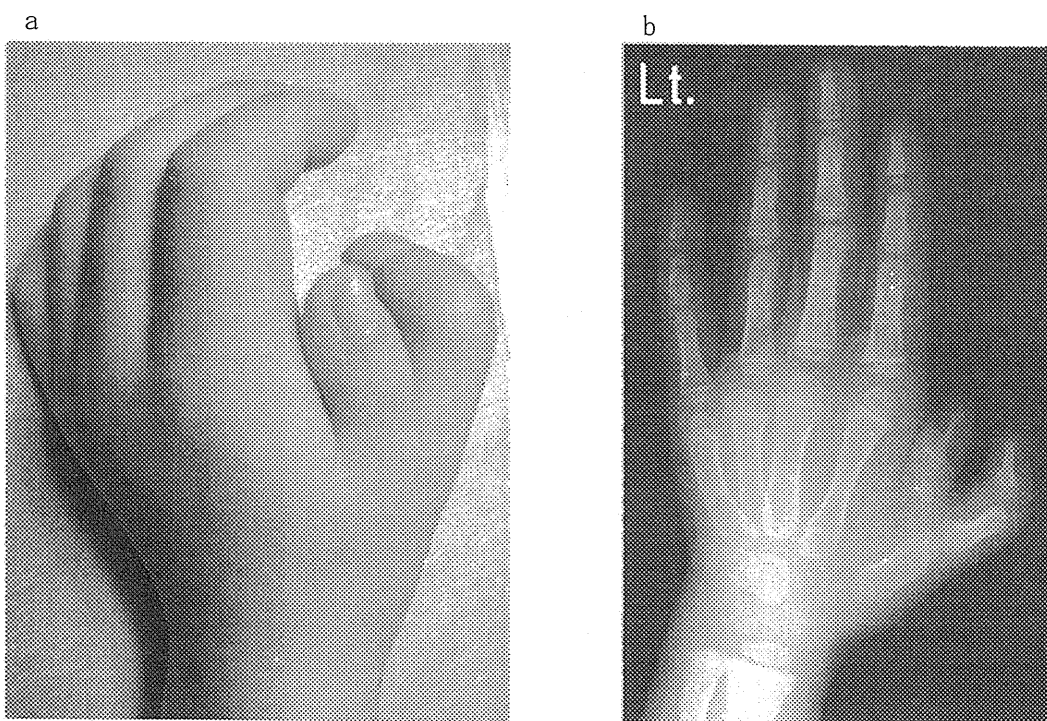


表 5. 母指形成不全における橈骨形成不全の合併頻度

		母指形成不全(+)	
対象		橈骨形成不全(-)	橈骨形成不全(+)
James ⁸⁾	全ての症例	95(49.7%)	96(50.3%)
今回の調査結果	VATER Associationのみ	2(13.0%)	13(87.0%)

