

201231157A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）

診断未定多発奇形・発達遅滞の実態把握と  
病因・病態の解明に関する研究

平成 24 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 黒澤 健司

平成 25 年（2013）年 3 月

# 目次

## I. 総括研究報告

診断未定多発奇形・発達遅滞の実態把握と病因・病態の解明に関する研・・・・・・・・・・	1
黒澤健司	

## II. 分担研究報告

診断未定多発奇形・発達遅滞症例の発生頻度、ならびにマイクロアレイ染色体検査の需 要に関する研究・・	17
黒澤健司	

次世代シーケンサーによる染色体欠失検出の試み・・・・・・・・・・・・・・・・	24
小崎健次郎	

診断未定多発奇形・発達遅滞の診断アルゴリズムの確立・・・・・・・・	28
小崎里華	

診断未定多発奇形・発達遅滞の発生頻度・診断ならびに患児家族支援に関する研究・・	31
大橋博文	

マイクロアレイ解析による先天異常症候群の臨床研究・・・・・・・・	35
岡本伸彦	

先天多発奇形精神遅滞（MCA/MR）患児を対象とした診療データベースの構築とマイ クロアレイスクリーニングの検討・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	40
水野誠司	

診断未定多発奇形・発達遅滞を示す患者の病因解明・・・・・・・・	45
山本俊至	

先天性肋骨異常を伴う先天性脊柱変形の病態と重症度の判定基準策定に向けて・・	48
川上紀明	

III. 資料・・・・・・・・・・・・・・・・	51
-------------------------	----

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表・・・・・・・・	53
----------------------------	----

V. 研究成果に関する刊行物・別刷・・・・・・・・	63
---------------------------	----

# I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）  
総括研究報告書

診断未定多発奇形・発達遅滞の実態把握と病因病態の解明に関する研究

研究代表者 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**

乳児新生児死亡の第1を占める先天異常に分類され、原因不明で診断が確定しない多発奇形・発達遅滞症例は、MCA/MR (multiple congenital anomalies/mental retardation)、あるいは、MCA/DD・ID (developmental delay・intellectual disability) と表現されるが、疾病統計に表れることがなく、具体的な発生頻度の評価や病態把握もなされない。しかし、多発奇形に由来する多くの合併症を有し、また発達遅滞に対しては養育・教育環境の整備が必要であり、患者および患者家族の負担は病名のある希少難病の場合と差はない。この診断未定多発奇形・発達遅滞 (MCA/DD・ID) の診断法の確立と原因を解明し、病態を把握し、発生頻度の推定を行うことを目的として研究を進めた。MCA/DD・ID は遺伝的異質性が極めて高く、結果として全ゲノムを対象とするマイクロアレイ染色体検査での解析が診断検査として最も有用であった。マイクロアレイ染色体検査適応症例 (需要)、つまり MCA/DD・ID は少なくとも500出生に1例と考えられ、遺伝外来受診集団を手掛かりとした場合、2つの小児病院での推定はほぼ一致したものであった。マイクロアレイ染色体検査を実際に診断として用いた場合の陽性検出率も、施設やプラットフォームが異なりながらも、海外報告および国内施設での実施結果がほぼ一致 (10-15%) したことは、臨床検査としての普遍性を証明した。病態の把握では、実施施設から報告された各症例はゲノムベースで疾患の成り立ちが検討可能となった。診断のみならず病態の把握の点でもマイクロアレイ染色体検査は極めて有用であることが判明した。さらに、これまでメンデル遺伝病と考えられていた複数の疾患の病因解明の手掛かりとなる情報もえることができた。マイクロアレイ染色体検査は我が国においても早急に臨床検査として導入すべき遺伝学的検査であることを確認した。原因が依然として明らかとなっていない約9割におよぶ症例集団への対応、生体試料を用いた分子レベルでの病態解明などが今後の課題となる。

