

201128131A

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患克服研究事業

EEC症候群における有病率調査と  
実態調査研究

平成23年度 総括・分担研究報告書

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

E E C症候群における有病率調査と  
実態調査研究

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 小崎里華

平成24（2012）年3月

# 目 次

I. 平成23年度構成員名簿	1
II. 総括研究報告	
平成 23年度総括研究報告	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	
1. EEC症候群における有病率調査と実態調査研究	11
高山 真一郎(国立成育医療研究センター・臓器・運動器病態外科部 部長)	
2. Ankyloblepharon-ectodermal defects-cleft lip/palate (AEC) 症候群患者の 臨床像に関する研究	13
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 部長)	
3. EEC症候群のフォローアップガイドラインの作成	17
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)	
4. EEC 症候群鑑別疾患としての裂手裂足症候群の分子細胞遺伝学的解析	21
黒澤 健司(神奈川県立こども医療センター・遺伝科 部長)	
5. EEC症候群における有病率調査と実態調査研究	26
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)	
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	33
V. 資 料	
1. 論文	39

〔 I 〕

平成23年度構成員名簿

平成23年度 厚生労働省難治性疾患克服研究事業

EEC症候群における有病率調査と実態調査研究班

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	高山真一郎 水野誠司 岡本信彦 黒澤健司 小崎健次郎	国立成育医療研究センター 臓器・運動器病態外科部 愛知県心身障害者コロニー中央病院 臨床第一部 大阪府立母子保健総合医療センター 遺伝診療科 神奈川県立こども医療センター 遺伝科 慶應義塾大学医学部 臨床遺伝学センター	部長 部長 部長 部長 教授
研究協力者	吉橋博史 藤田秀樹  奥野博庸 佐々木愛子 李紅蓮 鳥居千春	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 慶應義塾大学医学部 小児科学教室 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 慶應義塾大学医学部 小児科学教室	医長 医員  医師 医員 看護師 技師

# 〔Ⅱ〕

## 総括研究報告書

「EEC症候群における有病率調査と実態調査研究」

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

EEC症候群(Ectrodactyly, Ectodermal dysplasia Cleft lip/palate syndrome)は、E=裂手裂足・E=外胚葉異形成・C=口唇口蓋裂を3主徴とし、多臓器にわたる合併症を呈する。患者毎の重症度の差が大きく、診断は容易でない。手術による矯正・機能改善が試みられるが、障害は慢性的かつ持続的で一生にわたり、生活面でも長期にわたり支障を来す。わが国におけるEEC症候群の有病率は不明である。発症機構には、アポトーシスの亢進の関与が示唆されているが、特定臓器のみが障害される機序は不明である。3分の2の症例において、転写調節因子p63遺伝子の変異により発症するが、3分の1の症例にp63遺伝子の変異を認めず、原因は不明である。本症候群を早期に的確に診断するために、実態調査ならびに臨床診断基準の確立、医療福祉政策提言が求められている。

H22年度は、① 異分野の専門医(小児整形外科・臨床遺伝・口腔外科)が連携し、国内の症例について一次調査を行い、55名以上の患者を確認した。次いで、収集した詳細な臨床情報を、解析した。② 同意の得られた患者に対してp63遺伝子解析を実施した。変異陽性例の症状を重視した臨床診断基準案を策定した。③ X染色体長腕に遺伝子異常(重複)を有する症例を世界に先駆けて報告した。④ 研究班ホームページを開設、患者本人による学会講演を実現し、患者団体との連携を開始した。

H23年度は、①前年度、収集した詳細な臨床情報を、データベース化し、② EEC症候群の殊なサブグループを形成するAEC症候群について、国内の症例について一次調査を行い、12名以上の患者を確認した。次いで、収集した詳細な臨床情報を、解析し、同意の得られた患者に対してp63遺伝子解析を実施した。遺伝子変異陽性症例の必須症状や随伴症状を明確にし、EEC症候群との表現型・遺伝子型関係を明らかにした。これらの情報をもとに、臨床診断基準(案)を再検討し、臨床診断基準(案)を決定した。③これらの研究成果を国内外の関連学会で発表し、疾患の周知・広報に努めた。

今後、疾患の周知ならび新診断技術法を用いて診断の向上を行い、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。

研究分担者

高山真一郎 国立成育医療研究センター 臓器・運動器病態外科部 部長

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

## A. 研究目的

EEC症候群は、裂手裂足(E)、外胚葉異形成(E)、口唇口蓋裂(C)を3主徴とし、四肢・頭蓋・顔面・皮膚・泌尿器など多臓器にわたる合併症を呈する疾患である。患者毎の臨床症状が多彩であり、重症度の差が大きい。3主徴が伴わない症例では、診断は容易でない。治療は、主に、手術による矯正・機能改善が試みられるが、障害は慢性的かつ持続的である。生活面でも長期にわたり支障を来す。本研究では、全国調査を行い、疾患の有病者数・実態を把握し、診断基準を策定することを目的とする。また、同意が得られた症例においては、p63遺伝子の解析を行い、原因遺伝子同定を行う。患者家族会はまだ設立されておらず、社会福祉対策の支援を行う。EEC症候群の臨床症状・遺伝子変異のデータベースや、生体試料のバンクは世界に例がなく、今後、診療の標準化や再生治療法の開発にむけて研究の基盤整備を行う。

