

第59回日本人類遺伝学会 2014年11月19日(水)~22日(土), 場所: タワーホール船堀(東京都江戸川区), 東京

1B0-1: 家族性肺がんにおける新規責任遺伝子の同定. Novel causative gene of familial non-small cell lung cancer. 朝重耕一, 渡辺聡, 三嶋博之, 木下晃, 松本桂太郎, 及川将弘, 宮崎拓郎, 土谷智史, 山崎直哉, 福島喜代康, 永安 武, 吉浦孝一郎

1O1-3: 多発性歯牙腫合併症例を含むSATB2遺伝子変異症候群の新規変異の同定. Identification of Novel Mutations in Patients with SATB2 Gene Mutation Syndrome without Multiple Odontom. 三嶋博之, 菊入 崇, 三古谷 忠, 木下晃, 吉浦孝一郎

1O14-2: ddPCRを用い他McCune-Albright症候群のGNASモザイク変異検出の試み. GNAS mosaic mutation detection of the McCune-Albright syndrome with ddPCR. 渡辺 聡, 伊達木 澄人, 中富明子, 木下 晃, 朝重耕一, 木下英一, 三嶋博之, 森内浩幸, 吉浦孝一郎

2O3-2: Panic障害多発家系例に対するExome解析. The molecular analysis of familial Panic disorder. 森本芳郎, 小野慎治, 森 貴俊, 黒滝直弘, 吉浦孝一郎, 小澤寛樹

3O4-1: 母体血漿中への妊娠関連胎盤特異的microRNAの流入量および分娩後の消失速度と陣痛との関連について. Effect of labor on plasma concentrations and postpartum clearance of pregnancy-associated, plasma-specific microRNA. 森崎慎太郎, 三浦清徳, 東島 愛, 阿部修平, 三浦生子, 長谷川ゆり, 吉田 敦, 金内優典, 吉浦孝一郎, 増崎英明

3O4-2: 母体血と比較して胎児血で高発現するmicroRNAの同定. Identification of highly expressed microRNAs in fetal blood cells compared maternal blood cells. 東島 愛, 三浦清徳, 三嶋博之, 木下 晃, 塚本大空, 阿部修平, 長谷川ゆり, 吉田 敦, 吉浦孝一郎, 増崎英明

3O4-3: 母体血漿中 miR-517a および miR518b は前置胎盤に対する帝王切開時の出血量に関連する. miR-517a and miR518b in maternal plasma as a predictive marker for the hemorrhage volume in placenta previa at delivery. 長谷川ゆり, 三浦清徳, 東島 愛, 阿部修平, 三浦生子, 吉田 敦, 金内優典, 吉浦孝一郎, 増崎英明

3O4-4: 母体血漿中 cell-free microRNA 流入量と母体のbody mass indexおよび新生児出生体重との関連. Circulating levels of maternal plasma cf-miR-21 are associated with maternal body mass index and neonatal birth weight. 瀧 直樹, 三浦清徳, 東島 愛, 長谷川ゆり, 阿部修平, 三浦生子, 村上優子, 三嶋博之, 木下 晃, 金内優典, 吉浦孝一郎, 増崎英明

3O4-5: 相胎間輸血症候群発症予測における母胎血漿中胎盤特異的 cell-free mRNA の有用性に関する検討. Predominantly placenta-expressed mRNAs in maternal plasma as predictive markers for twin-twin transfusion syndrome. 村上優子, 三浦清徳, 東島 愛, 長谷川ゆり, 阿部修平, 三浦生子, 三嶋博之, 木下 晃, 金内優典, 吉浦孝一郎, 増崎英明

3O11-4: NILM/ASC-US例におけるHPV-16単独感染群とHPV-52単独感染群の細胞診所見の変化. Single human papillomavirus 16 or 52 infection and later cytological findings in Japanese women with NILM or ASC-US. 阿部修平, 三浦清徳, 三浦生子, 山崎健太郎, 長谷川ゆり, 東島 愛, 吉田 敦, 金内優典, 吉浦孝一郎, 増崎英明

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許得取得
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（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

ウェブサイトを紹介した担当医登録による患者の難病研究への橋渡しプロジェクト

研究分担者 坂手 龍一
独立行政法人医薬基盤研究所 難病資源研究室 研究員

研究要旨

独立行政法人医薬基盤研究所の難病研究資源バンク（難病バンク）の活動の一環として、「疾患特異的 iPS 細胞を活用した難病研究への橋渡しプロジェクト」を実施した。難病患者本人ではなく患者担当医（主治医）をウェブサイト（http://raredis.nibio.go.jp/ips_bridge/）で登録し、iPS 細胞作製研究へつなげる枠組みとして運用を開始した。本プロジェクトの特徴は、患者の個人情報を難病バンクが収集することなく実施可能な点である。初年度となる H26 年度は、奇形症候群領域の 6 疾患を対象に募集を行い、6 件の登録をいただくことができた（H27 年 1 月時点）。また、この枠組みの特徴を活かし、難病バンクへの検体提供につながる新しいウェブサイトの構築を行った。

A. 研究目的

全国に散在する難病患者の検体提供による研究参加を促進することを目的として、（独）医薬基盤研究所の難病バンクにより「疾患特異的 iPS 細胞を活用した難病研究への橋渡しプロジェクト」を実施する。これによって、難病患者由来の iPS 細胞株の樹立及び開発研究等を間接的に支援する。

