

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。

### D. 考察

現在医療関係者が最新の遺伝学的情報を入手する方法としてインターネットは必要不可欠になっている。米国のNCBIをはじめとして研究機関が無償で最新情報を世界に発信しており、それは特に医学的知識のない一般の人においても情報の閲覧は可能である。

今回呈示した症例は、一般の人であっても合併奇形所見をもとに一般小児科医でも困難な稀少疾患の診断に到達することを示している。

先天奇形症候群を持つ子どもの親にとって、特にそれが稀少疾患であったり、まだ診断が確定していないものである場合には、その情報を入手するために親は労苦を厭わずネット上で検索するために、専

門家向けの情報をも入手していることが稀ではない。しかしながら、専門家向けの情報の多くは、遺伝子の機能、や分子病態などの基礎的な内容であったり、鑑別診断の為の稀な所見の解説など、必ずしも患者家族が必要としている情報とは合致しない。

今回の症例3は皮膚の特徴から専門的知識を持たない家族が AEC 症候群を診断して来院したケースである。皮膚や指趾に奇形や特徴がある疾患は、その実際の重症度以上に家族の不安が大きい。

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と考え。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。本研究班で作成し公開したウェブサイトは患者家族に正確な情報を提供するための一助になろう(図)



図:本研究班のウェブサイト

## E. 結論

奇形所見の組み合わせから自らインターネットで検索して特定の稀少疾患を疑って受診したケースについて報告し、そのうちの 1 例の AEC 症候群症例において TP63 変異を同定し、その臨床像について報告した。

## 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, Niijima 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, 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. 2011 Feb;56(2):110-24.

7) Yamada K, Fukushi D, Ono T, Kondo Y, Kimura R, Nomura N, Kosaki KJ, 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

8) 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, Gillessen-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 Mar;31(3):284-94.

## 2. 学会発表

1) 水野誠司、村松友佳子、西恵理子、加藤久幸、松島正氣、三浦清邦

先天性心疾患、右頬部神経線維腫、中等度精神遅滞を呈した NF1 欠失型のレックリングハウゼン病の男児例 第3回日本レックリングハウゼン病学会学術集会 東京 2011.11.13

2) 水野誠司、濱島 崇、西恵理子、村松友佳子、谷合弘子、鬼頭浩史

FBN1 の TGF $\beta$  binding protein-like domain 5 の変異を認めた Geleophysic Dysplasia の1例 第56回日本人類遺伝学会・第11回東アジア人類遺伝学会 共同大会 千葉 2011.11.10

3) Eriko Nishi, Seiji Mizuno, Toshiyuki Yamamoto  
A novel mutation in GPC3 in a patient with Simpson-Golabi-Behmel syndrome (SGBS)  
61st annual meeting of American Society of Human Genetics Montreal 2011.10.11

4) 水野誠司、村松友佳子、谷合弘子、鈴木基正、丸山幸一、早川知恵実、熊谷俊幸、宮崎修次  
染色体構造異常児の両親染色体検査 — 保有者を特定しない結果告知はまだ必要か —  
第114回日本小児科学会学術集会 2011年8月11日東京

5) 水野誠司 西恵理子 林直子 山田桂太郎 梅村紋子 倉橋宏和 丸山幸一 村松友佳子 中村みほ 熊谷俊幸

SOS1 変異による Noonan 症候群の2例  
第35回小児神経学会東海地方会 2011年7月23日名古屋

6) 水野誠司 西 恵理子 谷合弘子 村松友佳子  
先天異常症候群の患者家族支援 — 症候群単位のグループ外来の実践 第51回日本先天異常学会学術集会 東京 2011.7.22

7) 水野誠司 西 恵理子 谷合弘子 村松友佳子  
Mowat-Wilson 症候群の耳介形態  
第51回日本先天異常学会学術集会 東京 2011.7.22

8) S. Mizuno, M. Oshiro, M. Seishima, N. Okamoto, Y. Makita, N. Wakamatsu

Ectodermal Dysplasia, Vertebral Anomalies, Hirschsprung Disease, Growth and Mental Retardation: A Clinical Report of a Boy with BRESEK Syndrome. 60th annual meeting of American Society of Human Genetics Washington DC 2010.11.3

