

201231074A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業

1p36 欠失症候群の実態把握と合併症診療ガイドライン作成

(H23-難治-一般-095)

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 山本 俊至
東京女子医科大学統合医科学研究所

平成 25 (2013)年 3 月

目 次

I. 総括研究報告	
1p36欠失症候群の実態把握と合併症診療ガイドライン作成 山本俊至 1
II. 分担研究報告	
1. 1p36欠失症候群の診断と染色体欠失と臨床症状の関連解析 山本俊至 11
2. 1p36欠失症候群の療育ガイドライン作成に向けての検討 平澤恭子 18
3. 1p36欠失症候群のてんかん治療ガイドライン作成 前垣義弘 21
4. 1p36欠失症候群の臨床診断基準の作成 松尾真理 24
5. 1p36欠失症候群の疫学 佐藤康仁 27
6. 1p36欠失症候群に関する情報の収集: 患者家族の視点から 星 佳芳、佐藤康仁、三宮範子、坂本泰理、王国琴、山本俊至 30
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 47

1p36 欠失症候群の実態把握と合併症診療ガイドライン作成

研究代表者 山本 俊至 東京女子医科大学統合医科学研究所・准教授

研究要旨

研究目的:

1p36 欠失症候群は 1 番染色体短腕末端のサブテロメア領域の部分欠失が原因となり、重度精神発達遅滞、難治てんかん、突出した下顎や落ち窪んだ眼などの特徴的な症状を示すが、これまで小児科医の間であまり認知されていなかった。そこで本邦における実態を把握し、患者の詳細な臨床症状を収集分析し、診断基準・治療指針を確立し、患者の QOL の向上に資することを目的として本研究を行った。

研究方法:

1. 全国実態調査: 全国の患者数を把握するために、関係学会の協力を得て行った全国一次調査を元に二次調査を実施し、患者の症状、発達状況、合併症の有無などについて詳細に把握した。
2. 診断支援と詳細解析: 全国調査で明らかになった症例のうち、未診断の症例については診断の支援を行い、既に診断が確定している症例に関してはさらにアレイ CGH 法による詳細な欠失範囲を同定し、染色体型と臨床症状との関連を明らかにした。
3. 合併症診療ガイドラインの作成: 上記の結果を元に診断方法や、合併症診療、療育指導のためのガイドラインを作成した。
4. 患者会の支援: 初年度に設立を支援した患者家族の会と協同して家族会アンケート調査を行った。また、計 5 回の交流会を開催し、情報を共有し、患者と家族の QOL の向上に努めた。
5. 情報発信: 本研究で得られた知見について、計 4 回の公開シンポジウムで発表を行うとともに、ハンドブックとしてまとめ、上梓した。

結果と考察:

初年度に行った全国一次調査により 84 例の症例の存在を確認できた。これらの症例に関して二次調査を実施した。このうち同意が得られた 35 例に関してアレイ CGH による詳細な欠失領域の解析を行い、染色体型と臨床症状との関連を検討した。疑い症例に関しては、検体の提出のあった 9 例に関してアレイ CGH 解析を行い、診断の支援を行った。これまでに得られた知見は、研究班が立ち上げたホームページで逐次情報公開できるようにしている。一方、本研究班が設立を支援した患者家族の会と協同して患者家族を対象としたアンケート調査を実施し、医療者ではわからない患者の実態把握を行った。そして第 2 回、第 3 回と計 2 回に及ぶ家族会交流会を主催し、研究班が集約した情報を提供した。

結論:

これまで本邦における 1p36 欠失症候群の実態についてはほとんどわかっていなかった。今回全国調査を実施し、100 名弱の患者情報の集約ができた。この情報は、研究班が立ち上げたホームページからも逐次情報公開を行っている。本研究班が作成した診断基準と合併症診療ガイドラインは学会の認可を求めていく。さらに患者家族の会がより自立した自助組織となるよう主導し、患者とその家族の QOL の向上に努めていく予定である。

研究組織

研究代表者

山本俊至 東京女子医科大学統合医科学
研究所・准教授

研究分担者

平澤恭子 東京女子医科大学医学部小児
科・准教授

前垣義弘 鳥取大学医学部脳神経小児
科・准教授

松尾真理 東京女子医科大学附属遺伝子
医療センター・講師

佐藤康仁 東京女子医科大学 医学部 衛
生学公衆衛生学(2)教室・講師

星 佳芳 北里大学医学部衛生学公衆衛
生学教室・講師

A. 研究目的

1p36 欠失症候群は1番染色体短腕末端のサブテロメア領域の部分欠失が原因となり、重度精神発達遅滞、難治てんかん、突出した下顎や落ち窪んだ眼などの特徴的な症状を示す。染色体サブテロメア欠失の中でも最も頻度が高く、出生 5,000 人に一人発症すると考えられているが、一般小児科医における認知度が低く、未診断のまま原因不明の重度精神発達遅滞児として重度心身障害児施設に入所している例が多いと考えられ、正確な有病率はわかっていない。1p36 欠失は非常に微細で、通常の染色体検査ではほとんど検出することが困難であり、疾患を疑った場合には、領域特異的なプローブを用いて欠失を確認する FISH 法が必要であるということも診断率が低い原因であった。近年、全サブテロメアを FISH 法によりスクリーニングする全サブテロメア FISH 法や、全サブテロメアに対する特殊 probe により簡便に解析する MLPA 法、さらにサブテロメアだけではなく、全染色体

領域のコピー数異常を網羅的に解析することができるアレイ CGH 法など、細胞遺伝学的検査の発展に伴い、1p36 欠失症候群の正確な診断が得られるようになってきた。

本研究においては、1p36 欠失症候群の本邦における実態を把握して正確な有病率を疫学的に調査するとともに、患者の詳細な臨床症状を収集分析し、診断基準・治療指針を確立することを目的とする。患者の日常生活の QOL を左右するてんかん症状などは、欠失範囲と関連していると考えられることから、アレイ CGH によりゲノム構造を解析し、genotype-phenotype の関連性を明らかにする。さらに患者家族を対象としたシンポジウムを開催し、患者と医師研究者間、患者相互の情報交換を促進し福祉の向上に努める。

申請者らのこれまでのアレイ CGH 法による 1p36 欠失症候群の診断経験から、本症候群は年齢とともに症状が変化し、顔貌の特徴も変化していくので、特に乳児期においては臨床症状から本疾患を疑うことが困難であると考えている。本研究においては、まず疫学調査を行い、本邦における実態を把握した後、研究に協力いただける患者から検体を採取し、genotype-phenotype の関連性を明らかにし、患者の経年的な症状の変化をまとめ、患者の QOL 向上に最も係わると考えられるてんかん発作等の合併症に対する有効な治療法をまとめる。

