

201510091A

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患等政策研究事業

マイクロアレイ染色体検査でみつかる  
染色体微細構造異常症候群の  
診療ガイドラインの確立

平成27年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 倉橋 浩樹

平成28（2016）年 3月

## 目 次

### I. 総括研究報告

マイクロアレイ染色体検査でみつかる染色体微細構造異常症候群の  
診療ガイドラインの確立 ----- 1

研究代表者・倉橋浩樹（藤田保健衛生大学・総合医科学研究所  
・分子遺伝学研究部門・教授）

（資料1）事業の概要

（資料2）対象疾患のリスト

（資料3）診断基準、重症度判定基準の例

（資料4）難病情報センターのウェブサイト

（資料5）研究代表者のウェブサイト

### II. 分担研究報告

1. 先天異常疾患のマイクロアレイ染色体検査の臨床運用  
----- 29

研究分担者・大橋博文（埼玉県立小児医療センター遺伝科・科長）

2. 腫瘍発生を合併したSmith-Magenis症候群の2例  
----- 45

研究分担者・黒澤健司（地方独立行政法人神奈川県立病院機構  
・神奈川県立こども医療センター遺伝科・部長）

3. WAGR症候群の実態把握について  
----- 49

研究分担者・山本俊至（東京女子医科大学統合医科学研究所  
・准教授）

4. マイクロアレイ染色体検査でみつかる染色体微細構造異常症候群の  
診療ガイドラインの確立に関する研究 ----- 59

研究分担者・涌井敬子（信州大学医学部遺伝医学・予防医学教室  
・講師）

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	61
IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----	71

# I . 総括研究報告

マイクロアレイ染色体検査でみつける染色体微細構造異常症候群の

診療ガイドラインの確立

研究代表者 倉橋 浩樹

藤田保健衛生大学・総合医科学研究所・分子遺伝学研究部門・教授

研究要旨

本研究では、マイクロアレイ染色体検査により診断される、多発奇形・発達遅滞を主症状とする染色体微細構造異常症候群の診療ガイドラインの確立を目的として、国内の多施設共同研究により、代表的な 30 疾患に関して、全国調査による国内患者の把握や、臨床診断基準、重症度判定基準の策定を実施する。本年度は、実臨床の中での新規患者の掘り起こしに向けたマイクロアレイ染色体検査、ならびに診療情報の収集、チェックなどを行った。その結果、7つの疾患（1p36 欠失症候群、4p16 欠失症候群、5p サブテロメア欠失症候群、11p12-p14 欠失症候群、11/22 混合トリソミー、1q 重複症候群、9q34 欠失症候群）に関しては診断基準、重症度判定基準の作成を行うことができた。一方で、エクソーム解析の定量性が注目されており、マイクロアレイ染色体検査にとってかわる可能性に関して検討を行い、その定量性の確認の必要性和、第一段階のスクリーニング検査としてのマイクロアレイ染色体検査の位置づけが確認された。

研究分担者

大橋博文 埼玉県立小児医療センター遺伝科・科長

黒澤健司 地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立こども医療センター・遺伝科・部長

山本俊至 東京女子医科大学統合医科学研究所・准教授

涌井敬子 信州大学医学部遺伝医学・予防医学教室 講師

米では 2005 年頃から臨床応用され、多発奇形・発達遅滞の患者で G 分染法では 3%であった異常検出率が、マイクロアレイ染色体検査の導入により、15-20%の患者で責任変異を同定できるとされ、すでに欧米では多発奇形・発達遅滞の原因の精査としては従来の染色体検査にかわる第 1 選択の診断ツールとされている。日本では導入時期が遅れたが、すでに 5000 以上の日本人患者のデータが蓄積されている。しかし、無害な CNV も数多くあることがわかってきたので、データの解釈に関しては、まだ臨床現場に検査結果を十分に還元できていないという現状があり、検査提供体制が整備されているとはいいがたい。昨年、マイクロアレイ染色体検査が診断に必須な疾患が小児慢性特定疾患に追加されるなど、臨床的有用性は高いという認識は拡大しているものの、一方で、高コストという問題があり、やみくもな検査は医療費の高騰を招き、十分な検査適応の指針が必要である。

A. 研究目的

染色体の欠失や重複のような微細構造異常によるコピー数の変化 (CNV) は、量的効果により遺伝子機能に直接影響するため、先天性疾患の原因となることが多い。従来は G 分染法による染色体検査によるスクリーニングや、特定の疾患に関しては FISH 法での診断が行われてきたが、近年、マイクロアレイ染色体検査が臨床応用され、検出感度が飛躍的に向上した。欧

研究代表者を含む本研究班員はこれまで、厚生労働省難治性疾患克服研究事業の支援も受け、多発奇形・発達遅滞の患者の原因の精査としてのマイクロアレイ染色体検査を診療の中でおこなってきた。本研究ではそれを継続する形で、3年間を通じて、患者サンプルの収集とマイクロアレイ染色体検査を行う。各施設で合計年間500例ほどの解析を目標とする。そして、1年目には、マイクロアレイ染色体検査の適応を決めるガイドラインを確立する。2年目は、検査結果から患者の表現型と関連した異常へ到達するパイプラインの改正を行う。そして、3年目には、代表的な30疾患に関して、新たな臨床診断基準の作成、そして、個々の構造異常の発生メカニズムの解析を行うことを目標とする。染色体構造異常の発生の多くは、DNA複製停止と鋳型乗り換えが関連しているといわれ、その生化学的経路に関して研究代表者を含めて国内外で積極的に解析されているが、詳細はいまだ不明である。本研究と生化学的解析を行う基礎的研究の成果とを融合することでメカニズムの解明に迫ることを可能にする。また、これまでにリストの30疾患の多くには診療ガイドラインはなく、本研究は極めて有用な成果を創出する。

