

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～27年度 総合研究報告書

研究代表者 北中 幸子

平成28（2016）年 5月

目 次

I. 総合研究報告

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-----	5
E. 結論-----	7
F. 健康危険情報-----	8
G. 研究発表-----	8
H. 知的財産権の出願・登録状況-----	11
I. 図表-----	12
(添付資料1) 一次調査のアンケート依頼用紙-----	21
(添付資料2) 一次調査のアンケート回答用紙-----	22
(添付資料3) 二次調査のアンケート依頼用紙-----	25
(添付資料4) 二次調査のアンケート回答用紙-----	26
(添付資料5) 遺伝子解析説明同意書-----	31
(添付資料6) ホームページ-----	39
II. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	40
III. 研究成果の刊行物・別刷 -----	42

I. 総合研究報告書

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患政策研究事業）
総合研究報告書

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。我々は最近、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、*TBCE* 遺伝子が原因であるが、この遺伝子はHRD (hypoparathyroidism-retardation-dysmorphism) 症候群と同じである。このように、原因遺伝子が判明してきたことにより、Kenny-Caffey症候群の疾患解明がすすんできているが、Kenny-Caffey症候群の診断指針は、まだ確立していない。この研究の目的は、Kenny-Caffey症候群類縁疾患の全国実態調査を行い、診断指針を作成することにより、Kenny-Caffey症候群の疾患概念を確立することである。

まず、Kenny-Caffey 症候群類縁疾患の全国患者調査を行った。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のもと、日本小児内分泌学会評議員、及び日本未熟児新生児学会評議員に行った。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 Kenny-Caffey 症候群類縁疾患の診療経験があった。さらに、この6施設に二次調査を行った。その結果、4例について回答があり、内訳は、Kenny-Caffey 症候群 1例、Kenny-Caffey 症候群疑い 1例、osteocraniostenosis 1例、低カルシウム血症を伴う低身長症 1例であった。すでに研究者らが情報を収集している症例を合わせ、Kenny-Caffey 症候群の全国患者数は約 10例であった。

次に、新たに収集した症例について、Kenny-Caffey 症候群の原因として報告されている *TBCE* 遺伝子および *FAM111A* 遺伝子の解析を行った。その結果、1例に *FAM111A* の新規遺伝子変異を認めた。また、本疾患は一般人だけでなく医師にも情報周知がすすんでいないため、Kenny-Caffey 症候群のホームページを作成した。このホームページで情報提供をすることにより、今後本疾患の理解が深まることが想定される。調査により収集した臨床を報告例と合わせ、64症例の臨床所見についてまとめた。その結果をもとに、Kenny-Caffey 症候群の診断の手引きを作成した。診断には遺伝子解析を取り入れた。

以上のように、本研究では、Kenny-Caffey 症候群類縁疾患の全国調査を行い、診断の手引きを作成した。本研究により、我が国における本疾患の医療水準の向上に貢献できたと考える。

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こし、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(Parvari R, et al, 2002)。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例の散发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(Isojima T et al 2014, Unger S et al 2013)。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いる(Parvari et al 2002)。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(Unger S et al 2013)。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(Guo MH et al 2014)。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。また、疾患の周知を行うことを目的とした。

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(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（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。

症状の頻度より、診断の手引きを作成した。80%以上の症例に認められた症状を主症状とした。さらに、KCS1, KCS2 それぞれに分けた際に 80%以上の症例に認められた症状を副症状とした。また、検査所見も考慮した。また、ホームページを作成した。

〈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（資料 5）。

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い計算できないが、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%）。

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。年齢は0歳が3例、2歳が1例であった。男女は同数で、家族歴を有してるものはなかった。出生時は、低出生体重児が2例、在胎週数相当では身長が小さい例が1例あった。全例で特異的顔貌を認め、全例で低カルシウム血症を認めた。眼の異常は3例に認め、1例では認めなかった。骨膜肥厚を認めたのは1例であった。検査所見では、貧血が2例、血小板減少が1例、低マグネシウム血症が2例、性腺機能低下症が1例、甲状腺機能異常が2例あった。心機能障害を1例に認めた。Gバンドによる染色体分析を行った3例では正常核型であった。