B. 研究方法

(1) 実施計画と経過

1. 全国実態調査

全国の患者数を把握するために、関係学会の協力を得て行った全国一次調査を元に二次調査を実施し、患者の症状、発達状況、合併症の有無などについて詳細に

把握した。

2. 診断支援と詳細解析

疫学調査で把握した既に診断が確定している症例のうち、通常の G-band 法による診断に留まり、アレイ CGH 法などによる欠失範囲の同定が行われていない患者のうち、家族が研究の趣旨に賛同し、解析を希望する症例において、検体を採取してアレイCGH法により詳細な欠失範囲を同定した。アレイCGH解析は研究代表者(山本俊至)が研究協力者と東京女子医科大学統合医科学研究所において実施した。当該研究所にはアレイ CGH 解析を実施するための設備がすでに整っており、これまでに 1000 例以上の原因不明精神発達遅滞児において解析した実績があるので、可能な限り多くの症例を解析し、より詳細な結果を得ることを目標とした。

全国調査で明らかになった症例のうち、疑い診断のみままであって確定診断が行われていない症例についてはアレイ CGH 法による診断の支援を行った。

ここで得られた結果は、疫学調査による臨床症状の収集解析結果と、ゲノム解析の結果を突き合わせることにより、genotype-phenotype を評価し、それによって、欠失範囲の大きさにより患者の予後予測をすることが可能となると考える。ここで確立された genotype-phenotype の評価システムは、ホームページなどを通じて広く公開する。

ゲノム解析に伴い、両親の染色体均衡転座に由来する不均衡転座であることが判明することがあり、遺伝カウンセリングで対応しなければならぬ場合がある。この場

合には、研究分担者(松尾真理)が東京女子医科大学遺伝子医療センターにおいて対応する。遠方の患者であって、地域に遺伝カウンセリングを実施する医療機関がない場合には、研究代表者(山本俊至)が、近隣の医療機関に出張して遺伝カウンセリングを行う。

3. 合併症診療ガイドラインの作成

上記の結果を元に診断方法や、合併症診療、療育指導のためのガイドラインを作成し、ホームページを通じて広く公開するとともに、学会での承認を求めていく。

4. 患者会の支援

初年度に設立を支援した患者家族の会と協同して家族に対して直接アンケート調査を行った。このことにより、全国調査の対象とした医療者では把握できていない患者の実態をより詳細に把握することができた。

得られた情報は、患者家族の会と共同でシンポジウムを開催して発表した。情報を共有することにより、患者と家族の QOL の向上に努めることができた。

5. 情報発信

本研究で得られた知見について、今年度は計 1 回の公開シンポジウムで発表を行った。また、これまでの研究成果をハンドブックとしてまとめて上梓した。

(2) 倫理面への配慮

本研究においては患者情報に基づく疫学調査を行うことから、個人情報に配慮する必要があるため、東京女子医科大学の倫理委員会に申請し、承認を得た。アレイ

CGH解析については、書面に基づく説明と書面によるインフォームド・コンセントを得て実施する。収集される検体には、二重連結可能匿名化番号を付与し、匿名化番号、同意書のコピー1部、および患者情報票のコピー1部について個人情報管理者が管理する。個人情報と匿名化後のIDを連結する対応表はコンピューターの外部記憶装置に保存し、鍵のかかるキャビネット内で個人情報管理者が保管する。試料等に関するデータベースをコンピューターを用いて取り扱う場合は、インターネットや他のコンピューターから切り離れた状態で取り扱う。

C. 研究結果

1. 実態調査

初年度において日本小児神経学会と日本小児遺伝学会の協力を得て、全国の小児診療拠点を中心に 1p36 欠失症候群患者の全国調査を行った。全国調査の対象は、日本小児神経学会においては共同研究支援委員会の承認を得て、全ての小児神経専門医を対象とし、日本小児遺伝学会においては、全ての学会員を対象とし、全 1189 名に一次調査用紙を送付した。一次調査は 1p36 欠失症候群患者の診療の有無と、疑い症例の有無についての調査を行った。その結果 84 名の患者の存在が明らかになった。これらの症例に対してより詳細な二次調査を行ったところ、65 名に関して回答があった。

2. 診断支援と詳細解析

全国調査で把握された患者のうち、欠失範囲が詳細にはわかっていない患者であって、ご家族が本研究の主旨に賛同され、

協力いただいた患者 45 例について、アレイ CGH 解析を実施した。その結果欠失範囲は最大 12-Mb であり、最小は 2-Mb であった。欠失断端にはホットスポットはなく、症例毎にさまざまであった。他の染色体と不均衡転座を来していた症例は 3 例。1p36 のテロメア欠失がない、中間部欠失が 2 例。サブテロメアモザイク欠失が 2 例認められた。

疑い症例に関しては今年度新たに 1 例追加解析したが、この症例には異常は認められなかった。

本研究における患者サンプル提供に協力していただいたのは以下の 27 施設である。愛知県心身障害者コロニー中央病院小児内科、大阪医科大学小児科、大阪船員保険病院、大阪府立母子保健総合医療センター、加古川市民病院小児科、京都第一赤十字病院小児科、京都大学医学部附属病院遺伝子診療部、京都府立医科大学小児科、慶応義塾大学臨床遺伝学センター、国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター小児科、国立病院機構小倉医療センター小児科、埼玉県立小児医療センター遺伝科、滋賀県立小児保健医療センター、昭和大学医学部小児科、東京女子医科大学小児科、東京女子医科大学遺伝子医療センター、東京都立神経病院小児科、東京都立東部療育センター、東部島根心身障害医療福祉センター、独立行政法人国立成育医療研究センター、獨協医科大学越谷病院小児科、鳥取大学医学部脳神経小児科、豊田市こども発達センター、日本大学板橋病院小児科、広島市こども療育センター、宮城県拓桃医療療育センター、和歌山県立医科大学小児科。ここに謝辞を申し上げます。

3. 合併症診療ガイドラインの作成

初年度に全国実態調査を実施する前提として暫定的な診断基準を作成したが、より充実した合併症診療ガイドラインを作成するため、今回の全国調査の結果や、家族会を対象としたアンケート調査結果を元に、より具体的な合併症診療ガイドラインの作成を行った。本ガイドラインは今後学会の承認を得ることができるよう申請する予定である。

4. 患者会の支援

初年度に本研究班の支援により設立された患者家族の会と協力して、平成24年9月9日に大阪医科大学において、大阪家族の会を開催した。研究代表者である山本俊至が1p36欠失症候群に関する講演を行った。この会には、主に関西在住の患者家族が集まるとともに、患者に関係したコメディカル参加もあった。



平成24年11月23日(祝)には東京女子医科大学外来センター5F大会議室を会場として最終シンポジウムを開催し、患者家族の会交流会を同時に行い、全国から多くの参加者が参加した。



患者家族の会では、インターネット上の専用書き込みサイトを立ち上げており、日常的な悩みなどについてはいつでも相談できる。会に参加した患者家族は、同じ疾患を抱える人と初めて出会える機会を経験し、一様に参加して良かったと感想を述べていた。同じ疾患の患者同士でしか分かり合えない悩みなどは、いわゆる peer counseling と呼ばれるこのような話し合いの機会が有効である。

