

新規遺伝子変異を同定した Noonan 症候群 3 例の臨床像

研究分担者 岡本 伸彦 大阪府立母子保健総合医療センター 遺伝診療科

研究要旨

Costello 症候群や Cardio-facio-cutaneous 症候群を含めた、Noonan 症候群類縁疾患群（RAS-MAPK 症候群）は近年病態が次々に解明され、注目を集めている。Noonan 症候群は *PTPN11* 遺伝子異常による例が約半数をしめるが、*KRAS* 遺伝子、*SOS1* 遺伝子、*RAF1* 遺伝子、*NRAS* 遺伝子など新しい責任遺伝子も同定されている。それでも一部の症例においては原因が不明であった。RAS-MAPK 系に関わる遺伝子群は多種類をしめ、さらなる責任遺伝子の存在が予想されるところであった。Aoki らは既知の責任遺伝子変異を認めない Noonan 症候群症例を対象に次世代シーケンサーを用いた解析で、Noonan 症候群の約 10%程度をしめる新規遺伝子変異を報告した（投稿中）。新規遺伝子変異による Noonan 症候群の臨床像を詳細に分析し、他の遺伝子型と比較を行った。

共同研究者

東北大学医学系研究科遺伝病学分野

青木洋子、松原洋一

大阪府立母子保健総合医療センター遺伝診療科

大町和美、山本悠斗、井上佳世、三島祐子

いる。本研究班においても Noonan 症候群の新規遺伝子が同定された。Noonan 症候群の正確な診断を行うことにより、よりよい健康管理体制を構築することが本研究の目的である。新規遺伝子変異による 3 症例を報告し、その特徴を整理した。

A. 研究目的

Costello 症候群や Cardio-facio-cutaneous 症候群を含めた、Noonan 症候群類縁疾患群（RAS-MAPK 症候群）は近年病態が次々に解明され、注目を集めている¹⁾。Noonan 症候群は *PTPN11* 遺伝子異常による例が約半数をしめるが、*KRAS* 遺伝子、*SOS1* 遺伝子、*RAF1* 遺伝子、*NRAS* 遺伝子など新しい責任遺伝子も同定されている。遺伝子のタイプによって、臨床像に違いが存在する。

近年、次世代シーケンサーを用いた解析で原因不明の疾患の責任遺伝子が解明される例が相次いで

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 RAS-MAPK 系の異常が疑われる症例の中で、既知の Noonan 症候群責任遺伝子の解析で変異が同定されなかった症例の解析を行った。遺伝子解析は東北大学遺伝学教室で行った。臨床経過はカルテの記載を整理した。

（倫理面への配慮）遺伝子解析にあたり、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

3例の臨床所見および主要な検査結果を整理した。

【症例1】

4歳女児。家族歴に特記事項なし。在胎37週出生体重3030gにて出生。生後心雑音があり、VSD、ASD、PDA、肺動脈弁上狭窄と診断された。翼状頸を認めた。VSD、ASD、PDAについては心臓外科手術をうけた。肺動脈狭窄が増悪し、肺動脈再建術もうけた。その後肥大型心筋症を認めた。乳児期は哺乳障害がめだち、胃食道逆流症により、嘔吐が多く、1歳半まで鼻腔栄養が必要であった。胃食道逆流は改善した。

G分染法では46,XXと正常核型であった。PTPN11遺伝子解析では異常なかった。Noonan症候群についての精査目的で当科を受診した。

前頭突出、眼間開離、両側眼瞼下垂、耳介低位、耳介後方回転、翼状頸などNoonan症候群の特徴的身体所見を認めた。頭髪は疎で皮膚は柔らかく、全身に色素沈着を認めた。指趾にfetal padsを認めた。合併症の状況や身体所見はNoonan症候群に合致していると判断した。

4歳で身長90.4cm(-2.2SD)、体重12.1kg(-1.7SD)と軽度の低身長であった。頭囲は47cm(-1.4SD)でやや小さめであった。2歳で歩行開始、徐々に有意語は増えた。新版K式発達検査では中等度の発達遅滞であった。

一般血液検査で高トリグリセライド血症を認めた以外は特記すべき異常なし。血液凝固因子では第XII因子活性は30%前後に低下していたが、他の凝固因子に異常は認めなかった。下腿前面に皮下出血を生じやすいという訴えがあったが血小板数も正常範囲であり、原因は不明であった。頭部MRIでは異常はなかった。

【症例2】

2歳女児。特記すべき家族・既往症なし。在胎36週出生体重3200g、身長46cmと週数からみると出生体重は大きかった。

眼瞼下垂があり、眼科および形成外科紹介となった。

1歳時、肥大型心筋症、軽度運動発達遅延があり、Noonan症候群を疑われたため、当科に精査目的で紹介された。頭囲は相対的に大きめであり、眼間開離、眼瞼裂斜下、内眼角贅皮、両側眼瞼下垂、耳介低位、耳介後方回転、高口蓋、翼状頸など特徴的身体所見を認めた。皮膚は乾燥気味で頭髪はカールしていた。手掌、足底の皮膚は柔らかく、皺が多かった。

2歳で身長、体重とも1.5SDで大きめであった。

一般血液検査で特記すべき異常なし。頭部CTMRI、脳波所見にも特記すべき異常なし。

頭囲は47cm(0.5SD)であり、相対的に大きめであった。出生時より身長と体重のSD値は低下する傾向にあった。現時点では検査は行っていない。

2歳で言語表出もさかんで社会性、認知面などはほぼ年齢相当の発達であった。走ることもでき、運動発達も順調であった。

【症例3】

10歳女児。在胎39週3900g、53cmと出生体重は大きかった。羊水過多であった。特記すべき家族・既往症なし。心雑音ありASD、PSを認めた。身体所見よりNoonan症候群を疑われ、PTPN11遺伝子変異を検索したが異常はなかった。

頭囲は相対的に大きめであり、眼間開離、両側眼瞼下垂、耳介低位、耳介後方回転、翼状頸、鳩胸変形など特徴的身体所見を認めた。10歳で身長、体重とも-1.3SDと軽度の低身長であった。身体所見はNoonan症候群に合致した。

血液凝固因子では第IX因子活性は48%、第XI因子活性は34%、第XII因子活性は37%に低下していたが、他の凝固因子に異常は認めなかった。出血傾向は認めなかった。