## B. 研究方法

本研究事業の概略を示す(資料1)。日本全国の主な診療施設の小児科もしくは遺伝診療科に連絡を取り、染色体微細構造異常が疑われるような多発奇形・発達遅滞の患者のサーベイランス、患者登録を行う。とくに、リストの30疾患(研究代表者を含む研究分担者5名が6疾患ずつを担当)(資料2)に関しては診断未確定患者の発掘のために、診断につながる臨床情報を公開する。この調査は、日本小児遺伝学会(小崎健次郎理事長、本研究の研究協力者)との連携のもとに行う。集まった患者情報に基づいて、詳細な臨床情報と末梢血サンプルの収集を行う。末梢血サンプ

ルに対しては、研究代表者を含む各研究分担者が個々の施設でマイクロアレイ染色体検査、必要に応じてFISH解析を行う。各施設の合計として年間500例ほどの解析を目標とする。

研究代表者を含む各研究分担者の研究施設には、すでにマイクロアレイ染色体検査を行う設備が整っており、これまでに臨床検査として行ってきた十分な実績がある。その際、ダウン症候群などの染色体異数性による疾患のような、従来のG分染法が有用である疾患や、22q11欠失症候群などのように疾患特異的FISH解析が第1選択になるような疾患を、表現型で除外できるように、染色体微細構造異常の診断のためのマイクロアレイ染色体検査の適応を決めるガイドラインを確立する。

### (倫理面への配慮)

本研究は、ヒトゲノム・遺伝子解析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を遵守して行った。解析試料の取得は書面でのインフォームドコンセントの上でおこない、研究対象者に対するプライバシーの保護など、人権擁護上の問題については十分に配慮したうえで行った。各関連施設から送付される試料は、試料提供機関において連結可能匿名化が行われ、研究代表者や研究分担者の所属機関には匿名化された試料と、予めチェックリストとして作成した臨床データのみが送付されることとした。試料は研究代表者や研究分担者の所属機関にて保管し、研究期間終了後に同意書に基づき破棄を行う予定である。データは研究代表者や研究分担者の所属機関内の鍵のかかるキャビネットに研究期間内、保管する。報告又は発表に際しては、被験者のプライバシー保護に十分配慮する。偶発的所見を含めた、発生しうる諸問題には、各施設の遺伝カウンセリング部門が対応する。マイクロアレイ染色体検査に関する研究は、すでに研究代表者や研究分担者の所属機関のヒトゲノム・遺伝子解析研究

倫理審査委員会の承認を得ている(「染色体コピー数異常症に関する研究」藤田保健衛生大学・ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会、平成22年3月12日承認、#86。)

### C. 研究結果

#### (1) マイクロアレイ染色体検査について

研究代表者を含め各班員が、所属施設における実臨床の中での新規患者の発見に向けたマイクロアレイ染色体検査、ならびに診療情報のチェックを行った。本研究の対象疾患である、染色体微細構造異常症 30 疾患の掘り起こしを行った。

#### (2) 染色体微細構造異常症 30 疾患について

2015年6月26日に、第1回「マイクロアレイ染色体検査でみつける染色体微細構造異常症候群の診療ガイドラインの確立研究班」班会議を行った。研究代表者が研究計画の概要、班員の役割、予算の概要などを説明した。また、対象疾患の見直しを行い、当初の30疾患に9q34欠失症候群と1q重複症候群の2疾患の追加を行い、対象疾患を32疾患に拡大した(資料2)。その後、また、それぞれの担当疾患に関する情報収集を行い、7つの疾患(1p36欠失症候群、4p16欠失症候群、5pサブテロメア欠失症候群、11p12-p14欠失症候群、11/22混合トリソミー、1q重複症候群、9q34欠失症候群)に関しては診断基準、重症度判定基準の作成へと進めることができた(資料3)。またこれらの疾患に関しては難病情報センターのウェブサイトの中にある病気の解説に関する情報を充実させた(資料4)。

#### (3) エクソーム解析との関連性

一方で、次世代シーケンス技術の進歩とともに、ここ数年で、先天異常の診断に関する分野におけるエクソーム解析の有用性が確立

した。さらに、エクソーム解析データの定量性が注目されており、マイクロアレイ染色体検査にとってかわる可能性が議論されている。2016年3月7日に、本研究班でも、定量的エクソーム解析と、マイクロアレイ染色体検査の位置づけを、MeetingPlaza を利用した遠隔会議にて検討した。その結果、まだ定量性の精度の確認の必要性があることと、エクソーム解析での定量は対象疾患が限定されている場合には有効であるが、まだ第一段階のスクリーニング検査としてマイクロアレイ染色体検査が必要であることを確認した。次年度以降は、残りの対象疾患に関しても同様の検討を進めてゆく。

