したことが初めて明らかとなった。3症例とも肝芽腫発症は3歳未満であり、本疾患患者のフォロー中、特に3歳未満の児において、肝芽腫を念頭においた定期的な腹部エコー、腫瘍マーカーのチェックが重要と考えられる。さらに我々はUPD(14)pat表現型を示す患者における画像診断法を

開発した。新生児期に診断することができなかった症例については、コートハンガー型変形が画像診断上有用であることを明らかにした。

14 番染色体母親性ダイソミーおよび類縁疾患

14 番染色体母親性ダイソミーおよび類縁疾患の遺伝学的頻度を明らかとした。14 番染色体父親性ダイソミーおよび類縁疾患と同様ダイソミーが最も多いという結果となったが、ダイソミーの発症要因に対する両親の年齢についての検討は、症例数が少なく検討が不可能であった。また、135名のUPD(14)mat表現型を認める症例のうち遺伝子診断で確定できたのは6名のみであり（欠失例はUPD(14)pat表現型の児の家族解析で判明した）、UPD(14)matは非特異的な症状のため、未診断のままになっている患者が沢山存在することが予想された。15番染色体インプリンティング異常症であるUPD(15)matはPWSの25%を占める。PWSの発症頻度は15,000出生に1名とされ、全国では年間70名ほどが発生している。UPD(15)matは従って、年間15名ほどが発生していると計算される。UPD(14)matも同数ほど出生していることを想定すると、20歳までの患者が300名ほど存在することが予想される。今回の把握例が12名はその一部に過ぎないことが予想され、未診断例が多数存在すると考えられる。上記したように未診断例が多数存在することが予想されるため、新生児期の筋緊張低下例や原因不明の低身長例を対象として、14番染色体インプリント領域のメチル化解析をスクリーニングとして行うことが望まれる。

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。また、遺伝子診断された14番染色体父親性ダイソミー及び類縁疾患の臨床像、長期予後の調査を行い、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。14番染色体母親性ダイソミー及び類縁疾患の遺伝学的病因別頻度を明らかとした。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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.
3. Tohyama J, Yamamoto T, Hosoki K, Nagasaki K, Akasaka N, Ohashi T, Kobayashi Y, Saitoh S. West Syndrome Associated with Mosaic Duplication of FOXG1 in a Patient with Maternal Uniparental Disomy of Chromosome *American Journal Medical Genetics A* 155A:2584-2588, 2011.
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 Diagnosis and Therapy* 30:184-188, 2011.
5. Yamanaka M, Ishikawa H, Saito K, Maruyama Y, Ozawa K, Shibasaki J, Nishimura G, Kurosawa K: Prenatal findings of paternal uniparental disomy 14: Report of four patients. *American Journal Medical Genetics A*. 152A:789791, 2010.
6. Suzumori N, Ogata T, Mizutani E, Hattori Y, Matsubara K, Kagami M, Sugiura-Ogasawara M. Prenatal findings of paternal uniparental disomy 14: Delineation of further patient. *American Journal Medical Genetics A*. 152A (12): 3189-3192, 2010.
7. Kagami M, J O'Sullivan M, Green AJ, Watabe Y, Arisaka O, Masawa N, Matsuoka K, Fukami M, Matsubara K, Kato F, Ferguson-Smith AC, Ogata T. The IG-DMR and the *MEG3*-DMR at Human

