

- 20) Janette M. Rumbajan, Toshiyuki Maeda, Tatsuro Tajiri, Ken Higashimoto, Ryota Souzaki, Tomoaki Taguchi, Hidenobu Soejima, Keiichiro Joh. Genome-wide Screening of Aberrant Methylations of Imprinted DMRs in Hepatoblastomas. 第35回日本分子生物学会年会 2012.12.11-14. 福岡 (2P-0454 プログラム p342)

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）
分担研究報告書

マルファン症候群類縁疾患の患者レジストリー

研究分担者 森崎裕子

国立循環器病研究センター研究所 分子生物学部長

研究要旨

マルファン症候群は、*FBNI* 遺伝子の変異により結合組織の主要成分のひとつであるフィブリリンの質的あるいは量的異常をきたし、クモ状指・側弯・胸郭異常・扁平足などの骨格症状、水晶体偏位・近視・乱視などの眼症状、大動脈瘤/解離・僧帽弁異常などの心血管症状など全身性に多彩な表現型を呈する遺伝性疾患である。また2004年、従来マルファン症候群2型と呼ばれていた一群の疾患群が、TGF- β 受容体遺伝子の機能異常により発症することが示され、2005年新たにロイス・ディーツ症候群と命名された。さらに、近年、その他のTGF- β シグナル伝達系の遺伝子の機能異常により骨格系・心血管系にマルファン症候群類似の所見を呈するものがあることが明らかにされている。当研究室は、2002年より診断を目的としてマルファン症候群の遺伝子解析を施行しているが、今年度より、「先天性異常の疾患群の診療指針と治療法開発をめざした情報・検体共有のフレームワークの確立」研究の一環として、マルファン症候群類縁疾患の患者レジストリーを作ることを目指し、国内関連医療機関より依頼された患者の遺伝子診断を行うとともに、国立循環器病研究センター受診患者については、同院結合組織病外来にて患者の診断及び治療・管理をおこなっている。2013年2月末の時点において、当研究室で遺伝子解析により遺伝子変異が同定されているのは、*FBNI* 遺伝子変異331例、*TGFBR1* 遺伝子変異26例、*TGFBR2* 遺伝子変異29例、*SMAD3* 遺伝子変異13例、*TGFBR2* 遺伝子変異2例、その他の遺伝子の変異6例、計407例であり、うち今年度は新たに53例について遺伝子変異を同定している。また、2010年7月に創設された当院結合組織病外来では、遺伝子診断により確定したマルファン症候群（*FBNI* 遺伝子変異）134名、ロイス・ディーツ症候群（*TGFBR1*, *TGFBR2*, *SMAD3*, *TGFBR2* 遺伝子変異）29名をはじめとして、関連疾患の疑われる患者373名について、定期検査・投薬治療・歯周病チェック・遺伝カウンセリング等の遺伝診療を進めているが、今年度は、マルファン症候群類縁疾患を疑われて受診した新規患者127名のうち43名が遺伝学的にマルファン症候群あるいはロイス・ディーツ症候群と確定診断され、うち38例については遺伝子変異も確定している。さらに、遺伝子検査により診断確定した当該疾患患者については、手術時の血管組織検体の保存、および将来に向けて患者由来線維芽細胞を作成し凍結保存を行った。

A. 研究目的

マルファン症候群は、*FBNI* 遺伝子の変異により結合組織の主要成分のひとつであるフィブリリンの質的あるいは量的異常をきたし、クモ状指・側弯・胸郭異常・扁平足などの骨格症状、水晶体偏位・近視・乱視などの眼症状、大動脈瘤/解離・僧帽弁異常などの心血管症状など全身性に多彩な表現型を呈する遺伝性疾患である。また2004年、従来マルファン症候群2型と呼ばれていた一群の疾患群が、TGF- β 受容体遺伝子の機能異常により発症することが示され、翌年新たにロイス・ディーツ症候群と命名され、さらに、近年、その他のTGF- β シグナル伝達系の機能異常により骨格系・心血管系にマルファン症候群類似の所見を呈するものがあることが明らかにされてきた。こうした流れの中で、マルファン症候群の診断基準も2010年に改訂されている。その中で、診断においても、遺伝子診断に重きをおかれ、新たな診断基準では、大動脈基部拡大と*FBNI* 遺伝子の病的変異の2者のみでマルファン症候群と診断されうることとなった。

国立循環器病研究センターでは、1998年より、研究を目的として、2002年からは診断を目的とし

て、診療の中で遺伝子解析を活用し、患者や家族の診断に役立ててきたが、今回、班研究において、マルファン症候群類縁疾患の患者レジストリーを作ることとなり、今年度は、さらに遺伝子解析を進め、遺伝子診断により診断の確定した患者の収集を行うとともに、将来に向けて、組織検体および患者由来線維芽細胞のストックを行った。

B. 研究方法

1) 遺伝子解析：当院結合組織病外来を受診した患者、および他院より解析を依頼された患者について、遺伝子解析の同意を得た上で血液を採取し、末梢血リンパ球より抽出したゲノムDNAを用いて遺伝子解析を行った。また、手術例については、組織を用いた解析も併用した。

解析は、末梢血リンパ球より抽出したゲノムDNAを用い、*FBNI*、*TGFBR1*、*TGFBR2*の各遺伝子については全翻訳領域のエクソン領域、*FBNI* 遺伝子については第22-36エクソン領域についてPCR法で増幅したのち直接シーケンス法にて塩基配列を決定し遺伝子変異の解析を行った。さらに、当院にて手術を施行された患者については、術中摘出組織より抽出したRNAおよびこれ

より作成した初代血管組織培養細胞から抽出したRNAを用いたRT-PCR解析も併用した。また、診断のために皮膚生検を行った患者についても、同様にRT-PCR解析を行った。上記の方法にて遺伝子変異が同定されなかった症例については、臨床症状に応じて、*COL3A1*, *ACTA2*, *TGFB2*, *SMAD3*, *SKI*各遺伝子について解析を行った。また、一部の症例についてはエクソーム解析も併用した。

(倫理面への配慮)

本研究における患者検体を用いた遺伝子解析については、既に国立循環器病センター倫理委員会の承認を得ており、施設および国などの指針を遵守し、書面によりインフォームドコンセントを受けて研究を実施するなど、倫理面への配慮を十分に行った。他院から遺伝子解析のみ依頼された患者については、依頼先の医療機関における倫理委員会の承認を得てから解析に臨み、また、臨床情報については、共通の患者情報シートにより情報収集をおこなった。なお、遺伝子解析はすべて連結可能匿名化の上で行われた。

2) 遺伝診療：当院結合織病外来では、マルファン症候群類縁の結合織異常が疑われた患者について、臨床的所見、家族歴、遺伝子検査を含めた総合的な診断システムのもとに確定診断を行い、定期検査・投薬治療・遺伝カウンセリングを含めた全身管理を行っている。診断においては、成人は身体所見・家族歴および遺伝子診断を基本とし、小児は、家族歴と身体所見による診断を基本とし、必要に応じて遺伝子検査を併用しながら、改訂ゲント基準にもとづき確定診断を行った。

3) 患者組織由来細胞の収集

国立循環器病研究センター病院血管外科にて、マルファン症候群および類縁のロイス・ディーツ症候群の診断で大動脈人工血管置換手術を施行された患者29症例について、術中摘出組織を中膜および外膜に鈍的に分離し、それぞれ、DMEM (10%FBS加)、5%CO₂、37°Cの条件下で組織培養を行い、そこから単離された初代血管組織培養細胞(平滑筋細胞、血管線維芽細胞)について、P1~P2の継代条件のものをTCプロテクターに懸濁して凍結し、-133°Cの条件下で凍結保存を行った。

C. 研究結果

1) 遺伝子解析

2012年4月より2013年2月に当院結合織病外来を受診し新たに遺伝子解析の同意を得た患者36例、および他院より解析を依頼された新規患者49例、計85例における解析では、*FBNI*遺伝子変異を47例、*TGFB1*遺伝子変異を4例、*TGFB2*遺伝子変異を1例、*SMAD3*遺伝子変異を1例で同定しており、計53例(62%)で、原因遺伝子が同定され、マルファン症候群あるいはロイス・ディーツ症候群と確定診断された。一方、マルファン症候群として紹介された患者のうち、2例で*FBNI*遺伝子変異(Beals症候群)、1例で*COL3A1*遺伝子変異(血管型エーラス・ダンロス症候群)、1例で*CHST14*遺伝子複合ヘテロ変異(新型エー

ラス・ダンロス症候群)を認めるなど、遺伝子検査により、類縁の他の疾患であることが明らかとなった症例が4例あったが、これらの患者は、臨床所見からもそれぞれ当該疾患に該当する所見を認めており、遺伝子診断がより適切であることが示された。

2) 遺伝診療

国立循環器病研究センター結合織病外来に登録されている患者のうち、改訂ゲント基準によりマルファン症候群と診断された患者は134名で、うち129名は遺伝子診断により*FBNI*遺伝子変異を同定されており、5例については、*FBNI*遺伝子変異陽性の家族歴をもとに診断されている。その他、1名については、水晶体偏位のみで心血管系・骨格系には陽性所見を認めず、Ectopia Lentis症候群としてフォローされている。

一方、*SMAD3*遺伝子、*TGFB2*遺伝子変異を含む広義のロイス・ディーツ症候群と診断された患者は29名で、全例で大動脈瘤/解離を認めるが、マルファン症候群と異なり、骨格系所見は顕著でない例、大動脈基部ではなく上行~弓部大動脈に拡張を認める例など、臨床所見は多岐にわたり、診断には遺伝子検査がより有効であった。

