

いは重複するにもかかわらず、症例ごとに臨床症状が大きく異なることが知られてきた。しかも、それが親子、同胞など、家系内でも症状が異なることが報告された。その理由は、現在でも完全に明らかにされたわけではない。CNV によっては親で同様に検出される可能性が高いものと、ほとんど de novo(転座を除く)とに分かれる。しかも、時に親由来の臨床的意義ある CNV の他に臨床的意義あるかあるいは臨床的意義が不明な CNV が加わって(あるいは、臨床的意義がはっきりしない CNV を表現型正常な両親から 1 つずつ受け継いで、2 つになって)発症する例が少なくないことが次第に明らかとなっている。再発リスクの評価も含め、慎重な解釈と遺伝カウンセリングが必要な例である。

マイクロアレイ染色体検査は、先天異常に対する医療の一つとして用いるべきであるので、目的(なぜ、必要か)、予想される結果、検査の限界(わかることとわからないこと、検出率、検出精度など)、遺伝学的情報を共有する血縁者の健康や生殖に関わる問題も明らかにされることがあること、などを丁寧に説明する必要がある。検査を受けるか否かについては、次回外来に意思確認を延期して考える時間を与えてもいいかもしれない。また、検査を希望しない意向も尊重されるべきである。結果開示についても臨床遺伝専門医による遺伝カウンセリングが得られる体制で行われるべきである。親の微細転座に由来する不均衡型転座である際には、保因者診断は慎重に進める。均衡型相互転座保因者であるので、通常親はマイクロアレイ染色体検査ではなく、当該領域のプローブを用いた FISH 検査が適応となる。説明においてもマイクロアレイ染色体検査の原理の

理解が不可欠である。遺伝子の説明に終始せず、児の今後の健康管理に有用な情報を中心に説明を行うことになる。

## E. 結論

標準 G 分染 (GTG) でもマイクロアレイ染色体検査でも、結果の解釈が重要で、特に正常変異に注意する必要は上述の通りである。また、得られた結果が本当に臨床診断と整合性が保たれているかをもう一度検討する必要がある。報告書をそのまま患者・当事者あるいはその血縁者(親)に伝えるべきではないことは、通常の染色体検査結果と同じである。マイクロアレイ染色体検査で正常 CNV でない微細な変異が検出された場合の臨床診断との整合性を検討することは難しいが、不可欠な作業である。解析担当者と密に連絡を取り合うことも必要である。遺伝カウンセリングでは、当然ながら認定遺伝カウンセラーが同席するのが望ましい。こうしてみると、マイクロアレイ染色体検査は、しっかりと整備された遺伝医療のシステムの中で運用されるべきであることが分かる。専門家の意見を取り入れながら、慎重に検査を進めて行くことが重要である。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

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.
- Nagase H, Ishikawa H, Kurosawa K, Furuya N, Itani Y, Yamanaka M. Familial severe congenital diaphragmatic hernia: left herniation in one sibling and bilateral herniation in another. *Congenit Anom (Kyoto).* 2013;53(1):54-7.
- 2. 学会発表**
- Ohashi I, Kuroda Y, Naruto T, Ida K, Kurosawa K. A case report of 0.12Mb microdeletion at 19p13.2 including NFIX gene. *European Human Genetic Conference 2013* 2013.6.8-11. Paris, France.
- Kuroda K, Ohashi I, Ida K, Naruto N, Kurosawa K. Deletion of UBE3A gene in brothers with Angelman syndrome close to breakpoint of inversion at 15q11.2 and 15q26.1. *European Human Genetic Conference 2013* 2013.6.8-11. Paris, France.
- 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
- Yoshihara N, Kurosawa K, Ohashi I, Kuroda Y, Osaka H, Yamashita S, Iai M, Takano K, Okuda M, Takagi M, Anzai R, Wada T. A 3.1 Mb deletion at 2q22.1-q22.3 including NXP2 gene in a boy with intellectual disability. *63rd American Society of Human Genetics,* 2013.10.22-26. Boston
- Naruto T, Kuroda Y, Ohashi I, Kurosawa K. Clinical application for gene disorders in children using bench top sequencer. *63rd American Society of Human Genetics,* 2013.10.22-26. Boston
- Nishi Y, Tominaga M, Ueda H, Kuroda Y, Ohashi I, Saito T, Nagai J, Kurosawa K. 6q24.3-q25.1 deletion syndrome. *63rd American Society of Human Genetics,* 2013.10.22-26. Boston
- Ohashi I, Kuroda Y, Masuno M, Kuroki Y, Kurosawa K. Estimation of live birth prevalence of Down syndrome in Japan. *63rd American Society of Human Genetics,* 2013.10.22-26. Boston
- 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

正常日本人における染色体欠失・重複のとりまとめ  
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

研究要旨

ヒトゲノム中には、欠失・重複（chromosomal deletion / duplication）が存在する。欠失・重複には、健康に影響を与えるものもあるが、無害なものもある（CNV: copy number variation）。特定の患者で欠失・重複が同定されたとき、健康に影響を与えるあるいは疾患を惹起するかどうかを判定は容易ではない。発達遅滞を伴う診断不明の多発奇形症候群に対してマイクロアレイ染色体検査を実施された患児の両親についてCNVの情報を施設で機械的に個人情報完全に削除した上、20人分のデータを単一データファイルとした。単一ファイルとなることで、個人のゲノム情報を復元することは不可能とした。データをBEDファイルフォーマットにより表記した。国際標準のゲノム情報の可視化ソフトであるUCSCゲノムブラウザーで、ローカルファイルとして取り込み、他のゲノム情報と併置して、表示させ数十箇所の頻度の高いCNVを検出することができた。得られたCNVデータファイルはゲノムブラウザー上にアップロード可能であるばかりでなく、かつ、多種の解析用ソフトウェアに取り込み、参照データとして使用することが可能である。汎用性の点でも有用性の高い基礎データである。今後はさらに正常人のデータを蓄積し、比較的頻度の低いCNVについても情報を収集することが求められる。

