

- Andrieux J, Breuning M, Hoffer MJV, Ruivenkamp CAL, Shimada S, Sangu N, Shimojima K, Umezu R, Kawame H, Matsuo M, Saito K, Renieri A, Mari F: Overlapping microdeletions involving 15q22.2 narrow the critical region for intellectual disability to NARG2 and RORA. *Eur. J. Med. Genet.* [Epub ahead of print]
12. Yamamoto T, Wilsdon A, Joss S, Isidor B, Erlandsson A, Suri M, Sangu N, Shimada S, Shimojima K, Le Caignec C, Samuelsson L, Stefanova M: An emerging phenotype of Xq22 microdeletions in females with severe intellectual disability, hypotonia, and behavioral abnormalities. *J Hum. Genet.* (in press)
 13. Okumura A, Hayashi M, Tsurui H, Yamakawa Y, Abe S, Kudo T, Suzuki R, Shimizu T, Yamamoto T: Lissencephaly with marked ventricular dilation, agenesis of corpus callosum, and cerebellar hypoplasia caused by TUBA1A mutation. *Brain Dev* 35: 274-279, 2013.
 14. Shichiji M, Ito Y, Shimojima K, Nakamu H, Oguni H, Osawa M, Yamamoto T: A cryptic microdeletion including MBD5 occurring within the breakpoint of a reciprocal translocation between chromosomes 2 and 5 in a patient with developmental delay and obesity. *Am J Med genet A* 161A: 850-855, 2013.
 15. Kobayashi S, Inui T, Wakusawa K, Tanaka S, Nakayama T, Uematsu M, Takayanagi M, Yamamoto T, Haginoya K: A case of atypical benign partial epilepsy with action myoclonus. *Seizure* 22 : 242-245, 2013.
 16. Yamamoto T, Matsuo M, Shimada S, Sangu N, Shimojima K, Aso S, Saito K: De novo triplication of 11q12.3 in a patient with developmental delay and distinctive facial features. *Mol Cytogenet* 6: 15, 2013.
 17. Shimojima K, Shimada S, Sugawara M, Yoshikawa N, Niijima S, Urao M, Yamamoto T: Challenges in genetic counseling because of intra-familial phenotypic variation of oral-facial-digital syndrome type 1. *Congenit Anom (Kyoto)* 53: 155-159, 2013.
 18. Usui D, Shimada S, Shimojima K, Sugawara M, Kawasaki H, Shigematu H, Takahashi Y, Inoue Y, Imai K, Yamamoto T: Interstitial duplication of 2q32.1-q33.3 in a patient with epilepsy, developmental delay, and autistic behavior. *Am J Med Genet A* 161A: 1078-1084, 2013.
 19. Sangu N, Shimosato T, Inoda H, Shimada S, Shimojima K, Ando T, Yamamoto T: A novel nucleotide mutation leading to a recurrent amino acid alteration in SH3BP2 in a patient with cherubism. *Congenit Anom (Kyoto)* 53: 166-169, 2013.
 20. Abe Y, Kobayashi S, Wakusawa K, Tanaka S, Inui T, Yamamoto T,

- Kunishima S, Haginoya K: Bilateral periventricular nodular heterotopia with megalencephaly: a case report. *J Child Neurol* (in press).
21. Okumura A, Hayashi M, Shimojima K, Ikeno M, Uchida T, Takanashi J, Okamoto N, Hisata K, Shoji H, Saito A, Furukawa T, Kishida T, Shimizu T, Yamamoto T: Whole-exome sequence for a unique brain malformation with periventricular heterotopia, cingulate polymicrogyria, and midbrain tectal hyperplasia. *Neuropathology* 33: 553-560, 2013.
 22. Shimojima K, Tanaka R, Shimada S, Sangu N, Nakayama J, Iwasaki N, Yamamoto T: A novel homozygous mutation of GJC2 derived from maternal uniparental disomy in a female patient with Pelizaeus–Merzbacher-like disease. *J Neurol Sci* 330: 123-126, 2013.
 23. Okamoto N, Ohmachi K, Shimada S, Shimojima K, Yamamoto T: 109 kb deletion of chromosome 4p16.3 limited to WHSCR2 in a patient with mild phenotype of Wolf-Hirschhorn syndrome. *Am J Med Genet* 161A: 1465-9, 2013.
 24. 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* 161A: 2078-2083, 2013.
 25. Shimojima K, Shimada S, Tamasaki A, Akaboshi S, Komoike Y, Saito A, Furukawa T, Yamamoto T: Novel compound heterozygous mutations of POLR3A revealed by whole-exome sequencing in a patient with hypomyelination. *Brain Dev* (in press)
 26. Yamamoto T, Shimada S, Shimojima K: Fiber-FISH analyses as a diagnostic application for orientation of the microduplications. *World J Med Genet* 3; 5-8, 2013.
2. 著書
 1. 山本俊至: 遺伝子解析とマイクロアレイ染色体検査. 子どものけいれん・てんかんガイド, 奥村彰久, ら 編. pp89-100, 中山書店, 東京, 2013.
 2. 山本俊至: Williams 症候群. 今日の神経疾患治療指針(第 2 版), 水澤英洋, ら 編. pp603-605, 2013.
 3. 山本俊至: 22q11.2 欠失症候群. 今日の神経疾患治療指針(第 2 版), 水澤英洋, ら 編. pp606-608, 2013.
 3. 学会発表
 1. 山本俊至, 島田姿野, 下島圭子, 松尾真理, 平澤恭子, 前垣義弘, 今井克美, 岡本伸彦: 非典型的な欠失範囲を示す 1p36 欠失症候群患者の臨床症状の検討 -Genotype-phenotype 関連解析-. 第 55 回日本小児神経学会学術集会, 2013.5.30-6.1, 大分.
 2. 下島圭子, 山本俊至: 小児神経疾患

領域における疾患特異的 iPS 細胞の病態解析への応用. 第 55 回日本小児神経学会学術集会, 2013.5.30-6.1, 大分.

