

201128196A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

サブテロメア微細構造異常症の実態把握と  
医療管理指針作成に関する研究

平成 23 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 黒澤 健司

平成 24 年 (2012) 年 3 月

# 目次

## I. 総括研究報告

サブテロメア微細構造異常症の実態把握と医療管理指針に関する研究 . . . . .	1
黒澤健司	

## II. 分担研究報告

19p13.3 重複症候群の診断と医療管理 . . . . .	15
黒澤健司	

4p および 7q 端部領域モノソミーの疾患概念と健康管理 . . . . .	21
大橋博文	

9q34 欠失症候群の臨床研究 . . . . .	24
岡本伸彦	

サブテロメア微細構造異常 2q37 欠失症候群に関する研究 . . . . .	28
水野誠司	

17p13.3 欠失症候群の自然歴と医療管理 . . . . .	32
升野光雄	

16p13.3 微細重複症候群の自然歴と医療管理 . . . . .	36
蒔田芳男	

III. 資料 . . . . .	39
-------------------	----

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表 . . . . .	41
------------------------------	----

V. 研究成果に関する刊行物・別刷 . . . . .	43
-----------------------------	----

# I. 総括研究報告

サブテロメア微細構造異常症の実態把握と医療管理指針作成に関する研究

研究代表者 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** 近年のサブテロメア解析の普及により、従来「原因不明」とされた先天異常・多発奇形・精神遅滞の5-10%はサブテロメア微細構造異常に起因することが判明した。しかし、高い発生頻度を呈しながら、現在までわが国には実態・発生頻度や合併症管理・治療指針が殆ど明らかにされていない。今回我々は、診断未定の多発奇形・発達遅滞におけるサブテロメア微細構造異常症について小児病院を定点として検討した。臨床的意義のある変異を4.2%で検出した。先天異常モニタリング調査ならびに小児病院遺伝外来の受診状況を手掛かりとして、発生頻度を4000-7000出生に1例と推定した。新しいサブテロメア微細構造異常症として19p13.3重複症候群を報告した。代表的サブテロメア微細構造異常症6疾患の概要を経験症例を中心にまとめた。各サブテロメア構造異常疾患の発生頻度は極めて低いが見た場合には決して発生頻度は低いとは言えない。診断の難しさや医療管理の難しさはこの多様性由来する。これは小児希少難病に共通する課題である。さらに、疾患を拡大し、解析技術としてのマイクロアレイCGHの導入の加速が今後の大きな課題である。

**研究分担者**

大橋博文 埼玉県立小児医療センター  
遺伝科科長

岡本伸彦 地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪府立母子保健総合医療センター遺伝診療科部長

水野誠司 愛知県心身障害者コロニー中央病院・愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所臨床第1部長

升野光雄 川崎医療福祉大学医療福祉学部医療福祉学科教授

蒔田芳男 旭川医科大学教育センター教授

**A. 研究目的**

先天異常は一般集団全出生の3-5%を占め、新

生児乳児期死亡原因の第1位を占める（国民衛生の動向・厚生省の指標 2010）。先天異常の原因を明らかにし、その予防・治療の検討は医学上の大きな課題である。先天異常の原因の多くは不明だが、検査等で確認できる原因の第1は染色体異常である。近年のサブテロメア解析の普及により、従来「原因不明」とされた先天異常・多発奇形・精神遅滞の5-10%はサブテロメア微細構造異常に起因することが判明した（de Vries, 2005）。臨床レベルでのマイクロアレイCGHの普及は解析費用・結果解釈などの面からわが国では困難だが、比較的lowコストで確実に診断可能で、確認可能な原因不明先天異常の最も高い割合を占めるのがサブテロメア微細構造異常症である。上述の高い発生頻度を呈しながら、現在までわが国には実

態・発生頻度や合併症管理・治療指針が殆ど明らかにされていない。当研究班では、先天異常・多発奇形・精神遅滞症例の診断・医療管理・患者サポートの専門家を中心に、サブテロメア微細構造異常症の正確な臨床評価と発生頻度推定を行った。また対応困難である本症の治療指針を作成し、患者および患者家族への研究成果の還元を図ることを目的として研究を進めた。

サブテロメア微細構造異常症は根本的治療法がなく、合併症は多臓器にわたり、患者家族の負担も計り知れない。診断スクリーニング体制のある施設は殆どなく、適切な医療が確立されていない。本研究の目的である実態把握・医療管理指針の策定は、必要とされる具体的な医療の内容を明らかにし、生涯にわたる医療負担の推定が可能になる。また、発生頻度の評価・推定により医療全体の中での本疾患の位置づけを明確化し、本症のわが国全体における医療負担評価に有用な推定値を提示することが可能となる。患者家族には疾患の正しい理解と安心した養育環境の実現をもたらし、結果として患児の長期的生命予後の向上が期待できる（黒澤健司ら、日児誌、1993）。

## B. 研究方法

### 課題1. 変異検索・データベース作成、新しいサブテロメア微細欠失症候群の確立

定点観測を目的に、2009年12月から2010年10月に当センターの遺伝科外来を受診し染色体検査を行った390例のうち、G分染では正常核型であるが臨床診断が未確定の90例についてサブテロメア微細構造異常症をスクリーニングした。また、変異検出率の算定および臨床症状の検討では、過去同じく当センター遺伝外来で実施されたサブテロメア微細構造異常スクリーニング29例も合わせ、119例について検討した。解析には、Holland社製MLPA kit P039, P070で解析を行った。採血は、ヘパリン採血3ccを基本とし、MLPA

