

先天性奇形症候群の地域ベースでのサポート体制に関する研究

研究分担者 近藤 達郎

総合発達医療福祉センター みさかえの園むつみの家 診療部長

研究要旨

ヤング・シンプソン症候群（YSS）は顔貌異常、先天性心疾患、甲状腺機能低下症、重度精神遅滞を特徴とする疾患である。彼らが地域社会で幸せに生きていくためには、現状から問題点を明確にしていく必要がある。これはYSS患者・家族に特化したものではなく、ハンディを負われた方々には共通するものである。今回、長崎で「ハンディを負った方々が地域社会で幸せに生活するために」というテーマで、様々な領域の専門家の講演と総合討論を含めてのシンポジウムを行った。更に、その際に、聴衆にアンケート調査を依頼したので併せて報告する。

A. 研究目的

現在、様々なハンディを負った方々がより良く地域社会の中で生活することを推奨されている。しかし、地域社会の中で共通認識と理解を得ていくのは容易ではない。長崎県では、本研究分担者を中心にダウン症者に関するトータル医療ケア・フォーラムを平成18年から年に1回行い、ダウン症候群に特化した講演会を行ってきた。今回は、そのフォーラムを利用して、様々なハンディを負われた方々が幸せに地域社会で生活するためにどうしたら良いかという観点から対象範囲を広げてシンポジウムを行ったので紹介する。更に、その際にアンケート調査を行ったため、併せて報告する。

B. 研究方法

「ハンディを負った方々が地域社会で幸せに生活するために」というテーマで第6回ダウン症候群トータル医療ケア・フォーラムと兼ねて、平成24年12月2日（日）に長崎大学医学部記念講堂で行った。本研究分担者がその概要を企画し、長崎大

学小児科教室の全面的支援を受けて開催できた。

主催、後援：主催はこれまでのダウン症フォーラムと同様に長崎大学医学部小児科学教室（森内浩幸教授）と染色体障害児・者を支える会（バンビの会）の共催で行った。今回は後援の幅を広げ、長崎県、長崎県弁護士会、長崎県医師会、長崎県小児科医会を始めとする医師会、長崎県小児保健協会、長崎市・県教育委員会、長崎県知的障がい者福祉協会、長崎県手をつなぐ育成会など福祉関係協会、マスコミなど多数に支援をいただいた（図1）。

広報：ポスターを作成し、後援の所を中心に配布して周知をお願いした（図1）。また、当日出席できない方々の為に、プログラムを必要に応じて配布した。更に、本シンポジウムは、長崎大学市民公開講座として周知された。

アンケート：当日来られた方々にアンケート調査（表2）をお願いした。

（倫理面への配慮）

アンケートは、無記名で行った。

C. 研究結果

平成 24 年 12 月 2 日（日）に 210 名の出席者数で開催できた。プログラムとしては、家族の思いとして障害者家族、教育関係として特別教育支援校、発達障害を受け入れている普通高校、施設の立場として長崎県知的障がい者福祉協会、法的立場として 3 名の弁護士、行政の立場として長崎こども・女性・障害者支援センターから各専門家を招いて講演をしていただいた。その後、総合討論会を行った。当初 13:00～17:00 の予定であったが、予定を 30 分程度超過して終了した。帰る際に、当日配布したアンケート調査を回収した。回収数は 116（55.2%）であった。

アンケート調査：総数は 116（男 33（28.4%）、女 81（69.8%）、無回答 2）であった。年齢は、20 歳代から 60 歳代以上まで幅広かった。属性としては、家族が 68（58.6%）で最も多く、その他は医療関係 15（12.9%）、教育関係 10（8.6%）、福祉関係 12（10.3%）などとなっていた。何らかの障害と関わりのある方が 106（91.4%）、その中で知的障害が 101（95.3%）、知的障害以外が 26（24.5%）であった（重複解答あり）。各講演については、おおむね満遍なく良かったとの解答が多かった。障害の種類別として、知的、視覚、運動、難病、精神、聴覚、脳性まひ、重心心身障害において幸せに暮らせる状況になっているかという問いについては、1. 全くそう思う、2. ややそう思う、3. 何とも言えない、4. 余りそう思わない、5. 全くそう思う の 5 択で選んでいただいた。平均値はそれぞれ、3.34、3.47、3.41、3.66、3.67、3.41、3.56、3.56 とどの分野でも大きな変化はなかったが、4. 余りそう思わない が 3. 何とも言えない より多いのは、知的障害と精神障害のみであった。

D. 考察

今回このように様々な専門家に一同にそろって意

見を聞く機会ができた。各専門家はそれぞれの分野で信念を持って精力的に活動されていることは理解できたが、それぞれの領域の連携をより密にしていく必要性を感じた。周りの方々の理解、療育制度、教育制度、医療制度、福祉制度、経済的支援について自由記載で様々な解答を得たが、これらを整理して、次に繋げていくことが必要と考えられる。ハンディを負われた方々が幸せに暮らすためには、このような認識を高め、広める対策は不可欠である。今後とも継続的にこのような試みを進めていく予定である。

E. 結論

今回、「ハンディを負った方々が地域社会で幸せに生活するために」というテーマでシンポジウムを開催した。様々な障害の種類での現状は、幸せに暮らせるまでには至っていないと言う意見も少なくないが、まずまずと思われている方も散見された。今後、何か問題なのかを明確にしつつ、このような試みを進めていく必要があると思われる。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表：関連するもので現時点では筆頭となったものはなし。

2. 学会発表：関連するもので現時点では筆頭となったものはなし。

（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

特許取得：なし

実用新案登録：なし

3. その他

Young-Simpson 症候群と類似した特徴を有した 16p13.3 重複症候群の女兒例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

ヤングシンプソン症候群は、眼瞼裂狭小を主とする眼症状、骨格異常、甲状腺機能低下症、外性器異常、精神遅滞などを特徴とする先天奇形症候群である。2011 年にその責任遺伝子として KAT6B が同定され、その臨床像やアレリックな疾患が明らかにされているが、先天異常症候群全体の中ではその頻度が少なく、学術報告症例が少ない。

