

表 4. 診断の手引き

【Kenny-Caffey 症候群の診断の手引き】

[主要項目]

(主症状)

1. 低身長
2. 特徴的な顔貌  
前額の突出、小眼症、小顎症、歯の異常
3. 眼の異常  
遠視、斜視

\*KCS1 型・2 型ともに 8 割以上の症例で見られる。

(副症状)

1. 大泉門閉鎖遅延
2. 相対的大頭  
\*KCS2 型で 8 割以上の症例で見られるが、KCS1 型では 2 割程度。
3. 精神発達遅滞
4. 子宮内発育遅延  
\*KCS1 型で 8 割以上の症例で見られるが、KCS2 型では 2 割程度。

[検査所見]

(血液・尿)

1. 低カルシウム血症
2. 原発性副甲状腺機能低下症

参考所見：

3. 低マグネシウム血症
4. 免疫異常
5. 貧血

(単純 X 線)

5. 長管骨の骨膜肥厚と髄質の狭小化
6. 頭蓋冠の板間層欠失

参考所見：

7. 骨年齢遅延

[遺伝子解析]

1. *TBCE*の変異 (KCS1 型)
2. *FAM111A*の変異 (KCS2 型)

主症状の 3 項目と検査所見の 1. 5. 6 を有する例、及び、主症状の 2 項目と副症状の 2 項目 (1. 2 あるいは 3. 4) と検査所見の 1. 5. 6 を有する例は確定例とする。さらに、遺伝子解析で既知の変異が見つかった場合は確実である。主症状の 2 項目と副症状の 1 項目と検査所見の 2 項目以上を有する例は疑い例とし、遺伝子解析で確定することが望ましい。症状が上記に満たない場合も、遺伝子解析で既知の変異が見つかった場合は確定例とする。

[参考事項]

Kenny-Caffey 症候群(OMIM 244460, 127000)は著明な低身長、低カルシウム血症、長管骨の骨膜肥厚、眼の異常を伴う症候群である。本症候群は遺伝形式により常染色体劣性遺伝の 1 型と、常染色体優性遺伝の 2 型に分類される。1 型の原因遺伝子は *TBCE*(tubulin chaperone E)遺伝子、2 型の原因遺伝子が *FAM111A*(family with sequence similarity111 member A)遺伝子であることわかっているが、いずれの遺伝子も機能が不明であり、発症の機序は全くわかっていない。

[類縁疾患]

*TBCE* 異常によるもの

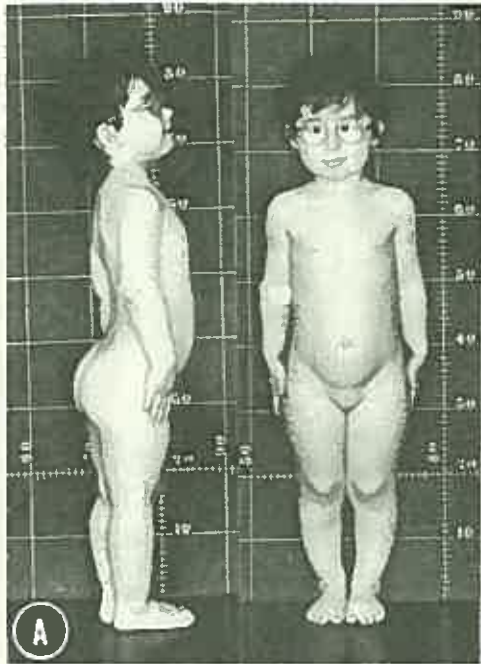
・HRD(Hypoparathyroidism-Retardation-Dysmorphism)症候群 (OMIM 241410) : 副甲状腺機能低下、発達遅滞、特異的顔貌を主徴とする症候群。骨所見に乏しく KCS1 型と異なる。

*FAM111A* 異常によるもの

・Osteocraniostenosis (Gracile bone dysplasia) (OMIM 602361) : 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・四肢の形成異常、脾臓の形成異常を伴う予後不良の症候群。