B. 研究方法

患者の多くは特定の専門医に長期フォローを受けている点に注目し、患者本人ではなく、患者担当医（主治医）を登録する枠組みを運用開始した（資料 1）。患者の個人情報を難病バンクは収集しない。患者担当医（主治医）の紹介のもと、患者は各疾患専門医のいる医療機関を受診し、条件適合の場合、IC 取得のうえ採血等が行われる。患者由来の試料・情報は、各医療機関の共同研究先の iPS 細胞作製研究機関へ提供され、iPS 細胞株の樹立及び開発研究のために利用される。

（倫理面への配慮）

難病バンクが収集するのは個人情報を含まない情報である。しかしながら、本プロジェクトの実施にあたっては、（独）医薬基盤研究所の難病バンク研究倫理審査委員会の承認を得ることで、個人情報の保護に細心の注意を払っている。

C. 研究結果

H26 年 3 月 31 日にオープンしたウェブサイト（http://raredis.nibio.go.jp/ips_bridge/）を紹介し、患者担当医（主治医）の登録を募った。日本小児遺伝学会の協力で、慶應義塾大学、神奈川県立こども医療センター、名古屋市立大学、愛知県心身障害者コロニー中央病院の計 4 医療機関の協力を得て、奇形症候群領域の 6 疾患（下記）を対象として本プロジェクトを実施した。

対象 6 疾患

- ・ルビンシュタイン・テイビ症候群
- ・プラダー・ウィリー症候群
- ・アンジェルマン症候群
- ・コステロ症候群
- ・シー・エフ・シー症候群
- ・ヤング・シンプソン症候群

H26 年 4 月 1 日～H27 年 1 月 29 日までの約 10 ヶ月に、ウェブサイトには 26,430 件のアクセスがあった。同じ期間に 6 件の問い合わせがあり、6 件の登録をいただくことができた。H27 年 1 月時点で、アンジェルマン症候群及びプラダー・ウィリー症候群については、募集人数に達したため、登録受付を終了している。広報については、日本小児遺伝学会学術集会、日本遺伝カウンセリング学会学術集会でのポスター発表をはじめ、難病バンク関連の学

会等に参加し、チラシ（資料2）等を配布して広く周知を図った。

また、患者紹介先として、難病バンクへの試料・情報提供機関の協力を得て、新しい枠組みの構築を行った。難病バンクと連携し、患者由来の試料（DNA、血清、細胞等）と情報（検査所見等）が、全国の研究者に幅広く利用されることを目的としている（新規ウェブサイト公開準備中）。

D. 考察

患者数の少ない奇形症候群領域等の難病研究のためには、当該患者の試料・情報の収集が極めて重要である。一方で、難病患者の側も、検体提供の形での研究参加へ前向きな声が多い。難病研究と患者を橋渡しする試みとして、ウェブサイトを紹介した担当医（主治医）の登録による検体提供の枠組みを運用開始した。

各医療機関の先生方の多大な協力のもと、初年度として6件の登録をいただくことができた。この枠組みの応用として、難病バンクへの検体提供を出口とする枠組みを新規に構築した（ウェブサイト公開準備中）。各疾患の専門性への対応や、患者へのフィードバック、患者会・研究班との連携の方向性が、今後の課題となろう。

難病研究資源の収集と活用の一環として、患者・患者会との連携は重要である。研究参加機会の提供による患者のニーズに応える形で、本プロジェクトが1つのハブ的役割を果たし、有効に機能することが期待される。

E. 結論

奇形症候群領域の6疾患を対象に、ウェブサイトによる患者の研究参加への橋渡しを行った。初年度として6件の登録をいただき、iPS細胞株の樹立及び開発研究の支援につなげることができた。この橋渡しのシステムを他の疾患へも活用し、ウェブサイト公開準備中である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 楠博文、坂手龍一、中谷知右、増井徹、武井貞治 希少疾病・難病の治験の現状（第1報）～ 医療現場の意識調査～ Clinical Research Professionals (in press)

2) 中谷知右、楠博文、坂手龍一、武井貞治、増井徹 希少疾病・難病の治験の現状（第2報）～ 製薬企業の意識調査～ Clinical Research Professionals (in press)

2. 学会発表

1) 坂手龍一、古江楠田美保、松田潤一郎、小原有弘、川原信夫、小阪拓男、保富康弘、米田悦啓 「厚生労働省：創薬・疾患研究用生物資源 - 薬用植物、医学実験用霊長類、ヒト組織、培養細胞、実験動物、幹細胞、難病資源 -」（実物つきパネル展示「バイオリソース勢ぞろい」NBRP）第37回日本分子生物学会年会、パシフィコ横浜、2014年11月25-27日

2) (独) 医薬基盤研究所 難病・疾患資源研究部（坂手龍一、松田潤一郎、松山晃文）、同 霊長類医科学研究センター、同 薬用植物資源研究センター 「(独) 医薬基盤研究所創薬・疾患研究用生物資源 - 薬用植物、医学実験用霊長類、ヒト組織、培養細胞、実験動物、幹細胞、難病資源 -」 第87回日本生化学会大会 国立京都国際会館 2014年10月15-18日

