

201128129B

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

Rubinstein-Taybi 症候群の臨床診断基準の策定と
新基準にもとづく有病率の調査研究

平成22～23年度 総合研究報告書

研究代表者 小崎里華

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

Rubinstein-Taybi 症候群の臨床診断基準の策定と
新基準にもとづく有病率の調査研究

平成22～23年度 総合研究報告書

研究代表者 小崎里華

平成24（2012）年3月

目 次

I. 平成21～23年度構成員名簿	1
II. 総合研究報告	
平成 21～23 年度総合研究報告	3
小崎 里華(国立成育医療研究センター・器官病態系内科部・遺伝診療科 医長)	
III. 分担研究報告書	
1. Rubinstein-Taybi 症候群の遺伝診療における課題と症例検討	19
水野 誠司(愛知県心身障害者コロニー中央病院・臨床第一部長)	
2. Rubinstein-Taybi 症候群の長期的健康管理の問題	24
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 部長)	
3. Rubinstein-Taybi 症候群成人期の問題	39
黒澤 健司(神奈川県立病院機構 神奈川県立こども医療センター・遺伝科 部長)	
4. Rubinstein-Taybi 症候群の遺伝子診断法の臨床応用の促進	45
小崎 健次郎(慶應義塾大学医学部・臨床遺伝学センター 教授)	
5. Rubinstein-Taybi症候群の行動障害と精神症状の調査とガイドブックの作成	56
柳橋 達彦(慶應義塾大学医学部・小児科 助教)	
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	59
V. 資 料	
1.Rubinstein-Taybi 症候群全国調査 一次・二次・結果	75
2.Rubinstein-Taybi 症候群の心理・行動面に関する患者家族会の会員あてアンケート調査	97
3.ルビンシュタイン・テイビ症候群児・者 親の会「こすもす」アンケート調査・結果	101
4.こすもす交流会	140
5.Rubinstein-Taybi 症候群研究班 ウェブサイト	142
6.論文	143

〔 I 〕

平成21～23年度構成員名簿

平成21～23年度 厚生労働省難治性疾患克服研究事業

Rubinstein-Taybi 症候群の臨床診断基準の策定と新基準にもとづく有病率の調査研究班

区 分	氏 名	所 属	職 名
研究代表者	小崎里華	国立成育医療研究センター 器官病態系内科部遺伝診療科	医長
研究分担者	水野誠司 岡本伸彦 黒澤健司 小崎健次郎 柳橋達彦	愛知県心身障害者コロニー中央病院 臨床第一部 神奈川県立こども医療センター 遺伝科 大阪府立母子保健総合医療センター 遺伝診療科 慶應義塾大学医学部 臨床遺伝学センター 慶應義塾大学医学部 小児科学教室	部長 部長 部長 教授 助教
研究協力者	吉橋博史 藤田秀樹 佐々木愛子 李紅蓮	東京都立小児総合医療センター 臨床遺伝科 国立成育医療研究センター 器官病態系内科部遺伝診療科 国立成育医療研究センター 周産期センター 国立成育医療研究センター 看護部	医長 医員 医員 看護師

〔Ⅱ〕

総合研究報告書

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

Rubinstein-Taybi 症候群の臨床診断基準の策定と新基準にもとづく有病率の調査研究

研究代表者 小崎里華
国立成育医療研究センター 遺伝診療科 医長

研究要旨

Rubinstein-Taybi 症候群は精神運動発達遅滞・特異顔貌・幅広の母指趾・低身長を伴う多発奇形症候群である。先天性心疾患・泌尿生殖器・腎疾患・呼吸器感染・眼科疾患など多臓器にわたる合併症を呈する。障害は慢性的かつ持続的であり生活面での長期にわたる支障を来す。わが国における有病率は不明である。原因は、CREB 結合蛋白質遺伝子(CREBBP)の変異により発症するが、多系統にわたり障害が発症する研究機序や悪性腫瘍が発症する機序は全く不明である。CREBBPの遺伝子変異が同定されるものは、30-50%程度と残りは原因不明である。効果的な治療法は未確立である。CREBBPはヒストンアセチル化酵素活性を有し、その酵素活性の低下が多系統の障害をきたすことが示唆される。理論的にはヒストン脱アセチル化酵素阻害薬が有効と予測されるが、患者由来細胞を用いた研究は試みられていない。当研究班は、平成 21年度の全国調査により、変異陽性症例のデータにもとづく臨床診断基準案を作成し、患者数(約 100 名)を示した。あわせて従来の方法では検出不能であるタイプの変異(遺伝子内欠失)の検出方法(アレイ CGH 法)を開発し、生体試料のバンク化を開始した。患者家族会宛アンケート調査から、精神症状の実態把握の必要性を明かにした。

平成 22・23 年度は、アレイ CGH 法に加え、さらに簡便な次世代シーケンサー法による遺伝子解析系を確立した。また、本疾患の精神神経症状の実態を把握するために、国際標準に則った質問票を用い、全年齢層における精神症状の解析を行った。また、脳 MRI 所見と併せて、本疾患における中枢神経症状を総括した。疾患の周知のため、研究班ホームページを作成し、家族・一般小児科医への情報提供を行うと同時に一般小児科医向けの診療指針を発表した。これらの研究活動を通じて、家族会と協力連携を行った。さらに将来的な治療法の開発に向けて変異陽性患者のゲノム DNA 等の生物試料のバンク化を行い、治療法の開発のための資源の蓄積を開始した。発達障害・精神症状の軽減等を目的とした本薬剤による治療へ繋げていくことが目標である。今後も引き続き、医療従事者にむけての啓発・臨床現場への還元を行い、医療の均てん化と患者 QOL の向上をはかる。

研究分担者

水野誠司	愛知県心身障害者コロニー中央病院 臨床第一部長
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 主任部長
黒澤健司	神奈川県立こども医療センター遺伝科 部長
小崎健次郎	慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター 教授
柳橋達彦	慶應義塾大学医学部小児科学教室・クリニカルリサーチセンター 助教