A. 研究目的

ヒトゲノム中には、欠失・重複（chromosomal deletion / duplication）が存在する。欠失・重複には、健康に影響を与えるものもあるが、無害なものもある（CNV: copy number variation）。

特定の患者で欠失・重複が同定されたとき、健康に影響を与えるあるいは疾患を惹起するかどうかを判定は容易ではない。

欠失・重複の大きさや、当該する欠失・重複を両親のどちらかが有するか、あるいはデータベース等に収載されているかは判断の際に参考になる。無害な欠失・重複にかかわる参照データベースが極めて有用である。諸外国においては、病的意義のないCNVを集積したデータベース（例：DCIPHER）が作成されている。一方で、CNVには民族間で差があるとも考えられており、日本人特有のCNVもあると考えられる。したがって、本研究では、健康な両親から得られた日本人のCNVデータを集積し、臨床的意義を判断する際の材料とすることを目的とする。

B. 研究方法

対象は、発達遅滞を伴う診断不明の多発奇形症候群に対してマイクロアレイ染色体検査を実施された患児の両親とした。マイクロアレイ染色体検査は、神奈川県立こども医療センターの倫理委員会の承認を受けて、インフォームド・コンセントをえた後、研究を実施した。解析プラットフォーム（例：アジレント・アフィメトリクス）は各施設で異なっており、それぞれに対応した解析ソフトウェアで解析することを前

提とした。解析ソフトウェアからアレイデータのエクセルファイルを出力し、BEDファイルを作成した（表1）。BEDファイルは染色体番号、欠失もしくは重複の開始位置・終了位置、トラック名、DNA strandの向き、重複もしくは欠失の記載からなる。欠失・重複とも範囲が50 kbから5 Mbのものを集積した。また、男女にかかわらずY染色体の値も削除した。CNV領域のBEDファイルをヒト参照配列（hg19）に統一した後、データベースUCSC genome browser上に表示した（図1）。

これらの20人分のデータは単一データファイルとした。当該ファイルから個人のゲノム情報を取り出すことは全く不可能である。上記の処理作業は専用ソフトウェアを用いて完遂した。

このようにして得られた完全に連結不能匿名化されたデータファイルを一本のファイルとした。このファイルは、国際標準のゲノム情報の可視化ソフトであるUCSCゲノムブラウザーで、ローカルファイルとして取り込み、他のゲノム情報と併置して、表示させた。

C. 研究結果

健康人20名から複数検体で共通して重複もしくは欠失している部位が数十か所確認された。これらの欠失・重複範囲をBEDファイル形式で保存した。BEDファイルは、ゲノムの領域を示す国際標準フォーマットのテキストファイルであり、染色体番号、始点・終点を示す（表1）。いわゆるゲノムコーディネートをhg19形式に統

一した。UCSC ゲノムブラウザー上で確認したところ、ゲノム中で複数カ所の箇所の高頻度の高いCNVを検出することができた (図1)。

#### D. 考察

日本人において病的意義を欠くCNVの網羅的な情報とみなしうる情報を抽出した。海外では同様のデータベースが公表されているが、わが国には該当するデータは乏しく、今後のマイクロアレイ染色体検査の普及や検査態勢の整備のために不可欠な基礎データとなると期待される。得られたCNVデータファイルはゲノムブラウザー上にアップロード可能であるばかりではなく、かつ、多種の解析用ソフトウェアに取り込み、参照データとして使用することが可能である。汎用性の点でも有用性の高い基礎データである。今後はさらに正常人のデータを蓄積し、比較的頻度の低いCNVについても情報を収集することが求められる。

#### E. 結論

日本人について病的意義の低いと思われるCNVの情報を集積した。今後のマイクロアレイ染色体検査の普及に際して、不可欠なリソースとなると考えられた。今後はさらに正常人のデータについて学会等が中心となり集積し、比較的頻度の低いCNVについても情報を収集することが求められる。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 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;158(10):2542-2544
- 2) 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;158(10):2537-2541.

- 3) 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;158(10):2621-2623.
- 4) 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*. 2013 ;56(1):50-53.
- 5) Takenouchi T, Hashida N, Torii C, Kosaki R, Takahashi T, Kosaki K. 1p34.3 deletion involving GRIK3: Further clinical implication of GRIK family glutamate receptors in the pathogenesis of developmental delay. *Am J Med Genet A*. 2014 Feb;164(2):456-60

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

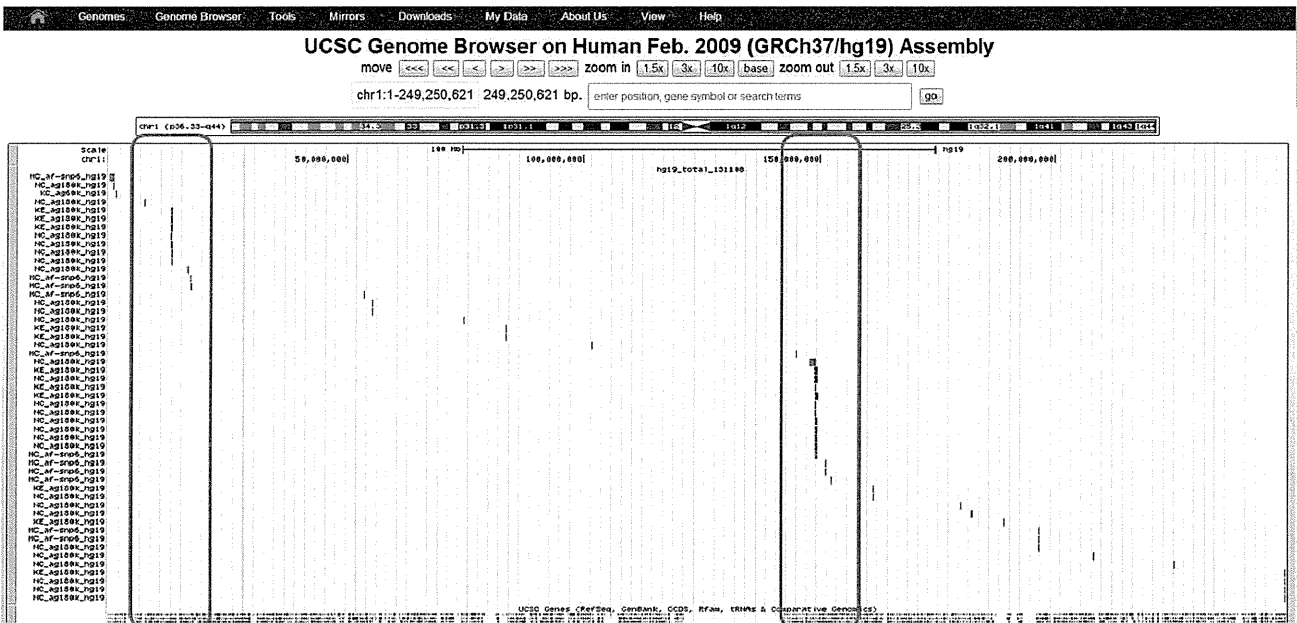
(表 1)