その後患者会のホームページ (<http://square.umin.ac.jp/ch1p36/ch1p36.html>)も開設されている。このホームページは、難病センターのホームページからもリンクされている。これらの活動により新規に加入する会員も増えている。

5. 情報発信

象とした調査の結果を元に、診断基準および合併症診療ガイドラインを策定した。これらはすでにホームページで公開しており、今後は学会での承認を求めていく。今年度は最終年度であり、これまでの研究成果をハンドブックとして上梓し、広く一般に公開している。

D. 考察

本研究によって本邦における1p36欠失症候群の全容がかなり詳細に明らかになっ

た。また、本研究班の調査活動や学会での成果発表、ハンドブックの上梓などにより、1p36 欠失症候群に関する認識がかなり高まってきたものと思われる。

E. 結論

初年度から行ってきた全国調査の結果を踏まえて、診断基準と合併症診療ガイドラインを作成し、ホームページで公開するとともに、公開シンポジウムや学会等で反復して発表してきた。また、研究成果も含めてハンドブックを上梓したことで、1p36 欠失症候群という疾患の理解が当初目的どおり浸透してきている。今後は、研究班が設立を支援した患者家族の会と協力し、患者の QOL 向上のため、より多くの情報を集約していくとともに、同様のまだ認知されていない疾患にも同じ手法を取り入れ、より多くの国民の健康に資することを目指す必要がある。

F. 健康危機情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamamoto T, Matsuo M, Shimada S, Sangu N, Shimojima K, Aso S, Saito K. De novo triplication of 11q12.3 in a patient with developmental delay and distinctive facial features. *Mol Cytogenet* (in press)
- 2) Shimada S, Okamoto N, Hirasawa K, Yoshii K, Tani Y, Sugawara M, Shimojima K, Osawa M, Yamamoto T. Clinical manifestations of Xq28 functional disomy involving MECP2 in one female and two male patients. *Am J Med Genet* (in press)
- 3) Okamoto N, Ohmachi K, Shimada S, Shimojima K, Yamamoto T. 101 kb deletion of chromosome 4p16.3 limited to WHSCR2 in a patient with mild phenotype of Wolf-Hirschhorn syndrome. *Am J Med Genet* (in press)
- 4) Abe Y, Kobayashi S, Wakusawa K, Tanaka S, Inui T, Yamamoto T, Kunishima S, Haginoya K. Bilateral periventricular nodular heterotopia with megalencephaly: a case report. *J Chil Neurol* (in press)
- 5) Kobayashi S, Inui T, Wakusawa K, Tanaka S, Nakayama T, Uematsu M, Takayanagi M, Yamamoto T, Haginoya K. A case of atypical benign partial epilepsy with action myoclonus. *Seizure* (in press)
- 6) Okumura A, Hayashi M, Shimojima K, Ikeno M, Uchida T, Takanashi J, Okamoto N, Hisata K, Shoji H, Saito A, Furukawa T, Kishida T, Shimizu T, Yamamoto T. Whole-exome sequence for a unique brain malformation with periventricular heterotopia, cingulate polymicrogyria, and midbrain tectal hyperplasia. *Neuropathology* (in press)
- 7) Shichiji M, Ito Y, Shimojima K, Nakamu H, Oguni H, Osawa M, Yamamoto T. A cryptic microdeletion including MBD5 occurring within the breakpoint of a reciprocal translocation between chromosomes 2 and 5 in a patient with developmental delay and obesity. *Am J Med genet* (in press)
- 8) Okumura A, Shimojima K, Kubota T, Abe S, Yamashita S, Imai K, Okanishi T, Enoki H, Fukasawa T, Tanabe T, Dibbens LM, Shimizu T, Yamamoto T. PRRT2 mutation in Japanese children with benign infantile epilepsy. *Brain*

- Dev (in press)
- 9) Shimada S, Okamoto N, Ito M, Arai Y, Momosaki K, Togawa M, Maegaki Y, Sugawara M, Shimojima K, Osawa M, Yamamoto T. MECP2 duplication syndrome in both genders. *Brain Dev* (in press)
 - 10) Usui D, Shimada S, Shimojima K, Sugawara M, Kawasaki H, Shigematu H, Takahashi Y, Inoue Y, Imai K, Yamamoto T. Interstitial duplication of 2q32.1-q33.3 in a patient with epilepsy, developmental delay, and autistic behavior. *Am J Med Genet* (in press)
 - 11) Shimojima K, Shimada S, Sugawara M, Yoshikawa N, Niijima S, Urao M, Yamamoto T. Challenges in genetic counseling because of intra-familial phenotypic variation of oral-facial-digital syndrome type 1. *Congenital Anomalies* (in press).
 - 12) Okumura A, Hayashi M, Tsurui H, Yamakawa Y, Abe S, Kudo T, Suzuki R, Shimizu T, Yamamoto T. Lissencephaly with marked ventricular dilation, agenesis of corpus callosum, and cerebellar hypoplasia caused by TUBA1A mutation. *Brain Dev* (in press)
 - 13) Miya K, Shimojima K, Sugawara M, Shimada S, Tsurui H, Harai-Tanaka T, Nakaoka S, Kanegane H, Miyawaki T, Yamamoto T. A de novo interstitial deletion of 8p11.2 including ANK1 identified in a patient with spherocytosis, psychomotor developmental delay, and distinctive facial features. *Gene* 506: 146-9, 2012.
 - 14) Shimojima K, Okamoto N, Suzuki Y, Saito M, Mori M, Yamagata T, Momoi M, Hattori H, Okano Y, Hisata K, Okumura A, Yamamoto T. Subtelomeric deletions of 1q43q44 and severe brain impairment associated with delayed myelination. *J Hum Genet* 57: 593-600, 2012.
 - 15) Shimojima K, Inoue T, Imai Y, Arai Y, Komoike Y, Sugawara M, Fujita T, Ideguchi H, Yasumoto S, Kanno H, Hirose S, Yamamoto T. Reduced PLP1 expression in induced pluripotent stem cells derived from a Pelizaeus-Merzbacher disease patient with a partial PLP1 duplication. *J Hum Genet* 57: 580-586, 2012.
 - 16) Shimojima K, Okumura A, Mori H, Abe S, Ikeno M, Shimizu T, Yamamoto T. De novo microdeletion of 5q14.3 excluding MEF2C in a patient with infantile spasms, microcephaly, and agenesis of the corpus callosum. *Am J Med Genet* 158A: 2272-6, 2012.
 - 17) 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)(p11.23;p12.3). *Congenital Anomalies* 52: 106-10, 2012.
 - 18) Shimada S, Miya K, Oda N, Watanabe Y, Kumada T, Sugawara M, Shimojima K, Yamamoto T. An unmasked mutation of EIF2B2 due to submicroscopic deletion of 14q24.3 in a patient with vanishing white matter disease. *Am J Med Genet* 158A: 1771-7, 2012.
 - 19) Shimojima K, Mano T, Kashiwagi M, Tanabe T, Sugawara M, Okamoto N, Arai H, Yamamoto T. Pelizaeus-Merzbacher disease caused by a duplication-inverted triplication-duplication in chromosomal segments including the PLP1 region. *Eur J Med Genet* 55: 400-3, 2012.
 - 20) Nakayama T, Nabatame S, Saito Y, Nakagawa

