

〔 I 〕

総合研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）
総合研究報告書

国際標準に立脚した奇形症候群領域の診療指針に関する学際的・網羅的検討

研究代表者 小崎 健次郎
慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター 教授

研究要旨

奇形疾患群の領域では10余の研究奨励班が組織され、各班が個別の疾患の患者概数の把握、原因遺伝子の決定、遺伝子変異解析系の確立などの成果を挙げてきた。しかし、研究成果の診療現場や患者家族への還元、②遺伝子変異陽性患者の登録（レジストリー）、診断・治療研究の研究資源の確立は、各班共通の懸案となっていた。本研究では、ヒストンアセチル化・メチル化異常症、ゲノム刷り込み異常症・片親性ダイソミー、③マルファン症候群関連疾患、コステロ・CFC症候群関連疾患、早老症関連疾患の領域について専門医群の両者を含む重層的・複合的な臨床研究ネットワーク体制を構築した。各領域について分子遺伝学的診断プロトコルの確立、標準的治療法の策定、新たな薬物治療法の開発、新たな疾患概念の確立、個別化薬物治療法への発展を進めた。①疾患特異的成長手帳（年齢別の診療の手引）によるフォローアップ指針の明文化、②遺伝子変異陽性患者の登録、③患者由来研究資源の活用のための基盤整備を実行した。これまで45疾患の診断基準と重症度分類を作成した。さらに、45疾患全てについて年齢別の診療の手引を作成検討した。

研究班で診断基準の作成に関与した疾患のうち、マルファン症候群・ロイスディーツ症候群、エーラーズダンロス症候群（血管型）、プラダー・ウィリ症候群、アンジェルマン症候群、ウイリアムズ症候群、アペール症候群、クルーゾン病については、指定難病の診断に必要な遺伝学的検査であることが評価され、保険適応となった。代表的な45の先天異常症候群について、エビデンスにもづく正確な診断と、診断に基づく適切なフォローアップという一連の流れについて、標準化を進めることができた。

研究分担者

松原 洋一	国立研究開発法人国立成育医療研究センター 研究所長
森崎 裕子	公益財団法人日本心臓血管研究振興会附属榊原記念病院 医長
増井 徹	慶應義塾大学医学部 臨床遺伝学センター 教授
仁科 幸子	国立研究開発法人国立成育医療研究センター 感覚器・形態外科部 眼科医員
松永 達雄	独立行政法人国立病院機構東京医療センター 臨床研究センター 聴覚・平衡覚研究部 部長
小崎 里華	国立研究開発法人国立成育医療研究センター生体防御系内科部 遺伝診療科 医長
青木 洋子	国立大学法人東北大学大学院医学系研究科 遺伝医療学分野 教授
森山 啓司	国立大学法人東京医科歯科大学大学院・歯学総合研究科 教授
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
大橋 博文	埼玉県立小児医療センター 遺伝科 科長・部長
古庄 知己	国立大学法人信州大学医学部附属病院 遺伝子診療部 准教授
緒方 勤	国立大学法人浜松医科大学 医学部 小児科学講座 教授
齋藤 伸治	公立大学法人名古屋市立大学大学院 医学研究科新生児・小児医学分野 教授
水野 誠司	愛知県心身障害者コロニー中央病院 臨床第一部 部長
岡本 伸彦	地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪府母子保健総合医療センター・遺伝診療科 主任部長
松浦 伸也	国立大学法人広島大学 原爆放射線医科学研究所 教授
副島 英伸	国立大学法人佐賀大学医学部分子生命科学講座 教授
吉浦 孝一郎	国立大学法人長崎大学原爆後障害医療研究所・人類遺伝学 教授
沼部 博直	国立大学法人お茶の水女子大学基幹研究院自然科学系 教授
樋野村亜希子	国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 難病資源研究室 技術補助員
難波 栄二	国立法人大学鳥取大学 生命機能研究支援センター 教授

A. 研究目的

奇形症候群の各疾患は、① 患者数は～数百名、② 遺伝子異常を背景に有するものの遺伝子異常がどのように発症に至るのかが依然として不明、③ エピジェネティクスやシグナル伝達修飾薬による症状の緩和が期待されるものの、効果的な治療法が未確立、④ 医学管理の必要性から生涯の療養が必要で、難病の4要件を満たす。

さらに、奇形症候群においては合併症が多臓器にわたることから、旧来の臓器別診療科体系の中では最善の医療を提供することは困難である。

本研究班の研究代表者・研究分担者は平成24年度から奇形症候群領域の疾患別班を統合し、日本小児遺伝学会を挙げて「先天性異常の疾患群の診療指針と治療法開発をめざした情報・検体共有のフレームワークの確立」班を組織し、さらに平成26年度より「国際標準に立脚した奇形症候群領域の診療指針に関する学際的・網羅的検討」班と発展させた。

■ 奇形症候群では合併症が多臓器にわたり、臓器別体系の中では最善の医療を提供することは困難である。全国各地域の専門医・ナショナルセンター（国立成育医療研究C・国立循環器病研究C）と先天異常を専門とする耳鼻科専門医・眼科専門医・歯科専門医が連携し、「奇形症候群医療支援ネットワーク」を形成した。

■ 45疾患の診療指針の症状・合併症を体系的にデータベース化し、診療指針の策定・改訂を行い、合併症の回避を通じた医療水準の向上に資する。わが国が世界に誇る母子手帳をモデルとして、具体的にチェックポイントを明示した診療指針「疾患特異的成長手帳」としてプライマリーケア医・患者家族に向けて提供した。エビデンスを以て診療指針を考案した。

- ① 臨床症状・合併症を国際標準 Human Phenotype Ontology[HPO]形式により体系的・網羅的に集積・登録した。集積情報から、各症候群に特異的な合併症・成人合併症の類型化を行った。後者は小児期から成人期へのトランジションの問題の解決に寄与した。
- ② 変異陽性の患者が客観的疾患概念を満たすことに着目し、これまで蓄積した日本人変異陽性患者の情報を国際標準 LOVD/VCF 形式に従い集積した上で、上記 HPO データと連関させた。個人情報を取り除いた状態で、国内外の臨床医・研究者に公開し、活用を図った。
- ③ 非典型症例について遺伝子診断を行い（2年度）、変異陽性の非典型例から、疾患概念の拡張、臨床診断基準の拡張と修正を行い、その感度・特異度の向上を図った。

■ 奇形症候群についてエピジェネティクス修飾薬やシグナル伝達経路の修飾薬による症状の緩和が期待される。そこで臨床試験の実施を念頭におき患者登録を進めた。患者の多くは、特定の専門医に長期フォローを受ける点に着目し、患者本人ではなく、患者の担当医を登録するシステムを運用した。研究参加を希望する患者自身による登録ウェブサイトも開発を終えた。変異陽性患者組織・細胞のバンク化、iPS 研究、既承認薬のスクリーニング等の開発研究を間接的に支援した。

疾患特異的成長手帳の必要性

稀少疾患については医療者・患者家族のいずれにとっても情報が限られている。一方で、医療者向け情報については国内外の医療制度の相違のために、海外の資料を国内にそのまま当てはめることは困難で、患者家族向けの情報については個人ウェブサイトやブログ等に散見されるものの、個別の事例や合併症に関するやや偏った記載が見られ、患者・家族が混乱している場合も少なくない。さらに新生児期に発症する疾患については乳児期、幼児期、学童期、成人期と必要な医療的管理が年齢とともに変化してゆくという特徴を有しており、年齢に応じた診療の手引の作成が求められる。

そこで、本研究班ではプライマリーケア医師・患者家族に対して、年齢に応じた疾患の手引きを提供する目的で「疾患特異的成長手帳」を作成した。疾患横断的に共通のフォーマットを提示することで、医療関係者の利便性の向上を目指すとともに、先天異常症候群領域の診療の患者の年齢に応じたチェックポイントを明示し、診療の標準化することを目的とした。

遺伝子変異陽性患者の全国分布の把握

稀少疾患については、自然歴や合併症に関する情報が限られており、遺伝子診断等により正確な診断がつけられている患者集団を把握することが、研究を進める上で必須である。また、先天異常症候群は従来、治療が困難な疾患と考えられてきたが、H25年度までの研究班では、信号伝達分子の異常や、エピジェネティックな異常など、治療可能性の観点から期待できる疾患を中心に研究を進めた。研究班の開始後、動物モデルで治療可能性が示唆されている疾患が国内外で増えてきている。そこで将来的な薬物治療の実施を念頭においた場合、全国の遺伝子変異陽性患者数の所在の概要に関する把握が求められる。患者の個人情報に抵触しない形で、患者の所在を把握する手法の確立が必要である。本研究では、遺伝子変異陽性例の受療施設をデータベース化することにより、患者個人のプラ

イバシーを保護しつつ、患者・主治医と研究者の継続的な連携を確保することを企図した。

患者由来研究資源の活用のための基盤

稀少遺伝性疾患の遺伝子診断法や治療法の研究において、患者検体は最も貴重な研究リソースとなる。変異陽性患者由来のゲノム DNA をバンク化することで遺伝子診断の品質管理における陽性対照として活用可能となる。過去に神奈川県立こども医療センター（黒澤研究分担者）等で採取され、バンク化されているリンパ球細胞株の iPS 研究への利用法の確立も待たれる。本研究では、研究リソースとするための方法の最適化を行うとともに、医薬基盤研を通じて研究班内外の研究者に公開するためのフレームワークを設計・運用を目的とした。

B. 研究方法

研究班の体制

平成 22 年度より 10 余の奇形症候群研究班が組織され、個別疾患の患者概数の把握・診断基準の策定について検討してきた。平成 24～25 年度に日本小児遺伝学会の全面的支援により「先天性異常の疾患群の診療指針と治療法開発をめざした情報・検体共有のフレームワークの確立」班を組織し、各班の疾患特異的研究者と、代表的小児医療施設において先天異常患者の診療・研究に従事する専門医群の複合的な臨床研究ネットワーク体制を構築した。奇形症候群の多くは全身に症状が及ぶことから、平成 26 年度から耳鼻科・眼科・歯科の専門医が参画し、「国際標準に立脚した奇形症候群領域の診療指針に関する学際的・網羅的検討」班と発展させた。

研究対象

当該ネットワークを活用し「主要な奇形症候群の診療指針に関する学際的・網羅的検討」を行った。これまでの班研究で対象としてきた主要な奇形症候群に加えて、障害の一部について健康保険の適応が認められている奇形症候群をも対象とし、45 疾患の全身的な管理について、エビデンスに基づいた診療指針の確立・普及を行った。国際展開を視野に入れ、EU 稀少疾患ネットワーク Orphanet 診療指針の妥当性をわが国の状況を勘案して評価した。

臨床症状と合併症と変異のデータベース登録

成長発達・合併症にかかわる臨床情報を体系的に収集した。臨床症状のコーディング系である Human phenotype ontology[HPO]システムに従って、後ろ向きおよび前向きに登録した。匿名化した上で症状データを研究班内で共有・比較検討する。既に遺伝子診断が行われ診断が確定した例を中心に各疾患に検討した。先行研究班等が遺伝子診断により診断の確定した奇形症候群患者の遺伝子変異を集積し、国際遺伝子変異レジストリー LOVD 形式にて国際的に公開している。米国 NIH が今年から開始している先天異常症候群の変異陽性例の表現型の国際共有のプロジェクト "Genetic Syndromes in Diverse Populations" に日本代表として国際連携した。患者が自主的な意思で研究者による検体利用を促進するウェブサイトの運用を続けた。

疾患特異的成長手帳

集積した合併症データをエビデンスとして、健康管理のための年齢別のチェックリストを作成・公開し、月齢別・年齢別の診療上の留意点を明示した。わが国の医療環境下における妥当性を検証した。チェックリストを実際に外来で運用して問題点を抽出し、担当医・患者・家族からのフィードバックを集積した。

非典型症例の遺伝子診断による臨床診断基準の再評価

典型例は症状の組み合わせから臨床診断が可能であるが、非典型症例についてはエビデンスに基づく診断が困難であり、補助診断としての遺伝子診断が有用となる。提言『難病対策の改革について』（平成 25 年）にて遺伝子診断が難病の診断に重要であると示される通りである。当研究グループにて策定・策定中の臨床診断基準に部分的にのみ合致する患者には、遺伝子診断を実施し、変異陽性例の症状幅を明らかにした。

遺伝子変異陽性患者の登録

既に遺伝子診断により確定診断されている患者のレジストリーを作成した。レジストリーに個人情報登録せず、主治医名（受療施設名）のみ登録した。レジストリーの登録を進めるとともに遺伝子変異のリストを(独)医薬基盤研究所の坂手の協力を得てウェブサイト公開した。レジストリーを活用して、先天異常症候群に関する全国共同研究を進めた。なお、遺伝子診断は各施設の倫理委員会の承認を経て実施した。倫理的な配慮から、遺伝子診

断の結果は各施設内で個人情報を削除した上、全データを単一データファイルとした。当該ファイルから個人のゲノム情報を特定することは不可能である。上記の処理作業は各施設で完遂した。

患者由来研究資源の活用のための基盤

登録のあり方について日本小児遺伝学会の倫理委員会で討議し、学会と研究班の連携の枠組みを策定した。神奈川県立こども医療センター・慶應義塾大学医学部と医薬基盤研究所の倫理委員会による承認を受け、施設間で MTA 契約を交わした。他の研究機関での遺伝子診断時の標準品として使用に供することができた。末梢血リンパ球を収集し、再生医療の実現化プロジェクト「疾患特異的 iPS 細胞を活用した難病研究：疾患特異的 iPS 細胞技術を用いた神経難病研究」研究班を含む疾患特異的研究者グループに提供することができた。国内の医学における諸指針の規定を検討し、倫理的な共通基盤のバックアップを構築した。

(倫理面への配慮)

ヒト検体を採取する際には、試料等提供者の個人情報の保護、検体提供の任意性、提供を受けた検体の取り扱い方、得られる研究成果の医学的貢献度等について、試料等提供者ないしはその保護者に十分に説明したうえで、文書により同意を得る。個人情報の外部への持ち出し禁止、試料等の匿名化など個人情報の保護に努め、個人情報の保護に関する法律、行政機関の保有する個人情報の保護に関する法律（平成15年法律第58号）、独立行政法人等の保有する個人情報の保護に関する法律（平成15年法律第59号）及び地方公共団体等において個人情報の保護に関する法律第11条の趣旨を踏まえて制定される条例等を遵守する。

ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針の遵守： 遺伝子変異解析による変異陽性例の表現型の詳細な解析はヒトの家系情報を含めた身体的、遺伝的な情報の収集と、遺伝子解析から成り立っており、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」の適用範囲内であり当該ガイドラインを遵守して実施する。必要に応じ、慶應義塾大学臨床遺伝学センター・各臨床遺伝専門医療施設の遺伝外来において遺伝カウンセリングを提供した。次世代シーケンサーを用いた先天異常症のゲノム研究に関しては、慶應義塾大学医学部倫理委員会・国立成育医療研究センター等に倫理審査を申請し既に承認されている。臨床データを班研究として共有し、集積し

たデータを公開する際には、本人の同意の上、個人情報を取り去った上で実施した。

生体試料のバンク化利用： 生体試料（主にゲノム DNA）を連結不能匿名化した上、バンク化して利用することについて慶應義塾大学医学部の倫理申請による承認が得られている。試料を連結不能匿名化するため、個人情報の漏洩のリスクは最小化された。

C. 研究結果

臨床症状と合併症と変異のデータベース登録

ヨーロッパ稀少疾患団体 Orphanet の創業者セゴレス・エイメ博士により難病患者の症状の国際標準表記である Human Phenotype Ontology 形式を含めた教育セミナーを開催し、班員間で認識を共有することができた。これを受けてセントラルデータベースの構築

<https://phenotips.cmg.med.keio.ac.jp> を完了し、Human Phenotype Ontology 形式に従って体系的・網羅的な表現型・症状の集積・登録を開始した。当該システムを用いて全班員で双方向的なやりとりを継続している。さらに米国 NIH が今年度から開始している先天異常症候群の変異陽性例の表現型の国際共有のプロジェクト "Genetic Syndromes in Diverse Populations" に日本代表としての参画を開始した。

研究班で診断基準の作成に関与した疾患のうち、マルファン症候群・ロイスディーツ症候群、エーラーズダンロス症候群（血管型）、プラダー・ウィリ症候群、アンジェルマン症候群、ウイリアムズ症候群、アペール症候群、クルーゾン病については、指定難病の診断に必要な遺伝学的検査であることが評価され、保険適応となった。

疾患特異的成長手帳

本研究班の対象は当初 37 疾患であったが、患者会等の要望もあり 45 疾患に拡大した。そのうち、13 は昨年度「小児慢性特定疾患」に新規認定されている。さらに、4 疾患が平成 27 年 1 月第 1 次指定難病、15 疾患が平成 27 年 12 月第 2 次指定難病として認定された。また、これに加えて 11 疾患が第 3 次指定難病候補となった。これらの疾患を含む全 45 疾患に関してすでに対象基準を策定し、また 45 疾患中 32 疾患については重症度分類も策定した。診断基準・重症度分類に関しては難病指定の過程で行われた議論も踏まえ、一部改訂も行った。加えて、診療ガイドラインについては、平成 27 年度は 11 疾患に

ついて策定し、45 疾患中 37 疾患について診療ガイドラインの策定を終えている。日本小児遺伝学会と連携し、診断基準・診療ガイドラインの普及を図っている。

患者由来研究資源の活用のための基盤

平成 27 年 1 月より、「難病の患者に対する医療等に関する法律」が施行され、新たな医療費助成の対象となる指定難病 306 疾病が指定難病検討委員会にて選定された。20 以上の疾病の難病指定について等研究班が関与したことを踏まえ、本研究では、本法で特に重要な、医療費助成の対象となる指定難病の選定と基本方針の策定、それぞれの検討過程において、何が課題とされており、今後注視するべきものは何かを把握することを目的とした。難病法成立以降の指定難病検討委員会並びに難病対策委員会の議事録データをテキストマイニングの手法を用いて分析し、難病対策に関する議論の主軸を明確化し、将来的に検討が必要な課題について考察した。

D. 考察

適切な時期に必要な診療を行い、合併症の予防や早期診断を行うことは患者の QOL 向上に寄与する。本研究で策定した疾患特異的成長手帳は、合併症の予防・早期診断という観点から医療の標準化と稀少疾患の診療の施設間・主治医間格差の解消を促すと期待される。疾患特異的成長手帳は、患者が幼少期においては、プロスペクティブに、今後起こりうる問題に対処するための指針となる。一方で、患者が成人に達した際には、レトロスペクティブにこれまで受けてきた各診療科での治療の記録となりうる。先天異常症候群の多くは多数の診療科における定期的な受診を要するが、年齢の上昇とともに、フォローアップの間隔は長くなり、一時的には受診が不要となることもある。この場合、カルテの保存年限の問題で、診療の記録が失われ、成人に達したあと、小児期の治療内容が不詳となる事態が発生する。多数の診療科にわたる診療記録の要点が長期にわたり記録される疾患特異的成長手帳は、先天異常症候群の受診記録の要約として機能した。本研究で扱う先天異常症候群は小児慢性特定疾患治療研究事業においても検討されており、疾患特異的成長手帳は上記の小児期から成人へのトランジションの問題解決に貢献するものと期待される。疾患特異的成長手帳の作成・運用はトランジション問題を有する他の難治性疾患の診療にも応用可能と期待される。

先天異常症候群のような稀少疾患では患者家族のみならず、患者に関わる児童福祉、学校教育関係者などが必要とする情報は得られにくく、患児の健康管理に不安を持つ場合が少なくない。本管理指針には、医療機関と教育・福祉関係者との連携を促進する働きも期待できる。本研究においても大橋らが、先天異常症候群疾患特異的成長手帳に資する教育的配慮に関わる基礎的な検討を行った。

今回の手帳の作成に際して、疾患毎に起草したあと、研究分担者間で疾患間の記載方法の統一を図った。この結果、先天異常症候群の共通の特徴として、難聴・言語療法、屈折障害と眼鏡の使用、咬合障害と矯正歯科治療などに関する方針の記載の充実が求められることが必要であり、全国の小児耳鼻科医師・眼科医師・歯科医師との連携の必要が明らかとなったが、本年度からはその専門医が加わり、疾患特異的成長手帳に関して、各専門医師より網羅的な検討が行われた。

疾患特異的成長手帳については、小児科関連学術集会等で配布を行い、難病の診療の全国均てん化に直接的に寄与した。

[施策への直接反映の可能性]

奇形症候群領域での診断精度の向上と合併症回避を通じた医療水準の向上に貢献する。集積データの臨床医・研究者による活用という難病事業に共通する課題の解決に反映させる。研究班で診断基準の作成に関与した疾患のうち、マルファン症候群・ロイスディーツ症候群、エーラーズダンロス症候群（血管型）、ブラダー・ウィリ症候群、アンジェルマン症候群、ウイリアムズ症候群、アペール症候群、クルーゾン病については、指定難病の診断に必要な遺伝学的検査であることが評価され、保険適応となった。今後、他の指定難病の確定診断のための遺伝学的検査についても、順次、保険適応として認められることが期待される。

[政策形成の過程等に活用される可能性]

- ① 平成 23 年「今後の難病対策の検討に当たって」では、「希少・難治性疾患は遺伝子レベルの変異が一因であるものが少なくない」と示されている。本計画での遺伝子変異のデータベースの国際的な視点からの取り扱い、遺伝子変異により発症する難病対策の国際連携のプロトタイプとなり、事業の国際化に貢献できる。
- ② 国立高度専門医療研究センターと日本小児遺伝学会が連携し、非典型症例の診断を支援する奇形症候群医療支援ネットワークを形成した。国により計画されている難病医

療支援ネットワークのプロトタイプとなる。

[間接的な波及効果]

- ① 本研究で扱う奇形症候群は小児慢性特定疾患治療研究事業においても取り上げられ、小児期から成人へのトランジションの問題解決に貢献した。
- ② **Human phenotype ontology** システムは奇形症候群のみならず、難病の症状を網羅的・体系的に登録可能で、難病一般の政策研究に活用可能で、データの質の担保に貢献した。

研究成果は学術的・国際的・社会的意義も有する。

先天異常症候群の医療管理の手引きを包括的に示すことは本研究班の大きな目標の一つであった。生下時から症状がある結果、医療的なニーズは年齢ごとに変化し、その変化を包含する形での医療管理の手引きが必要であった。一部の疾患については海外において、疾患特異的成長手帳と同様の試みはあるものが、大部分の疾患については前例がなく、今回の研究で37疾患について年齢に応じた手引きを作成することができたのは大きな成果であった。患者の年齢に応じたチェックポイントを明示した疾患特異的成長手帳は、わが国が世界に誇る「母子手帳」を難病の診療に外挿した独創的な冊子であり、今後は英訳を進め、国際的な活用を進めたい。

本医療管理の手引きは本研究班のネットワーク活動を通じて得られたが、このネットワーク活動を通じて、多くの共同研究が遂行され、下記を含む、高い学術的な成果も得られている。

平成26年度はTGFEB3により新規のロイス・ディーツ症候群の原因遺伝子であることを同定した(森崎ら)。ロイス・ディーツ症候群の新たな眼合併症を明らかにした(仁科ら)。ワルデンブルグ症候群の網羅的な遺伝子診断を実施し、遺伝子変異と症状の関係を明らかにした(松永ら)。トリーチャーコリンズ症候群類縁疾患に対して、網羅的な遺伝子診断を実施した(黒澤ら)。エーラス・ダンロス症候群関連の網羅的な遺伝子診断を実施し、遺伝子変異と症状の関係を明らかにした(古庄ら) **Coffin-Lowry** 症候群の変異陽性例の自然歴からガイドラインを作成した(岡本ら)。鎖骨頭蓋異形成の歯科的合併症について検討を行った(森山ら)。**Coffin-Siris** 症候群の36例の自然歴に関する包括的研究を **American Journal of Medical Genetics** 誌に報告し、その成果を上記の疾患特異的成長手帳に反映させることができた(古庄ら)。昨年度青木・松原が発見した **Noonan** 症候群の原因遺伝子

RIT1 が **Noonan** 症候群の原因として極めて重要であることを明らかにした(青木・松原)。吉浦らは **Kabuki** 症候群をプロトタイプとして点変異のみならず、欠失・重複を含む構造異常の検出を行った。インプリンティング異常症の網羅的な遺伝子診断系を確立した。特に14番染色体父性ダイソミー関連疾患について詳細な臨床像を解明した。過去の遺伝学的研究成果と相まって **Kagami-Ogata** 症候群と称されるようになった(緒方ら)。**Angelman** 症候群と **Pitt-Hopkins** 症候群という関連する疾患の網羅的な遺伝子診断システムを明らかにし、遺伝子変異と症状の関係を明らかにした(斉藤ら)。過去の報告例を元にして、モワット・ウィルソン症候群の健康管理指針を作成した(水野ら)。ベックウィズ症候群を含む過成長症候群に対する網羅的な遺伝子診断を行った。父性ダイソミー40症例の中には全ゲノム父性ダイソミーモザイクが6例含まれていた。全ゲノム父性ダイソミーモザイクでは、高率に腫瘍が発生することが知られており、経過観察の上で重要な検査所見と考えられた(副島ら)。早老症 **PCS (MVA)** 症候群で見られる **Dandy-Walker** 奇形や腎嚢胞・肥満が織毛病の症状であることを明らかにした。さらに、微小管脱重合活性をもつ分裂期キネシン分子 **KIF2A** が **PCS (MVA)** 患者において活性化していることが、本症候群における織毛形成不全の原因であることを示し、**Cell Reports** 誌にその成果を発表することができた(松浦ら)。ハーラーマン・ストライフ症候群の調査を開始した(沼部ら)平成27年度は新たなヌーナン症候群の病因遺伝子として報告されている **RIT1** 遺伝子変異について遺伝子診断を継続し、新たに14人に **RIT1** 遺伝子陽性を同定するとともに、これまでに報告されている **RIT1** 遺伝子変異および他の遺伝子変異を持つヌーナン症候群の文献的検討を行ない、**RIT1** 遺伝子変異患者特有の表現型を検討した(松原ら)。

遺伝学的に診断の確定した **LDS** の症例を中心に臨床データを再解析し、とくに心血管系について、**MFS** との比較、および **LDS** の原因遺伝子による違いの検討を行った。その結果、**LDS** では、個人差は大きいものの、全体としては **MFS** より解離傾向が強いことが示され、患者管理の上でも、両者の鑑別は重要であると考えられた(森崎ら)。情報公開における共通基盤についての検討を行い、米国の **Common Rule** の改訂と EU での個人情報保護の動きを追った結果、今年度に各敵的な動きは見られなかった。一方日本では個人情報保護委員会の本格的な実務検討が始まるころであり、動向を追っていく必要がある(増井ら)。**Stickler** 症候群、**Loyes-Dietz** 症候群など遺伝子診断された奇形症候群の患者の臨床像について、眼合併症を中心に解析し、眼科的管理を主眼とした年齢別診療指針を作成した(仁科ら)。**Waardenburg** 症候群 (**WS1**) と臨床

診断され、一過性に重篤な全身間代性痙攣発作を呈した症例に対して、遺伝子解析の結果、Waardenburg 症候群の原因遺伝子である X 遺伝子の新生突然変異（エクソン 4 のナンセンス変異）が同定した。通常神経症状および内耳奇形を伴わないため、その病態が不明であったが、これにより患者の病態も解明された（松永ら）。体の一部にのみ RAS/RAF 変異を有するモザイク RASopathies が同定されてきたが、モザイク RASopathies の 2 つの新規原因遺伝子同定し、その詳細な臨床症状の検討を行なった（青木ら）。原因遺伝子である encoding BCL-6-interacting corepressor (BCOR) は転写抑制因子とされているが、その機能には不明な点が多く、Oculofaciocardiodental (OFCD) syndrome において原因遺伝子である encoding BCL-6-interacting corepressor (BCOR) は転写抑制因子とされているが、その機能には不明な点が多く、既に報告されている変異を含む BCOR の機能解析を行い、核移行シグナル (nuclear localization signal: NLS) の同定を試みた。結果として、BCOR のアミノ酸配列中に古典的核移行シグナルを 2 カ所 (RVDRKRKVSVD, aa1131-1141 (NLS1); LKAKRRRVSK, aa1158-1167 (NLS2)) 同定し、疾患原因遺伝子の機能解明に遺伝性希少疾患患者情報の有用性が示唆された（森山ら）。トリーチャーコリンズ症候群類縁疾患に対して、網羅的な遺伝子診断を実施した（黒澤ら）。エーラス・ダンロス症候群関連の網羅的な遺伝子診断を実施し、遺伝子変異と症状の関係を明らかにした（古庄ら）。Coffin-Lowry 症候群の変異陽性例の自然歴からガイドラインを作成した（岡本ら）。Coffin-Siris 症候群の 36 例の自然歴に関する包括的研究を American Journal of Medical Genetics 誌に報告し、その成果を上記の疾患特異的成長手帳に反映させることができた（古庄ら）。吉浦らは Kabuki 症候群をプロトタイプとして点変異のみならず、欠失・重複を含む構造異常の検出を行った。インプリンティング異常症の網羅的な遺伝子診断系を確立した。特に 14 番染色体父性ダイソミー関連疾患について詳細な臨床像を解明した。過去の遺伝学的研究成果と相まって Kagami-Ogata 症候群と称されるようになった（緒方ら）。Angelman 症候群と Pitt-Hopkins 症候群という関連する疾患の網羅的な遺伝子診断システムを明らかにし、遺伝子変異と症状の関係を明らかにした（斎藤ら）。過去の報告例を元にして、モワット・ウィルソン症候群の健康管理指針を作成した（水野ら）。ベックウィズ症候群を含む過成長症候群に対する網羅的な遺伝子診断を行った。父性ダイソミー 40 症例の中には全ゲノム父性ダイソミーモザイクが 6 例含まれていた。全ゲノム父性ダイソミーモザイクでは、高率に腫瘍が発生することが知られており、経過観察の上で重要な検査所見と考えられた（副島ら）。早

老症 PCS (MVA) 症候群でみられる Dandy-Walker 奇形や腎嚢胞・肥満が織毛病の症状であることを明らかにした。さらに、微小管脱重合活性をもつ分裂期キネシン分子 KIF2A が PCS (MVA) 患者において活性化していることが、本症候群における織毛形成不全の原因であることを示し、Cell Reports 誌にその成果を発表することができた（松浦ら）。ハーラーマン・ストライフ症候群の調査を継続した（沼部ら）。

平成 28 年度はヌーナン症候群の新たな病院遺伝子 RASA2、A2ML1、RRAS、RIT1 に関する情報収集と分析を行った（松原ら）。マルファン症候群・ロイスディーツ症候群について NGS 手法を用いた遺伝学的検査法を検討したが、臨床応用たるものであることが示された（森崎ら）。

改正された 2 つの医学研究に関する倫理指針の動向についてフォローをして、それぞれの重要な情報を収集し、検討した（増井ら）。

Septo-optic-pituitary dysplasia、WAGR 症候群など遺伝子診断された奇形症候群の患者における眼合併症と病態、視機能障害について、最新の機器を用いた網羅的かつ詳細な検査システムを用いて解析し、視機能の早期評価に有用な知見を得た。各種の奇形症候群に対し、眼科的管理を主眼とした年齢別診療指針を作成した。

（仁科ら）。Waardenburg 症候群 (WS1) と臨床診断され、原因遺伝子 PAX3 に変異を認めなかった 2 症例について他の WS の原因遺伝子による発症の可能性について検討し、EDNRB 遺伝子、MITF 遺伝子の変異が遺伝的原因として同定された。優勢遺伝形式の PAX3 遺伝子変異の場合と異なり、EDNRB 遺伝子の特定の変異では劣性遺伝として発症する可能性が示された。（松永ら）。変異陽性コストロ症候群・CFC 症候群患者における詳細な臨床症状を評価し、その遺伝子-表現型相関を確認し、年齢に応じた診療指針を作成した（青木ら）。RSS 患者の全身および口腔内に関する所見ならびに、側面および正面頭部 X 線規格写真を用いて顎顔面形態について検討し、その年齢別特徴を明らかにした（森山ら）。Kleefstra 症候群を検出し、その遺伝学的結果と臨床症状をまとめ、医療管理についても検討した（黒澤ら）。プラダーウィリー症候群非典型例の臨床像についてまとめた（大橋ら）。エーラス・ダンロス症候群関連疾患・コフィンサイリス症候群の網羅的な遺伝子診断を実施し、遺伝子変異と症状の関係を明らかにした（古庄ら）。Temple 症候群（第 14 染色体母性ダイソミー関連疾患）について、本邦における 32 例の詳細な解析を行い、分子遺伝学的診断法や臨床診断ガイドラインについて提言した（緒方ら）。Angelman 症候群 (AS) および Prader-Willi 症候群 (PWS) に対する体系的遺伝学的解析方法を確立した（斎藤ら）。先天異常症候群の症例を集積し、Williams 症候群の行動特性、

Escobar 症候群の臨床像について解析し、患者家族会を開催しその効果や問題点について検討した（水野ら）。歌舞伎症候群の新規合併症として頭蓋縫合早期癒合症の発症頻度につき検討を行い、念頭におくべき合併症であると結論づけた（岡本ら）。ゲノム編集法を用いて、WDR62 を原因とする小頭症のモデル細胞を樹立して、分裂期キナーゼ PLK1 による真性小頭症原因遺伝子産物 WDR62 のリン酸化を介した細胞分裂軸制御機構を明らかにした（松浦ら）。

Beckwith-Wiedemann 症候群（BWS）14 例の遺伝子解析をおこない、新規の CDKN1C 変異によって発症した症例を見出した。Sotos 症候群（SS）の原因遺伝子である NSD1 の変異が変異がインプリント DMR の DNA メチル化に及ぼす影響を（副島ら）。遺伝子変異陰性の Kabuki 症候群について検討を行い、新規遺伝子の探索を行った（吉浦ら）。ハーラーマン・ストライフ症候群の全国における有病率ならびにその自然歴を収集し、evidence based な診断基準、医学的管理指針の策定を行った（沼部ら）。脆弱 X 症候群関連疾患および脆弱 X 症候群について CGG 繰り返し配列の診断法ならびに遺伝カウンセリング体制について検討した（難波ら）。

本プロジェクトの成果を最大限活用する方法には下記があげられる。

疾患特異的成長手帳の対象疾患数の増加と継続的な更新

疾患特異的成長手帳の臨床的有用性が示されたので、手帳が対象とする疾患の数を増やしてゆく予定である。本手帳は、患者家族が持ち歩き、各科の担当医がチェックをし、記載をする方式となっている。患者会等に配布し、普及を図る計画である。

一方で、手帳を実際の患者の診療に用いて、内容が適切かどうかについて検討を続け、必要に応じてアップデートすることが求められる。先天異常症候群の専門家ばかりでなく、一般小児科医や患児の保護者の意見も取り入れて、適宜改訂を行う必要がある。また、今後、各疾患について国内外から新たな合併症が見いだされると考えられる。ネットワーク内での診療経験の共有や、文献例からの新しい医学的知見も盛り込んで最新の内容を保持することが必要と考えられる。

これまでは個別の先天異常疾患ごとに研究を行っていたが、研究リソースを共有することでより効率的に研究を進めることができた。例えば、成果についても個別の疾患ごとではなく、小冊子のフォームとすることで、患者家族や担当医の利便性をはかることができた。発信元も医薬基盤研究所・日本小児遺伝学会などから、