日本人正常人に認められる欠失・重複範囲を示す BED 形式ファイルの一部  
第 1 カラムは染色体番号、第 2 カラムは始点、第 3 カラムは終点。  
右端のカラムは欠失・重複の種別で、-は欠失を示し、+は重複を示す。

```
hg19_total_131108.bed
track name=hg19_total_131108 description="hg19_total_131108" visibility=2 visibility=2 colorByStrand="255,0,0 0,0,255"
chr1 1189360 1446873 KC_ag60k_hg19 0 +
chr2 89606481 90234023 KC_ag60k_hg19 0 -
chr2 13664684 14293009 KC_ag60k_hg19 0 +
chr2 89441848 90234023 KC_ag60k_hg19 0 -
chr2 89441848 90234023 KC_ag60k_hg19 0 -
chr3 70921422 71041666 KC_ag60k_hg19 0 -
chr3 41457495 41614509 KC_ag60k_hg19 0 -
chr3 70921422 71113993 KC_ag60k_hg19 0 -
chr3 174159572 174622270 KC_ag60k_hg19 0 +
chr4 104027285 104118000 KC_ag60k_hg19 0 +
chr6 32485173 32565064 KC_ag60k_hg19 0 -
chr6 32485173 32604038 KC_ag60k_hg19 0 -
chr7 72044007 72286210 KC_ag60k_hg19 0 -
chr8 39258894 39386158 KC_ag60k_hg19 0 +
chr8 39258894 39386158 KC_ag60k_hg19 0 +
chr8 39258894 39386158 KC_ag60k_hg19 0 +
chr8 39258894 39386158 KC_ag60k_hg19 0 +
chr8 39258894 39386158 KC_ag60k_hg19 0 +
chr8 39258894 39386158 KC_ag60k_hg19 0 +
chr8 39258894 39386158 KC_ag60k_hg19 0 +
chr8 3583303 4767606 KC_ag60k_hg19 0 -
chr10 55040578 56196446 KC_ag60k_hg19 0 -
chr14 20253739 20376267 KC_ag60k_hg19 0 -
chr14 20253739 20376267 KC_ag60k_hg19 0 +
chr15 31014508 31077833 KC_ag60k_hg19 0 -
chr15 31014508 31077833 KC_ag60k_hg19 0 -
```

(図 1)

日本人正常人に認められる欠失・重複範囲をゲノムブラウザー上で表示した例  
表示範囲のうち、青色は欠失を、赤色は重複を示す。  
緑色で囲った範囲については相当数の正常人で欠失ないし重複を認めることから、  
日本人の正常多型であると理解される。



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  
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

研究分担者 小崎 里華  
国立成育医療研究センター 遺伝診療科 医長

#### 研究要旨

診断が困難である多発奇形・発達遅滞の症例を対象に、新規診断技術マイクロアレイCGHを用いて有用性を明らかにし、診断のアルゴリズムを確立した。また、診断確定された症例においては、臨床症状と遺伝学的異常の関係について検討し、医療実態の把握・自然歴の把握を行った。今後、個別の症例特性の解析および医療実態の把握と自然歴解析をめざす。

#### A. 研究目的

診断が困難である多発奇形・発達遅滞の症例を対象に、新規診断技術マイクロアレイCGHを用いて有用性を明らかにし、診断のアルゴリズムを確立することを目的とする。また、その結果を用いて、医療実態の把握・自然歴の把握臨床現場での患者への還元をめざす。

#### B. 研究方法

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。解析法は、昨年同様である。

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。

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。

#### C. 研究結果

本年度 (2013 年 4 月 - 2014 年 3 月)、アレイCGH 解析を行った症例は 38 例、そのうち 35 例解析終了し、陽性 2 症例であった。8q24. 3 欠失 (1.8Mb)、15q11. 2 欠失 (4.9Mb) であり、1 症例は既知症候群であった。病的意義不明の

CNV も認め、両親解析も含め検討を行った。

#### D. 考察

臨床現場への研究成果の活用として、確定診断された児・家族に対し合併症の予測、予後など今後の医療管理の方向性を示すことが可能となった。また、次子再発率の予測など、遺伝カウンセリング上、家族には有意義な情報提供をすることができた。

本研究で整備された基盤を用いることにより、診断不明例に対する段階的な診断アプローチを実施可能となった。

診断未確定の多発奇形・精神運動発達遅滞の原因は遺伝的異質性が極めて高い。原因究明には、探索的解析が望ましく、本研究班 2 年間の実績において、アレイ CGH は、極めて有用であることが実証された。

当施設 2 年間の解析では、陽性率 9.5% であり、他の分担施設の陽性率 10-15% と同じ結果が得られたと考えられる。海外からの報告でも、同様の報告であり、本検査の有用性を国内でも実証できたことは、本研究班の成果である。

現在、新規遺伝学的解析技術として次世代シーケンサーの解析が実施されているが、アレイCGH によって検出されている欠失・重複の検出には不十分である。今後は、次世代シーケンサーも解析アルゴリズムの改良によって、欠失・重複も検出可能となることが予測される。

