

Ando T, Hoshika T, Barnett C, Ohashi H, Kawame H, Hasegawa T, Okutani T, Nagashima T, Hasegawa S, Funayama R, Nagashima T, Nakayama K, Inoue S, Watanabe Y, Ogura T, Matsubara Y. Gain-of-Function Mutations in RIT1 Cause Noonan Syndrome, a RAS/MAPK Pathway Syndrome. *Am J Hum Genet* 2013;93(1):173-80.

Ishikawa A, Enomoto K, Tominaga M, Saito T, Nagai JI, Furuya N, Ueno K, Ueda H, Masuno M, Kurosawa K. Pure duplication of 19p13.3. *Am J Med Genet A*. 2013 Sep;161(9):2300-4

Yasuda S, Imoto K, Uchida K, Machida D, Yanagi H, Sugiura T, Kurosawa K, Masuda M. Successful Endovascular Treatment of a Ruptured Superior Mesenteric Artery in a Patient with Ehlers-Danlos Syndrome. *Ann Vasc Surg*. 2013;27(7):975.e1-5.

## 2. 学会発表

黒田友紀子、大橋育子、井田一美、成戸卓也、升野光雄、黒澤健司 Marfan 類縁疾患に対する次世代シーケンサーを用いたターゲットシーケンス解析 第36回日本小児遺伝学会学術集会 2013.4.18. 広島

黒田友紀子、大橋育子、高野亨子、和田敬仁、小坂仁、松井潔、黒澤健司 先天奇形症候群での次世代シーケンサーによる網羅的遺伝子解析. 第116回日本小児科学会学術集会 2013.4.19-21. 広島

黒田友紀子、大橋育子、高野亨子、和田敬二、松井潔、小坂仁、黒澤健司 次世代シーケンサーを用いた小児神経疾患のターゲットシーケンス解析のワークフロー. 第55回日本小児神経学会学術集会 2013.5.30-6.1 大分

黒田友紀子、大橋育子、松浦久美、西川智子、黒澤健司 次世代シーケンサーを用いた遺伝子解析における遺伝カウンセリング. 第37回日本遺伝カウンセリング学会学術集会 2013.6.20-23.

Kuroda Y, Ohashi I, Saito T, Nagai J, Ida K, Naruto T, Masuno M, Kurosawa K. Targeted next-generation sequencing for the molecular genetic diagnostics of mandibulofacial dysostosis. 63rd American Society of Human Genetics, 2013.10.22-26. Boston

成戸卓也、黒田友紀子、大橋育子、黒澤健司 ベンチトップ型次世代シーケンサーを用いた小児疾患ターゲットシーケンスの臨床応用 日本人類遺伝学会第58回大会 2013.11.20-23. 仙台

大橋育子、黒田友紀子、成戸卓也、真鍋理一郎、吉武和敏、池尾一穂、黒澤健司 エクソーム解析により新規疾患関連遺伝子変異を同定し

た多発奇形・発達遅滞同胞例 日本人類遺伝学会第58回大会 2013.11.20-23. 仙台  
黒田友紀子、大橋育子、成戸卓也、高野亨子、和田敬仁、黒澤健司 Ciliopathy (Joubert 類縁疾患) パネルを用いた網羅的遺伝子解析 日本人類遺伝学会第58回大会 2013.11.20-23. 仙台

## G. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

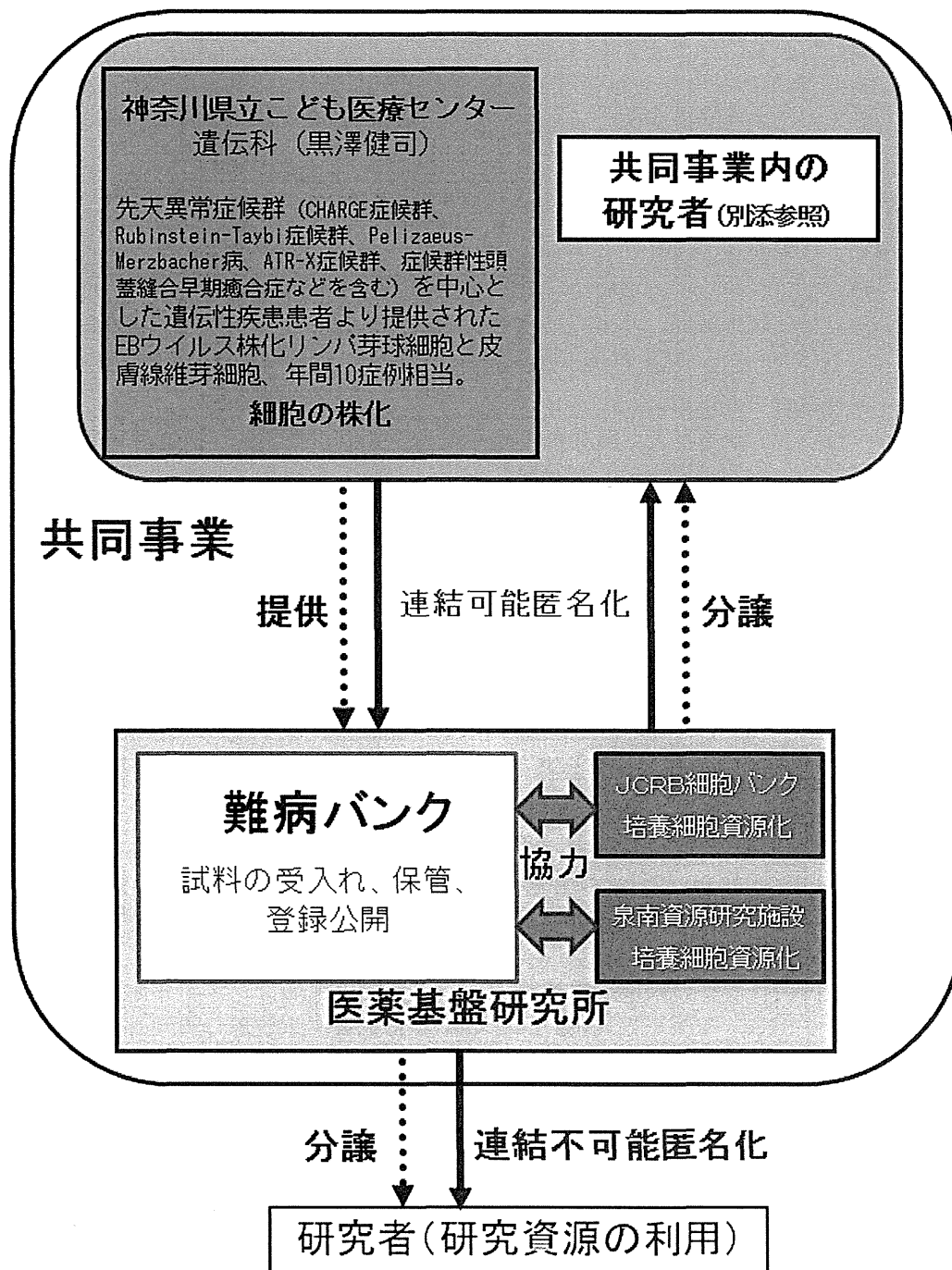
なし

2013版

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）

試料・情報の流れ図

試料 →  
情報 ……→



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

先天性異常症候群の疾患特異的情報の患者家族への提供に関する研究

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**

本年度は以下の3点の研究を行った、1) アンジェルマン症候群の疾患特異的成長手帳の作成。本研究班全体として作成した、先天異常症候群16疾患に関する疾患特異的成長手帳の1つである。2) 先天異常症候群の集団外来の推進。先天異常症候群の患者家族への情報の還元と心理支援の実践を目的としたもので、本年度は計15回の外来を開催した。参加家族数は4～27家族（平均1.2家族）、他県からの参加も平均3家族であった。すべての外来を合計すると、参加家族数は延べ181家族、参加人数は407名となった。本年度新たな形態の集団外来として、個別の疾患の枠を超えた疾患横断的な集団外来の開催も試みた。一つは、ピット・ホプキンス症候群とモワット・ウィルソン症候群の合同集団外来である。互いに稀少疾患であり、ともに重度の発達遅滞などの共通する症状をもつ。共通点と差異とを意識しつつ、疾患の自然歴と健康管理の情報提供と家族間の交流を行った。もう一つは、疾患の種類を問わず、共通して多くの患児・家族が遭遇する課題である就学をテーマとした疾患横断的な集団外来である。個別の集団外来を開催している23疾患（発達遅滞を伴う）の患児の中で、2015年度就学予定（5才児）と2016年就学予定（4才児）のもの62名を選び、外来の案内を行った。その結果16人（総人数31人）が参加した。3) “ダウン症候群における社会性に関連する能力の退行用症状の診断の手引き”の策定と周知。治験として“退行用症状が認められ、日常生活能力に支障がみられるダウン症候群患者を対象にしたプラセボ対照二重盲検比較試験及び非盲検長期継続試験”が行われているが、その前提として、このいわゆる急激退行とい病態の定義が明確となり、社会的な認知を得ることが重要と考えられるため、この病態についての診断の手引きの策定と周知を行った。