## B. 研究方法

平成22年度

### (1) 疫学調査

小児遺伝学会・日本口蓋裂学会からご協力いただき、本症候群を診療する機会を有する小児科医、形成外科医、口腔外科医、歯科医の学会員(計499名)を対象に国内症例の有無について郵送で一次調査票を送付した(一次調査)。

一方、分担研究者が行っている神奈川県先天異常モニタリング調査等からのEEC症候群の発生頻度を検討した。発症率の把握を目的とするため、目標症例数は設定しなかった。

### (2) EEC症候群の実態調査

(1)の一次調査で「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。収集した情報をもとに、当研究班の分担研究者らは詳細な症状の特徴を検討し、データベースを作成した。登録項目は診断、性別、年齢、家族歴、裂手裂足(E)、外胚葉異形成(E)、口唇口蓋裂(C)の3主徴、合併症、遺伝子変異、臨床経過、転帰等であった。

(倫理的配慮)二次調査にあたり、分担研究者の所属施設の倫理委員会にて、「EEC症候群における有病率調査と実態調査研究」を申

請し、承認された。

### (3) EEC症候群の臨床診断基準の作成

豊富な臨床経験を有する分担研究者らにより(2)の実態調査を基盤に臨床診断上、有用と考えられる臨床症状を検討した。同症候群の必須症状や随伴症状を明確にし、臨床診断基準(案)を作成した。

### (4) 原因遺伝子の同定

同意の得られた患者に対して我々が確立した遺伝子診断システム(DHPLC/シーケンシング法)を用いて、原因遺伝子p63遺伝子解析を実施した。p63遺伝子の全翻訳領域およびエクソン/イントロン境界域の塩基配列の解析を行った。変異陽性例の症例は、(3)臨床診断基準(案)の策定において重視した。

(倫理的配慮) 遺伝子解析にあたり、解析施設の倫理委員会で承認されている。

常染色体優性遺伝病であり、遺伝子検査の結果の開示の際、主任・分担研究者(4名)は、日本人類遺伝学会認定 臨床遺伝専門医であり、必要に応じて各施設において遺伝カウンセリングを提供することが可能である。

### (5) 患者の生体試料のバンク化

p63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。

### (6) 患者・家族会との連携

研究班ホームページを開設、患者団体との連携を開始し、小児四肢先天異常の医療推進・社会的啓発に貢献した。

平成23年度

### (1) EEC症候群の臨床診断基準の妥当性の評価・検証

(i)前年度は、EEC症候群について豊富な診療経験を有する口蓋裂学会会員(主に形成外科医・口腔外科医により構成)、小児遺伝学会会員(主に臨床遺伝専門医により構成)を中心にアンケート調査を行い、暫定的な診断基準(案)として、以下の基準を策定した。調査により収集した臨床情報のデータベース化を行った。

(ii)EEC症候群の関連疾患であるAEC症候群(裂手裂足を欠くが、眼瞼裂の癒合や狭



小化を認める)/Rap-Hodgkin症候群(裂手裂足を欠くが、口唇口蓋裂および外胚葉異形成を認める)について、初年度のEEC症候群と同じ方法で全国調査を行った。回収した調査票をもとに、AEC症候群・Rap-Hodgkin症候群の臨床症状のデータベースを作成した。同意の得られた患者に対してp63遺伝子解析を実施した。

(iii)EEC症候群・AEC症候群の患者のうち、同意を得られた症例に対してp63 遺伝子解析した。新規解析検体数は3検体で、変異陽性例は2例であった。変異陽性例を用いて、策定した診断基準の妥当性、特に感度について検証する。また、遺伝子変異陽性症例の必須症状や随伴症状ならびにAEC症候群・Rap-Hodgkin症候群との関係を明確にし、臨床診断基準(案)を決定した。

(2) (1)により確立した新たな臨床診断基準にもとづいたEEC症候群の有病率の算出

(i) H22年度の調査とは、別に、小児整形外科医を対象とする全国調査を集計し、有病者数を検討した。

(ii)当研究班のメンバーの合議により、収集した情報をもとに各患者が(1)によって策定したEEC症候群の診断基準を満たすかどうか判定をした。

(iii) 全国におけるEEC症候群の患者数を明らかにし、わが国における有病率を算定した。

(3) 遺伝子変異陽性 EEC症候群の患者の生体試料のバンク化

遺伝子変異陽性例(p63変異)に関して主治医から患者家族に再度連絡をとり、末梢血リンパ球・ゲノムDNA・線維芽細胞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、医薬基盤研究所「難病研究資源バンク」に寄託した。