- Chromosome 14q32.2: Hierarchical Interaction and Distinct Functional Properties as Imprinting Control Centers. *PLoS Genetics* 6 (6): e1000992, 2010.
8. Yamazawa K, Nakabayashi K, Kagami M, Sato T, Saitoh S, Horikawa R, Hizuka N, Ogata T. Parthenogenetic chimaerism/mosaicism with a Silver-Russell syndrome-like phenotype. *Journal of Medical Genetics* 47(11):782–785, 2010.
 9. 鏡雅代、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)
 10. 鏡雅代、細木華奈、加藤芙弥子、西村玄、斎藤伸治、緒方勤. 14 番染色体母性片親性ダイソミーは Prader-Willi 症候群の鑑別疾患である. ホルモンと臨床 57 (12):1069–1076, 2009.
- ## 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、鈴森伸宏、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. 鏡雅代、松岡健太郎、加藤芙弥子、宮戸真美、山中美智子、鈴森伸宏、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.
 4. 鏡雅代、松岡健太郎、加藤芙弥子、宮戸真美、山中美智子、鈴森伸宏、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.
 5. 高野亨子、小沢浩、稲田穰、上石晶子、有本潔、木実谷哲史、久保田雅也、斎藤伸治. Prader-Willi 症候群の摂食の改善について：第 53 回日本小児神経学会総会、東京、2011
 6. 細木華奈、太田亨、新川詔夫、斎藤伸治. PWS 様表現型を示す微細染色体異常：第 56 回日本人類遺伝学会 幕張、2011
 7. 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
 8. Kagami M, O'Sullivan MJ, Green AJ, Watabe Y, Arisaka O, Nagai T, Takada S, Fukami M, Yamazawa K, Matsubara K, Kato F, Ferguson-Smith AC & Ogata T. Hierarchical interaction and distinct functional properties of the IG-DMR and the MEG3-DMR at the human chromosome 14q32.2 imprinted region. 14th International Congress of Endocrinology, Kyoto, 2010.
 9. Kagami M, O'Sullivan MJ, Green AJ, Watabe Y, Arisaka O, Nagai T, Takada S, Fukami M, Yamazawa K, Matsubara K, Kato F, Ferguson-Smith AC & Ogata T. Hierarchical interaction and distinct functional properties of the IG-DMR and the MEG3-DMR at the human chromosome 14q32.2 imprinted region. International Symposium on Pediatric Endocrinology, Tokyo, 2010.
 10. Kagami M, O'Sullivan MJ, Green AJ, Watabe Y, Arisaka O, Masawa N, Matsuoka K., Fukami M, Matsubara K, Kato F, Ferguson-Smith AC, and Ogata T. The IG-DMR and the MEG3-DMR at Human Chromosome 14q32.2: Hierarchical Interaction and Distinct Functional Properties as Imprinting Control Centers, International Symposium on Epigenome Network, Development and Reprograming of Germ Cells, Fukuoka, 2010
 11. Kagami M, Matsuoka K, Matsubara K, Sato T, Yamanaka M, Suzumori N, Ogata T. *RTL1* plays a key role in human placental development. International Symposium on Epigenome Network, Development and Reprograming of Germ Cells, Fukuoka, 2010.
 12. Hosoki K, Ohta T, Niikawa N, Saitoh S.

- Submicroscopic chromosomal rearrangements in patients with a Prader-Willi syndrome-like phenotype. 60th Annual Meeting of American Society of Human Genetics, Washington DC, USA, 2010
13. Miyazaki O, Nishimura G, Kagami M, Ogata T: radiological evaluation of dysmorphic thorax in paternal uniparental disomy 14. 53rd Annual Meeting Society for Pediatric Radiology. Boston, USA, 2010
14. 鏡雅代、高田修治、加藤芙弥子、Anne C Ferguson-Smith、緒方勤. ヒト 14q32.2 のインプリンティング領域において、IG-DMR と MEG3-DMR は異なった役割をはたす. 第 4 回エピジェネティクス研究会、鳥取、2010.
15. 鏡雅代、加藤芙弥子、宮戸真美、高田修治、松岡健太郎、山中美智子、金子さおり、松原圭子、佐藤智子、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の解明. 第 44 回日本小児内分泌学会学術集会、大阪、2010
16. 鏡雅代 ヒト 14 番染色体インプリンティング異常症発症機序の解明、第 55 回日本人類遺伝学会奨励賞受賞講演、大宮、2010.
17. 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 55 回日本人類遺伝学会学術集会、大宮、2010.
18. 細木華奈、太田亨、新川詔夫、斉藤伸治. PWS 様表現型を示す微細染色体異常: 第 55 回日本人類遺伝学会 埼玉、2010
19. 細木華奈、太田亨、新川詔夫、斉藤伸治. ゲノム刷り込み関連疾患 Prader-Willi 症候群の表現型を規定する遺伝学的因子の検討: 第 33 回日本分子生物学会年会/第 83 回日本生化学会大会合同大会 神戸、2010
20. 斉藤伸治、高橋有美、植田佑樹、伊藤智城、白石秀明: 微細染色体異常はプラダー・ウィリー症候群の重要な鑑別診断である: 第 52 回日本小児神経学会総会、福岡、2010
21. 斉藤伸治、細木華奈、太田亨、緒方勤、沖栄真、新川詔夫: Prader-Willi 症候群が疑われた 1p36 欠失症候群の 2 例: 第 33 回日本小児遺伝学会、盛岡、2010
22. 細木華奈、斉藤伸治. 日本人 Angelman 症候群の分子遺伝学および臨床的解析: 第 16 回遺伝子診療学会、札幌、2009
23. 細木華奈、太田亨、沼部博直、高田史男、塩見正司、新川詔夫、斉藤伸治. プラダー・ウィリー症候群様表現型を呈した微細染色体異常: 第 54 回日本人類遺伝学会、東京、2009
24. 宮崎治、鏡雅代、緒方勤、西村玄: 14 番父性片親ダイソミー (UPD14) における胸郭変形の検討: 第 69 回 日本医学放射線学会総会 横浜、2010