**研究協力者**

清水健司（埼玉県立小児医療センター遺伝科）

**A. 研究目的**

- 1) アンジェルマン症候群の疾患特異的健康管理手帳の作成。稀少疾患である本症候群について、疾患の自然歴に基づいて、年齢に応じた疾患特異的成長手帳を作成する。
- 2) 先天異常症候群の集団外来の推進。子どもが先天異常症候群と診断を受けた家族は深刻な孤独と不安を抱える。その状況において、診断とその後の健康管理を行う医療施設での疾患特異的な集団外来を通じた患者家族への情報の還元と心理支援の実践を目的としたもので、本年度も毎月1-2疾患の開催を行うこととした。
- 3) ダウン症候群における社会性に関連する能力の退行用症状の診断の手引き”の策定と周知。ダウン症候群の青年期以降に日常生活適応の水準が急激に低下する病態があり、“急激退行”（菅野らが1993年に提唱）と称され、その基盤には脳内のコリン作動性障害の存在が指摘されている。このコリン作動性障害を改善するアセチルコリンエステラーゼ阻害薬（アルツハイマー型認知症の対症薬）である塩酸ドネペジルの有効性が臨床研究により示唆されている。それを受けて治験として“退行用症状が認められ、日常生活能力に支障がみられるダウン症候群患者を対象にしたプラセボ対照二重盲検比較試験及び非盲検長期継続試験”が行われることとなった。その前提として、このいわゆる急激退行とい病態の定義が明確となり、社会的な認知を得ることが重要と考えられるため、この病態についての診断の手引きの策定と周知を行うこととした。

続試験”が行われることとなった。その前提として、このいわゆる急激退行とい病態の定義が明確となり、社会的な認知を得ることが重要と考えられるため、この病態についての診断の手引きの策定と周知を行うこととした。

**B. 研究方法**

- 1) アンジェルマン症候群の疾患特異的成長手帳の作成  
小崎班全体で、疾患横断的に共通のフォーマットを検討し、それに従った患者の年齢に応じたチェックポイントを明示したアンジェルマン症候群の疾患特異的成長手帳を作成する。
- 2) 先天異常症候群の集団外来の実践  
本年度も、各種先天異常症候群についての集団外来を推進した。比較的頻度が高く受診患者数が多い疾患をはじめ、共有すべき重要な情報や新たな知見がある場合、臨床研究の推進との関連がある場合、新たに診断を受けた患児や集団外来開催の家族からの希望が多い場合などを勘案して疾患を選定して開催した。
- 3) “ダウン症候群における社会性に関連する能力の退行用症状の診断の手引き”の策定と周知。  
本研究班と密接に連携している日本小児遺伝学会（理事長：小崎健次郎研究班長；薬事委員長：

大橋博文県有分担者)として、診断の手引きを策定し、学会ホームページから公開する。2010年度難治性疾患克服研究事業「急激退行症(21トリソミーに伴う)の実態調査と診断基準の作成」研究班が提唱した診断基準(平成22年度 総括・分担研究報告書;平成23(2011)年3月)を参考にした。

### C. 研究結果

#### 1) アンジェルマン症候群の疾患特異的成長手帳の作成

本研究班全体として策定した共通フォーマットに則して、アンジェルマン症候群の疾患特異的健康管理手帳を作成した。

#### 2) 先天異常症候群の集団外来の実践

平成25年度も先天異常症候群の集団外来を推進した(表1に実績を掲載)。4月から12月まで、月2回を基本に、計15回開催した。参加家族数は4~27家族(平均1.2家族)、他県からの参加も平均3家族であった。すべての外来を合計すると、参加家族数は延べ181家族、参加人数は407名となった。

本年度新たな集団外来の試みとして、個別の疾患の枠を超えた疾患横断的な集団外来を開催した。1)ピット・ホプキンス症候群とモワット・ウィルソン症候群の合同集団外来。互いに稀少疾患であり、それぞれ3家族と2家族をフォロー中であった。2疾患ともに重度の発達遅滞などの共通する症状をもつ。共通点と差異とを意識しつつ、疾患の自然歴と健康管理の情報提供と家族間の交流を行ったが、アンケート結果では大変有意義との回答を得た。2)就学をテーマとした疾患横

断的集団外来。疾患の種類を問わず、共通して多くの患児・家族が遭遇する課題がある。その代表の1つが就学問題である。本年、この就学をテーマとして疾患横断的な集団外来の開催した。具体的には、個別の集団外来を開催している23疾患(発達遅滞を伴う)の患児の中で、2015年度就学予定(5才児)と2016年就学予定(4才児)のもの62名を選び、外来の案内を行った。その結果16人(総人数31人)が参加した。

#### 3) 「ダウン症候群における社会性に関連する能力の退行用症状」の診断の手引きの策定と周知。

日本小児遺伝学会を通して、以下のように本病態の診断の手引きを策定し学会ホームページから公開した。

<診断の手引き>下記の9診断項目の中で、比較的短期間に該当項目がでそろい、それらが数か月以上持続する項目数が5以上の場合「確定」、2-4の場合「疑い」、0-1項目の場合「否定」とする。なお、類似の症状を呈する除外疾患を鑑別する必要がある。

診断項目:

- (1) 動作緩慢 (Motor retardation)
- (2) 乏しい表情 (Lack of facial expression)
- (3) 会話・発語の減少 (Mutism)
- (4) 対人関係において、反応が乏しい (Lack of interpersonal response)
- (5) 興味消失 (Markedly diminished interest or pleasure)
- (6) 閉じこもり (Social withdrawal)
- (7) 睡眠障害 (Sleep disturbance)
- (8) 食欲不振 (Appetite loss)

表1. 2013年度開催 先天異常症候群集団外来開催状況

日付	疾患名	テーマ	家族数	参加人数	他県よりの家族数	他県よりの総人数
2013/4/30	18q-/リング18症候群	疾患の自然歴と健康管理	6	11	1	2
2013/5/14	チャージ症候群	疾患の自然歴と健康管理	8	16	1	3
2013/6/4	5p-症候群	疾患の自然歴と健康管理	11	32	3	9
2013/6/11	コフィン・シリス症候群	疾患の自然歴と健康管理	6	14	2	5
2013/8/6	瞼裂狭小症候群	疾患の自然歴と健康管理	4	12	0	0
2013/7/2	ヤコブセン症候群	疾患の自然歴と健康管理	5	12	1	2
2013/8/27	ソス症候群	疾患の自然歴と健康管理	17	52	2	7
2013/9/3	22q11欠失症候群	疾患の自然歴と健康管理	17	35	2	6
2013/9/10	ルビンシュタイン・タイビ症候群	疾患の自然歴と健康管理	6	13	0	0
2013/10/8	ピット・ホプキンス症候群 モワット・ウィルソン症候群	疾患の自然歴と健康管理	5	13	2	5
2013/10/29	ヌーナン症候群	疾患の自然歴と健康管理	19	38	3	7
2013/11/5	疾患横断的研修会	就学について	16	31	5	11
2013/11/12	カブキ症候群	先輩のお母さんの話	17	32	11	22
2013/12/3	ウィリアムス症候群	作業療法的発達特性	27	60	10	23
2013/12/17	プラダー・ウィリー症候群	カレーパイキング	17	36	4	13

2013年開催回数 15回

2013年合計	181	407	47	115
2013年平均	12	27	3	8

## (9) 体重減少 (Weight loss)

注釈：発症前の状況や日常生活能力において個人差が非常に大きいこと、知的障害がありコミュニケーションが充分に取ることが難しいことも想定されるため、本人に加え、本人を良く知るケアギバーからの情報の聴取が重要である。また、その状況が環境整備などでも数ヶ月以上持続するものを所見として取り上げる。(1)から(9)の諸症状は、経時的に個々に出現し、項目数が増加して行くこともあるし、該当項目がほぼ同時に出現してくる事もある。しかし、上記のように該当項目数が判定時に一定の数に到達することを確認する事が診断に必要である。

除外疾患：

- (1) 脳炎・脳腫瘍・髄膜炎・頭部外傷などを合併している、または後遺症を来たしたもの
- (2) 環軸脱臼で症状を呈したもの
- (3) 高度難聴・高度視力異常を来しているもの
- (4) 甲状腺機能異常症
- (5) 日常生活に影響を与えうる肝疾患に罹患しているもの
- (6) 関節炎、重度筋炎に罹患しているもの
- (7) うつ病
- (8) てんかん
- (9) 広汎性発達障害
- (10) 上記以外の、原因が特定できる器質性疾患

## D. 考察

### 1) アンジェルマン症候群の疾患特異的成長手帳の作成

アンジェルマン症候群の自然歴情報に基づいた成長過程に沿った健康管理手帳を作成した。こういった手帳の作成によって医療ケアの標準化をはかることは全国的な本症患者の健康管理の質の向上に寄与するものと考えられる。

### 2) 先天異常症候群の集団外来の実践

本年度も各種先天異常症候群の集団外来を推進し、前年度と同様に多くの患児家族が参加した。本年度の試みとして、個別の疾患単位の集団外来に加えて、疾患横断的な集団外来にも取り組んだ。疾患は異なっても、共通した心配点をもつことは稀ではない。症状が類似する疾患同士、あるいは共通したテーマを設定しての集団外来は、きわめて稀少な疾患の集団外来開催の実現、また効率のよい情報提供と家族間での意見交換に役立つ一つの方法と考えられた。