## 研究組織

### 研究分担者

小崎健次郎（慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター 教授）  
小崎里華（国立成育医療研究センター遺伝診療科 医長）  
大橋博文（埼玉県立小児医療センター遺伝科 科長）  
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 主任部長）  
水野誠司（愛知県心身障害者コロニー中央病院臨床 第1部長）  
山本俊至（東京女子医科大学統合医科学研究所 准教授）  
川上紀明（国家公務員共済組合連合会名城病院整形外科 部長）

### 研究協力者

黒田友紀子（神奈川県立こども医療センター遺伝科 医師）  
成戸卓也（同 研究員）  
井田一美（同 研究員）  
大橋育子（同 医師）  
榎本啓典（JA とりで総合医療センター小児科 医師）  
富永牧子（昭和大学横浜市北部病院小児科 医師）  
清水健司（埼玉県立小児医療センター遺伝科 医長）

## A. 研究目的

我が国の乳児死亡および新生児死亡の原因の第1位は「先天奇形、変形および染色体異常」で20年以上変わらない。生産児の2-3%は、先天性の奇形を有している。死産児ではさらに頻度は上がり、15-20%で先天性の奇形が認められる。しかし病因別にみると多くは原因不明に分類される。特に原因が不明で診断がつかない多発奇形・発達遅滞症例は、MCA/MR (multiple congenital anomalies/mental retardation)、あるいは、MCA/DD・ID (developmental delay・intellectual disability) と記述され、一つの疾患群としてまとめられる。しかし、診断がつかないこの一群は、診断名がないために疾病統計に表れることがなく、具体的な発生頻度の評価や病態把握もなされ

ない。にもかかわらず、多発奇形に由来する多くの合併症を有し、また発達遅滞に対しては養育・教育環境の整備が必要であり、患者および患者家族の負担は病名のある希少難病の場合と差はない。本研究は、この診断未定多発奇形・発達遅滞

(MCA/DD・ID) の診断法の確立と原因を解明し、病態を把握し、発生頻度の推定を行うことを目的としている。研究班は実際にMCA/DD・IDの解析研究、および医療管理の専門家から構成した。発生頻度の推定、診断技術として期待されるマイクロアレイ染色体検査の有用性と需要、診断アルゴリズムの確立などをまとめた。

## B. 研究方法

①小児病院遺伝外来受診群を手掛かりと

した MCA/DD・ID 発生頻度の推定

a) 神奈川県立こども医療センター（黒澤分担研究者）

遺伝外来初診症例を対象とし、1999年から2010年までの12年間の状況をまとめた。臨床診断および評価は、MCA/DD・IDの診断医療管理に経験が豊富な小児科専門医・臨床遺伝専門医によった。評価は臨床診断の他に、診断に基づく種々の遺伝学的検査（染色体標準G分染法、遺伝子シーケンス解析、サブテロメア FISH スクリーニング、High resolution melting 解析スクリーニング、マイクロアレイ染色体検査など）を組み合わせ、診断解析を進めた。診断分類としては、a) 既知症候群、b) 染色体異常症（染色体標準G分染法で確定が可能）、c) MCA/DD・ID（症状から既知症候群が想定できない）、d) その他（遺伝カウンセリング）、の4つの範疇に受診症例を分類した。受診は院内併診と院外からの紹介によった。

b) 埼玉県立小児医療センター（大橋研究分担者）

埼玉県という比較的人口の多い県（人口約700万人；年間出生数約6万人）の第三次小児医療施設である埼玉県立小児医療センターにおける直近の平成23年度1年間の遺伝科初診の統計を参考として集計した。

②マイクロアレイ染色体検査の解析精度と需要（黒澤、大橋、水野、小崎里華、各研究分担者）

a) 神奈川県立こども医療センター

マイクロアレイ染色体検査の適応は、ACMGのガイドライン（Manning et al., 2010）を基本とし、主にMCA/DD・IDを対象（臨床症状の組み合わせから特定既知