3) 冨田まや子、平田誠、佐々木光穂、樋野村亜希子、前畑みどり、高橋一朗、増井徹、山野嘉久、吉良潤一、坂手龍一、勝本真平、小原有弘、米田悦啓、松山晃文 「難病研究資源バンクにおける収集試料のHLAタイピング実施による難病研究の推進」 日本組織適合性学会大会、長崎大学熱帯医学研究所、2014年9月13-15日

4) 坂手龍一 「希少疾患生体試料バンクの構築」 第二回 希少疾患登録ワークショップ、品川インターシティホール、2014年7月25日

5) 渡辺智子、増井徹、平田誠、樋野村亜希子、倉田真由美、前畑みどり、冨田まや子、青木昌子、田中早苗、坂手龍一、高橋一朗、小崎健次郎 「疾患特異的iPS細胞を活用した難病研究への橋渡しプロジェクト」の取り組み 第38回日本遺伝カウンセリング学会学術集会、近畿大学11月ホール、2014年6月27-29日

6) 坂手龍一 「(独) 医薬基盤研究所 難病研究資源バンクの展開」 BIOtech 2014 アカデミックフォーラム、東京ビッグサイト、2014年5月14-16日

7) 増井徹、平田誠、樋野村亜希子、倉田真由美、前畑みどり、冨田まや子、田中早苗、坂手龍一、高橋一朗、渡辺智子、米田悦啓、小崎健次郎 「疾患特異的 iPS 細胞を活用した難病研究への橋渡しプロジェクトの取り組み」 第37回日本小児遺伝学会学術集会、名古屋市立大学桜山キャンパス、2014年4月10日

8) 坂手龍一 「独立行政法人医薬基盤研究所 難病研究資源バンク」 第37回日本小児遺伝学会学術集会、名古屋市立大学桜山キャンパス、2014年4月10日

G. 知的財産権の出願・登録状況
該当無し

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

ハーラーマン・ストライフ症候群

研究分担者 沼部 博直
お茶の水女子大学大学院人間文化創成科学研究科・教授

研究要旨

ハーラーマン・ストライフ症候群の診療指針を検討するために、本症候群に関する症例発表論文ならびに総説論文を収集し分析した。一方で、日本国内における患者調査を行う準備段階として、一部の患者ならびに患者家族からなる自助団体において、研究調査の主旨を説明し、調査において配布する疾患説明資料や調査項目についての検討を行った。

A. 研究目的

ハーラーマン・ストライフ症候群の診療指針を作成するとともに、日本における疫学的調査、診療実態調査を行う。

B. 研究方法

ハーラーマン・ストライフ症候群の現在までの診療指針を過去の文献ならびに診療経験を参考にまとめた。一方で、日本における診療実態を調査すべく、2014年6月15日に研究代表者小崎健次郎、分担研究者小崎里華とともに、ハーラーマン・ストライフ症候群患者ならびに親の会「唯結」の総会に出席し、日本における疫学調査への協力を要請するとともに、診療指針を作成するにあたっての調査内容や調査方法についての意見交換を行った。この内容を踏まえて、ハーラーマン・ストライフ症候群の診断基準や鑑別診断、治療に関する現時点での知見を記載したパンフレットと診療経験を問うアンケートを、ハーラーマン・ストライフ症候群の診療経験を有する可能性のある医療関係者に送付し、実態調査を行う予定である。

C. 研究結果

文献調査ならびに診療経験から得られた知見をもとに、ハーラーマン・ストライフ症候群の診断の手引きを作成した。また、自然歴に合わせての時期別の健康管理指針も作成した。

D. 考察

過去の症例報告をもとにした暫定的な診療指針の作成は終えているが、近年の診療実態に合わせた管理指針の作成も重要であり、そのためにはハーラーマン・ストライフ症候群の診療経験を有する医療関係者からの情報収集が重要である。

E. 結論

ハーラーマン・ストライフ症候群の近年の診療動向や疫学的事項を調べるべく、日本小児遺伝学会の承認を得て、同学会会員を対象に実態調査を行う予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

沼部 博直: Hallermann-Streiff 症候群, 神経症候群 (第2版) (IV), p565-568, 日本臨牀社, 2014

G. 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

なし

〔IV〕

資 料

資料1: 診断の手引き

(1) チャージ症候群

【診断基準】

遺伝子解析にて *CHD7* 遺伝子に変異を認めれば CHARGE 症候群と診断が確定する。変異を認めない場合もあり、下記の症状のうち、必発症状を有し、大症状 2 以上または大症状 1+小症状 2 を有する場合、CHARGE 症候群と臨床診断される。

I. 必発症状：

- ① 耳介奇形・難聴
- ② 低身長
- ③ 精神発達遅滞

II. 大症状：

- ① 眼コロボーマ（種類を問わない）
- ② 後鼻孔閉鎖または口蓋裂
- ③ 顔面神経麻痺または非対称な顔

III. 小症状：

- ① 心奇形
- ② 食道気管奇形
- ③ 矮小陰茎または停留精巣（男児）または小陰唇低形成（女児）

【重症度分類】

症状として、けいれん発作、意識障害、体温調節異常、骨折または脱臼のうちいずれか一つ以上続く場合

又は 現在の治療で、強心薬、利尿薬、抗不整脈薬、抗血小板薬、抗凝固薬、末梢血管拡張薬、βブロッカーのいずれかが投与されている場合

又は 治療で、呼吸管理（人工呼吸器、気管切開術後、経鼻エアウェイ等の処置を必要とするもの）、酸素療法、胃管・胃瘻・中心静脈栄養等による栄養のうち一つ以上を行う場合

