

II . 分担研究報告

平成 25 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）
分担研究報告書

コフィン・サイリス症候群の分子遺伝学的解析と診断・治療法の開発

分担研究課題：責任遺伝子別にみたコフィン・サイリス症候群の臨床的検討

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

Coffin-Siris 症候群（以下 CSS）は長らく責任遺伝子が不明であったが、2012 年になって Tsurusaki らはクロマチン・リモデリング因子のひとつである、SWI/SNF 複合体サブユニットの異常が原因であることを解明した。原因不明の知的障害症例の中で CSS を的確に診断し、臨床像を深めることが課題である。SWI/SNF 複合体サブユニットを構成する因子は多数存在するが、責任遺伝子によって CSS の臨床像に差が存在する。本研究では、遺伝子診断で確定した CSS 自験例の知見から、責任遺伝子別にみたコフィン・サイリス症候群の臨床的検討を行った。

従来思われていたよりも CSS は表現型が多彩であり、多くの潜在例がいると考えられる。多数例について臨床的評価を行い、疾患の特徴を明確化することにより、全国の CSS をもつ患者が適切な診療を受けることが期待される。

責任遺伝子が判明したことは CSS の研究に大きな進歩をもたらした。CSS に留まらず、クロマチン・リモデリングと知能、先天異常症候群、悪性腫瘍との関連は大きなトピックとなっている。クロマチン・リモデリングの異常によって発生段階でどのような変化が生じて多彩な臨床所見を呈するのか、さらなる研究が必要である。研究の進展によっては今後の治療方法の開発につながることを期待される。

A．研究目的

Coffin-Siris 症候群（以下 CSS）は 1970 年に Coffin（コフィン）博士と Siris（サイリス）博士によって報告された特異顔貌、身体所見、知的障害を伴う多発先天異常症候群である。手足の第 5 指の末節骨と爪が無形成であることが多いため、（Fifth digit syndrome：第 5 指症候群）とも呼ばれる。

原因遺伝子は長らく不明であったが、2012 年になって Tsurusaki らは全エクソーム解析を用いて、クロマチン・リモデリング因子のひとつである、SWI/SNF 複合体サブユニット（switching defective/sucrose nonfermenting (SWI/SNF) chromatin remodeling complex）の異常が CSS の原因であることを解明した。SWI/SNF 複合体サブユニットを構成する因子は多数存在するが、その中の複数の遺伝子（*SMARCB1*、*SMARCA4*、*SMARCE1*、*ARID1A*、*ARID1B*）において変異が同定された。SMARCB1 は、SWI/SNF-related, Matrix-associated Actin-dependent Regulator of Chromatin の略である。後述するように、責任遺伝子によって CSS の臨床像には差が存在する。Santen らも CSS における *ARID1B* 遺伝子のハプロ不全を報告した 2)。ARID1B は、AT-Rich, Interaction Domain-containing protein の略である。さらに、*ARID1B* 遺伝子は原因不明の知的障害の中に多く存在することが報告されている。Nicolaidis-Baraitser 症候群（以下 NCBRS）は CSS と症状が類似する先天異常症候群であるが、やはり SWI/SNF 複合体サブユニットの *SMARCA2* 遺伝子異常によることが判明した。このようにクロマチン・リモデリングの異常が疾患の原因と判明したことは知的障害の研究に大きな進歩を

もたらした。

しかし、Coffin-Siris 症候群の診断基準はまだ明確なもの存在しない。診療ガイドラインも適切なもの存在しない。本研究班では、遺伝子診断で確定した症例の知見から、CSS の診断基準や診療ガイドラインを作成することが目的である。

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フォロー中の CSS 症例 16 症例および内外の報告例のデータを分析し、CSS の診断と治療に有用なガイドラインを作成する。

（倫理面への配慮）

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。

C．研究結果

1) 成長発達面

CSS は低出生体重のことが多い。生後も哺乳障害を認め、体重増加不良となる。哺乳栄養障害のため、経鼻栄養チューブを必要とする例がある。胃食道逆流症の合併例がある。乳幼児期に上気道感染を反復しやすい。感染症対策が重要である。筋緊張は低く、運動発達は遅延する。言語発達も遅延し、全般的な発達遅延となる。発達遅滞の程度は中度から重度が多く、重症例では歩行機能獲得や言語表出に至らない。ただし、言語表出が苦手でも、筆談やキーボード入力による意思疎通が可能な例がある。