(4) 研究班活動により得られた知見を随時ホームページや研究成果を国内外の学術集會等で公開するとともに、患者家族会の設立を支援する。

## C. 研究結果

平成22年度

### (1)疫学調査

小児遺伝学会・日本口蓋裂学会員(計499名)を対象に国内症例について、一次調査を

行った結果、499名中328名(回収率66%)から回答が得られた。その結果、本症候群は国内 55症例であることが判明した。EEC関連疾患であるAEC症候群は12症例であった。

また、神奈川県先天異常モニタリング調査(KAMP: Kanagawa Birth Defects Monitoring Program)の結果と神奈川県立こども医療センター遺伝外来 受診症例を参照し、EEC 症候群の発生頻度を検討した結果、裂手・裂足、あるいは裂手・口蓋裂の組み合わせは、7-12 万出生に 1 例でみられた。しかし、古典的な EEC 症候群と推定可能な症例は認められなかった。

### (2)EEC症候群の実態調査

一次調査で、「EEC症候群 症例有り」と回答のうち、二次調査可能と返答した55症例(36診療施設)に対して二次調査を行い、55症例中28症例(回収率50.9%)の回答が得られた。収集した情報をもとに、臨床情報を解析した。

年令の中央値は11才6ヶ月(1才6ヶ月-28才7ヶ月)、男女比は1:1であった。家族歴を有する症例は、2症例のみであった。出生時の在胎週数は平均36週1日 平均身長46.1cm、平均体重2.56kgであった。

頭部・顔面領域においては、薄い頭髪、皮膚が認められた。

口腔・口唇領域においては、口唇裂97%で認め、多くは両側性口唇裂であった。これは従来からの傾向と一致した。60%は両側性口唇裂と口蓋裂を合併していた。1例のみが口唇裂のない口蓋裂のみの例であった。

歯の低形成・欠損が70%の患者に認められ、3徴候以外に歯科領域の異常を高頻度に認めた。半数近くに繰り返す中耳炎を認める。

眼科領域においては、鼻涙管閉塞が50%の患者に認められる他、眼瞼炎、涙のう炎も認めた。

四肢においては、裂手・裂足は60-75%に認めた。両側裂手・裂足は40%、片側裂手・裂足はともに右側が多かった。合指・合趾の合併も両側・片側で認めた。

泌尿生殖器領域において、巨大重複尿管、停留精巣、腎奇形、水腎症、膀胱尿管逆流、小陰茎、鎖肛・直腸瘻も認めた。

その他の合併症として、頻度は高くないが、発達遅滞、成長障害、低身長、下垂体機能低下等も認めた。

神経・筋症状として、全身筋力低下、脳梁欠損、lobar型全前脳胞症、中枢性尿崩症、免疫不全を認めた。

明かな家族歴を有する症例は3家系であり、遺伝子検査を受けた2家系中1家系にp63遺伝子の変異を認めた。

### (3)EEC症候群の臨床診断基準の作成

(2)で得られた28症例の詳細な臨床症状を当研究班の分担研究者で、詳細な症状の特徴を検討し、診断基準(案)を策定した。診断基準の策定にあたっては、EEC症候群の原因遺伝子p63の遺伝子変異を有する3例(変異陽性例)の表現型を重視した臨床診断基準案(仮)を策定した。

#### 診断基準(案)

- i) 4肢のうち1肢以上の中手列・中足列の欠損
- ii) 口唇裂・口蓋裂
- iii) 皮膚付属器ないし歯牙の異常の3徴

### (4)原因遺伝子の同定

28症例中、遺伝子検査が行われた6症例において、p63遺伝子変異が同定されたものは6症例中3症例であった。変異は、C269Y、R280C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。

分担者施設で経験したX染色体長腕に遺伝子異常(重複)を有する症例を新規遺伝子診断法(アレイCGH法)によって解析し、米国人類遺伝学会において、世界に先駆けて報告した。

### (5)患者の生体試料のバンク化

遺伝子変異陽性例(p63変異)に関して主治医から患者家族に再度連絡をとり、インフォームド・コンセントを再度取得した後、ゲノムDNAをバンク化した。

### (6)患者・家族会との連携

研究班ホームページを開設、患者本人による学会講演を実現し、患者団体との連携を開始した。

平成23年度

### (1)EEC症候群の臨床診断基準の妥当性の評価・検証

①前年度、収集した詳細な臨床情報を、データベース化し、診断基準(案)を再検討した。

② EEC症候群の殊なサブグループを形成するAEC症候群について、国内の症例について一次調査を行い、12名以上の患者を確認した。次いで、収集した詳細な臨床情報を、解するため、二次調査を行い、の12症例中4症例(回収率33.3%)の回答が得られた。収集した情報をもとに、データベースを作成した。