A. 研究目的

Rubinstein-Taybi 症候群(以下、RTS)は精神運動発達遅滞・特異顔貌・幅広の母指趾・低身長を伴う多発奇形症候群である。先天性心疾患・泌尿生殖器・腎疾患・呼吸器感染・眼科疾患など多臓器にわたる合併症を呈する。臨床症状が多彩であるため、同症候群の診断基準は世界的にも存在しない。一部に白血病や神経堤由来組織の悪性腫瘍を合併する。悪性腫瘍のない症例の生命予後は比較的良好であるが、障害は慢性的かつ持続的であり生活面での長期にわたる支障を来す。欧米の研究では12万分の1と推測されているが、わが国における頻度は不明である。

本症候群の診断は臨床所見にもとづいて下される。30~50%の症例で、CREB 結合蛋白質遺伝子(*CREBBP*)の変異が同定されるが、残りの症例の原因は不明である。多系統にわたり障害が発症する機序や悪性腫瘍が発症する機序は未解明であったが、*CREBBP*がヒストンアセチル化酵素活性を有し、その酵素活性の低下が多系統の障害をきたすことが示唆されている。理論的にはヒストン脱アセチル化酵素阻害薬が有効と予測されるが、患者由来細胞を用いた研究は試みられていない。

これまで申請者らは *CREBBP*の変異スクリーニング法を開発し、55例の患者検体を集積し、遺伝子変異解析を行ったところ32例のみが変異陽性例であった。本研究では臨床診断に誤りのない、これらの遺伝子変異陽性例のみの症状に基づいて臨床診断基準を策定し、正確な有病率と合併症のスペクトラムを把握することを目指した。

さらに、原因遺伝子 *CREBBP*変異の確実な診断法の開発および精神症状の実態把握を行い、発達障害・精神症状の軽減等を目的とする薬剤治療へ繋げることを目指した。変異陽性患者のゲノムDNA等の生物試料をバンク化し、遺伝子診断システムの基盤の整備に貢献した。医療ガイドラインを作成し、医療従事者にむけての発信し、研究班の成果を臨床現場への還元、医療の均てん化、患者 QOL の向上を図った。

B. 研究方法

(1) Rubinstein-Taybi 症候群の罹患率の推定と臨床診断基準の作成

① 全国の小児遺伝学会員(臨床遺伝専門医、約180名)に質問紙を送付し、過去3年間に所属施設を受診した Rubinstein-Taybi 症候群ないし Rubinstein-Taybi 症候群の疑いの患者数の調査を依頼した(一次調査)。患者ありと報告した学会員に、調査票を送付し、詳細な臨床情報を収集した(二次調査)。調査手順は、「難病の患者数と臨床疫学増把握のための全国疫学調査マニュアル第二版」に準じた。

(倫理面の配慮)二次調査にあたり、主任研究者の所属施設の倫理委員会にて「Rubinstein-Taybi 症候群の臨床診断基準の策定と新基準にもとづく有病率に関する調査」を申請した。

①②の成績にもとづき、Rubinstein-Taybi 症候群の臨床症状・遺伝子情報のデータベースを作成した。登録した項目は診断、性別、年齢、家族歴、発症にいたる経過、臨床症状、臨床・病理所見、遺伝子変異、選択した治療法、治療効果、臨床経過、転帰等である。

② 同症候群の必須症状や随伴症状を明確にし、診断基準を作成診断の感度・特異度を100%に近づけるアルゴリズムを開発した。

(2) 新規遺伝子診断法の確立・症例解析による病態解明

アレイ CGH 法・MLPA法による解析
① 研究者がこれまでに集積した Rubinstein-Taybi 症候群患者検体のうち、変異陰性例を対象に、アレイ CGH 法、MLPA法、次世代シーケンサー法などの新規解析技術により再解析を行った。また、新規症例には、従来法を用いて、*CREBBP*遺伝子変異解析を行った。

② ①によって、新たに同定された変異陽性症例も解析対象に含めて、診断基準の妥当性について再度、検討した。

③ 各症例を詳細に検討し、疾患に特異な合併症を検索した。

(倫理面への配慮)本研究では、個人情報
の保護に関する法律を踏まえて研究を実施
した。変異陽性例の表現型の詳細な解析に
際しては文部科学省・厚生労働省・経済産
業省「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する
倫理指針」を、有病率に関する調査に際し
ては、文部科学省・厚生労働省「疫学研究
指針」を遵守し、倫理委員会の承認下に研
究を実施した。

(3) CREBBP変異陽性 Rubinstein-Taybi 症 候群の患者の生体試料のバンク化

CREBBP遺伝子変異陽性例に主治医を
通じて再度連絡をとり、患者・家族から末梢
血リンパ球・ゲノム DNA 等の生体試料のバ
ンク化についてのインフォームド・コンセント
を再度取得した。生体試料を連結不能匿名
化して、バンク化する。生体試料を国内外の
研究者に配布可能な状態とし、同症候群の
発症機序の解明に関する研究に寄与する
計画である。

先進的医療に向けて、倫理委員会の承認
を受けて、検体採取を開始した。

(倫理面への配慮) 本研究では、個人情報
の保護に関する法律を踏まえて研究を実施
した。変異解析に際しては文部科学省・厚
生労働省・経済産業省「ヒトゲノム・遺伝
子解析研究に関する倫理指針」を遵守し、倫
理委員会の承認下に研究を実施した。

(4) 神経症状の実態調査

① 精神症状の経時的変化

RTS 患者の家族会(「こすもす」会員登録
数 約 100 家族)の会員を対象に、「Rubinstein-Taybi 症候群の心理・行動面
に関する患者家族会の会員あて アンケート
調査」を行った。家族会を通じて、各会員へ
アンケートを郵送で送付し、返信をもって研
究への参加同意とし、回答を得た。アンケ
ートは匿名で行った。問題行動の評価には、
子どもの行動チェックリスト(Child Behavior
Checklist; 以下 CBCL:Achenbach 1991)を
用いた。総得点、内向尺度、外向尺度およ
び米国精神医学会の診断基準 DSM-IVにも
とづく8つの下位尺度(ひきこもり、身体的訴
え、不安/抑うつ、社会性の問題、思考の問