解析用のゲノムDNA抽出と、変異が検出された場合の診断確定のためのFISH解析に用いるカルノア細胞浮遊液作成とを行った。ゲノムDNA抽出は、QIAamp DNA Blood Mini Kitを用いてプロトコールにしたがって抽出した。MLPAの解析は、泳動にはアプライドバイシステムズ社PRISM310キャピラリーシーケンサーを用い、GeneMapperにより解析処理を行った。データ処理はExcelファイルにより標準化を行い、可視化した。変異検出後のFISH解析はサブテロメアプローブ（Vysis-Abbott、TelVysionシリーズ）、ないしはCHORI Human 32k BAC Re-array Chromosome subsetから、UCSC Genome Browser Assembly 2004を参照して選択したBACクローンをプローブとして解析を行った。研究期間後半からは、マイクロアレイCGH法を解析方法の中心に置き、解析を進めた。マイクロアレイCGH法の基本原理については多くの成書があるので、ここでは詳述はしない。Agilent社製マイクロアレイシステムを用い、アレイはAgilent社製SurePrintG3 60Kを使用した。参照マップはhg19とし、UCSC Genome Browser 2009 Assemblyでゲノム構造異常領域の確認を行った。解析に際しては、十分なインフォームドコンセントとともに文書による承諾の後に行った。解析に関しては、こども医療センター倫理会議の承認を得た。臨床症状は、十分な個人情報管理下でデータベース化された。

### 課題2. 疾患の自然歴のまとめ、および自然歴にもとづいた医療管理指針の作成

共同研究施設である、我が国の代表的小児病院3施設—埼玉県立小児医療センター、大阪府立母子保健総合医療センター、愛知県心身障害者コロニー中央病院—での診療に基づいた、サブテロメア微細構造異常症の自然歴を自験例等に基づき、各施設でまとめた。各施設とも診断から詳細な医

療管理まで直接関わっている。内容はサブテロメア各領域ごとの自然歴（発達歴、合併症の種類・重症度、合併症の出現頻度と年齢、成長、学童・思春期の問題）を明らかにすることを目標にした。さらに、本症の領域別に自然歴にもとづいた医療管理指針作成を試みた。対症療法が基本であるものの、早期発見早期治療は重要であり、長期的見通しにもとづいた医療管理情報は、患者家族に理解を促し結果として予後改善に結びつく。教科書的な記述にとどまらず、実際の診療に関わる各分担研究者の経験が活かされる形の医療管理指針作成をめざした。

### 課題3. 実数把握、発生頻度の推定

研究代表者施設である神奈川県立こども医療センターでの定点観測による発生頻度、変異検出率から、実数把握と発生頻度の推定を行った。定点観測の基準となる神奈川県立こども医療センターは神奈川県唯一の小児病院であり、多くの先天異常・遺伝性疾患症例が集中する。神奈川県の年間出生、神奈川県先天異常モニタリングでの先天異常症例の把握率、ダウン症候群など他の奇形症候群のこども医療センター受診率などを考慮して、推定をおこなった。

### 課題4. 生体試料の収集と保存

サブテロメア微細構造異常症が手がかかりとなり、病因が明らかにされた例は少なくない（22q サブテロメア欠失と自閉症原因遺伝子 *SHANK3* の同定、1p サブテロメア欠失と額顔面異常原因遺伝子 *SKI proto-oncogene* の同定）。多くのサブテロメア微細構造異常症の生体試料は難治性疾患病態解明の試料としても極めて重要である。方法は、Wakui らの方法（Fukushima, Wakui, 1992）に従った。

#### （倫理面の配慮）

本研究では、多くの患者情報を収集するため、個人情報保護には最大限の配慮をした。倫理的配

慮としては、「臨床研究に関する倫理指針」など各種指針・規範を遵守し、研究対象者の人権擁護と個人情報保護に十分配慮した上で研究を実施する必要があることを研究者間で再確認した。個人情報管理者は、オフラインの専用コンピュータ内に情報を一括集積したうえ、施錠可能な場所に保管する。なお、研究代表者施設では、サブテロメア微細構造異常スクリーニングとして「MLPA 法による原因不明多発奇形精神遅滞の病因解析（平成21年11月19日付、施設内倫理審査承認）」が倫理審査承認を得ている。また、得られた生体試料の保管に関しては「診断および難病克服をめざした先天異常症候群の皮膚線維芽細胞の保存（平成21年9月4日付、施設内倫理審査承認）」、生体試料の「難病研究資源バンク（独立行政法人医薬基盤研究所）」への細胞寄託は「先天異常症候群患者の保存細胞の公的難病研究資源バンクへの寄託（平成22年8月11日施設内倫理委員会承認）」として、倫理審査を終えている。さらに研究期間後半から新たに導入したマイクロアレイ CGH についても、「原因不明多発奇形精神遅滞症候群のゲノムワイドな病因解析研究（平成22年7月2日施設内倫理会議承認）」として承認を得た。