(2) ロー顔一指症候群 I 型 (OFD)

【診断基準】

- 必須症状
- 唇小帯の過形成
- 鼻翼低形成
- 診断を支持する所見
- 手指の非対称
- 十分条件
- OFD1 遺伝子に変異を認める

(3) フリーマン-シェルドン症候群

【診断基準】

- 必須症状
- 下顎のH字型のしわ
- 指関節の尺側偏位を伴う屈曲拘縮
- 診断を支持する所見
- 十分条件
- MYH3 遺伝子に変異を認める

(4) ヌーナン症候群

【診断基準】		
主要所見 Van der Burgt のヌーナン症候群診断基準		
症状	A=主症状	B=副次的症状
1 顔貌	典型的な顔貌	示唆的な顔貌
2 心臓	肺動脈狭窄および／または典型的な心電図所見	その他の異常
3 身長	3 パーセントイル未満	10 パーセントイル未満
4 胸郭	鳩胸／漏斗胸	広い胸郭
5 家族歴	第1度親近者に確実な NS あり	第1度親近者に NS の可能性
6 その他	次の全てを満たす(男性):精神遅滞、停留精巣、リンパ管形成異常	精神遅滞、停留精巣、リンパ管形成異常のうち1つ

※確実な NS : 1A と、2A～6A のうち1項目、または 2B～6B のうち2項目 : 1B と、2A～6A のうち2項目または 2B～6B のうち3項目。

確定診断
PTPN11 などの RAS/MAPK シグナル伝達経路のヌーナン症候群責任遺伝子群に変異が同定されること

参考所見

- ・上記の診断クライテリアは主観的判断の要素が大きく、臨床遺伝専門医による診断が推奨される
- ・遺伝子変異の検出率は、既知の9個の遺伝子すべてを調べて申も約60%にとどまる

【重症度分類】
治療で、補充療法、機能抑制療法、その他薬物療法のいずれか1つ以上を行っている場合

(5) シュプリンツェン・ゴールドバーグ症候群

【診断基準】
<input type="checkbox"/> 必須症状 頭蓋縫合早期癒合症 くも状指 <input type="checkbox"/> 診断を支持する所見 漏斗胸、鳩胸 <input type="checkbox"/> 十分条件 SKI 遺伝子に変異を認める

(6) マルファン症候群

【診断基準】

原因遺伝子 (*FBN1*, *TGFBR1*, *TGFBR2*, *SMAD3*, *TGFBR2* 遺伝子等) に変異を認めればマルファン症候群と診断が確定する。変異を認めない場合もあり、下記の主要臨床症状のうち2項目を満たすか、マルファン症候群の家族歴を有して主要臨床症状1つを満たせば臨床診断される。

I. 主要臨床症状

1. 過伸展を伴う長い指、側弯、胸部変形等を含む身体所見
2. 水晶体亜脱臼・水晶体偏位等を含む特徴的眼科所見
3. 大動脈基部病変

【重症度分類】

現在の治療で、強心薬、利尿薬、抗不整脈薬、抗血小板薬、抗凝固薬、末梢血管拡張薬、βブロッカーのいずれかが投与されている場合
又は 大動脈瘤破裂の場合、または破裂が予想される場合

(7) ロイス・ディーツ症候群 1型

【診断基準】

大小動脈瘤・動脈解離・動脈蛇行などの血管病変、マルファン症候群類似の骨格病変、特徴的顔貌などを有し、*TGFBR1* または *TGFBR2* 遺伝子変異を認める。

(8) スティックラー症候群

【診断基準】

必須症状
小顎症
特徴的顔貌 (平坦な顔貌)
近視
 診断を支持する所見
U字型の口蓋裂
硝子体・網膜病変
脊椎骨端骨異形成症
 十分条件
COL2A1 遺伝子に変異を認める

(9) ワルデンブルグ症候群

【診断基準】

必須症状
先天性感音難聴
前眼部白髪または虹彩異色症
 診断を支持する所見
内眼角と類点の側方転位
鼻根部の拡大
 十分条件
PAX3, *MITE*, *SOX10*, *EDNRB*, *EDN3*, *SNAI2* 遺伝子に変異を認める

(10) クリッペル・トレノーネイ・ウェーバー症候群

【診断基準】

必須症状
非対称性の上肢ないし下肢の肥大
血管奇形または血管腫または静脈の拡張蛇行または血管拡張性大理石様皮斑
 診断を支持する所見
巨指症

(11) ゴールデンハー症候群

【診断基準】

□必須症状

頬部低形成、小顎症、小耳症・外耳奇形

□診断を支持する所見

先天性心疾患・腎奇形

脊椎奇形

(12) 色素失調症

【診断基準】

□必須症状

ブラシュコ線に沿う水疱または色素沈着または白斑

□診断を支持する所見

女性患者

水疱、色素沈着、白斑

網膜病変

歯芽欠損

十分条件

IKBKG (NEMO) 遺伝子に変異を認める

(13) シー・エフ・シー症候群 (CFC 症候群)

【診断基準】

原因遺伝子 (*KRAS*・*BRAF*・*MAPK1*・*MAPK2* 遺伝子等) に変異を認めれば CFC 症候群と診断が確定する。変異を認めない場合もあり、下記の症状があれば臨床診断される。

