

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

CHARGE 症候群および Rubinstein-Taybi 症候群の疾患特異的健康手帳作成

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

CHARGE 症候群および Rubinstein-Taybi 症候群の健康管理に役立てるために疾患特異的健康手帳を作成した。年代別のガイドラインも作成した。CHARGE 症候群では 18 例の *CHD7* 遺伝子変異陽性例の自験例を、Rubinstein-Taybi 症候群では 16 例の *CREBBP* 遺伝子変異陽性例の自験例のデータを検討した。実際の外来指導でも試験的に使用した。両症候群の長期予後に関する文献資料は乏しく、まだ不明な点も多い。今後の研究の進展や内外の文献資料、他の専門医師、他職種や患者家族の意見を取り入れて内容を適宜更新し、有用性を高める予定である。

### 共同研究者

大阪府立母子保健総合医療センター 遺伝診療科  
大町和美、山本悠斗、井上佳世、三島祐子  
慶應義塾大学臨床遺伝学センター 小崎健次郎

### A. 研究目的

先天異常症候群の中で、CHARGE 症候群(CS) および Rubinstein-Taybi 症候群 (RTS) は特有の臨床所見、経過を認める。CS も RTS も多様な合併症があり、多くの診療科の関与が長期にわたって必要な疾患である。新生児期、乳児期、幼児期、学童期、成人期と問題点も変遷する。長期的な面ではまだ不明な点も少なくない。保護者や関係者にとって、日常生活での注意点、合併症の予後予測、将来児はどのように育っていくか、というようなことは非常に気になる点である。CS および RTS の健康管理に役立てるために、遺伝子診断で確定した診断の確実な症例の情報を整理し、疾患特異的健康手帳を作成することが目的である。

また本研究班では治療法開発も重要なテーマであり、次年度に向けた方針も検討した。

### B. 研究方法

当研究班で集積されたデータ、研究分担者が勤務する大阪府立母子保健総合医療センターでフォロー中の CS および RTS 児についての診療経験、内外の文献から健康管理に必要な情報を集積した。実際に外来において CS および RTS 患者の親への疾患の説明に利用した。

CS および RTS について下記の診断基準に適合するとともに、遺伝子診断で変異が陽性の診断が確実な症例をもとに検討を行った。

最初に両疾患の診断基準を次に示す。

CHARGE 症候群 (CS) は遺伝子変異により成長発達の遅れ、視聴覚障害、内臓疾患を伴う先天異常症候群である。責任遺伝子は *CHD7* である。CHARGE 症候群の診断基準を示す。

必発症状：

耳介奇形を伴う両側性難聴

低身長

発達遅滞 を有する症例のうち、

大症状：

眼コロボーマ（種類を問わない）

「後鼻孔閉鎖または口蓋裂」

顔面神経麻痺または非対称な顔

小症状：

心奇形

食道気管奇形

矮小陰茎または停留精巣（男児）または

小陰唇低形成（女児）

→大症状 2 以上または大症状 1 + 小症状 2 を有する症例を CHARGE 症候群と診断する。

Rubinstein-Taybi 症候群 (RTS) の診断基準を示す。

必発症状： 発達遅滞。

主要症状：

幅広の拇指・幅広の母趾

コルメラの延長

濃い眉毛・長い睫毛

発達遅滞を伴い、   を満たす場合に

Rubinstein-Taybi 症候群と診断する。

### C. 研究結果

慶應義塾大学小児科、臨床遺伝学センターにおいて、CS の *CHD7* 遺伝子解析および、RTS の *CREBBP* 遺伝子解析を行った。その結果、CS では 18 例の変異陽性例を診断し、RTS では 16 例の変異陽性例を診断できた。変異陽性例は全例診断基準に適合した。変異は欠失、フレームシフト、ナンセンス変異、ミスセンス変異、フレームシフト変異など多様であった。変異未解析例も含め、1 医療機関としては、CS についても RTS についても多くの症例を経験している。年齢層は 2 歳か