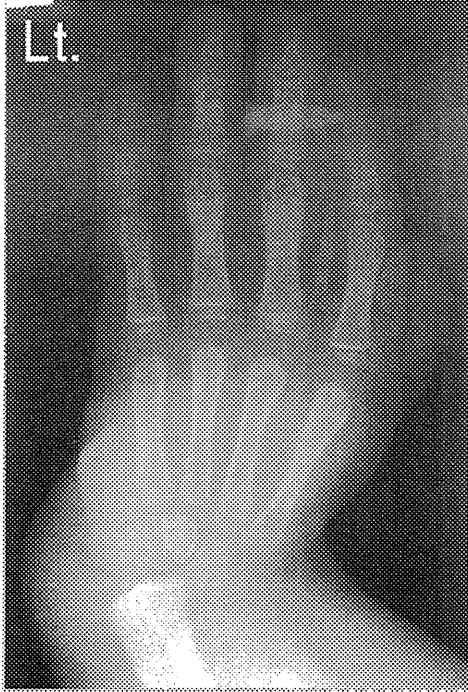
図 1. 症例1



a.軸前性多指症 尺側母指がより低形成を呈している。

图 2. 症例2

a



b

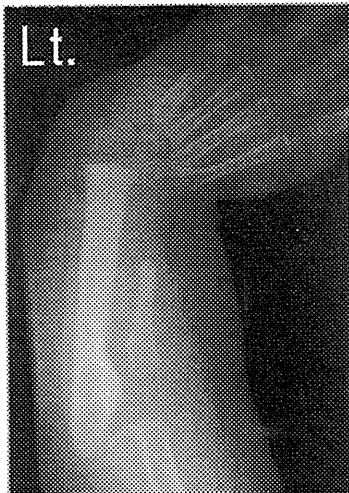


- a. 左母指形成不全 Blauth typeIV
- b. 右母指形成不全 Blauth typeIII

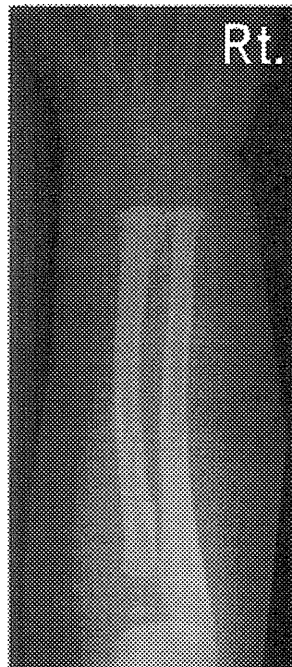
桡侧列形成不全

图 2. 症例2

c

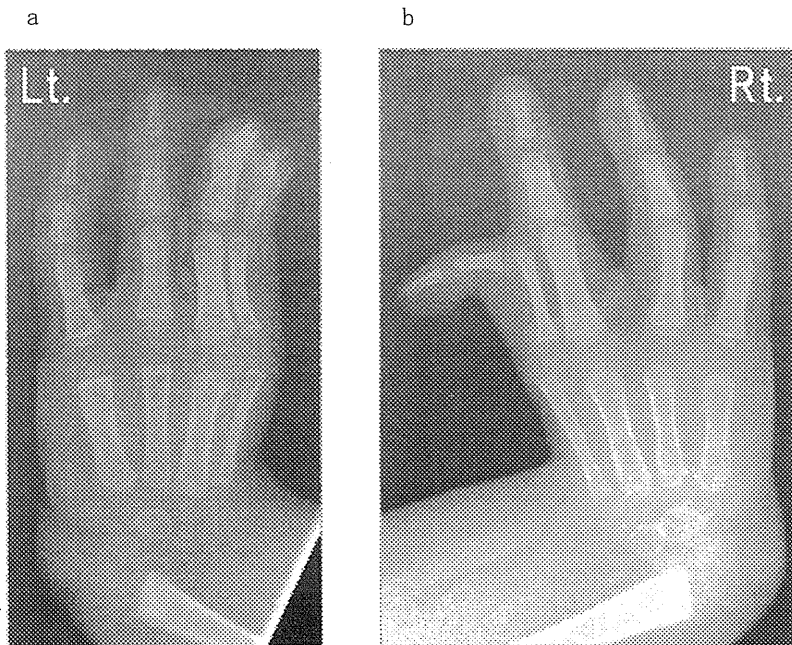


d



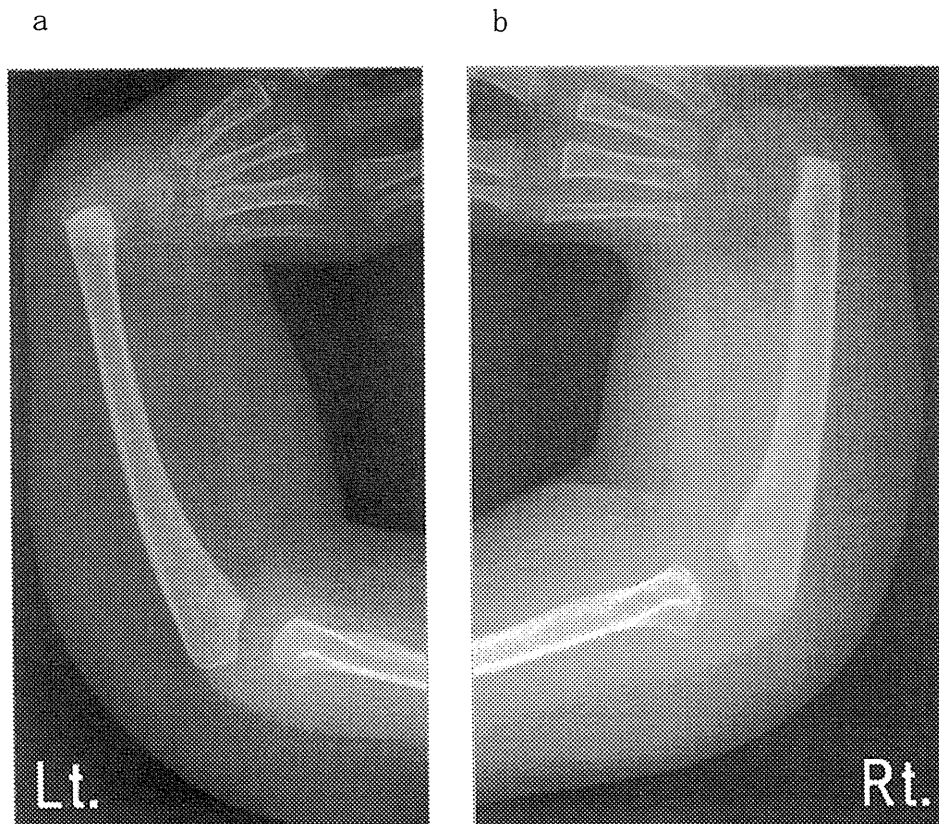
- c. 左桡骨形成不全 Bayne type3
- d. 右桡骨形成不全 Bayne type1

図 3. 症例 3 橈側列形成不全 両側とも内反手を呈する重症型である。
図 3. 症例3



a. 左母指形成不全 Blauth type V
b. 右母指形成不全 Blauth type V

図 3. 症例



c. 左橈骨形成不全 Bayne type4
d. 右橈骨形成不全 Bayne type4

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
疫学調査に基づいた VATER 症候群発症メカニズムの検討
研究分担者 黒澤健司
神奈川県立こども医療センター遺伝科 部長

研究要旨

神奈川県先天異常モニタリング調査（KAMP: Kanagawa Birth Defects Monitoring Program）から、VATER 症候群の合併奇形のスペクトラムを検討した。鎖肛（A）および、食道閉鎖あるいは気管食道瘻（TE）の 2 つの奇形を必須項目として 17 例を抽出し、腎（R）奇形を認めるものを 3 例、心奇形を認めるものを 4 例認め、VATER 症候群（連合）を疑う例は計 7 例認めた。他に 2 例の 18 トリソミーと 1 例の汚溝外反シーケンス、CHARGE 症候群疑い例などを認めた。VATER 症候群鑑別疾患の責任遺伝子の機能を手掛かりに、関連遺伝子を検討したが共通因子を上げることはできなかった。あらためて VATER 症候群（連合）の分子レベルでの病因を検討する場合には、複数の責任遺伝子の相互作用を視野に入れる必要があるかもしれない。

A. 研究目的

VATER 症候群（VATER 連合）は、椎骨異常（V）、鎖肛（A）、食道閉鎖あるいは気管食道瘻（TE）、橈骨あるいは腎欠損（R）の 5 つの奇形を特徴とする先天奇形である。しかし、その症状スペクトラムは広く、必ずしも上記 5 主要症状が必須項目ではなく、それぞれの症状に重きを置いて定義されることもある。

昨年、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）のデータを用いて、VATER 症候群の合併奇形のスペクトラムを検討した。解析の手掛かりとしてマーカー奇形である鎖肛（A）および、食道閉鎖あるいは気管食道瘻（TE）の 2 つの奇形を必須項目として抽出し、17 例を把握し、さらに腎（R）奇形を認めるものを 3 例、心奇形を認めるものを 4 例検出し、VATER 症候群（連合）を疑う例を計 7 例認めた。他に 2 例の 18 トリソミーと 1 例の汚溝外反シーケンス、CHARGE 症候群疑い例などを認めた（黒澤健司 平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「VATER 症候群の臨床診断基準の確立と新基準にもとづく有病率調査および DNA バンク・iPS 細胞の確立」分担研究報告書）。

先天異常モニタリングは、先天異常の発生増加や新しい先天異常の発生を指標として、主に環境要因によって起こる先天異常を予防するシステムである。同時に、生活習慣や社会的要因（生殖補助医療の普及など）の影響を評価する上でも重要である。しかし、こうしたモニタリング調査で報告されるものは確認された個々の奇形が対象となっており、奇形の組み合わせから得られる診断ではない。これは、先天異常モニタリング調査の限界でもある。奇形症候群の多くは発生頻度が極めて低く、その医療管理は合併症の種類と程度に影響を受け、専門的な医療を必要とする希少難病である。原因不明の希少難病に対して疫学的解析を加え、発症メカニズムを検討することは疫学調査の副産物かもしれないが、今後ますます重要性が増すことが予想される。今回我々は、昨年の疫学調査による結果を踏まえ、VATER 症候群（連合）の病因について

検討を加えた。

B. 研究方法

神奈川県における先天異常モニタリングプログラム（KAMP）は既に述べているので省略する。報告形式の変更などから、1981 年から 2008 年の KAMP 終了までの間の 26 年 6 ヶ月は、4 期に分類されて登録されている。このうち以下の 2 期に報告された症例について検討を加えた。

1989-2000：479,982（個表 18,953）

2001-2008：198,877（個票 9,748）

責任遺伝子に関する考察として、VATER 症候群との鑑別疾患責任遺伝子およびその機能的関連性を検討するためにウェブ上の Genome Network (genomenetwork.nig.ac.jp) を利用した。

（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と切り離した形で登録され、施設内倫理審査により承認を受けた事業である。

C. 研究結果と考察

食道閉鎖（TE）を手掛かりとして、観察期間に 99 例の食道閉鎖症例を把握、18 トリソミーが 15 例（15%）含まれていた。99 例の中で鎖肛（A）を伴う例が 17 例で、2 例の 18 トリソミー、1 例の汚溝外反シーケンス、外性器異常と鼻腔閉鎖を伴う CHARGE 症候群を強く疑う 1 例、などが含まれた。この明らかに既知の他疾患とされる 4 例を除いた 14 例の TE+A 症例のうち、腎奇形（R）を伴うものは 3 例、心奇形を合併する例が 4 例だった。ほかに横隔膜ヘルニアを 1 例認めた。

18 トリソミーがこうした関連検索で複数検出されたことは極めて興味深い。確かに、食道気管瘻（TE）、腎奇形・橈骨欠損（R）は 18 トリソミーで比較的高率に認められ、時に鎖肛（A）も認める。18 トリソミーでは脊髄髄膜瘤も比較的高い頻度であり、V と同一視はできないものの、類似症状としてあげられるかもしれない。しかし、染色体異常症という理由のためか、18 トリソミーと