ARID1B 変異例では変異のパターンによっては軽症で、言語発達も良好な例が存在するようである。

2) 神経症状

中枢神経系の合併症として、小頭症、てんかん、脳梁欠損症ないし脳梁低形成、小脳低形成、Dandy-Walker 奇形などがある。責任遺伝子による差もあるが、運動機能障害が軽く、多動を伴う例がある。小頭症は認めない例も多く、あっても軽度なことが多い。てんかんについては疑われた場合は脳波検査や頭部画像診断を行い、適切な治療を行う。

3) 視聴覚の問題

各種眼科的異常、難聴に注意する必要がある。難聴に対しては補聴器や人工内耳を検討する。

4) 特異顔貌

CSS の診断で特に重要な点は Dysmorphology である。特異顔貌（粗野な顔貌、濃い眉、長い睫毛、厚い鼻翼、上口唇の薄いヒゲ、厚い口唇）や身体所見から疑いを持つことが可能である。背部や上腕など多毛を認める。頭髪が疎である。頭髪の密度が低く、頭髪の中に頭皮が透けてみえる傾向がある。毛髪線は低位である。

5) 骨格系

CSS では骨格系の特徴が診断に重要である。特に第指の末節骨と爪が無形成であることが多い。他の指趾の爪も低形成のことがある。ただし、爪に異常を認めない CSS も存在し、爪低形成は必発の所見ではない。関節が柔らかい傾向がある。年長例では側彎症の合併に注意が必要である。脊椎 XP による評価が重要である。

6) 内臓疾患

一部の CSS 症例で先天性心疾患を合併する。動脈管開存、心室中隔欠損症、心房中隔欠損症などが見られる。初診時に心エコーなどで評価するべきである。

嘔吐が多い場合、胃食道逆流症に注意が必要である。チューブ栄養や胃瘻を検討する。

水腎症、膀胱尿管逆流、停留精巣、尿道下裂などの泌尿器系異常の例もある。高カルシウム尿症を伴う例が存在する。腎結石を伴う例があり、注意すべき合併症と思われる。尿 Ca/Cr 比を調べる。

7) 検査所見

一般的な血液検査では CSS 症例では異常を認めないが、てんかんや脳梁欠損の例があるので脳波や頭部画像診断は重要である。

各種染色体異常症を鑑別するために G 分染色体法はまず実施する必要がある。ただし、ARID1B を含む染色体 6q25 の欠失によるハプロ不全による CSS 類似症例があるため、マイクロアレイ染色体検査も実施すべきである。

遺伝子解析は研究室レベルで実施される。SMARC 遺伝子群は機能獲得変異によると考えられる。ARID1B 遺伝子変異はナンセンス変異やフレームシフト変異の例が多く、ARID1B 遺伝子についてはハプロ不全による機能喪失変異が基本病態と考えられる。関連遺伝子を網羅的に解析するには次世代シー

クエンサーが有用である。

D. 考察

自験例および最近の遺伝子診断で確定した症例の報告を整理し、SWI/SNF 複合体の責任遺伝子別に CSS の臨床像をまとめた。OMIM 番号と染色体上の座位も示した。責任遺伝子によって症状に差が存在し、正確な診断がその後のフォローに重要である。

ARID1B 遺伝子 [OMIM * 614556]
染色体座位 6q25.3

CSS の原因遺伝子として最も頻度が高い。CSS の 70% が ARID1B 変異によると考えられている。

身体所見としては濃い眉、長い睫毛、厚い口唇など粗野な顔貌を認める。出生体重は平均的である。低身長や小頭症の程度は強くない。ARID1B 異常の場合は、CSS としての特徴が顕著でない症例もある。爪低形成は全く認めない例もあり、爪低形成を重視すると看過する可能性もある。精神運動発達遅滞は軽度から重度まで幅があるが、CSS の他の責任遺伝子の場合と比べて知的障害の程度は軽い傾向がある。てんかん、自閉症、多動性や衝動性を認めることがある。頭部 MRI 検査において脳梁欠損や低形成を認める例がある。