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

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
<u>Kagami M</u> , 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
Yamanaka M, Ishikawa H, Saito K, Maruyama Y, Ozawa K, <u>Shibasaki J</u> , Nishimura G, <u>Kurosawa K</u> .	Prenatal Findings of Paternal Uniparental Disomy 14: Report of Four Patients.	American Journal of Medical Genetics A	152A	789-791.	2010
Suzumori N, Ogata T, Mizutani E, Hattori Y, Matsubara K, <u>Kagami M</u> , Sugiura-Ogasawara M.	Prenatal findings of paternal uniparental disomy 14: Delineation of further patient.	American Journal of Medical Genetics A	152A	3189-3192	2010
<u>Kagami M</u> , J O'Sullivan M, Green AJ, Watabe Y, Arisaka O, Masawa N, Matsuoka K, Fukami M, Matsubara K, Kato F, Ferguson-Smith AC, Ogata T.	The IG-DMR and the <i>MEG3</i> -DMR at Human Chromosome 14q32.2: Hierarchical Interaction and Distinct Functional Properties as Imprinting Control Centers.	PLoS Genetics	6	e1000992	2010
Yamazawa K, Nakabayashi K, <u>Kagami M</u> , Sato T, <u>Saitoh S</u> , Horikawa R, Hizuka N, Ogata T.	Parthenogenetic chimaerism/mosaicism with a Silver-Russell syndrome-like phenotype.	Journal of Medical Genetics	47	782-785	2010
鏡雅代、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)
鏡雅代、細木華奈、加藤芙弥子、西村玄、斎藤伸治、緒方勤.	14番染色体母性片親性ダイソミーはPrader-Willi症候群の鑑別疾患である.	ホルモンと臨床	57	1069-1076	2009

研究成果の刊行物・別刷り

Prenatal Findings of Paternal Uniparental Disomy 14: Report of Four Patients

Michiko Yamanaka,^{1,2*} Hiroshi Ishikawa,² Keisuke Saito,² Yasuyo Maruyama,² Katsuske Ozawa,²
Jun Shibasaki,³ Gen Nishimura,⁴ and Kenji Kurosawa⁵

¹Osaka Prefecture University, School of Nursing & Graduate School of Nursing, Osaka, Japan

²Division of Obstetrics and Gynecology, Kanagawa Children's Medical Center, Yokohama, Japan

³Division of Neonatology, Kanagawa Children's Medical Center, Yokohama, Japan

⁴Department of Radiology, Tokyo Metropolitan Kiyose Children's Hospital, Tokyo, Japan

⁵Division of Medical Genetics, Kanagawa Children's Medical Center, Yokohama, Japan

Received 4 March 2009; Accepted 13 November 2009

TO THE EDITOR

A common finding in neonates with paternal uniparental disomy for chromosome 14 (upd(14)pat) is the abnormal curvature of the ribs that is referred to as a "coat-hanger" appearance. The radiographs of the ribs together with other clinical findings usually lead to correct diagnosis. In the fetus, however, it is difficult to detect this deformity by ultrasonography or other clinical findings associated with upd(14)pat.

We encountered four patients with upd(14)pat at our hospital and followed them during the prenatal and postnatal periods. In one case, it was possible to visualize the typical deformation of the ribs prenatally by X-ray photos, which led to a suspicion of upd(14)pat and allowed us to prepare for postnatal management. Here we present the prenatal findings in our series of upd(14)pat.

