

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
メディカルドウ p345-7, 2011.7 大阪

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

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、鈴木宏、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

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

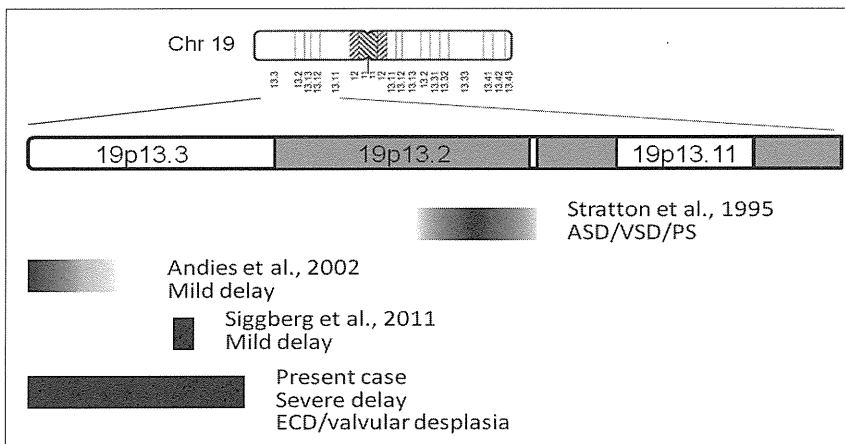
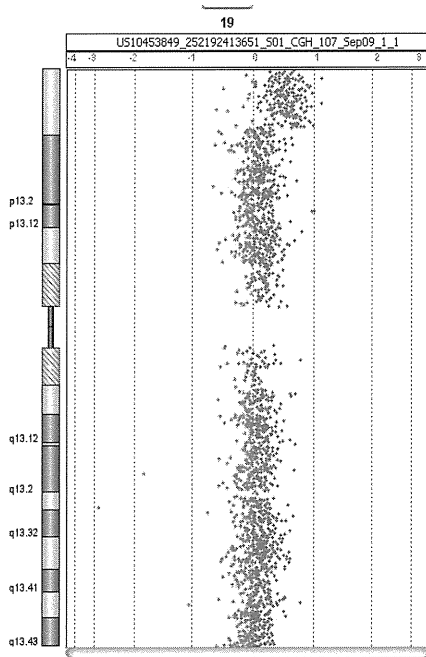
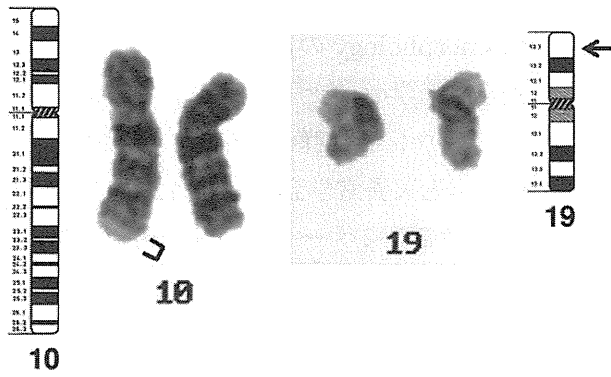
黒澤健司 ダウン症候群の臨床像の多様性 第51回日本先天異常学会 2011.7.29-10 東京

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

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。



4p および 7q 端部領域モノソミーの疾患概念と健康管理

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

研究要旨 サブテロメア異常症として 4p モノソミー症候群と 7q モノソミー症候群の疾患概念と健康管理を提案した。4 p モノソミー症候群は 4p16.3 (WHSC1 と LETM1 を含む) を責任領域とする隣接遺伝子症候群である。主要な合併症として発達遅滞と成長障害、けいれん、眼科的異常、聴力障害、口唇口蓋裂、心疾患、尿路系異常、骨格系異常などがある。特に痙攣は 9 割以上に合併し、4 割は重積状態を経験する。痙攣にはバルプロ酸での治療が標準だが、重積発作の予防に臭化ナトリウムが非常に有効である。7q モノソミー症候群は HLXB9 (仙骨・直腸肛門奇形に関連；Currarino 症候群)、SHH (脳・顔面奇形に関連)、KCNH (QT 延長症候群に関連) が関連する隣接遺伝子症候群である。X 線・MRI 検査、心電図、心エコー、腹部エコーによる先天性合併症の初期評価を行ない、合併症に応じた専門科 (脳神経外科、循環器科など) のフォローを中心に、療育的支援 (理学、作業、言語療法など) を連携させる。両疾患とも、各診療部門の連携によるトータルケアのために、遺伝診療部門によるマネジメントが大切である。

研究協力者

清水 健司 (埼玉県立小児医療センター遺伝科)

黒田 友紀子 (埼玉県立小児医療センター遺伝科)

A. 研究目的

本分担研究ではサブテロメア異常症として 4p モノソミー症候群と 7q モノソミー症候群の疾患概念と健康管理を考える。

B. 研究方法

過去に蓄積された文献等から、4 p モノソミー症候群ならびに 7q モノソミー症候群の自然歴情報を収集・整理し、疾患概念の理解と適切な健康管理指針を考える。

C. 研究結果

1. 4 p モノソミー症候群

1) 疾患概念

4 番染色体短腕遠位部 (4p16.3) 欠損による隣接遺伝子症候群である。主要徴候の責任領域 (WHSCR-2) は 4p 末端から約 1.9Mb 内側で WHSC1 と LETM1 の両遺伝子を含む 0.3~0.6Mb の領域である。約 9 割は新生突然変異で残り 1 割は片親が保因者である。突然変異例の約 7 割は端部欠失、2 割が不均衡型転座、1 割が逆位重複欠失や環状染色体などである。WHSCR-2 領域の WHSC1 は顔貌特徴、LETM1 はけいれんの責任遺伝子。欠失サイズと臨床症状には相関がある。典型例は 4p 端部から 5~18Mb の欠失で、それより小さい欠失 (<3.5Mb) は軽症。逆に 22~25Mb に及ぶ大きな欠失はより重症で顔貌所見も非典型的となる。また端部から数百 kb 以下の欠失は病原性はない。不均衡型転座などでは関連する別の染色体領域の異常が症状を修飾する。