3. 小倉加恵子、荒川千賀子、下島圭子、竹下研三、山本俊至: 2q37 欠失症候群 2 例における神経心理学的症候の検討. 第 55 回日本小児神経学会学術集会, 2013.5.30-6.1, 大分.
4. 山本俊至: 発達障害に関わるゲノム構造異常と疾患感受性遺伝子. 第 55 回日本小児神経学会学術集会, 2013.5.30-6.1, 大分.
5. 山本俊至: [合同シンポジウム;個別化医療の新展開にむけて]染色体分析の今後. 第 20 回日本遺伝子診療学会, 2013.7.18-20, 浜松.
6. 山本俊至: 次世代シーケンスによる小児神経疾患の解明. 第 53 回日本先天異常学会学術集会, 2013.7. 21-23, 大阪.
7. Yamamoto T: Practical application of chromosomal microarray testing. The 13th Annual Meeting of East Asian Union of Human Genetics Societies in conjunction with the 9th National Congress of Genetics Society of China, Harbin, China, Sep, 2013.
8. 下島圭子、田中竜太、島田姿野、三宮範子、中山純子、岩崎信明、山本俊至: Pelizaeus-Merzbacher-like disease 患者に認められた GJC2 ホモ変異は母親性ダイソミーによる LOH によって生じた. 日本人類遺伝学会第 58 回大会, 2013.11.20-23, 仙台.
9. 島田姿野、前垣義弘、坂本晴子、下島

圭子、大澤真木子、永田智、山本俊至: モザイクによる 1p36 欠失症候群の 3 症例とその臨床的な特徴. 日本人類遺伝学会第 58 回大会, 2013.11.20-23, 仙台.

10. 三宮範子、島田姿野、下島圭子、山本俊至: 1p36 欠失症候群の成長パターンに関する検討. 日本人類遺伝学会第 58 回大会, 2013.11.20-23, 仙台.
11. 山本俊至、下島圭子、島田姿野、三宮範子、松尾真理、斎藤加代子: 染色体微細 3 重複には 2 つのパターンが存在する. 日本人類遺伝学会第 58 回大会, 2013.11.20-23, 仙台.

H. 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
3. その他

アレイ CGH を用いた小児中枢神経疾患における CNV 解析

分担研究者 奥村彰久 順天堂大学医学部小児科・准教授

研究要旨

小児神経疾患においてアレイ CGH を用いてコピー数変化(CNV)を同定することは、疾患の確定診断に結びつくのみならず、治療法の適切な選択が可能になり予後の改善に繋がることが期待される。今年度は CNV の関与が疑われる小児神経疾患に対しアレイ CGH を施行し、その意義を探索した。12 例の様々な小児中枢神経疾患を対象としてアレイ CGH を行った。既知の疾患 (Pelizaeus-Melzbacher 病および Cat eye 症候群) が疑われた 2 例では、アレイ CGH により確定診断が可能であった。臨床診断が困難であった 10 例中 2 例に病的な CNV を見出すことができ、診断が可能であった。1 例は新生児期発症のてんかんで、20 番染色体長腕に *KCNQ2* および *CHRNA4* を含む微小欠失を同定することができた。他の 1 例は自閉症と特異顔貌の児で、3 番染色体短腕に微小欠失を同定することができた。アレイ CGH は既知の疾患のみならず臨床診断が困難な症例にも有用な情報をもたらすことができるため、今後ますますその臨床応用の進展が期待される。

A. 研究目的

近年、遺伝学的解析は飛躍的な進歩を遂げ、詳細な解析を迅速かつ安価に行うことが可能になりつつある。また、臨床の現場に先進的な解析が浸透しつつあり、臨床的な診断方法の一つとして遺伝学的解析が行われる機会が増えている。

我々は、従来から様々な小児の神経疾患に対してアレイ CGH を用いたコピー数変化 (copy number variations: CNV) の解析を導入している。CNV の同定は疾患の確定診断に結びつくのみならず、その結果から治療法の選択が可能になり予後を改善することができる症例も散見される。今年度は CNV の関与が疑われる小児神経疾患に対しアレイ CGH を施行し、その意義を探索した。

B. 研究方法

12 例の様々な中枢神経疾患を対象とした。対象となった症例は、精神遅滞や様々なてんかん、複数の小奇形、脳形成障害、頭部 MRI 異常などの所見を有していた。このうち 2 症例では既知の神経疾患の暫定診断がなされていた (Pelizaeus-Melzbacher 病 1 例、Cat eye 症候群 1 例)。保護者からインフォームドコンセントを取得した後、アレイ CGH を SurePrint G3 Hmn CGH 60k Oligo Microarray Kit を用いて施行した。

C. 研究結果

(1) 既知の疾患の暫定診断がなされていた症例

暫定診断がなされていた Pelizaeus-Melzbacher 病および Cat eye 症

候群の診断が、アレイ CGH によってそれぞれ確定した。

Pelizaeus-Melzbacher 病については、母親にも同じ CNV が見いだされ、遺伝カウンセリングを通じて適切な情報提供を行うことが可能であった。Cat eye 症候群については、診断が確定したのみでなく CNV の範囲を明確にすることで、合併症の予測などの有用な臨床情報を得ることができた。

(2) 診断がついていなかった症例

10 例中 2 例においてアレイ CGH で CNV を検出することが可能であった。

1 例は新生児期に発症したてんかんの患児であり、アレイ CGH によって 20 番染色体長腕に微小欠失を同定することができた。欠失部位には *KCNQ2* および *CHRNA4* を含む 32 遺伝子が含まれていた。てんかんとしての予後は良好であったが、発達に軽度の遅れを認めており、現在経過を追跡中である。

1 例は自閉症と特異顔貌を認める患児であり、3 番染色体短腕に微小欠失を同定することができた。欠失部位には 17 遺伝子が含まれていた。同様の CNV を呈する症例の報告は少ないため、各々の遺伝子の関与を詳細に決定することは困難であるが、新たな微小欠失症候群の候補となり得る知見と思われた。

D. 考察

アレイ CGH は染色体の微小な欠失や重複を網羅的に検出する方法としてすでに定着し、膨大な知見の蓄積がなされている。アレイ CGH による CNV の情報は研究レベルだけではなく、既に臨床の現場で活用さ

れている。我々も新生児期に発症した難治焦点性てんかんにおいてアレイ CGH によって *SCN1A*・*SCN2A* を含む 2 番染色体の微小重複が判明し、抗てんかん薬の使用方法をその結果に基づいて変更し発作を抑制することができた経験がある。既に病的意義が判明している遺伝子を含む CNV においてはこのような臨床応用が可能であり、また今後さらなる知見が蓄積されると思われる。

一方、今後は未知の疾患についての応用も期待されている。今回の検討でも診断がついていなかった 10 例中 2 例で、アレイ CGH によって病的な CNV を見出すことができた。20 番染色体長腕に微小欠失を認めた新生児てんかんの児は外表奇形などの他の手掛かりがなく、アレイ CGH が極めて有用であった。また、3 番染色体短腕に微小欠失を認めた自閉症と特異顔貌の症例においてもこれまでの報告は少なく、臨床情報のみからの診断は困難である。このような情報の蓄積が、今後ますますアレイ CGH の意義を高めていくと思われる。