All four cases were referred to our hospital, the Kanagawa Children's Medical Center, a tertiary care referral center, from 1999 to 2007. Clinical information is summarized in Table I. Cases 1 and 4 have been partly reported [Kurosawa et al., 2002; Ozawa et al., 2009]. In all four cases polyhydramnios was present prenatally, and all required serial amnioreductions. A small thorax was recognized in all. A fetal omphalocele was detected in two (Cases 1 and 4); however the shapes of these omphaloceles were not typical. Case 1 had a large omphalocele that included massive Wharton's jelly (Fig. 1a). Case 4 showed an omphalocele with a wide base of the hernia which led us to suspect diastasis recti. In contrast to a typical omphalocele, no constriction at the transverse view was observed at the base of the herniated part (Fig. 1b). As upd(14)pat was suspected in Case 3, we attempted to visualize the fetal thorax at 27 weeks of gestation using X-ray. However, due to the fetal position the results were inconclusive. Deformity of the extremities was detected by ultrasonography, but an MRI examination at 32 weeks of gestation did not show any additional findings. In Case 4, an X-ray photo taken at 33 weeks of gestation revealed the "coat-hanger appearance" of the fetal ribs which suggested upd(14)pat

How to Cite this Article:

Yamanaka M, Ishikawa H, Saito K, Maruyama Y, Ozawa K, Shibasaki J, Nishimura G, Kurosawa K. 2010. Prenatal findings of paternal uniparental disomy 14: Report of four patients.

Am J Med Genet Part A 152A:789–791.

(Fig. 2a). This finding led us to inform the parents of the suspected diagnosis and prepare for postnatal care. In this case, an MRI performed at 31 weeks of gestation did not show the distinctive deformity of the thorax probably because it was used to evaluate the atypical shape of the omphalocele. This MRI could not clearly demonstrate the margin of the omphalocele arising from the abdominal wall in the sagittal view of the fetal trunk. Because of polyhydramnios, an enlarged abdominal circumference with an atypical omphalocele and the suspicion of a narrow thorax, we suspected upd(14)pat and tried to visualize the deformity of the fetal ribs using three-dimensional ultrasonography (which was inconclusive) and X-ray, which showed the deformity.

Postnatally all infants were born preterm (32–36 weeks of gestation) and required mechanical ventilation at birth (Table I). The birth weights were larger than average for the gestational age. The placental weights were also larger than average for the birth weight and above +2 SD of the mean in three cases. All cases showed a "coat-hanger appearance" of the ribs, and Figure 2 shows the

*Correspondence to:

Michiko Yamanaka, M.D., Ph.D., Osaka Prefecture University, School of Nursing 7-30 Habikino, Habikino-City, Osaka 583-8555, Japan.

E-mail: michikoy@yha.att.ne.jp

Published online 22 February 2010 in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com)

DOI 10.1002/ajmg.a.33247

TABLE 1. Clinical Findings of Four Cases.

	Case 1 ^a	Case 2	Case 3	Case 4 ^a
Maternal age	25	27	31	28
Paternal age	26	30	35	29
Fetal findings				
Ultrasonographic findings	Polyhydramnios, small thorax, omphalocele	Polyhydramnios, bell-shaped small thorax, skin edema of the head and neck, Small stomach ^b , hepatomegaly, enlarged kidneys, slightly short femur	Polyhydramnios, small thorax, large abdomen, small stomach ^b , radial hypoplasia, deformity of the foot	Polyhydramnios, small thorax, omphalocele, slightly short limbs, slightly enlarged lateral ventricles
Required amnioreduction	5 times after 25 weeks	6 times after 29 weeks	4 times after 26 weeks	3 times after 24 weeks
Amniotic fluid karyotyping	46, XX	46, XX	Not performed	46, XX
Mode of delivery	CS Rupture of the membrane, Breech presentation (foot)	VD	VD	CS Arrest of labor
Neonatal outcome				
Gestational week at birth	32 weeks and 3 days	35 weeks and 3 days	34 weeks and 2 days	36 weeks and 3 days
Sex	Female	Female	Male	Female
Birth weight	2,213 g	2,930 g	2,508 g	3,372 g
Mechanical ventilation	Yes (for 1 year and 4 months)	Yes (for 3 years and 9 months and continuing)	Yes	Yes (for 5 days)
Placental weight (g)	470	710	830	970
DNA analysis	upd(14)pat	Epimutation	upd(14)pat	upd(14)pat
Survival	>8 years old	>3 years old	Died at 117 days	>1 year old
Developmental delay	+	+		+

CS, cesarean delivery; VD, vaginal delivery.