### D. 考察

本年度は、対象とした32疾患のうち、7疾患に関しては診断基準、重症度判定基準の作成へと進めることができた。すでに、そのうち一部の疾患に関しては、研究成果をウェブ上で公開し、医療従事者のみならず、患者やその家族が利用できるようにしている。例として、研究代表者が運営している、11/22混合トリソミー(エマヌエル症候群)の患者とその家族向けのサイトでは、難病指定や遺伝学的検査の保険収載に関する最新の情報を随時流している(資料5)。今後、これらの疾患に関しては、診療ガイドラインの整備に向けて研究を進めてゆく。また、同様に残りの疾患群の診断基準、診療ガイドラインも整備してゆく。診療ガイドラインなどの研究成果は、ウェブ上で公開してゆく。また、指定難病認定に向けての準備、その後、これらの疾患の診断に必要な遺伝学的検査としてのマイクロアレイ染色体検査の保険収載などを視野に入れ、研究を進めていく。本研究の成果は、これらの疾患の患者や家族に対する支援、稀少難病の医療や福祉の向上に貢献することが期待される。

## E. 結論

本研究では、マイクロアレイ染色体検査により診断される、多発奇形・発達遅滞を主症状とする染色体微細構造異常症候群の診療ガイドラインの確立を目的として、国内の多施設共同研究により、代表的な 32 疾患に関して、全国調査による国内患者の把握や、臨床診断基準、重症度判定基準の策定を開始した。研究代表者を含め各班員が実臨床の中での新規患者の掘り起こしに向けたマイクロアレイ染色体検査、ならびに診療情報の収集、チェックなどを行った。また、7つの疾患に関しては診断基準、重症度判定基準の作成を行うことができた。一方で、エクソーム解析の定量性が注目されており、マイクロアレイ染色体検査にとってかわる可能性に関して、その定量性の確認の必要性和、マイクロアレイ染色体検査の位置づけの検討を行った。次年度以降は、残りの対象疾患に関しても同様の検討を進めてゆく。

F. 健康危険情報  
特になし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- (1) Kurahashi H, Kato T, Miyazaki J, Nishizawa H, Nishio E, Furukawa H, Miyamura H, Ito M, Endo T, Ouchi Y, Inagaki H, Fujii T. Preimplantation genetic diagnosis/screening by comprehensive molecular testing. *Reprod Med Biol* 15(1), 13-19, 2015.
- (2) Miyazaki J, Ito M, Nishizawa H, Kato T, Minami Y, Inagaki H, Ohye T, Miyata M, Boda H, Kiriya Y, Kuroda M, Sekiya T, Kurahashi H, Fujii T. Intragenic duplication in the PHKD1 gene in autosomal recessive polycystic kidney disease. *BMC Med Genet* 16(1), 98, 2015.
- (3) Ohye T, Kawamura Y, Inagaki H, Yoshikawa A, Ihira M, Yoshikawa T, Kurahashi H. A simple cytogenetic method to detect chromosomally

integrated human herpesvirus-6. *J Virol Methods* 228, 74-8, 2016.

(4) Markoff A, Kurahashi H, Grandone E, Bogdanova N. Annexin A5 haplotype M2 is not a risk factor for recurrent miscarriages in Northern Europe, is there sufficient evidence? *Reprod Biomed Online* 32(5), 469-73, 2016.

(5) Yokoi S, Ishihara N, Miya F, Tsutsumi M, Yanagihara I, Fujita N, Yamamoto H, Kato M, Okamoto N, Tsunoda T, Yamasaki M, Kanemura Y, Kosaki K, Kojima S, Saitoh S, Kurahashi H, Natsume J. TUBA1A mutation can cause a hydranencephaly-like severe form of cortical dysgenesis. *Sci Rep* 5, 15165, 2015.

(6) Morine M, Kohmoto T, Masuda K, Inagaki H, Watanabe M, Naruto T, Kurahashi H, Maeda K, Imoto I. A unique TBX5 microdeletion with microinsertion detected in patient with Holt-Oram syndrome. *Am J Med Genet A* 167(12), 3192-3196, 2015.

(7) Nakamura Y, Kikugawa S, Seki S, Takahata M, Iwasaki N, Terai H, Matsubara M, Fujioka F, Inagaki H, Kobayashi T, Kimura T, Kurahashi H, Kato H. PCSK5 mutation in a patient with the VACTERL association. *BMC Res Notes* 8, 228, 2015.

(8) Nakagawa T, Taniguchi-Ikeda M, Murakami Y, Nakamura S, Motooka D, Emoto T, Satake W, Nishiyama M, Toyoshima D, Morisada N, Takada S, Tairaku S, Okamoto N, Morioka I, Kurahashi H, Toda T, Kinoshita T, Iijima K. A novel PIGN mutation and prenatal diagnosis of inherited glycosylphosphatidylinositol deficiency. *Am J Med Genet A* 170(1), 183-188, 2016.

(9) Taniguchi-Ikeda M, Takeshima Y, Lee T, Nishiyama M, Awano H, Yagi M, Unzaki A, Nozu K, Nishio H, Matsuo M, Kurahashi H, Toda T, Morioka I, Iijima K. Next-generation sequencing discloses a nonsense mutation in the dystrophin gene from long preserved dried

umbilical cord and low-level somatic mosaicism in the proband mother. *J Hum Genet*, 61(4), 351-355, 2016.