この調査以前にすでに確定診断されている4例を加え、症状を把握できたKCS類縁疾患患者数は、全国で10例であった。

b. 遺伝子解析

全国調査で症例の把握をした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。同変異は polyphen2 による *in silico* 解析では benign と予測された。今まで KCS2 で認められた変異についても同様に benign であった。

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。

c. 臨床症状のまとめ

国内の症例が希少であったことから、さらに、報告例も含めて臨床症状を検討した。今回の調査で把握したKCS症例と、この調査以前にすでに確定診断していた4例、および、これまでに文献上KCSとして報告された症例(Moussaid Y et al 2012、他)に認められた主要な臨床症状について、KCS1とKCS2に分けて表3に

まとめた。症例数は KCS1 型、KCS2 型それぞれ、27 例、37 例で総数 64 例である。性別は、KCS1 は女性が多かったが、KCS2 は男女ほぼ同数であった。精神運動発達遅滞は、KCS1 の 84% と多くの症例に認め、KCS2 では 13% にとどまり、KCS1 と KCS2 の差が明らかであった。骨膜肥厚と髄質の狭小化はどちらも約 90% と多くの症例で認めた。また、大泉門閉鎖遅延は、KCS1 の 20%、KCS2 では 93% に認めた。低身長はどちらもほぼすべての症例に認めた。低身長について成長ホルモンの精査を行った例では 24% に成長ホルモン分泌不全が認められた。子宮内発育遅延は、KCS1 では 85% と多く、KCS2 では 29% であった。低カルシウム血症はどちらも約 90% と多くの症例で認められた。また、副甲状腺機能低下症が KCS1 の 86%、KCS2 の 79% に認められた。特徴的は身体所見としては、前額の突出 90% 以上、小眼症が約 70%、小顎症が約 75%、歯の以上が約 80% と高率に認められた。遠視が KCS1 の 35%、KCS2 の 80% と KCS2 に多く、斜視はいずれも 80-90% で認められた。その他、貧血を約半数で認めた。

d. 診断の手引き作成

症状の頻度より、診断の手引きを作成した(表 4)。80% 以上の症例に認められた症状を主症状とした。主症状としたのは、低身長、特徴的な顔貌、眼の異常の 3 項目である。さらに、KCS1、KCS2 それぞれに分けた際に 80% 以上の症例に認められた症状を副症状とした。KCS2 では、大泉門閉鎖遅延と相対的大頭、KCS1 では精神発達

遅滞と子宮内発育遅延であった。検査所見については、80% 以上に認められた低カルシウム血症、副甲状腺機能低下症を挙げた。また、参考所見として、比較的特徴とされている低マグネシウム血症、KCS1 で認められる免疫異常、約半数に認める貧血を挙げた。単純 X 線所見としては、本症候群に特徴的な、長管骨の骨膜肥厚と髄質の狭小化と、頭蓋冠の板間層欠失を挙げ、参考書件として、骨年齢遅延を挙げた。本疾患は、大変希少であることから、遺伝子診断が有用であると考え、遺伝子解析で既知の変異が見つかった場合は、確定例とした。

e. 情報の周知

本疾患は一般人だけでなく医師にも情報周知がすすんでいないために、把握されている症例数が少ない原因と考えられた。そのため、Kenny-Caffey 症候群のホームページを作成し、情報提供を行うこととした(資料 6)。今後、研究費が新たに得られれば、コンテンツの充実を図っていきたい。

D. 考察

本調査により KCS 類縁疾患は、我が国では非常に稀であることが判明した。症状を把握できた KCS 類縁疾患患者数は、全国で 10 例であった。臨床症状を報告例と合わせて検討したところ、KCS の臨床症状の中でも、低身長はほぼ全員に認められる症状であった。KCS では、四肢短縮型の軟骨異栄養症などと異なり、均整の取れた低身長を示すことが特徴である。また、成人身長は、121-152cm と著明な低身長であることが報告されている (Larsen JL et al

1985)。成長障害は、子宮内発育遅延として胎内から生じる場合があり、KCS1型では子宮内発育遅延が85%存在する。これに対して、KCS2型では子宮内発育遅延は29%しか存在せず、出生後から成長障害が見られるのが特徴の1つである。