題、注意の問題、非行的行動、攻撃的行動)
について算出する。

(倫理面への配慮) 本研究では、実施施設
である慶應義塾大学医学部倫理委員会にて
承認を得て、実施した。

② 脳MRI所見

臨床診断された Rubinstein-Taybi 症候群
4 症例を対象に、神経学的所見と脳MRIを
比較検討し、臨床的な神経所見を考察した。

(倫理面への配慮) 症例をまとめるにあ
たって、すべての個人情報は潜在化され、解
析は一般診療の範囲内でなされ、倫理的配
慮を施した。

(5) 診療指針の作成

RTS に関する医療関係者および家族会
へのアンケートの結果から、RTS では新生児
期、乳児期、幼児期、学童期、成人期と各
時期において、発達段階に特異的な合併症
があり、医学的問題点が変遷することが示
された。当研究班で集積されたデータ、研
究分担者の豊富な診療経験及び国内外の文
献に基づいて本疾患の健康管理に必要な
情報を一般小児科医向けの診療指針とし
てまとめた。

(6) 疾患の普及

疾患の周知のため、研究班 HP 作成を行
い、家族・一般小児科医への情報提供を行
った。

(7) 患者・家族会との連携

全国 RTS 患者の家族会(「こすもす」会
員登録数 約 100 名)の会員の関心を喚起
し、患者の医療状況・生活実態に関するア
ンケートを行った。その結果の発表並びに
情報交換のため、家族会が主催する年次集
会(交流会)へ参加した。

C. 研究結果

(1) 罹患率の推定・患者数 ならびに診断基
準の策定

罹患率の推定・患者数

① 神奈川・大阪における罹患率の推定

1975年から1996年に神奈川県内で出生し、神奈川県立こども医療センター受診中のRTS患者22例の出生状況をダウン症候群と比較することにより、RTSの罹患率(incidence)を推計した。神奈川県立こども医療センターの医療圏内の総出生数が6万出生であることから、RTSの罹患率は1-2万出生に1例と推測された。同様に大阪府立母子保健総合医療センター受診中の25例の出生状況を解析したところ、RTSの罹患率は1万人に1名程度と推測された。両地域における罹患率は同じオーダーとなり、推計値の信頼性は高いと考えた。

② 全国調査による患者数の推定

上記Aの二次調査票回収72例のうち、「遺伝子診断を実施し、変異が陽性であった症例」が14例で、それ以外の症例のうち、下記により策定した診断基準を満たす症例が35例であった。これらを総合して、新規診断基準を満たす全国のRTS患者数は49名程度と判断された。

当初の研究目標である「RTSの臨床診断基準の策定と新基準にもとづく有病率の推定」を達成した。

診断基準の策定

全国調査による遺伝子変異陽性例の臨床所見の要約と診断基準の策定

一次調査として日本小児遺伝学会会員の所属する179の医療機関にRubinstein-Taybi症候群(Rubinstein-Taybi syndrome:以下RTSと略す)に関する調査票を送付した。症例有りとの返答のあった34施設(114症例)に臨床症状に関する詳細な二次調査票を送付し、回収された72症例の詳細な臨床症状をデータベース化した後に解析し、診断基準(案)を策定した。診断基準の策定にあたっては、Rubinstein-Taybi症候群の原因遺伝子CREBBPの遺伝子変異を有する14例(変異陽性例)の表現型を重視した。主要徴候の出現頻度を算定し、各徴候の出現頻度を評価(表1参照)し、診断基準に反映させた。

診断基準(案)

必発症状: 発達遅滞。

主要症状: ① 幅広の拇指・幅広の母趾、
② コルメラの延長、③ 濃い眉毛・長い睫毛
発達遅滞を伴い、①・②・③を満たす場合にRTSと診断

遺伝子変異を認めなかった症例の半数が本研究により策定した診断基準を満たしており、現行の遺伝子解析法では検出されない変異を有している可能性が強く示唆された。

(2) 新規診断法の確立

Rubinstein-Taybi症候群の臨床診断基準を満たす症例のうち、CREBBP遺伝子変異解析の変異陰性の3症例を対象にAgilent CGH マイクロアレイ(4x180K フォーマット)3症例、MLPA(MRC-Holland)解析2症例を行った。

2症例において、CREBBP遺伝子内の210kbの微細欠失を認めた(図1参照)。この検体において、CREBBP遺伝子の全エクソンにおいてMLPA解析を行い、exon1-2の欠失を認めた。本症例は一卵性双胎であるが、表現型にdisconcordanceを認めたため、臨床症状の差異とCNVの比較を検討した。

また、新規検体18検体(国内13, 国外5)の解析依頼があり、CREBBP変異陽性例は7検体(国内4, 国外3)であった。マイクロアレイ技術を利用して、CREBBP遺伝子内の微小な遺伝子内欠失を同定する方法を開発し、遺伝子診断の感度を向上させた。

(3) 生体試料のバンク化

生体試料のバンク化について参加施設の倫理委員会の承認と難病研究支援バンクの了承を得て、既存試料のバンク利用への患者へのインフォームド・コンセントを実施した。

また、ヨーロッパからの遺伝子診断依頼に応じている実績が認められ、研究班員が国際遺伝子変異標準データベースプロジェクトのRubinstein-Taybi症候群担当委員に選任された。

(4) 神経症状の実態調査

① 家族会へのアンケート調査の結果、63組の家族から回答を得られた(回収率 60%以上)。

解析の結果、総得点、社会性の問題、注意の問題の三項目は臨床的に介入が必要なカットオフ値 63 点を超えていた。下位尺度のうち注意の問題、社会性の問題は、全ての年齢群で、いづ平均 65 点を超えていた。また不安/抑うつ、攻撃的行動の尺度は、高年齢ほど高値であった(図2 参照)。

