

2014/5053A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

Kenny-Caffey症候群類縁疾患の実態調査と

診断指針作成のための研究

平成26年度 総括研究報告書

研究代表者 北中 幸子

平成27（2015）年 5月

目 次

I. 総括研究報告

Kenny-Caffey症候群類縁疾患の実態調査と診断指針作成のための研究——1

北中幸子

A. 研究目的	2
B. 研究方法	2
C. 研究結果	3
D. 考察	4
E. 結論	5
F. 健康危険情報	5
G. 研究発表	5
H. 知的財産権の出願・登録状況	8
I. 図表	9
(添付資料1) 一次調査のアンケート依頼用紙	15
(添付資料2) 一次調査のアンケート回答用紙	17
(添付資料3) 二次調査のアンケート依頼用紙	21
(添付資料4) 二次調査のアンケート回答用紙	23
(添付資料5) 遺伝子解析説明同意書	29

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----37

III. 研究成果の刊行物・別刷 -----39

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
平成26年度 総括研究報告書

Kenny-Caffey 症候群類縁疾患の実態調査と診断指針作成のための研究
研究代表者 北中幸子 東京大学大学院医学系研究科小児医学講座准教授

研究要旨

Kenny-Caffey症候群(KCS)は、著明な低身長、低カルシウム血症、長管骨の骨膜肥厚、目の異常を伴う希少難治性症候群である。我々は、2013年に、Kenny-Caffey症候群2型の原因遺伝子が*FAM111A*遺伝子であることを同定した。この遺伝子は、より重症で生命予後不良のosteocraniostenosis の原因でもあることも同年に報告された。一方、Kenny-Caffey症候群1型は、HRD (hypoparathyroidism-retardation-dysmorphism)症候群と同じ*TBCE*遺伝子が原因である。ところが、疾患の希少性から、これらKenny-Caffey症候群とその類縁疾患の疾患概念は、まだ確立していない。この研究の目的は、Kenny-Caffey症候群類縁疾患の実態調査を行い、病型分類を行い、診断指針を作成することにより、Kenny-Caffey症候群類縁疾患の疾患概念を確立することである。

全国患者調査は、当研究機関の倫理審査の承認を得た後、関連する学会の調査協力を承認のもと、調査票を学会事務局より送付した。一次調査にて、105名からの回答があり、その中の6施設においてKCS類縁疾患の診療経験があった。この6施設に二次調査を行ったところ、4例について回答があり、内訳は、KCS 1例、KCS 疑い 1例、OCS 1例、低カルシウム血症を伴う低身長症 1例であった。同意の得られた1例と二次調査依頼中の1例について、KCSの原因として報告されている*TBCE*遺伝子および*FAM111A*遺伝子の翻訳領域の解析を行った。また、これまでの研究報告および当施設の研究実績をもとに、遺伝子診断システムの構築を行った。

本調査によりKCS類縁疾患は、非常に稀であることが判明した。診断の契機としては、低カルシウム血症、発育遅延、特異顔貌であった。一方で、依然として医師の知識不足により、この調査に含まれなかった例も少なからずあると考えられ、今後、一般人を含めて、ホームページ等で広く情報提供が必要であると思われた。

研究分担者 磯島豪 東京大学大学院医学系研究科小児医学講座助教

A. 研究目的

Kenny-Caffey 症候群(KCS)は、著明な低身長、副甲状腺機能低下症、長管骨の骨膜肥厚と髄質の狭小化、大泉門の開大と閉鎖遅延、目の異常を伴う症候群である。新生児期から低カルシウム血症によりけいれんを起し、成長障害を伴うため著明な低身長を呈する。本症候群は、精神発達遅滞を伴い常染色体劣性遺伝の 1 型 (OMIM#244460) と、精神発達遅滞を伴わず常染色体優性遺伝をする 2 型 (OMIM#127000) に分類されている。KCS1 型は、1998 年にクウェートの近親婚の 8 家系の連鎖解析から原因遺伝子が常染色体 1q42-43 にあることが報告され、2002 年に *TBCE* (tubulin chaperone E) 遺伝子が原因であることが明らかにされた。KCS2 型は、文献上も報告数が少なく日本においても、これまで 5 例の散発例しか報告されておらず、*de novo* の変異による単一遺伝子異常が原因として想定されていたが、2013 年にスイスのグループと私どものグループが、エクソームシーケンズ解析により *FAM111A* 遺伝子が原因であることを明らかにした。一方で KCS1 型の原因遺伝子である *TBCE* 遺伝子は、精神発達遅滞を伴う HRD (hypoparathyroidism・retardation-dysmorphism) 症候群の原因でもあること

も報告されており、KCS2 型の原因遺伝子である *FAM111A* 遺伝子は、子宮内発育遅延、著明に細い長管骨、頭蓋骨の骨化不全、顔面形成異常、脾臓の無形成を伴う予後不良の症候群である Osteocraniostenosis (OCS) の原因であることも報告されており、これらは KCS 類縁疾患と考えられている。さらに低カルシウム血症を伴う均整のとれた低身長の児の中には、*TBCE* 遺伝子や *FAM111A* 遺伝子が原因である児が存在する可能性がある。しかしながら、KCS とその類縁疾患は希少疾患であるためその疾患概念が確立していない。

