

ルビンシュタイン-テイビ症候群健康チェックガイドライン

	幼児期	学童期
総合的	<p>6ヶ月ごとの診察</p> <p>療育機関 (PT OT ST)</p> <p>身体発育評価</p> <p>療育手帳 特別児童扶養手当</p>	<p>年1回の診察 学校の状況</p> <p>肥満予防 メタボリック症候群</p> <p>栄養指導</p> <p>身体発育評価</p> <p>療育手帳 特別児童扶養手当</p>
神経 精神	<p>筋緊張低下</p> <p>精神運動発達遅滞</p> <p>2-4歳で歩行開始</p> <p>行動面、発達状況を把握する</p> <p>心理発達テスト実施</p>	<p>精神運動発達遅滞</p> <p>学習面のサポート</p> <p>教育現場との連携</p> <p>心理発達テスト実施</p>
心臓、循環器	<p>先天性心疾患 手術後経過など</p>	<p>先天性心疾患既往者の経過観察</p> <p>抜歯後は感染性心内膜炎の予防</p>
消化器系	<p>経口摂取不良</p> <p>胃食道逆流 逆流性食道炎</p> <p>嘔吐 便秘</p>	<p>便秘</p>
内分泌系 腎臓	<p>腎疾患に注意</p> <p>検尿する</p>	<p>思春期早発例あり</p> <p>肥満の場合、血糖や脂質代謝検査</p> <p>蛋白尿 ネフローゼ症候群</p>
眼科	<p>近視、乱視、遠視、斜視</p> <p>鼻涙管狭窄 さかまつげ</p> <p>白内障 緑内障</p>	<p>近視、乱視、遠視、斜視</p> <p>定期的眼科診察</p> <p>白内障 緑内障</p>
耳鼻咽喉科	<p>滲出性中耳炎、難聴、扁桃肥大</p> <p>睡眠時無呼吸</p>	<p>滲出性中耳炎、難聴、扁桃肥大</p> <p>睡眠時無呼吸</p>
整形外科	<p>定期的整形外科診察</p> <p>環軸椎亜脱臼</p> <p>扁平足</p>	<p>環軸椎亜脱臼</p> <p>扁平足 外反母趾</p> <p>その他の関節の状態確認</p>
歯科・口腔	<p>定期的歯科受診</p> <p>齲歯予防 咬合の状態</p>	<p>定期的歯科受診</p> <p>齲歯予防 咬合の状態</p>

成人期健康チェックガイドライン

	成人期
総合的	<p>年1回の内科的診察を行う</p> <p>健康状況・生活状況を把握する 肥満、生活習慣病の精査</p> <p>血球計算、肝機能・腎機能、脂質代謝、血糖など年1回の血液検査実施 尿検査も行う</p> <p>腫瘍の合併に注意</p>
神経・精神	<p>認知面 精神面の評価</p>
心臓、循環器	<p>聴診を行う 必要に応じてレントゲン 心電図 エコー検査</p>
消化器系	<p>胃食道逆流 便秘</p> <p>消化器系がん（胃がん、大腸がんの検診）</p>
泌尿器科 婦人科	<p>女性では子宮がん、乳がんの検診を受ける</p>
眼科	<p>近視、遠視、乱視、緑内障</p> <p>白内障の進行に注意 定期的眼科検診</p>
耳鼻咽喉科	<p>滲出性中耳炎、睡眠時無呼吸</p>
整形外科	<p>環軸椎亜脱臼（有症状時の検査）</p> <p>扁平足 膝蓋骨、膝や足関節の状態を確認</p>
歯科・口腔	<p>定期的歯科受診</p> <p>齲歯予防 咬合の状態 歯周疾患</p>

Rubinstein-Taybi 症候群成人期の問題

研究分担者 黒澤健司

地方独立行政法人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

研究要旨

Rubinstein-Taybi 症候群は特徴的身体所見と精神遅滞を示す先天性奇形症候群で、CREBBP (CBP) のハプロ不全により発症する。今回、成人 6 例の医療管理状況や日常生活活動性を検討した。4 症例においては既に脳 MRI により脳梁欠損・低形成 (4 例中 3 例)、もやもや病 (1 例) を確認している。新たな腫瘍の発生はなく、入院を要する医療管理は少なかった。退行も認められなかった。ADL の低下は比較的少ない一方で、環境の変化に対する情緒的不安感の増大、気質の変化・精神症状を認める例もあった。責任遺伝子 CBP/p300 の機能 (histone acetyltransferase 活性) と関連して、長期観察による行動・認知の変化を解析することが重要と考えられた。

A. 研究目的

Rubinstein-Taybi 症候群 (OMIM. 180849) は、幅広い母指趾、精神遅滞、鼻翼より下方に伸びた鼻中隔や尖った顔を伴う特異顔貌などを特徴とする常染色体優性遺伝形式を示す先天性奇形症候群である。原因遺伝子は、染色体上 16p13.3 にマップされる CREBBP (CBP) (OMIM. 602700) 遺伝子で、CBP のハプロ不全により発症する。CBP は転写コアクティベーターとして機能すると同時にヒストンのアセチル化の機能も有し、シグナル伝達に介在して基本的な細胞分化・成熟に関与する。モデル動物を用いて、Rubinstein-Taybi 症候群の多様な症状の解明が試みられているが、その全貌は現在でもまだ明らかになっていない。

Rubinstein-Taybi 症候群は、上述のさまざまな臨床症状を呈している。特に中枢神経系の異常については、精神遅滞のほかに脳梁低形成・欠損を初めとした構造異常が指摘されている。また、頸椎の構造的異常による頸髄圧迫の危険性については、我々の研究グループによりすでに報告がなされてきた (Yamamoto ら、2005)。

近年、成人期における先天奇形症候群の医療管理の問題が注目されている (Williams MS Am

J Med Genet 145C:227-229 (2007))。この 10 年において先天奇形症候群の予後は改善したが、それは医療管理の進歩と医療サイドおよび患者家族の理解が大きく影響していると考えられる。しかし、依然として成人期に至った奇形症候群症例の情報は極めて限られているのが実情である (Williams, 2007; Stevens et al., 2011)。今回我々は、定期医療管理を経て得られた Rubinstein-Taybi 症候群の成人期の医療管理を検討した。