(10) Boda H, Uchida H, Takaiso N, Ouchi Y, Fujita N, Kuno A, Hata T, Nagatani A, Funamoto Y, Miyata M, Yoshikawa T, Kurahashi H, Inagaki H. A PDE3A mutation in familial hypertension and brachydactyly syndrome. *J Hum Genet*, in press.

(11) Tsuge I, Morishita M, Kato T, Tsutsumi M, Inagaki H, Mori Y, Yamawaki K, Inuo C, Ieda K, Ohye T, Hayakawa A, Kurahashi H. Novel FATP4 mutations responsible for ichthyosis prematurity syndrome in a Japanese patient. *Human Genome Variation*, 2, 15003, 2015.

(12) Tairaku S, Taniguchi-Ikeda M, Okazaki Y, Noguchi Y, Nakamachi Y, Mori T, Kubokawa I, Hayakawa A, Shibata A, Emoto T, Kurahashi H, Toda T, Kawano S, Yamada H, Morioka I, Iijima K. Prenatal genetic testing for familial severe congenital protein C deficiency. *Human Genome Variation*, 2, 15017, 2015.

(13) Yagasaki H, Shichino H, Shimizu N, Ohye T, Kurahashi H, Yoshikawa T, Takahashi S. Nine-year follow-up in a child with chromosomal integration of human herpesvirus 6 transmitted from an unrelated donor through the Japan Marrow Donor Program. *Transpl Infect Dis* 17(1), 160-1, 2015.

(14) Miura H, Kawamura Y, Kudo K, Ihira M, Ohye T, Kurahashi H, Kawashima N, Miyamura K, Yoshida N, Kato K, Takahashi Y, Kojima S, Yoshikawa T. Virological analysis of inherited chromosomally integrated human herpesvirus-6 in three hematopoietic stem cell transplant patients. *Transpl Infect Dis* 17(5), 728-31, 2015.

(15) Tacharoenmuang R, Komoto S, Guntapong R, Ide T, Haga K, Katayama K, Kato T, Ouchi Y, Kurahashi H, Tsuji T, Sangkitporn S, Taniguchi K. Whole genomic analysis of an unusual human

G6P[14] rotavirus strain isolated from a child with diarrhea in Thailand: evidence for bovine-to-human interspecies transmission and reassortment events. *PLoS One* 10(9), e0139381, 2015.

(16) Komoto S, Tacharoenmuang R, Guntapong R, Ide T, Haga K, Katayama K, Kato T, Ouchi Y, Kurahashi H, Tsuji T, Sangkitporn S, Taniguchi K. Emergence and characterization of unusual DS-1-like G1P[8] rotavirus strains in children with diarrhea in Thailand. *PLoS One* 10(11), e0141739, 2015.

(17) 加藤武馬、稲垣秀人、堤真紀子、倉橋浩樹. 染色体異常の発生メカニズム、小児内科、47(10)、1813-5、2015.

(18) 倉橋浩樹. 遺伝カウンセリングって何?、難病と在宅ケア、22(1)、57-59、2016.

## 2. 学会発表

(1) Kurahashi H, Mishra D, Kato T, Inagaki H, Kosho T, Wakui K, Kido Y, Sakazume S, Taniiguchi-Ikeda M, Morisada N, Iijima K, Fukushima Y, Emanuel BS. Breakpoint analysis of the recurrent constitutional t(8;22)(q24.13;q11.21) translocation. *European Human Genetics Conference 2015*, Glasgow, UK, June 6-9, 2015.

(2) Inagaki H, Miyamura H, Tsutsumi M, Kato T, Nishizawa H, Kurahashi H. Massive parallel sequencing revealed the conformational dynamics of the non-B form DNA at the promoter. 65<sup>th</sup> annual meeting of American Society of Human Genetics. Baltimore, MA, USA, October 6-10, 2015.

(3) Inagaki H, Ota S, Nishizawa H, Miyamura H, Nakahira M, Suzuki M, Tsutsumi M, Kato T, Nishiyama S, Yanagihara I, Kurahashi H. Deep sequencing of sodium bisulfite-treated genomic DNA revealed in vivo G-quadruplex structure affecting the gene expression of ANXA5 that

causes obstetric complications. The 11th International Workshop on Advanced Genomics, Tokyo, May 20-22, 2015.

(4) Kurahashi H, Kato T, Inagaki H, Mishura D, Ouchi Y, Tsutsumi M, Ohye T. Palindrome-mediated chromosomal translocations in humans. International Symposium on Genome Science 2015, Tokyo, January 20-21, 2015.

(5) Kurahashi H. Age-related increase of aneuploidy in human oocytes. IFFS/JSRM International Meeting 2015, Yokohama, April 26-29, 2015.

(6) 倉橋浩樹. 網羅的手法による着床前診断. 第 67 回日本産科婦人科学会学術集会、横浜、April, 10-12, 2015.

(7) 倉橋浩樹. ヒト卵母細胞における染色体分離異常の加齢依存性増加機構、日本人類遺伝学会第 60 回大会、東京、October, 14-17, 2015.