同意の得られた患者に対してp63遺伝子解析を実施し、遺伝変異Phe513Serを同定した。両親の遺伝子検査解析後、新規変異と診断した。未報告の遺伝子変異であるが、生物種間でアミノ酸配列が高度に保存された領域内に存在しており、疾患の原因となり得ると考える。EEC症候群はp63遺伝子のDNA結合部位の遺伝子変異によって生じ、AEC症候群はp63遺伝子のSAM(sterile alpha motif) domain内の変異で生じることが知られているが、結果は矛盾していない。EEC症候群との表現型・遺伝子型関係を明らかにした。これら遺伝子変異陽性症例の必須症状や随伴症状・AEC症候群・Rap-Hodgkin症候群の関係を明確にし、再検討し、EEC症候群の臨床診断基準(案)を決定した。

(2)(1)により確立した新たな臨床診断基準にもとづいたEEC症候群の有病率の算出

小児整形外科医を対象とした、全国より集計された2010年度の裂手症症例は156例であった。男児108例、女児48例と男児に多く、右77例、左25例、両側例は54例であった。明らかな家族歴を有するものは11例であった。これらの中でEEC症候群の診断がなされていたのは、3例で、いずれも男児であった。1例は父親も同様な裂指裂足を有する男児で、両手とも環指の変形が著しい3指型の裂手、両足は12趾および34趾の合趾症を呈していた。別の男児は、右手が環指小指のみの2指型合指、左手は環指基節骨が著しく斜走し、低形成の母指と小指しか存在しない2指型、足は第1・4・5のみの3趾型の裂足を呈していた。他の1例の男児は、両手が著しい変形を伴った2指型および3指型、両足は2指型の裂足であった。また右手の3指型裂手で口唇口蓋裂を合併した症例もあったが、本例はEEC症候群の確定診断はなされていなかった。

平成22年度の結果とあわせ、我が国における有病者数は少なくとも55名確認され、EEC症候群の発生頻度は、裂手・裂足、あるいは裂手・口蓋裂の組み合わせは、7-12万出生に1例であった。

(3) 遺伝子変異陽性 EEC症候群の患者の生体試料のバンク化

遺伝子変異陽性例(p63変異)に関して主治医から患者家族に再度連絡をとり、末梢血リンパ球・ゲノムDNA・線維芽細胞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する。生体試料を連結不能匿名化して、医薬基盤研究所「難病研究資源バンク」に寄託する。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。寄託について2名の患者から初年度中に協力同意を受けている。

(4) 平成22・23年度の研究班活動により得られた研究成果を、研究班ホームページを開設・公開し、日本先天異常学会、日本人類遺伝学会等の学術会議で発表し、データを公開した。また、個人でHPを運営している本症候群の患者・家族と今後の活動等について話す機会をもち、支援を行った。

## D. 考察

### (1) 罹患率と患者数の推定

EEC症候群は1970年代にRiegerらが疾患の提唱を行い、世界で200症例以上の報告がある。我が国で疫学調査は行われたことが無く、有病者数・罹患率などは不明であった。

本研究班が平成22年度に行ったEEC症候群の全国推定有病者数は55名であった。神奈川県先天異常モニタリング調査においても7-12万出生に1例の結果から、非常に希少性の高い疾患であることが推察された。本疾患の乳幼児死亡率はそれほど高くないことを考慮すると、2次調査で得られた症例の年齢分布(最高年齢28才)が偏っていることが、今回の全国調査で確認された患者数との乖離の原因であることが推測される。主に小児期に、外科的手術が行われており、その後の医療機関の受診が途絶えていることが要因の一つとも考えられる。

また、理由には、本疾患の診断の難しさがあげられる。裂手と裂足の組み合わせは必ずしも一致せず、裂足のみのもともあり、未診断例が多数あることが推察される。

今後、大規模疫学調査よりは、各症例ベースでの疫学調査が望ましいかも知れない。また、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。

### (2) 実態調査

従来の報告通り、発生頻度の性差は認められなかった。平均在胎週数が36wであり、早産傾向であるが、理由は不明である。また、調査時の平均身長・体重は、男女ともに-1SD以下であり、低身長の傾向を認めた。

裂手・裂足、口唇裂は高頻度で認め、次いで歯の低形成・欠損が70%の患者に認められた。歯科領域の診療・治療ケアの重要性が明らかとなった。今後、口腔外科・歯科との連携・強化が求められる。また、口蓋裂を伴う疾患のため、半数近くに繰り返す中耳炎を認める。言語発達障害を予防するために耳鼻科、言語療法などのフォローも必要である。

