

ヤング・シンプソン症候群の迅速診断体制の整備と診断基準の見直し

分担研究者 黒澤 健司

地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立こども医療センター遺伝科 部長

研究要旨

これまでまとめてきたヤング・シンプソン症候群の診療指針を見直し、あらたにまとめた。診断基準にゲノム異常（10q22.2 微細欠失）を追加し、遺伝子診断としてマイクロアレイ染色体検査と次世代シーケンサーを組み合わせた解析システムの有用性も確認した。こうした希少難病の多くにおいて病態解明などの基礎研究が進まない理由として生体試料の不足があげられるため、さらなる疾患の拡大と治療を目指した基礎研究の推進が課題と考えられた。

A．研究目的

神奈川県立こども医療センターは、京浜地区成育医療施設として、先天奇形症候群を含めた希少難病の医療管理を行っている。昨年までにヤング・シンプソン症候群の診療指針をまとめ、さらに治療法開発に不可欠となる検体共有のための難病バンクへの細胞寄託システムを整備した。希少疾患・奇形症候群においては、医療の最初のステップである診断の確定が極めて重要である。今回、昨年までに確立された診断基準・診療指針を見直し、次世代シーケンサーの有用性も確認した。また、同様に難病バンク細胞寄託も見直しを行い、システムに反映した。

B．研究方法

診断基準見直し：

ヤング・シンプソン症候群は、1987年に顔貌異常、先天性心疾患、甲状腺機能低

下症、重度精神遅滞を呈する原因不明の奇形症候群で、その病因・病態の解明が進みつつある。臨床像は極めて均一であり、症候群としても明確な疾患範疇として確立できることがわかった。2011年に海外のグループにより責任遺伝子がKAT6Bと特定されて以降、遺伝子レベルでの正確な診断に基づく診療指針の確立が重要となっている。これまで収集された診断確定症例の各臨床症状を見直し、新たに診療指針をチェックリストとしてまとめた。合併症の羅列でなく、成長・発達ごとの指針となるように配慮した。

KAT6B 変異スクリーニング体制の整備：

これまで、変異が集中するKAT6B exon 18を中心に分析を進めてきたが、exome解析により exon 16に新規の変異症例を経験したことから、全エクソンの迅速診断システムの確立が重要と考え、次世代シーケンサーを用いた変異スクリーニング体制

を確立した。KAT6B 遺伝子全 exon18 領域を 7 つの PCR 産物でカバーできるようにプライマーを設計し、PCR 産物 (LA-PCR を併用) を Nextera (Illumina) で処理し (ライブラリー化)、卓上型次世代シーケンサー MiSeq (Illumina) を用いて、解析をおこなった。

C . 研究結果

KAT6B 変異スクリーニング体制の整備：

変異スクリーニングを目的とする検体を極めて効率的に迅速に解析するシステムを確立した。その結果、10 - 15 サンプルは同時解析が可能であることを確認した。このことにより疑い例の迅速解析が可能となった。また、read depths は極めて高く (数千以上)、その信頼度も高いことが確認できた。また、この手法により、収集新規サンプルに変異陽性を検出した。

診断未定 2 例についてマイクロアレイ染色体 (SurePrint G3 8x60k、Agilent Technologies) で、KAT6B を含むゲノム微細欠失を検出した。微細欠失によるヤング・シン普森症候群はこれまで報告がなく、新しい発症メカニズムおよび病態の検討に極めて有用な症例と考えられた。

診断時基準の見直し：

平成 24 年度研究までに確立された自然歴に基づく医療管理プロトコールに改訂を行った。大きな修正点は、今回 KAT6B を含む領域のゲノム微細欠失症例が 2 例検出されたことである。現在まで報告がなく、新しい疾患概念の可能性がある。これまで、重症度分類を導入するまでもなく全例重症例であったが、ゲノム微細欠失症例は、眼瞼裂狭小や長い指などの骨格特性など中核症状は従来であるが、精神遅滞は中

等度で身辺自立も達成可能である範囲と考えられた。これらの事実により、診断基準の見直しと、医療管理プロトコールの見直しを行った。また、視覚的に医療管理の全体が把握できるように、診療におけるチェックリストを作成した。

診断基準 (平成 25 年度版)

- 1) 特徴的な顔貌
- 2) 精神遅滞：中等度から重度
- 3) 眼症状：眼瞼裂狭小を必須として付随する弱視・鼻涙管閉塞など
- 4) 骨格異常：内反足など
- 5) 内分泌学的異常：甲状腺機能低下症
- 6) 外性器異常：主に男性で停留精巣および矮小陰茎