今後、診断未確定の多発奇形・精神運動発達遅滞にはアレイ CGH とともに、次世代シーケンサー等の技術を組み合わせて解析をすることが期待される。

#### E. 結論

多発奇形・発達遅滞の診断技術の一つとして

マイクロアレイCGHを用いて、診断を確定し、臨床的有用性を明らかにした。今後、新規遺伝子探索、医療実態の把握へ向けての研究基盤整備を行った。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

Kosaki R, Takenouchi T, Takeda N, Kagami M, Nakabayashi K, Hata K, Kosaki K. Somatic *CTNNB1* mutation in hepatoblastoma from a patient with Simpson-Golabi-Behmel syndrome and germline *GPC3* mutation. *Am J Med Genet A*. (Epub ahead of print) Jan.2014

Takenouchi T, Hayashida N, Torii C, Kosaki R, Takahashi T, Saya H, Kosaki K. 1p34.3 deletion involving *GRIK3*: Further clinical implication of *GRIK* family glutamate receptors in the pathogenesis of developmental delay. *Am J Med Genet A*. 164(2):456-60. Feb.,2014

Takenouchi T, Shimizu A, Torii C, Kosaki R, Takahashi T, Saya H, Kosaki K. Multiple café au lait spots in familial patients with *MAP2K2* mutation. *Am J Med Genet A*. 164(2):392-6. Feb.2014

Sasaki A, Sumie M, Wada S, Kosaki R, Kuroswa K, Fukami M, Sago H, Ogata T, Kagami M. Prenatal genetic testing for a microdeletion at chromosome 14q32.2 imprinted region leading to *UPD(14)pat*-like phenotype. *Am J Med Genet A*. 164A(1):264-6. Jan.2014

Kubo A, Shiohama A, Sasaki T, Nakabayashi K, Kawasaki H, Atsugi T, Sato S, Shimizu A, Mikami S, Tanizaki H, Uchiyama M, Maeda T, Ito T, Sakabe J, Heike T, Okuyama T, Kosaki R, Kosaki K, Kudoh J, Hata K, Umezawa A, Tokura Y, Ishiko A, Niizeki H, Kabashima K, Mitsuhashi Y, Amagai M. Mutations in *SERPINB7*, Encoding a Member of the Serine Protease Inhibitor Superfamily, Cause Nagashima-type Palmoplantar Keratosis. *Am J Hum Genet*. 7:93(5):945-56 Nov.2013

Takenouchi T, Hida M, Sakamoto Y, Torii C, Kosaki R, Takahashi T, Kosaki K. Severe congenital lipodystrophy and a progeroid appearance: Mutation in the penultimate exon of *FBN1* causing a recognizable

phenotype. *Am J Med Genet A*. 161(12):3057-62. Dec.2013

Takenouchi T, Saito H, Oishi N, Fukushima H, Kosaki R, Torii C, Takahashi T, Kosaki K. Daytime somnolence in an adult with Smith-Magenis syndrome. *Am J Med Genet A*. 161A(7):1803-5. Jul.2013

小崎里華 : 先天異常の分類 小児科臨床 6 巻増刊号 2013

### 2. 学会発表

Kosaki R, Takenouchi T, Takeda N, Kagami M, Nakabayashi K, Hata K, Kosaki K. Somatic *CTNNB1* mutation in hepatoblastoma from a patient with Simpson-Golabi-Behmel syndrome and germline *GPC3* mutation. American Society of Human Genetics, 2013

Kosaki R, Takenouchi T, Hida M, Sakamoto Y, Torii C, Takahashi T, Kosaki K. Severe congenital lipodystrophy and a progeroid appearance: Mutation in the penultimate exon of *FBN1* causing a recognizable phenotype. European Society of Human Genetics, 2013 6.9

佐々木 愛子 藤田 秀樹 和田 誠司 小崎 里華 堀川 玲子 左合 治彦 : 高齢妊娠を契機に羊水検査を行い X/XY 混合性性腺異形成と診断された 3 例の臨床経過 第 58 回 日本人類遺伝学会 2013.11.22

藤田 秀樹 小崎 里華 : *FGFR2* 変異を確認した Beare-Stevenson 症候群の一例 第 58 回 日本人類遺伝学会 2013.11.22

藤田秀樹 小崎里華 : 20q 端部欠失を認めた VATER 連合に類似す多発奇形症例 第 53 回 日本先天異常学会 2013.7.22

竹澤祐介 余谷暢之 石黒精 紙谷万里子 益田博司 師田信人 小崎里華 宮寄治 西村玄 阪井裕一 : 当センターで経験した点状軟骨異形成症の環軸亜脱臼に関する臨床的経過の検討 第 116 回 日本小児学会学術集会 2013.4.20

藤田 秀樹 小崎里華 : 染色体 G 分染法で 48,XYYY と 49,XYYYY のモザイクを認めた一例 第 36 回 日本小児遺伝学会学術集会 2013.4.17.

## 多発奇形・発達遅滞症候群の診断と患児家族支援に関する研究

分担研究者 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、1) マイクロアレイベースの多発奇形・発達遅滞をもつ先天異常症候群の精密診断と病態解明の一つとして、Wolf-Hirschhorn 症候群 (WHS ; 4p モノソミー症候群) の遺伝子型-表現型相関の検討、2) 診断後に必要となる患児家族支援のあり方の一つとして、先天異常症候群の集団外来という診療形態を通じた患者家族への情報の還元と心理支援の実践、の2つを推進した。1) については、国内8施設合計22例の WHS 確定例を対象に、全例オリゴアレイ CGH 法を用いた欠失領域の精密診断を行った結果を、臨床所見と比較検討した。その結果、欠失サイズの大きさと臨床症状の重症度との間におおまかな相関があること、また痙攣については、従来いわれていた LETM1 遺伝子領域の欠失のみが痙攣の責任領域とはいえず、LEMT1 遺伝子より遠位 (4p 端部から 0.76~1.3 Mb) 領域を新たな痙攣発症の責任領域と考えられ、欠失がこれらの領域にまたがる場合に重症となる可能性が示唆された。その領域に存在する CTBP1 や CPLX1 は痙攣発症関連の候補遺伝子の可能性がある。2) としては、本年度は計 15 回の集団外来を開催した。参加家族数は4~27家族 (平均12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。ひとつはピット・ホブ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り、それぞれ3家族と2家族が参加した。両疾患の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、就学をテーマとした疾患横断的集団外来である。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家族 (総人数31人) が参加した。

