

□結果解釈の変更の可能性

- ・今後の医学の進歩により、必要に応じ結果報告内容のアップデートを行います。現在の病原性の評価の修正や変更がおこる場合も否定はできません。

□解析後の検体処理

- ・DNA検体は解析期間中のみ保管とし、通常結果の最終報告後は破棄します。その後も保存を必要とする場合は、別途保存のための文書を用いて説明いたします。

□解析データの保存・保護

- ・報告した結果については診療録に保存するとともに、解析データは臨床情報とともに個人情報に留意して別途遺伝検査室で厳重に管理、保存します。

□匿名化した臨床情報・解析データの登録や学術発表について

- ・臨床情報や解析結果の蓄積や、重要な知見の発表は今後の遺伝医療発展につながります。このことから、個人情報を匿名化した上で解析データ（の一部）や臨床情報を専門の共用データベースに登録する場合や、これらの情報が学会や学術雑誌で発表される場合、これらに協力いただける場合は同意をお願いします。もちろん同意されない場合も医療上の不利益を受けることはありません。

□検査の同意と撤回

- ・検査の同意は強制ではなく、上記留意点を理解した上で判断されてください。検査に同意しなかった場合も、これまでと同様に最善の診療をうけることを保障します。また検査施行後に撤回や変更を申し出ることも可能です（別紙参照）。

□遺伝カウンセリング

- ・検査前後の情報提供は臨床遺伝の専門職により行われます。必要性や希望に応じ遺伝相談 外来の中で詳細な情報提供とご家族への心理社会的支援を行い、よりよい医療へつなげる ように対応いたします。

マイクロアレイ染色体検査 同意書

埼玉県立小児医療センター病院長 岩中 督 殿

私は、マイクロアレイ染色体検査について説明を受け、下記項目について十分理解しましたので、検査施行に同意します。

解析名（プラットフォーム）： _____

理解した項目

- 検査の概要
- 検査の適応
- 有用性と注意点
- 検査の限界
- 報告する結果の種類
- 二次的所見の報告
- 追加検査の適応
- 両親検査の適応・家族への影響
- 結果解釈の変更の可能性
- 解析後検体の処理
 - 破棄
 - 保存（別途説明同意）
- 解析データの保存・保護
- 匿名化情報のデータ機関への登録や学術発表
- 同意と撤回
- 遺伝カウンセリング

選択項目

1. 有用性の高い二次的所見の報告について
 - 受け取る
 - 受け取らない

*受け取らない選択をした場合も報告する場合があります（説明文書参照）
2. 匿名化した情報を共有データ機関へ登録することや、これらの情報が学術発表されることについて
 - 同意する
 - 同意しない

平成____年____月____日

本人氏名 _____（16歳以上かつ可能な場合本人の署名）

代諾者氏名 _____（続柄 _____）

説明者（自署） _____（職名 _____）

口頭アセントの取得（6歳以上） した しない 該当しない

同意の撤回と変更

私 _____ (検体提供者もしくは代諾者) は、説明文書の記載事項について同意しましたが、同意の是非について再度検討した結果、下記の同意を撤回・変更いたします。 *下記該当する箇所にチェックをいれてください

検査施行の同意を撤回します

解析結果を受けとる同意を撤回します

選択項目

・匿名化した情報を共用データ機関へ登録することや、これらの情報が学術発表されることについて

同意しない に変更します

同意する に変更します

・有用性の高い二次的所見の報告について

受け取らない に変更します

*受け取らない選択をした場合も報告する場合があります (説明文書参照)

受け取る に変更します

平成____年____月____日

検体提供者氏名 _____

代諾者自署 _____ (続柄: _____)

この申請書は、主治医、または説明を行った医師宛てにご郵送ください。
また下記の連絡先にご連絡いただければ対応いたします。

〒339-8551 さいたま市岩槻区馬込 2100 番地
埼玉県立小児医療センター
遺伝検査室
TEL: 048-758-1811
FAX: 048-758-1818

ピット ホプキンス
Pitt-Hopkins症候群
 情報のアップデート

グループ外来
 2015.12.8. 遺伝科



前回のグループ外来(2013年)

Pitt-Hopkins症候群
 Mowat-Wilson症候群

疾患と健康管理の情報提供

合同グループ外来
 2013.10.8. 遺伝科

2疾患合同開催
 3家族参加
 (Pitt-Hopkins)

今回2年ぶりに開催

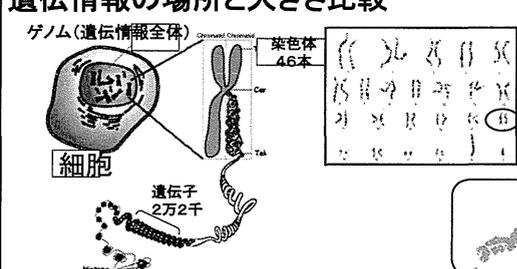
- ・この間埼玉遺伝科受診:3家族→7家族に
- ・今回は?家族参加
- ・より詳細な情報のアップデートを

歴史

- ・1978年にメルボルン(オーストラリア)の小児病院に所属するDavid Pitt(小児科医)と Ian Hopkins(小児神経科医)の2人により初報告
- ・2007年に原因遺伝子が判明(TCF4遺伝子の変異)
- ・約11000人に1人程度の出生(推測)
- ・数か月～29歳の報告例(海外)
- ・2015年現在:日本での診断確定例
 - 大阪母子医療センター:12人
 - 埼玉県立小児医療センター:7人
 - その他報告:数人程度?
- ・診断されていない場合が多い!



遺伝情報の場所と大きさ比較



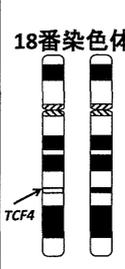
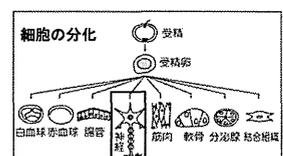
ゲノム領域	サイズ	日本地図比較
全ゲノム	3100Mb	3000km (日本列島南北)
染色体(1本)	50-250Mb	50-250km
遺伝子(平均)	30kb	30m (翻訳領域1.5m)
1塩基(A,G,C,T)	1bp	1mm

Wikipediaより

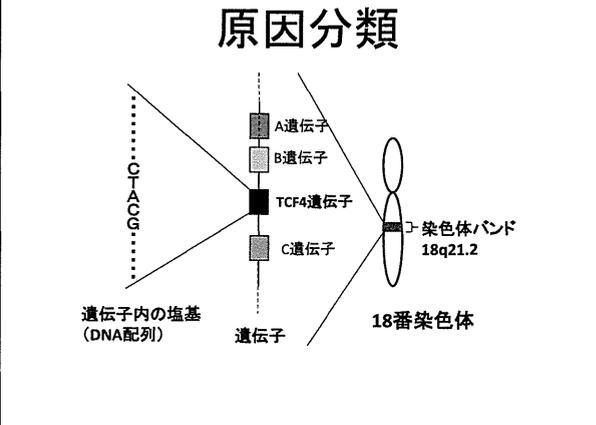
原因遺伝子

18番染色体

- ・18番染色体長腕(18q21.2)に存在する TCF4遺伝子の働きが低下することが原因
- ・正常TCF4遺伝子の働き
 - ヒト発生の初期で働き、細胞の増殖や分化に関わる
 - 特に中枢神経など発生に重要
 - 他の遺伝子の働きも幅広く調節(転写因子)