## 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

EEC 症候群の口腔合併症調査とフォローアップガイドラインの作成

研究分担者 大阪府立母子保健総合医療センター 遺伝診療科 岡本伸彦

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)を主症状とする先天異常症候群である。常染色体優性遺伝疾患であるが、突然変異による孤発例もある。原因遺伝子として *TP63* 遺伝子が知られている。*p63* 遺伝子変異が同定されない例も多い。合併症は多彩であり、年齢とともに問題点も変化する。平成 22 年度は口腔合併症の調査を行い、平成 23 年度は過去のデータに基づいて EEC 症候群のフォローアップガイドラインを作成した。

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)を主症状とする先天異常症候群である。常染色体優性遺伝による遺伝性疾患であるが、突然変異例もある。原因遺伝子として *TP63* 遺伝子が知られている。

Rudigerらが最初に3主徴の合併に着目して記載した。正確な症例数は不明であるが、本邦でも多数の報告がある。整形外科、口腔外科、皮膚科、眼科など多くの診療科が関与する。

EEC 症候群の主要症状は下記のようなものであるが、3主徴がすべて揃うとはかからず、家族内でも所見に幅がみられる。

EEC 症候群の診断に重要な症状

四肢: カニばさみ様の手の変形(裂手)・合指

- ① 典型例は、II 指(中央指列)の欠損およびその欠損部に一致した深い V 字型の指間陥凹がみられる。
- ② 重症例では、II 指だけではなく、II・III 指あるいは II・III・IV 指の欠損もみられる。
- ③ 深い裂隙だけではなくカニ足状の斜め指変形をきたすこともある。

親指や小指(母趾・小趾)が比較的保たれているのが特徴である。片側の症例、裂手のみの症例、裂足のみの症例も報告されており、四肢奇形だけでも多様性がある。

顔面: 口唇(片側・両側)裂、口蓋裂

外胚葉異形成

- ① 眼: 虹彩の色素が薄い、鼻涙管閉塞、眼瞼炎、涙嚢炎
- ② 皮膚および皮膚付属器: 疎毛、色白の薄い皮膚、角化症
- ③ 歯牙: 小歯・無歯

その他 難聴、泌尿生殖器系の異常、鎖肛、後鼻孔閉鎖などを合併することもある。

本研究班では EEC 症候群の国内例の実態を把握することも目的のひとつであった。

EEC 症候群は多彩な合併症があり、複数の診療科による治療が必要である。総合的なフォローアップも重要である。EEC 症候群のフォローアップガイドラインを作成した。

B. 研究方法

平成 22 年度は日本小児遺伝学会および日本口蓋裂学会の協力のもと、EEC 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)を対象に一次調査を行った。499 名中 325 名(回収率 65%)から回答が得られ、35 医療施設で 55 症例の EEC 症候群の存在が判明した。そのうち二次調査可能と返答のあった 34 症例に対して二次調査を行い、28 症例(回収率 82%)の回答が得られた。28 例の年齢は1歳から 28 歳に分布し、男性女性ともに 14 例であった。口腔合併症について二次調査結果を分析した。

平成 23 年度は調査結果や過去の診療経験や文献

から EEC 症候群の診療に必要な情報を整理し、フォローアップガイドラインを作成した。

### C.研究結果

EEC 症候群 28 症例の口腔合併症についてまとめた。

#### (1)口唇裂

28 例中 27 例(97%)で口唇裂を認めた。18 例(64%)は両側性口唇裂であった。左側のみは 7 例(25%)、右側のみは 2 例(7%)であった。EEC 症候群の口唇裂は両側性の場合が多いことが特徴と考えられた。

#### (2)口蓋裂

無回答 1 例であったが、24 例(86%)で口蓋裂を認めた。この 24 例は全例口唇裂を合併していた。17 例(60.7%)は両側性口唇裂と口蓋裂を合併していた。28 例中 1 例のみが口唇裂のない口蓋裂のみの例であった。p63 遺伝子変異が同定された症例は 3 例であったが、3 例とも両側性口唇裂および口蓋裂を合併した。