頭部MRIで脳梁欠損症を認めた。てんかん発作はなく、脳波でも棘波はなかった。

両側の眼瞼下垂があり、眼瞼挙上術をうけた。

軽度精神運動発達遅滞であり、特別支援教育を必要とした。

3例とも *PTPN11* など既知の Noonan 症候群責任遺伝子には変異を認めなかったが、身体所見や臨床経過、合併症の状況から臨床的に Noonan 症候群が強く疑われた。新規責任遺伝子を念頭においた解析で異常を認め、遺伝子レベルで確定診断できた (Aoki ら投稿中)。3例とも両親や他の家族に Noonan 症候群を疑わせる所見はなく、突然変異と考えている。

Noonan 症候群では血液凝固因子の低下が認められるが、症例1, 3では血液凝固因子活性を調べたところ、一部の因子で活性が低下していた。特に第XII因子はともに40%以下であったが、これに伴う症状は明らかでなかった。臨床的に出血傾向や血栓傾向はなく、症例1の心臓外科手術も特に問題なく実施された。

D. 考察

Noonan 症候群新規遺伝子変異を同定した3例を報告した。身体所見は典型的な Noonan 症候群の特徴を認めた。身体所見や顔貌からだけでは *PTPN11* 遺伝子変異による Noonan 症候群との鑑別は難しいが、3例の特徴をまとめると次のような点があげられた。

① 身体発育について：出生時の体重は比較的大き

めであった。症例1は乳幼児期の栄養摂取障害があり、経鼻栄養を一時必要とした。低身長程度は軽度の例もあり、症例2はむしろ体格が大きかった。症例3は10歳で-1.3SD程度で、低身長は軽度であった。他の Noonan 症候群と同様に、相対的に頭囲大の例があった。新規遺伝子変異の場合、他の遺伝子変異による Noonan 症候群に比べて成長障害の程度が軽い傾向が示唆されたが、長期的フォローが必要と考えている。

② 心臓疾患について：ASD、VSD、PDAなどの形態的な異常を伴う先天性心疾患を全例で認めた。症例1は肺動脈狭窄が強く、狭窄を改善するための手術が必要であった。Noonan 症候群で外科治療を必要とするほどの肺動脈狭窄は稀であるが、新規遺伝子の場合にこのような例が多いのか、今後の症例の蓄積による検討が必要である。肥大型心筋症は全例で認めたが徐々に改善し、流出路狭窄を伴う例はなかった。肺動脈狭窄は *PTPN11* 遺伝子変異の場合に多く、肥大型心筋症は *RAF1* 遺伝子変異の場合に程度が強いことが知られている。本遺伝子変異の場合も心筋症の合併は多いが、*RAF1* 異常の場合ほど重症ではないと考えられた。他の Noonan 症候群と同様、循環器系合併症の精査管理は重要であり、定期的な心電図や心エコー検査が推奨される。

③ 身体所見 顔貌：全例、Noonan 症候群の特徴的顔貌を認めた。顔貌だけからは *PTPN11* 遺伝子変異例などと新規遺伝子例の鑑別は困難である。特記すべき所見として、眼瞼下垂を全例で認めた。中には下垂の程度が強く、形成外科手術の対象になるものもあった。

- ④ 神運動発達：精神運動発達遅滞の程度は3例とも異なり、正常発達から軽度ないし中度の発達遅滞まで、差が認められた。いずれにしても他の遺伝子型の Noonan 症候群同様、定期的な発達評価が必要である。
- ⑤ 中枢神経系の合併症：症例1と2は特に異常を認めなかったが、症例3は頭部MRIで脳梁欠損症を認めた。Noonan 症候群では脳梁欠損を含めた中枢神経奇形の合併は稀である。新規遺伝子は中枢神経系でも発現しており、病因として関与する可能性はある。本遺伝子変異の場合に中枢神経奇形の合併が多いのか否か、症例を蓄積して検討する必要がある。
- ⑥ 止血凝固系：Noonan 症候群では止血凝固系の異常を伴うことがある。一部の例では出血傾向を伴う。2例で血液凝固因子の活性を測定したが、第XIII因子など一部の凝固因子の軽度の活性低下を認めた。臨床的に出血傾向も血栓傾向は認めなかった。本遺伝子異常で凝固因子異常を認める原因は不詳であるが、外科手術や外傷発生時には一応の配慮が必要と思われる。

E. 結論

Noonan 症候群新規遺伝子変異例の臨床像を分析した。循環器系合併症や成長発達面で一定の特徴がみうけられた。

RAS-MAPK 症候群は先天異常症候群の中でもこの新規遺伝子の頻度は高く、新規遺伝子を含めた体系的な遺伝子診断が今後必要になると考えられる。遺

伝子診断を行うことは患者の正確な診断につながり、疾病の特徴を踏まえた健康管理、遺伝カウンセリングを行うことが可能である。

RAS-MAPK 系のシグナル伝達の抑制が治療につながる可能性があるが、まだ実現には多くの課題があり、今後の課題である。

文献

- 1) Aoki Y, Nihori T, Narumi Y, Kure S, Matsubara Y. The RAS/MAPK syndromes: novel roles of the RAS pathway in human genetic disorders. Hum Mutat. 2008;29:992-1006.
- 2) Aoki et al. Submitted

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

新規病因遺伝子変異を有する Noonan 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

ヌーナン症候群は、低身長、先天性心疾患、発達遅滞の他、翼状頸、胸郭異常、凝固異常、リンパ管異形成や眼の異常を認める常染色体優性遺伝性疾患である。2001 年に原因遺伝子として SHP-2 蛋白をコードする *PTPN11* の変異が本症候群患者の約半数に見出されることが報告された以降、2006 年に *KRAS*, 2007 年に *SOS1*, *RAF1*, 2010 年に *NRAS* のヘテロ変異を有する Noonan 症候群が報告された。今回東北大学医学研究科遺伝学教室の青木らが新たに報告した Noonan 症候群の新規遺伝子変異を有する患児 3 名についてその臨床像と身体の形態的特徴について検討した。頭髪や皮膚、顔貌の所見に *PTPN11* 変異 Noonan 症候群と異なる特徴があり、総合的に判断すれば、ある程度臨床的に診断可能であることが示唆された。

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

ヌーナン症候群は、1968 年に Noonan らによって初めて報告された、低身長、先天性心疾患、発達遅滞の他、翼状頸、胸郭異常、凝固異常、リンパ管異形成や眼の異常を認める常染色体優性遺伝性疾患である。以来臨床症状のみに基づいて診断されてきたが、2001 年に原因遺伝子として SHP-2 蛋白をコードする *PTPN11* の変異が本症候群患者の約半数に見出されることが報告された (Tartaglia, 2001)。

その後 2006 年に *KRAS*, 2007 年に *SOS1*, *RAF1*, 2010 年に *NRAS* のヘテロ変異を有する Noonan 症候群が報告された。