B. 研究方法

対象は、臨床的に診断がなされた 6 例の Rubinstein-Taybi 症候群成人例 (男性 1 例、女性 5 例) で、症例 1 (30 代) は t(2;16) の均衡型相互転座として既に報告がなされている。6 例中女性例 5 例は脳 MRI による中枢神経系の評価を行って脳梁低形成を初めとした Rubinstein-Taybi 症候群に特徴とされる変化を確認している (黒澤、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 (小崎里華)」分担研究報告書)。また、症例 3, 4 は頸椎形成異常による頸髄圧迫例として既に報告がなされている (Yamamoto et al., 2005)。いずれも成人例 (20 歳以上) で 15 年以上にわたつ

て医療管理がなされてきた。医療管理状況の把握は診療録を中心に行われた。既に自然歴の研究等(黒澤ら, 1992)により合併症の種類や発達歴については概要が知られているので、今回の検討では新たな変化を中心にまとめた。

(倫理面への配慮)

症例をまとめるにあたって、すべての個人情報情報は潜在化された。

C. 研究結果

日常生活の活動能力(ADL)は、全例で10代でのレベルをほぼ維持できていた。6例中5例が作業所通所を行って、規則正しい生活リズムを維持できていた。通所を行わず自宅を中心とした症例5に置いても同様にADLの低下は認められなかった。余暇の過ごし方に関しては、個人差があるものの、作業所等の行事・課外活動の参加も得られている場合が多かった。

石灰化上皮腫を初めとした腫瘍の発生が特徴とされるが、新たな腫瘍の発生は見られなかった。乳幼児期からの慢性便秘は、成人期に至っても比較的に見られることが多かった。歯科・眼科検診を継続する例がほとんどであった。上述の脳梁を初めとした中枢神経系の奇形にもかかわらず、てんかん・痙攣を新たに認めた症例はなかった。むしろ幼児期から継続管理を受けてきた著しい脳波異常をともなうてんかん合併症例では、脳波の改善と定期服薬(バルプロ酸)の終了を達成できた。全例で新たな医療管理により入退院を繰り返すことはなかった。頸椎異常をきたした2症例では、手術治療および装具管理により頸椎亜脱臼の増悪はなかった。

10代後半から認められたかんしゃくや攻撃的反応を認める例では、精神科管理のもと症状の更なる増悪は認められなかった。一方で、対人関係を中心とした環境の変化(作業所のスタッフの人事の変化など)には学童期以上に敏感となり、遺尿等の症状が顕在化する例もあった。

D. 考察

Rubinstein-Taybi 症候群の成人期の変化についての報告は極めて限られている。その理由として、先天奇形症候群を専門とする医師の多くが小児科医であり、こうした先天奇形症候群成人例の医療管理の専門家においては奇形症候群の知

識が乏しいことがあげられる。責任遺伝子が同定されて、新生児期から幼児期までの合併症管理は向上した一方で、成人期の気質の変化や精神症状に関する情報は少ない。Stevensら(Stevens et al., 2011)は成人の Rubinstein-Taybi 症候群の問題を報告しているが、経時的変化の記載は少ない。調査対象例の約 1/3 で能力の低下がみられるとしているが、その詳細には触れられていない。記述の多くが幼児期から認められた所見の継続と思われる。Hennekam は、Rubinstein-Taybi 症候群責任遺伝子 CBP/p300 の機能と関連して長期的観察による行動の変化を明らかにすることの重要性を述べている(Hennekam 2006)。一方、モデル動物でも、histone deacetylation を抑えるなどの手段により CBP histone acetyltransferase 活性を補う可能性が示唆されている(Wang et al., 2010)。こうした背景からも、今後の成人期 Rubinstein-Taybi 症候群研究は益々重要となると考えられた。

E. 結論

Rubinstein-Taybi 症候群成人6例の医療管理状況や日常生活活動性を検討した。新たな腫瘍の発生はなく、退行も見られなかった。ADLの低下は比較的少ない一方で、環境の変化に対する情緒的不安感、気質の変化・精神症状を認める例もあった。責任遺伝子 CBP/p300 の機能と関連して、長期観察による行動・認知の変化を解析することが重要と考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

Kurosawa K, Enomoto K, Tominaga M, Furuya N, Sameshima K, Iai M, Take H, Shinkai M, Ishikawa H, Yamanaka M, Matsui M, Masuno M. Spastic quadriplegia in Down syndrome with congenital duodenal stenosis/atresia. Cong Anom 2012 (in press)

Kurosawa K, Masuno M, Kuroki Y. Trends in occurrence of twin births in Japan. Am J Med Genet Part A 2012;158A:75-77.

