

うに、CNVを手掛かりに表現型を評価してゆく手法が広がりつつある。

今回我々は、ハプロ不全で発症する RASopathy の可能性を検討することを目的として、原因不明多発奇形においてマイクロアレイ CGH 解析を行い、RAS-MAP 系因子の CNV による多発奇形・発達遅滞発症への関与を検討した。また、FISH で検出した微細欠失型の神経線維腫症 1 型の臨床特徴も合わせてまとめた。

B. 研究方法

解析対象は、診断未定の多発奇形・発達遅滞を特徴とする 250 例で、こうした症例の診断を専門とする臨床遺伝専門医によって診断がなされている。既知の奇形症候群あるいは染色体異常症は除外した。末梢血液リンパ球を用いた通常の染色体分析は、標準的方法によった。マイクロアレイ CGH は、Agilent 社製マイクロアレイシステムを用い、アレイは SurePrint G3 Human CGH Microarray kit 8x60K を用いた。解析手順は、Agilent 社による標準プロトコールに準じて進めた。得られたデータの解析は Agilent Genomic Workbench ソフトウェアを用いた。データは DLR spread 値 < 0.30 を採用した。比較対照 DNA は、Promega 社製 Female genomic DNA を用いた。解析したゲノム DNA は、QIAamp DNA Blood Mini kit を用いて自動抽出機で末梢血液から抽出した。アレイ CGH で検出されたゲノムコピー数異常は、ISCN2009 に準じて記載した。参照ゲノムマップとして UCSC Genome Browser on Human Feb. 2009 (hg19) Assembly を用いた。

NF1 微細欠失症例の診断は、NF1 遺伝子

を含む BAC clone RP11-876L22 をプローブとして FISH により欠失を確認した。

BAC クローンは、UCSC Genome Browser 2004 にもとづいて NF1 遺伝子の 1 部を含むクローンを複数選択した。17 番染色体のコントロールプローブも同じく UCSC Genome Browser 2004 に従い選択した。BAC クローンは、単クローンを適切な抗生剤を含む LB 培地で一晚培養し、Miniprep Spin Colum (キアゲン) を用いて BAC DNA を抽出した。抽出 BAC DNA は、Nick translation によりラベリング

(Vysis-Abbot) を行った。コントロールプローブとのコントラストを図るために、それぞれ SpectrumGreen、SpectrumOrange (Vysis-Abbot) でラベリングを行った。観察は、Leica CW4000 を用いて、付属 CCD カメラで観察した。末梢血液リンパ球は、標準的方法で培養処理を行い、標本作製を行った。

(倫理面への配慮)

マイクロアレイ CGH による解析は、こども医療センター倫理審査において、研究課題「原因不明多発奇形精神遅滞症候群のゲノムワイドな病因解析」として平成 22 年 7 月 22 日に承認を得たものである。検査前に十分な説明を行い、文書により同意のもとで解析を行った。解析にあたっては、全ての個人情報情報を潜在化した。

C. 研究結果

1) アレイ CGH 解析による多発奇形・発達遅滞症例における RASopathy 因子のゲノムコピー数変化のスクリーニング

3 例において RASopathy 遺伝子を含む領域の臨床的意義ある CNV を確認した。

a) MEK2 (19p13.3) 重複 【図 1】

b) TSC2 (16p13.3) 欠失

c) MAP3K12 (12q13.13) 【図 2】

2) 欠失型神経線維腫 1 型の臨床像

哺乳不良を主訴に 2 カ月時に来院。在胎 38 週頭位自然分娩で出生。出生体重 3200 g。心臓超音波で異常なし。6 カ月時に遺伝外来受診。カフェオーレ斑、軽度の翼状頸を認めた。発達は軽度—中等度の遅れを呈し、1 歳 4 カ月の段階で支持歩行となっている。FISH により NF1 を含む領域の欠失を確認した。【図 3】

D. 考察

RASopathy が類縁疾患としてまとめられ、各因子の発生学的意義が明らかにされつつある。過去にはいずれも腫瘍責任遺伝子として注目されていたものだが、HRAS (Costello 症候群)、PTPN11 (Noonan 症候群) の奇形症候群 (発生異常) の原因としての機能が明らかにされて以降、多くの因子と先天異常疾患の関連が明らかにされてきた。注目すべきは、NF1 を除く多くはミスセンス変異であり、Noonan 症候群の 6 遺伝子 (PTPN11, SOS1, BRAF, NRAS, MAP2K1, KRAS) についてはハプロ不全 (微細欠失) は報告がなく、GeneReviews でも明確に記載されている。しかし、実際には、NF1、TSC2、PTEN など RASopathy に関わる因子のなかにはハプロ不全 (微細欠失) で発症する疾患もある。今回の解析は、ハプロ不全が必ずしも Noonan 類縁疾患、あるいは CFC/Costello 症候群様の症状を呈さないかもしれないという仮定のもとでスクリーニングを行い検討した。3 例に

pathogenic CNV を検出したが、1) は重複領域が非常に大きく関与する遺伝子が数十に及ぶため、MEK2 との関連は明確でない。3) は精神遅滞を主訴としており、今後検討がさらに必要である。事実、この領域の CNV をきたす 2 例が ISCA database に登録されている。

今後さらに症例解析を進め、種々のデータベースを参照して RASopathy と先天異常 (発生異常) の関連を検討する必要がある。

E. 結論

マイクロアレイ CGH による原因不明多発奇形・発達遅滞症例における RASopathy 因子のゲノムコピー数異常 (CNV) の関与の可能性を検討した。3 例に認め、うち 1 例はデータベース上同様症例が存在する可能性が示唆された。NF1 微細欠失は、本来の神経線維腫症 1 型とは異なった臨床像を呈することから、同様症例の可能性を念頭に入れて、初期発生における RAS-MAP 系の影響をヒト先天異常症例で検討する必要があると考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

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.

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)

Niihori T, Aoki Y, Okamoto N, Kurosawa K, Ohashi H, Mizuno S, Kawame H, Inazawa J, Ohura T, Arai H, Nabatame S, Kikuchi K, Kuroki Y, Miura M, Tanaka T, Ohtake A, Omori I, Ihara K, Mabe H, Watanabe K, Niihori S, Okano E, Numabe H, Matsubara Y. HRAS mutants identified in Costello syndrome patients can induce cellular senescence: possible implications for the pathogenesis of Costello syndrome. J Hum Genet 2011;56:707-715.

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.

