

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）  
分担研究報告書

先天異常疾患のマイクロアレイ染色体検査の臨床運用

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

**研究要旨**

本研究班における当分担研究者の本年度の研究として、地域の小児専門医療施設である当分担研究者の所属する埼玉県立小児医療センターにおける、マイクロアレイ染色体検査の実際の臨床的な運用に関して、次の3点について検討を行った。1) 本年度(平成27年度)のマイクロアレイ染色体検査の実績解析、2) 網羅的染色体・遺伝子検査に関するガイドラインの整備、3) 先天異常症候群の診断後の患者家族支援としての疾患集団外来の開催、である。1) 本年度(平成27年度)のマイクロアレイ染色体検査の実績解析。平成27年1月～12月までの期間の症例でマイクロアレイ染色体検査が完了した例は108例だった。当センター遺伝科のこの期間の初診患者の37%がマイクロアレイ解析の対象となっていた。その内分けは、診断不明の先天異常(multiple congenital anomalies; MCAを含む先天異常)をもつ児が96例、その他、既に検出した染色体構造異常等の精密診断等が12例だった。本研究班がターゲットとする前者の96例中、13例(13.5%)で診断を得た。2) 網羅的染色体・遺伝子検査に関するガイドラインの整備。我が国現行のガイドラインである、日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン(2011.11月)」を原則としつつ、ゲノム網羅的検査に対して近年アメリカ臨床遺伝学会(American College of Medical Genetics and Genomics:ACMG)により報告されている各種ガイドライン等を参照し、小児医療専門施設で運用に適切な説明と同意のあり方を整備した。3) 先天異常症候群の診断後の患者家族支援としての疾患集団外来の開催。2015年5月～2016年1月までの間に、計15回の外来を開催した。参加家族数は2～26家族(平均11.1家族)であり、他県からの参加家族も平均3.6家族あった。

**研究協力者**

清水 健司 (埼玉県立小児医療センター遺伝科)

**A. 研究目的**

先天異常疾患の重要な原因を占める染色体異常症の診断には、従来よりG分染による染色体検査が施行されてきた。これは、ゲノム全体を俯瞰する(網羅的)なすぐれた臨床検査であるが、光学顕微鏡下での観察によるため、おのずと異常検出の精度限界があった。これを克服する網羅的かつ高精度の染色体解析技術として、マイクロアレイ染色体検査が開発されている。しかし、本検査はまだ保険収載されていないこともあり、診療の現場におけるルーチンの臨床検査として標準化された運用には至っていないのが現状である。

本研究班における当分担研究者の本年度の研究として、地域の小児専門医療施設である当分担研究者の所属する埼玉県立小児医療センターにおける、マイクロアレイ染色体検査の実際の臨床的な運用に関して、次の3点について検討を行った。

1) 本年度(平成27年度)のマイクロアレイ染色体検査の実績解析、2) 網羅的染色体・遺伝子検

査に関するガイドラインの整備、3) 先天異常症候群の診断後の患者家族支援としての疾患集団外来の開催、である。

**B. 研究方法**

**1. マイクロアレイ染色体検査の実績**

平成27年4月～同年12月までの間に、埼玉県立小児医療センター遺伝科外来を受診した患児に行ったマイクロアレイ染色体検査実績の検討を行った。

**2. 網羅的染色体・遺伝子検査に関するガイドラインの整備**

マイクロアレイ染色体検査ならびに次世代シーケンス解析を含めた網羅的染色体・遺伝子解析に関する院内のガイドラインを整備し、その中でマイクロアレイ染色体検査の説明と同意のあり方を定める。

### 3. 先天異常症候群の診断後の患者家族支援としての疾患集団外来の開催

集団外来開催対象疾患は、比較的頻度が高く受診患者数が多い、新たに診断を受けた患児がいる、集団外来開催を家族が希望している、共有すべき重要な情報や新たな知見がある、臨床研究の推進と関連がある、などを基準に選定し、概ね隔週で一疾患ごとを取り上げて開催した。