先天異常症候群全般を対象としたパッケージとして提供を続ける予定である。

疾患特異的成長手帳の起草にあたっては、研究分担者間あるいは疾患間で共通の考え方の下に成長手帳の作成を進めることができた。先天異常症候群はそれぞれ特有の臨床所見、経過を認める。国立成育医療研究センターや国立循環器病研究センターなどのナショナルセンターと小児専門病院などセンター機能を持つ医療機関を研究分担者に含めたため、数万人に 1 人程度の疾患であっても一定数の症例の蓄積が可能であった。これまでの研究班活動等による遺伝子診断により診断の確実な症例の情報を全国から集積することで、エビデンスの高い管理指針を疾患特異的成長手帳として公開することができた。

本研究班は、疾患特異的研究者のグループと先天性異常の包括的専門医のグループが重層的・複合的に連携して研究を展開した。さらに基盤研という公的な共通リソースを活用できたため、効率的に研究を実施することができた。

E. 結論

代表的な先天異常症候群について、疾患特異的成長手帳を作成し、エビデンスにもづく正確な診断と、診断に基づく適切なフォローアップという一連の流れについて、標準化を進めることができた。

F. 健康危惧情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sato C, Ogawa T, Tsuge R, Shiga M, Tsuji M, Baba Y, Kosaki K, Moriyama K. Systemic and maxillofacial characteristics of eleven Japanese children with Russell-Silver syndrome. *Congenit Anom (Kyoto)*.2016(in press)
- 2) Nozaki F, Kusunoki T, Okamoto N, Yamamoto Y, Miya F, Tsunoda T, Kosaki K, Kumada T, Shibata M, Fujii T. ALDH18A1-related cutis laxa syndrome with cyclic vomiting. *Brain Dev*.2016 .[Epub ahead of print]
- 3) Maeda J, Kosaki K, Shiono J, Kouno K, Aeba R, Yamagishi H. Variable severity of cardiovascular phenotypes in patients with an early-onset form of Marfan syndrome harboring FBN1 mutations in exons 24-32. *Heart Vessels*. 2016.[Epub ahead of print]
- 4) Takenouchi T, Okamoto N, Ida S, Uehara T, Kosaki K. Further evidence of a mutation in CDC42 as a cause of a recognizable syndromic form of thrombocytopenia. *Am J Med Genet A*.2015. [Epub ahead of print]

- 5) Taruscio D, Groft SC, Cederroth H, Melegh B, Lasko P, Kosaki K, Baynam G, McCray A, Gahl WA. Undiagnosed Diseases Network International (UDNI): White paper for global actions to meet patient needs. *Mol Genet Metab.* 2015; 116(4):223-225
- 6) Umeno J, Hisamatsu T, Esaki M, Hirano A, Kubokura N, Asano K, Kochi S, Yanai S, Fuyuno Y, Shimamura K, Hosoe N, Ogata H, Watanabe T, Aoyagi K, Ooi H, Watanabe K, Yasukawa S, Hirai F, Matsui T, Iida M, Yao T, Hibi T, Kosaki K, Kanai T, Kitazono T, Matsumoto T. A Hereditary Enteropathy Caused by Mutations in the SLCO2A1 Gene, Encoding a Prostaglandin Transporter. *PLoS Genet.* 2015.[First published online]
- 7) Takenouchi T, Kosaki R, Niizuma T, Hata K, Kosaki K. Macrothrombocytopenia and developmental delay with a de novo CDC42 mutation: Yet another locus for thrombocytopenia and developmental delay. *Am J Med Genet.*2015;167(11):2822-2825
- 8) 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 Rmep.* 2015. [First published online]
- 9) Akazawa Y, Inaba Y, Hachiya A, Motoki N, Matsuzaki S, Minatoya K, Morisaki T, Morisaki H, Kosaki K, Kosho T, Koike K. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome and posterior reversible encephalopathy syndrome in a boy with Loey's-Dietz syndrome. *Am J Med Genet A.* 2015;167(10):2435-2439.
- 10) Nakajiri T, Kobayashi K, Okamoto N, Oka M, Miya F, Kosaki K, Yoshinaga H. Late-onset epileptic spasms in a female patient with a CASK mutation. *Brain Dev.* 2015 ; 37 (9) : 919-923
- 11) Okamoto N, Miya F, Tsunoda T, Kato M, Saitoh S, Yamasaki M, Shimizu A, Torii C, Kanemura Y, Kosaki K. Targeted next-generation sequencing in the diagnosis of neurodevelopmental disorders. *Clin Genet.*2015 ; 88(3):288-292
- 12) Takenouchi T, Awazu M, Eggermann T, Kosaki K. Adult Phenotype of Russell-Silver Syndrome: A Molecular Support for Barker-Brenner's Theory. *Congenit Anom (Kyoto).* 2015;55(3):167-169
- 13) Nakamura K, Inui T, Miya F, Kanemura Y, Okamoto N, Saitoh S, Yamasaki M, Tsunoda T, Kosaki K, Tanaka S, Kato M. Primary Microcephaly With Anterior Predominant Pachygyria Caused by Novel Compound Heterozygous Mutations in ASPM. *Pediatr Neurol.* 2015;52(5):e7-e8.
- 14) 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.* 2015 ;37(5):515-526.
- 15) Takenouchi T, Sakamoto Y, Torii C, Hata K, Kosaki R, Kosaki K. Mosaic overgrowth with fibroadipose hyperplasia due to AKT1 mutation. *Am J Med Genet A.* 2015 ;167(4):907-909
- 16) Miya F, Kato M, Shiohama T, Okamoto N, Saitoh S, Yamasaki M, Shigemizu D, Abe T, Morizono T, Boroevich KA, Kosaki K, Kanemura Y, Tsunoda T. A combination of targeted enrichment methodologies for whole-exome sequencing reveals novel pathogenic mutations. *Sci Rep.* 2015 ;19.:9331.
- 17) Harada A, Miya F, Utsunomiya H, Kato M, Yamanaka T, Tsunoda T, Kosaki K, Kanemura Y, Yamasaki M. Sudden death in a case of megalencephaly capillary malformation associated with a de novo mutation in AKT3. *Childs Nerv Syst.*2015 ; 31(3):465-471
- 18) Nishi E, Mizuno S, Nanjo Y, Niihori T, Fukushima Y, Matsubara Y, Aoki Y, Kosho T. A novel heterozygous MAP2K1 mutation in a patient with Noonan syndrome with multiple lentiginos. *Am J Med Genet A.* 2015;167:407-11,
- 19) Aoki Y, Niihori T, Inoue SI, Matsubara Y. Recent advances in RASopathies. *J Hum Genet.* 2016;61(1):33-9
- 20) 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(2):209-22,
- 21) Morisaki T, Morisaki H. Genetics of hereditary large vessel diseases *J Hum Genet.* .2016;61: 21-26
- 22) Bertoli-Avella AM, Gillis E, Morisaki H, Verhagen JM, de Graaf BM, van de Beek G, Gallo E, Kruithof BP, Venselaar H, Myers LA, Laga S, Doyle AJ, Oswald G, van Cappellen

- GW, Yamanaka I, van der Helm RM, Beverloo B, de Klein A, Pardo L, Lammens M, Evers C, Devriendt K, Dumoulein M, Timmermans J, Bruggenwirth HT, Verheijen F, Rodrigus I, Baynam G, Kempers M, Saenen J, Van Craenenbroeck EM, Minatoya K, Matsukawa R, Tsukube T, Kubo N, Hofstra R, Goumans MJ, Bekkers JA, Roos-Hesselink JW, van de Laer IM, Dietz HC, Van Laer L, Morisaki T, Wessels MW, Loeys BL. Mutations in a TGF-beta ligand, TGFB3, cause syndromic aortic aneurysms and dissections. *J Am Coll Cardiol* .2015;65: 1324-1336.
- 23) Regalado ES, Guo DC, Prakash S, Benseid TA, Flynn K, Estrera A, Safi H, Liang D, Hyland J, Child A, Arno G, Boileau C, Jondeau G, Braverman A, Moran R, Morisaki T, Morisaki H, Pyeritz R, Coselli J, LeMaire S, Milewicz DM. Aortic Disease Presentation and Outcome Associated With ACTA2 Mutations. *Circ Cardiovasc Genet*.2015; 8: 457-464.
- 24) Oda H, Sato T, Kunishima S, Nakagawa K, Izawa K, Hiejima E, Kawai T, Yasumi T, Doi H, Katamura K, Numabe H, Okamoto S, Nakase H, Hijikata A, Ohara O, Suzuki H, Morisaki H, Morisaki T, Nunoi H, Hattori S, Nishikomori R, Heike T. Exon skipping causes atypical phenotypes associated with a loss-of-function mutation in FLNA by restoring its protein function *Eur J Hum Genet*.2015; 24: 408-414.
- 25) Komiyama M, Terada A, Ishiguro T, Watanabe Y, Nakajima H, Yamada O, Morisaki H. Neuroradiological Manifestations of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia in 139 Japanese Patients *Neurol Med Chir (Tokyo)*.2015; 55: 479-486
- 26) Yoshida A, Morisaki H, Nakaji M, Kitano M, Kim KS, Sagawa K, Ishikawa S, Satokata I, Mitani Y, Kato H, Hamaoka K, Echigo S, Shiraishi I, Morisaki T: Genetic mutation analysis in Japanese patients with non-syndromic congenital heart disease *J Hum Genet*, 2015. (in press)
- 27) Tandelilin AA, Hirase T, Hudoyo AW, Cheng J, Toyama K, Morisaki H, Morisaki T: AMPD1 regulates mTORC1-p70 S6 kinase axis in the control of insulin sensitivity in skeletal muscle. *BMC Endocr Disord*.2015 ;15: 11
- 28) 森崎裕子: Marfan 症候群, 今日の小児治療指針. 水口雅, 市橋光, 崎山弘 (eds), 医学書院, Tokyo, 188-189, 2015.
- 29) 森崎裕子: Ehlers-Danlos 症候群、Marfan 症候群 *小児内科* 47: 308-312, 2015.
- 30) 森崎隆幸、森崎裕子：遺伝性大動脈疾患：マルファン症候群と類縁疾患 *循環器内科* 77: 316-320, 2015
- 31) 森崎隆幸、森崎裕子：心臓弁膜症を来す遺伝性疾患と分子機序 *内科* 116：471-474, 2015
- 32) 森崎隆幸、森崎裕子：遺伝性疾患に伴う大動脈疾患 呼吸と循環 63：967-972, 2015
- 33) 森崎隆幸、森崎裕子：遺伝性血管疾患と大動脈解離 大動脈解離—診断と治療のスタンダード p.8-14, 中外医学社
- 34) 森崎裕子, 森崎隆幸：多因子遺伝 産婦人科の実際 64: 279-284, 2015.
- 35) 増井徹, 遺伝情報の共有性が生む課題, 三田評論, 2015年10月号 33-38.
- 36) 楠博文、坂手龍一、中谷知右、増井徹、武井貞治、希少疾病・難病治験の現状 (第1報) - 医療現場の意識調査、*Clinical Research Professionals*, 2015. 4、15 - 24.
- 37) 中谷知右、楠博文、坂手龍一、武井貞治、増井徹. 希少疾病・難病治験の現状 (第2報) - 製薬企業の意識調査、*Clinical Research Professionals*, 2015. 6、5
- 38) Katagiri S, Yokoi T, Nishina S, Azuma N. Structure and morphology of radial retinal folds with familial exudative vitreoretinopathy. *Ophthalmology*. 2015 ; pii: S0161-6420(15)00984-7. doi
- 39) Yokoi T, Nakayama Y, Nishina S, Azuma N. Abnormal traction of the vitreous detected by swept-source optical coherence tomography is related to the maculopathy associated with optic disc pits. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2015 ; [Epub ahead of print]
- 40) Yokoi T, Nishina S, Fukami M, Ogata T, Hosono K, Hotta Y, Azuma N. Genotype-Phenotype Correlation of the PAX6 Gene Mutations in Aniridia. *Human Genome Variation*.2015(in press)
- 41) Sarafino M, Trivedi RH, Levin AV, Wilson ME, Nucci P, Lambert SR, Nischal KK, Plager DA, Bremond-Gignac D, Kekunnaya R, Nishina S, Tehrani NN, Ventura MC. Use of the Delphi process in paediatric cataract management. *Br J Ophthalmol*, 2015 ;pii: bjophthalmol-2015-307287. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-307287. [Epub ahead of print]
- 42) Seko Y, Azuma N, Yokoi T, Kami D, Ishii R, Nishina S, Toyoda M, Shimokawa H, Umezawa A. Anteroposterior Patterning of Gene Expression in the Human Infant Sclera: Chondrogenic Potential and Wnt Signaling. *Curr Eye Res*.2015;(in press)
- 43) 八木橋めぐみ, 仁科 幸子, 萬束 恭子, 鹿田 千尋, 新保 由紀子, 赤池 祥子, 越後貫 滋子, 上村 朋世, 横井 匡, 東 範行: 先天眼疾患における両眼視機能. *眼臨紀* 8 (8): 564-570, 2015.
- 44) 仁科 幸子: 弱視. *日本医師会雑誌 特集 視覚障害の早期発見と治療* 144 (9): 1791-1794, 2015
- 45) 大友章子、南修司郎、永井遼斗、松永達雄、榎本千江子、坂田英明、藤井正人、加我君孝. *Waardenburg 症候群 2 型* に対する

- る、人工内耳埋め込み術後の聴覚・言語発達について. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科. 87(2) : 173-175, 2015
- 46) Namba K, Mutai H, Takiguchi Y, Yagi H, Okuyama T, Oba S, Yamagishi R, Kaneko H, Shintani T, Kaga K, Matsunaga T. Molecular impairment mechanisms of novel OPA1 mutations predicted by molecular modeling in patients with autosomal dominant optic atrophy and auditory neuropathy spectrum disorder. *Otol Neurotol*. 2015.(in press)
- 47) Wada Y, Kakiuchi S, Mizuguchi K, Nakamura T, Ito Y, Sago H, Kosaki R. A female newborn having mosaicism with near-tetraploidy and trisomy 18. *Am J Med Genet A*.2015. Epub ahead of print
- 48) 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*. 2016 (in press)
- 49) Uehara DT, Hayashi S, Okamoto N, Mizuno S, Chinen Y,Kosaki R, Kosho T, Kurosawa K, Matsumoto H, Mitsubuchi H, Numabe H, Saitoh S, Makita Y, Hata A, Imoto I, Inazawa J.SNP array screening of cryptic genomic imbalances in 450 Japanese subjects with intellectual disability and multiple congenital anomalies previously negative for large rearrangements.*J Hum Genet*.2015.Epub ahead of print
- 50) Horibata K, Kono S, Ishigami C, Zhang X, Aizawa M, Kako Y, Ishii T, Kosaki R, Saijo M, Tanaka K.Constructive rescue of TFIIF instability by an alternative isoform of XPD derived from a mutated XPD allele in mild but not severe XP-D/CSJ *Hum Genet*.2015;60(5):259-65
- 51) 小崎里華 他.Simpson-Golabi-Behamel 症候群男児に発症した肝芽腫の 1 例.*Japanese journal of Pediatric Hematology/Oncology*.2015;52(1):66-70
- 52) Kuroda Y, Ohashi I, Enomoto Y, Naruto T, Baba N, Tanaka Y, Aida N, Okamoto N, Niihori T, Aoki Y, Kurosawa K.A postzygotic NRAS mutation in a patient with Schimmelpenning syndrome. *Am J Med Genet A*.167A(9):2223-5, 2015.
- 53) Watanabe Y, Shido K, Niihori T, Niizuma H, Katata Y, Iizuka C, Oba D, Moriya K, Saito-Nanjo Y, Onuma M, Rikiishi T, Sasahara Y, Watanabe M, Aiba S, Saito R, Sonoda Y, Tominaga T, Aoki Y, Kure S. Somatic BRAF c.1799T>A p.V600E Mosaicism syndrome characterized by a linear syringocystadenoma papilliferum, anaplastic astrocytoma, and ocular abnormalities. *Am J Med Genet A*.2016 ; 170(1):189-94
- 54) Yamamoto N, Oshima M, Tanaka C, Ogawa M, Nakajima K, Ishida K, Moriyama K, Tsuji T. Functional tooth restoration utilising split germs through re-regionalisation of the tooth-forming field. *Sci Rep*. 2015;17(5):18393.
- 55) Suzuki-Okamura E, Higashihori N, Kawamoto T, Moriyama K. Three-dimensional analysis of hard and soft tissue changes in patients with facial asymmetry undergoing 2-jaw surgery.*Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2015;120(3):299-306.
- 56) Umezawa T, Chen P, Tsutsumi Y, Doi H, Ashida M, Suzuki S, Moriyama K, Hanawa T. Calcification of MC3T3-E1 cells on titanium and zirconium. *Dent Mater J*. 2015;34(5):713-718
- 57) Surapornasawad T, Ogawa T, Moriyama K. Identification of nuclear localization signals within the human BCOR protein. *FEBS Lett*. 2015;589(21):3313-3320.
- 58) Lin W, Ezura Y, Izu Y, Smriti A, Kawasaki M, Pawaputanon C, Moriyama K, Noda M. Profilin expression is regulated by bone morphogenetic protein (BMP) in osteoblastic cells. *J Cell Biochem*. 2015;117(3):621-628.
- 59) 藪中友絵、宮本順、片岡恵一、佐藤麻緒、馬場祥行、金田一純子、森山啓司. Noonan 症候群患者における頭蓋底および頸部の特徴についての検討、*Orthodontic Waves-Japanese Editio*、2015;74(2):100-110.
- 60) 植野智子、宮本順、片岡恵一、佐藤麻緒、馬場祥行、金田一純子、森山啓司. Noonan 症候群患者における顎顔面形態および口腔内の特徴についての検討、*Orthodontic Waves-Japanese Editio*、2015;74(2):86-99
- 61) 池田倫世、辻美千子、大宅彩、小川卓也、森山啓司. Down 症候群患者の口腔顎顔面部における臨床的特徴 -骨格系ならびに永久歯の先天性欠如に関する検討-、*Orthodontic Waves-Japanese Editio*、2015;74(2):67-77.
- 62) Miyake F, Kuroda Y, Naruto T, Ohashi I, Takano K, Kurosawa K. West Syndrome in a Patient With Schinzel-Giedion Syndrome. *J Child Neurol*. 2015;30(7):932-6
- 63) 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* 170(2):492-7, 2016
- 64) 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(10):2425-9
- 65) 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*. 24(6):922-30, 2015
- 66) Okada M, Ikegawa S, Morioka M, Yamashita A, Saito A, Sawai H, Murotsuki J, Ohashi H, Okamoto T, Nishimura G, Imaizumi K, Tsumaki N. Modeling type II collagenopathy skeletal dysplasia by directed conversion and induced pluripotent stem cells. *Hum Mol Genet* 24(2):299-313, 2015
- 67) Kosho T. CHST14/D4ST1 deficiency: new form of Ehlers-Danlos syndrome. *Pediatr Int* 2016 Feb; 58(2): 88-99.
- 68) Mochida K, Amano M (corresponding author), Miyake N, Matsumoto N, Hatamochi A, Kosho T (corresponding author). Dermatol 4-O-sulfotransferase 1-deficient Ehlers-Danlos syndrome complicated by a large subcutaneous hematoma on the back. *J Dermatol* [Epub ahead of print].
- 69) Kojima A, Saga I, Tomio R, Kosho T, Hatamochi A. Aggressive change of a carotid-cavernous fistula in a patient with Ehlers-Danlos syndrome type IV. *Interv Neuroradiol*. 2015 Jun; 21(3): 341-5.
- 70) Takano K, Shiba N, Wakui K, Yamaguchi T, Aida N, Inaba Y, Fukushima Y, Kosho T. Elevation of neuron specific enolase and brain iron deposition on susceptibility-weighted imaging as diagnostic clues for beta-propionin protein-associated neurodegeneration in early childhood: Additional case report and review of the literature. *Am J Med Genet A*. 2016 Feb; 170(2): 322-8.
- 71) 古庄知己. 遺伝医療のあり方について：難聴を中心に. *小児耳鼻咽喉科* 36(3) : 295-300, 2015
- 72) 古庄知己 : 18 トリソミー症候群. *小児内科 特集/先天異常症候群* 47(10) : 1746-1750, 2015.
- 73) 古庄知己 : 18 番染色体異常症. *小児疾患診療のための病態生理 2*. *小児内科* 2015 vol47 増刊号 225-228, 2015
- 74) Nakashima S, Kato F, Kosho T, Nagasaki K, Kikuchi T, Kagami M, Fukami M, Ogata T. Silver-Russell syndrome without body asymmetry in three patients with duplications of maternally derived chromosome 11p15 involving CDKN1C. *J Hum Genet*.2015; 60 (2): 91–95, 2015. IF=2.53
- 75) Saito K, Miyado M, Kobori Y, Tanaka Y, Ishikawa H, Yoshida A, Katsumi M, Saito H, Kubota T, Okada H, Ogata T, Fukami M*: Copy-number variations in Y chromosomal azoospermia factor regions identified by multiplex ligation-dependent probe amplification. *J Hum Genet* .2015;60 (3): 127–131, 2015. IF=2.53
- 76) Miyatake S, Koshimizu E, Fujita A, Fukai R, Imagawa E, Ohba C, Kuki I, Makita Y, Ogata T, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Saito H, Matsumoto N*: Detecting copy number variations in whole exome sequencing data using exome hidden markov model - an expectation of “exome-first” approach. *J Hum Genet* 60 (4): 175–182, 2015. IF=2.53
- 77) Kagami M, Kurosawa K, Miyazaki O, Ishino F, Matsuoka K, Ogata T*: Comprehensive clinical studies in 34 patients with molecularly defined UPD(14)pat and related conditions (Kagami-Ogata syndrome). *Eur J Hum Genet* 23 (11): 1488–1498, 2015. doi: 10.1038/ejhg.2015.13. IF=4.23
- 78) Igarashi M, Wada Y, Kojima Y, Miyado M, Nakamura M, Muroya K, Mizuno K, Hayashi Y, Nonomura K, Jofri K, Ogata T, Fukami M*: Novel splice site mutation in MAMLD1 in a patient with hypospadias. *Sex Dev* 9 (3): 130–135. 2015. doi: 10.1159/000380842. 2015. IF=2.36
- 79) Kon M, Suzuki E, Dung VC, Hasegawa Y, Mitsui T, Muroya K, Ueoka K, Igarashi N, Nagasaki K, Oto Y, Hamajima T, Yoshino K, Igarashi M, Kato-Fukui Y, Nakabayashi K, Hayashi K, Hata K, Matsubara Y, Moriya K, Ogata T, Nonomura K, Fukami M*: Molecular basis of non-syndromic hypospadias: Systematic mutation screening and genome-wide copy-number analysis of 62 patients. *Hum Reprod*.2015; 30 (3): 499–506. doi: 10.1093/humrep/deu364. IF=4.59
- 80) Fujisawa Y, Napoli E, Wong S, Song G, Yamaguchi R, Matsui T, Nagasaki K, Ogata T, Giulivi C: Impact of a novel homozygous mutation in nicotinamide nucleotide transhydrogenase on mitochondrial DNA integrity in a case of familial glucocorticoid deficiency. *BBA Clinical* .2015;1 (3): 70–78, 2015.
- 81) Igarashi M, Mikami H, Katsumi M, Miyado M, Izumi Y, Ogata T, Fukami M*: SOX3 overdosage permits normal sex development in females with random X inactivation. *Sex Dev* 9 (3): 125–129. 2015 doi: 10.1159/000377653.. IF=2.36
- 82) Katsumi M, Ishikawa H, Tanaka Y, Saito K, Kobori Y, Okada H, Saito H, Nakabayashi K, Matsubara Y, Ogata T, Fukami M, Miyado M: Microhomology-Mediated Microduplication in the Y Chromosomal Azoospermia Factor a (AZFa) Region in a Male with Mild Asthenozoospermia. *Cytogenet Genome Res* 144 (4): 285–289. 2014. doi: 10.1159/000377649. IF=1.91.
- 83) Sano S, Iwata H, Matsubara K, Fukami M, Kagami M, Ogata T*: Growth hormone

- deficiency in monozygotic twins with autosomal dominant pseudohypoparathyroidism type Ib. *Endocr J*. 62 (6): 523–529, 2015. doi: 10.1507/endocrj.EJ15-0033. IF=2.02
- 84) Okuno M, Ogata T, Nakabayashi K, Urakami T, Fukami M*, Nagasaki K: Endocrinopathies in a Boy with Cryptic Copy-number Variations on 4q, 7q, and Xp. *Hum Genome Variat*. 2, 15020; doi:10.1038/hgv.2015.20. 2015.
- 85) Fukami M, Naiki Y, Muroya K, Hamajima T, Soneda S, Horikawa R, Jinno T, Katsumi M, Nakamura A, Asakura Y, Adachi M, Ogata T, Kanzaki S; Japanese SHOX study group.: Rare pseudoautosomal copy-number variations involving SHOX and/or its flanking regions in individuals with and without short stature. *J Hum Genet* 60 (9): 553–556, 2015. doi: 10.1038/jhg.2015.53.
- 86) Suzuki E, Izumi Y, Chiba Y, Horikawa R, Matsubara Y, Tanaka M, Ogata T, Fukami M*, Naiki Y. Loss-of-Function SOX10 Mutation in a Patient with Kallmann Syndrome, Hearing Loss, and Iris Hypopigmentation. *Horm Res Paediatr* 84 (3): 212–216, 2015. doi: : 10.1159/000436965
- 87) Choi JH, Balasubramanian R, Lee PH, Shaw ND, Hall JE, Plummer L, Buck CL, Kottler ML, Jarzabek K, Wołczynski S, Quinton R, Latronico AC, Dode C, Ogata T, Kim HG, Layman LC, Gusella JF, Crowley WF Jr: Expanding the Spectrum of Founder Mutations Causing Isolated Gonadotropin-Releasing Hormone Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 100 (10): E1378–1385. doi: 10.1210/jc.2015-2262. Epub 2015 Jul 24.
- 88) Nagata E, Haga N, Ohtaka K, Fujisawa Y, Fukami M, Nishimura G, Ogata T*: Femoral-Tibial-Digital Malformations in a Boy with the Japanese Founder Triplication of BHLHA9. *Am J Med Genet A* 2015 Sep 3. doi: 10.1002/ajmg.a.37290. [Epub ahead of print].
- 89) Ishii T, Matsuo N, Amano N, Hori N, Inokuchi M, Sasaki G, Kamimaki T, Anzo M, Tamai S, Ogata T, Sato S, Hasegawa T: Human chorionic gonadotropin stimulation test in prepubertal children with micropenis can accurately predict Leydig cell function in pubertal or postpubertal adolescents. *Horm Res Paediatr* 2015 Sep 10. [Epub ahead of print].
- 90) Matsubara K, Kagami M, Nakabayashi K, Hata K, Fukami M, Ogata T, Yamazawa K*: Exploration of hydroxymethylation in Kagami-Ogata syndrome caused by hypermethylation of imprinting control regions. *Clin Epigenet* 7(1): 90. 2015. doi:10.1186/s13148-015-0124-y
- 91) Isojima T, Sakazume S, Haegawa T, Ogata T, Nakanishi T, Nagai T, Yokoya S*: Growth references for Japanese individuals with Noonan syndrome. *Pediatr Res* (in press).
- 92) Miyado M, Miyado K, Shihara D, Saito K, Katsumi M, Nakamura A, Ogata T, Fukami M*: Parturition Failure in Mice Lacking Mamld1. *Sci Rep* 14705 (2015) doi:10.1038/srep14705
- 93) Asahina M*, Endoh Y, Matsubayashi T, Fukuda T, Ogata T: Novel RAB3GAP1 compound heterozygous mutations in Japanese siblings with Warburg Micro syndrome. *Brain Dev* doi: 10.1016/j.braindev.2015.09.006. [Epub ahead of print].
- 94) Katoh-Fukui Y, Igarashi M, Nagasaki K, Horikawa R, Nagai T, Tsuchiya T, Suzuki E, Miyado M, Hata K, Nakabayashi K, Hayashi K, Matsubara Y, Baba T, Morohashi K, Igarashi A, Ogata T, Takada S, Fukami M*: Testicular Dysgenesis/Regression without Campomelic Dysplasia in Patients Carrying Missense Mutations and Upstream Deletion of SOX9. *Mol Genet Genomic Med* 2015. (Epub Ahead of Print) doi: 10.1002/mgg3.165
- 95) Matsubara K, Murakami N, Fukami M, Kagami M, Nagai T, Ogata T*: Risk assessment of medically assisted reproduction and advanced maternal ages in the development of Prader-Willi syndrome due to UPD(15)mat. *Clin Genet* doi: 10.1111/cge.12691. 2015 [Epub ahead of print].
- 96) Matsushita R, Isojima T, Takaya R, Satake E, Yamaguchi R, Kitsuda K, Nagata E, Sano S, TNakanishi T, Nakagawa Y, Ohzeki T, Ogata T, Fujisawa Y*: Development of waist circumference percentiles for Japanese children and an examination of their screening utility for childhood metabolic syndrome. *BMC Public Health* (in press).
- 97) Kon M, Saio K, Mitsui T, Miyado M, Igarashi M, Moriya K, Nonomura K, Shinohara M, Ogata T, Fukami M*: Copy-Number Variations of the Azoospermia Factor Region or SRY Are Not Associated with the Risk of Hypospadias. *Sex Dev* (in press).
- 98) Saito K, matsuzaki T, Iwasa T< Miyado M< Saito H, Hasegawa T, Homma K, Inoue E, Kubota T, Irahara M, Ogata T, Fukami M*: Multiple Androgen Biosynthesis Pathways Are Operating in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *J Steroid Biochem Mol Biol* (Accepted).
- 99) Ogata T, Kagami M. Kagami-Ogata syndrome: a clinically recognizable upd(14)pat and related disorder affecting the chromosome 14q32.2 imprinted region. *J Hum Genet* doi: 10.1038/jhg.2015.113. 2015 (Epub ahead of print)
- 100) Fukami M*. Seki A, Ogata T. SHOX Haploinsufficiency as a Cause of Syndromic

- and Non-Syndromic Short Stature. *Mol Syndromol* (accepted).
- 101) Negishi Y*, Miya F*, Hattori A, Mizuno K, Hori I, Ando N, Okamoto N, Kato M, Tsunoda T, Yamasaki M, Kanemura Y, Kosaki K, Saitoh S. Truncating mutation in NFIA causes brain malformation and urinary tract defects. *Hum Genome Var* 2:15007, 2015. * Equal contribution.
- 102) Saitoh S. Clinical, molecular, and neurophysiological features in Angelman syndrome. *J Pediatr Epilepsy* 4:17-22, 2015.
- 103) Ohba C, Shiina M, Tohyama J, Haginoya K, Lerman-Sagie T, Okamoto N, Blumkin L, Lev D, Mukaida S, Nozaki F, Uematsu M, Onuma A, Kodera H, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Tanaka F. GRIN1 mutations cause encephalopathy with infantile-onset epilepsy, and hyperkinetic and stereotyped movement disorders. *Epilepsia*.2015 ; 56 : 841-8
- 104) Miyake N, Tsurusaki Y, Koshimizu E, Okamoto N, Kosho T, Jane Brown N, Yang Tan T, Jia Jiunn Yap P, Suzumura H, Tanaka T, Nagai T, Nakashima M, Saitsu H, Niikawa N, Matsumoto N. Delineation of clinical features in Wiedemann-Steiner syndrome caused by KMT2A mutations. *Clin Genet*.2015; Mar 25. doi: 10.1111/cge.12586.;
- 105) Shimojima K, Okamoto N, Yamamoto T.Characteristics of 2p15-p16.1 microdeletion syndrome; review and description of two additional patients. *Congenit Anom (Kyoto)*.2015; 55:125-32.
- 106) Oiso N, Okamoto N, Akiduki-Yachi M, Tatebayashi M, Itoh T, Satou T, Kawada A.Human papilloma virus-infected genital warts in a girl with Costello syndrome. *Eur J Dermatol*.2015; 25:184
- 107) Saitsu H, Fukai R, Ben-Zeev B, Sakai Y, Mimaki M, Okamoto N, Suzuki Y, Monden Y, Saito H, Tziperman B, Torio M, Akamine S, Takahashi N, Osaka H, Yamagata T, Nakamura K, Tsurusaki Y, Nakashima M, Miyake N, Shiina M, Ogata K, Matsumoto N.Phenotypic spectrum of GNAO1 variants: epileptic encephalopathy to involuntary movements with severe developmental delay. *Eur J Hum Genet*. 2015. doi: 10.1038/ejhg.2015.92.
- 108) Ueda K, Yamada J, Takemoto O, Okamoto N.Eight patients with Williams syndrome and craniosynostosis. *Eur J Med Genet*. 2015;58:355-7
- 109) Naruto T, Okamoto N, Masuda K, Endo T, Hatsukawa Y, Kohmoto T, Imoto I.Deep intronic GPR143 mutation in a Japanese family with ocular albinism *Sci Rep*. 2015 Jun 10;5:11334
- 110) Takeuchi A, Okamoto N, Fujinaga S, Morita H, Shimizu J, Akiyama T, Ninomiya S, Takanashi JI, Kubo T .Progressive brain atrophy in Schinzel-Giedion syndrome with a SETBP1 mutation. *Eur J Med Genet*. 2015;58:369-371
- 111) 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*.2015; 167A:724-30.
- 112) Fujiwara I, Murakami Y, Niihori T, Kanno J, Hakoda A, Sakamoto O, Okamoto N, Funayama R, Nagashima T, Nakayama K, Kinoshita T, Kure S, Matsubara Y, Aoki Y. Mutations in PIGL in a patient with Mabry syndrome. *Am J Med Genet A*. 2015;167A:777-85
- 113) 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*. 2015; doi: 10.1002/ajmg.a.37397.
- 114) Miyamoto T, and Matsuura S. Ciliopathy in PCS(MVA) syndrome. *Oncotarget* .2015;22;6(28):24582-3.
- 115) Ohtsuka Y, Higashimoto K, Sasaki K, Jozaki K, Yoshinaga H, Okamoto N, Takama Y, Kubota A, Nakayama M, Yatsuki H, Nishioka K, Joh K, Mukai T, Yoshiura KI, *Soejima H. Autosomal recessive cystinuria caused by genome-wide paternal uniparental isodisomy in a patient with Beckwith-Wiedemann syndrome. *Clin Genet*, 88(3):261-266, 2015
- 116) Ito Y, Maehara K, Kaneki E, Matsuoka K, Sugahara N, Miyata T, Kamura H, Yamaguchi Y, Kono A, Nakabayashi K, Migita O, Higashimoto K, Soejima H, Okamoto A, Nakamura H, Kimura T, Wake N, Taniguchi T, Hata K. Novel Nonsense Mutation in the NLRP7 Gene Associated with Recurrent Hydatidiform Mole. *Gynecol Obstet Invest*. 2015 Nov 26. [Epub ahead of print]
- 117) Ohtsuka Y, Higashimoto K, Oka T, Yatsuki H, Jozaki K, Maeda T Kawahara K, Hamasaki Y, Matsuo M, Nishioka K, Joh K, Mukai T, Soejima H. Identification of consensus motifs associated with mitotic recombination and clinical characteristics in patients with paternal uniparental isodisomy of chromosome 11. *Hum Mol Genet*. First published online: January 28, 2016
- 118) 東元健、副島英伸. Beckwith-Wiedemann 症候群 (BWS). 臨床画像. 31(10 増刊号):189-191, 2015
- 119) 東元健、副島英伸. Beckwith-Wiedemann syndrome. 日本臨床 家族性腫瘍学-家族性腫瘍の最新研究動向-. 73(増刊号 6):59-63, 2015