### 3) “ダウン症候群における社会性に関連する能力の退行用症状の診断の手引き”の策定と周知。

“退行様症状がみられ、日常生活能力に支障がみられるダウン症候群患者を対象にE2020の有効性及び安全性を確認するプラセボ対照二重盲検比較試験及び非盲検長期継続試験”が2013年度に開始された。ダウン症候群は頻度が高く、先天異常症候群の代表的疾患である。合併症の治療成績の向上によって生命予後は格段に改善して、その

寿命は約60才となり、これから成人期の健康管理は重大な課題となっている。その一つが今までできていたことが比較的短期間のうちに急にできなくなり生活に支障を来す“急激退行”の病態である。これに対する塩酸ドネベジル療法の治験が開始されたことは、先天異常症候群における精神神経機能の改善をめざした画期的なことである。今後様々な先天異常症候群に関する治験の進展が期待されるが、その際、学会や研究班による病態の明確な定義や診断基準を整備し、社会的な認定を確立していくことは治験の推進に欠かせない。先天異常症候群の治療を視野にいたした本研究班と日本小児遺伝学会のこの連携は極めて有意義と考えられる。

## E. 結論

本年度は、1) アンジェルマン症候群の疾患特異的成長手帳の作成、2) 先天異常症候群集団外来の推進と疾患横断的な集団外来という新たなスタイルの集団外来、3) ダウン症候群における社会性に関連する能力の退行用症状の診断の手引き”の策定と周知、に取り組んだ。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Miyake N, Koshimizu E, Okamoto N, Mizuno S, Ogata T, Nagai T, Kosho T, Ohashi H, Kato M, Sasaki G, Mabe H, Watanabe Y, Yoshino M, Matsuishi T, Takanashi J, Shotelersuk V, Tekin M, Ochi N, Kubota M, Ito N, Ihara K, Hara T, Tonoki H, Ohta T, Saito K, Matsuo M, Urano M, Enokizono T, Sato A, Tanaka H, Ogawa A, Fujita T, Hiraki Y, Kitanaka S, Matsubara Y, Makita T, Taguri M, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saitsu H, Yoshiura K, Matsumoto N, Niikawa N. MLL2 and KDM6A mutations in patients with Kabuki syndrome. *Am J Med Genet A*. 2013 161:2234-43.
2. Aoki Y, Niihori T, Banjo T, Okamoto N, Mizuno S, Kurosawa K, Ogata T, Takada F, Yano M, Ando T, Hoshika T, Barnett C, Ohashi H, Kawame H, Hasegawa T, Okutani T, Nagashima T, Hasegawa S, Funayama R, Nagashima T, Nakayama K, Inoue S, Watanabe Y, Ogura T, Matsubara Y. Gain-of-function mutations in RIT1 cause Noonan syndrome, a RAS/MAPK pathway syndrome. *Am J Hum Genet*. 2013 93:173-80
3. Takahashi M, Ohashi H. Craniofacial and dental malformations in Costello syndrome: A detailed evaluation using multi-detector row computed tomography. *Congenit Anom*. 2013 53:67-72

4. Kosho T, Okamoto N, Ohashi H, Tsurusaki Y, Imai Y, Hibi-Ko Y, Kawame H, Homma T, Tanabe S, Kato M, Hiraki Y, Yamagata T, Yano S, Sakazume S, Ishii T, Nagai T, Ohta T, Niikawa N, Mizuno S, Kaname T, Naritomi K, Narumi Y, Wakui K, Fukushima Y, Miyatake S, Mizuguchi T, Saito H, Miyake N, Matsumoto N. Clinical correlations of mutations affecting six components of the SWI/SNF complex: detailed description of 21 patients and a review of the literature. Am J Med Genet A. 2013 161:1221-37

## 2. 学会発表

なし

## 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

先天異常症候群を有する患者の情報共有に関する研究  
- 医療機関における集団外来 -

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

稀少疾患の患者家族への情報提供と研究への参加を依頼する手段として、患者家族の団体を窓口として連携する方法がある。小児科領域の先天異常症候群の患者団体はその疾患数に比して少ない。全国に散在する患者家族が自然発生的に同一疾患を有する他の患者と知り合う機会を得ることは困難であるため、医療や福祉を提供する側が当初はその機会を設定する必要がある。

その一つの形態として、我々は医学情報のみならず生活全般の情報を求める家族に対する支援の一形態として集団外来を定期開催した。これは同じ先天異常症候群を持つ患児と両親が同一日に集合して診察を受け、疾患概容と最新知見の説明、療育担当者による生活指導、質疑応答と家族の自己紹介、家族間の情報交換の場の提供を行うものである。事後アンケートでは継続的な交流の場と情報提供を求める要望が多く、疾患別ウェブサイトの構築がその一助になると考えた。現実的な問題点として、集団外来のために費やす準備期間とスタッフの労力は一般病院における保険医療の枠組みでは行い難く制度的な支援も必要である。また今後さらに稀少な先天奇形症候群の場合には国内全域及び海外との連携も視野に入れるべきであろう。

A. 研究目的

先天異常や稀少疾患の研究においては、患者の検体を用いる基礎研究においても患者の臨床情報を扱う臨床研究においても、患者家族の研究事業への協力が不可欠である。

稀少疾患の患者家族への情報提供と研究への参加を依頼する手段として、患者家族の団体を窓口として連携する方法がある。小児科領域の先天異常症候群の患者団体はその疾患数に比して少ない。全国に散在する患者家族が自然発生的に同一疾患を有する他の患者と知り合う機会を得ることは困難であるため、医療や福祉を提供する側が当初はその機会を設定する必要がある。

医学情報のみならず生活全般の情報を求める家族に対する支援の一形態として、同一疾患の患児が特定の日に集合して診療、学習、交流を行う集団外来を定期開催し、それを事後検証することでその意義と今後に向けた問題点を確認する。

B. 研究方法

集団外来の対象の選択：  
通院中の同疾患の患者を自家製のデータベースから抽出し、参加者10～15名程度を想定して参加者の年齢差が9歳を越えないように年齢幅を設定。

家族への通知

ダイレクトメールで直接患者家族に通知すると同時に病院ウェブサイト掲示した。参加者間の情報交換のための個人情報表示の可否を文書で確認した。患児以外の当日参加家族人数について確認。当日に医師及びスタッフに質問したい事項について記載を求めた。

事後評価

事後評価として参加者に対するアンケート調査、企画及び実施職員の意見聴取、及び費用計算。

## C. 研究結果

2008年から2013年までに計16回の集団外来を開催した。

疾患対象と疾患頻度

ダウン症候群(1/700人)、プラダーウィリー症候群(1/10000人)、Sotos症候群(1/14000人)、Kabuki症候群(1/32000)、1p36欠失症候群

(1/10000人)、Mowat-Wilson症候群(1/100000人)、CHARGE症候群(1/10000人)ウィリアムズ症候群(1/10000人)軟骨無形成症(1/25000)、4p-症候群(1/50000人)、5p-症候群(1/10000人)、コルネリアデラング症候群(1/50000人)、Costello,CFC症候群(1/50000~100000人)

集団外来の主な流れ

1. 受付(資料、参加者名簿配布)
2. 医師(小児科、小児神経科、整形外科など)及び療法士による講演(リハビリ、療育関連)
3. 質疑応答
4. 自己紹介
5. 集合写真撮影
6. 自由交流タイム
7. 個別診察

参加職員

医師 1~3名  
事務職員 1名  
看護師 2-4名  
ケースワーカー 1名  
療育部門療育士 1~2名  
病院保育士 1名  
ボランティア(3~8名)  
準備期間 3ヶ月

参加患者数

8名~20名

主な事前質問事項

複数診療科の医師により治療方針が異なることに対する不安。

同じ遺伝子変異で何故症状が異なるのか知りたい

遺伝子の病的変異の発症メカニズムについて知りたい

当該症候群の患児はどんなことが得意か知りたい。

将来の進路、進学について

食事のリハビリ、言語の療育について

将来の結婚や出産について

歩行時の症状について

主なアンケート結果(自由記載抜粋)

このような集まりを毎年開催して欲しい。

同じ悩みを持つ両親の話を聞いて気持ちが楽になった。

同じ市内にいる患者さんを知って嬉しかった。

参加者よりも高い年齢の患児の参加を希望する。

予定があらかじめ早めに周知して欲しい。

託児施設を設けてほしい。学校が休みの期間に開催してほしい。内容は自分が知っていることが多かった。

主たる費用(参加者10名の場合)

歳入 96千円

3,200円×10人×3回=96,000円  
3,200円(再診料70点 小児療養指導料250点)

支出:(最小の場合)

医師 1名、事務職員1名、看護師2名、ケースワーカーまたは遺伝カウンセラー1名、療育部門療育士 1名、病院保育士 1名の4時間相当の労務費用(準備30分×2回+当日3時間)

## D. 考察

先天奇形症候群の診断の患者家族にとっての利益は、合併症の早期診断と治療、次子再罹患率などの遺伝カウンセリング、フォローアップスケジュールの策定、全生活史の理解、同じ疾患の患者家族との交流が可能となること等であるが、患者家族が直接に診断のメリットを感じられるのは、全生活史の理解(将来の理解)と同一疾患患者家族との交流である。

稀少先天異常疾患の研究事業の成果を患者家族に還元する手段の一つとして、同一疾患の患者家族を同一の日時に医療機関で診療と情報提供と交流を行う集団外来を行い検討した。我々が把握する範囲では国内の主要な小児病院及び療育病院の一部で開催されている。