## C. D. 研究結果と考察

課題1. 変異検索・データベース作成、新しいサブテロメア微細欠失症候群の確立へ向けて

調査期間1年2カ月間に神奈川県立こども医療センター遺伝科を受診し、染色体標準G分染（500バンドレベル）で正常の結果を得た566例のうち、先天奇形症候群の診断を専門としている臨床遺伝専門医によっても臨床診断が得られない90例についてMLPA（P036キット、P070キット）によりスクリーニングを行った結果、6例においてサブテロメア微細構造異常を検出した。このうち病的意義を検証できない2症例を認めた。1例（11pter重複）は父親にも同様のコピー数変化を

認める正常多型と判断した。また、もう 1 例 (9pter 欠失) は、マイクロアレイ CGH により正確な欠失領域を 0.9Mb と確認したが、臨床症状と欠失領域の相関関係を確認できなかったことと、両親の検索が得られなかったことから、病的意義について確認することができなかった。さらに、2007 年に施行した 29 例の MLPA 解析症例と合わせると、臨床的意義のあるサブテロメア微細構造異常症は診断未定多発奇形・発達遅滞 119 例で 5 例 (4.2%) で検出可能であった (富永牧子ほか、第 114 回日本小児科学会発表；黒澤健司ほか、Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) の臨床応用 第 53 回日本小児神経学会発表)。MLPA は、こうしたサブテロメア微細構造異常症の診断としてコストおよび迅速性において極めて有用な解析技術であることを確認したが、一方で、正常多型が少なからず含まれているために、その判断は慎重さが求められた。基本として、MLPA はあくまでもスクリーニングであって、確定診断には、BAC クローンあるいは入手可能な商業ベースでのサブテロメアプローブによる FISH 解析 (本人ならびに両親) が不可欠であることがわかった。つまり、医療としては両親解析も含む総合的遺伝医療のなかで行われるべき疾患であることが分かった。さらに遺伝カウンセリングは必須の課題であると考えられた。また、変異検出率は海外での報告とほぼ一致した値であり、この解析研究の正当性も確認できた。さらに、新規の症候群としてこれまで報告のない転座を含まない 19p 重複例を検出し、その病態を明らかにした (Kurosawa K. 19p13.3 pure duplication. 12th International Congress of Human Genetics, 2011, Canada)。

課題 2. 疾患の自然歴のまとめ、および自然歴にもとづいた医療管理指針の作成

代表的なサブテロメア微細構造異常症 6 疾患

(2q37 欠失、7qter 欠失、9q34 欠失、16p13.3 重複、17p13.3 欠失、19p13.3 重複) についてまとめた。

課題 3. 実数把握、発生頻度の推定

診断未定多発奇形・発達遅滞症例 119 例中に 5 例 (4.2%) の臨床的意義のあるサブテロメア微細構造異常症を検出した。この変異は上述のように I 小児病院遺伝外来受診群からなる。調査期間に提出された染色体検査および診断を目的として受診した患者数、一定期間に受診したダウン症候群症例数と県内全体でのダウン症候群発生状況 (先天異常モニタリングデータを参考とする) の相関関係、などを総合すると、既知の症候群としてのサブテロメア微細構造異常症 (4p-、1p36-、5p- など) を除くと、最低でも 8000-14000 出生に 1 例と評価できた。さらに上述の既知の症候群として成立しているサブテロメア微細構造異常症を含めるとその倍に相当する 4000-7000 出生に 1 例となることが予想された。さらに、研究後半から導入したマイクロアレイ CGH による診断未定発達遅滞例解析 256 例中 11 例 (4.3%) に疾患特異的な微細構造異常が検出されたことから、やはりほぼ一致した発生頻度 (11000 出生に 1 例で、4p-Wolf-Hirschhorn 症候群などの既知症候群を入れるとその倍の 5000 出生に 1 例が予想される) が推定される。各サブテロメア構造異常疾患を 1 例として発生頻度を評価するとその値は極めて低いものの、実際には総体として見た場合には決して発生頻度が低い疾患とは言えない。診断の難しさや医療管理の難しさはこの遺伝的異質性ならびに多様性に由来すると考えられた。

課題 4. 生体試料の収集と保存

リンパ芽球の株化による保存は 5 例以上で達成できた。今後、貴重な研究試料として保管継続を行

う。

## E. 結論

診断未定の多発奇形・発達遅滞におけるサブテロメア微細構造異常症の検出頻度をこうした症例が集中する小児病院において検討した。4.2-4.3%で検出し、この検出率はこれまで海外から提出された検出率とほぼ一致した。また、先天異常モニタリング調査ならびに小児病院遺伝外来の受診状況を手掛かりとして、サブテロメア微細構造異常の発生頻度を検討すると4000-7000出生に1例と推定された。また、新しいサブテロメア微細構造異常症として19p13.3重複症候群、LIS1を含まない17p13.3YWHAE欠失症候群を報告した。代表的サブテロメア微細構造異常症5疾患の概要を経験症例を中心にまとめた。各サブテロメア構造異常疾患を1例として発生頻度を評価するとその値は極めて低いものの、実際には総体として見た場合には決して発生頻度が低い疾患とは言えない。診断の難しさや医療管理の難しさはこの遺伝的異質性ならびに多様性に由来すると考えられた。この問題は、小児希少難病に共通する課題である。さらに、疾患を拡大し、また解析技術としてのマイクロアレイCGHの普及が今後の大きな課題と考えられた。

## F. 健康危険情報

なし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

研究代表者

黒澤健司

Nagase H, Ishikawa H, Nishikawa T, Kurosawa K, Itani Y, Yamanaka M. Prenatal management of the fetus with lethal malformation: from a study of oligohydroamnios sequence. *Fetal and*

*Pediatric Pathology* 2011;30:145-149.