2) 主要な合併症

顔貌特徴、低出生時体重、筋低緊張、発達遅滞と成長障害、けいれん (90% <)、眼科的異常 (約 4 割。虹彩異常、視神経異常、白内障、緑内障、斜視など)、聴力障害 (慢性滲出性中耳炎による伝導性あるいは感音性)、口唇口蓋裂、心疾患 (約 5 割。心房中隔欠損、肺動脈狭窄、心室中隔欠損、動脈管開存など)、尿路系異常 (約 3 割。膀胱尿管逆流、腎無・低形成など)、生殖器異常 (停留睪丸、尿道下裂、索状性腺、子宮・膣欠損など)、骨格系異常 (約 7 割。内反尖足、脊椎彎曲、股関節脱臼、指趾変形、多指症など)、腸回転異常、思春期早発など。

3) 合併症への対応

a. 摂食障害

乳児期からの哺乳摂食障害は一定して認められる問題であり、約半数が胃瘻造設術をうけたとの報告がある。胃食道逆流に対して噴門形成術も考慮。摂食障害への対応は、体重増加不良の改善による基礎体力の増進と運動発達も促進とともに、胃食道逆流や誤嚥による気道障害の予防につながる。

b. 痙攣

痙攣は 9 割以上に合併する。その初発は生後 5 ヶ月から 23 ヶ月 (平均 9-10 ヶ月) である。発熱が痙攣の契機になりやすく、最初の数年に痙攣の重積状態になるものが 40% に達する。その後約半数は非定型欠神発作に移行するが、バルプロ酸が奏功する。50% は 3-11 歳までに痙攣は治まり、25% は服薬も中止されている。痙攣初発後すぐにバルプロ酸投与を開始し、最終痙攣から 5 年たった段階で、薬剤の漸減から中止を図っていくことが望ましい。脳波異常は持続傾向にあるが、痙攣がない限りは抗痙攣剤の漸減から中止に支障はない。最近、重積発作の予防に臭化ナトリウムが非常に有効であるとの報告があり注目に値する。

c. 発達障害

重度の精神運動発達遅滞が必発とされているが、最近のデータでは以前考えられていたより良い発達状況を示す人が増えている。実際、40% は歩行し、短い文の会話が可能な人もいる。コミュニケーション能力も徐々に確実に上達している。サイン言語も有用。約 1 割は 4-14 歳で排泄が自立状態となっている。

2. 7qモノソミー症候群

1) 疾患概念

1977 年に Harris らによって初めて 7 番染色体長腕の欠失 (7qモノソミー) による共通症状が報告されて以来、現在までに 60 例以上の症例が蓄積されている。染色体の構造異常を大別すると、7q32 から端部の欠失が大多数を占めるものの最端部バンド 7q36 に切断点をもつ欠失例も存在し、そのような欠失範囲の小さい例では通常の G 分染法では診断がなされず、サブテロメアスクリーニングによって確定診断がなされる可能性も高い。重要な疾患関連遺伝子としてテロメア側から順に、HLXB9 (仙骨・直腸肛門奇形に関連; Currarino 症候群)、SHH (脳・顔面奇形に関連)、KCNH (QT 延長症候群に関連) がある。

2) 主要な合併症

頭蓋内・顔面の形態異常として全前脳胞症や口唇口蓋裂、仙骨の形態異常や肛門・泌尿器の異常、心臓合併症、そして成長と発達の障害である。

a. 頭蓋顔面の合併症

全前脳胞症、脳梁欠損、小頭、単一中央切歯、けいれん、網膜・脈絡脈欠損など

b. 仙骨・直腸肛門の合併症

仙骨低形成、仙骨前の腫瘤、脊髓脂肪腫・脊髓係留、鎖肛・肛門狭窄、便秘、停留精巣、腎異常など

c. 心臓合併症

QT 延長症候群、構造的心臓異常など

d. 成長と発達の障害

成長障害と発達遅滞

3) 健康管理

上記合併症を念頭において健康管理を行うこととなる。遺伝診療部門（遺伝科、一般小児科など）が健診を通してトータルケアのマネジメントを継続していく。

a. 先天性の合併症の有無の検索

X 線・MRI 検査、心電図、心エコー、腹部エコー検査による初期評価をまず行なう。

b. 関連する専門各科での継続フォロー

脳神経外科、神経科、循環器科での継続的フォローと、必要に応じての形成外科、眼科などでの健康管理を行なう。

c. 療育的支援

発達の遅れについては、理学療法、作業療法、言語療法などと連携をとっていく。

D. 考察

染色体端部領域を含む染色体異常は以前より G 分染によって診断されてきた。しかし、G 分染では検出できないレベルの真の意味のサブテロメア領域に限局する微細な異常症例ではまだまだ十分な情報がないものも多い。今後は染色体マイクロ

アレイ解析をベースとした症例の情報の蓄積が求められる。

E. 結論

サブテロメア異常症として4pモノソミー症候群と7qモノソミー症候群について疾患概念と健康管理指針をまとめた。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

特になし

9q34 欠失症候群の臨床研究

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 染色体サブテロメア異常は原因不明の精神遅滞、多発先天異常症例の5%程度をしめるといわれている。特に 1p36 欠失症候群、22q13 欠失症候群などの頻度が高い。G-band 検査では異常は同定されず、サブテロメア FISH、MLPA 法、マイクロアレイ法などで診断される。9q34 欠失症候群は 9 番染色体長腕サブテロメア領域の欠失による先天異常症候群である。Kleefstra 症候群と呼ばれる。9q34 に座位する *EHMT1* 遺伝子のハプロ不全が共通病態である。特徴的な臨床像を認め、認識可能な症候群である。