遺伝科医師、看護師、認定遺伝カウンセラーをコアスタッフとして集団外来の基本的な計画と運営を行い、情報提供と家族交流という2部構成を基本とした。情報提供者は遺伝科医師を基本に、テーマによっては院内・外専門家の協力も得た。また、集団外来開催当日の会場の設営や保育スペース運営については、医療秘書と埼玉県ボランティアクラブからの人材派遣の協力を依頼した。

(倫理面への配慮)

マイクロアレイ染色体検査については、関連ガイドラインを遵守して行う。また、マイクロアレイ染色体検査施行に関しては施設の倫理委員会でも承認済みである。

## C. 研究結果

### 1. マイクロアレイ染色体検査の実施実績

平成27年1月～12月までの期間の症例でマイクロアレイ染色体検査が完了した例は108例だった。当センター遺伝科のこの期間の初診患者数は約290例であったので、その37%がマイクロアレイ解析の対象となったことになる。その内分けは、診断不明の先天異常(multiple congenital anomalies; MCAを含む先天異常)をもつ児が96例、その他、既に検出した染色体構造異常等の精密診断等が12例だった。本研究班がターゲットとする前者の96例中、13例(13.5%)で診断を得た。これら13例のマイクロアレイ解析結果とその解釈を表1に示す。

### 2. 網羅的染色体・遺伝子検査に関するガイドラインの整備

我が国現行のガイドラインである、日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン(2011.11月)」を原則としつつ、ゲノム網羅的検査に対して近年アメリカ臨床遺伝学会(American College of Medical Genetics and Genomics:ACMG)により報告されている各種ガイドライン等を参照した。

特に、検査の適応となった臨床症状の原因同定以外に、現時点では明らかになっていない、あるいは今後おこりうる臨床症状の原因(二次的もしくは偶発的原因)が同定される可能性や、検査の

限界(精度や臨床的感度特異度)に関しても、被験者家族が適切に理解できるような説明内容とし、それに基づいて臨床遺伝専門医等による検査前後の適切な遺伝カウンセリングを必須と位置付けた。説明と同意の書式を別添資料1として示す。

### 3. 先天異常症候群の診断後の患者家族支援としての疾患集団外来の開催

平成27年5月～平成28年1月までの間に、計15回の外来を開催した。参加家族数は2～26家族(平均11.1家族)であり、他県からの参加家族も平均3.6家族あった(表2)。

その中で、マイクロアレイ解析が有力な診断法の一つとなるピットホブキンス症候群の集団外来で提供した情報の別添資料2として参考に示す。

## D. 考察

1)本年度(平成27年度)のマイクロアレイ染色体検査の実績解析。平成27年1月～12月までの期間の症例でマイクロアレイ染色体検査が完了した例は108例であり、これは同期間の遺伝科外来初診患者の37%にあたり、多くの患者がマイクロアレイ解析の対象となることを示す。その内分けは、診断不明の先天異常(multiple congenital anomalies; MCAを含む先天異常)をもつ児が96例、その他、既に検出した染色体構造異常等の精密診断等が12例だった。本研究班がターゲットとする前者の96例中、13例(13.5%)で診断が得られ、マイクロアレイ染色体検査の先天異常の診断上の有用性が改めて確認された。2)網羅的染色体・遺伝子検査に関するガイドラインの整備。マイクロアレイ染色体検査の実施ガイドラインを当施設の実情を踏まえて作成・整備した。今後このガイドラインに基づいて検査の実施経験を積み重ねることは、小児医療施設におけるマイクロアレイ染色体検査のよりよい実施運用の一つの参考例となると考える。3)先天異常症候群の診断後の患者家族支援としての疾患集団外来の開催。医療機関において、それと平行して開催される集団外来は患児家族の病識の形成とともに心理的支援としても有益と考えられる。しかし、このような様々な稀少先天異常症候群の集団外来を定例的に開催している医療機関は少ない。当センターは埼玉県という比較的人口の多い地域の小児専門医療施設であり、稀少疾患であっても複数の患児が通院している場合が多く、また近隣の都県からもアクセス可能である。こういった地域における小児医療のセンター的機能の一つと位置づけて、先天異常症候群の集団外来を進めていきたい。