患者支援の一つの形態として同じ疾患を持つ患者家族が特定の日に同じ場所に集い、疾患の最新情報や療育についての指導を受け、患者家族同士で交流する集団外来は有効な支援の方法の一つであると考えられた。特により年齢層を同一にしたグループ外来での家族の満足度が高かった。

十数家族の3時間の集まりのために費やす準備期間、関わるスタッフの数は多大であり、一般病院の採算を考慮した診療では行い難い面も



ある。稀少疾患のグループ外来が普及するためには制度的な支援も必要であろう。

今回の対象疾患はダウン症候群を除き、1/10000人～1/100000人の疾患であるが、稀少疾患の場合には、一施設だけでは複数の患者家族を集めることは困難であり、全国的な規模で同一疾患の患者家族を集めた企画が必要であろう。

また今後課題はさらに稀少な先天奇形症候群の患者家族支援をいかに行うかである。近年のゲノムアレイ法、全エクソン解析の普及によって、特定の診断名を持たない先天異常の診断が可能になったが、その場合には今回のような同一原因の患者同士の交流は更に困難である。

極めて稀な疾患の場合には日本全体及び海外の医療機関との情報交換やDecipherなどの登録患者との交流も医療機関が介在する形で視野に入れるべきであろう。

## E. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Hirai M, Muramatsu Y, Mizuno S, Kurahashi N, Kurahashi H, Nakamura M. Developmental changes in mental rotation ability and visual perspective-taking in children and adults with Williams syndrome. *Front Hum Neurosci.* 2013 Dec 11;7:856
- 2) Shimizu K, Wakui K, Kosho T, Okamoto N, Mizuno S, Itomi K, Hattori S, Nishio K, Samura O, Kobayashi Y, Kako Y, Arai T, Oh-Ishi T, Kawame H, Narumi Y, Ohashi H, Fukushima Y. Microarray and FISH-based genotype-phenotype analysis of 22 Japanese patients with Wolf-Hirschhorn syndrome. *Am J Med Genet A.* 2013 Dec 19. [Epub ahead of print]
- 3) Nishi E, Takamizawa S, Iio K, Yamada Y, Yoshizawa K, Hatata T, Hiroma T, Mizuno S, Kawame H, Fukushima Y, Nakamura T, Kosho T. Surgical intervention for esophageal atresia in patients with trisomy 18. *Am J Med Genet A.* 2013 Dec 5. [Epub ahead of print]
- 4) Miyake N, Koshimizu E, Okamoto N, Mizuno S, Ogata T, Nagai T, Kosho T, Ohashi H, Kato M, Sasaki G, Mabe H, Watanabe Y, Yoshino M, Matsuishi T, Takanashi J, Shotelersuk V, Tekin M, Ochi N, Kubota M, Ito N, Ihara K, Hara T, Tonoki H, Ohta T, Saito K, Matsuo M, Urano M, Enokizono T, Sato A, Tanaka H, Ogawa A, Fujita T, Hiraki Y, Kitanaka S, Matsubara Y, Makita T, Taguri

M, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saitsu H, Yoshiura K, Matsumoto N, Niikawa N. MLL2 and KDM6A mutations in patients with Kabuki syndrome. *Am J Med Genet A.* 2013 Sep;161(9):2234-43

- 5) Suzumori N, Kaname T, Muramatsu Y, Yanagi K, Kumagai K, Mizuno S, Naritomi K, Saitoh S, Sugiura-Ogasawara M. Prenatal diagnosis of X-linked recessive Lenz microphthalmia syndrome. *J Obstet Gynaecol Res.* 2013 Nov;39(11):1545-7

- 6) Aoki Y, Niihori T, Banjo T, Okamoto N, Mizuno S, Kurosawa K, Ogata T, Takada F, Yano M, Ando T, Hoshika T, Barnett C, Ohashi H, Kawame H, Hasegawa T, Okutani T, Nagashima T, Hasegawa S, Funayama R, Nagashima T, Nakayama K, Inoue S, Watanabe Y, Ogura T, Matsubara Y. Gain-of-function mutations in RIT1 cause Noonan syndrome, a RAS/MAPK pathway syndrome. *Am J Hum Genet.* 2013 Jul 11;93(1):173-80.

- 7) Kosho T, Okamoto N, Ohashi H, Tsurusaki Y, Imai Y, Hibi-Ko Y, Kawame H, Homma T, Tanabe S, Kato M, Hiraki Y, Yamagata T, Yano S, Sakazume S, Ishii T, Nagai T, Ohta T, Niikawa N, Mizuno S, Kaname T, Naritomi K, Narumi Y, Wakui K, Fukushima Y, Miyatake S, Mizuguchi T, Saitsu H, Miyake N, Matsumoto N. Clinical correlations of mutations affecting six components of the SWI/SNF complex: detailed description of 21 patients and a review of the literature. *Am J Med Genet A.* 2013 Jun;161A(6):1221-37.

- 8) Fuke T, Mizuno S, Nagai T, Hasegawa T, Horikawa R, Miyoshi Y, Muroya K, Kondoh T, Numakura C, Sato S, Nakabayashi K, Tayama C, Hata K, Sano S, Matsubara K, Kagami M, Yamazawa K, Ogata T. Molecular and clinical studies in 138 Japanese patients with Silver-Russell syndrome. *PLoS One.* 2013;8(3):e60105.

### 2. 学会発表

- 1) 水野誠司、橋本真帆、菱川容子、木村礼子、山田憲一郎、山田裕一、若松延昭  
COACH 症候群(JS-H:Joubert syndrome with hepatic disease)の双生児例  
第 58 回日本人類遺伝学会 平成 25 年 11 月 23 日 仙台

2) 水野誠司、村松友佳子、谷合弘子、伊藤弘紀、  
三宅紀子、松本直通  
カブキ症候群患児にみられたDIP関節拘縮と屈  
曲線消失  
第53回日本先天異常学会学術集会 2013年  
7月21日 大阪

3) 村松友佳子、岡本伸彦、鈴木伸宏、要匡、柳  
久美子、谷合弘子、熊谷恭子、大林伸太郎、成  
富研二、齋藤伸治、杉浦真弓、水野誠司  
BCOR 遺伝子変異を認めた Lenz  
microphthalmia syndrome における表現型の  
検討  
第53回日本先天異常学会学術集会 2013年7  
月21日 大阪

4) S. Mizuno, Y. Muramatsu, N. Miyake, N.  
Matsumoto  
Distal interphalangeal joint contracture and  
absence of flexion crease in paediatric  
patients with Kabuki syndrome with MLL2  
mutation  
The European Human Genetics Conference  
Paris, June 8, 2013

5) Y. Muramatsu, H. Kakizawa, K. Shimizu,  
H. Ohashi, S. Hayashi, J. Inazawa, S. Mizuno  
Atypical interstitial deletion of 7q11.23  
containing whole ELN and partial LIMK1:  
Phenotype comparison with typical Williams  
syndrome  
The European Human Genetics Conference  
Paris, June 8, 2013

F. 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

ウィリアムズ症候群における新しい合併症の発見

研究分担者 大阪府立母子保健総合医療センター遺伝診療科岡本伸彦

研究要旨

Williams症候群は比較的良好に経過する先天異常症候群である。従来、Williams症候群では頭蓋縫合早期癒合の合併が多いという指摘はなかった。今回、1施設において、Williams症候群に頭蓋縫合早期癒合を合併した4症例を経験した。頭蓋縫合早期癒合は放置すると頭蓋内圧亢進による神経症状を呈する可能性があり、適切な診断と脳神経外科的対応が必要となる。Williams症候群では小頭症、頭蓋変形などの所見に注意して頭蓋縫合早期癒合の検索を行うべきと考えられた。

研究協力者

川戸和美、山本悠斗、松田圭子、三島祐子  
(大阪府立母子保健総合医療センター  
遺伝診療科)

A. 研究目的

Williams症候群 (Williams-Beuren症候群; WBS) は、妖精様顔貌と心血管系の先天奇形を特徴とする先天異常症候群である。染色体7q11.23領域のエラスチン遺伝子領域の欠失が原因である。7q11.23領域のELN遺伝子をプローブしたFISH解析で診断可能である。

妖精様顔貌とは、広い前額、腫れぼったい眼瞼、前向き鼻孔、下ぶくれの頬、長い人中、厚い口唇などである。頭囲は小さめである。心血管系の先天奇形として大動脈弁上狭窄、肺動脈末梢狭窄、肺動脈弁上狭窄、心室中隔欠損、心房中隔欠損などを認める。精神運動発達遅滞であるが、言語発達は進歩し、人見知りをせずにだれにでも話しかけるようになる時期がある。声は特有のしゃがれ声である。高カルシウム血

症、便秘、エナメル質形成不全など多彩な症状を認める。

従来、Williams症候群では頭蓋縫合早期癒合の合併は特に注目されていなかった。今回、1施設において、Williams症候群4症例で、頭蓋縫合早期癒合を確認した。頭蓋縫合早期癒合は放置すると頭蓋内圧亢進による神経症状を呈する可能性があり、適切な診断と脳神経外科的対応が必要となる。

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でフォロー中のWilliams症候群症例で、頭蓋縫合早期癒合を呈した4症例を臨床的に分析した。全員、染色体検査で診断が確定した。