今回東北大学医学研究科遺伝学教室の青木らが新たに報告した Noonan 症候群の新規遺伝子変異を有する患児 3 名についてその臨床像と *Dysmorphology* について検討した。

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 Noonan 症候群の患児中、東北大学大学院遺伝学教室で新規病因遺伝子変異を同定した 3 症例について、その発達歴、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、個人情報の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 1 : 7 歳男児

特に特記すべき身体的特徴のない両親（父 30 歳、母 34 歳）から出生した第 1 子。在胎 38 週で出生。出生時体重 3248g、身長 52cm、頭囲 34cm。出生時から活動力低下、哺乳不良を認め集中治療室管理される。心雑音があり軽度肺動脈狭窄を認めた。停留精巣あり。生後 6 ヶ月時に眼瞼下垂を認め神経学的評価と眼科的評価を行う。運動発達遅滞があり、坐位 7

ヶ月、独り歩き1歳10ヶ月。

4歳9ヶ月時前医より Noonan 症候群疑いとして当科紹介受診。初診時身体的所見は以下の通り。

身長 98.6cm(-1.5SD)、体重 14.75kg (-1.1SD)、頭囲 47.5cm(-2SD)の Proportional な低身長。

頭頸部の特徴的所見として、薄い頭髪（髪が長くならない）、耳介低位、耳介変形、眼瞼下垂、長い人中、やや前向きの鼻孔、広い鼻底、厚い下口唇、大きい聳立耳介、左耳前瘻孔、Epicanthus imversus を認める。眼瞼下垂は虹彩部を軽度に覆い、眼科にて手術も考慮されている。

皮膚は浅黒く角化の程度も強い。手掌は柔らかく第5指短小は認めない。

口蓋垂は幅広く軽度に高口蓋、歯牙の萌出は生後6ヶ月。

精神発達は、4歳2ヶ月時の新版 K 式発達検査で 105（姿勢運動 69、認知適応 105、言語社会 107）、6歳時の田中ビネーで 114 と、正常範囲内である。

幼児期に足底の触覚の過敏を認め、音に対する怖がりなどの過敏性も乳児期にあった。

現在の問題点はカ行ハ行の構音障害であり、小学校内のことばの教室に通っている。

■ 症例 2：8歳男児

血縁関係のない特記すべき所見を認めない 36歳の母と 38歳の父から、在胎 41週で出生。出生時体重 3735g、身長 50.5cm、頭囲 34.8cm。新生児期に心雑音を契機に心房中隔欠損症を診断されたが特に哺乳の問題は認めなかった。

生後 2歳頃に低身長のため小児内分泌専門医を受診。生後 3歳 11ヶ月時に前医から Noonan 症候群の疑いで紹介受診。

初診時所見(3歳 11ヶ月)。身長 91.3cm(-2.3SD)、体重 15.95kg (±0SD)、頭囲 52.5cm (+1.0SD)の相対的大頭。

頭頸部の特徴的所見として、長くならない薄い頭髪（3歳まで散髪なし）、耳介低位、小さい耳、巻きのみ強い耳輪、対耳輪後脚の欠損、内眼角贅皮、眼瞼裂斜下を認める。やや前向きの鼻孔と鼻柱の高位付着があり鼻底は広い。

口腔は癒合歯と軽度の二分口蓋垂を認める。手

掌は Puffy であり、手掌横断単一屈曲線あり。第5指短小は認めない。皮膚は色黒である。

心房中隔欠損症と肺高血圧症を有し、6歳時に根治術を受けた。

4歳児の発達テスト (KIDS 発達スケール) では総合発達指数 117 で特記すべき偏位の無い標準的な精神運動発達を示した。

現在小学校に通い約-1.4SDの低身長の他に特記すべき生活上の問題点は無い。

■ 症例 3 15歳女児

健康な両親（父 33歳、母 34歳）から出生した第3子。羊水過多、胎児胸水があり在胎 33週 6日に帝王切開で出生。出生体重 2790g、身長 43cm、頭囲 32cm。人工換気療法を受け約 4ヶ月間新生児集中治療施設に入院した。新生児期に肺動脈弁狭窄を指摘されている。軽度の運動発達遅滞を認め、独歩 24ヶ月。13歳時に低身長と相対的大頭から Noonan 症候群を疑われて紹介受診。

初診時所見 (13歳 3ヶ月)。身長 139cm(-3SD)、体重 28.56kg(-2.5SD)、頭囲 53cm(±0SD)の相対的大頭。

頭頸部の特徴は、内眼角贅皮と軽度眼間開離、幅広い鼻底。耳介低位と後方回転を認める。皮膚は浅黒く角化しやすい。湿疹の多発と母斑の多さを認める。循環器合併症として肺動脈狭窄と心筋肥大があり専門医の定期検診を受けている。

小学校高学年から学習障害を認め、13歳頃から児童精神科にて定期的診療を受けている。

D. 考察

上記 3 症例ともに、特に症に遺伝性疾患を専門としない小児科医から Noonan 症候群の疑いとして紹介受診した患児である。本研究班で作成した Noonan 症候群の臨床診断基準案を用いて評価した場合も、3 症例ともに Noonan 症候群の臨床診断を満たす。

【参考】本研究班の提唱する Noonan 症候群臨床診断基準

身体的特徴	A 主要徴候
1. 顔貌	(A-1) 典型的な顔貌*
2. 心臓	(A-2) 肺動脈弁狭窄、閉塞性肥大型心筋症および／またはヌーナン症候群に特徴的な心電図所見**
3. 身長	(A-3) 3 パーセンタイル (-1.88SD) 以下
4. 胸壁	(A-4) 鳩胸／漏斗胸
5. 家族歴	(A-5) 第一度近親者に明らかなヌーナン症候群の患者あり
6. その他	(A-6) 発達遅滞、停留睾丸、リンパ管異形成のすべて

身体的特徴	B 副徴候
1. 顔貌	(B-1) 本症候群を示唆する顔貌
2. 心臓	(B-2) 左記以外の心疾患
3. 身長	(B-3) 10 パーセンタイル (-1.33SD) 以下
4. 胸壁	(B-4) 広い胸郭
5. 家族歴	(B-5) 第一度近親者にヌーナン症候群が疑われる患者あり
6. その他	(B-6) 発達遅滞、停留睾丸、リンパ管異形成のうちのいずれかひとつ