- 120) Tomoshige K, Matsumoto K, Tsuchiya T, Oikawa M, Miyazaki T, Yamasaki N, Mishima H, Kinoshita A, Kubo T, Fukushima K, Yoshiura KI, Nagayasu T. Germline mutations causing familial lung cancer. *J Hum Genet* 60 (10): 597-603, 2015. doi: 10.1038/jhg.2015.75.
- 121) Tamura S, Higuchi K, Tamaki M, Inoue C, Awazawa R, Mitsuki N, Nakazawa Y, Mishima H, Takahashi K, Kondo O, Imai K, Morio T, Ohara O, Ogi T, Furukawa F, Inoue M, Yoshiura KI, Kanazawa N. Novel compound heterozygous DNA ligase IV mutations in an adolescent with a slowly-progressing radiosensitive-severe combined immunodeficiency. *Clin Immunol* 160 (2): 255-260, 2015. doi: 10.1016/j.clim.2015.07.004.
- 122) Oikawa M, Yano H, Matsumoto M, Otsubo R, Shibata K, Hayashi T, Abe K, Kinoshita N, Yoshiura KI, Nagayasu T. A novel diagnostic method targeting genomic instability in intracystic tumors of the breast. *Breast Cancer* 22 (5): 529-535, 2015. doi: 10.1007/s12282-013-0516-9.
- 123) Hasegawa Y, Miura K, Higashijima A, Abe S, Miura S, Yoshiura KI, Masuzaki H. Increased Levels of Cell-Free miR-517a and Decreased Levels of Cell-Free miR-518b in Maternal Plasma Samples From Placenta Previa Pregnancies at 32 Weeks of Gestation. *Reprod Sci* 22 (12): 1569-1576, 2015. doi: 10.1177/1933719115589407.
- 124) Gohda Y, Oka S, Matsunaga T, Watanabe S, Yoshiura K, Kondoh T, Matsumoto T. Neonatal case of novel KMT2D mutation in Kabuki syndrome with severe hypoglycemia. *Pediatr Int* 57 (4): 726-728, 2015. doi: 10.1111/ped.12574.
- 125) Miura K, Higashijima A, Mishima H, Miura S, Kitajima M, Kaneuchi M, Yoshiura K, Masuzaki H. Pregnancy-associated microRNAs in plasma as potential molecular markers of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 10 (5): 1202-1208.e1, 2015. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.01.041.
- 126) Miura K, Higashijima A, Hasegawa Y, Abe S, Miura S, Kaneuchi M, Yoshiura KI, Masuzaki H. Circulating levels of maternal plasma cell-free miR-21 are associated with maternal body mass index and neonatal birth weight. *Prenat Diagn* 35 (5): 509-511, 2015. doi: 10.1002/pd.4509.
- 127) Morisaki S, Miura K, Higashijima A, Abe S, Miura S, Hasegawa Y, Yoshida A, Kaneuchi M, Yoshiura KI, Masuzaki H. Effect of labor on plasma concentrations and postpartum clearance of cell-free, pregnancy-associated, placenta-specific microRNAs. *Prenat Diagn* 35 (1): 44-45, 2015. doi: 10.1002/pd.4479.
- 128) 倉田真由美、小崎健次郎、和田敬仁、樋野村垂希子、深川明子、平田誠、松山晃文：インターネットを活用した研究参加希望者支援システムの構築. *医学のあゆみ*. 2015, Vol.254, No.3, pp246-252.
- 129) 沼部 博直: Hallermann-Streiff 症候群, 神経症候群 (第 2 版) (IV), p565-568, 日本臨牀社, 2014

2. 学会発表

- 1) 小崎健次郎. 遺伝的な立場から 日本小児科学会 第 118 回 2015 年 4 月 大阪
- 2) 樋野村垂希子、倉田真由美、平田誠、渡辺智子、松山晃文、小崎健次郎 疾患特異的 iPS 細胞を活用した難病研究への橋渡しプロジェクトの実践報告 第 38 回 日本小児遺伝学会学術集会 2015 年 7 月 横浜
- 3) 山口有、武内俊樹、吉武明弘、志水秀行、小崎健次郎 手術適応判断に分子遺伝学診断が有用だった SMAD 3 変異陽性家族例 2015 年 7 月 横浜
- 4) 武内俊樹、栗津緑、小崎健次郎 ラッセルシルバー症候群の成人像と Barker-Brenner 仮説の生物学的根拠 第 55 回 日本先天異常学会学術集会 2015 年 7 月 横浜
- 5) H. Morisaki, M. Horiuchi, J. Yoshimatsu, T. Yokoyama, M. Iwasa, Y. Takahashi, Y. Kawazu, N. Okamoto, T. Morisaki: Connective tissue disorders presenting severe arterial tortuosity in the perinatal period 65th Annual Meeting of American Society of Human Genetics.(Baltimore, USA) : 2015.10.6-10.
- 6) 森崎裕子, 堀内緑, 吉松淳, 横山岳彦, 岩佐 充二, 高橋喜子, 河津由紀子, 岡本伸彦, 吉田晶子伊田和史, 森崎 隆幸: 幼年期以前に大動脈蛇行を認めた先天性結合織異常症の臨床像の検討 第 60 回 日本人類遺伝学会 (東京) 2015.10.14-17.
- 7) 森崎裕子, 白石公, 森崎隆幸: 血管型エーラス・ダンロス症候群; 小児期・青年期での臨床像の検討 第 51 回 日本小児循環器学会 (東京) 2015.7.16
- 8) 森崎裕子: 遺伝性大動脈瘤・解離の遺伝子診断 第 46 回 日本心臓血管外科学会 (特別講演) (名古屋) 2016.2.1
- 9) Tohru Masui, Presentation of Japan: Ethical issues. In The 2nd meeting of ISO/TC 276/WG 2 "Biobanks and bioresources" in Shenzhen, China on 13th/14th April 2015.
- 10) Tohru Masui, Presentation from Japan: Japanese agenda on Biobanks and Biobanking, in the 2 nd WG ISO TC

- 276 Meeting, WG2, in Tokyo, Japan, from 26 to 27 October 2015.
- 11) Tohru Masui, “What do we want?” Round Table Discussion 2: Genome editing: current developments and challenges”in Sharing science, sharing values: the challenge of diversity. 3 décembre 2015, Toulouse, France
 - 12) Tohru Masui, Biobank and biobanking in Japan, Our experience. In 2015 Symposium on Research Ethics in Biobanking The Ethics and Governance Council of Taiwan Biobank, Academia Sinica. Taiwan
 - 13) Co-sponsor: IRB, Academia Sinica, Taiwan. November 6 to 8, 2015., Academia Sinica, Taipei, Taiwan
 - 14) 増井徹 医療ビッグデータ時代の医科学研究と臨床遺伝学の倫理的課題、第60回人類遺伝学会 シンポジウム4 オミックス・ビッグデータ解析による遺伝医学の推進、2015年10月15日
 - 15) 増井徹 教育講演 バイオバンクの倫理的基礎、第一回クリニカルバイオバンク研究会シンポジウムプログラム 2015年10月4日 岡山大学
 - 16) 増井徹、ISO 国際標準化—幹細胞との関わり ISO/TC 276 (Biotechnology)の状況、第2回 JHUBB シンポジウム、2015年12月6日、東京
 - 17) 増井徹、Short History of Biobanks and Biobanking. 放射線影響研究所ワークショップ、2016年2月3日、広島
 - 18) 仁科幸子. Best of AAO 弱視斜視・小児・神経眼科. 第119回日本眼科学会総会、札幌、2015.4
 - 19) 仁科幸子、八木橋めぐみ、萬束恭子、鹿田千尋、赤池祥子、越後貫滋子、上村朋世、横井匡、東範行. 先天眼疾患における黄斑異常と両眼視機能. 第71回日本弱視斜視学会総会・第40回日本小児眼科学会総会合同学会、神戸、2015.6
 - 20) 上村朋世、八木橋めぐみ、横井匡、仁科幸子、東範行. 急性網膜壊死が疑われた眼サルコイドーシスの一例. 第71回日本弱視斜視学会総会・第40回日本小児眼科学会総会合同学会、神戸、2015.6
 - 21) 仁科幸子. 頭位異常. 第31回日本弱視斜視学会講習会、神戸、2015.6
 - 22) 仁科幸子. 小児の神経眼科. 第69回日本臨床眼科学会、名古屋、2015.10
 - 23) 上村朋世、横井匡、仁科幸子、東範行. 両眼の収縮性乳頭周囲ぶどう腫の1例. 第69回日本臨床眼科学会、名古屋、2015.10
 - 24) 小澤紘子、山根みお、上村朋世、八木橋めぐみ、片桐聡、横井匡、中山百合、仁科幸子、東範行. 小児の発達緑内障の治療成績に関する検討. 第69回日本臨床眼科学会、名古屋、2015.10
 - 25) Katagiri S, Yokoi T, Nishina S. Azuma N. Detailed structure and morphology from retinal dragging to radial retinal folds associated with familial exudative vitreoretinopathy. Distinguished Papers Symposium 1, 第54回日本網膜硝子体学会、東京、2015.12
 - 26) 仁科幸子. 乳幼児健診の現状. 東京23区小児の見えるを護る会、東京、2015.1
 - 27) 仁科幸子. 先天眼疾患の治療—両眼視の獲得をめざす—. 第2回雪明・新潟眼科フォーラム、新潟、2015.2
 - 28) 仁科幸子. 先天眼疾患と両眼視. 北海道大学大学院医学研究科眼科学分野リサーチカンファレンス、札幌、2015.3
 - 29) 仁科幸子. 乳幼児の前眼部診療. 第18回川崎市眼疾患研究会、川崎、2015.5
 - 30) 仁科幸子. 小児の斜視と弱視. 第48回町田市医師会学術講演会、町田、2015.6
 - 31) 仁科幸子. 乳幼児の前眼部診療. 第257回長野県眼科医会集談会・第38回信州臨床眼科研究会、松本、2015.6
 - 32) 仁科幸子. 先天眼疾患の治療—両眼視の獲得をめざす—. 岩手眼科学術セミナー、盛岡、2015.7
 - 33) 仁科幸子. 乳幼児健診での効果的な視覚スクリーニング. 日本小児科学会健康診査委員会、東京、2015.7
 - 34) 仁科幸子. 注意したい小児の緑内障. 第7回小児眼科診療セミナー、東京、2015.9
 - 35) 仁科幸子. 先天眼疾患の治療—両眼視の獲得をめざす—. 第8回水道橋眼科フォーラム、東京、2015.10
 - 36) 仁科幸子. 乳幼児の斜視弱視診療. 第3回眼科臨床勉強会 IN 宮崎、宮崎、2015.10
 - 37) 仁科幸子. 弱視の診療. 東京都眼科医会卒後研修会、東京、2015.11
 - 38) Hosoya M, Fujioka M, Matsunaga T, Ogawa K, Okano H. A mutated PENDING formed intracellular aggregations and caused increase of susceptibilities for cell stress in the inner ear cells induced from Pendred syndrome patients-specific iPSCs. The 38th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, Hyogo, Japan, 2015. 7.28-31.
 - 39) Matsunaga T. Promises and challenges of next generation sequencing in personalized medicine for sensorineural hearing loss. Symposium 11: Sensorineural Hearing Loss. 13th Japan-Taiwan Conference on Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Tokyo, Japan, 2015.12.3-4.
 - 40) 大友章子、北村充、永井遼斗、南修司郎、島田貴信、松永達雄、五島史行、角田晃一、藤井正人、加我君孝. 当院における Pendred 症候群あるいは疑い症例

- の聴力経過について. 日本耳鼻咽喉科学会東京都地方部会例会 第 206 回学術講演会、東京都、2015.3.14.
- 41) 細谷誠、藤岡正人、渡部孝太郎、岡本理志、曾根岳史、松永達雄、赤松和土、小川郁、岡野栄之. ヒト患者由来 PENDING 症候群特異的 iPS 細胞を用いたヒト内耳 PENDING 陽性細胞の解析. 第 14 回日本再生医療学会総会、神奈川県、2015.3.19-21.
 - 42) 貫野彩子、森田訓子、仲野敦子、有本友季子、小河原昇、杉内智子、岡本康秀、小川郁、松永達雄. Incomplete partition type III 奇形の臨床遺伝学的検討. 第 116 回日本耳鼻咽喉科学会、東京都、2015.5.20-23.
 - 43) 細谷誠、藤岡正人、松永達雄、小川郁. PENDING 症候群疾患特異的 iPS 細胞由来内耳細胞を用いた薬剤スクリーニング. 第 116 回日本耳鼻咽喉科学会、東京都、2015.5.20-23.
 - 44) 森貞直哉、野津寛大、松永達雄、飯島一誠. 遺伝子変異を同定した branchio-otorenal (BOR) 症候群の腎症状に関する検討. 日本小児腎臓病学会学術集会 第 50 回記念大会、兵庫県、2015.6.18-20.
 - 45) 細谷誠、藤岡正人、岡本理志、曾根岳史、松永達雄、赤松和土、小川郁、岡野栄之. PENDING 症候群疾患特異的 iPS 細胞由来内耳細胞を用いた薬剤スクリーニング. 第 36 回日本炎症・再生医学会、東京都、2015.7.21-22.
 - 46) 務台英樹、仲野敦子、有本友季子、松永達雄. Exome 解析を用いた症候群性難聴に対する原因遺伝子同定の試み. 第 25 回日本耳科学会、長崎県、2015.10.7-10.
 - 47) 鈴木法臣、松永達雄、小川郁、守本倫子. 一過性に重篤な神経症状を発症した Waardenburg 症候群の 1 例. 第 25 回日本耳科学会、長崎県、2015.10.7-10.
 - 48) 守本倫子、鈴木法臣、小森学、吉浜圭祐、土橋奈々、柳澤瞳、佐藤裕子、松永達雄. EDNRB 遺伝子ホモ接合を有したワールデンブルグ症候群 1 型の 1 例. 第 60 回日本聴覚医学会総会・学術講演会、東京都、2015.10.21-23.
 - 49) 永井遼斗、松永達雄、大友章子、南修司郎、藤井正人、加我君孝. 新たな原因遺伝子が同定された Waardenburg 症候群 Type I の 1 例. 日本耳鼻咽喉科学会東京都地方部会例会 第 209 回学術講演会、東京都、2015.11.7
 - 50) Hosoya M, Fujioka M, Ogawa K, Matsunaga T, Okano H. A mutated PENDING formed intracellular aggregations and caused increase of susceptibilities for cell stress in the inner ear cells induced from Pendred syndrome patients-specific iPS cells. Association for research in otolaryngology 39th Annual MidWinter Meeting. 2016.2.20-24, San Diego, California, USA
 - 51) Matsunaga T. Increasing contribution of genetic tests for hearing loss to patient care. Symposium6: Genetics in Otolaryngology. 16th Japan-Korea Joint Meeting of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery. 2016.3.28-30, Tokyo, Japan
 - 52) 青木洋子「遺伝病と血液疾患」第 77 回日本血液学会学術集会 教育講演 2015 年 10 月 17 日
 - 53) 青木洋子「RASopathies の最近の進歩」第 7 回日本レックリングハウゼン病学会学術大会 教育講演 2015 年 11 月 29 日
 - 54) 青木洋子「RASopathies の新規原因検索とモデルマウス作製」第 38 回日本分子生物学会「希少疾患の分子病態メカニズム」ワークショップ 2015 年 12 月 1-4 日
 - 55) Moriyama K. Treatment of surgical and non-surgical Class IIIs, Association of Orthodontists Singapore Congress (APOS), Feb 5-9, Mariana Bay Sands, Singapore.
 - 56) Yamamoto N, Oshima M, Moriyama K, Tsuji T. Multiplied Tooth Regeneration by Transplantation of a Cleaved tooth germ. 93rd General Session & Exhibition of the IADR: March 11-14, 2015: Boston, Mass., USA.
 - 57) Morishita M, Muramatsu T, Hayashi S, Hirai M, Suto Y, Konishi T, Moriyama K, Inazawa J. Exploring mechanisms for chromothripsis by irradiation. American Association for Cancer Research Annual Meeting, Philadelphia, Apr 21, 2015.
 - 58) Tsuji M, Naganishi H, Torikai K, Moriyama K. A case of Apert syndrome treated by bimaxillary orthognathic surgery after Le Fort III distraction. The 16th Congress of International Society of Craniofacial Surgery, Maihama, Japan, September 14-18, 2015.
 - 59) Ogawa T, Sawada H, Kataoka K, Baba Y, Moriyama K. Measurement of distraction force in maxillary distraction osteogenesis for cleft lip and palate. The 16th Congress of International Society of Craniofacial Surgery, Maihama, Japan, September 14-18, 2015.
 - 60) Morita J, Tsuji M, Uezono M, Moriyama K. Characteristic orofacial phenotypes in a patient diagnosed with orofacioidigital syndrome 1. The 8th

- International Orthodontic Congress. London, Sep 27-30, 2015.
- 61) Takada J, Ogawa T, Sato C, Uezono M, Morita K, Moriyama K. A Case of holoprosencephaly with unilateral cleft lip and palate with maxillary distraction osteogenesis in adolescence. The 8th International Orthodontic Congress. London, Sep 27-30, 2015.
- 62) Akiyama S, Tsuji M, Hiratsuka T, Hikita R, Matsumoto T, Moriyama K. An orthodontic management case of Williams syndrome with severe crowding in lower arch. The 8th International Orthodontic Congress. London, Sep 27-30, 2015.
- 63) Asami T, Hikita R, Shoji A, Matsumoto T, Sato M, Tsuji M, Baba Y, Moriyama K. Clinical study of Williams syndrome patients-Intraoral characteristics- The 8th International Orthodontic Congress. London, Sep 27-30, 2015.
- 64) Matsuno S, Hikita R, Lin W, Matsumoto T, Sato M, Tsuji M, Baba Y, Moriyama K. Clinical study of Williams syndrome patients: Part 1, General findings and characteristics of craniofacial morphology. The 8th International Orthodontic Congress. London, Sep 27-30, 2015.
- 65) Ogura K, Ishizuya T, Moriyama K, Yamaguchi A. Intermittent administration of parathyroid hormone facilitates osteogenesis by different mechanisms in cancellous and cortical bone ASBMR Annual Meeting, Seattle, Washington, USA., Oct 9-12, 2015.
- 66) Moriyama K. "Give thy thoughts with tongue" -The tongue is an eloquent organ in orthodontics, American Association of Orthodontists (AAO) Annual Session. San Francisco, U.S.A., May 16, 2015.
- 67) Keiji Moriyama. Dental education in super-aging society in Japan. 26th SEAADE Annual Scientific Meeting, Bali, Indonesia, August 13, 2015.
- 68) Keiji Moriyama. Consideration of soft tissue in treatment of case with dentoskeletal discrepancies. The 28th TAO annual meeting & 2015 APOS residents forum, Taipei, Taiwan, Dec 6, 2015.
- 69) 庄司あゆみ、小川卓也、樺沢勇司、森山啓司. 当分野において長期管理を行った cleidocranial dysplasia の 1 例. 第 39 回日本口蓋裂学会総会・学術大会. 2015 年 5 月 21-22 日.
- 70) 辻美千子、鳥飼勝行、森山啓司. Le Fort III 型骨切り・骨延長術を併用した外科矯正治療により顔貌および咬合改善を行った Apert 症候群 2 症例. 第 55 回日本先天異常学会. 2015 年 7 月 25-27 日. 横浜
- 71) 東堀紀尚、劉世穎、八尋浩平、森山啓司. ヒストンメチル化酵素 Whsc1 はレチノイン酸による口蓋裂発症に関与する. 第 55 回日本先天異常学会. 2015 年 7 月 25-27 日. 横浜
- 72) 森山啓司、スラポンサワッド タンヤポン、小川卓也. 希少遺伝性疾患における歯根形態異常. 第 55 回日本先天異常学会 2015 年 7 月 25-27 日. 横浜
- 73) 小川卓也、スラポンサワッド タンヤポン、森山啓司. Oculofaciocardiodental syndrome における変異 BCOR の機能解析による核移行シグナルの同定. 第 60 回日本人類遺伝学会、東京、平成 27 年 10 月 14 日-17 日.
- 74) 放射線照射を用いた Chromothripsis の生成機構の解明. 森下真紀、村松智輝、林深、平井百樹、数藤由美子、小西輝昭、森山啓司、稲澤譲治、日本人類遺伝学会第 60 回大会、2015 年 10 月 15 日、京王プラザホテル (新宿)
- 75) 村本慶子、丸山史人、中川一路、森山啓司. 次世代シーケンサーを用いた口唇口蓋裂患者の口腔細菌叢の網羅的解析. 第 74 回日本矯正歯科学会大会. 2015 年 11 月 18-20 日. 福岡
- 76) 木下理恵、渡辺千穂、伊藤洋介、辻美千子、小川卓也、森山啓司. 矯正歯科外来を受診した福山型筋ジストロフィー 2 例の臨床的特徴について. 第 74 回日本矯正歯科学会大会. 2015 年 11 月 18-20 日. 福岡
- 77) 伴田みさと、伊藤洋介、渡辺千穂、辻美千子、小川卓也、森山啓司. 矯正歯科外来において長期管理を行った先天性ミオパチー 3 例. 第 74 回日本矯正歯科学会大会. 2015 年 11 月 18-20 日. 福岡
- 78) 中村留理子、荒木美祐、渡辺千穂、伊藤洋介、小笠原毅、辻幸佑、山形義紘、辻美千子、小川卓也、森山啓司. 筋原性疾患患者における頭蓋顎顔面形態の特徴について-先天性ミオパチーと筋ジストロフィーの比較-. 第 74 回日本矯正歯科学会大会. 2015 年 11 月 18-20 日.
- 79) 鈴木尋之、辻美千子、鈴木聖一、森山啓司. 鎖骨頭蓋異形成症患者における埋伏歯の形態および位置の三次元的評価. 第 74 回日本矯正歯科学会大会. 2015 年 11 月 18-20 日.
- 80) 小倉健司、辻美千子、疋田理奈、小林起穂、森山啓司. 当分野を受診した 18p-症候群 2 症例の顎顔面形態の特徴. 第 74 回日本矯正歯科学会大会. 2015 年 11 月 18-20 日.
- 81) 八尋浩平、東堀紀尚、森山啓司. ヒストンメチル化酵素 SETDB1 が顎顔面発生

- 過程に及ぼす影響. 第 80 回口腔病学会
学術大会. 2015 年 12 月 25、26 日. 東
京医科歯科大学
- 82) 羽田野ちひろ、横井貴之、黒田友紀子、
大橋育子、安西里恵、井合瑞江、黒澤健
司 CASK truncating 変異を有する男児
はモザイク例のみ生存しうる 第 118 回
日本小児科学会 2015.4.17-19, 大阪
- 83) 羽田野ちひろ、横井貴之、渡邊肇子、露
崎悠、新保裕子、榎本友美、成戸卓也、
大橋育子、黒田友紀子、後藤知英、黒澤
健司 遺伝性小児神経領域疾患診断への
臨床エクソームの導入 第 57 回日本小
児神経学会 2015.5.28-30 大阪
- 84) 横井貴之、羽田野ちひろ、鶴崎美徳、榎
本友美、成戸卓也、林至恩、小林正久、
井田博幸、黒澤健司 EGFR の機能喪失
型変異の複合ヘテロ接合を有する一男児
例 日本人類遺伝学会第 60 回大会
2015.10.14-17. 東京
- 85) 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
- 86) 古庄知己: 「染色体異常症の予後」分野別
シンポジウム 10 『病的新生児の予後
2015』第 118 回日本小児科学会学術集会
(2015/4/19 於 大阪国際会議場、リー
ガロイヤルホテル大阪)
- 87) 古庄知己: 「難聴を伴いやすい先天異常症
候群～ダウン症、その他～」『小児耳鼻咽
喉科領域における遺伝子医療』第 10 回
日本小児耳鼻咽喉科学会 (2015/5/9 於
軽井沢プリンスホテル)
- 88) 古庄知己: 「遺伝医療のあり方について～
難聴を中心に～」『小児耳鼻咽喉科領域
における遺伝子医療』第 10 回日本小児耳
鼻咽喉科学会 (2015/5/9 於 軽井沢プ
リンスホテル)
- 89) 古庄知己: 「信州における出生前診断と妊
婦支援のあり方を考える」長野県助産師
会記念講演 (2015/5/16 於 ホテル翔
峰)
- 90) 古庄知己: 「先天代謝異常症と遺伝カウ
ンセリング」乳幼児健診・成人健診から日
常診療まで 園医・学校医も実践で役立
つセミナー in 松本<知っておきたい難
病～早期発見の手掛かり>～ムコ多糖
症・ファブリー病を中心に～ (2015/5/23
於 ホテルブエナビスタ)
- 91) Tomoki Kosho: International
Collaborative Study on D4ST1-deficient
EDS. 2nd Meeting of the International
Ehlers-Danlos Syndrome Consortium
(2015/6/6 at Glasgow Convention
Center)
- 92) 古庄知己: 「次世代シーケンスの臨床応用
～遺伝性結合組織疾患のパネル解析を中
心に～」第 39 回日本遺伝カウンセリ
ング学会学術集会ランチョンセミナー3
(2015/6/27 於 三井ガーデンホテル千
葉)
- 93) 古庄知己: 「出生前診断」第 6 回遺伝カ
ウンセリング研修会 (2015/7/10 於 信
州大学)
- 94) 古庄知己: 「小児」第 6 回遺伝カウ
ンセリング研修会 (2015/7/10 於 信州大
学)
- 95) Tomoki Kosho: “A challenge to
establish a multidisciplinary team for
the management of HBOC in Shinshu
University Hospital” 『遺伝性腫瘍のよ
りよい診療をめざして』(2015/7/16-18
於 ロイトン札幌)
- 96) 古庄知己: 「遺伝」『日本新生児成育医学
会 第 19 回教育セミナー』(2015/8/20-
22 於 ほりいでーゆ～四季の郷)
- 97) 古庄知己: 「障がいを持つ子どもたちが安
心して暮らせる社会をめざして！」松本
短期大学看護学科特別講義「生命倫理」
(2015/9/11 於 松本短期大学)
- 98) 古庄知己: 「家族性腫瘍の基礎」相澤病院
勉強会 (2015/9/25 於 相澤病院)
- 99) Tomoki Kosho: “Dermatan 4-O-
sulfotransferase 1-Deficiency: a new
form of Ehlers-Danlos Syndrome
characterized by various malformations
and progressive multisystem fragility-
related manifestations” BMB2015(第
38 回日本分子生物学会年会・第 88 回日
本生化学会大会 合同大会) ワークショ
ップ「疾患とリンクする糖鎖-新しい研究
分野からの挑戦」(2016/12/3 於 神戸
国際会議場)
- 100) 古庄知己: 「遺伝性腫瘍の基礎」第 31
回中信がん治療セミナー (2016/2/5 於
ブエナビスタ)
- 101) 古庄知己: 「18 トリソミーの子どもへの
治療に関する最新のエビデンス」企画セ
ッション「18 トリソミーの子どもへの急
性期治療と家族支援」第 18 回新生児呼
吸療法モニタリングフォーラム (信州フ
ォーラム) (2016/2/18 於 大町市文化
会館)
- 102) 古庄知己: 「臨床遺伝って面白い！ 一
人一人を大切に作る学問の世界へようこ
そ」第 36 回北陸臨床遺伝研究会
(2016/2/21 於 金沢医科大学)
- 103) T. Kosho, D. Syx, T. Van Damme, H.
Morisaki, H. Kawame, T. Sonoda, Y.
Hilhorst-Hofstee, A. Maugeri, N.
Voermans, R. Mendoza-Londono, K.
Wierenga, P. Jayakar, K. Ishikawa, T.
Kobayashi, Y. Aoki, S. Watanabe, T.
Ohura, M. Kono, K. Mochida, T.
Morisaki, N. Miyake, M. Malfait:
Natural history of dermatan 4-O-
sulfotransferase 1 (D4ST1)-deficient
Ehlers-Danlos Syndrome (DDEDS):

- from an international collaborative clinical study by the International Consortium for EDS. American Society of Human Genetics 65nd Annual Meeting, Baltimore, Oct 6-10, 2015. (Plenary presentation)
- 104) 古庄知己、森崎裕子、川目裕、園田徹、石川健、小林朋子、青木洋子、大浦敏博、河野通浩、持田耕介、森崎隆幸、三宅紀子：デルマタン 4-O-硫酸基転移酵素 1 (D4ST1) 欠損に基づくエーラスダンロス症候群 (DDEDS) の国際共同臨床調査. 日本人類遺伝学会第 60 回大会 (2015/10/14-17 於 京王プラザホテル)
- 105) 齋藤伸治. 小児神経科医に必要な遺伝学的検査の解釈. 日本小児神経学会学術集会 (大阪) 2015 年 5 月 29 日
- 106) Negishi Y, Miya F, Hattori A, Hori I, Ando N, Okamoto N, Kato M, Tsunoda T, Yamasaki M, Kanemura Y, Kosaki K, Saitoh S. Truncating mutation in NFIA causes brain malformation and urinary tract defects. 日本小児神経学会学術集会 (大阪) 2015 年 5 月 29 日
- 107) Seiji Mizuno, Yasushi Enokido, Tsuyoshi Morishita, Naoki Hanada, Nobuaki Wakamatsu. Somatic mosaicism for the mutation in PIK3CA and significant activation of Akt/mTOR signaling in a girl with segmental overgrowth; Clinical report of PROS. Annual Meeting of European Society of Human Genetics, Jan 6 2015, Glasgow, UK
- 108) Miyamoto T, et al. Inducible Cas9/CRISPR system as a tool to study DNA damage response. The 15th International Congress of Radiation Research (ICRR 2015) (京都) 2015 年 5 月
- 109) Yanagihara H, et al. Generation of SNP-knock-in cells using CRISPR/Cas9 system for elucidation of the effect on radiation sensitivity. The 15th International Congress of Radiation Research (ICRR 2015) (京都) 2015 年 5 月
- 110) 宮本達雄 他 ヒト培養細胞における 1 本鎖 DNA を用いた簡便な放射線感受性候補 SNP 導入法の開発 第 56 回原子爆弾後障害研究会 (広島) 2015 年 6 月
- 111) 宮本達雄 他 ゲノム編集法を用いた放射線感受性の個人差を規定する遺伝的素因の同定 第 41 回中国地区放射線影響研究会 (広島) 2015 年 7 月
- 112) Royba E, et al. Custom-made system for estimation of individual difference of radiosensitivity 第 74 回日本癌学会学術総会 (名古屋) 2015 年 10 月
- 113) 宮本達雄 他 真性小頭症で同定された WDR62/MCPH2 遺伝子変異とゲノム編集技術を利用した疾患モデル細胞の作製 第 60 回日本人類遺伝学会 (東京) 2015 年 10 月
- 114) Matsuura S, et al. Analysis of individual difference of radiosensitivity using genome-editing technique. The 3rd International Symposium on the System of Radiological Protection (ICRP 2015) (Korea) 2015 年 10 月
- 115) 政綱宜規 他 真性小頭症で同定された WDR62/MCPH2 遺伝子変異による細胞分裂軸制御不全 第 38 回日本分子生物学会年会 (神戸) 2015 年 12 月
- 116) Akutsu SN, et al. Insufficiency of BubR1 gene increases structure-chromosomal instability post ionizing radiation. The 5th International symposium of Phoenix Leader Education Program for Renaissance from Radiation Disaster (広島) 2016 年 2 月
- 117) Royba E, et al. Application of genome editing technology into radiation biology for understanding individual difference of radiosensitivity. The 5th International symposium of Phoenix Leader Education Program for Renaissance from Radiation Disaster (広島) 2016 年 2 月
- 118) Maeda T, Mareska RJ, Higashimoto K, Yatsuki H, Nishioka K, Joh K, Soejima H. Comprehensive and quantitative multilocus methylation analysis in Beckwith-Wiedemann syndrome and hepatoblastoma. Clinical Epigenetics Society 5th International Meeting. 2015.3.5-6. Düsseldorf, Germany
- 119) 長嶋一昭、田中大祐、東元 健、八木ひとみ、杉崎 和、田原 裕美子、副島英伸、稲垣暢也. Beckwith-Wiedemann 症候群における新生児期低血糖合併機序の検討. 第 112 回日本内科学会総会 2015.4.10-12 京都
- 120) Aoki S, Ohba T, Okajima M, Higashimoto K, Soejima H, Katabuchi H. Clinical and histopathological features of placental mesenchymal dysplasia. The 6th Asan-Kumamoto Joint Symposium. 2015.5.23. Kumamoto
- 121) 前田寿幸、城崎幸介、八木ひとみ、東元 健、松尾宗明、副島英伸. Beckwith-Wiedemann 症候群エピソードにおけるインプリント DMR の包括的メチル化解析. 第 57 回日本小児神経学会学術集会 2015.5.28-30. 帝国ホテル大阪

