

20112823/A

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患克服研究事業

遺伝子修復異常症（Bloom 症候群、Rothmund-Thomson  
症候群、RAPADILINO 症候群、Baller-Gerold 症候群）の  
実態調査、早期診断法の確立に関する研究

平成 23 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 金子 英雄

平成 24 (2012) 年 3 月

# 目 次

## I. 総括研究報告

遺伝子修復異常症（Bloom 症候群、Rothmund-Thomson 症候群、RAPADILINO 症候群、Baller-Gerold 症候群）の実態調査、早期診断法の確立に関する研究

研究代表者 金子英雄（国立病院機構長良医療センター）…………… 1

（資料）研究の役割分担のシユーマ

Rothmund-Thomson 症候群診断指針

Rothmund-Thomson、RAPADILINO、Baller-Gerold 症候群診断指針

## II. 分担研究報告

1. RAPADILINO 症候群、Baller-Gerold 症候群の一次調査

金子英雄（国立病院機構長良医療センター）…………… 13

2. Bloom 症候群の二次調査の解析

金子英雄（国立病院機構長良医療センター）…………… 16

3. 長期間の経過観察を行った Bloom 症候群症例に関する研究

田内久道（愛媛大学医学部）…………… 19

4. 造血幹細胞移植を施行された Bloom 症候群の 1 例

谷口修一（虎の門病院血液内科）…………… 21

金子英雄（国立病院機構長良医療センター）

5. Rothmund-Thomson 症候群の二次調査の解析

山崎直也（国立がん研究センター皮膚科）…………… 24

6. Bloom 症候群における BLM タンパクの発現に関する検討

清河信敬（国立成育医療研究センター）…………… 26

7. Bloom 症候群と Ataxia telangiectasia における T 細胞多様性の障害

谷内江昭宏（金沢大学医薬保健研究域医学系小児科）…………… 29

8. Rothmund-Thomson 症候群類似の表現型を呈した疾患の病態解析

滝田順子（東京大学医学部附属病院）…………… 32

9. Bloom 症候群の最近の海外の報告

深尾敏幸（岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科）…………… 37  
（大学院医学系研究科小児病態学）

10. 小柄な体型を示す新生児の検討

内田 靖（国立病院機構長良医療センター小児科）…………… 39

III. 研究成果の刊行に関する一覧表…………… 43

IV. 研究成果の刊行物・別刷…………… 51

# I. 厚生労働科学研究費補助金統括研究報告書

遺伝子修復異常症（Bloom 症候群、Rothmund-Thomson 症候群、RAPADILINO 症候群、Baller-Gerold 症候群）の実態調査、  
早期診断法の確立に関する研究

研究代表者 金子英雄（国立病院機構長良医療センター）

## （資料）

- ・研究の役割分担のシューマ
- ・Rothmund-Thomson 症候群診断指針
- ・Rothmund-Thomson、RAPADILINO、Baller-Gerold 症候群  
診断指針

遺伝子修復異常症(Bloom 症候群、Rothmund-Thomson 症候群、RAPADILINO 症候群、Baller-Gerold 症候群)の実態調査、早期診断法の確立に関する研究

研究代表者 金子 英雄

国立病院機構長良医療センター臨床研究部長

本研究の目的は、Bloom 症候群並びに Rothmund-Thomson 症候群とその類縁疾患である RAPADILINO 症候群、Baller-Gerold 症候群の本邦における実態を明らかにし、早期診断法を確立することで患者の QOL の向上を図ることである。Bloom 症候群の迅速診断法の確立のため、病因遺伝子産物 BLM タンパクの発現についての検討を行った。さらに、Bloom 症候群における免疫不全の病態を T 細胞リセプターのレパートアを解析し明らかにした。Bloom 症候群に発症した急性骨髄性白血病に対して、臍帯血移植を行った経過をまとめた。また、RAPADILINO 症候群、Baller-Gerold 症候群の一次調査を行い本邦における患者数を把握した。さらに、Rothmund-Thomson の全国調査では、回答のあった 10 例の解析を行った。特徴的な皮疹が診断の根拠とされている場合が多く認められた。以上の結果をもとに、RAPADILINO 症候群、Baller-Gerold 症候群の診断指針案を作製した。

分担者研究者

深尾 敏幸	岐阜大学大学院連合創薬医療 情報研究科医療情報学 教授
谷内江 昭宏	金沢大学医薬保健研究域医学系 小児科 教授
清河 信敬	国立成育医療センター研究所 小児血液・腫瘍研究部 部長
内田 靖	独立行政法人国立病院機構 長良医療センター 部長
滝田 順子	東京大学医学部附属病院無菌 治療部 講師
山崎 直也	国立がん研究センター 皮膚腫瘍科 科長
田内 久道	愛媛大学医学部附属病院 小児科 准教授
研究協力者	
近藤 直実	岐阜大学大学院医学系研究科 小児病態学 教授
松井 永子	岐阜大学医学部附属病院 小児科 講師
寺本 貴英	岐阜大学医学部附属病院 小児科 講師
折居 建治	岐阜大学医学部附属院 NICU 准教授
大西 秀典	岐阜大学医学部附属病院 小児科 助教

谷口 修一 虎の門病院血液内科 部長

A. 研究目的

Bloom 症候群は、生下時からの小柄な体型、日光過敏性紅斑、免疫不全を特徴とする常染色体劣性の遺伝病である。さらに際立った特徴は、高率に癌腫が合併することである。国外での報告では、20 歳代までに約 1/3 の Bloom 症候群がなんらかの癌腫を発症している。また、複数の癌腫を合併することもしられており、早期に診断して、定期的にフォローすることが重要である。一方、Rothmund-Thomson 症候群は、小柄な体型、日光過敏性紅斑、多形皮膚萎縮症を特徴とする常染色体劣性の遺伝病である。同様に高率に癌腫(特に、骨肉腫、皮膚扁平上皮癌等)を合併する。RAPADILINO 症候群、Baller-Gerold 症候群は Rothmund-Thomson