I. 主要臨床症状

1. 前頭部突出、カールした毛髪等を含む特徴的な顔貌

2. 精神発達遅滞

3. 肥大型心筋症、肺動脈狭窄、不整脈等を含む心疾患

4. 毛孔角化症、角化症、色素沈着症等を含む皮膚症状

【重症度分類】

症状として、けいれん発作、意識障害、体温調節異常、骨折または脱臼のうちいずれか一つ以上続く場合

又は 現在の治療で、強心薬、利尿薬、抗不整脈薬、抗血小板薬、抗凝固薬、末梢血管拡張薬、 β ブロッカーのいずれかが投与されている場合

又は 治療で、呼吸管理 (人工呼吸器、気管切開術後、経鼻エアウェイ等の処置を必要とするもの)、酸素療法、胃管・胃瘻・中心静脈栄養等による栄養のうち一つ以上を行う場合

又は 腫瘍等を合併し、組織と部位が明確に診断されている場合。ただし、治療後から5年経過した場合は対象としないが、再発などが認められた場合は、再度対象とする

(14) コステロ症候群

【診断基準】

原因遺伝子 (*HRAS* 遺伝子等) に変異を認めればコステロ症候群と診断が確定する。変異を認めない場合もあり、下記の症状があれば臨床診断される。

I. 主要臨床症状

1. 相対的大頭症、カールした毛髪を含む特徴的な顔貌
2. 出生後の哺乳障害・低身長
3. 手掌・足底の深いしわ
4. 肥大型心筋症、肺動脈狭窄、不整脈などの心疾患
5. 精神発達遅滞

【重症度分類】

症状として、けいれん発作、意識障害、体温調節異常、骨折または脱臼のうちいずれか一つ以上続く場合

又は 現在の治療で、強心薬、利尿薬、抗不整脈薬、抗血小板薬、抗凝固薬、末梢血管拡張薬、 β ブロッカーのいずれかが投与されている場合

又は 治療で、呼吸管理（人工呼吸器、気管切開術後、経鼻エアウェイ等の処置を必要とするもの）、酸素療法、胃管・胃瘻・中心静脈栄養等による栄養のうち一つ以上を行う場合

又は 腫瘍等を合併し、組織と部位が明確に診断されている場合。ただし、治療後から5年経過した場合は対象としないが、再発などが認められた場合は、再度対象とする

(15) 鎖骨・頭蓋異形成症

【診断基準】

必須症状

鎖骨の欠損ないし低形成。

頭蓋縫合の骨化遅延

歯芽の萌出遅延

診断を支持する所見

過剰歯

十分条件

RUNX2 遺伝子に変異を認める

(16) 基底細胞母斑症候群（ゴーリン症候群）

【診断基準】

必須症状

基底細胞癌（ただし年齢によるので再検討が必要）

診断を支持する所見

大頭症

二分肋骨

顎嚢胞

大脳鎌の石灰化

十分条件

PTCH 遺伝子に変異を認める

(17) トリーチャーコリンズ症候群

【診断基準】

必須症状

頬部低形成、眼瞼列斜下、小顎症、小耳症・外耳奇形

診断を支持する所見

下眼瞼のコロボーマ

十分条件

TCOF1, *POLR1D*, *PORR1C* に変異を認める

(18) ヤング・シンプソン症候群

【診断基準】

- 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。

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。

(19) ウィリアムズ症候群

【臨床所見】 子宮内発育遅延を伴う成長障害、精神発達遅滞（認知能より表出能に長け、特に視覚性認知障害あり、多動・行動異常あり）、妖精様顔貌：elfin face（太い内側眉毛、眼間狭小、内眼角贅皮、腫れぼったい眼瞼、星状虹彩、鞍鼻、上向き鼻孔、長い人中、下口唇が垂れ下がった厚い口唇、開いた口など）、特異な性格（社交的でおしゃべり、お人好し、出しゃべり）、外反母趾、爪低形成、歯牙低形成・欠損、低い声を認める。先天性心疾患（大動脈弁上狭窄、末梢性肺動脈狭窄など）、乳児期高カルシウム血症、腎動脈狭窄、冠動脈狭窄、泌尿器疾患（石灰化腎、尿路結石、低形成腎、膀胱憩室、膀胱尿管逆流など）を合併する。成人期は、社会的自立が困難で、高血圧、関節可動制限、尿路感染症、消化器疾患（肥満、便秘、憩室症、胆石など）が問題となる。突然死や麻酔関連死が報告されている。【染色体異常】 FISH 法により ELN 遺伝子を含むプローブで、7q11.23 微細欠失を認める。【胸部 X 線】 左 4 弓の突出 【心電図】 左室肥大 【心エコー図】 大動脈弁上に狭窄所見を認める。【心臓カテーテル・造影所見】 大動脈弁上に造影上狭窄所見を認め、圧差を認める。合併心血管疾患による所見を認める。

【診断基準】 特徴的な妖精様顔貌と上記臨床所見のいくつかを組み合わせる、または FISH 法で 7q11.23 微細欠失が証明される

(20) ソトス症候群

【診断基準】

原因遺伝子（*NSDI* 遺伝子等）に点変異を認めるか、*NSDI* を含む 5 番染色体長腕に欠失を認める場合に、ソトス症候群と診断が確定する。変異や欠失を認めない場合もあり、下記の症状により臨床診断する。

