

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）
総合研究報告書

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

分担研究者 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。平成 25 年度に新たにゲノム微細欠失例を 2 例検出したために、診断基準の見直しを反映させた。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。さらなる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。平成 25 年度には、診断基準の見直しや、難病バンクの検体共有の拡大を検討した。

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。また、マイクロアレイ染色体等で KAT6B を含む 10q22.2 領域の微細欠失を原因とすることもある。

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。

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

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、本格的な眼鏡処方と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。

次世代シーケンサーとマイクロアレイ染色体検査を組み合わせた診断体制の確立

これまで、変異が集中する KAT6B exon 18 を中心に分析を進めてきたが、exome 解析により exon 16 に新規の変異症例を経験したことから、全エクソンの迅速診断システムの確立が重要と考え、次世代シーケンサーを用いた変異スクリーニング体制を確立した。KAT6B 遺伝子全 exon18 領域を 7 つの PCR 産物でカバーできるようにプライマーを設計し、PCR 産物 LA-PCR を併用)を Nextera (Illumina) で処理し(ライブラリー化)卓上型次世代シーケンサー-MiSeq (Illumina) を用いて、極めて効率的に迅速に解析するシステムを確立した。その結果、10 - 15 サンプルは同時解析が可能であることを確認した。このことにより疑い例の迅速解析が可能となった。また、read depths は極めて高く(数千以上)その信頼度も高いことが確認できた。また、この手法により、収集新規サンプルに変異陽性を検出した。

診断未定 2 例についてマイクロアレイ染色体 (SurePrint G3 8x60k、Agilent

Technologies) で、KAT6B を含むゲノム微細欠失を検出した。微細欠失によるヤング・シンプソン症候群はこれまで報告がなく、新しい発症メカニズムおよび病態の検討に極めて有用な症例と考えられた。

難病研究資源バンクへの細胞寄託

図 1 のような形での流れを確立し、平成 25 年度に検体共有をより広く進めるための見直しを図った。また、倫理審査承認を得た。

D. 考察

平成 24 年度ではヤング・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・拡大見直し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

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.

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.

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, Masuno M, Kuroki Y. Trends in occurrence of twin births in Japan. *Am J Med Genet Part A* 2012;158A:75-77.

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.

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 YWHAЕ, but not PAFAH1B1, associated with normal brain structure

on MRI in a young girl. *Am J Med Genet Part A* 2012;158A:2347-2352.

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.

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.

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(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

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

黒田友紀子、榎本啓典、富永牧子、古谷憲孝、斎藤敏幸、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 重複の女兒例 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

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

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

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.

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.

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.

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.

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

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 ……→

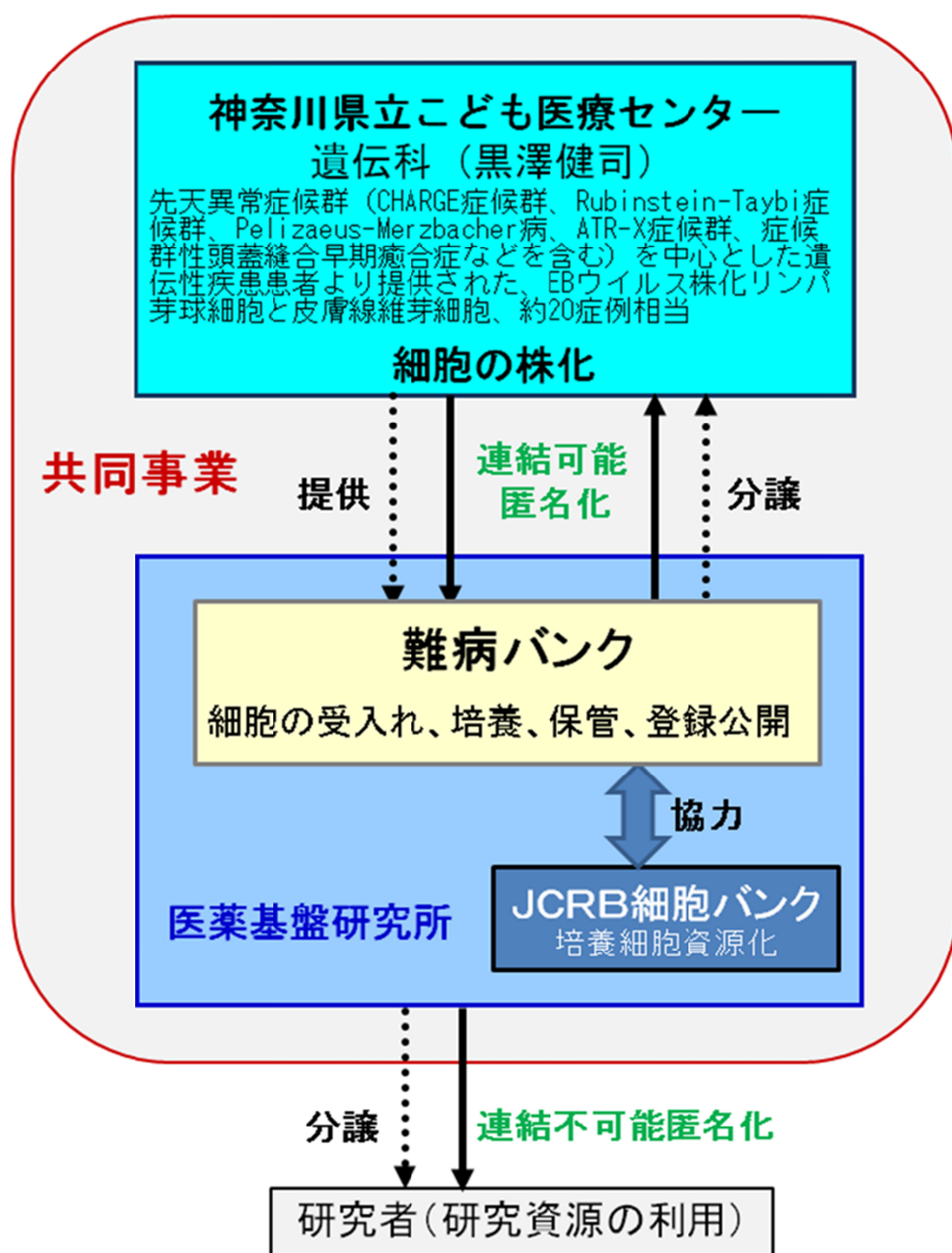


図 1