共同研究者

大阪府立母子保健総合医療センター遺伝診療科
池川敦子、大町和美、三島祐子、山本悠斗

A. 研究目的

9q34 欠失症候群は 9 番染色体長腕サブテロメア領域の欠失による先天異常症候群である 1)2)。G-band 検査では異常は同定されず、サブテロメア FISH、MLPA 法、マイクロアレイ法などで診断される。9q34 に座位する *EHMT1* 遺伝子のハプロ不全による。重度精神運動発達遅滞で、筋緊張低下、てんかん、先天性心疾患、腎尿路系異常、甲状腺機能異常の合併例がある。頭部前後径が短い小頭、アーチ型の眉毛、眉毛癒合、眼間開離、顔面正中中部低形成、鼻根部平低、前向きの鼻孔、テント状の上口唇、下口唇突出、巨舌などの特徴的顔貌を認める。研究者の名前から、Kleefstra 症候群と呼ばれる。国内では Iwakoshi らの報告があるが、まだ認知度は低い。5 例の臨床像を報告することによって、本症候群の認知を高め、研究の進歩に寄与することが目的である。

B. 研究方法

研究分担者が勤務する大阪府立母子保健総合医療センターでフォロー中の 9q34 欠失症候群児についての診療経験、内外の文献から 9q34 欠失症候群の健康管理に必要な情報を集積した。MLPA 解析はマニュアルに従って実施した。

C. 研究結果

5 症例の臨床経過について記述する。

(症例 1) 1 歳男児。39 週 3500g で出生。新生児期に

哺乳不良、活気不良。小頭、短頸、高口蓋、停留精巣、小陰茎を認めた。誤嚥性肺炎で入院。GERD あり、完全経管栄養となる。G-band 異常なし。原因精査目的で紹介となり、精査。アレイ CGH (オリゴ DNA)、MLPA 法で 9q34 欠失と 6 番長腕サブテロメア重複を認めた。FISH で不均衡転座と判明した。1 歳で顎定なく、筋緊張低下。重度精神運動発達遅滞である。

(症例 2) 3 歳男児。41 週 2800g で出生。乳児期より視線があわず、発達遅滞あり。現在も歩行できず、つかまり立ちまで。有意語なく、発声も少ない。視線は合いくく、指さしなく、常同行動あり。自閉症の診断を受ける。脳波、心エコー、頭部 MRI 等異常なし。DQ28 と重度遅滞。G-band 異常なし。発達遅滞の精査目的で受診。男児。特徴的顔貌から臨床的に 9q34 欠失を疑い、サブテロメア MLPA とアレイ CGH で 9q34 欠失判明。他の染色体の関与なし。身長 103.5cm (+2.5SD) 体重 15.5kg (+0.9SD) 頭囲 49.2cm (-0.3SD)。精神運動発達遅滞と自閉症を合併している。

(症例 3) 2 歳男児。38 週 2900g で出生。生後心雑音聴取、VSD・ASD あり、11 ヶ月で手術施行。乳児期より発達遅滞あり、1 歳半で寝帰りするが、座位不可。音に過敏性あり。身長 77.6cm (-1.0SD) 体重 8.6kg (-1.3SD) 頭囲 42cm(-3SD)で小頭症 G-band では異常なかったが、特徴的顔貌を認めたため、MLPA 法によるサブテロメア解析実施。9q34 欠

失同定。他の染色体の関与は認めなかった。
頭部MRIでは小頭であるが、CNS 奇形なし。

(症例4) 16歳男児 健康な両親の第1子
40週 3,010gで出生。新生児期に肺動脈狭窄指摘。
乳児期に精神運動発達遅滞で精査。特徴的な粗野な顔
貌で、ムコ多糖症など鑑別診断を行うが否定。全サブ
テロメア FISH にて 9q34 欠失判明。他の領域の重複
は認めなかった。重度精神遅滞。15歳ころより、独言
が多く、見えない相手と会話していることが増えた。
精神科通園し、投薬治療をおこなった。身長・体重は
ほぼ標準。甲状腺機能亢進症を認めた。

(症例5) 15歳男児。健康な両親の第1子。家族歴
に特記事項なし。在胎38週 3,130gで出生した。超
音波検査で胎児水腎症を疑われたが、自然に改善した。
心室中隔欠損は手術で閉鎖した。2歳よりてんかん発
症。筋緊張低下、哺乳障害、精神運動発達遅滞あり。
予定1歳と遅れた。15歳でも座位不可、移動できない。
有意語なく、発達指数は20以下で最重度精神遅滞であ
る。15歳で身長 114cm (-1.9SD) 体重 18.4kg (-1.5SD)
と身体発育障害も認めた。肺炎を反復した。胃食道逆
流症あり、胃瘻造設した。染色体 G-band では異常な
かったが、マイクロアレイで 9q34 欠失が判明。両親の染
色体に異常なく、de novo であった。

D. 考察

9q34 欠失症候群は 1p36 欠失、22q13 欠失などと
ならんで患者数の多いサブテロメア異常症である 1) 2)。
サブテロメア領域の微細欠失により、共通の症状を呈
する認識可能な先天異常症候群である。精神運動発達
遅滞、特徴的顔貌、内臓奇形を伴う。通常染色体検査
では異常は同定されず、サブテロメア FISH、マイク
ロアレイなどの新しい検査法で診断される。顔貌は特
徴的であり、臨床的に疑って診断推定可能である。発
達遅滞は重度例が多く、適切な療育訓練が必要となる。
合併症に対しては、心臓外科手術、水腎症手術やてん
かん治療など各分野の専門的治療を実施する。難聴の
合併例もある。一部の症例は肥満傾向となる。