ら成人例まで存在した。遺伝子変異で確定した症例を通じて診療指針、健康管理ガイドラインを作成した。文献的考察も行った。

健康管理ガイドラインでは新生児期、乳児期、幼児期、学童期、成人期にわけて記載し、簡便にチェック項目を確認できるようにした（資料2：診療の手引き）。

#### D. 考察

CS や RTS のような稀少な多発先天異常症候群や難治性疾患においては健康管理に必要な情報が十分ではない。英語圏においては各種先天異常症候群の健康管理や長期予後の特徴を整理した論文や成書が多く存在するが、日本独自の資料は乏しいのが現状である。特に、患者家族や患者に関わる通園施設職員、保育士、学校教師などが必要とする情報は得られにくく、患児の健康管理に不安を持つ場合が少なくない。今回、1 医療機関において経験した症例で遺伝子解析によって多数例を確定診断できた。

CS や RTS は新生児期から、小児科、小児外科、心臓外科、眼科、耳鼻咽喉科、口腔外科、形成外科、整形外科など多彩な診療科が長期にわたって対応が必要な疾患である。臨床所見は一定のパターンは有するものの、合併症の内容や重症度も個人差が大きい。長期的にどのような経過をたどるのが注意深いフォローが要求される。

適切な時期に必要な診療を行い、合併症の予防や早期診断を行うことは患者の QOL 向上のために必要である。また、早期に自然歴を把握することで、長期的見通しをもった育児が可能となる。今回作成した健康管理の冊子は患児の健康管理や療育に関わる様々なスタッフ、保護者に有用なものと考えられる。

研究分担者の所属する医療機関においても外来診療に用いており、患者の疑問に答えることができるように対応している。

CS や RTS の長期予後に関する文献資料は乏しいのが現状である。本研究班では一部の年長患者の状況も調査している。こうした新しい内容を加えてさらなる充実をはかることが必要と考えている。

#### E. 結論

遺伝子診断で確定した症例の情報をもとに CS および RTS の健康管理ガイドラインを作成した。各分野の専門家や患児の保護者の意見も取り入れて、適宜改訂を行う予定である。今後も自験例や文献例からの新しい医学的知見も盛り込んで更新する予定である。

遺伝子診断で確定した症例の中で iPS 細胞作成を行い、発症機構の解明や治療方法の研究に役立てていく方針である。

#### F. 研究発表

- 1) 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

- 2) Misako Naiki, Seiji Mizuno, Kenichiro Yamada, Yasukazu Yamada, Reiko Kimura, Makoto Oshiro, **Nobuhiko Okamoto**, Yoshio Makita, Mariko Seishima, and Nobuaki Wakamatsu MBTPS2 mutation causes BRESEK/BRESHECK syndrome. *Am J Med Genet.* 2012. 158A: 97-102
- 3) Yukiko Kawazu, Noboru Inamura, Futoshi Kayatani, **Nobuhiko Okamoto**, Hiroko Morisaki Prenatal complex congenital heart disease with Loey-Dietz syndrome. *Cardiology in the Young.* 2012. 22: 116-119
- 4) Miyatake S, Miyake N, Touho H, Nishimura-Tadaki A, Kondo Y, Okada I, Tsurusaki Y, Doi H, Sakai H, Saitu H, Shimojima K, Yamamoto T, Higurashi M, Kawahara N, Kawachi 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: 803-810
- 5) 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: 514-518
- 6) 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, Saitu H, Miyake N, Matsumoto N. Mutations affecting components of the SWI/SNF complex cause Coffin-Siris syndrome. *Nat Genet.* 2. 2012. 44: 376-378
- 7) 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: 1292-1303
- 8) 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: 1083-1094

- 9) Shimojima 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: 593-600
- 10) 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.* 2012. 55: 400-403
- 11) 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: 1140-1144
- 12) 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

## **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