松原洋一、阿部裕、新堀哲也、黒澤健司、岡本伸彦、水野誠司、大橋博文、川目裕、緒方勤、呉繁夫、栗山進一、青木洋子 コ

ステロ・CFC 症候群の全国実態調査とその病態に関する研究 第35回日本遺伝カウンセリング学会 2011.6.16-19. 京都

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

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

新堀哲也、青木洋子、岡本伸彦、黒澤健司、大橋博文、水野誠司、川目裕、松原洋一 コステロ症候群の遺伝子解析および HRAS 変異体の機能解析. 第56回日本人類遺伝学会 2011.11.9-12. 千葉

阿部裕、青木洋子、栗山進一、川目裕、岡本伸彦、黒澤健司、大橋博文、水野誠司、緒方勤、呉繁夫、新堀哲也、松原洋一 コステロ症候群・CFC 症候群の全国実態調査とその病態に関する研究、または Prevalence and clinical features of Costello syndrome and cardio-facio-cutaneous syndrome in Japan. 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.

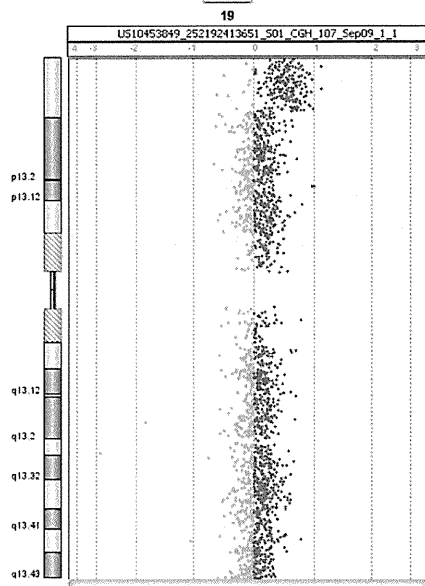
Abe Y, Aoki Y, Kuriyama S, Kawame H, Okamoto N, Kurosawa K, Ohashi H, Mizuno S, Ogata T, Kure S, Niihori T, Matsubara Y. Epidemiological features of Costello syndrome and cardio-facio-cutaneous syndrome: Findings from the first nationwide survey. 12th International Congress of Human Genetics, 2011.10.11-15, Montreal, Canada.

Saito Y, Aoki Y, Niihori T, Abe Y, Kure S, Ohashi H, Kurosawa K, Okamoto N, Mizuno S, Kawame H, Ogata T, Kuriyama S, Matsubara Y. Genetic testing of ras/MAPK pathway syndromes at Tohoku University. 12th

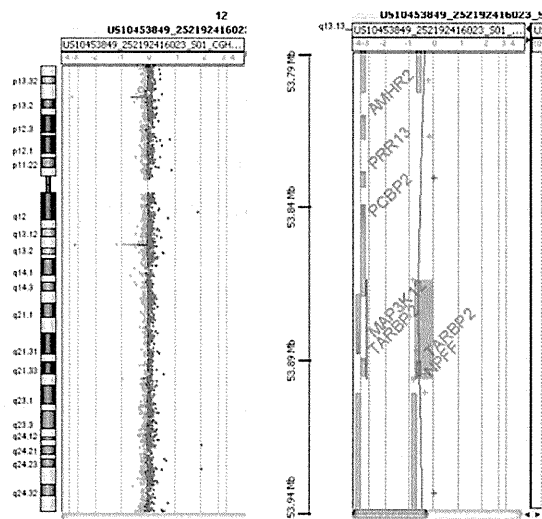
International Congress of Human Genetics, 2011.10.11-15, Montreal, Canada.

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 have the ability to induce cellular senescence: Possible association with the pathogenesis of Costello syndrome. 12th International Congress of Human Genetics, 2011.10.11-15, Montreal, Canada.

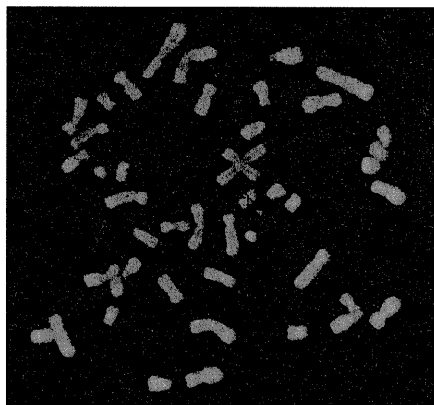
H. 知的財産権の出願・登録状況
なし。



【図1】 19p13.3 微細重複 MEK2 を含む。



【図2】 12q13.13 の微細欠失 MAP3K12 を含む



【図3】 欠失型 NF1 の FISH 解析

Macrocephaly-cutis marmorata teleangiectasia congenita の臨床的研究

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

Costello 症候群 (CS) や Cardio-Facio-Cutaneous 症候群 (CFC) を含めた、Noonan 症候群類縁疾患群 (RAS-MAPK 症候群) は徐々に責任遺伝子や病態が解明され、RAS-MAPK のシグナル伝達経路と先天異常症の発生機序の関連が注目を集めている。以前から Capillary malformation-arteriovenous malformation における RASA1 異常症が知られており、RAS-MAPK 系の異常は血管系の発生にも重要な機能を持つ。Macrocephaly-cutis marmorata teleangiectasia congenita は頭囲拡大、大理石様皮斑、毛細血管拡張、血管腫など、先天的な血管病変を主要症状とする症候群である。近年報告例が増加している。本症候群 4 例において、臨床像を詳細に分析した。

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

MCMTTC は RAS-MAPK 系の疾患と類似した側面もある。MCMTTC は国内の報告例は非常に少ないが、4 例について臨床的検討を行った。

A. 研究目的

Costello 症候群 (CS) や Cardio-Facio-Cutaneous 症候群 (CFC) を含めた、Noonan 症候群類縁疾患群 (RAS-MAPK 症候群) は近年病態が徐々に解明され、先天異常症の発生機序の点で注目を集めている。

Macrocephaly-cutis marmorata teleangiectasia congenita (MCMTTC) は、頭囲拡大に加えて、大理石様皮斑、毛細血管拡張、血管腫などの先天的な血管病変を主要症状とする症候群である¹⁾。ただし疾患の名称としては、MCMTTC よりも、macrocephaly-capillary malformation (MCM) が正確に病態を表すという報告がある^{2,3)}。

生下時の頭囲は大きく、生後も頭囲拡大は進行する。前頭部が突出して長頭の傾向がある。水頭症、てんかん、精神運動発達遅滞を合併する例がある。全身に表在性の毛細血管拡張、血管腫を認める。正中の口唇上部に血管腫を認めることが特徴である。大理石のような網目状の血管病変を認める。入浴後に身体が温まると顕著になる。四肢・顔面・頭部の非対称（左右差）を認めることがある。

一方、Capillary malformation-arteriovenous malformation [#608354] は RAS/MAPK 系の RASA1 遺伝子が責任遺伝子であることが知られている⁴⁾。