② Rubinstein-Taybi 症候群 4 症例において脳 MRI を施行し、脳梁欠損・低形成を 4 症例中 3 症例に、もやもや病を 1 症例に認めた。脳梁は後半の欠損が極めて類似している点等の神経画像所見が明らかとなった。

(5) 疾患の普及

RTS にはさまざまな合併症があり、新生児期、乳児期、幼児期、学童期、成人期と問題点も経時に変化する。適切な健康管理に役立てるために、医療者一般小児科医向けの指針として小冊子「ルビンスタイン・テイビ症候群の健康管理」を作成した。併せて、各年齢における「健康チェックガイドライン」も作成し、研究班ホームページに発表した。医療従事者のみならず、教育・福祉支援者等にむけての啓発・臨床現場への還元を行った。

(6) 患者・家族会との連携

全国 RTS 患者の家族会(「こすもす」会員登録数 約 100 名)の会員の関心を喚起し、患者の医療状況・生活実態ならびに精神状態に関する複数のアンケート調査に全面的な協力が得られた。多臓器障害による長期の通院・加療している実態が判明した(資料)。

a) 診断の遅れ: 診断を受けた年齢は平均 22 ヶ月で、生後 2 年近く、診断が未確定であった実態が明らかとなった。

b) 自然歴に対する理解の不足: 患者家族やかかりつけ小児科医の本疾患の自然歴に関する理解が不十分であり、患者・家族が医療に不安に感じている。

c) 受給可能な支援制度(療育手帳や特別児扶養手当等)についての情報の不足

利用可能な社会資源に関する情報提供や遺伝子診断体制の国家レベルの整備を希望する意見が多数あった。

また、家族会が主催する年次集会(交流会)に参加し、本研究班の活動や研究成果を講演する機会をいただいた。患者・家族側から、医療上の問題点や行政への要望など活発な意見交換を行い、連携を深めた。また、今後の研究協力に賛同が得られた。

在日仏大使館からの依頼により、同主催のフランス人 RTS 患者の講演会を支援し、今後の国際協力について約束した。

(7) その他:学際的・国際的・社会的意義

①重要な肺合併症の同定

重要な肺合併症について新知見が国際的に認知された。全国調査を通じて、乳幼児期の間質性肺炎が重要な合併症であることが明らかにされた。そのうちの 2 例について、臨床症状、血清マーカー KL-6 の測定、胸部画像所見を通じて間質性肺炎と確定診断されステロイドによる治療が奏功した。この 2 症例について主任研究者が筆頭著者である論文が、臨床先天異常学において中心的な役割を果たしている American Journal of Medical Genetics に受理され、国際的に評価された。

②新規遺伝子診断法の確立

従来法では検出不能な変異(遺伝子内欠失)の検出をアレイ CGH 法に加え、より簡便な MLPA 法や次世代シーケンサを用いた解析系を確立した。アレイ CGH 法を用いて、双胎例(世界初例)で遺伝子内異常を同定した。本症例について主任研究者が筆頭著者である論文が、臨床先天異常学において中心的な役割を果たしている American Journal of Medical Genetics に受理され、国際的に評価された。

③神経症状の年次的変化

本研究 実態調査によって、神経症状を明らかにした。HDACI が発達障害等の症状を軽減できることが期待されている。本研究で一定の尺度で評価された臨床症状についての論文を作成し、現在、投稿中である。

④国際共同研究への発展

本研究により得られた Rubinstein-Taybi 症候群の臨床症状・遺伝子変異のデータベースや、これとリンクした患者由来生体試料の集積は世界に例がなく、正確な臨床診断方法の確立に際して有用性が高い。本研究を通じて得られた RTS 患者のコホートに対して、国際的な関心が喚起された。

D. 考察

当研究班が平成 21 年度に実施した全国医療機関および患者・家族の会への調査によれば RTS 患者数は約 100 名強であることが明らかになった希少性疾患である。また、平成 21 年度に行った神奈川県における罹患率の研究では、20,000 出生に 1 人と推測され、大阪府での同様の研究でも、出生 15,000 から 20,000 人に 1 人の出生率と推測された。全国で毎年 50 人程度の新規患者が出生していると考えられる。RTS の乳幼児死亡率はそれほど高くないことを考慮すると、全国の患者数は 50 人/年 \times 数十年 = 数百人ないし程度の患者が存在すると考えられるが、今回の全国調査で確認された患者の数(50 名程度)と乖離があり、相当数の患者が未診断であると考えられた。

本症候群の原因遺伝子 *CREBBP* の遺伝子変異を有する 14 例(変異陽性例)における主要徴候の出現頻度を算定し、各徴候の出現頻度を評価し、診断基準(案)を策定した。なお、遺伝子変異を認めなかった症例の半数が本研究により策定した診断基準を満たしており、現行の遺伝子解析法では検出されない変異を有している可能性が強く示唆された。

我々は世界に先駆けて、DHPLC・シーケンシング法に基づく遺伝子変異スクリーニング法を開発した。しかし当該法では検出不能な「遺伝子内欠失」を検出するため、アレイ CGH 法による診断法(平成 21 年度)、さらに簡便な MLPA 法による診断法(平成 22 年度)、次世代シーケンサーによる診断法(平成 23 年度)を確立した。診断技術の精度向上は確定診断に直接寄与する重要な成

果である。今後、本研究で開発した診断法も含めて RTS の遺伝子検査の臨床応用の促進、すなわち、先進医療への申請をはかり、研究成果の社会還元を図ることを目指したい。

遺伝子検査の有用性についても、患者家族会のアンケート中で、RTS の遺伝子検査が保険診療に未収載であることを踏まえて、遺伝子検査の有用性に関する質問を行ったところ、患者・家族の 81%(回答者 37 名中 30 名)が遺伝子検査は有用と回答し、93%(回答者 41 名中 38 名)が RTS の遺伝子検査を保険収載にすべきと回答していることから、遺伝子検査の保険収載の早期実現が望まれていることが明らかとなった。