- 122) 吉村 歩、松原理沙、田中秀門、今市悠太郎、吉田悟、荻田薫、野村武雅、側島健宏、松下博亮、白井憲司、南野初香、元重京子、木部哲也、東元健、副島英伸. Beckwith-Wiedemann 症候群と診断した 1 絨毛膜 2 羊膜性双胎の一女児例. 第 137 回日本小児科学会静岡地方会 2015.6.7. 静岡県職員会館
- 123) Koganebuchi K, Nakagome S, Mano S, Ishizaki N, Kawamura S, Kimura R, Ishida H, Joh K, Fujimoto K, Soejima H, Sato K, Yasui Y, Kumabe T, Fujii K, Akiyama T, Ogawa M, Hanihara T, Oota H. An evolutionary study of the RNF213 gene associated with Moyamoya disease in the people of the Japanese archipelago. Annual meeting of the Society for Molecular Biology and Evolution. 2015.7.12-16. Vienna, Austria
- 124) 副島英伸. シスチン尿症を伴うゲノムワイド父性片親性ダイソミー症例の遺伝子解析. 第 22 回日本遺伝子診療学会大会. 2015.7.17-19. かながわ労働プラザ
- 125) 青木早織、東元健、樋高秀憲、大塚泰史、三嶋博之、吉浦孝一郎、大場隆、片淵秀隆、副島英伸. 間葉性異形成胎盤におけるインプリント DMR のエピジェノタイプ変化. 第 22 回遺伝性疾患に関する出生前診断研究会 2015.10.3. 九州大学
- 126) 青木早織、東元健、樋高秀憲、渡邊英孝、大塚泰史、三嶋博之、吉浦孝一郎、八木ひとみ、西岡憲一、城圭一郎、大場隆、片淵秀隆、副島英伸. 間葉性異形成胎盤のゲノム・エピゲノム解析. 日本人類遺伝学会第 60 回大会 2015.10.14-17. 東京
- 127) 大塚泰史、岡岳彦、川原弘三、八木ひとみ、東元健、副島英伸. Beckwith-Wiedemann 症候群の原因となる片親性父性ダイソミーの切断点領域の解析. 日本人類遺伝学会第 60 回大会 2015.10.14-17. 東京 (
- 128) 樋高秀憲、東元健、青木早織、渡邊英孝、八木ひとみ、西岡憲一、城圭一郎、前田寿幸、古賀靖大、岩切龍一、能城浩和、藤本一眞、副島英伸. 大腸癌におけるインプリント DMR の包括的メチル化解析. 日本人類遺伝学会第 60 回大会 2015.10.14-17. 東京
- 129) 青木早織、東元健、樋高秀憲、渡邊英孝、大塚泰史、三嶋博之、吉浦孝一郎、八木ひとみ、西岡憲一、城圭一郎、大場隆、片淵秀隆、副島英伸. 間葉性異形成胎盤の分子遺伝学的解析. 第 23 回日本胎盤学会学術集会 2015.11.5-6. 東京)
- 130) 統合データベースとオープンライフサイエンス トーゴの日シンポジウム 平成 27 年 10 月 5 日 (月) ~6 日 (火). 東京大学弥生講堂・一条ホール.
- 131) 原因不明および原因既知の疾患の解析を実施するにあたって~ゲノムからの視点. 吉浦孝一郎. デジタル PCR 最先端テクニカルシンポジウム 2015 年 8 月 28 日 (金), 千里ライフサイエンスセンタービル
- 132) Rare variant 検出限界への挑戦: ddPCR を用いた McCune-Albright 症候群 責任遺伝子 GNAS mosaic 同定の試み. 渡辺聡, 吉浦孝一郎
- 133) 平成 27 年度広島大学・長崎大学連携研究カンファランス 2015 年 6 月 6 日 (土), 場所: 広島大学基礎・社会医学棟 2 階セミナー室 2, 広島.
- 134) 自己炎症疾患の遺伝子解析. 木下晃, 吉浦孝一郎
- 135) 第 55 回日本先天異常学会学術集会/第 38 回日本小児遺伝学会学術集会, 2015 年 7 月 25 日 (土) ~27 日 (月), パシフィコ横浜会議センター
- 136) 日本における 1q 部分重複症候群 26 例の検討. 渡辺 聡、清水 健司、大橋博文、小崎 里華、岡本 伸彦、知念安紹、水野 誠司、道和 百合、塩見夏子、東田 好広、田代 克弥、七條光市、湊崎 和範、麻生誠二郎、松本正、福田 雅文、吉浦孝一郎、近藤 達郎
- 137) Droplet digital PCR を用いた鋭敏なモザイク検出法. 渡辺聡, 吉浦孝一郎第 60 回日本人類遺伝学会 2015 年 10 月 14 日 (水) ~17 日 (土), 場所: 京王プラザホテル, 東京
- 138) 妊娠経過に伴う母体血漿中胎盤特異的 microRNA 流入量に関する検討. 村上優子, 三浦清徳, 東島 愛, 阿部修平, 瀧直樹, 長谷川ゆり, 三嶋博之, 木下晃, 吉浦孝一郎, 増崎英明 2015 年 10 月 14 日 (水) ~17 日 (土), 場所: 京王プラザホテル, 東京
- 139) 間葉性異形成胎盤のゲノム・エピゲノム解析. 青木早織, 東元 健, 樋高秀憲, 渡邊英孝, 大塚泰史, 三嶋博之, 吉浦孝一郎, 八木ひとみ, 西岡憲一, 城圭一郎, 大場 隆, 片淵秀隆, 副島英伸 2015 年 10 月 14 日 (水) ~17 日 (土), 場所: 京王プラザホテル, 東京
- 140) 中條-西村症候群様自己炎症性疾患の変異解析. 木下晃, 金澤伸雄, 金城紀子, 三嶋博之, 吉浦孝一郎 2015 年 10 月 14 日 (水) ~17 日 (土), 場所: 京王プラザホテル, 東京
- 141) 異所性妊娠における母胎血漿中胎盤特異的 microRNA 流入量の臨床的意義に関する検討. 東島 愛, 三浦清徳, 長谷川ゆり, 松本亜由美, 北島道夫, 三嶋博之, 木下 晃, 吉浦孝一郎, 増崎英明

- 2015年10月14日(水)～17日
(土), 場所: 京王プラザホテル, 東京
- 142) Exomiser を用いたエクソーム解析
フローと支援ツールの開発. 三嶋博之, 吉
浦孝一郎 第23回日本胎盤学会学術集
会, 2015年11月5日(木)～6日
(金), 場所: JA共催ビル カンファレン
スホール, 東京
- 143) 間葉性異形成胎盤の分子遺伝学的解析.
青木早織、東元健、樋高秀憲、渡邊英
孝、大塚泰史、三嶋博之、吉浦孝一郎、
八木ひとみ、西岡憲一、城圭一郎、大場
隆、片渕秀隆、副島英伸 第23回日本胎
盤学会学術集会, 2015年11月5日
(木)～6日(金), 場所: JA共催ビル
カンファレンスホール, 東京
- 144) 樋野村亜希子、倉田真由美、平田誠、
渡辺智子、松山晃文、小崎健次郎 「疾
患特異的iPS細胞を活用した難病研究へ
の橋渡しプロジェクトの実践報告」第38
回日本小児遺伝学会学術集会 横浜
2015年7月25-27日
- 145) 倉田真由美、樋野村亜希子、和田敬
仁、深川明子、平田誠、松山晃文 「イ
ンターネットを活用した研究参加支援シ
ステムの構築に関する報告」第38回日
本小児遺伝学会学術集会 横浜 2015年
7月25-27日
- 146) 冨田まや子、佐々木光穂、平田誠、樋
野村亜希子、坂手龍一、西下直希、山野
嘉久、吉良潤一、小原有弘、松山晃文
「インターネットを活用した研究参加支
援タイピング導入による難病研究推進」
第24回日本組織適合性学会大会 水戸
2015年9月10-12日

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

- 1) 発明の名称「内耳性難聴治療薬」特願
2015-007849 出願日2015年1月19日 発
明者: 細谷誠、藤岡正人、岡野栄之、小川
郁、松永達雄 国内
- 2) 頭頸部外科用及び整形外科用デバイス構
造、並びに骨への医療用デバイスの接合方
法、医療用デバイス、歯科用、
PCT/JP2016/055713、2016.02.25 出願、
上園将慶、高久田和夫、森山啓司、鈴木聖
一。

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
総合研究報告書

ヌーナン症候群類縁疾患（Rasopathies）に関する研究

研究分担者 松原 洋一
国立研究開発法人 国立成育医療研究センター・研究所長

研究要旨

ヌーナン症候群及びその類縁疾患では、これまでに約70%の症例で病因遺伝子が明らかにされているが、残る症例における病因遺伝子は不明である。現在、新たな病因遺伝子が次々と同定されるとともにモザイク症例が報告されており、その概念はいまだ流動的で拡大しつつある。今後も、病因遺伝子と臨床病型の相関について検討していくことが重要と考えられる。

研究協力者

青木洋子（東北大学・大学院医学系研究科）
新堀哲也（東北大学・大学院医学系研究科）
井上晋一（東北大学・大学院医学系研究科）
矢尾板全子（東北大学・大学院医学系研究科）

A. 研究目的

本分担研究では、国際標準に立脚した奇形症候群領域の診療指針に関する学際的・網羅的検討のうち、ヌーナン症候群関連疾患について検討を行うことが目的である。

ヌーナン症候群類縁疾患は、その疾病発症機構が細胞内シグナル伝達経路Ras/MAPKに起因していることから、近年はRasopathiesあるいはRas/MAPK症候群という概念でとらえられている。現時点でも新しい病態が発見されていることから、その概念はいまだ流動的であり、拡大しつつある。ヌーナン症候群類縁疾患の診断基準及び診療指針作成のために、これらの新しい病因遺伝子の情報を遅滞なく収集し検討を行うことを目的とした。

B. 研究方法

本分担研究者が未診断疾患イニシアチブ（IRUD-P）等の研究プロジェクトで同定したrasopathy症例とその病因遺伝子について検討を行うとともに、それに関連した文献検索による情報収集を行った。（倫理面への配慮）

本分担研究の範囲内では、ヒトの検体や個

人情報を扱わないため、倫理委員会での審査などの特段の配慮は必要ないと考えられる。

C. 研究結果

1) 新規の病因遺伝子に関する情報収集

① RASA2遺伝子の変異によるヌーナン症候群

ハーバード大学のChenらは、既知の病因遺伝子に変異を認めない27名のヌーナン症候群患者に対して、次世代シーケンスを用いた遺伝子解析をおこなった（Proc Natl Acad Sci USA, 111(31):11473-8, 2014）。その結果、これまでに報告されていないRAS p21 protein activator 2 (RASA2)遺伝子に変異を持つ3人の患者を同定した。同定された変異はRAS/ERK経路を活性化させることが確認され、病因遺伝子と考えられた。変異のうち2つは機能喪失型変異、1つはdominant-negative効果を持つ変異であった。RASA2の生理的機能については不明な点が多いが、これまでに子宮がん、大腸がん、子宮内膜がんなどで54種類のミスセンスまたはナンセンス変異が報告されている。このことから、RASA2はがん抑制遺伝子である可能性が示唆される。今後、RASA2遺伝子変異を持つヌーナン症候群患者において、悪性腫瘍の発生を注意深くモニターする必要があると考えられる。

② A2ML1遺伝子の変異によるヌーナン症候群

オランダ、ナイメーヘンのラドバウド大学のVisserらは、ヌーナン症候群患者とその両親の全エクソーム解析解析で、A2ML1遺伝子の新生突然変異を同定した（Eur J Hum Genet. 23(3):317-24, 2015）。155名のヌーナン症候群患者を検索したところ、さらに2名にA2ML1遺伝子の変異が認めら

れた。同定された遺伝子変異をゼブラフィッシュに導入したところ、心奇形などの発生異常が観察された。

③ RRAS遺伝子の変異によるヌーナン症候群

イタリア、ローマの国立衛生研究所の Flexらは、候補遺伝子解析によって2名のヌーナン症候群患者に2つのRRAS遺伝子変異（生殖細胞系列の変異）を同定した（Hum Mol Genet. 23(16): 4315–4327, 2014）。同定された遺伝子変異をC.elegansで発現させたところ、RAS伝達系の亢進と表現型の異常が認められた。また、しばしばヌーナン症候群に合併することがある若年性骨髄単球性白血病（juvenile myelomonocytic leukaemia, JMML）110症例を検索したところ、そのうち2例にRRAS変異の体細胞変異が同定された。

④ RIT1遺伝子の変異によるヌーナン症候群

2013年に私たちの研究グループがヌーナン症候群の新規病因遺伝子としてRIT1を報告した（180人中17人）（Aoki Y, Am J Hum Genet. 93(1):173-80, 2013）。その後、海外の研究室からもそれを確認する論文が発表されている。上記のChenらの報告の他にも、ポーランドのGosらは106人の患者中4人に、ブラジルのBertolaらは、70人中6人にRIT1遺伝子変異を同定した（Gos M, Am J Med Genet A. 164A(9):2310-6, 2014 ; Bertola DR, Am J Med Genet A.164A(11):2952-7, 2014）。生殖細胞系列でのRIT1変異は12種48人の報告があり、全てNoonan症候群の患者であった。生殖細胞変異は48人中32人(67%)がSwitch II region周辺に存在するが、G1ドメインのS35Tが5人、Switch I regionを含むG2ドメインにA57G変異が11人存在した。Noonan症候群で同定されたRIT1変異型陽性者における腫瘍の合併は3人で、その内訳は顎の巨細胞腫をA57G変異で1人、急性リンパ性白血病をE81G変異で1人、精巣腫瘍をF82Lで1人認めた。死亡は4人で、S35T、A57G、82L、G95Aに1人ずつであった。

顔貌については眼間解離が83%、眼瞼裂斜下が64%、眼瞼下垂が45%、耳介低位が85%と、RAF1、SOS1、KRAS遺伝子変異陽性の患者よりもその頻度は少なかった。特に

眼瞼裂斜下と眼瞼下垂が少なく、眼周囲の症状が軽度であることが示唆された。

低身長は52%で、PTPN11、RAF1、KRASより有意に低く、胸郭異常の頻度は40%で、SOS1、KRASより有意に低かった。

心疾患に関しては、肥大型心筋症が多く、PTPN11、SOS1と同様に肺動脈狭窄が多い。また頻度は高くないものの、他の遺伝子変異に比べ中隔欠損症、動脈管開存症が比較的多い。

哺乳・体重増加不良の頻度は75%で、PTPN11の63%、RAF1の83%、KRASの62%と同じく高いが、精神発達遅滞は26%でPTPN11の31%と同等で、RAF1の47%、KRASの89%より少なかった。

2) 体細胞モザイク変異の異常

Mosaic rasopathiesとして、自験例を含め以下の疾患が報告されている（カッコ内は病因遺伝子）

- ① Keratinocytis epidermal nevus (*HRAS*, *KRAS*, *NRAS*)
- ② Keratinocytic epidermal nevus syndrome (*HRAS*, *KRAS*)
- ③ Sebaceous nevus (*HRAS*, *KRAS*)
- ④ Segmental neurofibromatosis type I (*NF1*)
- ⑤ Schimmelpenning syndrome (*HRAS*, *KRAS*)
- ⑥ Schimmelpenning-like syndrome (*BRAF*)

Mosaic Costello syndrome (*HRAS*)

D. 考察

ヌーナン症候群の病因遺伝子として、*RASA2*, *A2ML1*, *RRAS*があらたに報告された。いずれも機能実験などによる確認が行われている。これまで、PTPN11, *SOS1*, *RAF1*, *KRAS*, *RIT1*, *MAP2K1*, *BRAF*, *NRAS*遺伝子がヌーナン症候群の病因として知られているほか、ヌーナン症候群様臨床病型をしめすものとして、*SHOC2*, *CBL*遺伝子変異が同定されており、その分子遺伝学的基盤はさらに広がりを見せている。今後も新たな病因遺伝子が発見されてくるものと思われる。

これまでに発見されたヌーナン症候群病因遺伝子はすべて細胞内に存在する分子であったが、新たに発見された*A2ML1*遺伝子

から産生されるsecreted protease inhibitor α -2-macroglobulin (A2M)-like-1は細胞外に存在している。本症候群の病因病態のスペクトラムを拡大する重要な知見と考えられる。

ヌーナン症候群の病因遺伝子は、種々の悪性腫瘍で認められる体細胞変異を起こす遺伝子とのオーバーラップが指摘されている。新たに発見されたRRAS遺伝子についてもJMMLにおける体細胞変異が同定された。RIT1遺伝子についても、最近、Cancer Genome Atlas Research Networkが肺腺癌の13%に観察されると報告している (Nature 511(7511):543-50, 2014)。今後、ヌーナン症候群患者のフォローを行う上で、留意すべき知見と考えられる。

E. 結論

ヌーナン症候群の病因遺伝子として、RASA2, A2ML1, RRAS, RIT1があらたに報告された。今後、遺伝子診断におけるリストに追加すると共に、臨床病型との相関についてさらに検討していくことが重要と考えられる。また、ヌーナン症候群の病因遺伝子は、種々の悪性腫瘍で認められる体細胞変異を起こす遺伝子とのオーバーラップが指摘されている。新たに発見されたRRAS遺伝子についてもJMMLにおける体細胞変異が同定された。RIT1遺伝子についても、最近、Cancer Genome Atlas Research Networkが肺腺癌の13%に観察されると報告している (Nature 511(7511):543-50, 2014)。今後、ヌーナン症候群患者のフォローを行う上で、留意すべき知見と考えられる。

モザイク変異によるヌーナン症候群類縁疾患の同定は、新たな疾患概念を提起している。現在広く行われている血液検体のみを用いる遺伝子検査では、モザイク変異を同定することは不可能なことも多い。また、皮膚以外の組織（例えば中枢神経系や心筋組織）におけるモザイク変異を検出することは困難である。このことから、多くの潜在的なモザイク症例が見逃されている可能性があり、その中にはRas/MAPK経路の新規病因遺伝子の異常に基づく疾患群も存在していると推測される。

E. 結論

ヌーナン症候群類縁疾患のスペクトラムは今後も拡大していくものと考えられ、それぞれに応じた診断指針・診療指針の作成が必要になると思われる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Inoue SI, Moriya M, Watanabe Y, Miyagawa-Tomita S, Niihori T, Oba D, Ono M, Kure S, Ogura T, Matsubara Y, Aoki Y. New BRAF knockin mice provide a pathogenetic mechanism of developmental defects and a therapeutic approach in cardio-facio-cutaneous syndrome. *Hum Mol Genet.* 23(24):6553-66, 2014.
- 2) Nishi E, Mizuno S, Nanjo Y, Niihori T, Fukushima Y, Matsubara Y, Aoki Y, Kosho T. A novel heterozygous MAP2K1 mutation in a patient with Noonan syndrome with multiple lentigines. *Am J Med Genet A.* 167:407-11, 2015
- 3) Aoki Y, Niihori T, Inoue SI, Matsubara Y. Recent advances in RASopathies. *J Hum Genet.* 61(1):33-9, 2015
- 4) 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.* 135(2):209-22, 2016
- 5) Higasa K, Miyake N, Yoshimura J, Okamura K, Niihori T, Saitsu H, Doi K, Shimizu M, Nakabayashi K, Aoki Y, Tsurusaki Y, Morishita S, Kawaguchi T, Migita O, Nakayama K, Nakashima M, Mitsui J, Narahara M, Hayashi

K, Funayama R, Yamaguchi D, Ishiura H, Ko WY, Hata K, Nagashima T, Yamada R, Matsubara Y, Umezawa A, Tsuji S, Matsumoto N, Matsuda F. Human genetic variation database, a reference database of genetic variations in the Japanese population. *J Hum Genet.* 61(6):547-53, 2016.

- 6) Honda A, Umegaki-Arao N, Sasaki T, Nakabayashi K, Hata K, Matsubara Y, Tanikawa A, Amagai M, Kubo A. Somatic HRAS p.G12S mosaic mutation causes unilaterally distributed epidermal nevi, woolly hair and palmoplantar keratosis. *J Dermatol.* 2017 Mar 11. doi: 10.1111/1346-8138.13801

なし
3. その他
なし

2. 学会発表

- 1) 松原洋一 : Update on the molecular genetics and pathogenesis of RASopathies、第 13 回国際人類遺伝学会 2016 年 4 月 7 日、京都国際会館
- 2) 松原洋一 : Rasopathies: from molecular mechanism to clinical practice. The 50th Annual Meeting of the Japanese Society for Pediatric Endocrinology/the 9th Biennial Scientific Meeting of the Asia Pacific Paediatric Endocrine Society、2016 年 11 月 10 日、東京国際フォーラム

G. 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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
総合研究報告書

「マルファン症候群」「ロイス・ディーツ症候群」

研究分担者 森崎 裕子

公益財団法人日本心臓血管研究振興会附属 榊原記念病院
臨床遺伝科 医長

研究要旨

マルファン症候群（MFS）は、*FBNI*遺伝子の変異により結合組織の主要成分のひとつであるフィブリリンの質的あるいは量的異常をきたし、クモ状指・側弯・胸郭異常・扁平足などの骨格症状、水晶体偏位・近視・乱視などの眼症状、大動脈瘤/解離・僧帽弁異常などの心血管症状など、全身性に多彩な表現型を呈する遺伝性疾患である。一方、ロイス・ディーツ症候群（LDS）は、*TGF-β*シグナル伝達系の機能異常により発症する疾患で、2005年に*TGFBR1*および*TGFBR2*が原因遺伝子として報告されたが、その後、*TGFB2*、*SMAD3*、*TGFB3*などの遺伝子変異も類似の臨床症状を呈することが明らかとなり、広義のLDSに分類されている。しかし、臨床所見は原因遺伝子、あるいは遺伝子変異ごとに罹患臓器や重症度等が大きく異なっている。また、LDSは、MFSとの鑑別上、重要とされる疾患であるが、そのためには遺伝子診断が必須である。

本研究では、国際標準に立脚した奇形症候群領域の診療指針の網羅的検討を目的として、遺伝学的に診断の確定したMFSおよびLDSの症例を中心に臨床データを解析した。その結果、MFSとLDSの臨床症状には、オーバーラップが大きく、身体所見のみからの鑑別は容易ではないことが明らかとなったが、臨床経過には異なる点も多く、患者管理の上では両者の鑑別は必要であると思われた。

一方、両疾患の鑑別のためには、遺伝子診断が重要であることから、両疾患を含む遺伝性大動脈疾患の診断を広汎にかつ効率的に行うことをめざし、遺伝子診断のためのあらたな遺伝子解析法についても検討した。従来、これらの疾患の遺伝子解析は、原因遺伝子のサイズが大きく、また類縁疾患が多く包括的な解析が望まれることから、臨床検査施設からは敬遠される傾向にあったが、次世代シーケンサーを用いた効率的な遺伝子解析技術の応用により、臨床応用も視野に入れた解析を可能とした。

さらに、その過程で得られたデータを詳細に分析することにより、*TGFB3*遺伝子を新規のロイス・ディーツ症候群の原因遺伝子として同定している。

研究協力者

小原収 かずさ DNA 研究所 副所長・技術開発研究部長

A. 研究目的

マルファン症候群およびロイス・ディーツ症候群は、ともに、クモ状指・側弯・胸郭異常・扁平足などの骨格症状、大動脈瘤/解離などの心血管症状などをはじめ全身性に多彩な表現型を呈する常染色体優性遺伝性の疾患であるが、動脈病変の分布と進行度、眼病変、合併症などで相違点があり、治療方針や予後を考える上でも遺伝子検査による鑑別診断がしばしば必要となる。また、血管外病変の比較的軽微な症例では、他の大動脈瘤・解離疾患やエーラスダンロス症候群との鑑別がしばしば必要となる。そこで本研究では、鑑別診断に有効な臨床データの蓄積と分析を行う。

一方、いずれの疾患においても、遺伝学的検査における病的変異の検出が、国際的診断基準の一項目となっていることから、鑑別診断のためにも遺伝子診断が有用であることは国際会議においても明言されている。また、これら2疾患は、高率に若年期に大動脈解離を発症することから、2015年より国の指定難病として認定されているが、その認定に際して、遺伝子診断が診断項目に含まれていることもあり、2016年（平成28年）4月の診療報酬点数改訂において、これらの疾患の遺伝学的検査が保険適応となった。しかし、遺伝子のサイズが大きく通常の解析法ではコストがかかりすぎることを理由に、遺伝子解析を請け負う臨床検査会社はない、というのが現状である。そこで、本研究で

は、かずさDNA研究所の小原収氏の協力をえて、次世代シーケンサーを用いた効率的な遺伝子解析技術の応用により、安価にかつ正確な解析法の検討を行う。

B. 研究方法

1) 患者臨床情報の収集と解析：国立循環器病研究センター結合織病外来受診患者および榊原記念病院遺伝外来受診患者を対象とした。同外来では、マルファン症候群類縁の結合織異常が疑われた患者について、臨床的所見、家族歴、遺伝子検査を含めた総合的な診断システムのもとに確定診断を行い、定期検査・投薬治療・遺伝カウンセリングを含めた全身管理を行っている。診断においては、成人は身体所見・家族歴および遺伝子診断を基本とし、小児は、家族歴と身体所見による診断を基本とし、必要に応じて遺伝子検査を併用した。なお、臨床所見の収集は、当院外来受診時の理学所見、定期的心エコー検査所見、CT画像所見を元に後方視的に行った。

さらに確定診断されたマルファン症候群およびロイス・ディーツ症候群の臨床所見および経過を解析し、特に、マルファン症候群との鑑別が重要とされるロイス・ディーツ症候群の臨床的特徴を抽出し、診療指針設定のために有用なデータを抽出した。

2) 遺伝子解析：国立循環器病研究センター分子生物学研究室では、従来、当院結合織病外来を受診した患者、および他院より解析を依頼された患者について、遺伝子解析の同意を得た上で血液を採取し、末梢血リンパ球より抽出したゲノムDNAを用いて遺伝子解析を行ってきた。今回の研究では、従来のエクソンPCR-直接シーケンス解析法やMLPA法に代わる新たな遺伝子解析法として、次世代シーケンサーを用い、候補遺伝子について一次的に解析する方法(NGS)の有用性について検討した。NGSに供するテンプレート作成法として、①21遺伝子1363領域を対象とし、イルミナ社のTruSeq Custom Ampliconシステム

にて複数のアンプリコンを同時PCR法にて一次的に増幅するマルチプレックスPCR解析、②Haloplexテクノロジーを用いて27遺伝子のライブラリーを作成するHaloplex解析、③イルミナ社のTruSightOneを用いた部分エクソーム解析、④イルミナ社のTruSeqを用いた全エクソーム解析、⑤アジレント社のCustom Probe (Sure Select)を用いたハイブリ濃縮法、を試み、SNV検出力、CNV検出力、解析費用、結果解析の簡便性の比較を行った。得られたデータについて、アンプリコンごとのカバレッジやリード数を検討し、その有用性を検討するとともに、検出された変異についてサンガー法を用いて確認を行い、解析エラーについても検討した。さらに、サンガー法による従来の解析法で遺伝子変異が検出された症例のうち、領域付近に存在するSNVやGC量などにより解析困難だった症例、およびMLPA解析を必要とした症例について、NGSの有用性を確認した。対象疾患としては、MFSとLDSだけでなく、これらの疾患との鑑別の可能性がある、他の大動脈疾患や結合織異常による疾患も含めた。

(倫理面への配慮)

本研究における患者検体を用いた遺伝子解析については、既に国立循環器病センターおよび榊原記念病院の院内倫理委員会の承認を得ており、施設および国などの指針を遵守し、書面によりインフォームドコンセントを受けて研究を実施するなど、倫理面への配慮を十分に行った。他院から遺伝子解析のみ依頼された患者については、依頼先の医療機関における倫理委員会の承認を得てから解析に臨み、また、臨床情報については、共通の患者情報シートにより情報収集をおこなった。なお、遺伝子解析はすべて連結可能匿名化の上で行われた。

C. 研究結果

1) LDS患者の臨床情報の収集と解析
国立循環器病研究センター研究所分子生

物学研究室で遺伝子解析により診断確定した LDS119 例のうち、大動脈瘤・解離についての詳細な情報が得られた 63 例について、臨床所見の検討を行い、MFS 患者所見との比較を行った。

(A) 診断時大動脈基部径

診断時に大動脈基部が未解離・未手術であった 56 例について、遺伝子型と基部径との比較を行った。

①18歳以上の成人例における原因遺伝子型別の基部径の平均値は、

*TGFBR1*変異(N=17) 42.0±10.1(mm)

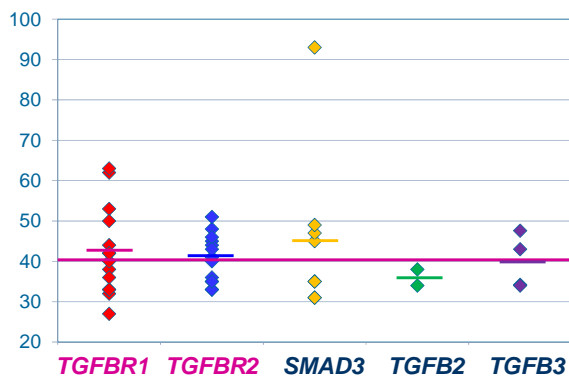
*TGFBR2*変異(N=15) 40.9±7.8(mm)

*TGFB2*変異 (N= 2) 36.0(mm)

*TGFB3*変異 (N= 4) 39.7±6.7(mm)

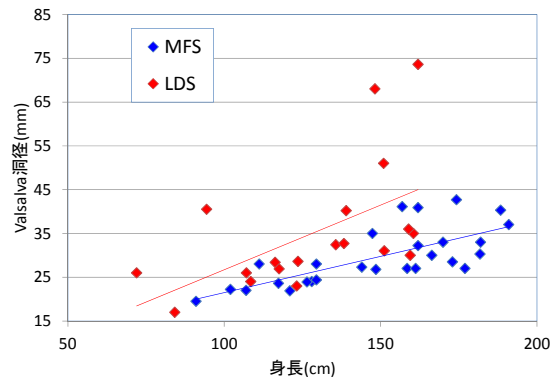
*SMAD3*変異 (N=17) 47.3±19.7(mm)

で有意差はなかった(図1)。また、MFS に比べても有意差はないものと推測された。



(図1) 初診時の大動脈基部径
(未解離成人例)

②17歳以下の小児例については、身長と基部径の相関を検討した。ほとんどの症例は MFS と変わりなかったが、一部の症例で MFS に比べ明らかな拡張を呈したため、全体としては、LDS で有意な拡張傾向が検出された(図2)。



(図2) 初診時の大動脈基部径(小児例)

(B) 大動脈解離発症年齢

63 例中 42 例で大動脈解離を発症したが、その年齢は、

*TGFBR1*変異(N=15) 37.6±10.4(y)

*TGFBR2*変異(N=17) 27.4±10.1(y)

*TGFB2*変異 (N= 2) 36.0(y)

*TGFB3*変異 (N=2) 42.0(y)

*SMAD3*変異 (N=17) 53.2±13.9(y)

であり、*TGFBR2* 遺伝子変異例で有意に若く、*TGFB3*, *SMAD3* 遺伝子変異例は、有意に高齢であった。

全体としては、

A型解離 (N=20) 34.1±11.3(y)

B型解離 (N=22) 37.5±15.0(y)

で、MFS との間で有意差は認めなかったが、16才以下での解離を4例(*TGFBR1*変異1例、*TGFBR2*変異3例)で認め、最少年齢は9歳(*TGFBR2*変異)であった。

(C) 大動脈解離発症時基部径

大動脈解離発症時に大動脈基部径が計測可能であった13例について検討した。

上行解離 (N=3) 47.0±14.2 (mm)

下行解離 (N=10) 39.8±5.0 (mm)

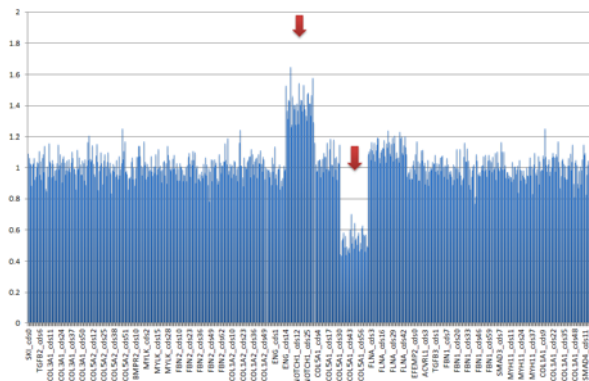
であり、下行解離の発症時の基部径は、MFS に比べると小さい傾向を認めた。さらに、このうち4例は基部径が35mm以下で解離を発症していた。MFS において基部径35mm以下で解離を発症するのは周産期の解離

発症例を除くときわめてまれであり、LDSに特徴的であると考えられた。

2) 遺伝子解析法の検討

Multiplex-PCR法、ハイブリ濃縮法、Haloplex法の比較においては、ハイブリ濃縮法、Haloplex法の二つにおいて、十分な精度が得られたが、Multiplex-PCR法では、一部のエクソンで十分なデータが得られず、データのばらつきが大きかった。ハイブリ濃縮法では、一部のGCコンテンツの多いエクソン領域のリード数が低い傾向があり、それについては、PCR+サンガー法による解析で補完する必要があった。

CNV解析では、ハイブリ濃縮法、Haloplex法の両者において、MLPA法と遜色のないデータが得られた。特に、マルファン症候群類縁疾患であるエーラスダロス症候群の解析では、MLPA法の確立していないCOL5A1領域において、ハイブリ濃縮法を用いたNGS解析により、COL5A1～NOTCH1領域の欠損および増幅を検出することができた。(図1)



また、NGSでは、「出力されるリード配列は、1つの核酸分子に由来する」という特徴があるため、ハプロタイプ解析が可能である。今回、身体所見よりマルファン症候群と診断された2名、ロイス・ディーツ症候群と診断された3名については、それぞれ、*FBNI*遺伝子および*TGFBR1/TGFBR2*遺伝子の病原性変異が検出されたが、その

うち、*TGFBR2*変異を有した一例においては、同一遺伝子内に二つのミスセンス変異を検出したが、ハプロタイプ解析により、両変異は、同一アレル上にあることが示され、片側アレルは正常であることが示された。

以上よりハイブリ濃縮法によるNGSによる遺伝学的検査の精度は、サンガー法とほぼ同程度あるいはそれ以上であり、CNV解析に関しても、MLPA法と同程度の検出力があることが示された。

3) LDSの新規原因遺伝子の同定

サンガー法による解析で原因変異が検出されなかった342症例についてイルミナ社のTruSeqを用いた全エクソーム解析のデータを解析したところ、発端者3名について*TGBF3*遺伝子変異を検出した。さらに家系解析を追加することにより、この変異がロイス・ディーツ症候群様の症状を呈する家系メンバー計8例で検出され症状を認めない家系メンバーでは検出されないなど、遺伝型・表現型相関をみとめることより、新規のロイス・ディーツ症候群の原因遺伝子であることと同定し、国際会議において発表し、海外の研究者とともに論文にまとめた。その後、この遺伝子を解析遺伝子に組み込んで設計したTruSeqCustom Ampliconシステムによる解析でも、同遺伝子変異によると考えられる新たな症例を1例みとめている。

D. 考察

MFSおよびLDSは、ともに生命予後に大きくかわる大動脈瘤・解離を高頻度で合併する遺伝性疾患であるが、血管外合併症、罹患血管の広がりや経過などにおいて、相互に異なる点も多いことから、患者管理においても遺伝子検査により鑑別診断を行うことが、新たなマルファン症候群の診断基準である改訂セント基準の中に明記されている。また、LDSについては、当初の*TGFBR1*および*TGFBR2*の二つの原因遺

伝子のみならず、ここ数年の間に他のTGF- β シグナル伝達系の遺伝子である *TGFB2*、*SMAD3*、*TGFB3* も原因遺伝子として同定されてきた。原因遺伝子ごとに臨床症状や経過に違いはあるも、それぞれの患者数は現時点では非常に少ないため、臨床症状と遺伝子型の相関については十分に解析されてはならず、症例の蓄積が求められている。そこで本研究では、通常のエクソンPCR-直接シーケンス解析法やMLPA法を用いて、変異の同定が困難であった症例について、次世代シーケンサーを用いた、全エクソーム解析、Haloplex解析、TruSightOne解析、Custom Amplicon解析など、各種の解析法をためし、検出力の向上を図った。その結果、*FBN1*遺伝子に変異については、従来法で検出できなかったゲノム変異が7例で検出された。その他、他の原因遺伝子の変異も11例で同定された。初回のスクリーニングで検出されなかった原因は、プラーマー領域の低頻度SNPの存在で片アレルしか増幅されなかったことが示されており、変異が同定されない場合は、他の解析法を併用することにより検出率が上がることが示された。

臨床症状との相関については、小児LDSでは、MFSに比し、基部径の拡張傾向が強い症例が一部にあることが示されたが、個体差が大きく、成人LDSでは、全体としての有意差は認めなかった。

ただし、LDSでは、①小児期の解離例が存在すること、②約半数(6/13)は基部径が40mm以下で下行解離を発症していること、③解離時の基部径が35mm以下でも下行解離を発症する例が複数存在したこと、が示され、LDSでは、MFS以上に解離傾向が強いことが示された。

臨床応用を目指した関連疾患の効率的な遺伝学的検査システムの構築については、NGSによる遺伝学的検査法の比較を行った。Haloplex法は、シーケンス解析、

CNV解析ともに良好な結果が得られたが、一検体あたりの解析コストの削減が難しく、保険検査での解析への採用は困難と判断した。ハイブリッド濃縮法によるNGSによる遺伝学的検査の精度は、サンガー法とほぼ同程度あるいはそれ以上であり、CNV解析に関しても、解析プログラムさえ整えばルーチン解析として組み込むことは可能であり、臨床応用も十分であると判断された。ただし、一部の領域については、十分なリード数が確保できないものがあり、それについては、あらかじめPCRサンガー解析で補うことが必要であるが、それを加えても、低コストでの解析が可能であり、臨床検査として十分成り立つと思われた。