- Soneda A, Teruya H, Furuya N, Yoshihashi H, Enomoto K, Ishikawa A, Matsui K, Kurosawa K. Proportion of malformations and genetic disorders among cases encountered at a high-care unit in a children's hospital. *Eur J Pediatr* 2012;171:301-305.
- Tachibana Y, Aida N, Enomoto K, Iai M, Kurosawa K. A case of Sjögren-Larsson syndrome with minimal MR imaging findings facilitated by proton spectroscopy. *Pediatr Radiol* 42(3):380-2,2012
- Kurosawa K, Tanoshima-Takei M, Yamamoto T, Ishikawa H, Masuno M, Tanaka Y, Yamanaka M. Sirenomelia with a de novo balanced translocation 46,X,t(X;16)(p11.2;p12.3). *Cong Anom* (in press)
- Adachi M, Muroya K, Asakura Y, Kurosawa K, Nishimura G, Narumi S, Hasegawa T. Ruvalcaba syndrome revisited. *Am J Med Genet Part A* 152A:1854-7, 2010.
- Tsuyusaki Y, Yoshihashi H, Furuya N, Adachi N, Osaka H, Yamamoto K, Kurosawa K. 1p36 deletion syndrome associated with Prader-Willi-like phenotype. *Pediatr Int* 52:547-550, 2010.
- Osaka H, Hamanoue H, Yamamoto R, Nezu A, Ssaki M, Saito H, Kurosawa K, Shimbo H, Matsumoto N, Inoue K. Disrupted SOX10 regulation of GJB2 transcription causes Pelizaeus-Merzbacher-like disease. *Ann Neurol* 68:250-254. 2010
- Komatsuzaki S, Aoki Y, Niihori T, Okamoto N, Hennekam RC, Hopman S, Ohashi H, Mizuno S, Watanabe Y, Kamasaki H, Kondo I, Moriyama N, Kurosawa K, Kawame H, Okuyama R, Imaizumi M, Rikiishi T, Tsuchiya S, Kure S, Matsubara Y. Mutation analysis of the SHOC2 gene in Noonan-like syndrome and in hematologic malignancies. *J Hum Genet.* 55(12):801-9,2010
- Tsuji M, Takagi A, Sameshima K, Iai M, Yamashita S, Shinbo H, Furuya N, Kurosawa K, Osaka H. 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase deficiency with progressive polyneuropathy in an infant. *Brain Dev.* 33(6):521-4,2010
- Saito Y, Kubota M, Kurosawa K, Ichihashi I, Kaneko Y, Hattori A, Komaki H, Nakagawa E, Sugai K, Sasaki M. Polymicrogyria and infantile spasms in a patient with 1p36 deletion syndrome. *Brain Dev.* 33(5):437-41.2011
- 黒澤健司 確定診断とその進め方 遺伝子医学 MOOK 別冊「遺伝カウンセリングハンドブック」福嶋義光編 メディカルドゥ p58-9, 2011.7 大阪
- 黒澤健司 先天奇形、先天奇形症候群、Dysmorphology 遺伝子医学 MOOK 別冊「遺伝カウンセリングハンドブック」福嶋義光編 メディカルドゥ p76-9, 2011.7 大阪
- 黒澤健司 予想外の結果が得られた場合:次世代シーケンス 遺伝子医学 MOOK 別冊「遺伝カウンセリングハンドブック」福嶋義光編 メディカルドゥ p345-7, 2011.7 大阪
- 黒澤健司 神経線維腫症 1型における分子細胞遺伝学的スクリーニング 日レ病会誌 2010;1:35-37.
- 黒澤健司 細胞遺伝学的診断のアルゴリズム 日本臨牀 68(Suppl 8):170-176, 2010.
- 黒澤健司 外表奇形 小児内科 42:1123-1125, 2010.

- 黒澤健司(訳)形態異常の記載法—写真と用語の解説 鼻と人中 小児内科 2010;42:1298-1315.
- 黒澤健司 染色体異常の理解 臨床遺伝学講義ノート pp37-49, 千代豪昭監修 オーム社 2010.10.
- 古谷憲孝 黒澤健司 口唇口蓋裂の遺伝 胎児診断から始まる口唇口蓋裂—集学的治療のアプローチ— 小林眞司編 メジカルビュー社 pp32-38. 2010.3
- 黒澤健司 診断へのアプローチ 臨床症状 小児内科 2010;42:1123-1125.
- Yamamoto K, Yoshihashi H, Furuya N, Adachi M, Ito S, Tanaka Y, Masuno M, Chiyo H, Kurosawa K Further delineation of 9q22 deletion syndrome associated with basal cell nevus (Gorlin) syndrome: Report of two cases and review of the literature. *Cong Anom* 2009;49:8-14.
- Fujita K, Aida N, Asakura Y, Kurosawa K, Niwa T, Muroya K et al. Abnormal basiocciput development in CHARGE syndrome. *Am J Neuroradiol* 2009;30: 629-634.
- Kuniba H, Yoshiura KI, Kondoh T, Ohashi H, Kurosawa K, Tonoki H et al. Molecular karyotyping in 17 patients and mutation screening in 41 patients with Kabuki syndrome. *J Hum Genet* 2009;54:304-309.
- Saito H, Kurosawa K, Kawara H, Eguchi M, Mizuguchi T, Harada N, Kaname T, Kano H, Miyake N, Toda T, Matsumoto N. Characterization of the complex 7q21.3 rearrangement in a patient with bilateral split-foot malformation and hearing loss. *Am J Med Genet Part A* 2009;149A:1224-1230.
- 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. *Am J Med Genet Part A* 2010;152A:789-791.
- Hosoki K, Kagami M, Tanaka T, Kubota M, Kurosawa K, Kato M. et al. Maternal uniparental disomy 14 syndrome demonstrates Prader-Willi syndrome-like phenotype. *J Pediatr*. 2009 Dec;155(6): 900-903.e1. Epub 2009 Oct 1.
- Tsuji M, Aida N, Obata T, Tomiyasu M, Furuya N, Kurosawa K, Errami A, Gibson KM, Salomons GS, Jakobs C, Osaka H. A new case of GABA transaminase deficiency detected with proton MR spectroscopy. *J Inherit Metab Dis* 2010;33:85-90.
- 金子実基子, 鮫島希代子, 西川智子, 古谷憲孝, 吉橋博史, 蒔田芳男, 羽田明, 稲澤譲治, 千代豪昭, 黒澤健司 原因不明多発奇形・精神遅滞例を対象とした染色体微細構造異常解析における遺伝カウンセリング—予備調査から—。日本遺伝カウンセリング学会誌 2009;29:57-61.
- 小澤克典, 石川浩史, 丸山康世, 永田智子, 長瀬寛美, 古谷憲孝, 吉橋博史, 黒澤健司, 柴崎淳, 山中美智子 胎児期から14番染色体父性片親ダイソミーを強く疑った1例 日本遺伝カウンセリング学会誌 2009;30:19-22.
- Kobayashi T, Aoki Y, Niihori T, Cavé H, Verloes A, Okamoto N, Kawame H, Fujiwara I, Takada F, Ohata T, Sakazume S, Ando T, Nakagawa N, Lapunzina P, Meneses AG, Gillissen-Kaesbach G, Wiczorek D, Kurosawa K, Mizuno S, Ohashi H, David A, Philip N, Guliyeva A, Narumi Y, Kure S, Tsuchiya S, Matsubara Y. Molecular and clinical analysis of RAF1 in Noonan syndrome and related disorders: dephosphorylation of serine 259 as the essential mechanism for mutant activation. *Hum Mutat* 2010; 31:284-94.