患者・家族会との連携においては、患者家族会のアンケート調査により、以下の点が患者家族にとって解決が望まれる課題であることが明らかにされた。

RTS の診断(臨床診断)を告知された平均月齢は 22 ヶ月と遅いことから早期診断にむけて、医師への RTS の情報提供・啓発活動が喫緊の課題と考えられた。今後、ホームページ等を通じて、一般小児科医に本疾患の診断に関する情報や支援制度など社会・福祉資源についての情報も含め、社会の福利厚生への還元が求められている。

当研究班の調査研究において、患者・家族会へアンケート実態調査から、成人期の鬱病・双極性障害・強迫性障害などの精神症状の頻度が高いことが示唆された。RTS の原因遺伝子 *CREBBP* は、ヒストンアセチル化酵素活性を有し、その酵素活性の低下が多系統の障害をきたすことが推察されている。最近、動物実験によりヒストン脱アセチル化阻害剤(HDACI)が CREB 欠損マウスの神経症状を改善することが示されたことから、RTS に対する新薬開発の期待が高まっている。ヒストンアセチル化を促進する事により、発達障害等の症状を軽減する可能性があることによる。しかし、現段階では患者由来細胞を用いた研究は未実施で、臨床試験も行われておらず、疾患の克服に向けた体系的な取り組みが切望されている。本薬剤によって、

これらの発達障害・多臓器障害の症状軽減等の治療に結びつくことが理想である。治療開発基盤の整備にあたり、本疾患の精神症状の実態調査を行い、本疾患の精神症状の実態を明らかにした。抑うつ症状や攻撃的行動に対してバルプロ酸などの薬物療法が奏効した例が報告されており(Hellings 2002)、RTS患者の長期フォローアップでは、精神疾患の合併に留意し、精神科への紹介、福祉サービスの導入などの援助を積極的に考慮すべきと考えられた。

CREB-binding protein がヒストンアセチル酵素活性を介した DNA 転写制御の機能を有し、その酵素活性の低下によってシナプスの形成、認知の変化をきたすことがRTSモデルマウスの研究で明らか(Alarcon 2004, Korzus 2004)になり、ヒストンアセチル酵素活性の低下したマウスに、ヒストン脱アセチル化酵素阻害薬を投与することでシナプスの形成異常や認知の障害が改善することが示唆されている(Bourtchouladze 2003)。近年、米国 FDA により初のヒストン脱アセチル化酵素阻害薬としてスベロイラニリド・ハイドロザミック酸が承認された事から、本症の薬物治療・適応疾患へ実現の可能性は十分に想定される。今後、ヒストン脱アセチル化阻害剤の安全で効果的な使用のためには細胞を用いた *in vitro* の実験と臨床試験の実施が不可欠である。薬剤開発にむけた生体試料バンクを活用し、RTS 由来生体試料からの iPS 細胞の作成・神経系細胞の誘導という戦略が考えられる。患者生体試料のバンクの確立や *CREBBP* 変異の確実な診断法の開発は、治療薬開発のための研究に不可欠な研究資源であることは明白である。

今後の国際共同研究への発展としては、当研究班の研究活動について国際学会やホームページ・電子媒体を通じて広報をし、海外の研究機関等よりゲノム DNA 検体のバンク化利用の依頼があった。RTS の古典的な臨床症状を有しながら、既知の原因遺伝子である *CREBBP* の遺伝子の変異のない症例を対象として、新規の RTS 原因遺伝子の同定プロジェクトが進行中である。

本研究を通じた疾患の自然歴・合併症の解明や診療指針の確立は、本症の如き、稀少な疾患の医療の均てん化・患者の長期 QOL 向上に直接寄与する重要な基盤を整備できたと考える。今後、ホームページ等を通じて、一般小児科医に本疾患の診断に関する情報や支援制度など社会・福祉資源についての情報も含め、社会の福利厚生への還元を努める。

研究成果を社会に還元することが最大の目的であり、この研究事業を推進していくことを強く望む。

E. 結論

全国調査により得られた臨床症状をデータベース化した後に解析し、Rubinstein-Taybi 症候群診断基準(案)を策定した。上記により策定した診断基準を満たす症例が 35 例であった。遺伝子変異陽性例に、これらを総合して、新規診断基準を満たす全国の RTS 患者数は 49 名程度と判断された。出生 15,000 から 20,000 人の出生数から、相当数の患者が未診断であると考えられた。

Rubinstein-Taybi 症候群の新規遺伝子診断を確立し、診断精度を向上させた。診断技術の精度向上は臨床症状に加え、確定診断に直接寄与する重要な結果である。本疾患の全年齢層での精神症状の把握した。小児期から成人期のすべての年齢において、集中維持の困難さと社会性の問題をしばしば呈すること、14 歳を過ぎた思春期頃から不安、抑うつ、攻撃的行動が出現しやすいことが明らかになった。RTS 患者のフォローアップでは、精神疾患の合併に留意する必要がある。患者生体試料のバンクの確立や *CREBBP* 変異の確実な診断法の開発は、治療薬開発のための研究に不可欠な研究資源である。今後、疾患の周知ならび新診断技術法を用いての診断の向上を行い、家族・一般小児科医への情報提供を通じた医療の均てん化と患者 QOL の向上が目標である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Natsuga K, Nishie W, Shinkuma S, Nakamura H, Arita K, Yoneda K, Kusaka T, Yanagihara T, Kosaki R, Sago H, Akiyama M, Shimizu H. A founder effect of c.1938delC in ITGB4 underlies junctional epidermolysis bullosa and its application for prenatal testing. *Exp Dermatol.* 20(1):74–6 2011

Shimizu H, Migita O, Kosaki R, Kasahara M, Fukuda A, Sakamoto S, Shigeta T, Uemoto S, Nakazawa A, Kakiuchi T, Arai K. Living-related liver transplantation for siblings with progressive familial intrahepatic cholestasis 2, with novel genetic findings. *Am J Transplant.* 11(2):394–8. 2011

