

厚生労働科学研究費補助金
障害者対策総合研究事業(神経・筋疾患分野)

「統合的遺伝子解析システムを用いたヒト発達障害研究」
(主任研究者 横浜市立大学大学院環境分子医科学 松本直通)

K B G 症候群の臨床的研究

研究分担者 大阪府立母子保健総合医療センター遺伝診療科岡本伸彦

研究要旨

K B G 症候群は、常染色体優性遺伝の先天異常症候群である。巨歯、特異顔貌、低身長、骨格異常、様々な程度の知的障害や発達障害を伴う。16q24 に座位する *ANKRD11* (Ankyrin repeat domain-containing protein 11) が疾患責任遺伝子である。

近年、マイクロアレイ染色体検査や次世代シーケンサーによる解析で *ANKRD11* 遺伝子欠失や変異が同定される場合もあり、本症候群の報告が増加している。自験例 3 症例を通じて、K B G 症候群の臨床像を把握し、的確な診断を行い、医学的管理をすすめる指針を検討した。

共同研究者

大阪府立母子保健総合医療センター遺伝
診療科

松田圭子、山本悠斗、吉井啓示、三島祐
子

A. 研究目的

K B G 症候群 (#148050 KBG syndrome
Macrodonia, mental retardation,
characteristic facies, short stature,
and skeletal anomalies) は、常染色体優
性遺伝の先天異常症候群である。KBG は最
初の報告の患者のイニシャルである。巨
歯、特異顔貌、低身長、骨格異常、様々
な程度の知的障害や発達障害を伴う。
16q24 に座位する *ANKRD11* (Ankyrin
repeat domain-containing protein 11)

が疾患責任遺伝子である (Sirmaci et
al.). 塩基置換、遺伝子内微小欠失、
16q24.3 微小欠失例などが報告されてい
る。

従来、KBG 症候群の報告例は少なく、遺
伝子レベルで変異の証明に至った例はさ
らに稀である。

近年、マイクロアレイ染色体検査次世
代シーケンサーによる解析で *ANKRD11* 遺
伝子変異や欠失が同定される場合もある。

自験例 3 症例を通じて、K B G 症候群
の臨床像を把握し、的確な診断を行い、
医学的管理をすすめる指針を作成するこ
とが本研究の目的である。

B. 研究方法

検討対象は、大阪府立母子保健総合医
療センター遺伝診療科受診中の症例で、

主任研究者の横浜市立大学で遺伝学的検査を行い、K B G症候群の診断にいたった3症例である。成長発達の評価や合併症の評価を実施した。

解析にあたっては遺伝カウンセリングを行い、書面で同意を得た。

C. 研究結果

【症例1】7歳男児

低出生体重児で、新生児一過性多呼吸を認めた。精神運動発達遅滞は遅れ、3歳で歩行開始となった。4歳時、体重 13.3 kg (-1.4 SD), 身長 100.6 cm (-0.3 SD), 頭囲 51.5 cm (0.6 SD) であった。特異顔貌、巨歯を認めた。短指、骨年齢遅延、側彎症を認めた。一般血液検査、G分染法では異常を認めなかった。頭部MRIで小脳低形成を認めた。脳波で多焦点性棘波を認めたが、あきらかなてんかん発作は現時点で認めていない。

知的障害の精査目的で大阪府立母子保健総合医療センター遺伝診療科を紹介された。特異顔貌と巨歯からK B G症候群を疑い、マイクロアレイ染色体検査を行った。

ANKRD11 遺伝子を含む微細欠失を認めた (Miyatake et al. Am J Med Genet A. 2013)。

【症例2】10歳男児

満期産正出生体重児で、周産期に特記事項なし。運動発達は問題なかったが、言語遅滞を認めた。体格は標準的であった。特異顔貌、巨歯を認めた。短指、骨年齢遅延を認めた。頭部MRI、脳波に異常なく、てんかん発作は現時点で認め

ていない。乱視であった。

言語遅滞にくわえ、こだわりの強さ、社会性の遅れを認め、自閉症スペクトラムの基準を満たした。

当初、歌舞伎症候群の疑いをもたれ、精査目的で紹介となった。歌舞伎症候群としては非典型的であった。次世代シーケンサー解析の結果、*ANKRD11* 遺伝子変異が同定された。

【症例3】2歳女児

精神運動発達遅滞の精査目的で受診。早産低出生体重児で、周産期に特記事項なし。乳児期に點頭てんかんを発症した。脳波は全般性高振幅棘波徐波を認めた。精神運動発達遅滞を認め、2歳で未歩行、有意語なしである。体格は標準的であった。特異顔貌、巨歯を認めた。頭部MRIで脳梁脂肪腫を認めた。