2. 学会発表

- 黒澤健司, 石川亜貴, 和田敬仁, 小坂仁 Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA)の臨床応用 第53回日本小児神経学会 2011.5.26-27. 横浜

- Kurosawa K, Enomoto K, Furuya N, Ishikawa A, Tominaga M, Wada T, Masuno M, Kuroki Y. Estimation of prevalence of malformation syndrome by population-based birth defects monitoring system in Japan. European Human Genetics Conference 2011. 2011.5.28-31. Amsterdam RAI, The Netherlands.
- 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 2011.8.12-14. 東京
- 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 2011.8.12-14. 東京
- 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 2011.8.12-14. 東京
- 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
- 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 2011.11.9-12. 千葉
- 石川亜貴、田中藤樹、重富浩子、続晶子、黒澤健司 頭蓋骨早期癒合を呈した 7 番染色体短腕中間部欠失の女兒例. 第 56 回日本人類遺伝学会 2011.11.9-12. 千葉
- 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 2011.11.9-12. 千葉
- 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 2011.11.19. 横浜
- 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」 2011.7.10. 東京
- Kurosawa K, Enomoto K, Furuya N, Masuno M, Kuroki K. Trends of the incidence of twin births in Japan. 60th American Society of Human Genetics 2010.11.2-6. Washington DC. USA.
- Miyatake S, Miyake N, Yamashita S, Kurosawa K, Matsumoto N. Anovel homozygous intronic DARS2 mutation in a family with congenital leukoencephalopathy. 60th American Society of Human Genetics 2010.11.2-6. Washington DC. USA.
- 榎本啓典、石川亜貴、古谷憲孝、黒澤健司 全サブテロメア FISH による診断未定症例のスクリーニング 第 113 回日本小児科学会 2010.23-25. 盛岡
- 石川亜貴、黒澤健司、山下純正 MECP2、L1CAM を含む Xq28 領域の重複を認めた重度精神遅滞の男児例 第 52 回日本小児神経学会 2010.5.20-22. 福岡
- 宮武聡子、山下純正、黒澤健司、三宅紀子、松本直通 劣性遺伝性白質脳症の 1 家系の疾患責任遺伝子解析 第 55 回日本人類遺伝学会 2010.10.27-30. さいたま市
- Enomoto K, Iju K, Kurosawa K, Ohta M A new case of Double Aneuploidy Mosaicism: 47,XX,+8 / 45,X. American Society of Human Genetics, 59th Annual Meeting, 2009. 10. 20-14, Honolulu.
- Saitsu H, Kurosawa K, Kawara H, Eguchi M, Mizuguchi T, Harada N et al. Characterization of the complex 7q21.3 rearrangement in a patient with bilateral split-foot malformation and hearing loss. American Society of Human Genetics, 59th Annual Meeting, 2009.10.20-14, Honolulu.
- Kurosawa K, Tanaka M, Osaka H, Ohashi H, Hamano S, Enomoto K, et al.

Complex chromosomal rearrangements in a girl with Pelizaeus-Merzbacher disease. American Society of Human Genetics, 59th Annual Meeting, 2009.10.20-14, Honolulu.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

Rubinstein-Taybi症候群の遺伝子診断法の臨床応用の促進

分担研究者 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

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。多臓器にわたる合併症を呈し、障害は慢性的かつ持続的である。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機序や悪性腫瘍の発症機構は全く不明である。*CREBBP*の遺伝子変異が同定されるものは、30-50%程度であり、残りは原因不明である。発症機序が未解明であることから、効果的な治療法は未確立である。

有病率・臨床診断基準の確立は合併症の予防および、長期的な予後・QOLの改善を図る上で必須である。本研究班では、我々は、全国調査を行い、詳細な臨床症状をデータベース化した後に、遺伝子変異陽性例のみの症状にもとづいて臨床診断基準を策定し、診断基準(案)を策定した。次いで、全国の疫学調査の情報をもとに、新たな診断基準で評価し、有病者数を推定した。

遺伝子変異解析方法については、申請者らは世界に先駆けて、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ている。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もと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標とした。

それに加え、当該法では検出不能な「遺伝子内欠失」を検出するため、本研究班では、アレイCGH法、さらに簡便なMLPA法による診断法を確立した。これらの新規遺伝子診断システムを用いて、さらなる症例の解析を行った。

根治療法の開発に向けて変異陽性患者のゲノムDNA等の生物試料をバンク化の準備を進めた。今後も引き続き、高感度の遺伝子診断法の臨床利用の促進し、臨床現場への還元を行い、医療の均てん化と患者QOLの向上を目指す。

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。本症候群は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機序や悪性腫瘍の発症機構は全く不明である。また、診断は臨床所見からされ、同症候群と診断された患者のうち、*CREBBP*の遺伝子変異が同定されるものは、30-50%程度であり、残りは原因不明である。発症機序が未解明であることから、効果的な治療法は未確立である。

有病率・臨床診断基準の確立は合併症の予防および、長期的な予後・QOLの改善を図る上で必須である。今回、我々は、全国調査を行い、詳細な臨床症状をデータベース化した後に、遺伝子変異陽性例のみの症状にもとづいて臨床診断基準を策定。次いで、全国の疫学調査の情報をもとに、

新たな診断基準で評価し、有病者数を推定する。

これまで申請者らは*CREBBP*遺伝子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た。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。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。そこで、本研究班では新技術 マイクロアレイ法、簡便なMLPA法による診断法を確立し、新規症例の解析を行い、分子遺伝学的観点から、臨床現場への還元を行うことが目的である。

B.研究方法

(1)Rubinstein-Taybi症候群の臨床診断基準の作成

① Rubinstein-Taybi症候群について豊富な診療経験を有する臨床遺伝専門医によりワーキンググループを結成した。グループのコンセン

サスに基づき、臨床診断上、有用と考えられる臨床症状を基に調査票を作成した。

- ② 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。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。
- ③ ②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。
- ④ 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) 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、疾患に特異的な合併症を検索した。