今回、乳児期に眼瞼裂狭小を呈し当初眼瞼裂狭小症候群の一つと考えられていた多発奇形/精神遅滞 (MCA/MR) の一例において、マイクロアレイ解析で 16p13.3 重複症候群と診断した。本症の臨床的特徴を過去の報告例と比較して検討した。16p13.3 重複症候群眼瞼裂狭小を合併し関節拘縮を伴うことからヤングシンプソン症候群の重要な鑑別診断の一つであると考えられるが、一方で母指の形態が特徴的に異なることからその異同の鑑別は困難ではない。

研究協力者

黒澤健司(神奈川県立こども医療センター遺伝科)

症候群を含む眼瞼裂狭小の鑑別診断について考察する。

A. 研究目的

ヤングシンプソン症候群は 1987 年に Young と Simpson によって初めて報告された先天異常症候群である。2011 年にその責任遺伝子として KAT6B が同定され、その臨床像やアレリックな疾患が明らかにされた。その後も本邦を含めて報告があったが、1000 を越える小児の先天異常症候群の中ではその知名度は高くないため報告例が少ない。

ヤングシンプソン症候群の診断は主たる症状である眼瞼裂狭小を契機になされることが多いと考えられる。今回、乳児期に眼瞼裂狭小を呈し当初眼瞼裂狭小症候群の一つと考えられていた多発奇形/精神遅滞 (MCA/MR) の一例において、マイクロアレイ解析で 16p13.3 重複症候群と診断された。その臨床像を文献的考察を交えて報告し、ヤングシンプソン

B. 研究方法

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の眼瞼裂狭小と精神遅滞を有する 3 歳女兒。診療録、患者画像、家族への聴取によりそのその臨床所見を記載した。遺伝学的検査としてのマイクロアレイ解析 (Human Genome CGH Microarray 60K Kit (Agilent Technologies, Santa Clara, CA)の結果及び過去の報告情報を交えて考察する。

(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

患児は3歳女児。近親婚のない健康な両親36歳の母と35歳の父から、在胎37週で出生。出生時体重1682g、身長41.5cm、頭囲29cm。出生前に口唇口蓋裂と先天性心疾患が指摘され、羊水染色体検査を行ったが正常女性核型であった。新生児期に口唇裂と粘膜下口蓋裂、難聴、臍ヘルニア、外反足を診断される。先天性心疾患はファロー四徴症であり、1歳1ヶ月時に根治術を施行。

出生時から眼瞼裂狭小が認められ、開眼時も瞳孔を覆う眼瞼下垂を伴うため、1歳3ヶ月時に眼瞼挙上術を受けた。(図1)口唇裂は生後7ヶ月時に閉鎖し、以後複数回の再建術を受ける。

遺伝学的検査：

染色体Gバンド分染法にて46,XX 正常女性核型、アジレント社 Array-CGH (Human Genome CGH Microarray 60A Kit, Agilent Technologies, Santa Clara, CA) にて、arr 16p13.3(1,206,922-6,552,944) x 3 log2 ratio=0.4367の結果を得た。

主な身体所見

3歳児の計測値(SD):身長・2.6SD、体重・1.6SD、頭囲・3.2SD。

頭頸部

頭髪：カールした毛髪、

眼周囲：眼瞼裂狭小、眼瞼下垂、薄い眉毛、内眼角贅皮、眼間開離(図1)

耳介：耳介変形(対耳輪上脚の欠損、耳介低位)

口唇裂、口蓋裂、巨舌

四肢

肘関節の拘縮 短い母指、母指の近位付着、第5指内彎短小。



図1 眼瞼裂狭小と眼瞼下垂(術後)

精神運動発達

3歳時で寝返り可、はいはい不可、坐位不可。有意語無し、言語理解は数語。対人的関心と軽度の人見知りはある。療育手帳A判定、身体障害者手帳肢体1級。

D. 考察

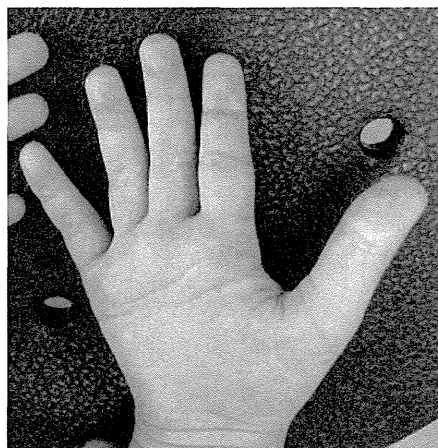
本症例は眼瞼裂狭小と複数の多発奇形、精神遅滞を有し、当初眼瞼裂狭小精神遅滞の症候群と考えた。その後のマイクロアレイ解析で16p13.3の中間部重複であることが示された。この領域の重複は過去に複数例の特徴があり、本症もほぼ過去の症例の特徴、すなわち出生前後の成長障害、精神遅滞、眼瞼裂狭小と眼瞼下垂、四肢関節の拘縮、口蓋裂、先天性心疾患を有している。複数例の重複範囲の検討から重複領域に含まれるCREBBPの過剰発現がその原因であると推定されているが、重複領域の大きいものほど精神遅滞の程度が強い。

眼瞼裂狭小は、本症においては虹彩を覆う眼瞼下垂を伴う狭小があったため生後1歳に下垂修復術を施行されているが、過去の報告例においても約半数に治療が必要な程度の眼瞼裂狭小が認められている。これは先天異常症候群の中では極めて高率であるといえる。

本症例に見られた関節拘縮も、過去の報告例でも約半数にみられ16p13.3重複症候群の特徴の一つであるといえる(表1)。眼瞼裂狭小と関節拘縮ともにヤングシンプソン症候群の特徴であり、ヤングシンプソン症候群の重要な鑑別診断の一つと考えられる。