表1. マイクロアレイ染色体検査診断実績 (平成27年1~12月)

マイクロアレイ染色体結果	解釈
13q33.3q34(107,422,566-113,153,371)x1	13q33.3-q34領域の約5.73Mbの欠失を認めました。本症例と類似の中間部欠失や部欠失をもつ報告は数例あり、発達遅滞、小頭、短指/母指低形成、顔貌所見を共通に認めます。身体合併症の報告は少ないですが、心疾患、腎泌尿器疾患、けいれんなどの報告も認めます。神経所見の候補遺伝子ARHGFB9は共通に欠失しています[Am J Med Genet 146A:337-342,2008][Am J Med Genet 146:894-905,2009]
16p11.2(29,652,999-30,199,351)x1	16p11.2領域の約546Kbの細欠失を認めました。当該欠失は、L CRSl惹起された共通欠失であり、発達の遅れ、表出言語遅滞、自閉症スペクトラムの合併報告や、肥満やけいれんのリスクの報告もあります。一方、不完全浸透や表現型の幅を認めるため、健康な片親に同様の欠失がある可能性は否定できません。[GeneReviews, Last Revision: Oct. 27, 2011]
10q26.2q26.3(130,044,703-135,427,686)x1	10番染色体q26.2-q26.3領域の約5.38Mbの端部欠失を認めました。本例は"10q26欠失症候群 (MIM#609625)"で認める臨床症状と類似しており病原性と考えられます。主要所見として発達遅滞、顔貌所見、斜視があり、時に心疾患や腎泌尿器疾患も認めます。本欠失は報告のある最小重複領域 (SR0: DOCK1遺伝子含む) を外れた比較的小さい端部欠失ですが、既報の類似端部欠失症例においても上記主要症状を認めており、SR0以外の複数遺伝子の欠失も関与した隣接遺伝子症候群と考えられています。[Am J Med Genet 146:786-790,2015]
Xq28(153,056,007-153,584,620)x2	Xq28領域のMECP2遺伝子を含む約529kbのコピー数上昇を認めました。当該領域の重複はMECP2重複症候群 (MIM#300260) の原因となることがわかっており、主要症状として重度の知的障害、表出言語遅滞、自閉、筋性進行、けいれん、呼吸器感染症の易罹患性などの報告があります[GeneReviews?internet.MCP2duplication syndrome, update:Oct 92014]。MLPAなど本領域におけるその他のコピー数解析法でのさらなる確認が推奨されます。
11q14.1q25(78,433,657-134,737,637)x3	11q14.1-q25領域の約56.3Mbの重複を認め、病原性と考えられます。当該領域重複 (1番染色体長腕部分重複) では、成長障害、精神運動発達遅滞、顔貌特徴、股関節脱臼、そけいヘルニア、斜視、先天性心疾患、脳梁低形成、上気道狭窄や繰り返す感染などの報告があります。[Gene 213; 3: 141]
Xq28(152,895,759-153,609,163)x2	Xq28領域のMECP2遺伝子を含む約713kbのコピー数上昇を認めました。当該領域の重複はMECP2重複症候群 (MIM#300260) の原因となることがわかっており、主要症状として重度の知的障害、表出言語遅滞、自閉、筋性進行、けいれん、呼吸器感染症の易罹患性などの報告があります[GeneReviews?internet.MCP2 duplication syndrome, update:Oct 92014]。MLPAなど本領域におけるその他のコピー数解析法でのさらなる確認が推奨されます。
17p13.3(2,502,864-2,655,447)x1	17p13.3領域の約153Kbの中間部微細欠失を認めました。当該欠失領域はPAFAH1B1遺伝子の大部分とKIAA遺伝子を含んでいますが、PAFAH1B1のテロメア側からYHAE遺伝子領域は外れています。先行解析したFISH法やMLPA法の結果とも矛盾なく、児の表現型 (isolated Isencephaly) の原因として合致します。
15q11.2(22,765,628-23,082,821)x1	15q11.2領域の約317Kbの微細欠失を認めました。本欠失範囲はBP1-BP2間のLow Copy Repeatに登記された4遺伝子 (TUBGCP5, CYFIP1, NIPA1, NIPA2) 含む共通欠失であり、15q11.2 microdeletionとして認識されている領域です。臨床所見においては、発達言語遅滞、行動や感情の問題 (自閉症スペクトラムや注意欠陥多動) の報告が中心で、時にけいれん (てんかん) を含む身体合併症も認めます。しかしながら表現型の幅は広く、症状がない方も多いため、健康な片親から受け継いでいる可能性があります。病原性と考えられますが疾患感受性領域としての評価です。[Int J Med Genet 2015; 16, 4068-82] また、微細な欠失であるためMLPA法などの他検査での確認が推奨されます。