症候群が想定できず、標準染色体G分染で異常を認めない）とした。2011年4月から2013年2月までに提出された864例のうち、上記適応を満たした院内症例557例であった。マイクロアレイ染色体検査で得られたゲノムコピー数変異（CNV: Copy number variant）は、「臨床的意義不明」「臨床的意義なし」「臨床的意義あり」と、担当小児科医にわかりやすくするために3つに分類し報告した。解析は、マイクロアレイ解析システム（Agilent Technologies）を用いてデータ解析はGenomic Workbench（同）によった。臨床的意義あるCNVが検出された場合には、FISHあるいは定量PCR法による罹患者および両親解析による診断の確定を基本とした。

b) 埼玉県立小児医療センター

埼玉県立小児医療センターでは遺伝検査室を設置して当センターに受診する患者の遺伝学的診断を一元的に行っている。平成23年度の遺伝学的検査の実施の実態を検討した。マイクロアレイ染色体検査は76例を対象とした。

c) 愛知県心身障害者コロニー中央病院

汎用データベースソフトにて先天異常症候群診断用の施設内データベースを作成。2010年～2012年12月の間に受診歴のある患児から、先天多発奇形/精神遅滞（MCA/MR）症例を抽出し、42例の同意を得られた症例に対してマイクロアレイ染色体検査を行った。

d) 国立成育医療研究センター

診断未確定の多発奇形・精神運動発達遅滞児が集積された診療症例を対象に、アレイCGH,MLPA法などの新規診断技術を用いて、確定診断のために遺伝学的解析を行った。マイクロアレイ染色体検査を49例で行った。

③次世代シーケンサーによる染色体欠失の試み（小崎健次郎研究分担者）

全遺伝子の翻訳領域をアジレント社 SureSelect を用いて濃縮した後、イルミナ社 MiSeq によりシーケンシングを行った。シーケンス断片をソフトウェア bwa を用いてヒトの参照配列 (hg19) に整列させた。さらに、ソフトウェア GATK により局所的な整列を行った。完全に重複していて PCR のアーチファクトと考えられる断片についてはソフトウェア Picard を用いて除去したのち、各塩基あたりの読み深度を評価した。正常検体由来の読み深度の平均値を求め、検体の読み深度と比較した。分析のアルゴリズムに Li らの Contra プログラムを用いた。対話的に解析を進めるための独自のスクリプトを作成した。分析のパラメータはデフォルトの値を用いた。得られた領域は bed ファイル形式に変換し、ゲノムデータ表示ソフトウェア igv により表示した。既知のコピー数多型（欠失・挿入）を、公的データベースより入手し、同時に表示させた。

④MCA/DD・ID の診断アルゴリズムの確立（小崎里華研究分担者）

診断未確定の多発奇形・精神運動発達遅滞児が集積された診療症例を対象に、アレイ CGH, MLPA 法などの新規診断技術を用いて、確定診断のために遺伝学的解析を行った。解析に用いたアレイは Agilent 社 human genome 180K をプラットフォームとし、UCSC hg18 (NCBI Build 36.1 March 2006), 解析は Agilent Genomic Workbench で行った。Cut off 基準や CNV の判定においては、ACMG ガイドライン (Genet

Me13;680-685,2011)等を参照し、国際基準に沿って解析を行い、検査の質の保証につとめた。また「難病・がん等の疾患分野の医療の実用化事業」と連携のため、通常アレイ CGH で解析されるサイズの遺伝子欠失が次世代シーケンサーによって検出可能かどうかの検討を開始した。解析のためにはコンピュータプログラム Contra を使用している。分子遺伝学的に診断が確定された症例については、国内外のデータベースの検索を通じて近縁症例を収集し、臨床症状と遺伝学的異常の関係について検討した。検査実施において、分担研究者の所属施設の倫理委員会にて承認されている。

⑤MCA/DD・ID の患者家族支援に関する研究（大橋研究分担者）

埼玉県立小児医療センターでは、同じ疾患をもつ患児・家族と一緒に集まって、情報の提供と共有、そして患者家族間の交流を通じた心理支援（ピアカウンセリング）を目指した“先天異常症候群集団外来”に取り組んでいる。この集団外来が患者・家族の支援にどのように貢献しているかについて、本年度の集団外来参加家族へアンケート調査を行った。アンケートの内容は、今の気持ちとして、外来に参加してよかったか？、目的を果たすことができたか？、役に立つ情報が得られたか？、次回の集団外来に参加したいか？という観点から、とてもそう思う、そう思う、どちらでもない、そう思わない、全くそう思わない、の5段階の中から選択し、さらに具体的な気持ちを自由に記載してもらおう。また、現在子育てに困っていること、または工夫していることなどについても記載してもらおうこととした。

