

## 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、*NSD1*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。*NSD1*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「ママ」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。二語文がすこしみられた。

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, Saito 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瘍を呈する症候群として認識される。一部で突然変異例がある。

Souza らは、19p13.3 の 1.1Mb 欠失によって発症した Peutz-Jeghers 症候群例を報告した。欠失領域には STK11 を含む 47 遺伝子が含まれ、知的障害、特異顔貌、先天性心疾患を合併した。Scollon らも、19p13.3 欠失による Peutz-Jeghers 症候群に加えて発達遅滞、粘膜下口蓋裂、てんかん発作を伴う小児例を報告した。

Peutz-Jeghers 症候群を伴う 19p13.3 欠失は、まだ症候群として認知されるには至っていないが、Peutz-Jeghers 症候群に加えて、精神運動発達遅滞や特異顔貌、口蓋裂などの共通した所見を認める。欠失が突然変異であるので、当然 Peutz-Jeghers 症候群は孤発性である。家族例のない Peutz-Jeghers 症候群で発達遅滞その他の合併症を認めた場合、19p13.3 欠失を疑ってマイクロアレイ染色体検査を行う必要がある。変異解析では異常がみつからない。

症例3で合併した自閉症の責任遺伝子もこの欠失範囲内に存在すると考えられたが、特定に至っておらず、今後の症例の蓄積が必要と考えられた。

#### [参考文献]

- 1) Souza J, Faucz F, Sotomaior V, et al. Chromosome 19p13.3 deletion in a child with Peutz-Jeghers syndrome, congenital heart defect, high myopia, learning difficulties and dysmorphic features: Clinical and molecular characterization of a new contiguous gene syndrome. *Genet Mol Biol.* 2011;34:557-61.

- 2) Scollon S, McWalter K, Abe K, et al. Haploinsufficiency of STK11 and neighboring genes cause a contiguous gene syndrome including Peutz-Jeghers phenotype. *Am J Med Genet A.* 2012;158A:2959-62

#### (3) 症例4について

RASopathies は、Ras/MAPK 系の異常による先天異常症候群であり、Noonan 症候群、CFC 症候群、Costello 症候群などが該当する。19p13.3 には、CFC 症候群の責任遺伝子のひとつである *MEK2* (MAPK/ERK KINASE 2) が存在する。CFC 症候群における *MEK2* 変異の種類は基本的にはミスセンス変異である。最近 Nowaczyk らは、*MEK2* を含む欠失により、CFC 症候群類似の所見を呈する例を報告した。顔貌は、高い前額、厚い鼻先、未発達の頬骨、長い顔面正中部、角張った下顎、顔面非対照などの特徴を認めた。発達遅滞、筋緊張低下、体重増加不良、心疾患、閉塞性睡眠時無呼吸、胃食道逆流などの合併症を認めた。従来、RASopathies は、Ras/MAPK 系の機能獲得変異が原因といわれていたが、*MEK2* 欠失も類似の所見を呈することが明らかになった。

症例4では *MEK2* を含む微細欠失を認めた。臨床的にはCFC症候群とは異なるが、*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。

#### [参考文献]

- 1) Nowaczyk MJ, Thompson BA, Zeeman S, et al. Deletion of MAP2K2/MEK2: a novel mechanism for a RASopathy? *Clin Genet.* [Epub ahead of print]

## E. 結論

19番染色体の微細欠失症候群として、19p13.3欠失症候群はSotos症候群2型の責任遺伝子である*NFIX*を含む新規症候群として確立されつつある。

*NFIX*よりもややセントロメアよりに位置する*STK11*遺伝子を含む欠失はPeutz-Jeghers症候群を合併する。Peutz-Jeghers症候群に加えて、特異顔貌、精神運動発達遅滞を合併する。Peutz-Jeghers症候群の孤発例の中に本症候群が含まれる可能性があり、臨床的に重要と考えられた。