Kosaki R, Fujita H, Ueoka K, Torii C, Kosaki K. Overgrowth of prenatal onset associated with submicroscopic 9q22.3 deletion. *Am J Med Genet A.* 155(4):903–5. 2011

Kosaki R, Fujita H, Takada H, Okada M, Torii C, Kosaki K Monozygotic twins of Rubinstein–Taybi syndrome discordant for glaucoma. *Am J Med Genet A.* 155A(5):1189–91. 2011

Kondoh T, Kanno A, Itoh H, Nakashima M, Honda R, Kojima M, Noguchi M, Nakane H, Nozaki H, Sasaki H, Nagai T, Kosaki R, Kakee N, Okuyama T, Fukuda M, Ikeda M, Shibata Y, Moriuchi H. Donepezil significantly improves abilities in daily lives of female Down syndrome patients with severe cognitive impairment: a 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Psychiatry Med.* 41(1):71–89. 2011

Kosaki K, Saito H, Kosaki R, Torii C, Kishi K, Takahashi T. Branchial arch defects and 19p13.12 microdeletion: defining the

critical region into a 0.8 M base interval. *Am J Med Genet A.* 155A(9):2212–4. 2011

Numabe H, Sawai H, Yamagata Z, Muto K, Kosaki R, Yuki K, Kosaki K. Reproductive success in patients with Hallermann–Streiff syndrome. *Am J Med Genet A.* 155A(9):2311–3. 2011

Tsutsumi Y, Kosaki R, Itoh Y, Tsukamoto K, Matsuoka R, Shintani M, Nosaka S, Masaki H, Iizuka Y. Vein of Galen Aneurysmal Malformation Associated With an Endoglin Gene Mutation. *Pediatrics.* 128(5):1307–10.2011

Tonoki H, Harada N, Shimokawa O, Yosozumi A, Monzaki K, Satoh K, Kosaki R, Sato A, Matsumoto N, Iizuka S. Axenfeld–Rieger anomaly and Axenfeld–Rieger syndrome: Clinical, molecular–cytogenetic, and DNA array analyses of three patients with chromosomal defects at 6p25. *Am J Med Genet A.* 155A(12):2925–32. 2011

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.* 56(2):110–24 2011

Fujita H, Torii C, Kosaki R, Yamaguchi S, Kudoh J, Hayashi K, Takahashi T, Kosaki K. Microdeletion of the Down syndrome critical region at 21q22.; *Am J Med Genet A.* 152A(4):950–3. 2010

Izumi K, Okuno H, Maeyama K, Sato S, Yamamoto T, Torii C, Kosaki R, Takahashi T, Kosaki K. Interstitial microdeletion of 4p16.3: contribution of WHSC1 haploinsufficiency to the pathogenesis of developmental delay in Wolf-Hirschhorn syndrome. *Am J Med Genet A*. 152A(4):1028-32. 2010

Fujita H, Yanagi T, Kosaki R, Torii C, Bamba M, Takahashi T, Kosaki K. : Transverse limb defect in a patient with Jacobsen syndrome: concurrence of malformation and disruption. *Am J Med Genet A*. 152A(4):1033-5. 2010

Kosaki R, Kikuchi S, Koinuma G, Higuchi M, Torii C, Kawasaki K, Kosaki K. Two patients with Rubinstein-Taybi syndrome and severe pulmonary interstitial involvement. *Am J Med Genet A*. 152A(7):1844-6 2010

Takahashi H, Hayashi S, Miura Y, Tsukamoto K, Kosaki R, Itoh Y, Sago H. Trisomy 9 mosaicism diagnosed in utero. *Obstet Gynecol Int*. pii:379534 2010

Ohnuki Y, Torii C, Kosaki R, Yagihashi T, Sago H, Hayashi K, Yasukawa K, Takahashi T, Kosaki K. Cri-du-Chat Syndrome Cytogenetically Cryptic Recombination Aneusomy of Chromosome 5: Implications in Recurrence Risk Estimation. *Mol Syndromol*. 1(2):95-98, 2010

Kasahara M, Sakamoto S, Shigeta T, Fukuda A, Kosaki R, Nakazawa A, Uemoto S, Noda M, Naiki Y, Horikawa R. 2.Living-donor liver transplantation for carbamoyl phosphate synthetase 1 deficiency. *Pediatr Transplant*. 14(8):1036-40, 2010

Kosaki R. Developmental genetics and congenital anomalies. *Nihon Rinsho*. 68 Suppl 8:33-7, 2010 Aug.

Kosaki R, Migita O, Takahashi T, Kosaki K. Two distinctive classic genetic syndromes, 22q11.2 deletion syndrome and Angelman syndrome, occurring within the same family, *American Journal of Medical Genetics*. 149:702-705 2009

Kasahara M, Horikawa R, Sakamoto S, Shigeta T, Tanaka H, Fukuda A, Abe K, Yoshii K, Naiki Y, Kosaki R, Nakagawa A. Living donor liver transplantation for glycogen storage disease type Ib. *Liver Transpl*. 15(12):1867-71 2009

Yagihashi T, Kato M, Izumi K, Kosaki R, Yago K, Tsubota K, Sato Y, Okubo M, Watanabe G, Takahashi T, Kosaki K. Case Report: Adult Phenotype of Mulvihill-Smith Syndrome. *American Journal of Medical Genetics*. 149:496-500 2009

2.学会発表

Kosaki R., Okuno N., Torii C., Kosaki K.: Hartsfield syndrome and Xq 24 microduplication *European Society of Human Genetics*, 2011

Kosaki K. Tanaka R, Kosaki R., Uchida C, Torii C, Ishi T, Sato T, Yoshihashi H :Wide phenotypic variability of Kabuki syndrome with MLL2 mutations. *American Society of Human Genetics*, 2011