(8) 倉橋浩樹. ヒト卵母細胞における加齢依存性染色体分離異常の発生メカニズム、第 1 回産科婦人科遺伝診療学会、長崎、December, 18-19, 2015.

(9) 倉橋浩樹. 細胞遺伝学の基本. 第 25 回遺伝医学セミナー、千葉、September, 10-12, 2009.

(10) 倉橋浩樹. 網羅的手法による着床前診断. 北海道出生前診断研究会、札幌、November, 7, 2015.

(11) 倉橋浩樹. 染色体の遺伝学、第 7 回遺伝医学セミナー入門コース、千葉、February, 6-7, 2015.

(12) 西澤春紀、宮村浩徳、加藤武馬、稲垣秀人、柳原格、倉橋浩樹. 習慣流産における ANXA5 遺伝子プロモーター多型の検討、第 1 回アネキシン研究会、東京、October, 11, 2015.

(13) 稲垣秀人、宮村浩徳、大江瑞恵、堤真紀子、加藤武馬、西澤春紀、倉橋浩樹. 次世代シーケンサー解析によるプロモータ部位の DNA 高次構造変化の解析、日本人類遺伝学会第 60 回大会、東京、October, 14-17, 2015.

(14) 加藤武馬、大内雄矢、稲垣秀人、蒔田芳男、水野誠司、倉橋浩樹. 染色体挿入の発生機序. 日本人類遺伝学会第 60 回大会、東京、October, 14-17, 2015.

(15) 大江瑞恵、水野誠司、村松友佳子、大橋博文、柘植郁哉、岡本伸彦、倉橋浩樹. 小型過剰マーカー染色体の発生メカニズム解明へのアプローチ. 日本人類遺伝学会第 60 回大会、東京、October, 14-17, 2015.

(16) 堤真紀子、加藤武馬、稲垣秀人、大江瑞恵、倉橋浩樹. 均衡型相互転座保因者モデルマウスにおける減数分裂期の性染色体不活化異常の発生機構の解明. 日本人類遺伝学会第 60 回大会、東京、October, 14-17, 2015.

(17) 伊藤真友子、宮崎純、寺澤すみれ、野田佳照、宮村浩徳、西澤春紀、藤井多久磨、倉橋浩樹. 羊水を用いた遺伝子解析による常染色体劣性多発性嚢胞腎の出生前診断. 第 67 回日本産科婦人科学会学術集会、横浜、April, 10-12, 2015.

(18) 池田敏郎、倉橋浩樹、時任ゆり、桑波田知樹、中江光博. 羊水染色体検査で発見された過剰マーカー染色体の遺伝カウンセリング. 第 67 回日本産科婦人科学会学術集会、横浜、April, 10-12, 2015.

(19) 宮崎純、加藤武馬、西澤春紀、宮村浩徳、西尾永司、大内雄矢、稲垣秀人、越知正憲、竹内一浩、遠藤俊明、藤井多久磨、倉橋浩樹. 着床前診断における次世代シーケンサーの有用性に関する基礎的検討. 第 67 回日本産科婦人科学会学術集会、横浜、April, 10-12, 2015.

(20) 寺澤すみれ、西澤春紀、伊藤真友子、加藤武馬、大内雄矢、関谷隆夫、藤井多久磨、倉橋浩樹. タナトフォリック骨異形成症に対して胎児 3D-CT と母体血による無侵襲的出生前遺伝子検査による出生前診断を施行した 1 例、第 1 回産科婦人科遺伝診療学会、長崎、December, 18-19, 2015.

(21) 野田佳照、西澤春紀、加藤武馬、本多真澄、寺澤すみれ、大脇晶子、宮崎純、坂部慶

子、伊藤真友子、上林あす香、倉橋浩樹、藤井多久磨. 母体血を用いた無侵襲的出生前遺伝学的検査 (NIPT) による胎児の性別判定、第 1 回産科婦人科遺伝診療学会、長崎、December, 18-19, 2015.

(22) 斎藤伸道、宇津宮隆史、大津英子、野見山真理、田中温、伊熊慎一郎、加藤武馬、大内雄矢、稲垣秀人、倉橋浩樹. 複雑な染色体組換を有するカップルのマイクロアレイによる着床前診断の検討. 第 1 回産科婦人科遺伝診療学会、長崎、December, 18-19, 2015.

(23) 池田敏郎、折田有史、新谷光央、加藤武馬、加藤麻希、稲垣秀人、倉橋浩樹、堂地勉. NT 肥厚、Potter sequence を呈した Fryns 症候群の 1 症例. 第 1 回産科婦人科遺伝診療学会、長崎、December, 18-19, 2015.

(24) 伊熊慎一郎、竹本洋一、田中威づみ、山口貴史、御木多美登、永吉基、田中温、小川昌宣、齋藤伸道、竹田省、倉橋浩樹. 単一遺伝子疾患の着床前診断(PGD)を外部検査機関に委託するまでの過程. 第 1 回産科婦人科遺伝診療学会、長崎、December, 18-19, 2015.

(25) 大東由佳、大江瑞恵、西澤春紀、倉橋浩樹、佐藤労. NIPT における夫婦の意識調査による遺伝カウンセリングの重要性. 第 39 回遺伝カウンセリング学会、千葉、June, 25-28, 2015.