## 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)



関  
平

平成26  
等克服  
「難治  
主任  
科」

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

## 「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

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-tkv@umin.ac.jp](mailto:sachi-tkv@umin.ac.jp)

ご回答返信先：[shouni.tokyo@gmail.com](mailto: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) Kennv-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子 (22q11.1.2 欠失症候群は除く)

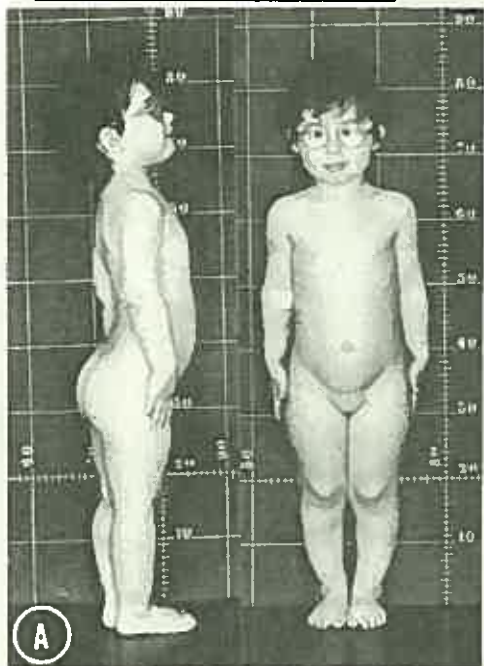
副甲状腺機能低下症の重症度に個人差が大きく、軽度の場合には成人になるまで特に症状のない人も存在します。一方で、副甲状腺機能低下症の原因は不明なものも多いため、均整のとれた低身長症を合併する人の中に KCS 類縁疾患の子が存在する可能性があります。

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」

### 協力をお願い

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



# 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

## 二次調査票

ご施設名		記入者名	
------	--	------	--

昨年度、「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」  
にてご報告頂きました患者様につきまして、  
おわかりになる範囲でご記入をお願い申し上げます。  
(Fax 頂きました一次調査の結果を添付させていただきますので、ご参照頂けますと幸いです。)

患者家系 / 番号 (例: A1)			
診断名	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup> Kenny-Caffey 症候群 <input type="checkbox"/> <sup>2</sup> HRD 症候群 <input type="checkbox"/> <sup>3</sup> Osteocraniosostenosis <input type="checkbox"/> <sup>4</sup> 低カルシウム血症を伴う低身長 (22q11.2 欠失症候群を除く)		
生年月	西暦: _____年____月	性別	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup> 男 <input type="checkbox"/> <sup>2</sup> 女
出生時計測	身長 _____ cm, 体重 _____ cm, 頭囲 _____ cm (在胎 _____ 週 _____ 日)		
両親の身長	父 _____ cm ( _____ 年生まれ)、 母 _____ cm ( _____ 年生まれ)		
思春期開始年齢	歳      か月 *男子 Tanner2 度 (精巣容量 4ml 以上)、女子乳房 Tanner2 度で思春期開始とする		
血族婚	<input type="checkbox"/> <sup>0</sup> なし <input type="checkbox"/> <sup>1</sup> あり		
家族歴	<input type="checkbox"/> <sup>0</sup> なし <input type="checkbox"/> <sup>1</sup> あり ↓ (「あり」の場合、家系図等を記載してください)		

遺伝子解析施行の有無	<input type="checkbox"/> <sup>0</sup> 未施行 <input type="checkbox"/> <sup>1</sup> 施行 ↓ (「施行」の場合、解析施設名および結果を記載してください)				
	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 20%;">解析施設</td> <td> <input type="checkbox"/><sup>1</sup>自施設  <input type="checkbox"/><sup>2</sup>他 (                      )         </td> </tr> <tr> <td>解析結果</td> <td> </td> </tr> </table>	解析施設	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup> 自施設 <input type="checkbox"/> <sup>2</sup> 他 (                      )	解析結果	
	解析施設	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup> 自施設 <input type="checkbox"/> <sup>2</sup> 他 (                      )			
解析結果					
解析結果					