E. 結論

マルファン症候群 (MFS) およびロイス・ディーツ症候群 (LDS) は、ともに、クモ状指・側弯・胸郭異常・扁平足などの骨格症状、大動脈瘤/解離などの心血管症状などをはじめ全身性に多彩な表現型を呈する常染色体優性遺伝性の疾患であるが、動脈病変の分布と進行度、眼病変、合併症などで相違点があり、治療方針や予後を考える上でも鑑別がしばしば必要となる。今回の研究でも、LDSでは、MFSより解離傾向が強いことが明らかとなり、患者管理の上でも、両者の鑑別は重要であることが示された。

また、NGS手法を用いた新規の遺伝学的検査法も検討したが、本研究により、臨床応用にたるものであることが示された。今後、さらに症例を増やし、検査精度の検討をするとともに、genotype-phenotype解析による臨床像の検討を行い、早期診断・早期介入に結びつけることが望ましい。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Morisaki H, morisaki T:Loeys-Dietz syndrome. *Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery* 30: 232-238, 2014.
- 2) Nishida K, Tamura S, Yamazaki S, Sugita R,

- Yamagishi M, Noriki S, Morisaki H: Postoperative mitral leaflet rupture in an infant with Loeys-Dietz syndrome. *Pediatr Int* 56: e82-85, 2014.
- 3) Handa T, Okano Y, Nakanishi N, Morisaki T, Morisaki H, Mishima M: BMP2 gene mutation in pulmonary arteriovenous malformation and pulmonary hypertension: a case report. *Respir Investig* 52: 195-198, 2014.
 - 4) Ishiwata T, Terada J, Tanabe N, Abe M, Sugiura T, Tsushima K, Tada Y, Sakao S, Kasahara Y, Nakanishi N, Morisaki H, Tatsumi K: Pulmonary arterial hypertension as the first manifestation in a patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Intern Med* 53: 2359-2363, 2014.
 - 5) Komiyama M, Ishiguro T, Yamada O, Morisaki H, Morisaki T: Hereditary hemorrhagic telangiectasia in Japanese patients. *J Hum Genet* 59: 37-41, 2014.
 - 6) 森崎裕子: 遺伝性循環器疾患における遺伝子医療の現状. *医学のあゆみ* 250: 365-370, 2014.
 - 7) 森崎裕子: Loeys-Dietz 症候群, Shprintzen-Goldberg 症候群, 神経症候群 (第2版) IV. 黒澤健司 (ed): 日本臨床社, 598-601, 2014.
 - 8) 森崎裕子: 循環器領域の遺伝カウンセリング. *日本遺伝カウンセリング学会誌* 35: 73-76, 2014.
 - 9) 森崎裕子, 森崎隆幸: Loeys-Dietz 症候群. *日本小児循環器学会雑誌* 30: 232-238, 2014.
 - 10) Bertoli-Avella AM, Gillis E, Morisaki H, Verhagen JM, de Graaf BM, van de Beek G, Gallo E, Kruithof BP, Venselaar H, Myers LA, Laga S, Doyle AJ, Oswald G, van Cappellen GW, Yamanaka I, van der Helm RM, Beverloo B, de Klein A, Pardo L, Lammens M, Evers C, Devriendt K, Dumoulein M, Timmermans J, Bruggenwirth HT, Verheijen F, Rodrigus I, Baynam G, Kempers M, Saenen J, Van Craenenbroeck EM, Minatoya K, Matsukawa R, Tsukube T, Kubo N, Hofstra R, Goumans MJ, Bekkers JA, Roos-Hesselink JW, van de Laar IM, Dietz HC, Van Laer L, Morisaki T, Wessels MW, Loeys BL: Mutations in a TGF-beta ligand, TGFBI3, cause syndromic aortic aneurysms and dissections. *J Am Coll Cardiol* 65: 1324-1336, 2015.
 - 11) Regalado ES, Guo DC, Prakash S, Benseñ TA, Flynn K, Estrera A, Safi H, Liang D, Hyland J, Child A, Arno G, Boileau C, Jondeau G, Braverman A, Moran R, Morisaki T, Morisaki H, Pyeritz R, Coselli J, LeMaire S, Milewicz DM: Aortic Disease Presentation and Outcome Associated With ACTA2 Mutations. *Circ Cardiovasc Genet* 8: 457-464, 2015.
 - 12) Akazawa Y, Inaba Y, Hachiya A, Motoki N, Matsuzaki S, Minatoya K, Morisaki T, Morisaki H, Kosaki K, Kosho T, Koike K: Reversible cerebral vasoconstriction syndrome and posterior reversible encephalopathy syndrome in a boy with Loeys-Dietz syndrome. *Am J Med Genet A* 167a: 2435-2439, 2015.
 - 13) Komiyama M, Terada A, Ishiguro T, Watanabe Y, Nakajima H, Yamada O, Morisaki H: Neuroradiological Manifestations of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia in 139 Japanese Patients. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 55: 479-486, 2015.
 - 14) 森崎裕子: Ehlers-Danlos 症候群、Marfan 症候群. *小児内科* 47: 308-312, 2015.
 - 15) 森崎裕子: Marfan 症候群, 今日の小児治療指針. 水口雅, 市橋光, 崎山弘 (eds), 医学書院, Tokyo, 188-189, 2015.
 - 16) 森崎裕子: 肺高血圧症の原因遺伝子. *血栓と循環* 23: 208-211, 2015.
 - 17) 森崎裕子, 森崎隆幸: 肺動脈性肺高血圧の新たな罹患関連遺伝子. *Annual Review 循環器* 2015. 小室一成, 佐地勉, 坂田隆造, et al (eds), 中外医学社, Tokyo, 8-13, 2015.
 - 18) 森崎裕子, 森崎隆幸: 多因子遺伝. *産婦人科の実際* 64: 279-284, 2015.
 - 19) Morisaki T, Morisaki H: Genetics of hereditary large vessel diseases. *J Hum Genet* 61: 21-26, 2016.
 - 20) Oda H, Sato T, Kunishima S, Nakagawa K, Izawa K, Hiejima E, Kawai T, Yasumi T, Doi H, Katamura K, Numabe H, Okamoto S, Nakase H, Hijikata A, Ohara O, Suzuki H, Morisaki H, Morisaki T, Nuno H, Hattori S, Nishikomori R, Heike T: Exon skipping causes atypical phenotypes associated with a loss-of-function mutation in FLNA by restoring its protein function. *Eur J Hum Genet* 24: 408-414, 2016.
 - 21) Ishiwata T, Tanabe N, Shigeta A, Yokota H, Tsushima K, Terada J, Sakao S, Morisaki H, Morisaki T, Tatsumi K: Moyamoya disease

- and artery tortuosity as rare phenotypes in a patient with an elastin mutation. *Am J Med Genet A* 170: 1924-1927, 2016.
- 22) Miyake R, Fujino T, Abe K, Hosokawa K, Ohtani K, Morisaki H, Yamada O, Higo T, Ide T: Pulmonary arterial hypertension associated with hereditary hemorrhagic telangiectasia successfully treated with sildenafil. *Int J Cardiol* 214: 275-276, 2016.
 - 23) Yoshida A, Morisaki H, Nakaji M, Kitano M, Kim KS, Sagawa K, Ishikawa S, Satokata I, Mitani Y, Kato H, Hamaoka K, Echigo S, Shiraishi I, Morisaki T: Genetic mutation analysis in Japanese patients with non-syndromic congenital heart disease. *J Hum Genet* 61: 157-162, 2016.
 - 24) 森崎裕子: マルフアン症候群、ロイス・ディーツ症候群. *日本小児科学会雑誌* 120: 1579-1586, 2016.
 - 25) 森崎裕子: 遺伝性肺動脈性肺高血圧症. *Pulmonary Hypertention Update* 2: 42-46, 2016.
 - 26) Aoki R, Srivatanakul K, Osada T, Hotta K, Sorimachi T, Matsumae M, Morisaki H: Endovascular treatment of a dural arteriovenous fistula in a patient with Loeys-Dietz syndrome: A case report. *Interv Neuroradiol* 23: 206-210, 2017.
 - 27) 森崎裕子: 遺伝カウンセリングが必要な循環器疾患と実際. *HeartView* 21: 433-439, 2017.
 - 28) 森崎裕子, 森崎隆幸: 遺伝性大動脈疾患: NGS 時代の遺伝子診断. *日本血栓止血学会誌* 28: 41-49, 2017.
2. 学会発表
- 1) Morisaki H: TGF- β signaling and aortic/pulmonary arterial diseases 第 59 回日本人類遺伝学会 (東京) 2014.11.22.
 - 2) Morisaki H, Morisaki T: TGFB3 pathogenic mutations cause MFS/LDS phenotypes and aortic aneurysms in 3 Japanese families. 9th International Research Symposium on Marfan Syndrome and Related Disorders. 2014.9.26. (Paris. France)
 - 3) Morisaki T, Morisaki H: Genetic analysis of Japanese young-onset or familial thoracic aortic aneurysm and/or dissection. 9th International Research Symposium on Marfan Syndrome and Related Disorders. 2014.9.26. (Paris. France)
 - 4) Morisaki H, Yoshida A, Yamanaka I, Sultana R, Oda T, Tanaka H, Sasaki H, Minatoya K, Matsukawa R, Tsukube T, Kubo N, Morisaki T: TGFB3 pathogenic mutations cause MFS/LDS phenotypes and aortic aneurysms in 3 Japanese families. 64th Annual Meeting of American Society of Human Genetics. (San Diego, USA): 2014.10.18-22.
 - 5) 森崎裕子. 循環器領域の遺伝カウンセリング 第 38 回日本遺伝カウンセリング学会総会 教育講演. (大阪) 2014.6.24.
 - 6) Morisaki H, Horiuchi M, Yoshimatsu J, Yokoyama T, Iwasa M, Takahashi Y, Kawazu Y, Okamoto N, Morisaki T: Connective tissue disorders presenting severe arterial tortuosity in the perinatal period 65th Annual Meeting of American Society of Human Genetics. (Baltimore, USA) : 2015.10.6-10.
 - 7) 森崎裕子, 堀内緑, 吉松淳, 横山岳彦, 岩佐 充二, 高橋喜子, 河津由紀子, 岡本伸彦, 吉田晶子伊田和史, 森崎 隆幸: 幼児期以前に大動脈蛇行を認めた先天性結合織異常症の臨床像の検討 第 60 回日本人類遺伝学会 (東京) 2015.10.14-17.
 - 8) 森崎裕子, 白石公, 森崎隆幸: 血管型エーラス・ダンロス症候群; 小児期・青年期での臨床像の検討 第 51 回 日本小児循環器学会 (東京) 2015.7.16
 - 9) 森崎裕子: 遺伝性大動脈瘤・解離の遺伝子診断 第 46 回日本心臓血管外科学会 (特別講演) (名古屋) 2016.2.16
 - 10) Morisaki T, Yoshida A, Watanabe T, Ida K, Sasaki H, Oda T, Tanaka H, Minatoya K, Morisaki H : Familial Thoracic Aortic Aneurysms and Dissections (FTAAD) with ACTA2 Mutation in Japanese. The 13th International Congress of Human Genetics, (Kyoto) Apr3-7, 2016
 - 11) Morisaki H, Watanabe T, Yoshida A, Ida K, Sasaki H, Minatoya K, Morisaki T: Genetic Aortopathy due to Gene Mutations Related and Not-related to TGF- β Signal Pathway in Japan 66th Annual Meeting of American

Society of Human Genetics.(Vancouver,
Canada) : 2016.10.18-23.

G. 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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
総合研究報告書

データベースの構築、疫学・生物統計学、ウェブサイトによる公開、
倫理的な共通基盤のバックアップ

研究分担者 増井徹
慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター 教授

研究要旨

難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)「国際標準に立脚した奇形症候群領域の診療指針に関する学際的・網羅的検討」の課題の中で、情報公開における共通基盤についての検討を行っている。近年のコンピュータ、インターネットによる情報流通と、情報の集積と紐付による Big Data 化の動向の中で、新しい個人情報保護の枠組みが必要という意味が高まり、日本、欧米、国際的に個人情報保護の体制整備のための動きが2010年ごろより胎動を始めていた。2016年は国際的にも動きの大きな年であった。日本、EU、そして米国でヒトを対象とした研究や情報共有の基盤となる個人情報保護体制について、最終文書が公表された。ただ、幸いなことに、三極ともに、初期に懸念された現行体制との大きな違いは導入されない形となった。詳細については今後施行の実態に中で明らかになっていくので、それを追跡していく必要がある。

A. 研究目的

国際的な診療システムの構築のためにはデータソースである個人の尊厳と基本的人権を守り、インフォームド・コンセントや匿名化した個人由来情報の共有が必須である。そこで、国際的に連携して動くための Minimum Requirements 作定のための基礎情報の収集と検討を行う。

B. 研究方法

学会、研究会、セミナー及び文献調査によって情報を収集し、匿名化した個人由来情報の流通と利用についての情報を収集する。

(倫理面への配慮)

本研究における個人情報への配慮は必要ない。また、研究倫理指針等の適応範囲にも当たらないので、倫理審査の必要もない。しかし、倫理指針等の研究倫理に関する情報は重要な研究対象である。

C. 研究結果

1. 米国における動向

米国では1991年に成立した Common Rule といわれる「人を対象とした医学研究に関する連邦規則」の改訂を開始した。2011年に提

出された Advanced Notice of Proposed Rulemaking (ANPR)

(<http://www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/anprm2011page.html>) に対する意見をまとめて、2015年9月8日に500ページに及ぶ Notice of Proposed Rulemaking (NPRM) を発表した

(<http://www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/regulations/nprmhome.html>)。

この改定に関しては ISBER (International Society for Biological and Environmental Repositories) の Science Policy Committee の委員として議論をフォローした。2016年1月6日がコメントの締め切りであったが、以下の2点について議論をした。

- ① 同意の必要性が強調されているのだが、既存試料についてどこまでそれを求めるかが明確ではないので、混乱をきたす可能性がある。或いは既存試料の多くが利用不可能になる可能性がある。
- ② 一方で、包括同意が一旦得られれば、そのあとの自由度が高すぎる点への注意喚起が必要である。

これらの課題に従って NPRM に対する意見書を提出した。

そして、オバマ政権の最後 2017 年 1 月 19 日に **New Rule** を官報に公表した。このルールは研究参加者の自律を尊重しつつ、特に軽微な医学研究に対する不必要な事務負担を軽減し、医学研究を活性化することを目指しているとされている。変更事項の概略は以下である。

- 研究対象者に対する説明は研究の概要を理解しやすいものとし、参加者の決定を支えるものとする。
- 多施設共同研究を活性化する可塑性のある倫理委員会の運用。(single IRB の推奨)
- 既存の個人識別可能な試料と情報の利用に関しては、倫理委員会の承認を得る或いは、匿名化して使用(従前)。
- 新規の除外項目を設けた。特に HIPPA の保護があれば、個人の情報の 2 次利用の円滑化。
- 参加者への利益の少ない監査の廃止。
- 連邦助成で行われる臨床研究の説明同意文書の Web 上での公開。

2015 年提案文書からの重大な変更点。

- 匿名化された試料を **Common Rule** の対象から外した。それにより、従前の実施が可能。
- NPRM が提唱した「除外規定」が明確でないので、削除した。
- 連邦助成を得ていない臨床研究に適応しない。
- NPRM で提唱された新規の個人情報保護の考えかたを削除し、従前とした。
- 同意の放棄に対する厳しい考え方を採用しなかった。

これらの変更により、米国の **Common Rule** は既存試料の取扱いについて、ほぼ従前どおりとなった。しかし、実際に適応が始まった場合に何が起きるのか、注意深く観察する必要がある。

2. EU 圏での個人情報保護の動向

EU では 2013 年から本格的な個人情報保護枠組みの検討が行われている。1995 年の個人情報保護指令が現在の環境にとって古くなったこと。また、2015 年夏に米国の個人情報保護が不十分であるという EU 判決があり、混乱をきたしている。EU の枠組みは一応の決着が 2015 年 12 月についたという。

この改正 EU 法は 2016 年 4 月に承認手続きが終わり、5 月の官報で公表され、2018 年 5 月に施行されることとなった。

今回の改訂は、2015 年 12 月に落ち着くまで医学研究界が強くその改正に働きかけた。

その中心にいたのは **Wellcome** 財団である。このように、研究者たちが法律の策定過程にロビー活動を行う伝統がヨーロッパにはある。この活動はただ法律を自分たちの研究が行いやすい方向での検討へと導いただけではなく、研究者の自律と連携を育てるのに役立ったと考えられる。

本 EU 法の改正も米国の場合の同じく、大変に厳しい個人情報保護の提案から出発し、これでは研究ができないという危機意識の中での交渉が続き、結局は従前の取扱いから大きく違うものではなくなった。例えば、同意のない匿名化された人由来情報の取り扱いについては、研究者側にとっては従来程度の負担となるという見通しが立ったようである。

英国を主な情報源として調査を進めたが、昨年の英国の脱退で、調査が難しくなった。現状では英国も **EUGDPR** と同様の体制を引くと予想されている。また、英国からの EU 動向の情報も今後利用できると思う。

3. 日本における研究倫理指針の

日本の個人情報保護法は 2015 年 9 月に改正され、その施行を控え個人情報保護と匿名化された情報の研究利用等に関する議論が活発になっている。現在盛んなのはゲノム情報が個人識別符号、要配慮情報となるかという点に絞られている。しかし、医学研究のことを考えると、ゲノム情報だけでなく、診療情報全般の研究利用に関する議論は不足している。

2016 年 4 月から 9 回の経済産業省、文部科学省、厚生労働省による「医学研究等における個人情報の取扱い等に関する合同会議」が開催され、2018 年 2 月 28 日に「人を対象とした医学系研究の倫理指針」と「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」の改正版が公表された。その後、それぞれのガイドラインと **Q and A** が公表された。

その間、2016 年 9 月 22 日から 10 月 21 日にパブリックコメントが行われた。コメントは両指針で、約 2,000 件、回答が 450 頁という膨大なものとなった。

理由については、いろいろな意見があるが、パブリックコメント前の事務局が示した個人情報保護法の適応が、パブリックコメント後に緩和され、施行され実施例が出そろいまで、いろいろと不透明なところはあるが、従前の実施状況の大きな変更は要求しない形で改正が終了した。

厳しい個人情報保護の適応から出発して、現実的な線で落ち着くのは、他の国と同様である

が、それぞれの国での動きの理由は同じであったのだろうか？今後の解明が待たれる。というのは、緩和の理由は、今後のそれぞれの地域での医学研究への法律の関わりに大きく影響するからである。

4. 国際的動き

CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences) は2002年に公表した International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects の改訂委員会を立ち上げている。

2002年の指針の改訂版は、2017年2月に公表された。特に、開発途上国、社会的弱者を対象とした研究へ対応、健康情報を利用する Big Data 研究なども視野に入れて検討された。そのために、題名も “Guidelines for Health-Related Research Involving Human Subjects” と変更された。

<http://www.cioms.ch/index.php/12-newsflash/400-cioms-international-ethical-guidelines>

本指針は国際共同研究において、施策の根拠として利用可能である。

D. 考察

本研究期間中の個人情報保護、敷いては情報公開、共有に関する動きは激烈であった。1980年のOECD原則に沿った厳しい個人情報保護の姿勢が医学研究を押しつぶす勢いで立ち上がり、それらが、欧州、米国、日本ともに従来のやり方から大きな変化のない形で落ち着いた経過は、1980年の原則では現在の個人情報の共有と保護を支ええないということを明確にしたのだと考えている。これが、最終的に人類の在り方、或いは個人の権利、保護の在り方の変化を意味するのかどうかは、今後の評価による。このように保護されるべき個人情報と考えられているものの中で、個人の間で0.1%しか変化がないといわれる遺伝情報の持つインパクトが本当の意味で議論されるのは、「個人」と言われるものの位置づけの変化に掛かるのかもしれないが、今後もまだくすぶる可能性があることは述べておきたい。特に日本における「個人識別符号」の定義がどのような課題として情報共有の表現型に影響するか、注意深く経過を観察する必要はある。

E. 結論

現在世界中で、医学研究における個人情報保護の枠組みが出そろった。日本もEUの動きをフォローする必要がある、EUの動きによっては日本の法律の改正を行うとしている。

細かい点でのくいちがいが明らかになるのは、施行されて、実施例が固まってきてからとなろう。この分野の動向について、目の離せない状況が続いている。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 増井徹 国内外におけるバイオバンクの整備と倫理的課題、産科と婦人科 83(6): 687-694, 2016
- 2) 増井徹 5章 「バイオバンク」という活動の起源と未来—ヒトの生物学としての医学研究を支える基盤 科学技術に関する調査プロジェクト 調査報告書 ライフサイエンスのフロンティア-研究開発の動向と生命倫理 p277-291, 2016
- 3) 増井 徹, 遺伝情報の共有性が生む課題, 三田評論, 2015年10月号 33-38.
- 4) 楠博文、坂手龍一、中谷知右、増井徹、武井貞治、希少疾病・難病治験の現状(第1報) - 医療現場の意識調査、Clinical Research Professionals, 2015. 4、15 - 24.
- 5) 中谷知右、楠博文、坂手龍一、武井貞治、増井徹、希少疾病・難病治験の現状(第2報) - 製薬企業の意識調査、Clinical Research Professionals, 2015. 6、5 - 14.

2. 学会発表

- 1) Tohru Masui, Realizaing Genomic Medicine in Japan: Role of Ethics Committee in Academic/Corporate Collaboration. Symposium 4B Towards Precision Medicine: Facilitating the Ethical Collections and Use of Specimens in Industry-Sponsored Projects. ISBER, Berlin, April 8, 2016. 海外
- 2) 増井徹 将来の未知の医学研究を支える同意の在り方. 第2回クリニカルバイオバンク研究会シンポジウム 「バイオバンクの倫理と同意の在り方」2016年7月24日 札幌
- 3) Tohru Masui Supporting Stem cell research and practice in Japan. EUCelEX Project: Final International Conference. September 22, 2016, Paris. 海外

- 4) 増井徹 バイオバンクと遺伝子診断の温故知新. 日本遺伝子診療学会第 23 回大会フォーラム企画シンポジウム：ゲノム医療実現の最近の話題 2016 年 10 月 7 日 東京.
- 5) Tohru Masui About the ethics in the use of human stem cells. International Stem Cell Banking: Current Hurdles and Progress. 2. Informed Consent/ Ethical issues of iPSC. In Soul, Korea, 2016, Oct19-20. 海外
- 6) 増井徹 生物資源の利用を活性化する場としてのデータベースとそれを支える国際標準化の動向. 第 39 回分子生物学会年、フォーラムセッション 1F3：モノ＋コト：バイオリソースとデータが拓く今後の生命科学研究. 2016 年 11 月 30 日 横浜
- 7) Tohru Masui, Presentation of Japan: Ethical issues. In The 2nd meeting of ISO/TC 276/WG 2 “Biobanks and bioresources” in Shenzhen, China on 13th/14th April 2015.
- 8) Tohru Masui, Presentation from Japan: Japanese agenda on Biobanks and Biobanking, in the 2nd WG ISO TC 276 Meeting, WG2, in Tokyo, Japan, from 26 to 27 October 2015.
- 9) Tohru Masui, “What do we want?” Round Table Discussion 2: *Genome editing: current developments and challenges* in Sharing science, sharing values: the challenge of diversity. 3 décembre 2015, Toulouse, France
- 10) Tohru Masui, Biobank and biobanking in Japan, Our experience. In 2015 Symposium on Research Ethics in Biobanking The Ethics and Governance Council of Taiwan Biobank, Academia Sinica. Taiwan, Co-sponsor: IRB, Academia Sinica, Taiwan. November 6 to 8, 2015., Academia Sinica, Taipei, Taiwan
- 11) 増井徹 医療ビッグデータ時代の医学研究と臨床遺伝学の倫理的課題、第 60 回人類遺伝学会 シンポジウム4 オミックス・ビッグデータ解析による遺伝医学の推進、2015 年 10 月 15 日
- 12) 増井徹 教育講演 バイオバンクの倫理的基礎、第一回クリニカルバイオバンク研究会シンポジウムプログラム 2015 年 10 月 4 日 岡山大学
- 13) 増井徹、ISO 国際標準化－幹細胞との関わり ISO/TC 276 (Biotechnology)の状

況、第 2 回 JHUBB シンポジウム、2015 年 12 月 6 日、東京

- 14) 増井徹、Short History of Biobanks and Biobanking. 放射線影響研究所ワークショップ、2016 年 2 月 3 日、広島 ポスター発表

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
総合研究報告書

視覚器の異常を主徴とする奇形症候群に関する研究

研究分担者 仁科 幸子
国立研究開発法人国立成育医療研究センター 感覚器・形態外科部 眼科医員

研究要旨

先天素因による眼疾患は小児の視覚障害原因の第1位を占め、多くは病因不明で有効な治療法が確立されていない。先天眼疾患の内訳は多種多様であるが、いずれも全身疾患・奇形症候群に伴う比率が高い。さらに眼併発症として白内障、緑内障、網膜剥離を生じ重篤な視覚障害をきたすことが特徴である。眼異常のタイプや程度によっては、視力障害のほかに両眼視機能障害、視野異常、明暗順応障害、コントラスト視力低下、羞明など様々な視機能障害をきたすため、年齢ごとに眼症状に応じたケアが必要となる。

本研究では視覚器の異常を主徴とする奇形症候群を取り上げ、遺伝子変異陽性患者の臨床症状・合併症を国際標準形式により集積・登録した。CHARGE症候群、Stickler症候群、Loyes-Dietz症候群、WAGR症候群など遺伝子診断された奇形症候群の患者の臨床像を眼合併症を中心に解析した。さらに種々の先天眼疾患、奇形症候群における眼合併症と視機能障害について最新の機器を用いた網羅的かつ詳細な検査システムを用いて検討した。特に、視機能障害に密接に関与する網膜・黄斑部および視神経の形態と機能について、詳細に解析した。疾患特異的な臨床症状・合併症に基づき、眼科的管理を主眼とした年齢別診療指針を作成した。

本研究成果による診療指針は、遺伝専門医及び各科の小児専門医と連携をとって、患児の生涯にわたる視覚障害を軽減するために有用と考えられる。

A. 研究目的

先天素因による眼疾患は小児の視覚障害原因の第1位を占め、多くは病因不明で有効な治療法が確立されていない。先天眼疾患の内訳は多種多様で、前眼部形成異常から後眼部、視神経形成異常、全眼球に及ぶ異常まであり、程度もさまざまであるが、視覚障害をきたす両眼性の先天眼疾患は、いずれも全身疾患・奇形症候群に伴う比率が高い。

先天眼疾患の多くは視覚の感受性の高い乳幼児期に発症し、視覚刺激を遮断して弱視を形成するおそれがあるため、できるだけ早く発見して適切に対処する必要がある。治療手段のない疾患でも、保有視機能を評価して眼鏡による屈折矯正を行い、併発症の治療・管理につとめ、ロービジョンケアを早く開始することが患児の視機能の活用と全身の発達につながるため、視覚器の早期スクリーニングは非常に重要である。

眼異常のタイプや程度によっては、視力障害のほかに両眼視機能障害、視野異常、明暗順応障害、コントラスト視力低下、羞明など様々な視機能障害をきたすため、年齢ごとに

眼症状に応じたケアが必要となる。

さらに視覚器を含む奇形症候群では、成長期に眼併発症として白内障、緑内障、網膜剥離を生じ重篤な視覚障害をきたすことが特徴である。

本研究では視覚器の異常をきたす奇形症候群を対象として、眼症状・眼合併症を国際標準形式により集積してデータベース化すること、遺伝子診断に基づき分析を行うこと、疾患特異的な眼合併症と病態、視機能障害について、最新の機器を用いた網羅的かつ詳細な検査システムを用いて解析すること、年齢ごとの診療指針を作成することを目的とした。

B. 研究方法

1) 奇形症候群に伴う眼合併症の集積

本研究を遂行する慶應義塾大学臨床遺伝学センター・国立成育医療研究センター遺伝診療科において遺伝子解析を実施している各種奇形症候群のうち、視覚器の異常を主徴とする奇形症候群を取り上げ、遺伝子変異陽性患

者の臨床症状・合併症を国際標準形式により本研究班データベースに集積・登録した。

2) 奇形症候群における眼合併症の検討

Stickler症候群、Loyes-Dietz症候群など、遺伝子診断された奇形症候群の患者の臨床像について、眼合併症を中心に解析し、臨床診断基準について検討した。

3) 眼合併症と病態、視機能障害の検討

眼合併症の病態と視機能障害について、広画角デジタル眼底カメラ、蛍光眼底造影、光干渉断層計、網膜電図など最新の機器を用いた網羅的かつ詳細な検査システムによって検討を加えた。

4) 奇形症候群の年齢別診療指針の作成

Stickler 症候群の典型的な型 (タイプ 1) はⅡ型コラーゲン遺伝子 (COL2A1) の異常に起因し、小児期に失明に至る重篤な網膜剥離を起こす主要な原因である。全身及び眼科的管理に関し、年齢別診療指針を作成した。さらに様々な奇形症候群における眼合併症と視機能障害について分析し、眼科的管理に関し、年齢別診療指針を作成した。

(倫理面への配慮)

遺伝子変異解析はヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針を遵守して実施された。随時、慶應義塾大学臨床遺伝学センター・国立成育医療研究センター遺伝診療科、眼科において遺伝カウンセリングを提供した。眼科所見については、患者家族に十分な説明を行い、書面にて検査結果の二次利用について同意を得た。診療録の調査や選択された症例の解析にあたっては、匿名化し、個人が特定できないように配慮した。

C. 研究結果

1) 奇形症候群に伴う眼合併症の集積

CHARGE症候群、Stickler症候群、WAGR症候群など高頻度に眼異常を合併する奇形症候群を取り上げ、遺伝子変異陽性患者の臨床症状・眼合併症を検討して国際標準形式により本研究班データベースに集積・登録した。

2) 奇形症候群における眼合併症の検討

Stickler 症候群の典型的な型 (タイプ 1) は、眼症状として、強度近視、硝子体の液化と凝集、白内障、網脈絡膜変性、及び網膜剥

離の進行による高度の視力障害をきたすことが特徴的である。特に網膜剥離の発生頻度が50~70%と高率であり、失明の原因となる。同症候群では幼児期に網膜剥離をきたす症例もあり、成長期、成人に至るまで、眼科的管理を含む診療指針が必要である。

Loyes-Dietz 症候群 (LDS) は *TGFBR1*、*TGFBR2* を原因遺伝子とする結合組織疾患で、心血管病変や骨格異常に関し Marfan 症候群との関連が論議されているが、眼合併症についての報告はきわめて少ない。本研究において、長頭型頭蓋、広い額、両眼隔離、小顎症、咬合異常、外斜視を伴う特徴的な顔貌、心臓血管系異常 (心房中隔欠損、大動脈弁輪拡張、上室・心室期外収縮)、骨格系異常 (側弯症、クモ指症、屈指、足の変形、関節不安定、頭蓋骨早期癒合) に網膜剥離を生じた 12 歳女児に遺伝学的検査を行った結果、*TGFBR2* Y424H の新生突然変異による LDS と診断された。本症例の眼合併症を詳細に解析した結果、両眼の周辺部網膜に無血管領域と広汎な網膜硝子体変性を認め、右眼に多発性の網膜裂孔に伴う限局性の網膜剥離を認めた。しかし近視は軽度であり、水晶体偏位は認めなかった。Marfan 症候群と異なり、高度近視や水晶体偏位に対する早期治療は不要であり、一方小児期に周辺部網膜血管異常、網膜硝子体変性に起因する裂孔原性網膜剥離をきたすため厳重な管理が必要であることが示された。LDS と診断された際には、小児期の網膜剥離の早期発見・治療に重点を置く特異的診療指針が必要と考えられた。

3) 眼合併症と病態、視機能障害の検討

Septo-optic-pituitary dysplasia (中隔視神経異形成症)、WAGR 症候群など様々な奇形症候群の患者の眼合併症と病態について、解像度の高い最新の光干渉断層計 (optical coherence tomography: OCT)、広画角眼底カメラ・蛍光眼底造影、全視野網膜電図及び黄斑局所網膜電図 (electroretinogram: ERG) を導入して精密な形態・機能解析を行った。特に、視機能障害に密接に関与する網膜・黄斑部および視神経の形態と機能について、詳細に解析した。

Septo-optic-pituitary dysplasia に合併する視神経低形成 (ONH) では、正常コントロールと比較検討すると、OCT による形態解析で神経節細胞層を含む GCC (Ganglion

Cell Complex:神経線維層～内網状層)が薄く、全視野網膜電図(ERG)による機能解析で photopic negative response (PhNR) の振幅の低下があり ($p < 0.001$)、形態・機能ともに合致して網膜内層の形成不全が主体となる病態であることが示された。また網膜外層は視神経周囲と黄斑鼻側にて薄くなっていることが示された。さらに OCT による黄斑部の形態解析により様々な形態の黄斑異常・低形成が認められ、黄斑局所 ERG (黄斑部 15° , 10msec 刺激) による機能解析によって、a 波、b 波、PhNR の振幅低下を認めた。したがって、視神経低形成は黄斑の形成と機能に關与する病態であり、黄斑機能不全の程度が視機能予後に影響を及ぼすことが示唆された。

4) 奇形症候群の年齢別診療指針の作成

様々な奇形症候群の眼合併症・視機能障害について検討した。疾患特異的な臨床症状・合併症に基づき、新生児期、生後3ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、2歳、3歳、4～6歳、7～9歳、10～12歳、中学生、高校生、成人に区分し、年齢別診療指針を作成した。眼科的管理の主眼は、屈折異常、弱視・斜視の検出、眼瞼異常、白内障、緑内障、網膜剥離などの早期発見・治療、および視機能障害の早期評価とロービジョンケアである。保有視機能の発達を促す屈折矯正・弱視斜視治療の適応を考慮することは重要な眼科的課題である。年齢毎に適した乳幼児視力検査、精密屈折検査、細隙灯顕微鏡検査、眼底検査、屈折矯正の導入の方法と時期について検討し指針を作成した。

D. 考察

本研究班の目的を推進するために、視覚器の異常を主徴とする奇形症候群に対し、遺伝子変異陽性患者の臨床症状・合併症を国際標準形式により本研究班データベースに集積・登録し、さらに非典型例・類似疾患の解析を行い一定の成果を挙げた。