⑥MCA/DD・ID を対象とした診療データベースの構築とマイクロアレイ染色体検査（水野研究分担者）

汎用データベースソフトにて先天異常症候群診断用の施設内データベースを作成。2010年～2012年12月の間に受診歴のある患児から、本データベースを用いて特定の検索語句を用いて先天多発奇形/精神遅滞（MCA/MR）症例を抽出する。いずれも染色体Gバンド分染法で異常が検出されていない症例を抽出対象とした。

⑦MCA/DD・ID の診断と病態の把握（岡本、山本、川上、各研究分担者）

a, b) 奇形・発達遅滞を示す患者のうち、従来のG-band法では異常が認められなかった診断未定患者を対象にマイクロアレイを用いた解析を行った。異常が認められた場合には、基本的にFISH法で確認し、*de novo*の有無を調べるために両親解析を行った。診療録など種々の医療記録を手掛かりとして病態を明らかにした。

c) 先天性肋骨異常を伴う先天性石柱変形の病態と重症度の判定基準策定

平成21年度から開始された胸郭不全症候群の全国調査にて収集し得た10歳以下の年齢において未治療で、最低2年以上の経過観察し得た肋骨異常を伴った先天性側弯症患者70人を対象とした。症例は3群に分けてその進行度を評価し、肋骨異常、脊椎の奇形タイプを考慮して検討した。

### C. 研究結果

①小児病院遺伝外来受診群を手掛かりとしたMCA/DD・ID発生頻度の推定

a) 神奈川県立こども医療センター（黒澤分担研究者）

遺伝外来受診状況は、神奈川県内の小児

遺伝性疾患・先天異常の発生状況を反映し、さらに医療ニーズも反映していることが推察される。1999年から2010年までの12年間に神奈川県立こども医療センター遺伝外来を受診した3663例を診断・受診内容別に分類し、その受診傾向からMCA/DD・IDは少なくとも500出生に1例で、この推測値は最小見積もりとみなされた。

b) 埼玉県立小児医療センター（大橋研究分担者）

平成23年度の遺伝科初診341例を検討した。染色体異常症が130例、診断不明（MCA/MR）が66例（19%）であった。ダウン症を除いた場合にはMR/MCAは27%を占めた。

②マイクロアレイ染色体検査の解析精度と需要（黒澤、大橋、水野、小崎里華、各研究分担者）

a) 神奈川県立こども医療センター

MCA/DD・ID557例に対して診断目的にマイクロアレイ染色体検査を行い、14%に臨床的意義あるCNVを検出した。

b) 埼玉県立小児医療センター

マイクロアレイ解析は76例に行い異常率は11%であった。

c) 愛知県心身障害者コロニー中央病院

診断が未確定の先天多発奇形/精神遅滞（MCA/MR）患者を特定のキーワードを用いて抽出した42例を対象に、マイクロアレイ染色体検査（限界感度約150Kb）を順次施行し、4名のコピー数異常を診断した。

d) 国立成育医療研究センター



マイクロアレイ CGH 解析を行った 49 症例のうち、解析終了 37 症例、結果陽性 6 症例であった(2012 年 4 月 - 2013 年 3 月)

③次世代シーケンサーによる染色体欠失の試み(小崎健次郎研究分担者)

アレイ CGH 検査で 16 番染色体短腕に欠失を認める患者について次世代シーケンサーを用いた解析でも、欠失を証明することができた。一方で、アレイ CGH では欠失の無い範囲についても欠失が示唆された。アレイ CGH 検査をゴールドスタンダードと考えるならば、Contra による解析結果の特異度が低いと予測される。

④MCA/DD・ID の診断アルゴリズムの確立(小崎里華研究分担者)