本症例に認められた母指の近位部付着と第5指短小は認識が容易な小奇形であり、過去の報告例

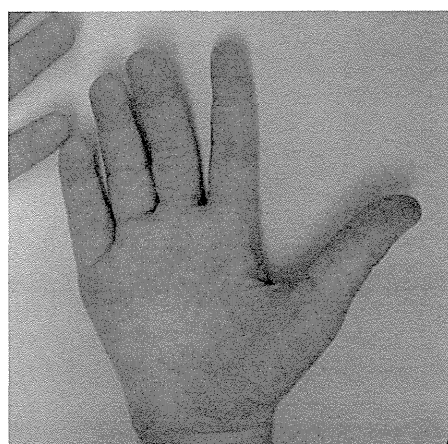
においても約半数に認められている（表1）。一方でヤングシンプソン症候群では大きな母指、母指の屈曲線過剰が特徴である。Kat6b ノックアウトマウスでは眼瞼裂狭小と長い母指を認めるとされ、ヤング・シンプソン症候群の症状と合致し KAT6B が母指形態の原因であると推定される。これら母指形態の相違は 16p13.3 重複症候群とヤングシンプソン症候群の鑑別点となり得る。



Young Simpson 症候群 4 歳男児（KAT6B 変異陽性例）太く長い母指



図2 本症例の母指（右）：一見して第5指と区別が困難



Young Simpson 症候群 5 歳男児（KAT6B 変異陽性例）屈曲線の過剰を認める。

E. 結論

眼瞼裂狭小精神遅滞の女兒例を経験し、マイクロアレイ解析にて 16p13.3 領域の中間部重複を認め 16p13.3 重複症候群と診断した。過去の報告例より本症は眼瞼裂狭小と眼瞼下垂、関節拘縮の頻度が高く、ヤングシンプソン症候群を始めとする眼瞼裂狭小精神遅滞の症候群の鑑別診断の一つであると考えられた。母指の形態の違いが両症候群の鑑別のポイントである。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Miyake N, Mizuno S, Okamoto N, Ohashi H, Shiina M, Ogata K, Tsurusaki Y, Nakashima M, Saitsu H, Niikawa N, Matsumoto N. KDM6A Point Mutations Cause Kabuki Syndrome. Hum Mutat. 2012 Oct 17. doi: 10.1002/humu.22229. [Epub ahead of print]
- 2) Takanashi J, Okamoto N, Yamamoto Y, Hayashi S, Arai H, Takahashi Y, Maruyama K, Mizuno S, Shimakawa S, Ono H, Oyanagi R, Kubo S, Barkovich AJ, Inazawa J.

- Clinical and radiological features of Japanese patients with a severe phenotype due to CASK mutations. *Am J Med Genet A*. 2012 Dec;158A(12):3112-8.
- 3) Yagihashi T, Kosaki K, Okamoto N, Mizuno S, Kurosawa K, Takahashi T, Sato Y, Kosaki R. Age-dependent change in behavioral feature in Rubinstein-Taybi syndrome. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2012 Jun;52(2):82-6.
- 4) Honda S, Hayashi S, Nakane T, Imoto I, Kurosawa K, Mizuno S, Okamoto N, Kato M, Yoshihashi H, Kubota T, Nakagawa E, Goto Y, Inazawa J. The incidence of hypoplasia of the corpus callosum in patients with dup (X)(q28) involving MECP2 is associated with the location of distal breakpoints. *Am J Med Genet A*. 2012 Jun;158A(6):1292-303.
- 5) Tsurusaki Y, Okamoto N, Ohashi H, Kosho T, Imai Y, Hibi-Ko Y, Kaname T, Naritomi K, Kawame H, Wakui K, Fukushima Y, Homma T, Kato M, Hiraki Y, Yamagata T, Yano S, Mizuno S, Sakazume S, Ishii T, Nagai T, Shiina M, Ogata K, Ohta T, Niikawa N, Miyatake S, Okada I, Mizuguchi T, Doi H, Saitsu H, Miyake N, Matsumoto N. Mutations affecting components of the SWI/SNF complex cause Coffin-Siris syndrome. *Nat Genet*. 2012 Mar 18;44(4):376-8
- 6) 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 Part A* 2012.158A:97-102.
2. 学会発表
- 1) S. Mizuno, M. Oshiro, M. Seishima, N. Okamoto, Y. Makita, N. Wakamatsu. BRESHECK syndrome and IFAP syndrome are allelic disorders caused by mutation in MBTPS2. European Human Genetics Conference 2012, Nuremberg, Germany 2012.6
- 2) 水野誠司、西恵理子、谷合弘子、村松友佳子 1、青木洋子、松原洋一 3歳以降まで原因不明の摂食障害を呈した Noonan 症候群及び CFC 症候群の 3 例. 第 35 小児遺伝学会、久留米 2012.4.19
- 3) 水野誠司、村松友佳子、谷合弘子、齋藤加世子、若松延昭 Mowat-Wilson 症候群の手指及び身体の形態的特徴 第 52 回日本先天異常学会学術集会 東京 2012.7.6
- 4) 水野誠司、西恵理子、村松友佳子、黒澤健司、岡本伸彦、鶴崎美徳、三宅紀子、松本直通 Coffin Siris 症候群の 2 例 - ARID1B 欠失例と変異例 - 第 57 回日本人類遺伝学会 2102.10.24
- H. 知的財産権の出願・登録状況
該当無し

(表 1) Phenotypic characteristics of patients with an interstitial 16p13,3 duplication.