^aPartly reported in Kurosawa et al. [2002] and Ozawa et al. [2009].

^bIt is hard to visualize the stomach pouch.

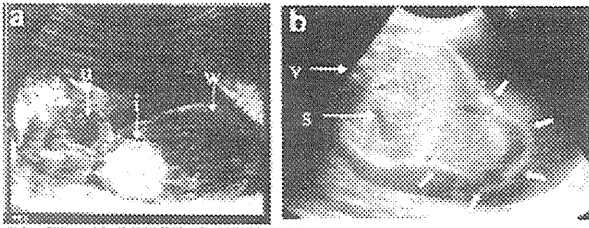


FIG. 1. Transverse view of the fetal abdomen by ultrasonography. **a:** At 19 weeks of gestation in Case 1. u, Urinary bladder; i, intestine; w, Wharton's jelly. The omphalocele containing the small intestine and massive Wharton's jelly. **b:** At 33 weeks of gestation in Case 4. v, Vertebra; s, stomach. Short arrows are showing the wide based omphalocele.

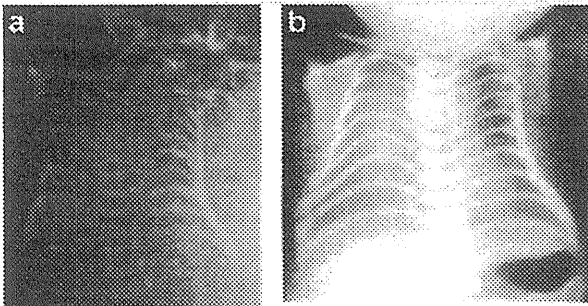


FIG. 2. Prenatal and postnatal chest X-ray photo of Case 4. **a:** 33 weeks of gestation. **b:** After birth.

comparison of prenatal and postnatal X-rays in Case 4. Surgical repair of the omphalocele was successfully performed on day 1 in Cases 1 and 4 with both having herniation containing only the small intestine. All cases survived the neonatal period. Case 3 died at

177 days old due to hepatic failure. Case 1, a female, had turned 8 years old, and her physical health was good. Mental retardation and developmental delay were recognized in all living cases with varying degrees of severity.

The DNA analyses (kindly performed by Dr. Tsutomu Ogata and Dr. Masayo Kagami, Department of Endocrinology and Metabolism, National Research Institute for Child Health and Development, Tokyo.) demonstrated isodisomy of chromosome 14 was present in Cases 1, 3, and 4, and an epimutation of the 14q32.2 region in Case 2.

While neonates with upd(14)pat have some distinctive features, these are difficult to detect prenatally. Mattes et al. [2007] reviewed 19 cases of upd(14)pat including one overlapping case with this report (Case 1) [Kurosawa et al., 2002]. Together with our other three cases, a total of 22 cases have been reported. Polyhydramnios was mentioned in 20 cases. Therefore, when presented with polyhydramnios that requires serial amnioreductions, we recommend evaluation of the shape of both the thorax and abdomen of the fetus using medical imaging techniques in addition to ultrasonography. This is especially important when atypical omphalocele is present. The X-ray, which can be performed with less radiation compare to a three-dimensional or helical CT, is a simple method as long as the fetal position is suitable to visualize the distinctive shape of the thorax and once fetal ossification becomes detectable.

Kurosawa K, Sasaki H, Sato Y, Yamanaka M, Shimizu M, Ito Y, Okuyama T, Matsuo M, Imaizumi K, Kuroki Y, Nishimura G. 2002. Paternal UPD14 is responsible for a distinctive malformation complex. *Am J Med Genet* 110:268–272.

Mattes J, Whitehead B, Liehr T, Wilkinson I, Bear J, Fagan K, Craven P, Bennetts B, Edwards M. 2007. Paternal uniparental isodisomy for chromosome 14 with mosaicism for a supernumerary marker chromosome 14. *Am J Med Genet Part A* 143A:2165–2171.

Ozawa K, Ishikawa H, Maruyama Y, Nagata T, Nagase H, Furuya N, Yoshihashi H, Kurosawa K, Shibasaki J, Yamanaka M. 2009. A case of prenatally suspected as paternal uniparental disomy 14. *Jpn J Genet Counsel* 30:19–22.