サブテロメア異常は原因不明の多発先天異常/精神
遅滞の 5%程度を占めるといわれている。9q34 欠失は
その中でも多く、出生数万人に 1人と考えられる。1

機関で複数例経験しており、全国的には未診断例が多
いと予想される。

5例とも G-band では異常が同定されなかった。マ
イクロアレイないし、サブテロメア FISH、MLPA に
よる解析が有用である。MLPA 法は P036 と P070 の
両方のキットで解析を行うことがすすめられる。図 1
に MLPA 解析例を示す。9q34 の欠失範囲を検討する
キットも販売されている。MLPA 法はスクリーニング
的には有用な方法である。

マイクロアレイ法では欠失範囲が詳細に把握できる
だけでなく、他のゲノム領域の変化も同時に確認でき
る利点がある (図 2)。欠失例では近傍の遺伝子を同時
に欠失する。欠失範囲が大きいと重症となる。

9q34 サブテロメア欠失単独の場合が大半であるが、
不均衡型転座による他の染色体の部分トリソミーを伴
う例がある。提示した 5例中、1例のみが不均衡転座
であり、他の例は 9q34 欠失以外のゲノム変化は認め
なかった。つまり両親の染色体には異常を認めない、
突然変異例が多い。

MLPA やマイクロアレイで欠失が認められないが、
臨床的に 9q34 欠失症候群に合致した所見を有する症
例において、euchromatin histone methyl
transferase 1 gene (*EHMT1*) 遺伝子の変異が同定さ
れた 3) 4)。9q34 欠失症候群は、*EHMT1* 遺伝子のハ
プロ不全が主要な病因と考えられている。本症候群を
疑ったが、欠失が同定できなかった場合は *EHMT1* 遺
伝子の塩基配列を決定する必要がある。この解析は研
究室レベルのものとなる。*EHMT1* と関連した遺伝子
変異による新症候群も報告されている。

文献と今回の症例から本症候群の臨床像をまとめた。

1) ほとんどの例が重度精神運動発達遅滞である。乳
児期より筋緊張低下で、運動発達は顕著に遅延する。
症例4は運動機能は良好であったが、他の例では重度
の障害を認めた。有意語を獲得できない例もある。て
んかんの合併も見られる。睡眠障害、apathy の状態
が問題になった報告がある 5)。症例4は一時的に他者
との交流が困難になり、独言が続く状況になった。

2) 特徴的顔貌があり、診断に参考になる。小頭で頭
部前後径が短い。アーチ型の眉毛、左右の眉毛が正中
で癒合、眼間開離、顔面正中部低形成、鼻根部平低、
前向きの鼻孔、テント状の上口唇、下口唇突出、下顎
前突、巨舌などの特徴的顔貌を認める。

3) てんかん合併例があり、脳波検査が必要である。治療は一般と同様である。

4) 先天性心疾患、先天性水腎症などの内臓奇形、甲状腺機能低下を認めることがある。本症候群では内臓合併症の検索のために超音波などによる検査が必要である。1例では先天性水腎症を合併した。先天性心疾患を合併した例もある。手術で経過は良好であった。年長児で肥満を呈した例がある。知的障害を伴う症候性肥満の中で鑑別が必要である。

本症候群の長期予後については情報は少ない。Verhoevenらは19歳、33歳、43歳の経過を報告した。行動障害や運動機能は年長になってより重症化する例があった。頭部MRIでは多発性の皮質下白質信号異常を認めた。年長者では精神面や神経学的な評価が重要と考えられた。

治療・療育・社会支援について考察した。染色体微細欠失自体について特別な治療方法は存在しない。内臓合併症に対しては、外科手術など各分野の専門的治療を実施する。てんかんは通常の薬物治療を行う。発達遅滞に対しては適切な療育や言語訓練を行う。適切な医学管理、正確な遺伝カウンセリング、患者QOL向上のためには最新の検査法を駆使した診断が必要である。

診断のポイントと鑑別診断についてまとめる。特徴的な顔貌が診断根拠となる。粗野な顔貌のため、ムコ多糖症、Smith-Magenis症候群などを鑑別する。本症候群を疑った場合、9q34のサブテロメアFISH検査やマイクロアレイ解析を行う。G-bandで同定できるような大きな異常ではより重症となり、症候群として認識困難である。実際には原因不明の発達遅滞に対してサブテロメアのスクリーニングを行う過程で診断に至る例が多いと思われる。本症候群を疑ってFISHやマイクロアレイ解析を行って異常なかった場合もEHMT1単一遺伝子異常の可能性が否定できない。この変異解析は研究室レベルのものとなる。

E. まとめ

9q34欠失症候群5例の臨床経過を報告した。本症候群は共通した特徴を持つ認識可能な症候群である。国内では未診断例が多く存在することが予想される。的確な診断により、可能性のある合併症の早期診断と治療が可能となる。年長例では精神的な症状の例もあり、

注意深い経過観察が必要である。今後、国内でも本症候群の認識が高まり、患者のQOLを向上させる取り組みが進むことを期待したい。

参考文献

1. Cormier-Daire V, et al. Cryptic terminal deletion of chromosome 9q34: a novel cause of syndromic obesity in childhood? *J Med Genet.* 40:300-303, 2003
2. Iwakoshi M, Okamoto N, et al. 9q34.3 deletion syndrome in three unrelated children. *Am J Med Genet* 126A: 278-283, 2004.
3. Kleefstra T, Brunner HG, Amiel J, et al. Loss-of-function mutations in Euchromatin histone methyl transferase 1 (EHMT1) cause the 9q34 subtelomeric deletion syndrome. *Am J Hum Genet.* 79: 370-377, 2006.
4. Kleefstra T, van Zelst-Stams WA, Nillesen WM et al. Further clinical and molecular delineation of the 9q subtelomeric deletion syndrome supports a major contribution of EHMT1 haploinsufficiency to the core phenotype. *J Med Genet.* 2009;46:598-606.
5. Verhoeven WM, Egger JJ, Vermeulen K, van de Warrenburg BP, Kleefstra T. Kleefstra syndrome in three adult patients: further delineation of the behavioral and neurological phenotype shows aspects of a neurodegenerative course. *Am J Med Genet A.* 2011;155A:2409-15.