#### (3)歯低形成

21 例(75%)で歯牙低形成を認めた。無回答 2 例であった。

#### (4)歯欠損

19 例(68%)で歯牙欠損を認めた。3 例では歯牙異常はなかった。無回答 3 例であった。

#### (5)齶歯

11 例(39%)で齶歯を合併した。

#### (6)その他の所見との相関

外胚葉異形成、四肢異常などの他の所見との相関をみたが、特別な傾向はなかった。

EEC 症候群は指趾欠損(裂手・裂足)、外胚葉形成不全、唇顎口蓋裂が 3 主徴である。その他にも粘膜症状や泌尿器系の症状を呈することがあり、多角的な精査治療が必要である。精神運動発達には問題はない。主要症状毎のフォローアップの要点を表にまとめた。

(1)指趾欠損(裂手・裂足)について。指は第 3 指が欠損する例が最も多く、カニばさみ様変形を呈する。多合指症の例もある。生後早い段階で整形外科や形成外科での診断を受ける必要がある。この領域の専門医を受診することが望ましい。形態的・機能的な改善が

治療目標である。巧緻作業を可能とするための、機能訓練が必要である。

(2)外胚葉異形成に基づく皮膚所見として、皮膚が薄い、軽度の角化亢進、発汗減少などを認める。毛髪・眉毛・睫毛は薄く、疎である。毛髪の色も薄い。爪低形成の例もある。皮膚科での診療が必要である。皮膚保湿剤などの適切な処置、感染に対する抗生剤投与を行う。

(3)鼻涙管の閉鎖や涙丘欠損のため、涙液が鼻腔に流れにくい。眼脂が多く、眼が潤んだ状態になり、角膜・結膜・眼瞼・涙囊の慢性的炎症が日常生活上の問題となる。抗生剤投与など早期から眼科診療が必要である。角膜が損傷すると視力にも影響する。

(4)口唇口蓋裂は両側性口唇裂の例が多い。適切な時期に口唇口蓋裂の手術を実施する。形態的な修復、口腔機能、構音機能の改善が目標である。術後は口腔機能の評価、言語訓練を実施する。歯科治療・矯正が必要な例もある。減歯、円錐歯、エナメル質形成不全などの歯科異常も多い。

(5)慢性鼻炎の例がある。粘膜が乾燥しやすく、感染を反復しやすいため、局所的あるいは全身に抗生剤を投与する。伝音性難聴、後鼻孔閉鎖などの例もある。

(6)水腎症、水尿管症、腎低形成、膀胱尿管逆流症など泌尿器系異常も合併率が高い。泌尿生殖器異常の一部は、ウォルフ管やミューラー管の退縮異常で説明できる。

### D.考察

今回の EEC 症候群全国調査では 28 例中 27 例(97%)で口唇裂を認めた。多くは両側性口唇裂であったが、これは従来からの傾向と一致した。17 例(60.7%)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。口唇口蓋裂以外に、歯低形成、歯欠損、齶歯も多かった。歯の状況を把握することが必要と考えられた。

EEC 症候群のフォローアップガイドラインを作成した。EEC 症候群は 3 主徴のそろった典型例から、部分的な症状の例まで幅広い。ひとつの症状から発展的に EEC 症候群の診断にいくつく可能性もある。新生児期から各科の連携のもとにきめ細かく対応していく必要がある。

## E. 結論

今回調査対象の多くの例は両側性口唇裂と口蓋裂を合併した。EEC 症候群の典型的な口腔・口唇所見の例が多かった。

日本における EEC 症候群のフォローアップの要点を整理し、ガイドラインを作成した。今後も情報を蓄積して内容を充実させる方針である。

## F.健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

Waga C, Okamoto N, Ondo Y, Fukumura-Kato R, Goto YI, Kohsaka S, Uchino S.

Novel variants of the SHANK3 gene in Japanese autistic patients with severe delayed speech development. *Psychiatr Genet.* 2011;21:208-11

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.* 2010 Nov 20. On line

Hiraki Y, Nishimura A, Hayashidani M, Terada Y, Nishimura G, Okamoto N, Nishina S, Tsurusaki Y, Doi H, Saitsu H, Miyake N, Matsumoto N.

A de novo deletion of 20q11.2-q12 in a boy presenting with abnormal hands and feet, retinal dysplasia, and intractable feeding difficulty. *Am J Med Genet A.* 2011;155:409-14.

Okamoto N, Hatsukawa Y, Shimojima K, Yamamoto T.

Submicroscopic deletion in 7q31 encompassing CADPS2 and TSPAN12 in a child with autism spectrum disorder and PHPV. *Am J Med Genet A.* 2011;155:1568-73.