點頭てんかんの責任遺伝子同定目的で次世代シーケンサー解析の結果、*ANKRD11* 遺伝子変異が同定された。

D. 考察

K B G症候群の3症例を経験した。国内での報告例は稀であるが、1施設で3症例を経験したということは、潜在的な症例の存在を示唆するものである。症例1はK B G症候群を当初から疑ったが、症例2と3は次世代シーケンサー解析で変異が同定され、臨床的な再評価後にK B G症候群で矛盾がないと判断した。しかし、表現型の多様性が顕著であった。

(1) 特異顔貌

3症例とも顔貌所見はK B G症候群と矛

盾しなかった。

乳幼児期は円形顔貌であるが、成長すると三角顔になる。眼間開離、内眼角外方偏位、幅広い眉毛、長い眼瞼裂、平坦な鼻梁、鼻翼低形成上向きの鼻孔、長い人中、小顎、薄い上口唇、弓型の上口唇を認める。

歯異常（巨歯、特に門歯および側切歯がめだつ、幅広い上顎門歯、切歯癒合、乏歯症）はK B G症候群の大きな特徴である。乳歯の段階で特徴を認めていた。

K B G症候群では小頭症を伴うとされるが、3症例では顕著な小頭は認めなかった。

（2）精神運動発達について

K B G症候群ではほとんどの例で軽度ないし中等度の精神遅滞を伴うとされる。重度の例も存在する。*ANKRD11*を含む微細欠失単一遺伝子異常の場合と比較して合併症の状況や障害の重要度に明確な差がないといわれているが、症例1は微細欠失例で重度精神運動発達遅滞であった。症例2は軽度精神運動発達遅滞と自閉症を合併した。K B G症候群では自閉症スペクトラム障害の合併が多いとされる。自閉症の基礎疾患で注意が必要と考えられる。症例3も重度であった。點頭てんかんを併発したことが要因と考えられた。

（3）神経系合併症

K B G症候群では、全般性強直間代けいれんなど、てんかんの合併例も見られる。症例3は點頭てんかんを認めた。K B G症候群での點頭てんかん合併は非常に稀と考えられるが、點頭てんかんの基

礎疾患として考慮に入れる必要があると思われる。

K B G症候群の頭部MRIでは脳室拡大、脳梁形成異常などの報告がある。症例1は小脳虫部低形成であった。症例3は脳梁脂肪腫という稀な所見を認めた。脳梁脂肪腫はPai症候群において有名な所見である。Pai症候群は責任遺伝子は不明である。Pai症候群とK B G症候群との関連について今後の検討が必要と思われる。

（4）身体発育について

低身長は必発ではないが、多くの例で認め、受診のきっかけとなることがある症状である。一部の例は子宮内発育遅延である。今回の3症例では低身長は顕著でなかったが、一部の例で骨年齢遅延を認めた。

（5）骨格系所見

短指、第5指彎曲、側彎や後彎など肋骨脊椎異常を認める。X線所見 骨年齢遅延、脊椎異常（前方切痕、椎間板低形成、ブロック脊椎、椎体骨癒合、椎弓異常）などを認める。股関節異常やペルテス病の例もある。症例1は側彎を認めた。

（6）その他の合併症

K B G症候群では時に難聴の合併も見られる。今回の3症例で難聴はなかったが、K B G症候群では聴力検査が必要である。

K B G症候群では一部の例で先天性心疾患を合併する。従って、K B G症候群を疑った場合、先天性心疾患の精査をおこなうべきである。

男児では停留精巣も時にみられる合併症である。

(7) 鑑別診断

K B G 症候群では高口蓋、粘膜下口蓋裂、二分口蓋垂、鼻咽腔閉鎖不全などの口蓋異常を認めることがある。従って 22q11.2欠失症候群と鑑別が必要である。

K B G 症候群でも逆三角形頭部や第5指彎曲を認める。低身長の場合、シルバー・ラッセル症候群の特徴を満たす可能性があり、注意する。

コルネリア・デランゲ症候群、歌舞伎症候群やコフィン・サイリス症候群との類似点もある。

E. 結論

K B G 症候群の報告例は少ないが、未診断例が存在する可能性が高い。精神運動発達遅滞、自閉症状に加え、特異顔貌、骨格所見、歯の所見が参考になる。

先天性心疾患やてんかんの合併例があるので、K B G 症候群を疑った場合は的確な合併症の精査が必要である。

参考文献

Sirmaci A, Spiliopoulos M, Brancati F, et al.
Mutations in ANKRD11 cause KBG syndrome, characterized by intellectual

disability, skeletal malformations, and macrodontia.

Am J Hum Genet. 2011 Aug
12;89(2):289-94.

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. 2013; 161A:1073-7.

Ockeloen CW, Willemsen MH, de Munnik S, et al. Further delineation of the KBG syndrome phenotype caused by ANKRD11 aberrations.

Eur J Hum Genet. [Epub ahead of print]

F. 研究発表

1. 論文発表

別途参照

2. 学会発表

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