

201128253A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

レリーワイル症候群の診断法確立と
治療指針作成

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 深見 真紀

平成24（2012）年3月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

レリーウイルス症候群の診断法確立と
治療指針作成

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 深見 真紀

平成24（2012）年3月

目 次

I. 総括研究報告		
レリーワイル症候群の実態把握と治療指針の作成	-----	1
深見真紀		
(資料) レリーワイル症候群疫学二次調査アンケート調査用紙		
II. 分担研究報告		
1. レリーワイル症候群の実態把握	-----	12
緒方勤		
2. レリーワイル症候群の画像診断に関する研究	-----	15
宮寄治		
3. レリーワイル症候群に対する成長ホルモンとGnRHアゴニスト併用治療の有効性と安全性	-----	18
長谷川 奉延		
4. Leri-Weill症候群にみられる前腕変形の研究	-----	20
関 敦仁		
(資料) 5症例におけるアウトカム		
5. レリーワイル症候群に対する成長ホルモン治療の安全性	-----	23
長谷川 行洋		
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	25
IV. 研究成果の刊行物・別刷		

総括研究報告

レリーワイル症候群の実態把握と治療指針の作成

研究代表者 深見真紀（独）国立成育医療研究センター 分子内分泌研究部長

研究要旨

レリーワイル症候群 (LWS) に関する調査研究を行なった。主たる成果は、以下の6点である：①初年度に開発したシステムを用いて19家系の遺伝子解析を行い、LWSの新たな発症機序を見出した。②疫学二次調査を行い、その結果の解析を開始した。③LWSの画像上の特徴を明確とし、Vickers Ligamentの形成がMadelungの重症化に關与する可能性が高いことを見出した。④初年度に開発した新規外科的治療法の有効性と安全性を明確とした。⑤データベース検索により現行の内科的治療法の有効性と安全性、限界を明確とした。⑥研究班ホームページおよび国際データベースを通じて本症に関する情報発信を行った。

研究分担者氏名・所属機関名及び所属機関における職名

緒方勤：浜松医科大学・小児科教授

宮寄治：（独）国立成育医療研究センター・放射線科医長

長谷川奉延：慶應義塾大学・小児科准教授

長谷川行洋：都立小児総合医療センター・部門長

関敦仁：（独）国立成育医療研究センター・整形外科医長

研究協力者：土屋貴義 独立行政法人国立成育医療研究センター 研究員

A.研究目的

レリーワイル症候群 (LWS) は、四肢骨の変形と成長障害を主症状とする優性遺伝疾患である。本症の原因遺伝子は、性染色体短腕末端に位置する *SHOX* 遺伝子である。

本研究班は初年度に、1) 82例の患者

を把握し、本症の発症頻度に男女差が存在することを明確とした。2) *SHOX* 周辺領域を対象としたアレイCGHシステムを構築し、新規欠失を見出した。3) 橈骨楔状骨片組み換え法を開発し、本法が短期的にQOLを改善することを明確とした。4) 成長ホルモン投与が短期的に成長障害を改善することを明らかにした。5) ホームページと国際データベースを介した情報発信を開始した。

本年度は、上記の成果に基づき、新規患者の遺伝子解析、本症に特徴的な画像所見の明確化、現行治療法の評価を行った。また、疾患重症度決定因子や治療の現状を把握するため、疫学二次調査を開始した。

B.研究方法

1. 分子遺伝学的解析

本研究班では、これまでに、レリーワイル症候群患者の過半数において *SHOX* 遺伝子翻訳領域または下流エン

ハンサー領域の欠失があることを見出し、カスタムアレイCGH法を用いた迅速スクリーニングシステムを構築した。本年度は、このシステムを用いて、19家系の解析を行った。コピー数異常が同定されなかった家系については、SHOX翻訳領域の直接塩基配列決定を行った。

2. 疫学調査

初年度の一次調査の結果、82例の患者が把握された。本年度は、二次調査として、①初診時の主訴、②成長パターン、③現行の治療とその効果、④疾患重症度決定因子を中心として情報を収集することとした。

3. 画像解析

SHOX遺伝子異常が同定された患者の画像データを収集し、本症に特徴的なレントゲン所見について検討した。とくに手の単純レントゲン写真を対象として詳細な解析を行った。また重度の骨変形を有する女性患者のおける3D-CT解析を行った。