Shimizu K, Okamoto N, Miyake N, Taira K, Sato Y, Matsuda K, Akimaru N, Ohashi H, Wakui K, Fukushima Y, Matsumoto N, Kosho T.

Delineation of dermatan 4-O-sulfotransferase 1

deficient Ehlers-Danlos syndrome: Observation of two additional patients and comprehensive review of 20 reported patients. *Am J Med Genet A.* 2011;155A:1949-58

Hayashi S, Okamoto N, Chinen Y, Takanashi JI, Makita Y, Hata A, Imoto I, Inazawa J. Novel intragenic duplications and mutations of CASK in patients with mental retardation and microcephaly with pontine and cerebellar hypoplasia (MICPCH). *Hum Genet.* 2011 Jul 7. [Epub ahead of print]

Yukiko Kawazu, Noboru Inamura, Futoshi Kayatani, Nobuhiko Okamoto, Hiroko Morisaki Prenatal complex congenital heart disease with Loey's-Dietz syndrome. *Cardiology in the Young* 2011 on line

Tsurusaki Y, Okamoto N, Suzuki Y, Doi H, Saitsu H, Miyake N, Matsumoto N.

Exome sequencing of two patients in a family with atypical X-linked leukodystrophy. *Clin Genet.* 2011;80:161-6

Misako Naiki, Seiji Mizuno, Kenichiro Yamada, Yasukazu Yamada, Reiko Kimura, Makoto Oshiro, Nobuhiko Okamoto, Yoshio Makita, Mariko Seishima, and Nobuaki Wakamatsu.

MBTPS2 mutation causes BRESEK/BRESHECK syndrome. *Am J Med Genet* 2011 on line

Okamoto N, Tamura D, Nishimura G, Shimojima K, Yamamoto T.

Submicroscopic deletion of 12q13 including HOXC gene cluster with skeletal anomalies and global developmental delay. *Am J Med Genet A.* 2011;155:2997-3001.

Hosokawa S, Takahashi N, Kitajima H, Nakayama, Kosaki K, and Okamoto N. A case of Brachmann-de Lange syndrome with congenital diaphragmatic hernia and NIPBL gene mutation.

*Congenit Anom(Kyoto)* 2010;50:129-32

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, Gillessen-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

Okamoto N, Akimaru N, Matsuda K, Suzuki Y, Shimojima K, Yamamoto T.

Co-occurrence of Prader-Willi and Sotos syndromes. Am J Med Genet A. 2010;152A:2103-09

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. 2010;55:801-9

Takanashi J, Arai H, Nabatame S, Hirai S, Hayashi S, Inazawa J, Okamoto N, Barkovich AJ. Neuroradiologic features of CASK mutations. Am J Neuroradiol. 2010;31:1619-1622

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. 2011;56(2):110-24

Filges I, Shimojima K, Okamoto N, Röthlisberger B, Weber P, Huber AR, Nishizawa T, Datta AN, Miny P, Yamamoto T. Reduced expression by SETBP1 haploinsufficiency causes developmental and expressive language delay indicating a phenotype distinct from Schinzel-Giedion syndrome. J Med Genet. 2011;48(2):117-22

#### 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 EEC 症候群 フォローアップガイドライン

	新生児期 乳幼児期	学童期以降
総合的 遺伝科や小児科	総合的な診察 早期診断 染色体検査、 <i>TP63</i> 遺伝子解析 遺伝カウンセリングが必要 先天異常に対する心理的ケア必要 医療・保健・福祉の連携 社会資源の紹介 予防接種勧奨	発達評価 身体計測 染色体・遺伝子検査 感染症に注意
整形外科	指趾奇形評価 治療 機能訓練	指趾奇形評価 治療 機能訓練 奇形に対する心理的ケア
皮膚科	薄い皮膚、角化亢進、発汗減少 毛髪・眉毛・睫毛は薄く、疎 爪低形成	薄い皮膚、角化亢進、発汗減少 毛髪・眉毛・睫毛は薄く、疎 爪低形成 疎な頭髪にカツラ使用検討
歯科 口腔外科	口唇口蓋裂治療	口唇口蓋裂治療 矯正歯科 歯の不足に対して義歯作成
耳鼻咽喉科	鼻炎 中耳炎 上気道感染治療 聴力検査	鼻炎 中耳炎 上気道感染治療 聴力検査
眼科	鼻涙管閉鎖・狭窄内反症、 結膜炎 涙囊炎 角膜損傷に注意する	鼻涙管閉鎖・狭窄 内反症、結膜炎 涙囊炎 治療 角膜損傷に注意する
腎泌尿器系	水腎症、水尿管症、腎低形成、膀胱 尿管逆流症 尿路感染症 エコーや造影検査による評価	水腎症、水尿管症、腎低形成、膀胱尿管 逆流症 尿路感染症 エコーや造影検査による評価