B. 研究方法

大阪府立母子保健総合医療センター遺伝診療科受診中の MCMTTC 症例について臨床所見や検査データ、画像データを分析した。2 例については RAS-MAPK 系の遺伝子解析を東北大学遺伝学教室で実施中である。

遺伝子解析にあたっては遺伝カウンセリングを行い、インフォームド・コンセントを得た。

C. 研究結果

4 例の臨床所見および主要な検査結果を整理した。

症例 1

3 ヶ月男児。家族歴に特記事項なし。胎児エコーで先天性横隔膜ヘルニアが疑われ、産科に紹介となった。在胎 39 週。出生体重 3600 g、身長 52 cm、頭囲 35 cm と体格は大きく、帝王切開にて出生した。出生後、横隔膜ヘルニアは否定されたが、心エコーにてフォロー 4 微症と診断された。また、頭囲大、上口唇や体幹、四肢の表在血管拡張、下肢の長さ・太さの差などの身体所見より、MCMTTC と診断した。第 II・III 趾合趾症、第 I・II 趾間開離、その他、甲状腺機能低下症、臍ヘルニアが認められた。生後 3 ヶ月で、

体重 7740 g (+0.8SD)、身長 65 cm(+0.7SD)、頭囲 44.2 cm (+1.7SD) と成長はすすんでいる。徐々に下肢長と周径に差が認められたため、整形外科で経過観察となった。頭部 MRI では脳室拡大や白質信号異常のような所見は認めなかった。

発達状況：3 ヶ月で頸定、6 ヶ月で寝返り可能。よく笑い、手を合わす。音への反応良好である。現時点では大きな遅れはないと判断した。

症例 2

1 歳男児。家族歴に特記事項なし。在胎 37 週。出生体重 3700 g、身長 53 cm、頭囲 36 cm。胎児エコーで、頭囲大が認められた。胎盤機能不全のため、帝王切開で出生した。生後、酸素投与のため保育器に收容された。血管腫は、上唇、前胸部、右肘、右前腕に認め、入浴後や啼泣後に明瞭化する傾向があった。右上肢、左下肢が対側よりも周径が大であった。身体正中中部で色素のパターンが異なる、マーブルケーキ様の色素脱失が認められた。第Ⅱ・Ⅲ趾合趾症、第Ⅰ・Ⅱ趾間開離を認めた。頭部 MRI で、キアリ奇形、脊髄空洞症が認められた。心臓と腹部所見には異常はなかった。生後 1 歳で身長 78 cm (+1.6SD)、体重 14.7 kg (+5.4SD)、頭囲 52 cm (+4SD) と過成長、急速な頭囲拡大を認めた。以上のような身体所見から、MCMTTC と診断した。一部の血管腫は形成外科でレーザー治療を行った。甲状腺機能低下症を認めたため、ホルモン補充治療を行った。

発達状況：頸定 5 ヶ月、寝返り 5 ヶ月、座位 8 か月。1 歳で、ずりばいできる程度である。模倣や指差し、言葉もでない。人の顔は区別できている。

症例 3

7 歳女児。家族歴に特記事項なし。在胎 41 週。出生体重 3800 g、身長 50 cm、頭囲 34 cm で出生。周産期に特記事項なし。3 歳時に全身痙攣あり、てんかんとして治療開始。頭部 MRI で、T2 high、T1 low の白質病変が認められた。血管腫、左上肢などの半側肥大などの所見から Klippel-Weber 症候群疑いで当院に紹介されたが、上唇血管腫や頭囲大、第Ⅱ・Ⅲ趾合趾症、第Ⅰ・Ⅱ趾間開離などの身体所見から MCMTTC と診断した。7 歳で、体重 23 kg (+0.5SD)、身長 120 cm (+0.3SD)、頭囲 (+0.5SD) である。血

管腫は寒冷時に増強する傾向があった。甲状腺機能など一般血液検査に問題なかった。

発達状況：頸定 4 ヶ月。座位 6 か月。独歩 12 か月。発語 12 か月。精神運動発達に特に問題なし。

症例 4

5 歳男児。家族歴に特記事項なし。在胎 40 週。出生体重 3600 g、身長 52 cm、頭囲 36 cm。頭囲拡大、足が大きく、外反扁平足傾向があり、ソトス症候群が疑われたが FISH で欠失なし。皮膚血管腫が広汎に存在し、キアリ奇形第 1 奇形、脊髄空洞症、矢状縫合早期癒合が認められたため、MCMTTC と診断した。心臓と腹部所見に異常は認められない。第Ⅱ・Ⅲ趾合趾症、第Ⅰ・Ⅱ趾間開離を認めた。5 歳で、体重 21 kg (+1.1SD)、身長 112 cm (+1.1SD)、頭囲 59 cm (+5.4SD) で、顕著な頭囲拡大を認める。発達状況：頸定 3 ヶ月。寝返り 5 か月であったが、座位 10 か月、2 歳過ぎに歩行開始と運動発達は遅延した。療育訓練をうけた。5 歳で走り、ジャンプも可能となった。言葉は単語のみで、精神発達遅滞である。キアリ奇形、脊髄空洞症はあるが、現失調症状や運動麻痺、知覚低下症状は認めない。

4 症例のまとめ

4 例ともに特徴的な身体所見を認めた。

頭囲発育：出生時の頭囲は全例大きめであった。症例 3 を除いては、頭囲拡大はすすみ、SD 値が上昇した。頭部画像診断で水頭症は否定された。

身体発育：4 例とも出生体重は 3500g 以上で大きめであった。その後も身長体重は標準以上で経過している。症例 2 は 1 歳時点で顕著な過成長を認めた。このような身体発育の傾向は注目すべき点である。Sotos 症候群を含めた過成長症候群との鑑別が必要である。

皮膚所見：4 例とも全身の表在血管拡張を認めた。上唇の血管腫は全員認め、MCMTTC を疑うきっかけとして重要な所見と考えられた。

骨格：一部の例で左右の身体非対称を認めた。半身肥大であるが、血管腫の性状から、Klippel-Weber 症候群とは異なる。

全例、足の第Ⅰ・Ⅱ指趾間開離が両側性にみられた。第Ⅱ・Ⅲ指趾癒合の例もあった。こうした小奇

形も MCMTC の診断で重要である。

発達・神経系：症例 1・2 はまだ年少であり、発達状況は今後の経過をみる必要がある。症例 3 は発達には問題なかった。症例 4 は重度精神遅滞で言語面の遅れが顕著であった。

症例はてんかんを合併し、MRI で脳室周囲白質 T2 延長像を認めた。症例 2・4 は脊髄空洞症、キアリ奇形を認めた。MCMTC では頭部 MRI に加えて、脊髄 MRI も必要と考えられる。脊髄空洞症はいつごろ発症して経過がどうなるか、に関しては本症候群の臨床評価の蓄積を待たねばならない。