D. 考察

マルファン症候群は、*FBNI*遺伝子の変異により結合組織の主要成分のひとつであるフィブリリンの質的あるいは量的異常をきたし、クモ状指・側弯・胸郭異常・扁平足などの骨格症状、水晶体偏位・近視・乱視などの眼症状、大動脈瘤/解離・僧帽弁異常などの心血管症状など全身性に多彩な表現型を呈する遺伝性疾患である。また2004年、従来マルファン症候群2型と呼ばれていた一群の疾患群が、TGF-β受容体遺伝子の機能異常により発症することが示され、2005年新たにロイス・ディーツ症候群と命名された。さらに、近年、その他のTGF-βシグナル伝達系の機能異常により骨格系・心血管系にマルファン症候群類似の所見を呈するものがあることが明らかにされ、広義のロイス・ディーツ症候群とする動きもでてきた。こうした流れの中で、マルファン症候群の診断基準も2010年に改訂されている。その中で、診断においても、遺伝子診断に重きをおかれ、新たな診断基準では、大動脈基部拡大と*FBNI*遺伝子の病的変異の2者のみでマルファン症候群と診断されうることとなった。

一方、マルファン症候群の原因遺伝子である*FBNI*遺伝子は、遺伝子全長230kb、coding領域だけでも8.6kb、65エクソンからなる巨大遺伝子であり、遺伝子解析自体容易でないことから、従来、本邦においては、当センターや一部の研究組織以外では診断を目的とした遺伝子解析は積極的にはなされてこなかった、という事情がある。国立循環器病研究センターでは、1998年より、研究を目的として、2002年からは診断を目的として、診療の中で遺伝子解析を活用し、患者や家族の診断に役立ててきた。2013年2月末の時点においては、407名において遺伝子変異を同定している。病的*FBNI*遺伝子変異を有するものは、ほぼ全例で大動脈病変を呈しているが、臨床所見から、3例は、

水晶体偏位のみで骨格系症状や心血管系病変に乏しい Ectopia Lentis 症候群、1 例は、異なる骨格症状を呈する Geleophysic Dysplasia と診断された。

2010 年に開設された国立循環器病研究センター結合織病外来に新規登録されている患者のうち、改訂ゲント基準によりマルファン症候群と診断された患者は 134 名で、うち 129 名は遺伝子診断により *FBNI* 遺伝子変異を同定されており、5 例については、*FBNI* 遺伝子変異陽性の家族歴を考慮したうえで新基準に基づいて診断されている。一方、*SMAD3* 遺伝子、*TGFB2* 遺伝子変異を含む広義のロイス・ディーツ症候群と診断された患者は 29 名で、全例で大動脈瘤/解離を認めるが、マルファン症候群と異なり、骨格系所見は顕著でない例、大動脈基部ではなく上行～弓部大動脈に拡張を認める例など、臨床所見は多岐にわたった。以上より、遺伝子診断の併用は、より正確な診断に有効であると考えられた。

E. 結論

マルファン症候群類縁疾患の患者レジストリーの作成を目的として、今年度は、日本全国から依頼された検体を含めて遺伝子解析を進め、遺伝子診断により診断の確定した患者の収集を行うとともに、結合織病外来にてより詳細な患者情報を収集し、さらに将来に向けて、組織検体および患者由来線維芽細胞のストックを行った。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Morisaki H, Yamanaka I, Iwai N, Miyamoto Y, Kokubo Y, Okamura T, Okayama A, and Morisaki T, *CDH13* gene coding T-cadherin influences variations in plasma adiponectin levels in the Japanese population. *Hum Mutat.* **33**(2): p. 402-410.(2012).
- 2) Kawazu Y, Inamura N, Kayatani F, Okamoto N, and Morisaki H, Prenatal complex congenital heart disease with Loeys-Dietz syndrome. *Cardiol Young.* **22**(1): p. 116-119.(2012).
- 3) Iba Y, Minatoya K, Matsuda H, Sasaki H, Tanaka H, Morisaki H, Morisaki T, Kobayashi J, and Ogino H, Surgical experience with aggressive aortic pathologic process in Loeys-Dietz syndrome. *Ann Thorac Surg.* **94**(5): p. 1413-1417.(2012).
- 4) Toyama K, Morisaki H, Cheng J, Kawachi H, Shimizu F, Ikawa M, Okabe M, and Morisaki T, Proteinuria in *AMPD2*-deficient mice. *Genes Cells.* **17**(1): p. 28-38.(2012).
- 5) Cheng J, Morisaki H, Toyama K, Ikawa M, Okabe M, and Morisaki T, *AMPD3*-deficient mice exhibit increased erythrocyte ATP levels but anemia not improved due to PK deficiency. *Genes Cells.* **17**(11): p. 913-922.(2012).
- 6) 森崎裕子、森崎隆幸、「大動脈疾患による遺伝子異常」Annual Review 循環器 2012、山口徹他編、中外医学社. p. 240-246. (2012)
- 7) 森崎裕子、平田恭信、森崎隆幸、第 4 回遺伝子カウンセリングアドバンスセミナー マル

ファン症候群. 日本遺伝カウンセリング学会誌. **33**(4): p. 209-212.(2012).

- 8) 森崎裕子、吉田晶子、森崎隆幸、稀少遺伝性循環器疾患に対する包括的医療体制 - 「結合織病外来」・臨床遺伝専門医および認定遺伝カウンセラーの役割-. 日本遺伝カウンセリング学会誌. **33**(1): p. 77-81.(2012).
- 9) 森崎裕子、エーラス・ダンロス症候群. 臨床雑誌内科. **109**(6): p. 1049-1051.(2012).
- 10) 森崎裕子、「ロイス・ディーツ症候群」先天代謝異常症候群、遠藤文夫編 日本臨床社. p. 731-735. (2012)
- 11) 森崎裕子、森崎隆幸、特発性/遺伝性肺動脈性高血圧症の遺伝子解析. *Cardiac Practice.* **24**(1): p. 31-36.(2013).
- 12) Takahashi Y, Fujii K, Yoshida A, Morisaki H, Kohno Y, and Morisaki T, Artery tortuosity syndrome exhibiting early-onset emphysema with novel compound heterozygous *SLC2A10* mutations. *Am J Med Genet A.* **12**(10): p. 35776.(2013).
- 13) JCS Joint Working Group, Guidelines for Diagnosis and Treatment of Aortic Aneurysm and Aortic Dissection (JCS 2011). *Circ J.* **77**(3): p. 789-828.(2013).
- 14) Katsuragi S, Neki N, Yoshimatsu J, Ikeda T, Morisaki H, Morisaki T: Acute aortic dissection (Stanford type B) during pregnancy. *J Perinatol* (in press)

2. 学会発表

- 1) 森崎裕子. 遺伝性結合織病と大血管病変. in 第 42 回日本心臓血管外科学会. (秋田) 2012.4.18.
- 2) 森崎裕子. *SMAD3* 遺伝子変異を認めた若年性・家族性胸部大動脈瘤・解離患者の臨床的特徴. in 第 57 回日本人類遺伝学会 (東京) 2012.12.26.
- 3) Morisaki H, Yamanaka I, Yoshida A, Sultana R, Tanaka H, Iba Y, Sasaki H, Matsuda H, Minatoya K, Kosho T, Okamoto N, Kawame A, and Morisaki T. High incidence of *SMAD3* mutations in thoracic aortic aneurysm and/or dissection (TAAD)patients. in 62nd Annual Meeting of American Society of Human Genetics.(San Francisco, USA):2012.11.6-12.

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）
分担研究報告書

マルファン症候群の日本人に適した診断基準と治療指針の作成

研究分担者 平田恭信
東京大学医学部附属病院 循環器内科 特任准教授

研究要旨

我々は本症患者の便宜を図るため関連する院内10科でマルファン外来を開設し、各科が横断的に診療する体制を整えた。その上で、日本人の体格に適した診断基準を作成し、予後を規定する心血管合併症の易発症例を早期に同定することを目標とした。マルファン外来への総受診者は455名、うち442症例につきGhent基準の診断項目が十分評価されていた。平均年齢28.8 (3-81) 歳、女性が209名 (47.3%) であった。成人例ではGhent基準陽性は131症例 (40.7%) であり、バルサルバ洞拡大が88.9%、水晶体脱臼が49.2%と高率に認められた一方、骨の大基準を満たしたのは23.2%と低かった。骨の基準のうち手首親指徴候、扁平足、高口蓋が高頻度であった。また、肺尖ブレブ (26.7%)、萎縮皮膚線状 (52.1%)、硬膜拡張 (64.9%) もGhent陽性例において比較的多く認められた。Ghent基準陽性かつフィブリリン1(FBN1)遺伝子変異陽性は105例中57例と54%に認められ、特にGhent陽性例では78%にFBN1変異を認めた。この遺伝子解析は従来の直接シーケンス法に加え、独自に開発したoligonucleotide arrayを用いることで高速かつ高精度に変異検出が可能であった。今までに合計76種のFBN1変異を検出している。バルサルバ洞拡大、水晶体脱臼および遺伝素因に重点を置く新Ghent基準による本症の診断はより簡便であり、厳格な旧基準とも92%の一致率を認め、本邦患者にも適応可能と考えられた。マルファン症候群において血中TGFβ1濃度は高値を示すものの、健常者との差はわずかであった。アンジオテンシン受容体拮抗薬は大動脈基部の拡張速度を有意に減少させた。また近年、種々の動脈硬化症の発生に歯周病菌の関与が示されているが、大動脈瘤を易発症するマルファン症候群において歯周病が高頻度に認められ、かつそれに関与する菌種を同定した。また大動脈瘤手術や出産に関する実態調査も行った。本症のような多系統疾患では本外来のような総合的診療が必要であり、今後このシステムを全国に広めて行きたい。