補助項目：羊水過多、新生児期の哺乳不良、難聴、行動特性、泌尿器系異常。遺伝子診断により KAT6B 遺伝子に疾患特異的変異を検出する。また、マイクロアレイ染色体等で KAT6B を含む 10q22.2 領域の微細欠失を原因とすることもある。

除外診断：

他の奇形症候群あるいは染色体異常症を除外できる。特に眼瞼裂狭小・眼瞼下垂・逆内眼角贅皮症候群 (あるいは眼瞼裂狭小症候群；Blepharophimosis ptosis epicanthus inversus syndrome BPES) との鑑別は重要。一般に BPES では精神遅滞は目立たないが、微細欠失型の場合は精神遅滞、成長障害、関節症状などを合併することがあり、混同されやすく注意が必要である。また、他の染色体異常症 (上述 BPES 微細欠失型 3q22.3 欠失症候群も含め) を除外する必要がある。

D . 考察

ヤング・シンプソン症候群の診断システムとして、次世代シーケンサーを用いた新しい変異スクリーニング体制を確立した。これにより従来のサンガー法によりシーケンス解析からよりコストダウンを図った迅速な解析が可能となった。また、変異モザイクも高い精度で検出できることが他の疾患で確認されていることから(自験症例)、今後正確な診断が、疾患概念の拡大につながるかもしれない。

ゲノム微細欠失による新たな2症例を診断し得たことは注目に値する。本疾患はほぼ全例 KAT6B の truncated mutations である。このことは、truncated mutation がそのままハプロ不全としての発症メカニズムを意味するわけではなく、変異アレルの転写産物が発症に対して何らかの影響を及ぼしていることを意味するかもしれない。治療戦略を検討するうえで極めて重要なデータとなることが予想される。しかし、先天異常疾患の多くは、発生初期に重要な機能を果たしている遺伝子であり、出生後の遺伝子の機能解析は病態解明に結びつかない場合が多い。したがって、本疾患もiPS細胞化によるヒストン修飾の状況の詳細な検討が今後の課題と考えられた。

今回、昨年までの診療指針に続き、診療におけるチェックリストを作成した。乳幼児期から成人期にいたるまでの診療のポイントや検査項目を視覚的に分かりやすく、診療に携わる一般小児科・内科医でも理解し、さらに、親の理解の補助となる形式とした。長期的なフォローでは、見落とされがちな問題をリスト化することにより見落としがないような形式になっている。今後は、この形式を多数症例の検討で

さらに詳細にまとめ、個体差も考慮する形式を目指している。

E . 結論

ヤング・シンプソン症候群の診療指針・健康管理チェックリストをまとめた。従来病態が不明とされてきた希少難治性疾患である奇形症候群の診療指針を明らかにすることは極めて重要である。医療サイドの理解が得られ、合併症管理に有用となる。さらに自然歴に関する情報は、将来に対する親の不安を取り除くことを可能とし、結果として長期的予後の改善が期待できる。さらなら疾患の拡大と治療を目指した基礎研究の推進が課題である。

F . 研究発表

1 . 論文発表

- 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(1):173-80.
- 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.

2. 学会発表

黒田友紀子、大橋育子、井田一美、成戸卓也、升野光雄、黒澤健司 Marfan 類縁疾患に対する次世代シーケンサーを用いたターゲットシーケンス解析 第 36 回日本小児遺伝学会学術集会 2013.4.18. 広島

黒田友紀子、大橋育子、高野亨子、和田敬仁、小坂仁、松井潔、黒澤健司 先天奇形症候群での次世代シーケンサーによる網羅的遺伝子解析. 第 116 回日本小児科学会学術集会 2013.4.19-21. 広島

黒田友紀子、大橋育子、高野亨子、和田敬二、松井潔、小坂仁、黒澤健司 次世代シーケンサーを用いた小児神経疾患のターゲットシーケンス解析のワークフロー. 第 55 回日本小児神経学会学術集会 2013.5.30-6.1 大分

黒田友紀子、大橋育子、松浦久美、西川智子、黒澤健司 次世代シーケンサーを用いた遺伝子解析における遺伝カウンセリング. 第 37 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会 2013.6.20-23.