家族歴を有する症例においてもp63遺伝子の変異を認めない症例があり、p63遺伝子以外の新規遺伝子の存在を強く疑う。

今後、症例数を集積し、自然歴、合併症、予後などの詳細な情報をデータベース化し、疾患情報を共有化していくことが必要と考える。

### (3) EEC症候群の臨床診断基準の作成

4肢のうち1肢以上の中手列・中足列の欠損を24症例(85.7%)に認めた。

口唇裂and/or口蓋裂は全ての症例に認めたこと、遺伝子変異陽性症例を基に、臨床診断基準(案)を策定した。四肢異常を1肢とすることにより、随伴する徴候の診断への手がかかりとなることを考慮した。早期診断のためには、疾患の実態を把握し、実態に即した診断基準が求められている。本年度の症例数が限られていることから、今後、更なる症例を集積し、再検討した改定案が必要となる可能性が否めない。

### (4) 原因遺伝子の同定

p63遺伝子変異は、全て、DNA binding domain内のミスセンス変異であり、既出の報告であった。また、3徴候以外に、免疫不全、特徴的な合併症を有する症例があり、EEC亜型・類縁疾患(ADULT syndrome)の存在を強く疑い、興味深い。遺伝子検査において、半数がp63の変異(EEC3座位)を認めなかった。一例は絞扼輪を認め、おそらくEEC症候群ではなく、絞扼輪症候群であった可能性がある。変異を認めなかった1症例は遺伝的異質性も示唆される。現在まで、報告されている原因遺伝子座位 EEC1(Chr.7q11.2-q21.3), EEC2(Chr.19)を考慮すべきであろう。

また、EEC類縁疾患である、AEC (Ankyloblepharon-Ectodermal dysplasia-Cleft lip ive impairand/or palate) syndromeは、眼瞼癒着、外胚葉異形成、口唇/口蓋裂を主徴とする症候群であるが、3症状全てが揃わない症例もある。外胚葉異形成、口唇/口蓋裂は、EECと共通する症状であり、EECとの鑑別が難しいとされている。

遺伝様式は常染色体優性遺伝であり、EEC症候群の原因遺伝子p63遺伝子のヘテロ変異が原因である。EEC症候群は、p63遺伝子の(DNA-binding domain内の変異で生じ、AEC症候群はp63遺伝子のSAM(sterile alpha motif) domain内の変異で生じることが知られている。要に、p63遺伝子変異の部位の違いによりAEC syndromeとEEC syndromeと表現型の異なる症候群を呈している。眼瞼癒着を認めずAEC症候群かEEC症候群かの鑑別に苦慮した症例を経験したが、遺伝子解析の結果、SAM domain内に遺伝子変異を認め、AEC症候群と確定することができた。

これらの情報をもとに、臨床診断基準(案)を再検討し、臨床診断基準(案)を決定した。常染色体優性遺伝疾患であり、生命予後が良好であることから、同一家系内でも浸透率の低下により表現型に差を認めることが知られている。臨床診断を行う際はあるいは遺伝カウンセリングを行う際に留意すべきである。

また、X染色体長腕重複を有する症例を世界に先駆けて報告し、新規原因遺伝子の同定が期待される。診断技術の精度向上においては、今後、本研究で確立したマイクロアレイ法による診断法も含め本疾患の遺伝子検査を臨床応用の促進、研究成果の社会還元を図るべきであると考えます。

#### (5) 生体試料のバンク化

生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、今後の研究体制整備の充実を精力的にはかりたい。

#### (6) 患者・家族会との連携

稀少疾患であるために、患者会等もなく、医療関係者も含めて本疾患の情報提供・啓発活動が喫緊の課題と考えられた。

今回の研究活動中に、複数の患者・家族から、本疾患の原因、根本的治療、治療・リハビリなど医療・福祉への共通する要望を拝聴する機会があった。今後、家族会設立などを通じて、これら共通する要望・ニーズを行政

に伝えてゆく必要があると考える。

## E. 結論

EEC症候群の全国調査を実施し、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。また、国内のEEC患者数は55名程度であり、稀少疾患であることが判明した。診療の標準化や再生治療法の開発、社会支援体制作りに向けて研究の基盤構築を行った。今後も疾患の周知ならび新規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の向上を目指す。

## 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):74-62011

Shimizu H, Migita O, Kosaki R, Kasa hara M, Fukuda A, Sakamoto S, Shig eta 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 Mb 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

## 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

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分染法で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

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 2  
011

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-Hop  
kins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:VATE  
R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

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

#### 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

〔Ⅲ〕

分担研究報告書

平成23年度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

「EEC症候群における有病率調査と実態調査研究」

研究分担者 高山真一郎

国立成育医療研究センター 臓器・運動器病態外科部 部長

**研究要旨**

整形外科領域における EEC 症候群の問題点は、裂手裂足症である。今回日本手学会を通じて裂手症の全国調査を実施し、裂手症全体における EEC 症候群の頻度について調査を行い、加えて当センターで最近手術を行った EEC 症候群の治療戦略及び結果について検討した。