研究協力者

今井 靖 (東京大学医学部附属病院 循環器内科 特任講師)

A. 研究目的

マルファン症候群は約 5000 名に 1 人の発症率で、結合織の脆弱性を特徴とする遺伝性疾患である。患者は種々のハンディキャップを背負い、また心血管疾患により若年死を来すことも少なくない。本症では①確定診断が難しいこと、②生命予後を規定する大動脈瘤に直接関わる遺伝子変異が明らかでないこと、③遺伝子変異とその機能発現・表現型との関係も不明なこと、さらに④大動脈瘤の進行予防法が確立されていない点が早急に解決されるべきである。

そこで我々は関連する院内10科でマルファン外来を開設し、各科が横断的に本症患者を同時に診療する体制を整えた。当外来受診者の遺伝子を含む臨床データを解析し、日本人の体格に適した診断基準を作成する。

B. 研究方法

(1)マルファン症候群における臨床データベースの構築
マルファン症候群の専門外来を受診する患者およびその家族の臨床像について網羅的なデータベース構築を行い、臨床像、予後、治療効果などについて解析する。

(2)新・旧診断基準の解析

マルファン症候群は Ghent の基準により診断されるが、本基準は測定項目が多い上に、日本人の体格を反映しておらず、しばしば確診に至らない。そこで日本人患者の診断基準項目を集計する。さらに昨年新たに発表された改訂 Ghent 基準の有用性について解析する。

(3)マルファン症候群における遺伝子解析

本症の原因遺伝子としてフィブリリン 1(FBN1)と TGFβ 受容体の変異が報告されているが、遺伝子解析は非常に煩雑である。我々は従来の直接シーケンス法による遺伝子解析と並行し、DNA チップを用いた array 解析により効率的な遺伝子診断法を開発した。臨床情報と遺伝子変異の双方に関するデータベースを構築し、遺伝子変異部位と上記臨床像と対比する。さらに FBN1 変異を用いて確定診断の精度を向上させる。

(4)マルファン症候群の非侵襲的診断に有用な因子の解析

本症の病態生理の理解のため、また診断の一助としての新しい方法を探索する (血中 TGFβ 濃度、大動脈脈波伝播速度・内皮機能の解析など)。

(5)大動脈瘤を有する症例に対する薬物ならび

に外科的早期介入治療

大動脈基部などの拡張を示す患者では TGFβ 活性を抑制するアンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)

の効果を調べる。一方、大動脈径が45mmに達した患者には大動脈の人工血管への置換手術を勧める。この早期介入手術の結果を生命予後、再手術ならびにQOLについて50~55mm以上で手術した自験例ならびに全国調査データと比較する。

(6)妊娠・出産に関するガイドラインの作成
本症患者の安全な出産のための方策を講じる。

(7)本症患者における歯周病の実態調査
他の動脈硬化性心血管病変では、歯周病菌が心血管疾患に影響しているが、これまでにマルファン症候群の大動脈病変の進展における歯周病の関与を、菌の種別ごとに明らかにした報告はない。マルファン症候群における歯周病と歯周病菌感染の実態を明らかにする。

C. 研究結果

1. 2005年4月から2012年4月までに当院マルファン専門外来を受診し、Ghent基準に基づいて評価した442症例につき検討した。成人患者数は322名であり、平均年齢は34.1±11.1歳、男女比はほぼ1:1であった。Ghent基準においてマルファン症候群と診断されたのは40.7%に当たる131例であった。Ghent陽性成人例においてバルサルバ洞径の拡大あるいは上行大動脈解離の既往を有する症例が92.4%にも上っており、水晶体亜脱臼が49.2%と高率に認められた一方、骨の大基準を満たしたものは23.2%と低かった。骨の基準のうち手首親指徴候、扁平足、高口蓋が高頻度であった。また、肺尖ブレブ(26.7%)、萎縮皮膚線状(52.1%)、硬膜拡張(64.9%)もGhent陽性例において比較的多く認められた。診断基準の一つである「指極長/身長>1.05」の当院マルファン症例における陽性率は23.4%であり、海外のデータの55%と比べて低値であった。Ghent基準陽性例では平均1.017、Ghent基準陰性例では平均1.012であり(P=0.28)、マルファン症例において高値である傾向はあるものの、差は決して大きくないことも判明した。また、Ghent陽性例で手首徴候陽性62.6%、親指徴候陽性41.4%であり、Ghent陰性例ではそれぞれ36.4%、18.8%であった。新Ghent基準では両方陽性の場合の配点を多くしているが、これに該当するのはGhent陽性で40.4%、陰性で16.5%であった。マルファンの症例においても陽性率が半分程度に留まる一方で、非マルファン症例においても少なからず認められる所見であった。これらの症例の中にはLoeys-Deitz症候群やその他の結合組織疾患の症例が含まれている可能性もあり、今後の検討を要する。

日本人のマルファン症候群においては、心血管系や眼、硬膜の所見が多い反面、典型的なマルファン体型でない症例も多数含まれていた。骨の表現型と、大動脈の拡大や解離形成には明らかな相関は認められなかった。

2. 改訂Ghent基準では、①水晶体亜脱臼、②バルサルバ洞の拡大あるいは上行大動脈解離、③遺伝性(マルファン症候群と確定診断された血縁者がいる、あるいはFBN1変異が遺伝子検査で検出される)の3つを評価し、うち2つを満たせば診

断に至る。従来のGhent基準と改訂Ghent基準の一致率は約92.4%と良好であった。従来のGhentでは陽性であったが改訂Ghentでは陰性になったものの多くは、心血管の表現型を有していないマルファン様体型の症例やEctopina Lentis syndrome、MASS表現型に分類されるものと思われる。その一方で、心血管系の異常を有するが表現型が揃わないため診断に至れなかった11症例が、改訂Ghentでは診断に達することができていた。先述の通り日本人のマルファン症候群においては骨の大基準を満たす症例は多くなく、臨床現場では改訂Ghentを用いてより簡便かつ迅速に診断を行うことが可能であろう(表1)。

3. 144症例に遺伝子検査を施行し、85症例にFBN1変異が検出された。変異はFBN1の65エクソン全体に偏りなく分布し、その内訳は、スプライス変異7症例、ナンセンス変異15症例、フレームシフト10症例、ミスセンス変異48症例であった。アミノ酸レベルでは変化を生じていないが、スプライシングに影響していると思われる点突然変異が5症例認められた。そしてミスセンス変異48症例のうち、25症例は比較的病的意義の大きいと言われているシステイン残基に関わる変異であった。変異の種類割合はこれまでの欧米の報告と同様であった。79症例において改訂Ghent基準が十分に評価されており、73症例が基準陽性であった。残り6症例は、マルファン血縁者であるが、臨床的には表現型が不十分なケースであった。遺伝子型と表現型の対比を示す(図1)。
①スプライス変異、ナンセンス変異、フレームシフト変異などのpremature termination codon(PTC)を形成する変異においては、全身スコアがミスセンス変異に比べて有意に大きい、②システイン残基に関わるミスセンス変異(特に元来システインであるものが別なアミノ酸に変異するもの)では水晶体亜脱臼を合併する傾向にある、③バルサルバの拡大はPTC>システイン残基に関わるミスセンス変異(特に元来システインであるものが別なアミノ酸に変異するもの)>その他のミスセンス変異の順に多い。

4. FBN1変異が検出された症例のうち、新旧Ghent基準が十分に評価されていたのは63症例であった。先述の通り6症例は新旧Ghent基準ともに陰性であった。57例中、旧Ghent基準では8例、新Ghent基準では9例においてFBN1変異が診断の決め手となった。その一方、FBN1遺伝子変異を認めなかった42例のうち、従来のGhent基準では16例、改訂Ghent基準では14例が臨床的にはマルファン症候群の特徴を有していた。(表1)。これらの症例に関しては、TGFβR1/2の変異が原因であることや、その他の類縁疾患が混在していることが予想され、さらなる解析を加えている。

5. 24例の検討では脈波伝播速度は7.7±0.8 vs 6.5±0.9とマルファン群の方が有意に高値であった(p=0.013)。またFMD(flow-mediated dilatation)による血管内皮機能も大動脈拡張のあるマルファン群で有意に減弱していた(p<0.01)。

6. 当院における最近のマルファン症候群患者の分娩成績は11例の内、3例で解離等の心血管イベントを主に産褥期に起こした。これらは現行ガイドラインに則った上でのイベント発症であった。1064病院へアンケート調査を依頼し、609病院より回答が得られた。うち36病院で、マルファン症候群合併妊娠を取り扱っていた。2次調査票の回収できた妊娠についてアンケート結果を解析中である。

7. 32名のマルファン症候群の患者（未投薬22名、ARBまたは β 遮断薬投薬中10名）と健常人30名において、ELISA法におけるTGF β 1濃度はマルファン症候群患者全体 1.50 ± 0.41 ng/mlであるのに対し、健常人では 1.20 ± 0.28 ng/ml ($p=0.001$)と有意にマルファン症候群において高値を示した。しかし両群間の差は小さかった。マルファン症候群の薬物未投薬群(22名) 1.54 ± 0.41 ng/mlとマルファン薬物治療群(10名) 1.41 ± 0.42 ng/mlとの差異も認めなかった。

8. マルファン症候群における歯周病の実態調査を行った。調査30例全員に歯周病を認め、実に歯周ポケットの深さが4mm以上の部位を有する例は83%に達した。罹患率、重症度のいずれも対照群より有意に多かった。代表的な歯周病菌であるPg菌抗体陽性率は60%、Aa菌は44%であり、Tf, Td, Pi菌は全例陽性であった。これらの中で、PgとAa菌の両陽性患者と両陰性患者を比較すると、家族歴、骨病変、皮膚病変の陽性率が高かった。