C. 研究結果

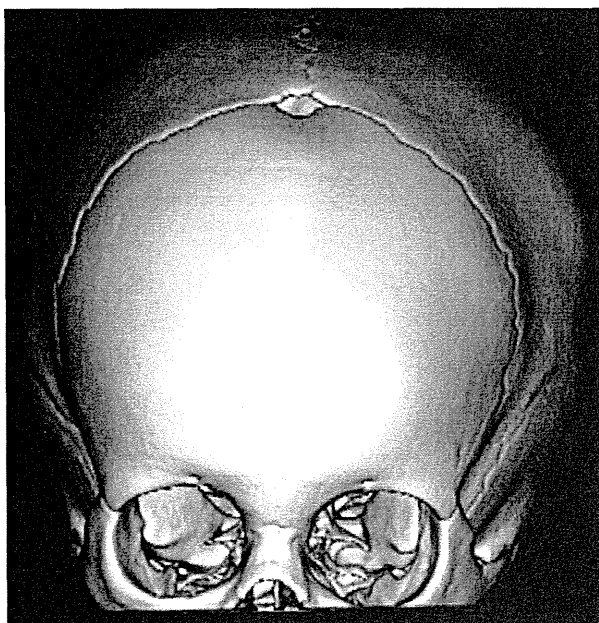
Williams症候群で頭蓋形態の異常をみとめた4症例において3D-CT画像を行った。4例とも頭蓋縫合早期癒合を認めた。3例は矢状縫合早期癒合、1例は前頭縫合早期癒合（三角頭蓋）であった。頭蓋縫合早期癒合以外の臨床所見は一般的

なWilliams症候群と差はなかったが、頭囲が小さく両側頭部の幅が狭いなど、頭蓋の変形を認めた。

#### 症例 1

2歳女児。子宮内発育遅延あり。先天性心疾患（心内膜床欠損症）あり、手術をうけた。特異顔貌と精神運動発達遅滞あり。染色体検査でWilliams症候群の診断が確定した。体格は-3SD程度、頭囲は-2.5SDと小さかった。前頭縫合の隆起を認めたため、3D-CTをとったところ、前頭縫合早期癒合を認めた（図1）。指圧痕は顕著でなかった。頭痛など特に症状はなく、経過観察中である。

図1 症例1の前頭縫合早期癒合（三角頭蓋）



#### 症例 2

3歳女児。生後、心雑音から大動脈弁上狭窄、肺動脈狭窄が判明した。膀胱尿管逆流症と尿路感染症を認めた。特異顔貌と軽度精神運動発達遅滞を認めた。染色体検査でWilliams症候群の診断が確定した。4歳時に前後に長い頭蓋変形を

認め、3D-CTをとったところ、図2・3のように矢状縫合早期癒合を認めた。指圧痕を顕著に認めた。頭囲は-1.8SDと小さめであった。

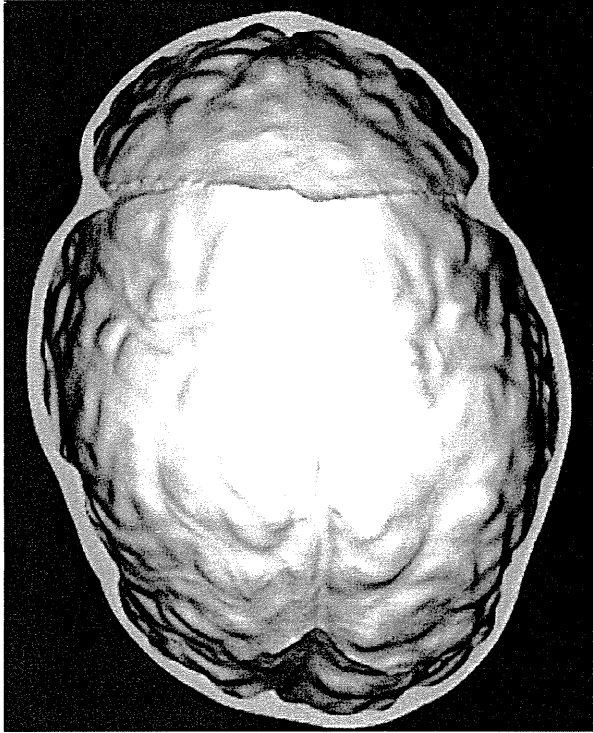
頭痛の訴えは明確でないが、精神運動発達遅滞があるため、詳細な自覚症状の把握は困難であった。刺激に対する過敏性が目立ち、大声を出すことが多かった。

脳神経外科において頭蓋縫合に対する手術予定中である。

図2 症例2の長頭と矢状縫合早期癒合



図3 症例2にみられた指圧痕増強



### 症例 3

4歳女児。大動脈弁上狭窄、肺動脈狭窄あり。特異顔貌と精神運動発達遅滞を認めたために染色体検査でWilliams症候群の診断が確定した。4歳時に頭痛を訴えることがふえた。頭部が前後に長い頭蓋変形を認め、3D-CTをとったところ、図4のように矢状縫合早期癒合を認めた。指圧痕を顕著に認めた。頭囲は-2.5SDであった。

脳神経外科において頭蓋縫合に対する手術を実施した。

### 症例 4

2歳男児。大動脈弁上狭窄、肺動脈狭窄あり。2歳時に頭蓋変形を認め、3D-CTをとったところ、図5のように矢状縫合早期癒合を認めた。軽度の指圧痕増強を認めた。頭囲は-1.4SDであった。

脳神経外科を受診し、経過観察中である。

図4 症例3の長頭と矢状縫合早期癒合

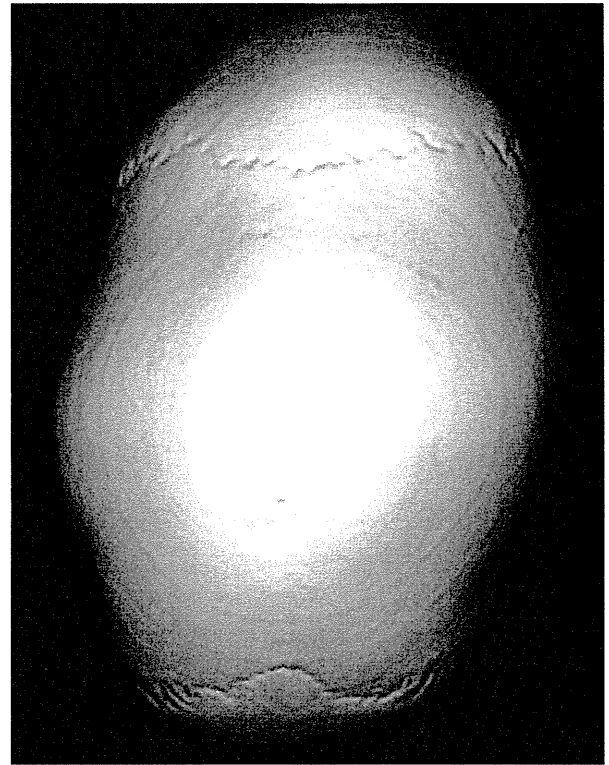
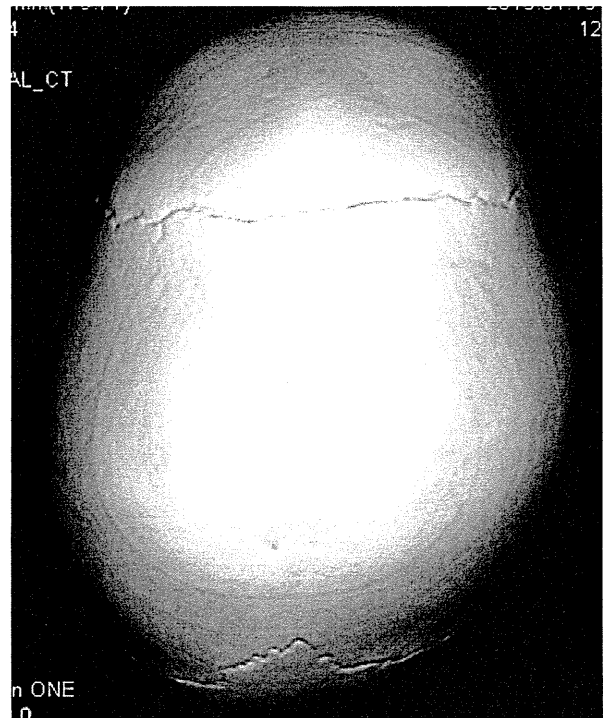


図5 症例4の長頭と矢状縫合早期癒合



## D. 考察

Williams症候群で頭蓋縫合早期癒合の合併が多いという報告はない。検索した範囲ではMorimotoらの症例報告（参考文献）が存在するのみである。

今回、1施設4症例で診断されたことにより、Williams症候群と頭蓋縫合早期癒合の関連は偶然ではなく、有意と考えられた。Williams症候群全例でCT検査を行っていない例も多数存在することを考え合わせると10%以上の症例で頭蓋縫合早期癒合を伴う可能性が示唆された。

Williams症候群では一般的に頭囲が小さいが、頭蓋縫合早期癒合を伴う例と伴わない例を比較すると、やはり早期癒合例の方で頭囲SD値が小さい傾向があった。矢状縫合早期癒合の場合、長頭を呈する傾向が強かった。

頭蓋縫合早期癒合症は、*FGFR2*遺伝子変異によるPfeiffer症候群、Apert症候群、Crouzon症候群、*TWIST1*遺伝子変異によるSaethre-Chotzen症候群が知られている。他に、非症候群性のもので、*TWIST1*遺伝子変異によるcraniosynostosis-1 (123100)、*MSX2*遺伝子変異によるCraniosynostosis-2 (CRS2; 604757)、*TCF12*遺伝子変異によるCraniosynostosis-3 (615314)、*ERF*遺伝子変異によるCraniosynostosis-4 (600775)がある。

7q11.23の欠失領域には複数の遺伝子が含まれるが、頭蓋縫合と直接関連する遺伝子は知られていない。いずれかの遺伝子のハプロ不全がWilliams症候群における頭蓋縫合早期癒合症と関連するものと推察される。

Williams症候群では精神運動発達遅滞に加え多動など発達障害の合併も多く見られる。も

し頭蓋縫合早期癒合が看過された場合、発達障害由来の症状と区別が困難になる可能性もある。

Williams症候群で小頭症の傾向が強い例、長頭や三角頭蓋などの変形を認める例では積極的な3D-CT検査が必要と考えられた。

## 参考文献

Morimoto M, An B, Ogami A, Shin N, Sugino Y, Sawai Y, Usuku T, Tanaka M, Hirai K, Nishimura A, Hasegawa K, Sugimoto T. Infantile spasms in a patient with Williams syndrome and craniosynostosis. *Epilepsia*. 2003;44:1459-62.