さらに奇形症候群における眼合併症と病態、視機能障害について、最新の機器を用いた網羅的かつ詳細な検査システムを用いて解析し、視機能の早期評価に有用な知見を得た。

各種の奇形症候群に対し、眼科的管理を主眼とした年齢別診療指針を作成した。年齢別全身管理に眼科的管理を加えた疾患特異的診

療指針を普及させることによって、生涯にわたり、視覚障害を回避・軽減するための医療の標準化が可能と考えられる。

E. 結論

本研究班の目的を推進するために、視覚器の異常を主徴とする奇形症候群を取り上げ、遺伝子変異陽性患者の臨床症状・合併症を国際標準形式によりデータベースに集積・登録した。Marfan症候群と類似のLoyes-Dietz症候群の臨床像・眼合併症を解析した。様々な奇形症候群における眼合併症と視機能障害について詳細に検討し、年齢別診療指針を作成した。本研究成果による診療指針は、遺伝専門医及び各科の小児専門医と連携をとって、患児の生涯にわたる視覚障害を軽減するために有用と考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Katagiri S, Nishina S, Yokoi T, Mikami M, Nakayama Y, Tanaka M, Azuma N. Retinal structure and function in eyes with optic nerve hypoplasia. *Sci Rep.* 2017 Feb 16;7:42480. doi: 10.1038/srep42480.
- 2) Nishina S, Katagiri S, Nakazawa A, Kiyotani C, Yokoi T, Azuma N. Atypical intravitreal growth of retinoblastoma with a multi-branching configuration. *Am J Ophthalmol Case Rep*, in press
- 3) Ozawa H, Yamane M, Inoue E, Yoshida-Uemura T, Katagiri S, Yokoi T, Nishina S, Azuma N. Long-term surgical outcome of conventional trabeculectomy for childhood glaucoma. *Jpn J Ophthalmol*, 2017 Mar 16. doi: 10.1007/s10384-017-0506-0. [Epub ahead of print]
- 4) Katagiri S, Tanaka S, Yokoi T, Hayashi T, Matsuzaka E, Ueda K, Yoshida-Uemura T, Arakawa A, Nishina S, Kadonosono K, Azuma N. Clinical features of a toddler with bilateral bullous retinoschisis with a novel *RS1* mutation. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 5: 76-80, 2017.
- 5) Yoshida-Uemura T, Katagiri S, Yokoi T, Nishina S, Azuma N. Different foveal schisis patterns in each retinal layer in eyes with hereditary juvenile

- retinoschisis evaluated by en-face optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 255 (4): 719-723, 2017.
- 6) Katagiri S, Yokoi T, Mikami M, Nishina S, Azuma N. Outer retinal deformity detected by optical coherence tomography in eyes with foveal hypoplasia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 254 (11): 2197-2201, 2016.
 - 7) Nakayama Y, Katagiri S, Yokoi T, Ui M, Nishina S, Azuma N. Successful scleral buckling of late-onset visual decrease in eye with retinal folds. *Doc Ophthalmol.* 133 (2): 145-149, 2016.
 - 8) Yaguchi Y, Katagiri S, Fukushima Y, Yokoi T, Nishina S, Kondo M, Azuma N. Electroretinographic effects of retinal dragging and retinal folds in eyes with familial exudative vitreoretinopathy. *Sci Rep.* 2016 Jul 26;6:30523. doi: 10.1038/srep30523.
 - 9) Yokoi T, Nishina S, Fukami M, Ogata T, Hosono K, Hotta Y, Azuma N. Genotype-Phenotype Correlation of the PAX6 Gene Mutations in Aniridia. *Human Genome Variation*, 2016, 3: 15052
 - 10) Katagiri S, Yokoi T, Nishina S, Azuma N. Structure and morphology of radial retinal folds with familial exudative vitreoretinopathy. *Ophthalmology.* 123(3): 666-668, 2016.
 - 11) Sarafino M, Trivedi RH, Levin AV, Wilson ME, Nucci P, Lambert SR, Nischal KK, Plager DA, Bremond-Gignac D, Kekunnaya R, Nishina S, Tehrani NN, Ventura MC. Use of the Delphi process in paediatric cataract management. *Br J Ophthalmol*, 100(5): 611-615, 2016.
 - 12) Yokoi T, Nakayama Y, Nishina S, Azuma N. Abnormal traction of the vitreous detected by swept-source optical coherence tomography is related to the maculopathy associated with optic disc pits. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 254: 675-682, 2016.
 - 13) Seko Y, Azuma N, Yokoi T, Kami D, Ishii R, Nishina S, Toyoda M, Shimokawa H, Umezawa A. Anteroposterior Patterning of Gene Expression in the Human Infant Sclera: Chondrogenic Potential and Wnt Signaling. *Curr Eye Res.* 42 (1): 145-154, 2017.
 - 14) Tanaka M, Yokoi T, Ito M, Kobayashi Y, Noda E, Matsuoka K, Nishina S, Azuma N. Three cases of rhegmatogenous retinal detachment associated with regressed retinoblastoma after conservative tumor therapy. *Retin Cases Brief Rep*, 2014, 8(3): 223-226.
 - 15) Yamane T, Yokoi T, Nakayama Y, Nishina S, Azuma N. Surgical outcomes of progressive tractional retinal detachment associated with familial exudative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol*, 2014, 158(5): 1049-1055.
 - 16) Narumi Y, Nishina S, Tokimitsu M, Aoki Y, Kosaki R, Wakui K, Azuma N, Murata T, Takada F, Fukushima Y, Kosho T. Identification of a novel missense mutation of MAF in Japanese family with congenital cataract by whole exome sequencing: A clinical report and review of literature. *Am J Med Genet A*, 2014, 164A(5): 1272-1276.
 - 17) 吉田 朋世、仁科 幸子、萬東 恭子、赤池 祥子、越後貫 滋子、横井 匡、東 範行：乳児内斜視早期手術後の両眼視機能。眼臨紀。10 (1): 58-63, 2017.
 - 18) 伊藤里美・仁科幸子：小児ロービジョンケア。眼科 58 (12): 1487-1492, 2016
 - 19) 仁科 幸子：内斜視に対する手術治療。眼科 特集斜視治療アップデート 58 (3): 251-257, 2016.
 - 20) 仁科 幸子：小児科医が知っておきたい小児眼科の知識—乳児期の斜視と両眼視機能—。東京小児科医会報 35 (1): 61-66, 2016.
 - 21) 八木橋めぐみ、仁科 幸子、萬東 恭子、鹿田 千尋、新保 由紀子、赤池 祥子、越後貫 滋子、上村 朋世、横井 匡、東 範行：先天眼疾患における両眼視機能。眼臨紀 8 (8): 564-570, 2015.
 - 22) 仁科 幸子：弱視。日本医師会雑誌 特集視覚障害の早期発見と治療 144 (9): 1791-1794, 2015.
 - 23) 仁科幸子：斜視・弱視診療と両眼視機能。眼科 2014 ; 56(2) : 292-297.
 - 24) 仁科幸子：網膜剥離術後の斜視。眼科手術 2014 ; 27(1) : 83-87.
 - 25) 仁科幸子：3D ビジュアルファンクション

トレーナー. 神経眼科 2014 ; 31(3) : 367-369.

2. 学会発表

- 1) Nishina S. Early detection and management of deprivation amblyopia. Invited speaker of the APSPOS Symposium “Common Problems in Pediatric Ophthalmology”. 31th APAO Congress, Taipei, Taiwan, 2016.3
- 2) Kondo H, Uchio E, Hayashi T, Nishina S. Azuma N, Kusaka S. Roles of Genes in Phenotypic Diversity and Interocular Asymmetry in Patients with Familial Exudative Vitreoretinopathy. 2016 Annual Meeting, Association for Research in Vision and Ophthalmology, Seattle, 2016.5.
- 3) 吉田朋世, 仁科幸子, 横井匡, 鹿田千尋, 萬東恭子, 赤池祥子, 越後貫滋子, 東範行. 乳児内斜視早期手術後の両眼視機能. 第72回日本弱視斜視学会総会・第41回日本小児眼科学会総会合同学会, 横浜, 2016.6
- 4) 細野克博, 仁科幸子, 宮道大督, 横井匡, 彦谷明子, 佐藤美保, 簗島伸生, 深見真紀, 東範行, 堀田喜裕. 次世代シーケンサーを用いたレーバー先天盲の1家系3症例の遺伝子変異解析. 第72回日本弱視斜視学会総会・第41回日本小児眼科学会総会合同学会, 横浜, 2016.6
- 5) 萬東恭子, 松岡真未, 新保由紀子, 赤池祥子, 越後貫滋子, 片桐聡, 吉田朋世, 横井匡, 仁科幸子, 東範行. 斜視を伴う小児に対する Spot Vision Screener の使用経験. 第57回日本視能矯正学会, 大阪, 2016.10
- 6) 富田匡彦, 横井匡, 吉田朋世, 高橋真理, 片桐聡, 仁科幸子, 東範行. 網脈絡膜コロボーマの Swept-Source 光干渉断層計像. 第70回日本臨床眼科学会, 京都, 2016.11
- 7) 高橋真理, 富田匡彦, 吉田朋世, 片桐聡, 横井匡, 仁科幸子, 東範行. 家族性滲出性硝子体網膜症の黄斑上膜に硝子体手術を行った4例. 第70回日本臨床眼科学会, 京都, 2016.11
- 8) 仁科幸子. 小児の神経眼科. 第70回日本臨床眼科学会, 京都, 2016.11
- 9) Yoshida T, Katagiri S, Yokoi T, Nishina S. Azuma N. Swept-Source OCT Images of Morning Glory Disc Anomaly and Allied Diseases. Distinguished Papers Symposium, 第55回日本網膜硝子体学会, 東京, 2016.12
- 10) 宮道大督, 仁科幸子, 細野克博, 横井匡, 倉田健太郎, 彦谷明子, 簗島伸生, 佐藤美保, 深見真紀, 堀田喜裕, 東範行. *RPGRIP1* 遺伝子異常による Leber 先天盲の1家系3症例の臨床像. 第55回日本網膜硝子体学会, 東京, 2016.12
- 11) Nishina S. Effectiveness of the Spot Vision Screener for Detecting Amblyopia Risk Factors in Young Children. Invited speaker of the Breakfast Symposia. 32th APAO Congress, Singapore, 2017.3
- 12) 細野克博, 仁科幸子, 倉田健太郎, 宮道大督, 横井匡, 簗島伸生, 深見真紀, 佐藤美保, 近藤寛之, 堀田喜裕, 東範行. Leber 先天盲の日本人患者に対する次世代シーケンサーを用いた遺伝子診断. 第121回日本眼科学会総会, 東京, 2017.4
- 13) 仁科幸子. 小児の斜視ケーススタディ～診断から手術まで. 第13回眼科手術の寺小屋, 東京, 2016.2
- 14) 仁科幸子. 子どもの眼疾患. 第31回ひとみすこやか研修会, 東京, 2016.3
- 15) 仁科幸子. 先天眼疾患の治療～両眼視の獲得をめざす～. 第41回大阪医科大学眼科セミナー, 大阪, 2016.3
- 16) 仁科幸子. 乳児期に発見したい眼疾患と対処法. Alcon Web カンファレンス～小児眼科関連～, 東京, 2016.3
- 17) 仁科幸子. 乳幼児の前眼部疾患の診かた. 第25回千葉臨床眼科フォーラム, 幕張, 2016.7
- 18) 仁科幸子. 小児の弱視早期発見の重要性～弱視スクリーニングの現状と今後の展望～0歳から見つけたい!小児の眼疾患と弱視. 第5回日本小児診療多職種研究会, 横浜, 2016.7
- 19) 仁科幸子. 乳幼児健診で気になる眼の病気～チェックすべき点と観察ポイント等. 第10回所沢市乳幼児健康診査医師講習会, 所沢, 2016.8
- 20) 仁科幸子. 乳幼児の前眼部疾患の診かた. 第6回山形眼科フォーラム, 山形, 2016.10
- 21) 仁科幸子. 未熟児網膜症の診断と治療の現状. The 2nd SCOOP Meeting, 浜松,

- 2017.1
- 22) 仁科幸子. 気をつけたい小児眼疾患・病診連携のポイント. 第12回西東京市眼科医会学術講演会, 西東京市, 2017.1
- 23) 仁科幸子. 病診連携 よくある眼底疾患—診断と治療のコンセンサス. 日本眼科医会第72回生涯教育講座, 東京, 2017.2
- 24) 仁科幸子. 病診連携 よくある眼底疾患—診断と治療のコンセンサス. 日本眼科医会第72回生涯教育講座, 神戸, 2017.2
- 25) 仁科幸子. 0歳から見つけたい!小児の眼疾患と弱視. 第550回葛飾区小児科医会講演会, 葛飾, 2017.3
- 26) 仁科幸子. 病診連携 よくある眼底疾患—診断と治療のコンセンサス. 日本眼科医会第72回生涯教育講座, 名古屋, 2017.3
- 27) 仁科幸子. Best of AAO 弱視斜視・小児・神経眼科. 第119回日本眼科学会総会, 札幌, 2015.4
- 28) 仁科幸子, 八木橋めぐみ, 萬東恭子, 鹿田千尋, 赤池祥子, 越後貫滋子, 上村朋世, 横井匡, 東範行. 先天性眼疾患における黄斑異常と両眼視機能. 第71回日本弱視斜視学会総会・第40回日本小児眼科学会総会合同学会, 神戸, 2015.6
- 29) 上村朋世, 八木橋めぐみ, 横井匡, 仁科幸子, 東範行. 急性網膜壊死が疑われた眼サルコイドーシスの一例. 第71回日本弱視斜視学会総会・第40回日本小児眼科学会総会合同学会, 神戸, 2015.6
- 30) 仁科幸子. 頭位異常. 第31回日本弱視斜視学会講習会, 神戸, 2015.6
- 31) 仁科幸子. 小児の神経眼科. 第69回日本臨床眼科学会, 名古屋, 2015.10
- 32) 上村朋世, 横井匡, 仁科幸子, 東範行. 両眼の収縮性乳頭周囲ぶどう腫の1例. 第69回日本臨床眼科学会, 名古屋, 2015.10
- 33) 小澤紘子, 山根みお, 上村朋世, 八木橋めぐみ, 片桐聡, 横井匡, 中山百合, 仁科幸子, 東範行. 小児の発達緑内障の治療成績に関する検討. 第69回日本臨床眼科学会, 名古屋, 2015.10
- 34) Katagiri S, Yokoi T, Nishina S, Azuma N. Detailed structure and morphology from retinal dragging to radial retinal folds associated with familial exudative vitreoretinopathy. Distinguished Papers Symposium 1, 第54回日本網膜硝子体学会, 東京, 2015.12
- 35) 仁科幸子. 乳幼児健診の現状. 東京23区小児の見えるを護る会, 東京, 2015.1
- 36) 仁科幸子. 先天性眼疾患の治療—両眼視の獲得をめざす—. 第2回雪明・新潟眼科フォーラム, 新潟, 2015.2
- 37) 仁科幸子. 先天性眼疾患と両眼視. 北海道大学大学院医学研究科眼科学分野リサーチカンファレンス, 札幌, 2015.3
- 38) 仁科幸子. 乳幼児の前眼部診療. 第18回川崎市眼疾患研究会, 川崎, 2015.5
- 39) 仁科幸子. 小児の斜視と弱視. 第48回町田市医師会学術講演会, 町田, 2015.6
- 40) 仁科幸子. 乳幼児の前眼部診療. 第257回長野県眼科医会集談会・第38回信州臨床眼科研究会, 松本, 2015.6
- 41) 仁科幸子. 先天性眼疾患の治療—両眼視の獲得をめざす—. 岩手眼科学術セミナー, 盛岡, 2015.7
- 42) 仁科幸子. 乳幼児健診での効果的な視覚スクリーニング. 日本小児科学会健康診査委員会, 東京, 2015.7
- 43) 仁科幸子. 注意したい小児の緑内障. 第7回小児眼科診療セミナー, 東京, 2015.9
- 44) 仁科幸子. 先天性眼疾患の治療—両眼視の獲得をめざす—. 第8回水道橋眼科フォーラム, 東京, 2015.10
- 45) 仁科幸子. 乳幼児の斜視弱視診療. 第3回眼科臨床勉強会 IN 宮崎, 宮崎, 2015.10
- 46) 仁科幸子. 弱視の診療. 東京都眼科医会卒後研修会, 東京, 2015.11
- 47) Nishina S. Intraocular Lens Implants in Young Infants with Congenital Cataract Should Be Avoided. Invited speaker of the Symposium “Controversies in Pediatric Ophthalmology” World Ophthalmology Congress 2014, Tokyo, Japan, 2014.4
- 48) Nishina S. Stereopsis in congenital ocular diseases. Invited speaker of APSPOS Symposium “Management of paediatric eye diseases: an Asia-Pacific perspective”, APGC-ISOHK 2014, Hong Kong, 2014.9
- 49) Yagihashi M, Nishina S, Manzoku K, Shikada C, Akaike S, Ogonuki S, Uemura T, Yokoi T, Azuma N. Binocular vision in patients with congenital ocular diseases. AAPOS-JAPO-JASA Joint Meeting in Kyoto, Japan, 2014.11
- 50) Yokoi T, Hosono K, Hotta Y, Nishina S, Azuma N. Mutations of the PAX6 gene in patients with aniridia. AAPOS-JAPO-JASA Joint Meeting in Kyoto, Japan, 2014.11

- 51) Uemura T, Nishina S, Yokoi T, Nakayama Y, Yagihashi M, Manzoku K, Akaike S, Ogonuki S, Azuma N. Surgical Outcomes of Strabismus with Microphthalmia. XIIth meeting of the ISA in Kyoto, Japan, 2014. 12
- 52) Nishina S, Miki A, Wakayama A, Yagasaki T, Fujikado T. Survey of Strabismus Surgeries in Japan. XIIth meeting of the ISA in Kyoto, Japan, 2014. 12
- 53) 仁科幸子. 小児白内障手術. 第 37 回日本眼科手術学会, 京都, 2014.1
- 54) 仁科幸子、東 範行、岡 明. 乳幼児健診における視覚スクリーニングの全国調査. 第 68 回日本臨床眼科学会, 神戸, 2014.11
- 55) 仁科幸子. 先天眼疾患と両眼視. シンポジウム 11 眼疾患と両眼視. 第 68 回日本臨床眼科学会, 神戸, 2014.11
- 56) 仁科幸子. 小児の神経眼科. 第 68 回日本臨床眼科学会インストラクションコース “やさしい神経眼科”, 神戸, 2014.11
- 57) 仁科幸子、横井 匡、東 範行、小崎里華、小崎健次郎. 小児期に裂孔原性網膜剥離をきたした Loyes-Dietz 症候群の一例. 第 58 回日本人類遺伝学会, 東京, 2014.11
- 58) 仁科幸子. 健診における医師・視能訓練士の関わり. シンポジウム 2 健診と学校保健を考える. 第 39 回日本小児眼科学会総会, 京都, 2014.11
- 59) 仁科幸子、萬東恭子、鹿田千尋、赤池祥子、越後貫滋子. ORTe による小児の検査. ランチョンセミナー3 “日本初の次世代両眼視機能検査・訓練装置 ORTe” 第 70 回日本弱視斜視学会総会, 京都, 2014.11
- 60) 仁科幸子. 小児の眼疾患. 川崎市医師会学校医部会 学術講演会, 川崎, 2014.5
- 61) 仁科幸子. 小児の斜視 手術方針の立て方. AOS 愛宕眼科手術フォーラム 2014 SPRING, 東京, 2014.5
- 62) 仁科幸子. 先天眼疾患の診断と管理. 平成 26 年度中国四国講習会, 岡山, 2014.7
- 63) 仁科幸子. 小児眼科の知識整理. 眼科臨床実践講座 2014, 東京, 2014.8
- 64) 仁科幸子. 乳幼児・小児の眼鏡処方. 2014 眼光学チュートリアルセミナー, 東京, 2014.8
- 65) 仁科幸子. 乳幼児の眼疾患～どうスクリーニングするか. 第 50 回調布小児科医学会研修会, 調布, 2014.9
- 66) 仁科幸子. 小児の弱視斜視と両眼視. 第 15 回 HOT, 東京, 2014.10
- 67) 仁科幸子. 小児の斜視と弱視. 東京都眼科医会卒後研修会, 東京, 2014.11
- G. 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

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

ワルデンブルグ症候群の遺伝学的背景と臨床像に関する研究

研究分担者 松永達雄

国立病院機構東京医療センター臨床研究センター 聴覚・平衡覚研究部 部長

研究要旨

ワルデンブルグ症候群は先天性難聴、色素異常、顔面奇形を主たる症状とする遺伝性疾患であり、症状からI-IV型（WS1、WS2、WS3、WS4）に分類される。本研究では原因遺伝子と難聴の特徴の関係を明らかにすることを目的とした。また、重篤な合併症の遺伝的原因と特徴の解明も目的とした。対象は臨床的特徴からワルデンブルグ症候群と考えられた21家系とした。臨床所見からの分類ではWS1が16家系、WS2が2家系、WS4が1家系で、分類不可が2家系であった。WS2あるいはWS4の原因遺伝子であるSOX10が6家系で最多であった。次いで、WS1の原因遺伝子であるPAX3と、WS2の原因遺伝子であるMITFがそれぞれ4家系であり、WS2あるいはWS4の原因遺伝子であるEDNRBが1家系であった。難聴の特徴として、PAX3とMITFは程度が正常から重度まで多様、左右差を認める頻度が高く、左右差も大きく、SOX10は両側重度の可能性が高い可能性が示唆された。WS1と臨床的に判断された症例の中には、PAX3以外の原因遺伝子の例が多いことが明らかとなり、日本人WS1患者では原因遺伝子としてPAX3変異以外の可能性も考えて遺伝子検査を行う必要が判明した。WSの神経症状は急性に一過性の発症する場合があることが示され、前駆症状および脳神経症状の発症を予測できる変異を認めた症例において、医学的対応の準備をしておくことの重要性と有用性が明らかになった。

研究協力者

務台英樹

国立病院機構東京医療センター臨床研究センター
聴覚・平衡覚研究部 研究員

難波一徳

国立病院機構東京医療センター臨床研究センター
聴覚・平衡覚研究部 研究員

奈良清光

国立病院機構東京医療センター臨床研究センター
聴覚・平衡覚研究部 研究員

A. 研究目的

ワルデンブルグ症候群は先天性難聴、色素異常、顔面奇形を主たる症状とする遺伝性疾患であり、国内患者数は約6000人である。症状からI-IV型（WS1、WS2、WS3、WS4）に分類される。WS1の診断基準は主症状（先天性感音難聴、前頭部白髪、毛髪の低色素、虹彩の色素異常、内眼角開離、第一近親者の罹患）を2つ、または主症状を1つと副症状（皮膚の低色素、眉毛癒合、広い/高い鼻根、長い鼻柱、鼻翼の低形成、早期

の白髪（30歳以下）を2つである。内眼角開離を認めないとWS2、WS1に四肢の筋骨格系の奇形を伴うとWS3、WS2にヒルシュスプルング病を伴うとWS4である。WS4に中枢神経系および末梢神経系の異常を伴う疾患はPCWHであり、WS2に伴うPCWSも報告されている。原因遺伝子としてWS1とWS3がPAX3、WS2がMITF、SNAI2、SOX10、未同定座位（1pと8p23）、WS4がEDNRB、EDN3、SOX10が知られている。

ワルデンブルグ症候群では難聴を呈する症例が多く、早期診断と治療によって良好な言語発達が可能となる。遺伝子検査に基づく分子遺伝学的分類から難聴の特徴を予想できると言語聴覚リハビリテーションを効果的に進めることができる。このため本研究では原因遺伝子と難聴の特徴の関係を明らかにすることを目的とした。

また、WS2、WS4の一部は重篤な脳神経障害や腸管障害など生命に関わる症状を発症する。脳神経障害や腸管障害への予防的対応が取られずに重症化する例、軽度の脳神経・腸管症状に気づかない例も多く、難聴も病態が多様であるため治療法の選択が遅れる例があるため問題とな

っている。このため、このような症例の検討による臨床的原因と臨床像の解明も目的とした。

B. 研究方法

対象は臨床的特徴からワルデンブルグ症候群と考えられた21家系とした。臨床所見からの分類ではWS1が16家系、WS2が2家系、WS4が1家系で、内眼角外方変位とHirschsprung病を持つ2家系は分類不可とした。

遺伝子検査は末梢血DNAを用いて臨床的特徴から予測される原因遺伝子を選びサンガー法で全エクソンとその境界部イントロン内の10塩基の配列を解析した。サンガー法解析の前にエクソーム解析を行い、変異を予め同定してから、サンガー法で検証する場合もあった。これらの解析で原因が判明しなかった遺伝子はMLPA法でCNV解析を追加した。

聴覚障害の評価は成人症例では純音聴力検査、小児症例では年齢に応じた乳幼児聴力検査の結果を検討した。他覚的聴力検査であるASSRおよびABRが実施されている症例では、これらの検査結果も検討した。難聴の程度は良聴耳の4周波数平均聴力で正常(0-20dB)、軽度(20-40dB)、中等度(40-70dB)、高度(70-95dB)、重度(95dB以上)に分類した。左右差は左右の聴力域値の差とした。

重篤な随伴症状に関しては、一過性に重篤な神経症状を発症したWS症候群の患者において、次世代シーケンサーを用いたエクソーム解析を実施して遺伝的原因を検討し、臨床像との関係を検討した。

C. 研究結果

遺伝子検査による確定診断は15家系20例であった。以下に遺伝子別に変異と聴覚障害の内訳を記す。

1. PAX3遺伝子変異症例

遺伝子変異は全欠失、ミスセンス変異、ナンセンス変異、フレームシフト変異が各1家系で、全例ヘテロ接合体であった。変異が同定された6症例の難聴の程度は良聴耳の判定では正常2例、軽度2例、中等度1例、重度1例であった。左右差は顕著であり、左右の耳で同定度は2例のみであり、正常と高度が1例、軽度と重度が3例(良聴耳の判定が中等度の1例含む、左右別と両耳の検査法が異なるため)であった。

2. MITF遺伝子変異症例

遺伝子変異は1アミノ酸欠失変異、フレームシフト変異、ミスセンス変異、ナンセンス変異が各1家系で、全例ヘテロ接合体であった。変

異が同定された7症例の難聴の程度は良聴耳の判定では正常3例、中等度1例、重度3例であった。左右差は正常2例の対側耳は高度、1例は両耳とも正常であった。重度2例は両耳とも同程度であった。1例では両耳でしか測定できていないため左右差は不明であった。

3. SOX10遺伝子変異症例

遺伝子変異はナンセンス変異が3家系、フレームシフト変異、ミスセンス変異が1家系、1つのエクソン全体の欠失が1家系で、全例ヘテロ接合体であった。変異が同定された6症例の難聴の程度は、良聴耳の判定では全員両耳とも重度であった。

4. EDNRB遺伝子変異症例

遺伝子変異はミスセンス変異が1家系で、ホモ接合体であった。変異が同定された1症例の難聴の程度は両耳とも重度であった。

5. 変異検出率

現時点ではまだ全ての解析を終了していないが、遺伝子変異が同定された家系はPAX3変異4家系、MITF変異4家系、SOX10変異6家系、EDNRB変異1家系であり、21家系中の15家系(71.4%)であった。

6. 日本人WS1症例におけるPAX3遺伝子変異の頻度

16家系で内眼角外方変異(W-index>1.95)を認めI型と診断したが、I型の原因遺伝子とされるPAX3変異は4家系のみで、これ以外の遺伝子変異としてMITF変異3家系、SOX10変異2家系、EDNRB変異1家系が認められた。Waardenburg症候群で内眼角外方変異を認めてもPAX3変異以外の可能性も考え原因遺伝子検索を行う必要があると思われた。

7. 重篤な随伴症状

初診時5カ月の男児において重篤な随伴症状を認めた。本児は、2800gで経膈分娩にて出生し、周産期経過に異常は認められなかった。生後2~3週間で間欠的に眼振を認めたが、2ヵ月までに自然消失した。生下時から音に対する反応がなく、当科へ紹介となった。難聴の家族歴はなかった。身体所見は、眼症状(虹彩異色)、神経症状(眼瞼下垂)、内眼角乖離を認めたが、四肢奇形や消化器症状は認めなかった。また受診時は未定頸であった。聴覚検査はAABRとDPスクリーナーはともに両側refer、ABRは両側105dBで無反応であった。側頭骨CTでは半規管低形成

や蝸牛回転不足など両耳に著明な内耳奇形を認めた。

その後、7ヵ月時により痙攣発作が出現した。症状出現当初は1回の発作は数秒で、1日に1回程度だったが2週間の間に回数、時間ともに増悪した。2週間後に4分間の全身性間代性痙攣発作を起こし、神経内科に緊急入院となった。脳波では明らかな異常所見は認めなかったが、てんかんの疑いが強いと診断されバルプロ酸Naの内服を開始した。バルプロ酸Na内服後に痙攣発作は消失した。さらに定頸も認め、徐々に運動発達遅滞は改善した。経過観察中に施行した脳MRIにおいて、8ヵ月時では髄鞘化遅延を認めたが、1歳6ヵ月時にはほぼ正常化していた。

本症例の臨床的特徴は、WS1を示唆する所見(内眼角乖離)とWS2を示唆する所見(内耳奇形、神経症状)のいずれも認められていた。原因検索のために、サンガー法、PCR-RFLP法および次世代シーケンサーを用いたエクソーム解析を施行した。この中に、ワルデンブルグ症候群の原因遺伝子であるXX遺伝子の新生突然変異(エクソン4のナンセンス変異)が含まれており、これが原因と考えられた。検証として実施されたサンガー法でも同変異が確認された。このため、本患者は臨床診断としてはWS1であるが、遺伝子診断からはWS2に神経症状を伴った病態であると考えられた。

D. 考察

現時点までに解析終了した範囲では、日本人ワルデンブルグ症候群の原因としては、WS2あるいはWS4の原因遺伝子であるSOX10が6家系で最多であった。次いで、WS1の原因遺伝子であるPAX3と、WS2の原因遺伝子であるMITFがそれぞれ4家系であり、WS2あるいはWS4の原因遺伝子であるEDNRBが1家系であった。それ以外の原因遺伝子であるSNAI1とEDN3は認めなかった。今後、原因の判明していない6家系残されており、これらの家系での網羅的解析により、この頻度の順番が変更となる可能性はあるが、現時点の目安が明らかになった。

また、WS1と臨床的に判断された症例の中には、PAX3以外の原因遺伝子の例が多いことが明らかとなった。このため、日本人ワルデンブルグ症候群の遺伝子診断においては、WS1の臨床分類であってもPAX3以外の遺伝子の可能性が高いことを認識して、検査を進める必要が示された。

遺伝的原因と聴覚との関係については、PAX3とMITFは、難聴程度は正常から重度まで様々であり、左右差も様々であった。SOX10は5例全例

で重度、両側性であり、本遺伝子変異の特徴である可能性が示唆された。EDNRBは1家系のための、一般化できる特徴づけには到らなかった。

重篤な随伴症状としての一過性の重篤な神経症状が認められた。これまでに報告されている神経症状を伴うWS症例では、症状は判明時から一定であり、悪化や改善を認めた報告はなかった。しかしながら本症例では急性に全身性間代性痙攣発作を発症し、治療により軽快するという経過を認めた。眼瞼下垂や軽度の痙攣発作といった軽度の神経症状を前駆症状として認めた場合は、重症化の可能性も考慮し後遺障害の予防に努めることが望ましいと考えられた。

また、遺伝子の切断変異が、最終エクソンの1つ前のエクソンの終端から上流側(開始コドン側)に50~55番目のヌクレオチドよりもさらに上流にあると、mRNA分解機構(nonsense mediated decay、以下NMD)が起これ、それより下流側の切断変異ではNMDは起こらない。このNMDの有無を分ける境界をNMD境界と呼ぶ。このようなNMDが起きない切断変異の場合は、異常タンパクの生成による優性ネガティブ効果により神経症状を発症する可能性があることが、WS2とWS4で知られている。本症例の切断変異は、エクソン4(最終エクソンの一つ上流のエクソン)の終端から上流側に50番目より下流に認められた変異であるため、神経症状を発症したと考えられた。

E. 結論

耳鼻咽喉科を受診したワルデンブルグ症候群が診断された患者では、SOX10、PAX3、MITF、EDNRBの順に頻度が高かった。難聴の特徴として、PAX3とMITFは程度が正常から重度まで多様、左右差を認める頻度が高く、左右差も大きく、SOX10は両側重度の可能性が高い可能性が示唆された。また、日本人ではWS1と臨床的に判断された症例の中には、PAX3以外の原因遺伝子の例が多いことが明らかとなり、日本人WS1患者では原因遺伝子としてPAX3変異以外の可能性も考えて遺伝子検査を行う必要がある。さらに、WSの神経症状は急性に一過性の発症する可能性があることが初めて示され、前駆症状を認めた場合には後の重篤な症状の発症に備えること、そして脳神経症状の発症を予測できる変異を認めた症例において医学的対応の準備をしておくことの重要性と有用性が明らかになった。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Masuda S, Namba K, Mutai H, Usui S, Miyanaga Y, Kaneko H, Matsunaga T*. A Mutation in the Heparin-Binding Site of Noggin as a Novel Mechanism of Proximal Symphalangism and Conductive Hearing Loss. *Biochem Biophys Res Commun* 2014; 447(3):496-502
- 2) Yamashita D, Sun G, Cui Y, Mita S, Otsuki N, Kanzaki S, Nibu K, Ogawa K, Matsunaga T*. Neuroprotective effects of cutamesine, a ligand of the sigma-1 receptor 1 chaperone, against noise-induced hearing loss. *J Neurosci Res* 2015; 93:788–795
- 3) Namba K, Mutai H, Takiguchi Y, Yagi H, Okuyama T, Oba S, Yamagishi R, Kaneko H, Shintani T, Kaga K, Matsunaga T*. Molecular impairment mechanisms of novel OPA1 mutations predicted by molecular modeling in patients with autosomal dominant optic atrophy and auditory neuropathy spectrum disorder. *Otol Neurotol* 2016; 37(4):394-402
- 4) Yamamoto N, Kanno A, Matsunaga T*.
- 5) Genetics of Inner Ear Malformation and Cochlear Nerve Deficiency.
- 6) In: Cochlear Implantation in Children with Inner Ear Malformation and Cochlear Nerve Deficiency. Kaga K (Ed.).
- 7) Springer: Tokyo. 2016; 47-59
- 8) Masuda M, Mutai H, Arimoto Y, Nakano A, Matsunaga T*. A novel frameshift variant of COCH supports the hypothesis that haploinsufficiency is not a cause of autosomal dominant nonsyndromic deafness 9. *Biochem Biophys Res Commun.* 2016; 469(2):270-274
- 9) Matsunaga T*, Morimoto N. The auditory phenotype of children harboring mutations in the prestin gene. *Acta Otolaryngol* 2016; 136(4):397-401
- 10) Minami SB, Mutai H, Namba K, Sakamoto K, Matsunaga T*.
- 11) Clinical characteristics of a Japanese family with hearing loss accompanied by compound heterozygous mutations in LOXHD1. *Auris Nasus Larynx* 2016; 43(6):609-613
- 12) Wasano K*, Matsunaga T, Ogawa K, Kunishima S.
- 13) Late onset and high-frequency dominant hearing loss in a family with MYH9 disorder. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2016; 273(11):3547-3552
- 14) Takano K*, Ogasawara N, Matsunaga T, Mutai H, Sakurai A, Ishikawa A, Himi T. A novel nonsense mutation in the NOG gene causes familial NOG-related symphalangism spectrum disorder. *Hum Genome Variation* 2016; 3:16023
- 15) Kanno A, Mutai M, Namba K, Morita N, Nakano A, Ogahara N, Sugiuchi T, Ogawa K, Matsunaga T*. Frequency and Specific Characteristics of the Incomplete Partition Type III Anomaly in Children. *Laryngoscope* 2016; [Epub ahead of print]PubMed PMID: 27577114
- 16) Kitao K, Mizutani K*, Nakagawa S, Matsunaga T, Fukuda S, Fujii M. Recovery of
- 17) endocochlear potential after severe damage to lateral wall fibrocytes following
- 18) acute cochlear energy failure. *Neuroreport* 2016; 27(15):1159-1166
- 19) Hosoya M, Fujioka M, Sone T, Okamoto S, Akamatsu W, Ukai H, Ueda HR, Ogawa K, Matsunaga T, Okano H*. Cochlear cell modeling using disease-specific iPSCs unveils a degenerative phenotype and suggests treatments for congenital progressive hearing loss. *Cell Rep.* 2017; 18(1):68-81
- 20) Kasakura-Kimura N, Masuda M, Mutai H, Masuda S, Morimoto N, Ogahara N, Misawa H, Sakamoto H, Saito K, Matsunaga T*. WFS1 and GJB2 mutations in patients with bilateral low-frequency sensorineural hearing loss. *Laryngoscope* 2017; (in press)
- 21) Mutai H, Watabe T, Kosaki K, Ogawa K, Matsunaga T*. Mitochondrial mutations in maternally inherited hearing loss. *BMC Medical Genetics* 2017;18:32 (in press)
- 22) Morimoto N, Mutai H, Namba K, Kaneko H, Kosaki R, Matsunaga T*. Homozygous EDNRB Mutation in a Patient with Waardenburg Syndrome Type 1. *Acta Oto-Laryngologica* 2017; (in press)
- 23) 松永達雄*よくわかる遺伝子 単一遺伝子異常と疾患 難聴と内分泌の異常,JOHNS : 東京 2014; 30(6):741-744
- 24) 松永達雄*難聴の遺伝子診断・遺伝子治療, 脳 21 : 東京 2014;17(3):290-292
- 25) 松永達雄*先天性難聴児の遺伝子変異の研究と診療における新しい動向,音声言語医学 : 東京 2015; 56(3):219-225