李紅蓮 林聡 左合治彦 小崎里華:妊娠中に Trisomy18 と診断された妊婦の意思決定 第 35 回 遺伝カウンセリング学会 2011

藤田秀樹 小崎里華 :閉症患者検体を用いたアレイ CGH 解析による原因遺伝子の検討 第 51 回日本先天異常学会学術集会 2011.7.22

柳橋達彦 小崎健次郎 岡本伸彦 水野誠司 黒澤健司 小崎里華 : Rubinstein_Taybi 症候群の精神症状の経時

的变化と治療可能性 第 51 回日本先天異常学会学術集会 2011.7.23

小崎里華 小崎健次郎 黒澤健司 岡本伸彦 水野誠司 高山真一郎: EEC 症候群 (Ectrodactyly, Ectodermal dysplasia Cleft lip/palate syndrome) の本邦実態調査 第 51 回日本先天異常学会学術集会 2011.7.23

藤田秀樹 小崎里華 :G 感染法で de novo 均衡型と診断されたてんかん・発達遅滞症例のアレイCGH解析 日本小児遺伝学会学術集会 2011.8. 11

柳橋達彦 小崎健次郎 岡本伸彦 水野誠司 黒澤健司 小崎里華 : Rubinstein-Taybi 症候群の behavioral pattern の経時的变化 日本小児遺伝学会学術集会 2011. 8.11

田中竜馬 小崎健次郎 吉橋博史 小崎里華 高橋孝雄 :MLL2変異の確認されたカブキ症候群 10 例の臨床像 日本小児学会学術集会 2011.8. 13

藤田秀樹 小須賀基道 奥山虎之 小崎里華 :当センターで経験したX連鎖重症複合免疫不全症(X-SCID)の出生前診断の4例 日本小児学会学術集会 2011.8. 13

河合利尚 村山静子 新井勝大 小崎里華 奥山虎之 小野寺雅史 :慢性肉芽腫症における非感染性炎症疾患の検討 日本小児学会学術集会 2011.8. 13

塚口裕康 仲里仁史 森貞直哉 服部元史 伊藤秀一 小崎里華 飯島誠球体異形成)の全エクソーム解析 第 56 回日本人類遺伝学会 2011

武内俊樹 柳橋達彦 土屋裕行 鳥居千春 林久美子 小崎里華 高橋孝雄 小崎健次郎:モザイク環状 18 番染色体による Pitt-Hopkins 症候群の 1 例 第 56 回日本人類遺伝学会 2011

仁科幸子 小崎里華 東範行 岡本伸彦 初川嘉一 黒澤健司 山根敬浩 水野誠司 都築欣一 小崎健次郎:CHD7 遺伝子変異による CHARGE 症候群の眼合併症 第 56 回日本人類遺伝学会 2011

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 2011

小崎里華 水野誠司 岡本伸彦 黒澤健司 小崎健次郎 高山 真一郎 EEC 症候群における有病率の調査と実態調査研究 第 56 回日本人類遺伝学会 2011

藤田秀樹 鳥居千春 小崎健次郎 小崎里華:当院で経験した AEC(Ankyloblepharon-Ectodermal dysplasia-Cleft lip and/or palate) syndrome の一例 第 56 回日本人類遺伝学会 2011

小崎健次郎 星野健 小崎里華 高山真一郎 岡本伸彦 水野 誠司 黒澤健司: VATER 連合の症状に関する全国調査とデータマイニング 第 56 回日本人類遺伝学会 2011

岡田朋美 佐々木愛子 林聡 李紅蓮 藤田秀樹 小崎里華 左合 治彦 当センターにおける絨毛生検の検討 第 56 回日本人類遺伝学会 2011

「先天奇形の疫学、分類と診断、染色体異常、出生前診断」妊娠と薬情報センター 2011.2.11

「Rubinstein-Taybi 症候群 について」 ルビンSTEIN・テエイビ症候群 家族会 「こすもす」交流会 2011. 7. 23

Kosaki R., Okuno N. Torii C. Kosaki, K. :Holoprosencephaly, ectrodactyly, and bilateral cleft lip-palate syndrome and Xq microduplication :A clue to understanding

the genetic cause. American Society of Human Genetics, 2010

小崎里華 黒澤健司 岡本伸彦 水野誠司
小崎健次郎 峯岸真千子:
Rubinsetin-Taybi症候群 患者・家族からのニーズ 第33回 日本小児遺伝学会 2010

小崎里華 黒澤健司 岡本伸彦 水野誠司
小崎健次郎 峯岸真千子:先天多発奇形症候群 Rubinsetin-Taybi症候群の患者・家族の実態調査 第50回 日本先天異常学会 2010

藤田秀樹 鳥居千春 緒方勤 小崎健次郎
小崎里華 :当院で経験した未診断の発達遅滞・先天性多発奇形症例のアレイCGH解析胎 第55回日本人類遺伝学会 2010

小崎里華 「先天奇形の疫学、分類と診断、染色体異常、出生前診断」妊娠と薬情報センター 2010.3.20
「Rubinsetin-Taybi症候群 全国調査について」ルビンステイン・テイビ症候群家族会「こすもす」交流会 2010.7.17

小崎里華 「遺伝子診断」妊婦・授乳婦薬物療法認定薬剤師講習会 2010.10.17

小崎里華 「先天奇形の疫学、分類と診断、染色体異常、出生前診断」妊娠と薬情報センター 2011.2.11

R. Kosaki, H. Fujita, C. Torii, J. Kudoh, T. Takahashi, K. Kosaki. Microdeletion of the Down syndrome critical region at 21q22. American Society of Human Genetics, 2009

Tonoki, N. Harada, O. Shimokawa, T. Shinpo, N. Kudo, K. Sato, R. Kosaki, A. Sato, N. Matsumoto. Axenfeld-Rieger anomaly and Axenfeld-Rieger syndrome; clinical and genomic analyses on three patients with

chromosomal defects at 6p25. American Society of Human Genetics, 2009

Kosuga, T. Tanaka, E. Oda, H. Fujita, R. Kosaki, T. Okuyama. Enzyme Replacement Therapy in Patients with Hurler Syndrome in Japan. American Society of Human Genetics, 2009