上記の身体的特徴について、以下の (a), (b) いずれかの条件を満たす場合には、臨床診断としてヌーナン症候群と診断する。

(a) (A-1) と、(A-2)～(A-6) のうち 1 項目または (B-2)～(B-6) のうち 2 項目が該当

(b) (B-1) と、(A-2)～(A-6) のうち 2 項目または (B-2)～(B-6) のうち 3 項目が該当

今回の 3 症例から、新規病因遺伝子変異を有する Noonan 症候群と *PTPN11* 変異 Noonan 症候群の差異について検討した。

顔貌の特徴として、PTPN11 Noonan 症候群に比べて眼間開離及び内眼角贅皮の形成は軽度であり、眼瞼上部の低形成も認めない。むしろ眼瞼は厚ぼったく、これらが新規病因遺伝子を有する Noonan 症候群の顔貌の印象が異なる原因であろう。

3 症例の特徴として鼻底の幅広さが挙げられる。PTPN11 Noonan 症候群では一般的な鼻が小さく目立た

ないが、本 3 症例ともに鼻底の幅が広く比較的目立つ鼻である。

また本 3 例の特徴として、PTPN11 Noonan 症候群に比して皮膚と毛髪の特徴が強い。すなわち色素の強い色黒の皮膚、薄く伸びない頭髪、皮膚角化と湿疹は、むしろ CFC 症候群に類似する特徴である。

乳児期に運動発達遅滞が見られるが、知的発達は小学校低学年までは正常範囲内である。1 症例で乳児期の軽度の過敏性が認められた。PTPN11 Noonan と比べた知的発達は今後十分な対象数で検討すべきであろう。

E. 結論

新規病因遺伝子変異の Noonan 症候群の 3 例の成長発達の経過、合併症、臨床的診断に資する Dymorphic な所見について検討した。

頭髪、皮膚所見、顔貌の所見、成長発達の特徴から総合的に判断すれば、新規病因遺伝子変異の Noonan 症候群は臨床的に診断可能であることが示唆された。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Miyake N, Mizuno S, Okamoto N, Ohashi H, Shiina M, Ogata K, Tsurusaki Y, Nakashima M, Saitzu 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、鶴崎美德、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

ヌーナン症候群類縁疾患の臨床像とケアに関する研究

研究分担者 大橋 博文 埼玉県立小児医療センター遺伝科

研究要旨

本年度は、1) ヌーナン症候群の成長曲線の作成のためのデータ収集、2) ヌーナン類縁疾患として重要なコストロ症候群の摂食特性とケアのあり方について、分担研究課題として取り組んだ。1) については、臨床的にヌーナン症候群と診断した42例について後方視的に診療録から身長データを収集した。42例の概要は、男性23名、女性19名、遺伝子解析を行った27例中、20例(74%)に変異あり、その内訳はPTPN11 16、RAF1 2、SOS1 1、SHOC2 1であった。この情報は全国31施設の共同研究として集計される予定である。2) としては、コストロ症候群の患児7例について、摂食障害に対する理学療法的支援の経験を検討した。その結果、7例全例に哺乳摂食障害は認め、そのうち6例は経管栄養を要していた。経管栄養をしていた6例のうち3例はその後(3歳から5歳6ヶ月の時期に)全量経口摂取可能となった。経管離脱後には丸飲み傾向は見られるものの、咀嚼機能としては問題が無かった。乳児期から理学療法の介入を行った3例の共通点として、強い拒否であったこと、捕食時に最も強く拒否を示したこと、母親(家族)の介助場面で特に拒否が強かったこと、食物を拒むことで口唇・顎の閉鎖能力や舌の運動性は高まったこと、液体(水・麦茶)の受け入れが先行したこと、嚥下に問題は無かったことを、特徴として指摘することができた。

研究協力者

清水 健司(埼玉県立小児医療センター遺伝科)

小島 美佐子(同上)

張 香理(同上)

吉岡 明美(同 理学療法士)

前川 哲男(同 栄養士)

高橋 昌司(日本大学松戸歯学部小児歯科)

松根 健介(同上)

前田 隆秀(同上)

A. 研究目的

ヌーナン症候群、コストロ症候群、CFC症候群は、同じRAS/MAPK経路の機能亢進に基づく互いに関連の深い一つの疾患群としてヌーナン症候群類縁疾患と称される。本研究班での分担課題として、本年度は1) ヌーナン症候群の成長曲線作成のためのデータ収集、2) ヌーナン類縁疾患として重要なコストロ症候

群の摂食特性とケアのあり方について、の研究を行なった。

B. 研究方法

1) ヌーナン症候群の成長曲線作成のためのデータ収集

埼玉県立小児医療センター遺伝科を受診して、臨床的にヌーナン症候群と診断した42例を対象に、後方視的に診療録から身長データを収集した。合わせて、基本情報として遺伝子解析の施行の有無と、異常があった場合にはその種類についても集計した。

2) コストロ症候群の摂食特性とケアのあり方

当センター理学療法外来で指導を行なったコストロ症候群(幼児から学童低学年)の7例を対象に、哺乳摂食障害の状況と支援の経験を検討した。

C. 研究結果

1) ヌーナン症候群の成長曲線作成のためのデータ収集

4 2 例の身長に関するデータを出生時から最終診察日まで経時的に収集した。4 2 例の性別は、男性 23 名、女性 19 名だった。遺伝子解析は 2 7 例に行われていて、そのうち 2 0 例（7 4 %）に変異あった。変異の内訳は PTPN11- 16、RAF1- 2、SOS 1- 1、SHOC2- 1 であった。

2) コステロ症候群の摂食特性とケアのあり方

7 例全例に摂食障害があった。7 例中 5 例には喉頭軟化症があり、うち 2 例は胃食道逆流症も併発していた。7 例中 6 例は経管栄養を要していた。7 例中 1 例も長期の哺乳瓶使用があった。経管栄養をしていた 6 例のうち 3 例はその後（3 歳から 5 歳 6 ヶ月の時期に）全量経口摂取可能となった。経管離脱後には丸飲み傾向は見られるものの、咀嚼機能としては問題がなかった。

乳児期から介入した 3 例の共通点として、経口摂取を困難にしている症状は強い拒否であったこと、捕食時に最も強く拒否を示したこと、母親（家族）の介助場面で特に拒否が強かったこと、食物を拒むことで口唇・顎の閉鎖能力や舌の運動性は高まったこと、液体（水・麦茶）の受け入れが先行したこと、嚥下に問題はなかったことを、特徴として指摘することができた。

D. 考察

1) ヌーナン症候群の成長曲線作成のためのデータ収集

この情報は全国 31 施設が協力して行う“ヌーナン症候群の疾患特異的成長曲線作成に関する多施設共同研究”（研究代表者：国立成育医療研究センター生体防御系内科部 横谷 進部長）として進められる予定である。