(3) 生体試料の収集とバンク化

*CREBBP*遺伝子変異陽性例の末梢血リンパ球・ゲノムDNA等の生体試料の難病研究支援バンクへの寄託を目指した。初年度は関連機関の倫理的委員会への申請とインフラの整備を行った。

（倫理的配慮）本研究では、個人情報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。

C. 研究結果

- (1) 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

① 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。

変異陽性例を重視した理由は、現在の遺伝子診断技術によるRTSの遺伝子診断の感度は60%程度にとどまるため、遺伝子診断結果が陰性でもRTSをrule-outすることはできない。すなわち、遺伝子変異が陰性の症例における主要症状の出現頻度を算定しても、当該項目の特異度を評価した事にならないことによる。

診断基準の策定にあたり、まず、変異陽性例において出現頻度が高い徴候を抽出致した。

次いで、これらの徴候の中で、特異性の高い徴候を客観的に選択するために、あるRTSを含む約4000の多発奇形症候群を含む国際標準の疾患データベース（London Dysmorphology Database:LDDDB）において、各症状が含まれる多発奇形症候群の疾患数を評価し、当該所見の診断的価値を評価した。

データベース全体で出現頻度が低い徴候を選択した。変異陽性例において出現頻度が高い徴候である、幅広の拇指・コルメラの延長・濃い眉毛 & 長い睫毛は、4000疾患のうち、それぞれ、0.7%・3.5%・0.5%の出現頻度であり、RTSに特異度が高い徴候と考えられた。また、4000疾患中、発達遅滞を伴う1400疾患に限定した場合にも、これらの徴候の出現頻度は低く、RTSに特異度が高いと考えられた。

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）し、診断基準に反映させた、診断基準（案）を策定した。

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

この診断基準（案）に準じ、遺伝子検査実施済みで、変異を認めなかった症例22例と遺伝子検査のまだ実施していない36名の計58名を対象に検討したところ、58名中35名が診断基準を満たした。遺伝子検査実施済みで変異を認めた14例と併せて、国内の患者数は49例と算定した。

(2)アレイCGH法、MLPA法による解析

①Rubinstein-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(4 x 180K 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。異常のない部分のゲノムコピー数は2だが、当該領域のゲノムコピー数は1を呈し、遺伝子内欠失と判断した(図1)。

また、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。(図2)

②アレイCGHで微細欠失を認めた2検体の臨床症状を検討したところ、診断基準(案)を満たしていた。

③本症例は一卵性双胎であるが、表現型にdisconcordanceを認めた。マイクロサテライトマーカー9カ所を行い、99.998%の遺伝学的一致を認めた。

アレイCGHにおいて、referenceのdye swapを行い、臨床症状の差異とCNVの比較を検討したが、明かなCNVの差異は認められなかった。この症例について、American Journal of Medical Geneticsに論文報告し、国際的に評価された。同誌は臨床遺伝学・先天異常学において中心的な役割を果たしている学術誌である。

④DHPLC・シーケンシング法・アレイCGH法、MLPA法による遺伝子解析

本研究班でさらに集積したRTS疑い110症例(国内87症例 海外23症例)を対象とし、DHPLC・シーケンシング法で*CREBBP*遺伝子を解析し47症例(42.7%)に変異を認めた(表2)。

国内の遺伝子変異陽性37症例において、遺伝子変異の部位は、hot spotはなく、エクソン・イントロン境界部を含め遺伝子全域で生じていた。遺伝子変異の種類は、ナンセンス変異・フレームシフトが60%を占め、ミスセンス変異は少なかった。(表3、図3)

変異陽性例の症状分析を行い、診断基準の妥当性について再度検討した。各症例を詳細に検討し、疾患に特異的な合併症、神経症状の抽出を検討した(他分担研究者)。

(3)生体試料の収集とバンク化

本研究では患者細胞由来組織・DNAの難病研究支援バンクへの預託に向けて、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、バンクへの預託について患者の再同意を得た。

当研究班のバンク活動について国際学会や電

子媒体を通じて、広報を行い、国内外の施設から生体試料を用いての共同研究の依頼、生体試料の分与について照会を受けている。

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、国際遺伝子変異標準データベースプロジェクトのRubinstein-Taybi症候群担当委員である。

D.考察

本研究班が平成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 x 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。今後、診断基準を満たす成人患者を同定し、有病率・成人期に特有な合併症について解明することが必要である。また、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が、実態は不明であり、解明が望まれる。

また、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。

遺伝子検査感度を向上させるため、マイクロアレイ等の新技術を確立した。この新規遺伝子診断方法を利用して、RTSの遺伝子診断の臨床応用を行った。その結果、*CREBBP*遺伝子内の微小な遺伝子内欠失を同定可能とし、遺伝子診断の感度を向上させた。また、マイクロアレイは、コストが高く、臨床応用への拡大が難しい。マイクロアレイでは検出されない、更なる微細欠失・重複を検出する高い解析能、安価なMLPA法を本症候群で確立した。マイクロアレイ法・MLPA法により遺伝子異常を同定した症例においても、臨床症状を検討したところ、本研究班により診断基準(案)を満たし、診断基準の妥当性を示す結果であった。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*遺伝子の変異のない症例が残されていることから、今後、新規のRTS原因遺伝子の同定を目指す必要がある。今後の研究推進において、患者コホート確保は不可欠であり、そのために今回、遺伝子診断の精度の向上に成功したことは、今後の本研究の遂行のために、大きな意義を有していると考えられた。

一卵性双胎のRubinstein-Taybi症候群を解

析し、双胎の一方のみに眼科的合併症を認めた。双胎例で*CREBBP*変異が確認された世界初例であり、国際誌に掲載され評価を受けた。従来から、臨床または分子遺伝学的に一卵性双胎である両児に表現型の差異を認めることは知られていた。その要因は、母体内の環境要因と考えられてきた、近年の分子遺伝学の発展により、CNV (copy number variation) の関与も示唆されている。胚発生時に遺伝子配列が同じであっても、後天的にCNVの差が広がり、疾患感受性・発症に関与すると考えられている。今回、両者をアレイCGHレベルにおいてCNVを比較したが、表現型差異を認めた疾患(緑内障)特有のCNVは認められなかった。