## E. 研究発表

1. Okamoto N, Ohmachi K, Shimada S, Shimojima K, Yamamoto T. 109 kb deletion of chromosome 4p16.3 in a patient with mild phenotype of Wolf-Hirschhorn syndrome. *Am J Med Genet A*.161;1465-9, 2013
2. Okamoto N, Fujii T, Tanaka J, Saito K, Matsui T, Harada N. A clinical study of patients with pericentromeric deletion and duplication within 16p12.2-p11.2. *Am J Med Genet A*.164;213-9, 2014
3. Ohba C, Okamoto N, Murakami Y, Suzuki Y, Tsurusaki Y, Nakashima M, Miyake N, Tanaka F, Kinoshita T, Matsumoto N, Saitsu H. PIGN mutations cause congenital anomalies, developmental delay, hypotonia, epilepsy, and progressive cerebellar atrophy. *Neurogenetics*. In press
4. Tsurusaki Y, Okamoto N, Ohashi H, Mizuno S, Matsumoto N, Makita Y, Fukuda M, Isidor B, Perrier J, Aggarwal S, Dalal A, Al-Kindy A, Liebelt J, Mowat D, Nakashima M, Saitsu H, Miyake N, Matsumoto N. Coffin-Siris syndrome is a SWI/SNF complex disorder. *Clin Genet*. In press
5. Wada T, Ban H, Matsufuji M, Okamoto N, Enomoto K, Kurosawa K, Aida N. Neuroradiologic Features in X-linked  $\alpha$ -Thalassemia/Mental Retardation Syndrome. *Am J Neuroradiology*, 34;2034-8. 2013
- 6.

7. 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*, 34;108-10, 2013
8. Kosho T, Okamoto N, Ohashi H, Tsurusaki Y, Imai Y, Hibi-Ko Y, Kawame H, Homma T, Tanabe S, Kato M, Hiraki Y, Yamagata T, Yano S, Sakazume S, Ishii T, Nagai T, Ohta T, Niikawa N, Mizuno S, Kaname T, Naritomi K, Narumi Y, Wakui K, Fukushima Y, Miyatake S, Mizuguchi T, Saitsu H, Miyake N, Matsumoto N. Clinical correlations of mutations affecting six components of the SWI/SNF complex: Detailed description of 21 patients and a review of the literature. *Am J Med Genet A*. 161;1221-37. 2013
9. Miyatake S, Murakami A, Okamoto N, Sakamoto M, Miyake N, Saitsu H, Matsumoto N. A de novo deletion at 16q24.3 involving ANKRD11 in a Japanese patient with KBG syndrome. *Am J Med Genet A*. 161;1073-7, 2013
10. Shimada S, Okamoto N, Hirasawa K, Yoshii K, Tani Y, Sugawara M, Shimojima K, Osawa M, Yamamoto T. Clinical manifestations of Xq28 functional disomy involving MECP2 in one female and two male patients. *Am J Med Genet A*.161;1779-85. 2013
11. Shimada S, Okamoto N, Nomura S, Fukui M, Shimakawa S, Sangu N, Shimojima K, Osawa M, Yamamoto T. Microdeletions of 5.5 Mb (4q13.2-q13.3) and 4.1 Mb (7p15.3-p21.1) associated with a saethre-chotzen-like phenotype, severe intellectual disability, and autism. *Am J Med Genet A*. 161;2078-83. 2013
12. 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*. 35;411-9, 2013
13. Iida A, Okamoto N, Miyake N, Nishimura G, Minami S, Sugimoto T, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saitsu H, Shiina M, Ogata K, Watanabe S, Ohashi H, Matsumoto N, Ikegawa S. Exome sequencing identifies a novel INPPL1 mutation in opsismodysplasia. *J Hum Genet*, 58;391-4,2013
14. 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 Mut*,34;108-10, 2013
15. Aoki Y, Niihori T, Banjo T, Okamoto N, Mizuno S, Kurosawa K, Ogata T, Takada F, Yano M, Ando T, Hoshika T, Barnett C, Ohashi H, Kawame H, Hasegawa T, Okutani T, Nagashima T, Hasegawa S, Funayama R, Nagashima T, Nakayama K, Inoue S, Watanabe Y, Ogura T, Matsubara Y. Gain-of-function mutations in RIT1 cause Noonan syndrome, a RAS/MAPK pathway syndrome. *Am J Hum Genet*. 93;173-80, 2013

#### F. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし

平成25年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）  
分担研究報告書

上信越成育医療施設としての支援機能および Wolf-Hirschhorn 症候群に関する研究

研究分担者 古庄知己 信州大学医学部附属病院遺伝子診療部

### 研究要旨

上信越地域は広大であり、かつ、1施設で持ちうる診療上の機能が限定的である。従来、先天異常疾患群患者に対する医療的、療育的支援の施設間・主治医間格差が問題となっていた。本プロジェクトにおいて、上信越を代表する成育医療施設である信州大学医学部附属病院を中心に、プラダー-ウィリ症候群、ジストロフィン異常症、ファブリー病などに関する多施設・多職種の連携診療体制を発展し、「包括的臨床遺伝ネットワーク構想：信州から世界へ」を構築した。

Wolf-Hirschhorn 症候群は、4番染色体短腕の欠失に基づき（責任領域は従来 WHSCR2 とされてきた）、顔貌上の特徴、成長障害、精神運動発達遅滞、および痙攣などを生じる症候群である。今回、本症に関する本邦初の実態調査を行った。アレイ CGH と FISH 法による詳細な解析により、複雑な構造異常やモザイクを検出することに成功した。患者における染色体構造異常の正確な把握には、アレイ CGH と FISH 法による詳細な解析を組み合わせることが有用である。また、欠失サイズと内臓などの合併奇形の頻度および痙攣の重症度（乳児期発症、重責）とは相関することを示した。臭化物は痙攣の軽快に有効であると考えられた。さらに、*CPLX1*、*CTBP1* 遺伝子を含む WHSCR2 より遠位の 0.84-1.3Mb 領域も痙攣発症に関係している可能性が示された。アレイ CGH により、*CPLX1*、*CTBP1*、*LETM1* を含む、かつ、サイズが 6 Mb をこえる欠失があれば、早期発症および重責ハイリスク群として、注意深い症状および脳波のフォローと痙攣発症時には早期からの臭化物投与を考慮する必要がある。

18トリソミーは、重篤な先天異常症候群の代表的存在であり、積極的治療を行うべきか、緩和的医療を提供すべきか、様々な意見がある。今回、18トリソミーの会との共同研究で、本症に関する包括的実態調査を行った。少なくない施設で帝王切開、人工呼吸管理などの積極的治療が行われていた。積極的治療により、児の生命予後は改善し、児は生存している限り緩徐ながらも精神運動面の発達を遂げ、家族と何らかの交流を持ち、そしてそのことが、家族にとってのかけがえのない時間を提供していることが明らかになった。また、長野県立こども病院と愛知県心身障害者コロニー中央病院との共同研究により、従来絶対的予後不良因子とされてきた食道閉鎖に対しても、根治術を行うことにより長期生存しうることを世界で初めて示した。

「上信越成育医療施設としての支援機能および Wolf-Hirschhorn 症候群に関する研究」プロジェクトチーム

古庄知己（信州大学医学部附属病院遺伝子診療部、小崎班分担研究者）

福嶋義光（信州大学医学部遺伝医学・予防医学）

涌井敬子（信州大学医学部遺伝医学・予防医学）

大橋博文（埼玉県立小児医療センター遺伝科）

清水健司（埼玉県立小児医療センター遺伝科）

西恵理子（長野県立こども病院遺伝科）

### A. 研究目的

上信越成育医療施設としての先天性異常疾患群患者への支援機能の構築

信州大学医学部附属病院は、長野県立こども病院とともに、上信越を代表する成育医療施設である。当地域は広大であり、かつ、1施設で持ちうる診療上の機能が限定的である。従来、先天異常疾患群患者に対する医療的、療育的支援の施設間・主治医間格差が問題となっており、どこに生まれても児にとって最適な支援が受けられるようなシステムの構築が急務であった。