原因分類

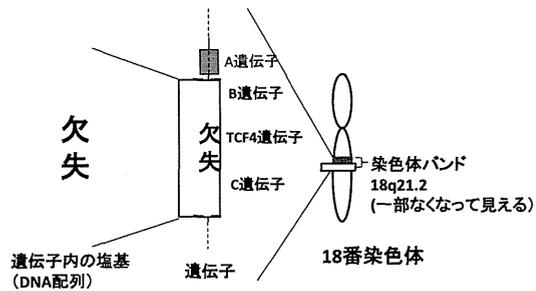


遺伝子内の塩基(DNA配列)

遺伝子

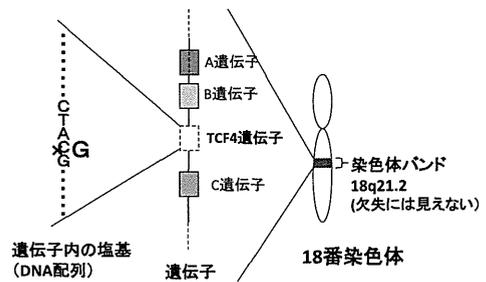
18番染色体

1. 遺伝子を含む大きな欠失(約30%)



存在しなくなることにより遺伝子機能が失われる
染色体検査やマイクロアレイ検査で判明

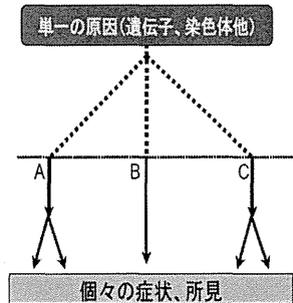
2. 遺伝子内の塩基配列の変化(約70%)



配列の一部が変化することにより遺伝子機能が失われる
TCF4の遺伝子検査で判明

症候群のとらえ方 -定義-

- 出生前におこる原因 (染色体や遺伝子の変化)
- 上記原因が発生途中の複数の場所(A,B,C)に影響することで共通の症状や所見を持ち合わせる
- 英語ではシンドローム (syndrome) とよび、一緒に集まる (run together) という語源



症候群のとらえ方 -対応-

A. 共通の身体所見

-本人の特徴としてとらえる

B. おこりやすい身体合併症

-よりよい治療や健康管理へ

C. 発達・行動面

-よりよいサポートや支援へ

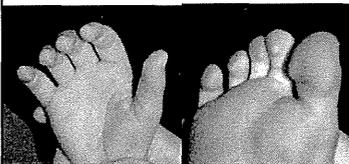
Pitt-Hopkins症候群ではどのような情報がある?

A. 共通の身体所見



Am J Med Genet155A:1536-45,2011

GeneReviews* [Internet],1993-2015



Am J Med Genet155A:1685-89,2011

顔立ちの特徴
にこやかな表情
手足の指の腹のふくらみ

A. 共通の身体所見

副乳(時にあり)

正常乳頭の位置の
内側下方に陥凹
もしくは色素沈着
として認める



Integumentary System
Moore, Keith L, BA, MSc, PhD, DSc (OSU), DSc (WU), FIAC,
FRSM, FAHA, Developing Human, The, Chapter 19, 437-455
Copyright © 2016 Copyright © 2016 by Elsevier, Inc. All
rights reserved.

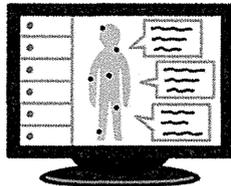
B.おこりやすい身体合併症

頻度が高い

- 発作性の呼吸異常(多呼吸・無呼吸): 55-60%
- けいれん(てんかん): 40-50%
- 近視、斜視、乱視: 50-60%
- 便秘: 75%
- 脊椎わん曲: 25%

時に注意

- 胃食道逆流
- 外反扁平足



B.身体合併症 発作性の呼吸異常

- 5-10歳くらいから始まることが多い(2歳-19歳の幅)
- 覚醒時にのみおこる。通常睡眠時にはおこらない
- 不安や興奮が引き金になることが多い
- 速くて浅い呼吸(あえぎ呼吸)が数分続いたあと息を止め色が不良となるサイクルが多い
- 後述するけいれんとの関連はないといわれている
- 数か月から数年の継続期間



顔

【対応】

- 発症の可能性を意識しておく / 必要時神経専門科に相談
- 有効と報告がある薬剤
 - バルプロ酸(デパケン)
 - アセタゾラミド(ダイアモックス) * 複数施設より報告

Am J Med Genet.158A:932-4, 2012/ Am J Med Genet.167A:1423,2015

B.身体合併症 けいれん・てんかん

- 意識消失を伴う筋肉の不随意的な運動
- 脳の電気信号(脳波)の異常な波を伴う(てんかん)
- 発症時期は乳児期より18歳まで幅広い
- 前述の呼吸異常発作との関連はないとされる
- 通常は抗けいれん薬でコントロール可能



【対応】

- 発症時はすみやかに対応、治療(小児神経科)
- 抗けいれん薬の適切な使用(臨時、定期)

B. 身体合併症 その他①

- 近視、斜視、乱視
 - まぶしそうな表情に注意
 - 眼科の継続受診を
 - ⇒近視の程度は強く、眼鏡処方多い
- 消化管合併症
 - 便秘:便秘薬、浣腸、マッサージ、食事水分の工夫
 - 胃食道逆流:嘔吐しやすい
 - ⇒造影検査などで評価
 - ⇒とろみ、体位、消化薬
 - ⇒症状強い場合は胃ろう・外科手術



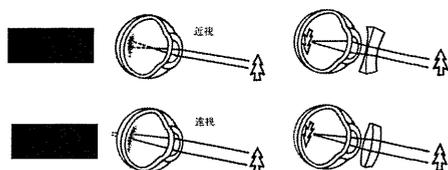
斜視の例(内斜視)

斜視弱視診療アトラス (丸尾・久保田著)