9. 外科手術例の全国調査によりマルファン症候群640症例中の各術式分類の割合を解析したところ、胸部大血管手術82%、弁手術単独は14%であった。全体で大動脈弁手術は47%に、僧帽弁手術は11%に行われた。胸部大血管手術は基部が44%と多く、上行大動脈が26%であった。今後、特に大動脈拡張例の手術のタイミングを検討する。しかし本データベースには大動脈手術時の大動脈(瘤)径に関する情報が登録されておらず、今年より、これも入力必須項目に加え、年度末までに集計予定である。

大動脈弁輪拡張症に対する待機手術の自験例は次の通りであった。平均年齢33.5歳、男女比48:28、マルファン症候群56例(74%)、手術時のValsalva径はマルファン 53.4 ± 8.2 mm、非マルファン 58.6 ± 8.3 mmで有意差を認めた($p=0.02$)。5年生存率はマルファン83%、非マルファン93%(有意差なし)。3度以上の大動脈弁逆流(AR)再発を10例に認め、5年AR回避率はマルファンで84%、非マルファンで77%(有意差なし)。5年大動脈弁置換回避率はマルファンで87%、非マルファンで100%(有意差なし)であった。

10. 投薬と大動脈径拡張速度との関係
当院において大動脈の経時的変化をフォローしえた成人症例は80例であった。このうち、21例は初診時の時点で起部大動脈置換術の適応であ

った(平均バルサルバ洞径 57.6 ± 14.8 mm, Z score 12.1 ± 7.1)。自己弁温存術が13例に施行されている。残り、59例は無投薬あるいは投薬で経過観察されている。平均観察期間は 34.0 ± 20.2 月であった。バルサルバ洞は初診時には 40.1 ± 3.7 mm (Z score 3.59 ± 1.34)であり、平均 0.053 ± 0.103 mm/月で拡大した。無投薬で経過したのは21例あり、残りの38例にはフォロー開始時あるいは経過中に β 遮断薬あるいはアンジオテンシン受容体阻害剤(ARB)、あるいは両方の投与が行われた。瘤径拡大のため8例に経過中に基部置換術が施行された(7例が自己弁温存)。フォローアップ期間中に新規に β 遮断薬を開始された7例では、内服に伴いバルサルバ洞径の拡大速度が0.16 mm/月から0.00 mm/月へ有意に低下した($P < 0.05$)。新規にARBが開始された10例では投与量が比較的低用量(losartan 0.40 ± 0.13 mg/kg/day)であったこともあり投与前0.12 mm/月、投与後0.15 mm/月と大動脈径進展抑制効果ははっきりしなかった。

初診時に手術適応とされた症例の全身スコアは 5.60 ± 2.52 、経過観察の方針となった症例は 5.22 ± 3.05 ($P=0.6$)と手術群で高い傾向があるものの有意ではなかった。経過中の大動脈拡大進展速度に関しても、進展速度が速い群において全身スコアが高い傾向にあるものの、有意ではなかった。今回の検討では、拡張期血圧が大動脈拡大進展速度と相関しており、マルファン症候群では若年の血圧があまり高くない層においても積極的な降圧治療が望ましいものと考えられた。

D. 考察

①日本人に適した診断基準の作成に向けて

これまでのGhent基準は測定項目が多く、全てを網羅するにはCT、心エコー、骨撮影などの多くの検査と少なくとも循環器内科、眼科、整形外科を受診せねばならなかった。新基準はより簡便でかつ正診率も劣らず、本邦患者に対しても適切な診断基準と考えられた。

マルファン症候群の診断において遺伝子変異の有無は診断基準の一つであり非常に重要であるが、実地臨床においてはコスト・時間などの問題から遺伝子診断が行われることは稀である。我々は遺伝子診断の迅速化・低コスト化を図るためDNAチップを採用しマルファン症候群原因遺伝子のFBN1, TGFBR2遺伝子を搭載したDNAチップを作成し、今回の厚生労働省科学研究費を用いて本法による遺伝子解析を実施した。約8割の症例において遺伝子変異(合計76変異、重複あり)を検出した。Cys残基が関連したミスセンス変異と眼症状との間の相関や、欠失変異でやや重症の傾向があり、更なる検討を加えている。

②社会的意義

マルファン症候群患者は正確な診断がつかない、多数の病院にかからねばならないなどの困難が多く、我々の開設したマルファン外来には現在、遠方からも患者が訪れるようになった。患者の受診負担を減らしたばかりでなく、遺伝子解析が可能な施設が限られていることも関係すると思われる。同様の総合診療が可能な診療形態を導入し

ようとする他施設からの問い合わせも少なくない。今後、我々の遺伝子解析法を含めた診療方法の普及にも努めたい。

③実用化が期待される診断法・治療法

1) 大動脈基部などの拡張を示す患者では従来からβ遮断薬が投与されていることが多い。また近年はTGFβ活性を抑制するアンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)が投与され始めている。ただし、投与のタイミングや用量設定、治療上のターゲットとする指標など引き続き検討が必要である。

2) 現在、大動脈径が45mmに達した患者には大動脈の人工血管への置換手術を勧めている。この早期介入手術の結果を生命予後、再手術ならびにQOLについて50~55mm以上で手術した自験例ならびに全国調査データと比較中である。

3) 近年、大動脈瘤を含む種々の動脈硬化症の発生に歯周病菌の関与が示されている。しかし具体的な病原菌ならびにその役割までは明らかにされていない。同様に大動脈瘤を形成しやすいマルファン症候群に関しては報告が限られている。本症は顎が小さいことが多く、そのための歯列異常により歯周病が年齢の割に多いと推測されている。また最近では歯槽骨そのものに易発症性と関連する性状があるとも考えられている。以上のことより本研究ではFBN1の遺伝子変異の確定された患者における歯周病の有無とその菌の同定を試みた。これまでの日本人統計と比較して、マルファン症候群患者においては、年齢の割に歯周病の罹患率は高率かつ重症であり、歯周病菌陽性率も高率であった。また、PgおよびAa菌感染の有無は、歯周病の状態のみならず、全身性変化にも影響している可能性がある。本研究の進展により歯周病の早期治療も大動脈瘤の予防につながる可能性がある。

4) TGFβがマルファン症候群の病態に関与する可能性は高いが、血中TGFβ値はマルファン症候群において高値を示すものの、対照群との差が小さく、その診断・評価のためのマーカーとして使用することは困難である。しかし本症における脈波伝播速度や内皮機能などの新しい血管機能解析法は大動脈病変の把握に有用と考えられた。すなわち本症患者の特に大動脈拡張例では動脈ステイッフネスの亢進していることを示している。

5) 本院における本症患者の出産に伴う心血管イベントの発生率は国内外のガイドラインに基づいて実施しているにも関わらず実に30%に達した。早急な対策を講ずるための全国調査を施行中である。

E. 結論

東京大学医学部附属病院に開設したマルファン症候群に特化したマルファン外来における診療活動を通じて、その診断には遺伝子解析が重要であること、新Ghent基準が本邦患者にも有用であること、早期診断により疾患進展の予防策を講じることの重要性が明らかとなった。本症のような多系統疾患における総合診療体制の必要性を説き、その普及を目指したい。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) ○Ogawa N, MD, Imai Y, Nishimura H, MD, Kato M, Takeda N, Nawata K, Taketani T, Morota T, Takamoto S, Nagai R, Hirata Y. Circulating transforming growth factor β-1 level in Japanese patients with Marfan syndrome. *Int Heart J* 2013;54:23-6
- 2) ○Ashigaki N, Suzuki J, Ogawa M, Watanabe R, Aoyama N, Kobayashi N, Hanatani T, Sekinishi A, Zempo H, Tada Y, Takamura C, Wakayama K, **Hirata Y**, Nagai R, Izumi Y, Isobe M. Periodontal bacteria aggravate experimental autoimmune myocarditis in mice. *Am J Physiol Heart Circ Phys* 2013;304:H740-8
- 3) Tanaka T, Ogawa M, Suzuki JI, Sekinishi A, Itai A, Hirata Y, Nagai R, Isobe M. Inhibition of I kappaB phosphorylation prevents load-induced cardiac dysfunction in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2012;303:H1435-H1445
- 4) ○Kobayashi N, Suzuki J, Ogawa M, Aoyama N, Hanatani T, Hirata Y, Nagai R, Izumi Y, Isobe M. Periodontal pathogen accelerates neointimal formation after arterial injury with enhanced expression of matrix metalloproteinase-2. *J Vasc Res* 2012;49:417-424
- 5) ○Sekinishi A, Suzuki J, Aoyama N, Ogawa M, Watanabe R, Kobayashi N, Hanatani T, Ashigaki N, **Hirata Y**, Nagai R, Izumi Y, Isobe M. Periodontal pathogen *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* deteriorates pressure overload-induced myocardial hypertrophy in mice. *Int Heart J* 2012;53:324-330
- 6) Myojo M, Iwata H, Kohro T, Sato H, Kiyosue A, Ando J, Sawaki D, Takahashi M, Fujita H, Hirata Y, Nagai R. Prognostic implication of macrocytosis on adverse outcomes after coronary intervention. *Atherosclerosis*. 2012;221:148-53.
- 7) Suzuki JI, Ogawa M, Hishikari K, Watanabe R, Takayama K, Hirata Y, Nagai R, Isobe M. Novel effects of macrolide antibiotics on cardiovascular diseases. *Cardiovasc Ther*. 2012;30:301-7.
- 8) Higashikuni Y, Takaoka M, Iwata H, Tanaka K, Hirata Y, Nagai R, Sata M. Aliskiren in combination with valsartan exerts synergistic protective effects against ventricular remodeling after myocardial infarction in mice. *Hypertens Res*. 2012;35:62-9.
- 9) Higashikuni Y, Sainz J, Nakamura K, Takaoka M, Enomoto S, Iwata H, Tanaka K, Sahara M, Hirata Y, Nagai R, Sata M. The ATP-binding cassette transporter subfamily G member 2 protects against pressure overload-induced cardiac hypertrophy and heart failure by promoting angiogenesis and antioxidant response. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32:654-61.
- 10) Imai Y, Wang G, Watanabe M, Hara K, Manabe I, Maemura K, Horikoshi M, Ozeki A, Itoh C,

Sugiyama T, Kadowaki T, Yamazaki T, Nagai R. Associations of variations in the MRF2/ARID5B gene with susceptibility to type 2 diabetes in the Japanese population. J Hum Genet 2012;57:727-733.