本プロジェクトの目的は、いくつかの代表的な疾患について多施設共同診療体制を構築、統一的な標準プロトコールに沿った医療的、療育的支援を模索することである。

#### Wolf-Hirschhorn 症候群における病態解明、自然歴および健康管理指針の構築

4p-症候群 (Wolf-Hirschhorn syndrome ; WHS) は、4 番染色体短腕の欠失に基づき、顔貌上の特徴、成長障害、精神運動発達遅滞、および痙攣などを生じる症候群である。頻度は 1/50,000 出生児と推定されている。男女比は 1:2 と女兒が多い。

G 分染法で検出しえない微細欠失を有する場合には診断されていない症例もあるとされる。～55% は単純な欠失、40～45% が不均衡型相互転座 (de novo の場合、片親が不均衡型相互転座保因者の場合)、残りが他の複雑な構造異常により発症する。G 分染法で検出する欠失が 50～60%、責任領域 WHSCR (Wolf-Hirschhorn syndrome critical region) のプローブを用いた FISH 法で検出する欠失が 95% 以上とされる。WHSCR は 4 番染色体短腕末端より約 2Mb に局在する 165kb 領域 (WHSCR1) と 1.3～1.9Mb に局在する 300～600kb 領域

(WHSCR2) とが指摘されている。両領域にまたがる *WHSCI* 遺伝子が 4p-症候群の顔貌上の特徴および精神運動発達遅滞に関与すると推定されている。また、WHSCR2 に局在する *LETMI* 遺伝子が痙攣発症に関係している可能性が示唆されている。

75% 以上の例に認められる症状として、顔貌上の特徴 (Greek warrior helmet appearance, 小頭, 前頭部～眉間の突出, 眼間開離, 内眼角ぜい皮, 弓状眉毛, 短い人中, 両端の下がった口, 小顎, 耳前部突起・ろう孔を伴う耳介低形成), 子宮内に始まる成長障害, 知的障害, 筋緊張低下, 筋低形成, 痙攣・特徴的な脳波異常, 経口摂取困難がある。50～75% の例に認められる症状として、皮膚変化 (血管腫, 大理石様・乾燥した皮膚), 骨格異常, 頭蓋顔面非対称, 眼瞼下垂, 歯の異常, 抗体欠損がある。25～50% の例に認められる症状として、難聴, 心疾患, 視神経・聴神経異常, 口唇口蓋裂, 泌尿生殖器系の異常, 脳構造異常, 型にはまった動き (手を洗う・ぱたぱたする, 体をゆらす) がある。25% 未満の例に見られる症状として、肝臓, 胆嚢, 腸管, 横隔膜, 食道, 肺, 大動脈の異常がある。

生命予後は痙攣, 先天性心疾患, 腎疾患・腎機能の重症度による。神経学的予後については、約 45% が 2～12 歳で歩行可能となる (25% が独立歩行, 20% がサポートを得て)。知的障害は軽度 10%, 中等度 25%, 重度 65% である。6% が単純な文章を話す。ほとんどの例がコミュニケーション・スキルを持ち、年齢とともに改善する。18% が自律的に摂食したり, 着替えたり, 簡単は手伝いをする。約 10% が 8～14 歳で日中の排便コントロールが可能となる。全例, 緩徐ながらもあらゆる側面を着実に発達を遂げる。

以上のように、自然歴データが蓄積されつつある本症であるが、痙攣発作の発症機序の詳細を含め、病態には未だ不明な点が多い。また、本邦における本症患者の自然歴に関するまとまった臨床記録は未だない。本プロジェクトの目的は、平成 22-23 年度 Wolf-Hirschhorn 症候群班 (福嶋班) の活動で開始された国内患者に対する臨床的および分子細胞遺伝学的調査の総括を行うことである。さらに、最新の文献および国内診療状況をふまえて、実践的なフォローアップ指針 (案) を作成することである。

#### その他の染色体異常症における自然歴構築および健康管理指針の構築

##### <18 トリソミーの包括的調査>

18 トリソミーは、3,500～8,500 人に 1 人の頻度で見られる頻度の高い染色体異常症候群であり、重度成長発達遅滞, 先天性心疾患など多彩な合併症を呈する。13 トリソミーとともに生命予後不良の先天性疾患の代表的存在であり、海外の大規模調査によれば 1 年生存率は 5～10%、主な死亡原因は無呼吸発作とされている。日本の新生児医療現場では、愛護的ケアに重点を置く施設もあれば、積極的治療を考慮する施設もあり、こうした対応上の相違を生じる一因は医療的介入の有効性を含めた自然歴に関する情報の不足にあると考えられる。

近年、積極的治療を進める日本の施設から医療的介入の有効性を含めた重要な知見が報告されており、呼吸・循環・栄養管理を含めた標準的な新生児集中治療により生命予後が改善されること

(1 年生存率で 20-30%、主な死亡原因は先天性心疾患・肺高血圧を背景とした心不全・肺高血圧の増悪) (Kosho et al., 2006)、児によっては適切なタ

イミングの心臓手術により生命予後・QOLが改善されることが明らかになりつつある (Kaneko et al., 2008, 2009; Kobayashi et al., 2010; Maeda et al., 2011)。

本プロジェクトの目的は、本症の診療指針を構築する上での基本となる、より包括的かつ詳細なエビデンスを構築することである。

## B. 研究方法

### 上信越成育医療施設としての先天性異常疾患群患者への支援機能の構築

平成 24-25 年度、多施設、多職種による共同診療体制の構築が求められる疾患/症候群をリストアップし、連携体制構築のための検討会を開催した。

### Wolf-Hirschhorn 症候群における病態解明、自然歴および健康管理指針の構築

全国の小児医療機関に呼びかけ、臨床症状および染色体 G 分染法・4p サブテロメア FISH 法により診断された 22 患者を収集した。アレイ CGH と FISH 法による詳細な染色体構造解析および臨床症状の分析を行った。

### その他の染色体異常症における自然歴構築および健康管理指針の構築

#### <18 トリソミーの包括的調査>

2003 年に患者会「18 トリソミーの会」

(<http://18trisomy.com/>) が行った質問紙による実態調査結果を見直し、論文化への作業を行った。

従来食道閉鎖は 18 トリソミーのなかでも絶対的予後不良因子とされてきた。積極的に外科的介入を行ってきた 2 施設 (長野県立こども病院、愛知県心身障害者コロニー中央病院) における合計 24 症例の治療成績を検討した。

## C. 研究結果

### 上信越成育医療施設としての先天性異常疾患群患者への支援機能の構築

現時点で多施設・多職種共同診療体制を構築しえた疾患/症候群またはテーマはプラダ-ウィリ症候群、ジストロフィン異常症、ファブリー病、先天

性難聴、不妊症、新型出生前検査 (NIPT) であり、定期的な検討会を開催している。

NIPT に関しては、信州 NIPT ワーキングを 1-2 か月毎に開催し、信州大学医学部附属病院、県立こども病院を中心に、小児科医、産科医、臨床遺伝専門医、認定遺伝カウンセラー、看護師、助産師、報道関係者、学生が自由に話し合う機会をもっている。県内でのニーズが多いと感じられないこと、導入により通常の出生前診断の質の低下をまねくおそれがあること、検査自体の持つ簡便性と包括性は本質的に優性思想的でありこれまで取り組んできた信州大学医学部附属病院や長野県立こども病院の医療の理念にもととの懸念があることから、現時点で導入には至っていない。

プラダ-ウィリ症候群においては、2 歳前までの成長ホルモン早期導入と早期からの積極的栄養管理からなる県内統一プロトコルを策定、他地域で類を見ない多施設および多科共同診療体制を構築した。取り組みのなかで、早期からの積極的栄養管理によりほとんどの例において本邦における成長ホルモン投与開始基準である身長-2SD 未満にしうること、乳幼児期の PWS 児の呼吸障害の主因は中枢性無呼吸・低換気でありこれは早期からの GH 投与で悪化しないこと、定期的 PSG と耳鼻科診察が重要であること、扁桃肥大による閉塞性無呼吸が増悪した場合には扁桃摘出後に GH を安全に再開できること、甲状腺機能低下症を伴うことが少なくないこと、GH 投与直後から活気や反応性が向上すること、しかしながら、ケトーシスを伴う無症候性の低血糖が潜在する場合があります。適切な炭水化物摂取を含めたきめ細やかな栄養指導が必要であることなどが明らかになった。これらは、平成 25 年度日本小児科学会で報告した。

ジストロフィン異常症については、初の県内患者実数調査を行い、国立精神・神経医療研究センターが主導する「筋ジストロフィー臨床試験ネットワーク」の施設に認定 (単一施設ではなく地域連携チームとしては全国初) された。また、マルファン症候群、エーラスダロス症候群などの結合組織疾患、ダウン症を初めとする染色体異常症についても実質的には多科・多施設連携共同診療体制を構築しえた。

## Wolf-Hirschhorn 症候群における病態解明、自然歴および健康管理指針の構築

20 例が端部欠失を、2 例が中間部欠失を有し、端部欠失例のうち 4 例が他染色体領域の重複を伴っていた。4p の欠失サイズは 2.06 Mb~29.42 Mb であり、全例において WHSCR2 を含んでいた(図 1)。