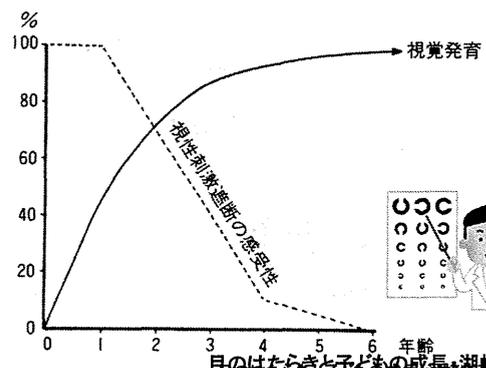


屈折異常

視覚機能の発達障害・医歯薬出版



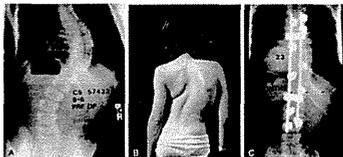
視機能の重要性



目のはたらきと子どもの成長 潮崎克著

B.身体合併症 その他②

- 外反扁平足
⇒必要に応じ足底装具での補助
- 脊椎彎曲
⇒程度が強ければコルセット/手術



UCBL
足底装具

Scoliosis. Richards, B. Stephens, Tachdjian's Pediatric Orthopaedics, Chapter 12, 206-307: Copyright © 2014 Copyright © 2014, 2008, 2002, 1990, 1972 by Saunders, an imprint of

B.その他③生活面



- よだれがとても多い
- 口周りのケア、湿疹などの注意
- 咀嚼が難しいことが多い(丸のみ)
- 運動面とともに摂食のリハビリ検討
- 手足の末梢が冷たくなりやすい
- 保温、保湿、マッサージ、しもやけへの注意

C. 発達面



- 運動発達遅滞
- 筋緊張の低下
- 一人歩きを獲得した児は平均4-6歳
- 歩行のサポートが必要な場合も
⇒理学療法(PT)や作業療法(OT)でのサポート
- 言葉の表出(表出言語)が困難
- 意味のある言葉の表出は通常困難
- これに比べて理解の方が進んでいる
⇒生活の中で絵カードやサインなどで伝えたい気持ちを促す。
言語療法(ST)

C. 行動面



- にこやかで落ち着いた表情(90%)
- 夢中になり満足する気持ち
- 他人との関わりは苦手
- 手や身体の繰り返し動き(100%)・ルーチンを好む
- 台や机を繰り返しタップする。強くたたく。
- 手を洗うしぐさや口に手を入れる動作を繰り返す
- 身体をゆらす動作を繰り返す
- 特定のおもちゃ、特定の歌などを好む
- いつもと違うことに敏感(50%)
- いつもと違う場所、雰囲気混乱、かんしゃく
- 時に自分(時に他人)をたたくなど



Developmental Medicine & Child Neurology 2012

C. サポート(案)

絵カードやイラスト・動画の利用

本人の生活に密着した人や物を中心に
(家族、食べ物、衣服、お風呂、乗り物など...)
伝える内容は視覚刺激や聴覚刺激とともに
短く、はっきりと



イチゴを食べる経験とともに

いつもと違うことは事前に準備、ゆるやかに対応
⇒既に安心できる物や音楽なども一緒に・・・
⇒体験、継続することで新たなルーチンにつながっていく

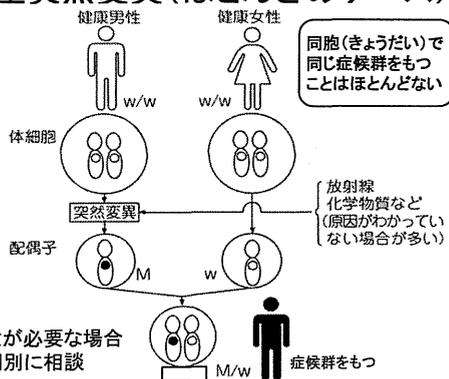
発達をサポートする先生やスタッフとも相談しながら・・・
生活の中での知恵や工夫を共有することも・・・

今後の課題



- 成人期の情報の蓄積
- 海外では29歳の方の報告はあり(詳細不明)
- 今後のさらなる情報の蓄積が重要
- 呼吸発作を含めた合併症の原因解明と治療へのアプローチ
- 発達行動面に対する、遺伝学的原因からの有用なアプローチ

常染色体優性遺伝 新生突然変異(ほとんどのケース)



サポートグループ

<http://pitthopkins.org/>



サポートグループ

Pitt Hopkins Syndrome
UK



<http://www.pitthopkins.org.uk>

イギリス

Associazione Italiana
Sindrome di Pitt Hopkins
Insieme di più - Oskos



<http://www.aisph.it>

イタリア

Stichting
Pitt Hopkins Syndroom



<http://www.pitthopkins.nl>

オランダ

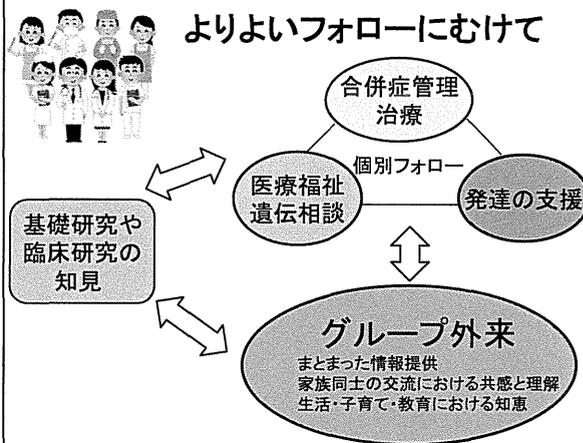


Síndrome de
Pitt Hopkins

<http://www.pitthopkins.com.br>

ブラジル

よりよいフォローにむけて



腫瘍発生を合併した Smith-Magenis 症候群の 2 例

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

研究要旨

Smith-Magenis 症候群は、染色体 17p11.2 上にマップされる *RAI1* のハプロ不全により発症する先天奇形症候群で、欠失範囲は Low copy repeats (LCR) に挟まれた標準 3.7Mb に及ぶ。今回 Smith-Magenis 症候群に腫瘍を合併した小児例を経験した。1 例は慢性骨髄性白血病でもう 1 例は奇形腫であった。いずれの症例も Smith-Magenis 症候群として標準的な 3.7Mb を超える領域を欠失していた。現在まで本症候群に腫瘍の合併記載はなく、新たな合併症と考えられる。比較的症例数が少ないために本症候群あるいは 2 症例の欠失範囲と腫瘍発生に関連性を遺伝子レベルで議論することは困難であるが、マイクロアレイ染色体検査による欠失領域の検討は、今後医療管理上必要となるかもしれない。同様症例の蓄積が必要である。

A. 研究目的

精神遅滞も含め、なんらかの先天異常を有する例の腫瘍発生率は、一般集団より高いことは以前より知られてきている (Narod et al., 1997; Agha et al., 2005; Merks et al., 2005)。よく知られた例としては、ダウン症候群における白血病・奇形腫の合併、Beckwith-Wiedemann 症候群の Wilms 腫瘍、18 トリソミー症候群における肝芽腫などがあげられる。実際には診断がはっきりしないいわゆる多発奇形・精神遅滞症例でも同様の傾向がみられる。しかし、奇形症候群・染色体異常症のすべてでそうした腫瘍発生が知られているわけではない。多くの奇形症候群は発生頻度がきわめて低く、遭遇する可能性もきわめて低いので、腫瘍発生を認めても統計的に関連性を議論するこ