E. 結論

12 例の小児神経疾患に対し、アレイ CGH による CNV の検出を試みた。既知の疾患が疑われた 2 例では、アレイ CGH により確定診断が可能であった。臨床診断が困難であった 10 例中 2 例に病的な CNV を見出すことができ、診断が可能であった。アレイ CGH の臨床応用が今後ますます進むことが期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Okumura A, Nakagawa S, Kawashima H, Morichi S, Muguruma T, Saito O, Fujimoto JI, Toida C, Kuga S, Imamura T, Shimizu T, Kondo N, Morishima T. Severe form of encephalopathy associated with 2009 pandemic influenza A (H1N1) in Japan. *J Clin Virol* 2013; 56(1): 25-30.
2. Okumura A, Hayashi M, Tsurui H, Yamakawa Y, Abe S, Kudo T, Suzuki R, Shimizu T, Shimojima K, Yamamoto T. Lissencephaly with marked ventricular dilation, agenesis of corpus callosum, and cerebellar hypoplasia caused by TUBA1A mutation. *Brain Dev* 2013; 35(3): 274–279.
3. Okumura A, Nakazawa M, Abe S, Shimizu T. Attitude toward epilepsy after media coverage of car accidents related to persons with epilepsy in Japan. *Epilepsy Behav* 2013; 27(1): 264-266.
4. Okumura A, Shimojima K, Kubota T, Abe S, Yamashita S, Imai K, Okanishi T, Enoki H, Fukasawa T, Tanabe T, Dibbens LM, Shimizu T, Yamamoto T. PRRT2 mutation in Japanese children with benign infantile epilepsy. *Brain Dev* 2013; 35(7): 641-646.
5. Okumura A, Nakagawa S, Kawashima H, Muguruma T, Saito O, Fujimoto J, Toida C, Kuga S, Imamura T, Shimizu T, Kondo N, Morishima T. Unexpected cardiopulmonary arrest associated with influenza: our experience during the 2009 pandemic in Japan. *Influenza Other Respi Viruses* 2013; 7(5): 759-760.
6. Okumura A, Hayashi M, Shimojima K, Ikeno M, Uchida T, Takanashi JI, Okamoto N, Hisata K, Shoji H, Saito A, Furukawa T, Kishida T, Shimizu T, Yamamoto T. Whole-exome sequencing of a unique brain malformation with periventricular heterotopia, cingulate polymicrogyria and midbrain tectal hyperplasia. *Neuropathology*. 2013; 33(5): 553-560.
7. Saito M, Okumura A, Kidokoro H, Kubota T, Abe S, Ikeno M, Hayakawa F, Shimizu T, Watanabe K. Amplitude spectral analyses of disorganized patterns on electroencephalograms in preterm infants. *Brain Dev* 2013; 35(1): 38-44.
8. Kato T, Okumura A, Hayakawa F, Tsuji T, Hayashi S, Natsume J. Amplitude-integrated electroencephalogram 1h after birth in a preterm infant with cystic periventricular leukomalacia. *Brain Dev* 2013; 35(1): 75-78.
9. Igarashi A, Okumura A, Kitamura Y, Jinbo K, Akatsuka S, Tanuma N, Shimizu T, Hayashi M. Acute limbic encephalitis with focal hyperperfusion on single photon emission computed tomography. *Brain Dev* 2013; 35(2): 181-184.
10. Suganuma H, Okumura A, Kitamura Y, Shoji H, Shimizu T. Effect of Hypoxic-Ischemic Insults on the Composition of Fatty Acids in the Brain of Neonatal Rats. *Ann Nutr Metab* 2013; 62(2): 123-128.

11. Yoneda Y, Haginoya K, Kato M, Osaka H, Yokochi K, Arai H, Kakita A, Yamamoto T, Otsuki Y, Shimizu S, Wada T, Koyama N, Mino Y, Kondo N, Takahashi S, Hirabayashi S, Takanashi J, Okumura A, Kumagai T, Hirai S, Nabetani M, Saitoh S, Hattori A, Yamasaki M, Kumakura A, Sugo Y, Nishiyama K, Miyatake S, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Matsumoto N, Saito H. Phenotypic spectrum of COL4A1 mutations: porencephaly to schizencephaly. *Ann Neurol* 2013; 73(1): 48-57.
12. Kubota T, Fukasawa T, Kitamura E, Magota M, Kato Y, Natsume J, Okumura A. Epileptic seizures induced by dexmedetomidine in a neonate. *Brain Dev* 2013; 35(4):360-362.
13. Hiraiwa-Sofue A, Ito Y, Ohta R, Kimura H, Okumura A. Human herpesvirus 6-associated encephalopathy in a child with Dravet syndrome. *Neuropediatrics* 2013; 44(3): 155-158.
14. Kidokoro H, Kubota T, Hayakawa M, Kato Y, Okumura A. Neonatal seizure identification on reduced channel EEG. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2013; 98(4): F359-361.
15. Nakazawa M, Okumura A, Nijima S, Yamashita S, Shimono K, Hirose S, Shimizu T. Oral mexiletine for lidocaine-responsive neonatal epilepsy. *Brain Dev.* 2013; 35(7): 667-669.
16. Nakano T, Okumura A, Tanabe T, Niwa S, Fukushima M, Yonemochi R, Eda H, Tsutsumi H. Safety evaluation of laninamivir octanoate hydrate through analysis of adverse events reported during early post-marketing phase vigilance. *Scand J Infect Dis.* 2013; 45(6): 469-477.
17. Nakata T, Ito M, Azuma Y, Otsuka K, Noguchi Y, Komaki H, Okumura A, Shiraishi K, Masuda A, Natsume J, Kojima S, Ohno K. Mutations in the C-Terminal Domain of ColQ in Endplate Acetylcholinesterase Deficiency Compromise ColQ-MuSK Interaction. *Hum Mutat* 2013; 34(7): 997-1004.
18. Ishii A, Shioda M, Okumura A, Kidokoro H, Sakauchi M, Shimada S, Shimizu T, Osawa M, Hirose S, Yamamoto T. A recurrent KCNT1 mutation in two sporadic cases with malignant migrating partial seizures in infancy. *Gene.* 2013; 531(2): 467-471.
2. 著書
なし
3. 学会発表
1. Okumura A. Invited lecture: Proposal of semiological categorization of neonatal seizures. The 15th Annual Meeting of Infantile Seizure Society, Tokyo, Japan, 2013.4.13.
2. 奥村彰久、中川聡、河島尚志、清水俊明、近藤直実、森島恒雄、新型インフルエンザ死亡例調査グループ。インフルエンザに伴う予期せぬ心肺停止：パンデミック 2009 小児死亡例の実態調査から。