Prenatal Findings of Paternal Uniparental Disomy 14: Delineation of Further Patient

Nobuhiro Suzumori,^{1,2*} Tsutomu Ogata,³ Eita Mizutani,^{1,2} Yukio Hattori,¹ Keiko Matsubara,³ Masayo Kagami,³ and Mayumi Sugiura-Ogasawara¹

¹Department of Obstetrics & Gynecology, Nagoya City University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

²Division of Molecular and Clinical Genetics, Nagoya City University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

³Department of Endocrinology and Metabolism, National Research Institute for Child Health and Development, Tokyo, Japan

Received 5 March 2010; Accepted 2 August 2010

TO THE EDITOR:

Human chromosome 14q32.2 carries a cluster of imprinted genes including paternally expressed genes such as *DLK1* and *RTL1* and maternally expressed genes such as *MEG3* (alias *GTL2*) and *RTL1as* (*RTL1* antisense), together with the germline-derived intergenic differentially methylated region (IG-DMR) and the postfertilization-derived *MEG3*-DMR [da Rocha et al., 2008; Kagami et al., 2008a]. Consistent with this, paternal uniparental disomy 14 (upd(14)pat) results in a unique phenotype characterized by facial abnormality, small bell-shaped thorax with coat-hanger appearance of the ribs, abdominal wall defects, placentalomegaly, and polyhydramnios [Kagami et al., 2008a,b], and maternal uniparental disomy 14 (upd(14)mat) leads to less-characteristic but clinically discernible features including growth failure [Kotzot, 2004; Kagami et al., 2008a].

For upd(14)pat, this condition has primarily been identified by the pathognomonic chest roentgenographic findings that are obtained immediately after birth because of severe respiratory dysfunction [Kagami et al., 2008a]. However, upd(14)pat has also been suspected prenatally by fetal radiological findings suggestive of small thorax and other characteristic findings [Curtis et al., 2006; Yamanaka et al., 2010]. Here, we report on prenatal findings in a hitherto unreported upd(14)pat patient. The results will serve to the prenatal identification of similarly affected patients and appropriate neonatal care including respiratory management.

A 41-year-old gravida 1, para 0 Japanese woman was referred to Nagoya City University Hospital because of polyhydramnios at 24 weeks of gestation. The polyhydramnios was severe and required repeated amnioreduction (1,600 ml at 26 weeks, 1,800 ml at 29 weeks, 2,000 ml at 32 weeks, and 2,100 ml at 35 weeks). The fetal urine volume was normal (5–12 ml per hr). At 28 weeks of gestation, 3D ultrasound studies were performed, delineating dysmorphic face, anteverted nares, micrognathia and small thorax characteristic of upd(14)pat (Fig. 1), although the differential diagnosis included Beckwith–Wiedemann syndrome and several

How to Cite this Article:

Suzumori N, Ogata T, Mizutani E, Hattori Y, Matsubara K, Kagami M, Sugiura-Ogasawara M. 2010. Prenatal Findings of Paternal Uniparental Disomy 14: Delineation of Further Patient.

Am J Med Genet Part A 152A:3189–3192.

types of skeletal dysplasia. Thereafter, ultrasound studies were weekly carried out, indicating almost normal fetal growth and normal umbilical artery Doppler.

At 37 weeks of gestation, a 2,778 g male infant was delivered by cesarean because of fetal distress. The placenta was 1,384 g (gestational age-matched reference, 510 ± 98 g) [Kagami et al., 2008b]. The patient had severe asphyxia, and immediately received appropriate management including mechanical ventilation for 6 days and nasal directional positive airway pressure at the neonatal intensive care unit. At birth, physical examination revealed hairy forehead, blepharophimosis, depressed nasal bridge, anteverted nares, small ears, protruding philtrum, puckered lips, micrognathia, short webbed neck, joint contractures, and diastasis recti, and roentgenograms showed typical bell-shaped thorax with coat-hanger appearance of the ribs (Fig. 2). Coax valga or kyphoscoliosis was uncertain. Discharge from hospital was 35 days after birth. On the last examination at 8 months of age, the patient

*Correspondence to:

Nobuhiro Suzumori, M.D., Ph.D., Division of Molecular and Clinical Genetics, Department of Obstetrics 8601, Japan.

E-mail: og.n.suz@med.nagoya-cu.ac.jp

Published online 24 November 2010 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com)

DOI 10.1002/ajmg.a.33719