■不明の項目には「不明」や「-」などを記入してください。

## 臨床所見

診断年齢	_____歳_____か月	現在の年齢	_____歳_____か月
診断時身長	_____ cm	診断時体重	_____ kg
精神発達遅滞	<input type="checkbox"/> <sup>0</sup> なし <input type="checkbox"/> <sup>1</sup> あり <input type="checkbox"/> <sup>2</sup> 不明	特異的顔貌	<input type="checkbox"/> <sup>0</sup> なし <input type="checkbox"/> <sup>1</sup> あり <input type="checkbox"/> <sup>2</sup> 不明
低カルシウム血症	<input type="checkbox"/> <sup>0</sup> なし <input type="checkbox"/> <sup>1</sup> あり <input type="checkbox"/> <sup>2</sup> 不明	眼の異常	<input type="checkbox"/> <sup>0</sup> なし <input type="checkbox"/> <sup>1</sup> あり <input type="checkbox"/> <sup>2</sup> 不明
歯牙形成不全	<input type="checkbox"/> <sup>0</sup> なし <input type="checkbox"/> <sup>1</sup> あり <input type="checkbox"/> <sup>2</sup> 不明	免疫異常	<input type="checkbox"/> <sup>0</sup> なし <input type="checkbox"/> <sup>1</sup> あり <input type="checkbox"/> <sup>2</sup> 不明
骨膜の肥厚	<input type="checkbox"/> <sup>0</sup> なし <input type="checkbox"/> <sup>1</sup> あり <input type="checkbox"/> <sup>2</sup> 不明	肝機能障害	<input type="checkbox"/> <sup>0</sup> なし <input type="checkbox"/> <sup>1</sup> あり <input type="checkbox"/> <sup>2</sup> 不明
成長ホルモン分泌不全	<input type="checkbox"/> <sup>0</sup> なし <input type="checkbox"/> <sup>1</sup> あり <input type="checkbox"/> <sup>2</sup> 不明	貧血	<input type="checkbox"/> <sup>0</sup> なし <input type="checkbox"/> <sup>1</sup> あり <input type="checkbox"/> <sup>2</sup> 不明
腎機能障害	<input type="checkbox"/> <sup>0</sup> なし <input type="checkbox"/> <sup>1</sup> あり <input type="checkbox"/> <sup>2</sup> 不明	血小板減少	<input type="checkbox"/> <sup>0</sup> なし <input type="checkbox"/> <sup>1</sup> あり <input type="checkbox"/> <sup>2</sup> 不明
低マグネシウム血症	<input type="checkbox"/> <sup>0</sup> なし <input type="checkbox"/> <sup>1</sup> あり <input type="checkbox"/> <sup>2</sup> 不明	性腺機能低下症	<input type="checkbox"/> <sup>0</sup> なし <input type="checkbox"/> <sup>1</sup> あり <input type="checkbox"/> <sup>2</sup> 不明
甲状腺機能異常	<input type="checkbox"/> <sup>0</sup> なし <input type="checkbox"/> <sup>1</sup> あり <input type="checkbox"/> <sup>2</sup> 不明	副腎機能異常	<input type="checkbox"/> <sup>0</sup> なし <input type="checkbox"/> <sup>1</sup> あり <input type="checkbox"/> <sup>2</sup> 不明
心機能障害	<input type="checkbox"/> <sup>0</sup> なし <input type="checkbox"/> <sup>1</sup> あり <input type="checkbox"/> <sup>2</sup> 不明	染色体検査 <sup>(*)</sup>	
成長ホルモン治療	<input type="checkbox"/> <sup>0</sup> なし <input type="checkbox"/> <sup>1</sup> あり <input type="checkbox"/> <sup>2</sup> 不明	その他の治療	
受診/診断の契機			
診断理由			

診断後に出現した症状 (治療内容もこの欄にご 記載をお願いします)	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり (ありの場合、所見を御記載ください)
---	--