低カルシウム血症については、新生児期から低カルシウム血症による痙攣を起こすものが多い。また、多くの場合には、低カルシウム血症、高リン血症の時に、副甲状腺ホルモンが低値または同定出来ないことが多く、低カルシウムの原因は副甲状腺機能低下症であると考えられている。さらに、KCS症例の剖検例では、副甲状腺は同定されなかったことから、KCSの副甲状腺機能低下症は副甲状腺の形成障害によると想定されている(Boynton JR et al 1979, Parvari R et al 2007)。画像所見として、頭部CTにおいて副甲状腺機能低下症に伴う大脳基底核の石灰化を認めることもある。また、軽度の低マグネシウム血症を伴うことが多く(Isojima T et al 2014, Fanconi S et al 1986)、副甲状腺機能低下症は、二次的なものである可能性もある。いずれにしても低カルシウム血症はKCSの大きな特徴であり、診断上重要な所見である。

KCSの診断において骨のレントゲン写真での所見は重要である。骨レントゲン上最も特徴的なのは、長管骨の骨膜肥厚と髄質の狭小化である。この所見は、長管骨の中心部において特に顕著に認められるが、骨端、骨幹端では普通は認められない。また、KCSでは大泉門の閉鎖の遅延を認め、2歳を超えても大泉門が開大していることが多い。大泉門閉鎖遅延は、相対的な大頭を示すKCS2型では93%とよく認められ

るが、小頭を示すKCS1型では20%と少ない。頭蓋冠の板間層欠失は、KCS1型にも2型にも特徴的な所見である。骨の成熟そのものは問題ないとされ、骨年齢は遅れるものもいれば、年齢相応のものも存在する。

特徴的な顔貌もKCSの特徴の1つであった。具体的には、前額の突出、小眼症、小顎症、歯の異常を伴うことが多く、前述の通りKCS1型では小頭症を、KCS2型では相対的大頭症を伴うことが多い。眼の異常については、小眼球症による遠視を認めることが多く、斜視も多く認められた。その他、偽性乳頭浮腫、帯状角膜症、両側視神経萎縮、閉塞性緑内障、弱視などが報告されている。

その他の症状としては、貧血、肝機能障害、男性の性腺機能低下症、免疫能の異常などが挙げられる。貧血については約半数に認められた。鉄欠乏性貧血が特徴的とされているが、髄質の狭小化によるものか不明である(Kenny FM et al 1966)。肝機能障害については、原因は不明であるが、症例報告が散見される。性腺機能低下症については、KCS男児において、精巣が小さいことが報告されている(Hoffman WH et al 1998)。KCSは希少疾患のため確定は難しいが、これまでKCS母子例は報告されているが、父子例は報告されておらず、男性の性腺機能低下症は存在する可能性がある。一方で、最初に報告された母子例において、母は3回妊娠して、2人の児を産んでおり、現在のところ女性において性腺機能低下症はないと考えられている。免疫能の異常については、KCS1型でよくみられる症状であり、繰り返す細菌感染症が特徴的で液性

免疫の異常が想定されるが、細胞性免疫の異常の報告もある。

このような症状の出現頻度から、診断の手引きを作成した。情報を集められた症例がほとんど KCS1 あるいは KCS2 であったため、今回は KCS のみに絞って作成した。他の類縁疾患については、さらに症例を集めて、臨床症状を分析した上で、追加していくことが適切と考えられる。

遺伝子解析については、本研究により、新たな FAM111A ミスセンス変異を KCS2 型の症例に認めた。これまで、KCS2 型の変異は数種類のホットスポットが知られているが、本変異は全く報告がないものであった。現在は、KCS2 の変異が、FAM111A の機能にどう影響するのか不明であるため、機能解析ができない。本変異は in silico 解析で benign とされたが、今まで KCS2 で認められた変異についても同様に benign であったことから、本変異も病因となる可能性がある。今後、同変異の症例を見つけることと、機能解析により明らかにできると考えられる。

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。臨床症状の頻度をまとめ、診断の手引きを作成した。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たため、ホームページを作成した。今後、一般人を含めて、広く情報提供が必要であると思われる。

参考文献

Boynton JR, Pheasant TR, Johnson BL, et al. Ocular findings in Kenny's syndrome. Arch Ophthalmol 97:896-900,1979

Fanconi S, Fisher JA, Wieland P, et al. Kenny syndrome: Evidence for idiopathic hypoparathyroidism in two patients and for abnormal parathyroid hormone in one. J Pediatr 109: 469-475, 1986

Guo MH, Shen Y, Walvoord EC, et al. Whole exome sequencing to identify genetic causes of short stature. Horm Res Paediatr 82: 44-52, 2014

Hoffman WH, Kovacs K, Li S, et al. Kenny-Caffey syndrome and microorchidism. Am J Med Genet. 80: 107-111, 1998

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

Kenny, F. M., Linarelli, L. Dwarfism and cortical thickening of tubular bones: transient hypocalcemia in a mother and son. Am. J. Dis. Child. 111: 201-207, 1966.