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]

Ozawa K, Ishikawa H, Maruyama Y, Nagata T, Nagase H, Itani Y, Kurosawa K, Yamanaka M. Congenital omphalocele and polyhydramnios: A study of 52 cases. *Fetal Diagn Ther* 2011 Jun 25. [Epub ahead of print]

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* 2011 Jul 16. [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)

Hannibal MC, Buckingham KJ, Ng SB, Ming JE, Beck AE, McMillin MJ, Gildersleeve HI, Bigham AW, Tabor HK, Mefford HC, Cook J, Yoshiura K, Matsumoto T, Matsumoto N, Miyake N, Tonoki H, Naritomi K, Kaname T, Nagai T, Ohashi H, Kurosawa K, Hou JW, Ohta T, Liang D, Sudo A, Morris CA, Banka S, Black GC, Clayton-Smith J, Nickerson DA, Zackai EH, Shaikh TH, Donnai D, Niikawa N, Shendure J, Bamshad MJ. Spectrum of MLL2 (ALR) mutations in 110 cases of Kabuki syndrome. *Am J Med Genet A*.

2011;155:1511-1516.

Kurosawa K, Masuno M, Kuroki Y. Trends in occurrence of twin births in Japan. Am J Med Genet Part A 2011 Nov 21. [Epub ahead of print]

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 2011;33:437-441.

Saito H, Osaka H, Sugiyama S, Kurosawa K, Mizuguchi T, Nishiyama K, Nishimura A, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Harada N, Kato M, Matsumoto N. Early infantile epileptic encephalopathy associated with the disrupted gene encoding Split-Robo Rho GTPase activating protein 2 (SRGAP2). Am J Med Genet A. 2011 [Epub ahead of print]

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：次世代シーケンシング 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

研究分担者

升野光雄

Masuno M\* (13人中1番目、\*責任著者), Atsushi Watanabe, Banyar Than Naing, Yoshikazu Kuroki. Ehlers-Danlos Syndrome, Vascular Type: A Novel Missense Mutation in

the COL3A1 Gene. Congenit Anom (Kyoto), in press. (査読有)

Kurosawa K, Masuno M (3人中2番目), Kuroki Y. Trends in occurrence of twin births in Japan. Am J Med Genet A. 2011 Nov 21. [Epub ahead of print] (査読有)

升野光雄 応用編 1. 遺伝カウンセリングのポイント 7) 多因子遺伝：口唇裂・口蓋裂 317-321 福嶋義光 編 遺伝子医学 MOOK 別冊 遺伝カウンセリングハンドブック メディカルドゥ 2011 7月

升野光雄、山内泰子 資料編 1. 三次遺伝カウンセリング施設一覧 350-351 福嶋義光 編 遺伝子医学 MOOK 別冊 遺伝カウンセリングハンドブック メディカルドゥ 2011 7月

資料編 2. 臨床遺伝専門医の所属先一覧(二次・三次遺伝カウンセリング施設) 352-356 福嶋義光 編 遺伝子医学 MOOK 別冊 遺伝カウンセリングハンドブック メディカルドゥ 2011 7月

升野光雄、黒木良和 資料編 18. 関連書籍 407-410 福嶋義光 編 遺伝子医学 MOOK 別冊 遺伝カウンセリングハンドブック メディカルドゥ 2011 7月

大橋博文

Hirai N, Matsune K, Ohashi H.. Craniofacial and oral features of Sotos syndrome: Differences in patients with submicroscopic deletion and mutation of NSD1 gene. Am J Med Genet A. 2011 155:2933-9