本研究班で集積した症例の遺伝学的解析を行った。約半数の症例で*CREBBP*遺伝子の変異を認めた。これらは、従来の報告と同等～それ以上の検出率であり、本遺伝子変異スクリーニング法の感度が高いことが実証された。今後の研究推進において、患者コホート確保は不可欠であり、本研究で、遺伝子診断の精度向上に成功したことは、今後の本研究の遂行のために、大きな意義を有していると考えられた。

また、本研究班活動の中で行った患者家族会のアンケート中(平成21年度)で、遺伝子検査の有用性に関して、回答者の81%が有用であると回答していた。今回、従来法より精度の高い遺伝診断法の開発をさらに発展させることができ、患者のニーズに応えた有用な結果であると考え。また、上述のアンケートでは回答者92%(41名中38名)がRTSの遺伝子検査を保険収載すべきと回答していた。まずは、先進医療への申等をはかり、研究成果の社会還元を図ってゆきたい。

*CREBBP*遺伝子は、16番染色体短腕13.3に位置し、遺伝子全体で約154Kb,エクソン31から成り、2242アミノ酸に翻訳される。RTSは*CREBBP*蛋白のハプロ不全により生じる。*CREBBP*は、転写活性因子CREBとTFIB(転写因子)と結合し、CREBによる転写活性を促進する働きをもつ。また、CREB以外の多くの転写活性化因子を活性化するコア・アクチベーターとして機能することも明らかになり、RTSが、顔面奇形や骨格系など多臓器障害をきたす原因として、分子遺伝学機序が解明されつつある。

最近、*CREBBP*がヒストンアセチル酵素活性を有し、RTS患者では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、注目されている。今後、ヒストン脱アセチル酵素阻害薬を含めた、新しい治療の開発のためには、患者由来細胞を用いた神経学的研究が必須である。薬剤開発にむけ、RTS由来生体試料からのiPS細胞の作成・

神経系細胞を誘導する戦略には、試料バンクの活用が有用であると考えられる。加えて、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。

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ことから、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続ける予定である。

国際遺伝子変異標準データベースプロジェクトのRubinstein-Taybi症候群担当委員とし、今後の国際共同研究へ発展したいと考える。

E. 結論

調査により得られた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。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14例とこれらを総合して、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。

従来法では検出不能な「遺伝子内欠失」を検出するため、アレイCGH法による診断法ならびに、さらに簡便なMLPA法による診断法を確立した。診断未確定の一卵性双胎症例を解析し、学術誌に報告した。本研究で集積したRTS疑い110症例(国内87症例 海外23症例)を対象とし、*CREBBP*遺伝子をDHPLC・シーケンシング法で解析し47症例(42.7%)に変異を認めた。今後、DHPLCシーケンシング法・アレイCGH法・MLPA法を組み合わせた新規遺伝子診断システムを、先進医療として申請することを目指したい。

生体試料の収集とバンク化を目的とし検体採取を開始した。海外研究機関への供託についても準備を進めている。今後も引き続き、高感度の遺伝子診断。法の臨床利用の促進し、臨床現場への還元を行い、医療の均てん化と患者QOLの向上を目指す。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Yagihashi T, Kosaki K, Okamoto N, Mizuno S, Kurosawa K, Takahashi T, Sato Y, Kosaki R

Age-dependent change in behavioral phenotype in Rubinstein-Taybis syndrome. *Congenit Anomaly*(in press)

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

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. *American Journal of Medical Genetics*. 152:1844-6 2010

Sasaki K, Okamoto N, Kosaki K, Yorifuji T, Shimokawa O, Mishima H, Yoshiura KI, Harada N.
Maternal uniparental isodisomy and heterodisomy on chromosome 6 encompassing a CUL7 gene mutation causing 3M syndrome. *Clin Genet* 80(5) : 478-83, 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. *American Journal of Medical Genetics*. 152:1844-6 2010

Yoshihashi H, Ohki H, Torii C, Ishiko A, Kosaki K.
Survival of a Male Mosaic for PORCN Mutation with Mild Focal Dermal Hypoplasia Phenotype. *Pediatr Dermatol*. 2010 Dec 7.

Yamada K, Fukushi D, Ono T, Kondo Y, Kimura R, Nomura N, Kosaki K, Yamada Y, Mizuno S, Wakamatsu N
Characterization of a de novo balanced t(4;20)(q33;q12) translocation in a patient with mental retardation. *Am J Med Genet A*. 2010 Dec;152A(12):3057-67.

Iwata H, Shibamoto Y, Hashizume C, Mori Y, Kobayashi T, Hayashi N, Kosaki K, Ishikawa T, Kuzuya T, Utsunomiya S.
Hypofractionated stereotactic body radiotherapy for primary and metastatic liver tumors using the novalis image-guided

system: preliminary results regarding efficacy and toxicity. *Technol Cancer Res Treat*. Dec;9(6):619-27. 2010

Yagihashi T, Hatori K, Ishii K, Torii C, Momoshima S, Takahashi T, Kosaki K
Juvenile Muscular Atrophy of a Unilateral Upper Extremity (Hirayama Disease) in a Patient with CHARGE Syndrome. *Mol Syndromol*. 2010;1(2):91-94.

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*. 2010;1(2):95-98.

Suda N, Hattori M, Kosaki K, Banshodani A, Kozai K, Tanimoto K, Moriyama K.
Correlation between genotype and supernumerary tooth formation in cleidocranial dysplasia. *Orthod Craniofac Res*. 2010 Nov;13(4):197-202

Okuno H, Kosaki K.
Future prospect of regenerative medicine into cure of genetic diseases *Nippon Rinsho*. 2010 Aug;68 Suppl 8:71-5.

Baba F, Shibamoto Y, Ogino H, Murata R, Sugie C, Iwata H, Otsuka S, Kosaki K, Nagai A, Murai T, Miyakawa A.
Clinical outcomes of stereotactic body radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer using different doses depending on tumor size. *Radiat Oncol*. 2010 Sep 17;5:81.