Larsen JL, Kivlin J, Odell WD. Unusual cause of short stature. The American Journal of Medicine. 78: 1025-1032, 1985.

Moussaid Y, Griffiths D, Richard B, Dieux A, Lemerrer A, Leger J, Lacombe

D, Bailleul-Forestier I. Oral manifestations of patients with Kenny-Caffey syndrome. *Eur J Med Genet.* 55: 441-445, 2012

Parvari R, Hershkovitz E, Grossman N, et al. Mutation of TBCE causes hypoparathyroidism-retardation-dysmorphism and autosomal recessive Kenny-Caffey syndrome. *Nat Genet.* 32: 448-52, 2002

Parvari R, Diaz GA, Hershkovitz E. Parathyroid development and the role of tubulin chaperone E. *Horm Res.* 2007; 67(1):12-21, 2007

Unger S, Gorna MW, Le Béché A, et al. FAM111A mutations result in hypoparathyroidism and impaired skeletal development. *Am J Hum Genet.* 92:990-995, 2013

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, Tokuhira 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. 磯島 豪、北中幸子 : Kenny Caffey 症候群と類縁疾患 . *日本臨床* 73:1959-1964, 2015
3. 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.

4. 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 57:864-9.
5. 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.
6. Isojima T, Ishizawa M, Yoshimura K, Tamura M, Hirose S, Makishima M, Kitanaka S. Hereditary 1,25-dihydroxyvitamin D-resistant rickets (HVDRR) caused by a VDR mutation: A novel mechanism of dominant inheritance. *Bone Rep.* 2, 68-73, 2015.
7. Tamura M, Isojima T, Kawashima M, Yoshida H, Yamamoto K, Kitaoka T, Namba N, Oka A, Ozono K, Tokunaga K, Kitanaka S. Detection of hereditary 1,25-hydroxyvitamin D-resistant rickets caused by uniparental disomy of chromosome 12 using genome-wide single nucleotide polymorphism array. *PLoS One.* 2015 Jul 8;10(7):e0131157.

8. 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
 9. 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
 10. Shiraishi M, Haruna M, Matsuzaki M, Murayama R, Kitanaka S, Sasaki S. Validity of a self-administered diet history questionnaire for estimating vitamin D intakes of Japanese pregnant women. *Matern Child Nutr*. 2015 11:525-36.
 11. Matsushita R, Isojima T, Takaya R, Satake E, Yamaguchi R, Kitsuda K, Nagata E, Sano S, Nakanishi T, Nakagawa Y, Ohzeki T, Ogata T, Fujisawa Y. Development of waist circumference percentiles for Japanese children and an examination of their screening utility for childhood metabolic syndrome: a population-based cross-sectional study. *BMC Public Health*. 15:1121, 2015
 12. Kwun Y, Kim SJ, Lee J, Isojima T, Choi DS, Kim DK, Huh J, Kang IS, Chang M, Cho SY, Sohn YB, Park SW, Jin DK. Disease-specific Growth Charts of Marfan Syndrome Patients in Korea. *J Korean Med Sci*. 30:911-6, 2015
 13. T, Ogata T, Nakanishi T, Nagai T, Yokoya S. Growth references for Japanese individuals with Noonan syndrome. *Pediatr Res*. 79:543-8, 2016.
 14. 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).
 15. 北中幸子 くる病 今日の治療指針 2014 1284-1285, 医学書院 東京 2014
 16. 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
 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 ビタミン89, 72-74, 2015.
 18. 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
 19. 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)
 20. 北中幸子 小児におけるビタミンD代謝と骨 腎と骨代謝 28: 209-215, 2015.
 21. 磯島豪. 成長発達の仕組み. 小児内科 47 suppl, 21-25, 2015
- 学会発表
1. 磯島豪、吉村和子、石澤通康、廣瀬伸一、槇島誠、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. 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
8. 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
9. 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
10. 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
11. 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 66 回大会 2014.6.13-14 姫路
12. Saygın Abalı, Mayuko Tamura, Zeynep Atay, Pınar İsgüven, Tülay Güran, Belma Haliloglu, Serpil Baş, Tsuyoshi Isojima, Serap Turan, Sachiko Kitanaka, Abdullah Bereket. Hereditary vitamin D-resistant rickets (HVDRR): Report of Four Cases with successful use of intermittent IV calcium via peripheral route. European Society for Paediatric Endocrinology 54th Annual Meeting. Barcelona, Spain, 2015/10/1-3.
13. 田村麻由子, 石澤通康, 磯島豪, 岡明, 槇島誠, 北中幸子: 禿頭をきた