(26) 河合美紀、佐藤労、大江瑞恵、倉橋浩樹. 色素失調症の支援への遺伝カウンセリングの役割. 第 39 回遺伝カウンセリング学会、千葉、June, 25-28, 2015.

(27) 大江瑞恵、稲垣秀人、池田敏郎、尾崎守、西澤春紀、宮崎純、伊藤真友子、守屋光彦、倉橋浩樹. 羊水染色体検査の追加検査としてのマイクロアレイの重要性. 第 39 回遺伝カウンセリング学会、千葉、June, 25-28, 2015.

(28) 森川真紀、大江瑞恵、倉橋浩樹、佐藤労. 神経線維腫症 1 型の未成年患者に対する病気の説明と保護者支援の在り方. 第 39 回遺伝カウンセリング学会、千葉、June, 25-28, 2015.

(29) 高磯伸枝、大江瑞恵、倉橋浩樹、佐藤労. 「キャリアカウンセリング」理論を活用した遺伝カウンセリングの検討 -若年がん患者の心理・社会的支援にむけて-. 第 39 回遺伝カウンセリング学会、千葉、June, 25-28, 2015.

(30) 岡村春江、村田透、大瀬戸久美子、藤井正宏、不破嘉崇、西前香寿、大江瑞恵、倉橋浩樹、佐藤労. 乳がん遺伝カウンセリング開設 2 年の経験と今後の課題. 第 39 回遺伝カウンセリング学会、千葉、June, 25-28, 2015.

(31) 伊藤美月、大江瑞恵、倉橋浩樹、佐藤労. リンチ症候群における日常診療から遺伝カウンセリングまでのボトルネック調査. 第 39 回遺伝カウンセリング学会、千葉、June, 25-28, 2015.

(32) 堤真紀子、倉橋浩樹. ヒト卵母細胞におけるコヒーシンの加齢に伴う減少. 第 38 回日本分子生物学会年会、千葉、December, 1-4, 2015.

(33) 稲垣秀人、宮村浩徳、大江瑞恵、堤真紀子、加藤武馬、西澤春紀、倉橋浩樹. NGS によるプロモータ部位の DNA 高次構造変化の解析. 第 38 回日本分子生物学会年会、千葉、December, 1-4, 2015.

(34) 加藤武馬、大内雄矢、稲垣秀人、蒔田芳男、水野誠司、倉橋浩樹. 染色体挿入の発生機序. 第 38 回日本分子生物学会年会、千葉、December, 1-4, 2015.

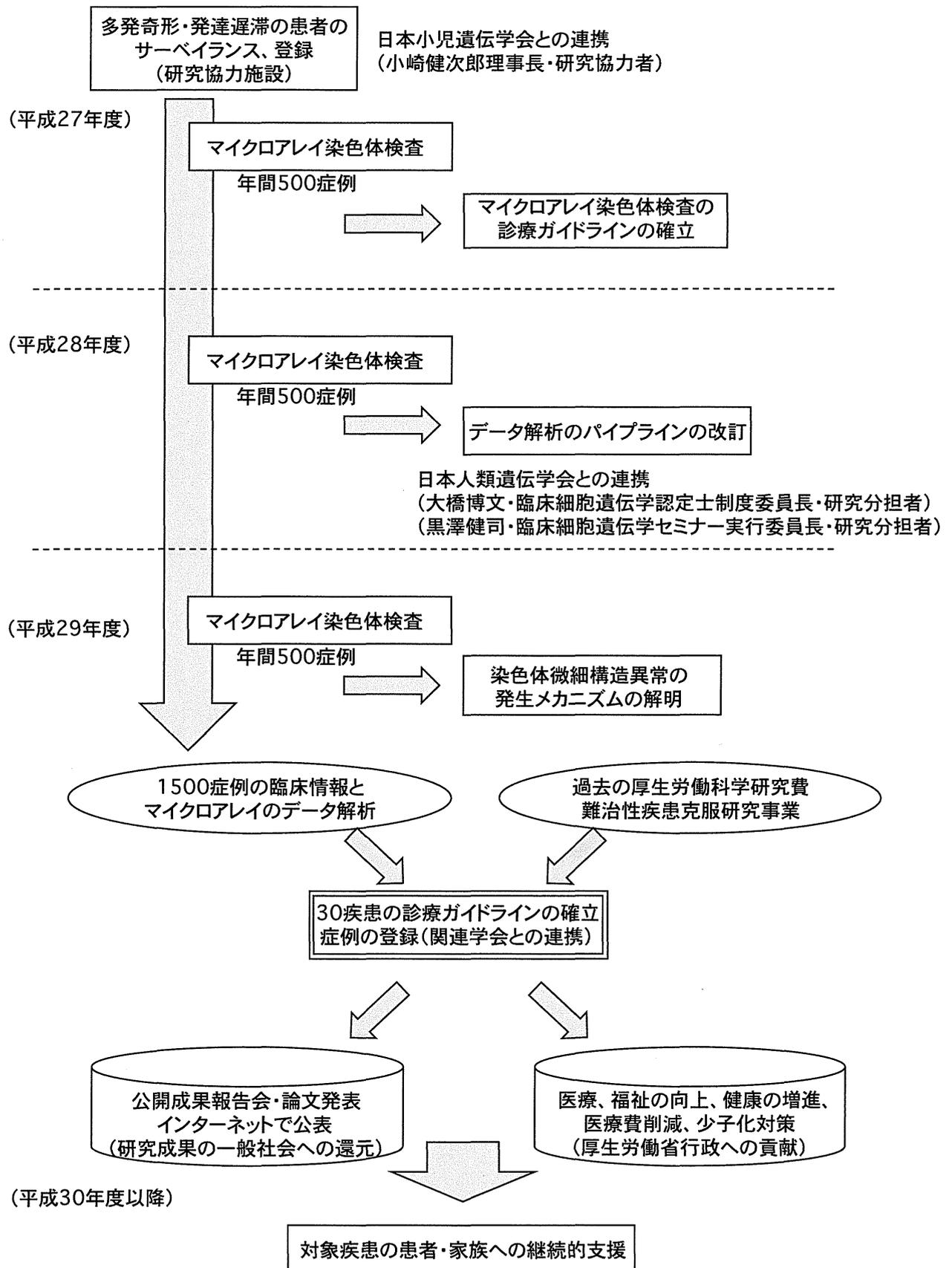
(35) 小原尚美、船戸悠介、大脇さよこ、岡本薫、平井雅之、川口博史、山田緑、舟本有里、倉橋浩樹. 家族性腎性低尿酸血症を認めた運動後急性腎不全の 1 例. 第 51 回中部日本小児科学会、名古屋、August, 23, 2015.