| | DEmeer(2012) | Thienpont (2009) | Present case |
|-------------------------------|------------------|-------------------|--------------|
| Gender | 7M/5F | | F |
| IUGR | 2/8 | 1/11 | + |
| Normal growth | 8/9 | 11/12 | - |
| Intellectual disability | 7/7 | 9/11 | |
| Mild | 2/7 | 3/11 | |
| Mild-moderate | 1/7 | 1/11 | |
| Moderate | 4/7 | 5/11 | |
| Marked speech delay | 5/7 | 6/12 | + |
| Behaviour problem | 6/7 | 3/1 | |
| Facial features | | | |
| Blepharophimosis | 7/9 | 5/12 | + |
| Upslanting palpebral fissures | 8/9 | 6/12 | + |
| Ptosis | 5/9 | 3/12 | + |
| Small nares | 6/9 | 6/8 | + |
| High forehead | 5/9 | 4/8 | + |
| Micrognathia | 5/9 | 2/12 | + |
| Extremities | | | |
| Arthrogryposis-like features | 4/7 | 8/12 | + |
| Proximally implanted thumbs | 7/7 | 5/12 | + |
| Nail involvement | 6/8 | 2/12 | + |
| Other | | | |
| Cleft palate/bifid uvula | 5/9 | 2/12 | + |
| Inguinal hernia | 4/9 | 2/12 | - |
| Retinal hypopigmentation | 2/5 | ND | ND |
| Heart defect | 1/5 dextrocardia | ASD 3/10, ToF | +TOF |
| Structural brain defect | 1/5 | 3/ | - |

ヤング・シンプソン症候群の内分泌学的特性の検討-3-
(性腺機能その2)

研究分担者 安達 昌功

地方独立行政法人神奈川県立病院機構 神奈川県立こども医療センター 内分泌代謝科部長

研究要旨

ヤング・シンプソン症候群における性腺機能低下症は、女性に比し男性でより高頻度であった（女性 50%、男性 100%）。自験の男性では、4名全員が生下時より停留精巣を呈していた。このうち成人年齢となった1名では、明らかな中枢性性腺機能低下の所見を呈していた。自験女性の2名では、1例が続発性無月経で14歳時より治療中であった。内分泌検査では、原発性卵巣機能低下症を示唆する所見であった。他の1例は現在22歳で、不規則な月経を認めている。多数例での長期的な性腺機能の検討が必要である。

共同研究者

室谷 浩二

(神奈川県立こども医療センター 内分泌代謝科)

朝倉 由美

(神奈川県立こども医療センター 内分泌代謝科)

佐藤 武志

(神奈川県立こども医療センター 内分泌代謝科)

A. 研究目的

ヤング・シンプソン症候群では、外性器異常や性腺機能低下症の報告が散見される。しかしその正確な合併頻度や病態生理の詳細は不明である。今回、自験の症例につき、詳細な性腺機能の検討を行ったので報告する。

B. 研究方法

当院にてヤング・シンプソン症候群と診断された症例を抽出し、診療録より性腺機能に関連する臨床症状及び検査所見を抽出した。昨年報告した男性例1

名も本報告に含まれている。

(倫理面への配慮)

今回の検討は、医療上必要とされた診療行為を対象とし、診療録に残された情報を集積したものである。

C. 研究結果

1) 男性例

4例が該当し、調査時の年齢は、2歳・6歳・11歳・19歳であった。全例でKAT6B遺伝子の変異が同定されている。両側の停留精巣が全例に認められ、3例では矮小陰茎を伴っていた。19歳の成人例では、昨年報告の通り、早発恥毛→思春期早発を経て中枢性性腺機能低下症に移行していた。この例で血中抗ミューラー管ホルモン値を測定したところ、48.1ng/mlと高値を示し、中枢性の性腺機能低下に合致する所見であった。

2) 女性例

14歳と22歳の2例が該当した。前者はKAT6B遺伝子に変異を有する例であり、11歳時に初経を認めたが、14歳時に続発性無月経と診断され、黄体

ホルモン投与が開始された。LHRH 負荷試験では、血中エストラジオール低値 (28.1pg/mL) に比してゴナドトロピンが高値を示し、原発性の障害が推察される所見であった。後者は KAT6B 遺伝子に変異を認めない症例で、13 歳で初経を認め、以後不規則ではあるが定期的な性器出血を認めている。

D. 考察

自験のヤング・シンプソン症候群 6 例のうち、5 例に性腺系の障害を認め、特に男性例では全員に停留精巣を認めた。また、女性 2 名では初経を認めたのに比して、男性の外性器低形成は概して重度で、かつ成人 1 例では明らかな中枢性機能障害であり、男性例でより重度の性腺機能障害が存在する印象であった。

性腺機能障害の本態は、多数例における長期の検討が必要であり、男性 1 名では中枢性性腺機能障害であったのに対し、女性 1 名では原発性障害が示唆された。昨年報告したプラダー・ウィリー症候群

との類似点から推察すると、ヤング・シンプソン症候群の性腺障害の主座は、中枢・末梢の両方に存在するのかもしれない。

E. 結論

ヤング・シンプソン症候群では、特に男性例に於いて重度の性腺機能低下を伴う頻度が高い。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

第 46 回日本小児内分泌学会・口演

H. 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
難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

希少難病の健康管理を目的とした症候群カードの作成

研究分担者 山内 泰子

川崎医療福祉大学 医療福祉学部 医療福祉学科 准教授

研究要旨

ヤング・シンプソン症候群の本人やその家族を対象として実施された3回の患者・家族会「ヤング・シンプソン症候群の会」におけるアンケートを通じて明らかになった問題の解決策として、希少疾患の患者家族や関わる方々の支援を目的に

「YOUNG-SYMPSON SYNDROME CARE CARD」を作成した。現状から希少疾患の患者家族に生じている困難な点を取り上げ、具体的な対策を実施でき、さらに研究班で得られた最新の情報が不可欠であった。医療のみでなく、生活に根差した必要な支援を実行できたことは、本研究の目的を達成したと考えられる。継続した支援が必要である。