症候群の類縁疾患である。RAPADILINO 症候群は、以下の特徴を有する。橈骨欠損・低形成 (radial hypoplasia/aplasia)、膝蓋骨低形成 (patella hypoplasia)、口蓋の低形成、口蓋裂 (cleft palate)、慢性の下痢 (diarrhea)、関節の脱臼 (dislocated joints)、小柄な体型 (little size)、四肢の奇形 (limb malformation)、細長い鼻 (nose slender)、正常な知能 (normal intelligence)、多形皮膚萎縮は認められない。一方、Baller-Gerold 症候群は、頭蓋骨早期融合と橈骨欠損・低形成を特徴とする。

病因遺伝子は DNA の複製・修復に関与する DNA ヘリカーゼである BLM 遺伝子と RECQL4 遺伝子である。これらは同様な症状を示し、診断に苦慮する場合も少なくない。昨年の本研究班で、Bloom 症候群と Rothmund-Thomson 症候群の診断指針を作製した。本年度は、Bloom 症候群と Rothmund-Thomson 症候群の二次調査の解析を行い、さらに病態の解析を進めた。また、RAPADILINO 症候群、Baller-Gerold 症候群の一次調査を行った。これらの解析を通じて、RAPADILINO 症候群、Baller-Gerold 症候群の診断指針案を作製した。

## B. 研究方法

一次アンケートは、今までに当該施設において Bloom 症候群または Rothmund-Thomson 症候群、RAPADILINO 症候群、Baller-Gerold 症候群の確定例または、疑い例を診療したことがあるかについて、質問した。送付先は、全国の小児科専門医研修施設 515 病院、皮膚科専門医研修施設 500 病院、がん診療拠点病院 377 病院に対して、アンケート調査を行った。一次調査で診療経験ありの回答を得た

施設に二次調査票を送付し、詳細な検討を行った。

Bloom 症候群において、長期経過観察を行った症例と、造血幹細胞移植を行った症例につき報告した。

Bloom 症候群は、生下時からの小柄な体型を特徴とする。そこで、長良医療センターの低身長・体重 (small for gestational age) の頻度をデータベースから後方視的に検討した。

Bloom 症候群では、免疫機能に障害が認められるが、免疫細胞のどの分化段階で、障害が生じているかを明らかにするため T 細胞のレポーターについてフローサイトメーターを用いて解析した。

Bloom 症候群の病因遺伝子産物 BLM の発現を迅速に解析することで Bloom 症候群の、簡易スクリーニング法を確立するために、細胞の培養条件を変えて、発現の変化について検討した。

### (倫理面への配慮)

臨床情報を収集する場合は、連結可能匿名化する。一次調査、二次調査に関しては、「Bloom 症候群とその類縁疾患の実態調査、早期診断法の確立に関する研究」、遺伝子変異解析に関しては、「先天性免疫不全症の原因遺伝子同定および病態形成機序の解明」として、倫理委員会の承認を既に得ている。十分なインフォームドコンセントを行ったのち、書面にて署名を得て行った。

## C. 研究結果

### 1) RAPADILINO 症候群、Baller-Gerold 症候群の全国アンケート調査

小児科専門医研修施設の 81.4%、皮膚科

研修施設の 58.4%、がん診療拠点病院の 42.4%から回答を得た。RAPADILINO 症候群の確定例は 2 例、疑い例が 1 例、Baller-Gerold 症候群の確定例は 0 例、疑い例が 1 例であった。いずれも、小児科からの報告であり、Rothmund-Thomson 症候群の確定例が、ほとんど皮膚科からの報告であったのと異なる傾向にあった。

## 2) Bloom 症候群の二次調査

Bloom 症候群の二次調査を集計した。10 例中 4 例が死亡していた。10 例中 6 例に B 細胞系のリンパ腫が認められた。MDS が 2 例に認められた。10 例中 5 例に糖尿病が合併していた。

IgM の低値 (50mg/dl 以下) が 9 症例中 7 例に認められ、Bloom 症候群に特徴的な免疫不全の表現型と考えられた。易感染の程度としては、中耳炎の記載はあったが、その程度は、強くなかった。

また、Bloom 症候群の 2009 年から 2011 年にかけて国際誌に報告された Bloom 症候群の症例 4 例について検討を加えた

## 3) Bloom 症候群の症例検討

成長障害のため 1 歳 4 ヶ月時に受診した Bloom 症候群の男児を 28 歳まで経過観察を行うことができた。経過中十二指腸悪性リンパ腫 (B 細胞性) に罹患したが手術と化学療法により治癒した。また、日光過敏症、軽度の精神発達遅滞、低身長とやせが認められた。

他の症例では Bloom 症候群に合併した急性骨髄性白血病に、臍帯血を用いた造血幹細胞移植を施行した症例を経験した。3 回目の臍帯血移植により、生着が得られたが

移植後 208 日から、肺炎が急激に悪化し ARDS となり、移植後 213 日で呼吸不全のため死亡した。Bloom 症候群のがん治療は、症例ごとに対応されており、症例の集積が必要と考えられた。

## 4) Rothmund-Thomson 症候群の二次調査

Rothmund-Thomson 症候群の二次調査を集計した。10 例中 8 例が男性であった。小柄な体型が 7 例に認められた。生下時の体重の記載がある 2 例は、いずれも低出生体重児であった。多形皮膚萎縮症が 8 例に認められ、診断の根拠とされている場合が多かった。発癌に関して 10 症例中 2 例に骨肉腫が認められた。RecQL4 遺伝子検査は 10 例中 4 症例で施行されていた。これらの症例では RecQL4 遺伝子変異は認められなかった。