本研究では、KCS とその類縁疾患について実態調査を行い、その疾患概念を確立して診断基準を作成することを目的として行った。

B. 研究方法

当研究機関の倫理審査の承認を得た後、関連する学会に調査協力を依頼し、日本小児内分泌学会、日本未熟児新生児学会より、調査協力の承諾が得られた。2014 年 12 月末に、各学会の評議員に調査票を送付した。日本小児内分泌学会および日本未熟児新生児学会との評議員を対象にアンケート調査を実施した。日本小児内分泌学会、日本未熟児新生児学会の事務局より電子メールにて、一次調査を実施した (添付資料 1、2)。対象は、全国の KCS 類縁疾患 (KCS1 型、KCS2 型、HRD 症候群、OCS、低カルシ

ウム血症を伴う低身長症)患者であり、対象年齢の上限および下限は設けなかった。ただし、除外基準として、22q11.2 欠失症候群や、原因が判明している特発性副甲状腺機能低下症を挙げた。各疾患の臨床所見について、写真をつけた説明文を付した。

1 次調査にて診療ありと回答した施設の医師に対して、2 次調査票を送付した。2 次調査のアンケート内容は、具体的には、診断名、生年月、性別、家族歴、遺伝子解析実施の有無、発症/診断時年齢・身長・体重、出生時計測、低カルシウム血症時の血液検査・尿検査、表現型、治療内容等である(添付資料 3、4)。

また、これまでの研究報告および当施設の研究実績をもとに、遺伝子診断システムの構築を行った。

〈倫理面への配慮〉

a. 全国患者調査

疫学研究については、「疫学研究に関する倫理指針」「臨床研究に関する倫理指針」「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(平成 27 年 4 月より)」に則った。東京大学医学部倫理委員会に研究課題の申請を行い、「Kenny-Caffey 症候群類縁疾患の実態調査と診断指針作成のための研究」で承認を得た(東京大学医学部研究倫理審査 平成 26 年 12 月 第 10669 号)。データは機密性が担保された場所に保管し、パスワードがかかるスタンドアローンのコンピューター

で行った。各学会の評議員あての依頼は、学会理事長の承認のもと、学会事務局より送付した。回答は、学会事務局を通して、あるいは、同意があった場合は直接研究代表者あてに送付された。

b. 遺伝子解析研究

ヒト遺伝子解析研究については、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」「臨床研究に関する倫理指針」に則って行われた。すでに東京大学医学部ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会において倫理審査を受け、課題名「Kenny-Caffey 症候群 2 型の原因遺伝子の同定」(平成 22 年 6 月 22 日、G3060 号)で承認を受けた。本研究は当倫理委員会の規程に従い、説明文書・同意書に沿って担当医師が被験者もしくは代諾者に研究内容を説明し、同意書に署名をとった。

C. 研究結果

a. 全国患者調査

1 次調査にて、対象となった 393 名の評議員中 105 名からの回答があった(回答率 27%)。評議員は同一施設に複数いるが、現時点で全評議員の施設が把握できていなく計算できないが、施設あたりでは、最終回答率は 40%程度と見込まれる。その中の 6 施設において KCS 類縁疾患の診療経験があった。次に、診療経験があったと回答した 6 施設に 2 次調査を

行ったところ、4施設から4例についての回答があった(回答率66.7%)。残りの2例についても主治医と連絡を取って、アンケートを依頼しており、最終的には回答が得られる可能性が高いと考えている。

4例の内訳としては、KCS 1例、KCS 疑い 1例、OCS 1例、低カルシウム血症を伴う低身長症 1例であった。2次調査で得られた臨床情報のまとめについて表1に示した。

この調査以前にすでに確定診断されている4例を加えても、患者数は、全国で10例程度であった。

b. 遺伝子解析

4例の中から同意の得られた1例と2次調査依頼中の1例についてKCSの原因として報告されているTBCE遺伝子およびFAM111A遺伝子の翻訳領域についてサンガ法にて解析を行った。プライマーとその条件については下記表2の通りである。KCS疑いとされた低カルシウム血症、易感染性を伴う症例については、TBCE遺伝子およびFAM111A遺伝子ともに異常は認められなかった。KCS2型と診断された症例については、TBCE遺伝子には変異を認めなかったが、FAM111A遺伝子に図1に示すようなミスセンス変異(p.I310L)をヘテロ接合性に有していた。両親についても検索したところ、両親には本変異は認めず de novo

の変異であった。しかしながら、同変異はpolyphen2によるin silico解析ではbenignと予測され、病因となるかどうかについては、今後の症例の蓄積や機能解析が必要と考えられた。

c. 遺伝子診断システムの構築

Kenny Caffey 症候群及び類縁疾患の原因遺伝子は、現在のところFAM111AとTBCE遺伝子が判明している。当研究室でそれらの遺伝子解析を効率よく行えるように、解析体制を構築した(図2、表2、添付資料5)。これにより、該当症例の血液検体が得られれば、直ちに診断が可能である。現在までに疑い例を含めて7症例の解析を行い、4症例において変異が同定された。今まで解析した例では、FAM111A遺伝子の変異の種類が、病型によって限られているため、これらの変異の部位と病型との関連が疑われる。今後さらに症例を増やして解析することにより、遺伝子変異と症状の関連性がより明確となる可能性がある。これは、患者の予後予測、発症する可能性のある症状の予測、将来的には出生前診断という点で非常に有用である。