とは難しく、知られることは少ない。

Smith-Magenis 症候群は、染色体 17p11.2 上にマップされる *RAI1* のハプロ不全により発症する先天奇形症候群である。約 95% が同領域の de novo の微細欠失を原因とし、5% がシーケンスで明らかにできる変異に由来する。欠失範囲は Low copy repeats (LCR) に挟まれた標準 3.7Mb に及ぶ。ときに欠失範囲が 17pter 側に位置する PMP22 を含む例もある (圧迫麻痺性遺伝性ニューロパチー: HNPP を合併)。特徴的な所見は、発達遅滞、特異顔貌、メラトニンのサーカディアンリズム障害による睡眠障害、自傷や特異行動 (polyembolokoilamania) などであり、他に低身長、難聴、虹彩などの眼科的異常、側彎、疾患などを合併する。生命予後は比較的良好である。Smith-

Magenis 症候群に腫瘍発生はほとんど報告例がない。今回、Smith-Magenis 症候群に腫瘍（白血病）を合併した 2 症例を経験したので、病因について検討を加えた。

B. 研究方法

対象は、神奈川県立こども医療センター受診歴のある 2 例の Smith-Magenis 症候群症例である。2 例とも紹介医療機関で染色体検査など遺伝学的検査がなされて染色体異常症は臨床的に否定されている。末梢血液リンパ球を用いた通常の染色体分析は、標準的方法によった。マイクロアレイ CGH は、Agilent 社製マイクロアレイシステムを用い、アレイは SurePrint G3 Human CGH Microarray kit 8x60K を用いた。解析手順は、Agilent 社による標準プロトコールに準じて進めた。得られたデータの解析は Agilent Genomic Workbench ソフトウェアを用いた。データは DLR spread 値 < 0.30 を採用した。比較対照 DNA は、Promega 社製 Female および Male genomic DNA を用いた。解析したゲノム DNA は、QIAamp DNA Blood Mini kit を用いて自動抽出機で末梢血液から抽出した。アレイ CGH で検出されたゲノムコピー数異常は、ISCN2009 に準じて記載した。参照ゲノムマップとして UCSC Genome Browser on Human Feb. 2009 (hg19) Assembly を用いた。

（倫理面への配慮）

マイクロアレイ CGH による解析は、こども医療センター倫理審査において、研究課題「原因不明多発奇形精神遅滞症候群のゲノムワイドな病因解析」として平成 22 年 7 月 22 日に承認を得たものである。検査前

に十分な説明を行い、文書により同意のもとで解析を行った。解析にあたっては、全ての個人情報情報を潜在化した。

C. 研究結果

【症例 1】

在胎 39 週、出生体重 2970g、身長 50.5cm、頭囲 32cm で出生。出生後出生後より呼吸障害あり、日令 13 に総肺静脈還流異常（TAPVR）修復術施行。気管狭窄および気管軟化症に対して、5 カ月時に気管拡張術、6 カ月時に気管切開術と再度気管拡張術、1 才 1 ケ月時に気管形成術施行。1 才 2 カ月時に胃ろう造設、噴門形成術施行。現在 24 時間在宅人工呼吸器装着した。5 歳 5 か月の身体所見は身長 97.0cm(-2.8SD)、体重 12.1kg(-2.3SD)、頭囲 46.8cm(-2.8SD)であった。マイクロアレイ染色体検査で *RAI1* と *PMP22* を含む del(17)(p11.2p12)の 7.1Mb 欠失を認めた (arr 17p12p11.2(14,654,074-21,813,712)×1)。

欠失領域に含まれる BAC clone RP11-655L10 をプローブとして FISH を行い、欠失が両親になく本人のみであることを確認し、de novo であることを確認した。7 歳時の定期検診の際に血小板増加を認めため、精査。骨髄所見およびマーカー解析から BCR-ABL を伴う慢性骨髄性白血病 (CML) と診断確定。Imatinib 治療により完全寛解を得ている。

【症例 2】

在胎 39 週 0 日、出生体重 2208 g で仮死なく出生。仙骨部奇形腫、ファロー四徴症認め、日令 11 に仙骨部奇形腫摘出。1 歳時にファロー四徴症の根治術施行。ほかに、左重複腎盂尿管、環軸椎亜脱臼あり。身体

所見から Smith-Magenis 症候群疑われ、マイクロアレイ染色体解析の結果 RAI1 を含む 4.7Mb の欠失を 17p11.2 に認めた (arr 17p12p11.2(15,816,892-20,524,013) ×1)。

D. 考察

腫瘍発生を合併した Smith-Magenis 症候群の 2 症例をまとめた。それぞれ奇形腫と慢性骨髄性白血病で、腫瘍の分類からは一方が新生児期に多い胚細胞性であるのに比べて、もう一方は造血骨髄に由来し、主に成人期に発症する。Smith-Magenis 症候群の発生頻度 (25,000 出生に 1 例 (Greenberg et al., 1991) ~15,000 出生に 1 例 (Smith et al., 2005)) を考慮すると原疾患と腫瘍発生に何らかの関連があると推測される。しかし、GeneReviews や Management of Genetic Syndromes (Cassidy, Allanson, 3rd Eds, Wiley-Liss 2010) に腫瘍発生の記載はなく、関連性を確定することはできない。

腫瘍発生の 2 症例に共通するのは、いずれも Smith-Magenis 症候群としての標準欠失領域 (distal SMS-rep ~ proximal SMS-rep : 3.7Mb) とは異なる 7.1Mb、4.7Mb の欠失を認めたことである。標準 3.7Mb の欠失領域に存在する腫瘍関連遺伝子としては、FLCN (Birt-Hogg-Dube 症候群、大腸がん、腎がん) があげられるが、2 症例に認めた拡大領域には明らかな腫瘍関連遺伝子は認められない。非標準的な欠失が Smith-Magenis 症候群のなかでも比較のまれであるために結果として極めて発生頻度が低くなり、関連性が見過ごされている可能性がある。

ゲノムのハプロ不全あるいはゲノム微細欠失で発症する奇形症候群に腫瘍を合併する例は少なくなく、代表的な症候群としては Aniridia-Wilms 腫瘍関連症候群があげられる。無虹彩の際には無虹彩原因遺伝子 PAX6 と隣接した WT1 の同時欠失を検討する必要があり、同領域を含むプローブを用いた FISH 解析、あるいはマイクロアレイ染色体検査は医療管理上不可欠と考えられる。今回、標準的な欠失領域を超えた Smith-Magenis 症候群に腫瘍を合併したことから、今後本症候群ではマイクロアレイによる欠失範囲の決定も医療管理上重要となるかもしれない。

E. 結論

Smith-Magenis 症候群に腫瘍を合併した小児例を経験した。1 例は慢性骨髄性白血病でもう 1 例は奇形腫であった。いずれの症例も Smith-Magenis 症候群として標準的な 3.7Mb を超えた領域を欠失していた。現在まで本症候群に腫瘍の合併記載はなく、新たな合併症と考えられる。比較的症例数が少ないために本症候群と腫瘍発生の関連性を遺伝子レベルで議論することは困難であるが、マイクロアレイ染色体検査による欠失領域の検討は、医療管理上必要となるかもしれない。同様症例の蓄積が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

Nagase H, Ishikawa H, Toyoshima K, Itani Y, Furuya N, Kurosawa K, Hirahara F, Yamanaka M. Fetal outcome

of trisomy 18 diagnosed after 22 weeks of gestation: Experience of 123 cases at a single perinatal center. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2016 Jan;56(1):35-40.