共同研究者

升野光雄 川崎医療福祉大学医療福祉学部
医療福祉学科教授

西川智子 神奈川県立こども医療センター
認定遺伝カウンセラー

A. 研究目的

ヤング・シンプソン症候群は、最初の症例報告（1987年）以後も症例報告が中心であったが、Clayton-Smithら（2011）らによって責任遺伝子が *KAT6B/MYST4* と同定された。*KAT6B/MYST4* は、10q22.2 にマップされ、MOZ/MORF 複合体の一部をなし、histone acetyltransferase を有する。*KAT6B* は、RUNX-2 依存性の転写活性に必要で、脳の発生に重要な働きを示す。*CREBBP*（Rubinstein-Taybi 症候群責任遺伝子）への転座により急性骨髄性白血病が発症す

ることが示されている。

病因遺伝子は同定されたものの、依然としてその複雑な病態と発症メカニズムは明らかにされていない。また、患者家族の負担は小さくない。症状が多臓器にわたり、新生児期・乳児期早期から医療介入が必要であることの他に、疾患に関する情報が限られ、患者家族は勿論、医療サイドからも理解が得られにくいことに理由がある。疾患に関する正しい理解は、最終的には予後改善をもたらすと考えられる。

今回、希少疾患の患者家族や関わる方々の支援として、「YOUNG-SYMPSON SYNDROME CARE CARD」を作成した。ヤング・シンプソン症候群の本人やその家族を対象として実施された3回の患者・家族会「ヤング・シンプソン症候群の会」におけるアンケートを通じて明らかになっ

た問題の解決策として考案した。

B. 研究方法

疾患についての情報が少ない稀少疾患の患者家族や関わる方々の支援には何が求められているか、チーム医療の一員である認定遺伝カウンセラーの視点から研究することが目的であった。患者会は患者家族にとって研究成果を含む新たな情報を得る上に、同じ疾患をもつ子供たちとその家族と話ができる場となった。その中で挙げられた問題の1つの対策として「YOUNG-SYMPSON SYNDROME CARE CARD」を考案され、配布に至った。内容としては本研究班により得られた最新の医療・疾患管理情報を記載し、詳細については本研究班ホームページの利用を示した。試作段階で患者家族の意見を頂き、利便性に配慮した(携帯しやすいカードサイズ)。

C. D. 研究結果と考察

本研究で作成した「YOUNG-SYMPSON SYNDROME CARE CARD」を、主任研究者および研究分担者を通じて、患者家族に渡すこととした。試作の段階で、患者家族に内容を確認したところ「役立ちそう」との声を得た。今後は、新たに診断された患者家族にも配布及び使用を試みてもらう予定である。さらに、他の稀少疾患にも同様の、研究の進展と得られた情報の臨床への還元の乖離、あるいは疾患を抱えて生活する患者・家族の生活に寄り添った情報の欠如への対応として、作成を試みる予定である。医療者への情報提供カードの例として、臨床遺伝専門医をはじめとする医師や認定遺伝カウンセラーにも提示し、他疾患においても本研究成果が臨床現場で活用

されるよう努めたい。

E. 結論

ヤング・シンプソン症候群の本人やその家族を対象として実施された3回の患者・家族会「ヤング・シンプソン症候群の会」におけるアンケートを通じて明らかになった問題の解決策として、稀少疾患の患者家族や関わる方々の支援を目的に「YOUNG-SYMPSON SYNDROME CARE CARD」を作成した。現状から稀少疾患の患者家族に生じている困難な点を取り上げ、具体的な対策を実施でき、さらに研究班で得られた最新の情報が不可欠であった。医療ばかりでなく、よりふつうに生活するために必要な支援を実行できたことは、本研究の目的を達成したと考えられる。継続した支援が必要である。

【参考資料】

YOUNG-SYMPSON SYNDROME CARE CARD (写真は ppt ファイル)

<記載内容>

表紙：YOUNG-SYMPSON SYNDROME CARE CARD

本カード携帯者はヤング・シンプソン症候群の患者さんです。平成24年度厚生労働科学研究補助金 難治性疾患克服研究事業「ヤング・シンプソン症候群の病態解明と医療・管理・指針作成に関する研究」

http://kcme.jp/yss/about_yss.html

表紙の裏側：＝ヤング・シンプソン症候群

(YSS) 基本症状＝

- 1) 眼症状 (眼瞼裂狭小が必須、弱視、鼻涙管閉塞など)
- 2) 骨格異常 (内反足など)
- 3) 甲状腺機能低下、外性器異常 (停留睾丸や矮小陰茎)

4) 精神遅滞 (中等度から重度)

乳幼児期: 哺乳障害、軽度の呼吸障害→難聴、強いそりかえりと筋緊張低下、繰り返す不明熱 (泌尿器科系合併症疑い)

学童期: 表出と理解言語の差大、第2次性徴発来は遅延。

裏表紙の裏側:

①この症候群に特異的な「禁忌薬」「禁忌的検査」および処置はありません。但し、アレルギー体質等により使用できない薬剤はこの範疇ではありません。保護者に確認してください。

②本症候群のほとんどの患者さんは言葉によるコミュニケーションが難しいので、診察には保護者の協力が必須です。

裏表紙:

お名前:

生年月日:

かかりつけ医: 医院

TEL:

【YSS についてのお問い合わせ: 黒澤健司 (医師)】 地方独立行政法人 神奈川県立こども医療センター 〒232-8555 横浜市南区六ッ川 2-138-4 TEL:045-711-2351

F. 研究発表

1. 論文発表

Masuno M, Watanabe A, Naing BT, Shimada T, Fujimoto W, Ninomiya S, Ueda Y, Kadota K, Kotaka T, Kondo E, Yamanouchi Y, Inoue M, Ouchi K, Kuroki Y. Ehlers-Danlos syndrome, vascular type: A novel missense mutation in the *COL3A1* gene. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2012; 52(4):207-210.