I. 主要臨床症状

1. 大頭症
2. 過成長（診断に有用だが必須ではない）
3. 頭が大きく長頭、大きい手足、前額・下顎の突出、高口蓋、眼瞼裂斜下、両眼隔離を含む特徴的な顔貌
4. 精神発達遅滞

【重症度分類】

症状として、けいれん発作、意識障害、体温調節異常、骨折または脱臼のうちいずれか一つ以上続く場合

又は 現在の治療で、強心薬、利尿薬、抗不整脈薬、抗血小板薬、抗凝固薬、末梢血管拡張薬、βブロッカーのいずれかが投与されている場合

又は 治療で、呼吸管理（人工呼吸器、気管切開術後、経鼻エアウェイ等の処置を必要とするもの）、酸素療法、胃管・胃瘻・中心静脈栄養等による栄養のうち一つ以上を行う場合

又は 腫瘍等を合併し、組織と部位が明確に診断されている場合。ただし、治療後から 5 年経過した場合は対象としないが、再発などが認められた場合は、再度対象とする

(21) エーラス・ダンロス症候群

【診断基準】

エーラス・ダンロス症候群（EDS）

必須条件

皮膚・関節の過伸展性

診断を支持する所見

各種組織の脆弱性

十分条件

COL5A1 遺伝子、*COL5A2* 遺伝子、*TNXB* 遺伝子、*COL3A1* 遺伝子、*PLOD* 遺伝子、*COL1A1* 遺伝子、*COL1A2* 遺伝子、*ADAMTS-2* 遺伝子、*CHST14* 遺伝子に変異を認める。

病型ごとの詳細な診断基準

古典型

大基準：

- ・ 皮膚過伸展性
- ・ 広い萎縮性瘢痕
- ・ 関節過動性

小基準：

- ・ スムーズでベルベット様の皮膚
- ・ 軟属腫様偽腫瘍（肘・膝など圧力のかかる部位に生じる瘢痕に付随する肉質の隆起病変）
- ・ 皮下球状物（四肢骨の皮下に生じる可動性の小さく固い結節）
- ・ 関節過動性による合併症（捻挫，脱臼，亜脱臼，扁平足）
- ・ 筋緊張低下・運動発達遅滞
- ・ 内出血しやすい
- ・ 組織過伸展・脆弱性による合併症（裂孔ヘルニア，脱肛，頸椎不安定性）
- ・ 外科的合併症（術後ヘルニア）
- ・ 家族歴

関節型

大基準：

- ・ 全身性関節過動性
- ・ 皮膚症状（やわらかいが、過伸展性はないか、あってもごく軽度）
- ・ 皮膚、軟部組織の脆弱性その他の異常（皮膚過伸展性が強い、薄い、萎縮性瘢痕がある。皮膚、腱、靭帯、血管、内臓が容易に裂ける）はない

小基準：

- ・ 家族歴
- ・ 反復性関節脱臼，亜脱臼
- ・ 慢性関節，四肢，背部痛
- ・ 内出血しやすい
- ・ 機能性腸疾患（機能性胃炎，過敏性腸炎）
- ・ 神経因性低血圧，起立性頻脈
- ・ 高く狭い口蓋
- ・ 歯芽の密生

血管型

大基準：

- ・ 動脈破裂
- ・ 腸管破裂
- ・ 妊娠中の子宮破裂
- ・ 家族歴

小基準：

- ・ 薄く，透けた皮膚（胸部，腹部）
- ・ 内出血しやすい
- ・ 特徴的顔貌（薄い口唇・人中，細い鼻，大きい眼）
- ・ 末端早老症
- ・ 小関節過動性
- ・ 腱・筋肉破裂
- ・ 若年発症静脈瘤
- ・ 内頸動脈・海綿静脈洞ろう
- ・ （血）気胸
- ・ 慢性関節脱臼・亜脱臼
- ・ 先天性股関節脱臼
- ・ 先天性内反足
- ・ 歯肉後退

後側彎型

大基準：

- ・ 脆弱で過伸展性のある皮膚，薄い瘢痕，内出血しやすい
- ・ 全身性関節弛緩
- ・ 出生時の重度の筋緊張低下
- ・ 進行性側彎（出生時または1歳までに出現）
- ・ 強膜の脆弱性，眼球破裂

小基準：

- ・ 広い瘢痕性萎縮
- ・ マルファン症候群様の体型
- ・ 中程度のサイズの動脈破裂
- ・ 運動発達マイルストーンの軽度～中等度遅滞

多発関節弛緩型

大基準：

- ・ 反復性亜脱臼を伴う重度全身性関節過動性
- ・ 先天性両側股関節脱臼

小基準：

- ・ 皮膚過伸展性
- ・ 組織脆弱性（瘢痕性萎縮を含む）
- ・ 内出血しやすい
- ・ 筋緊張低下
- ・ 後側彎
- ・ X線軽度の骨密度低下

皮膚弛緩型

大基準：

- ・ 重度の皮膚脆弱性
- ・ 垂れ下がりがゆるんだ皮膚

小基準：

- ・ 柔らかくたるんだ皮膚の触感
- ・ 内出血しやすい
- ・ 前期破水
- ・ 大きいヘルニア（臍，そけい）

DDEDS（デルマタン硫酸 4-O-硫酸基転移酵素-1 欠損に基づくエーラス・ダンロス症候群）新生児期、以下の症状により本症を疑い、CHST14 遺伝子変異が検出されれば診断が確定する。