9q34.3(140,134,632-140,657,526)x1	9q34.3領域の約523Kbの中間部欠失 (1コピー低下) を認めました。当該欠失はEHMT1遺伝子の一部を含んでおり、Kleefstra syndrome (MIM#610253) の原因として認識されています。主要所見としては、筋緊張低下、中等度から重度 (時に軽度) の知的障害と表出言語遅滞、顔貌特徴を有し、身体合併症としては円錐動脈管系の心疾患 (50%) VURなどの腎奇形 (10-30%) けいれん (30%) 等の報告があります。また睡眠障害や自閉スペクトラムなどの行動面にも注意が必要です。[GeneReviews, Last Update: May7, 2015]
6q27(166,298,237-170,906,796)x1	6番染色体q27領域における約4.6Mbの端部欠失を認めました。当該領域は中枢神経の発生に重要であり、欠失例では脳梁形成異常、水腫症、脳室周囲結節性異所性灰白質などの中枢神経構造異常を高頻度に認めます。発達遅滞やけいれんも伴いやすく、近年の報告ではDLL1, THBS2, PHF10, ERMARD遺伝子候補遺伝子とこれらを含む端部約1.7Mbがcritical regionとして推測されています。本欠失範囲もcritical regionを含む欠失であり、臨床所見とも合致しています。[Eur J Hum Genet. 2013; 21(1):54-60]
20p11.23p11.21(20,763,293-23,244,345)x1	20p11.23-p11.21領域においてFOXA2遺伝子を含む約2.48Mbの中間部欠失を認めました。当該欠失領域とオーバーラップする病原性報告が20p11.2欠失として近年散見され、FOXA2遺伝子や周囲の隣接遺伝子の欠失とともに、汎下垂体機能低下症、低血糖、けいれん、知的障害、発達遅滞などを認めています。FOXA2はSHHシグナルとして中枢神経、とくに下垂体の形成や、膵臓細胞の発生にも関連すると考えられています。当症例では過去にヒトでは報告のない高インスリン性低血糖を認めています。病態発生からは矛盾しない所見と考えられます。de novoであることの証明が病原性の更なる判断に有用です。[Am J Med Genet 146:1547-54, 2013][J. Clin. Invest. 114:512-20, 2004]
15q24.1(73,007,632-74,977,414)x1 17q12(34,611,352-36,248,918)x3	15q24.1領域における約1.97Mbの欠失を認めました。上記は15q24微細欠失症候群のShore Region of Deletion (SR0) を一部含んでおり、NAHRでおこる共通欠失からずれた欠失範囲です[GeneReviews 212]。下図参照。しかしながら類似の欠失範囲を有する症例と発達遅滞や顔貌所見を共有しており、病原性の可能性が高いと考えられます。本症例の発達遅滞や斜視などの主要因と考えられますが、両親検査でde novo否かを確認することは更なる病原性の確定に有用です。[Mol Autism. Mar19; 1(1):5, 2010] 17q12領域の約1.6Mbのコピー数増加 (重複) を認めました。当該重複領域はNAHRで惹起され、様々な程度の発達遅滞やけいれんなどの身体合併症との関連が報告されており、当該症例の臨床所見に寄与している可能性が考えられます。しかしながら疾患感受性領域であり、健康な片親に同様の重複を持つ可能性もあります。[Am J Med Genet 146:352-359, 2013]
6q21q22.31(113,426,413-120,169,300)x1	6q21-q22.31(中間部) 帯における約6.7Mbの欠失を認めました。当該領域の欠失は過去に複数報告のある6q21-22欠失症とオーバーラップしており、病性と判断されます。6q22欠失の主要症状として、知的障害 (発達遅滞)、けいれん、失調症状 (運動失調、振戦)、中枢神経異常を認め、近年報告のある神経発生候補遺伝子 (MARCKS, HDAC2, GOPC等) も当該欠失領域に含まれています。また心臓、腎臓奇形、斜視などその他身体合併症の報告もあります。[Neurogenetics. 2012; 13(1):31-47 / Eur J Hum Genet 2015; 23(2):173-0]