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) マイクロアレイ解析に基づいた Wolf-Hirschorn 症候群の遺伝子型-表現型検討

Wolf-Hirschorn 症候群 (WHS ; 4p モノソミー症候群) は4番染色体短腕端部領域の欠失を原因と

する隣接遺伝子症候群で、出生頻度は2~5万人に1人である。近年臨床症状と欠失領域との対応関係の研究によって WHS の身体特徴を含めた主症状の責任領域として WHSCR2、さらに本症でほぼ全例に合併する痙攣の責任遺伝子として LETM1 遺伝子がそれぞれ想定されている。しかし、欠失範囲のサイズと位置と、臨床的重症度との詳細は不明な点が多く、特に本邦症例での全国的な症例検討



はない。現在、有効なゲノム不均衡解析として確立されてきたマイクロアレイを用いた解析結果に基づいて、本邦症例の遺伝型・表現型関連を検討する。

## 2) 臨床現場への研究成果の活用としての先天異常症候群集団外来による患児・家族支援

多発奇形・発達遅滞例の確定診断が得られたあと、疾患特異的自然歴情報に基づいた健康管理を行うことが第一に重要であるが、さらに患児・家族支援として情報の提供・共有とピアカウンセリングとしての心理的支援が望まれる。その一方法として、昨年引き続き疾患集団外来の開催を進める。

## B. 研究方法

### 1) マイクロアレイ解析に基づいた Wolf-Hirschorn 症候群の遺伝型-表現型検討

染色体分析あるいは FISH 法によって 4p 欠失が証明された国内 8 施設合計 22 例の WHS 診断確定例を対象に、全例オリゴアレイ CGH 法を用いた欠失領域の精密診断を行った結果を、臨床所見と比較検討した。

### 2) 臨床現場への研究成果の活用としての先天異常症候群集団外来による患児・家族支援

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。

## C. 研究結果

### 1) マイクロアレイ解析に基づいた Wolf-Hirschorn 症候群の遺伝型-表現型検討

#### a. 対象患者と解析結果

男 4 例、女 18 例、年齢は 7 ヶ月～18 才（中央値は 5 才 6 ヶ月）だった。欠失サイズは 2.06 Mb～29.42 Mb（中央値 8.77 Mb）だった。欠失サイズによって、6 Mb 以下を“小欠失”、6～15 Mb を“中欠失”、15 Mb 以上を“大欠失”と分けたところ、小欠失は 6 例、中欠失は 11 例、大欠失は 5 例であった。単純欠失が 17 例、他領域重複合併が 4 例、複雑モザイクが 2 例だった。

#### b. 欠失サイズによる合併症頻度について

小欠失では、先天性心疾患が 67%、骨格異常が 33%、腎奇形、眼奇形や口唇口蓋裂はなく、身体合併症は少なかった。中欠失では心疾患 91%、腎奇形 26%、眼奇形 18%、口唇口蓋裂 45%、骨格異常 36%と増加し、大欠失では、心疾患 100%、腎奇形 80%、眼奇形 60%、口唇口蓋裂 40%、骨格異常 60%とさらに高率であった。

#### c. 痙攣の合併について

痙攣は 22 例中 21 例に認めた。痙攣初発年齢は 1 ヶ月～30 ヶ月（中央値 9 ヶ月）で、痙攣重積は 70%が経験していた。難治性痙攣が 6 例、経過による改善・消失が 14 例にみられた。治療薬剤はバルプロ酸が 11 例と最も多かった。また、臭化カリウム（カルシウム）を投与されていた 4 例では、全例痙攣が改善していた。

本研究での症例と文献上の症例における痙攣の有無と 4 番染色体の欠失範囲の対応関係の調査からは、必ずしも LETM1 遺伝子領域の欠失と痙攣が一致せず、LEMT1 遺伝子より遠位（4p 端部から 0.76～1.3 Mb）領域が新たな痙攣発症の責任領域である可能性が示唆された。その領域に含まれる痙攣発症関連の候補遺伝子としては、CTBP1 や CPLX1 が想定された。

### 2) 臨床現場への研究成果の活用としての先天異常症候群集団外来による患児・家族支援

平成 25 年度に開催した集団外来を表 1 に示す。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 12 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を開催した。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。

#### D. 考察

WHSにおける全国8施設からの22例についてのマイクロアレイ解析による欠失範囲と臨床症との関連について検討した結果、特に痙攣の責任領域については、従来考えられていたLETM1領域単独での欠失はなく、CTBP1あるいはCPLX1領域までを含んだ欠失の場合に、特にリスク高い可能性が示唆され、注意深いフォローアップが必要と考えられる。そういった症例には痙攣発症の早期から臭化物投与開始の検討が適当と考えられる。

各種先天異常症候群の集団外来については、あらたな試みとして、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。

#### E. 結論

本年度は、1) マイクロアレイ解析に基づいたWHSの遺伝型-表現型検討、ならびに2) 患児・家族支援としての集団外来について、新たな疾患横断的集団外来の試みも含めて、本年度も推進した。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

##### 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, 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 161:1221-37

2. 学会発表  
なし

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

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

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	ウィリアムズ症候群	作業療法的発達特性	27	60	10	23
2013/12/17	ブラダー・ウィリー症候群	カレーバイキング	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