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 56:707-15
- 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
- Sakazume S, Ohashi H, Sasaki Y, Harada N, Nakanishi K, Sato H, Emi M, Endoh K, Sohma R, Kido Y, Nagai T, Kubota T. Spread of X-chromosome inactivation into chromosome 15 is associated with Prader-Willi syndrome phenotype in a boy with a t(X;15)(p21.1;q11.2) translocation. *Hum Genet.* 2011 [Epub ahead of print]
- Dai J, Kim OH, Cho TJ, Miyake N, Song HR, Karasugi T, Sakazume S, Ikema M, Matsui Y, Nagai T, Matsumoto N, Ohashi H, Kamatani N, Nishimura G, Furuichi T, Takahashi A, Ikegawa S. A founder mutation of CANT1 common in Korean and Japanese Desbuquois dysplasia. *J Hum Genet.* 2011 56:398-400
- Matsumoto Y, Miyamoto T, Sakamoto H, Izumi H, Nakazawa Y, Ogi T, Tahara H, Oku S, Hiramoto A, Shiiki T, Fujisawa Y, Ohashi H, Sakemi Y, Matsuura S. Two unrelated patients with MRE11A mutations and Nijmegen breakage syndrome-like severe microcephaly. *DNA Repair (Amst).* 2011 10:314-21.
- Furuichi T, Dai J, Cho TJ, Sakazume S, Ikema M, Matsui Y, Baynam G, Nagai T, Miyake N, Matsumoto N, Ohashi H, Unger S, Superti-Furga A, Kim OH, Nishimura G, Ikegawa S. CANT1 mutation is also responsible for Desbuquois dysplasia, type 2 and Kim variant. *J Med Genet.* 2010 48:32-7
- Shimizu R, Saito R, Hoshino K, Ogawa K, Negishi T, Nishimura J, Mitsui N, Osawa M, Ohashi H. Severe Peters Plus syndrome-like phenotype with anterior eye staphyloma and hypoplastic left heart syndrome: proposal of a new syndrome. *Congenit Anom* 2010 50:197-9
- Miyake N, Kosho T, Mizumoto S, Furuichi T, Hatamochi A, Nagashima Y, Arai E, Takahashi K, Kawamura R, Wakui K, Takahashi J, Kato H, Yasui H, Ishida T, Ohashi H, Nishimura G, Shiina M, Saitsu H, Tsurusaki Y, Doi H, Fukushima Y, Ikegawa S, Yamada S, Sugahara K, Matsumoto N. Loss-of-function mutations of CHST14 in a new type of Ehlers-Danlos syndrome. *Hum Mutat* 2010; 31: 966-74
- Kosho T, Miyake N, Hatamochi A, Takahashi J, Kato H, Miyahara T, Igawa Y, Yasui H, Ishida T, Ono K, Kosuda T, Inoue A, Kohyama M, Hattori T, Ohashi H, Nishimura G, Kawamura R, Wakui K, Fukushima Y, Matsumoto N. A new Ehlers-Danlos syndrome with craniofacial characteristics, multiple congenital contractures, progressive joint and skin laxity, and multisystem fragility-related manifestations. *Am J Med Genet A:* 2010 : 152A:1333-46
- 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
- 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, Wieczorek 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
- Kuniba H, Yoshiura K, Kondoh T, Ohashi H, Kurosawa K, Tonoki H, Nagai T, Okamoto N, Kato M, Fukushima Y, Kaname T, Naritomi K, Matsumoto T, Moriuchi H, Kishino T, Kinoshita A, Miyake N, Matsumoto N, Niikawa N: Molecular karyotyping in 17 patients and mutation screening in 41 patients with Kabuki syndrome. *J Hum Genet* 2009; 54: 304-9
- Sakazume S, Yoshinari S, Oguma E, Utsuno E, Ishii T, Narumi Y, Shiihara T, Ohashi H: A patient with early onset Huntington disease and severe cerebellar atrophy. *Am J Med Genet* 2009; 149A: 598-601
- 岡本伸彦  
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 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]
- Kawazu Y, Inamura N, Kayatani F, Okamoto N, Morisaki H. Prenatal complex congenital heart disease with Loeys-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
- Naiki M, Mizuno S, Yamada K, Yamada Y, Kimura R, Oshiro M, Okamoto N, Makita Y, Seishima M, Nobuaki Wakamatsu NMBTPS2 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.
- 水野誠司
- 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]
- 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
- Mizuno S, 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.
- 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
- 蒔田芳男
- 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.
- Nakamura E, Makita Y, Okamoto T, Nagaya K, Hayashi T, Sugimoto M, Manabe H, Taketazu G, Kajino H, Fujieda K. 5.78 Mb terminal deletion of chromosome 15q in a girl,

evaluation of NR2F2 as candidate gene for congenital heart defects. *Eur J Med Genet.* 2011 May-Jun;54(3):354-6

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]

Hwang SK, Makita Y, Kurahashi H, Cho YW, Hirose S. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy: a genotypic comparative study of Japanese and Korean families carrying the CHRNA4 Ser284Leu mutation. *J Hum Genet.* 2011 Jul 14. doi: 10.1038/jhg.2011.69. [Epub ahead of print]

Suzuki S, Kim OH, Makita Y, Saito T, Lim GY, Cho TJ, Al-Swaid A, Alrasheed S, Sadoon E, Miyazaki O, Nishina S, Superti-Furga A, Unger S, Fujieda K, Ikegawa S, Nishimura G. Axial spondylometaphyseal dysplasia: additional reports. *Am J Med Genet A.* 2011 Oct;155A(10):2521-8.

Higurashi N, Shi X, Yasumoto S, Oguni H, Sakauchi M, Itomi K, Miyamoto A, Shiraishi H, Kato T, Makita Y, Hirose S. PCDH19 mutation in Japanese females with epilepsy. *Epilepsy Res.* 2011 Nov 1. [Epub ahead of print]

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. doi: 10.1002/ajmg.a.34373. [Epub ahead of print]

## 2. 学会発表

研究代表者

黒澤健司

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

榎本啓典、富永牧子、石川亜貴、古谷憲孝、吉橋博史、升野光雄、黒澤健司、黒木良和 歌舞伎症候群の遺伝子変異と表現型の考察 第114回日本小児科学会 2011.8.12-14. 東京

榎本啓典、富永牧子、石川亜貴、古谷憲孝、安達昌功、水野誠司、升野光雄、近藤達郎、黒澤健司 ヤング・シンプソン症候群の自然歴と医療管理 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

富永牧子、古谷憲孝、榎本啓典、岩崎陽子、今高城治、鈴村宏、若松延明、黒澤健司、欠失型 Mowat-Wilson 症候群の 2 症例. 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

Kurosawa K, Ishikawa A, Enomoto K, Tominaga M, Furuya N, Masuno M. 19p13.3 pure duplication. 12th International Congress of Human Genetics, 2011.10.11-15, Montreal, Canada.