D. 考察

本調査によりKCS類縁疾患は、非常に稀であることが判明した。

診断の契機としては、低カルシウム血症

が4例であったが、発育遅延で紹介されたり、特異顔貌から紹介されたりしたものもいた。診断の契機として低カルシウム血症が多かった理由としては、KCS 類縁疾患としての調査の際に、低カルシウム血症を伴うものとして症例を集めたことによるバイアスがある可能性があるものの、KCS 類縁疾患を疑う上で低カルシウム血症は重要な症状であると考えられた。一方で、KCS2型の病因と考えられる *FAM111A* 遺伝子の変異 (R569H) を有するカルシウム血症を伴わない低身長 of KCS の症例も存在し、副甲状腺機能低下症の程度も症例により差があることが予想される。

E. 結論

KCS 類縁疾患の全国患者調査を行った。その結果、KCS 類縁疾患は非常に稀であることがわかった。一方で、医師の知識不足により、この調査に含まれなかった例も少なからずあると考えられ、今後、一般人を含めて、ホームページ等で広く情報提供が必要であると思われた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

1. Isojima T, Doi K, Mitsui J, Oda Y, Tokuhiko E, Yasoda A, Yorifuji T, Horikawa R, Yoshimura J, Ishiura H,

Morishita S, Tsuji S, Kitanaka S. A recurrent de novo *FAM111A* mutation causes Kenny-Caffey syndrome type 2. *J Bone Miner Res* 29:992-8, 2014

2. Isojima T, Harita Y, Furuyama M, Sugawara N, Ishizuka K, Horita S, Kajiho Y, Miura K, Igarashi T, Hattori M, Kitanaka S*. *LMX1B* Mutation with Residual Transcriptional Activity as a Cause of Isolated Glomerulopathy. *Nephrol Dial Transplant* 29:81-8, 2014.
3. Isojima T, Kushima R, Goishi K, Tsuchida S, Watanabe T, Takahashi N, Kitanaka S. Mineral status of premature infants in early life and linear growth at age three. *Pediatr Int.* 2015 Apr 10. doi: 10.1111/ped.12657. [Epub ahead of print]
4. Ersoy B, Kiremitci S, Isojima T, Kitanaka S. Successful intermittent intravenous calcium treatment via the peripheral route in a patient with hereditary vitamin D-resistant rickets and alopecia. *Horm Res Paediatr.* 2015;83(1):67-72. doi: 10.1159/000367711.
5. Tsuyoshi Isojima, Michiyasu Ishizawa, Kazuko Yoshimura, Mayuko Tamura, Shinichi Hirose, Makoto Makishima, Sachiko Kitanaka. Hereditary 1,25-dihydroxyvitamin D-resistant rickets (HVDRR) caused by a *VDR* mutation: A novel mechanism of dominant inheritance. *Bone Reports* 2, 68-73, 2015. doi:10.1016 /j.bonr. 2015.05.001

6. Lee J, Isojima T, Chang MS, Kwun YH, Huh R, Cho SY, Sohn YB, Jin DK. Disease-specific growth charts for Korean infants with Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A*. 167:86-94, 2015
 7. Yasudo H, Ando T, Takeuchi M, Nakano H, Itonaga T, Takehara H, Isojima T, Miura K, Harita Y, Takita J, Oka A. Systemic lupus erythematosus complicated with liver cirrhosis in a patient with Papillon-Lefèvre syndrome. *Lupus*. 23:1523-7, 2014
 8. 北中幸子 VDR異常症（ビタミンD依存性くる病2型） ホルモンと臨床60: 571-576, 2012(実際の発行日2014年2月).
 9. 北中幸子 くる病 今日の治療指針 2014 1284-1285, 医学書院 東京 2014
 10. 北中幸子 ビタミンD欠乏性くる病 小児疾患診療のための病態生理 改訂5版 小児内科46増:701-795,2014
 11. 北中幸子 ミニレビュー: ビタミンD欠乏症の発症に関する遺伝子多型 ビタミン89, 72-74, 2015.
 12. 北中幸子 低カルシウム血性テタニー、副甲状腺機能低下症 今日の小児治療指針 第16版 水口雅他 医学書院
 13. ガイドライン策定: ビタミンD欠乏性くる病・低カルシウム血症の診断の手引き (平成25年11月)
- 学会発表
1. 磯島豪、吉村和子、石澤通康、廣瀬伸一、横島誠、北中幸子: 優性遺伝形式を示したビタミン D 依存性くる病 2 型の分子メカニズムの解明. 第 87 回日本内分泌学会学術集会, 福岡, 2014 年 4 月 24 日~26 日
 2. 磯島豪, 田村麻由子, 太田さやか, 加藤元博, 三牧正和, 滝田順子, 北中幸子、岡明: 染色体 G バンド分析で見いだせなかった不均衡転座を SNP アレイにより同定した 10p-症候群の 1 例. 第 48 回日本小児内分泌学会学術集会, 浜松, 2014 年 9 月 25 日~27 日
 3. 田村麻由子、磯島豪、北中幸子: ビタミン D 受容体遺伝子解析で 3 種類の新規変異を認めたビタミン D 依存性くる病 2 型の 7 家系. 第 48 回日本小児内分泌学会学術集会, 浜松, 2014 年 9 月 25 日~27 日
 4. 北中幸子、田村麻由子、磯島豪: くる病・ビタミン D 欠乏症 88 例の臨床的検討. 第 48 回日本小児内分泌学会学術集会, 浜松, 2014 年 9 月 25 日~27 日
 5. 磯島豪, 田村麻由子, 太田さやか, 加藤元博, 三牧正和, 滝田順子, 北中幸子、岡明: 染色体 G バンド分析で見いだせなかった不均衡転座を SNP アレイにより同定した 10p-症候群の 1 例. 第 59 回日本人類遺伝学会, 東京, 2014 年 11 月 19 日~22 日
 6. 北中幸子、田村麻由子、磯島豪、石井礼花、岡明、三宅紀子、松本直通、永井敏郎: Y 染色体長腕欠失と Kabuki 症候群. 第 59 回日本人類遺伝学会, 東京, 2014 年 11 月 19 日~22 日
 7. 磯島豪, 横谷進、加藤則子、田中敏章、山縣然太郎, 田中総一郎、呉繁夫、松原博子、石黒真美、菊谷昌浩、