その他の合併症：先天性心疾患の例があった。甲状腺機能低下症を 2 例で認めた。その他の内科的合併症も顕著なものはなかった。

D. 考察

MCMTC 4 例を報告した。4 例とも体格が大きく、頭囲大であった。一部の例では脳室拡大を認めたが、水頭症の合併例はなかった。2 例で脊髄空洞症を認めたが、運動麻痺はなかった。この結果から、MCMTC では脊髄を含めた中枢神経系の画像診断が重要であると考えられる。特に脳室拡大例では水頭症への進展について定期的な画像検査が必要と考えられる。

皮膚所見は特徴的である。全身の表在性の血管拡張を認める。特に上口唇の血管腫は MCMTC を最初に疑う根拠となることがある。口唇の血管腫は苺状血管腫のように隆起性病変ではない。

第Ⅱ・Ⅲ趾合趾症も特徴的である。半身肥大の例もあったが、Kippel-Weber 症候群のような深在性の動静脈短絡のような異常は認めない。鑑別診断として、過成長、頭囲大などの所見から、Sotos 症候群を鑑別する必要がある。Sotos 症候群との鑑別では血管腫や四肢、指趾所見が参考になる。半側肥大例では Beckwith-Wiedemann 症候群 (BWS) を鑑別する必要がある。BWS では臍異常、臓器腫大、巨舌を認める点が鑑別で重要である。頭部に血管腫を認めた場合は Sturge-Weber 症候群を鑑別する必要がある。

Gripp et al. (2009) は巨頭、多小脳回症、多指水頭症を伴う疾患単位を報告し、M-CM との類似性に注目した。

Moore らは過成長、顔貌、脳、結合組織、血管系

の異常をもつ 13 例を報告した。発達遅滞、巨頭、水頭症などの神経学的異常もあり、MCMTC の疾患単位をまとめた 1)。

Conway らは MCM17 例の頭部画像所見をまとめた 2)。T2 強調画像で白質のシグナル増強は多く認められた。小脳扁桃の下方への陥入が半数以上の例で認められ、特徴的であった。小脳扁桃のヘルニア例では、脳室拡大 (閉塞性が多い) と硬膜洞拡張、Virchow-Robin 腔の拡大がみられた。後頭蓋かで小脳が発育する途中で小脳扁桃部が圧迫されて下垂し、静脈洞が鬱滞して結果的に脳脊髄液の吸収が阻害されることが背景にある。先天性 Chiari 奇形とは発生機序が異なるという考え方もある。

MCMTC では大脳皮質形態にも異常を認める。部分的皮質異形成、シルビウス裂周辺の多小脳回、大脳の大きさの左右差などである。透明中隔嚢胞、ベルガ腔、脳梁肥厚などの所見も認めることがある。

精神運動発達は正常例から重度遅滞まで幅がある。本症では発達面の評価も重要である。

4 例中 2 例で甲状腺機能低下症を合併した。この 2 例はチラーヂン S 補充を必要とした。MCMTC では甲状腺機能の評価が重要と考えられる。甲状腺機能低下の詳細な原因は不明である。

現時点では MCMTC の責任遺伝子は同定されていないが、出生体重が大きく、大頭を伴う点などはヌーナン類縁疾患と重なる面もある。ヌーナン類縁疾患と同様 RAS/MAPK 系の遺伝子が関与する可能性もある。

今後遺伝子診断でより正確な診断が可能になることも期待される。本症候群は常染色体優性遺伝で、新生突然変異によると考えられている。性腺モザイクなどの特殊な例を除けば、同胞例の可能性は低いと考えられる。責任遺伝子が解明されれば健康管理や QOL 改善、遺伝カウンセリングについて進歩が期待される。

E. 結論

Macrocephaly-cutis marmorata teleangiectasia congenita (MCMTC) は、頭囲拡大に加えて、大理石様皮斑、毛細血管拡張、血管腫などの先天性血管病変を主要症状とする症候群である。本症は報告例は少ないが、1 施設で 4 例の経験があったことより、

未診断例も多く存在することが予想される。重大な神経学的異常を伴う場合があり、本症の認知が高まって合併症の早期診断、早期治療が進むことが期待される。現時点では責任遺伝子は同定されていないが、今後遺伝子診断でより正確な診断や治療介入が可能になることも期待される。

文献

1) Moore CA, Toriello HV, Abuelo DN, et al. Macrocephaly-cutis marmorata telangiectatica congenita: a distinct disorder with developmental delay and connective tissue abnormalities. *Am J Med Genet.* 1997;70:67-73.

2) Conway RL, Pressman BD, Dobyns WB, et al. Neuroimaging findings in macrocephaly-capillary malformation: a longitudinal study of 17 patients. *Hum Mutat.* 2008;29:992-1006.

3) Gripp KW, Hopkins E, Vinkler C, Lev D, Malinger G,

Lerman-Sagie T, Dobyns WB. Significant overlap and possible identity of macrocephaly capillary malformation and megalencephaly polymicrogyria-polydactyly hydrocephalus syndromes. *Am J Med Genet A.* 2009; 149A:868-76.

4) Eerola I, Boon LM, Mulliken JB, Burrows PE, et al. Capillary malformation-arteriovenous malformation, a new clinical and genetic disorder caused by RASA1 mutations. *Am J Hum Genet.* 2003 ;73:1240-9.

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

別紙

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

特異な摂食障害を呈した CFC 症候群患者の臨床像に関する研究

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

CFC (Cardio-Facial-Cutaneous) 症候群は、その頭文字が示すように肥厚性心筋症を伴う先天性心疾患、顔貌の特徴、角質化や色黒の皮膚などの皮膚症状を認める常染色体優性遺伝性疾患であり、同じく RAS/MAPK シグナル伝達系の遺伝子群を責任遺伝子とする先天異常症候群である Costello 症候群とその合併症や身体的特徴は共通点が多い。今回我々は Costello 症候群患児の多くに認められる特徴的な摂食障害を呈した CFC 症候群の症例を経験しその臨床像について検討した。症例は BRAF 変異を認めた CFC 症候群の 8 歳女児。生後 4 ヶ月頃まで哺乳が困難で体重増加不良。口腔過敏が有り離乳食を嫌がる。解剖学的異常なく、1 歳頃に種々の試行後に経管栄養剤（ラコール）のみ経口摂取可能となる。色黒の皮膚、柔らかな手掌、足底の過敏性を認める。8 歳時点で一定温度幅の経管栄養剤及び肉じゃがの汁のみ経口摂取可であるが水は飲めない。他にこだわり行動はなく自閉性障害もない。