の類似性は論文上ほとんど記載がない。

そこで、VATER 症候群 (連合) の鑑別疾患として挙げられている CHARGE 症候群 (*CHD7*)、Alagille 症候群 (*JAG1*)、Baller-Gerold 症候群 (*RECQL4*)、Currarino 症候群 (*HLXB9*、*MNX1*)、Holt-Oram 症候群 (*TBX5*)、Townsend-Brocks 症候群 (*SALL1*) などの各責任遺伝子について、Genome Network で関連検索を行ったが、各遺伝子に共通して、かつ 18 番染色体にマップされる関連遺伝子は確認できなかった。

以上をまとめると、やはり特定の責任遺伝子による発症メカニズムを想定することが極めて難しいことが考えられる。今回の調査で汚溝外反シーケンスも 1 例で検出されたが、これは Kallen らの報告 (2001) や Feldkamp らの報告 (2011) と矛盾しない。21 トリソミー (Down 症候群) の責任領域は、21q22 領域にその存在が推定されているが、18 トリソミーは 18q 領域と推定されているものの、それ以上に限定されておらず、複数の責任遺伝子の関与が推定されていて、Down 症の場合とは異なる。あらためて VATER 症候群 (連合) の分子レベルでの病因検討では、複数の責任遺伝子関与を視野に入れる必要があるかもしれない。今後の課題である。

E. 結論

人口ベース疫学調査データを用いて VATER 症候群 (連合) の奇形スペクトラムを検討した。既知症候群や染色体異常症との共通性も指摘でき、本症の複数要因による分子レベルでの発生学的検討が必要と考えられた。

(謝辞)

本研究の資料の一部は、神奈川県産科婦人科医会の協力による神奈川県新生児特別地域保健事業によっている。先天異常モニタリング調査による研究の一部は、厚生労働省科学研究費補助金 (子ども家庭総合研究事業)「本邦における先天異常モニタリングの構築と外的・環境因子サーベイランスに関する研究 (主任研究者 平原史樹)」(H19-子ども一般 007) によっている。

F. 研究発表

1. 論文発表

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

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

Soneda A, Teruya H, Furuya N, Yoshihashi H, Enomoto K, Ishikawa A, Matsui K, Kurosawa K. Proportion of malformations and genetic disorders among cases encountered at a high-care unit in a children's hospital. *Eur J Pediatr* 2012;171:301-305.

Tachibana Y, Aida N, Enomoto K, Iai M,

Kurosawa K. A case of Sjögren-Larsson syndrome with minimal MR imaging findings facilitated by proton spectroscopy. *Pediatr Radiol* 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 メディカルドゥ p58-9, 2011.7 大阪

黒澤健司 先天奇形、先天奇形症候群、Dysmorphology 遺伝子医学 MOOK 別冊「遺伝カウンセリングハンドブック」福嶋義光編 メディカルドゥ p76-9, 2011.7 大阪

黒澤健司 予想外の結果が得られた場合: 次世代シーケンス 遺伝子医学 MOOK 別冊「遺伝カウンセリングハンドブック」福嶋義光編 メディカルドゥ p345-7, 2011.7 大阪

2. 学会発表

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

Kurosawa K, Enomoto K, Furuya N, Ishikawa A, Tominaga M, Wada T, Masuno M, Kuroki Y. Estimation of prevalence of malformation syndrome by population-based birth defects monitoring system in Japan. *European Human Genetics Conference* 2011. 2011.5.28-31. Amsterdam RAI, The Netherlands.

富永牧子、榎本啓典、石川亜貴、古谷憲孝、吉橋博史、黒澤健司 全サブテロメア MLPA 法による多発奇形/精神遅滞 (MCA/MR) の変異スクリーニング 第 114 回日本小児科学会 2011.8.12-14. 東京

黒澤健司、榎本啓典、古谷憲孝、石川亜貴、富永牧子、和田敬仁、升野光雄、黒木良和 先天異常モニタリング調査および遺伝外来受診例による先天奇形症候群発生頻度の推定 第 114 回日本小児科学会 2011.8.12-14. 東京

島貴史、榎本啓典、古谷憲孝、黒澤健司、竹内麻希、関藍 先天代謝異常症を明らかにした、横紋筋融解症を繰り返した染色体複雑構造異常の 1 例 第 114 回日本小児科学会 2011.8.12-14. 東京
石川亜貴、富永牧子、榎本啓典、古谷憲孝、上田秀明、康井制洋、黒澤健司 高分解融解曲線

分析法 (HRM) による Marfan 症候群原因遺伝子 FBN1 変異スクリーニング

黒澤健司、塩味正栄、浜之上聡、永井淳一、齋藤敏幸、榎本啓典、富永牧子、古谷憲孝、升野光雄、気賀沢寿人 del(1)(p22.3p22.1) により Diamond-Blackfan 症候群と好中球減少を呈した 1 女性例. 第 56 回日本人類遺伝学会 2011.11.9-12. 千葉

石川亜貴、田中藤樹、重富浩子、続晶子、黒澤健司 頭蓋骨早期癒合を呈した 7 番染色体短腕中間部欠失の女兒例. 第 56 回日本人類遺伝学会 2011.11.9-12. 千葉

榎本啓典、菅原祐之、富永牧子、古谷憲孝、安達昌功、水野誠司、山内泰子、升野光雄、近藤達郎、土井庄三郎、水谷修紀、黒澤健司 3q22.3 を含む染色体部分欠失に起因する BPES の臨床像. 第 56 回日本人類遺伝学会 2011.11.9-12. 千葉

黒澤健司、富永牧子、古谷憲孝、和田敬仁、小坂仁、室谷浩二 新しい染色体微細構造異常 -15q24 欠失症候群の 1 男児例. 第 313 回日本小児科学会神奈川県地方会 2011.11.19. 横浜

黒澤健司 希少難病と小児病院遺伝科 公開シンポジウム・成果発表会「難治性疾患の克服に向けて」 2011.7.10. 東京

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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

VATER症候群における心奇形の実態

分担研究者 小崎里華

独立行政法人国立成育医療研究センター 器官病態系内科部 遺伝診療科 医長

研究要旨

原因不明の多発症候群であるVATER症候群を対象として全国調査を行い、心奇形の実態について調査した。小児外科専門医が在籍する施設 179 施設、小児遺伝学会専門医が在籍する施設 166 施設に対して過去 5 年間の VATER 症候群の症例の調査票を送付した。回答のあった 197 施設のうち、111 施設から過去 5 年間に「症例あり」との回答を得た。111 施設に対して、二次調査票を送付したところ、120 症例について回答を得た。アンケートで集積された 120 例のうち、水頭症合併症例と母胎糖尿病合併症例・18 トリソミー合併症例は、病因論的には他の VATER 症候群患者と区別すべきであることが先行研究により示されていることから、以後の解析では 112 例に限った解析をおこなった。心奇形は 112 例中 77 例(69%)に認められた。

研究協力者

小崎健次郎 (慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター)

A. 研究目的

VATER症候群は原因不明な多発奇形症候群である。生命予後の観点からは、心奇形が特に重要である。本研究では、全国調査を行い、VATER症候群と診断される症例を対象として、心奇形の実態について調査した。

B. 研究方法

VATER 症候群は VATER 連合とも呼称され、単一の疾患であるのか、異質な亜群を含むのかが、解明されていない。このため、研究開始の段階で暫定診断基準を確定してしまうと、選択バイアスが生じるとの懸念があった。そこで、本研究では、主治医が VATER 症候群(VATER 連合)と診断した症例について検討を行った。