- 栗山進一:乳幼児期の BMI Zスコアと肥満度の縦断的推移. 第 25 回日本成長学会学術集会, 北見, 2014 年 9 月 14 日
8. 竹原広基, 青木良則, 伊藤淳, 設楽佳彦, 西村力, 土田晋也, 高橋尚人, 磯島豪, 北中幸子, 岡明 陰茎無形成を伴い慎重に性別決定を行った総排泄腔外反症の 1 例 第 117 回日本小児科学会学術集会 2014.4.11—13 名古屋
 9. Keiko Yamamoto, Sachiko Kitanaka, et al. A patient with hereditary vitamin D resistant rickets treated with oral administration of calcium. 16th International Congress of Endocrinology & the Endocrine Society's 96th Annual Meeting. Chicago, 2014.6.21-24
 10. Keiko Yamamoto, Sachiko Kitanaka, et al. Evaluation of FGF23 levels in a patient with hereditary vitamin D resistant rickets. 11th Meeting of Bone Biology Forum 2014.8.22-23 Shizuoka
 11. Damla Goksen, Sachiko Kitanaka, Tsuyoshi Isojima, et al. Normal Serum Calcium Levels and Vitamin-D Dependent Rickets Type 2 (VDDR-II): a Novel Vitamin D Receptor Mutation. European Society for Paediatric Endocrinology 53rd Annual Meeting. Dublin, Ireland, 2014/9/18-20.
 12. Tsuyoshi Isojima, Mayuko Tamura, Sachiko Kitanaka. Hereditary Vitamin D Resistant Rickets (HVDRR) Caused by a VDR Mutation; A novel mechanism of Dominant Inheritance 12th Korean PWS Symposium Soeul, Korea 2014/10/9
 13. 田村 麻由子、真船 亮、安戸 裕貴、下田 木の実、磯島 豪、笠間 健嗣、高橋 尚人、北中 幸子、岡 明 性分化疾患から早期診断しコレステロール治療を行った Smith-Lemli-Opitz 症候群の 1 例 第 118 回日本小児科学会学術集会 2015/4/17—19
 14. 北中幸子、田村麻由子、磯島豪 くる病・ビタミン D 欠乏症 90 例における遺伝子診断をもとにした病型別臨床所見 第 88 回日本内分泌学会学術総会 東京 2015.4.23—25
 15. 田村麻由子、磯島豪、北中幸子 ビタミン D 依存性くる病 2 型の 7 家系におけるビタミン D 受容体遺伝子の 3 種類の新規変異とその機能解析第 88 回日本内分泌学会学術総会 東京 2015.4.23—25
 16. 北中幸子 日光とくる病 シンポジウム 小児内分泌疾患と環境因子 第 117 回日本小児科学会学術集会 2014.4.11—13 名古屋
 17. 北中幸子 ビタミン D 欠乏症の発症に関する遺伝子多型 シンポジウム 栄養と臨床におけるビタミンの遺伝子多型に基づいたテーラーメイド摂取の有用性 日本ビタミン学会第 6 6 回大会 2014.6.13-14 姫路
 18. 北中幸子 最近増加している小児くる病 第 96 回東京小児科医会学術講演会 トピックス 2014.6.22 東京
 19. 北中幸子 最近、乳幼児に増加するビタミン D 欠乏・くる病 第 21 回福島

- 小児内分泌研究会 特別講演
2014.7.12 福島
20. 北中幸子 ビタミン D 欠乏症の鑑別
診断と新たな予防を知ろう！ 東北
小児内分泌やまびこの会 特別講演
仙台 2014.11.1
21. 北中幸子:乳幼児に増加するビタミン
D 欠乏・くる病 第 29 回日本母乳哺
育学会学術集会 ランチョンセミナ
ー 神奈川 2014.10.11-12
22. 北中幸子 肥満とやせ 記念企画
第 20 回日本保育園保健学会
1014.10.25-26 東京
23. 北中幸子 小児のビタミン D 欠乏と
補充について 第 48 回日本小児内分
泌学会 ランチョンセミナー
2014.9.27 静岡
24. 北中幸子 最近増加するビタミン D
欠乏・くる病 第 111 回多摩小児科
臨床懇話会 特別講演 東京
2014.10.17
25. 北中幸子 増加する「くる病」と紫外
線・栄養 多摩小児免疫薬理研究会
2015/4/11 東京
26. 北中幸子 乳幼児に増加するビタミ
ン D 欠乏症 ―妊娠・授乳期から知
っていただきたいこと― 第 回日
本産婦人科学会 ランチョンセミナ
ー 神奈川 2015.4.11
- H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