顔貌上の特徴

- ・ 大きい大泉門
- ・ 眼間開離
- ・ 眼瞼裂小さく、斜下
- ・ 青色強膜
- ・ 短い鼻、低形成の鼻柱
- ・ 低位かつ後傾した耳介
- ・ 高口蓋
- ・ 長い人柱
- ・ 薄い上口唇
- ・ 小さい口
- ・ 小さく後退した下顎

骨格症状

- ・ 内転母指
- ・ 内反足

【重症度分類】

生命の危険を有する場合、または、身体障害や疼痛のため著しいQOLの低下を伴う以下のいずれかに該当する場合を重症とする。

- ・ 古典型EDS：成人期以降も全身関節脱臼を反復、関節痛も出現し、日常生活が脅かされる場合
- ・ 関節型EDS：進行性の全身関節弛緩による運動機能障害、反復性脱臼、難治性疼痛、自律神経失調症、過敏性腸炎症状、慢性呼吸不全により、日常生活が脅かされる場合（車椅子、寝たきり）
- ・ 血管型EDS：動脈合併症・腸や臓器破裂を反復し生命の危険を有する場合
- ・ DDEDS：進行性全身関節弛緩・変形や反復性巨大皮下血腫で身体障害を有しQOLの著しい低下を伴う場合

(22) コフィン-サイリス症候群

【診断基準】

必須条件

第5指爪と末節骨の低～無形成

発達遅滞、知的障害

顔貌上の特徴

診断を支持する所見

外胚葉系の異常

成長障害

臓器異常

十分条件

ARID1A 遺伝子、ARID1B 遺伝子、SMARCB1 遺伝子、SMATCA4 遺伝子、SMARCE1 遺伝子に変異を認める。

詳細な診断基準

大基準：

第5指爪と末節骨の低～無形成

発達遅滞、知的障害（軽度～重度）

顔貌上の特徴

特徴の強い (coarseness) 顔貌を呈する場合もあれば (古典型/A 型)、それほど特徴の強くない場合もある (バリエーション型/B 型)

濃い眉毛と長い睫毛～薄く細く弓状の眉毛

鼻は、幅広い鼻梁で鼻先も幅広い～細い鼻梁で鼻孔が上向きであったりなかつたり

厚くめくれかえった上下口唇を伴った幅広い口～薄い上口唇

小基準：

外胚葉系の異常（多毛、濃い眉毛、長い睫毛、頭髪は薄い）

成長障害（小頭症、子宮内発育遅延、低身長、体重増加不良、反復性感染症）

臓器異常（先天性心疾患、摂食障害、胃腸の異常、泌尿器の異常、脳奇形と痙攣、視覚異常、難聴）

(23) 第14番染色体父親性ダイソミーおよびその類縁疾患

【診断基準】

主症状

・特徴的な小胸郭（コートハンガー型、ベル型）と呼吸障害

・腹壁の異常（臍帯ヘルニア、腹直筋離開）

・特徴的顔貌（前額部突出、眼瞼裂狭小、平坦な鼻梁、小顎、前向き鼻孔、突出した人中）

特徴的な小胸郭+他の主症状 1 つ以上

副症状

・発達遅延

・摂食障害

・翼状頸・短頸

・喉頭軟化症

・関節拘縮

・側弯症

・鼠径ヘルニア

(24) シルバーラッセル症候群

<p>【診断基準】</p> <p>主症状</p> <ul style="list-style-type: none">・胎児発育遅延・生後成長障害・特徴的顔貌（相対的大頭、突出した前額、逆三角形の顔など） <p>副症状</p> <ul style="list-style-type: none">・骨格の左右非対称・第5指の短小、内彎・合指症・言語発達の遅れ・摂食障害・口角の下降・筋緊張低下・運動発達の遅れ・不整な歯・猿線

(25) アンジェルマン症候群

<p>【診断基準】</p> <p>15番染色体の15q11.2-15q11.3領域に欠失・片親性ダイソミー・インプリンティング異常のいずれかを認める、ないし原因遺伝子（<i>UBE3A</i> 遺伝子等）に変異を認め、下記の症状を伴う場合、アンジェルマン症候群と診断が確定する。変異を認めない場合もあり、下記の症状があれば臨床診断される。</p>
<p>I. 主要臨床症状</p> <ol style="list-style-type: none">1. 容易に引き起こされる笑い2. 失調性歩行3. 下顎突出を含む特徴的な顔貌4. 精神発達遅滞
<p>【重症度分類】</p> <p>症状として、けいれん発作、意識障害、体温調節異常、骨折または脱臼のうちいずれか一つ以上続く場合</p> <p>又は 治療で、呼吸管理（人工呼吸器、気管切開術後、経鼻エアウェイ等の処置を必要とするもの）、酸素療法、胃管・胃瘻・中心静脈栄養等による栄養のうち一つ以上を行う場合</p>