## 5) Bloom 症候群の BLM タンパクの発現

Bloom 症候群の簡易スクリーニング法として、フローサイトメトリーによる BLM 蛋白検出法の確立を試みた。昨年度の検討結果をもとに、さらにマウス単クローン性抗 BLM 抗体の新たなクローンについて検討し、最も検出効率の良いクローンを選定した。一方、健常人の末梢血を採血後、様々な条件で BLM 蛋白の検出を検討したところ、採血直後より、採血翌日の方が BLM 蛋白の発現量が高く、また培養することによってさらにその発現量が高くなることが判明した。

今後、至適な解析条件を確定することにより、フローサイトメトリーによる BLM 蛋白検出は、Bloom 症候群診断の簡易スクリーニング法として応用可能と考えられる。

## 6) Bloom 症候群の免疫能の解析

Bloom 症候群においては、進行性の T 細胞機能障害が存在する可能性が示唆されるが、その実態はよくわかっていない。同様な DNA 修復機序の障害を特徴とする遺伝性疾患である Ataxia telangiectasia (AT) との比較を行うことにより、Bloom 症候群に特徴的な T 細胞分化障害を明らかにすることを目的とした。ほぼ同年齢 (20 歳前後) の AT 2 例と、Bloom 症候群 2 例を対象として、末梢血 T 細胞亜群分布ならびに TCR 多様性を解析した。AT 症例では thymic extract を反映する CD45RO 陰性ナイーブ T 細胞の著明な減少を認めた、一方 Bloom 症候群ではナイーブ T 細胞は比較的保持されており、加齢に伴う減少も認めなかった。T 細胞多様性の低下も AT に比べ Bloom 症候群では軽度に留まった。以上の結果は、Bloom 症候群における T 細胞機能異常が限定的であることを示唆している。

## 7) RAPADILINO 症候群、Baller-Gerold 症候群診断指針の作成

Rothmund-Thomson 症候群の診断指針に従い診断された症例のなかで、頭蓋骨早期融合、狭頭、短頭症を有するものを Baller-Gerold 症候群、多形皮膚萎縮等の皮膚症状がないものを RAPADILINO 症候群とした。しかし、これらの 3 つの症候群は、RecQL4 の障害により発症する一群と、別の病因により発症するものも含まれている。今後、RecQL4 遺伝子異常を示す疾患群とそれ以外のものを、区別して考える必要がある。

また、Rothmund-Thomson 症候群の発症分子機構を解明するために多重がん、精神運動発

達遅滞、低身長、骨異常、先天性白内障を合併し、Rothmund-Thomson 症候群類似の表現型を呈した症例の網羅的遺伝子解析を施行した。

## 8) 小柄な体型を示す新生児の検討

今年度は診断の端緒としての低身長に着目し、SGA (small for gestational age) 性低身長症の頻度とフォローアップの現況について検討した。5 年間で基準を満たす SGA 児は、染色体異常や多発奇形等の基礎疾患をもつ患児を除外すると、114 例 (12.7%) であり、正期産児 (在胎 37 週以降) の割合が多かった。そのうち 18 名がフォローから脱落していた。生下時よりの低身長を呈する児の中に Bloom 症候群や Rothmund-Thomson 症候群が含まれている可能性がある。成長障害を認める小児は、Bloom 症候群や Rothmund-Thomson 症候群も念頭に置く必要があると考えられた。

## D. 考 察

本研究班の目的は、Bloom 症候群、Rothmund-Thomson 症候群とその類縁疾患である RAPADILINO 症候群、Baller-Gerold 症候群の本邦における、実態を明らかにし、診断指針の作成を行うことである。今年度に計画した研究をほぼ実施することができた。今後、RAPADILINO 症候群、Baller-Gerold 症候群に関して、二次調査を予定しており、さらに詳細に解析する予定である。Bloom 症候群、Rothmund-Thomson 症候群の、生命予後を左右するのは、悪性腫瘍の合併である。本診断指針を一般の小児科医、皮膚科医、内科医等に、広く知ってもらうことで、早期に診断される症例が増え、生命予後の改善につながると考えられる。次年度は、

さらに研究を進展させ 4 疾患についての基礎的検討、臨床情報を加味して診断指針を改良する予定である。

#### E. 結 論

平成 23 年度難治性疾患克服研究事業、研究奨励分野の「遺伝子修復異常症 (Bloom 症候群、Rothmund-Thomson 症候群、RAPADILINO 症候群、Baller-Gerold 症候群) の実態調査、早期診断法の確立に関する研究」班にて、Bloom 症候群と Rothmund-Thomson 症候群の患者数の把握を行い、研究班で得られた二次調査票の解析などの成果を加味して、RAPADILINO 症候群、Baller-Gerold 症候群の診断指針案の作製を行うことができた。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Kaneko H, Fukao T, Kasahara K, Yamada T, Kondo N. Augmented cell death with Bloom syndrome helicase deficiency. *Mol Med Report.* 2011;4: 607-9.
2. Morita H, Kaneko H, Ohnishi H, Kato Z, Kubota K, Yamamoto T, Matsui E, Teramoto T, Fukao T, Kasahara K, Kondo N. Structural property of soybean protein P34 and specific IgE response to recombinant P34 in patients with soybean allergy. *Int J Mol Med.* 2011 [Epub ahead of print]
3. Ohnishi H, Miyata R, Suzuki T, Nose T, Kubota K, Kato Z, Kaneko H, Kondo N. A rapid screening method to detect autosomal-dominant ectodermal dysplasia with immune deficiency syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 [Epub ahead of print]
4. Funato M, Fukao T, Sasai H, Hori T, Terazawa D, Kubota K, Ozeki M, Orii K, Kaneko H, Kondo N. Successful treatment of pediatric immune thrombocytopenic purpura associated with ulcerative colitis. *Pediatr Int.* 2011 Oct;53(5):771-3.
5. Funato M, Kaneko H, Kubota K, Ozeki M, Kanda K, Orii K, Kato Z, Fukao T, Kondo N. Pediatric acute lymphoblastic leukemia mimicking Henoch-Schönlein purpura. *Pediatr Int.* 2011 Oct;53(5):766-8.
6. Funato M, Kaneko H, Ohkusu K, Sasai H, Kubota K, Ohnishi H, Kato Z, Fukao T, Kondo N. Refractory chronic pleurisy caused by *Helicobacter equorum*-like bacterium in a patient with X-linked agammaglobulinemia. *J Clin Microbiol.* 2011 Sep;49(9):3432-5. Epub 2011 Jun 15.
7. An Y, Ohnishi H, Matsui E, Funato M, Kato Z, Teramoto T, Kaneko H, Kimura T, Kubota K, Kasahara K,