2) コステロ症候群の摂食特性とケアのあり方

コステロ症候群の哺乳・摂食障害の原因は、筋緊張の低下に伴う口腔相の障害、気管軟化症や分泌物過多による呼吸困難、胃食道逆流症、これらの不快経験に

よる二次的な心理的拒否などが考えられている。全例とも外からの刺激や変化への対応が困難で、易怒性があり強い恐怖心を表した。乳児期から介入できた 3 例（症例 4・6・7）の経験からは、哺乳・摂食拒否は二次的に発生したものではなく本来持っている（触覚・視覚・聴覚などの）過敏性によるものではないかと考える。

特に過敏性が強かった 1 例は、合併症により 1 歳半まで入院が必要であったため医療者側で早期から積極的に経口摂取を進めたが、退院後かえって拒否が増悪し、1 年以上全く食物を受け付けない結果となった。受容出来る時期と刺激の種類や量を丁寧に評価する必要があったと考えた。

移動手段を獲得し、様々な感覚運動経験を重ねることや、通園施設や保育園で家族以外の人との関わりを日常的に持つことが、このような困難性を軽減し、食物の受け入れを容易にした。

全量経口摂取が出来るまで長期間を要するため、家族（特に母親）の心理面への援助が必要である。拒否の強い期間（今回提示の 3 例では 0～2 歳）に無理に経口をすすめることの弊害を説明し、その間に何を準備（援助）するのかを提案することで、焦りや不安を軽減出来ると思う。

経口接種を助ける要素としては、1) 医師・看護師の役割として：健康管理による全身状態の安定化、2) 理学療法士の役割として：運動発達から全身・口腔内外の筋力強化、3) 作業療法士の関わりとして：精神発達から感覚受容や食物への興味の向上、4) 栄養士からの関わりとして：空腹感の導入、摂食機能にあった食物形態のアドバイス、があげられる。これらが統合的な支援となって効果を発揮する。

また、経口摂取への段階づけとして、1) 受容できる感覚刺激や運動を探る段階：無理に哺乳を継続しない、2) 二帰り・座位保持段階：食事場面への参加・水分をスプーンで、3) 起き上がり・伝い歩き段階：ペースト食を少量ずつ、4) 独歩・集団への参加段階：注入量の調整（空腹の導入）、5) 離脱段階：食物形態をアップ、をコステロ症候群における摂食指導のあり方の一つのモデルとして提案できると考える。

なお、今回の摂食に関する臨床研究の結果は、当センターの先天異常症候群集団外来の一環として、第

3回コステロ症候群集団外来を開催して理学療法士からご家族に報告した。今回の集団外来には6家族が参加。4回すべて参加が3名、3回目が1名、2回目が2名であった。

E. 結論

ヌーナン症候群類縁疾患に関する研究として、本年度は1)ヌーナン症候群の成長曲線作成のためのデータ収集、2)ヌーナン類縁疾患として重要なコステロ症候群の摂食特性とケアのあり方についての研究を行なった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Takahashi M, Ohashi H: Craniofacial and dental malformations in Costello syndrome: a detailed evaluation by using multi-detector row computed tomography. *Congenital Anomalies* (accepted)

2) Kobayashi R, Matsune K, Ohashi H: Fused teeth, macrodontia and increased caries are characteristic features of neurofibromatosis type 1 patients with NF1

gene microdeletion. *J Pediat Genet* 1: 25-31, 2012

3) Iijima K, Someya T, Ito S, Nozu K, Nakanishi K, Matsuoka K, Ohashi H, Nagata M, Kamei K, Sasaki S. Focal segmental glomerulosclerosis in patients with complete deletion of one WT1 allele. *Pediatrics* 129:e1621-5, 2012.

2. 学会発表

吉岡明美、前川哲雄: 哺乳摂食障害を呈した Costello 症候群の7例. 第17回嚥下摂食リハビリテーション学会、2012.8.31、札幌

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

特になし。

Noonan 症候群の遺伝子型の多様性の同定：
SWI/SNF 複合体異常症とのオーバーラップ

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

研究要旨

今回、臨床的に Noonan 症候群類縁症候群の診断を受けている女兒において、exome 解析を行ったところ、SWI/SNF 複合体を構成する遺伝子である *ARID1B* 遺伝子に病的変異を生殖細胞系列に認めた。SWI/SNF 複合体の遺伝子の変異は、Coffin-Siris 症候群、また非症候群性の精神遅滞の患者に報告されているが、今まで Noonan 症候群類縁症候群の臨床診断を有する患者において本遺伝子変異の同定の報告はない。本知見は、SWI/SNF 複合体を構成する遺伝子変異が、Noonan 症候群の臨床所見を引き起こすことを示唆し、遺伝的異質性の広がりを示すものであり、Noonan 症候群においての新規遺伝子の候補には、SWI/SNF 複合体の関与も考慮する必要があると考えられた。さらに Noonan 症候群の遺伝子診断・治療のガイドライン作成、特に診断において、重要な知見である。

研究協力者

青木洋子（東北大学遺伝病学分野）

新堀哲也（東北大学遺伝病学分野）

A. 研究目的

Noonan 症候群は、1/1,000-2,500 人と比較的頻度が高く、低身長、先天性心疾患、様々な程度の発達の遅れ、翼状頸、外反肘、特徴的な顔貌などを呈する先天異常症候群である。胎児期から周産期に多彩な症状を有し、それらの症状は、非特異的なものが多く、典型例でないと診断はしばしば困難である。

Noonan 症候群と臨床症状が類似している類縁症候群である Costello 症候群、Cardio-facio-cutaneous (CFC) 症候群において RAS/MAPK シグナルシグナル伝達系に関わる遺伝子異常であることが判明したことから、臨床的に Noonan 症候群と考えられる症候群においても新規の責任遺伝子が見いだされてきた。現在、4 つの責任遺伝子が知られており (*PTPN11*, *SOS1*, *RAF1*, *KRAS*)、さらに *SHOC2* 遺伝子も Noonan 様症候群の責任遺伝子として同定されている。Noonan 症候群と臨床診断をうけた約 80%にこれらの遺伝子変異を認

めると報告されている。

現在、本研究班では、分子診断に基づくヌーナン症候群の診断・治療ガイドライン作成と新規病因遺伝子探索に関する研究を遂行しているが、今回、我々は、新規遺伝子探索として、Noonan 症候群類縁症候群の女兒の exome 解析をおこなったところ、SWI/SNF 複合体の遺伝子の変異を認めたので報告する。

B. 研究方法

遺伝学的検査は、十分な説明と同意のうえ、研究代表者の東北大学大学院医学系研究科遺伝病学分野の青木洋子先生の研究室にて行われた。臨床症状は、後方視的に診療録を検討。