Wada T, Ban H, Enomoto K, Kurosawa K, Aida N, ATR-X Syndrome Network Japan. White matter lesion on brain MRI can be diagnostic for ATR-X syndrome: The study of brain

MRI/CT findings in ATR-X syndrome in Japan. 12th International Congress of Human Genetics, 2011.10.11-15, Montreal, Canada.

Enomoto K, Sugawara Y, Furuya N, Adachi M, Mizuno S, Yamanouchi Y, Masuno M, Kondo T, Doi S, Mizutani S, Kurosawa K. Further clinical delineation of BPES associated with microdeletions encompassing FOXL2. 12th International Congress of Human Genetics, 2011.10.11-15, Montreal, Canada.

#### 【シンポジウム】

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

黒澤健司 Clinical Dysmorphology—医療における Dysmorphology の重要性— 横浜市立大学 大学院医学セミナー 2011.7.1.横浜

黒澤健司 ダウン症候群の臨床像の多様性 第 51 回日本先天異常学会 2011.7.29-10 東京

黒澤健司 教育セミナー 染色体異常症の臨床 第 29 回日本受精着床学会 2011.9.9 東京

黒澤健司 医療の中の希少難病 Costello 症候群・CFC 症候群公開シンポジウム 2011.9.19. 東京

#### 研究分担者

升野光雄

飛騨美希、山内泰子、牧優子、升野光雄、黒木良和 患者およびその家族に対する遺伝性疾患のガイドブック作成について. 第 35 回日本遺伝カウンセリング学会 (2011 年 6 月 18 日、京都)

市川真臣、升野光雄、山内泰子、黒木良和 日本における遺伝カウンセリングの包括的な情報資源の構築. 第 35 回日本遺伝カウンセリング学会 (2011 年 6 月 18 日、京都)

山内泰子、千代豪昭、澤田甚一、野正佳余、狭間敬憲、升野光雄、黒木良和、戸田達史 地域における遺伝性神経難病を対象とした遺伝カウンセリングの取組み—相談担当者チームに加わった認定遺伝カウンセラー—. 第 35 回日本遺伝カウンセリング学会 (2011 年 6 月 18 日、京都)

中新美保子、高尾佳代、松田美鈴、三村邦子、山内泰子、升野光雄、森口隆彦、稲川喜一 遺伝外来を受診した口唇裂・口蓋裂児の母親の次子妊娠に関する思い. 第 42 回日本看護学会 (母性看護・小児看護) (2011 年 8 月 4 日、東京)  
黒澤健司、榎本啓典、古谷憲孝、石川亜紀、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 回日本小児科学会学術集会 (2011 年 8 月 12 日、東京)

榎本啓典、富永牧子、石川亜貴、古谷憲孝、吉橋博史、升野光雄、黒澤健司、黒木良和 歌舞伎症候群の遺伝子変異と表現型の考察. 第 114 回日本小児科学会学術集会 (2011 年 8 月 13 日、東京)

榎本啓典、富永牧子、石川亜貴、古谷憲孝、安達昌功、水野誠司、升野光雄、近藤達郎、黒澤健司 ヤング・シンプソン症候群の自然歴と医療管理. 第 114 回日本小児科学会学術集会 (2011 年 8 月 13 日、東京)

Kenji Kurosawa, Aki Ishikawa, Keisuke Enomoto, Makiko Tominaga, Noritaka Furuya, Mitsuo Masuno 19p13.3 pure duplication. 61th Annual Meeting, The American Society of Human Genetics, October 11, Montreal, Canada

Ohashi I, Sasaki T, Kusaka T, Shimanouchi Y, Masuno M, Itoh S Interstitial duplication of 1p13.3-p22.3: Report of a patient and review of the literature. 61th Annual Meeting, The

American Society of Human Genetics, October 11, Montreal, Canada

Enomoto K, Sugawara Y, Furuya N, Adachi M, Mizuno S, Yamanouchi Y, Masuno M, Kondoh T, Doi S, Mizutani S, Kurosawa K. Further clinical delineation of BPES associated with microdeletions encompassing FOXL2. 61th Annual Meeting, The American Society of Human Genetics, October 14, Montreal, Canada

山内泰子、山村真弘、永井 敦、杉原 尚、濃野勉、升野光雄 地域の大学病院における遺伝医療に関する意識とニューズ—遺伝医療体制の整備を目的とした事前調査—. 日本人類遺伝学会 第 56 回大会 (2011 年 11 月 10 日、千葉)

升野光雄、渡邊 淳、Naing BT、島田 隆、藤本亘、二宮伸介、上田恭典、近藤英生、山内泰子、尾内一信、黒木良和 COL3A1 遺伝子新規ミスセンス変異による血管型 Ehlers-Danlos 症候群の 1 例. 日本人類遺伝学会第 56 回大会 (2011 年 11 月 10 日、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. 日本人類遺伝学会第 56 回大会 (2011 年 11 月 10 日、千葉)