I. 図表

表 1：二次調査による臨床所見のまとめ

臨床所見	結果
診断年齢	0歳（3例）、2歳7か月（1例）
性別	男2例、女2例
家族歴	無（4例）
出生時身長・体重（週数）	24.4 cm・546g（30週）、40.5 cm・1758g（35週）、 44.8 cm・3066g（38週）、不明・3090g（40週）
精神発達遅滞	有（3例）、不明（1例）
特異的顔貌	有（4例）
低カルシウム血症	有（4例）
眼の異常	有（3例）無（1例）
歯牙形成不全	不明（4例）
免疫異常	有（2例）、無（2例）
骨膜の肥厚	有（1例）、無（2例）、不明（1例）
肝機能障害	無（4例）
成長ホルモン分泌不全	有（1例）無（2例）不明（1例）
貧血	有（2例）、無（2例）
腎機能障害	無（4例）
血小板減少	有（1例）、無（3例）
低マグネシウム血症	有（2例）、無（2例）
性腺機能低下症	有（1例）、不明（3例）
甲状腺機能異常	有（2例）、無（2例）
副腎機能異常	無（3例）、不明（1例）
心機能障害	有（1例）、無（3例）
成長ホルモン治療	有（1例）、無（3例）
Gバンド	正常核型（3例）、不明1例