- Kondo N. Genetic variations in MyD88 adaptor-like are associated with atopic dermatitis. *Int J Mol Med*. 2011 Jun;27(6):795-801.
8. Morita H, Kaneko H, Ohnishi H, Kato Z, Kondo N. Antigen-specific immune response to endotoxin-free recombinant P34. *Allergy*. 2011 Jul;66(7):985-6.
  9. Ohnishi H, Teramoto T, Iwata H, Kato Z, Kimura T, Kubota K, Nishikomori R, Kaneko H, Seishima M, Kondo N: Characterization of NLRP3 Variants in Japanese Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome Patients. *J Clin Immunol* in press
  10. Fukao T, Sass JO, Kursula P, Thimm E, Wendel U, Ficicioglu C, Monastiri K, Guffon N, Varic I, Zabot M-T, Kondo N. Clinical and molecular characterization of five patients with Succinyl-CoA:3-ketoacid CoA transferase (SCOT) deficiency. *Biochimica Biophysica Acta Molecular Basis of Disease* 1812:619-24, 2011
  11. Macdonald MJ, Longacre MJ, Stoker SW, Kendrick MA, Thonpho A, Brown LJ, Hasan NM, Jitrapakdee S, Fukao T, Hanson MS, Fernandez LA, Odorico J. Differences between human and rodent pancreatic islets: low pyruvate carboxylase, ATP citrate lyase and pyruvate carboxylation; high glucose-stimulated acetoacetate in human pancreatic islets. *J Biol Chem*. 286:18383-18396, 2011
  12. Fukao T, Maruyama S, Ohura T, Hasegawa Y, Toyoshima M, Haapalainen AM, Kuwada N, Imamura M, Yuasa I, Wierenga RK, Yamaguchi S, Kondo N. Three Japanese patients with beta-ketothiolase deficiency who share a mutation, c.431A>C (H144P) in ACAT1: subtle abnormality in urinary organic acid analysis and blood acylcarnitine analysis using tandem mass spectrometry. *JIMD Reports* in press
  13. Okubo J, Takita J, Chen Y, Oki K, Nishimura R, Kato M, Sanada M, Hiwatari M, Hayashi Y, Igarashi T, Ogawa S: Aberrant activation of ALK kinase by a novel truncated form ALK protein in neuroblastoma. *Oncogene*. 2012 Jan 16. doi: 10.1038/onc.2011.616. [Epub ahead of print]
  14. Shiba N, Park MJ, Taki T, Takita J, Hiwatari M, Kanazawa T, Sotomatsu M, Ishii E, Arakawa H, Ogawa S, Hayashi Y: CBL mutations in infant acute lymphoblastic

- leukaemia. *Br J Haematol.* 156: 672-674, 2012
15. Miura K, Sekine T, Takamizawa M, Terashima H, Furuya A, Koh K, Takita J, Ida K, Igarashi T: Early occurrence of nephrotic syndrome associated with cord blood stem cell transplantation. *Clin Exp Nephrol.* Oct 12. 2011 [Epub ahead of print]
  16. Takita J, Chen Y, Okubo J, Sanada M, Adachi M, Ohki K, Nishimura R, Hanada R, Igarashi T, Hayashi Y and Ogawa S: Aberrations of NEGR1 on 1p31 and MYEOV on 11q13 in neuroblastoma. *Cancer Science.* 102:1645-1650, 2011
  17. Shiba N, Taki T, Park MJ, Nagasawa M, Kanazawa T, Takita J, Ohnishi H, Sotomatsu M, Arakawa H, Hayashi Y: CBL mutation in childhood therapy-related leukemia. *Leukemia.* 25: 1356-1358, 2011
  18. Oki K, Takita J, Hiwatari M, Nishimura R, Sanada M, Okubo J, Adachi M, Sotomatsu M, Kikuchi A, Igarashi T, Hayashi Y, Ogawa S: IDH1 and IDH2 mutations are rare in pediatric myeloid malignancies. *Leukemia.* 25:382-384, 2011
  19. Ogawa S, Takita J, Sanada M, Hayashi Y: Oncogenic mutations of ALK in neuroblastoma. *Cancer Sci.* 102:302-308, 2011
  20. Yoshida K, Sanada M, Kato M, Kawahata R, Matsubara A, Takita J, Shih LY, Mori H, Koeffler HP, Ogawa S: A nonsense mutation of IDH1 in myelodysplastic syndromes and related disorders. *Leukemia.* 25:184-186, 2011
  21. Takahashi K, Oka A, Mizuguchi M, Saitoh M, Takita J, Sato A, Mimaki M, Kato M, Ogawa S, Igarashi T: Interstitial deletion of 13q14.13-q32.3 presenting with Arima syndrome and bilateral retinoblastoma. *Brain Dev.* 33:353-356, 2011
  22. Wada T, Nishimura K, Kuroda M, Asai E, Vu QV, Toma T, et al. A case of acute encephalopathy with hemophagocytic lymphohistiocytosis and clonal T-cell expansion. *Brain Dev* in press.
  23. Yang X, Wada T, Imadome KI, Nishida N, Mukai T, Fujiwara M, et al. Characterization of Epstein-Barr virus (EBV)-infected cells in EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in two patients with X-linked