Hoyer らは、887 例の原因不明の知的障害患者において ARID1B の変異解析を行った。その結果、8 名 (0.9%) でナンセンス変異やフレームシフト変異を同定した。非症候群性知的障害の原因として ARID1B は最も多いもののひとつである。典型的な CSS から非症候群性の知的障害まで、ARID1B 変異の表現型は幅が広い。

染色体 6q25 の微細欠失例もあるが、G 分染法で同定できず、マイクロアレイ解析が必要な場合もある。

ARID1A 遺伝子 [OMIM*603024]

染色体座位 1p36

複数の責任遺伝子の中では最も重度である。知的障害は重く、言語獲得はみられない。身体的合併症も重症であり、外科的治療を要することもある。早期死亡例もある。フレームシフト変異やナンセンス変異があったことから、ARID1A 遺伝子はハプロ不全で発症すると考えられる。また、ARID1A 遺伝子変異はモザイクで存在し、胚細胞変異は胎生致死になる可能性が高いという報告がある。

SMARCB1 遺伝子 [OMIM*601607]

染色体座位 22q11.23

この遺伝子変異の場合、典型的な CSS の所見を認める。遺伝子別にみると、最も重症度が高い。特異顔貌や爪低形成を認める。乳児期より哺乳摂食障害や嘔吐を認め、身長体重増加不良が顕著である。胃食道逆流症の合併が多い。知的障害は重度である。運動機能障害も強い。小頭症で、MRI で脳梁欠損や低形成、小脳低形成を認める。先天性心疾患、難聴の合併も多い。SMARCB1 遺伝子の場合、発症機序としては機能獲得変異ないしドミナントネガティブ効果の可能性もある。機能喪失変異は腫瘍発生（神経鞘腫症）と関連する。

SMARCA2 遺伝子 [OMIM*600014] 染色体座位 9p24

この遺伝子異常では CSS でなく、NCBRS の臨床像をとる。NCBRS は重度知的障害、特徴的顔貌、てんかん、低身長、疎な頭髪、短指、指関節がめだつ、幅広い末節骨などの特徴を持つ。爪低形成は主要症状ではない。多くの例は言語獲得に至らないが、理解面の発達は期待できる。SMARCA2 遺伝子変異を認めた場合は、NCBRS の症状について検討を行う必要がある。

SMARCA4 遺伝子 [OMIM*603254] 染色体座位 19p13.2

CSS の典型例の場合もあれば、非特異的な知的障害と診断される症例もある。やはり哺乳栄養障害、成長障害を認める。知的障害の程度に幅が広く、軽度から重度の例がある。言語理解は表出より良好である。有意語は乏しくても、文字を理解し、筆談できる症例も存在する。自閉症や多動症の合併例もある。てんかんの合併は多くない。年長例では側彎症の合併が多い。

SMARCE1 遺伝子 [OMIM*603111] 染色体座位 17q21.2

現時点では世界で 3 例のみの報告である。低出生体重、生後の低身長、先天性心疾患、小頭症を認める。知的障害は重度である。粗野な顔貌はめだたないが、爪および末節部の低形成は顕著である。全足趾の爪が低形成である点が SMARCE1 変異の特徴である。

PHF6 遺伝子 [OMIM*300414] 染色体座位 Xq26.3

この遺伝子は、Borjeson-Forssman-Lehmann 症候群として男性の知的障害の原因遺伝子として知られていたが、CSS 女児例で変異を同定したという報告がある。国内例では PHF6 変異例はまだない。

E. 結論

Coffin-Siris 症候群について研究の進歩を概説した。症例の蓄積からエビデンスを集積し、適切な診療ガイドラインにむけての端緒ができたと考えられる。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

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;161A:1221-37.

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*. 2013 Jul 1. doi: 10.1111/cge.12225.