小児外科専門医が在籍する施設 179 施設、小児遺伝学会専門医が在籍する施設 166 施設に対して過去 5 年間の VATER 連合の症例の調査票を送付した。回答のあった 197 施設のうち、111 施設から過去 5 年間に「症例あり」との回答を得た。111 施設に対して、二次調査票を送付したところ、120 症例について回答を得た。これら 120 症例について合併症としての心奇形を総括した。

2 次調査では、心奇形については下記の項目を質問した。

鎖肛 (心室中隔欠損・心房中隔欠損・Fallot 四徴症・動脈管開存・単一臍動脈)、その他の心奇形

(倫理的配慮)

個人情報保護に関する法律を踏まえて研究を実施した。変異陽性例の表現型の詳細な解析に際しては文部科学省・厚生労働省・経済産業省「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を、有病率に関する調査に際しては、文部科学省・厚生労働省「疫学研究指針」を遵守し、倫理委員会の承認下に研究を実施した。

C. 研究結果

アンケートで集積された 120 例のうち、水頭症合併症例と母胎糖尿病合併症例は、病因論的には他の VATER 症候群患者と区別すべきであることが先行研究により示されていることから、以後の解析では 112 例に限った解析をおこなった。

心室中隔欠損は 112 例中 40 例(36%)、心房中隔欠損は 112 例中 26 例(23%)、Fallot 四徴症は 112 例中 12 例(11%)、動脈管開存症は 112 例中 20 例(18%)に認められた。単一臍動脈は 112 例中 11 例(10%)に認めた。

その他、112 例中で両大血管右室起始症を 7 例に認めた。右大動脈弓が 5 例、大動脈縮窄が 6 例、総動脈幹が 2 例と大動脈の異常が目立った。また、肺動脈閉鎖も 3 例認め、注意を要する病変と考えられた。

D. 考察

120 例という比較的多数の患者を対象として、日本人 VATER 症候群患者における心奇形の分布を初めて明らかにすることができた。

VATER 症候群において心室中隔欠損 VSD の頻度が高いことから、VVATER 連合と称することがあるように、本研究でも、心室中隔欠損の頻度が比較的高いことが明らかにされた。

本疾患は、新生時期に食道閉鎖や鎖肛など、手術を要する消化管合併症を来すことのある疾患であるが、外科手術の前に、心奇形の有無の判断、心奇形がある場合には、その詳細な解剖学的・機能的な評価が必須であることが示された。新生時期の手術の必要性を勘案すると、胎児エコーにより腎低形成や橈骨奇形により VATER 症候群が疑われた場合、詳細な心奇形の評価が望ましいと考えられる。

今回の検討では、小児遺伝専門施設・小児外科施設を対象として行われ、循環器専門施設に対するアンケートは行っていない。心奇形の分布に ascertainment bias である可能性も想定された。今後、

小児循環器専門施設などに対する追加調査を行うことが望ましい。

また、今回のアンケートは主に解剖学的異常に着目して、調査を行った。今後、機能的な予後について解析を進める必要がある

E. 結論

水頭症や母体糖尿病の合併のない VATER 症候群患者 112 例中、心奇形は 77 例 (69%) に認められた。なかでも心室中隔欠損は 40 例 (36%) に認められ VATER 症候群の主要な合併症であることが確認された。

F. 研究発表

1. 論文発表

小崎里華 V A T E R 症候群 大関武彦他 今日の小児の治療指針 医学書院 東京 2011 190

Natsuga K, Nishie W, Shinkuma S, Nakamura H, Arita K, Yoneda K, Kusaka T, Yanagihara T, Kosaki R, Sago H, Akiyama M, Shimizu H A founder effect of c.1938delC in ITGB4 underlies junctional epidermolysis bullosa and its application for prenatal testing. *Exp Dermatol* 20(1) 74-6 2011

Shimizu H, Migita O, Kosaki R, Kasahara M, Fukuda A, Sakamoto S, Shigeta T, Uemoto S, Nakazawa A, Kakiuchi T, Arai K Living-related liver transplantation for siblings with progressive familial intrahepatic cholestasis 2, with novel genetic findings. *Am J Transplant*. 11(2) 394-8 2011

Kosaki R, Fujita H, Ueoka K, Torii C, Kosaki K. Overgrowth of prenatal onset associated with submicroscopic 9q22.3 deletion. *Am J Med Genet A*. 155(4) 903-5 2011

Kondoh T, Kanno A, Itoh H, Nakashima M, Honda R, Kojima M, Noguchi M, Nakane H, Nozaki H, Sasaki H, Nagai T, Kosaki R, Kakee N, Okuyama T, Fukuda M, Ikeda M, Shibata Y, Moriuchi H. Donepezil significantly improves abilities in daily lives of female Down syndrome patients with severe cognitive impairment: a 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial *Int J Psychiatry Med* 41(1) 71-89 2011

Kosaki K, Saito H, Kosaki R, Torii C, Kishi K, Takahashi T Branchial arch defects and 19p13.12 microdeletion: defining the critical region into a 0.8 M base interval. *Am J Med Genet A* 155A(9) 2212-4 2011

Numabe H, Sawai H, Yamagata Z, Muto K, Kosaki R, Yuki K, Kosaki K. Reproductive success in patients with Hallermann-Streiff syndrome *Am J Med Genet A* 155A(9) 2311-3 2011

Tsutsumi Y, Kosaki R, Itoh Y, Tsukamoto K, Matsuoka R, Shintani M, Nosaka S, Masaki H, Iizuka Y Vein of Galen Aneurysmal

Malformation Associated With an Endoglin Gene Mutation. *Pediatrics* 128(5) 1307-10 2011

Tonoki H, Harada N, Shimokawa O, Yosozumi A, Monzaki K, Satoh K, Kosaki R, Sato A, Matsumoto N, Iizuka S Axenfeld-Rieger anomaly and Axenfeld-Rieger syndrome: Clinical, molecular-cytogenetic, and DNA array analyses of three patients with chromosomal defects at 6p25. *Am J Med Genet A* 155A(12) 2925-32 2011

Hayashi S, Imoto I, Aizu Y, Okamoto N, Mizuno S, Kurosawa K, Okamoto N, Honda S, Araki S, Mizutani S, Numabe H, Saitoh S, Kosho T, Fukushima Y, Mitsubuchi H, Endo F, Chinen Y, Kosaki R, Okuyama T, Ohki H, Yoshihashi H, Ono M, Takada F, Ono H, Yagi M, Matsumoto H, Makita Y, Hata A, Inazawa J. Clinical application of array-based comparative genomic hybridization by two-stage screening for 536 patients with mental retardation and multiple congenital anomalies. *J Hum Genet*. 56(2) 110-24 2011

Tsutsumi Y, Kosaki R, Itoh Y, Tsukamoto K, Matsuoka R, Shintani M, Nosaka S, Masaki H, Iizuka Y Vein of Galen Aneurysmal Malformation Associated With an Endoglin Gene Mutation. *Pediatrics* 128(5) 1307-10 2011

2. 学会発表

なし

G. 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

C					
心奇形 有・無	VSD	ASD	TOF	PDA	単一臍帶動脈
有	有	有	有	有	有
77	40	26	12	20	11
68.7%	35.8%	23.3%	10.8%	17.9%	9.9%
無	無	無	無	無	×
33	36	43	52	42	39
29.5%	32.2%	38.4%	46.5%	37.5%	34.8%
	不明	不明	不明	不明	不明
	1	1	2	4	12
	0.8%	0.8%	1.7%	3.6%	10.7%
無回答	無回答	無回答	無回答	無回答	無回答
2	35	42	46	46	50
1.8%	31.2%	37.5%	41.0%	41.0%	44.6%