## E. 結論

マイクロアレイ染色体検査を小児医療専門施設の臨床遺伝診療として実際の運用のために、埼玉県立小児医療センターにおいて、1年間の検査実

施実績検討、マイクロアレイ染色体検査実施ガイドラインの整備、そして疾患集団外来の開催を進めた。

## F. 研究発表

表2. 2015年度開催 先天異常症候群集団外来開催状況

日付	疾患名	情報提供担当者	家族数	参加人数	他県よりの家族数	他県よりの総人数
2015/5/12	難聴 + ダウン症候群	遺伝科医	6	17	0	0
2015/5/22	コフィンローリー症候群	遺伝科医	2	6	1	3
2015/6/12	就学について(第2回)	臨床心理士	30	60	8	20
2015/7/3	CFC症候群	遺伝科医	3	8	0	0
2015/7/31	ベックウィズ症候群	遺伝科医.矯正歯科医.整形外科医.	26	78	17	52
2015/8/4	アペール症候群	遺伝科医	3	6	0	0
2015/9/8	椎骨端異形成症とスティックラ	遺伝科医	7	22	2	8
2015/9/29	ソトス症候群	テーマ別交流会	9	20	2	7
2015/10/6	ウィリアムズ症候群未就学	遺伝科医	6	19	0	0
2015/10/13	22q11.2欠失症候群	精神科医	14	15	2	2
2015/11/17	カブキ症候群	言語聴覚士	14	30	9	19
2015/12/8	ビットホブキンス症候群	遺伝科医	5	15	4	12
2015/12/15	22q11.2欠失症候群未就学	遺伝科医	13	27	1	2
2016/1/12	ウィリアムズ症候群	MSW	15	29	6	8
2016/1/19	ブラダーウィリー症候群	代謝内分泌科医	13	25	2	4

2015年度開催回数15回

2015年度合計	166	377	54	137
2015年度平均	11.1	25.1	3.6	9.1

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

1. 論文発表

- 1) 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 K, Kondoh T. Detailed analysis of 26 cases of 1q partial duplication/triplication syndrome. Am J Med Genet A. 2016 170:908-17
- 3) Yaoita M, Niihori T, Mizuno S, Okamoto N, Hayashi S, Watanabe A, Yokozawa M, Suzumura H, Nakahara A, Nakano Y, Hokosaki T, Ohmori A, Sawada H, Migita O, Mima A, Lapunzina P, Santos-Simarro F, García-Miñaur S, Ogata T, Kawame H, Kurosawa K, Ohashi H, Inoue S, Matsubara Y, Kure S, Aoki Y. Spectrum of mutations and genotype-phenotype analysis in Noonan syndrome patients with RIT1 mutations. Hum Genet 2016 135:209-22
- 4) Shiohama T, Fujii K, Hino M, Shimizu K, Ohashi H, Kambe M, Nakatani Y, Mitsunaga T, Yoshida H, Ochiai H, Shimojo N. Coexistence of neuroblastoma and

ganglioneuroma in a girl with a hemizygous deletion of chromosome 11q14.1-23.3. Am J Med Genet A. 2016 170:492-7.