2. 学会発表

横井貴之、黒田友紀子、羽田野ちひろ、榎本友美、齋藤敏幸、永井淳一、黒澤健司 17q21.32-q22 の微細欠失の臨床像. 第55回日本先天異常学会 2015.7.25-27. 横浜

横井貴之、大橋育子、黒田友紀子、羽田野ちひろ、榎本友美、成戸卓也、升野光雄、黒澤健司 次世代シーケンサーを用いた遺伝性疾患におけるコピー数異常の検出. 日本遺伝カウンセリング学会 2015.6.26-28. 千葉

湊川真理、横井貴之、羽田野ちひろ、榎本友美、井田一美、鶴崎美徳、原田法彰、齋藤敏幸、永井淳一、黒澤健司 *KDM6A* に部分欠失を認めた歌舞伎症候群の一

例 日本人類遺伝学会第60回大会 2015.10.14-17. 東京

石川亜貴、平川賢史、山下健太郎、黒澤健司、菅野康吉、櫻井晃洋 STK11 遺伝子全エクソン欠失を認めた Peutz-Jeghers 症候群の一例 日本人類遺伝学会第60回大会 2015.10.14-17. 東京

羽田野ちひろ、横井貴之、原田法彰、井田一美、榎本友美、鶴崎美徳、永井淳一、黒澤健司 *KIRREL3* ハプロ不全は Jacobsen 症候群における精神遅滞をもたらす 日本人類遺伝学会第60回大会 2015.10.14-17. 東京

Hatano C, Yokoi T, Enomoto Y, Saito T, Nagai J, Kurosawa K. Deletion of *KIRREL3* causes intellectual disability in Jacobsen syndrome. 米国人類遺伝学会 2015 2015.10.6-9. Baltimore.

G. 知的財産権の出願・登録状況
なし

WAGR 症候群の実態把握について

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

研究要旨

研究目的:

WAGR 症候群は数万人に 1 人の頻度で起こる非常にまれな疾患である。11 番染色体短腕 p13 領域の微細染色体欠失による隣接遺伝子症候群であり、無虹彩症、精神発達遅滞、ウイルス腫瘍、腎尿路系奇形などの症状を来す。症状が多岐に亘る上に、重篤な症状も多く、患者や家族は生活上多くの困難を抱えている。ただ、これまで本邦における患者の実態は十分把握されておらず、どのようなサポートが必要かも明らかになっていない。そこで本邦における患者の実態を把握することを目的とした調査を行った。

研究方法:

日本小児遺伝学会会員を対象としたアンケート調査を行った。アンケート調査に当たり、診断基準も策定した。

結果と考察:

学会会員を対象とした調査の結果 10 名の患者の存在を明らかにした。

結論:

WAGR 症候群の患者会には 10 名弱の患者家族が登録されているが、実際にはもっと多くの患者が存在しているはずであり、今回のアンケート調査で把握できなかった患者がまだ多く存在していると考えられる。今後、さらに情報を収集するとともに、未診断例の診断支援も行う必要がある。

A. 研究目的

WAGR 症候群は数万人に 1 人の頻度で起こる非常にまれな疾患である。11 番染色体短腕 p13 領域の微細染色体欠失による隣接遺伝子症候群であり、無虹彩症、精神発達遅滞、ウイルス腫瘍、腎尿路系奇形などの症状を来す。

先天的な要因による 11 番染色体短腕 p13 領域の欠失が原因である。この領域には 2 つの重要な遺伝子 *PAX6* と *WT1* が位置しており、*PAX6* の欠失が無虹彩症の、*WT1* の欠失がウイルス腫瘍の原因となる。隣接するその他の遺伝子の欠失によって発

達障害など、その他の症状が生じる。乳児期に無虹彩症による眼球の外見的形態異常、あるいは弱視で気が付かれることが多い。眼球は緑内障を合併する可能性がある。停留精巣や尿道下裂などの腎尿路系奇形もしばしば認められる。精神発達遅滞や自閉症症状は乳児期以降に顕在化することがある。*WT1* が欠失している場合にはウイルス腫瘍のリスクがあるため、定期的な検査が必要となる。このため早期診断が重要となる。ただ、本邦における患者の実態は明らかでなく、十分な患者および家族サポートが提供されているかどうか不明であ

る。

そこで WAGR 症候群の本邦における実態を把握するための調査を行った。

B. 研究方法

(1) 全国調査

日本小児遺伝学会会員を対象とした郵送によるアンケート調査を実施した。

(2) 倫理面への配慮

患者個人情報を保護するため、本研究においては連結不可能匿名化による無記名アンケート調査を行った。

C. 研究結果

本研究によって本邦において 10 名の患者が存在することが明らかになった。この結果は当初予測していた数を大きく下回った。というのも、WAGR 症候群の家族会にはすでに 10 名弱の患者家族が登録されており、それ以外にも多くの患者が存在していると考えたからである。そのため、本研究の結果は、日本小児遺伝学会会員だけを対象とする調査の限界を示している。

D. 考察

WAGR 症候群患者においては無虹彩症が必須症状となるため、眼科には必ず受診しているはずである。本調査に対して今後眼科医の協力を求める必要があるかも知れない。また、WAGR 症候群という疾患名に対する理解不足も関係している可能性がある。

今回、全国調査の前提として本症候群の暫定的な診断基準を策定した。WAGR 症候群患者が生活上最も困難を伴うのは無

虹彩症による視力の問題と、合併する発達障害による行動上の問題である。この 2 項目の重症度が反映されるような診断基準や重症度分類を策定する必要がある。

一方、ウイルムス腫瘍の頭文字である(W)が病名に入っているため、ウイルムス腫瘍の合併が診断の必須であるとの意見もある。ただ、ウイルムス腫瘍を合併しない例も多いことや、ウイルムス腫瘍の発生前から予防的に健診を受ける必要性があり、頻回に受診する必要があることなどから、ウイルムス腫瘍の合併ないし発生の有無を診断基準の必須項目にしない方が受け入れやすいと考えられる。今後、WAGR 症候群という病名を 11p13 微細欠失症候群など、実態をより忠実に反映した呼称とすることも検討する必要がある。