- 11) ○藤田大司、今井靖、平田恭信：先天代謝異常症候群 マルファン症候群。別冊日本臨床新領域別症候群シリーズ 2012;20,712-715.
- 12) ○今井靖、藤田大司、平田恭信：先天代謝異常症候群 マルファン関連病（類縁疾患）。別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ 2012;20,716-720.
- 13) ○藤田大司、今井靖、平田恭信：【知っておきたい内科症候群】循環器《先天性疾患》 マルファン症候群。内科 2012;109: 1059-1061.

2. 学会発表

- 1) 藤田 大司, 今井 靖, 青木 美穂子, 西村 敬史, 加藤 昌義, 嶋田 正吾, 竹谷 剛, 師田 哲郎, 平田 恭信, 永井 良三：日本人マルファン症候群における大動脈拡大の自然経過および薬物介入効果の検討。第 60 回日本心臓病学会(金沢、2012.9.14-16)
- 2) 鈴木 淳一, 今井 靖, 磯部 光章, 永井 良三, 平田 恭信：心血管疾患発症進展における遺伝・環境的要因 歯周病と心血管疾患の関連 マルファン症候群患者における観察とマウス大動脈瘤モデルでの検討。(金沢、2012.9.14-16)
- 3) 清水 信隆, 犬塚 亮, 林 泰佑, 進藤 考洋, 香取 竜生, 青木 美穂子, 藤田 大司, 今井 靖, 平田 恭信 当院マルファン外来における遺伝子解析の現状。第 48 回日本小児循環器学会(京都、2012,7,5-7)
- 4) 進藤考洋, 犬塚亮, 林泰佑, 清水信隆, 小野博, 香取竜生, 今井靖, 平田恭信：当院における小児 Marfan 症候群患者に対する ARB 投与の治療成績の検討。第 48 回日本小児循環器学会(京都、2012,7,5-7)
- 5) 今井 靖、藤田大司、西村敬史、加藤昌義、青木美穂子、平田恭信、嶋田正吾、縄田寛、竹谷剛、師田哲郎、犬塚亮、香取竜生、小野貴司、竹下克志、兵頭博信、愛新覚羅維、永原幸、前田恵理子、赤羽正章、後藤順、高本眞一： 当院のマルファン専門外来における診療体制と日本人患者の臨床像。第 42 回日本心臓血管外科学会(秋田、2012.4.18-20)

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

I. 班友

東京大学循環器内科
西村敬史、加藤昌義、青木美穂子、藤田大司、高橋政夫、清末有宏、鈴木淳一、永井良三
東京医科歯科大学歯周病学教室／循環器内科
青山典生、小林奈穂、花谷智哉、吉田明日香、芦垣紀彦、和泉雄一、磯部光章

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）
分担研究報告書

染色体脆弱症候群に関する研究

分担研究者 松浦伸也
広島大学 教授

研究要旨

染色体脆弱症候群の標準的診断法の確立と合併症の予見・早期治療による医療の質の向上を目的として、染色体脆弱症候群の代表的疾患の一つである PCS (MVA) 症候群の症例を収集して、診断基準と診療ガイドラインを策定した。また、収集した患者細胞を用いて、疾患の病因と病態について検討した。

A. 研究目的

本研究は、染色体脆弱症候群の標準的診断法の確立と合併症の予見、早期治療による医療の質の向上を目的としている。また、疾患発症のメカニズムの解明により、将来的な治療法の開発を目指している。本年度は、PCS (MVA) 症候群について検討した。

B. 研究方法

1) PCS (MVA) 症候群の症例を収集して、臨床症状と合併症知見を蓄積した。この結果に基づいて診断基準と診療ガイドラインを作成した。

2) PCS (MVA) 症候群の患者細胞を用いて病因および病態の解明を試みた。

C. 研究結果

1) PCS (MVA) 症候群は、海外の 25 例と国内の 15 例が知られている。これまでに国内のほぼ全ての症例を収集して、臨床症状と合併症を検討した。患児は出生前から発育遅滞 (81%) を示し、重度の小頭症 (88%) を呈していた。小脳虫部の低形成を伴う Dandy-Walker 奇形を示し (75%)、生後数ヶ月から難治性けいれんを発症していた (88%)。両眼の白内障 (100%)・小眼球症・口蓋裂・男児の外性器異常・肥満をときに認めた。ウィルムス腫瘍 (80%) または横紋筋肉腫 (40%) を発症していた。ウィルムス腫瘍は両側性が多く、腎嚢胞を伴うことが多かった。原因タンパク質は、紡錘体形成チェックポイントの主要因子である BUBR1 であるが、最近私たちは BUBR1 が細胞表面に存在する一次繊毛の形成にも必須であることを報告した (Miyamoto et al. *Hum Mol Genet* 2011)。これらの結果から、本疾患で見られる Dandy-Walker 奇形や腎嚢胞・肥満は、繊毛病の症状であることが明らかとなった。

染色体核型は基本的に正常だがすべての染色体で姉妹染色分体が分離した染色体早期解離 (PCS) を 49~87% の頻度で観察した。また、末梢血リンパ球の染色体数を計測すると、10% 以上の細胞で染色体数の異常が見られた。

以上の結果から、PCS (MVA) 症候群の診断基準を以下のとおり提案する。

下記の臨床症状を持ち、特徴的な染色体所見を示した場合、PCS(MVA)症候群と診断する。

【臨床症状】

主症状

- ① 出生前から始まる低身長と低体重
- ② 小頭症、両眼の白内障
- ③ Dandy-Walker 奇形、生後数ヶ月から始まる難治性けいれん
- ④ ウィルムス腫瘍または横紋筋肉腫の合併

副症状

- ① 小眼球症
- ② 口蓋裂
- ③ 外性器異常
- ④ 肥満

【染色体所見】

染色体早期解離 (PCS) 陽性細胞を 49~87%、かつ多彩異数性モザイク (MVA) 陽性細胞を 10% 以上認める。

次に、PCS (MVA) 症候群患児の両親と主治医から、患児の日常生活および診療における問題点について聞き取りを行って、診療ガイドラインの作成を試みた。以下に、新生児期から学童期までの健康管理ガイドライン (案) を示す。

早老症 PCS (MVA) 症候群
 新生児期 乳児期 健康管理ガイドライン

	新生児期	乳児期
総合的	症状から本疾患が疑われた場合、染色体検査と悪性腫瘍の精査を実施する。	総合診察・身体計測・遺伝カウンセリングなど
発達・神経	運動発達評価、脳神経検査、けいれんの精査と加療、家族支援	精神運動発達評価、脳神経検査、けいれんの精査と加療、家族支援
心臓・循環器	心エコー・心電図・胸部レントゲン	定期検査
消化器	経口栄養管理・嚥下障害の評価管理	経口栄養管理・嚥下障害の評価管理
耳鼻咽喉科	聴力検査	定期検査
眼科	白内障・小眼球の精査	白内障の精査・治療、視力検査、視能訓練、定期的眼科検診
泌尿器・内分泌	腹部CT検査による悪性腫瘍の精査、外性器の精査	悪性腫瘍の精査・治療、成長評価、骨年齢検査
歯科・口腔	口唇口蓋裂の検査、哺乳力評価	口唇裂修復術

幼児期 学童期 健康管理ガイドライン

	幼児期	学童期以降
総合的	総合診察、身体発育評価、療育機関との連携・遺伝カウンセリング	総合診察、身体発育評価、学校との連携、学習面のサポート
発達・神経	修学相談、精神運動発達評価、けいれんの加療	修学相談、精神運動発達評価、けいれんの加療
心臓・循環器	定期検査	定期検査
消化器	嚥下障害の評価管理	嚥下障害の評価管理
耳鼻咽喉科	定期検査	定期検査
眼科	視能訓練、定期的眼科検診	視能訓練、定期的眼科検診
泌尿器・内分泌	悪性腫瘍の精査・治療、成長評価、骨年齢検査	悪性腫瘍の発悪性腫瘍の精査、成長評価、骨年齢検査
歯科・口腔	定期的歯科健診、齲歯予防	定期的歯科健診、齲歯予防

2) PCS (MVA) 症候群は、紡錘体形成チェックポイント遺伝子 *BUB1B* の変異により、*BUBR1* タンパク質の量が正常の 50%以下になることにより発症する (Matsuura et al. *AJMG* 2006)。これま

での研究から、国内症例はすべて、*BUB1B* のヌルタイプの変異と、コード領域に変異はないが発現低下したアレルの複合ヘテロ接合体であることが判明している。本研究では、この「コード領域に変異が見られない *BUB1B* 遺伝子」について次世代シーケンサーを用いて詳細に解析した。その結果、原因変異の有力候補として新規の一塩基置換を遺伝子間領域に同定した。この一塩基置換が原因変異であるか否かの判定には、これをヒト正常細胞に導入して、*BUBR1* タンパク質の量が低下するかどうか調べることが有効である。そこで、人工ヌクレアーゼを作成して (文献 1, 3, 4)、これを利用して、一塩基置換をヒト正常細胞に導入した。得られた細胞は、PCS (MVA) 症候群患者細胞と同様に、*BUBR1* タンパク質の量が低下して、PCS 頻度が高くなった。以上の結果から、この一塩基置換が、PCS (MVA) 症候群の原因変異であることが強く示唆された。