- 第 116 回日本小児科学会学術集会、広島、2013.4.20
3. Okumura A. Current Clinical Approach to Neonatal Seizures. Pediatric Academic Societies 2013 Annual Meeting, Washington DC, USA, 2013.5.4.
 4. Okumura A. EEG in term babies. Joint Scientific Meeting of 9th Asian Society of Pediatric Research Congress and 20th Malaysia Society of Pediatrics Annual Congress, Kuching. Malaysia, 2013.5.9.
 5. Okumura A. EEG in preterm babies. Joint Scientific Meeting of 9th Asian Society of Pediatric Research Congress and 20th Malaysia Society of Pediatrics Annual Congress, Kuching. Malaysia, 2013.5.9.
 6. Okumura A. Neonatal Seizures. Diagnosis and treatment based on EEG. Joint Scientific Meeting of 9th Asian Society of Pediatric Research Congress and 20th Malaysia Society of Pediatrics Annual Congress, Kuching. Malaysia, 2013.5.11.
 7. Okumura A, Hayashi M, Shimojima K, Ikeno M, Abe S, Takanashi J, Okamoto N, Shimizu T, Yamamoto T. Whole-exome sequencing identifies FLNB variant in a unique brain malformation. 第 55 回小児神経学会総会、大分、2013.5.30.
 8. 奥村彰久. 新生児脳障害と中枢神経モニタリング. 第 55 回小児神経学会総会、大分、2013.5.31.
 9. 奥村彰久. 急性脳症をいかに理解するか: 今後の研究アプローチ 2. 脳波・aEEG. 第 55 回小児神経学会総会、大分、2013.6.1.
 10. Okumura A, Nakazawa M, Abe S, Shimizu T. Attitude toward Epilepsy after Media Coverage of Car Accidents Related to Persons with Epilepsy in Japan. 30th International Epilepsy Congress, Montreal, Canada, 2013.6.24.
 11. 奥村彰久, 池野充、久田研、東海林宏道、清水俊明. 新生児発作に対するホスフェニトインの使用経験. 第 49 回日本周産期・新生児医学会学術集会、横浜、2013.7.15.
 12. OkumuraA, Nakazawa M, Abe S, Shimizu T. Attitude toward Epilepsy after Media Coverage of Car Accidents Related to Persons with Epilepsy in Japan. 第 47 回日本てんかん学会学術集会、北九州、2013.10.11.
 13. 奥村彰久. 新生児の脳機能研究. 第 43 回日本臨床神経生理学会、高知、2013.11.8.
 14. 奥村彰久, 池野充、北村知宏、森真理、久田研、東海林宏道、清水俊明. 母体 IgM 抗体陰性であった先天性サイトメガロウイルス感染症. 第 58 回日本未熟児新生児学会、金沢、2013.12.1

H. 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
3. その他

錐体路および脳幹構造の形成異常を呈する症例の遺伝学的検討

分担研究者 斎藤 義朗 国立精神・神経医療研究センター病院小児神経科医長

研究要旨

Horizontal gaze palsy and progressive scoliosis (HGPPS)は眼球運動障害・側彎を呈し、脳幹で橋底部を中心とする形成障害や錐体路の非交叉を特徴とする。橋核神経細胞の遊走および axonal guidance を制御する *ROBO3* 遺伝子の変異が原因となる。今回、重度精神運動発達遅滞と自閉症状を呈し、HGPPS に類似した脳幹形成異常・錐体路同側投射に加え広汎な大脳皮質形成異常を有する4歳女児を経験した。アレイCGH解析で欠失はなく、*ROBO3* 及びその ligand である *SLIT*、また他の橋核遊走や軸索誘導を担う *NTN1* (netrin), *SEMA* 遺伝子にも変異を認めなかった。未知の原因遺伝子を有する新規の脳幹形成異常疾患と考えられた。

A. 研究目的

遺伝的な脳幹形成異常の原因として、神経細胞遊走および軸索誘導に関与する遺伝子群が近年注目されている。橋正中部から発現する netrin1, slit はその受容体である *DCC*, *ROBO3* を発現している橋核神経細胞や錐体路軸索に対して交叉性の遊走や誘導を支配する。ヒトでは *ROBO3* 遺伝子変異が horizontal gaze palsy and progressive scoliosis (HGPPS)を、同じく神経細胞遊走や軸索誘導に関与する semaphrin 遺伝子群の変異が嗅球形成異常や大脳皮質/基底核神経細胞数変化を、それぞれきたすことが知られる。今回 HGPPS に類似しながら皮質形成異常も伴う症例で、*ROBO3* 関連の隣接遺伝子症候群および新規の軸索誘導遺伝子疾患の可能性を追究した。

B. 研究方法

[症例] 4歳女児。両親に近親婚なし、同胞なし。胎生期/周産期異常なく出生したが

乳児期早期から精神運動発達遅滞を認め、発達歴はあやし笑い4か月、頸定6か月、独座12か月、つかまり立ち1歳7か月、有意語未獲得。摂食・嚥下障害は認めなかった。以後も社会的な反応に乏しく常同運動を呈した。軽度の側方注視制限あり、側彎なし。頭部MRI上橋底部および錐体・下オリーブの低形成と橋腹側前面正中部の陥凹、第V, VII, VIII脳神経根部の位置異常を認めた。また側頭葉・後頭葉の皮質肥厚と皮質下異所性灰白質の所見が見られた(図1)。Diffusion tensor imagingによるtractographyで、錐体路は延髄から頸髄にかけて同側を下降している所見が得られた(図2)。

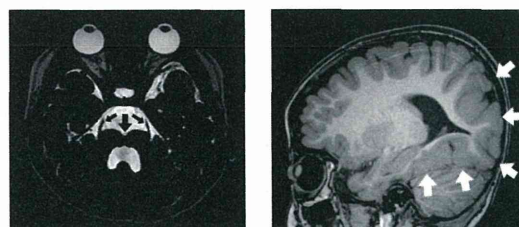


図 1. 頭部 MRI。橋底部低形成と正中陥凹(矢印)、顔面神経根部の位置異常(小矢印)、側頭後頭葉の脳皮質肥厚(白矢印)を認める。

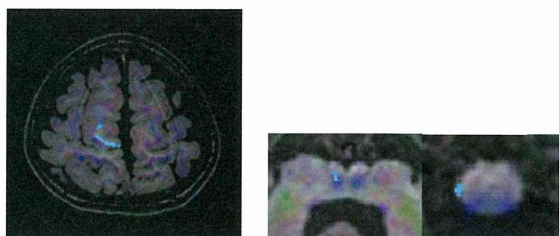


図 2. Tractography。右中心前回から下降する錐体路(青)が橋・上部頸髄で同側を下降している。

C. 研究結果

両親からインフォームドコンセントを得て遺伝子解析を施行した。アレイ CGH 解析で微細欠失はなかった。また、*ROBO3*, *SLIT1*, *SLIT2*, *NTN1*, *SEMA3A*, *SEMA3F* の各遺伝子に変異は認められなかった。