Costello 症候群においては摂食障害が高率に合併する症状であるが CFC 症候群においては高頻度の合併症とは認識されていない。本症にみられる特異な摂食障害自体が CFC 症候群の感覚特性による表現形の一つとして考えられ、RAS/MAPK 系の先天異常症候群に伴う過敏性や感覚異常についてその実態および病態の解明が今後の課題であると考えられる。

研究協力者

青木洋子 東北大学大学院医学系研究科遺伝病学

松原洋一 東北大学大学院医学系研究科遺伝病学

A. 研究目的

CFC 症候群は 2006 年にその原因遺伝子が同定された稀少疾患である。その表現形は同じく RAS/MAPK シグナル伝達系の遺伝子群を責任遺伝子とする先天異常症候群である Costello 症候群や Noonan 症候群と重なるために臨床的特徴からの診断が困難なことが多い。また一般臨床医にその疾患名が浸透しておらず実際の臨床像も不明な点が多いため、まだ多くの患者が本症を疑われることもなく未診断のまま存在すると考えられる。

CFC 症候群はその皮膚の特徴や知的障害の程度が

Costello 症候群と類似している。Costello 症候群は HRAS 変異を確定診断のための要件とする比較的均一な表現形の集談であるのに対して、CFC 症候群はその原因遺伝子が BRAF, MEK1/2, KRAS など複数ありその表現形の多様性の幅が大きい。Costello 症候群の合併症としてほぼ全例に哺乳障害や摂食障害が認められるのに対して、CFC 症候群ではその頻度は少ないとされる。

Costello 症候群患児においては過敏性によると考えられる 3 歳過ぎまで続く原因不明の摂食障害が高率な合併症の一つとして知られているが、CFC 症候群においてはまだ十分に検討されていない。

今回我々は BRAF 変異の CFC 症候群患児に特異的な摂食障害を認めた。その臨床像を検討してその原因となりうる病態を検討すること、その情報を臨床医に選

元することにより、患児に対するより適切な対応を見出すこと、および患者家族への情報提供による健康管理と生活の質の向上に資することを目的とした。

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 CFC 症候群の患児中、特定の液体しか摂食しない特異的な摂食障害を呈する女児症例について、その摂食について発達歴、経過、身体的特徴、精神発達について検討した。

(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

症例：BRAF 変異を有する CFC 症候群 8 歳女児。

患児は在胎 40 週、出生時体重 2760g、身長 45cm、頭囲 30.5cm。健康な父 34 歳母 30 歳の第二子として出生。新生児期は母乳とミルクの混合栄養であった。哺乳不良が持続し、体重増加不良と成長障害のために生後 4 ヶ月で消化管造影を含む入院精査を受けたが、特記すべき異常は指摘されていない。

摂食障害について

生後半年頃から口腔内に固形物が入ることを極端にいやがり離乳食を受けつけない状態が持続。解剖学的異常なく、1 歳頃に種々の試行後に経管栄養剤（ラコール）の哺乳瓶摂取のみ経口摂取可能となる。水を含めて液体、固体、ペーストなどの形態の違いにかかわらず口に入れた場合には吐きだしてしまい、一切の食物の経口摂取が不能であった。4 歳頃からはマグマグから飲めるようになったが、特定の経管栄養剤以外は、水が飲めないだけでなく、栄養剤を水で倍に薄めても飲めない。摂取可能な温度帯があり、それ以上でも以下でも摂食せず、口に入れてもはき出してしまう。この状態が 6 歳まで

続いた。

6 歳頃からバナナを少量口に含めるようになったが嚥下はしない。きゅうりをかじるが飲み込まない。

7 歳頃から肉じゃがの汁のみ経口摂取するようになった。水は飲めない。

8 歳頃からはケチャップ、マヨネーズ、チョコレートが摂食可能となったが、水は飲めず経管栄養剤主体である。

発達について

出生後筋緊張低下を伴う運動発達遅滞があり寝返り 7 ヶ月、坐位 12 ヶ月、独歩 3 歳であった。

5 歳時の新版 K 式発達検査で発達指数 16、6 歳時の稲毛津守発達検査で発達指数 22 の重度精神遅滞を示すが、非言語的なコミュニケーション能力は発達年齢に比して高めである。人見知り強く、他者への関心もありコミュニケーション遊びも可能である。こだわり行動はなく自閉性障害もない。

身体的特徴について

生後の成長障害（身長-3.6SD、体重-2SD、頭囲-3SD）の他、色黒の皮膚、柔らかな手掌、母斑多発、カールした毛髪、足底の過敏性（砂や草の上に立つのをいやがる、柔らかいものを触らない）音への過敏性（掃除機の音から逃げる）を認める。6 歳時に当科初診。Costello 症候群を疑い東北大学医学部遺伝学教室にて RAS/MAPK 系先天異常症候群の系統的解析を行い、BRAF のヘテロ変異（p.H574Q）を同定した。

画像検査にて消化管奇形なく、肥厚性幽門狭窄及び胃食道逆流も否定された。嚥下困難患者にみられる流涎は認められない。

D. 考察

RAS/MAPK 症候群の中で Costello 症候群においては幼児期まで経口摂取が困難な例が多く、幼児期頃以降に強い味のものから徐々に経口摂取可能になるとされる。今回の CFC 症候群症例は Costello 症候群の摂食障害と同様に、症例の観察からは触覚、温度、味覚などの口腔感覚が摂食障害に

関与していると推測された。本症にみられる摂食障害は解剖学的異常や機能的異常を認めない特異な摂食障害である。感覚過敏や特定の食物への興味を示す疾患として自閉症や広汎性発達障害などの自閉性障害が知られるが、本症においては摂食以外には特定のものに対する固執やコミュニケーション障害はなくそれらは否定される。RAS/MAPK 関連の症候群患児の持つ感覚特性の表現形の一つとして今後の情報集積と検討が必要であろう。

E. 結論

BRAF 変異の CFC 症候群の 8 歳女児において、特異な経過を示す摂食障害を経験しその臨床像について検討した。解剖学的な問題や機能的な問題は否定され、自閉性障害がない患児に、極めて限られた特定の食物のみ摂食可能なことから、味覚や触覚に関する本症候群患児の特異性の存在が示唆された。

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 T, 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

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

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当無し

コストロ症候群の歯科口腔所見の研究

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

コストロ症候群の患児4名（男児2名、女児2名；年齢5歳～7歳）を対象に、歯科口腔所見の評価を行なった。歯科口腔の標準的歯科口腔精密診査である側貌頭部X線規格撮影、パノラマX線撮影、歯形模型解析の代替法としMDCTによる二次元・三次元再構成画像を用いて解析した。4例全例に認めた所見は歯磨耗であり、3例に認めた所見は歯肉炎症、目立つ上唇小帯、高口蓋、不正咬合、狭窄歯列であった。その他永久歯欠損と円錐歯をそれぞれ1例に認めた。エナメル質低形成や歯の異所萌出はなかった。側貌頭部X線規格像解析所見として凸状の顔面を3例認め、上顎突出あるいは下顎の後退がその要因として認められた。これらの本症の所見を念頭において、幼少期からの歯科口腔領域のケアを進めていくことが重要と考える。