水頭症合併症例と母体糖尿病合併症例を除いた 112 例の解析結果

研究要旨

VATER 連合症候群の患児の健康管理に役立てるためにフォローアップガイドラインを作成した。VATER 連合症候群の長期予後に関する文献資料は乏しく、まだ不明な点も多い。今後の研究の進展や内外の文献資料、他の専門医師、他職種や患者家族の意見を取り入れて内容を適宜更新し、有用性を高める予定である。

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

VATER 連合症候群は、V: Vertebral defects 椎体異常、A: Anal atresia 肛門奇形（鎖肛など）、TE: Tracheoesophageal fistula with Esophageal atresia 気管食道瘻、R: Renal or Radial defects 腎奇形あるいは橈骨奇形という 5 徴候の頭文字の組み合わせに由来する。C: Cardiac defects 先天性心疾患を加えて VACTER 連合とよぶ場合もあれば、L: limb defect 四肢異常を加えて VACTERL 連合とよぶ。さらに H: Hydrocephalus 水頭症を合併する場合は VACTERL-H 連合となる。本項では「VATER 連合症候群」と記載する。

VATER 連合症候群は、新生児期より、呼吸・循環、消化器、腎泌尿器、運動器など多系統の症状・所見を呈する。多くの例で数回以上にわたって外科手術を必要とし、栄養管理、感染対策、リハビリテーションなどの慢性的かつ持続的な医学管理を要する。排便機能障害や上肢機能障害など生活面での長期にわたる課題が生じる。長期間にわたり、多くの診療科の関与が必要な疾患である。VATER 連合症候群は新生児期、乳児期、幼児期、学童期、成人期と問題点も変遷する。長期的な面ではまだ不明な点も少なくない。VATER 連合症候群の患児を育てる親にとって、日常生活での注意点、合併症の予後予測、将来児はどのように育っていくか、というようなことは非常に気になる点である。

本研究班では VATER 連合症候群について様々な角度から研究を行ってきたが、それらの情報を整理し、VATER 連合症候群の適切な健康管理に役立てるために年代別のフォローアップガイドラインを作成した。

B. 研究方法

本研究班で集積したデータ、および内外の文献から VATER 連合症候群の年代別、臓器系統別の症状や必要な検査、その他の問題点を整理し、フォローアップガイドラインを作成した。表 1 と表 2 に示した。

C. 研究結果

表 1、表 2 の解説を述べる。

1) 総合的事項

VATER 連合症候群は先天性気管食道瘻、鎖肛、心奇形、上肢奇形などから生後まもなく診断される機会が多い。一部の症状は胎児期に超音波検査で診断を疑われることもある。生後も治療をすすめながら可能性のある合併症の検索が必要である。

妊娠中の母体糖尿病罹患、薬物服用について問診が必要である。染色体異常症を鑑別するために G-band 検査を実施する必要がある。水頭症を認めた場合、Fanconi 貧血が背景に存在する可能性がある。経過をみて上で染色体断裂を調べる必要がある。

VATER 連合症候群では低出生体重例が多い。生後も体重増加不良例が多い。先天性心疾患に伴う心不全、腎機能障害、消化管異常があると成長障害が顕著にでやすい。

体重増加不良の場合、栄養摂取状況など原因検索をすすめる。カロリー不足の場合は経鼻チューブ栄養、補助栄養剤などで改善をはかる。場合によっては胃瘻も考慮する。低身長が目立つ場合、成長ホルモン分泌不全も念頭に置く必要がある。

2) 発達、神経系

通常、VATER 連合症候群では大きな発達の遅れは認めない。水頭症など合併症の状況によっては遅滞を伴う例もある。VATER 連合症候群では新生児期から長期の入院治療を要し、外科手術の回数も多いことが初期の発達に影響する。運動発達遅滞に対しては理学療法を考慮する。定期的な発達評価が望ましい。

水頭症を伴うと進行性の頭囲拡大、大泉門膨隆がみられる。頭部 CT 検査を行う。扁平頭蓋の場合がある。

児の成長とともに四肢奇形、排便機能障害、外性器奇形、多数の手術痕など、自己の身体イメージに問題が生じる可能性がある。そのような場合、精神的なケアも必要である。

3) 先天性心疾患

VATER 連合症候群では 50%以上の例で先天性心疾患を合併する。VSD, ASD, PDA, ファロー四徴症、大動脈縮窄など各種のタイプがみられる。VATER 連合症候群を疑えば、XP やエコーを含めた循環器

系の精査が必要である。心疾患の種類や重症度は様々である。心疾患の影響で成長障害を生じる場合があり、心疾患の術後に成長障害の改善が期待される。手術方法などは一般と変わらない。ただし、食道閉鎖・気管食道瘻や鎖肛のような消化器系の疾患を合併するので、手術の順序や全身管理について小児外科、心臓外科、麻酔科など関連各科による慎重な検討が必要である。

先天性心疾患があればRSウイルス感染予防を実施する。心内膜炎予防も重要である。

4) 消化器系

VATER 連合症候群では、食道閉鎖および気管食道瘻と鎖肛は消化器系で重要な合併症である。食道閉鎖・気管食道瘻には様々なタイプがある。食道閉鎖だけで気管食道瘻を伴わないこともある。胎児期には嚥下障害による羊水過多の例が多い。新生児期呼吸障害、哺乳障害を認める。瘻を通じて肺にミルクや分泌物が入ると肺炎を生じる。食道閉鎖・気管食道瘻に対しては早急に外科手術を行う必要がある。術後も胃食道逆流症、気管支喘息様の症状が出現することがある。

鎖肛は新生児体温計測で肛門が同定できないことで気づかれることが多い。VATER 連合症候群に伴う鎖肛は高位鎖肛のことが多い。膀胱、尿道、膣に瘻を形成している場合があり、尿への大便混入に注意する。鎖肛では人工肛門を設置し、一定期間後に pull-through 手術を行うことになる。術後に便秘や失禁を伴うことがある。

5) 気道、呼吸器系

喉頭狭窄、気管閉鎖を伴う例がある。気管閉鎖は生後すぐに呼吸困難が生じる。喉頭狭窄は慢性的な呼吸障害の原因となる。多呼吸、陥没呼吸が見られる場合、喉頭鏡などによる検索を行う必要がある。

6) 耳鼻咽喉科、眼科

耳鼻咽喉科的合併症について、副耳や耳珠の變形などの耳介奇形があれば必要に応じて形成外科治療を行う。中耳炎など慢性炎症の例がある。聴力の評価も重要である。

後鼻孔閉鎖を合併すると生後まもなくから呼吸障害が生じる。

小眼球、斜視、近視などの眼科的合併症の報告がある。眼科精査を行い、異常のあった例では治療、定期的なフォローを行う。

7) 腎、泌尿器系

VATER 連合症候群では腎無形成ないし低形成、腎嚢胞、馬蹄腎などの腎奇形を伴う例が多い。重症例では両側性の腎低形成を認める。尿路奇形(尿管残存、水腎症、水尿管症など)もみられる。膀胱尿管逆流症、閉塞性尿路障害、尿路感染に注意が必要である。

VATER 連合症候群を疑えば、早急に腎エコーによる腎形態の評価を行う。造影剤を用いた検査を行う場合もある。定期的な検尿、腎機能検査(BUN、Crなど)を行う。熱発時は尿路感染を見落とさないようにする。

男児では停留精巣、尿道下裂、小陰茎がみられる。女児では陰唇低形成、膣閉鎖などがみられる。

VATER 連合症候群では、鎖肛を認める場合に泌尿生殖器系の奇形を合併する率が高くなる。

8) 脊椎異常

VATER 連合症候群では脊椎異常は3分の2以上の症例で合併する。下部胸椎から腰椎の領域の異常が多い。半椎が最もよくみられる所見である。分節異常、椎体癒合、肋骨形態異常もみられる。椎体が欠損したり過剰であったりすることもある。脊柱のX線撮影を行う。