E. 結論

本研究において、WAGR 症候群の全国調査を行い、10 名の患者の存在を明らかにした。ただ、実際にはもっと多くの患者が存在しているはずであり、今後の調査の方法を検討する必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Okamoto N, Toribe Y, Shimojima K, Yamamoto T. 2016. Tatton–Brown–Rahman syndrome due to 2p23 microdeletion. Am J Med Genet A [in press].
2. Igarashi A, Okumura A, Shimojima K, Abe S, Ikeno M, Shimizu T, Yamamoto T. Focal seizures and epileptic spasms in a child with Down syndrome from a

- family with a *PRRT2* mutation. *Brain Dev* [in press]
3. Itakura A, Saito Y, Nishimura Y, Okazaki T, Ohno K, Sejima H, Yamamoto T, Maegaki Y. Successful treatment of migrating partial seizures in Wolf–Hirschhorn syndrome with bromide. *Brain Dev* [in press]
 4. Sumida K, Inoue K, Takanashi J-I, Sasaki M, Watanabe K, Suzuki M, Kurahashi H, Omata T, Tanaka M, Yokochi K, Iio J, Iyoda K, Kurokawa T, Matsuo M, Sato T, Iwaki A, Osaka H, Kurosawa K, Yamamoto T, Matsumoto N, Maikusa N, Mastuda H, Sato N. The magnetic resonance imaging spectrum of Pelizaeus–Merzbacher disease: A multicenter study of 19 patients. *Brain Dev* [in press]
 5. Yamamoto T, Igarashi N, Shimojima K, Sangu N, Sakamoto Y, Shimoji K, Niijima S. Use of targeted next-generation sequencing for molecular diagnosis of craniosynostosis: identification of a novel de novo mutation of *EFNB1*. *Congenit Anom (Kyoto)* [in press]
 6. Yamamoto T. Characteristics of epileptic encephalopathy related to *CDLK5* mutations. *J Pediatr Epilepsy* [in press].
 7. Oka M, Shimojima K, Yamamoto T, Hanaoka Y, Sato S, Yasuhara T, Yoshinaga H, Kobayashi K. A novel *HYLS1* homozygous mutation in living siblings with Joubert syndrome. *Clin Genet* [in press].
 8. Watanabe S, Shimizu K, Ohashi H, Kosaki R, Okamoto N, Shimojima K, Yamamoto T, Chinen Y, Mizuno S, Dowa Y, Shiomi N, Toda Y, Tashiro K, Shichijo K, Minatozaki K, Aso S, Minagawa K, Hiraki Y, Shimokawa O, Matsumoto T, Fukuda M, Moriuchi H, Yoshiura KI, Kondoh T. Detailed analysis of 26 cases of 1q partial duplication/triplication syndrome. *Am J Med Genet A* [in press].
 9. Shimojima K, Okamoto N, Yamamoto T. A novel *TUBB3* mutation in a sporadic patient with asymmetric cortical dysplasia. *Am J Med Genet A* [in press].
 10. Yamamoto T, Shimojima K, Yano T, Ueda Y, Takayama R, Ikeda H, Imai K. Loss-of-function mutations of *STXBPI* in patients with epileptic encephalopathy. *Brain Dev* 38: 280-4, 2016.
 11. Ishikawa N, Kobayashi Y, Fujii Y, Yamamoto T, Kobayashi M. Late-onset epileptic spasms in a patient with 22q13.3 deletion syndrome. *Brain Dev* 38: 109-12, 2016.
 12. Yamamoto T, Yoshioka S, Tsurusaki Y, Shino S, Shimojima K, Shigematsu Y, Takeuchi Y, Matsumoto N. White matter abnormalities in an adult patient with L-2-hydroxyglutaric aciduria. *Brain Dev* 38: 142-4, 2016.
 13. Sangu N, Shimojima K, Okumura A, Ando T, Yamamoto T. Characteristics of patients with benign partial epilepsy in

- infancy without *PRRT2* mutations. *Epilepsy Res* 118: 10-13, 2015.
14. Shimojima K, Okumura A, Yamamoto T. A de novo microdeletion involving *PAFAH1B (LISI)* related to lissencephaly phenotype. *Data in Brief* 118: 488-91, 2015.
 15. Yamamoto T, Shimojima K, Shibata T, Akiyama M, Oka M, Akiyama T, Yoshinaga H, Kobayashi K. Novel *PLA2G6* mutations associated with an exonic deletion due to non-allelic homologous recombination in a patient with infantile neuroaxonal dystrophy. *Human Genome Variation* 2: 15048, 2015.
 16. Shimojima K, Okumura A, Hayashi M, Kondo T, Inoue H, Yamamoto T. *CHCHD2* is down-regulated in neuronal cells differentiated from iPS cells derived from patients with lissencephaly. *Genomics* 106: 196-203, 2015.
 17. Yamamoto T, Shimada S, Shimojima K, Sangu N, Ninomiya S, Kubota M. Leukoencephalopathy associated with 11q24 deletion involving the gene encoding hepatic and glial cell adhesion molecule in two patients. *Eur J Med Genet* 58: 492-6, 2015.
 18. Yamamoto T, Takanashi J, Kurosawa K, Deguchi K, Osaka H, Inoue K. Comment on "Delayed myelination is not a constant feature of Allan-Herndon-Dudley syndrome: Report of a new case and review of the literature" by Azzolini S et al. *Brain & Development* 2014;36:716-720. *Brain Dev* 37: 988-9, 2015.
 19. Kawahara T, Watanabe H, Omae R, Yamamoto T, Inazu T. A novel *PHEX* mutation in Japanese patients with X-linked hypophosphatemic rickets. *Case Rep Genet* 2015: 301264, 2015.
 20. Nishigaki S, Hamazaki T, Saito M, Yamamoto T, Seto T, Shintaku H. Periventricular heterotopia and white matter abnormalities in a girl with mosaic ring chromosome 6. *Mol Cytogenet* 8: 54, 2015.
 21. Yamamoto T, Shimojima K, Kimura N, Mogami Y, Usui D, Takayama R, Ikeda H, Imai K. Recurrent occurrences of *CDKL5* mutations in patients with epileptic encephalopathy. *Human Genome Variation* 2: 15042, 2015.
 22. Shimojima K, Okamoto N, Yamamoto T. Characteristics of 2p15-p16.1 microdeletion syndrome; review and description of two additional patients. *Congenit Anom (Kyoto)*. 55: 125-32, 2015.
 23. Tsurusaki Y, Tanaka R, Shimada S, Shimojima K, Nakashima M, Saito H, Miyake N, Yamamoto T, Matsumoto N. Novel compound heterozygous mutations in *LIAS* cause glycine encephalopathy. *J Hum Genet* 60: 631-5, 2015.
 24. Shimada S, Shimojima K, Sangu N, Hoshino A, Hachiya Y, Ohto T, Hashi Y, Nishida K, Mitani M, Kinjo S, Tsurusaki Y, Matsumoto N, Morimoto