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）
小林 亮介（日本大学松戸歯学部小児歯科学教室）
平井 則光（同上）
高橋 昌嗣（同上）
松根 健介（同上）
前田 隆秀（同上）

それを克服する方法として、MDCTによる画像解析をこれらの歯科口腔精密診査の代替として用いることを考え、昨年度の研究で、実際に2名のコストロ症候群患児の解析も行い、その有用性を実証した。本年度は更に2名のコストロ症候群の患児の解析を追加し、計4名の本症患児の解析によって、コストロ症候群の歯科口腔領域の特徴について検討を行なった。

A. 研究目的

コストロ症候群は、HRAS 遺伝子異常に起因する常染色体優性遺伝性の先天異常症候群である。成長・発達の障害、心疾患、骨格異常、皮膚や頭髮異常、好腫瘍発生性など多彩な症状を伴うことが知られているが、歯科口腔領域の症状はまだ十分に解明されていない。過去の報告では、高口蓋、口蓋垂裂、巨舌、歯肉肥厚、エナメル質形成不全、歯萌出遅延、不正咬合、口腔周囲過敏症など、主として病歴聴取や口腔内診査で得られる所見の範囲にとどまっている。その理由の一つとしては、本症患児は通常精神発達遅滞を伴い特に幼少期には過敏性も非常に強いために、本人の理解と協力を必要とする頭部X線規格撮影、パノラマX線撮影、歯形模型といった標準的な歯科口腔精密診査が困難なことがあげられる。

B. 研究方法

1) 対象

対象は本症の患児4名（性別：男児2名、女児2名；年齢：5～7歳）。遺伝子解析でHRAS変異を同定している（患児1～3：c34G>A；患児4：c.38G>A）。4例の歯齢はHellmanの分類で患児1～3はIIA期、患児4はIIC期であった。摂食状況は患児1は経管栄養、その他3名は経口摂取可能であった。全例うがいは不可の状態であった。

2) 口腔視診

視診によって歯、エナメル質低形成、磨耗、歯肉炎、歯列、口蓋形態などを観察評価した。

3) MDCTを用いた歯科口腔診査法の検討

MDCTによって、画像を二次元・三次元再構築し、パノラマエックスX線像、側貌頭部X線規格像を得、

表1. コステロ症候群4例の歯科口腔所見

患児	1	2	3	4
う歯	-	-	-	+
歯肉炎	+	-	+	+
磨耗	+	+	+	+
目立つ上唇小帯	-	+	+	+
高口蓋	-	+	+	+
不正咬合	開咬	-	過蓋咬合	開咬
狭窄歯列	-	+	+	+
上顎	-	+	+	+
下顎	-	+	+	+
永久歯欠損	-	-	+	-
円錐歯	-	-	-	+

表2. MDCTによる側頭部X線規格像解析

患児	1	2	3	4
		II A		II C
Skeltal				
Convexity	7.85	3.47	5.29	0.50
A-B plane	-0.12	-0.95	-1.78	0.76
SNA	4.06	-1.78	-1.78	-1.21
SNB	0.42	-2.89	-2.61	-1.14
Facial angle	-1.39	-1.54	1.39	0.53
SNP	-1.14	-2.99	-3.13	-1.56
Y axis	0.00	-0.15	-0.45	-0.84
SN-S + Gn	0.06	1.68	3.29	1.40
Mandibular plane	1.18	0.00	0.74	0.94
Gonial angle	0.77	-1.23	0.29	0.93
GZN	-0.12	2.33	2.51	2.09
FH to SN	-0.38	1.97	3.98	2.16
Dental				
U-1 to FH plane	2.37	-2.62	-0.31	4.44
U-1 to SN plane	3.12	-1.10	-2.41	3.02
L-1 to mandibular	1.17	4.94	-1.88	-1.28
Interincisal	-3.04	-2.04	0.80	-2.41
Occlusal plane	2.36	1.17	-0.69	-1.23

Unit, S.D.

表3. MDCTによる歯列弓形態解析

患児	1		2		3		4	
	L1	L2	L1	L2	L1	L2	L1	L2
Maxilla	1.25	-0.67	-2.06	-2.90	-1.61	-2.52	-0.91	-1.04
Mandibular	0.79	-0.38	2.50	-0.06	-3.30	-1.98	-3.86	-2.42
	Wc	W6	Wc	W6	Wc	W6	Wc	W6
Maxilla	0.97	-0.02	-1.31	-2.88	-4.14	-2.80	-1.45	-1.52
Mandibular	0.97	0.51	-2.98	-1.49	-1.66	-0.24	-3.02	-2.53

The Wc and W6 represent the distance between the primary cuspids(the cuspids), and the first molars, respectively.

The L1 represents the length from the primary cuspids to central point of incisors, and the L2 represents the length from the distal surface of the second molars of primary teeth to central point of incisors. Unit, S.D.

表4. MDCTで解析した歯のサイズ

患児		1 (M)		2 (M)		3 (F)		4 (F)	
		Right	Left	Right	Left	Right	Left	Right	Left
Maxillary	Primary teeth								
	Central incisor	0.54	0.54	-1.08	-0.54	-0.45	-0.45		
	Lateral incisor	-2.00	-1.78	-1.56	-1.56	-2.44	-2.44	-0.49	
	Cuspid	-1.22	-0.98	-1.22	-1.71	-0.73	-0.73	-0.98	-0.24
	First molar	-2.39	-2.61	-2.17	-1.96	-1.09	-0.87	-0.43	-0.43
	Second molar	-3.33	-3.16	-3.68	-3.51	-1.93	-1.58	-1.05	-0.53
	Permanent teeth								
	Central incisor							0.24	0.98
	First molar							-1.95	-1.95
	Mandibular	Primary teeth							
Central incisor		0.31	0.00	-0.31	0.00	-1.00	-0.67		
Lateral incisor		1.21	1.52	0.00	-0.30	-0.83	-1.39		
Cuspid		0.31	0.31	-0.31	-0.63	-0.33	0.00	1.00	1.33
First molar		-1.30	-1.52	-1.30	-1.30	-0.60	-0.40	0.20	0.00
Second molar		1.04	1.04	-1.88	-1.46	0.00	-0.20	0.98	1.18
Permanent teeth									
Central incisor								-0.56	-0.83
Lateral incisor								-0.51	0.00
First molar								1.50	1.83