気管食道瘻や鎖肛があると脊椎異常の存在する可能性が高い。側彎にも注意が必要である。先天性側彎が最初に気づかれる異常所見の場合もある。側彎は進行性の場合があり、定期的な整形外科診察が望ましい。脊髄空洞症、二分脊椎や脊髄係留症候群の例がある。腰仙部の異常所見に注意する。

Klippel-Feil 奇形、頸椎異常があれば、斜頸を伴うことがある。

9) 四肢奇形

上肢奇形は約2分の1の症例にみられる。橈骨形成不全、母指低形成、軸前性多指など、橈骨側の異常が多い。病変は多くの場合両側性である。橈骨が低形成の場合、前腕から手にかけて橈骨側に彎曲する。軽症例では母指低形成、母指球低形成程度である。

下肢の異常としては、内反足や股関節脱臼がみられることがある。

四肢の異常については早期に整形外科の評価を行う。骨延長術などの手術を専門とする整形外科での治療が必要である。術後の機能訓練も重要である。

10) 歯科、口腔

口唇口蓋裂を稀に合併する。齲歯予防も行う。

D. 考察

VATER 連合症候群の多くは気管食道瘻や食道閉鎖、先天性心疾患を合併するため、小児外科や心臓外科の専門的診療体制を持つ医療機関での入院治療が必要となる。脊椎や四肢異常を伴うため、整形外科の治療も必要である。包括的な診療体制の構築が必要である。

VATER 連合症候群の確定にいたらず、原因不明の先天異常症候群として診断が確定してない例もありうる。主要症状への対応だけでなく、可能性のある多様な病態に対応するためには早期に正確な診断が重要である。

E. 結論

VATER 連合症候群の年齢別フォローアップガイドラインを作成した。

VATER 連合症候群の概念が小児医療で浸透してきたのは最近20年ほどであるので、正確な診断を受けていない症例も存在する。生後早期に診断して関連各科での適切な対応が必要である。長期的な予後の把握のための継続的な研究が必要である。

参考文献

1) B.D.Hall :VATER/VACTERL association: Management of Genetic Syndrome,3rd ed,

Wiley-Liss, New Jersey, pp871-879, 2010
2) B.D.Solomon VATER/VACTERL association
Orphanet Journal of Rare Diseases 2011,6:56

注) 筆者自身の個人的経験、見解も含まれます。

F. 研究発表

発表論文

1) 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.

2) 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

3) 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.

4) 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.

5) 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 sequencing of two patients in a family with 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]

7) Yukiko Kawazu, Noboru Inamura, Futoshi Kayatani, Nobuhiko Okamoto, Hiroko Morisaki

Prenatal complex congenital heart disease with Loeys-Dietz syndrome
Cardiology in the Young 2011 on line

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

atypical X-linked leukodystrophy. *Clin Genet.* 2011;80:161-6

9) 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

10) 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.

11) 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;56:707-15.

G. 知的財産権の出願・登録

なし

表1 新生児・乳児 健康管理チェック項目・ガイドライン

	新生児期	乳児期
総合的	NICU 入院治療 総合診察・遺伝学的検査 遺伝カウンセリング実施 家族支援	総合診察・身体計測 遺伝学的検査 家族支援 在宅医療管理 予防接種
発達・神経系	仙骨部陥凹 脊椎エコー 先天性側彎 レントゲン 筋緊張の評価	頭囲計測 水頭症鑑別 精神運動発達評価 理学療法実施
心臓・循環器系	心エコー・心電図・胸部 XP 先天性心疾患精査・治療	先天性心疾患手術 術後経過観察 RS ウィルス予防
消化器系	哺乳力評価・XP、エコー 嚥下障害の評価管理 食道閉鎖・気管食道瘻治療 鎖肛 胎便排泄、肛門確認	食道閉鎖術後管理 鎖肛術後管理 ストマケア 経口・経管栄養評価 鼠径ヘルニア
気道・呼吸器系	後鼻孔閉鎖・狭窄確認 気道検査・呼吸状態管理	喉頭・気管軟化症
耳鼻咽喉科	聴力検査（ABR など） 顔面神経麻痺 耳介の形態（左右比較） 内耳・中耳検査（CT）	聴力検査・補聴器 顔面神経麻痺 耳介の形態（左右比較） 内耳・中耳検査（CT）
眼科	虹彩・眼底検査 小眼球など精査	虹彩・眼底検査 眼位
泌尿器系 内分泌	外性器所見（精巣 陰茎） 腎エコー	外性器所見（精巣 陰茎） 腎エコー
整形外科	筋骨格系評価 橈骨 指趾奇形評価 脊椎奇形 脊椎癒合不全	脊椎変形 橈骨 指趾奇形評価 斜頸 股関節脱臼評価
歯科・口腔	口唇・口蓋検査 哺乳力評価	口唇裂修復術 生歯状態確認

表2 幼児・学童期 健康管理チェック項目・ガイドライン

	幼児期	学童期以降
総合的	総合診察 身体発育評価 家族支援 療育機関と連携 予防接種実施	総合診察 身体発育評価 家族支援 学校と連携
発達・神経系	療育実施 就学準備 心理発達テスト 水頭症術後フォロー 脊髄係留に注意	就学相談・支援教育 心理発達テスト
心臓・循環器系	先天性心疾患フォロー 血圧測定	循環器定期健診 血圧測定
消化器系	胃食道逆流症管理 便秘管理 経口・経管栄養管理 摂食嚥下訓練	便秘管理 経口・経管栄養管理
気道・呼吸器系	喉頭・気管軟化症 呼吸器感染対策	
耳鼻咽喉科	定期的聴力検査 中耳炎治療 言語聴覚訓練	定期的聴力検査 中耳炎治療 言語聴覚訓練
眼科	視力検査・視能訓練 斜視 屈折異常 定期的眼科検診	視力検査・視能訓練 斜視 屈折異常 定期的眼科検診
泌尿器系 内分泌系	定期健診／検尿 神経因性膀胱鑑別	定期健診／検尿 神経因性膀胱鑑別
整形外科	筋骨格系検査 側彎評価 理学療法 作業療法	筋骨格系検査 側彎治療 理学療法 作業療法
歯科・口腔	定期的歯科検診 う歯予防	定期的歯科検診 う歯予防 必要に応じ矯正歯科

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
 VATER症候群と表現形が重複する先天奇形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

VATER 症候群(VATER 連合)は椎骨異常(Vertebrae anomalies)、肛門奇形(Anal atresia)、気管食道瘻(Tracheoesophageal fistula)、橈骨奇形および腎奇形(Radial and Renal dysplasia) の 5 徴候の頭文字の組み合わせで命名されたものである。心奇形(Cardiac anomaly)と橈骨以外の四肢異常(Limb anomalies)を合わせて VACTERL 症候群(VACTERL 連合)とよぶこともある。複数の臓器において先天異常が発症する機序は不明であり、その発生病態の解明が待たれている。

VATER 症候群を構成する先天奇形は、それぞれ単独であれば様々な既知の奇形症候群やまだ原因の未解明の先天異常症候群に認められることがある。今回当院に通院する先天異常もしくは知的障害を有する患児を対象に、それぞれの奇形を有する患者数と疾患名を抽出し、VATER 症候群を構成する先天奇形を複数もつ患児の有無について検討した。

研究協力者

小崎健次郎(慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター)
 小崎 里華(国立成育医療センター・遺伝診療科)