黒澤 健司、塩味 正栄、浜之上 聡、永井 淳一、齊藤 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. 日本人類遺伝学会第 56 回大会 (2011 年 11 月 11 日、千葉)

水野誠司

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

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 千葉

2011.11.10 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

水野誠司 西 恵理子 谷合弘子 村松友佳子  
染色体構造異常児の両親染色体検査 — 保因者を特定しない結果告知ははまだ必要か  
第114回 日本小児科学会学術集会  
2011.8.12

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 2011.7.30

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

水野誠司 西恵理子 村松友佳子 若松延昭  
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

## 蒔田芳男

林 深、チアキ・ウエハラ ダニエラ、長縄光代、井本逸勢、蒔田芳男、羽田 明、稲澤譲治 オリゴアレイ・SNP アレイを用いた先天異常疾患におけるゲノム異常評価とアレイポテンシャルの比較 第56回日本人類遺伝学会  
2011.11.9-12. 千葉

蒔田芳男、副島英伸 Hemihypertrophy における11番染色体短腕BWS領域の異常について 第56回日本人類遺伝学会 2011.11.9-12. 千葉

柳久美子、要 匡、岡本信彦、塚原正人、黒澤健

司、泉川良範、福嶋義光、蒔田芳男、近藤郁子、Altincik Ayca、水野誠司、伊藤靖典、成富研二 Aarskog-Scott 症候群患児における FGD1 変異 (速報) 第56回日本人類遺伝学会  
2011.11.9-12. 千葉

## G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案特許

なし。

3. その他

なし。

## II. 分担研究報告

### 19p13.3 重複症候群の診断と医療管理

研究代表者 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** 今回我々は、サブテロメア FISH によるスクリーニングにより 19p13.3 の微細重複が確認された女兒例を経験したので、その自然歴と医療管理の内容についてまとめた。19 番染色体は、最も高い遺伝子密度を有する特異な染色体で、現在までモザイクを除いた 19 番染色体構造異常症例の報告は極めてまれである。現在まで非モザイクで他の染色体の要素を含まない純粋な部分トリソミー 3 例に過ぎない。全サブテロメアスクリーニング FISH で、10qter に 19ptel のシグナルを確認、マイクロアレイ CGH により再度評価を行い、19p13.3 の約 6.1Mb の重複であることが判明した [arr 19p13.3(327,273-6,106,229)x3]。症状として、完全房室中隔欠損症（Rastelli A 型）、重度肺高血圧、僧帽弁異形成、斜視、短い眼瞼裂、鼻翼低形成、耳介低位、短い人中、小下顎、脊椎の後側弯と両側の股関節脱臼、重度発達遅滞を呈し、行動特性として明るく人懐こい性格が目立った。本例の重複 6.1Mb の範囲には、少なくとも 140 の RefSeq Genes が存在するために、臨床症状を構成する責任遺伝子の同定は困難であるが、今後症例が蓄積されることによりさらに踏み込んだ欠失範囲と臨床像の関係が明らかにされる必要がある。

#### 研究協力者

石川亜貴 神奈川県立こども医療センター遺伝科  
榎本啓典 同  
富永牧子 同  
古谷憲孝 同 医長

#### A. 研究目的

19 番染色体は、24 種類の染色体の中での物理的大きさでは小さな染色体に分類されるが、マップされる遺伝子の数では上位に分類される。つまり、存在する遺伝子の密度では最も多い遺伝子密度を有する特異な染色体である。現在までモザイクを除いた 19 番染色体構造異常症例の報告は極めてまれとされているが、その理由はこうした染色体の特性に由来することが推定される。現在ま

で 9 例の 19p トリソミー例 [Byrne et al., 1980; Salbert et al., 1992; Stratton et al., 1995; Andries et al., 2001; Puvabanditsin et al., 2009; Lybaek et al., 2009; Descartes et al., 2011; Siggberg et al., 2011; Lehman et al., 2012] が報告されているが、非モザイクで他の染色体の要素を含まない純粋な部分トリソミーあるいは部分モノソミーは 3 例に過ぎない。今回我々は、サブテロメア FISH によるスクリーニングにより 19p13.3 の微細重複が確認された女兒例を経験したので、その自然歴と医療管理の内容についてまとめた。

#### B. 研究方法

FISH 解析は既に確立した方法なので、省略す

る。Vysis-Abbott、TelVysion シリーズを用いて全サブテロメアの構造異常スクリーニングを行った。採血は、ヘパリン採血 3cc を基本とした。マイクロアレイ CGH 解析を目的としたゲノム DNA 抽出は、QIAamp DNA Blood Mini Kit を用いてプロトコールにしたがって抽出した。マイクロアレイ CGH 法の基本原理については多くの成書があるので、ここでは詳述はしない。Agilent 社製マイクロアレイシステムを用い、アレイは Agilent 社製 SurePrintG3 60K を使用した。参照マップは hg19 とし、UCSC Genome Browser 2009 Assembly でゲノム構造異常領域の確認を行った。変異確認を目的とした FISH 解析は、CHORI Human 32k BAC Re-array Chromosome subset から、UCSC Genome Browser Assembly 2004 を参照して選択した BAC クローンをプローブとした。