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

論文
別掲

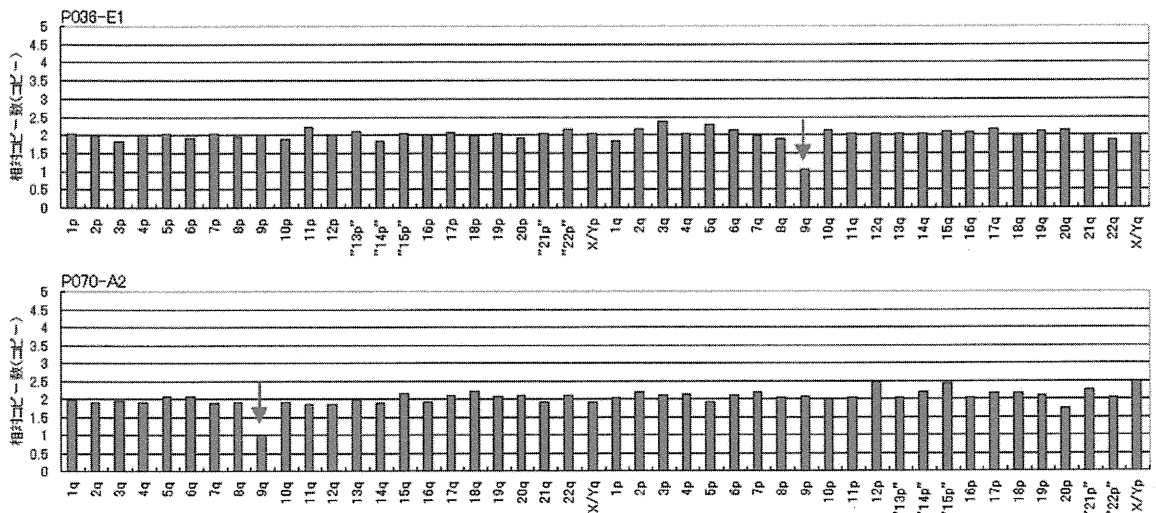
H. 知的財産権の出願・登録

なし

図1 MLPA 法による 9 q 3 4 欠失の検出例 (FALCO 実施)

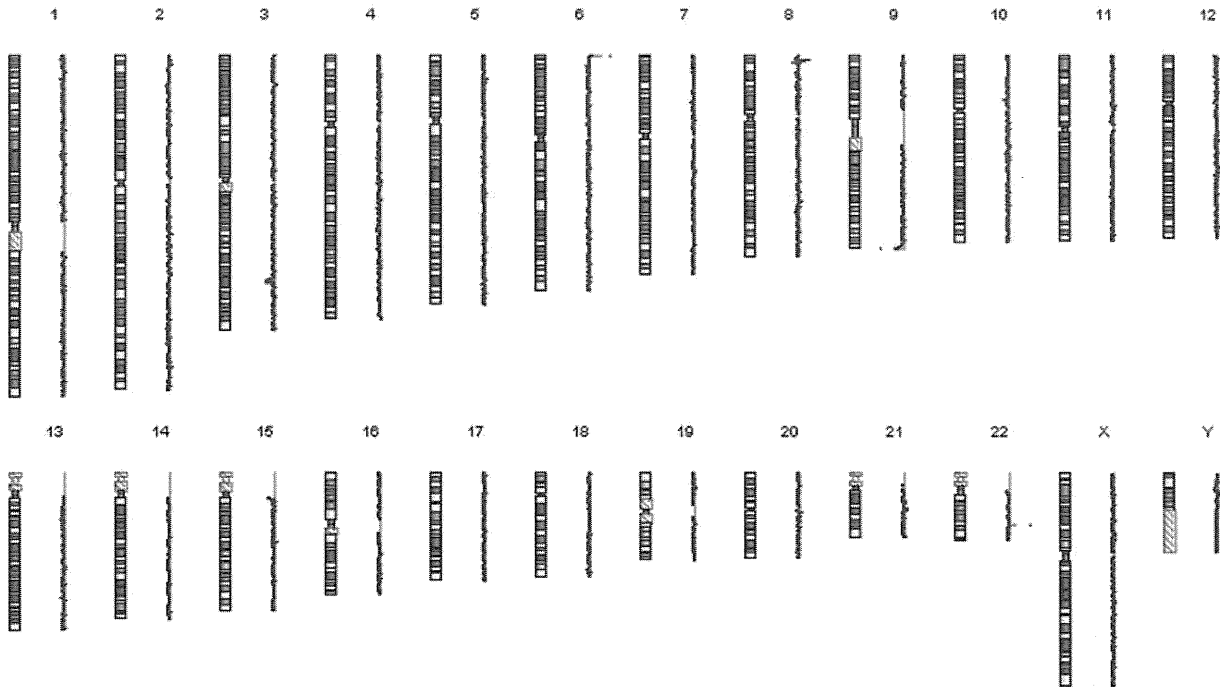
検査結果

解析領域	染色体領域(遺伝子)	結果	Kit
全染色体サブテロメア領域	9q(EHMT1)	欠失	P036-E1/P070-A2



サブテロメア領域の相対コピー数(縦軸) = (検体シグナル/コントロールシグナル) × 2

図2 マイクロアレイ解析例 9 q 3 4 欠失 (東京女子医科大学統合医科学研究所 山本俊至先生に依頼)



サブテロメア微細構造異常 2q37 欠失症候群に関する研究

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 染色体サブテロメア領域とは、染色体の両腕の最端部（テロメア）近傍の微小領域を示し、通常分染法限界感度 5Mb 以下の領域である。減数分裂時に構造異常を生じやすくまた遺伝子密度が高い領域であり、微細な欠失や重複で種々の先天異常を生じる。近年の遺伝学的検査の進歩で従来の染色体分染法で診断され得なかった症例が新たに診断され今後症例の増加が予想される。今回我々は他の重複部分を伴わない 2q37 欠失の女児例を経験し、その臨床像を提示し検討した。臨床的な特徴として、軽度～中度の精神遅滞、特徴的顔貌(round face, deep-set eyes, thin upper lip) があり、骨格の特徴として低身長、相対的巨頭症、Albright hereditary osteodystrophy-like brachymetaphalangism（短指趾）の他、難治性乳児湿疹など、顔貌、外表特徴と臨床経過で診断可能な症候群である。