- M, Yamamoto T. Mutations in the genes encoding eukaryotic translation initiation factor 2B in Japanese patients with vanishing white matter disease. *Brain Dev* 37: 960-6, 2015.
25. Yamamoto T. [Editorial] Epilepsy in numerical chromosomal abnormalities. *J Pediatr Epilepsy* 4: 2-3, 2015.
 26. Yamamoto T, Shimada S, Shimojima K, Ikeda H, Oguni K. Epilepsy in 1p36 deletion syndrome is not associated with deletion size. *J Pediatr Epilepsy* 4: 4-7, 2015.
 27. Okumura A, Yamamoto T, Kurahashi H, Takasu M. Epilepsies in children with 2q24.3 deletion/duplication. *J Pediatr Epilepsy* 4: 8-16, 2015.
 28. Akiyama T, Yamamoto T. Epilepsy and other symptoms associated with chromosome 9q34.11 microdeletion. *J Pediatr Epilepsy* 4: 23-9, 2015.
 29. Yamamoto T, Shimada S, Shimojima K, Eto K, Yoshitomi S, Yanagihara K, Imai K, Oguni H, Okamoto N. Xq28 duplications and epilepsy: Influence of the combinatory duplication of *MECP2* and *GDII*. *J Pediatr Epilepsy* 4: 30-4, 2015.
 30. Tsurusawa R, Ihara Y, Ogawa A, Yamamoto T. 16p11.2 microdeletion/microduplication syndrome and benign infantile epilepsy. *J Pediatr Epilepsy* 4: 35-40, 2015.
 31. Okumura A, Ishii A, Shimojima K, Kurahashi H, Yoshitomi S, Imai K, Imamura M, Seki Y, Shimizu T, Hirose S, Yamamoto T. Phenotypes of children with 20q13.3 microdeletion affecting *KCNQ2* and *CHRNA4*. *Epileptic Disord* 17: 165-71, 2015.
 32. Yamamoto T, Shimojima K. A novel *MED12* mutation associated with non-specific X-linked intellectual disability. *Human Genome Variation* 2: 15018, 2015.
 33. Mimaki M, Shiihara T, Watanabe M, Hirakata K, Sakazume S, Ishiguro A, Shimojima K, Yamamoto T, Oka A, Mizuguchi M. Holoprosencephaly with cerebellar vermis hypoplasia in 13q deletion syndrome: Critical region for cerebellar dysgenesis within 13q32.2q34. *Brain Dev* 37: 714-8, 2015.
 34. Yoshitomi S, Takahashi Y, Ishizuka M, Yamaguchi T, Watanabe A, Nasu H, Ueda Y, Ohtani H, Ikeda H, Imai K, Shigematsu H, Inoue Y, Tanahashi Y, Aiba K, Ohta H, Shimada S, Yamamoto T. Three patients manifesting early infantile epileptic spasms associated with 2q24.3 microduplications. *Brain Dev* 37: 874-9, 2015.
 35. Okumura A, Arai E, Kitamura Y, Abe S, Ikeno M, Fujimaki T, Yamamoto T, Shimizu T. Epilepsy phenotypes in siblings with Norrie disease. *Brain Dev* 37: 978-82, 2015.
 36. Aoyama Y, Yamamoto T, Sakaguchi N, Ishige M, Tanaka T, Ichihara T, Ohara K, Kouzan H, Kinoshita Y, Fukao T. Application of multiplex ligation-dependent probe amplification,

- and identification of a heterozygous Alu-associated deletion and a uniparental disomy of chromosome 1 in two patients with 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase deficiency. *Int J Mol Med* 35: 1554-60, 2015.
37. Masuda T, Ueda M, Ueyama H, Shimada S, Ishizaki M, Imamura S, Yamamoto T, Ando Y. Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts caused by compound heterozygous mutations in *MLC1*, in patients with and without subcortical cysts in the brain. *J Neurol Sci* 351: 211-3, 2015.
38. Shimojima K, Okumura A, Ikeno M, Nishimura A, Saito A, Saitsu H, Matsumoto N, Yamamoto T. A de novo *TUBB4A* mutation in a patient with hypomyelination mimicking Pelizaeus-Merzbacher disease. *Brai Dev* 37: 281-5, 2015.
39. Shimada S, Shimojima K, Okamoto N, Sangu N, Hirasawa K, Matsuo M, Ikeuchi M, Shimakawa S, Shimizu K, Mizuno S, Kubota M, Adachi M, Saito Y, Tomiwa K, Hagiwara K, Numabe H, Kako Y, Hayashi A, Sakamoto H, Hiraki Y, Minami K, Takemoto K, Watanabe K, Miura K, Chiyonobu T, Kumada T, Imai K, Maegaki Y, Nagata S, Kosaki K, Izumi T, Nagai T, Yamamoto T. Microarray analysis of 50 patients reveals the critical chromosomal regions responsible for 1p36 deletion syndrome-related complications. *Brain Dev* 37: 515-26, 2015.
40. Yamamoto T, Shimojima K, Sangu N, Komoike Y, Ishii A, Abe S, Yamashita S, Imai K, Kubota T, Fukasawa T, Okanishi T, Enoki H, Tanabe T, Saito A, Furukawa T, Shimizu T, Milligan CJ, Petrou S, Heron SE, Dibbens LM, Hirose S, Okumura A. Single nucleotide variations in *CLCN6* identified in patients with benign partial epilepsies in infancy and/or febrile seizures. *Plos One* 10: e0118946, 2015.
41. Shimojima K, Okamoto N, Tamasaki A, Sangu N, Shimada S, Yamamoto T. An association of 19p13.2 microdeletions with Malan syndrome and Chiari malformation. *Am J Med Genet A* 167A: 724-30, 2015.
42. Chong PF, Haraguchi K, Torio M, Kirino M, Ogata R, Matsukura M, Sakai Y, Ishizaki Y, Yamamoto T, Kira R. A case of pontine tegmental cap dysplasia with comorbidity of oculoauriculovertebral spectrum. *Brain Dev* 37: 171-4, 2015.
43. Furukawa T, Sakamoto H, Takeuchi S, Ameri M, Kuboki Y, Yamamoto T, Hatori T, Yamamoto M, Sugiyama M, Ohike N, Yamaguchi H, Shimizu M, Shibata N, Shimizu K, Shiratori K. Whole exome sequencing reveals recurrent mutations in *BRCA2* and *FAT* genes in acinar cell carcinomas of the pancreas. *Sci Rep* 5: 8829, 2015.
44. Okami N1, Aihara Y, Akagawa H,

Yamaguchi K, Kawashima A,
Yamamoto T, Okada Y. Network-based
gene expression analysis of vascular
wall of juvenile Moyamoya disease.
Childs Nerv Syst 31: 399-404, 2015.