**A. 研究目的**

EEC 症候群の整形外科的問題は裂手裂足の発現であることは知られているが、その発現頻度は不明である。今回裂手症における EEC 症候群の頻度を調査する目的で、裂手症の全国調査を企画した。

**B. 研究方法**

昨年度に続き、日本手外科学会先天異常委員会の協力を得て、裂手症および形態上裂手を呈する疾患の全国症例登録を行った。登録施設は全国の大学病院・小児医療施設・手外科の診療を行っている地域拠点病院とし、過去 5 年間に受診した裂手症患者について、以下の項目について調査し、症例の登録を行った。

登録項目は、診療情報二次利用に位置づけられる内容で、生年・月（2008 年 5 月という情報まで）、性別、部位(左右 あるいは

両側)、家族歴 両親・兄弟・親類における手の先天異常の有無、全身性疾患の有無特に裂足症の合併の有無、手の正面のX線について、情報を収集した。

**C. 研究結果**

全国より集計された裂手症症例は 2010 年度及び 2011 年度を合わせて、173 例であった。男児 121 例、女児 50 例 不明 2 例と男児に多く、右 79 例、左 25 例、両側例は 68 例 不明 1 例であった。家族歴については詳細な情報が得られなかった症例も多いが、明らかな家族歴を有するものは 19 例で、このうち 16 例には両親兄弟いずれかの裂手症であった。これらの中で EEC 症候群の確定診断あるいは疑似診断がなされていたのは 5 例で、男児 3 例女児 2 例であった。1 例は父親も同様な裂手裂足を有する男児で、両手とも環指の変形が著しい 3 指型の裂手、両足は 12 趾および 34 趾の合趾症を呈していた。本症例は、両手足の再建手術を合計 3 回施行した。

別の男児は、右手が環指小指のみの 2 指型合指、左手は環指基節骨が著しく斜走し、低形成の母指と小指しか存在しない 2 指型、足は第 145 趾のみの 3 趾型裂足を呈していた。この症例に対しても合指部分の分離及び斜走骨のアライメント矯正及び植皮による造指手術を行った。他の 1 例の男児は、両



手が著しい変形を伴った 2 指型および 3 指型、両足は 2 指型の裂足であった。また右手の 3 指型裂手で口唇口蓋裂を合併した症例もあったが、本例は EEC 症候群の確定診断はなされていなかった。

#### D. 考察

今回の調査結果からは、裂手を呈する症例で実際に EEC 症候群の診断がなされた症例は 173 例中 5 例で、その頻度は予想より低いものであった。本調査は日本手学会評議員に対してのものであるため、他の合併症の把握が十分でないことも裂手症全体に占める EEC 症候群症例の比率が低い理由の一つと考えられた。しかしながら、裂手はみられないものの EEC 症候群で裂足のみの症例の経験もあり、的確な数値を示すまでには、さらに多くの症例を渉猟する必要がある。今回 EEC 症候群と診断された裂手裂足症例はいずれも裂手症は両側の手足罹患例で裂手症としての程度は重症型であった。このような症例は、手足の再建対象となり得ない症例も多いため、整形外科・形成外科領域の調査では、捕捉されることが少ない可能性も考えられた。

#### E. 結論

全国規模の裂手症調査で登録された 173 症例中の EEC 症候群は 3%であったが、いずれも重度な裂手裂足を呈する症例であった。EEC 症候群にみられる裂手裂足は重症型で、その再建は典型的裂手症と比較して困難な症例が多かった。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

なし

#### 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

Ankyloblepharon-ectodermal defects-cleft lip/palate (AEC) 症候群患者の臨床像に関する研究

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

研究要旨

EEC 症候群は、裂手裂足(Ectrodactyly)・外胚葉異形成(Ectodermal dysplasia)・口唇口蓋裂(Cleft lip/palate)を 3 主徴とする症候群である。遺伝的異質性があり 3 つの原因座位が判明しており、3q27 にマップする p63 遺伝子とその一つとして同定されている。この遺伝子は臨床的異質性を示し、瞼縁癒着症、外胚葉形成不全、口唇口蓋裂を伴う Ankyloblepharon-ectodermal defects-cleft lip/palate (AEC) syndrome (以下 AEC 症候群)も本遺伝子の変異による EEC 類縁の症候群である。

今回 AEC 症候群の男児例を経験し TP63 遺伝子変異を同定した。まれな先天異常症候群でありその臨床像について報告する。

A. 研究目的

EEC 症候群は、裂手裂足(Ectrodactyly)・外胚葉異形成(Ectodermal dysplasia)・口唇口蓋裂(Cleft lip/palate)を 3 主徴とする症候群である。遺伝的異質性があり 3 つの原因座位が判明しており、3q27 にマップする p63 遺伝子とその一つとして同定されている。この遺伝子は臨床的異質性を示し、瞼縁癒着症、外胚葉形成不全、口唇口蓋裂を伴う Ankyloblepharon-ectodermal defects-cleft lip/palate (AEC) syndrome (以下 AEC 症候群)も本遺伝子の変異による EEC 類縁の症候群である。国内では EEC 症候群よりもその報告が少ない稀少疾患であり、その臨床像を明らかにし今後の稀少遺伝性疾患の臨床医学に資することを目的とする。