- 5) Takasawa K, Takishima S, Morioka C, Nishioka M, Ohashi H, Aoki Y, Shimohira M, Kashimada K, Morio T. Improved growth velocity of a patient with Noonan-like syndrome with loose anagen hair (NS/LAH) without growth hormone deficiency by low-dose growth hormone therapy. Am J Med Genet A. 2015 167A:2425-9.
- 6) Kaneko M, Ohashi H, Takamura T, Kawame H. Psychosocial Responses to being Identified as a Balanced Chromosomal Translocation Carrier: a Qualitative Investigation of Parents in Japan. J Genet Couns. 2015 24:922-30.
- 7) Nagata E, Kano H, Kato F, Yamaguchi R, Nakashima S, Takayama S, Kosaki R, Tonoki H, Mizuno S, Watanabe S, Yoshiura K, Kosho T, Hasegawa T, Kimizuka M, Suzuki A, Shimizu K, Ohashi H, Haga N, Numabe H, Horii E, Nagai T, Yoshihashi H, Nishimura G, Toda T, Takada S, Yokoyama S, Asahara H, Sano S, Fukami M, Ikegawa S, Ogata T. Japanese founder duplications/triplications involving

BHLHA9 are associated with split-hand/foot malformation with or without long bone deficiency and Gollop-Wolfgang complex. Orphanet J Rare Dis. 2014 9:125.

2. 学会発表  
なし

**G . 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）**

1. 特許取得  
該当なし  
2. 実用新案登録  
該当なし  
3. その他  
特になし。

## マイクロアレイ染色体検査についての説明

マイクロアレイ染色体検査とは？（概要）

- ・ 染色体全体を網羅的に細かく分割した領域について詳細な過不足（コピー数変異と言います）を同定できる検査です。ヒトの遺伝情報の骨格として細胞の核内には23対46本の染色体が存在し、従来の染色体検査では、染色体の“大まかな”変化を調べますが、マイクロアレイ検査では、その数十倍の詳細なコピー数変異を読み取ることができます。
- ・ これに加え、健常者でも認めるDNAレベルの変化（スニップ：SNP）を同時に見つける手法により特定の染色体領域の親由来の働きの変化により起こる疾患（インプリンティング疾患）の診断につながることもあります。
- ・ 上記により、従来の染色体検査に比べ、原因診断にいたる可能性が増加します。
- ・ 解析法にはいくつかの種類（プラットフォームといいます）があり、プラットフォームにより判定できるコピー数変異のサイズには幅があります。

どういうときにマイクロアレイ検査が考慮されるのですか？（適応）

- ・ 発端者の臨床症状の原因が、染色体疾患（一部インプリンティング疾患）が原因である可能性があるものの、従来の染色体検査では確定診断が困難であると判断した場合
- ・ 発端者（お子さん）の病原性や家族への影響を判断するために、両親検査を行う目的

検査を行うメリットは？デメリットは？（有用性と注意点）

- ・ 先天性疾患の確定診断がえられたり、その根本原因が明らかになる可能性があり、疾患の理解につながります。その情報を今後の健康管理に役立てたり、合併症治療にお

ける判断に役立てられる場合があります。また、家族や次子への影響をより具体的にお伝えできる可能性があり、今後の家族計画に対する判断の根拠となりえます。一方で、原因が同定されても、まだ過去の報告が少ない場合など、現時点では診断後の有用性に乏しい場合もあります。また、本人が一生持っている遺伝情報や今後起こりうる情報、家族への影響を知ることによる心理的・社会的負担を感じることもおこりえます。

#### 検査の限界

- ・本検査により初めて原因診断につながる可能性は経験的に10-15%程度です。
- ・単一遺伝子の異常によるおこる疾患（単一遺伝子疾患）の同定は一般に困難です。すなわち23対の染色体の中にはさらに細かい遺伝情報である「遺伝子」が2万種類ほど存在しています。本検査では遺伝子の中身を詳しく調べることはできません。
- ・過不足のない染色体の形態（構造）変化はわかりません。
- \*従来の染色体検査ではわかるため、マイクロアレイを検査する場合は先行して行っておくことが推奨されます。
- ・低頻度の「モザイク」については、検出困難です。
- \*モザイクとは染色体異常をもつ細胞と正常の細胞とが交じり合った状態で、疾患の原因となる場合があります。低頻度とは異常をもつ細胞の割合が低い場合です。
- ・結果によっては別の解析方法で確認する必要があります。