- E, Shimojima K, Yamamoto T, Kaneko Y, Okumura K, Fujie H, Uematsu M, Komaki H, Sugai K, Sasaki M. 8p deletion and 9p duplication in two children with electrical status epilepticus in sleep syndrome. *Seizure* 21: 295-9, 2012.
- 21) Miyatake S, Miyake N, Touho H, Nishimura-Tadaki A, Kondo Y, Okada I, Tsurusaki Y, Doi H, Sakai H, Saitsu H, Shimojima K, Yamamoto T, Higurashi M, Kawahara N, Kawauchi H, Nagasaka K, Okamoto N, Mori T, Koyano S, Kuroiwa Y, Taguri M, Morita S, Matsubara Y, Kure S, Matsumoto N. Homozygous c.14576G>A variant of RNF213 predicts early-onset and severe form of moyamoya disease. *Neurology* 78: 803-810, 2012.
- 22) Shimojima K, Okumura A, Natsume J, Aiba K, Kurahashi H, Kubota T, Yokochi K, Yamamoto T. Spinocerebellar ataxias type 27 derived from a disruption of the fibroblast growth factor 14 gene with mimicking phenotype of paroxysmal non-kinesigenic dyskinesia. *Brain Dev* 34: 230-233, 2012.
- 23) Shimojima K and Yamamoto T. Growth profiles of 34 patients with Wolf-Hirschhorn syndrome. *J Pediatr Genet* 1: 33-37, 2012.
- 24) Takahashi I, Takahashi T, Sawada K, Shimojima K, Yamamoto T. Jacobsen syndrome due to an unbalanced translocation between 11q23 and 22q11.2 identified at age 40 years. *Am J Med Genet A* 158A, 220-223, 2012.
2. 著書
- 1) 山本俊至, 編. 1p36 欠失症候群ハンドブック, 東京: 診断と治療社, 2012.
- 2) 山本俊至, 著. 臨床遺伝に関わる人のためのマイクロアレイ染色体検査, 東京: 診断と治療社, 2012.
3. 学会発表
- 1) 島田姿野, 下島圭子, 松尾真理, 平澤恭子, 前垣義弘, 大澤真木子, 山本俊至. 1p36 欠失症候群の全国実態調査. 第 35 回日本小児遺伝学会学術集会, 2012.4.18-19, 久留米.
- 2) 山本俊至. 精神・神経症状を来したダウン症候群児・者の長期フォロー. 第 35 回日本小児遺伝学会学術集会, 2012.4.18-19, 久留米.
- 3) 臼井大介, 今井克美, 重松秀夫, 川崎肇, 下島圭子, 山本俊至, 高橋幸利. 精神発達遅滞とてんかんを示した 2 番染色体長腕部分重複の 1 例. 第 115 回日本小児科学会学術集会, 2012.4.20-22, 福岡.
- 4) 島田姿野, 下島圭子, 松尾真理, 平澤恭子, 前垣義弘, 大澤真木子, 山本俊至. 1p36 欠失症候群家族のピアカウンセリング. 第 36 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会, 2012.6.8-10, 松本.
- 5) 下島圭子, 島田姿野, 菅原みどり, 近藤章子, 赤星進二郎, 古川徹, 山本俊至. 原因不明の脳白質形成不全症におけるエクソーム解析. 第 36 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会, 2012.6.8-10, 松本.
- 6) 前垣義弘, 島田姿野, 下島圭子, 松尾真理, 平澤恭子, 山本俊至. 1p36 欠失症候群のてんかんの特徴: 全国調査の集計結果. 第 54 回日本小児神経学会

- 総会, 2012.5. 17-19, 札幌.
- 7) 平澤恭子, 下島圭子, 島田姿野, 前垣義弘, 松尾真理, 大澤真木子, 山本俊至. 1p36 欠失症候群の発達経過. 第 54 回日本小児神経学会総会, 2012.5. 17-19, 札幌.
 - 8) 島田姿野, 下島圭子, 松尾真理, 平澤恭子, 前垣義弘, 大澤真木子, 山本俊至. 1p36 欠失症候群の全国実態調査結果. 第 54 回日本小児神経学会総会, 2012.5. 17-19, 札幌.
 - 9) 山本俊至, 下島圭子, 島田姿野, 近藤章子, 赤星進二郎. 次世代シーケンサーを用いたトリオサンプルのエクソーム解析による原因不明 Pelizaeus-Merzbacher 病患者の診断. 第 54 回日本小児神経学会総会, 2012.5. 17-19, 札幌.
 - 10) 山本俊至, 下島圭子, 島田姿野, 前垣義弘, 奥村彰久, 今井克美, 岡本伸彦. 小児神経疾患患者 700 例を対象としたマイクロアレイ染色体検査の診断応用. 第 54 回日本小児神経学会総会, 2012.5. 17-19, 札幌.
 - 11) 下島圭子, 山本俊至. 疾患患者由来 iPS 細胞の樹立と病態解析: 中枢神経障害への応用. 第 54 回日本小児神経学会総会, 2012.5. 17-19, 札幌.
 - 12) 島田姿野, 下島圭子, 大澤真木子, 山本俊至. 進行性大脳白質障害の包括的遺伝子解析. 第 54 回日本小児神経学会総会, 2012.5. 17-19, 札幌.
 - 13) 山本俊至. 先天性小児神経疾患領域における遺伝医学の進歩. 第 52 回日本先天異常学会学術集会 2012.7.6-8, 東京.
 - 14) 下島圭子, 奥村彰久, 森墾, 安部信平, 池野充, 清水俊明, 山本俊至. MEF2C を含まない 5q14.3 微細欠失. 第 52 回日本先天異常学会学術集会 2012.7.6-8, 東京.
 - 15) 岡本伸彦, 島田姿野, 下島圭子, 山本俊至. Wolf-Hirschhorn 症候群責任領域の微細欠失例. 第 52 回日本先天異常学会学術集会 2012.7.6-8, 東京.
 - 16) 島田姿野, 下島圭子, 松尾真理, 平澤恭子, 前垣義弘, 大澤真木子, 山本俊至. 本邦における 1p36 欠失症候群実態調査. 第 52 回日本先天異常学会学術集会 2012.7.6-8, 東京.
 - 17) 三宮範子, 菅原みどり, 猪田浩理, 島田姿野, 下島圭子, 山本俊至. SH3BP2 変異を認めたケルビズム症例. 第 52 回日本先天異常学会学術集会 2012.7.6-8, 東京.
 - 18) 山本俊至. 細胞遺伝学の進歩. 日本人類遺伝学会第 57 回大会 2012.10.24-27, 東京.
 - 19) 山本俊至. Current Issue 細胞遺伝学の進歩. 日本人類遺伝学会第 57 回大会 2012.10.24-27, 東京.
 - 20) 山本俊至. Lurchon エクソーム解析の前にやっておくべきこと. 日本人類遺伝学会第 57 回大会 2012.10.24-27, 東京.
 - 21) 島田姿野, 岡本伸彦, 三宮範子, 菅原みどり, 下島圭子, 大澤真木子, 山本俊至. 重度精神発達遅滞と Saethre-Chotzen 症候群を来した 7p21.1 欠失症例. 日本人類遺伝学会第 57 回大会 2012.10.24-27, 東京.
 - 22) 菅原みどり, 下島圭子, 島田姿野, 三

宮範子, 今井克美, 山本俊至. 乳幼児てんかん脳症患者における包括的遺伝子診断. 日本人類遺伝学会第 57 回大会 2012.10.24-27, 東京.