岡本伸彦「臨床医が知っておきたい先天異常」 Coffin-Siris 症候群 日本臨床 第 6 6 巻増刊号

岡本伸彦「Coffin-Siris 症候群と SWI/SNF クロマチン・リモデリング複合体」小児科診療 第 7 6 巻 7 号

2. 学会発表

コフィン・サイリス症候群における高カルシウム尿症 大阪府立母子保健総合医療センター遺伝診療科 植田紀美子、川戸和美、松田圭子、三島祐子、山本悠斗、岡本伸彦第 58 回日本人類遺伝学会

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

Coffin-Siris 症候群診療ガイドライン

第2案

2014年1月作成

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

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

コフィン・サイリス症候群の分子遺伝学的解析と診断・治療法の開発

代表 三宅紀子（横浜市立大学遺伝学）

内 容

はじめに
有病率 病因
臨床症状 検査所見
遺伝カウンセリング
治療と健康管理
遺伝子タイプ各論
診断基準案
年齢別健康チェックガイドライン

【はじめに】

Coffin-Siris 症候群（以下 CSS）は 1970 年に Coffin（コフィン）博士と Siris（サイリス）博士によって報告された特異顔貌、身体所見、知的障害を伴う多発先天異常症候群である。手足の第 5 指の末節骨と爪が無形成であることが多いため、（Fifth digit syndrome：第 5 指症候群）とも呼ばれる。

【有病率】

有病率に関する正確なデータはないが、分担研究者の勤務する小児病院では、15 例をフォロー中であり、有病率のわかっている主要な症候群と比較すると 3 - 5 万人出生に対し 1 人程度と思われる。ただし、CSS の非典型例は非特異的な精神遅滞と診断されている可能性があり、実際の有病率はこれを大きく超えるものと推測される。

【病因】

原因遺伝子は長らく不明であったが、2012 年になって我々は全エクソーム解析を用いて、クロマチン・リモデリング因子のひとつである、SWI/SNF 複合体サブユニット（switching defective/sucrose nonfermenting (SWI/SNF) chromatin remodeling complex）の異常が CSS の原因であることを解明した（Tsurusaki et al., 2012 Nature Genetics）。SWI/SNF 複合体サブユニットを構成する因子は多数存在するが、その中の複数の遺伝子（*SMARCB1*、*SMARCA4*、*SMARCE1*、*ARID1A*、*ARID1B*）において変異が同定された。SMARC は、SWI/SNF-related, Matrix-associated Actin-dependent Regulator of Chromatin の略である。後述するように、責任遺伝子によって CSS の臨床像には差が存在する。

同時期に Santen らも CSS における *ARID1B* 遺伝子のハプロ不全を報告した。さらに、*ARID1B* 遺伝子は原因不明の知的障害の中に多く存在することが報告された。この中には CSS としての症状が明確でない例も含まれる。Nicolaidis-Baraitser 症候群（以下 NCBRS）は CSS と症状が類似する先天異常症候群であるが、やはり SWI/SNF 複合体サブユニットの *SMARCA2* 遺伝子異常によることが判明した。このようにクロマチン・リモデリングの異常と先天異常症候群、知的障害との関連が注目されている。

【臨床症状】

1) 成長発達面

CSSは低出生体重児のことが多い。生後も哺乳障害を認め、体重増加不良となる。哺乳栄養障害のため、経鼻栄養チューブを必要とする例がある。胃食道逆流症の合併例があり、噴門形成術や胃瘻手術が必要になった例も存在する。

乳幼児期に上気道感染を反復しやすい。一般的な免疫学的検査では特別な異常所見は認めない。

乳児期においては筋緊張低下を認め、顎定、寝返り、座位、立位、歩行など運動発達は遅延する。言語発達も遅延し、全般的な発達遅延となる。発達遅滞の程度は中度から重度が多く、重症例では歩行機能獲得や言語表出に至らない。ただし、言語表出が苦手でも、筆談やキーボード入力による意思疎通が可能な例がいる。