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

裂手裂足を特徴とする EEC 症候群の発生頻度と分子細胞遺伝学的解析

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

先天奇形症候群は、発生頻度が極めて低く、特徴的合併症を伴う先天異常疾患であり、その多くがメンデル遺伝病に分類される。今回我々は、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手掛かりとして、EEC 症候群の発生頻度を検討した。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 例でみられたが、EEC 症候群と推定可能な症例はほとんど認められなかった。さらに、EEC 症候群鑑別としての裂手裂足奇形(SHFM)の診断にマイクロアレイ CGH 解析を行い、10q24 領域に約 460kb のゲノム重複を認めた。この重複領域はこれまで我々の研究グループが明らかにした重複(Kano H, Kurosawa K, et al., 2005)とほぼ一致し、海外のグループからもごく最近提唱されている領域であった。マイクロアレイ CGH は裂手裂足奇形の病因解析、および鑑別診断技術として重要と考えられた。

A. 研究目的

EEC 症候群は、裂手・裂足、外胚葉異形成(毛髪、爪、歯牙、皮膚、涙腺の症状)、口唇口蓋裂、などの症状を特徴とする先天奇形症候群で、常染色体優性遺伝病に分類される。発生頻度は極めて稀で、一般集団での頻度は明らかにされていない。責任遺伝子は TP63 で、臨床的に診断基準を満たした例では 95%以上で変異が検出される。しかし、実際には家系内での症状は必ずしも均一ではなく、個体差が認められる。さらに、裂手・裂足などの臨床症状が共通しながら、異なった臨床症状の組み合わせによる LMS(Limb-mammary syndrome)、AEC(Ankyloblepharon, ectrodactyly,

and cleft lip/palate syndrome)、ADULT 症候群

(Acro-dermato-ungual-lacrimal-tooth)、Rapp-Hodgkin 症候群、SHFM4

(Split-hand/foot malformation 4)症候群などが鑑別に挙げられる。これらは、いずれも EEC 症候群と同じく TP63 を責任遺伝子としている。このように TP63 の変異を原因とする一連の裂手・裂足奇形でもその鑑別は極めて難しい。一方で、さらに大きく分類した場合、裂手・裂足奇形自体が遺伝的異質性に富み、その診断に苦慮することが少ない。

今回我々は、神奈川県で行われた人口ベースの先天異常モニタリング調査を用いて、

EEC 症候群が把握されるか検討した。解析の手掛かりとしてマーカー奇形の一つである裂手・裂足をキーワードとして挙げた。

さらに EEC 症候群の鑑別診断として重要な裂手・裂足奇形 (SHFM) において、マイクロアレイ CGH による解析を行い、10q24.3 に微細なゲノム重複を認めた症例を経験したので合わせて報告する。

## B. 研究方法

### 1) EEC 症候群発生頻度の推定

神奈川県における先天異常モニタリングプログラム (KAMP) では、1981 年から 2008 年の KAMP 終了までの間の 26 年 6 ヶ月に総数 990,978 例が報告された。解析の手掛かりとしてマーカー奇形の一つである裂手・裂足をキーワードとして挙げた。

### 2) マイクロアレイ CGH による裂手・裂足解析

マイクロアレイ CGH は、Agilent 社製マイクロアレイシステムを用い、アレイは SurePrint G3 Human CGH Microarray kit 8x60K を用いた。得られたデータの解析は Agilent Genomic Workbench ソフトウェアを用いた。データは DLR spread 値 < 0.30 を採用した。アレイ CGH で検出されたゲノムコピー数異常は、ISCN2009 に準じて記載した。参照ゲノムマップとして UCSC Genome Browser on Human Feb. 2009 (hg19) Assembly を用いた。