- 26) 大友章子*, 南修司郎, 永井遼斗, 松永達雄, 榎本千江子, 坂田英明, 藤井正人, 加我君孝. Waardenburg症候群2型に対する, 人工内耳埋め込み術後の聴覚・言語発達について. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科. 87(2) : 173-175, 2015
- 27) 松永達雄*, ミトコンドリア DNA の遺伝子変異によるアミノグリコシドの副作用 (感音難聴) の発症予測 In: 奥山虎之, 山本俊至・編集. 遺伝学的検査・診断・遺伝カウンセリングの上手な進めかた, 診断と治療社: 東京 2016; 166-168
- 28) 松永達雄*, 遺伝子診断・平衡障害 In: 永井良三・シリーズ総監修. 山唄達也, 小川郁, 丹生健一, 久育男, 森山寛, 宇佐美真一・編集. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科研修ノート改訂第2版, 診断と治療社: 東京 2016; 622
- 29) 松永達雄*, 新しい検査・解釈 遺伝子とめまい疾患, JOHNS: 東京 2016; 32(1):45-48
- 30) 永井遼斗, 松永達雄*, 図説シリーズ「目で見える遺伝医学」-難聴の遺伝医学, 国立医療学会誌「医療」: 東京 2016; 70(3):160-166
- 31) 松永達雄*, 山本修子, 村山圭, 指定難病制度を踏まえたミトコンドリア病の診療., 耳鼻咽喉科・頭頸部外科: 東京 2016; 88(3):240-247
- 32) 南修司郎, 榎本千江子, 加藤秀敏, 山本修子, 細谷誠, 若林毅, 利國桂太郎, 松永達雄, 加我君孝. 当医療センターで初回人工内耳手術を行った聴覚障害児 138 児の療育先及びその後の就学状況調査. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科, 2017; 89(3), 265-269
- 33) 松永達雄*, 遺伝性難聴と内耳再生医療, 日本医事新報: 東京 2017; No.4846, P.29.
2. 学会発表
- 1) Matsunaga T, Mutai H, Namba K, Fujioka M, Kaga K., Genetic diagnosis of an isolated case with congenital hearing loss by using targeted gene capture and next-generation sequencing., The 61th CORLAS Meeting, Istanbul, Turkey, 2014年8月24-28日
- 2) Hosoya M, Fujioka M, Akamatsu W, Matsunaga T, Ogawa K, Okano H. , A mutated anion transporter, PENDRIN, formed intracellular aggregations in the inner ear cells induced from Pendred syndrome patients-specific iPSC cells., ISN Special Conference, Tokyo, Japan, 2014年9月20-22日
- 3) Mutai H, Miya F, Fujii M, Matsunaga T, Attenuation of Progressive Hearing Loss in DBA/2J Mice by Epigenetic-Modifying Reagents Is Associated with Up-Regulation of the Zinc-Importer Zip4/Slc39a4, Association for research in otolaryngology 38th Annual MidWinter Meeting, Baltimore, Maryland. , 2015年2月21-25日
- 4) Hosoya M, Fujioka M, Matsunaga T, Ogawa K, Okano H. A mutated PENDRIN formed intracellular aggregations and caused increase of susceptibilities for cell stress in the inner ear cells induced from Pendred syndrome patients-specific iPSC cells. The 38th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, Hyogo, Japan, 2015. 7.28-31.
- 5) Matsunaga T. Promises and challenges of next generation sequencing in personalized medicine for sensorineural hearing loss. Symposium11: Sensorineural Hearing Loss. 13th Japan-Taiwan Conference on Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Tokyo, Japan, 2015.12.3-4.
- 6) Hosoya M, Fujioka M, Ogawa K, Matsunaga T, Okano H. A mutated PENDRIN formed intracellular aggregations and caused increase of susceptibilities for cell stress in the inner ear cells induced from Pendred syndrome patients-specific iPSC cells. Association for research in otolaryngology 39th Annual MidWinter Meeting. 2016.2.20-24, San Diego, California, USA
- 7) Matsunaga T. Increasing contribution of genetic tests for hearing loss to patient care. Symposium6: Genetics in Otolaryngology. 16th Japan-Korea Joint Meeting of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery. 2016.3.28-30, Tokyo, Japan
- 8) Matsunaga T, Mizutari K, Mutai H, Namba K, Nakano A, Arimoto Y, Masuda S, Morimoto N, Sakamoto H, Kaga K., High prevalence of CDH23 mutations in patients with a common clinical characteristics of early childhood hearing loss and the genotype-phenotype correlations., The 13th International Congress of Human Genetics, 2016年4月3-7日, Kyoto, Japan
- 9) Matsunaga T. An animal model of acute

cochlear energy failure and experimental therapeutic strategies., Collegium Oto-Rhino-Laryngologicum Amicitiae Sacrum, 2016年8月28-31日, Bordeaux, France

- 10) 松永達雄、杉内智子、南修司郎、加我君、CDH23 遺伝子/PCDH15 遺伝子の二重ヘテロ接合が次世代シーケンス解析で同定された1難聴家系,第115回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会,福岡市 2014年5月14-17日
- 11) 南修司郎、松永達雄、阪本浩一、加我君孝
- 12) 次世代シーケエンシングで LOXHD1 遺伝子変異が認められた先天性難聴1家系の報告
- 13) 第115回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会福岡市 2014年5月14-17日
- 14) 細谷誠、藤岡正人、神崎晶、松永達雄、小川郁
- 15) PENDRED 症候群特異的疾患 iPS 細胞の樹立
- 16) 第115回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会,福岡市 2014年5月14-17日
- 17) 森田訓子、安井拓也、伊藤健、松永達雄,当初 GJB2 遺伝子変異と思われていた SLC26A4 遺伝子変異による難聴症例の検討,第9回日本小児耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会,浜松市 2014年6月6-7日
- 18) 貫野彩子、岡本康秀、小川郁、松永達雄,内耳道拡大と蝸牛奇形を示した5家系,日本耳鼻咽喉科学会東京都地方部会例会第204回学術講演会,新宿区 2014年7月19日
- 19) 務台英樹、藤井正人、松永達雄, DBA/2J マウスの難聴進行を抑制したエピジェネティクス調節剤の分子機構解析,第24回日本耳科学会総会・学術講演会,新潟市 2014年10月15日-18日
- 20) 松永達雄、務台英樹、難波一徳、益田慎、加我君孝,複数要因が疑われる難聴家系における次世代シーケンサーを用いた遺伝子解析,24回日本耳科学会総会・学術講演会,新潟市 2014年10月15日-18日
- 21) 増田正次、務台英樹、有本友季子、仲野敦子、甲能直幸、松永達雄, COCH フレームシフト変異の分子病態と遺伝子診断に関する考察,第24回日本耳科学会総会・学術講演会,新潟市 2014年10月15日-18日
- 22) 細谷誠、藤岡正人、渡部孝太郎、松永達雄、小川郁 ヒト患者由来 PENDRED 症候群特異的 iPS 細胞を用いたヒト内耳 PENDING 陽性細胞の解析第24回日本耳科学会総会・学術講演会,新潟市 2014年10月15日-18日
- 23) 藤岡正人、細谷誠、渡部孝太郎、川浦光弘、加我君孝、松永達雄、小川郁, MYO15A 新規遺伝子変異症例からの疾患特異的 iPS 細胞の樹立,第24回日本耳科学会総会・学術講演会,新潟市 2014年10月15日-18日
- 24) 貫野彩子、森田訓子、仲野敦子、小河原昇、杉内智子、松永達雄, POU3F4 遺伝子変異5家系の臨床遺伝学的検討,第24回日本耳科学会総会・学術講演会,新潟市 2014年10月15日-18日.
- 25) 和佐野浩一郎、務台英樹、難波一徳、小渕千絵、増田佐和子、松永達雄、小川郁, 常染色体劣性遺伝を示した KCNQ4 変異に伴う遺伝性難聴, 日本人類遺伝学会 第59回大会, 江戸川区 2014年11月19日-22日
- 26) 笠倉奈津子、増田正次、増田佐和子、阪本浩一、小河原昇、三澤逸人、甲能直幸、松永達雄、
- 27) 両側性低音障害型感音難聴の分子遺伝学的検討。59回日本聴覚医学会総会・学術講演会、下関市 2014年11月27日-28日
- 28) 松永達雄、守本倫子、鈴木法臣、原真理子、土橋奈々、次世代シーケンス解析で外有毛細胞モーター蛋白 prestin 遺伝子に変異が同定された1難聴家系、第59回日本聴覚医学会総会・学術講演会,下関市 2014年11月27日-28日
- 29) 仲野敦子、有本友季子、松永達雄、高橋典子、斎藤伸子、工藤典代, 補聴器装用での療育指導が有効であった Auditory neuropathy spectrum disorder の一症例-新生児聴覚スクリーニング後5年の経過,第59回日本聴覚医学会総会・学術講演会,下関市 2014年11月27日-28日
- 30) 和佐野浩一郎、松永達雄、小川郁
- 31) 先天性血小板減少と進行性難聴により発見された MYH9 異常症の1家系
- 32) 第59回日本聴覚医学会総会・学術講演会
- 33) 下関市 2014年11月27日-28日
- 34) 北尾恭子、守本倫子、仲野敦子、有本友季子、杉内智子、増田佐和子、岡本康秀、森田訓子、加我君孝、松永達雄
- 35) 遺伝子解析を行った Auditory Neuropathy における DPOAE の経過
- 36) 第59回日本聴覚医学会総会・学術講演会,下関市 2014年11月27日-28日
- 37) 大友章子、北村充、永井遼斗、南修司郎、島田貴信、松永達雄、五島史行、角田晃一、藤井正人、加我君孝、当院における Pendred 症候群あるいは疑い症例の聴力経過について。日本耳鼻咽喉科学会東京都地方部会例会 第206回学術講演会、東京都、2015.3.14.
- 38) 藤岡正人、細谷誠、松永達雄、小川郁、岡野栄之, MYO15A 新規遺伝子変異症例からの疾患特異的 iPS 細胞の樹立,第14回

- 日本再生医療学会総会,横浜市 2015年3月19日-21日
- 39) 細谷誠、藤岡正人、渡部孝太郎、岡本理志、曾根岳史、松永達雄、赤松和土、小川郁、岡野栄之. ヒト患者由来 PENDING 症候群特異的iPS細胞を用いたヒト内耳PENDING陽性細胞の解析. 第14回日本再生医療学会総会、神奈川県、2015.3.19-21.
- 40) 貫野彩子、森田訓子、仲野敦子、有本友季子、小河原昇、杉内智子、岡本康秀、小川郁、松永達雄. Incomplete partition type III奇形の臨床遺伝学的検討. 第116回日本耳鼻咽喉科学会、東京都、2015.5.20-23.
- 41) 細谷誠、藤岡正人、松永達雄、小川郁. PENDING症候群疾患特異的iPS細胞由来内耳細胞を用いた薬剤スクリーニング. 第116回日本耳鼻咽喉科学会、東京都、2015.5.20-23.
- 42) 森貞直哉、野津寛大、松永達雄、飯島一誠. 遺伝子変異を同定したbranchio-otorenal (BOR) 症候群の腎症状に関する検討. 日本小児腎臓病学会学術集会 第50回記念大会、兵庫県、2015.6.18-20.
- 43) 細谷誠、藤岡正人、岡本理志、曾根岳史、松永達雄、赤松和土、小川郁、岡野栄之. PENDING症候群疾患特異的iPS細胞由来内耳細胞を用いた薬剤スクリーニング. 第36回日本炎症・再生医学会、東京都、2015.7.21-22.
- 44) 務台英樹、仲野敦子、有本友季子、松永達雄. Exome解析を用いた症候群性難聴に対する原因遺伝子同定の試み. 第25回日本耳科学会、長崎県、2015.10.7-10.
- 45) 鈴木法臣、松永達雄、小川郁、守本倫子. 一過性に重篤な神経症状を発症した Waardenburg症候群の1例. 第25回日本耳科学会、長崎県、2015.10.7-10.
- 46) 守本倫子、鈴木法臣、小森学、吉浜圭祐、土橋奈々、柳澤瞳、佐藤裕子、松永達雄. EDNRB 遺伝子ホモ接合を有したワールデンブルグ症候群1型の1例. 第60回日本聴覚医学会総会・学術講演会、東京都、2015.10.21-23.
- 47) 永井遼斗、松永達雄、大友章子、南修司郎、藤井正人、加我君孝. 新たな原因遺伝子が同定された Waardenburg 症候群 Type I の 1例. 日本耳鼻咽喉科学会東京都地方部会例会 第209回学術講演会、東京都、2015.11.7.
- 48) 南修司郎、竹腰英樹、新正由紀子、松永達雄、加我君孝,当院で幼児期に初回人工内耳手術を行った聴覚障害児 138 児の療育・就学状況について,第117回 日本耳鼻咽喉科学会通常総会・学術講演会,愛知県名古屋市 2016年5月18-21日
- 49) 藤岡正人、松永達雄、長谷部夏希、神崎晶、大石直樹、平賀良彦、鈴木法臣、松崎佐栄子、細谷誠、川浦光弘、小川郁,母親にのみ新規 EYA4 遺伝子変異を認めた家族性難聴の 1 例,第 78 回耳鼻咽喉科臨床学会総会・学術講演会,鹿児島県鹿児島市 2016年6月23-24日
- 50) 永井遼斗、南修司郎、加我君孝、松永達雄. MITF 遺伝子変異が同定された Waardenburg 症候群 Type I の当院症例,第26回日本耳科学会総会・学術講演会,長野県長野市 2016年10月5-8日
- 51) 南修司郎、山本修子、細谷誠、松永達雄、加我君孝, Auditory neuropathy spectrum disorder 3 児の人工内耳 EABR 波形の検討, 第 26 回日本耳科学会総会・学術講演会,長野県長野市 2016年10月5-8日
- 52) 細谷誠、藤岡正人、松永達雄、小川郁,疾患 iPS 研究が示唆する Pendred 症候群に対する低用量シロリムス療法の可能性,第 26 回日本耳科学会総会・学術講演会,長野県長野市 2016年10月5-8日
- 53) 佐藤裕子、柳澤瞳、守本倫子、小森学、吉浜圭祐、藤井可絵、松永達雄. Auditory Neuropathy 小児の人工内耳術後言語成績, 第 61 回日本聴覚医学会総会・学術講演会,岩手県盛岡市,2016年10月19-21日
- 54) 山澤一樹、山田洋平、務台英樹、松永達雄、込山修、高橋孝雄, 2 回の重篤な出血のエピソードを認め、エクソーム解析によって診断されたスーナン症候群の一例,第 39 回日本小児遺伝学会学術集会,東京都港区,2016年12月9-10日

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

発明の名称「内耳性難聴治療薬」特願2015-007849 出願日2015年1月19日 発明者：細谷誠、藤岡正人、岡野栄之、小川郁、松永達雄 国内

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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

診療の手引き（疾患特異的成長手帳）作成に関する研究

研究分担者 小崎 里華

国立研究開発法人国立成育医療研究センター 生体防御系内科部遺伝子診療科 医長

研究要旨

稀少疾患についての情報源は医療者・患者家族のいずれにとっても限られているのが現状である。理由の一つは、異なる医療機関で異なる医師により診察されていて、しかも各医師によって表現型の記載法がまちまちであり、患者間の比較が困難なことが上げられる。また、疾患については乳児期、幼児期、学童期、成人期と必要な医療的管理が年齢とともに変化してゆくという共通の特徴を有しており、年齢に応じた診療の手引の作成が求められる。本研究班では平成26年度は臨床症状（表現型）に関して、分担研究者の協力を得て、HPO用語を活用してデータベース登録を行った。平成27年度は医師・患者家族に対して、年齢に応じた手引きを提供する目的で37の先天異常症候群について「疾患特異的成長手帳」の作成を試みた。疾患横断的に共通のフォーマットを提示することで、医療関係者の利便性の向上を目指すとともに、先天異常症候群領域の診療の患者の年齢に応じたチェックポイントを明示し、診療の標準化の基盤整備を行った。平成28年度はこれを実際に臨床応用した。内容についての国際的な整合性を図るため、欧州の難病支援機関であるOrphanetが公開している疾患情報の日本語化・編集作業を行い、疾患特異的成長手帳に反映させた。

A. 研究目的

稀少疾患についての情報源は医療者・患者家族のいずれにとっても限られているのが現状である。一部の疾患については海外では医療者向け情報が存在するが、内外の医療制度の相違のために、海外の資料を国内にそのまま当てはめることは困難である。患者家族向けの情報については個人ウェブサイトやブログ等に散見されるものの、個別の事例や合併症に関するやや偏った記載が見られ、患者・家族が混乱している場合も少なくない。さらに新生児期に発症する疾患については乳児期、幼児期、学童期、成人期と必要な医療的管理が年齢とともに変化してゆくという共通の特徴を有しており、年齢に応じた診療の手引の作成が求められる。

そこで、本研究班ではプライマリケア医師・患者家族に対して、年齢に応じた疾患の手引きを提供する目的で「疾患特異的成長手帳」の作成を試みた。疾患横断的に共通のフォーマットを提示することで、医療関係者の利便性の向上を目指すとともに、先天異常症候群領域の診療の患者の年齢に応じたチェックポイントを明示し、診療の標準化することを目的とした。

B. 研究方法

平成26年度は奇形症候群患者の臨床症状と合併症と変異のデータベース登録 成長発達・合併症にかかわる臨床情報を体系的に収集し、データベース化した。<https://PhenoTips.org/>に公開されているPhenoTips データベースソフトウェアを独自のサーバー（非公開）にインストールし、Human Phenotype Ontology 形式に従って体系的・網羅的な表現型・症状の集積・登録を開始した。PhenoTips には症状以外の個人を識別可能な情報は入力せず、匿名性を担保した既に遺伝子診断が行われ診断が確定した例（下記）を中心に各疾患20～30症例を検討した。各疾患について

① Clinical symptoms and physical findings
（臨床症状）

② Diagnosis 臨床診断

③ Genotype information（例：FBN1, c111T>A, p.C37R）を登録した。

「臨床症状」を入力するソフトウェアが自動的に「診断」の候補が表示された。診断名候補で該当するものがあればチェックを入れ、なければコメント欄に診断名を記載した

平成27年度、28年度は疾患特異的成長手帳の作成にむけて、成長発達・合併症の情報を収集し、健康管理のための、年齢別チェックリスト

「疾患特異的成長手帳」を作成した。主に遺伝子診断などで確定した診断の確実な患者群の情報を勘案して作成した。本研究班でこれまでに作成した 37 疾患の疾患特異的成長手帳は別添の通りである。

当該先天異常症候群を診療する機会の多い臨床医（小崎健・岡本・水野・黒澤・緒方・齋藤・大橋・古庄・小崎里・沼部ら）と当該疾患の研究者（松原・吉浦・松浦・副島・森崎・青木ら）がそれぞれ独自に意見を出し合い、相互参照を行って再び意見を出し合う作業により多くの専門家の意見を収斂させた。特に、患者のアウトカムの改善に有用か（科学的根拠、理解可能性、行動可能性、患者にとって意味があるか）、指標の実施（実現可能性）の観点から評価した。

比較的頻度が低い合併症であっても、予後に対する影響が大きいものや治療可能な合併症は疾患特異的成長手帳に言及することが望ましいと考えた。

先天異常症候群は新生児期から、小児科、小児外科、心臓外科、眼科、耳鼻咽喉科、口腔外科、形成外科、整形外科など多彩な診療科による長期な対応が必要である。そこで、小児内科のみならず、外科系診療科（仁科・松永・森山ら）と連携して記載を行った。

平成 26 年度には「小児慢性特定疾患」に 13 疾患が新規認定されている。さらに、4 疾患が平成 27 年 1 月第 1 次指定難病、15 疾患が平成 27 年 12 月第 2 次指定難病として認定されていることも踏まえ、診療のガイドラインの更なる充実が求められる状況となっている。上述のような診療ネットワークでの検討を重ねた。

ヨーロッパにおいて、信頼できる希少難病の情報源とされる、Orphanet (www.orpha.net) の先天異常症候群の疾患解説について内容の吟味を行った。おおむね、難病情報センターの記載内容とオーバーラップしていたが疾患毎に記載内容や量が異なることが明らかとなった。研究班内での共有のために日本語化・編集作業を行った。Orphanet 側の了解が得られたところで一般公開を進める計画である。

C. 研究結果

育関係者などが必要とする情報は得られにくく、患児の健康管理に不安を持つ場合が少なくない。本管理指針には、医療機関と教育・福祉関係者との連携を促進する働きも期待できる。今回の手帳の作成に際して、疾患毎に起草したあと、研究分担者間で疾患間の記載方法の統一

を図った。この結果、先天異常症候群の共通の特徴として、難聴・言語療法、屈折障害と眼鏡の使用、咬合障害と矯正歯科治療などに関する方針の記載の充実が求められることが必要であり、全国の小児耳鼻科医師・眼科医師・歯科医師との連携の必要が明らかとなったが、これらの外科系診療科の臨床医との連携でより詳細な記載が可能となった。診療科の連携をスムーズにする観点においても本研究の成果は有用であると考えられる。

一部の疾患については海外において、疾患特異的成長手帳と同様の試みはあるものが、大部分の疾患については前例がなく、今回の研究で 37 疾患について年齢に応じた手引きを作成することができたのは大きな成果であった。患者の年齢に応じたチェックポイントを明示した疾患特異的成長手帳は、わが国が世界に誇る「母子手帳」を難病の診療に外挿した独創的な冊子であり、国際的・社会的意義は重要であると考えられる。今後は英訳を進め、国際的な活用を進めたい。

疾患特異的成長手帳の臨床的有用性が示されたので、今後は、手帳が対象とする疾患の数を増やしてゆく予定である。本手帳は、患者家族が持ち歩き、各科の担当医がチェックをし、記載をする方式となっている。患者会等に配布し、普及を図る計画である。

一方で、手帳を実際の患者の診療に用いて、内容が適切かどうかについて検討を続け、必要に応じて継続的にアップデートすることが求められる。先天異常症候群の専門家ばかりでなく、一般小児科医や患児の保護者の意見も取り入れて、適宜改訂を行う必要がある。また、今後、各疾患について国内外から新たな合併症が見いだされると考えられる。ネットワーク内での診療経験の共有や、文献例からの新しい医学的知見も盛り込んで最新の内容を保持することが必要と考えられる。

Orphanet など海外の情報を積極的にわが国の医療部現場に取り込んでゆくことが、解決方法の一つと考えられた。Orphanet 情報の翻訳内容のウェブ上での一般公開については、わが国の公的機関と Orphanet との公式なやりとりが必要であり、今後の課題と考えられた。

E. 結論

本研究班ではプライマリケア医師・患者家族に対して、年齢に応じた疾患の手引きを提供する目的で 37 疾患を対象に「疾患特異的成長手帳」

を作成した。疾患横断的に共通のフォーマットを提示することで、医療関係者の利便性の向上を目指すとともに、先天異常症候群領域の診療の患者の年齢に応じたチェックポイントを明示し、診療の標準化の基盤整備を行った。

ヨーロッパにおいて、信頼できる希少難病の情報源とされる、Orphanet (www.orpha.net) の先天異常症候群の疾患解説について内容との整合性を確保できた。今後の英訳作業の端緒となるであろう。

F. 研究発表

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(4):908-17.
- 2) Ishimaru D, Gotoh M, Takayama S, Kosaki R, Matsumoto Y, Narimatsu H, Sato T, Kimata K, Akiyama H, Shimizu K, Matsumoto K. Large-scale mutational analysis in the EXT1 and EXT2 genes for Japanese patients with multiple osteochondromas. *BMC Genet.* 2016 ;17(1):52.
- 3) Wada Y, Kakiuchi S, Mizuguchi K, Nakamura T, Ito Y, Sago H, Kosaki R. A female newborn having mosaicism with near-tetraploidy and trisomy 18. *Am J Med Genet A.* 2015; 170A(5):1262-7.
- 4) Uehara DT, Hayashi S, Okamoto N, Mizuno S, Chinen Y, Kosaki R, Kosho T, Kurosawa K, Matsumoto H, Mitsubuchi H, Numabe H, Saitoh S, Makita Y, Hata A, Imoto I, Inazawa J. SNP array screening of cryptic genomic imbalances in 450 Japanese subjects with intellectual disability and multiple congenital anomalies previously negative for large rearrangements. *J Hum Genet.* 2015; 61(4):335-43.
- 5) Takenouchi T, Kosaki R, Niizuma T, Hata K, Kosaki K. Macrothrombocytopenia and developmental delay with a de novo CDC42 mutation: Yet another locus for thrombocytopenia and developmental delay. *Am J Med Genet A.* 2015;167(11):2822-5
- 6) Takenouchi T, Sakamoto Y, Torii C, Hata K, Kosaki R, Kosaki K. Mosaic overgrowth with fibroadipose hyperplasia due to AKT1 mutation. *Am J Med Genet A.* 2015;167A(4):907-9
- 7) Horibata K, Kono S, Ishigami C, Zhang X, Aizawa M, Kako Y, Ishii T, Kosaki R, Saijo M, Tanaka K. Constructive rescue of TFIID instability by an alternative isoform of XPD derived from a mutated XPD allele in mild but not severe XP-D/CS. *J Hum Genet.* 2015;60(5):259-65
- 8) 小崎里華他. Simpson-Golabi-Behamel 症候群男児に発症した肝芽腫の 1 例. *Japanese journal of Pediatric Hematology/Oncology.* 2015;52(1):66
- 9) Takenouchi T, Yamaguchi Y, Tanikawa A, Kosaki R, Okano H, Kosaki K. Novel Overgrowth Syndrome Phenotype Due to Recurrent De Novo PDGFRB Mutation. *J Pediatr.* 166(2):483-6. 2015
- 10) Takenouchi T, Kosaki R, Nakabayashi K, Hata K, Takahashi T, Kosaki K.
- 11) Paramagnetic Signals in the Globus Pallidus as Late Radiographic Sign of Juvenile-Onset GM1 Gangliosidosis. *Pediatr Neurol.* :52(2) :226-9. 2015
- 12) Takenouchi T, Ohyagi M, Torii C, Kosaki R, Takahashi T, Kosaki K. Porencephaly in a fetus and HANAC in her father: Variable expression of COL4A1 mutation. *Am J Med Genet A.* 167A(1):156-8. 2015
- 13) Nagata E, Kano H, Kato F, Yamaguchi R, Nakashima S, Takayama S, Kosaki R, Tonoki H, Mizuno S, Watanabe S, Yoshiura KI, 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.*:9(1):125. 2014
- 14) Takenouchi T, Sakamoto Y, Miwa T, Torii C, Kosaki R, Kishi K, Takahashi T, Kosaki K. Severe craniosynostosis with Noonan syndrome phenotype associated with SHOC2 mutation: Clinical evidence of crosslink between FGFR and RAS signaling pathways. *Am J Med Genet A.*; 164(11):2869-72. 2014
- 15) Takenouchi T, Tsukahara Y, Horikawa R, Kosaki K, Kosaki R.
- 16) Four-decade-old mummified umbilical tissue making retrospective molecular diagnosis of ornithine

- carbamoyltransferase deficiency. *Am J Med Genet A* ;164A(10):2679-81. 2014
- 17) Yagihashi T, Torii C, Takahashi R, Omori M, Kosaki R, Yoshihashi H, Ihara M, Minagawa-Kawai Y, Yamamoto J, Takahashi T, Kosaki K. Clinical Utility of an Array Comparative Genomic Hybridization Analysis for Williams Syndrome. *Congenit Anom (Kyoto)*. Nov;54(4):225-7.2014
 - 18) Maeda T, Higashimoto K, Jozaki K, Yatsuki H, Nakabayashi K, Makita Y, Tonoki H, Okamoto N, Takada F, Ohashi H, Migita M, Kosaki R, Matsubara K, Ogata T, Matsuo M, Hamasaki Y, Ohtsuka Y, Nishioka K, Joh K, Mukai T, Hata K, Soejima H. Comprehensive and quantitative multilocus methylation analysis reveals the susceptibility of specific imprinted differentially methylated regions to aberrant methylation in Beckwith-Wiedemann syndrome with epimutations. *Genet Med*.16(12): 903-12, 2014
 - 19) Yamada Y, Nomura N, Yamada K, Matsuo M, Suzuki Y, Sameshima K, Kimura R, Yamamoto Y, Fukushi D, Fukuhara Y, Ishihara N, Nishi E, Imataka G, Suzumura H, Hamano SI, Shimizu K, Iwakoshi M, Ohama K, Ohta A, Wakamoto H, Kajita M, Miura K, Yokochi K, Kosaki K, Kuroda T, Kosaki R, Hiraki Y, Saito K, Mizuno S, Kurosawa K, Okamoto N, Wakamatsu N. The spectrum of ZEB2 mutations causing the Mowat-Wilson syndrome in Japanese populations. *Am J Med Genet A*.;164A(8):1899-908.2014
 - 20) Narumi Y, Nishina S, Tokimitsu M, Aoki Y, Kosaki R, Wakui K, Azuma N, Murata T, Takada F, Fukushima Y, Kosho T. Identification of a novel missense mutation of MAF in a Japanese family with congenital cataract by whole exome sequencing: A clinical report and review of literature. *Am J Med Genet A* ;164A(5):1272-6 2014
 - 21) Kosaki R, Takenouchi T, Takeda N, Kagami M, Nakabayashi K, Hata K, Kosaki K. Somatic CTNNB1 mutation in hepatoblastoma from a patient with Simpson-Golabi-Behmel syndrome and germline GPC3 mutation. *Am J Med Genet A*. 164(4):993-7 2014
 - 22) 小崎里華 : 肝臓の病気と遺伝について P20-23 こどもの肝移植ハンドブック 2015年版(2015年2月第1版) 独立行政法人国立成育医療研究センター発行
 - 23) 小崎里華 : 妊娠と薬物治療ガイドブック p18-22 「調剤と情報」2014年9月臨時増刊号
 - 24) 小崎里華 : Cornelia de Lange syndrome p533-536 神経症候群IV2014年9月〈別冊 新領域別症候群シリーズ/日本臨床社〉
 - 25) 小崎里華 : Goldenhar syndrome p555-558 神経症候群IV 2014年9月〈別冊 新領域別症候群シリーズ/日本臨床社〉
 - 26) 小崎里華 : Smith Magenis syndrome p693-696 神経症候群IV 2014年9月〈別冊 新領域別症候群シリーズ/日本臨床社〉
2. 学会発表
- 1) R. Kosaki, H. Terashima, M. Kubota, K. Kosaki; DNMT3A p.Arg882His somatic mutation recurrently observed in adult acute myeloid leukemia can cause Tatton-Brown-Rahman syndrome when present in germline. European Society of Human Genetics, Barcelona, 2016 5.22
 - 2) K. Kosaki, T. Takenouchi, T. Uehara, S. Ida, R. Kosaki, N. Okamoto
 - 3) CDC42 as a new human disease gene associated with thrombocytopenia and intellectual disability. European Society of Human Genetics, Barcelona, 2016.5.24
 - 4) Masayo Kagami, Keisuke Nagasaki, Rika Kosaki, Reiko Horikawa, Yasuhiro Naiki, Shinji Saito, Toshihiro Tajima, Akie Nakamura, Keiko Matsubara, Maki Fukami, Tsutomu Ogata: Comprehensive clinical studies in 30 patients molecularly diagnosed with Temple syndrome. The 9th Biennial Scientific Meeting of the Asia Pacific Paediatric Endocrine Society (APPES), Tokyo, 2016.11.16-17
 - 5) R. Kosaki H. Terashima M. Kubota K. Kosaki: Acute Myeloid Leukemia-associated DNMT3A p.Arg882His mutation in a patient with Tatton-Brown-Rahman Overgrowth Syndrome as a constitutional mutation. American Society of Human Genetics 2016, 2016 10.21
 - 6) 福原康之, 宮寄治, 小崎里華 : マイクロアレイ染色体検査にて確定診断された先天性多発性関節脱臼の一例 第119回 日本小児科学会学術集会, 札幌, 2016 5.12
 - 7) 小崎里華: カブキ症候群様の症状を認めた TBL1XR1 新生突然変異症例. 第58回日本小児神経学会学術集会, 新宿, 2016.6.4