4. 外科的治療法の検討

初年度に本研究班では、Madelung変形症例に対して新しい骨切り術を開発し、これによる橈骨遠位部のアライメント改善と尺骨に対する相対長確保の重要性を示した。本年度は、5例7手における外科的介入のアウトカムについて詳細な解析を行った。腕橈関節の対向、手術前後の上腕骨小頭橈骨頭間距離、手術時年齢、手術時尺骨骨端線の有無を、術後の手関節症状の有無と比較して検討した。

5. 現行の内科的治療の有効性と安全性の検討

レリーワイル症候群(LWS)の主症状の1つは低身長である。EUではLWSにおける低身長に対して正式に成長ホルモン(GH)治療が認可されている。また、一部の症例では、GnRHアナログによる治療が試みられている。しかし、LWSに対するこれらの治療の有効性、骨変形に対する安全性は十分に解明されていない。本研究では、成長科学協会のデータベースと過去の論文のメタ解析によりこれらの点を検討した。また、SHOX欠失を合併するターナー症候群におけるGH治療の有用性についても検討を行った。

（倫理面の配慮）

疫学研究は、疫学研究に関する倫理指針（平成19年文部科学省・厚生労働省告示第1号）を遵守して施行した。調査に関する具体的な手続きは、「難病の患者数と臨床疫学増把握のための全国疫学調査マニュアル第二版」に順じた手順で行った。

遺伝子解析は、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成16年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号）を遵守して施行した。すべての検体は、書面でインフォームドコンセントを得た後に採取され、各医療機関で匿名化が行われた。

C.研究結果

1. 分子遺伝学的解析：

本研究では、これまでに集積された19家系の遺伝子解析を行った。欠失解析では、3家系でSHOX全翻訳領域を包

含する欠失を同定した。ミスセンス変異陽性患者と欠失陽性患者において明らかな疾患重症度の差は認められなかった。

さらに、2家系において SHOX 翻訳領域を包含する微小重複、1家系において従来知られているエンハンサーより遠位の微小欠失が同定された。直接塩基配列決定では、2家系でミスセンス変異、1家系でフレームシフト変異が同定された。

2. 疫学調査

二次調査質問紙を作成し、対象施設に送付した。現在、結果の解析を行っている。

3. 画像解析

初期の画像においては、橈骨遠位端尺骨側の不均一な早期融合像が重要であることが確認された。骨変形が進行した状態では、とくに橈骨の湾曲と短縮、月状骨の近位への変位が明瞭であった。月状骨の近位への変位の程度は、Madelung 変形の程度に相関していた。3D-CT では、本症において、橈骨遠位端関節角度の異常による手関節の可動域制限だけでなく、尺骨の亜脱臼と肘関節の形成不全が存在することが明確となった。また、Vickers ligament の付着部と推測される骨変化が観察された。

4. 外科的治療法の検討

術後に手関節症状を訴えた症例は2例3手で、1手は回外可動域が改善するにつれて発生した尺側部回外時痛、2手は不安定感であった。尺側の回外時痛を訴えた1例は手術前後で小頭橈骨頭

間が8mm短縮していた。不安定感を訴えた2手は2.4mmと1.6mmの短縮であった。不安定感を訴えた症例も日常生活動作困難となるほどの痛みやゆるみではなかった。

5. 現行の内科的治療の有効性と安全性の検討

LWS あるいは LWS 類縁疾患における低身長に対し、GH および GnRH アナログ併用治療は未治療時に比して成人身長を高くする効果を有することが明確となった。ただし0.17mg/kg/週のGH投与量では効果は限定的と考えられる。また、2年間という短い期間に限定すれば、LWS および LWS 類縁疾患では骨変形の悪化等の報告はなく、ターナー症候群と比較しても安全性に差異を認めなかった。一方、LWS あるいは LWS 類縁疾患における骨変形に対し、GH および GnRH アナログ併用治療は骨変形予防効果を発揮しないことが見出された。