23) 衛藤薫, 塩田睦記, 石垣景子, 島田姿野, 下島圭子, 山本俊至, 大澤真木子. 3p21.31 領域の微細欠失症候群の 1 例. 日本人類遺伝学会第 57 回大会 2012.10.24-27, 東京.

24) 諸戸雅治, 千代延友裕, 徳田幸子, 小坂喜太郎, 森田高史, 吉田路子, 森岡茂己, 森本昌史, 山本俊至, 細井創. Ectodermal dysplasia, hypohidrotic, with hypothyroidism and agenesis of the corpus callosum の 1 例. 日本人類遺伝学会第 57 回大会 2012.10.24-27, 東京.

25) 石原尚子, 夏目淳, 根来民子, 渡邊一功, 山本俊至. PRRT2 遺伝子変異が同定された infantile convulsions and choreoathetosis syndrome の 1 家系例. 日本人類遺伝学会第 57 回大会 2012.10.24-27, 東京.

26) 藤巻理沙, 滝澤美保, 尾形真規子, 富岡光枝, 内丸亮子, 伊藤聡, 鶴見昌史, 浅井邦也, 渡辺淳, 楠智里, 卯木聡, 前川聡, 西尾善彦, 山本俊至, 岩崎直子, 内潟安子. MODY5 診断における表現型の有用性と遺伝子型の関連について-10 症例の検討-. 日本人類遺伝学会第 57 回大会 2012.10.24-27, 東京.

27) 三宮範子, 菅原みどり, 猪田浩理, 島田姿野, 下島圭子, 山本俊至. SH3BP2 変異を認めたケルビズム症例. 日本人類遺伝学会第 57 回大会

2012.10.24-27, 東京.

28) 下島圭子, 菅原みどり, 島田姿野, 三宮範子, 山本俊至. iPS 細胞における二次的な染色体再構成についての検討. 日本人類遺伝学会第 57 回大会 2012.10.24-27, 東京.

29) 宮武聡子, 東保肇, 三宅紀子, 土井宏, 鶴崎美德, 才津浩智, 下島圭子, 山本俊至, 岡本伸彦, 田栗正隆, 森田智視, 川原信隆, 黒岩義之, 松原洋一, 呉繁夫, 松本直通. RNF213 遺伝子のホモ接合性 14576 多型は、重症型のもやもや病の遺伝マーカーである. 日本人類遺伝学会第 57 回大会 2012.10.24-27, 東京.

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

1p36 欠失症候群の診断と染色体欠失と臨床症状の関連解析

研究代表者 山本 俊至 東京女子医科大学統合医科学研究所・准教授

研究要旨

研究目的:

1p36 欠失症候群は 1 番染色体短腕末端のサブテロメア領域の部分欠失が原因となり、重度精神発達遅滞、難治てんかん、突出した下顎や落ち窪んだ眼などの特徴的な症状を示すが、染色体の異常は患者によってさまざまであり、そのことが診断をより困難にさせている。そこで本邦患者における 1p36 欠失症候群の診断を支援するシステムを構築すべきと考えた。また、染色体欠失領域と臨床症状のかかわりを明らかにするためには、診断がついた患者における染色体欠失範囲をさらに詳細に解析すべきと考えた。

研究方法:

全国調査で明らかになった症例のうち、未診断の症例と、既に診断が確定した症例に関してアレイ CGH 法による迅速かつ詳細な診断と欠失範囲の同定を行った。その結果から、染色体型と臨床症状との関連を明らかにすることを試みた。

結果と考察:

全国調査を通じて 1p36 欠失症候群の疑いありとして新たに 1 例について相談を受けた。これらの症例と、1p36 欠失症候群の確定例 10 例に関してアレイ CGH によるゲノムコピー数解析を追加解析した。疑い症例は 1p36 欠失ではなかった。追加解析を行った 1p36 確定例に関しては、これまでに解析した症例と合わせ検討した。

結論:

アレイ CGH で解析した結果、欠失範囲は患者によりさまざまであった。計 45 例の欠失範囲の結果と、臨床症状の結果を比較し、詳細な染色体型・臨床症状関連を明らかにした。一方、疑い症例のうち 1p36 欠失が認められた症例は 2 割程度であったが、他の染色体の微細構造異常を合わせると半数以上で何らかの異常が認められた。このことは 1p36 欠失症候群は臨床症状だけでは診断が困難であり、アレイ CGH による解析が診断に有用であることが示唆された。

A. 研究目的

1p36 欠失症候群は 1 番染色体短腕末端のサブテロメア領域の部分欠失が原因となり、重度精神発達遅滞、難治てんかん、突出した下顎や落ち窪んだ眼などの特徴的な症状を示す。染色体サブテロメア欠失の中でも最も頻度が高く、出生 5,000 人に一人発症すると考えられているが、一般小児科医における認知度が低く、未診断のまま

となっている例が非常に多く存在すると考えられる。顔貌の特徴は乳児期早期には判断は難しく、1歳以降にならないと明らかになってこないことが診断を困難にさせている。そこで、本症候群に関する全国調査を行い、そのことにより啓発活動を行って、潜在的な 1p36 欠失症候群患者の掘り起しを行うことが重要であると考えた。そのために、迅速に診断を支援することができる体制を整え、

さらに診断が確定した症例に関しては染色体欠失領域と臨床症状との関連について明らかにし、その情報を臨床現場や患者家族に還元し、より精度の高い診断や患者支援に応用すべきと考えた。

B. 研究方法

(1) 診断支援

全国調査により明らかになった疑い症例に関して、迅速に診断を支援するために、希望する患者家族に関しては、確定診断例におけるアレイCGHによる詳細解析のシステムを利用し、血液検体の提供により、迅速かつ正確に診断を行うシステムを構築した。