- lymphoproliferative syndrome type 1 and type 2. *Herpesviridae* in press.
24. Uchida Y, Morita H, Adachi S, Asano T, Taga T, Kondo N: Bacterial meningitis of neonate due to *Lactococcus lactis*. *Pediatr Int* 53, 119-120 (2011)
  25. Wada T, Nishimura K, Kuroda M, Asai E, Vu QV, Toma T, et al. A case of acute encephalopathy with hemophagocytic lymphohistiocytosis and clonal T-cell expansion. *Brain Dev* in press.
  26. Yang X, Wada T, Imadome KI, Nishida N, Mukai T, Fujiwara M, et al. Characterization of Epstein-Barr virus (EBV)-infected cells in EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in two patients with X-linked lymphoproliferative syndrome type 1 and type 2. *Herpesviridae* in press.
  27. Ogasawara N, Katagiri YU, Kiyokawa N, Kaneko T, Sato B, Nakajima H, Miyagawa Y, Kushi Y, Ishida H, Kiso M, Okita H, Sato T, Fujimoto J. Accelerated biosynthesis of neolacto-series glycosphingolipids in differentiated mouse embryonal carcinoma F9 cells detected by using dodecyl N-acetylglucosaminide as a saccharide primer. *J Biochem.* 2011 Mar;149(3):321-30. Epub 2010 Dec 8.
  28. Ohta H, Iwamoto S, Kiyokawa N, Tsurusawa M, Deguchi T, Takase K, Fujimoto J, Horibe K, Komada Y. Flow cytometric analysis of de novo acute myeloid leukemia in childhood: report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. *Int J Hematol.* 2011 Jan;93(1):135-7.
  29. Hasegawa D, Manabe A, Ohara A, Kikuchi A, Koh K, Kiyokawa N, Fukushima T, Ishida Y, Saito T, Hanada R, Tsuchida M: The Tokyo Children's Cancer Study Group. The utility of performing the initial lumbar puncture on day 8 in remission induction therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: TCCSG L99-15 study. *Pediatr Blood Cancer.* (in press)
  30. Katagiri YU, Sato B, Yamatoya K, Taki T, Goto-Inoue N, Setou M, Okita H, Fujimoto J, Ito C, Toshimori K, Kiyokawa N. GalNAc $\beta$ 1,3-linked paragloboside carries the epitope of a sperm maturation-related glycoprotein that is recognized by the monoclonal antibody MC121. *Biochem Biophys Res Commun.* 2011 Mar 18;406(3):326-31. Epub 2011 Feb 17.
  31. Sato B, Katagiri YU, Miyado K, Okino N, Ito M, Akutsu H, Okita H, Umezawa A, Fujimoto J, Toshimori K, Kiyokawa N. Lipid rafts enriched in monosialylGb5Cer carrying the stage-specific embryonic antigen-4 epitope are involved in development

of mouse preimplantation embryos at cleavage stage. BMC Dev Biol. 2011 Apr 14;11:22.

32. Iwamoto S, Deguchi T, Ohta H, Kiyokawa N, Tsurusawa M, Yamada T, Takase K, Fujimoto J, Hanada R, Hori H, Horibe K, Komada Y. Flow cytometric analysis of de novo acute lymphoblastic leukemia in childhood: report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. Int J Hematol. 2011 Aug;94(2):185-92.

33. Inukai T, Kiyokawa N, Campana D, Coustan-Smith E, Kikuchi A, Kobayashi A, Takahashi H, Koh K, Manabe A, Kumagai M, Ikuta K, Hayashi Y, Tsuchida M, Sugita K, Ohara A. Clinical significance of early T-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: Results of the Tokyo Children's Cancer Study Group Study L99-15 Brt J Hematol. (in press)

## 2. 学会発表

1. Kaneko H, Ohnishi H, Morita H, Yamamoto T, Kubota K, Teramoto T, Kato Z, Matsui E, Kato H, Nakano T, Kondo N. Development of enzymatically digested peptides for immunomodulation therapy in patients with cow's milk allergy. 16th Asia Pacific Association of Pediatric Allergy, Respiratory and Immunology Oct 28~30, 201 Fukuoka, Japan
2. Kaneko H, Ohnishi H, Funato M, Kondo N Pathogenesis and clinical feature of primary antibody

deficiencies The 7th Congress of Asian Society for Pediatric Research April 30 ~ May 3, 2011 Denver, Colorado, USA

## G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得  
特になし
2. 実用新案登録  
特になし
3. その他  
特になし

Bloom症候群とその類縁疾患の実態調査、早期診断法の確立に関する研究

平成22年度  
研究班

日本の各病院から患者情報、検体の収集  
ホームページの作製（金子、内田）

Bloom症候群・Rothmund・Thomson症候群  
診断・治療センター（金子、深尾、内田）

患者情報、検体の収集（金子、内田） → タンパク診断（金子、谷内江） → 遺伝子診断（金子、深尾）

臨床診断・タンパク診断を含めた診断指針の作製

（金子、深尾、谷内江、清河、内田）

期待される効果  
迅速診断法の確立  
患者の早期診断・早期介入による  
生命予後の改善  
QOLの改善  
医療費、社会福祉費の削減

疾患の拡大

遺伝子修復異常症（Bloom症候群、  
Rothmund-Thomson症候群、RAPADILINO症候群、  
Baller-Gerold症候群）の実態調査、早期診断法の  
確立に関する研究