眼球の発生に関わる遺伝子の 2 重欠失の症例、18 番環状染色体モザイクによる Pitt-Hopkins 症候群症例、全前脳胞症 - 裂手・裂足症(Hartsfield 症候群)が Xq24 重複により発症することなどを国際誌に発表することが出来た。

⑤MCA/DD・ID の患者家族支援に関する研究(大橋研究分担者)

本年 6 月から 12 月まで、毎月 2 回、集団外来を計 14 回の開催だった。参加家族数は 2 ~ 30 (平均 12) 家族、他県からの参加家族も平均 3 家族あった。アンケート(回収率 67%)では、とてもよかった 71%、よかった 28%をあわせて 99%。どちらでもないとの評価の方が 1 名のみであった。

⑥MCA/DD・ID を対象とした診療データベースの構築とマイクロアレイ染色体検査(水野研究分担者)

FileMakerPro (ファイルメーカー社) を用いて、診療と診断に必要な下記の項目でフィールドを作成し、一画面で患者の主要な情報が一覧できるように作成した。

⑦MCA/DD・ID の診断と病態の把握(岡本、山本、川上研究分担者)

a) 大阪府離母子保健総合医療センター

マイクロアレイ染色体検査でメンデル遺伝病の責任遺伝子を含む領域を欠失した 5 例を検出し、病態を明らかにした。(症例 1) 2p24.3 欠失による Feingold 症候群、(症例 2) 15q14 微細欠失による Legius 症候群、(症例 3) 2q24 微細欠失による SCN1A 欠失に伴う多発先天異常、運動発達遅滞、てんかんの乳児、(症例 4) TWIST1 遺伝子欠失による Saethre-Chotzen 症候群、(症例 5) MITF を含む 3p14 欠失による Waardenburg syndrome type IIA。

b) 東京女子医科大学

2 人の患者において、過去に 1 例だけ報告のある 3p21.31 の微細欠失を認めた。患者は 2 人とも女性であり、乳児期から発達の遅れが認められていた。特徴的な顔貌と低身長、高 CK 血症を認め、頭部 MRI 検査で白質障害を認めた。これらの症状は非常に特徴的であり、臨床的に認識可能な症候群であると考えられた。過去の 1 例を加えた 3 例で共通して欠失している約 1-Mb の領域に責任遺伝子が存在すると考えられる。

c) 先天性肋骨異常を伴う先天性石柱変形の病態と重症度の判定基準策定(川上研究分担者)

症例は 56 例が片側性の肋骨異常、16 例が両側性の肋骨異常を伴っていた。片側性

の56例では初診時の側弯は $46.9\pm 26.0^\circ$ であったが、最終観察時 $65.7\pm 30.7^\circ$ まで進行していた。両側性の肋骨癒合症例では臨床上問題となる側弯を有せず、Campbellらの一次性の胸郭不全症候群(Thoracic insufficiency syndrome: TIS)の分類ではすべてIIIaに属する胸郭変形を伴っていた。SALも有意な低下は認められなかった。片側性の症例における側弯の進行度は乳幼児期から幼児期で $5.0\pm 5.6^\circ/\text{年}$ 、幼児期から学童期で $2.3\pm 2.1^\circ/\text{年}$ 、学童期から思春期で $3.8\pm 2.2^\circ/\text{年}$ となっており、乳幼児期で最も悪化していた。臥位から立位への移行期における乳児期では、 $7.8\pm 7.0^\circ/\text{年}$ の最も大きい進行度を示していた。肋骨異常のタイプや部位との関係では、側弯の大きさは混合型、癒合、欠損、近接の順で大きく、進行度では混合、欠損、癒合、近接の順であった。併存疾患の検討では、Klippel-Feil症候群が12例と最多で、以下、先天性脊髄異常11例、先天性心疾患8例、鎖肛4例、先天性腎奇形2例、等であった。

#### D. 考察

第1年目の目標である診断未定多発奇形・発達遅滞(MCA/DD・ID)の発生頻度の推定、MCA/DD・IDの診断確定のためのマイクロアレイ染色体検査の解析精度と需要、診断アルゴリズムの確立、「難病・がん等の疾患分野の医療の実用化事業」との連携、MCA/DD・ID症例の病態の把握、を達成することができた。