（倫理面への配慮）

遺伝子解析にあたっては、遺伝カウンセリングを行い書面にて同意を得た。また患児の写真、発表について書面にて同意を得ている。

C. 研究結果

症例報告

【症例】14 歳 6 か月、女兒

在胎40週、体重 2580g、身長 44.5、頭囲 34で出生。乳児期には、成長障害、相対的に軽度の大頭症、身体的には、色黒な皮膚、頭髪が curly で、手掌は細かい crease, hyperextensible な手指、外反足を認め、過敏性、顔貌より、Costello 症候群と診断されていた。その後、身長は-2.0 推移。頭髪は curly であったが、現在、sparse でもなく直毛。顔貌は、epicanthus, thick lips, 狭い眼瞼裂と distinctive face を有する。音や、手足の接触刺激への過敏性は現在も軽度認める。中等度の遅れで (IQ 50)、支援クラス利用。8歳時(2005年)、HRAS 遺伝子解析を行うが変異陰性。その後も、Noonan 症候群責任遺伝子の検査を行うが、病的変異は陰性であった。今回、全 exome 解析を施行したところ、ARID1B 遺伝子の exon20:c.C5830T, p.R1944* のナンセンス変異を認めた。両親には変異を認めず、ナンセンス変異であることから、臨床症状の責任の変異と考えられた。また、マイクロアレイ検査もおこなっているが、病的意義を示すコピー数異常は認めていない。

D. 考察

今回、我々は、乳幼児期に Costello 症候群と診断受け、その後、HRAS 遺伝子変異が確認されず、軽度低身長、相対的な大頭、色黒の皮膚、軽度精神遅滞という臨床症状から、Noonan 症候群類縁症候群として経過フォローされていた女兒について、Noonan 症候群の新規遺伝子の探索のために、Exome 解析をおこなったところ、ARID1B 遺伝子の変異を認めた。

ARID1B 遺伝子は、SWI/SNF 複合体を構成するタンパクのひとつで、2011年に脳梁異常、精神遅滞、言語遅滞、自閉症スペクトラムを有する患者の原因として、本遺伝子のハプロ不全が報告された。

SWI/SNF 複合体の機能は、chromatin 構造のリモデリングに関わり、また遺伝子の発現を制御すると考えられている。現在まで、その複合体の構成タンパクである ARID1B 遺伝子の生殖細胞系列の変異は、さらに非症候群性の精神遅滞、さらに精神遅滞、低身長、特徴的な顔貌、多毛、第5指趾の爪の低形成を主徴とする Coffin-Siris 症候群においても見いだされており、かなり幅の広い表現型を呈すると考えられている。

今回、非典型的な Noonan 症候群、すなわち臨床的に Noonan 症候群あるいはその類縁症候群(今回は、

Costello 症候群)と共通する症状を有する患者から、本遺伝子変異が見いだされたことは、以下のことを示唆する知見として重要と考えられた。すなわち1) SWI/SNF 複合体の異常も、Noonan 症候群の原因となりえる可能性。すなわち Noonan 症候群の発症メカニズムとして SWI/SNF 複合体の異常も考慮の上で、複合体に関連する遺伝子の探索が有用である。2) 臨床的に Noonan 症候群と診断されており、既知の遺伝子変異が見いだせない場合、精神遅滞を軽度でも合併していた場合、SWI/SNF 複合体異常症も鑑別に考慮すること。

E. 結論

臨床的に Noonan 症候群類縁症候群と診断されていた患者に ARID1B 遺伝子変異が見いだされた。いわゆる ARID1B 異常症の患者の報告されている顔貌は非常に多彩で、必ずしも recognizable ではない。すなわち、Noonan 症候群において、SWI/SNF 複合体の異常が、どの程度見いだされるかの今後の症例解析が必要である。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Yotsumoto J, Sekizawa A, Koide K, Purwosunu Y, Ichizuka K, Matsuoka R, Kawame H, Okai T. Attitudes toward non-invasive prenatal diagnosis among pregnant women and health professionals in Japan. Prenat Diagn. 32:674-9, 2012

2) Abe Y, Aoki Y, Kuriyama S, Kawame H, Okamoto N, Kurosawa K, Ohashi H, Mizuno S, Ogata T, Kure S, Niihori T, Matsubara Y; Costello and CFC syndrome study group in Japan. Prevalence and clinical features of Costello syndrome and cardio-facio-cutaneous syndrome in Japan: findings from a nationwide epidemiological survey. Am J Med Genet A. 158A:1083-94, 2012

3) 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, Saito H, Miyake N, Matsumoto N. Mutations affecting components of the SWI/SNF complex cause Coffin-Siris syndrome. Nat Genet. 18;44:376-8, 2012

2. 学会発表

1) Kawame H, Iwamura M, Fukushima Y, Wakui K. Differential diagnosis of 22q11.2DS: 2q33.1 microdeletion syndrome. 8th Biennial International 22q11.2 DS syndrome Conference, July 2012

2) 川目裕, 岡本伸彦. Pitt-Hopkins 症候群 : 診断されていない先天異常症候群. 第 115 回日本小児科学会, 福岡, 2012 年 4 月

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

精神運動発達遅滞症例の CGH マイクロアレイ解析

研究分担者 呉 繁夫 東北大学医学系研究科小児病態学分野 教授

研究要旨

精神運動発達遅滞症例のなかで多発奇形を伴う例では高率にゲノム・コピー数異常を伴うことが知られている。本研究では、精神運動発達遅滞（MR, mental retardation）および多発奇形（MCA, multiple congenital anomaly）を持つ小児の病因を明らかにする目的で、これらの症例の CGH マイクロアレイ解析によるゲノム・コピー数異常のスクリーニングを実施した。解析対象としたのは、85 例で、うち 10 例にデータベースに登録のないゲノム・コピー数異常を見いだした。このうち 2 例は 1p36-pter のサブテロメア領域の欠損を認め、1p36 症候群と診断したので、臨床的特徴と合わせて報告する。

研究協力者

菊池敦生（東北大学大学院小児病態学分野）

福與なおみ（東北大学大学院小児病態学分野）

A. 研究目的

精神運動発達遅滞および多発奇形を持つ小児の病因検索を目的として、CGH マイクロアレイ解析によるスクリーニングを行い、ゲノム・コピー異常の検出を行った。

B. 研究方法

MCA+MR を示す 85 名の小児の末梢血からゲノム DNA を抽出し、アジレント社製 Human Genome CGH マイクロアレイ 188k+SNP を用いてゲノム・コピー異常を解析し、更に一塩基多形のパターンを解析することにより、片親性ダイソミー（UPD, uniparental disomy）を検出した。