D. 考察

1. 分子遺伝学的解析

新たに3家系において遺伝子診断がなされた。これは患者の予後予測、治療法の選択、遺伝相談に有用である。また、特記すべき2つの新規知見が得られた。第一に、SHOX 過剰が LWS を招く可能性が見出された。この成績は、SHOX 過剰が骨細胞の分化成熟を阻害する可能性を示唆する。SHOX 過剰症は、従来の FISH や直接塩基配列決定では同定不可能であるが、われわれが開発したシステムでは容易に検出される。

今後、原因不明の LWS 患者のアレイ CGH 解析により、SHOX 過剰症患者が同定されると推測される。第2に、1 家系において翻訳領域下流の微小欠失が同定された。本研究の成果は、翻訳領域下流に從來知られているものとは別の新たなエンハンサーが存在することを示唆する。

2. 疫学調査

本研究では、二次調査を開始した。これにより、患者のニーズが明確となり、よりよい治療法の選択が可能になると期待される。

3. 画像解析

LWS 患者の QOL 低下の原因となる前腕の運動制限や疼痛の発症には、橈骨遠位端関節面の角度の異常だけでなく、尺骨の亜脱臼と肘関節の形成不全が大きく寄与することが見出された。また、本症の骨変化の重症化には、Vickers ligament の関与が大きい可能性が見出された。これらの知見は LWS の新規外科的治療法の開発の基盤になると期待される。

4. 外科的治療法の検討

肘の腕橈関節の対向不良を呈するものには術後の手関節部の愁訴を認めることが明らかとなった。したがって、LWS の治療を計画する上で前腕長の獲得とともに腕橈関節の対向を改善する必要がある。一方、不安定感を訴えた症例も日常生活動作困難となるほどの痛みやゆるみではなかった。重度の Madelung 変形を呈する症例では外科的介入は有用であり、安全性が高いことが示唆される。今後、さらなる症例の

集積が必要である。

5. 現行の内科的治療の有効性と安全性の検討

これまでの症例のデータから、LWS あるいは LWS 類縁疾患において、GH および GnRH アナログ併用治療は低身長に対して有効であり、かつ安全であることが明確となった。一方、これらの治療の骨変形予防効果は明確ではなかった。今後、さらに多数の患者のデータの解析により、治療法を最適化し、骨以外の安全性（最大骨密度の獲得、将来の妊孕性、など）を検討する必要がある。

E. 結論

LWS の分子基盤および画像所見について有用な知見が得られた。また、外科的治療、内科的治療についてその安全性と有効性、限界が明確となった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Fukami M, Tsuchiya T, Takada S, Kanbara A, Asahara H, Igarashi A, Kamiyama Y, Nishimura G, and Ogata T. Complex Genomic Rearrangement in the *SOX9* 5' Region in a Patient with Pierre Robin Sequence and Hypoplastic Left Scapula. *American Journal of Medical Genetics* 2012 (in press)

2. 深見真紀、緒方勤. 小児内分泌疾患とゲノムコピー数異常 生体の科学（印刷中）2012. なし

2.学会発表

1. 深見真紀. SHOX の基礎と臨床 第29回 小児代謝性骨疾患研究会 2011年12月3日、東京
2. 関敦仁ほか：Madelung 変形の治療における腕橈関節対向の重要性. 第22回日本小児整形外科学会学術集会，京都 2011. 12月
3. 深見真紀. 小児内分泌疾患の分子遺伝学：最近の進歩と今後の展望 静岡県小児内分泌学術講演会 2011年12月1日、浜松
4. 深見真紀. 先天性内分泌異常症を招くゲノム微細構造異常：CGH 解析による新たな疾患成立機序の解明。アジレントゲノミクスフォーラム 2011年6月14日、東京
5. 深見真紀. 小児内分泌疾患診療に役立つ分子遺伝学の知識 第45回小児内分泌学会学術集会教育セミナー 2011年10月6日、大宮

3.ホームページ

<http://www.nch.go.jp/endocrinology/LWS/index.html>

4.国際データベース

<http://www.hd-lovd.uni-hd.de/>

H.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

研究課題名「レリーワイル症候群の臨床症状に関する調査研究」

疫学研究実施についてのお知らせ

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）「レリーワイル症候群の診断法確立と治療指針作成」班では、レリーワイル症候群の診断法の確立を目的として、以下の疫学研究を実施しております。概要を記しますのでご理解の程、宜しく願い申し上げます。