図 1 : KCS2 型で新たに同定された *FAM111A* ミスセンス変異

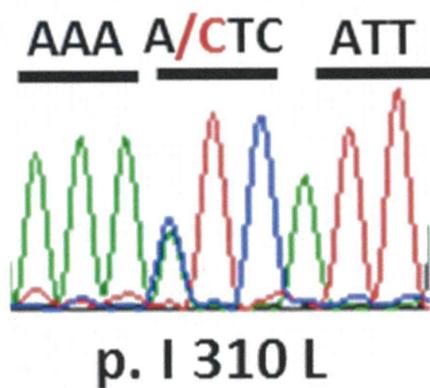


図 2. Kenny-Caffey 症候群類縁疾患の遺伝子診断フローチャート

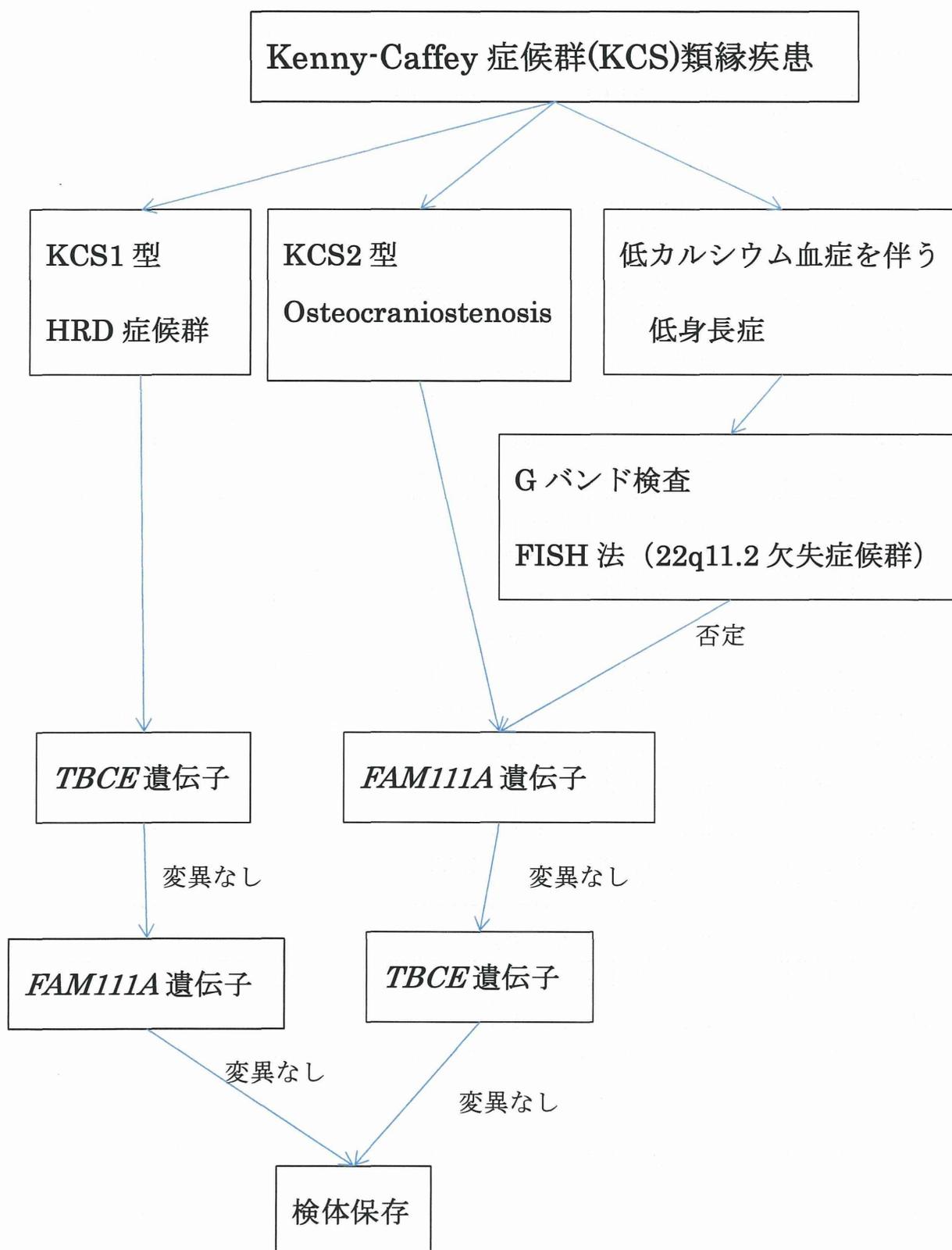


表 2 : TBCE 遺伝子および FAM111A 遺伝子解析に用いるプライマーと PCR 条件

プライマー	Sequence 5'-3'	大きさ (bp)	アニーリン グ温度 (°C)
TBCEe1F	GTCATCCCAGGTTTCAGCAC	361	60
TBCEe1R	GGCTCTGGCAATCTGGGAAG		
TBCEe2F	TTCTTATCAGTGTGTATTTTTCTTCC	285	60
TBCEe2R	GCTTACACAGAAACAGCTGCAA		
TBCEe3F	ACTTGTCCATTCCTCCTCC	302	60
TBCEe3R	TTCTTCCTCTCCATCCCTCC		
TBCEe4F	TTTATGGCCTTTCTTGGTGG	353	60
TBCEe4R	ACCAGTTTAGGAGCAAAGTC		
TBCEe5F	AATTTGGGTGGTGGTACTG	332	60
TBCEe5R	AAGGAAGTTGTCAAGACTGG		
TBCEe6F	GCTCATGCTCTGGAATTAAG	335	60
TBCEe6R	TCAGCCTGAGTAATTCCTTC		
TBCEe7F	ACCCAGATTGTTGCTTTC	402	60
TBCEe7R	TGAGATAGGACATGGATTTC		
TBCEe8F	TGAGGCACTTGTTTGCTG	347	60
TBCEe8R	TCTAATTTGTGAAGGCAATG		
TBCEe9F	AGGGACCACTCAGGTTG	357	60
TBCEe9R	ATTCCATCATTGTTACCACG		
TBCEe10-11F	AAGAGTTCACCTTGCATGTC	465	60
TBCEe10-11R	AGAAGGAACCTCCAAACTC		
TBCEe12F	GGGACATGCTTTCCTGTTG	345	60
TBCEe12R	AGCCTCCCAAAGTGCTG		
TBCEe13F	GCATGTGCTATGGAGGAAG	372	60
TBCEe13R	CAAGAAGCCCAGGAAAGG		
TBCEe14F	TCTCTGGACGCTTACCTATC	358	60
TBCEe14R	ATCACACCACTGCACTCC		
TBCEe15F	GGCCATCTGTTGATGTGTG	249	60
TBCEe15R	TCTGAGGTCCACACTTTGAG		
TBCEe16F	TGCAATGATACTGTGGTCTC	326	60
TBCEe16R	CCAGGCAGTAGCTTACC		
TBCEe17F	TTAAGGGTAAGCTACTGCCTG	633	60

TBCEe17R	CCCAAGTTTAAGGGACATTC		
FAM111Ae4F	AGGGAGAGCAAGGTTGGAGC	530	54
FAM111Ae4R	GAGTGTGCCTGAACTAAACGTGC		
FAM111Ae5-1F	AAAGACTCGGGTTGCATTTCAG	665	54
FAM111Ae5-1R	AGAAATCTGCCATCCTTGAC		
FAM111Ae5-2F	CAGGCAGGACAAAGCATCG	700	50
FAM111Ae5-2R	ACCAATTATGGTTGCCCACTTAC		
FAM111Ae5-3F	TGGGTACTTATTCTGGGACAGTG	899	54
FAM111Ae5-3R	GCCTGGCAGATAGGAAATGG		

「Kenny-Caffey 症候群類縁疾患の実態調査と 診断指針作成のための研究」 協力をお願い

拝啓

寒冷の候、時下ますますご清祥の段、お慶び申し上げます。

Kenny-Caffey 症候群 (KCS) は、均整のとれた著明な低身長、低カルシウム血症、長管骨の骨膜肥厚、眼の異常を伴う希少な症候群です。本症候群には、精神発達遅滞を伴う常染色体劣性遺伝の 1 型と精神発達遅滞を伴わない常染色体優性遺伝の 2 型に分類され、1 型は *TBCE* 遺伝子が、2 型は *FAM111A* 遺伝子が原因遺伝子であることが分かっています。さらに、*TBCE* 遺伝子は HRD (hypoparathyroidism-retardation-dysmorphism) 症候群の原因ともなり、*FAM111A* 遺伝子は、osteocraniostenosis の原因にもなることが知られており、これらは KCS の類縁疾患と考えられています。また、低カルシウム血症を伴う均整のとれた低身長の児の中には、*TBCE* 遺伝子や *FAM111A* 遺伝子が原因である児が存在する可能性もあります。しかしながら、KCS とその類縁疾患は、希少疾患であるために、疾患概念が確立していません。