（倫理面への配慮）

本研究は、東北大学医学部倫理委員会の承認を受けており、解析にあたってはインフォームド・コンセントを書面で得た上で実施した。

C. 研究結果

MCA を伴う MR を持つ 85 症例のゲノム DNA を CGH マイクロアレイ法で解析し 10 例のゲノム・コピー異常を見出した。そのうち、未診断であったと 1p36 症候

群 1 例と Angelman 症候群 1 例を紹介する。

【症例 1】

妊娠・出産に異常なし。臍ヘルニアあり。生後 3 ヶ月時に眼振を指摘される。顔貌は粗野な印象。頭部 CT で特に異常なし。定額 4 ヶ月であったが、その後発達遅滞を認め、おすわり 1 歳 6 ヶ月、現在 3 歳で独歩不可。染色体 G バンドに異常なし。頭部 MRI で髄鞘化遅延を認める。SNP アレイ解析にて、15 番染色体が父親由来のみの多型パターンとなっており、父親性 UPD による Angelman 症候群と診断。

【症例 2】

10 歳、男児。染色体 1p36.32-pter 領域約 3.0 Mb の欠失。妊娠 38 週、2,455g、帝王切開で出生。APGAR 3 点/4 点。新生児期にけいれん、無呼吸あり。てんかん、重度精神発達遅滞あり。誤嚥性肺炎を反復し、喉頭気管分離を施行した。現在、追視や寝返り可能。有意語なし。深部腱反射消失、四肢体幹の筋萎縮、筋緊張低下。おちくぼんだ眼、細い顎、足指の重なりあり。

【症例 3】 1

3 歳、男児。1 p 36.32-pter 領域約 4.5 Mb の欠失と 2p25.2-pter 領域約 4.9 Mb の重複。妊娠 37 週、2040g、経膈自然分娩にて出生。APGAR 7 点/7 点。生後 1 ヶ月に PDA、肺高血圧にて発症。PDA 術後、心筋緻密化障害、僧帽弁逆流による心不全が明らかとなった。精神発達遅滞、てんかんを合併している。現在、独歩を

獲得したが、心不全のため現在寝たきり。有意語なし。筋緊張低下、筋量少ない。おちくぼんだ眼、細い顎、太く短い指を示す。

D. 考察

CGH アレイと SNP アレイを併用することにより、15 番染色体に UPD を認め、Angelman 症候群を診断することができた。CGH アレイと同じ操作で UPD の検出が可能になるため有用な診断ツールと考えられた。通常 Angelman 症候群では目立たない、頭部 MRI 上髄鞘化遅延を認める点是非典型と考えられた。1p36 欠失症候群は、端部欠失症候群としては、5 千出生に 1 人ともっとも頻度が高く、精神運動発達遅滞、難聴、けいれん、成長障害、低緊張、心奇形・拡張型心筋症、特徴的顔貌を特徴とする。ときに口唇・口蓋裂、甲状腺機能低下、思春期早発症、行動異常、脳 MRI 異常（多小脳回、白質脳症、萎縮）がみられる。今回見いだした 2 症例はいずれも典型的な 1p36 症候群と考えられた。

E. 結論

多発奇形を伴う精神発達遅滞症例の原因検索として、マイクロアレイ CGH と SNP アレイとの併用した解析は有用である。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kikuchi A, Arai-Ichinoi N, Sakamoto O, Matsubara Y, Saheki T, Kobayashi K, Ohura T, Kure S. Simple and rapid genetic testing for citrin deficiency by screening 11 prevalent mutations in SLC25A13. *Mol Genet Metabol*, 105:553-8, 2012
2. Narisawa A, Komatsuzaki S, Kikuchi A, Niihori T, Aoki Y, Fujiwara K, Tanemura M, Hata A, Suzuki Y, Relton CL, Stanier P, Grinham J, Leung KY, Partridge D, Robinson A, Stone V, Gustavsson P, Copp AJ, Greene NDE, Tominaga T, Matsubara Y, Kure S. Mutations in genes encoding the glycine

cleavage system predispose to neural tube defects.

Hum Mol Genet, 21:1496-503, 2012

3. Miyatake S, Miyake N, Touho H, Nishimura-Tadaki A, Kondo Y, Okada I, Tsurusaki Y, Doi H, Sakai H, Saito H, M.D., 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, and Matsumoto N. Homozygous c.14576G>A variant in *RNF213* is the strong predictor for early-onset and severe form of Moyamoya disease. *Neurology*, 78:803-10, 2012

2. 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

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

遺伝学的検査に伴う偶発的所見の回付に関する一般及び専門家の意見・考え方に関する研究

研究分担者 栗山 進一 東北大学災害科学国際研究所災害公衆衛生学分野 教授

研究要旨

ヌーナン症候群は遺伝学的検査により確定診断を行う症候群の一つである。遺伝子解析技術はこの数十年で飛躍的に進歩しており、全ゲノムを解析する機会も増えている。しかし、国内外において遺伝子解析に伴う偶発的所見の回付については具体的な基準が存在しない。本研究では、遺伝学や臨床の専門家及び一般の人々における偶発的所見についての意見・考え方等を文献検討より探索した。文献検討では3件の論文が本研究の趣旨に合致した。専門家の間では、偶発的所見に関しては患者に報告する必要があると考える一方、臨床上で何らかの対応策がある所見とない所見では回付の是非が異なることが明らかとなった。また、一般の人々でも、偶発的所見の回付を望む傾向が認められたが、回付による精神面への影響を懸念する人が多いことが明らかとなった。

研究協力者

石黒 真美(東北大学東北メディカル・メガバンク機構
予防医学・疫学部門)

A. 研究目的

ヌーナン症候群は、その類縁疾患との鑑別に遺伝学的検査による確定診断が必要な症候群である。従来、遺伝子解析には特定の遺伝子に変異があるかどうかを明らかにするためにその範囲の遺伝子のみ読み込んで解析していた。しかし、最近の遺伝子解析は解析装置の性能が向上し、全ゲノムを解析できるようになった。このような全ゲノム解析の技術は、医療機関での疾患の診断や治療方針の決定に用いられることが予想されるが、一般の人々を対象とした分子疫学研究やバイオバンクにおいても、遺伝学的要因と環境要因の量的関係を明らかにするために導入が進められている。

しかし、全ゲノム解析により、まれに他の遺伝子変異などによって解析の対象としていなかった疾患や他の表現型の原因となる遺伝子を発見してしまう場合がある。このような予期しない情報の発見を偶発的所見(incidental findings)という。偶発的所見に関しては、医療者が対象者に告知する必要があるかどうか等について各国で議論の的となっているが、標準化されたガイドライ

ンは未だ存在しない。また、患者や一般の人々が遺伝子解析によって本来対象とする疾患や表現型とは違う新たな疾患等への罹患が明らかとなった場合に、その所見について知りたいと考えるかどうかについても、慎重に検討することが必要である。