Mitsuhashi T, Yonemoto J, Sone H, Kosuge Y, Kosaki K, Takahashi T.
In utero exposure to dioxin causes neocortical dysgenesis through the actions of p27Kip1. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 14;107(37):16331-5. 2010

Izumi K, Takagi M, Parikh AS, Hahn A, Miskovsky SN, Nishimura G, Torii C, Kosaki K, Hasegawa T, Neilson DE
Late manifestations of tricho-rhino-pharangeal syndrome in a patient: Expanded skeletal phenotype in

- adulthood. *Am J Med Genet A.* 2010 Aug;152A(8):2115-9. 2010
- Fukushima H, Kosaki K, Sato R, Yagihashi T, Gatayama R, Kodo K, Hayashi T, Nakazawa M, Tsuchihashi T, Maeda J, Kojima Y, Yamagishi H, Takahashi T. Mechanisms underlying early development of pulmonary vascular obstructive disease in Down syndrome: An imbalance in biosynthesis of thromboxane A2 and prostacyclin. *Am J Med Genet A.* 152A(8):1919-24 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.* Jul;152A(7):1844-6. 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.* Apr;152A(4):1033-5.2010
- 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.* Apr;152A(4):1028-32.2010
- 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.* Apr;152A(4):950-3.2010
- Hosokawa S, Takahashi N, Kitajima H, Nakayama M, Kosaki K, Okamoto N Brachmann-de Lange syndrome with congenital diaphragmatic hernia and NIPBL gene mutation. *Congenit Anom (Kyoto).* Jun;50(2):129-32.2010
- Inoue H, Takada H, Kusuda T, Goto T, Ochiai M, Kinjo T, Muneuchi J, Takahata Y, Takahashi N, Morio T, Kosaki K, Hara T. Successful cord blood transplantation for a CHARGE syndrome with CHD7 mutation showing DiGeorge sequence including hypoparathyroidism. *Eur J Pediatr.* Jul;169(7):839-44.2010
- Yanagimachi M, Naruto T, Tanoshima R, Kato H, Yokosuka T, Kajiwara R, Fujii H, Tanaka F, Goto H, Yagihashi T, Kosaki K, Yokota S. Influence of CYP3A5 and ABCB1 gene polymorphisms on calcineurin inhibitor-related neurotoxicity after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Transplant.* Nov;24(6):855-61.2010
- Asai S, Tanaka M, Miyakoshi K, Kim SH, Minegishi K, Matsuzaki Y, Kosaki K, Ogata H, Yoshimura Y. A case of Tessier number 7 cleft with severe micrognathia: prenatal sonographic and three-dimensional helical computed tomographic images. *Prenat Diagn.* Feb;30(2):159-61.2010
- Ibrahim OM, Takefumi Y, Dogru M, Negishi K, Kosaki K, Tsubota K. Ocular complications in Mulvihill-Smith syndrome. *Eye (Lond).* Jun;24(6):1123-4 2010
- Hilton E, Johnston J, Whalen S, Okamoto N, Hatsukawa Y, Nishio J, Kohara H, Hirano Y, Mizuno S, Torii C, Kosaki K, Manouvrier S, Boute O, Perveen R, Law C, Moore A, Fitzpatrick D, Lemke J, Fellmann F, Debray FG, Dastot-Le-Moal F, Gerard M, Martin J, Bitoun P, Goossens M, Verloes A, Schinzel A, Bartholdi D, Bardakjian T, Hay B, Jenny K, Johnston K, Lyons M, Belmont JW, Biesecker LG, Giurgea I, Black G. BCOR analysis in patients with OFCD and Lenz microphthalmia syndromes, mental retardation with ocular anomalies, and cardiac laterality defects. *European Journal of Human Genetics.* 17:1325-35 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

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
変化と治療可能性 第51回日本先天異常学会学
術集会 2011.7.23

柳橋達彦 小崎健次郎 岡本伸彦 水野誠司 黒
澤健司

Rubinstein_Taybi 症候群のbehavioral
pattern の経時的変化 日本小児遺伝学会学術
集会 2011

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

H.知的財産権の出願・登録状況

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

(表 2)

CREBBP 遺伝子解析

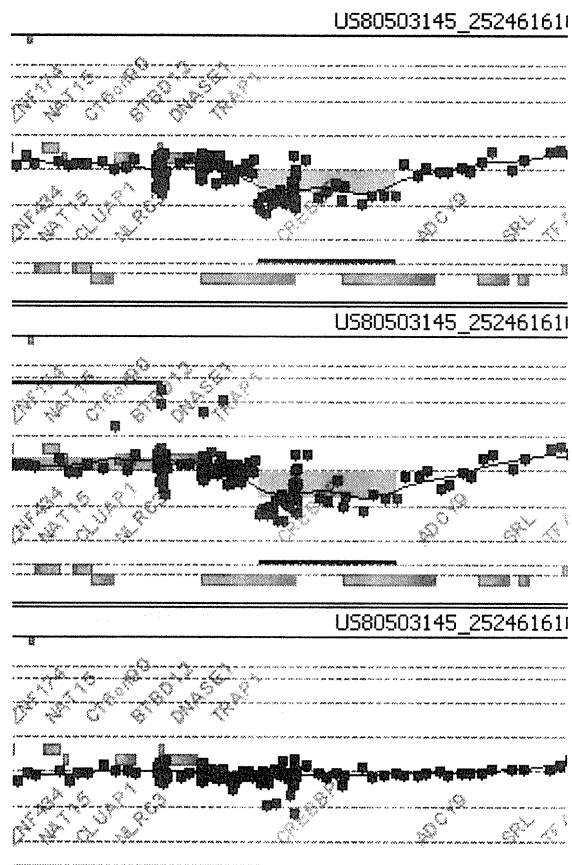
	国内	遺伝子変異
国内	87	37
海外	23	10
計	110	47

(表 3)