本研究は、Kenny-Caffey 症候群類縁疾患の全体像を明らかにすることを目的として平成 26 年度厚生労働科学研究難治性疾患等克服研究事業の調査研究として全国調査を実施する運びとなりました。本研究は東京大学医学部倫理委員会の承認を得て行うものであります。

先生方におかれましては、何とぞ本調査にご協力いただき、別紙を下記 Email あるいは FAX にて、平成 27 年 1 月 31 日までにご回答くださいますようお願い申し上げます。

なお、患者数や発症頻度の調査ですので、対象患者さんがいらっしゃらない場合でも必ずご回答をお願い申し上げます。また、対象患者さんが「あり」とお答えになったご施設には、後日二次調査として再度アンケート用紙を送付させていただきます。

なお、本文書送付については、緒方勤理事長の了解のもとに日本小児内分泌学会事務局より、楠田聡理事長の了解のもとに日本未熟児新生児学会事務局より、各評議員の先生方に配信しております。ご多忙中恐縮ですが、何卒よろしく願いいたします。

敬具

北中 幸子（東京大学大学院小児医学講座）

ご不明な点がございましたら、下記までお問い合わせください。

本調査の連絡先：

〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1 東京大学大学院医学系研究科小児医学講座

Tel: 03-5800-8659 Fax: 03-3816-4108

Email: sachi-tyky@umin.ac.jp

ご回答返信先：shouni.tokyo@gmail.com

回答用紙 「Kenny-Caffey 症候群類縁疾患の実態調査と診断指針作成
のための研究」(返送は 1 枚目のみで結構です)

① Kenny-Caffey 症候群、HRD 症候群、Osteocraniostenosis およびその可能性のある 低カルシウム血症を伴う均整のとれた低身長症 の診療の有無 (過去 10 年間) をお答えください。(2、3 枚目を参考にご回答お願い申し上げます。)

- あり (②の設問へ)
 なし (これで終了です)

② 患者さんの診断名、他施設への紹介の有無について記載してください。

患者	家系	診断名	他施設への紹介
1	A	<input type="checkbox"/> Kenny-Caffey 症候群 <input type="checkbox"/> HRD 症候群 <input type="checkbox"/> Osteocraniostenosis <input type="checkbox"/> 低カルシウム血症を伴う低身長 (22q11.2 欠失症候群を除く)	<input type="checkbox"/> あり (施設名:) <input type="checkbox"/> なし
2		<input type="checkbox"/> Kenny-Caffey 症候群 <input type="checkbox"/> HRD 症候群 <input type="checkbox"/> Osteocraniostenosis <input type="checkbox"/> 低カルシウム血症を伴う低身長 (22q11.2 欠失症候群を除く)	<input type="checkbox"/> あり (施設名:) <input type="checkbox"/> なし
3		<input type="checkbox"/> Kenny-Caffey 症候群 <input type="checkbox"/> HRD 症候群 <input type="checkbox"/> Osteocraniostenosis <input type="checkbox"/> 低カルシウム血症を伴う低身長 (22q11.2 欠失症候群を除く)	<input type="checkbox"/> あり (施設名:) <input type="checkbox"/> なし
4		<input type="checkbox"/> Kenny-Caffey 症候群 <input type="checkbox"/> HRD 症候群 <input type="checkbox"/> Osteocraniostenosis <input type="checkbox"/> 低カルシウム血症を伴う低身長 (22q11.2 欠失症候群を除く)	<input type="checkbox"/> あり (施設名:) <input type="checkbox"/> なし
5		<input type="checkbox"/> Kenny-Caffey 症候群 <input type="checkbox"/> HRD 症候群 <input type="checkbox"/> Osteocraniostenosis <input type="checkbox"/> 低カルシウム血症を伴う低身長 (22q11.2 欠失症候群を除く)	<input type="checkbox"/> あり (施設名:) <input type="checkbox"/> なし

同一家系がわかるように A、B、C・・・を記入ください。記載欄が不足の場合には、コピーしてください。

ご所属 _____ お名前 _____

住所 〒 _____

電話番号 _____ FAX 番号 _____

メールアドレス _____

(症例ある場合、後日メールと郵送でご連絡させていただきたいのでご記入をお願い致します)

(1) Kenny-Caffey 症候群<KCS> (OMIM 244460, 127000)

均整のとれた著明な低身長、低カルシウム血症、長管骨の骨膜肥厚、眼の異常を伴う希少な症候群です。本症候群には、精神発達遅滞を伴う常染色体劣性遺伝の 1 型と精神発達遅滞を伴わない常染色体優性遺伝の 2 型に分類されます。KCS1 型の原因は *TBCE* 遺伝子、KCS2 型の原因は *FAM111A* 遺伝子であることが判明しています。(別紙特徴参照)

(2) HRD(Hypoparathyroidism-Retardation-Dysmorphism)症候群 (OMIM 241410)

HRD 症候群は、副甲状腺機能低下症、精神発達遅滞、特徴的な顔貌、免疫不全などを伴う希少な症候群であり、クウェートの血族婚の家系に多く診断されている症候群です。原因が KCS1 型と同じ *TBCE* 遺伝子であることが判明しています。