研究協力者

黒澤健司(神奈川県立こども医療センター遺伝科)

A. 研究目的

染色体サブテロメア領域とは、染色体の両腕の最端部（テロメア）近傍の微小領域を示し、通常分染法限界感度 5Mb 以下の領域である。減数分裂時に構造異常を生じやすくまた遺伝子密度が高い領域であり、微細な欠失や重複で種々の先天異常を生じる。染色体 G バンド分染法では淡染部であるため構造異常の診断が困難なため、染色体 FISH 解析、MLPA 法、ゲノムマイクロアレイ法等により診断する。

近年サブテロメア領域の異常を検出する検査法の普及により、サブテロメア欠失、重複による新しい先天異常症候群が報告されている。

今回我々は 2q37 欠失の複数例を経験し、その臨床像を提示し検討する。

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染色体異常症を持つ患児の中で、2q37 領域の欠失を有する例について、過去の病歴録や診療録の解析、あるいは患児の親への聞き取り調査により、その遺伝歴、周産期歴、成長発達の経過、身体的特徴、精神発達について分析した。

（倫理面への配慮）

当院通院中の患者は未成年でありかつ知的障害を有するため、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、個人情報の保護の観点から患者氏名が特定されることのないように留意した。

C. 研究結果

2q37 欠失症候群を有する小児例について報告する。

症例 M.S. 8 歳女児

近親婚のない父 27 歳、母 25 歳の第一子として在胎 39 週 0 日、出生体重 3134g (+0.5SD)、身長 47cm (-0.7SD)、頭囲 32.5cm (-0.1SD) で出生。新

生児期から哺乳不良を認めたが、特に消化管奇形は無く経過観察していた。1歳時身長68.5cm(-2SD)、低身長と指趾の特徴を認めたため骨系統疾患を疑われていた。2歳頃まで全身の湿疹が多発した。3歳時先天異常の診断のために当院受診。精神運動発達遅滞を認め、定頸6ヶ月、坐位12ヶ月、つたい歩き3歳。DQ; 49(稲毛津守2歳時) 51(KIDS 3歳時)であった。乳児期には中耳炎を繰り返し中等度の難聴がある。2歳時に斜視の手術を受けている。

身体的特徴: ずんぐりした体型、相対的巨頭(身長-1SD 頭囲+1.7SD)、繰り返す中耳炎、難聴、斜視、Frontal Bossing, 扁平な鼻根、長い人中、二分口蓋垂、骨年齢促進、幅広の手足、短い指趾、とSandal Gap、股関節開排制限を認める。超音波スクリーニングで、心臓奇形を認めない。軽度の右水腎症があり経過観察中。幼児期から側弯が明らかになり経過観察中。

Ca, P, PTH 正常。乳酸、ピルビン酸、血漿アミノ酸、尿有機酸分析正常。TSH, FT4 正常。CDG(糖鎖異常症)スクリーニング陰性

脳MRIで第3脳室と側脳室の拡大を認める。

骨単純レントゲン写真ではAlbright hereditary osteodystrophy様のbrachymetaphalangismを認める。短幹骨骨端核早期出現により骨年齢の促進が確認された。

染色体G-band法では46, XX(正常女性核型)で合ったが、全サブテロメアFISH解析で、2番染色体の2q probe シグナルが認められず、2qサブテロメア領域の欠失が示された。

D. 考察

今回の症例を元に、現在までに知られている2q37欠失症候群について述べる。

【概要】

軽度～中度の精神遅滞、特徴的顔貌(round face, deep-set eyes, thin upper lip)があり、骨格の特徴として低身長、相対的巨頭症、Albright hereditary osteodystrophy-like brachymetaphalangism(短指趾)を示す染色体構造異常症である。難治性乳児湿疹を伴うことがある。

【発生頻度】

不明である。

愛知県心身障害者コロニー中央病院受診患者数では4p-症候群の約半数である。

【症状】

一般: 軽度～中等度の精神遅滞、短指(第3-5指、特に第4指のみ短いこともある)、低身長、肥満、筋緊張低下、運動発達遅滞

顔貌の特徴: 丸い顔、前頭突出、弓形眉毛、落ち窪んだ眼、眼瞼裂斜上、内眼角贅皮、鼻翼低形成、目立つ鼻柱、薄い上口唇

先天性心疾患(心房中隔欠損症、心室中隔欠損症、動脈管開存症)、脳形態異常(脳室拡大など)、腎奇形、消化管奇形、難聴、てんかん(20-35%)、難治性湿疹、骨粗鬆症、内臓逆位、過去に2例の2歳未満発症のWilms腫瘍がある。

【自然歴】

生命予後は先天性心疾患の程度による。一般的には精神遅滞の程度、自閉性障害の程度、先天性心疾患の程度、てんかんの有無により生活と医療における必要な支援の程度が異なる。

【医療管理(マネージメント)】

乳児期早期には内部奇形や脳形態の評価、難聴の評価が必要。以後成長発達の評価を行いながら定期的に診察を行う。整形外科的な評価と管理は乳児期から生涯にわたり必要である。

肥満傾向にあるが、低身長のため一般的な肥満度

の指標は参考にならない。早期からの療育的関わりが必要である。

【遺伝カウンセリング】

2q37 欠失は *de novo* で生じる場合と、両親のいずれかが均衡転座を有する場合がある。重複領域を有する場合は両親の均衡転座由来の可能性が高く、遺伝カウンセリングを経て両親検査について検討する。両親検査は患児に欠失重複を証明した FISH 解析で行う。

【主たる責任領域・遺伝子】

共通切断点を持たないが、欠失幅と症状の相関は明かではない。短指の責任遺伝子は HDAC と STK25、自閉性障害は CENTG2 が考えられている。

E. 結論

臨床的な特徴として、軽度～中度の精神遅滞、特徴的顔貌(round face, deep-set eyes, thin upper lip)があり、骨格の特徴として低身長、相対的巨頭症、Albright hereditary osteodystrophy-like brachymetaphalangism (短指趾) の他、難治性乳児湿疹など、顔貌、外表特徴と臨床経過で診断可能な症候群である。

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, 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.