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

成戸卓也、黒田友紀子、大橋育子、黒澤健司 ベンチトップ型次世代シーケンサーを用いた小児疾患ターゲットシーケンスの臨床応用 日本人類遺伝学会第 58 回大会 2013.11.20-23. 仙台

大橋育子、黒田友紀子、成戸卓也、真鍋理一郎、吉武和敏、池尾一穂、黒澤健司 エクソーム解析により新規疾患関連遺伝子変異を同定した多発奇形・発達遅滞同胞例 日本人類遺伝学会第 58 回大会 2013.11.20-23. 仙台

黒田友紀子、大橋育子、成戸卓也、高野亨子、和田敬仁、黒澤健司 Ciliopathy (Joubert 類縁疾患) パネルを用いた網羅的遺伝子解析 日本人類遺伝学会第 58 回大会 2013.11.20-23. 仙台

G. 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

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

**ヒストン修飾異常症としてのヤング・シンプソン症候群と
Kabuki 症候群の臨床像の比較検討**

研究分担者 升野 光雄
川崎医療福祉大学 医療福祉学部 医療福祉学科 教授

研究要旨

ヤング・シンプソン症候群原因遺伝子産物 KAT6B/MYST4 は、MOZ/MORF 複合体の一部をなし、histone acetyltransferase 活性を有する。一方、Kabuki 症候群原因遺伝子産物 MLL2 も同様にヒストン修飾を担う。今回、我々は上述の知見からヤング・シンプソン症候群と Kabuki 症候群の臨床像を比較し、ヒストン修飾異常症の特徴の抽出を試みた。骨格異常、精神遅滞、特徴的な行動特性を示すこと、特異的顔貌など、まったく異なる奇形症候群でありながら、特徴を示す領域が極めて共通していることがわかった。これらがすべてヒストン修飾異常症の特徴としてあげるべきか現時点では確定できないが、長期にわたる自然歴研究が重要であることは明らかである。Kabuki では腫瘍発生が医学管理上重要であるが、ヤング・シンプソン症候群では今のところ報告がない。さらにまた、他のヒストンアセチル化を担う転写因子を原因とする例の可能性も視野に入れる必要がある。次世代シーケンサーによる網羅的解析や iPS 細胞を用いた機能解析がこうした先天性のヒストン修飾異常症の全貌を明らかにしてくれるかもしれない。

共同研究者

山内泰子 川崎医療福祉大学医療福祉学部
医療福祉学科准教授

A . 研究目的

ヤング・シンプソン症候群は、1987 年の症例報告に始まり、日本からの追加報告（Masuno, Am J Med Genet, 1999; Kondoh, Am J Med Genet, 2000）により、疾患の全体像が明確にされた。その病因・病態は長く不明であったが、Clayton-Smith ら(2011) によって Exome 解析により責任遺伝子が KAT6B/MYST4 と同定され、後に

Genitopatellar 症候群も KAT6B/MYST4 が原因であることが判明した（Simpson et al., 2012; Campeau et al., 2012）。KAT6B/MYST4 は、10q22.2 にマップされ、MOZ/MORF 複合体の一部をなし、histone acetyltransferase を有する。KAT6B は、RUNX-2 依存性の転写活性に必要で、脳の発生に重要な働きを示す。

一方、Kabuki 症候群は下眼瞼の外反を伴う切れ長の眼瞼裂などからなる特徴的顔貌、骨格異常、特異な皮膚紋理、精神遅滞、低身長、易感染性など、様々な合併症を特徴とする奇形症候群である。Niikawa

ら（1981）と Kuroki ら（1981）が報告したことから、Niikawa-Kuroki 症候群とも呼ばれる。Exome 解析により責任遺伝子として Histone-lysine N-methyltransferase MLL2（Mixed lineage leukemia 2）が同定されて以降、臨床診断に加えて遺伝子診断が導入されているが、変異検出率は 50 - 80% で診断の際には注意を要する。また、第 2 の責任遺伝子として *KDM6A* が同定され、臨床的診断例の約 10% に変異が検出される。

今回、我々は上述の知見からヤング・シンプソン症候群と Kabuki 症候群の臨床像を比較し、ヒストン修飾異常症の特徴の抽出を試みた。

B．研究方法

本研究班での遺伝子解析で診断が確定したヤング・シンプソン症候群症例 5 例の臨床症状と研究分担者が直接解析および医療管理に関わった Kabuki 症候群症例の臨床特徴を比較し、文献的考察を加えた。（倫理面への配慮）解析にあたっては施設内倫理審査を経たのちに、本人あるいは代諾者（主に親）の文書による同意を得て行った。