D. 考察

本例の所見から、橋核神経細胞の遊走・錐体路の軸索誘導に加え、脳皮質形成にも関与する未知の遺伝子異常が存在すると考えられる。

E. 結論

リスト化した 30 疾患に該当しない新規染色体微細構造異常症候群の存在を明らかにした。今後もこのような新規症候群が明らかになってくる可能性がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Irahara K, Saito Y, Sugai K, Nakagawa E, Saito T, Komaki H, Nakata Y, Sato N,

Baba K, Yamamoto T, Chan W, Andrews C, Engle EC, Sasaki M. Pontine malformation, undecussate pyramidal tracts and regional polymicrogyria: a new syndrome. *Pediatr Neurol*: in press

3. 学会発表

該当なし

H. 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

3. その他

染色体微細構造異常における脳形成異常と発達障害の関連性に関する研究

分担研究者 鳥巢 浩幸 九州大学病院小児科 特任講師

研究要旨

染色体微細構造異常における脳形成異常と発達障害の関連性を明らかにするために、既存のデータベースを用いて代表的な脳形成異常と発達障害に関連する染色体上の領域の情報を網羅的に収集し、各疾患の遺伝的背景を比較検討した。染色体上の関連 locus 分布の相関解析では、自閉症と皮質形成異常、多小脳回、小脳低形成の間で弱い相関、注意欠如多動性障害(ADHD)と脳梁欠損、小脳低形成の間で弱い相関を認めた。多重ロジスティック回帰分析でも、自閉症で皮質形成異常、多小脳回、小脳低形成、ADHD で脳梁欠損、小脳低形成、読字障害で脳梁欠損との関連性が示され、脳形成異常と発達障害に共通して影響を及ぼす遺伝的背景の存在が示唆された。染色体微細構造異常を伴う発達障害症例で MRI 上脳形成異常が確認できない場合でも、脳形成の軽微な異常が存在する可能性がある。

A. 研究目的

染色体微細構造異常は、主に構造異常の領域に存在する、複数の遺伝子の欠失、重複の組み合わせによって、多様な精神神経学的表現型を呈し、ときに脳の形態異常を伴うことが知られている。

本研究は、染色体微細構造異常における脳形成異常と発達障害の関連性を明らかにするために、既存のデータベースを用いて代表的な脳形成異常と発達障害に関連する染色体上の領域の情報を網羅的に収集し、遺伝的背景を比較検討した。

B. 研究方法

米国NCBIのOMIMの情報を利用して脳形成異常(皮質形成異常、多小脳回、厚脳回、滑脳症、結節性異所性灰白質、孔脳症、裂脳症、colpocephaly、脳梁欠損、小脳低形成)と関連する染色体上の locus、発達障

害(自閉症、注意欠如多動性障害(ADHD)、読字障害)と関連する染色体上の locus 情報を網羅的に収集し、各疾患における全染色体上の関連 locus の分布図を作成し、疾患間の分布パターンを比較した。統計解析は統計解析ソフトウェア IBM SPSS Statistics を用いた。

(倫理面への配慮)

本研究は、公表されている Web 上のデータベース および文献上の検討であり、倫理的問題はない。

C. 研究結果

脳形成異常、発達障害の OMIM 上の項目数、関連性のある染色体上の locus 数を表 1 に示す。小脳低形成と自閉症の関連 locus 数は 140 で最も多く、続く脳梁欠損は 117 であった。

各脳形成異常と発達障害の関連 locus の

分布を図(次ページ)に示す。小脳低形成、脳梁欠損、皮質形成異常の関連 locus は Y 染色体を除く全染色体に分布し、自閉症関連 locus は全染色体で分布を認めた。

染色体上の locus の分布の類似性に着目し、脳形成異常の各項目で階層的クラスター分析を実施したところ、A 群:皮質形成異常群 I(皮質形成異常、多小脳回、厚脳回、滑脳症)、B 群:皮質形成異常 II(孔脳症、裂脳症、colpocephaly、結節性異所性灰白質)、C 群:皮質以外の形成異常(脳梁欠損、小脳低形成)の 3 群に分類された。

発達障害と脳形成異常の相関解析では、自閉症と皮質形成異常 ($r = 0.218^*$)、多小脳回 ($r = 0.248^*$)、小脳低形成 ($r = 0.229^*$)の間で弱い相関、ADHD と脳梁欠損 ($r = 0.226^*$)、小脳低形成 ($r = 0.222^*$)の間で弱い相関を認めた。読字障害と相関を示す脳形成異常の項目はなかった。なお、発達障害間には相関を認めなかった。(* $p < 0.01$)

各発達障害に関連性の高い脳形成異常を多重ロジスティック回帰分析(変数減少法)で検討したところ、自閉症で皮質形成異常(オッズ比 1.879)、多小脳回(2.061)、小脳低形成(1.761)、ADHD で脳梁欠損(2.760)、小脳低形成(2.946)、読字障害で脳梁欠損(2.990)との関連性が示された。

D. 考察

脳形成異常と発達障害の遺伝的背景に関して網羅的に比較検討した。皮質形成異常、脳梁欠損、小脳低形成などの脳形態異常や自閉症などの発達障害は、複数の染色体上の複数の locus と関連を認めることから、これらの疾患は基本的に polygenic

disease であり、スペクトラムを呈する臨床像は、多数の遺伝子による脳への影響の総和を反映していると考えられる。

今回の検討では脳形成異常を染色体上の locus 分布によって 3 群に分類した。これまでの脳形成異常の知見と locus 内の遺伝子情報から、A 群は神経細胞遊走に参与する遺伝子群、B 群は脳の構成成分に参与する遺伝子群を関連 locus 内に多く含むことが推定された。C 群の脳梁欠損と小脳低形成は弱い相関($r=0.362$)を示すが、関連 locus に共通して含まれる遺伝子群の特徴は不明である。ただし、C 群の脳梁欠損と小脳低形成は A 群の多小脳回とも弱い相関がある($r = 0.317, 0.455$)ことから、基本的な脳形成に関わる遺伝子群である可能性がある。

3つの発達障害の染色体上の locus 分布は互いに相関はなかったが、自閉症で皮質形成異常、多小脳回、小脳低形成、ADHD で脳梁欠損、小脳低形成、読字障害で脳梁欠損との関連性が示され、脳形成異常と発達障害に共通して影響を及ぼす遺伝子群の存在が示唆された。このことから染色体微細構造異常を伴う発達障害症例において MRI 上で脳形成異常が確認できない場合も、脳の軽微な異常が存在する可能性がある。実際、自閉症患者の神経病理的研究で高頻度に脳形成異常を認めたという報告がある(Wegiel, 2010)。