すビタミンD受容体遺伝子の新規変異の機能解析. 第49回日本小児内分泌学会学術集会 東京
2015/10/8-10

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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

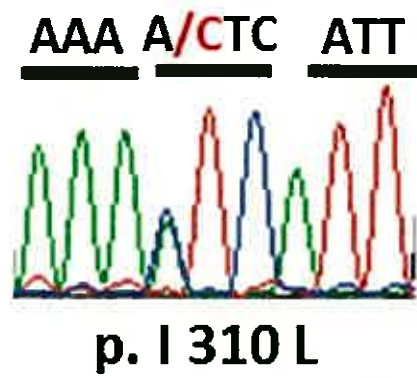


図2. Kenny-Caffey 症候群類縁疾患の遺伝子診断フローチャート

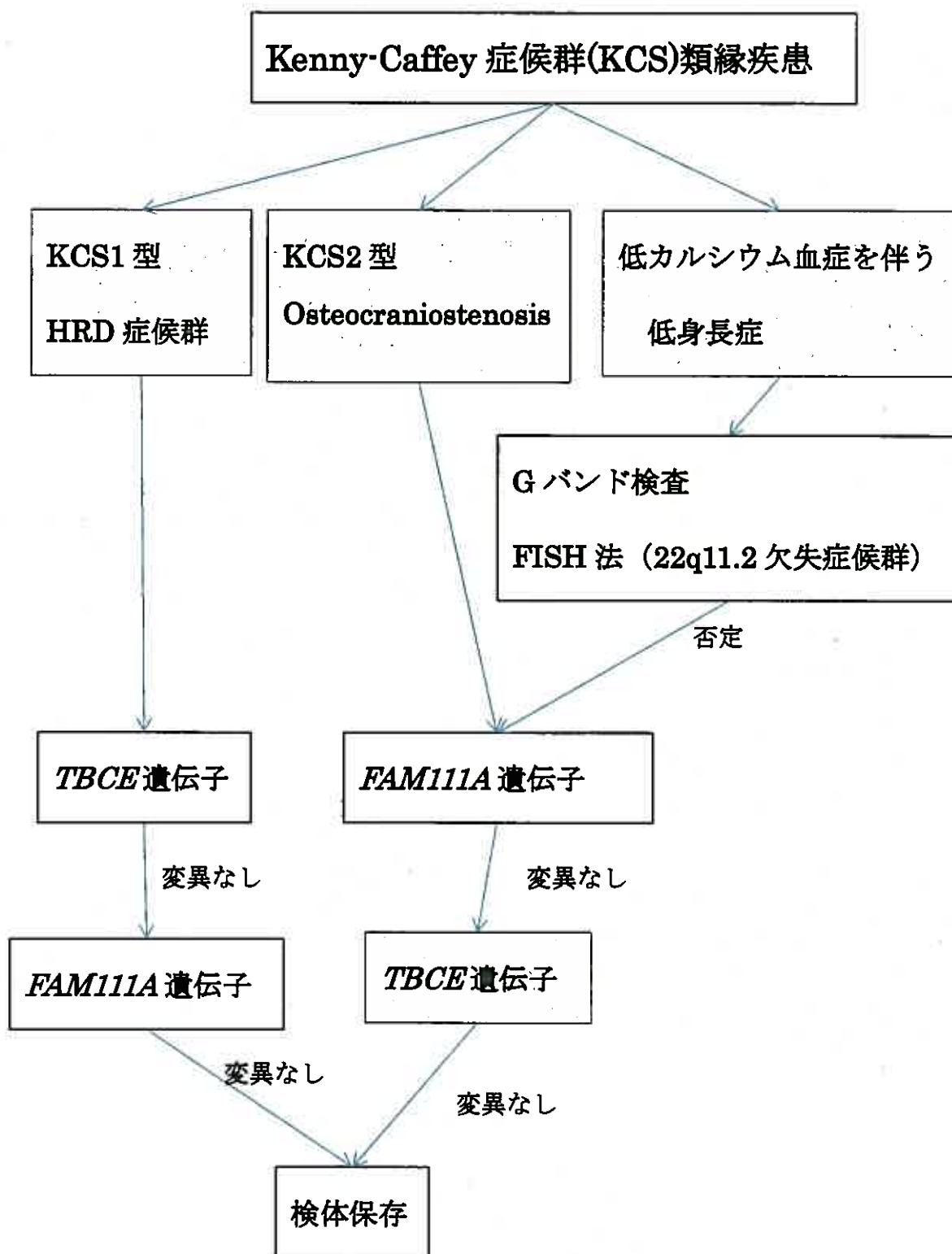


表 2 : TBCE 遺伝子および FAM111A 遺伝子解析に用いるプライマーと PCR 条件

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	TTCTTATCAGTGTTGTATTTTCTTCC	285	60
TBCEe2R	GCTTACACAGAAACAGCTGCAA		
TBCEe3F	ACTTGTCATTCCCTCCTCC	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	TGAGGCACTTGTTGCTG	347	60
TBCEe8R	TCTAATTTGTGAAGGCAATG		
TBCEe9F	AGGGACCACTCAGGTTG	357	60
TBCEe9R	ATTCCATCATTGTTACCACG		
TBCEe10-11F	AAGAGTTCACCTTGCATGTC	465	60
TBCEe10-11R	AGAAGGAACCTCCAAACTC		
TBCEe12F	GGGACATGCTTTCCTGTTG	345	60
TBCEe12R	AGCCTCCAAAGTGCTG		
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	AGAAATCTGCCATCCTTGCCAC		
FAM111Ae5-2F	CAGGCAGGACAAAGCATCG	700	50
FAM111Ae5-2R	ACCAATTATGGTTGCCCACTTAC		
FAM111Ae5-3F	TGGGTACTTATTCTGGGACAGTG	899	54