C．D．研究結果と考察

Kabuki 症候群において、長くその責任遺伝子は不明であったが、2010 年に海外のグループと日本のグループの共同研究により MLL2（12q13.12）と同定された。MLL2 は、全長 36.3kb で 54 エクソンからなり、5537 個のアミノ酸をコードしている。MLL2 は H3K4 N-methyltransferase として、遺伝子発現とクロマチン構造を初期発生の段階で制御しているとされているが、Kabuki 症候群の上述の個々の症状における影響はほとんどわかっていない。体

細胞変異として、MLL2 は急性骨髄性あるいはリンパ性白血病で、KDM6A は腎細胞癌、多発性骨髄腫で、原因遺伝子として知られてきた。遺伝子変異は、MLL2 のハプロ不全をきたす nonsense 変異や frameshift が多いが、missense 変異も散見する。変異は MLL2 の全領域にわたるが、特に exon 39, 40 など 3' 側に偏る傾向がある。変異が検出されるのは臨床診断例の 56-76% とされる。変異が検出されない例では臨床的に非典型例が多い。浸透率は 100% であるが、表現型の差は大きい。KDM6A は、Histone 3 trimethyl-lysine 27（H3K27me3）の脱メチル化を担い、しかも MLL2/3 による H3K4 のメチル化と連動している。KDM6A は、X 染色体上にあり不活化を受けないが、実際には不活化 X 染色体上の KDM6A の発現は低下している。臨床症状の性差の検討が必要である。

一方、ヤング・シンプソン症候群もヒストン修飾を担う KAT6B の異常であり、MLL2 の変異同様に機能喪失（殆どが non-sense 変異か frameshift 変異）である。骨格異常、精神遅滞、特徴的な行動特性を示すこと、特異的顔貌など、まったく異なる奇形症候群でありながら、特徴を示す領域が極めて共通している。これらがすべてヒストン修飾異常症の特徴としてあげるべきものか現時点では確定できないが、ヤング・シンプソン症候群の遺伝子レベルで明らかとなる症例の蓄積と長期にわたる自然歴研究はその答えを与えてくれるかもしれない。Kabuki 症候群では腫瘍発生が散見されるが、ヤング・シンプソン症候群では今のところ報告がない。慎重なケアが必要である。また、診断が未定の多発奇形症例に他のヒストンアセチル化を担う転写産物の異常症例が存在するのも極

めて興味深い。次世代シーケンサーによる網羅的解析や iPS 細胞を用いた機能解析がこうしたヒストンアセチル化異常症の全貌を明らかにしてくれるかもしれない。

E . 結論

先天性のヒストン修飾異常を原因とするヤング・シンプソン症候群と Kabuki 症候群の臨床症状の比較をおこなった。まったく原因遺伝子が異なりながらその臨床特徴に多くの共通点があり、新しい疾患概念の可能性が考えられた。Kabuki 症候群では腫瘍発生もあり、ヤング・シンプソン症候群の医療管理上共通点を考慮に入れることは重要と思われた。今後、iPS 細胞での解析や次世代シーケンサーを用いた解析が課題となる。

F . 研究発表

1 . 論文発表

Ishikawa A, Enomoto K, Tominaga M, Saito T, Nagai J, Furuya N, Ueno K, Ueda H, Masuno M, Kurosawa K. Pure duplication of 19p13.3. Am J Med Genet A. 2013;161(9):2300-4.

2 . 学会発表

黒田友紀子、大橋育子、井田一美、成戸卓也、升野光雄、黒澤健司. Marfan 類縁疾患に対する次世代シーケンサーを用いたターゲットシーケンス解析.第 36 回日本小児遺伝学会学術集会(2013 年 4 月 18 日、広島)

大橋育子、黒田友紀子、古谷憲孝、升野光雄、黒木良和、黒澤健司. 遺伝外来受診集団を手掛かりとしたダウン

症候群発生頻度の動向.第 116 回日本小児科学会学術集会(2013 年 4 月 19 日、広島)

富永牧子、黒田友紀子、松井 潔、古谷憲孝、升野光雄、黒澤健司. 新しいゲノム病 13q12 欠失症候群の 1 例.第 116 回日本小児科学会学術集会(2013 年 4 月 21 日、広島)