(\*) G-band 検査や FISH 検査を施行している場合には、結果の記載をお願いします。

### 顔貌の特徴・眼の異常

前額突出	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 不明	深い眼球	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 不明
低い鼻梁	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 不明	薄い上口唇	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 不明
小顎	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 不明	前傾の鼻孔	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 不明
長い人中	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 不明	耳介の異常	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 不明
その他顔貌の特徴			
眼の異常の詳細			

### 低カルシウム血症診断時の検査データ

検査年月日	年 月 日	痙攣の有無	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 不明
血清カルシウム	mg/dL	血清リン	mg/dL
血清 Intact PTH	pg/mL	血清 ALP	IU/L
血清マグネシウム	mg/dL	血清 1,25 (OH)D	pg/mL
血清 25 (OH)D	ng/mL	FGF23	pg/mL

血清尿素窒素	mg/dL	血清クレアチニン	mg/dL
尿中カルシウム		尿中リン	
尿中クレアチニン		%TRP	
治療内容			
その他特記事項			

### その他(自由記載)

免疫能評価	
成長ホルモン負荷試験	
下垂体機能評価	
貧血	
肝機能評価	
腎機能評価	
その他	

■不明や未施行項目には「不明」や「-」などを記入してください。

### ■身体計測値 1歳未満（およそ下記の月齢間隔でなるべく記入する）

1ヶ月齢頃	年 月 日	cm	g	10ヶ月齢頃	年 月 日	cm	g
4ヶ月齢頃	年 月 日	cm	g	12ヶ月齢頃	年 月 日	cm	g
7ヶ月齢頃	年 月 日	cm	g				

■身体計測値 1歳以上（3ヶ月以上の間隔で可能な限り多く記入する）

年 月 日	. cm	. kg
年 月 日	. cm	. kg
年 月 日	. cm	. kg
年 月 日	. cm	. kg
年 月 日	. cm	. kg
年 月 日	. cm	. kg
年 月 日	. cm	. kg
年 月 日	. cm	. kg
年 月 日	. cm	. kg
年 月 日	. cm	. kg
年 月 日	. cm	. kg

年 月 日	. cm	. kg
年 月 日	. cm	. kg
年 月 日	. cm	. kg
年 月 日	. cm	. kg
年 月 日	. cm	. kg
年 月 日	. cm	. kg
年 月 日	. cm	. kg
年 月 日	. cm	. kg
年 月 日	. cm	. kg
年 月 日	. cm	. kg
年 月 日	. cm	. kg

（別紙添付でも可：ホチキス止め）

アンケートは以上です。ご協力ありがとうございました。

## 患者さん用説明書

### 患者さんにご家族の方へ

東京大学医学部附属病院小児科では、「Kenny-Caffey症候群類縁疾患の実態調査と診断作成のための研究」を行い、別紙のような遺伝子解析方法のシステムを構築いたしました。

本文書は、あなた（または、提供者本人の代わりをつとめるあなた）に、遺伝子解析をご希望される方のために、病気と遺伝子との関係、研究内容などについて説明したものです。（なお、以降本文にあらわれる「あなた」は、「提供者本人または、本人の代わりをつとめるあなた」を意味します。）遺伝子解析は、保険診療では行われなため研究という位置づけになるため説明と同意が必要になります。

この文書をよく理解した上で、あなたが遺伝子解析をご希望される場合には、「遺伝子解析研究への同意文書」に署名することにより同意の表明をお願いいたします。もちろん、同意いただけないからといって、それを理由にあなたが不利益を被ることはありません。