(36) 石原尚子、三宅未紗、中島葉子、松本祐嗣、山本康人、加藤武馬、稲垣秀人、諸岡正史、伊藤哲哉、西野一三、倉橋浩樹、吉川哲史. 筋病理で Collagen VI が陽性であった Ullrich 病の 1 例. 第 43 回日本小児神経学会東海地方会、名古屋、August, 1, 2015.

H. 知的財産権の出願・登録状況  
特になし。

(資料1)

## マイクロアレイ染色体検査でみつかる染色体微細構造異常症候群の 診療ガイドラインの確立 (研究全体のロードマップ)



## (資料2)

## マイクロアレイ染色体検査で見つかる染色体微細構造異常症候群の診療ガイドラインの確立

	対象疾患リスト	担当
1	1p36欠失症候群	山本俊至
2	1q44欠失症候群	大橋博文
3	2p15-p16.1欠失症候群	大橋博文
4	Feingold症候群(2p24.3欠失)	涌井敬子
5	2q23.1欠失症候群( <i>MBD5</i> )	涌井敬子
6	2q24.2-q24.3欠失/重複症候群( <i>SCN1A</i> )	山本俊至
7	2q32.1-q33.3欠失/重複症候群( <i>SATB2</i> )	黒澤健司
8	2q37欠失症候群	大橋博文
9	3p21.31欠失症候群	大橋博文
10	4p16欠失(Wolf-Hirschhorn症候群)	涌井敬子
11	Cri-du-chat症候群(5pサブテロメア欠失)	涌井敬子
12	5q14.3欠失症候群( <i>MEF2C</i> )	山本俊至
13	5q31欠失症候群	山本俊至
14	8pサブテロメア欠失	黒澤健司
15	Langer-Giedion症候群(8q24.11欠失)	倉橋浩樹
16	11p12-p14欠失症候群	山本俊至
17	Jacobsen症候群(11qサブテロメア欠失)	倉橋浩樹
18	16p11.2欠失/重複症候群	山本俊至
19	Miller-Dieker症候群(17pサブテロメア欠失)	黒澤健司
20	17p13.1欠失症候群( <i>GABARAP</i> )	黒澤健司
21	Smith-Magenis症候群(17p11.2欠失)	黒澤健司
22	Potocki-Lupski症候群(17p11.2重複)	涌井敬子
23	21qサブテロメア欠失症候群	黒澤健司
24	Emanuel症候群(11/22混合トリソミー)	倉橋浩樹
25	22q11.2重複症候群	倉橋浩樹
26	Cat eye症候群(22q11テトラソミー)	倉橋浩樹
27	Phelan-McDermid症候群(22q13欠失)	大橋博文
28	Xp11.3-p11.4欠失( <i>MAOA, MAOB, CASK</i> )	涌井敬子
29	Xq11.1欠失症候群( <i>ARHGEF9</i> )	山本俊至
30	MECP2重複症候群(Xq28重複)	倉橋浩樹
31	9q34欠失症候群	黒澤健司
32	1q重複症候群	涌井敬子

## ○ 概要

## 1. 概要

エマヌエル症候群は特異顔貌、口蓋裂、小顎症、先天性心疾患、精神運動発達遅滞を呈する先天性奇形症候群である。22番過剰派生染色体症候群、11/22混合トリソミーなどとも呼ばれており、染色体転座  $t(11;22)$  に由来する22番派生染色体を47本目の染色体として過剰に持つことが本疾患の原因である。近年の分子遺伝学研究的進歩により、本疾患の発生頻度が予想外に高いことがわかってきた。

## 2. 原因

患者の染色体核型は、47, XX or XY, +der(22)t(11;22)(q23;q11)で、11q23より遠位側と22q11より近位側の混合トリソミーである。その染色体領域にあるどの遺伝子が発病に関わっているのか不明である。