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 β 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

H. 知的財産権の出願・登録状況
該当無し

17p13.3 欠失症候群の自然歴と医療管理

研究分担者 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

研究要旨 17p13.3 欠失症候群は、特徴的な顔貌と古典的滑脳症（滑脳症1型）、発達遅滞、知的障害、痙攣を特徴とする。欠失範囲にある重要な疾患関連遺伝子には、テロメア側から約2.5Mbに滑脳症の原因となる *LISI* (*PAFAH1B1*) がある。*LISI* のテロメア側 258kb に6つの遺伝子があり、*CRK* の欠失は成長障害に、*YWHAE* の欠失は *LISI* の欠失と相まって重度の滑脳症に関与する。

17p13.3欠失症候群の最重症型であるMiller-Dieker症候群の自然歴と医療管理の概要をまとめた。本症候群では、特徴的な顔貌（啼泣時の眉間の縦皺、狭い前額部、上向きの短い鼻、上口唇の薄い唇紅、小顎）と古典的滑脳症は必発である。羊水過多、新生児期の筋緊張低下、哺乳不良を認める。生後1年までに小頭症が明らかとなる。痙攣の90%は生後6か月までに出現し、80%はウェスト症候群であり、その他様々な発作型を呈する。臍帯ヘルニア、先天性心奇形を伴うこともある。発達遅滞は重度で坐位獲得はまれであるが、3-5歳までに痙性両麻痺を伴うも歩行可能となる例もある。追視や音への反応はみられるが、体幹の筋緊張低下、遠位痙直、弓なり反張をきたす。誤嚥性肺炎などにより、多くは2歳までに死亡する。

発達と生命予後は不良で、対症療法が主体となる。栄養管理のため経管栄養や胃瘻造設を要し、痙攣治療を行う。

A. 研究目的

17p13.3 欠失症候群の自然歴と医療管理の概要をまとめ、当事者および医療・保健・教育・療育・福祉関係者の理解を促す資料とする。

B. 研究方法

自験例と文献的考察により、17p13.3 欠失症候群の自然歴と医療管理の概要をまとめる。

（倫理面への配慮）

自験例の診療情報は個人を特定できないよう記載した。

C, D. 研究結果と考察

1. 17p13.3欠失症候群の概要

17番染色体短腕末端部p13.3の微細欠失を原因とする隣接遺伝子症候群である。*LISI*を含む端部欠失では、特徴的な顔貌と古典的滑脳症（滑脳症1型）、発達遅滞、知的障害、痙攣を呈するMiller-Dieker症候群となり、より近位の欠失では滑脳症を伴わない。*LISI*に限局した中間部欠失では単独性滑脳症となる。まれに*LISI*を含む欠失のモザイクで皮質下帯状異所性灰白質となる。

滑脳症は、重症度の順に6段階に分類されている。すなわち、1. 完全な無脳回、2. 前頭極もしくは後頭極にいくつかの起伏を伴うびまん性

無脳回、3. 無脳回と厚脳回の混在、4. びまん性厚脳回または、厚脳回と正常もしくは単純な脳回の混在、5. 厚脳回と皮質下帯状異所性灰白質の混在、6. 皮質下帯状異所性灰白質のみの6段階である。

以後は最重症型であるMiller-Dieker症候群について述べる。

2. 発生頻度

不明。アメリカでは古典的滑脳症は25,000出生に1人と推定されている。

3. 診断

80%は新生端部欠失で、20%は転座（まれに逆位）による派生染色体である。70%は450バンドレベル以上の染色体G分染法で欠失を検出できる。他はLISIを用いたFISH法あるいはサブテロメアスクリーニングによって診断される。欠失に加えて、他のサブテロメア領域の重複を伴う不均衡型構造異常のことがあり、片親が均衡型転座（まれに逆位）保因者の可能性がある。均衡型転座保因者診断には、MLPA法ではゲノムの量的不均衡がないと検出できないため、FISH法が必要になる。均衡型転座保因者は、不均衡型転座によるMiller-Dieker症候群もしくは17p重複の児の出産リスクが約25%で、流産リスクは約20%ある。保因者診断や出生前診断には遺伝カウンセリングが必須である。

鑑別診断としては、滑脳症をきたす他の疾患の遺伝子診断 (*DCX*, *ARX*, *FKTN*など) が必要となる。*LISI*の異常では小脳虫部低形成以外に小脳異常は伴わない。重度の脳梁欠損を伴う男児では*ARX*の異常を疑う。

4. 臨床像と自然歴

特徴的な顔貌（啼泣時の眉間の縦皺、狭い前額部、上向きの短い鼻、上口唇の薄い唇紅、小顎）と古典的滑脳症は必発である。

羊水過多、新生児期の筋緊張低下、哺乳不良を認める。生後1年までに小頭症が明らかとなる。

痙攣の90%は生後6か月までに出現し、80%はウェスト症候群であり、その他様々な発作型を呈する。臍帯ヘルニア、先天性心奇形を伴うこともある。発達遅滞は重度で坐位獲得はまれであるが、3-5歳までに痙性両麻痺を伴うも歩行可能となる例もある。追視や音への反応はみられるが、体幹の筋緊張低下、遠位痙直、弓なり反張をきたす。誤嚥性肺炎などにより、多くは2歳までに死亡する。