研究課題名

レリーワイル症候群の臨床症状に関する調査研究

研究期間

平成23年12月 日から平成25年3月31日

研究目的

レリーワイル症候群は、四肢骨変形、疼痛、成長障害を招く難病です。その診断法と治療法は確立されていません。本研究班は、平成22年度の疫学調査により、LWSが先天性骨形成異常症の中で頻度が高い病態であり、未診断患者が多く存在する可能性があることを明らかとしました。本研究の目的は、レリーワイル症候群の臨床像の調査を行い、診断法を確立することです。

研究方法

平成22年の疫学一次調査で「患者あり」と回答した47施設の臨床医に調査票を送付し、臨床データを集積します。調査票は各施設で連結不可能匿名化し、匿名化された調査票のみが研究代表者へ送付され、解析されます。患者への問い合わせは行いません。なお、本調査は疫学研究に関する倫理指針『第3の1（2）②イ 既存資料等のみを用いる観察研究の場合』に基づき、受診患者症例からの個別の同意の取得を省略します。また、調査票を提出する診療科については、同指針『第4の3（2）既存資料等の提供に当たっての措置』に基づき、各診療科は各症例からの同意取得及び各所属施設内倫理委員会における承認を必ずしも要しないことを、国立成育医療センター倫理委員会において確認しております。

連結不可能匿名化：個人を識別できないように、その人と新たに付された符号又は番号の対応表を残さない方法による匿名化

研究結果の公表

研究成果は、学会・論文などで発表され、当センターHPでも公開いたします。

実施する調査

調査項目：性別、年齢、身長、主訴、骨変化の重症度、二次性徴、治療の内容と効果

研究組織

研究代表者

独立行政法人 国立成育医療研究センター分子内分泌研究部 深見真紀

分担研究者

緒方勤	浜松医科大学小児科	教授
長谷川奉延	慶應義塾大学小児科	准教授
関敦仁	独立行政法人 国立成育医療研究センター 整形外科	医長
長谷川行洋	都立母子総合医療センター 総合診療部	部門長
宮寄治	独立行政法人 国立成育医療研究センター 放射線診断部	医長

個人情報保護

調査票に記入する際は、診療録から個人を同定する情報は削除します(連結不可能匿名化)。査票・データの解析・保管においても厳重に管理をいたします。調査資料は全国調査が終了するまで、研究代表者が保管します。

本研究に関する問い合わせ先

独立行政法人 国立成育医療研究センター分子内分泌研究部 深見真紀
157-8535

東京都世田谷区大蔵2-10-1

TEL 03-3416-0181 (代表)

03-5494-7025 (直通)

当院は、下記の研究に協力しています

記

レリーワイル症候群の臨床症状に関する調査研究

研究の目的・意義

この研究では、レリーワイル症候群の患者さんの症状や治療とその効果について調査を行い、現状を把握します。この研究の成果は、レリーワイル症候群の診断法と治療法の開発に役立ちます。

研究の方法

全国の医療機関を受診してレリーワイル症候群と診断された患者さんを対象とし、2010年に行われた全国調査の結果をもとにして、それぞれの患者さんの症状、治療を含めた経過などの項目について過去のカルテを見直して調査をし、データを集めて検討します。

調査票には各病院の医師が回答し、患者さん本人は何もする必要がありません。調査に関連して新たに質問を受けたりすることはありません。

(独) 国立成育医療研究センターでは、各医療機関から回収した調査票を集計、検討します。最終的な結果は、学術雑誌などに公表しますので、どなたでも見ることができます。

調査する項目

性別、年齢、身長、骨変化の重症度、二次性徴、治療の種類と効果など

*患者さんの氏名など、本人を特定できる一切の個人情報、調査の対象にはいたしませんので、個人情報は保守されます。

研究実施機関

全国の大学付属医療機関、全国臨床研修病院など。

独立行政法人 国立成育医療研究センター (HPにて概要を掲載
<http://www.ncchd.go.jp/>)