FAM111Ae5-3R	GCCTGGCAGATAGGAAATGG		

表3 Kenny-Caffey 症候群(KCS)の臨床所見のまとめ

	KCS1型	頻度 (%)	KCS2型	頻度 (%)	総数	頻度 (%)
報告例	27		37		64	
性別(男/女)	5/20		17/20		22/40	
遺伝形式	常染色体劣性		常染色体優性			
精神運動発達遅滞	16/19	84%	4/31	13%	20/50	40%
レントゲン所見						
骨膜肥厚と髄質の狭小化	22/25	88%	33/37	89%	55/62	89%
頭蓋冠の板間層欠失	17/22	77%	20/25	80%	37/47	79%
大泉門閉鎖遅延	5/25	20%	28/30	93%	33/55	60%
成長障害						
低身長	26/27	96%	35/37	95%	61/64	95%
子宮内発育遅延	23/27	85%	8/28	29%	31/55	56%
骨年齢の遅れ	13/21	62%	12/24	50%	25/45	56%
成長ホルモン分泌不全症					4/17	24%
低カルシウム血症						
低カルシウム血症	25/27	93%	31/35	89%	56/62	90%
症状を伴う低カルシウム血症	24/27	89%	30/35	86%	54/62	87%
副甲状腺機能低下症	18/21	86%	22/28	79%	40/49	82%
特徴的な顔貌						
前額の突出	20/22	91%	21/22	95%	41/44	93%
小眼症	10/14	71%	19/27	70%	29/41	71%
小顎症	19/25	76%	16/22	73%	35/47	74%
歯の異常	11/13	85%	14/17	82%	25/30	83%
相対的大頭	2/16	13%	18/19	95%	20/35	57%
小頭	16/18	89%	14/17	82%	30/35	86%
眼の異常	21/27	78%	32/36	89%	53/63	84%
遠視	7/20	35%	24/30	80%	31/50	62%
斜視	21/27	78%	32/36	89%	53/63	84%
その他						
貧血	5/9	56%	8/19	42%	13/28	46%