染色体微細構造異常では、同じ構造異常でも脳形成異常や発達障害に多様性があることが知られている。しかし、これまでの多くの報告は着目した染色体構造異常以外の染色体部位あるいは遺伝子の検討はなされていない。同じ微細構造異常であつ

ても、他の領域に存在する遺伝多型や変異の組み合わせが表現型に影響を及ぼす可能性があることから、今後、多くの症例で網羅的に染色体あるいは遺伝子を解析することにより、総合的に genotype-phenotype correlation を検討する必要がある。

E. 結論

代表的な脳形成異常と発達障害に関連する染色体上の locus 分布を比較検討し、自閉症で皮質形成異常、多小脳回、小脳低形成、ADHD で脳梁欠損、小脳低形成、読字障害で脳梁欠損との関連性が示された。脳形成異常と発達障害に共通して影響を及ぼす遺伝子群の存在が示唆されることから、染色体微細構造異常を伴う発達障害症例で MRI 上脳形成異常が確認できない場合でも、脳形成の軽微な異常が存在する可能性がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Torisu H, Yoshikawa Y, Yamaguchi-Takada Y, Yano T, Sanefuji M, Ishizaki Y, Sawaishi Y, Hara T. Alexander disease with mild dorsal brainstem atrophy and infantile spasms. *Brain Dev* 35: 441-4, 2013.
2. Sanefuji M, Torisu H, Kira R, Yamashita H, Ejima K, Shigeto H, Takada Y, Yoshida K, Hara T. A case of childhood stiff-person syndrome with striatal lesions: A possible entity distinct from the classical adult form. *Brain Dev* 35: 575-8.
3. Torisu H, Watanabe K, Shimojima K,

Sugawara K, Sanefuji M, Ishizaki Y, Sakai Y, Yamashita H, Yamamoto T, Hara T. Girl with a PRRT2 mutation and infantile focal epilepsy with bilateral spikes. *Brain Dev* in press.

4. Sakai Y, Ohkubo K, Matsushita Y, Akamine S, Ishizaki Y, Torisu H, Ihara K, Sanefuji M, Kim MS, Lee KU, Shaw CA, Lim J, Nakabeppu Y, Hara T. Neuroendocrine phenotypes in a boy with 5q14 deletion syndrome implicate the regulatory roles of myocyte-specific enhancer factor 2C in the postnatal hypothalamus.
5. Uike K, Matsushita Y, Sakai Y, Togao O, Nagao M, Ishizaki Y, Nagata H, Yamamura K, Torisu H, Hara T. Systemic vascular phenotypes of Loeys-Dietz syndrome in a child carrying a de novo R381P mutation in TGFBR2: a case report. *BMC Research Notes* 6; 456, 2013.
6. 鳥巢浩幸: 特集 クローズアップ 脳炎・脳症・髄膜炎: 多発性硬化症 小児内科 45 巻 402-6, 2013.
7. 磯部菜摘、鳥巢浩幸、原寿郎: 神経症候群 II - その他の神経疾患を含めて- 第2版 横断性脊髄炎 日本臨床 印刷中

2. 著書

なし

3. 学会発表

1. 鳥巢浩幸、渡辺恭子、下島圭子、島田姿野、實藤雅文、石崎義人、酒井康成、

- 山本俊至、奥村彰久、原寿郎:PRRT2 変異を有する ICCA 症候群家系に認められた、幼児期発症部分てんかんの一女児例. 第 55 回日本小児神経学会学術集会 2013.5.30-6.1 大分.
3. その他
2. 鳥尾倫子、鳥巢浩幸、酒井康成、磯部菜摘、石崎義人、實藤雅文、原寿郎:特徴的顔貌、成長障害、精神運動発達遅滞、高カルシウム血症を呈した遠位関節拘縮症の女児例. 第 55 回日本小児神経学会学術集会 2013.5.30-6.1 大分.
 3. 石崎義人、鳥巢浩幸、酒井康成、李守永、實藤雅文、原寿郎:亜急性硬化性全脳炎と麻疹ワクチン応答の個人差に関連する遺伝子多型についての検討. 第 55 回日本小児神経学会学術集会 2013.5.30-6.1 大分.
 4. 鳥巢浩幸、楠田剛、李守永、賀来典之、磯部菜摘、石崎義人、酒井康成、原寿郎:質量分析を用いた小児ウイルス関連脳症のバイオマーカーの検索. 第 18 回日本神経感染症学会 2013.10.11-12. 宮崎.
 5. 高田結、酒井康成、鳥尾倫子、磯部菜摘、石崎義人、實藤雅文、鳥巢浩幸、原寿郎:先天性無虹彩症におけるウィルムス腫瘍発症リスクの FISH 診断. 第 55 回日本小児神経学会学術集会 2013.5.30-6.1 大分.

H. 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

染色体微細構造異常に基づく Dravet 症候群発症についての実態把握

分担研究者 中山 東城 東北大学医学部小児科・助教

研究要旨

Dravet 症候群(乳児重症ミオクロニーてんかん)は、熱誘発性のけいれん発作とミオクロニー発作、欠神発作を特徴とする小児難治性てんかんのひとつであり、精神運動発達遅滞を含む発達障害がほぼ全例に認められる。その約 70~80%に脳神経細胞の電位依存型 Na チャネルをコードする *SCN1A* 遺伝子のヘテロ変異が認められるが、残りの症例においては微小欠失・重複が見逃されている可能性がある。そこで MLPA 法による微小欠失・重複解析を施行した。7 症例において、*SCN1A* 翻訳領域を含むヘテロ欠失が認められた。また、*SCN1A* 翻訳全領域を巻き込む体細胞モザイク欠失と考えられる症例が、複数例存在することが判明した。今後、これらの結果の妥当性を検証し、Dravet 症候群の新たな疾患発症メカニズムとして提唱したいと考えている。

A. 研究目的

Dravet 症候群(乳児重症ミオクロニーてんかん)は、熱誘発性のけいれん発作とミオクロニー発作、欠神発作を特徴とする小児難治性てんかんのひとつであり、精神運動発達遅滞を含む発達障害がほぼ全例に認められる。その約 70~80%に脳神経細胞の電位依存型 Na チャネルをコードする *SCN1A* 遺伝子のヘテロ変異が認められる。*SCN1A* 変異は翻訳領域の塩基配列の点変異等であり、変異がチャネルの機能不全を引き起こすことによるハプロ不全が病因と考えられているが、変異を認めない残り約 20~30%の Dravet 症候群の遺伝学的病因はこれまで十分には解明されていなかった。