そこで本研究では、文献検討により、専門家や一般の人々の偶発的所見に関する意見・考え方等を明らかにすることとした。

B. 研究方法

2000年～2012年までにPubMedに掲載された学術論文を検索した。検索に用いるキーワードは"incidental findings"及び"genome"と設定した。検索された論文のうち、偶発的所見について住民や専門家、ステークホルダーからの意見・考え方等を調査した論文を選定した。除外基準は、論文タイトル及び抄録上で本研究の趣旨に反するものとした。

(倫理面への配慮)

文献検討であるため、倫理面で配慮する必要はない。

C. 研究結果

文献検索の結果、3件が本研究の趣旨に合致した。検索された3件の論文のうち、2件は専門家を対象としてお

り、残り 1 件は一般の人々を対象としていた。また、3 件のうち 2 件はファーマコジェネティクス (PGx) に焦点を当てたテーマを選定していた。

文献	研究対象
1) Lemke A, et al, Clin Genet, 2012	医療関係者
2) Haga SB, et al, Genet Test Mol Biomarkers,16(1), 2012	医療関係者
3) Haga SB, et al, Genet Test Mol Biomarkers,16(3), 2012	一般の人々

文献 1) ゲノムシーケンスと偶発的所見に関する遺伝専門家の意見・考え方

・American College of Medical Genetics and Genomics Next Generation Sequencing Workshop の参加者のうち 279 人の回答を分析対象とした。279 人のうち 75% は geneticist、genetic counselors、clinical laboratory professionals であった。回答方式は、会場でパワーポイント上に質問を表示して個々の response system device により匿名で回答を得た。

・本調査の対象者自身がゲノムシーケンスとゲノム解析されることを望むか否かという質問に対して、52% が「望む」と回答した。また、29% は対象者自身の子どもがゲノム解析されることを望んでいた。

・本調査の対象者自身への偶発的所見の回付については、96% が成人期発症型の疾患で且つ「臨床に対処可能」な疾患に関する回付を望んでいた。一方、「臨床に対処不可能」な疾患については 44% が回付を望んでいた。また、78% の対象者は自身の子どもたちについて成人期発症型の疾患で且つ「臨床に対処可能」な疾患に関する結果回付を望んでいた。一方、対象者自身の子どもたちについては成人発症型で「臨床に対処不可能」な疾患に関して 31% が回付を望んでいた。小児における成人発症型の疾患に関する親への結果回付は、小児自身の回付希望を選択する権利を奪うことにつながる恐れがあるという意見があった。

・次に、実際成人患者にどのようなタイプの偶発的所見を回付すべきかという質問に関して、96% が成人期発症型の疾患で且つ「臨床に対処可能」な疾患に関して回

付すべきであると回答した。また、「臨床に対処不可能」な疾患に関しては 52% が成人患者に回付すべきであると回答した。

・未成年者の親への結果回付に関しては、対象者自身の子どもにおける小児期発症型で「臨床に対処可能」な疾患については 99% が回付を望み、75% は小児期発症型で「臨床に対処不可能」な疾患の回付を望んだ。対象者自身の子どもではなく実際の患児の親への結果回付についても、それぞれ自身の子どもの回付の希望と同様の割合で回付すべきであると回答した。

文献 2) PGx 検査と偶発的所見の発見に関する専門家の意見・考え方

・米国デューク大学の medical center から 21 人のプライマリケアまたは遺伝学の専門家が参加した。対象者は 3 つのグループに分かれ、フォーカスグループディスカッションを行った。

・PGx 検査に関しては好意的にとらえられていたが、多くのプライマリケアの専門家は、PGx 検査の臨床的活用、保険適用、治療の遅れ、偶発的所見の回付について懸念を示していた。

・偶発的所見の結果回付に関して、プライマリケアの専門家の考えでは、患者を怖がらせる可能性があるが特に治療可能な所見の場合は、専門家は患者に伝える義務があると感じていた。しかし、遺伝学の専門家の考えでは、PGx 検査による偶発的所見については必ずしも回付する必要はなく、疾患のタイプと重症度等によって感じていた。

文献 3) PGx 検査と偶発的所見に関する一般の人々の意見・考え方

・対象者は米国ノースカロライナ州 Durham において地元新聞やチラシ、呼び込みで公募し、45 人が参加した。対象者は 4 つのグループに分けられ、フォーカスグループディスカッションを行った。対象者のうち 76% は女性であった。また、67% はアフリカ系アメリカ人であった。

・PGx 検査に関しては一貫して興味を示し、副作用の判断や薬効の改善に利益があることを認識していた。

・偶発的所見に関して、多くの対象者が、臨床家には偶発的所見の回付の義務があると感じていた。3 つのグループでは、偶発的所見について知る利点は予防策を講じ

るための良い機会になることであると捉えていた。

なし

一方、3つのグループでは健康保険の加入や遺伝的差別に懸念を示し、すべてのグループにおいて偶発的所見の回付に伴う心理的苦痛や不安、ストレスに懸念を示していた。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

D. 考察

本研究の結果から、臨床の専門家の間では、偶発的所見が臨床上対処可能な疾患であることが回付の基準の一つになることが考えられた。また、未成年に関してはその親に回付をしていく方針が一般的であるが、小児期発症型の疾患と成人発症型の疾患によっても回付基準が異なることが考えられた。一方、一般の人々では、偶発的所見に関して回付を望む傾向が認められたが、回付に伴う精神面への影響を懸念していた。

2. 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

今回検索された論文はすべて海外で行われた研究であるため、日本人においても同様の研究により専門家や一般の人々の意見を集約する必要があると考える。特に日本においては偶発的所見やそれに伴うリスク、リスク回避への具体的な法や指針が存在しないことから、今後は専門家、一般の人々の意見や海外での事例を基に結果回付の具体的な疾患や重症度の基準を作成する必要性が示唆される。特にヌーナン症候群とヌーナン類縁疾患のように、類似の症状を示す疾患であっても健康保険の適応の是非が異なる疾患があることから、早急且つ慎重に偶発的所見の基準を定める必要があると考える。また、回付方針のみならず、回付後の精神面でのサポート体制の強化も重要であると考えます。

E. 結論

本研究の結果、専門家の間では、偶発的所見に関しては患者に報告する必要があると考える一方、臨床上で何らかの対応策がある所見とない所見では回付の是非が異なることが明らかとなった。また、一般の人々でも、偶発的所見の回付を望む傾向が認められたが、回付による精神面への影響を懸念する人が多いことが明らかとなった。

F. 健康危険情報

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表