微細な変化（特に重複）などはマイクロアレイ検査結果だけでは判断が難しい場合があります。

#### 報告する結果の種類

- ・細かいものまで含めると全染色体上の複数の箇所に変異が見つかりますが、原則として  
臨床症状の原因となっている病原性（もしくはその可能性の高い）変異を中心に報告  
します。
- ・一方、□健康な人も持っている良性の変異 □現時点でははっきりと病原性がわから  
ない変異も検出されることが多いです。原則としてこれらは臨床における報告意義  
に乏しいため報告しません。（本検査は研究ではありません）
- ・両親検査を施行した場合は、お子さんで認められた変異の有無について報告をいたします。
- ・ 下記二次的所見を報告する場合があります。

#### 二次的所見の報告

- ・現在の臨床症状とは関連がない全く別の疾患の原因が明らかになり、その疾患が潜在  
しているか、もしくは将来その疾患を発症する可能性が高いことが判明する場合があ  
り、これを二次的所見といいます。本検査で報告する結果は、主として現在の臨床症  
状と関連があるコピー数異常であり、このような二次的所見については基本的に報告  
義務はないことをご了解ください。しかしながら、これらの中で介入することにより  
健康面への有用性が高いと考えられる結果が判明した場合は報告いたします。二次的  
所見の報告を受けない選択をすることも可能ですが、判明した結果が健康に重大な影  
響を及ぼし、かつ対処法のある疾患の場合には選択に関わらず報告いたします。また  
臨床症状と関連すると判断したコピー数異常領域中に二次的所見に関連する遺伝子  
が含まれている場合は、その遺伝子の情報は報告に含まれます。

#### 確証の為の追加検査

- ・ 本人の検査後、結果を確認する目的のために別の解析法（FISH法など）による追加検査が必要になる場合は引き続き行います。

#### 両親検査の適応および家族への影響

- ・ 発端者の結果に応じて、病原性の判断のために両親検査を行う必要が生じます。この場合は別途情報提供をいたします。
- ・ また、きょうだいや次子など血縁者への影響につながる場合があります。家族検索も含めて、後述の遺伝相談外来にて対応することが可能です。

#### 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受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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））  
分担研究報告書

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、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 ヶ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 2208g 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的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る、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

たらず 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、ウィルムス腫瘍、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、ウィルムス腫瘍、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* の欠失がウィルム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ィルム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 (LIS1)* 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, Saitsu 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. Kawahara T, Watanabe H, Omae R, Yamamoto T, Inazu T. A novel *PHEX* mutation in Japanese patients with X-linked hypophosphatemic rickets. *Case Reports in Genetics* 301264, 2015
  39. 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.
  40. 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, Haginoya 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.
  41. 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.
  42. 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.
  43. 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.
  44. 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.
45. 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. 2015.5.28-30, 大阪.
17. Okumura A, Yamamoto T, Miyajima M, Shimojima K, Kondo S, Abe S, Ikeno M, Kurahashi H, Takasu M, Shimizu T. 3p interstitial deletion including *PRICKLE2* in identical twins with autistic features. 第 57 回日本小児神経学会学術集会. 2015.5.28-30, 大阪.
18. Kurahashi H, Okumura A, Igarashi A, Abe S, Takasu M, Kobayashi K, Ohmori I, Ouchida M, Hirose S, Ishii A, Takahashi S, Awaya T, Yamamoto T. An update of phenotype of infantile epilepsy with a *PRRT2* mutation. 第 57 回日本小児神経学会学術集会.