CFC症候群は従来、RAS-MAPK系に関わる特定の遺伝子の機能獲得変異が原因とされたが、MEK2の欠失も知的障害を呈することが示された。

19番染色体の微細欠失の症例数は少ないが、認識可能な症候群として確かに存在すると考えられた。こうした疾患の診断にはマイクロアレイ染色体検査が必須である。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Okamoto N, Ohmachi K, Shimada S, Shimojima K, Yamamoto T. 109 kb deletion of chromosome 4p16.3 in a patient with mild phenotype of Wolf-Hirschhorn syndrome. *Am J Med Genet A*. 161A: 1465-9, 2013.
2. Okamoto N, Fujii T, Tanaka J, Saito K, Matsui T, Harada N. A clinical study of patients with pericentromeric deletion and duplication within 16p12.2-p11.2. *Am J Med Genet A*. 164A: 213-9, 2014.
3. Ohba C, Okamoto N, Murakami Y, Suzuki Y, Tsurusaki Y, Nakashima M, Miyake N, Tanaka F, Kinoshita T, Matsumoto N, Saito H. PIGN mutations cause congenital anomalies, developmental delay, hypotonia, epilepsy, and progressive cerebellar atrophy. *Neurogenetics* (in press).
4. 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, Saito H, Miyake N, Matsumoto N. Coffin-Siris syndrome is a SWI/SNF complex disorder. *Clin Genet* (in press).
5. Wada T, Ban H, Matsufuji M, Okamoto N, Enomoto K, Kurosawa K, Aida N. Neuroradiologic Features in X-linked  $\alpha$ -Thalassemia/Mental Retardation Syndrome. *Am J Neuroradiology* 34: 2034-8, 2013.
6. 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* 34: 108-10, 2013.
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*. 161A; 1221-37, 2013.
8. Miyatake S, Murakami A, Okamoto N, Sakamoto M, Miyake N, Saito H, Matsumoto N. A de novo deletion at 16q24.3 involving ANKRD11 in a Japanese patient with KBG syndrome. *Am J Med Genet A*. 161A; 1073-7, 2013.
  9. Shimada S, Okamoto N, Hirasawa K, Yoshii K, Tani Y, Sugawara M, Shimojima K, Osawa M, Yamamoto T. Clinical manifestations of Xq28 functional disomy involving MECP2 in one female and two male patients. *Am J Med Genet A*. 161A; 1779-85, 2013.
  10. 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; 2078-83, 2013.
  11. Shimada S, Okamoto N, Ito M, Arai Y, Momosaki K, Togawa M, Maegaki Y, Sugawara M, Shimojima K, Osawa M, Yamamoto T. MECP2 duplication syndrome in both genders. *Brain Dev*. 35; 411-9, 2013.
  12. Iida A, Okamoto N, Miyake N, Nishimura G, Minami S, Sugimoto T, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saito H, Shiina M, Ogata K, Watanabe S, Ohashi H, Matsumoto N, Ikegawa S. Exome sequencing identifies a novel INPPL1 mutation in opsismodysplasia. *J Hum Genet* 58; 391-4, 2013.
  13. 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 Mut* 34; 108-10, 2013
  14. 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* 93; 173-80, 2013.
  15. Yokoo N, Marumo C, Nishida Y, Iio J, Maeda S, Nonaka M, Maihara T, Chujoh S, Katayama T, Sakazaki H, Matsumoto N, Okamoto N. A case of Toriello-Carey syndrome with severe congenital tracheal stenosis. *Am J Med Genet A*. 161A; 2291-3, 2013.
  16. 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*. 161A; 2234-43, 2013.
17. Koshimizu E, Miyatake S, Okamoto N, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Saitsu H, Matsumoto N. Performance Comparison of Bench-Top Next Generation Sequencers Using Microdroplet PCR-Based Enrichment for Targeted Sequencing in Patients with Autism Spectrum Disorder. *PLoS One* 8; E74167, 2013.
18. Kodera H, Nakamura K, Osaka H, Maegaki Y, Haginoya K, Mizumoto S, Kato M, Okamoto N, Iai M, Kondo Y, Nishiyama K, Tsurusaki Y, Nakashima M, Miyake N, Hayasaka K, Sugahara K, Yuasa I, Wada Y, Matsumoto N, Saitsu H. De Novo Mutations in SLC35A2 Encoding a UDP-Galactose Transporter Cause Early-Onset Epileptic Encephalopathy. *Hum Mutat* 34; 1708-14, 2013.
19. Nakajima J, Okamoto N, Shiraishi J, Nishimura G, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saitsu H, Kawashima H, Matsumoto N, Miyake N. Novel FIG4 mutations in Yunis-Varon syndrome. *J Hum Genet* 58; 822-4, 2013.
20. Ichikawa K, Kadoya M, Wada Y, Okamoto N. Congenital disorder of glycosylation type Ic: report of a Japanese case. *Brain Dev* 35; 586-9, 2013.
2. 著書  
なし
3. 学会発表  
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