2) 神経症状

中枢神経系の合併症として、小頭症、てんかん、脳梁欠損症ないし脳梁低形成、小脳低形成、Dandy-Walker 奇形などがある。責任遺伝子による差もあるが、運動機能障害が軽く、多動を伴う例がある。小頭症は認めない例も多く、あっても軽度なことが多い。

3) 視聴覚の問題

各種眼科的異常、難聴に注意する必要がある。

4) 特異顔貌

CSSの診断で特に重要な点は Dymorphology (形態異常学) である。特異顔貌 (粗野な顔貌、濃い眉、長い睫毛、厚い鼻翼、上口唇の薄いヒゲ、厚い口唇) や身体所見から疑いを持つことが可能である。背部や上腕など多毛を認める。頭髪が疎である。頭髪の密度が低く、頭髪の中に頭皮が透けてみえる傾向がある。毛髪線は低位である。

自験例 15 例の症状の分析では、小児においても上口唇の薄いヒゲを認める例が多い印象がある。

5) 骨格系

第 指の末節骨と爪が無形成であることが多い。他の指趾の爪も低形成のことがある。ただし、爪に異常を認めない CSS も存在し、爪低形成は必発の所見ではない。関節が柔らかい。年長例では側彎症の合併に注意が必要である。

6) 内臓疾患

一部の症例で先天性心疾患を合併する。動脈管開存、心室中隔欠損症、心房中隔欠損症などが見られる。嘔吐が多い場合、胃食道逆流症に注意が必要である。水腎症、膀胱尿管逆流、停留精巣、尿道下裂などの泌尿器系異常の例もある。

7) 主な検査

一般的な血液検査では異常を認めない。適宜、健康状態の評価目的などで採血を行う必要がある。

てんかんや脳梁欠損の例があるので脳波や頭部画像診断は重要である。心疾患を疑えば、胸部 XP、心電図、心エコー検査を行う。胃食道逆流症を疑えば、造影検査を行う。腎疾患を疑えば、検尿や腎エコー、造影検査を行う。

各種染色体異常症を鑑別するために G 分染色体法はまず実施する必要がある。ただし、ARID1B を含む染色体 6q25 の欠失によるハプロ不全による CSS 類似症例があるため、マイクロアレイ染色体検査も実施すべきである。

遺伝子解析は研究室レベルで実施される。クロマチン・リモデリング関連遺伝子を網羅的に解析するには次世代シーケンサーが有用である。

【鑑別診断】

CSS の鑑別診断としては、ルビンシュタイン・テイビ症候群、コルネリア・デランゲ症候群、ムコ多糖症などがある。詳細な症状の分析で鑑別可能である。

胎児性ヒダントイン症候群は母親の妊娠中の抗てんかん薬服用既往がある。爪の低形成など、CSS と非常によく似た所見を呈する例がある。胎児性ヒダントイン症候群では口唇口蓋裂の合併が多いが、CSS では口唇口蓋裂の合併はあったとしても偶然と考えられる。

GPI アンカー欠損症、(Mabry 症候群など高 ALP 血症を伴う精神遅滞)でも末節骨、爪低形成を伴うことがある。血清 ALP 高値が続く場合は本症を念頭に入れる必要がある。好中球表面の GPI アンカー型蛋白の発現を調べることで診断できる。

DOOR 症候群 (deafness, onychodystrophy, osteodystrophy, and mental retardation) も爪異常を特徴とするので鑑別にあがる。

【遺伝カウンセリング】

従来、CSS の遺伝形式は常染色体劣性遺伝と考えられていたが、両親を含めた遺伝子診断実施例は現在のところ全例 *de novo* 変異であるので、常染色体優性遺伝と考えられる。性腺モザイクなどの例外的な事象を別にすれば、同胞での再発の可能性はないと考えてよい。