近年、染色体微細構造異常や体細胞モザイクに伴う疾患発症は、従来考えられていた以上に単一遺伝子疾患を含む、種々の疾患の原因となっていることが明らかとな

っている(Pham et al., Eur J Hum Genet 2014)。Dravet 症候群においても翻訳領域の微小欠失・重複が報告されているが(Marini et al., Epilepsia 2009)、その実態はまだ十分には把握されていない。本分担研究課題では、発達障害がほぼ必発する Dravet 症候群に着目し、染色体微細構造異常による疾患発症について実態を把握するべく研究を行った。

B. 研究方法

今回の研究における最重要課題のひとつは、十分な数の解析対象症例の確保である。本研究の症例収集に当たっては、福岡大学小児科の廣瀬伸一教授の研究協力を仰ぎ、福岡大学に収集されている、*SCN1A* 翻訳領域および、*PCDH19* 遺伝子変異解析で変異を認めない Dravet 症候群症例を研究対象とした。尚、本研究は、福岡大学付属病院倫理委員会、及び該当医

療機関の倫理委員会の承認を得て行った。

Dravet 症候群では *SCN1A* 遺伝子前後の非翻訳領域が *SCN1A* の転写翻訳に関わっていることが先行研究で明らかになっていたことから(Nakayama et al., Hum Genet 2010)、*SCN1A* 遺伝子前後の非翻訳領域をターゲットとしたプローブを作成し、収集した症例に対し MLPA 法による非翻訳領域の微小欠失・重複解析を施行した。欠失・重複を認め、もしくは疑われた症例に対しては変異の確認および領域長を決定するため、アレイ CGH 解析(Agilent 60K)、*SCN1A* 領域の BAC クローンを用いた FISH 解析を施行した。

C. 研究結果

2014 年 2 月までに、*SCN1A* および、*PCDH19* 遺伝子変異解析で変異を認めない Dravet 症候群症例 237 症例について、MLPA 法を用いた解析を施行した。その結果、7 症例において、*SCN1A* 翻訳領域を含むヘテロ欠失が認められた。これらの症例は *SCN1A* 翻訳領域をターゲットとした既成の MLPA プローブを用いても理論上は検出可能であったが、MLPA プローブ 1 か所みの欠失や結果の再現性の問題から、ヘテロ欠失かどうかは保留となっていた症例も含まれていた。また、*SCN1A* 翻訳全領域を巻き込む体細胞モザイク欠失と考えられる症例が、複数例存在することが判明した。体細胞モザイクが疑われた症例は、アレイ CGH による体細胞モザイク欠失の検証とモザイク欠失領域同定を行った。また一部の該当症例においては FISH によるモザイク欠失の確認を現在行っている。広範囲のヘ

テロ欠失が認められた症例やモザイク欠失が認められた症例はいずれも Dravet 症候群の診断基準を満たしており、疾患の重症度と変異型には明らかな相関関係は見られなかった。

D. 考察

Dravet 症候群における *SCN1A* 領域を巻き込むヘテロ欠失・重複の頻度は、変異が認められていない Dravet 症候群の約 12%、Dravet 症候群全体の 2~3%程度と推定されている(Marini et al., Epilepsia 2009)。本研究では、解析対象症例 237 例中、7 例(3%)にヘテロ欠失を認めたが、これらの 7 名はいわゆる通常の欠失・重複解析が終了した症例であった。このことは、MLPA 等の欠失・重複解析では、技術的な問題等から、一種類の解析手法では確実な同定が難しい症例が存在することを意味している。また、複数例に認められた *SCN1A* 翻訳領域を巻き込む体細胞モザイク欠失は、これまで未報告であり、本研究で初めて明らかとなった。従来の MLPA 法で正常コピー数に該当するピークをモザイク欠失かどうか判断するためには、複数の手法での検証が必要不可欠である。また、今回解析した DNA は白血球由来であるが、白血球中の DNA のモザイク率と、脳組織でのモザイク率は異なり得ることから、脳組織での体細胞モザイクの存在はあくまで推測の域を出ない。ただ一方で、複数症例で同様のことが見られることは、モザイク率は異なり得るものの、体細胞モザイク欠失が認められた症例の脳組織においても、疾患を発症し得る体細胞モザイク欠失があることを強く示唆している。今後、これらの結果の妥当性を検証し、Dravet 症候

群の新たな疾患発症メカニズムとして提唱
したいと考えている。

E. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 著書

該当なし

H. 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

3. その他

19 番染色体における微細欠失症候群

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
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

研究要旨

マイクロアレイ染色体検査は、原因不明の多発先天異常や知的障害を伴う疾患の診断に有用である。米国ではすでに標準的な検査となりつつある。一定の症状や所見を持つ先天異常症候群が存在する。マイクロアレイ染色体検査により、多くの新規微細欠失症候群が同定されたが、19 番染色体に関わる症候群は非常に稀である。19 番染色体は遺伝子の密度が高い特異な染色体である。大きな欠失は生命維持に影響を与えやすい。19 番染色体の微細欠失で特有の臨床症状を呈する例をまとめた。今後、症例の増加とともに新規症候群として認知される可能性がある。

A. 研究目的

マイクロアレイ染色体検査は、原因不明の多発先天異常や知的障害を伴う疾患の診断に有用である。米国ではすでに標準的な検査となりつつある。一定の症状や所見を持つ先天異常症候群が存在する。マイクロアレイ染色体検査により、多くの新規微細欠失症候群が同定された。

<http://decipher.sanger.ac.uk/>には多くの新規症候群が登録されているが、19 番染色体に関わる症候群は非常に稀である。

19 番染色体は遺伝子の密度が高い特異な染色体である。大きな欠失は生命維持に影響を与えやすい。19 番染色体の微細欠失で特有の臨床症状を呈する例をまとめた。今後、症例の増加とともに新規症候群として認知される可能性がある。

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症例で、マイクロアレイ染色体検査により 19 番染色体微細欠失を見いだした4症例を臨床的に分析した。症例1, 2, 4の解析は東京女子医科大学統合医科学研究所で実施した。症例3の解析は検査会社にて実施した。

欠失は FISH で確認した。

(倫理面への配慮)