峠 和美、山内泰子、大西敬子、升野光雄、黒木良和. 出生後のダウン症候群の診断告知の時に、医療者が親へ伝える情報. 第 37 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会(2013 年 6 月 21 日、川崎)

大西敬子、山内泰子、峠和美、黒木良和、升野光雄. FileMaker Pro 11 を用いた遺伝カウンセリング記録作成ツールの作成. 第 37 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会(2013 年 6 月 22 日、川崎)

大橋育子、黒田友紀子、井田一美、成戸卓也、永井淳一、水野誠司、升野光雄、黒澤健司. マイクロアレイ染色体検査における「臨床的意義不明」の結果報告と問題点. 第 37 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会(2013 年 6 月 22 日、川崎)

G . 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

ヤング・シンプソン症候群の長期的医療管理

研究分担者 近藤達郎

みさかえの園総合発達医療福祉センターむつみの家 診療部長

研究要旨

ヤング・シンプソン症候群は顔貌異常、先天性心疾患、甲状腺機能低下症、重度精神遅滞を特徴とする疾患である。班研究でその実態調査を行ったのと併せて、長崎県内を中心にして臨床診断がつきにくい奇形症候群患者の診断及び診断がついた遺伝性疾患についての遺伝カウンセリングのシステムの確立が出来つつある。このシステムからこれまで4例のヤング・シンプソン疑いの患者が示されて、3名は神奈川県立こども医療センターに遺伝子解析を依頼、残りの1名はその旨の説明を主治医にお願いしている所である。今後の症例のさらなる蓄積によって、本疾患に遺伝的多様性があるか否かなどが判明する可能性がある。

A. 研究目的

ヤング・シンプソン症候群は、これまでの報告から眼裂狭小などの特異顔貌、先天性心疾患、甲状腺機能低下症、重度精神遅滞などを呈する疾患である。本研究班の実態調査に併せ、長崎県内を中心に相談出来る体制を構築し、ヤング・シンプソン症候群の可能性のある患者を発掘していくことを目的とする。

B. 研究方法

分担研究者が現施設に就職し、総合発達外来が立ち上がるのと同時に長崎県を中心とした小児科医へ本外来の周知を図ると同時に、封書などでの診断の依頼に応えるようにした。

(倫理面への配慮)

主治医から診断不明の患者およびその家族に当園の分担研究者に診断の依頼を行う旨、および更に場合によっては分担研究者が他の専門医に相談することもあり得る旨を口頭および文書で承諾をとっていただいた上でやっている。

C. 研究結果

みさかえの園総合発達医療福祉センター

むつみの家において「総合発達外来」が開設された平成19年6月から延べ外来数は、393（平成19年）、1590（平成20年）、2215（平成21年）、2631（平成22年）、3475（平成23年）、4105（平成24年）、4511（平成25年）と確実に増加傾向を示している。封書などの相談も年間30例程度あっている。これらを利用しての相談でヤング・シンプソン症候群疑いの症例はこれまで4例あった。それぞれは福岡県2例（北九州市立総合療育センター、産業医科大）、佐賀県1例（佐賀大学）、長崎県1例（長崎大学）であった。産業医科大の症例は、現在主治医が遺伝子解析のことも含め、家族と相談中である。他の3例については、各主治医を介して、神奈川県立こども医療センターに遺伝子解析を依頼したが、今のところ、KAT6B 遺伝子異常を検出できていない。

現在、当センターでフォローしているKAT6B 遺伝子異常のあるヤング・シンプソン症候群者は安定した生活を送っている。IPS細胞の依頼を現在行っているところである。

D. 考察

長崎県は医学部のある大学が長崎大学しかなく、その歴史も 1857 年創立と古いことも関係してか、多くの病院医師が長崎大学医学部出身である。そのため、診療連携が行いやすい環境下にあるのかも知れない。分担研究者は長年、長崎大学病院で遺伝性疾患患者の診療にあたり、胴病院遺伝カウンセリング室で遺伝カウンセリングを行ってきたこともあり、現在のセンターでの遺伝性疾患患者の診断・フォローなども連携が出来つつある。今後もこのシステムを堅持しながら、ヤング・シンプソンの長崎県内外の患者の発掘に努める所存である。

E. 結論

長崎県内外で診断不明の奇形症候群患者についてのみさかえの園総合発達医療福祉センターむつみの家を介したコンサルト体制が大分整備されてきている。このシステム

を体制にして、ヤング・シンプソン患者の診療を深めていきたい。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表: 関連するもので筆頭となったものはなし。