遺伝子診断にあたっては、実施前後の遺伝カウンセリングが必要である。突然変異についての説明を行う必要がある。

【治療と健康管理】

CSS に対しては根本的な治療はない。乳児期より、栄養管理、感染症対策、療育訓練が重要である。てんかんに対しては一般的な治療を行う。

【遺伝子タイプ各論】

SWI/SNF 複合体の責任遺伝子別に CSS の臨床像をまとめた。OMIM 番号と染色体上の座位も示した。

ARID1B 遺伝子 [OMIM * 614556] 染色体座位 6q25.3

CSS の原因遺伝子として最も頻度が高い。CSS の 70% が ARID1B 変異によると考えられている。

身体所見としては濃い眉、長い睫毛、厚い口唇など粗野な顔貌を認める。出生体重は平均的である。低身長や小頭症の程度は強くない。ARID1B 異常の場合は、CSS としての特徴が顕著でない症例もある。爪低形成は全く認めない例もあり、爪低形成を重視すると看過する可能性もある。精神運動発達遅滞は軽度から重度まで幅があるが、CSS の他の責任遺伝子の場合と比べて知的障害の程度は軽い傾向がある。てんかん、自閉症、多動性や衝動性を認めることがある。頭部 MRI 検査において脳梁欠損や低形成を認める例がある。

Hoyer らは、887 例の原因不明の知的障害患者において ARID1B の変異解析を行った。その結果、8 名 (0.9%) でナンセンス変異やフレームシフト変異を同定した。非症候群性知的障害の原因として ARID1B は最も多いもののひとつである。典型的な CSS から非症候群性の知的障害まで、ARID1B 変異の表現型は幅が広い。

染色体 6q25 の微細欠失例もあるが、欠失のサイズによっては G バンド分染法で検出できず、マイクロアレイ解析が必要な場合もある。

ARID1A 遺伝子 [OMIM*603024] 染色体座位 1p36

既知の責任遺伝子の中では重症な部類に入る。知的障害は重く、言語獲得はみられない。身体的合併症も重症であり、外科的治療を要することもある。早期死亡例もある。フレームシフト変異やナンセンス変異があったことから、ARID1A 遺伝子はハプロ不全で発症すると考えられる。また、ARID1A 遺伝子変異は体細胞モザイクで存在し、胚細胞変異は胎生致死になる可能性が高いという報告がある。

SMARCB1 遺伝子 [OMIM*601607] 染色体座位 22q11.23

この遺伝子変異の場合、典型的な CSS の所見を認める。遺伝子別にみると、重症度が高い方になる。特異顔貌や爪低形成を認める。乳児期より哺乳摂食障害や嘔吐を認め、身長体重増加不良が顕著である。胃食道逆流症の合併が多い。知的障害は重度である。運動機能障害も強い。小頭症で、MRI で脳梁欠損や低形成、小脳低形成を認める。先天性心疾患、難聴の合併も多い。SMARCB1 遺伝子変異の場合、CSS の発症機序としては機能獲得変異ないしドミナントネガティブ効果の可能性もある。機能喪失変異は腫瘍発生（神経鞘腫症）と関連する。SMARCB1 遺伝子の変異はエクソン 8 ないし 9 の機能ドメインにホットスポットが存在する。Kleefstra 症候群に似た症例が報告されているが、変異の位置が異なる。

SMARCA2 遺伝子 [OMIM*600014] 染色体座位 9p24

この遺伝子異常では CSS でなく、NCBRS の臨床像をとる。NCBRS は重度知的障害、特徴的顔貌、てんかん、低身長、疎な頭髪、短指、指関節が目立つ、幅広い末節骨などの特徴を持つ。爪低形成は主要症状ではない。多くの例は言語獲得に至らないが、理解面の発達は期待できる。SMARCA2 遺伝子変異を認めた場合は、NCBRS の症状について検討を行う必要がある。

SMARCA4 遺伝子 [OMIM*603254] 染色体 19p13.2

CSS の典型例の場合もあれば、非特異的な知的障害と診断される症例もある。やはり哺乳栄養障害、成長障害を認める。知的障害の程度に幅が広く、軽度から重度の例がある。言語理解は表出より良好である。有意語は乏しくても、文字を理解し、筆談できる症例も存在する。自閉症や多動症の合併例もある。てんかんの合併は多くない。年長例では側彎症の合併が多い。

SMARCE1 遺伝子 [OMIM*603111] 染色体座位 17q21.2

現時点では世界で 3 例のみの報告である。低出生体重、生後の低身長、先天性心疾患、小頭症を認める。知的障害は重度である。粗野な顔貌はめだたないが、爪および末節部の低形成は顕著である。全足趾の爪が低形成である点が SMARCE1 変異の特徴である。