## 分担研究報告書

### Pitt-Hopkins 症候群およびその類縁疾患に関する研究

研究分担者 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

#### 研究要旨

Pitt-Hopkins症候群は重度精神運動発達遅滞、狭い側頭部・落ちくぼんだ眼・肉付きのよい頬部・太い鼻梁・M字型の上口唇と厚い下口唇を伴う大きな口・よく発達した下顎など特徴的顔貌、無呼吸を伴う間欠的過呼吸、出生後の小頭症、近視・斜視・乱視などの眼科異常、便秘、てんかん、協調運動障害、手の常同運動などを主要症状とする先天異常症候群である。MRIでは脳梁低形成や脳室拡大を認める。2007年に責任遺伝子が18番染色体に座位するtranscription factor 4 (TCF4) のハプロ不全が原因であることが判明した。その後、症候群としての認識が深まり、症例報告が増えている。大阪府立母子保健総合医療センター遺伝診療科において、12例（1～16歳）のPitt-Hopkins症候群で遺伝子解析に関与した。これらの症例を臨床的に検討し、国内例の特徴を調べた。PTHSの認識が高まり、今後の研究が発展することが期待される。

#### 共同研究者

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

Pitt-Hopkins症候群は重度精神運動発達遅滞、狭い側頭部・落ちくぼんだ眼・肉付きのよい頬部・太い鼻梁・M字型の上口唇と厚い下口唇を伴う大きな口・よく発達した下顎など特徴的顔貌、無呼吸を伴う間欠的過呼吸、出生後の小頭症、近視・斜視・乱視などの眼科異常、便秘、てんかん、協調運動障害、手の常同運動などを主要症状とする先天異常症候群である。MRIでは脳梁低形成や脳室拡大を認める。18q21.1に座位するTCF4遺伝子が責任遺伝子である。

2007年に責任遺伝子が18番染色体に座位する

transcription factor 4 (TCF4) のハプロ不全が原因であることが判明した。その後、症候群としての認識が深まり、症例報告が増えている。

全例が優性遺伝で新生突然変異による発症である。男女ともに罹患する。ただし、PTHSは遺伝的異質性が存在する。一部に劣性遺伝のものがあり、責任遺伝子はcontactin associated protein like 2 (CNTNAP2) (7q35-36) neurexin 1 alpha (NRXN1) gene on the short arm of chromosome 2 (2p16.3)である。

#### 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当科症例で12例（1～16歳）のPitt-Hopkins症候群で遺伝子解析を行った。全コーディングエクソンをPCRで増幅し、産物を直接シーケンスした。

（倫理面への配慮）マイクロアレイ染色体検査

および遺伝子解析にあたり、保護者の代諾により書面で同意を得た。実施前後に認定遺伝カウンセラーによるカウンセリングを実施した。

### C. 研究結果

12症例（1～16歳）のPitt-Hopkins症候群で遺伝子変異が同定できた。これらの症例について臨床遺伝学的に検討を行った。

変異については12例中11例が欠失、ナンセンス変異、フレームシフト変異、スプライス異常であり、遺伝子の機能が明らかに損なわれるものであった。1例はミスセンス変異であったが、これも病原性の高いと判断された。エクソン16からエクソン18にかけての領域で変異が集積する傾向があった。

多くの例は出生時の身体計測値は標準的であったが、身長は-2～3SD程度で小柄であった。出生時の頭囲も標準的であったが、小頭の傾向であった。*TCF4*を含む微細欠失例では頭囲は-2.5SDであった。しかし、頭囲が正常の例も存在した。全例、特徴的顔貌を認め、診断の契機となった。5例は未歩行で有意語獲得例はなかった。

国外の報告ではPitt-Hopkins症候群の診断で呼吸異常が重視されている。12例中1例で呼吸異常を認めたのみであった。脳波異常を認めても発作はなく、てんかん治療中の例はなかった。手をたたく、机をたたく、手をなめる、口を触る、歯ぎしりなどの常動行動が見られた。手もみ動作からRett症候群と似た症状を認めた例がある。運動失調症もみられる。よく笑う傾向があり、Angelman症候群を疑われた例もあった。Rett症候群やAngelman症候群の検査を行った例があったが異常なかった。

Pitt-Hopkins症候群では、Walenの診断基準（表1）とMarangiらの診断基準（表2）とが存在する。表の左端に示した症状や所見によって、点数が決められ、総合点数でPitt-Hopkins症候群の疑い程度を決めるものである。詳細は参考文献に記載されている。Walenらの基準では15点以上がPitt-Hopkins症候群の遺伝子解析の対象とされるが、12例中10例が15点以上であった。他の2例も14点であった。Marangiの診断基準では、10点がカットオフとされるが、12例全例が11点以上であった。この二つの診断基準はPitt-Hopkins症候群の国内例でも診断の参考になると考えられた。両方の診断基準には取り入られていない所見であるが、指趾末節の腹側部の胎児性膨らみ (fetal pads) がPitt-Hopkins症候群でよくみられるという報告がある。今回の研究でも多くの症例で認められた。

臨床的にPitt-Hopkins症候群を強く疑ったが、*TCF4*遺伝子変異のない症例も数例存在した。マイクロアレイ染色体検査では欠失はなく、染色体レベルの異常は否定された。両親と合わせてトリオで次世代シーケンサーによる解析を行い、一部の症例で病的な変異を同定しつつある。

### D. 考察

Pitt-Hopkins症候群はAngelman症候群、Rett症候群、Mowat-Wilson症候群の鑑別として重要である。Dysmophology的に診断を疑うことができる。欧米の症例で強調されている呼吸異常やてんかんは必ずしも多くなかった。呼吸異常に注目してしまうと診断を看過する可能性がでてくる。Marangiの診断基準とWalenらの診断基準を用いて客観的に診断することは有用と考えられた。日本でのPTHSの報告はまだ少なく、未診

断例が多数存在すると思われる。遺伝子全体の欠失例があり、確定診断のためには*TCF4*遺伝子解析とマイクロアレイ解析を併せて実施する必要がある。

両方の診断基準には取り入られていない所見であるが、指趾末節の腹側部の胎児性膨らみ

(fetal pads)がPitt-Hopkins症候群でよくみられるという報告がある。今回の研究でも多くの症例で認められた。診断基準に取り入れてもよいと考えられた。ただし、このfetal padsは、歌舞伎症候群で多くみられる有名な所見であり、Pitt-Hopkins症候群に特有のものではないことに注意すべきである。

臨床的にPitt-Hopkins症候群に合致しても*TCF4*遺伝子に変異を認めない例も存在する。これは遺伝的異質性もあるが、全く別個の疾患の可能性もある。次世代シーケンサーを用いた網羅的な遺伝子解析が有用と考えられる。

現在、数家系で解析をすすめており、一部では有意な変異が確認できつつある。正確な診断により、発症機序の確認、病態の把握、さらには治療方法の開発にむけた研究が可能になると考えられる。

## 参考文献

Marangi G, Ricciardi S, Orteschi D, et al. The Pitt-Hopkins syndrome: report of 16 new patients and clinical diagnostic criteria. *Am J Med Genet A.* 2011;155A:1536-45.