以下に、遺伝子解析に関する説明と研究協力への同意に係わるいくつかの重要な点を説明します。

#### 「遺伝子とは」

「遺伝」という言葉は、「親の体質が子に伝わること」を言います。ここでいう「体質」の中には、顔かたち、体つきのほか、性格や病気にかかりやすいことなども含まれます。ある人の体の状態は、遺伝とともに、生まれ育った環境によって決まりますが、遺伝は基本的な部分で人の体や性格の形成に重要な役割を果たしています。「遺伝」という言葉に「子」という字がつき「遺伝子」となりますと、「遺伝を決定する小単位」という科学的な言葉になります。人間の場合、3万個以上の遺伝子が働いていますが、その本体は「DNA」という物質です。「DNA」は、A、T、G、Cという四つの印の連続した鎖です。印は、一つの細胞の中で約30億個あり、その印がいくつかつながって遺伝子を司っています。このつながりが遺伝子です。一つの細胞の中には約3万個以上の遺伝子が散らばって存在しています。この遺伝情報を総称して「ゲノム」という言葉で表現することもあります。人間の体は、60兆個の細胞から成り立っていますが、細胞の一つ一つにすべての遺伝子が含まれています。

遺伝子には二つの重要な働きがあります。一つは、遺伝子が精密な「人体の設計図」であるという点です。受精した一つの細胞は、分裂を繰り返して増え、一個一個の細胞が「これは目の細胞」、「これは腸の細胞」と決まりながら、最終的には60兆個まで増えて人体を形作りますが、その設

計図はすべて遺伝子に含まれています。第2の重要な役割は「種の保存」です。両親から子供が生まれるのもやはり遺伝子の働きです。人類の先祖ができてから現在まで「人間」という種が保存されてきたのは、遺伝子の働きによっています。

### 「遺伝子と病気」

こうした非常に大事な役割を持つ遺伝子の違いはさまざまな病気の原因になります。完成された人体を形作る細胞で遺伝子の違いが起きると、違いのある細胞を中心にその人限りの病気が発生することがあります。これを体細胞変異といい、がんがその代表的な病気です。一方、ある遺伝子に生まれつき違いがある場合には、その違いが子、孫へと伝わってしまいます。この場合、遺伝する病気が出てくる可能性が生じます。

本研究はお子様の病気であるKenny-Caffey症候群類縁疾患の遺伝子診断を目的としています。Kenny-Caffey症候群類縁疾患には、TBCE遺伝子が原因であるKenny-Caffey症候群1型とHRD (hypoparathyroidism - retardation- dysmorphism) 症候群、FAM111A遺伝子が原因であるKenny-Caffey症候群2型とOsteocraniostenosisに加えて、低カルシウム血症を伴う低身長症が含まれます。

### 「遺伝病における原因遺伝子解析研究の特徴」

遺伝子には、「人体の設計図」、「種の保存」という二つの重要な役割があることをすでに述べました。ある病気の原因となる遺伝子に生まれつきの違いが生じている場合には、この二つの役割に応じた遺伝子解析研究の有用性が考えられます。まず、原因となる遺伝子の生まれつきの違いを持つ人では、将来かかる病気を予測することが可能となり、その情報をもとに、病気を予防したり、早期発見をすることができます。また、患者さんの血縁者の中から患者さんを見つけだし、予防につとめ、また早期発見、早期治療により病気を治すことが可能となります。

しかし、今は健康な人に対し、将来病気になることを告げること、あるいは一人の患者さんの診療によって、その家族の遺伝病を予測してしまうということは従来の医療には見られなかったことです。この結果、新たな倫理的、法的、社会的問題が生じてきますが、これには、将来の発病に対する不安、就職・結婚・生命保険加入などへの影響、家族の中での不安など、様々な問題が考えられます。

本遺伝子解析研究への協力の可否を決めるに当たっては、遺伝子解析研究の持つ利点と不利な点をご理解いただきたいのです。

### 「遺伝子解析への協力について」

この遺伝子解析は、Kenny-Caffey症候群類縁疾患の原因遺伝子を解析することを目的とします。血液から取り出した遺伝子を調べることによって同定することを目的としています。すなわち、血液を診療記録とともに、この研究に利用させていただきます。血液の採取は大きな危険を伴いません。具体的には、まず、あなたにこの研究への協力をお願いするため、研究の内容を含め、あなたが同意するための手続きについて説明を行います。あなたこの説明をよく理解でき、研究に協力して血液や体の一部を提供することに同意しても良いと考える場合には、「遺伝子解析研究への協力の同意書」に署名することにより同意の表明をお願いいたします。