### (倫理面への配慮)

神奈川県の先天異常モニタリング事業はすべての個人情報を切り離れた形で登録され、施設内倫理審査により承認を受けた事

業である。

マイクロアレイ CGH による解析は、検査前に十分な説明を行い、文書により同意のもとで解析を行った。解析にあたっては、全ての個人情報情報を潜在化した。

## C. 研究結果

### 1) EEC 症候群発生頻度の推定

第 1 世代では 5 例の裂手例を検出し (1/116,782 例)、第 2 世代では 8 例の裂手例を検出した (1/65,112 例)。第 3 世代では裂手 14 例を検出し、うち裂手と口唇口蓋裂の組み合わせ、あるいは裂手と裂足の組み合わせは 4 例 (1/119,995 例)。第 4 世代では 8 例の裂手を検出し、うち裂手・裂足あるいは口蓋裂との組み合わせは 2 例 (1/99,438 例) であった。今回の検討では、裂手・裂足 + 口唇口蓋裂といった EEC 症候群典型例は把握することができなかった。

### 2) マイクロアレイ CGH による裂手・裂足解析

臨床的意義のある変化として、10q24.31-q24.32 の 462kb にわたる重複で、arr 10q24.31q24.32(102,987,428-103,449,332)x3 を検出した。既に報告された自験症例 2 (Kano H, Kurosawa K, et al., 2005) とその重複領域はほぼ一致し、さらにごく最近報告された Dimitrov ら (2010) の報告とも一致していた。

## D. 考察

外胚葉形成不全を的確に先天異常モニタリングで検出することは難しいため、裂手と口蓋裂、あるいは裂手・裂足を手掛かりとし

て、先天異常モニタリングデータで検討を行った。しかし、強く EEC 症候群を疑う例の報告はなく、外胚葉形成不全の兆候もほとんど記述報告がなかった。この理由には、第 1 に EEC 症候群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、裂足のみのものである。モニタリング調査としての限界がある。第 2 に実際に発生頻度が極めて低いことも可能性としてあげられる。Buss[1995]らは、National study(英国)として 24 例の報告を行っているが、生命予後が比較的良好な疾患であることを考慮すると、この数字は極めて発生頻度が低いことを示唆している。症例ベースでの疫学調査が今後の課題かもしれない。

EEC 症候群は、裂手裂足奇形を特徴とするが、裂手裂足奇形(SHFM)は遺伝的異質性が高く、その鑑別は臨床診断のみでは困難である。SHFM3 は今回提示した non-syndromic な例が含まれる。SHFM4 は TP63 を原因とし、EEC 症候群の同一遺伝子疾患に位置づけられる。裂手裂足奇形の診断においてはマイクロアレイ CGH の応用は極めて重要である。今回、臨床的に non-syndromic と考えられた裂手裂足奇形症例においてマイクロアレイ CGH による解析を行い、従来報告のあった 10q24 領域にほぼ一致したゲノム微細構造異常を検出した。今後、EEC 症候群の鑑別としてのマイクロアレイ CGH 解析の活用も重要と考えられた。

## E. 結論

先天異常モニタリング調査を用いて、EEC 症候群の発生頻度を推定した。裂手・裂足あるいは裂手・口蓋裂の組み合わせは 1 例

／70,000－120,000 出生の頻度で認めたものの、EEC 症候群を明確に疑う例を把握することは困難であった。症例ベースでの疫学調査が重要と考えられた。

EEC 症候群鑑別としての裂手裂足奇形(SHFM)の診断にマイクロアレイ CGH 解析を行い、10q24 領域に約 460kb のゲノム重複を認めた。この重複領域はこれまで我々の研究グループが明らかにした重複とほぼ一致し、マイクロアレイ CGH の応用が期待されると考えられた。

## F.健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

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.