A. 研究目的

VATER 症候群は、V=椎体異常、A=肛門奇形、TE=気管食道瘻、R=橈骨奇形および腎奇形という 5 徴候の頭文字の組み合わせで命名された症候群である。本症候群において複数の臓器において先天異常が発症する機序は不明であるが、異常を持つ臓器の発生時期の多くが胎生期の初期(原腸形成期)であることから、この時期に胎児の広い範囲に障害が起きていると推測されている。

VATER 症候群を構成する要素としての先天奇形は、他の先天奇形症候群にも多く合併するものである。今回、VATER 症候群を構成する先天奇形を複数もつ患児の有無について検討するため、当院通院中の患児を対象に抽出し検討した。

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患児を対象として、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えた情報を元に、後方視的に VATER 症候群を構成する要素である先天奇形を有する患児情報を抽出し、その疾患名と数について検討した。

対象:愛知県心身障害者コロニー中央病院小児内科を受診中もしくは過去 10 年以内に受診したことのある年齢 20 歳未満の患者 1758 名。

(倫理面への配慮)

今回の調査は、後方視的な観察調査であり患児の個人名が特定されることはない。患者らは未成年であるため、情報の収集に際しては代理人である両親に対して説明を行い同意を得た上で、個人情報保護の観点から患者氏名が特定されることのないように留意した。

C. 研究結果

V=椎体異常
 3MC 症候群 1 例
 BRESEK 症候群 1 例
 Waardenburg 症候群 1 例
 Kabuki 症候群 1 例
 Cat Eye 症候群 1 例
 22q11.2 欠失症候群 1 例
 原因未特定の MCA/MR 1 例

A=肛門奇形
 Down 症候群 10 例
 Cat Eye 症候群 2 例
 Opitz 症候群 1 例
 原因未特定の MCA/MR 2 例

TE=気管食道奇形(食道閉鎖含む)
 Opitz 症候群 1 名
 Down 症候群 2 例
 CHARGE 症候群 2 例
 原因未特定の MCA/MR 1 例

R=橈骨奇形
 Williams 症候群 2 例
 Down 症候群 1 例
 Cornelia de Lange 症候群 1 例
 Klinefelter 症候群 1 例
 Oculo-Facio-Cardio-Dental 症候群 1 例
 Opitz 症候群 1 例

R=腎奇形
 Sotos 症候群 4 例
 Kabuki 症候群 2 例
 Wolf-Hirschhorn 症候群 2 例

Williams 症候群	1 例
Simpson-Golabi-Behmel 症候群	1 例
XYY 症候群	1 例
Emanuel 症候群	1 例
22q11.2 欠失症候群	1 例
22q13.3 欠失症候群	1 例
Turner 症候群	1 例
Rubinstein Taybi 症候群	1 例
BRESEK 症候群	1 例
BOR 症候群	1 例
その他の染色体異常症	3 例
原因未特定の MCA/MR	3 例

上記を複数有する患者

Opitz 症候群	1 例 (V+TE+R)
BRESEK 症候群	1 例 (V+R)
Cat Eye 症候群	1 例 (V+A)

D. 考察

VATER 症候群(VATER 連合)は、V=椎体異常、A=肛門奇形、TE=気管食道瘻、R=橈骨奇形および腎奇形の頭文字の組み合わせで命名されている。未だこのように複数の臓器に先天異常が発生する原因は不明である。胎生期のごく初期(原腸形成期)に複数の部位に同時に発生異常が起きていると考えられる。

今回愛知県心身障害者コロニー中央病院小児内科に受診通院中の患児約 1700 名を対象にして、VATER 症候群を構成する各徴候について、それらの奇形を有する患児について抽出しその疾患名を列挙した。

椎体異常は比較的頻度の少ない先天奇形であり、染色体異常症を伴うことが少ないと言われる。今回の検討でも染色体異常症は 22q11.2 欠失症候群の 1 例だけであり、他は比較的まれな遺伝子異常症である。最近 IFAP 症候群とアレリックであることが報告された BRESEK 症候群は脊椎奇形を高率に有する。

鎖肛を含む肛門奇形は、ダウン症候群以外には比較的まれな合併症である。これもダウン症以外には染色体異常症に伴うことは多くない。

症候群の一つの症状としての気管食道奇形は Opitz 症候群と CHARGE 症候群にみられた他、原因不明の多発奇形精神遅滞患児に 2 名みられた。橈骨奇形は比較的頻度の高い症候群のまれな合併症として認められた。

腎の形成異常や形態異常は多くの症候群に合併する非特異的な先天奇形である。水腎症などのように他の部位の奇形の影響で二次的に形態異常が生じる例もあり、厳密に検討するためにはそれらを評価する必要がある。

上記を複数有する患者として、Opitz 症候群が 1 例(V+TE+R)、BRESEK 症候群が 1 例(V+R)、Cat Eye 症候群が 1 例(V+A)であった。

一般に染色体異常症が少ないと言われる脊椎奇形であるが、Cat eye 症候群(22q tetrasomy)、22q11.2 欠失症候群においてはその合併が知られている。

複数の部位の発生異常を伴う先天異常症候群が、VATER 症候群の鑑別診断として重要である。例として Opitz G/BBB 症候群、Baller-Gerold 症候群、CHARGE 症候群、Currarino disease、22q11.2 欠失症候群、Fanconi anemia、Feingold 症候群、Fryns 症候群、MURCS association、oculo-auriculo-vertebral spectrum、Pallister-Hall 症候群、Townes-Brocks 症候群、などが列挙される。

診断基準の存在しない VATER 症候群であるため、VATER 症候群を見逃すことなく診断するためには、比較的他の症候群での合併の少ない椎体異常や気管食道奇形を有する患児の治療に当たる小児外科や整形外科において、それらの奇形を有する患児の奇形学的な診療を遺伝科医に依頼するルートをあらかじめ作っておくことも必要であろう。

E. 結論

VATER 症候群を構成する先天奇形を複数もつ患児の有無について検討するため、当院通院中の患児を対象に抽出し、Opitz 症候群、BRESEK 症候群、Cat Eye 症候群において複数要素の合併を認めた。

F. 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

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

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当無し

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
VATER症候群の次世代シーケンサーによる遺伝子解析
研究分担者 工藤 純
慶應義塾大学医学部遺伝子医学研究室 教授

研究要旨

VATER症候群(VATER連合)は多発奇形症候群である。一部の症例がSALL1遺伝子の変異により発症することが知られているが、大部分の症例で遺伝的原因は未解明である。VATER症候群の原因となる未知の新規原因遺伝子の解明を目指し、次世代DNAシーケンサーで全エクソン領域を解読する「エクソーム解析」を行なった。当班で収集したVATER症候群患者5人を対象として、ゲノム上のエクソン領域のみを選択的に濃縮した後、次世代シーケンサーを用いてシーケンシングを行なった。その後、研究協力者 清水らが開発した、自動化コンピュータプログラム群(いわゆるパイプライン)を用いて、粗DNA配列データをヒトゲノム参照配列にマッピングしたところ、平均100倍以上のカバー率でエクソン領域のシーケンスが得られていることが判明し、実験は成功したことが分かった。今後、得られたデータの詳細な解析からVATER症候群の発症原因となる新規原因遺伝子の解明が期待される。

研究協力者

清水厚志 (慶應義塾大学医学部分子生物学教室)
鳥居千春 (慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター)
小崎健次郎 (慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター)