Tooth size represents the distance from the medial to the distal. Unit, S. [

また歯の長さ・幅や顎の大きさなどの計測のために頭蓋顎顔面ならびに口腔器官も三次元構築した。これらの画像を用いて、埋伏後続永久歯の存在、過剰歯の有無、歯冠・歯根の成長度合、顎骨構造形態、歯式、歯冠幅径の計測、歯列弓長径・幅径、歯列弓長と歯冠総幅径の差、頭部X線規格撮影分析を行った

(倫理面への配慮)

患児での MDCT を含めた歯科口腔診査は診療の一環として当施設の倫理委員会での承認を経た説明と同意に基づいて行った。

C. 研究結果

1) 歯・口腔所見

う歯は1例に認め、他3例にはう歯はなかった。しかし、4例中3例には歯肉の炎症所見があった。4例とも噛み合わせによる磨耗を認めた。3例に目立つ上唇小帯があった。3例に高口蓋を認めた。不正咬合は3例に認め、2例は開咬で1例は開咬かつ過蓋咬合であった。狭窄歯列(上顎下顎とも)は3例に認めた。1例に永久歯の欠如があった(1本)。円錐歯を1例に認めた。エナメル質低形成や歯の異所萌出はなかった。

2) 側貌頭部X線規格像解析所見

顔面骨形態は3例(患児1~3)が凸状顔貌を呈していた。患児1は上顎の突出が、患児2,3は下顎の後退が目立った。

3) 歯のサイズ

歯のサイズは全例ともに小さい(矮小歯)傾向がみられた。特に上顎第1,2臼歯で顕著であった。

D. 考察

4例のコステロ症候群患児の歯科口腔領域の解析を行なった。歯科口腔領域の標準的精査方法である頭部X線規格撮影、パノラマX線撮影、歯形模型の代替法としてMDCTによる2次元、3次元再構成画像を用いて解析した。

4例全例に認めた所見は歯磨耗であり、3例に認めた所見は歯肉炎症、目立つ上唇小帯、高口蓋、不正咬合、狭窄歯列であった。その他永久歯欠損と円錐歯をそれぞれ1例に認めた。エナメル質低形成や歯の異所萌出はなかった。側貌頭部X線規格像解析所見として凸状の顔面を3例認め、上顎突出あるいは下顎の後退がその要因として認められた。

これらの本症の所見を念頭において、幼少期からの歯科口腔領域のケアを進めていくことが重要と考える。

E. 結論

コステロ症候群の患児4名を対象に歯科口腔の精密診査を行なった。凸状の顔面形態、歯肉炎、不正咬合、狭窄歯列、矮小歯などの特徴を認めた。これらの特徴を念頭においた幼少期からの歯科口腔管理が重要である。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

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

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

2. なし。

3. 実用新案登録

4. なし。

3. その他

特になし

Costello 症候群およびその類縁症候群の摂食障害への治療・介入のための研究

研究分担者 川目 裕

お茶の水女子大学大学院人間文化創成科学研究科
ライフサイエンス専攻遺伝カウンセリングコース 教授

研究要旨

Costello 症候群における摂食障害は、胎児期の羊水過多の原因であり、出生後にほぼ100%に認める所見で体重増加不良をきたす。また、哺乳摂食は、養育者にとっても大きな課題となる。昨年度、本研究班にて、本症候群の哺乳摂食障害の全貌を明らかにするために網羅的な文献レビューを行ったが、本症候群の摂食に特化した自然歴、治療・介入方法の研究論文は見当たらず、十分な知見はなく、この分野での研究の必要性が確認された。

今回、我が国の Costello 症候群、および Costello 症候群類縁症候群における摂食障害の実際の状況を明らかにするために、Pediatric Assessment Scale for Severe Feeding Problems (PASSFP) 日本語版を作成した。

本質問紙による調査によって、本症候群、および類縁症候群の摂食障害の状況を把握することができ、今後、さらにリハビリ、療育の状況、食事、栄養への認識、子育てへの影響を含めた親の心理社会的側面の調査を加えることによって、摂食障害への医療的介入方法、さらに親への心理社会的支援の解明に繋がる。

研究協力者

なし

A. 研究目的

Costello 症候群は、出生後に始まる成長障害、哺乳摂食障害、肥大型心筋症や不整脈などの心合併症、色黒の皮膚、手足の緩い皮膚、足関節の位置異常、精神運動発達遅滞、特異的顔貌を有する症候群にて1977年、Costello によって報告された。2005年に東北大学のグループが病因としてがん原遺伝子の生殖細胞系列での *HRAS* 遺伝子変異を同定。現在、*HRAS* 遺伝子変異を有する場合を本症候群と診断する。

本症候群の大きな症状のひとつに摂食哺乳の障害が知られている。それは、胎児期から認め、それによって羊水過多をきたし、出生後には、ほとんどの症例で経口よりの哺乳や摂食が困難であり、ほぼ全例で経管栄養が必要と報告されている。しかし、解剖学的、機能的な嚥下機能についてはしばしば異常を認めな

い。実際、本研究者が経過観察している症例も全例で摂食障害を認めている。文献的には、年齢とともに改善して、経口摂取が可能であると報告されている。また、摂食障害は、その養育者である親にとっては、大きな心理社会的ストレスになるため、患児への医学的な摂食や栄養の介入のみならず、親への心理社会的支援も必須である。

昨年度、本研究班、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「コストロ・CFC症候群類縁疾患の診断基準作成と治療法開発に関する研究」(H22-難治-一般-122) (研究代表者松原洋一先生) の分担研究者として、「Costello 症候群の摂食障害への治療・介入のための研究」において、本症候群の哺乳摂食障害の全貌を明らかにするために網羅的な文献レビューをおこなった。その結果、本症候群の摂食に特化した自然歴、治療・介入方法の研究論文は、見当たらず、この分野での研究の必要性が確認された。

近年、本症候群の分子メカニズムの解明を発端とし

て、臨床症状の近似した類縁症候群である CFC

(cardio-facio-cutaneous) 症候群、Noonan 症候群の原因も明らかになった。それらの症候群も多くの場合、摂食嚥下障害を伴う。

そこで、Costello 症候群とその類縁症候群の摂食障害への治療・介入法を明らかにするために、これらの症候群における摂食障害の実際の状況を質問紙により把握することとした。今回は、把握のための質問紙を作成した。

B. 研究方法

文献データベースである PubMed において、小児の摂食障害を評価するための尺度、あるいは質問紙、評価票を検索した、さらに昨年度に抽出された論文において摂食嚥下の状態の評価に用いられている方法のレビューをおこなった。得られた結果より、質問紙を作成した。