D. 考察

PCS (MVA) 症候群の症例を収集して臨床症状を検討し、本疾患の診断基準と診療ガイドラインを策定した。未だ症例数が少なく、今後さらなる改定が必要と思われるが、まずはベッドサイドで利用できる診断基準と診療ガイドラインが作成できた。

原因遺伝子 *BUB1B* は厳密な発現制御を受けている。本研究で、患者の *BUB1B* 遺伝子周辺領域から原因変異と考えられる一塩基置換を同定した。今後、この原因変異による発症メカニズムを解明して、最終的に *BUB1B* の転写を正常化させる薬剤を開発したい。こうした薬剤が得られれば、PCS (MVA) 症候群患児で見られる難治性てんかんや精神発達遅滞の治療薬に利用できると期待される。

E. 結論

- 1) PCS (MVA) 症候群の診断基準と診療ガイドラインを策定した。
- 2) PCS (MVA) 症候群の原因遺伝子変異と考えられる一塩基置換を遺伝子間領域に同定した。

F. 研究発表

1. 論文発表
 - 1) Sakuma T., et al. Efficient TALEN construction and evaluation methods for human cell and animal applications. *Genes Cells* Epub ahead of print (2013)
 - 2) Kobayashi J., et al. Nucleolin participates in DNA double-strand break-induced damage response through MDC1-dependent pathway. *PLoS One* 2012; 7(11); e49245
 - 3) Ochiai H., et al. Zinc-finger nuclease-mediated targeted insertion of reporter genes for quantitative imaging of gene expression in sea urchin embryos. *Proc Natl Acad Sci USA* 109; 10915-10920, 2012

- 4) 落合 博 他 TALE nuclease (TALEN)を用いた培養細胞におけるゲノム編集 *実験医学* 31, 95-100, 2013

2. 学会発表

- 1) 落合 博 他 人工ヌクレアーゼを利用した遺伝子間領域に存在する一塩基変異導入によるヒト疾患モデル細胞の樹立 第35回日本分子生物学会年会（福岡）2012年12月
- 2) 宮本達雄 他 紡錘体形成チェックポイント欠損症における分裂期キナーゼPLK1による一次繊毛抑制機構 第35回日本分子生物学会年会（福岡）2012年12月
- 3) 小林純也 他 ATMキナーゼの活性制御におけるMRE11/RAD50/NBS1複合体の役割 第35回日本分子生物学会年会（福岡）2012年12月
- 4) 落合 博 他 人工ヌクレアーゼ TALENを利用した DSB 導入とその応用 第 55 回日本放射線影響学会（仙台）2012年9月
- 5) 宮本達雄 他 分裂期キネシンを標的とした単極性紡錘体形成の誘導法の探索 第55回日本放射線影響学会（仙台）2012年9月
- 6) 小林純也 他 低線量率放射線細胞応答におけるヒストン修飾の役割 第55回日本放射線影響学会（仙台）2012年9月

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）
分担研究報告書

海外の患者リクルートサイトの研究
これを用いた、日本のリクルートサイトの構築

研究分担者 小崎里華

独立行政法人国立成育医療研究センター 器官病態系内科部 遺伝診療科 医長

研究要旨

本研究班では、小児専門医療施設を中心に新たな患者の臨床情報や遺伝子情報の集積に努めてきた。より多くの患者の登録を促すべきところであるが、海外においては、患者自身がウェブサイト登録（self-registry）を行うサイトが NIH や稀少疾患財団を中心に運営され、効果を上げている。ウェブサイトでは患者には実名等の個人情報の登録を求めず、患者の通院先と主治医のみを登録する仕組みとした。ウェブサイトの設計にあたり、注意したことは、iPS 細胞による治療を行う事業ではないこと、登録をした患者の一部のみが実際に iPS 細胞作成研究に参加できることを明確にすることとした。本ウェブサイトは、研究者が必要とする研究資源をリアルタイムかつ幅広く提供しようとする試みである。iPS 研究用の採取を行える施設が全国的に限られている現況下で、研究の遂行にとってもっとも必要とされる研究資源を、全国規模でリクルート可能である本システムの意義は大きい。本システムは先天異常症候群分野に限った取り組みであるが、他の医学領域の iPS 研究にも応用可能であると期待される。

研究協力者

小崎 健次郎(慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター)

増井 徹(独立行政法人医薬基盤研究所)

A. 研究目的

本研究班では、小児専門医療施設を中心に新たな患者の臨床情報や遺伝子情報の集積に努めてきた。より多くの患者の登録を促すべきところであるが、海外においては、患者自身がウェブサイト登録（self-registry）を行うサイトが NIH や稀少疾患財団を中心に運営され、効果を上げている。京都大学山中教授のノーベル賞受賞後、iPS 研究が広く知られるようになり、患者から医学研究参加の希望の問い合わせが著増したことから、患者自身による登録self-registryを支援するウェブサイトの設計を行った。

B. 研究方法

これまでにを行った調査研究では、海外の self-registry の実態についての調査では、実名も含めた登録が行われている。研究班という必ずしも継続性を保証されないコンソーシアムが患者の個人情報を収集することについて、個人情報保護の立場から解決すべき問題が多いと考えられた。

そこでウェブサイトでは患者には実名等の個人情報の登録を求めず、患者の通院先と主治医のみを登録する仕組みとした。ウェブサイトの設計にあたり、注意したことは、iPS 細胞による治療を行う事業ではないこと、登録をした患者の一部のみが実際に iPS 細胞作成研究に参加できることを明確にすることとした。

C. 研究結果

以下の手順で機能するウェブサイトを設計した。

- 1) 患者がウェブサイトにアクセスする。
- 2) iPS 作成を希望する患者は病名通院先医療機関と担当医名（主治医名）を入力する。研究対象となりうる疾患は、本研究班が研究対象とする先天異常症候群に限る。疾患に応じて、個人情報以外の患者の属性の入力を求める。
- 3) 患者は、参加を希望する研究についての資料（インフォームドコンセント書式等をダウンロードする。
- 4) 入力された主治医に対して、当該施設で受療中の患者の中に、iPS 研究への参加を希望する患者がいることを知らせるとともに当該疾患について実施されている iPS 研究の資料を送付する（郵送）。
- 5) 主治医名を登録した患者は、次回の外来受診時に、書式を印刷してゆく。
- 6) 主治医と患者が相談をし、患者の希望があれば、主治医が iPS 細胞の採取が可能な施設に紹介状を作成する。
- 7) 紹介を受けた施設は、iPS 研究の担当者と連絡を取り合い、実際に採取が決定した場合、採取を進める。

D. 考察

iPS 研究が広く知られるようになり、患者から医学研究参加を希望する患者は少なくないが、研究に参加するための具体的な方法に関する

情報提供は少ない。とくに稀少疾患の患者が通院している医療機関が iPS 研究に直接に参加していない場合当該施設に通院している患者は、情報を得ることが困難である。

本ウェブサイトは、研究者が必要とする研究資源をリアルタイムかつ幅広く提供しようとする試みである。

iPS 研究用の採取を行える施設が全国的に限られている現況下で、研究の遂行にとってもっとも必要とされる研究資源を、全国規模でリクルート可能である本システムの意義は大きい。本システムは先天異常症候群分野に限った取り組みであるが、他の医学領域の iPS 研究にも応用可能であると期待される。

一方で、研究者側の iPS 細胞の作成能力に限界があることから、ウェブサイトに登録いただいた、患者さんたちの貴重な善意の一部のみが研究に反映されることは問題である。本研究班の解決しうる課題ではないが、登録をいただく患者さんに、この限界について十分な理解を得る必要がある。また、iPS 研究は一般に数年にわたり実施される。協力をいただいた患者に定期的に進捗を知らせる仕組みの開発も平行して進める必要がある。

E. 結論

iPS細胞研究への参加を希望する患者をウェブサイト上で募集する枠組みを設計した。研究者の研究資源に対するニーズを、患者さんの善意に結びつけるプロトタイプが構築された。本システムは先天異常症候群分野に限った取り組みであるが、他の医学領域のiPS研究にも応用可能であると期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Takenouchi T, Nishina S, Kosaki R, Torii C, Furukawa R, Takahashi T, Kosaki K. Concurrent deletion of BMP4 and OTX2 genes, two master genes in ophthalmogenesis. *Eur J Med Genet.*56(1):50-3.2013
- 2) Takenouchi T, Yagihashi T, Tsuchiya H, Torii C, Hayashi K, Kosaki R, Saitoh S, Takahashi T, Kosaki K. Tissue-limited ring chromosome 18 mosaicism as a cause of Pitt-Hopkins syndrome. *Am J Med Genet A.*158(A)(10):2621-3.2012
- 3) Takenouchi T, Okuno H, Kosaki R, Ariyasu D, Torii C, Momoshima S, Harada N, Yoshihashi H, Takahashi T, Awazu M, Kosaki K. Microduplication of Xq24 and Hartsfield syndrome with holoprosencephaly, ectrodactyly, and clefting. *Am J Med Genet A.* 158(A)(10):2537-41.2012
- 4) Kosaki R, Nagao K, Kameyama K, Suzuki M, Fujii K, Miyashita T. Heterozygous tandem duplication within the PTCH1 gene results in nevoid basal cell carcinoma