*上記疾患で通院中の方で、調査項目への協力を希望しない場合、お手数ですが主治医へご連絡ください。

レリーワイル症候群の臨床症状に関する調査

厚生労働科学研究費補助金「難治性疾患克服研究事業」

「レリーワイル症候群の診断法確立と治療指針作成」班

代表研究者：深見真紀

分担研究者：緒方勤

長谷川奉延

関敦仁

長谷川行洋

宮寄治

_____病院 _____先生

昨年度は、レリーワイル症候群の一次実態調査にご協力頂き、ありがとうございました。本年度、ご回答頂きました上記の患者さんの臨床症状に関する調査をさせて頂きたく思います。ご多忙中、大変申し訳ありませんが、是非ともご協力をいただきたく、宜しくお願い申し上げます。患者さんの情報を別紙の回答票にご記入の上、2011年 月 日までにご返送いただければ幸いです。

ご不明の点がございましたら、下記事務局までお問い合わせ下さい。

何卒よろしくご協力のほどお願い申し上げます。

本調査に関する問合せ：深見真紀
(独)国立成育医療研究センター研究所
分子内分泌研究部
〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1
mfukami@nch.go.jp

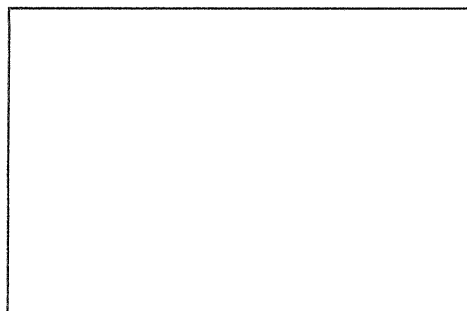
レリーウイル症候群アンケート二次調査 回答票

ご施設名 _____
記入者ご氏名 _____

患者さんについて下記の設問にお答えください。

1. 性別 ①男性 ②女性
2. 家族歴 ①なし ②あり ③不明

②ありの場合 家系図



3. 主訴 ①低身長 ②関節可動域制限 ③関節不安定性 ④疼痛 ⑤関節変形
 ⑥その他 ()

4. 治療 ①なし ②あり ③不明

②ありの場合:治療の内容 ()
 開始時年齢 ()歳()か月
 終了した場合:終了時年齢 ()歳()か月
 効果 ()

5. 臨床症状: 別紙に記載をお願いいたします。
 もし可能であれば、成長曲線の添付をお願いいたします。

年齢	()歳()か月	()歳()か月	()歳()か月
身長			
アームスパン			
レントゲン上前腕骨変形 ¹	なし 軽度 中等度 重度 不明	なし 軽度 中等度 重度 不明	なし 軽度 中等度 重度 不明
関節可動域制限 ²	なし 軽度 重度 不明	なし 軽度 重度 不明	なし 軽度 重度 不明
その他の症状			
治療の有無			
二次性徴の程度			
特記所見			

1. 軽度:carpal angleの低下、橈骨成長板の早期癒合、橈骨および尺骨遠位端の先鋭化。 中等度:橈骨の軽度の湾曲。 重度:橈骨の明瞭な短縮

2. 軽度:診察上関節可動域制限を認めるが、日常生活上は支障を認めない。 重度:日常生活に支障がある

分 担 研 究 報 告

レリーワイル症候群の実態把握

研究分担者 緒方勤 浜松医科大学小児科教授

研究要旨

レリーワイル症候群 (LWS)は、前腕マデルング変形と成長障害を主訴とする優性遺伝疾患である。本研究班では、2010年にLWSの全国疫学調査を行い、従来まれな疾患であると考えられていたLWSが、先天性骨形成異常症の中で比較的頻度の高い疾患であることを明確とした。本年度は、下記の研究成果が得られた。第1に、集積された患者の遺伝子解析を行った。これにより、ミスセンス変異陽性患者と欠失陽性患者の疾患重症度に差がないこと、SHOX過剰がLWSの原因となる可能性があること、SHOX下流に従来知られているものとは別な新規エンハンサーが存在する可能性があることが見出された。第2に、一次調査の結果に基づき、二次調査を開始した。これにより、受診の動機となる臨床症状、本症の重症度決定因子、現行治療の効果などが解明されると期待される。

研究協力者

なし

A. 研究目的

レリーワイル症候群 (LWS) は、SHOX 遺伝子の機能喪失変異に起因する優性遺伝疾患である。1998年に本症の原因遺伝子が解明されてからこれまでに、世界で約 200 例の患者が報告されている。