Whalen S, Héron D, Gaillon T, et al. Novel comprehensive diagnostic strategy in Pitt-Hopkins syndrome: Clinical score and further delineation of the *TCF4* mutational spectrum. *Hum Mutat.* 2012 ;33:64-72.

## 謝辞

Pitt-Hopkins症候群症例をご紹介いただいた先生方に深謝いたします。

## F. 研究発表

別掲

## G. 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

表1 Whalen のスコア(岡本訳)

多い所見	
深い眼窩	1
顔面正中部あるいは、または顔面下部の膨らみ	1
鼻	
目立つ鼻筋	1
広く、とがった鼻先	1
広がった鼻孔	1
口	
大きな口	1
テント状の上口唇/めだつ Cupid' bow	1
外にめくれた下口唇	1
神経系/行動面	
3歳以降で歩行開始あるいは3歳までの顕著な運動発達遅滞	2
失調性歩行	1
有意語なし	2
頭部あるいは上肢の常同運動	2
過呼吸	1
筋緊張低下	1
微笑	1
不安/興奮	1
斜視	1
通常見られない所見	
小頭症 < -3SD	-2
過成長	-1
内臓奇形	-1
目的をもった上肢機能の喪失	-1

表2 Marangi によるスコア(岡本訳)

典型的顔貌	4
部分的に PTHS を示唆する	2
中度から重度の精神遅滞	2
言語表出がない	2
重度の表出障害	1
出生時の発育正常	1
生後の小頭症	1
呼吸異常	1
協調運動障害	1
斜視・近視・不同視	1
便秘	1
てんかん	1
微細脳奇形	2
合計点数	20

## 重度精神遅滞と小脳低形成、肝線維腫の同胞例の臨床像に関する研究

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

原因不明の精神遅滞、小脳低形成、特徴的顔貌を有する同胞例について、その臨床所見の検討により、Joubert 症候群類縁疾患である COACH 症候群（JS-H）と臨床診断した。本症例についてその経過と顔貌の特徴を含め検討した。MRI 脳画像と臨床所見では、典型的な Molar Tooth Sign、脈絡膜欠損、肝脾腫と血小板減少、重度精神遅滞が見られ、過去の報告例と共通の特徴的な顔貌も認められた。本症は Dymorphological にも認識しうる疾患であると考えられた。

研究協力者

黒澤健司（神奈川県立こども医療センター遺伝科）

### A. 研究目的

多発奇形と知的障害を主訴とする診療において、Dysmorphology の診断は主として外表奇形や顔貌の特徴を元に診断するのであるが、しばしば内臓の奇形や合併症がその診断に有益な情報をもたらすことがある。

今回原因不明の精神遅滞、小脳低形成、特徴的顔貌を有する同胞例について、その臨床所見の検討により COACH 症候群と臨床診断した症例についてその経過と顔貌の特徴を含め報告し、その臨床像を明らかにし、今後の多発奇形症候群の診療に資することを目的とする。

### B. 研究方法

対象：愛知県心身障害者コロニー中央病院小児内科を受診中の精神遅滞、小脳低形成、特徴的顔貌を有する同胞例について、診療録、患者画像、家族への聴取によりその臨床所見を記載し、遺伝学的な解析も試みた。過去の文献的検討を含めて考察した。（倫理面への配慮）

当院通院中の患者は未成年でありかつ知的障害を有するため、研究への参加としての情報の収集に際

しては代理人である両親に対して説明を行い同意を得た上で、個人情報保護の観点から患者氏名が特定されることのないように留意した。写真の使用や研究報告への臨床情報の記載については書面で同意を得た。

### C. 研究結果

症例は、近親婚の無い 20 代の両親から在胎 34 週 2 日帝王切開で出生。出生時の身体計測値（体重、身長、頭囲）は男児：2046g, 42.0cm, 31.0cm、女児：1776g, 43.5cm, 30.0cm。ともに新生児期の呼吸障害はなく、両児とも生後 1 ヶ月時に両脈絡膜欠損と診断されている。男児は生後 3 ヶ月時の脳波で Multifocal spike を認めた。

男児の精神運動発達遅滞は最重度であり、言語理解はなく、寝返りも不可（DQ=8）。女児は簡単な言語理解、ジェスチャーによる意思表示が可能であり、他者とのコミュニケーションを楽しむ。食事動作が一部可能で寝返りも可（DQ16）。現在まで痙攣の既往はない。呼吸の異常は認められない。

その後成長障害と相対的大頭が見られるようになり、7 歳時（兄妹ともに）身長-3.5SD, 体重約-2.3SD, 頭囲約-1.5SD。ついで原因の特定できない肝腫大と肝機能異常、脾腫と脾機能亢進が見られるようになった。



4歳頃から二児ともにAST, ALTの上昇がありその後肝脾腫が進行、8歳現在肋骨弓下4cmの肝腫大と脾腫によると考えられる血小板減少と貧血を認める。肝生検組織像は細胞浸潤のない門脈域の線維化を示す。

2症例には、薄い眉、目立つ額、切れ長の眼瞼裂、凹んだ眼、前額毛髪線高位、相対的大頭、短い人中などの特徴がみられた。

脳のMRI画像で、小脳虫部の低形成と脳幹のMolar toothサインと言われる特徴的な形態が見られ、Joubert症候群類縁疾患であると考え、肝機能異常と肝線維症の合併からCOACH症候群と称される、Joubert syndrome and hepatic disease (JS-H)と診断した。