遺伝子変異

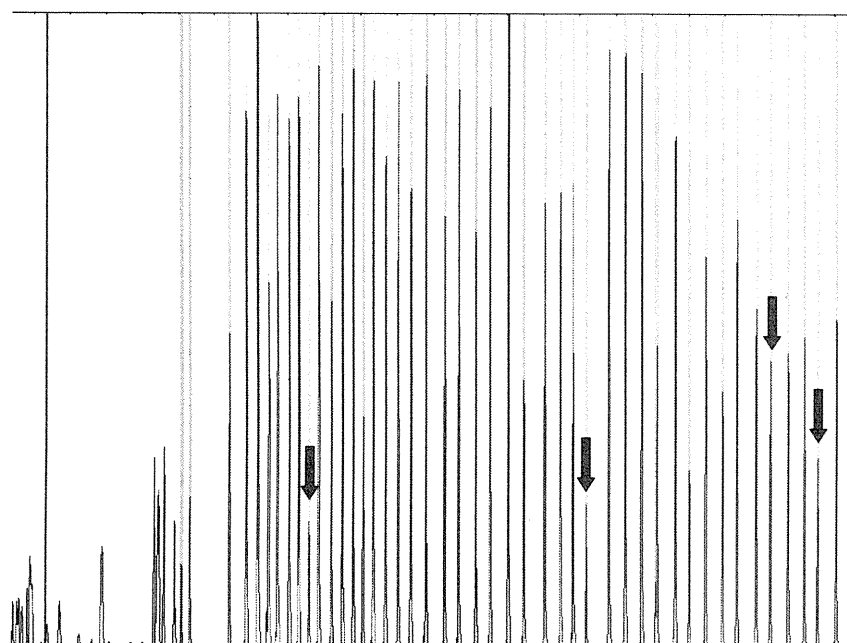
変異	症例数
missense	7
splice site	8
nonsense	9
frameshift	13
計	37

(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

(図2) MLPA 解析



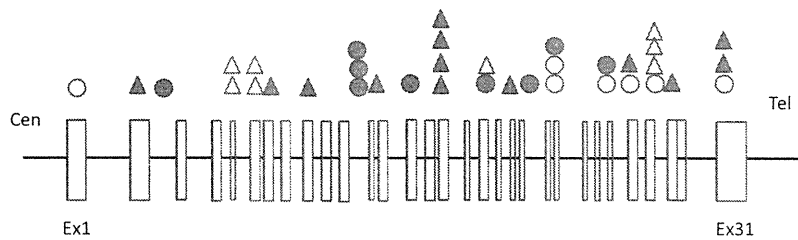
矢印:欠失部位 左側から

Length171:exon1, Length 324:exon2, Length 427:exon1, Length 452:exon2

(图 3)

CREBBP遺伝子 変異部位

Missense	○
splice site	●
nonsense	△
frameshift	▲



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

分担研究者 柳橋達彦

慶應義塾大学小児科

研究要旨

Rubinstein-Taybi症候群(以下RTS)は特徴ある顔貌、幅広い母指趾、低身長、精神運動発達遅滞を呈する。半数の患者にCREB-binding protein遺伝子の変異が同定される。小児期のRTS患者は、集中維持の困難さ等がしばしば問題となることが報告されているが、思春期・青年期の心理・行動面の特徴はこれまで明らかにされていなかった。RTS患者における精神症状の年齢依存性の変化を明らかにする目的で、RTSの家族会の会員を対象とし、精神疾患スクリーニング尺度「子どもの行動チェックリスト」を用いてアンケート調査を行った。調査の結果、RTS患者では集中維持と社会性がしばしば問題となり、さらに不安、抑うつ、攻撃的行動が14歳を過ぎた思春期頃から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と示唆された。本調査結果およびRTSの患者・家族の経験や意見、最新の文献的考察を元に、RTSの行動障害と精神症状に関するガイドブック「ルビンスタイン・テイビ症候群の行動とこころの問題～アンケート調査から～」を作成し、RTSの患者・家族ならびにRTS患者に関わる教育者、医療者に対し、RTS患者の行動障害や精神症状への対応方法について情報提供を行った。

A. 研究目的

Rubinstein-Taybi症候群(以下RTS)は特徴ある顔貌、幅広い母指趾、低身長、精神運動発達遅滞を呈する。半数の患者にCREB-binding protein遺伝子の変異が同定される。小児期のRTS患者を対象とした疫学調査では、集中維持の困難さ、常同行動、協調運動の障害等がしばしば問題となることが報告されている(Galera2009)。思春期・青年期のRTS患者の精神症状の特徴については、成人期にうつ病を指摘された患者(Verhoeven2008)等の一例報告があるのみで、疫学的検討はこれまでに報告がない。本研究では、RTS患者の精神症状の特徴について、幼児期から青年期における年齢依存性の変化を明らかにし、RTS患者・家族、関係者への情報提供を行うことを目的とした。

B. 研究方法

(1) 精神症状の実態調査

RTSの家族会(こすもす;1994年設立、会員数約100家族)の会員を対象として精神・行動上の問題に関するアンケート調査を実施した。研究に先立ち、慶應義塾大学医学部倫理委員会にて研究実施の承認を得た。アンケートの回答は自由意思によることが明記されており、会員の自発的返信をもって研究への参加同意とみなした。アンケートは匿名で行った。アンケート項目は、性別、年齢、遺伝子検査実施の有無、遺伝子変異の有無、問題行動の有無を問う質問からなる。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:Achenbach1991)を用いた。CBCLは、療育者が子どもの行動について評価し、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)について年齢毎に標準化された得点(T得点)を算出した。

(2) 患者・家族や療育に関わる関係者の意見収集

平成23年7月埼玉で開催されたRTSの家族交流会において「子どもの行動とこころに関する講演会」を行った。その際に患者・家族や療育に関わる関係者から意見を収集し、精神・行動上の問題に関する内容を抜粋し集計した。

C. 研究結果

(1) 精神症状の実態調査

63組の家族から回答があり、性別は男性37名、女性26名、年齢は1歳から38歳(中央値13歳)であった。63名のうち遺伝子検査を実施済み20名、そのうち遺伝子変異を有する患者が9名であった。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注意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、すべての年齢群で、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有意に高値となることが明らかになった(図1参照)。