syndrome. *Am J Med Genet A.* 158(7):1724-28.2012

- 5) 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).* 52(2):82-6.2012
- 6) Miyazaki O, Nishimura G, Sago H, Horiuchi T, Hayashi S, Kosaki R. Prenatal diagnosis of fetal skeletal dysplasia with 3D CT. *Pediatr Radiol.* 42(7):842-52.2012
- 7) Kosaki R, Kaneko T, Torii C, Kosaki K. EEC syndrome-like phenotype in a patient with an IRF6 mutation. *Am J Med Genet A.* 158A(5) :1219-20 2012
- 8) Nishina S, Kosaki R, Yagihashi T, Azuma N, Okamoto N, Hatsukawa Y, Kurosawa K, Yamane T, Mizuno S, Tsuzuki K, Kosaki K. Ophthalmic features of CHARGE syndrome with CHD7 mutations. *Am J Med Genet A.* 158A(3):514-8.2012
- 9) Okamoto N, Hayashi S, Masui A, Kosaki R, Oguri I, Hasegawa T, Imoto I, Makita Y, Hata A, Moriyama K, Inazawa J. Deletion at chromosome 10p11.23-p12.1 defines characteristic phenotypes with marked midface retrusion. *J Hum Genet.* 57(3):191-6.2012
- 10) Kasahara M, Sakamoto S, Kanazawa H, Karaki C, Kakiuchi T, Shigeta T, Fukuda A, Kosaki R, Nakazawa A, Ishige M, Nagao M, Shigematsu Y, Yorifuji T, Naiki Y, Horikawa R. Living-donor liver transplantation for propionic acidemia. *Pediatr Transplant.*16(3):230-4.2012

2. 学会発表

Shimizu A, Torii C, Suzuki N, Mutai J, Kudoh H, Kosaki R, Mmatsunaga T, Kosaki K. Rapid and efficient mutation in the hundreds of target genes by bench-top next generation sequencer with custom target capture method. American Society of Human Genetics, 2012

G. 知的財産権の出願・登録

なし

HOME

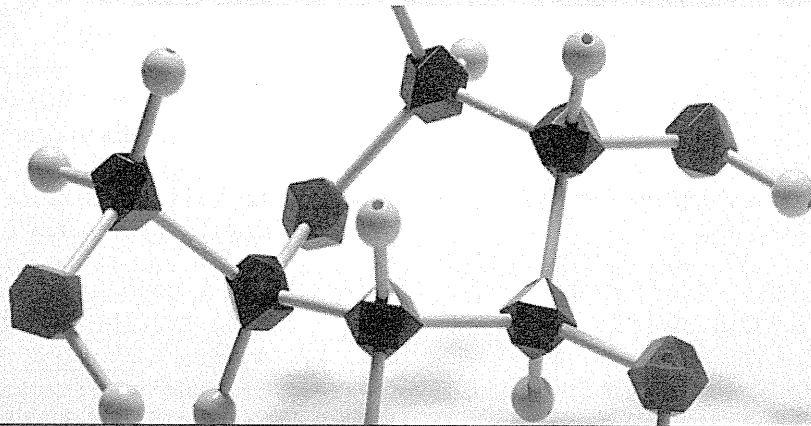
IPSと難病

患者さまとIPS

患者さまのメリット

運営主体と医師

お問合せ



難病研究とIPSの可能性

難病研究とIPS

IPS細胞を難病研究に活かすことで、難病研究において、どのような研究結果が望めるかをご説明します。

[詳しくはこちら](#)

IPSプログラムとは？

患者さまと医師が参加することによって、治療や研究の促進を目指します。

[詳しくはこちら](#)

運営主体と医師

IPSプログラムの運営主体と、運営に関係する医師など、研究と成果を次の世代に伝えることができるチームをご紹介します。

[詳しくはこちら](#)

IPSプログラムに参加する

IPSプログラムに参加して、一つでも多くの難病解決に向けて、患者さま、医師が一段となって参りましょう。

[詳しくはこちら](#)

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）
分担研究報告書

ヤング・シンプソン症候群の診療指針確立と情報・検体共有のためのシステム構築

研究分担者 黒澤健司

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 部長

研究要旨

京浜地区成育医療施設である神奈川県立こども医療センターを中心として、希少難病の一つである奇形症候群ヤング・シンプソン症候群の診療指針をまとめた。診断基準を明確にし、遺伝子診断も診断基準に組み入れた。診療指針は、年齢ごと、臓器・症状ごとにまとめ、診療に有用な情報となるように組み合わせた。こうした希少難病の多くにおいて研究が進まない理由として生体試料の不足があげられるため、治療法開発に不可欠となる検体共有のための難病バンクへの細胞寄託システムを整備した。さらなら疾患の拡大と治療を目指した基礎研究の推進が課題である。

A. 研究目的

先天異常は全出生の約3%を占め、先進国の新生児乳児死亡の原因の30%以上を占める。わが国においても平成18年度の「死因順位第10位までの死因別死亡の状況」では、乳児(35.2%)、新生児(39.4%)いずれも、「先天奇形、変形及び染色体異常」が第1位となっている。しかし、実際にはその多く(50-60%)が原因不明であり、原因として多因子遺伝(20-25%)、環境要因(7-10%)、遺伝子変異(7-8%)、染色体異常(6-7%)などが推測されている。

従来原因不明とされてきた奇形症候群が遺伝子レベルで解析可能となり、これら奇形症候群の病因遺伝子がしばしばヒトの発生や他の多くの遺伝子の発現調節に関わる重要な役割を負っていることが解明されつつある。一般に、先天性多発奇形症候群の多くが遺伝子異常を原因としており、根本治療は困難で、発生頻度は数万出生に1例である場合がほとんどである。こうした希少難治性疾患である奇形症候群の診療指針を明らかにすることは極めて重要である。医療サイドの理解が得られ、合併症管理に有用となる。さらに自然歴に関する情報は、将来に対する親の不安を取り除くことを可能とし、結果として長期的予後の改善が期待できる。

神奈川県立こども医療センターは、京浜地区成育医療施設として、先天奇形症候群を含めた希少難病の医療管理を行っている。今回、奇形症候群の一つであるヤング・シンプソン症候群の診療指針をまとめ、さらに治療法開発に不可欠となる検体共有のための難病バンクへの細胞寄託システムを整備したので、その流れをまとめた。

B. 研究方法

ヤング・シンプソン症候群は、1987年に顔貌異常、先天性心疾患、甲状腺機能低下症、重度精神遅滞を呈する原因不明の奇形症候群で、その病因・病態の解明が進みつつある。平成22年度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診断基準作成と実態把握に関する研究(研究代表者黒澤健司)」に

より、臨床像は極めて均一であり、症候群としても明確な疾患範疇として確立できることがわかった。2011年に海外のグループにより責任遺伝子がKAT6Bと同定されて以降、遺伝子レベルでの正確な診断に基づく診療指針の確立が重要となっている。上記研究班で収集された遺伝子レベルでの確定症例の各臨床症状を見直し、新たに診療指針をまとめた。合併症の羅列でなく、成長・発達ごとの指針となるように配慮した。さらに、ヤング・シンプソン症候群は、histone acetyltransferase活性を有すKAT6Bを原因遺伝子とするが、その発症メカニズムはほとんど解明されていない。そこで、基礎研究の促進を目的として、検体共有のための難病バンク(独立行政法人医薬基盤研究所難病研究資源バンク)への細胞寄託を進めるため、施設内倫理審査および寄託手続きについてまとめた。

C. 研究結果

診断基準:

- 1) 精神遅滞: 中等度から重度
- 2) 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
- 3) 骨格異常: 内反足など
- 4) 内分泌学的異常: 甲状腺機能低下症
- 5) 外性器異常: 主に男性で停留精巣および矮小陰茎
- 6) 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
- 7) 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。

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

鑑別診断・同義語:

Ohdo 症候群

Say/Barber/Biesecker/Young-Simpson type of Ohdo Blepharophimosis-mental retardation (BMR)症候群

除外診断: 眼瞼裂狭小・眼瞼下垂・逆内眼角贅皮症候群(眼瞼裂狭小症候群; Blepharophimosis ptosis epicanthus inversus syndrome BPES)

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）

診療指針

新生児期

出生後間もなくからの、呼吸障害、哺乳障害が目立ち、多くの医療管理が必要となる。哺乳不良に関しては経管栄養も検討する。新生児・周産期専門医が揃った施設での医療管理が望ましい。呼吸障害に対しては呼吸評価のもとでの適切な呼吸管理が必要となる。内反足は出生時から目立つものが多く、小児整形外科医による評価と対応（ギプス固定など）を必要とする。甲状腺機能低下は新生児期から検査上明らかになることがあるので、評価を行う。異常がない場合も再評価は必要。心臓超音波による先天性心疾患の検索は不可欠である。著しい脳奇形などは報告されていないが、新生児脳超音波検査も必要である。新生児聴覚検査（ALGO）検査で難聴が指摘される場合には、言語聴覚専門士、小児耳鼻咽喉科専門医による評価が必要となる。新生児期にはほとんど目をあけることがなく、眼瞼裂狭小もあり、眼科的評価が極めて難しい。小児眼科専門医師の評価が不可欠である。症状の組み合わせから、比較的早い段階でヤング・シンプソン症候群を鑑別の一つに挙げるべきである。ただし、除外診断は重要で、他の奇形症候群や染色体異常症を各種の検査解析で否定したのちに、ヤング・シンプソン症候群の診断を下すことが望ましい。上述のように新生児乳児期から医療管理を必要とされることが多いために、両親の理解を得るためにも早い段階での診断は重要であるが、医療サイドには慎重な対応が求められる。