われわれは、2010年にLWSの全国疫学調査を行った。739施設から回答が得られ、うち患者ありと回答した施設は47であった。患者数は、合計82例であった。これは、これまでに全世界で報告された患者の1/3以上に相当する。これにより、従来まれな疾患であると考えられていたLWSが、先天性骨形成異常症の中で比較的頻度の高い疾患であることが明確となった。

本年は、この成果に基づき、下記の2

点の研究を行った。①初年度に同定された患者の遺伝子解析を行い、本症の遺伝学的発症機序について検討した。②患者の詳細な臨床像を把握するための二次調査に着手した。

B. 研究方法

1. 分子遺伝学的解析

これまでに把握された患者19家系のゲノムDNAを集積し、Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA)、FISH、アレイ comparative genomic hybridization (CGH)、エクソンの直接塩基配列決定を行った。

2. 疫学調査

一次調査のデータを解析し、より詳細な実態把握のための二次調査に着手した。具体的には、主治医に対する質問紙を作成し、調査について国立成育医療研究センター倫理委員会で承認をえたのち、調査を開始した。

（倫理面の配慮）

遺伝子解析は、ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針を遵守して施行した。疫学研究は、疫学研究に関する倫理指針（平成19年文部科学省・厚生労働省告示第1号）を遵守して施行した。調査に関する具体的な手続きは、「難病の患者数と臨床疫学増把握のための全国疫学調査マニュアル第二版」に順じた手順で行った。

C. 研究結果

1. 分子遺伝学的解析

直接塩基配列決定では、2家系でミスセンス変異(R147PとR168P)、1家系でフレームシフト変異 Y141fsX192 を同定した。欠失解析では、3家系で SHOX 全翻訳領域を包含する欠失を同定した。ミスセンス変異陽性患者と欠失陽性患者において明らかな疾患重症度の差は認められなかった。

さらに、2家系において SHOX 翻訳領域を包含する微小重複、1家系において従来知られているエンハンサーより遠位の微小欠失が同定された。

2. 疫学調査

一次調査の結果、82例の患者が把握され、男女の患者数は11:71であり、本症の発症率に明確な男女差があることが見出された。また、FISH解析などの分子遺伝学的診断がなされた症例は全体の半数以下であることが明確となった。

本年度は、以上の成果を踏まえ、二次調査について検討した。検討の結果、

下記の点を中心として情報を収集することとした。①初診時の主訴、②成長パターン、③現行の治療とその効果、④疾患重症度決定因子。このために、質問紙を作成し、二次調査に関して国立成育医療研究センター倫理委員会で承認を得た。その後、対象施設に送付した。現在結果の解析を行っている。

D. 考察

1. 分子遺伝学的解析

19家系の解析により、3家系でミスセンス変異、3家系で SHOX 遺伝子全翻訳領域欠失が同定された。ミスセンス変異陽性患者と欠失陽性患者に明らかな重症度の差を認めなかったことは従来報告に一致し、LWSの重症度は遺伝子変異のパターンに依存しないことを示唆する。今後、さらに多数の患者の表現型の検討により、疾患重症化因子が解明されると期待される。

本研究の重要な成果として、とくに2点が挙げられる。第1に、SHOX 過剰がLWSの原因となる可能性が見出された。従来、SHOX 過剰症は、最終身長増加を招くと推測されていた。一方、*in vitro* 実験からは、SHOX 過剰発現が骨細胞のアポトーシスを招く可能性が見出されている。本研究の結果は、SHOX が骨成長に対して阻害的に働くことを示唆するものである。今後、原因不明のLWS患者のアレイCGH解析により、SHOX 過剰の有無を検討する必要がある。第2に、1家系において翻訳領域下流の微小欠失が同定された。これまで、SHOX 翻訳領域から約250 kb