(2) アレイCGH法による解析

疫学調査で把握できた患者のうち、1p36領域の詳細な欠失範囲が不明の患者であって、患者家族が研究の趣旨に賛同し、解析を希望する場合には、血液検体の提供を受け、アレイCGH法による詳細な欠失範囲の同定を行った。アレイ解析には、Agilent社製44K Human Genome Arrayを用いた。解析機器は東京女子医科大学統合医科学研究所に設置されている機器を使用した。対象サンプルは、血液検体から抽出したゲノムDNAを解析に供するが、不特定多数の検体であって、肝炎ウイルスの感染の有無が明らかでないため、解析実施者の危険を軽減するため、初年度に導入した自動DNA抽出器を利用した。

(3) 倫理面への配慮

本研究においては患者情報に基づく疫学調査を行うことから、個人情報に配慮す

る必要があるため、東京女子医科大学の倫理委員会に申請し、承認を得た。アレイCGH解析については、書面に基づく説明と書面によるインフォームド・コンセントを得て実施する。収集される検体には、二重連結可能匿名化番号を付与し、匿名化番号、同意書のコピー1部、および患者情報票のコピー1部について個人情報管理者が管理する。個人情報と匿名化後のIDを連結する対応表はコンピューターの外部記憶装置に保存し、鍵のかかるキャビネット内で個人情報管理者が保管する。試料等に関するデータベースをコンピューターを用いて取り扱う場合は、インターネットや他のコンピューターから切り離れた状態で取り扱う。

C. 研究結果

(1) 診断支援

今年度新たに1例の疑い症例の解析を行ったが、明らかな異常はなかった。これまで全体で10例の1p36欠失症候群疑いの患者検体の提供を受けて解析したが、疑い症例10例中2例において1p36欠失を認めた。残りの8例中3例に関しては、2番染色体長腕サブテロメア欠失、8番染色体の中間部欠失とX染色体欠失を認めたが、5例はまったく異常がなかった。1p36欠失症候群が疑われる場合には、半数の症例で何らかの染色体異常があり、そのうち4割が1p36欠失症候群であった。

(2) アレイCGH法による詳細解析

今年度新たに10例の1p36欠失症候群患者の解析を行い、これまでの解析数は45例となった。これらの欠失範囲は2-Mb領域から10-Mbまでとさまざまであった。このうち

- 2 例はテロメア欠失を伴わない中間部欠失、
3 例は別の染色体との不均衡転座、2 例は
モザイク欠失であった。

D. 考察

アレイ CGH で明らかになった 1p36 欠失
症候群患者の染色体欠失範囲は、患者毎
に異なっていたが、中核となる症状は共通
していた。

E. 結論

1p36 欠失症候群患者の中核となる症状
を規定する領域はテロメアから 2-Mb の領
域であることが明らかになった。これよりさら
に欠失範囲が大きくなると、それに合わせ
てさまざまな合併症を生じることが示唆され
た。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamamoto T, Matsuo M, Shimada S, Sangu N, Shimojima K, Aso S, Saito K. De novo triplication of 11q12.3 in a patient with developmental delay and distinctive facial features. *Mol Cytogenet* (in press)
- 2) Shimada S, Okamoto N, Hirasawa K, Yoshii K, Tani Y, Sugawara M, Shimojima K, Osawa M, Yamamoto T. Clinical manifestations of Xq28 functional disomy involving MECP2 in one female and two male patients. *Am J Med Genet* (in press)
- 3) Okamoto N, Ohmachi K, Shimada S, Shimojima K, Yamamoto T. 101 kb deletion of chromosome 4p16.3 limited to WHSCR2 in a patient with mild phenotype of Wolf-Hirschhorn syndrome. *Am J Med Genet*

(in press)

- 4) Abe Y, Kobayashi S, Wakusawa K, Tanaka S, Inui T, Yamamoto T, Kunishima S, Haginoya K. Bilateral periventricular nodular heterotopia with megalencephaly: a case report. *J Chil Neurol* (in press)
- 5) Kobayashi S, Inui T, Wakusawa K, Tanaka S, Nakayama T, Uematsu M, Takayanagi M, Yamamoto T, Haginoya K. A case of atypical benign partial epilepsy with action myoclonus. *Seizure* (in press)
- 6) Okumura A, Hayashi M, Shimojima K, Ikeno M, Uchida T, Takanashi J, Okamoto N, Hisata K, Shoji H, Saito A, Furukawa T, Kishida T, Shimizu T, Yamamoto T. Whole-exome sequence for a unique brain malformation with periventricular heterotopia, cingulate polymicrogyria, and midbrain tectal hyperplasia. *Neuropathology* (in press)
- 7) Shichiji M, Ito Y, Shimojima K, Nakamu H, Oguni H, Osawa M, Yamamoto T. A cryptic microdeletion including MBD5 occurring within the breakpoint of a reciprocal translocation between chromosomes 2 and 5 in a patient with developmental delay and obesity. *Am J Med Genet* (in press)
- 8) Okumura A, Shimojima K, Kubota T, Abe S, Yamashita S, Imai K, Okanishi T, Enoki H, Fukasawa T, Tanabe T, Dibbens LM, Shimizu T, Yamamoto T. PRRT2 mutation in Japanese children with benign infantile epilepsy. *Brain Dev* (in press)
- 9) Shimada S, Okamoto N, Ito M, Arai Y, Momosaki K, Togawa M, Maegaki Y, Sugawara M, Shimojima K, Osawa M, Yamamoto T. MECP2 duplication syndrome in