質問紙を用いた調査研究の方法について

研究に関する評価説明と同意の文書を同封し、同意したものより、質問紙を返送。無記名方式。質問紙の郵送回収は、東北大学大学院遺伝病学にて行われ、質問紙の解析、解析データの保管は、お茶の水女子大学大学院遺伝カウンセリングコースにておこなう。対象は、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「コストロ・CFC 症候群類縁疾患の診断基準作成と治療法開発に関する研究」主催の勉強会に参加された Costello 症候群およびその類縁症候群(CFC 症候群、Noonan 症候群)の患者の親。

(倫理面への配慮)

本研究の参加者には、研究の目的と概要、結果の取り扱い、個人情報保護、研究協力参加への自由意思の尊重について文章で説明し、質問紙への回答をもって研究参加への同意とみなす。

質問紙への回答は無記名式とし、調査結果は統計的に処理、個人が特定できないようにする(連絡不可能匿名化)。尚、調査結果は学会や学術雑誌誌上で発表されるが、その際も個人が特定されることはない。今回得られたデータは、本研究の目的以外には利用しない。回収した質問紙、結果データは、厳重に管理、保管する。

研究参加者の費用負担はなく、無記名の質問紙による調査のみであり、研究参加者の身体的危険性は伴わない。研究参加者の思い出しの体験による心理的負担が生じた場合については、要請に応じお茶の水女子大学大学院遺伝カウンセリングコースの臨床遺伝専門医、認定遺伝カウンセラーによる心理的ケアを提供、あるいは東北大学医学部附属病院遺伝子診療外来にて遺伝カウンセリングを提供する。

C. 研究結果

1) 摂食嚥下障害の評価法

("feeding difficulties" OR "feeding problems") AND assessment というキーワードを用いて、年齢を 18 歳以下に限定して PubMed にて検索をおこなった。結果、164 報の論文が見いだされた。これらの論文の内容を検討した結果、CHRAGE 症候群における摂食嚥下障害の文献に用いられている評価方法が、1) 乳児期早期から経管栄養が必要になること、2) 年齢成長とともに摂食障害の改善を認めることが、Costello 症候群、その類縁症候群と共通であることより、もっとも適切と判断した。

2) 質問紙の作成

上記、評価票の出展の原著論文は、Pediatric Assessment Scale for Severe Feeding Problems: Validity and Reliability of a New Scale for Tube-Fed Children, William Crist, Cindy Dobbelsteyn, Anne Marie Brousseau and Anne Napier-Phillips. Nutr Clin Pract 2004 19: 403-408 であり、論文における質問紙: PASSFP を邦訳した。さらに原著者である、Dr. Williams Crist には、Eメールにて日本語版の作成、および今回の研究での使用許可を取得した。質問紙は、資料 1 を参照。

D. 考察

Costello 症候群における摂食障害は、胎児期からの羊水過多の原因であり、出生後に、ほぼ 100%に認められる所見で、体重増加不良をきたす。また、哺乳摂食がうまくいかないことは、食事は 24 時間のことであり、休むことが出来ず、養育者にとっても大きな負担となる。Costello 症候群の摂食嚥下障害については、ほとんどで解剖学的、また機能的要因を見出すことができず、原因には、過度の過敏性が推測されているが、未

だ十分には解明されていない。

さらに、昨年度の Costello 症候群の摂食障害に関する文献検討でも、これらの摂食障害を有する子どもが、どのように食べ始めてゆくのかの詳細は、いまだ十分な知見は蓄積されていなかった。

従って、今回、作成した質問紙における調査は、世界で初めて詳細な本症候群の摂食の状況を明らかにすることができる。さらに類縁症候群である CFC 症候群、Noonan 症候群における摂食障害の自然歴の情報も得ることができる。

昨年の文献検討では、摂食障害を呈する場合、経管栄養や胃瘻などの非経口的栄養法が、出生後、早期から（ほとんどが6ヶ月以前）開始が必要であった。また、安定した経口栄養が可能となる年齢、すなわち、非経口栄養法からの離脱については、従来、報告されている2歳から4歳ごろに比して、2歳以前に可能となる報告が多くみられた（表1）。一方では、19歳まで経管栄養を利用していた稀な症例がみられ、詳細な症状や経過の記述はないが、摂食障害は、必ずしも小児期に改善しない、あるいは、摂食障害への適切な介入がなされない場合には、生涯にわたる課題になることが推測された。これらの知見についても検証が可能と推測される。

今回の摂食の状況の調査研究をもとに、次にステップとして、Costello 症候群、その類縁症候群を有する摂食障害へのリハビリ、療育の状況、子どもの親の食べること、食事、栄養への認識、子育てへの影響を含めた心理社会的側面の調査を予定している。

E. 結論

Costello 症候群、およびその類縁症候群の Noonan 症候群、CFC 症候群の摂食障害の自然歴を把握するための質問紙を作成した。この質問紙の調査によって、摂食障害の状況を把握することができ、今後、さらにリハビリ、療育の状況、親の子どもの食べること、食事、栄養への認識、子育てへの影響を含めた心理社会的側面の調査を加えることによって子どもの摂食障害への医療的介入方法、さらに親への心理社会的支援の解明に繋がる。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 迫田麻莉、四元淳子、山本佳世乃、川目裕. 新生児スクリーニング陽性・偽陽性という結果が親の心理社会面に与える影響に関する文献的検討. 日本遺伝カウンセリング学会誌 32 : 157-167, 2011
- 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. 56(10):707-15, 2011
- 3) Bassett AS, McDonald-McGinn DM, Devriendt K, Digilio MC, Goldenberg P, Habel A, Marino B, Oskarsdottir S, Philip N, Sullivan K, Swillen A, Vorstman J, International 22q11.2 Deletion Syndrome Consortium. Practical guidelines for managing patients with 22q11.2 deletion syndrome. J Pediatr 159:332-9, 2011

2. 学会発表

- 1) 井上佳世, 玉井真理子, 関由起子, 井上洋士, 北村弥生, 長濱輝世, 丹明彦, 久地井寿哉, 石射いずみ, 柿沼章子, 大平勝美, 山本佳世乃, 川目 裕. 日本における血友病の遺伝カウンセリングの実際と課題. 第35回日本遺伝カウンセリング学会学術集会. 京都, 2011年6月
- 2) 金子実基子, 大橋博文, 篁倫子, 川目 裕. 染色体構造異常の保因者診断が本人と家族へ及ぼす心理的影響; 量的および質的研究. 第35回日本遺伝カウンセリング学会学術集会. 京都, 2011年6月
- 3) 朱肖捷, 川目 裕, 山本佳世乃. 多様な文化における遺伝カウンセリングの現状について. 第35回日本遺伝カウンセリング学会学術集会. 京都, 2011年6月