B. 研究方法

愛知県心身障害者コロニー中央病院小児内科を受診中の AEC 症候群男児につき、実際の診察及、臨床記録の三省及び患児家族との面談において臨床像を記録検討した。

(倫理面への配慮)

当院通院中の本患者は未成年であるため、研究

への参加としての情報の収集に際しては代理人である両親に対して説明を行い同意を得た上で、個人情報保護の観点から患者氏名が特定されないように留意した。

C. 研究結果

受診までの経緯

患児は、2 歳男児である。近医産婦人科にて近親婚のない 27 歳の母と 41 歳の父から、在胎 41 週出生時体重 2782g、身長 50cm 頭囲 33.5cm にて出生した。出生後に両側の口唇裂及び口蓋裂、全身のびらん、チアノーゼの出現のために新生児集中治療施設に搬送され総肺静脈還流異常の診断のもと、日齢 2 に根治術を受けた。皮膚は全身がびらんシワセリンとラップにより治療した。

術後に哺乳症を作成して経口哺乳が可能となった。その後、生後 7 か月で口唇裂の形成術を行う。皮膚は徐々に上皮化した。頭部のみはびらんが持続した。

患児の母は妊娠初期にインフルエンザに罹患して服薬した経緯から自ら希望して患児の新生児期に染色体検査を受け 46,XY の男児正常核型を得

た。

以下項目別に記載する。

#### 【遺伝歴】

近親婚のない 27 歳の母と 41 歳の父から在胎 41 週出生。皮膚頭髪異常、口唇口蓋裂、先天性心疾患の患者は確認できる家系内に存在しない。同胞として姉 1 名。

#### 【全般】

出生時は標準体格であるのに対して、2 歳時点での身体計測値の標準に比しての偏位は D は、身長 -1.8SD、体重 -1.5SD、頭囲 -0.8SD であり、軽度の成長障害と相対的大頭の傾向を認める。

#### 【眼周囲】

鼻涙管閉鎖があり新生児期から眼脂付着が多量。鼻涙管が存在せず涙嚢鼻腔吻合術が予定されている。睫毛の欠損があるが、治療が必要な程度の眼瞼裂の狭小はない。

#### 【皮膚】

出生時から全身のびらんが著明で全身のワセリン塗布を行った。そのご上皮化が徐々に進んだが頭部の身はびらんが残る2歳時点でも治癒していない頭髪はわずかに認めるのみであり、脱毛がはやく常に短い頭髪である。全身の色素が薄い。(図1)。

指趾の爪は薄く短く変形が強い(図 2)

#### 【口腔】

両側の口唇裂及び口蓋裂を認める。生後 7 か月と 9 か月に左右の口唇裂形成術を行う。

歯牙はエナメル質低形成による齲歯の多発を認める。開口障害はない。

#### 【循環器】

総肺静脈還流異常があり日齢 2 に根治術を受ける。

#### 【耳】

反復性中耳炎と軽度難聴を認める。

#### 【四肢】

Puffy な手掌。母指の屈曲線過剰。

#### 【発達】

始歩は 14 ヶ月。2 歳 4 か月時点での発達指数 (KIDS 乳幼児発達スケール) は 93 と標準範囲内であるが、粗大運動と表出言語が 70 台である。

#### 【その他】

腎奇形なし。外性器奇形は無い。

#### 【遺伝学的検査】

染色体 G バンド分染法は 46,XY (正常男性核型) であった。p63 遺伝子解析を慶應大学医学部臨床遺伝学センターにて実施し、c.1737delG (p.Thr580Pro) を同定した。