Kosaki, K. Izumi, H. Okuno, K. Maeyama, S. Sato, T. Yamamoto, C. Torii, R. Kosaki, T. Takahashi : Interstitial microdeletion of 4p16.3: Contribution of WHSC1 haploinsufficiency to the pathogenesis of developmental delay in Wolf-Hirschhorn syndrome. American Society of Human Genetics, 2009

蒔田芳男 齊藤伸治 羽田明 吉橋博史 黒澤健司 小崎里華 小野正恵 沼部博直 水野誠司 福嶋義光 岡本伸彦 三淵浩 知念安紹 : ゲノムアレイを用いた精神遅滞の診断プラットフォームの開発 第112回 日本小児科学会 2009

小田絵里 田中藤樹 右田王介 岡田美智代 小須賀基道 小崎里華 大澤満喜 澤真木子 奥山虎之: Pompe病スクリーニング:日本人特有の遺伝子多型の影響 第112回 日本小児科学会 2009

小須賀基道 田中藤樹 小田絵里 岡田美智代 右田王介 小崎里華 奥山虎之: ムコ多糖症I型に対する酵素補充療法の有効性と安全性:投与3年間における評価 第112回 日本小児科学会 2009

小崎里華 林聡 左合治彦 奥山虎之 宮寄治: クローバー様頭蓋と拇指異常により出生前診断されたPfeiffer症候群II型 第32回 日本小児遺伝学会 2009

蒔田芳男 齊藤伸治 羽田明 吉橋博史 黒澤健司 小崎里華 小野正恵 沼部博直 水野誠司 福嶋義光 岡本伸彦 三淵浩 知念安紹 : ゲノムアレイを用いた精神遅

滞の診断プラットフォームの開発 第112回
日本小児科学会 2009

小田絵里 田中藤樹 右田王介 岡田美智
代 小須賀基道 小崎里華 大澤真木子
奥山虎之 Pompe病スクリーニング:日本人
特有の遺伝子多型の影響 第112回 日本
小児科学会 2009

藤田秀樹 柳忠宏 鳥居千春 小崎里華
番場正博 小崎健次郎: Malformation と
Disruptionが併存した11q端部欠失の一例
第32回 日本小児遺伝学会 2009

奥野博庸 前山克博 佐藤清二 山本俊至
鳥居千春 小崎里華 小崎健次郎:
Wolf-Hirschhorn症候群責任領域の検討
第32回 日本小児遺伝学会 2009

賀藤 均 林泰佑 金基成 金子正英 小崎
里華 小崎健次郎 小野博 師田哲郎 村
上新 高本眞一 :小児期重症大動脈弁輪
拡張症と口蓋垂裂 第112回 日本小児科
学会 2009

小須賀基通、田中藤樹 小田絵里 藤田秀
樹 小崎里華 奥山虎之:ムコ多糖症I型に対
する酵素補充療法の安全性と効果の検討
—4年間の治療成績— 第54回日本人類遺
伝学会 2009

小崎里華 奥山虎之 勝又規行 藤田秀樹
佐々木愛子 李紅蓮 林聡 堀川玲子
左合治彦:胎児治療を行った21-水酸化酵
素欠損症の7例 第54回日本人類遺伝学
会 2009

林深 岡本伸彦 水野誠司 小野正恵 小崎
里華 奥山虎之 知念安紹 蒔田芳雄
羽田明 井本逸勢 稲澤譲治 :小頭症と小
脳脳幹部低形成を伴う発達遅滞12例におけ
るCASK遺伝子の解析:第54回日本人類遺
伝学会 2009

佐々木愛子 林聡 小澤伸晃 李紅蓮 藤田
秀樹 右田王介 小崎里華 奥山虎之 左合

治彦:検査時期からみた当センターにおける
羊水検査の検討 第54回日本人類遺伝学
会 2009

藤田秀樹 小崎里華 鳥居千春 工藤純 小
崎健次郎 高橋孝雄:ダウン症候群責任領
域を含む21q22部分欠失の症例 第54回日
本人類遺伝学会 2009

李紅蓮 小崎里華 藤田秀樹 佐々木愛子
林聡 小澤伸晃 奥山虎之 左合治彦:母体
血清マーカーで陽性となった妊婦のその後
の選択 第54回日本人類遺伝学会 2009

柿島裕樹 山崎茂樹 嵯峨美奈子 小野ひ
ろみ 外川靖士 佐久間武史 石井
幸雄 宮崎澄夫 佐々木愛子 小須賀基通
小崎里華 林聡 左合治彦 奥山虎之:絨毛
生検組織における未培養FISH法の標本作
製について 第27回日本染色体遺伝子検
査学会 2009

H. 知的財産権の出願・登録

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

表1 診断基準作成の根拠としたデータ

徴候	英語名	和名	CREBBP 遺伝子変異 を持つ14 名の患者に おける出現 人数	LDDB に収載さ れた4000 疾患のうち 当該所見 を認める疾 患の数	LDDB に収載さ れ発達遅 滞を認め る1400疾 患のうち 当該所見 を認める 疾患の数
1	broad thumbs	幅広の拇指	14	77	36
2	broad hallux	幅広の母趾	14	54	26
1&2			14(100%)	29(0.7%)	15(1.1%)
3	columella below alae nasi	コルメラの延長	12(86%)	14(305%)	10(0.7%)
4	thick eyebrows	濃い眉毛	13	71	49
5	long eyelashes	長い睫毛	13	51	35
4&5			13(93%)	20(0.5%)	15(1.1%)
6	Downslanting palpebral fissures	眼瞼裂斜下	14	304	167

(図1) アレイ CGH 解析

3,810,524 to 4,023,361 on 16p13.3 (hg18; NCBI Build 36.1). 210Kb の微細欠失