本邦における疾患  
の実態調査

山崎  
田内

平成23年度  
新研究班

ヘリカーゼ異常症のセンター的存在（総括 金子）

ヘリカーゼ異常症【高発癌】  
Bloom症候群、Rothmund-Thomson症候群、  
RAPADILINO症候群、Baller-Gerold症候群

臨床ヘフィードバック

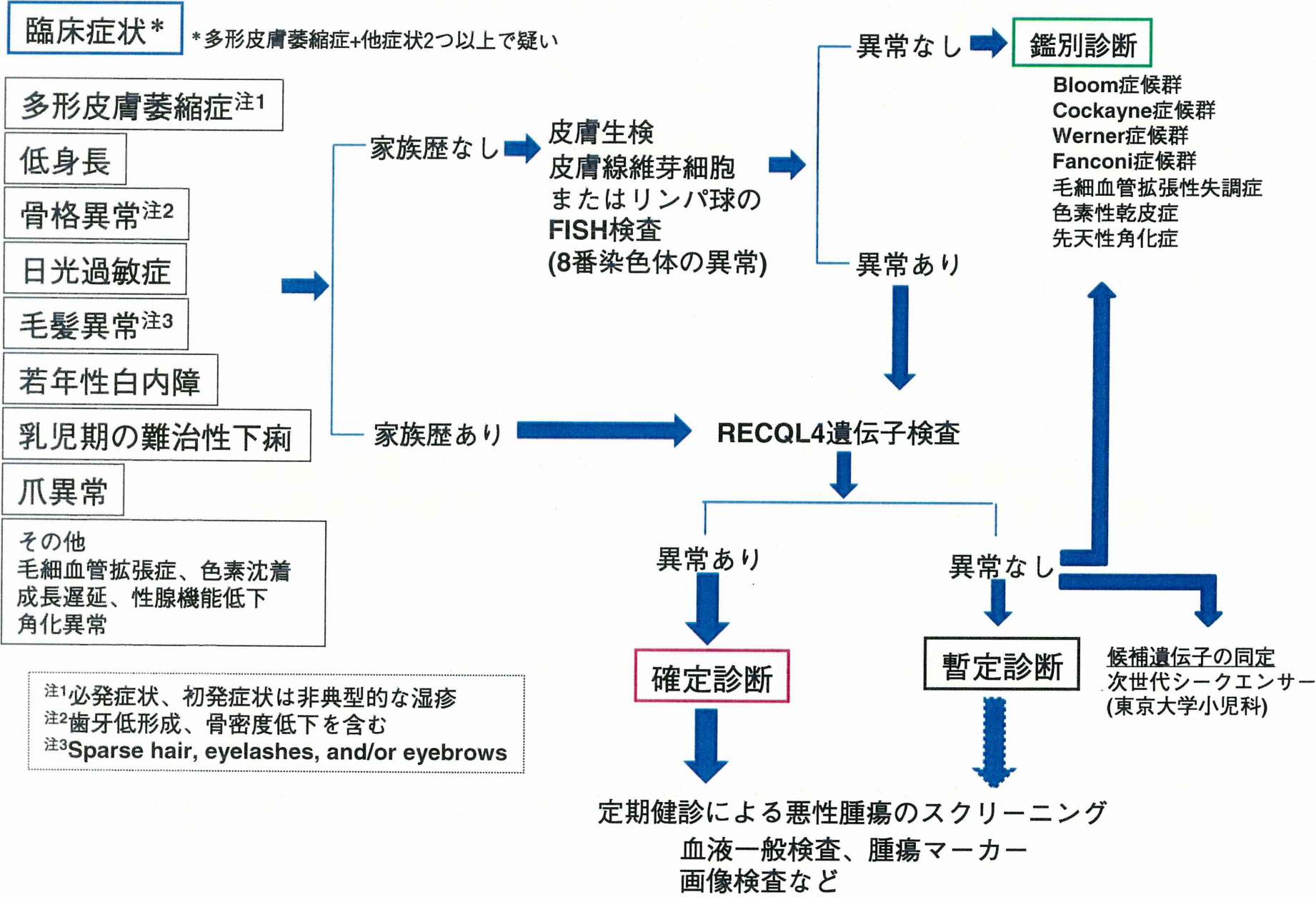
患者スクリーニング  
迅速診断  
患者QOL、予後改善  
医療費、社会福祉費の削減

遺伝子診断（深尾、滝田）  
タンパク診断（清河、谷内江）

臨床へ還元

診断および治療指針の作製、ホームページの作製  
診断治療相談窓口の作製、患者会の創設（内田、金子）

# Rothmund-Thomson症候群診断指針



# Rothmund-Thomson, RAPADILINO, Baller-Gerold症候群診断指針

## Rothmund-Thomson症候群

頭蓋骨早期融合  
狭頭、短頭

多形皮膚萎縮症等の  
皮膚症状がない

## Baller-Gerold症候群

## RAPADILINO症候群

これらの3つの症候群は、RecQL4の障害により発症する一群と、別の病因により発症するものも含まれている。RecQL4遺伝子異常を示す疾患群を区別せずに1つの疾患単位としてとらえる方がわかりやすいとも考えられる。

## Ⅱ. 厚生労働科学研究費補助金分担研究報告書



## RAPADILINO 症候群、Baller-Gerold 症候群の一次調査

研究分担者 金子 英雄 国立病院機構長良医療センター 臨床研究部長

研究要旨：遺伝子修復異常症に分類される Rothmund-Thomson 症候群(RTS)の類縁疾患として、RAPADILINO 症候群、Baller-Gerold 症候群が知られている。本研究の目的は、これらの類縁疾患も含めて、今まで明らかになっていなかった本邦の患者数、QOL 等を明らかにし、診断指針を作製し普及させることで、患者の QOL の向上、生命予後の改善を図ることである。小児科専門医研修施設、皮膚科、がん診療拠点病院に調査用紙を送付し、アンケート調査を実施した。RAPADILINO 症候群は確定例が 2 例、疑い例が 1 例であり、Baller-Gerold 症候群は疑い例が 1 例であった。今後、二次調査を実施、QOL 等について調査、集計を行い詳細に解析する予定である。