(26) ピット・ホプキンス症候群（Pitt-Hopkins 症候群）

<p>【診断基準】</p> <p><input type="checkbox"/> 必須症状</p> <p>小頭症、てんかん、発達遅滞</p> <p>特徴的顔貌（wide mouth）</p> <p><input type="checkbox"/> 診断を支持する所見</p> <p>一過性の過呼吸</p> <p><input type="checkbox"/> 十分条件</p> <p>TCF4 遺伝子変異を認める</p>
--

(27) モワット・ウィルソン症候群

<p>【診断基準】</p> <p><input type="checkbox"/> 必須症状 小頭症、てんかん、発達遅滞</p> <p>特徴的顔貌</p> <p><input type="checkbox"/> 診断を支持する所見 ヒルスシュプルング病 脳梁欠損/低形成</p> <p><input type="checkbox"/> 十分条件 ZEB2 遺伝子変異を認める</p>

(28) アペール症候群（尖頭合指症）

<p>【診断基準】</p> <p><input type="checkbox"/> 必須症状 頭蓋縫合早期癒合症・合指症、 十分条件</p> <p><input type="checkbox"/> FGFR1/FGFR2 遺伝子変異を認め合指症を認める</p>
--

(29) クルーゼン病

<p>【診断基準】</p> <p><input type="checkbox"/> 必須症状 頭蓋縫合早期癒合症</p> <p><input type="checkbox"/> 十分条件 FGFR1/FGFR2 遺伝子に変異を認める</p>
--

(30) コフィン・ローリー症候群

<p>【診断基準】</p> <p>原因遺伝子（RPS6KA3 遺伝子等）に変異を認めればコフィン・ローリー症候群と診断が確定する。変異を認めない場合もあり、下記の症状により臨床診断する。</p> <p>I. 主要臨床症状</p> <ol style="list-style-type: none">1. 眼瞼斜下、丸い鼻先を含む特徴的な顔貌2. 比較的幅広い近位から遠位にかけて狭くなる際立った先細りの指3. 精神発達遅滞
<p>【重症度分類】</p> <p>症状として、けいれん発作、意識障害、体温調節異常、骨折または脱臼のうちいずれか一つ以上続く場合</p>

(31) ルビンスタイン-テイビ症候群

<p>【診断基準】</p> <p>原因遺伝子（CREBBP 遺伝子・EP300 遺伝子等）に変異を認めるか、CREBBP 遺伝子を含む 16 番染色体短腕に欠失を認める場合にルビンシュタイン-テイビ症候群と診断が確定する。欠失や変異を認めない場合もあり、下記の症状があれば臨床診断される。</p> <p>I. 主要臨床症状</p> <ol style="list-style-type: none">1. 幅広い母指・幅広い母趾2. コルメラの延長3. 濃い眉毛、長い睫毛4. 精神発達遅滞
<p>【重症度分類】</p> <p>症状として、けいれん発作、意識障害、体温調節異常、骨折または脱臼のうちいずれか一つ以上続く場合</p>

(32) PCS/MVA 症候群 (染色体早期解離/多彩異数性モザイク症候群)

<p>【診断基準】 下記の臨床症状を持ち、特徴的な染色体所見を示した場合、PCS(MVA)症候群と診断する。</p> <p>【臨床症状】 主症状 ① 出生前から始まる低身長と低体重 ② 小頭症、両眼の白内障 ③ Dandy-Walker 奇形、生後数ヶ月から始まる難治性けいれん ④ ウィルムス腫瘍または横紋筋肉腫の合併</p> <p>副症状 ① 小眼球症 ② 口蓋裂 ③ 外性器異常 ④ 肥満</p> <p>【染色体所見】 染色体早期解離 (PCS) 陽性細胞を 49~87%、かつ多彩異数性モザイク (MVA) 陽性細胞を 10%以上認める。</p>
--

(33) ウィーバー症候群

<p>【診断基準】 原因遺伝子 (<i>EZH2</i> 遺伝子等) に変異を認めればウィーバー症候群と診断が確定する。変異を認めない場合もあり、下記の症状があれば臨床診断される。</p> <p>I. 主要臨床症状 1. 過成長 2. 骨年齢の進行 3. 平坦な後頭、眼裂斜下、大きな耳、長い鼻中を含む特徴的な顔貌 4. 精神発達遅滞</p>
<p>【重症度分類】 症状として、けいれん発作、意識障害、体温調節異常、骨折または脱臼のうちいずれか一つ以上続く場合 又は 現在の治療で、強心薬、利尿薬、抗不整脈薬、抗血小板薬、抗凝固薬、末梢血管拡張薬、βブロッカーのいずれかが投与されている場合 又は 治療で、呼吸管理 (人工呼吸器、気管切開術後、経鼻エアウェイ等の処置を必要とするもの)、酸素療法、胃管・胃瘻・中心静脈栄養等による栄養のうち一つ以上を行う場合 又は 腫瘍等を合併し、組織と部位が明確に診断されている場合。ただし、治療後から5年経過した場合は対象としないが、再発などが認められた場合は、再度対象とする</p>

(34) シンプソン・ゴラビ・ベームル症候群

<p>【診断基準】 <input type="checkbox"/> 必須症状 出生時および出生後の過成長・大頭症 特徴的顔貌 <input type="checkbox"/> 診断を支持する所見 巨舌 多指症・副乳・爪低形成 正中線上の先天奇形 易腫瘍発生性 男児 <input type="checkbox"/> 十分条件 GPC3 遺伝子変異を認める</p>