PHF6 遺伝子 [OMIM*300414] Xq26.3

この遺伝子は、Borjeson-Forssman-Lehmann 症候群として男性の知的障害の原因遺伝子として知られていたが、CSS 女児例で変異を同定したという報告がある。国内例はまだない。

【Coffin-Siris 症候群診断基準案】

多くの例で認める所見

精神運動発達遅滞

乳児期の哺乳栄養障害、体重増加不良、筋緊張低下

特異顔貌（濃い眉、長い睫毛、上口唇の薄いヒゲ、厚い口唇、耳介異常）

疎な頭髪、背部や四肢の多毛

必発でないが重要な所見

爪低形成・末節骨無形成ないし低形成 特に第 指趾低形成例が多い

時に合併する所見

脳梁欠損ないし低形成

先天性心疾患

側彎症

てんかん

【Coffin - Siris 症候群 健康チェックガイドライン】

チェックリスト

	新生児期	乳児期	幼児期
症状・注意点	哺乳状態 嘔吐の有無 筋緊張	成長発達遅滞 感染症反復 嘔吐 哺乳不良 便秘	成長発達遅滞 感染症反復 てんかん発作
評価項目	総合的な診察 診断を疑う 新生児スクリーニング 先天性心疾患の検査 心電図・胸部 X-P 聴力検査・ABR 血液・尿検査 染色体検査 遺伝子検査*	1-3ヶ月毎診察 身長・体重・頭囲 哺乳栄養状況 発達の評価 運動発達確認 視力・聴力 血液・尿検査 脳波・頭部 MRI 遺伝子検査*	3-6ヶ月ごと診察 身長・体重・頭囲 発達評価 視力・聴力 血液・尿検査 脳波・頭部 MRI 遺伝子検査*
専門診療科	新生児科 遺伝診療科 遺伝カウンセリング* 合併症によって 循環器科 小児外科など	小児科 小児神経、遺伝など 眼科・耳鼻咽喉科 予防接種 Hib・肺炎球菌 RS(シナジス)	小児科 小児神経、遺伝など 眼科・耳鼻咽喉科 整形外科 歯科 予防接種 心疾患あればシナジス
療育や教育、福祉		保健師訪問 家族支援	早期療育 PT OT ST 幼児教室など 療育手帳 身障手帳

* 遺伝学的検査は専門医療機関紹介後に実施

チェックリスト（学童期以降）

	小学生	中学生	高校生	成人期
症状・注意点	成長発達遅滞 就学状況 てんかん発作	成長発達遅滞 多動や行動異常 てんかん発作	知的障害 学校での状況 学校との連携 てんかん発作	生活習慣病 精神心理面
評価項目	半年ごと診察 身体発育 発達評価 採血・検尿 視覚・聴覚 側彎 脳波・MRI 心疾患既往者の経過 関節の状態確認 齲歯予防 予防接種状況	内科診察 半年-年1回 身体発育 精神発達 視覚・聴覚 採血・検尿 側彎 脳波・MRI 心疾患既往者の経過 関節の状態確認 齲歯予防 予防接種状況	内科診察 半年-年1回 の診察 身体発育 発達評価 視覚・聴覚 採血・検尿 側彎 予防接種状況	年1回の内科的診察(必要に応じてさらに多い) 身体計測 採血・検尿 生活習慣病
専門診療科	小児科 小児神経・遺伝 眼科 耳鼻咽喉科 整形外科 歯科	小児科 小児神経・遺伝 眼科 耳鼻咽喉科 整形外科 歯科	小児科から内科 小児神経・遺伝 眼科 耳鼻咽喉科 整形外科 歯科 必要時 児童精神科	内科 眼科 耳鼻咽喉科 整形外科 歯科 必要時 精神科
療育や教育、福祉	家族支援 就学支援 療育の継続 言語聴覚訓練	家族支援 就学支援	家族支援 就学就労支援	就労 障害者福祉制度