## 同意の表明の前提

### (1) 研究協力の任意性と撤回の自由

この研究への協力の同意はあなたの自由意思で決めてください。同意しなくても、あなたの不利益になるようなことはありません。また、いったん同意した場合でも、あなたが不利益を受けることなく、いつでもお渡しする『同意撤回書』により、同意を取り消すことができ、その場合は採取した血液や遺伝子を調べた結果は廃棄され、診療記録などもそれ以降は研究目的に用いられることはありません。

### (2) 研究計画

#### 【研究題目】

Kenny-Caffey症候群類縁疾患の原因遺伝子の同定

#### 【研究機関名および研究責任者氏名】

この研究が行われる研究機関と責任者は下に示すとおりです。

研究機関 東京大学医学部附属病院小児科

研究責任者 東京大学医学部附属病院小児科 准教授北中幸子

(ただし、この他に共同研究を行う研究機関や研究責任者が追加される可能性があります。)

#### 【研究目的】

今回は、Kenny-Caffey症候群類縁疾患の原因遺伝子を明らかにすることを目的としています。同意が得られた後に、患者様とご家族の方から、末梢血を体格に応じて2-10ml程度採取して、ゲノムDNAおよびmRNAを抽出します。また、リンパ球を芽球化し保存いたします。別紙のようにTBCE遺伝子およびFAM111A遺伝子を調べます。上記2つの遺伝子変異が同定されなかった場合には、同意が得られれば保存して症例を蓄積して、可能であれば新しい原因検索を行う予定です。

#### 【研究方法】

血液を2-10mlほど採血します。採血は診療に必要な採血と同時に行いますので、身体の危険性はほとんどありません。血液から遺伝子を取り、目的に記した方法で、Kenny-Caffey症候群類縁疾患の原因遺伝子を調べます。また、臨床情報(経過・検査所見・治療)を収集します。この病気の原因をはっきりさせるためには、ご家族の遺伝子検査も参考になります。ご家族の遺伝子と症状を調べることにより、原因がより明らかになり、今後の遺伝性の評価にも役立ちます。結果がでるまでには数か月かかる見込みです。なお、検体の提供に対する報酬は支払われません。

#### 【研究計画書等の開示】



希望があれば、この研究の研究計画書の内容を見ることができます。また、遺伝子を調べる方法等に関する資料が必要な場合も用意します。

### (3) 試料提供者にもたらされる利益および不利益

遺伝子検査で診断がつけば、それに応じた治療方針を立てられるようになります。また、将来的な病気の見通しもつくようになります。どのように遺伝するかがわかると、今後の遺伝性の見通しがつけられます。ご家族の場合は、病気が発症する前に診断することができたり、自分が保因者であるかがわかったりします。また、遺伝子の解析がすすむと、その病気の研究が進みます。ただし、検査をうけても原因や遺伝性がわからない場合もあります。

一方、遺伝性疾患であることがはっきりすると、誰かに知られるなどと心配になるかもしれません。しかし、結果を第三者に知らせることは絶対にありません。それでも不安がある時や、さらに詳しい情報を知りたい場合は、主治医にご相談いただくか遺伝カウンセリングを受けることができます。

### (4) 個人情報の保護

遺伝子の研究結果は、様々な問題を引き起こす可能性があるため、他の関係する人に漏れないように、取扱いを慎重に行う必要があります。あなたの血液などの試料や診療記録は、分析する前に住所、氏名、生年月日などの個人情報を削り、代わりに新しく符号をつけ、どこの誰の試料かが分からないようにした上で、東京大学医学部附属病院小児科において厳重に保管します。このどこの誰の試料かが分からないようにしたことにより、あなたの遺伝子の分析結果は、分析を行う研究者を含む誰にも、あなたのものであると分からなくなります。ただし、遺伝子解析の結果、必要な場合には、東京大学医学部附属病院小児科あるいは受診されている病院においてこの符号を元の氏名などに戻す操作を行い、結果をあなたにお知らせすることが可能になります。