2. 著書

1. 山本俊至. 遺伝カウンセリング. 特集
周産期医学必修知識 第8版. 「周産
期医学」46 巻増刊号 [in press]
2. 山本俊至. マイクロアレイ染色体検査.
検査と技術 [in press]
3. 山本俊至(訳). 染色体異常と大規模
DNA 変化を調べるための遺伝子検査
技術. ゲノム医学, 菅野純夫・福嶋義
光 編. メディカルサイエンスインター
ナショナル, 東京 [in press]
4. 山本俊至. ダウン症候群・染色体異常.
こどもの神経の診かた, 新島新一, 山
内秀雄, 山本仁 編. 医学書院, 東京
[in press]
5. 山本俊至. マイクロアレイ染色体検査.
小児内科 47: 1809-12, 2015.
6. 島田姿野, 山本俊至. 感染症をきっか
けに退行が進行する1歳男児. 日本小
児神経学会 編. 続・イメージからせま
る小児神経疾患. 診断と治療社, 東京,
2015, pp47-8.
7. 山本俊至. 1p36 欠失症候群. 水口雅,
市橋光, 崎山弘 編. 今日の小児治療
指針, 医学書院, 東京, 2015,
pp182-3.
8. 山本俊至. Rett 症候群. 水口雅, 市橋
光, 崎山弘 編. 今日の小児治療指針,
医学書院, 東京, 2015, pp684-685.
9. 山本俊至. マイクロアレイ染色体検査.

『小児内科』『小児外科』編集委員会共
編. 小児疾患診療のための病態生理 2
小児内科 47 巻増刊号, pp184-190.

10. 山本俊至. 染色体検査とアレイ CGH.
松原洋一, 呉繁夫, 左合治彦 [編] こ
どもの病気 遺伝について聞かれたら.
診断と治療社, 東京, pp237-40, 2015
11. 山本俊至(訳). 先天性疾患の疫学お
よび遺伝的基礎. 衛藤義勝[監修] ネ
ルソン小児科学第 19 版(日本語訳),
エルゼビアジャパン pp1802, 2015.
12. 山本俊至. アレイ CGH 法によるてんか
んの分子診断. 医学のあゆみ 253;
543-7, 2015.

3. 学会発表

1. 山本俊至. 診断未定の難病を抱える
子どもの診断. 第 10 回日本小児科学
会倫理委員会公開フォーラム,
2016.2.28, 大阪.
2. 山本俊至, 下島圭子. 疾患 iPS 細胞に
よる小児発達障害の病態解析. 再生
医療実現化研究事業・再生医療実現
化拠点ネットワークプログラム合同
シンポジウム「科学者たちによる挑
戦～iPS 細胞を用いた疾患・創薬研究
～」, 2015.12.14, 東京.
3. 山本俊至, 下島圭子, 奥村彰久, 石井
敦士, 広瀬伸一. エクソーム解析に
よって明らかになった *CLCN6* 変異
はてんかん関連である. 日本人類遺
伝学会第 60 回大会, 2015.10.14-17
東京.
4. 下島圭子, 山本俊至. トリオ解析の
結果良性バリエーションと考えられた
large CNV の検討. 日本人類遺伝学会

- 第60回大会, 2015.10.14-17 東京.
5. 三宮範子, 下島圭子, 高橋勇弥, 大橋伯, 遠山潤, 山本俊至. 7q31.33-q32.1 微細欠失と知的障害・発達障害. 日本人類遺伝学会第60回大会, 2015.10.14-17 東京.
 6. 山本俊至, 下島圭子, 斎藤聡. 次世代シーケンサー・パネル解析結果を用いた隠れマルコフモデルによるゲノムコピー数解析の試み. 日本人類遺伝学会第60回大会, 2015.10.14-17 東京.
 7. 島田姿野, 山本俊至, 下島圭子, 永田智. Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts の日本人患者における *MLC1* 遺伝子変異解析. 日本人類遺伝学会第60回大会, 2015.10.14-17 東京.
 8. Yamamoto T. Genetic basis of benign infantile epilepsy. International Symposium on Benign Infantile Seizures, 2015.9.25-26, Tokyo.
 9. 山本俊至. 出生前診断に用いられる遺伝子検査; マイクロアレイの考え方. 日本産科婦人科学会, 『生殖医療に関する遺伝カウンセリング受入れ可能な臨床遺伝専門医』認定講習会, 2015.7.20, 東京.
 10. 下島圭子, 岡本伸彦, 三宮範子, 山本俊至. 2p15-p16.1 微細欠失の2例-既報告例18例との比較-. 第55回日本先天異常学会学術集会/第38回小児遺伝学会学術大会, 2015.7.25-27, 横浜.
 11. 三宮範子, 五十嵐成, 坂本優子, 下地一彰, 新島新一, 安藤智博, 下島圭子, 山本俊至. 次世代シーケンサーによる網羅的遺伝子解析で *EFNB1* 変異が認められた craniofacial syndrome の女児例. 第55回日本先天異常学会学術集会/第38回小児遺伝学会学術大会, 2015.7.25-27, 横浜.
 12. 山本俊至, 下島圭子. 次世代シーケンサーによる網羅的遺伝子解析で *MED12* 変異が認められた非特異的知的障害の男児例. 第55回日本先天異常学会学術集会/第38回小児遺伝学会学術大会, 2015.7.25-27, 横浜.
 13. 下島圭子, 梅村綾子, 植松貢, 中山東城, 丸山幸一, 井上健, 山本俊至. *SLC16A2* 変異による Allan-Herndon-Dudley 症候群の3例. 第39回日本遺伝カウンセリング学会学術集会. 2015.6.25-8, 千葉.
 14. 三宮範子, 島田姿野, 下島圭子, 山本俊至. 進行性大脳白質障害の実態把握と遺伝子診断. 第39回日本遺伝カウンセリング学会学術集会. 2015.6.25-8, 千葉.
 15. 山本俊至, 下島圭子, 金子博之, 岡本伸彦, 斎藤潤, 北畠康司, 永田浩一, 矢田俊彦, 小坂仁, 山形崇倫. ゲノム構造異常によって発症した自閉症・発達障害の疾患特異的 iPS 細胞を用いた病態解明と治療法開発. 第57回日本小児神経学会学術集会. 2015.5.28-30, 大阪.
 16. 島田姿野, 下島圭子, 平澤恭子, 永田智, 山本俊至. マイクロアレイ染色体検査による 1p36 欠失症候群 50 例の遺伝型表現型相関解析. 第57回日本小児神経学会学術集会.