- both genders. *Brain Dev* (in press)
- 10) Usui D, Shimada S, Shimojima K, Sugawara M, Kawasaki H, Shigematu H, Takahashi Y, Inoue Y, Imai K, Yamamoto T. Interstitial duplication of 2q32.1-q33.3 in a patient with epilepsy, developmental delay, and autistic behavior. *Am J Med Genet* (in press)
- 11) Shimojima K, Shimada S, Sugawara M, Yoshikawa N, Niijima S, Urao M, Yamamoto T. Challenges in genetic counseling because of intra-familial phenotypic variation of oral-facial-digital syndrome type 1. *Congenital Anomalies* (in press).
- 12) Okumura A, Hayashi M, Tsurui H, Yamakawa Y, Abe S, Kudo T, Suzuki R, Shimizu T, Yamamoto T. Lissencephaly with marked ventricular dilation, agenesis of corpus callosum, and cerebellar hypoplasia caused by TUBA1A mutation. *Brain Dev* (in press)
- 13) Miya K, Shimojima K, Sugawara M, Shimada S, Tsurui H, Harai-Tanaka T, Nakaoka S, Kanegane H, Miyawaki T, Yamamoto T. A de novo interstitial deletion of 8p11.2 including ANK1 identified in a patient with spherocytosis, psychomotor developmental delay, and distinctive facial features. *Gene* 506: 146-9, 2012.
- 14) Shimojima K, Okamoto N, Suzuki Y, Saito M, Mori M, Yamagata T, Momoi M, Hattori H, Okano Y, Hisata K, Okumura A, Yamamoto T. Subtelomeric deletions of 1q43q44 and severe brain impairment associated with delayed myelination. *J Hum Genet* 57: 593-600, 2012.
- 15) Shimojima K, Inoue T, Imai Y, Arai Y, Komoike Y, Sugawara M, Fujita T, Ideguchi H, Yasumoto S, Kanno H, Hirose S, Yamamoto T. Reduced PLP1 expression in induced pluripotent stem cells derived from a Pelizaeus-Merzbacher disease patient with a partial PLP1 duplication. *J Hum Genet* 57: 580-586, 2012.
- 16) Shimojima K, Okumura A, Mori H, Abe S, Ikeno M, Shimizu T, Yamamoto T. De novo microdeletion of 5q14.3 excluding MEF2C in a patient with infantile spasms, microcephaly, and agenesis of the corpus callosum. *Am J Med Genet* 158A: 2272-6, 2012.
- 17) 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)(p11.23;p12.3). *Congenital Anomalies* 52: 106-10, 2012.
- 18) Shimada S, Miya K, Oda N, Watanabe Y, Kumada T, Sugawara M, Shimojima K, Yamamoto T. An unmasked mutation of EIF2B2 due to submicroscopic deletion of 14q24.3 in a patient with vanishing white matter disease. *Am J Med Genet* 158A: 1771-7, 2012.
- 19) Shimojima K, Mano T, Kashiwagi M, Tanabe T, Sugawara M, Okamoto N, Arai H, Yamamoto T. Pelizaeus-Merzbacher disease caused by a duplication-inverted triplication-duplication in chromosomal segments including the PLP1 region. *Eur J Med Genet* 55: 400-3, 2012.
- 20) Nakayama T, Nabatame S, Saito Y, Nakagawa E, Shimojima K, Yamamoto T, Kaneko Y, Okumura K, Fujie H, Uematsu M, Komaki H, Sugai K, Sasaki M. 8p deletion and 9p duplication in two children with electrical status epilepticus in sleep syndrome. *Seizure*

21: 295-9, 2012.

- 21) Miyatake S, Miyake N, Touho H, Nishimura-Tadaki A, Kondo Y, Okada I, Tsurusaki Y, Doi H, Sakai H, Saitsu H, Shimojima K, Yamamoto T, Higurashi M, Kawahara N, Kawauchi H, Nagasaka K, Okamoto N, Mori T, Koyano S, Kuroiwa Y, Taguri M, Morita S, Matsubara Y, Kure S, Matsumoto N. Homozygous c.14576G>A variant of RNF213 predicts early-onset and severe form of moyamoya disease. *Neurology* 78: 803-810, 2012.
- 22) Shimojima K, Okumura A, Natsume J, Aiba K, Kurahashi H, Kubota T, Yokochi K, Yamamoto T. Spinocerebellar ataxias type 27 derived from a disruption of the fibroblast growth factor 14 gene with mimicking phenotype of paroxysmal non-kinesigenic dyskinesia. *Brain Dev* 34: 230-233, 2012.
- 23) Shimojima K and Yamamoto T. Growth profiles of 34 patients with Wolf-Hirschhorn syndrome. *J Pediatr Genet* 1: 33-37, 2012.
- 24) Takahashi I, Takahashi T, Sawada K, Shimojima K, Yamamoto T. Jacobsen syndrome due to an unbalanced translocation between 11q23 and 22q11.2 identified at age 40 years. *Am J Med Genet A* 158A, 220-223, 2012.

2. 著書

- 1) 山本俊至, 編. 1p36 欠失症候群ハンドブック, 東京: 診断と治療社, 2012.
- 2) 山本俊至, 著. 臨床遺伝に関わる人のためのマイクロアレイ染色体検査, 東京: 診断と治療社, 2012.

3. 学会発表

- 1) 島田姿野, 下島圭子, 松尾真理, 平澤恭子, 前垣義弘, 大澤真木子, 山本俊至. 1p36 欠失症候群の全国実態調査. 第 35 回日本小児遺伝学会学術集会, 2012.4.18-19, 久留米.
- 2) 山本俊至. 精神・神経症状を来したダウン症候群児・者の長期フォロー. 第 35 回日本小児遺伝学会学術集会, 2012.4.18-19, 久留米.
- 3) 臼井大介, 今井克美, 重松秀夫, 川崎肇, 下島圭子, 山本俊至, 高橋幸利. 精神発達遅滞とてんかんを示した 2 番染色体長腕部分重複の 1 例. 第 115 回日本小児科学会学術集会, 2012.4.20-22, 福岡.
- 4) 島田姿野, 下島圭子, 松尾真理, 平澤恭子, 前垣義弘, 大澤真木子, 山本俊至. 1p36 欠失症候群家族のピアカウンセリング. 第 36 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会, 2012.6.8-10, 松本.
- 5) 下島圭子, 島田姿野, 菅原みどり, 近藤章子, 赤星進二郎, 古川徹, 山本俊至. 原因不明の脳白質形成不全症におけるエクソーム解析. 第 36 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会, 2012.6.8-10, 松本.
- 6) 前垣義弘, 島田姿野, 下島圭子, 松尾真理, 平澤恭子, 山本俊至. 1p36 欠失症候群のてんかんの特徴: 全国調査の集計結果. 第 54 回日本小児神経学会総会, 2012.5. 17-19, 札幌.
- 7) 平澤恭子, 下島圭子, 島田姿野, 前垣義弘, 松尾真理, 大澤真木子, 山本俊至. 1p36 欠失症候群の発達経過. 第 54 回日本小児神経学会総会, 2012.5.