### (5) 遺伝子解析結果の開示

今回の結果は、説明を望まれる場合はお伝えしたいと思います。遺伝子解析結果の開示は、本人に対してのみ行います。未成年の方については、成人後にご本人の意志を確かめてから、お伝えするようにしたいと考えております。説明は、本人に対してのみ行い、本人と代諾者の承諾または依頼なし他人に結果を告げることはいたしません。

### (6) 研究成果の公表

あなたの協力によって得られた研究の成果は、提供者本人やその家族の氏名などが明らかにならないようにした上で、学会発表や学術雑誌およびデータベース上で公に発表させていただきたいと思っております。

### (7) 研究から生じる知的財産権の帰属

遺伝子解析研究の結果として特許権などが生じる可能性があります。その権利は国、研究機関、民間企業を含む共同研究機関および研究遂行者などに属し、あなたはこの特許権などを保持しているということできません。また、その特許権などをもとして経済的利益が生じる可能性があります。あなたはこれについても権利はありません。これは、遺伝子解析が非常に難しく、複雑で、また多数の方のご協力によりはじめて可能となるからです。

#### (8) 遺伝子解析研究終了後の試料等の取扱いの方針

あなたの血液などの試料は、本研究のためにだけ用いさせていただきます。しかし、もし、あなたが同意してくだされれば、将来の研究のための貴重な資源として、研究終了後も保管させていただきますと思います。符号によってどこの誰の試料かが分からないようにした上で、試料が使い切られるまで保管します。なお、将来、試料を新たな研究に用いる場合は、改めてその研究計画書を倫理審査委員会において、承認をうけた上で利用します。

#### (9) 費用負担に関する事項

ここで行われる遺伝子解析に必要な費用は、研究費でまかなわれますので、あなたに負担を求めることはありません。

#### (10) 遺伝カウンセリング

あなたが、病気のことや遺伝子解析研究に関して、不安に思うことがあったり、相談したいことがある場合は、主治医あるいはインフォームド・コンセント担当者にその旨申し出てください。

研究責任者

東京大学医学部附属病院小児科

准教授 北中幸子

東京都文京区本郷7-3-1

03-3815-5411



## 遺伝子解析研究への協力の同意文書（ご家族用）

東京大学医学部附属病院病院長 殿

私は遺伝子解析研究（Kenny-Caffey症候群類縁疾患の原因遺伝子の同定）について、説明担当医より説明文書を用いて説明を受け、その方法、危険性、分析結果のお知らせの方法等について十分理解しました。ついては、次の条件で研究協力の同意いたします。

説明を受け理解した項目（□の中にご自分でチェックをつけてください。）

- 遺伝子の分析を行うこと
- 研究協力の任意性と撤回の自由
- 研究目的
- 研究方法
- 研究計画書等の開示
- 試料提供者にもたらされる利益および不利益
- 個人情報の保護
- 遺伝子解析結果の開示
- 研究成果の公表
- 研究から生じる知的財産権の帰属
- 遺伝子解析研究終了後の試料等の取扱の方針
- 費用負担に関する事項
- 遺伝カウンセリング

### 研究協力への同意

1. 提供する生体試料等が、本遺伝子解析研究に使用されることに同意します。  
はい いろいろ

2. 提供する生体試料等が、長期間保存され、将来、新たに計画・実施される、Kenny-Caffey症候群に関連する遺伝子の分析を含む医学研究に使用されることに同意します（「（8）遺伝子解析研究終了後の試料等の取扱の方針」を参照）。  
はい いろいろ

平成 年 月 日

氏名（患者氏名） \_\_\_\_\_

（試料提供者） \_\_\_\_\_

（本人との関係） \_\_\_\_\_

（提供者が未成年の場合代諾者） \_\_\_\_\_ （自署）（提供者との関係） \_\_\_\_\_

住所 〒 \_\_\_\_\_

電話 \_\_\_\_\_

説明者の所属 \_\_\_\_\_

説明者の署名または記名・捺印 \_\_\_\_\_