2 例が複雑な構造異常モザイクを呈した。Patient 20 は、G 分染法では“46,XY,del(4)(p15.2p16)”との結果であった。アレイ CGH で明らかな 4p 端部のコピー数減少が検出された(21 Mb、平均 Log2 値 -0.775) のに加えて、10q 端部のコピー数が軽度増加(1.27 Mb、平均 Log2 値 +0.365) しており、重複モザイクの可能性が示唆された(平均 Log2 値は、1 コピーすなわち欠失の場合 -0.8 前後、2 コピーすなわち正常の場合 0 前後、3 コピーすなわち重複の場合 +0.5 前後とされている)。Metaphase FISH で検討したところ、同一切断点を有する転座染色体 der(4)t(4;11)(p15.31;q25) が 22/30 細胞、単純な 4p 端部欠失 del(4)(p15.31) が 8/30 細胞であった(図 2)。

Patient 15 は、G 分染法では 4p 中間部欠失と正常細胞とのモザイク

“46,XY,del(4)(p15.3p16.1)[26]/46,XY[4]”であった。アレイ CGH では、12.01 Mb の 4p コピー数減少における平均 Log2 値は -0.764 と単純な欠失を示すものであり、G 分染法の結果と矛盾するのではないかと思われた。Metaphase FISH で検討したところ、欠失切断点(サイズ)の異なる 2 系統の細胞 del(4)(p16.3) (欠失サイズ 2.48-2.66 Mb、11/56 細胞)、del(4)(p15.33) (欠失サイズ 12.01 Mb、45/56 細胞) が検出された(図 3)。

最小欠失例(Patient 1; 2.06 Mb) および中間部欠失例(Patient 13; 8.85 Mb)を除き、典型的な Greek Warrior Helmet 様顔貌を呈した(図 4)。

欠失サイズが大きいほど、合併症として、先天性心疾患、腎奇形、眼構造異常、口唇口蓋裂、骨格異常を有する頻度が上昇した(表 1)。

特記すべき合併症として、高コレステロール血症が 5/14 例に、多発性外骨腫が 1 例に認められた。

痙攣の頻度は 95% (20/21 例)、発症月齢の中央値は 9 か月(1 か月~30 か月)、重責率(発症例中の重責例の頻度)は 70% (14/20) であった。6 例

が難治性の経過をとった(中央値 3 歳 7 か月[9 か月~6 歳 0 か月]) のに対し、14 例では軽快または消失した(中央値 6 歳 2 か月[8 か月~18 歳])。11 例が VPA の投与を、4 例が PB/CZP/CLB/Br (臭化 K/Na) の投与を受けていた。Br (臭化 K/Na) の投与を受けた 4 例全員において、痙攣は軽快した。

症度を検討した。Small deletion type (<6 Mb) では、痙攣発症平均月齢は 16.5 か月(7~30 か月)、乳児期発症率は 33% (2/6)、重責頻度は 1% (1/6) であった。Intermediate deletion type (6-15 Mb) では、痙攣発症平均月齢は 8.2 か月(6~12 か月)、乳児期発症率は 89% (8/9)、重責頻度は 100% (9/9) であった。Large deletion type (>15 Mb) では、痙攣発症平均月齢は 6 か月(1~14 か月)、乳児期発症頻度は 80% (4/5)、重責頻度は 80% (4/5) であった。すなわち、痙攣の重症度においては、欠失サイズと相関(Small deletion type は、Intermediate / Large deletion type より軽症) すると考えられた。

上記研究成果は American Journal of Medical Genetics 誌に受理され、online publish された(Shimizu et al., 2014)。

## その他の染色体異常症における自然歴構築および健康管理指針の構築

### <18 トリソミーの包括的調査>

65 人のフルトリソミー児の情報を収集しえた。女児は 44 人であった。17% (11/65) が出生前に超音波異常所見より疑われ、羊水染色体検査で確定診断された。57% (37/65) が帝王切開で出生した。出生時の平均在胎週数は 38 週 6 日であり、平均体重は 1920g (-2.6SD) であった。51% (24/47) が無呼吸発作を生じた。13 人が痙攣発作を起こし、発症年齢の中央値は 2 か月(0 日~2 歳) であった。全員、全身強直性痙攣であった。1 人で消失、2 人で軽快、6 人で特変なく持続、2 人で増悪した。36% (18/50) が主治医より集中治療/積極的治療を提示された。45% (27/60) が間欠的強制換気(IMV) による人工呼吸管理を受け、そのおよそ半数が抜管できた。9 人が食道閉鎖、臍帯ヘルニア、先天性心疾患の手術、また、気管切開術を受けた。15% (8/55) が全量経口摂取でき、45% (29/64) が自宅退院できた。緩徐ながらも着実な精神運動発達が認められ、10 歳以上の長期生存者のうち 2 人が

独歩可能となった。1歳以上の長期生存と有意な相関があった臨床的特徴は、出生後に診断されること、未熟性がないこと、出生時体重が重いこと、食道閉鎖がないこと、抜管できたこと、特別な工夫なく経口摂取できること、退院できること、であった。親たちは、18トリソミー児を前向きに育てており、児も生存している限り親や同胞と交流できているようであった (Kosho et al., Am J Med Genet Part A 161A: 1531-1542, 2013)。

18トリソミー児における食道閉鎖は、絶対的予後不良因子と考えられてきた。これに対し、積極的外科治療を行ってきた長野県立こども病院および愛知こころ中央病院における24症例の治療成績を検討し、治療の有効性を検討した。9人が姑息的治療のみで、うち6人が胃瘻+/-腸瘻、3人が胃瘻と気管食道瘻切除を受けた。15人が根治術(食道吻合および気管食道瘻切除)を受けており、うち10人が一期的手術、5人が二期的手術を受けた。結果、術中死亡例はなかった。17人が経腸栄養を開始でき、うち3人が経口栄養を開始できた。3人が退院できた。1年生存率は根治術群で27%、姑息術群で0%であった。死亡原因の多くは心疾患であった。以上から、18トリソミーにおける食道閉鎖は適切に根治手術が行われれば、必ずしも絶対的予後不良因子にはならないこと、一期的手術よりも二期的の方が安全かもしれないこと(図5; Group 1は胃瘻のみ、Group 2は胃瘻と気管食道瘻切離といった姑息術のみであり、Group 3は一期的、Group 4は二期的根治術を施行)、併行して丁寧な心疾患の管理が重要であることが示された。本報告は、18トリソミー児の食道閉鎖のマネジメントに関する世界初の報告であり、American Journal of Medical Genetics 誌に受理され、publishされた(Nishi et al., Am J Med Genet Part A 164: 324-330, 2014)。

#### D. 考察

##### 上信越成育医療施設としての先天性異常疾患群患者への支援機能の構築

本プロジェクトを通じて、複数の先天異常症候群に関する多施設・多職種共同診療体制が確立したことにより、当該疾患に関する合併症の早期発見、早期治療を含めた医療の質は飛躍的に向上した。また、他の稀な先天異常症候群の診療においても、プロジェクトを通じてつながっていった人的交流関係により、プラスの作用が現れ始めている。

現在、こうして生まれ始めた連携の芽をさらに発展させるために、また、今後の難病医療の変革を視野に入れて、信州大学医学部附属病院遺伝子診療部を中心に、院内各科(小児科、脳神経内科、循環器内科、心臓血管外科、整形外科、皮膚科、眼科、耳鼻咽喉科、糖尿病内分泌内科など)および県内多施設と共同して「包括的臨床遺伝ネットワーク構想: 信州から世界へ」を構築することになった(図6)。

##### Wolf-Hirschhorn 症候群における病態解明、自然歴および健康管理指針の構築

本邦初の本症に関する包括的調査を行った。染色体の正確な構造決定において、アレイ CGH と FISH 法による詳細な解析を組み合わせることの重要性が認識された。

4p 末端から 6Mb 未満の小さい欠失を有する例では、痙攣の発症が遅く、重積の頻度も少ない傾向にあった。従来本症候群における痙攣の責任遺伝子とされていた *LETMI* の欠失を有するが、痙攣を発症していない例の存在(本研究における Patient 13、Maas らの報告における Case 6 [2008])、*LETMI* の欠失を持たないが痙攣を発症したより端部欠失の例の存在 (Faravelli et al., 2007; Maas et al., 2008 の Case 1; Misceo et al., 2012; Zollino et al., 2008)、さらに端部の欠失で痙攣を持たない例の存在 (Concolino et al., 2007) から、*LETMI* を含む WHSCR2 よりも遠位の 0.76-1.3 Mb 領域に痙攣発症に関係する遺伝子が局在する可能性が示唆された(図7)。

機能的に関連する *CPLX1*、*CTBP1* が候補遺伝子であると考えられた。*CPLX1*、*CTBP1* および *LETMI* を含む大きい欠失において痙攣重責を伴い重症化したことも矛盾しないことであると考えられた。*CPLX1* は、転写 co-repressor として多くの遺伝子の調節領域に作用することが知られている。ラットモデルにおいて、ケトン食や 2DG は *Ctbp* 活性を刺激し、NRSF 転写因子と共同して、てんかん発症シグナル分子と考えられる BDNF の発現を抑制することが示されている (Garriga-Canut et al., 2006)。*CTBP1* は、syntaxin と結合してシナプス小胞の結合を調整するとされており、*Cplx1* 欠損マウスで痙攣の報告がある (Reim et al., 2001)。