2. 学会発表

Enomoto K, Furuya N, Adachi M,

Mizuno S, Yamanouchi Y, Masuno M, Kondoh T, Kurosawa K. Follow-up and management of Young-Simpson syndrome. 60th Annual Meeting, The American Society of Human Genetics, Washington DC, 2010.11.2-6

Kurosawa K, Enomoto K, Kondoh T, Mizuno S, Adachi M, Muroya K, Yamanouchi Y, Nishikawa T, Furuya N, Tominaga M, Kuroda Y, Naruto T, Ida K, Sengstag T, Manabe R, Masuno M. Trio-exome sequencing identifies mutations of the gene encoding the histone acetyltransferase KAT6B/MYST4 in individuals with the Young-Simpson syndrome. 62nd Annual Meeting, The American Society of Human Genetics, San Francisco, 2012.11.6-10

Yamanouchi Y, Nishikawa T, Enomoto K, Furuya N, Mizuno S, Kondo T, Adachi M, Muroya K, Masuno M, Kurosawa K. Support for patients with Young-Simpson syndrome, their families and other peoples concerned: Study of patients and family group meetings. 62nd Annual Meeting, The American Society of Human Genetics, San Francisco, 2012.11.6-10

牧 優子、山内泰子、升野光雄、黒木良和。岡山県の保健所設置市における保健師の遺伝に関する相談の実態—遺伝医療と地域保健との連携についての検討—。第36回日本遺伝カウンセリング学会学術集会 (2012年6月8日、松本)

山内泰子、升野光雄、峠 和美、大西敬子、黒木良和。地域における臨床医の遺伝医療に関する意識調査。日本人類遺伝学会第57回大会 (2012年10月26日、東京)

升野光雄、黒澤健司、松井 潔、片岡 愛、
田上幸治、大山牧子、柴崎 淳、相田
典子、小河原昇、山本敦子、二宮伸介、
山内泰子、黒木良和．メビウス症候群
の小児期の臨床像と医療管理．日本人類
遺伝学会第 57 回大会（2012 年 10 月
27 日、東京）

升野光雄、山内泰子、赤池洋人、荻田聡子、
尾内一信．川崎医科大学附属病院小児
科遺伝外来 ～8 年間の概要～．第 85

回日本小児科学会岡山地方会（2012 年
12 月 2 日、岡山）

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

Ⅲ. 資料

ヤング・シンプソン症候群 診断基準（平成24年度 改訂版）

- 1) 特徴的な顔貌
- 2) 精神遅滞：中等度から重度
- 3) 眼症状：眼瞼裂狭小を必須として付随する弱視・鼻涙管閉塞など
- 4) 骨格異常：内反足など
- 5) 内分泌学的異常：甲状腺機能低下症
- 6) 外性器異常：主に男性で停留精巣および矮小陰茎

補助項目：

羊水過多、新生児期の哺乳不良、難聴、行動特性、泌尿器系異常
遺伝子診断により *KAT6B* 遺伝子に疾患特異的変異を検出する。

除外診断：

他の奇形症候群あるいは染色体異常症を除外できる。特に眼瞼裂狭小・眼瞼下垂・逆内眼角贅皮症候群（あるいは眼瞼裂狭小症候群；Blepharophimosis ptosis epicanthus inversus syndrome BPES）との鑑別は重要。一般に BPES では精神遅滞は目立たないが、微細欠失型の場合は精神遅滞、成長障害、関節症状などを合併することがあり、混同されやすく注意が必要である。また、他の染色体異常症（上述 BPES 微細欠失型 3q22.3 欠失症候群も含め）を除外する必要がある。

ヤング・シンプソン症候群の会 プログラム

日時 平成24年11月23日（勤労感謝の日） 10:00～12:00

場所 こども医療センター 本館2階講堂

10:00 開会のあいさつ 神奈川県立こども医療センター 遺伝科 黒澤健司

10:05 「ヤング・シンプソン症候群の研究報告」

神奈川県立こども医療センター 遺伝科 黒澤健司

10:25 「長崎（みさかえの園）で行っている遺伝医療」

社会福祉法人聖家族会重症心身障害児施設 みさかえの園むつみの家診療部長 近藤達郎

10:50 質疑応答

11:10 休憩

11:20 懇談会

12:00 解散

主催 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

「ヤング・シンプソン症候群の病態解明と医療管理指針作成に関する研究」

研究代表者 黒澤健司 神奈川県立こども医療センター遺伝科部長

分担研究者 升野光雄 川崎医療福祉大学医療福祉学部医療福祉学科教授

近藤達郎 社会福祉法人聖家族会重症心身障害児施設みさかえの園むつみの家診療部長

水野誠司 愛知県心身障害者コロニー中央病院臨床第1部長

山内泰子 川崎医療福祉大学医療福祉学部医療福祉学科准教授

安達昌功 神奈川県立こども医療センター内分泌代謝科部長

平成24年度厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業
「ヤング・シンプソン症候群の病態解明と
医療管理指針作成に関する研究」
平成24年11月23日

ヤング・シンプソン症候群 研究報告 2012

地方独立行政法人神奈川県立病院機構
神奈川県立こども医療センター 遺伝科
黒澤健司

「ヤング・シンプソン症候群の病態解明と医療管理指針作成に関する研究」
研究代表者

Young-Simpson症候群 -1-

- 1987年にYoungとSimpsonが初例を報告
- 初例の主な症状は、先天性心疾患、甲状腺機能低下、重度精神遅滞、眼瞼裂狭小などの特徴的な顔貌
- 本邦からも報告
 - Masuno M, et al. 1999. Young-Simpson syndrome: further delineation of a distinct syndrome with congenital hypothyroidism, congenital heart defects, facial dysmorphism, and mental retardation. Am J Med Genet. 84(1):8-11.
 - Kondoh T, et al. 2000. Young-Simpson syndrome comprising transient hypothyroidism, normal growth, macular degeneration and torticollis. Am J Med Genet. 90(1):85-6.
- Ohdo症候群との異同は常に議論
 - ✓ 1986年にOhdoらが報告した家族例が初例
 - ✓ 主症状は眼瞼裂狭小、眼瞼下垂、発達遅滞、歯牙の低形成、先天性心疾患、難聴
- 両者が混在した呼称・概念も提唱されてきた
 - Ohdo症候群 Say/Barber/Biesecker/Young-Simpson type など