A. 研究目的

VATER症候群(VATER連合)は多発奇形症候群である。一部の症例がSALL1遺伝子の変異により発症することが知られているが、変異の同定されない症例が大部分である。本研究では、次世代DNAシーケンサーで全エクソン領域を解読する「エクソーム解析」によるVATER症候群の原因となる未知の新規原因遺伝子の解明を目指す。

B. 研究方法

当班で収集したVATER症候群患者5人とそのうち1人の患者については両親を含めた親子トリオの計7人を対象として、アジレント社シユアセレクトとイルミナ社次世代シーケンサーGAIIxを用いたエクソーム解析を行った。

末梢血から得られたゲノムDNAをアコースティックソルビライザー(Covaris)によって断片化した後、アジレント社のエクソンキャプチャーキット(SureSelect Human All Exon kit)を用いてエクソン領域のDNAを選択的に回収し、アダプターを連結し、PCR法で増幅後、イルミナ社GAIIxで75塩基のペアエンドシーケンシングを行った。その後、清水らが開発した、自動化コンピュータプログラム群(いわゆる解析パイプライン)を用いて、粗DNA配列データをヒトゲノム参照配列にマッピングした。

解析にあたっては個人情報保護に関する法律を踏まえ、文部科学省・厚生労働省・経済産業省「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、文部科学省・厚生労働省「疫学研究指針」を2. 遵守し、倫理委員会の承認の下に研究を実施した。

C. 研究結果

エクソーム解析で得られた7人の粗DNA配列データをヒトゲノム参照配列にマッピングした結果、平均100倍以上のカバー率でエクソン領域のシーケンスが得られていることが判明し、実験は成功したことが分かった。

D. 考察

VATER症候群患者5人のエクソーム解析で十分なカバー率のエクソンの配列データを得ることができた。今後のデータ解析で、塩基置換、欠失、挿入変異のリストを作成し、さらにdbSNPsや1000人ゲノムプロジェクトのデータに含まれる既知の塩基置換のアノテーションを比較することで、新規変異の同定を試みる予定である。親子トリオ例では、de novo変異から、候補遺伝子が少数に絞られる可能性もあり、さらにVATER症候群5人の中で複数の患者に共通する変異遺伝子に着目し、原因遺伝子を発見する予定である。

E. 結論

VATER症候群(VATER連合)の大部分の症例で遺伝的原因は未解明である。次世代シーケンサーを用いたエクソーム解析により、新規原因遺伝子の発見が期待される。

F. 研究発表

論文発表
小崎健次郎、工藤 純:次世代シーケンサーを用いた疾患原因遺伝子の探索—倫理的な配慮も含めて—、細胞工学 30(8):806-807 (2011)

学会発表
なし

G. 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. 患者5名と両親計7名のエキソーム解析で得られた塩基配列データのまとめ

	Total reads	Total mapped reads	On targeted CDS (bp)	Av. of depth (Reads/nt)
患者1	117,103,076	115,526,592	5,078,986,667	119.2
患者2	107,302,904	106,152,359	4,880,742,560	114.5
患者3	110,611,358	109,322,489	4,463,698,283	104.7
患者4	114,427,568	112,998,801	4,942,971,839	116.0
患者5	112,393,300	110,922,079	4,733,066,826	111.1
患者5父	112,701,500	111,134,239	4,964,548,343	116.5
患者5母	103,216,216	102,082,607	4,542,273,041	106.6

研究要旨

VATER症候群は原因不明な多発奇形症候群である。小児外科的な観点からは、内蔵奇形、とりわけ、食道・気管の奇形と直腸肛門奇形が重要である。本研究では、全国調査を行い、VATER症候群と診断された症例を対象として、小児外科的な内臓奇形の実態について調査した。

一次調査にて VATER 症候群 (VATER 連合) の治療経験ありとの回答を得た 111 施設に二次調査を実施し、回答の得られた 120 例を対象として小児外科的な合併奇形を総括した。

鎖肛は 120 例中 87 例 (72.5%)、食道気管奇形は 120 例中 93 例 (77.5%) に認められた。120 例という比較的多数の患者を対象として、日本人 VATER 症候群患者における小児外科的症候の分布を初めて明らかにすることができた。食道気管瘻の頻度が比較的高く、鎖肛と同程度であることが明らかになった。鎖肛は中間位以上が多い傾向がみられた。心奇形の重症度によっては、外科治療の治療戦略を総合的に評価して進めていく必要があると考えられた。

研究協力者

小崎里華 (国立成育医療研究センター)

A. 研究目的

VATER症候群は原因不明な多発奇形症候群である。小児外科的な観点からは、消化管奇形 (食道・気管の奇形、直腸肛門奇形)、心奇形、腎奇形が重要である。本研究では、全国調査を行い、VATER症候群と診断される症例を対象として、小児外科的な奇形の実態について調査した。

B. 研究方法

一次調査にて VATER 症候群 (VATER 連合) の治療経験ありとの回答を得た 111 施設に二次調査を実施し、回答の得られた 120 例を対象として小児外科的な合併奇形を総括した。

C. 研究結果

消化管奇形について

二次調査で回収された 120 例のうち、鎖肛は 120 例中 87 例 (72.5%)、食道気管奇形は 120 例中 93 例 (77.5%) に認められた。

アンケートで集積された 120 例のうち、水頭症合併症例と母体糖尿病合併症例は、病因論的には他の VATER 症候群患者と区別すべきであることが先行研究により示されていることから、112 例に限った解析もおこなった。それぞれの異常のスペクトラムとその頻度について表 1 に示す。

鎖肛は 112 例中 80 例 (71.5%)、食道気管奇形は 112 例中 89 例 (79.5%) に認められた。

食道閉鎖症の病型である Gross 分類では、回答のあった 84 例中、A 型が 7 例、B 型が 1 例、C 型が 74 例、D 型が 2 例で、食道閉鎖症全般でいわれている頻度と同様で、C 型が圧倒的多数を占めた。十二指腸閉鎖を示した症例を 10 例に認め、注意すべき合併症と考えられた。

直腸肛門奇形について

鎖肛症例のうち、低位鎖肛は 29.5% と最も多

く、次いで高位鎖肛が 25%、残り中間位鎖肛が 17.5% であった。中間位症例は主に直腸尿道瘻であった。食道奇形は一般的な頻度と同様であったが、鎖肛に関しては高位鎖肛の頻度が比較的高いことが明らかとなった。

腎奇形について

VATER症候群の腎奇形で代表的な腎無形成・低形成は全体の38.4%と4割程度であった。機能的問題として膀胱尿管逆流が認められる症例が21.5%にみられた。

心奇形について

全体の68.7%に心奇形が認められた。VSDは35.8%、ASDは23.3%、PDAは17.9%と非重症例が多くみられたが、TOFも10.8%に認められた。

D. 考察

120 例という比較的多数の患者を対象として、日本人 VATER 症候群患者における小児外科的症候の分布を初めて明らかにすることができた。

小児外科施設の参加が多いこともあり、食道気管瘻の頻度が比較的高く、鎖肛と同程度であることが明らかになった。小児外科領域では、食道閉鎖症症例に対して VATER 症候群の有無を検索する頻度が一般に高いが、VATER 症候群に C 型が多く認められることから、日常臨床において、より密に症候群の有無を検索する必要があると考えられた。

鎖肛も治療に難渋する中間位以上の症例が多い傾向が認められた。術後の排便機能傷害を残す症例が多くなることを考え合わせると、本症候群の長期フォローアップの重要性が浮き彫りにされた。

腎疾患については、代表的な腎無形成・低形成は全体の 38.4% と 3 割程度であった。機能的問題として膀胱尿管逆流が認められる症例が 2 割に認められ、解剖学的異常を伴わなくても、腎