2. 学会発表: 関連するもので筆頭となったものはなし。

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

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

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

KAT6B 領域の微細欠失を有する男児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

ヤングシンプソン症候群は、眼瞼裂狭小を主とする眼症状、骨格異常、甲状腺機能低下症、外性器異常、精神遅滞などを特徴とする先天奇形症候群である。2011年にその責任遺伝子としてKAT6Bが同定され、その臨床像やアレリックな疾患が明らかにされているが、先天異常症候群全体の中ではその頻度が少なくその臨床像や鑑別診断についても十分な報告がない。

今回新生児期から眼瞼裂狭小を呈し当初眼瞼裂狭小症候群の一つと考えられていた多発奇形/精神遅滞（MCA/MR）の一例において、マイクロアレイ解析でKAT6B領域の微細欠失を有する男児例を経験した。KAT6Bを欠失領域の遠位に含む約1.6Mbの欠失であり、KAT6Bのハプロ不全を呈すると考えられる。臨床症状として、従来のKAT6B変異のヤングシンプソン症候群に報告されている成長障害や関節症状、甲状腺機能異常が無く、精神遅滞の程度も軽度であった。今後の症例の蓄積と機能解析による検討が必要であろう。

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）

れる。今回、乳児期に眼瞼裂狭小を呈し当初眼瞼裂狭小症候群の一つと考えられていた多発奇形/精神遅滞（MCA/MR）の一例において、マイクロアレイ解析で

A．研究目的

ヤングシンプソン症候群は1987年にYoungとSimpsonによって初めて報告された先天異常症候群である。2011年にその責任遺伝子としてKAT6Bが同定され、その臨床像やアレリックな疾患が明らかにされた。その後も本邦を含めて報告があったが、1000を越える小児の先天異常症候群の中ではその知名度は高くないため報告例が少ない。

ヤングシンプソン症候群の診断は主たる症状である眼瞼裂狭小を契機になされることが多いと考えら

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眼瞼裂狭小と精神遅滞を有する。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た。遺伝学的検査としてのマイクロアレイ解析（Human Genome CGH Microarray 60K Kit (Agilent Technologies, Santa Clara, CA)の結果及び過去の報告情報を交えて考察す

る。

(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 6歳男児。近親婚のない健康な両親(出生時母 27歳、父 44歳)の第2子として正期産にて出生。出生体重 3514g、身長 51cm、頭囲 35.5cm。新生児期には特記すべき異常や哺乳力不良は認められていない。3ヶ月時に眼瞼下垂/眼裂狭小と特徴的顔貌を指摘されて某大学病院で染色体検査、脳画像検査、聴力などのスクリーニングを受けたが特記すべき異常は無かった。

運動発達の遅れはなく始歩 11ヶ月。1歳時斜視が目立つようになる。2歳時に眼瞼下垂に対して眼瞼形成術。

主な身体的特徴

全身:出生時の計測値は標準範囲内(前述)。

3歳時身長+1.5SD、体重+2SD、頭囲+0.1SD。

頭頸部:耳介は形成の異常があり耳介の位置は低く後方回転している。眉毛は薄く上方に凸である。鼻は低く鼻根部は幅広く扁平。頭髪の量は標準的である。

眼:眼瞼裂狭小、眼間開離を認める。



(図1) 患児の手指形態

四肢:特記すべき異常なし。母指及び母趾の大きさは他の指趾と比べて標準的な大きさ。

歯牙:歯牙早期萌出、及び軽度のエナメル質の低形成を認める。

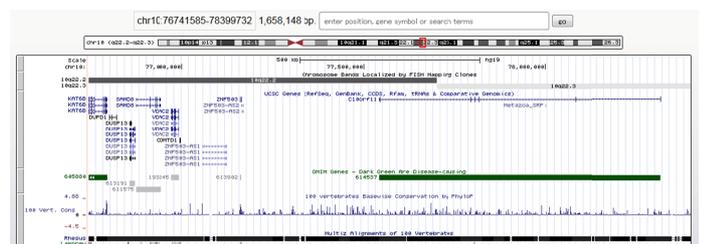
その他:甲状腺機能正常。

発達: 始歩 11ヶ月。2歳児の KIDS 乳幼児発達スケールで総合発達指数 96(運動 108, 言語理解 84、表出言語 60以下)。

性格:人なつっこい性格である。

遺伝学的検査:

染色体 G バンド分染法にて 46,XY 正常男性核型、アジレント社 Array-CGH (Human Genome CGH Microarray 60A Kit, Agilent Technologies, Santa Clara, CA)にて、arr 10q22.2q22.3(76,741,585-78,399,732) x 1 log2 ratio=-0.789 の結果を得た。マイクロアレイで認めた欠失を確認するため、該当する領域の BACclone RP11-77G23 (10q22.2763-76.5Mb)をプローブに、CEP10 をコントロールとして分裂核 FISH を行い、全ての細胞において欠失を確認した。



D. 考察

2011年にClayton-Smithらは典型的な症状を有する4例の全エクソン解析によりKAT6Bのヘテロ変異を確認し、さらに複数例にKAT6B変異を同定し本遺伝子をヤング・シンプソン症候群の原因として報告した。また翌2012年に同じくKAT6Bの新生変異がGenitopatellar症候群の原因となる事をYoungらが示した。

KAT6Bはヒストンアセチルトランスフェラーゼをコードする遺伝子であり、Rubinstein-Taybi症候群やKabuki症候群と同様に、広義のヒストンのアセチル化/メチル化異常症の一つに分類される。

ヤングシンプソン症候群の既報告例はKAT6Bの

、数塩基の欠失やナンセンス変異を含めたtruncating mutationであり、KAT6Bの全領域を含む本症例は同様の症状を有すると考えられる。本症例の欠失領域にOMIM遺伝子は他にホモ変異にてAlbimismを発症する遺伝子が存在するのみである。

本症例は臨床的には運動発達は正常であり言語発達遅滞を主徴とする軽度の精神遅滞のみであり、眼瞼裂狭小以外には内部奇形も無い。体格は正常標準に比して大きく、関節症状や内分泌異常、成長障害、長い母指など、ヤングシンプソン症候群やGenitopatellar症候群の変異陽性例に特徴とされる所見も認められなかった。身体所見だけから本症例をヤングシンプソン症候群と診断することは困難であると考えられた。今後の症例の蓄積と機能解析による検討が必要であろう。

E. 結論。

Young Simpson症候群の原因遺伝子であ

る、KAT6B領域の微細欠失を有する男児例の臨床像について検討した。従来のKAT6B変異のヤングシンプソン症候群に報告されている成長障害や関節症状、甲状腺機能異常が無く、精神遅滞の程度も軽度であった。

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, Saitsu 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, 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 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, Saitsu H, Niikawa N, Matsumoto N.

KDM6A Point Mutations Cause Kabuki Syndrome.

Hum Mutat. 2013 Jan;34(1):108-10

10) 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

Dec;158A(12):3112-8.

11) Yagihashi T, Kosaki K, Okamoto N, Mizuno S, Kurosawa K, Takahashi T, Sato Y, Kosaki R.

Age-dependent change in behavioral feature in Rubinstein-Taybi syndrome.

Congenit Anom (Kyoto). 2012

Jun;52(2):82-6.

12) 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

Jun;158A(6):1292-303.

13) 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, Saito H, Miyake N, Matsumoto N.

Mutations affecting components of the SWI/SNF complex cause Coffin-Siris syndrome.

Nat Genet. 2012 Mar 18;44(4):376-8

14) Naiki M, Mizuno S, Yamada K, Yamada Y, Kimura R, Oshiro M, Okamoto N, Makita Y, Seishima M, Wakamatsu N.

MBTPS2 mutation causes

BRESEK/BRESHECK syndrome.

Am J Med Genet Part A 2012.158A:97-102.

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、鈴森伸宏、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
2. 実用新案登録
3. その他

ヤング・シンプソン症候群の内分泌学的特性の検討 - 4 -
（成長および成長ホルモン分泌）

研究分担者 安達昌功

地方独立行政法人神奈川県立病院機構

神奈川県立こども医療センター内分泌代謝科 部長

研究要旨

ヤング・シンプソン症候群 8 名（男児 6 名、女児 2 名）における身長・体重増加および成長ホルモン分泌能につき後方視的に検討した。出生時体重は 1,090g ~ 3,920g に分布し、3 名が 2,500g 未満の低出生体重児であった。1 歳時の身長 SDS は、+1.49SD の 1 例を除き、-4.74 ~ -0.75 に分布し、同様に 3 歳時の身長 SDS は、+0.77SD の 1 例を除き、-3.57 ~ 0.97 であった。以後、5 歳時は -2.30 ~ -0.46 (n=6)、7 歳時は -2.09 ~ -0.32 (n=5) で推移した。最終身長に到達していた症例は、男児 2 例（163.8cm、170.0cm）および女児 1 例（148.8cm）であった。血清 IGF-1 値測定は 3 例において実施されており、すべて年齢別正常範囲内であった。本症候群では、出生時サイズはほぼ正常であり、生後 1 年目から成長の鈍化をきたすことが示された。成長ホルモン分泌能に問題は無く、思春期遅発と相まって、最終的には重度の低身長とは至らないことが示唆された。