乳児期

親の疾患理解と、各専門領域の合併症管理が本格的に進む時期である。耳鼻咽喉科では難聴評価とそれに対する補聴器の作成、整形外科では内反足に対するギプス固定と難治例に対する観血的修復術の計画策定、眼科では積極的な眼科的評価が求められる。新生児期の哺乳障害は、乳児期には改善傾向が認められ、経口哺乳練習も組み入れて行く。リハビリテーションの参加も自宅での生活リズムが安定した時点で考慮すべき問題である。新生児からこの乳児期までは、強いそり返りとそれと矛盾する筋緊張低下が目立つので、小児リハビリテーション専門医の評価と訓練は重要である。不明熱を繰り返す場合には、泌尿器系合併症を疑い、小児泌尿器の専門医の評価を受ける。また、外性器異常（停留精巣など）についても同様である。

幼児期

このころから自閉的傾向から人懐こい行動への大きな変化が目立ってくる。社会性の獲得が進むことと一致しているかもしれない。集団療育への参加も社会性獲得の手段として重要である。内反足手術と治療の結果、歩装具での立位歩行が促される。運動能力の拡大がみられる時期である。言語も含めた多方面からの療育訓練が求められる。

眼科では正確な評価が可能となり、本格的な眼鏡処方がなされることになる。

幼児期後期から学童期

手術を要する医療管理も一段落の時期となる。身辺自立を目指した生活指導も重要となる。表出言語と理解言語の差が極めて大きいことは考慮すべきことで、様々な表現手段を用いての理解を促すことも重要かもしれない。就学については地域の状況や親の意向、合併症の程度も考慮して総合的に対応する。歩行の不安定性はこの時期も目立つために、安全面は重視する。第二次性徴の発来は男女ともに認めるが、男児でやや遅い傾向がある。調査数が少ないため限定されるが、二次性徴の発来時期とパターンは一般健常集団との差は小さい。しかし、女児では不順月経などが目立つことがある。

青年期以降

青年期以降の情報は乏しいが、退行や能力低下などは目立っていない。医療管理としては専門医による定期医療管理が必要である。

難病研究資源バンクへの細胞寄託

図のような形で流れを確立した。また、倫理審査承認を得た。

D. 考察

初年度では計画通りに、ヤング・シンプソン症候群の診療指針の作成を達成した。ヤング・シンプソン症候群は、国内ではほとんど報告がなく、極めてまれな奇形症候群と考えられてきた。しかし、今回責任遺伝子が同定され、遺伝子診断により明確な診断が得られた症例は、京浜地区成育医療施設である神奈川県立こども医療センター1施設だけでも確定例4例が確認された。さらに疑い例もあげると数例の追加症例が想定され、10万出生に1例と想定された発生頻度に矛盾ないことが推察される。国内他の地域での診断症例がないのは、診断基準や診療指針が明確でないことに由来するかもしれないので、今回の確立は極めて重要と思われる。さらに、ヤング・シンプソン症候群責任遺伝子 KAT6B は、histone acetyltransferase 活性を有し、MOZ/MORF 複合体を構成して転写活性を有するタンパクである。同様の histone acetyltransferase 活性を有する転写因子として CREBBP があり、これも臨床的には Rubinstein-Taybi 症候群の原因遺伝子として知られている。また、さらに同様に histone methyltransferase の一つである MLL2 も代表的奇形症候群の一つである Kabuki 症候群の責任遺伝子である。ヤング・シンプソン症候群をはじめとしたこれらのヒストンタンパク修飾因子を原因とする奇形症候群の病態は、極めて複雑で、医療管理上も困難を伴う。正確な病態解明と新規治療法の開発のためには、患者由来の細胞を用いた実際の病態に即した疾患モデルの構築が必要となる。そのためにも、今回の難病バンク寄託のシステムを確立したことは有意義と考えられた。

E. 結論

奇形症候群の一つであるヤング・シンプソン症候群の診療指針をまとめ、さらに治療法開発に不可欠となる検体共有のための難病バンクへの細胞寄託システムを整備した。従来病態が不明とされてきた希少難治性疾患である奇形症候群の診療指針を明らかにすることは極めて重要である。医療サイドの理解が得られ、合併症管理に有用となる。さらに自然歴に関する情報は、将来に対する親の不安を取り除くことを可能とし、結果として長期的予後の改善が期待できる。さらなら疾患の拡大と治療を目指した基礎研究の推進が課題である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 石川亜貴、榎本啓典、古谷憲孝、室谷浩二、朝倉由美、安達昌功、黒澤健司 CHARGE 症候群 26 例の臨床的検討 日児誌 2012;116:1357-1364.
 - 2) Tachibana Y, Aida N, Enomoto K, Iai M, Kurosawa K. A case of Sjögren-Larsson syndrome with minimal MR imaging findings facilitated by proton spectroscopy. Pediatr Radiol. 2012;42:380-382.
 - 3) Kurosawa K, Enomoto K, Tominaga M, Furuya N, Sameshima K, Iai M, Take H, Shinkai M, Ishikawa H, Yamanaka M, Matsui M, Masuno M. Spastic quadriplegia in Down syndrome with congenital duodenal stenosis/atresia. Cong Anom 2012;52:78-81.
 - 4) Kurosawa K, Masuno M, Kuroki Y. Trends in occurrence of twin births in Japan. Am J Med Genet Part A 2012;158A:75-77.
 - 5) 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 2012;52:106-110.
 - 6) Enomoto K, Kishitani Y, Tominaga M, Ishikawa A, Furuya N, Aida N, Masun M, Yamada K, Kurosawa K. Expression Analysis of a 17p Terminal Deletion, including YWHAE, but not PAFAH1B1, associated with normal brain structure on MRI in a young girl. Am J Med Genet Part A 2012;158A:2347-2352.
 - 7) 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.
 - 8) Asakura Y, Muroya K, Sato T, Kurosawa K, Nishimura G, Adachi M. First case of a Japanese girl with Myre syndrome due to a heterozygous SMAD4 mutation. Am J Med Genet A. 2012;158:1982-6.
2. 学会発表
 - 1) 黒澤健司、富永牧子、榎本啓典、石川亜貴、齋藤敏幸、永井淳一、和田敬仁、小坂仁、古谷憲孝、升野光雄 マイクロアレイ染色体検査の需要の推定 第 35 回日本小児遺伝学会 2012.4.19. 久留米
 - 2) 富永牧子、榎本啓典、石川亜貴、古谷憲孝、安達昌功、小坂仁、升野光雄、黒澤健司 小児病院におけるマイクロアレイ CGH の臨床導入 第 115 回日本小児科学会 2012.4.20-22. 福岡
 - 3) 黒澤健司、富永牧子、和田敬仁、鮫島希代子、石川亜貴、高野亨子、井合瑞江、小坂仁、山下純正 小児病院におけるマイクロアレイ CGH 染色体検査の問題点 第 54 回日本小児神経学会 2012.5.17-19. 札幌
 - 4) 榎本啓典、近藤達郎、水野誠司、安達昌功、室谷浩二、眞鍋理一郎、SengstagThierry、富永牧子、石川亜貴、黒田友紀子、古谷憲孝、西川智子、山内泰子、井田一美、成戸卓也、升野光雄、黒澤健司 Trio+1 エクソーム解析による Young-Simpson 症候群の責任遺伝子同定 第 57 回日本人類遺伝学会 2012.10.24-27. 東京
 - 5) 黒田友紀子、榎本啓典、富永牧子、古谷憲孝、齋藤敏幸、永井淳一、升野光雄、黒澤健司 知的障害、肥満を認めた 17p13.1-p13.2 重複の女児例 第 57 回日本人類遺伝学会 2012.10.24-27. 東京
 - 6) 大城亜希子、富永牧子、古谷憲孝、黒田友紀子、井合瑞江、升野光雄、黒澤健司 Down 症候群責任領域を含む 2.6Mb の 21q22 部分欠失の一男児例 第 57 回日本人類遺伝学会 2012.10.24-27. 東京
 - 7) 成戸卓也、井田一美、黒田友紀子、富永牧子、榎本啓典、古谷憲孝、黒澤健司 デスクトップ型次世代シーケンサーを用いた歌舞伎症候群の MLL2 遺伝子変異解析 第 57 回日本人類遺伝学会 2012.10.24-27. 東京
 - 8) 井田一美、成戸卓也、富永牧子、黒田友紀子、古谷憲孝、中川栄二、後藤雄一、升野光雄、黒澤健司 MID1 遺伝子の一部を含む Xp22.2 に 310kb の微細欠失を認めた Opitz/BBB 症候群の 1 家系 第 57 回日本人類遺伝学会 2012.10.24-27. 東京
 - 9) 榎本啓典、菅原祐之、保立麻美子、元吉八重子、畠井芳穂、水谷修紀、黒澤健司 まれな合併症を伴う TSC2-PKD1 隣接遺伝子症候群の一例 第 57 回日本人類遺伝学会 2012.10.24-27. 東京
 - 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 America Society of Human Genetics, San Francisco 2012.11.6-10.
 - 11) 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 America
Society of Human Genetics, San Francisco
2012.11.6-10.

- 12) Kuroda Y, Saito T, Nagai J, Ida K, Naruto T,
Masuno M, Kurosawa K. Microdeletion of
19p13.3 in a girl with Peutz-Jeghers syndrome,
intellectual disability, hypotonia, and dysmorphic
features. 62nd America Society of Human
Genetics, San Francisco 2012.11.6-10.
- 13) Enomoto K, Sugawara Y, Hotate H, Motoyoshi Y,
Hatai Y, Mizutani S, Kurosawa K. TSC2-PKD1
contiguous deletion syndrome with aortic
stenosis and severe myopia. 62nd America
Society of Human Genetics, San Francisco
2012.11.6-10.

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

課題名 「先天異常症候群患者の保存細胞の難病研究資源バンクへの寄託」により収集された患者試料の受入（共同事業）

情報および試料の流れ図

試料 →
情報 ……→