MCA/DD・IDは遺伝的異質性が極めて高く、結果として全ゲノムを対象とするマイクロアレイ染色体検査での解析が診断検査として最も確実であることが分かった。適応症例(需要)は少なくとも500出生に1例と考えられ、遺伝外来受診集団を手掛

かりとした場合、2つの小児病院の結果はほぼ一致したものであった。マイクロアレイ染色体検査を実際に診断として用いた場合の検出率も、神奈川こども医療センター(14%)、埼玉県立小児医療センター(11%)、愛知県心身障害者コロニー(9.5%)、国立成育医療研究センター(16.2%)、と従来報告されている検出率10-15%とほぼ一致した値であることを確認できた。施設やプラットフォームが異なりながらも、海外報告および国内施設での実施結果がほぼ一致していることは、臨床検査としての普遍性を証明した。我が国ではまだ保険収載となっていないマイクロアレイ染色体検査の臨床検査としての早期の導入の根拠となる。また、病態の把握では、実施施設から報告された各症例はゲノムベースで疾患の成り立ちが検討可能となっている。つまり、診断のみならず病態の把握の点でもマイクロアレイ染色体検査は極めて有用であることが判明した。さらに、これまでメンデル遺伝病と考えられていた複数の疾患の病因解明の手掛かりとなる情報もえることができた。

マイクロアレイ染色体検査を施行するにあたっての注意点は日本小児遺伝学会ホームページでも喚起されており、今回の多施設研究でもDysmorphologyの経験が豊富な臨床遺伝専門医が行っているので、適正に施行されたと言える。今後の課題としては、さらに原因が依然として明らかとなっていない約9割におよぶ症例集団への対応、生体試料を用いた分子レベルでの病態把握、などが大きな課題となる。

#### E. 結論

診断や原因が明らかにされていない、しかも遺伝的異質性が極めて高く、その医療

負担が決して少なくない診断未定の多発奇形・発達遅滞の臨床検査としてマイクロアレイ染色体検査は早期に導入すべきである。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

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;42:380-2.

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.

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.

Saitsu H, Osaka H, Sugiyama S, Kurosawa K, Mizuguchi T, Nishiyama K, Nishimura A, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Harada N, Kato M, Matsumoto N. Early infantile epileptic encephalopathy associated with the disrupted gene encoding Split-Robo Rho GTPase activating protein 2 (SRGAP2). *Am J Med Genet Part A* 2012;158A:199-205.

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.

Asakura Y, Muroya K, Sato T, Kurosawa K, Nishimura G, Adachi M. First case of a Japanese girl with Myhre syndrome due to a heterozygous SMAD4 mutation. *Am J Med Genet A* 2012;158A:1982-1986.

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;171:301-5.

Takenouchi T, Enomoto K, Nishida T, Torii C, Okazaki T, Takahashi T, Kosaki K. 12q14 microdeletion syndrome and short stature with or without relative macrocephaly. *Am J Med Genet A*. 2012;158A:2542-4.

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*. 2012;158A:2537-41.