- 17-19, 札幌.
- 8) 島田姿野, 下島圭子, 松尾真理, 平澤恭子, 前垣義弘, 大澤真木子, 山本俊至. 1p36 欠失症候群の全国実態調査結果. 第 54 回日本小児神経学会総会, 2012.5. 17-19, 札幌.
 - 9) 山本俊至, 下島圭子, 島田姿野, 近藤章子, 赤星進二郎. 次世代シーケンサーを用いたトリオサンプルのエクソーム解析による原因不明 Pelizaeus-Merzbacher 病患者の診断. 第 54 回日本小児神経学会総会, 2012.5. 17-19, 札幌.
 - 10) 山本俊至, 下島圭子, 島田姿野, 前垣義弘, 奥村彰久, 今井克美, 岡本伸彦. 小児神経疾患患者 700 例を対象としたマイクロアレイ染色体検査の診断応用. 第 54 回日本小児神経学会総会, 2012.5. 17-19, 札幌.
 - 11) 下島圭子, 山本俊至. 疾患患者由来 iPS 細胞の樹立と病態解析: 中枢神経障害への応用. 第 54 回日本小児神経学会総会, 2012.5. 17-19, 札幌.
 - 12) 島田姿野, 下島圭子, 大澤真木子, 山本俊至. 進行性大脳白質障害の包括的遺伝子解析. 第 54 回日本小児神経学会総会, 2012.5. 17-19, 札幌.
 - 13) 山本俊至. 先天性小児神経疾患領域における遺伝医学の進歩. 第 52 回日本先天異常学会学術集会 2012.7.6-8, 東京.
 - 14) 下島圭子, 奥村彰久, 森壘, 安部信平, 池野充, 清水俊明, 山本俊至. MEF2C を含まない 5q14.3 微細欠失. 第 52 回日本先天異常学会学術集会 2012.7.6-8, 東京.
 - 15) 岡本伸彦, 島田姿野, 下島圭子, 山本俊至. Wolf-Hirschhorn 症候群責任領域の微細欠失例. 第 52 回日本先天異常学会学術集会 2012.7.6-8, 東京.
 - 16) 島田姿野, 下島圭子, 松尾真理, 平澤恭子, 前垣義弘, 大澤真木子, 山本俊至. 本邦における 1p36 欠失症候群実態調査. 第 52 回日本先天異常学会学術集会 2012.7.6-8, 東京.
 - 17) 三宮範子, 菅原みどり, 猪田浩理, 島田姿野, 下島圭子, 山本俊至. SH3BP2 変異を認めたケルビズム症例. 第 52 回日本先天異常学会学術集会 2012.7.6-8, 東京.
 - 18) 山本俊至. 細胞遺伝学の進歩. 日本人類遺伝学会第 57 回大会 2012.10.24-27, 東京.
 - 19) 山本俊至. Current Issue 細胞遺伝学の進歩. 日本人類遺伝学会第 57 回大会 2012.10.24-27, 東京.
 - 20) 山本俊至. Lurchon エクソーム解析の前にやっておくべきこと. 日本人類遺伝学会第 57 回大会 2012.10.24-27, 東京.
 - 21) 島田姿野, 岡本伸彦, 三宮範子, 菅原みどり, 下島圭子, 大澤真木子, 山本俊至. 重度精神発達遅滞と Saethre-Chotzen 症候群を来した 7p21.1 欠失症例. 日本人類遺伝学会第 57 回大会 2012.10.24-27, 東京.
 - 22) 菅原みどり, 下島圭子, 島田姿野, 三宮範子, 今井克美, 山本俊至. 乳幼児てんかん脳症患者における包括的遺伝子診断. 日本人類遺伝学会第 57 回大会 2012.10.24-27, 東京.
 - 23) 衛藤薫, 塩田睦記, 石垣景子, 島田

姿野, 下島圭子, 山本俊至, 大澤真木子. 3p21.31 領域の微細欠失症候群の 1 例. 日本人類遺伝学会第 57 回大会 2012.10.24-27, 東京.

24) 諸戸雅治, 千代延友裕, 徳田幸子, 小坂喜太郎, 森田高史, 吉田路子, 森岡茂己, 森本昌史, 山本俊至, 細井創. Ectodermal dysplasia, hypohidrotic, with hypothyroidism and agenesis of the corpus callosum の 1 例. 日本人類遺伝学会第 57 回大会 2012.10.24-27, 東京.

25) 石原尚子, 夏目淳, 根来民子, 渡邊一功, 山本俊至. PRRT2 遺伝子変異が同定された infantile convulsions and choreoathetosis syndrome の 1 家系例. 日本人類遺伝学会第 57 回大会 2012.10.24-27, 東京.

26) 藤巻理沙, 滝澤美保, 尾形真規子, 富岡光枝, 内丸亮子, 伊藤聡, 鶴見昌史, 浅井邦也, 渡辺淳, 楠智里, 卯木聡, 前川聡, 西尾善彦, 山本俊至, 岩崎直子, 内瀧安子. MODY5 診断における表現型の有用性と遺伝子型の関連について-10 症例の検討-. 日本人類遺伝学会第 57 回大会 2012.10.24-27, 東京.

27) 三宮範子, 菅原みどり, 猪田浩理, 島田姿野, 下島圭子, 山本俊至. SH3BP2 変異を認めたケルビズム症例. 日本人類遺伝学会第 57 回大会 2012.10.24-27, 東京.

28) 下島圭子, 菅原みどり, 島田姿野, 三宮範子, 山本俊至. iPS 細胞における二次的な染色体再構成についての検討. 日本人類遺伝学会第 57 回大会

2012.10.24-27, 東京.

29) 宮武聡子, 東保肇, 三宅紀子, 土井宏, 鶴崎美徳, 才津浩智, 下島圭子, 山本俊至, 岡本伸彦, 田栗正隆, 森田智視, 川原信隆, 黒岩義之, 松原洋一, 呉繁夫, 松本直通. RNF213 遺伝子のホモ接合性 14576 多型は、重症型のもやもや病の遺伝マーカーである. 日本人類遺伝学会第 57 回大会 2012.10.24-27, 東京.

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

1p36 欠失症候群の療育ガイドライン作成に向けての検討

研究代表者 平澤 恭子 東京女子医科大学小児科・准教授

研究要旨

研究目的:

最も頻度の高い染色体サブテロメア欠失症候群である 1p36 欠失症候群についての発達経過の詳細は明確ではない。そこで我々は家族会および医師に対するアンケートを通じて 1p36 欠失症候群患者の発達経過について調査を行ってきた。その中で、モザイク欠失を示す患者において、比較的発達の遅れが軽いことを見出した。それらの症例の特徴についてまとめた。

研究方法:

これまでに調査を行ってきた 100 名弱の患者のうち、モザイク欠失を示す患者が 2 名存在することが明らかになった。この 2 例について、発達歴や合併症を詳細に検討した。

結果と考察:

一般的に染色体サブテロメア欠失のモザイクは稀なことではないが、1p36 欠失のモザイク例は世界で 1 例しか報告がない。今回提示した 2 例は、顔貌の特徴は典型的であったが、精神発達遅滞の程度は比較的軽度であり、てんかんなど、合併症の程度も軽いというモザイク例において矛盾ない結果であった。それ以外には、2 例とも肥満が著しいという特徴を認めた。発達の遅れが比較的軽く、摂食に際して問題の少ない症例ほど過食に陥り、肥満になりやすいと考えられ、注意を要する。

結論:

今回、本邦初の 1p36 モザイク欠失例を明らかにした。顔貌などの特徴は典型的であるが、発達の遅れは軽度であり、過食により肥満に陥りやすいということが明らかになった。

A. 研究目的

最も頻度の高い染色体サブテロメア欠失症候群である 1p36 欠失症候群についての発達経過の詳細は明確ではない。そこで我々は家族会および医師に対するアンケートを通じて 1p36 欠失症候群患者の発達経過について調査を行ってきた。その中で、モザイク欠失を示す患者において、比較的発達の遅れが軽いことを見出した。それらの症例の特徴についてまとめた。

B. 研究方法

これまでに調査を行ってきた 100 名弱の患者のうち、モザイク欠失を示す患者が 2 名存在することが明らかになった。この 2 例について、発達歴や合併症を詳細に検討した。

C. 研究結果

1. 症例1

【症例】現在 5 歳女児。

【出生歴】在胎 40 週、3358g にて出生。