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.
- 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.
- 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* 2011 Jun 29. [Epub  
ahead of print]
- 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)
- 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 メディカルドウ  
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 メディカルドウ 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 メディカルドウ  
p345-7, 2011.7 大阪
- 2.学会発表
- 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
- 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.
- 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 全サブテロミア 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児例. 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

#### 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

### 研究要旨

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。疾患の発症には、3分の2が転写調節因子p63の変異が関与するが、残りの原因は不明である。

患者毎の重症度の差が大きく、診断は容易でないことがある。わが国におけるEEC症候群の有病率は不明である。疾患の発症には、アポトーシスの亢進が関与するが、特定臓器のみが障害される機序は不明である。本研究では、初年度は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、60名以上の患者を確認した。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 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。

次年度は前年度の調査をもとに、①EEC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、本症候群臨床の診断基準(案)を再検討し、臨床診断基準(案)を決定した。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。

### 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。

本疾患の原因遺伝子として転写調節因子p63遺伝子(3q27に座位)が同定されており、本疾患の約3分の2において、p63遺伝子の変異が認められている。残りの3分の1の症例にp63変異を認めず、原因は不明である。疾患の発症には、アポトーシスの亢進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。早期に的確に診断するために臨床診断基準の確立が求められている。本研究班では、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。

### B.研究方法

平成 22 年度

#### ①有病率・実態調査

一次調査:小児遺伝学会・日本口蓋裂学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)を対象に国内症例について郵送で一次調査票を送付した。そのうち、二次調査可能と返答した症例に対して、郵送で二次調査票を送付した。

#### ② 遺伝子解析

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、p63 遺伝子解析を実施した。

#### ③診断基準の策定

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、診断基準を作成した。

平成23年度

#### ①有病率・実態調査

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)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。

一次調査:小児遺伝学会・日本口蓋裂学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)を対象に国内症例について郵送で一次調査票を送付した(初年度)。そのうち、二次調査可能と返答した症例に対して、郵送で二次調査票を送付した。

#### ②データベースの作成

回収した調査票をもとに、AEC 症候群の臨床症状のデータベースを作成した。

#### ③遺伝子解析

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、p63 遺伝子解析を実施した。

④遺伝子変異陽性症例の必須症状や随伴症状ならびに AEC 症候群との関係を明確にし、EEC 症候群の臨床診断基準(案)を決定した。

(倫理的配慮)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、承認されている。

### C. 研究結果

#### 平成22年度

① 一次調査: 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、会員 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 57 症例であることが判明した(表1)。

また、EEC 関連疾患である AEC 症候群は 12 例であった。

②二次調査: 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 52 症例(36 診療施設)に対して二次調査を行い、52 症例中 28 症例(回収率 53.8%)の回答が得られた。

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。

28 症例中、遺伝子検査が行われ、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。

③二次調査で得られた臨床情報(表2)を詳細に検討し、変異陽性例の症状を重視した臨床診断基準案(仮)を策定した。

- 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

伝子異常(重複)を有する症例において、新規遺伝子解析法(アレイCGH法)を用いて解析し、米国人類遺伝学会において、世界に先駆けて報告した。

④遺伝関連学会において、患者本人による学会講演を行い、患者団体との連携を開始した。

#### 平成 23 年度

①EEC 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、小児遺伝学会・日本口蓋裂学会員(計 499名)を対象に一次調査を行った結果、会員 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 12 症例であることが判明した。

#### ②二次調査・データベース作成

次いで、収集した詳細な臨床情報を、解析するため、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(表 3)。

③同意の得られた患者 1 名に対して p63 遺伝子解析を実施し、遺伝変異 Phe513Ser を同定した(図1)。

両親の遺伝子解析後、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(図2)。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おり、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。

EEC・AEC 症候群の今年度の新規の検体解析数は 3 症例で、陽性例は 2 症例であった。

p63 遺伝子変異陰性の症例において、鑑別診断として、Van der Woude 症候群の原因遺伝子 IRF6 遺伝子の解析を行い、変異を同定した。その結果を国際学術論文誌に発表した(in press)。

④これら遺伝子変異陽性症例の必須症状や随伴症状・AEC 症候群との関係を明確にし、再検討し、EEC 症候群の臨床診断基準(案)を決定した。

#### 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

分担者の所属施設で経験した X 染色体長腕に遺

## D. 考察

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。日本での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57名であった。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)の偏り、未診断症例などが、今回の全国調査で確認された患者の数との乖離の原因であることが推測される。

EEC類縁疾患である、AEC (Ankyloblepharon –Ectodermal dysplasia-Cleft lip and/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。AEC症候群の全国推定有病者数は12名であり、稀少疾患であることが判明した。