5. 医療管理と治療

発達と生命予後は不良で、対症療法が主体となる。栄養管理のため経管栄養や胃瘻造設を要し、痙攣治療を行う。

6. 主たる責任領域・責任遺伝子・メカニズム

欠失範囲にある重要な疾患関連遺伝子には、テロメア側から約2.5Mbに滑脳症の原因となる *LISI* (*PAFAH1B1*) がある。*LISI* のテロメア側 258kb に6つの遺伝子があり、*CRK* の欠失は成長障害に、*YWHAE*の欠失は *LISI*の欠失と相まって重度の滑脳症に関与する。*LISI* の欠失を伴わず、より近位の *YWHAE* の欠失例では、滑脳症は呈さないが、Virchow-Robin 腔の拡大、脳梁異常、Miller-Dieker 症候群類似の顔貌と発達遅滞をきたす。

資料

- 1) Dobyns WB and Das S. *LISI*-Associated Lissencephaly/Subcortical Band Heterotopia. GeneReviews, 2009.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK5189/>
- 2) Kniffin CL. #247200 Miller-Dieker lissencephaly syndrome; MDLS. OMIM, 2010.
<http://omim.org/entry/247200>

E. 結論

当事者および医療・保健・教育・療育・福祉関係者の理解を促す資料となるよう17p13.3欠失症候群の自然歴と医療管理の概要をまとめた。

F. 研究発表

1. 論文発表

Masuno M, Watanabe A, Naing BT, Shimada T, Fujimoto W, Ninomiya S, Ueda Y, Kadota K, Kotaka T, Kondo E, Yamanouchi Y, Ouchi K, Kuroki Y. Ehlers-Danlos syndrome, vascular type: A novel missense mutation in the *COL3A1* gene. *Congenit Anom (Kyoto)*, in press.

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

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). *Congenit Anom (Kyoto)*, in press.

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

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. 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, p317-321, 2011.

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. 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, p350-351, 2011.

升野光雄, 山内泰子. 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). 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, p352-356, 2011.

升野光雄, 黒木良和. 資料編 18. 関連書籍. 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, p407-410, 2011.

2. 学会発表

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.

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)

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, 2011, Montreal, Canada

Kurosawa K, Ishikawa A, Enomoto K, Tominaga M, Furuya N, Masuno M. 19p13.3 pure duplication. 61th Annual Meeting, The American Society of Human Genetics, October 11, 2011, 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, 2011, Montreal, Canada

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)

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)

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

16p13.3 微細重複症候群の自然歴と医療管理

研究分担者 蒔田 芳男 旭川医科大学 教育センター教授

研究要旨 16p13.3 微細重複症候群の臨床像と医療管理についてまとめた。Thienpont らの 12 例の報告により、臨床的に認識可能な染色体微細重複症候群として確立された。精神遅滞は、軽度から中等度で、特異顔貌、四肢の骨格異常、言語発達遅滞や心奇形、股関節脱臼などを認める。責任領域は共通重複領域 186–260kb で、Rubinstein-Taybi syndrome の原因遺伝子である CREBBP 遺伝子と考えられている。発生頻度は約 97,000～146,000 出生に 1 例と推定されている。身体発育は、正常であることが多く。精神発達は、正常下限から中等度の遅れまで様々である。対症療法が中心ではあるものの、早期からの療育の参加は重要で、積極的な医療の介入が必要である。今後、アレイ CGH の普及により診断例が増えることが予想される。

A. 研究目的

本分担研究ではサブテロメア異常症として 16p13.3 微細重複症候群の疾患概念と健康管理を考える。

Thienpont らの解析により、共通重複領域は 186–260kb の領域で、Rubinstein-Taybi syndrome の原因遺伝子である CREBBP 遺伝子が主要因と考えられている。

B. 研究方法

過去に蓄積された文献等から、16p13.3 微細重複症候群の自然歴情報を収集・整理し、疾患概念の理解と適切な健康管理指針を考える。

発生頻度

ベルギーでのコホート研究から 97,000～146,000 出生に一人と推定されている。

C. 研究結果

疾患の概要

2010 年に Thienpont らの 12 例の報告により、臨床的に認識可能な染色体微細重複症候群として確立された。マイクロアレイ CGH の普及により、報告例が増えつつある。主要症状は軽度から中等度の精神遅滞、特異顔貌、四肢の骨格異常などがあげられる。他に言語発達遅滞や心奇形、股関節脱臼などがある。

症状

妊娠時の合併症は無く、満期で出産にいたることが多い。出生時体重は平均を下回ることが多いが IUGR として認識されることは少ない。身体発育は、正常であることが多く。精神発達は、正常下限から中等度の遅れまで様々である。主要な奇形は、顔面と手足に観察される。

責任領域・責任遺伝子

顔貌

幼少期は、顔面正中部の低形成を認めるが歳が長ずるにつれて面長に変化する。眼瞼裂斜上で狭小であることがおおい。上口唇は薄く、耳介は定

位で耳介聳立を示す事が多い。

手足

親指は近位付着で短く、第5指を除く指は、先細りの指で長いことが多い。第5指は、短いことが屈指を呈することがある。足では、屈趾や合趾が見られることがある。

頻度は低いものの、骨格奇形 先天性股関節脱臼、椎体の癒合、心奇形 心房中隔欠損、ファロー四徴症などが観察される。手足での屈指、屈趾、先天性股関節脱臼、肘の伸展障害などは、軽症の多発性関節拘縮症として認識されていることもあるので注意が必要である。

医療管理（マネジメント）・治療

対症療法が中心となっている。早期からの療育の参加は重要。先天性心疾患については、積極的な介入が必要である。

E. 結論

サブテロメア異常症として 16p13.3 微細重複症候群の疾患概念をまとめた。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

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, Shiraiishi H, Kato T, Makita Y, Hirose S. PCDH19 mutation in Japanese females with epilepsy. *Epilepsy Res.* 2011 Nov 1. [Epub ahead of print]