両親のどちらかが均衡型染色体転座  $t(11;22)(q23;q11)$  の無症状保因者であり、患者の過剰22番派生染色体 der(22)は、親の配偶子形成時の第1減数分裂における3:1分離により過剰となる。染色体転座  $t(11;22)(q23;q11)$  自体は、11q23と22q11にあるpalindromic AT-rich repeatsが精子形成時に十字架型の2次構造をとることで、染色体DNAが切断され、誤ってつなぎかわることにより発生する。

## 3. 症状

染色体異常による先天性奇形症候群である。特異顔貌(小頭症、耳前の小孔や小突起、眼裂斜上など)、口蓋裂、小下顎(ピエールロバン連鎖)、先天性心疾患(心室中隔欠損、心房中隔欠損、動脈間開存など)、精神運動発達遅延である。子宮内発育不全があり、出生体重はやや小さい。新生児期の呼吸障害、筋緊張低下、哺乳困難の頻度が高く、その後も体重増加不良を呈する。精神運動発達遅延が必発で、多くのマイルストーンは遅れる。先天性股関節脱臼の頻度が高いこともあり、処女歩行も遅れるが、多くは最終的には補助にて歩行が可能である。ある程度の言語は理解可能だが、発語は非常に少ない。合併症として、繰り返す感染症、とくに中耳炎、それに伴う聴力障害、視力障害、難治性けいれんなどがある。

## 4. 治療法

現時点では対症療法のみである。

## 5. 予後

予後不良であるが、稀少疾患であるため、成人例のまとまった報告がなく、詳細は不明である。ただ、ダウン症候群よりも先天性心疾患の程度が重く、精神運動発達遅滞の程度も強く、身体障害や知的障害が生涯継続することから、ダウン症候群より平均寿命がはるかに低いと推測される。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
100人未満
2. 発病の機構  
不明(染色体異常によるが、その染色体領域にあるどの遺伝子が原因か不明。)
3. 効果的な治療方法  
未確立(対症療法のみである。)
4. 長期の療養  
必要(染色体疾患であり、生下時より発症、生涯継続する。)
5. 診断基準  
あり(広く一般的に用いられている診断基準あり。)
6. 重症度分類  
1)～3)のいずれかに該当する者を対象とする。  
1) modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を満たす場合。  
2) 難治性てんかんの場合。  
3) 先天性心疾患があり、NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。

○ 情報提供元

「エマヌエル症候群の疾患頻度とその自然歴の実態調査班」

研究代表者 藤田保健衛生大学 総合医科学研究所 分子遺伝学研究部門 教授 倉橋浩樹

### <診断基準>

子宮内発育不全があり、特異顔貌(小頭症、耳前の小孔や小突起など)、口蓋裂、小下顎(ピエールロバン連鎖)、先天性心疾患(心室中隔欠損、心房中隔欠損、動脈間開存など)などから疑い、染色体検査で以下の異常があった場合に診断する。

染色体検査(G分染法)

47,XX or XY,+der(22)t(11;22)(q23;q11.2)

## <重症度分類>

1)～3)のいずれかに該当する者を対象とする。

1) modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

### 日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

modified Rankin Scale	参考にするべき点
0_ まったく症候がない	自覚症状および他覚徴候がとみにない状態である
1_ 症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状および他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2_ 軽度の障害: 発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3_ 中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4_ 中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5_ 重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である
6_ 死亡	

日本脳卒中学会版

## 食事・栄養 (N)

0. 症候なし。

1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。

2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。

3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。

4. 補助的な非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)を必要とする。

5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

## 呼吸 (R)

0. 症候なし。

1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。
3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。
4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。
5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

2) 難治性てんかんの場合: 主な抗てんかん薬2~3種類以上の単剤あるいは多剤併用で、かつ十分量で、2年以上治療しても、発作が1年以上抑制されず日常生活に支障をきたす状態。(日本神経学会による定義)

3) 先天性心疾患があり、NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。

### NYHA 分類

I 度	心疾患はあるが身体活動に制限はない。 日常的な身体活動では疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生じない。
Ⅱ度	軽度から中等度の身体活動の制限がある。安静時または軽労作時には無症状。 日常労作のうち、比較的強い労作(例えば、階段上昇、坂道歩行など)で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。
Ⅲ度	高度の身体活動の制限がある。安静時には無症状。 日常労作のうち、軽労作(例えば、平地歩行など)で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。
Ⅳ度	心疾患のためいかなる身体活動も制限される。 心不全症状や狭心痛(胸痛)が安静時にも存在する。 わずかな身体活動でこれらが増悪する。

NYHA: New York Heart Association

NYHA 分類については、以下の指標を参考に判断することとする。

NYHA 分類	身体活動能力 (Specific Activity Scale; SAS)	最大酸素摂取量 (peakVO <sub>2</sub> )
I	6 METs 以上	基準値の 80%以上
II	3.5~5.9 METs	基準値の 60~80%
III	2~3.4 METs	基準値の 40~60%
IV	1~1.9 METs 以下	施行不能あるいは 基準値の 40%未満

※NYHA 分類に厳密に対応する SAS はないが、

「室内歩行 2METs、通常歩行 3.5METs、ラジオ体操・ストレッチ体操 4METs、速歩 5-6METs、階段 6-7METs」をおよその目安として分類した。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近 6 ヶ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。