### A. 研究目的

本研究の目的は、RAPADILINO 症候群、Baller-Gerold 症候群に関して、今まで明らかになっていなかった本邦の患者数、QOL 等を明らかにし、診断指針を作製し普及させることで、患者の QOL の向上、生命予後の改善を図ることである。本邦における患者数把握のために一次アンケート調査を実施した。

### B. 研究方法

一定規模以上の病院に調査用紙を送付し、アンケートを実施し、全国の病院からの患者情報、検体の収集を行う。一次調査に引き続き二次調査を実施し、本邦の RAPADILINO 症候群、Baller-Gerold 症候群の症例数、合併腫瘍、QOL についての調査、集計を行い、詳細に解析する。

#### （倫理面への配慮）

臨床情報を収集する場合は、連結可能匿名化する。一次調査、二次調査に関しては「Bloom 症候群とその類縁疾患の実態調査、早期診断法の確立に関する研究」として倫理委員会の承認を得ている。

### C. 研究結果

小児科専門医研修施設の 81.4%、皮膚科研修施設の 58.4%、がん診療拠点病院の 42.4%から回答を得た。RAPADILINO 症候群の確定例は 2 例、疑い例が 1 例、

Baller-Gerold 症候群の確定例は 0 例、疑い例が 1 例であった。いずれも、小児科からの報告であり、Rothmund-Thomson 症候群の確定例が、ほとんど皮膚科からの報告であったのと異なる傾向にあった。

	送付数	返信	回収率
小児科	515	419	81.40%
皮膚科	515	301	58.40%
がん診療拠点病院	377	160	42.40%

### D. 考察

RAPADILINO 症候群は、以下の特徴を有する。橈骨欠損・低形成 (radial hypoplasia/aplasia)、膝蓋骨低形成 (patella hypoplasia)、口蓋の低形成、口蓋裂(cleft palate)、慢性の下痢(diarrhea)、関節の脱臼(dislocated joints)、小柄な体型(little size)、四肢の奇形(limb malformation)、細長い鼻 (nose slender)、正常な知能(normal intelligence)、多形皮膚萎縮は認められない。高率に骨肉腫等の癌腫の合併が認められる。一方、Baller-Gerold 症候群は、以下の特徴が認められる。冠状縫合の早期癒合による短頭、前頭の突出、眼球の突出、耳介低位、橈骨欠損、拇指の欠損、多形皮膚萎縮症、骨肉腫、皮膚癌、悪性リンパ腫の合併。これら二つの症候群は、一般の小児科医にはあまり認知されていないと考えられる。しかし、2 例ではあったが、確定例の回答を得たことは、これらの希少疾患に関して本邦での実態を明らかにするうえで本調査が重要な意義を有すると考えられる。

## E. 結論

RAPADILINO 症候群と Baller-Gerold 症候群の一次調査を行った。RAPADILINO 症候群は確定例が 2 例、疑い例が 1 例であり、Baller-Gerold 症候群は疑い例が 1 例であった。本邦での患者数の実態を初めて明らかにすることができた。

## F. 健康危惧情報

特になし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Kaneko H, Fukao T, Kasahara K, Yamada T, Kondo N. Augmented cell death with Bloom syndrome helicase deficiency. *Mol Med Report*. 2011;4: 607-9.
2. Morita H, Kaneko H, Ohnishi H, Kato Z, Kubota K, Yamamoto T, Matsui E, Teramoto T, Fukao T, Kasahara K, Kondo N. Structural property of soybean protein P34 and specific IgE response to recombinant P34 in patients with soybean allergy. *Int J Mol Med*. 2011 [Epub ahead of print]
3. Ohnishi H, Miyata R, Suzuki T, Nose T, Kubota K, Kato Z, Kaneko H, Kondo N. A rapid screening method to detect autosomal-dominant ectodermal dysplasia with immune deficiency syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 [Epub ahead of print]
4. Funato M, Fukao T, Sasai H, Hori T, Terazawa D, Kubota K, Ozeki M, Orii K, Kaneko H, Kondo N. Successful treatment of pediatric immune thrombocytopenic purpura associated with ulcerative colitis. *Pediatr Int*. 2011 Oct;53(5):771-3.
5. Funato M, Kaneko H, Kubota K, Ozeki M, Kanda K, Orii K, Kato Z, Fukao T, Kondo N. Pediatric acute lymphoblastic leukemia mimicking Henoch-Schönlein purpura. *Pediatr Int*. 2011 Oct;53(5):766-8.
6. Funato M, Kaneko H, Ohkusu K, Sasai H, Kubota K, Ohnishi H, Kato Z, Fukao T, Kondo N. Refractory chronic pleurisy caused by *Helicobacter equorum*-like bacterium in a patient with X-linked agammaglobulinemia. *J Clin Microbiol*. 2011 Sep;49(9):3432-5. Epub 2011 Jun 15.
7. An Y, Ohnishi H, Matsui E, Funato M, Kato Z, Teramoto T, Kaneko H, Kimura T, Kubota K, Kasahara K, Kondo N. Genetic variations in MyD88 adaptor-like are associated with atopic dermatitis. *Int J Mol Med*. 2011 Jun;27(6):795-801.
8. Morita H, Kaneko H, Ohnishi H, Kato Z, Kondo N. Antigen-specific immune response to endotoxin-free recombinant P34. *Allergy*. 2011 Jul;66(7):985-6.
9. Ohnishi H, Teramoto T, Iwata H, Kato Z, Kimura T, Kubota K, Nishikomori R, Kaneko H, Seishima M, Kondo N: Characterization of NLRP3 Variants in Japanese Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome Patients. *J Clin Immunol* in press