離れた領域に SHOX の発現を制御するエンハンサーが存在することが知られている。本研究の成果は、翻訳領域下流に従来知られているものとは別の新たなエンハンサーが存在することを示唆する。今後、他の患者の解析のより、エンハンサーが単離されると期待される。アレイ CGH は、MLPA 法では同定不可能な未知の領域のコピー数異常の解析が可能であることから、SHOX 周辺の網羅的欠失解析にきわめて有効である。今後、このような遠位エンハンサーによる SHOX 発現調節機構が解明されれば、その知見は、SHOX 異常症に対する新規治療法開発の基盤となるだけでなく、普遍的遺伝子発現制御メカニズムの解明につながる。

2. 疫学調査

本研究では、二次調査を開始した。これにより、受診の動機となる臨床症状、本症の重症度決定因子、現行治療の効果などが解明されると期待される。このような知見は、患者のニーズに応じた治療法の選択や新規治療法開発に貢献する。

E. 結論

19 家系の遺伝子解析では、SHOX 過剰が LWS を招く可能性、および、従来想定されている領域外に新規 SHOX エンハンサーが存在する可能性が見出された。疫学調査では、一次調査の結果に基づいた二次調査を開始した。これにより、受診の動機となる臨床症状、本症の重症度決定因子、現行治療の効果などが解明されると期待される。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Fukami M, Tsuchiya T, Takada S, Kanbara A, Asahara H, Igarashi A, Kamiyama Y, Nishimura G, and Ogata T. Complex Genomic Rearrangement in the *SOX9* 5' Region in a Patient with Pierre Robin Sequence and Hypoplastic Left Scapula. *American Journal of Medical Genetics* 2012 (in press)
2. 深見真紀、緒方勤. 小児内分泌疾患とゲノムコピー数異常 生体の科学（印刷中）2012.

2. 学会発表

なし

H. 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

レリーワイル症候群の画像診断に関する研究

研究分担者 国立成育医療センター 宮寄治 放射線科医長

研究要旨

レリーワイル症候群（LWS）は、前腕 Madelung 変形によって特徴づけられる常染色体優性遺伝疾患である。本研究では、遺伝子診断された患者の画像解析を行い、本症の画像上の特徴について検討した。単純レントゲンからは、本症の初期の画像において橈骨遠位端尺骨側の不均一な早期融合像が重要であることが確認された。骨変形が進行した状態では、橈骨の湾曲と短縮、月状骨の近位への変位、橈骨と尺骨遠位側の先鋭化が明瞭であった。3D-CT解析では、橈骨遠位端関節角度の異常による手関節の可動域制限だけでなく、尺骨の亜脱臼と肘関節の形成不全が存在することが明確となった。さらに、本研究によって、LWS の骨変化の進行に Vickers ligament が大きな役割を果たしている可能性が見出された。

共同研究者

なし

A. 研究目的

レリーワイル症候群（LWS）は、成長障害（低身長）と四肢骨の変形・短縮を主徴とするまれな先天性骨形成異常症である。本症は前腕 Madelung 変形によって特徴的づけられる。患者の QOL は、前腕の回内・回外制限、疼痛等によって障害される。また、骨の変形、脱臼による外観の問題も重要である。本研究では、LWS 患者の画像データを集積し、そのレントゲン診断に役立つ指標の明確化と、QOL に関連する骨変化を解明することを目的として研究を行った。

B. 研究方法

1. 単純レントゲン画像の解析

SHOX 遺伝子異常が同定された患者の画像データを収集し、本症に特徴的なレントゲン所見について検討した。とくに、大部分の患者で撮影されている手の単純レントゲン写真を対象として詳細な解析を行った。

2. 3D-CT解析

臨床的に重度のレリーワイル症候群と診断された患者の 3D-CT 解析を行い、本症の骨変化の特徴を検討した。とくに、前腕の可動域制限を招く骨変について解析を行った。

（倫理面への配慮）

本研究は、国立成育医療研究センター倫理委員会において承認されている。

C. 研究結果

1. 画像所見

本症の初期の画像においては、橈骨遠位端尺骨側の不均一な早期融合像が重要であることが確認された。これにより、橈骨と尺骨の関節面角度が減少した Madelung 変形が形成されると推測される。なお、骨変形が進行した状態では、橈骨の湾曲と短縮、月状骨の近位への変位、橈骨と尺骨遠位側の先鋭化等の所見が明瞭であった。月状骨の近位への変位の程度は、Madelung 変形の程度に相関していた。この月状骨の近位への変位に