マイクロアレイ染色体検査にあたり、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

4症例ともに特有の臨床像を認めた。

(症例1) 2歳女児

40週体重3200g、身長50cm、頭囲33cmで出生した。周産期に特記事項なし。

頸定6ヶ月、寝返り9ヶ月、座位10ヶ月、はいはいが1歳すぎ、と運動発達の遅れを認めた。2歳で支持されると立位可能である

が、未歩行である。有意語なく、発達検査で中等度の発達遅滞を認めている。

1歳3ヶ月より全身けいれんあり、デパケン服用中で、現在発作は治まっている。脳波検査では異常なく、頭部MRIで側脳室の軽度拡大を認めた。

頭囲が大きく、体格が大きめで、他院でソトス症候群を疑われ、*MSD1*領域のFISH検査をうけたが、欠失なし。G分染法では46,XXの正常核型であった。精査目的で当センター紹介となった。

診察所見で、胸部腹部異常なし。心エコー異常なし。顔貌は前頭突出、深い眼窩、疎な眉毛、眼瞼裂斜下、低い鼻根部、耳介低位、高口蓋、細い頭髪を認めた。一般血液検査に異常なく、視聴覚にも問題はなかった。

2歳で身長は+0.9SD、体重は-0.8SD、頭囲+1.2SDと平均より体格、頭囲は大きめであった。

マイクロアレイ染色体検査で19番染色体短腕(19p13.2)に微細欠失を認めた。*NFIX*遺伝子を含む欠失であった。両親に欠失はなく、突然変異であった。

(症例2)7歳女児

満期産正出生体重児。乳児期より発達遅滞あり。3歳で未歩行、身長と頭囲が大きく、ソトス症候群を疑われて精査目的で紹介受診となった。*MSD1*領域のFISH検査では異常なし。

診察所見で、胸部腹部異常なし。心エコー異常なし。顔貌は前頭突出、深い眼窩、疎な眉毛、眼瞼裂斜下、低い鼻根部、耳介低位、高口蓋を認めた。骨年齢亢進が顕著であった。

身長+2SD、頭囲+3.9SDであった。現在も未歩行、有意語なし。重度精神運動発達遅滞である。頭部MRIでChiari奇形を認めた。てんかん発作はなく、脳波にも異常を認めず。

マイクロアレイ染色体検査で、19番染色体短腕に微細欠失(19p13.2)を認めた。*NFIX*遺伝子を含む欠失であった。両親の染色体に欠失はなく、突然変異であった。症例1と2の欠失範囲は共通部分が多かった。

(症例3)7歳男児

出生時、両親は健康で家族歴に特記事項なし。在胎41週で体重3100g身長50cm、頭囲34cmで出生した。周産期に特記事項なし。口蓋裂をみとめ、口腔外科で形成手術をうけた。歩行2歳と遅く、3歳で「まま」という程度で有意語に乏しかった。

発達遅滞のため、原因検索目的で当科紹介となった。こだわりの強さ、決まり事が顕著で、数字に興味を持っていた。このような症状から自閉症スペクトラム障害と診断した。

5歳時点で新版K式発達検査による発達評価を行ったところ、軽度精神発達遅滞であった。二語文がすこしまられた。

7歳で身長-1.2SD、体重-1.4SD、頭囲-0.3SDであった。胸部腹部異常なし。口唇周辺の褐色色素沈着より、Peutz-Jeghers症候群を疑われ、消化管ポリープ精査となった。直腸にポリープを1個認め、摘出手術をうけた。

精神運動発達遅滞、自閉症、Peutz-Jeghers症候群を一元的に説明できる病態を検索するために、マイクロアレイ実

施となった。19p13.3 に Peutz-Jeghers 症候群の責任遺伝子である、*STK11* 遺伝子を含む 0.9Mb の微細欠失を同定した。

症例4 16 歳男児

精神運動発達遅滞。41週3180gで出生した。幼児期より発達の遅れあり。

重度の精神遅滞であるが、てんかん発作はない。体格はこがらで頭囲は $-3.8SD$ と小頭症であった。頭部 CT で脳室拡大あり特徴的顔貌(狭い前額、濃い眉、眼瞼裂斜上、内眼角贅皮、耳介低位、大きな耳介、低い鼻根部、面長など)を認めた。

G 分染法では異常を認めなかったが、マイクロアレイ染色体検査で 19p13.3 の微細欠失を同定した。Rasopathy の一種である CFC 症候群の責任遺伝子である *MEK2* を含む 1.6Mb の微細欠失を認めた。しかし、顔貌は CFC 症候群とは異なり、CFC 症候群では頭囲大であるが、顕著な小頭症であった。*MEK2* を含む複数の遺伝子の欠失が知的障害の原因と考えられた。

D. 考察

(1) 症例1と2に関して

Malan (2010) らは原因不明の過成長 18 例にマイクロアレイ染色体検査を行い、2 例で 19p13.1 の孤発性の欠失を認めた。両者の共通欠失遺伝子は *NFIX* であった。Malan らはさらに 76 例の過成長症例について *NFIX* 変異を検索し、ソトス症候群様といわれていた 1 例において早期停止コドン同定した。3 例とも生後の過成長、頭囲拡大、骨年齢促進、細く面長の顔面、高い前額、細い体型、側彎、不安感による異常行動精神遅滞を特徴とした。

Yoneda (2012) らはソトス症候群を疑われたが *NSD1* 変異のなかった 48 例について遺伝子解析を行い、2 例で *NFIX* 遺伝子変異を同定した。*NFIX* 遺伝変異例は Sotos syndrome 2 [OMIM#614753]として、OMIM に登録されている。

症例1と2はともに *NFIX* 遺伝子を含む微細欠失であった。症状として、精神運動発達遅滞、過成長、頭囲拡大を認めた。症例1はてんかんを合併していた。顔貌は典型的なソトス症候群とは異なるが、類似した所見を認めた。*NFIX*を含んだ 19p13.2 の欠失はソトス症候群の鑑別診断として重要であることが明らかになった。

[参考文献]

- 1) Malan V, Rajan D, Thomas S, et al. Distinct effects of allelic *NFIX* mutations on nonsense-mediated mRNA decay engender either a Sotos-like or a Marshall-Smith syndrome. *Am J Hum Genet.* 2010;87:189-98.
- 2) Yoneda Y, Saitsu H, Touyama M, et al. Missense mutations in the DNA-binding/dimerization domain of *NFIX* cause Sotos-like features. *J Hum Genet.* 2012;57:207-11.

(2) 症例3について

Peutz-Jeghers 症候群は、19p13.3 に座位する *STK11* 遺伝子変異による。消化管ポリポーシスと粘膜皮膚色素沈着が特徴である。Peutz-Jeghers 型過誤腫性ポリポーシスは小腸に好発(空腸、回腸、十二指腸の順に好発)するが、胃、大腸、鼻孔にも生ずることがある。Peutz-Jeghers 症候群は一般的には常染色体優性遺伝性として家族性腫