Kasahara M, Sakamoto S, Kanazawa H, Karaki C, Kakiuchi S, 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* 2012;16:230-234
- 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.* 2012;57:191-196
- 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.* 2012;158:514-518.
- Kosaki R, Kaneko T, Torii C, Kosaki K. EEC syndrome-like phenotype in a patient with an IRF6 mutation. *Am J Med Genet A.* 2012;158:1219-1220.
- Miyazaki O, Nishimura G, Sago H, Horiuchi T, Hayashi S, Kosaki R. Prenatal diagnosis of fetal skeletal dysplasia with 3D CT. *Pediatr Radiol.* 2012;42:842-852.
- 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).* 2012;52:82-86.
- 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.* 2012;158(7):1724-1728.
- 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* 2012 Oct;158A:2621-3.
- 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.* 2012 (in press)
- Miyake N, Mizuno S, Okamoto N, Ohashi H, Shiina M, Ogata K, Tsurusaki Y, Nakashima M, Saitsu H, Niikawa N, Matsumoto N. KDM6A Point Mutations Cause Kabuki Syndrome. *Hum Mutat.* 2012 [Epub ahead of print]
- Miyake N, Elcioglu NH, Iida A, Isguven P, Dai J, Murakami N, Takamura K, Cho TJ, Kim OH, Hasegawa T, Nagai T, Ohashi H, Nishimura G, Matsumoto N, Ikegawa S. PAPSS2 mutations cause autosomal recessive brachyolmia. *J Med Genet.* 2012 49:533-8
- 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.* 2012 129:e1621-5
- Abe Y, Aoki Y, Kuriyama S, Kawame H, Okamoto N, Kurosawa K, Ohashi H, Mizuno S, Ogata T, Kure S, Niihori T, Matsubara Y. Prevalence and clinical features of Costello syndrome and cardio-facio-cutaneous syndrome in Japan: findings from a nationwide epidemiological survey. Costello and CFC syndrome study group in Japan. *Am J Med Genet A.* 2012 158:1083-94

- 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 44:376-8
- Hayashi S, Okamoto N, Chinen Y, Takanashi JI, Makita Y, Hata A, Imoto I, Inazawa J. Novel intragenic duplications and mutations of CASK in patients with mental retardation and microcephaly with pontine and cerebellar hypoplasia (MICPCH). *Hum Genet* 2012 ;131:99-110
- 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* 2012;158A:97-102
- Kawazu Y, Inamura N, Kayatani F, Okamoto N, Morisaki H. Prenatal complex congenital heart disease with Loeys-Dietz syndrome. *Cardiology in the Young* 2012;22;116-119.
- 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* 2012;78:803-10.
- 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.* 2012;158A:514-8.
- 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;44:376-8.
- 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;158A:1292-303.
- 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* 2012;158A:1083-94.
- Shimajima K, Okamoto N, Suzuki Y, Saito M, Mori M, Yamagata T, Momoi MY, 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* 2012;57:593-60
- Shimada S, Okamoto N, Ito M, Arai Y, Momosaki K, Togawa M, Maegaki Y, Sugawara M, Shimajima K, Osawa M, Yamamoto T. MECP2 duplication syndrome in both genders. *Brain Dev.* 2012 Aug 6. [Epub ahead of print]
- Shimajima 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.* 2012 ;55:400-3.
- Wada Y, Kadoya M, Okamoto N. Mass spectrometry of apolipoprotein C-III, a simple analytical method for mucin-type O-glycosylation and its application to an autosomal recessive cutis laxa type-2 (ARCL2) patient. *Glycobiology.* 2012 ;22:1140-4.
- Miyake N, Mizuno S, Okamoto N, Ohashi H, Shiina M, Ogata K, Tsurusaki Y, Nakashima M, Saitsu H, Niikawa N, Matsumoto N. KDM6A Point Mutations Cause Kabuki Syndrome. *Hum Mutat.* 2012 Oct 17. [Epub ahead of print]
- 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;158A:3112-8.
- Miyake N, Mizuno S, Okamoto N, Ohashi H, Shiina M, Ogata K, Tsurusaki Y, Nakashima M, Saitsu H, Niikawa N, Matsumoto N. KDM6A Point Mutations Cause Kabuki Syndrome. *Hum Mutat.* 2012 Oct 17. doi: 10.1002/humu.22229. [Epub ahead of print]
- 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;158A:3112-8.
- 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;52:82-6.
- 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;158A:1292-303.
- 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 18;44:376-8
- 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.
- 山本俊至. 遺伝子解析とマイクロアレイ染色体検査, 子どものけいれん・てんかんガイド (奥村彰久、浜野晋一郎 編), 中山書店, 東京 (in press)
- 山本俊至 編 : 1p36 欠失症候群ハンドブック, 診断と治療社, 東京, 2012.
- 山本俊至 : 髄液検査, 発達障害支援ハンドブック (日本発達障害学会監修), 金子書房, pp22-23, 東京, 2012.
- 山本俊至 : 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, 診断と治療社, 東京, 2012.
- Yamamoto T, Shimojima K. Pelizaeus-Merzbacher disease as a chromosomal disorder. *Congenital Anomalies* (in press).
- 山本俊至. 隣接遺伝子症候群. 小児科学レクチャー (in press)
- 山本俊至. マイクロアレイ法. 小児科診療 76 (in press)
- 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. 脳と発達 (in press)
- 山本俊至. DNA チップで何がわかるの? (マイクロアレイ). 小児内科 44; 1703-6, 2012.
- 山本俊至. 疾患の責任遺伝子に関する研究の進歩. 脳と発達 44; 277-283, 2012.
- 山本俊至. マイクロアレイ染色体検査の臨床応用. 日小児誌 116; 32-39, 2012.
- 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)
- 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)
- 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)
- 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)
- 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)
- 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).
- 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)
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Shimajima 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.
- Shimajima K and Yamamoto T. Growth profiles of 34 patients with Wolf-Hirschhorn syndrome. *J Pediatr Genet* 1: 33-37, 2012.
- Takahashi I, Takahashi T, Sawada K, Shimajima 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.
- 川上紀明、辻太一、柳田晴久、他. 肋骨異常を合併したセント粘性側弯症; 成長期における自然経過の検討. *J Spine Research* 3(11): 1470-1474. 2012.
- 2. 学会発表**
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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 American Society of Human Genetics, San Francisco 2012.11.6-10.
- 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.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