### 2. 学会発表

1. Kaneko H, Ohnishi H, Morita H, Yamamoto T, Kubota K, Teramoto T, Kato Z, Matsui E, Kato H, Nakano T, Kondo N. Development of enzymatically digested peptides for

immunomodulation therapy in patients with cow's milk allergy. 16th Asia Pacific Association of Pediatric Allergy, Respiratory and Immunology Oct 28~30, 2011 Fukuoka, Japan

2. Kaneko H, Ohnishi H, Funato M, Kondo N Pathogenesis and clinical feature of primary antibody deficiencies The 7th Congress of Asian Society for Pediatric Research April 30 ~May 3, 2011 Denver, Colorado, USA

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

無し

2. 実用新案登録

無し

3. その他

無し

## Bloom 症候群の二次調査の解析

研究分担者 金子 英雄 国立病院機構長良医療センター 臨床研究部長

研究要旨:本研究の目的は、Bloom 症候群症候群に関して、今まで明らかになっていなかった本邦の患者数、QOL等を明らかにし、診断指針を作製し普及させることで、患者のQOL向上、生命予後の改善を図ることである。二次調査を行い本邦のBloom 症候群に関して詳細な調査を施行した。確診例は9家系、10症例であった。10例中4例が死亡していた。10例中6例にB細胞系のリンパ腫が認められた。MDSが2例に認められた。10例中5例に糖尿病が合併していた。10例中7例がIgMの低値(50mg/dl以下)を示した。16allele中9alleleが631delCAAだった。本調査により、本邦におけるBloom 症候群の実態が明らかになった。

### A. 研究目的

本研究の目的は、Bloom 症候群に関して、今まで明らかになっていなかった本邦の患者数、QOL等を明らかにし、診断指針を作製し普及させることで、患者のQOL向上、生命予後の改善を図ることである。

### B. 研究方法

一次アンケートにて、Bloom 症候群の患者の診療経験ありと回答があった施設に二次アンケート調査を行った。臨床経過、合併腫瘍、免疫グロブリン値等について、調査を行った。

(倫理面への配慮)

臨床情報を収集する場合は、連結可能匿名化する。一次調査、二次調査に関しては、「Bloom 症候群とその類縁疾患の実態調査、早期診断法の確立に関する研究」として倫理委員会の承認を既に得ている。十分なインフォームドコンセントを行ったのち、書面にて署名を得て行った。

### C. 研究結果

10例中4例が死亡していた。10例中6例にB細胞系のリンパ腫が認められた。MDSが2例に認められた。10例中5例に糖尿病が合併していた。症例10に関しては、多彩な症状を呈しており、他のBloom 症候群と表現型が異なっている。この症例に関しては、現在、BLM 遺伝子の変異の有無について検討している。

表1 Bloom 症候群二次調査の結果

No.	性別	年齢	身長(年齢)	体重(年齢)	皮膚症状	血液の有無	その他の合併症
1	F	37歳(死亡)	141cm(36歳)	25kg(36歳)	なし	乳がん(31歳)、B細胞リンパ腫(34歳)、再生不良性貧血(35歳)	側疝、NASH、DM
2	M	25歳(生存)	139cm(25歳)	23kg(25歳)	なし	B細胞リンパ腫(8歳)	
3	F	19歳(生存)	125cm(13歳)	24kg(13歳)	アザシシ斑	Burkittリンパ腫(13歳)	DM(2歳)
4	F	20歳(生存)	140cm(20歳)	32kg(20歳)	なし	なし	気管支炎
5	M	72歳(死亡)	不明	不明	脱色斑斑	Waldenström病(5歳)、MDS(6歳)	
6	F	16歳(生存)	116cm(9歳)、142cm(16歳)	20kg(9歳)、42kg(16歳)	日光過敏性紅斑、毛細血管拡張、色素沈着	現在まで認めず	ASD、DM(2歳)、尿路結石
7	F	28歳(死亡)	140cm(26歳)	37kg(26歳)	なし	リンパ腫(13歳)、乳癌(26歳)、脾奇血腫	DM、肝障害
8	M	23歳(死亡)	143cm(21歳)	43kg(21歳)	日光過敏性紅斑	B細胞リンパ腫(23歳)	DM(1歳)
9	F	40歳(生存)	144cm(19歳)	45kg(19歳)	日光過敏性紅斑	B細胞リンパ腫(26歳)	
10	F	9歳(生存)	47cm(生下時)、84.5cm(6歳)、95cm(9歳)	2.87kg(生下時)、8.11kg(6歳)、11.08kg(9歳)	多発黒子(8歳ごろ)	MDS(6歳1ヶ月ごろ) 血球数<57 末梢血芽球 徐々に進行	・糖尿病、骨形成異常 ・高脂血症、肝障害(脂肪肝) ・精神運動発達遅滞 (有意後なし、言語の理解なし) ・小腸、尾状核石灰化 ・尿石症 ・アザシシ斑 ・インフルエンザ重症肺炎(6歳時) ・体重増加不良、8歳から経管栄養 ・甲状腺機能低下(8歳からチラーツシ内服) ・周期性嘔吐(7歳時) ・高CPK血症(多発肺炎、尿石症、無治療)

表2に免疫グロブリンの値を示す。IgMの低値(50mg/dl以下)が9症例中7例に認められ、Bloom 症候群に特徴的な免疫不全の表現型と考えられた。易感染の程度としては、中耳炎の記載はあったが、その程度は、強くなかった。

表2 Bloom 症候群の検査値

No	SCEの増加	WBC	好中球	リンパ球	IgG	IgA	IgM
1	不明	2000	75%	21%	385	120	80
2	あり	3400	62%	26%	461	103	21
3	あり	4000	54%	36%	600	66	27
4	あり	7300	75%	12.90%	711	110	33
5	あり	2500	55%	37%	1690	39	27
6	あり	6910	56%	32%	700	137	43
7	あり	4800	52%	35%			
8	あり				1166	233	28
9	あり	3260	54%	36%	770	199	16
10	検査中	9140	32%	43%	1030	63	80