#### (倫理面の配慮)

個人情報保護には最大限の配慮をし、「臨床研究に関する倫理指針」など各種指針・規範を遵守し、研究対象者の人権擁護と個人情報保護に十分配慮した上で研究を実施した。マイクロアレイ CGH は、「原因不明多発奇形精神遅滞症候群のゲノムワイドな病因解析研究（平成 22 年 7 月 2 日施設内倫理会議承認）」として承認を得た。

#### C. D. 研究結果と考察

##### 19p13.3 微細重複の臨床像

児は在胎 35 週、胎児仮死徴候のために帝王切開で出生。出生体重 1216 g、身長 36.5cm、頭囲 28.0cm であった。アプガースコアは 4/9 点、低出生体重と呼吸不全のために NICU に入院。精査の結果、完全房室中隔欠損症（Rastelli A 型）、重度肺高血圧、僧帽弁異形成を心臓超音波で確認した。8 か月時の心臓カテーテル検査では、手術的修復の適応に乏しく対症療法が中心となった。3 歳時の身体所見としては、体重 7680 g (-3.4SD)、身長 75cm (-5.0SD)、頭囲 42cm (-4.0SD) であった。斜視、

短い眼瞼裂、鼻翼低形成、耳介低位、短い人中、小下顎などを認めた。脊椎の後側弯と両側の股関節脱臼あり、発達は寝返りが移動の中心で、摂食は経管であった。4 歳時に心不全進行し、死亡に至った。剖検所見として異所性腎を認めた。

全サブテロメアスクリーニング FISH で、C 群染色体長腕に 19p のシグナルを認め、G 分染での再評価により 10qter に 19ptel のシグナルを確認した。マイクロアレイ CGH により再度評価を行い、19p13.3 の約 6.1Mb の重複であることが判明した[arr 19p13.3(327,273-6,106,229)x3]。このアレイ解析でも 10qter にゲノムコピー数変化は見られなかった。

他の染色体要素を含まない純粋な 19p トリソミーは 3 例にみであり、アレイ CGH による正確な評価を得ているのは 1 例のみである。これら 3 例の報告例はいずれも発達遅滞が合併症は軽度から中等度であり、本例とは大きくことなる。本例の重複 6.1Mb の範囲には、少なくとも 140 の RefSeq Genes が存在するために、臨床症状を構成する責任遺伝子の同定は困難であるが、今後症例が蓄積されることによりさらに踏み込んだ欠失範囲と臨床像の関係が明らかにされる必要がある。

#### E. 結論

19p13.3 の微細重複が確認された女兒例を経験したので、その自然歴と医療管理の内容についてまとめた。アレイ CGH により 1 重複は 9p13.3 の約 6.1Mb であった [arr 19p13.3(327,273-6,106,229)x3]。完全房室中隔欠損症（Rastelli A 型）、重度肺高血圧、僧帽弁異形成、斜視、短い眼瞼裂、鼻翼低形成、耳介低位、短い人中、小下顎、脊椎の後側弯と両側の股関節脱臼、重度発達遅滞を呈し、行動特性として明るく人懐こい性格が目立った。重複 6.1Mb の範囲には、少なくとも 140 の RefSeq Genes が存在するために、今後症例が蓄積されることによりさらに踏み込んだ欠失範囲と臨床像の関係が明らかにさ

れる必要がある。

## F. 健康危険情報

なし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- Nagase H, Ishikawa H, Nishikawa T, Kurosawa K, Itani Y, Yamanaka M. Prenatal management of the fetus with lethal malformation: from a study of oligohydroamnios sequence. *Fetal and Pediatric Pathology* 2011;30:145-149.
- 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]
- Ozawa K, Ishikawa H, Maruyama Y, Nagata T, Nagase H, Itani Y, Kurosawa K, Yamanaka M. Congenital omphalocele and polyhydramnios: A study of 52 cases. *Fetal Diagn Ther* 2011 Jun 25. [Epub ahead of print]
- 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* 2011 Jul 16. [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)*
- Hannibal MC, Buckingham KJ, Ng SB, Ming JE, Beck AE, McMillin MJ, Gildersleeve HI, Bigham AW, Tabor HK, Mefford HC, Cook J, Yoshiura K, Matsumoto T, Matsumoto N, Miyake N, Tonoki H, Naritomi K, Kaname T, Nagai T, Ohashi H, Kurosawa K, Hou JW, Ohta T, Liang D, Sudo A, Morris CA, Banka S, Black GC, Clayton-Smith J, Nickerson DA, Zackai EH, Shaikh TH, Donnai D, Niikawa N, Shendure J, Bamshad MJ. Spectrum of MLL2 (ALR) mutations in 110 cases of Kabuki syndrome. *Am J Med Genet A*. 2011;155:1511-1516.
- Kurosawa K, Masuno M, Kuroki Y. Trends in occurrence of twin births in Japan. *Am J Med Genet Part A* 2011 Nov 21. [Epub ahead of print]
- 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* 2011;33:437-441.
- Saito H, Osaka H, Sugiyama S, Kurosawa K, Mizuguchi T, Nishiyama K, Nishimura A, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Harada N, Kato M, Matsumoto N. Early infantile epileptic encephalopathy associated with the disrupted gene encoding Split-Rho Rho GTPase activating protein 2 (SRGAP2). *Am J Med Genet A*. 2011 [Epub ahead of print]
- 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