## II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

診断未定多発奇形・発達遅滞症例の発生頻度、ならびに  
マイクロアレイ染色体検査の需要に関する研究

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

神奈川県立こども医療センター遺伝外来受診状況を手掛かりとして、診断未定多発奇形発達遅滞（MAC/DD・ID）の発生頻度を検討し、さらにこの MCA/DD・ID を対象としたマイクロアレイ染色体検査での陽性検出率と需要を明らかにした。1999 年から 2010 年までの 12 年間に神奈川県立こども医療センター遺伝外来を受診した 3663 例を診断・受診内容別に分類し、その受診傾向から MCA/DD・ID は少なくとも 500 出生に 1 例で、この推測値は最小見積もりとみなされた。MCA/DD・ID 557 例に対して診断目的にマイクロアレイ染色体検査を行い、14% に臨床的意義ある CNV を検出し、診断の確定が可能であった。この陽性検出率はプラットフォームに関わらずこれまでの海外の報告とも一致した。陽性症例のうち Smith-Magenis 症候群以外の recurrent CNV はほとんどなく、MCA/DD・ID は遺伝的異質性が極めて高く、結果として全ゲノムを対象とするマイクロアレイ染色体検査での解析が診断検査として最も確実であることが分かった。以上から、マイクロアレイ染色体検査は早急に臨床検査として導入すべきあると考えられた。

共同研究者

成戸卓也 神奈川県立こども医療センター  
一遺伝科  
井田一美 同 遺伝科  
黒田友紀子 同 遺伝科  
大橋育子 同 遺伝科

A. 研究目的

乳児死亡の原因の第 1 位は「先天奇形、変形および染色体異常」であることは、既に知られた事実である。これは新生児死亡も同様で、乳児死亡では昭和 60 年に、新生児死亡では平成元年に第 1 位になり、以後現在まで続いている。この傾向は先進諸

国に共通する。先天異常のヒトへの影響を端的に表している。生産児の 2-3% は、先天性の奇形を有し、新生児期に気付かれなくてもほとんどの奇形は 5 歳までには気付かれる。死産児ではさらに頻度は上がり、15-20% で先天性の奇形が認められる。先天異常は出生前に起因し、結果として出生時に認められる膨大な種類の疾患を総称し、形態的、または機能的、代謝や行動上の異常などを含む。なかでも、診断のつかない多発奇形・発達遅滞症例は、MCA/MR（multiple congenital anomalies/mental retardation）、あるいは、MCA/DD・ID（developmental delay・intellectual