(3) Osteocraniostenosis (Gracile bone dysplasia) (OMIM 602361)

Osteocraniostenosis は、子宮内発育遅延、著明に細い長管骨、頭蓋骨の骨化不全、顔面形成異常、脾臓の無形成を伴う予後不良の症候群です。原因が KCS2 型と同じ *FAM111A* 遺伝子であることが判明しています。

(4) 原因不明の低カルシウム血症を伴う低身長の児 (22q11.1.2 欠失症候群は除く)

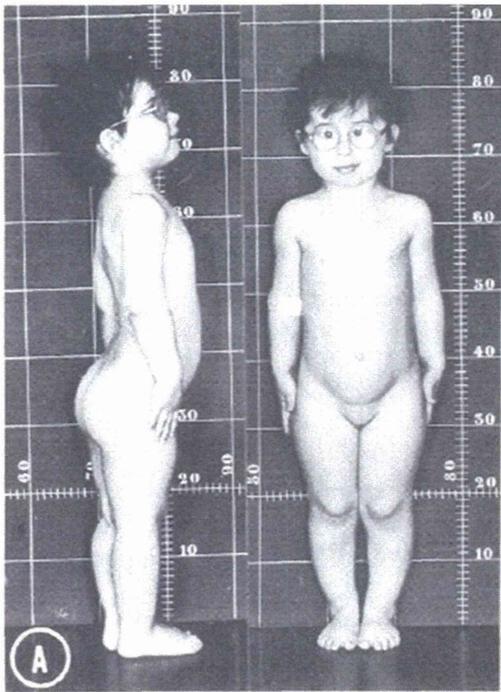
副甲状腺機能低下症の重症度に個人差が大きく、軽度の場合には成人になるまで特に症状のない人も存在します。一方で、副甲状腺機能低下症の原因は不明なものも多いため、均整のとれた低身長症を合併する人の中に KCS 類縁疾患の児が存在する可能性があります。

本調査の対象外の疾患 (病態)

- ・ 22q.11.2 欠失症候群
- ・ 原因の判明している特発性副甲状腺機能低下症の症例

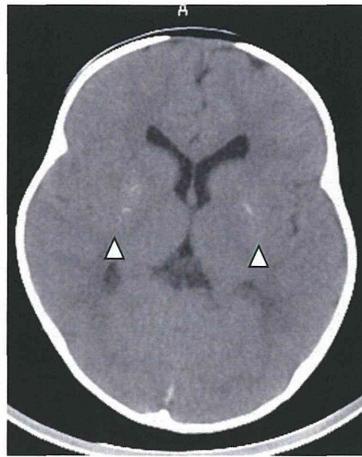
Kenny-Caffey 症候群の特徴

均整のとれた低身長
眼の異常(遠視など)



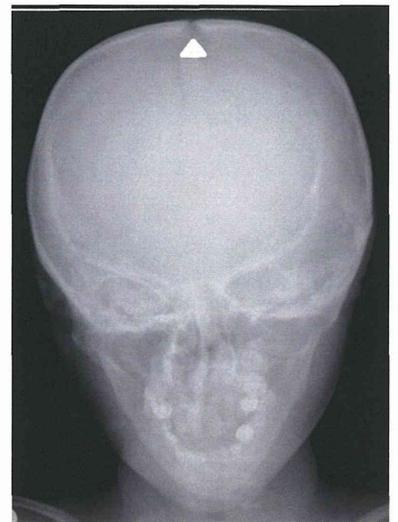
Fanconi S et al. *J Pediatr* 1986 より引用

低カルシウム血症
(副甲状腺機能低下症)



大脳基底核の石灰化

大泉門の閉鎖遅延



9歳で大泉門閉鎖未

骨膜の肥厚と髄腔の狭小化



精神発達遅滞を伴い常染色体劣性遺伝形式をとるものが KCS1 型

精神発達遅滞を伴わず常染色体優性遺伝形式をとるものが KCS2 型

関係各位殿

平成27年3月吉日

平成26年度厚生労働科学研究難治性疾患等克服研究事業

「難治性疾患政策研究事業」

主任研究者 北中幸子（東京大学小児科）

「Kenny-Caffey 症候群類縁疾患の実態調査と
診断指針作成のための研究」
協力のお願い

拝啓

陽春の候、時下ますますご清祥の段、お慶び申し上げます。

先日は本調査（一次調査）にご協力いただき、誠にありがとうございました。つきましては、ご多忙の折誠に恐縮ではありますが、別添の二次調査の冊子にご記入いただき、同封の封筒にてご返送いただければ幸いです。

なお、本調査は平成26年度厚生労働科学研究難治性疾患等克服研究事業の調査研究の一部であります。

先生方におかれましては、何とぞ本調査にご協力いただき、平成27年4月末までにご回答くださいますようお願い申し上げます。

ご参考までに、一次調査でご回答いただいた内容のコピーを同封させていただきます。

敬具

北中幸子（東京大学小児科）

ご不明な点がございましたら、下記までお問い合わせください。

本調査の連絡先：

〒113-0033 東京都文京区本郷7-3-1 東京大学大学院医学系研究科 小児科

Tel: 03-5800-8659 Fax: 03-3816-4108

Email: sachi-tky@umin.ac.jp