共同研究者

室谷 浩二

（神奈川県立こども医療センター 内分泌代謝科）

朝倉 由美

（神奈川県立こども医療センター 内分泌代謝科）

花川 純子

（神奈川県立こども医療センター 内分泌代謝科）

大戸 佑二

（神奈川県立こども医療センター 内分泌代謝科）

つき検討を加えた。

B. 研究方法

当院にてヤング・シンプソン症候群と診断された 8 症例につき、診療録より身長・体重に関連する情報を抽出し、2000 年度版の日本人基準値と比較した。また、血中 IGF-1 濃度測定がなされている場合は、そのデータも検討に加え、文献上の日本人小児正常値と比較した。

（倫理面への配慮）

今回の検討は、医療上必要とされた診療行為を対象とし、診療録に残された情報を集積したものである。

A. 研究目的

われわれのこれまでの検討では、ヤング・シンプソン症候群では甲状腺機能低下症合併がほぼ必発であり、また、特に男児でより重度の性腺機能低下症の併発を認めている。今年度は、成長ホルモン分泌能に注目し、自験例の成長パターンおよび血中 IGF-1 濃度に

C. 研究結果

1) 成長パターン

出生時、1 歳時、3 歳時、5 歳時の身長測定値を別表に示す。出生時体重は 1,090g ~ 3,920g に分布し、3 名が 2,500g 未満の低出生体重児で

あった。1歳時の身長 SDS は、+1.49SD の 1 例を除き、-4.74 ~ -0.75 に分布し、同様に 3 歳時の身長 SDS は、+0.77SD の 1 例を除き、-3.57 ~ 0.97 であった。以後、5 歳時は -2.30 ~ -0.46 (n=6)、7 歳時は -2.09 ~ -0.32 (n=5) で推移した。最終身長に到達していた症例は、男児 2 例 (163.8cm、170.0cm) および女児 1 例 (148.8cm) であった。

2) 血中 IGF-1

血清 IGF-1 値測定は 3 例において実施されており、すべて年齢別正常範囲内であった。

8 歳男児例: 480 ng/mL

14 歳女児例: 350 ng/mL

5 歳女児例: 314 mg/mL

D. 考察

本症候群では、出生時サイズはほぼ正常であり、生後 1 年目から成長の鈍化をきたすことが示された。これには、哺乳・摂食不良による栄養障害の関与、および心疾患や呼吸障害のどの身体的合併症による成長障害の関与が想定される。

詳細な成長ホルモン分泌検査は施行されておらず、また血中 IGF-1 測定も 3 例においてのみなされていた。しかし、血中 IGF-1 値は全く正常で

あり、また、3~7 歳において身長 SDS 値が低減傾向を示さなかったことは、成長ホルモン分泌能に問題は無いことを強く示唆する。このことは、最終身長がほぼ正常域であったこととも合致する。われわれが明らかにした、本症候群における思春期遅発も、最終身長の正常化に寄与した可能性が想定される。

E. 結論

ヤング・シンプソン症候群において、成長ホルモン分泌能が重度に障害されることはまれである。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

別表

ID	性別	出生体重	1 歳時 HtSDS	3 歳時 HtSDS	5 歳時 HtSDS	7 歳時 HtSDS
1	M	2,390 g	-1.54	-1.14	-0.46	-0.32
2	M	2,800 g	-1.07	-1.4	-1.05	-0.42
3	M	3,400 g	-1.15	-1.03	-1.81	-1.9
4	M	2,465 g	-0.75	-0.97	-1.91	-1.7
5	M	2,410 g	1.49	0.77		
6	M	3,920 g				
7	F	2,785 g	-1.62	-2.17	-2.3	-2.09
8	F	1,090 g	-4.74	-3.57	-2.08	

M: 男児, F: 女児, HtSDS: 身長SDスコア