Young-Simpson症候群 -2-

診断基準の策定 (H22年度 厚労科研 難治性疾患克服研究事業
「ヤング・シンプソン症候群の診断基準作成と実態把握に関する研究」より)

- **精神遅滞** 中等度～重度
- **眼症状** 眼瞼裂狭小は必須、弱視・鼻涙管閉塞など
- **骨格異常** 下肢関節拘縮・内反足など
- **甲状腺機能低下症**
- **外性器異常** 特に男性例での停留精巣・矮小陰茎
- 除外診断 他の奇形症候群あるいは染色体異常を除外できる
- 補助項目
 - 羊水過多
 - 新生児期の哺乳不良
 - 難聴
 - 行動特性
 - 泌尿器系異常

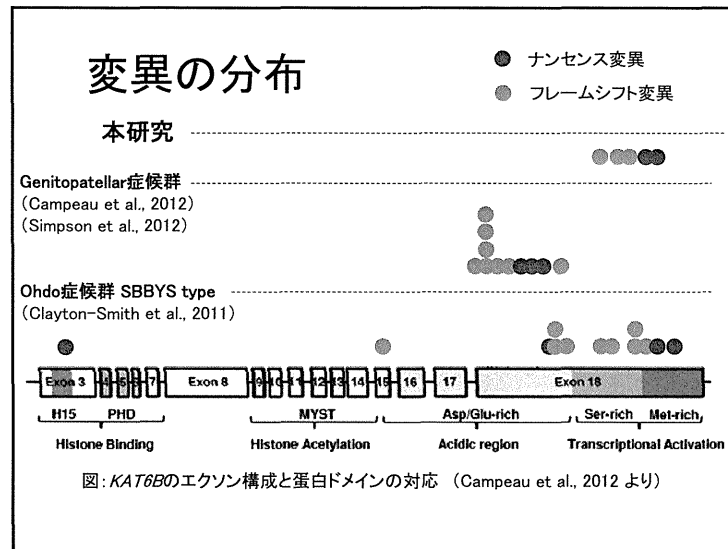
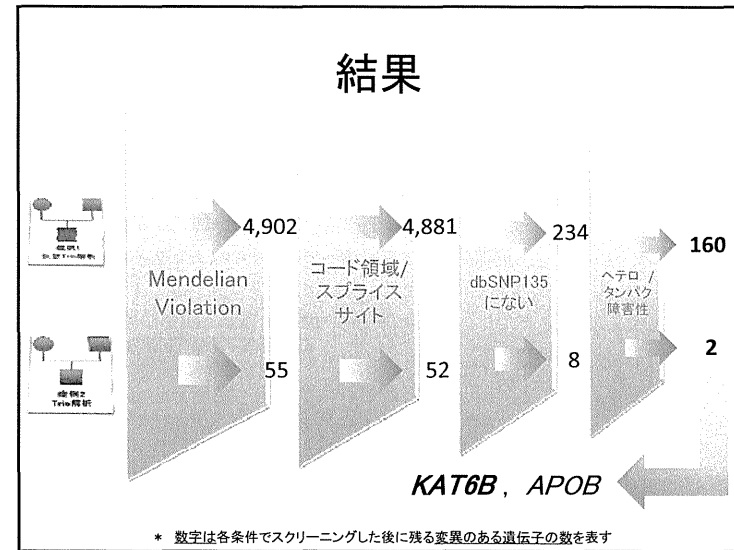
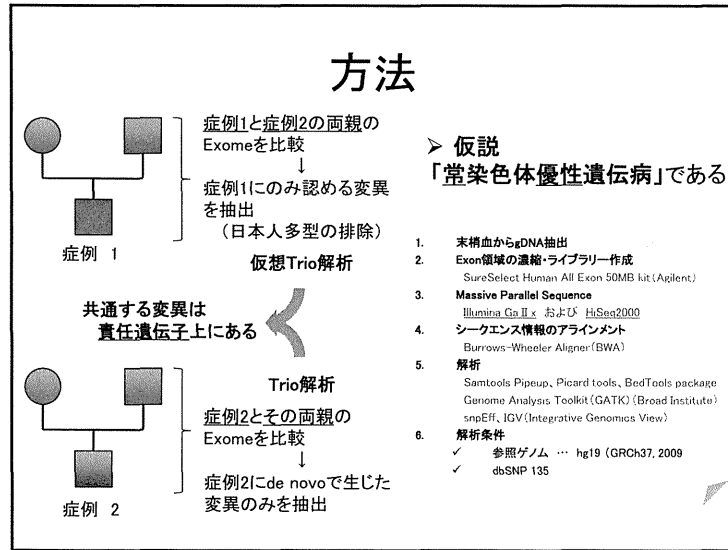
研究目的 と 対象

- 遺伝形式
 - 責任遺伝子
 - 病態生理
- 責任遺伝子の同定
→ 明確な疾患単位として確立
→ 症例の集積や病態の解明・治療法の探索

【解析対象】

- 診断基準を満たすYoung-Simpson症候群の典型5症例
- うち4例で全ゲノムマイクロアレイ解析を施行
(Agilent SurePrint G3 Human CGHMicroarray kit 2x400k)
→ 全例で病的意義のあるゲノムコピー数異常を認めなかった
- うち2例についてExome解析
- うち1例は表現型正常な両親もExome解析

… Trio+1 Exome解析



考察 -1-

- Young-Simpson症候群は常染色体優性遺伝疾患である
 - 性差がない
 - 兄弟例の報告がほとんどない
 - 多系統の臓器にわたる多発形態/機能異常
- Whole genomeではなくexome解析こそ効率的
 - 転写因子などの生体の発生に強く関わる遺伝子に...
 - ナンセンス/フレームシフトといった重大変異が想定される
- “Trio+1”解析の利点
 - ヒトゲノムは 3×10^9 bp
 - 1世代間で新規変異が入る確率は約 1×10^{-8} (Mendelian Violation)
 - 両親から受け継ぐと...全ゲノムで1世代間に入る新規変異は約70個
 - エクソン領域は全ゲノムのうち約1%のみ
 - 理論上はトリオ・エクソーム解析で新規変異を1桁に絞ることが可能 & 多人数解析での遺伝的均一性の低下を回避することができる
 - 日本人に特有の多型を排除することが可能