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と異なる表現型の症候群を呈する。

遺伝子解析の結果、EEC症候群の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。AEC症候群の遺伝子解析の結果、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、臨床型と遺伝型が一致した。これらの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、EEC症候群の臨床診断基準(案)を決定した。

EEC症候群の臨床診断基準の作成については、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りとなることを考慮した。

また、3徴候以外に、免疫不全、全前脳胞症、尿崩症など頻度は低いものの特徴的な合併症を有する症例があり、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、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たことは、当初の計画を越え、新規原因遺伝子の同定が期待される。NIHのグループと共同研究を開始している。鑑別疾患のVan der Woude症候群も、口唇瘻が80%程度しか認めないので、p63陰性症例では、IRF6遺伝子の解析が必要であろう。

本疾患は、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。遺伝カウンセリング上、この点に留意が必要である。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。

## E. 結論

全国調査の結果、のEEC症候群 55名、関連疾患AEC症候群が12名確認し、臨床情報のデータベースを作成した。両疾患の原因遺伝子p63及び新規遺伝子の変異解析を実施した。これらの情報をもとに、EEC症候群の臨床診断基準(案)を決定した。再生医療などの治療戦略に向けて、研究基盤となりうる研究である。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の向上を期待する。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Kosaki R, Kaneko T, Torii C, Kosaki K Popliteal Pterygium Syndrome /Van der Woude synd andEEC syndrome Am.J.Med Genet.(in press)

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. 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 KJ, 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*. 2010 Dec;9(6):619-27.

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*. 2010 Sep 14;107(37):16331-5.

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-pharyngeal syndrome in a patient: Expanded skeletal phenotype in adulthood. *Am J Med Genet A*. 2010 Aug;152A(8):2115-9.

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*. 2010 Aug;152A(8):1919-24.

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*. 2010 Apr;152A(4):1033-5.

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*. 2010 Apr;152A(4):1028-32.

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. 2010 Apr;152A(4):950-3.

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). 2010 Jun;50(2):129-32.

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. 2010 Jul;169(7):839-44.

Yanagimachi M, Naruto T, Tanoshima R, Kato H, Yokosuka T, Kajiwarara 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. 2010 2010 Nov;24(6):855-61.

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. 2010 Feb;30(2):159-61.

Ibrahim OM, Takefumi Y, Dogru M, Negishi K, Kosaki K, Tsubota K. Ocular complications in Mulvihill-Smith syndrome. Eye (Lond). 2010 Jun;24(6):1123-4

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

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 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

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

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

送付	499
返信	328
回収率	66%

診療経験数	41
症例数	57
二次調査可(施設数)	36
二次調査可(症例数)	52
遺伝子検査希望(施設数)	8
遺伝子検査希望(症例数)	10
AEC 症候群診察経験	12

表 2

2 次調査結果

	頭部・顔面					
	薄い髪	爪低形成 手	爪低形成 趾	皮膚角化 症	薄い皮膚	無・低汗 症
○	50.0%	両 32.2%	28.6%	21.5%	39.3%	14.3%
×	32.2%	左 14.3%	7.2%	50.0%	35.8%	50.0%
△	7.1%	右 3.5%	7.1%	14.3%	7.1%	17.9%
無回答	10.7%	50.0%	57.1%	14.2%	17.8%	17.8%

	口腔・ 口唇				
	歯低形成	歯欠損	う歯	口唇裂	口蓋裂
○	75.0%	67.9%	39.3%	両 64.3%	85.8%
×	3.6%	10.7%	28.5%	左 25%	10.7%
△	14.3%	10.7%	10.7%	右 7.2%	0.0%
無回答	7.1%	10.7%	17.8%	3.5%	3.5%

	耳			眼				
	難聴	耳介低形 成	繰り返す 中耳炎	鼻涙管閉 塞	眼瞼閉鎖	色素の 薄い虹彩	羞明	眼瞼炎
○	10.8%	17.9%	46.5%	46.5%	3.6%	3.6%	7.2%	14.3%
×	60.7%	71.4%	39.3%	42.9%	89.3%	82.2%	64.3%	64.3%
△	17.8%	0.0%	3.5%	3.5%	3.6%	3.5%	17.8%	10.7%
無回答	10.7%	10.7%	10.7%	7.1%	3.5%	10.7%	10.7%	10.7%