- 2015.5.28-30, 大阪.
19. 金子博之, 下島圭子, 山本俊至. 疾患 iPS 細胞による小児神経疾患の病態解析. JST-再生医療実現拠点ネットワークプログラム [ 疾患特異的 iPS 細胞を活用した難病研究 ]・JST-CREST [ iPS 細胞領域 ] 合同シンポジウム「科学者たちによる難病への挑戦～iPS 細胞を用いた疾患研究～」. 2015.2.23, 東京.

#### H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他

小児慢性疾患名（日本語）	WAGR 症候群
小児慢性疾患名（英語）	WAGR syndrome
カテゴリ	A
診断方法	<p>I. 主要臨床症状</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 無虹彩症：それに伴う弱視、緑内障など</li> <li>2. 知的障害</li> <li>3. 発達障害</li> <li>4. 腎尿路奇形：停留精巣、尿道下裂など</li> <li>5. ウイルムス腫瘍</li> </ol> <p>II. 重要な検査所見</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 染色体検査：11p13 の微細欠失の確定（FISH、マイクロアレイなど）</li> </ol> <p>Definite：I の 1 に加え、2-5 のいずれかを認め、II の 1 を認めたもの。  Probable：I の 1 に加え、2-5 のいずれかを認めたもの。  Possible：I の 1 を認めたもの。</p>
カテゴリ A たる背景 科学的根拠	<p>出生 8 万人に 1 人の発症率であり、希少なため、大規模な介入研究もなくエビデンスが限られている</p> <p>* 患者家族会の HP 参照「日本 WAGR 症候群の会」  <a href="http://wagr.ho-plus.com/">http://wagr.ho-plus.com/</a></p>

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

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に関する研究

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

研究要旨：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、代表的な疾患に関して、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。これらの疾患の患者や家族に対する支援を通じて、稀少難病の医療や福祉の向上に貢献することをめざす。

A．研究目的

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を確立する。

B．研究方法

以下の染色体微細構造異常症候群：Feingold症候群(2p24.3欠失)，2q23.1欠失症候群(MBD5)，4p16欠失(Wolf-Hirschhorn症候群)，Cri-du-chat症候群(5pサブテロメア欠失)，Potocki-Lupski症候群(17p11.2重複)，Xp11.3-p11.4欠失(MAOA, MAOB, CASK)などについて、我が国における診療ガイドライン策定の参考資料とするため、国内外の臨床情報等をwebサイトにより検索、確認した。

(倫理面への配慮)

本研究の実施に際しては、倫理指針等を遵守し、関係する多発奇形・発達遅滞を有する患者やその家族が不利益を被ることの無いよう、個人情報保護に留意する。

C．研究結果

GeneTests，OMIM，Orphanet，Unique，UR-DBMSなどに、我が国の診療ガイドライン策定の参考資料となる有用な情報が掲載されていることを確認した。

GeneTests <<https://www.genetests.org/>>  
OMIM <<http://omim.org>>  
Orphanet <<http://www.orpha.net/>>  
Unique <<http://www.rarechromo.org/>>  
UR-DBMS <<http://becomerich.lab.u-ryukyuu.ac.jp/>>

D．考察

マイクロアレイ染色体検査が臨床検査として普及している諸外国においては、非常に稀な特定の染色体領域の微細構造異常症候群患者

の情報も蓄積されてきていることがうかがえた。

E．結論

引き続き情報収集に努め、各染色体微細構造異常症候群について我が国の診療ガイドラインを確立することにより、患者や家族に対する支援に繋げ、稀少難病の医療や福祉の向上に貢献することをめざす。

G．研究発表

1. 論文発表  
なし

2. 学会発表

“pathogenic”と考えたCNVが症状を伴わない血縁者に検出されたら？(ポスター)涌井敬子、古庄知己、高野亨子、山口智美、福嶋義光、第38回日本小児遺伝学会学術集会、2015.7.25、横浜

Incidental findings(偶発的所見)を考える細胞遺伝学的検査の視点から(シンポジウム、口頭)涌井敬子、日本人類遺伝学会第60回大会、2015.10.16、東京

H．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

3. その他  
なし