考察 -2-

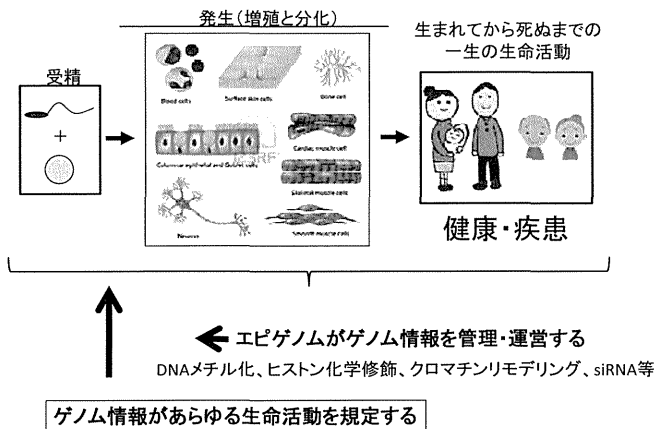
- 変異分布の偏り
 - 種間でよく保存されている“C末端(主にExon 18)”にナンセンス変異・フレームシフト変異が集中している。
 - LCLでの変異mRNA発現は低下していない。(Campeau et al.2012)
 - 機能獲得性? または 優性阻害効果?
- KAT6B(10q22.2)の機能
 - MOZ/MORF複合体の一部でHistone Acetyltransferase活性あり
 - 他にも同様の機序をもつ奇形症候群
 - > Kabuki症候群(*MLL2*)
 - > Rubinstein-Taybi症候群(*CREBBP*)
 - > Sotos症候群(*NSD1*)
 - …いずれも腫瘍との関連が報告されている遺伝子
 - RUNX2依存性の転写に関与
 - 骨格の発生過程での異常が想定される
 - orthologである*Myst4*のホモ接合変異マウスでは、小眼球や顔面頭蓋の形態異常、中枢神経系の異常が指摘されている。

ヒストン修飾因子異常という概念

| | |
|----------------------------------------|--------------------------------|
| Histone Acetyltransferase | Phosphorylase |
| Kabuki症候群 <i>MLL2</i> | Coffin-Lowry症候群 <i>RSK2</i> |
| Kleefstra症候群 <i>EHMT1</i> | |
| Young-Simpson症候群 <i>KAT6B</i> | |
| Rubinstein-Taybi症候群 <i>CBP/P300</i> | |

他にも、先天奇形症候群の多くがヒストン修飾分子異常を原因とする
Sotos症候群(*NSD1*)、Wolf-Hirschhorn 症候群(*NSD2/WHSC1*)、……

塩基配列の変化を伴わないエピゲノム情報が生命活動を調節する



考察 -3-

- 当初の解析対象に加えなかった疑い症例6では*KAT6B*に変異は認められなかった。
- 別の疑い症例で、アレイCGH解析でゲノム微細構造異常を検出した。
 - 第2の責任遺伝子の存在
 - 例) MOZ/MORF複合体の他の構成蛋白/遺伝子

これからの ヤング・シンプソン症候群研究

第2の原因遺伝子の発見を目指す。
生体試料(細胞)の保管⇒多くの研究者に研究をしてもらう
iPS細胞を作成して、本当の発症メカニズムを解明する。

日本経済新聞 2012年11月17日(土) 17日(土) 17日(土)

難病助成の対象拡大へ 厚労省 一部で自己負担増も

【東京17日】厚生労働省は17日、難病対策として、一部の難病を対象に、自己負担増を容認する方針を示した。また、一部の難病を対象に、自己負担増を容認する方針を示した。また、一部の難病を対象に、自己負担増を容認する方針を示した。

難病対策の枠組み

| 自己負担増を容認する | 自己負担増を容認しない |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> 研究費助成対象(11病種) ・発症年齢が18歳未満 ・発症年齢が18歳未満 ・発症年齢が18歳未満 | <ul style="list-style-type: none"> 2009年度から新たに追加する研究費助成対象(11病種) ・発症年齢が18歳未満 ・発症年齢が18歳未満 ・発症年齢が18歳未満 |

厚労省は17日、一部の難病を対象に、自己負担増を容認する方針を示した。また、一部の難病を対象に、自己負担増を容認する方針を示した。また、一部の難病を対象に、自己負担増を容認する方針を示した。

難病助成 疾患300超に拡大 厚労省 財源確保へ法制化も

【東京17日】厚生労働省は17日、難病対策として、一部の難病を対象に、自己負担増を容認する方針を示した。また、一部の難病を対象に、自己負担増を容認する方針を示した。また、一部の難病を対象に、自己負担増を容認する方針を示した。

| 患者数 | 1000人以下(4割含む) | | | |
|--------------|------------------|------------------|--------------------|---------|
| | 1000人以上 5万人未満 | 5万人以上 100万人未満 | 100万人以上 500万人未満 | 500万人以上 |
| 診断基準あり | 約70 | 約80 | 10以下 | 10以下 |
| 診断基準に準ずるものあり | 約100 | 約60 | 10以下 | 10以下 |
| 診断基準なし | 約40 | | | |

(注)分類を整理中の疾患も含む。このほか要件(発症不明、発症法が不明など)に該当しない130年未満対象から除外

日本経済新聞
平成24年10月30日

結語

- KAT6BがYoung-Simpson症候群の責任遺伝子であることを確認した。
- Young-Simpson症候群は明確な一疾患単位である。
- 病態解明を目指して、さらに研究を継続する。
- 得られた情報が医療体制の充実に結び付くように関連方面に働きかけ、理解を得る。