遺伝学的検査として、染色体Gバンド分染法は正常核型。末梢血単核球から抽出した患児のゲノムDNAを用いたエクソーム解析で、COACH症候群の5個の責任遺伝子群 (TMEM67, CC2D2A, RPGRIP1L, CEP209, INPP5E) を含む、21個のJoubert syndromeの病因遺伝子を探索したが、タンパクの構造と機能に影響を与えると考えられる変異は同定されなかった

#### D. 考察

COACH症候群は1974年にHunterらが初めて同胞例を報告、1989年にVerloesがその臨床症状をまとめて、主要所見 (Cerebellar vermis, hypo/aplasia, Oligophrenia, congenital Ataxia, Coloboma and Hepatic fibrosis) の頭文字からCOACH症候群の名称を提唱した常染色体劣性遺伝形式の疾患である。

1999年Satranらが、肝障害を伴うJoubert症候群亜型と提唱した。2007年にBrancatiらが、TMEM67をその原因遺伝子として報告、2009年にDohertyらがさらに2つの遺伝子 (CC2D2A and RPGRIP1L) をその原因遺伝子として報告した。

今回私どもは双胎同胞例を臨床診断し、遺伝子解析にて原因と推定される変異を検索したが、有意な変異を同定し得なかった。

従来細胞の「遺残物」と認識されてきた一次繊毛は、細胞の極性や分裂軸に関わるため、脳や腎臓、

心臓などの初期発生に関与し、この機能の破綻は様々な先天性疾患の原因となる。これらを総称して繊毛病 (Ciliopathy) と称する。

COACH症候群は、Joubert症候群、Meckel症候群とその表現形が重なり、現在は、Joubert症候群関連疾患 (JSRD) の1つとして分類される。遺伝学的異質性があり、複数の原因遺伝子がある。2010年にDohertyは23家系中19家系 (約80%) にTMEM67の変異を同定し、一方古典的なJoubert症候群にはTMEM67の変異1%であると報告した。

脳瘤、指趾の奇形、腎及び肝の奇形など重度の多発奇形を有するMeckel-Gruber症候群はアレリックな疾患であり、COACH症候群のほとんどが複合ヘテロ変異であるのに対し、Meckel-Gruber症候群はホモ接合例が多い。

今回の2症例には、薄い眉、目立つ額、切れ長の眼瞼裂、凹んだ眼、前額毛髪線高位、相対的大頭、短い人中などの特徴がみられ、これらは、認識しうるDistinctiveな顔貌であり過去の報告例と共通する。

Joubert Syndromeとその類縁疾患は、主としてMRI画像と合併症状で診断されるために、従来その顔貌のDysmorphologyについての検討は極めて少ない。

今後の遺伝学的診断と並行して再度Dysmorphology及び臨床像の検討の余地があると考えられた。

#### F. 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, Saito 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, 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 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.

9) Miyake N, Mizuno S, Okamoto N, Ohashi H, Shiina M, Ogata K, Tsurusaki Y, Nakashima M, Saito H, Niikawa N, Matsumoto N. KDM6A Point Mutations Cause Kabuki Syndrome. *Hum Mutat*. 2013 Jan;34(1):108-10

## 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

#### **H. 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

## 診断未定多発奇形・発達遅滞を示す患者の病因解明

研究分担者 山本 俊至  
東京女子医科大学統合医科学研究所・准教授

### 研究要旨

**研究目的：**前年度に引き続き診断未定多発奇形・発達遅滞を示す患者における網羅的ゲノムコピー数解析を行った。

**研究方法：**多発奇形・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あらた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。なお、本研究は学内の倫理委員会の承認に基づいて行われ、対象者からは書面によるインフォームド・コンセントを取得して行った。

**研究結果：**1人の女性患者において、過去に報告のない Xq22 領域の約 3-Mb の微細欠失を認めた。DECIPHER database には数名の症例が登録されており、それらの登録施設と連携して症例の症状と染色体欠失について考察した。計 4 名の情報が得られ、そのうち 2 名の欠失範囲は当施設の症例と似通っており、特徴的な顔貌と重度精神発達遅滞、自傷などの行動障害が認められた。

**結論：**今回、診断未定多発奇形・発達遅滞を示す女性患者 1 名において、過去に報告のない Xq22 の微細欠失を認め、多施設共同研究により新たな染色体微細欠失症候群として報告した。この領域には先天性大脳白質形成不全症の原因遺伝子である *PLP1* が含まれている。*PLP1* の欠失により男性では先天性大脳白質形成不全症を発症するが、*PLP1* を含む数 kb 程度の欠失しか報告がない。今回見つかった Xq22 の約 3-Mb の欠失は女性だけに見つかっており、男性では致死になるものと考えられる。

### 研究分担者氏名・所属機関名及び所属機関における職名

山本俊至・東京女子医科大学統合医科学研究所・准教授

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。なお、本研究は学内の倫理委員会の承認に基づいて行われ、対象者からは書面によるインフォームド・コンセントを取得して行った。

症例は現在 3 歳の女性。健康な姉がいる。乳児期より筋緊張低下があり、重度の精神発達遅滞を示す。また、自分で頭を叩いたり、抜毛したりするなどの自傷行為が目立つ。頭部 MRI 検査では髄鞘形成も含め、明らかな異常はない。てんかんの既往もなく、脳波異常もない

### (2) 倫理面への配慮

本研究においては患者情報に基づく遺伝子解析を行うことから、個人情報に配慮する必要があるため、東京女子医科大学の倫理委員会の承認を得て、書面に基づく説明と書面によるインフォームド・コンセントを得て実施した。収集される検体には、二重連結可能匿名化番号を付与し、匿名化番号、同意書のコピー 1 部、および患者情報

### A. 研究目的

診断未定多発奇形・発達遅滞を示す患者においては、微細な領域のゲノムコピー数異常が関わっていることが多い。これらの患者を対象にマイクロアレイを用いた解析を行うと 17%程度で何らかの変異が認められる。今年度、新たに診断未定多発奇形・発達遅滞を示す患者を対象とした解析を行った。

### B. 研究方法

#### (1) 実施計画と経過

多発奇形・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