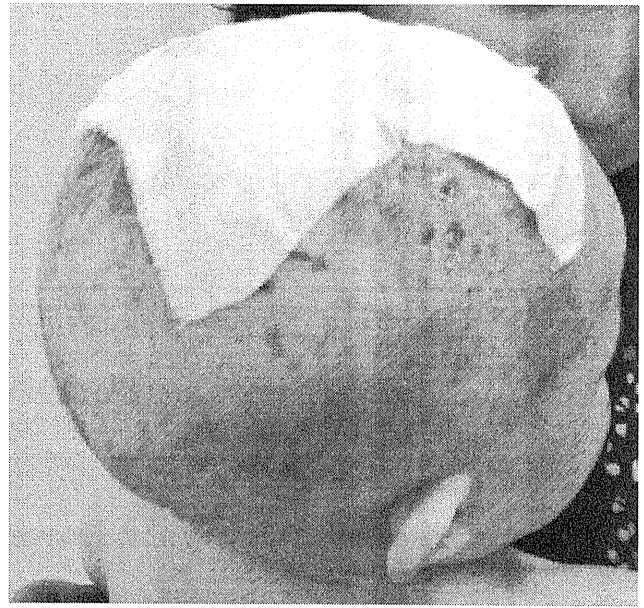


図1. 2 歳時点での頭部のびらんと疎な頭髪

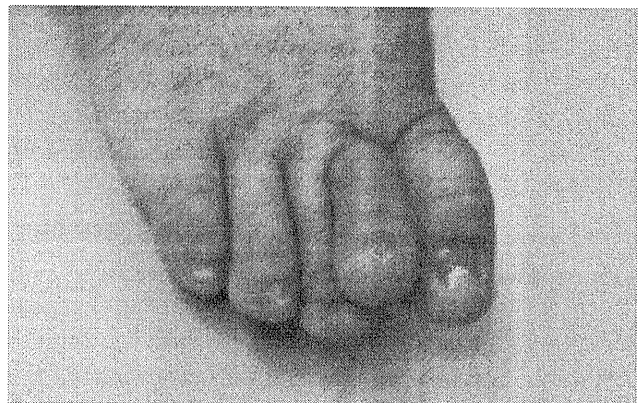


図2. 患児の爪 小さく変形が強い。

#### D. 考察

外胚葉形成異常を伴う先天多発奇形症候群の患児の診療を行い、臨床症状から AEC 症候群と診断し遺伝子診断で p63 遺伝子変異 c.1737delG (p.Thr580Pro)

を同定した。この一塩基欠失はフレームシフトによ

り 85 番目のアミノ酸が終止コドンへと変化する変異であり、本症の原因であると考えられた。

TP63 変異によるアレリックな疾患として、EEC (ectrodactyly, ectodermal dysplasia, clefting) syndrome, AEC (Ankyloblepharon-ectodermal defects-cleft lip/palate) syndrome, ADULT (acro-dermato-ungual-lacrimal-tooth) syndrome, Limb-mammary syndrome があり、本症は AEC 症候群として合致する。眼瞼裂の狭小の程度は軽いが鼻涙管欠損による多量の眼脂と結膜炎が持続している。過去の報告による AEC 症候群の循環器合併症は心室中隔欠損と動脈管開存症があり、総肺静脈還流異常の合併症は過去の報告例はない。本例は-2SD の生後の成長障害があり、今後の経過の観察が必要である都考える。。2 歳現在で皮膚の治療に難渋しており今後本症に特異的な治療法についても期待される。稀少疾患であるため家族間の交流や情報交換の場が患児家族のサポートのために望まれる。

#### E. 結論

Ankyloblepharon-ectodermal defects-cleft lip/palate (AEC) 症候群の1男児例について報告した。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Naiki M, Mizuno S, Yamada K, Yamada Y, Kimura R, Oshiro M, Okamoto N, Makita Y, Seishima M, Wakamatsu N.

MBTPS2 mutation causes BRESEK / BRESHECK syndrome

Am J Med Genet A. 2011 Nov 21. [Epub ahead of print]

2) Niihori T, Aoki Y, Okamoto N, Kurosawa K,

Ohashi H, Mizuno S, Kawame H, Inazawa J, Ohura T, Arai H, Nabatame S, Kikuchi K, Kuroki Y, Miura M, Tanaka T, Ohtake A, Omori I, Ihara K, Mabe H, Watanabe K, Niihori S, Okano E, Numabe H, Matsubara Y. HRAS mutants identified in Costello syndrome patients can induce cellular senescence: possible implications for the pathogenesis of Costello syndrome.

J Hum Genet. 2011 Oct;56(10):707-15

3) Seiji Mizuno, Daisuke Fukushi, Reiko Kimura, Kenichiro Yamada, Yasukazu Yamada, Toshiyuki Kumagai, Nobuaki Wakamatsu

Clinical and genomic characterization of siblings with a distal duplication of chromosome 9q (9q34.1-qter)

Am J Med Genet A, 2011 September; 155 (9):224-2280

4) Liang JS, Shimojima K, Takayama R, Natsume J, Shichiji M, Hirasawa K, Imai K, Okanishi T, Mizuno S, Okumura A, Sugawara M, Ito T, Ikeda H, Takahashi Y, Oguni H, Imai K, Osawa M, Yamamoto T.

CDKL5 alterations lead to early epileptic encephalopathy in both genders.

Epilepsia. 2011 Oct;52(10):1835-42

5) Miyajima Y, Kitase Y, Mizuno S, Sakai H, Matsumoto N, Ogawa A.

Acute lymphoblastic leukemia in a pediatric patient with Marfan's syndrome

Rinsho Ketsueki. 2011 Jan;52(1):28-31.

6) 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,