- 8) 小崎里華, 久保田雅也, 要匡, 小崎健次郎: 次世代シーケンサーを用いた小児遺伝性疾患の診断システムの開発. 第56回日本先天異常学会, 姫路, 2016.7.30
- 9) 草野知江子, 堀尚明, 矢口知征, 佐藤吉壮, 伊澤和三, 小崎里華, 小崎健次郎, 西村玄, 長谷川奉延: 臨床的 Hecht 症候群に MYH8 遺伝子の既報変異を認めなかった1例. 第39回日本小児遺伝学会学術集会, 三田, 2016.12.9
- 10) 福原康之, 永井康貴: IRUD-P コンソーシアム, 宇佐美憲一, 荻原英樹, 小須賀基道, 小崎里華: エキソーム解析で診断した Saethre-Chotzen 症候群の1家系. 第39回日本小児遺伝学会学術集会, 三田, 2016.12.9
- 11) K. Kosaki, T. Takenouchi, T. Uehara, R. Kosaki. Macrothrombocytopenia and developmental delay with a de novo CDC42 mutation: Yet another locus for thrombocytopenia and developmental delay. American Society of Human Genetics. 2015.10.8
- 12) K. Kosaki, R. Kosaki, T. Takenouchi: Macrothrombocytopenia and developmental delay with a de novo CDC42 mutation: Yet another locus for thrombocytopenia and developmental delay. European Society of Human Genetics. 2015.6.7
- 13) 武内俊樹 上原朋子 小崎里華 小崎健次郎: Medical exome解析を実施した100例に対する臨床的有用性の評価 第60回日本人類遺伝学会 2015.10.16
- 14) 中島信一 加藤芙弥子 小崎里華 緒方勤: X染色体短腕遠位部の機能的ヌリソミーモザイクと重度発達障害・多発奇形を有する女児例 第60回日本人類遺伝学会 2015.10.15
- 15) 佐々木愛子 和田誠司 小澤克典 杉林里佳 藤村千鶴子 西山深雪 李紅蓮 右田王介 福原康之 小須賀基通 小崎里華 奥山虎之 左合治彦: 当センターにおける遺伝性疾患の出生前遺伝学的検査 第60回日本人類遺伝学会 2015.10.1
- 16) 安西真衣 寺嶋宙 熊谷淳之 竹中暁 葛西真梨子 渡辺優 久保田雅也 小崎里華: 遅発性にWest症候群を発症し難治てんかんに至ったKabuki症候群の1例 第57回日本小児神経学会 2015.7.29
- 17) 渡辺聡, 清水健司, 大橋博文, 小崎里華, 岡本伸彦, 知念安紹, 水野誠司, 道和百合, 塩見夏子, 東田好広, 田代克弥, 七條光市, 湊崎和範, 麻生誠二郎, 松本正, 福田雅文, 吉浦孝一郎, 近藤達郎: 日本における1q部分重複症候群26例の検討 第38回日本小児遺伝学会学術集会 2015.7.26
- 18) 加藤芙弥子, 松本直通, 鶴崎美徳, 小崎里華, 中島信一, 深見真紀, 緒方勤: SKI 遺伝子変異が同定されたShprinzen-Goldberg症候群の男児 第38回日本小児遺伝学会学術集会 2015.7.25
- 19) 武内俊樹, 小崎里華, 秦健一郎, 小崎健次郎: CDC42 変異による巨大血小板性血小板減少症と精神運動発達遅滞 第38回日本小児遺伝学会学術集会 2015.7.25
- 20) 小崎里華 久保田雅也: 発達遅滞と先天性無虹彩症を呈したPAX6遺伝子変異と22q13欠失の合併例 第39回日本小児遺伝学会 第55回 先天異常学会 2015.7.25
- 21) 小崎里華 久保田雅也: 発達遅滞と先天性無虹彩症を呈したPAX6遺伝子変異と22q13欠失の合併例 第57回日本小児神経学会 2015.6.29
- 22) 小崎健次郎 武内俊樹 山口有 福原康之 小崎里華: メディカルエクソーム解析による小児疾患概念の拡大 第118回 日本小児科学会学術集会 2015.4.18
- 23) C. Hatano, T. Yokoi, K. Wakui, K. Enomoto, Y. Kuroda, I. Ohashi, R. Kosaki, K. Kurosawa. Contiguous deletion of CADPS2 and GRM8 associates with severe autism spectrum disorder. American Society of Human Genetics, 2014.10.21
- 24) K. Kosaki, T. Takenouchi, A. Watanabe, H. Miyake, T. Abe, C. Torii, K. Nakabayashi, K. Hata, R. Kosaki. Recurrent hydrocephalus by POMT2 mutation unraveled by exome sequencing of DNA from preserved Umbilicus. American Society of Human Genetics, 2014.10.19
- 25) R. Kosaki, T. Takenouchi, Y. Tsukahara, R. Horikawa, K. Kosaki. Four-decade-old Mummified Umbilicus Making Retrospective Molecular Diagnosis of Ornithine Carbamoyltransferase Deficiency European Society of Human Genetics, 2014.6.9
- 26) 加藤芙弥子 松本直通 鶴崎美徳 小崎里華 中島信一 深見真紀 緒方勤
- 27) SKI 遺伝子変異が同定された Shprinzen-Goldberg 症候群の男児 第59回日本人類遺伝学会 2014.11.20
- 28) 仁科幸子 小崎里華 横井匡 小崎健次郎: 小児期に裂孔原性網膜剥離をきたした Loyes-Dietz 症候群の一例 第59回日本人類遺伝学会 2014.11.20
- 29) 小崎里華 水口浩一 師田信人 鳥居千春 小崎健次郎: PTSS 変異を有し

- た Lenz-Majewski 症候群の 1 例：合併症としての頭蓋頸椎移行部狭窄 第 59 回日本人類遺伝学会 2014.11.20
- 30) 高橋健 佐々木愛子 大寺由佳 兼重昌夫 太崎友紀子 小川浩平 杉林里佳 小澤克典 和田友香 梅原永能 和田誠司 小崎里華 伊藤裕司 左合治彦： 当院で出生前に 13 トリソミーと診断された 31 症例の臨床経過 第 59 回日本人類遺伝学会 2014.11.20
- 31) 武内俊樹 山口有 谷川瑛子 鳥居千春 小崎里華 岡野栄之 小崎健次郎： PDGFRB 遺伝子変異による過成長を特徴とする新規症候群 第 59 回日本人類遺伝学会 2014.11.20
- 32) 丸岡亮 武内俊樹 清水厚志 鳥居千春 三須久美子 日傘幸一郎 松田文彦 太田有史 谷戸克己 倉持 朗 有馬好美 大塚藤男 吉田雄一 森山啓司 小崎里華 新村真人 佐谷秀行 小崎健次郎 第 6 回日本レックリングハウゼン病学会学術大会 2014. 11.16
- 33) 小崎里華 武内俊樹 堀川玲子 塚原優己 小崎健次郎： 乾燥臍帯を用いた遺伝カウンセリングの有用性 第 54 回日本先天異常学会 2014.7.27
- 34) 佐々木愛子 藤田秀樹 和田誠司 西山深雪 藤村千鶴子 小崎里華 左合治彦： 開放性神経管障害に対するスクリーニングとしてのクアトロテスト TM の意義 第 38 回日本遺伝カウンセリング学会 2014.6.29
- 35) 西山深雪 井原千琴 佐々木愛子 和田誠司 太崎友紀子 杉林里佳 梅原永能 上原麻理子 藤村千鶴子 藤田秀樹 小崎里華 左合治彦： 当院における NIPT 外来受診患者 849 名の居住地分布の検討 第 38 回日本遺伝カウンセリング学会 2014.6.28
- 36) 藤村千鶴子 藤田秀樹 奥山虎之 和田誠司 左合治彦 小崎里華： 出産を前提に出生前診断を考慮して遺伝カウンセリングを受けた 8 例の検討 第 38 回日本遺伝カウンセリング学会 2014.6.28
- 37) 小崎里華 武内俊樹 武田憲子 鏡雅代 中林一彦 秦健一郎 小崎健次郎 Simpson-Golabi 症候群に発症した肝芽腫のエクソーム解析 第 37 回日本小児遺伝学会学術集会 2014. 4.10
- 38) 山口有 鳥居千春 武内俊樹 渡邊淳 三宅秀彦 小崎里華 中林一彦 秦健一郎 小崎健次郎： 凍結保存臍帯により確定診断に至った家族性先天性水頭症 第 37 回日本小児遺伝学会学術集会 2014. 4.10

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
総合研究報告書

「RASopathies における遺伝子診断と臨床症状の検討」

研究分担者 青木洋子
東北大学大学院医学系研究科 遺伝医療学分野 教授

研究要旨

RASopathiesは、特異的顔貌・心疾患・骨格異常・精神遅滞・皮膚症状・易発がん性を示す常染色体優性遺伝性疾患であり、RAS/MAPKシグナル伝達経路におけるさまざまな分子の異常がその原因となる。これまでに本疾患の暫定的な診断基準を作成してきたが、本研究にて小児慢性特定疾病と指定難病指定のために診断基準を作成し、年齢ごとの診療指針を作成した。分担者らはサングー法によるスクリーニングや網羅的遺伝子解析系を用いて本疾患の遺伝子診断を行っているが、本研究ではその遺伝子型と臨床型の相関について検討を行った。最近、体の一部にのみRAS/RAF変異を有するモザイクRASopathiesが同定されてきたが、分担者らはモザイクRASopathiesの2つの新規原因遺伝子を同定し、その詳細な臨床症状の検討を行なった。また最近、循環器内科や神経内科など成人を診療している診療科からも遺伝子診断の問い合わせが増えており、成人患者もまだ少ないながらも増加している。成人患者における自然歴や合併症を調べるために、成人患者用の臨床症状・生活歴などの情報取得シートを作成した。

研究協力者

松原洋一（国立成育医療研究センター研究所）
緒方 勤（浜松医科大学・小児科）
黒澤健司（神奈川県立こども医療センター・遺伝科）
川目 裕（東北大学・東北メディカルメガバンク機構）
岡本伸彦（大阪府立母子保健総合医療センター・遺伝診療科）
大橋博文（埼玉県立小児医療センター・遺伝科）
水野誠司（愛知県心身障害者コロニー中央病院）
呉 繁夫（東北大学・大学院医学系研究科）
梅澤明弘（国立成育医療研究センター研究所）
新堀哲也（東北大学・大学院医学系研究科）
井上晋一（東北大学・大学院医学系研究科）
大場大樹（東北大学・大学院医学系研究科）
梅木郁美（東北大学・大学院医学系研究科）

A. 研究目的

ヌーナン症候群、コストロ症候群およびCFC（cardio-facio-cutaneous）症候群は、心疾患・骨格異常・中等度～重度の精神遅滞や発達障害を示す先天奇形症候群である。いずれの疾患についても遺伝子診断が導入され他の類似疾患との明確な鑑別が可能となつてからは、まだ日が浅い。そのため、各疾患の自然歴や長期予後は

不明である。さらに、患児（患者）の育児・教育・療育・介護における問題点や課題についても不明な点が多い。これまでに本疾患の暫定的な診断基準を作成してきたが、これまでに小児慢性特定疾病と指定難病指定のために診断基準を作成した。本研究で遺伝子診断による表現型の検討を行ない、診断基準の作成や合併症の把握や対応を目的とする。

B. 研究方法

本研究班にてこれまでに作成してきた暫定的な診断基準をもとに、小児慢性特定疾病、指定難病における診断基準を作成し、年齢ごとの診療指針も作製した。全国から依頼される臨床検体について遺伝子解析を行った。全国から依頼される遺伝子解析を行った症例について臨床症状の検討を行なった。

（倫理面への配慮）

本研究における遺伝子解析研究は3省庁の「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に沿って行った。本研究は、すでに東北大学大学院医学系研究科倫理委員会の承認を得ている（承認番号2015-1-630）。また疫学研究に関しては疫学研究に関する倫理指針に沿って行った。疫学研究に関しては、東北大学大学院医学系研究科倫理委員会の承認を得ている（承認番号2014-1-362）。

C. 研究結果

1) 小児慢性特定疾病・指定難病指定における診断基準の作成と年齢に応じた診療指針の作成
これまでの全国調査や遺伝子診断の結果を踏まえて小児慢性特定疾病、指定難病におけるCostello症候群とCFC症候群の診断基準を作成した。また、これまでの臨床症状や診療記録等を総合して、年齢に応じた診療指針を作成した。

2) 遺伝子変異陽性者における臨床症状の検討
分担研究者らは全国からRASopathies遺伝子診断に依頼に対応し遺伝子解析を行ってきた。2001年にヌーナン症候群の原因遺伝子が同定されて以来、続々とその類縁疾患を含めた原因遺伝子が明らかになり、現在ではまだ十分にその意義が検討されていない遺伝子も含め、原因遺伝子の数は、20個以上にわたる。

2013年度に報告したRIT1遺伝子について、さらに17人のヌーナン症候群で変異を同定し、その詳細な臨床症状を検討した。他の遺伝子変異を持つヌーナン症候群の文献的検討を行ない、RIT1遺伝子変異患者特有の表現型を明らかにすることができた。RIT1変異陽性患者は、心疾患の合併が多い（肺動脈狭窄症77%、肥大型心筋症56%、心房中隔欠損症43%）こと、周産期のリンパ管形成異常（胸水、乳び胸、胎児水腫）の頻度も多いことが明らかになった。

当研究室ではヌーナン症候群の類縁疾患やRASopathies、これらの鑑別疾患の遺伝子45個を含む網羅的解析系を構築し、その運用を始めた。これまでのサンガー法での解析にて遺伝子変異が同定されなかった104人を解析したところ、22名に正常人データベースで1%以下であり、疾患の原因と思われるバリエーションを検出した。今後本遺伝子変異を持つ患者を収集し臨床的特徴について検討を継続している。

遺伝子変異が同定されていない患者についてはエクソーム解析を実施し、データを解析中である。

最近、皮膚病変と腫瘍など体の一部の組織にRASを初めとしたRAS/MAPKシグナル伝達経路の遺伝子変異が同定され、モザイクRASopathiesと呼ばれている。分担研究者らは、Schimmelpenning症候群の新規原因遺伝子としてNRAS p.Q61R変異を同定した。また皮膚乳頭状汗管嚢胞腺腫、眼球異常、退形成性星細胞腫を合併する新しい疾患にBRAF p.V600Eモザイク変異を同定し、分子標的薬による治療を行った。さらに神経皮膚黒色症の成人症例にNRAS変異を同定した。

3) 成人患者の臨床症状などの評価

最近循環器内科や神経内科など成人を診療している診療科からも遺伝子診断の問い合わせが増えており、成人患者もまだ少ないながらも遺伝子診断を行っている。コストロ症候群は今年3人の患者が同定されたが、そのうち一人は循環器内科から紹介された30代であり、肥大型心筋症、アキレス腱硬化（手術後）、白内障などを合併していた。悪性腫瘍の合併を含め、本疾患の自然歴はまだ明らかでないため、遺伝子変異陽性患者に用いている臨床症状取得用紙に加え、成人専用のADLや学校、就労などに関する記録用紙を作製した。今後遺伝子変異陽性の10代後半から成人患者についてのフォローについて検討が必要と考えられた。

D. 考察

本研究にて分子診断に基づくRASopathiesの原因解明と臨床症状の詳細が明らかになってきた。また、次世代シーケンサーを用いた網羅的遺伝子解析はより早くより多くの遺伝子解析が可能であるが、コストがかかるという課題がある。今後コストを下げられるよう改良を行っていきたい。新規原因遺伝子A2ML1, SOS2, LZTR1, RASA2についてはまだその臨床症状との相関が明らかではなく、今後遺伝子変異陽性者の同定と臨床症状の評価が必要と考えられた。

次世代シーケンサーを用いた遺伝子解析の普及もあり、体の一部の組織のみにRAS/MAPKシグナル伝達経路の分子の遺伝子変異が同定されるモザイクRASopathiesが新たに同定されてきた。特に皮膚における病変と内臓病変（腫瘍）を合併するような症例においてはモザイクRASopathiesも疑い、健常部分と病変部位の解析を行う必要があると考えられた。特にBRAF変異のようにがんにおいて分子標的薬が開発されている変異に関しては、治療に応用することが可能である。

また、成人患者の自然歴やがん罹患を含む合併症を明らかにすることは、本疾患の医療的な管理や治療に重要な役割を持つ。内科・外科などの診療科に周知することや、成人患者のフォロー体制を構築することが今後の課題になると考えられた。

E. 結論

RASopathiesの網羅的遺伝子解析系を構築し、遺伝子変異陽性者の臨床症状と合併症を詳細に

検討した。成人患者の解析とその臨床症状の評価やフォロー体制について検討を開始した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Fujimoto N, Nakajima H, Sugiura E, Dohi K, Kanemitsu S, Yamada N, Aoki Y, Nakatani K, Shimpo H, Nobori T, Ito M. Bilateral giant coronary aneurysms in a 40-year-old male with Noonan syndrome caused by a KRAS germline mutation. *Int J Cardiol.* 173:e63-6, 2014
- 2) Flex E, Jaiswal M, Pantaleoni F, Martinelli S, Strullu M, Fansa EK, Caye A, De Luca A, Lepri F, Dvorsky R, Pannone L, Paolacci S, Zhang SC, Fodale V, Bocchinfuso G, Rossi C, Burkitt-Wright EM, Farrotti A, Stellacci E, Cecchetti S, Ferese R, Bottero L, Castro S, Fenneteau O, Brethon B, Sanchez M, Roberts AE, Yntema HG, van der Burgt I, Cianci P, Bondeson ML, Digilio MC, Zampino G, Kerr B, Aoki Y, Loh ML, Palleschi A, Di Schiavi E, Carè A, Selicorni A, Dallapiccola B, Cirstea IC, Stella L, Zenker M, Gelb BD, Cavé H, Ahmadian MR, Tartaglia M. Activating mutations in RRAS underlie a phenotype within the RASopathy spectrum and contribute to leukaemogenesis. *Hum Mol Genet.* 23:4315-27, 2014
- 3) Nishi E, Mizuno S, Nanjo Y, Niihori T, Fukushima Y, Matsubara Y, Aoki Y, Kosho T. A novel heterozygous MAP2K1 mutation in a patient with Noonan syndrome with multiple lentiginos. *Am J Med Genet A.* 167:407-11, 2015
- 4) Kuroda Y, Ohashi I, Enomoto Y, Naruto T, Baba N, Tanaka Y, Aida N, Okamoto N, Niihori T, Aoki Y, Kurosawa K. A postzygotic NRAS mutation in a patient with Schimmelpenning syndrome. *Am J Med Genet A.* 167A(9):2223-5, 2015.
- 5) Aoki Y, Niihori T, Inoue SI, Matsubara Y. Recent advances in RASopathies. *J Hum Genet.* 61(1):33-9. 2016 Review.
- 6) 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.* 135(2):209-22, 2016
- 7) Watanabe Y, Shido K, Niihori T, Niizuma H, Katata Y, Iizuka C, Oba D, Moriya K, Saito-Nanjo Y, Onuma M, Rikiishi T, Sasahara Y, Watanabe M, Aiba S, Saito R, Sonoda Y, Tominaga T, Aoki Y, Kure S. Somatic BRAF c.1799T>A p.V600E Mosaicism syndrome characterized by a linear syringocystadenoma

papilliferum, anaplastic astrocytoma, and ocular abnormalities. *Am J Med Genet A.* 170(1):189-94, 2016

- 8) Uemura R, Tachibana D, Kurihara Y, Pooh RK, Aoki Y, Koyama M. Prenatal findings of hypertrophic cardiomyopathy in a severe case of Costello syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 48(6):799-800, 2016.
- 9) Okamoto N, Nakao H, Niihori T, Aoki Y. Patient with a novel purine-rich element binding protein A mutation. *Congenit Anom (Kyoto).* 2017 Feb 6. doi: 10.1111/cga.12214. [Epub ahead of print]

2. 学会発表

- 1) 青木洋子、新堀哲也、岡本伸彦、水野誠司、黒澤健司、緒方勤、井上晋一、松原洋一「ヌーナン症候群の新規原因遺伝子RIT1の同定」第117回日本小児科学会学術集会 2014年4月11-13日、名古屋
- 2) Aoki Y, Niihori T, Inoue SI and Matsubara Y 「Molecular analysis of RASopathies using next generation sequencer」The 14 th East Asian Union of Human Genetics (EAUHGS) Annual Meeting. 2014年11月20日、東京
- 3) 青木洋子「遺伝病と血液疾患」第77回日本血液学会学術集会 教育講演 2015年10月17日、金沢
- 4) 青木洋子「RASopathiesの最近の進歩」第7回日本レックリングハウゼン病学会学術大会 教育講演 2015年11月29日 東京
- 5) 青木洋子「RASopathiesの新規原因検索とモデルマウス作製」第38回日本分子生物学会「希少疾患の分子病態メカニズム」ワークショップ 2015年12月1-4日、神戸
- 6) 青木洋子「次世代シーケンサーを用いた希少遺伝性疾患の遺伝子解析研究の現状」日本人類遺伝学会第59回大会 「診療における次世代シーケンサーの活用と課題」シンポジスト 2014年11月19-22日、東京
- 7) Aoki Y. Update on the molecular genetics and pathogenesis of RASopathies. The 13th International Congress of Human Genetics 2016年4月3-7日、京都
- 8) Niihori T, Ouchi-Uchiyama M, Sasahara Y, Kaneko T, Hashii Y, Irie M, Sato A, Saito-Nanjo Y, Funayama R, Nagashima T, Inoue S, Nakayama K, Ozono K, Kure S, Matsubara Y, Imaizumi M, Aoki Y. Mutations in MECOM, encoding oncoprotein EVI1, cause radioulnar synostosis with amegakaryocytic thrombocytopenia. *ICHG 2016 The 13th International Congress of Human Genetics* 2016年4月3-7日、京都
- 9) 矢尾板全子、大場大樹、梅木郁美、水野誠司、岡本伸彦、井上晋一、松原洋一、呉繁

夫、新堀哲也、青木洋子 Noonan症候群
類縁疾患におけるRIT1遺伝子解析と臨床的
特徴の検討 第119回日本小児科学会学術集
会 2016年5月13-15日、札幌

- 10) 青木洋子 RASopathies: 広がりゆく疾患概
念 口頭 第115回日本皮膚科学会総会 2016
年6月3日、京都
- 11) 青木洋子、梅木郁美、大場大樹、西山亜由
美、矢尾板全子、井上晋一、松原洋一、新
堀哲也 Noonan症候群と類縁疾患における遺
伝子診断体制の確立とその病態解明, 第23回
日本遺伝子診療学会大会 2016年10月6日、
東京

**G. 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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
総合研究報告書

上顎・下顎の異常を主徴とする奇形症候群に関する研究

研究分担者 森山 啓司
国立大学法人東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 教授

研究要旨

本研究課題では、上顎・下顎の異常を主徴とする奇形症候群患者の顎顔面ならびに全身に認められる表現型などの臨床情報だけでなく、ゲノム情報や矯正歯科治療のため便宜抜歯された乳歯ならびに永久歯から歯根膜・歯髓細胞を単離するなど患者検体の蓄積を行った。

中でも鎖骨頭蓋異形成症の過剰埋伏歯の好発部位ならびにRussell-Silver syndromeの顎顔面形態を明らかにするとともに、oculofaciocardiodental syndromeから得られた情報を利用して、責任遺伝子であるBCOR (BCL-6 interacting corepressor) の古典的核移行シグナルを同定することができた。本研究課題で得られた成長発育・合併症に関する知見を小児医療に従事する医療従事者間で共有することで、診療指針作成につながると考えられる。また、疾患責任遺伝子の機能解明に遺伝性希少疾患患者情報の有用性が示唆された。

A. 研究目的

遺伝性疾患患者から得られる臨床情報は膨大かつ有用である。当分野では、先天性疾患を有する患者に対しては、顎顔面ならびに全身にも認められる表現型について詳細に記録し、臨床情報の蓄積を行っている。また、矯正歯科治療のため便宜抜歯された乳歯ならびに永久歯など疾患患者から得られるバイオリソースは、疾患病態解明ならびに疾患を引き起こす遺伝子の機能の解明にも多いに寄与すると考えられる。そこで、本研究課題では、上顎・下顎の異常を主徴とする奇形症候群の臨床情報ならびに生体試料を蓄積し、診療指針を作成するうえで歯科領域から情報を発信することを目的とした。

B. 研究方法

1. 臨床情報の蓄積

顎顔面領域に奇形を呈する患者から、顎・顔面・口腔の硬軟組織形態の情報を採得し、データベース化する。

- 1) レントゲンによる解析：頭部X線規格写真、パノラマX線の撮影と顎態分析を行う。
- 2) 歯列模型による解析：歯の大きさ、歯列弓の形態計測を行う。
- 3) 問診用紙による患者情報の蓄積：家族歴、全身状態の把握と記録を行う。

2. 疾患候補遺伝子の機能解析

Site-directed mutagenesisを用い、過去に報告さ

れている変異を有する蛋白発現ベクターを作製し、COS7細胞に遺伝子導入し、変異蛋白の機能解析を行った。

C. 研究結果

1. 鎖骨頭蓋異形成症

過剰埋伏は平均 7.7 本/人、萌出遅延永久歯は平均 13.8 本/人であった。

両者の相関係数は 0.47 であり、正の相関関係を認めたが、過剰歯数が少ない場合においても萌出遅延永久歯が多く存在する症例も認められた。

2. Russell-Silver syndrome

- 1) すべての症例が、低身長を示していた。11 例中 8 例の頭周囲長は平均的で、相対的大頭症を認めた。また、10 例に口角下垂によるへの字型の口がみられ、7 例に第五指内彎を認めた。
- 3) 四肢の非対称を認めた症例では、非対称が同側に表れる傾向を認めたが、左右の骨年齢や歯年齢の差は認められなかった。
- 4) 側面セファログラム分析の結果、多くの症例で、上顎骨に対して下顎骨の後方位を認め、U-1 to FHならびにL-1 to Mandibularが小さい値を示し、上下顎前歯の舌側傾斜をみた。
- 6) 正面セファログラムを用いた非対称分析においては、上顎の偏位を示す症例は少なく、下顎においても Me の偏位を認める傾向があったものの、顕著な下顎偏位を示す症例は認められなかった。

3. Oculofaciocardiodental syndrome

遺伝子型と表現型の明らかな関連性は認められなかったものの、免疫染色ならびに NLS プログラム解析により、BCOR のアミノ酸配列中に古典的核移行シグナルを 2 カ所

(RVDRKRKVS_{GD}, aa1131-1141 (NLS1) ; LKAKRRRVSK, aa1158-1167 (NLS2)) 同定することができた。

D. 考察

1. 鎖骨頭蓋異形成症

埋伏過剰歯・未萌出遅延永久歯の好発部位はともに、上下顎の前歯部、小臼歯部であり、過剰歯の存在が永久歯の萌出に影響する可能性が示唆された。

2. Russell-Silver syndrome

当分野を受診した RSS 患者の口腔内の特徴として、下顎歯列の狭窄を伴う叢生ならびに、過蓋咬合を認めた。また、四肢の非対称性が同側に出現する可能性が考えられたが、それらの形態的な左右差は成長の量的違いによると推測された。

顎偏位については、顕著な上下骨の偏位を認めないものの、過蓋咬合ならびに下顎骨の後方位を示し、上下顎前歯の舌側傾斜を認める顎態形態は本疾患の特徴の一つである可能性が示唆された。

3. oculofaciocardiodental syndrome

歯の形態異常を伴う非常に稀な遺伝性疾患である OFCD syndrome 患者から得られた情報を基に、責任遺伝子である BCOR の機能の一つである古典的核移行シグナルを 2 カ所同定することができた。また、LKAKRRRVSK, aa1158-1167 (NLS2) が BCOR の核移行に重要な機能を果たしていることが示唆された。

E. 結論

本研究課題で得られた成長発育・合併症に関する知見を小児医療に従事する医療従事者間で共有することで、診療指針作成につながると考えられる。また、疾患責任遺伝子の機能解明に遺伝性希少疾患患者情報の有用性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Lin W, Izu Y, Smriti A, Kawasaki M, Pawaputanon C, Böttcher RT, Costell M, Moriyama K, Noda M, Ezura Y. Profilin1 is expressed in osteocytes and regulate cell shape and migration. *J cell Physiol*. 2017. (in press)
- 2) Shiga M, Ogawa T, Ekprachayakoon I, Moriyama K. Orthodontic treatment and long-

term management of a patient with Marfan syndrome. *Cleft Palate-Craniofacial J*. 2017. (in press)

- 3) Duarte C, Kobayashi Y, Morita J, Kawamoto T, Moriyama K. A preliminary investigation of the effect of relaxin on bone remodelling in suture expansion. *The European Journal of Orthodontics*. 2017. (in press)
- 4) Sawada H, Ogawa T, Kataoka K, Baba Y, Moriyama K. Measurement of distraction force in maxillary distraction osteogenesis for cleft lip and palate. *Journal of Craniofacial Surgery*. 28(2): 406-412, 2017.
- 5) Koda N, Sato T, Shinohara M, Ichinose S, Ito Y, Nakamichi R, Kayama T, Suzuki H, Moriyama K, Asahara H. The transcription factor mohawk homeobox regulates homeostasis of the periodontal ligament. *Development*. 144(2): 313-320, 2017.
- 6) Ikeda M, Miyamoto JJ, Takada JI, Moriyama K. Association between 3-dimensional mandibular morphology and condylar movement in subjects with mandibular asymmetry. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 151(2): 324-334, 2017.
- 7) Yahiro K, Higashihori N, Moriyama K. Histone methyltransferase Setdb1 is indispensable for Meckel's cartilage development. *Biochem Biophys Res Commun*. 482(4): 883-888, 2017.
- 8) Ogura K, Iimura T, Makino Y, Sugie-Oya A, Takakura A, Takao-Kawabata R, Ishizuya T, Moriyama K, Yamaguchi A. Short-term intermittent administration of parathyroid hormone facilitates osteogenesis by different mechanisms in cancellous and cortical bone. *Bone Reports*. 16(5) :7-14, 2016.
- 9) Tumurkhuu T, Fujiwara T, Komazaki Y, Kawaguchi Y, Tanaka T, Inazawa J, Ganburged G, Bazar A, Ogawa T, Moriyama K. Association between maternal education and malocclusion in Mongolian adolescents: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 6(11): e012283, 2016.
- 10) Sato C, Ogawa T, Tsuge R, Shiga M, Tsuji M, Baba Y, Kosaki K, Moriyama K. Systemic and maxillofacial characteristics of 11 Japanese children with Russell-Silver syndrome. *Congenit Anom (Kyoto)*. 56(5) :217-225, 2016.
- 11) Sato M, Baba Y, Haruyama N, Higashihori N, Tsuji M, Suzuki S, Moriyama K. Clinicostatistical analysis of congenitally missing permanent teeth in Japanese patients with cleft lip and/or palate. *Orthodontic Waves*. 75(2): 41-45, 2016.
- 12) Yamamoto N, Oshima M, Tanaka C, Ogawa M, Nakajima K, Ishida K, Moriyama K, Tsuji T. Functional tooth restoration utilising split germs through re-regionalisation of the tooth-forming field. *Sci Rep*. 5:18393, 2015.
- 13) Umezawa T, Chen P, Tsutsumi Y, Doi H, Ashida M, Suzuki S, Moriyama K, Hanawa T.

- Calcification of MC3T3-E1 cells on titanium and zirconium. *Dent Mater J.* 34(5):713-718, 2015.
- 14) Suzuki-Okamura E, Higashihori N, Kawamoto T, Moriyama K. Three-dimensional analysis of hard and soft tissue changes in patients with facial asymmetry undergoing 2-jaw surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 120(3):299-306, 2015.
 - 15) Surapornsawasd T, Ogawa T, Moriyama K. Identification of nuclear localization signals within the human BCOR protein. *FEBS Lett.* 589(21):3313-3320, 2015.
 - 16) Lin W, Ezura Y, Izu Y, Smriti A, Kawasaki M, Pawaputanon C, Moriyama K, Noda M. Profilin expression is regulated by bone morphogenetic protein (BMP) in osteoblastic cells. *J Cell Biochem.* 117(3):621-628, 2015.
 - 17) 池田倫世、辻美千子、大宅彩、小川卓也、森山啓司. Down 症候群患者の口腔顎顔面部における臨床的特徴 -骨格系ならびに永久歯の先天性欠如に関する検討-、*日矯誌*、74(2):67-77, 2015.
 - 18) 植野智子、宮本順、片岡恵一、佐藤麻緒、馬場祥行、金田一純子、森山啓司. Noonan 症候群患者における顎顔面形態および口腔内の特徴についての検討、*日矯誌*、74(2):86-99, 2015.
 - 19) 藪中友絵、宮本順、片岡恵一、佐藤麻緒、馬場祥行、金田一純子、森山啓司. Noonan 症候群患者における頭蓋底および頸部の特徴についての検討、*日矯誌*、74(2):100-110, 2015.
 - 20) Ogawa T, Sato C, Kawakubo N, Moriyama K. Orthodontic treatment of a patient with hypoglossia. *Cleft Palate Craniofac J.* 52(1):102-109, 2015.
 - 21) Nakayama Y, Baba Y, Tsuji M, Fukuoka H, Ogawa T, Ohkuma M, Moriyama K. Dentomaxillofacial characteristics of ectodermal dysplasia. *Congenit Anom (Kyoto).* 55(1):42-48, 2015.
 - 22) Maruoka R, Takenouchi T, Torii C, Shimizu A, Misu K, Higasa K, Matsuda F, Ota A, Tanito K, Kuramochi A, Arima Y, Otsuka F, Yoshida Y, Moriyama K, Niimura M, Saya H, Kosaki K. The use of next-generation sequencing in molecular diagnosis of neurofibromatosis type 1: a validation study. *Genet Test Mol Biomarkers.* 18(11):722-735, 2014.
 - 23) Surapornsawasd T, Ogawa T, Tsuji M, Moriyama K. Oculofaciocardiodental syndrome: Novel BCOR mutation and expression in dental cells. *J Hum Genet.* 59(6):314-320, 2014.
 - 24) Miyamoto JJ, Yabunaka T, Moriyama K. Cervical characteristics of Noonan syndrome. *Eur J Orthod.* 36(2):226-232, 2014.
2. 学会発表
- 1) Komazaki Y, Ogawa T, Baba Y, Moriyama k. Postoperative changes of the maxilla after distraction osteogenesis in cleft palate patients - Comparison between internal device and external device. 13th International Cleft Congress, Chennai, India, Feb 8, 2017.
 - 2) Akiyama S, Ogura K, Miyamoto JJ, Komazaki Y, Takada J, Moriyama K. Clinical study of Marfan syndrome patients: intraoral characteristics. The 49th Annual Scientific Congress, Korean Association of Orthodontists. Seoul, Korea, Oct 7, 2016.
 - 3) Baba Y, Komazaki Y, Miyamoto J, Ogura K, Ahiko N, Baba Y, Tuji M, Moriyama K. Maxillofacial morphology of 4 cases of Marfan-related disorders in mixed dentition stage. The 49th Annual Scientific Congress, Korean Association of Orthodontists. Seoul, Korea, Oct 7, 2016.
 - 4) Arimura M, Komazaki Y, Miyamoto JJ, Ogura K, Kobayashi Y, Moriyama K. Moriyama K. Clinical study of Japanese Marfan syndrome patients: craniofacial morphology. The 49th Annual Scientific Congress, Korean Association of Orthodontists. Seoul, Korea, Oct 7, 2016.
 - 5) Motiyama K. Dental Equilibrium Revisited: Soft Tissue Considerations in Treatment of Dentofacial Deformity. The 10th Asia Pacific orthodontic Conference and 11th Annual Meeting of the Indonesian Association of Orthodontists. Bali, Indonesia, Sep 3, 2016.
 - 6) Ikeda A, Miyamoto JJ, Usui N, Taira M, Moriyama K. Effect of mastication on satiety using an attentional bias task. 94th General Session & Exhibition of International Association for Dental Research. Seoul, Korea, June 22, 2016.
 - 7) Koda N, Shinohara M, Nakamichi R, Ito Y, Ichinose S, Asahara H, Moriyama K. Roles of Transcriptional Factor Mohawk in Periodontal Ligament. 94th General Session & Exhibition of International Association for Dental Research. Seoul, Korea, June 22, 2016.
 - 8) Lin W, Ezura Y, Izu Y, Moriyama K, Noda M. Role of Profilin1 in BMP-induced Activities in Skeletal Cells. 94th General Session & Exhibition of International Association for Dental Research. Seoul, Korea, June 22, 2016.
 - 9) Uezono M, Takakuda K, Hiratsuka T, Ogasawara T, Oshima S, Sato T, Kikuchi M, Suzuki S, Harada K, Moriyama K. Mechanical properties of newly formed bone around subperiosteal devices evaluated with micro-indentation test. 10th World Biomaterials Congress (WBC). Montreal, Canada, May 17, 2016.
 - 10) Tsuji M, Ogura K, Hikita R, Kobayashi Y, Moriyama K. Maxillofacial morphological characteristics of two Japanese patients with

- chromosome 18p deletion syndrome. International Congress of Human Genetics 2016. Kyoto, Japan, Apr 3, 2016.
- 11) Hikita R, Matsuno S, Asami T, Ogawa T, Baba Y, Tsuji M, Moriyama K. Systemic and craniomaxillofacial characteristics of patients with Williams syndrome. International Congress of Human Genetics 2016. Kyoto, Japan, Apr 3, 2016.
 - 12) 小川卓也、村本慶子、森山啓司. 当科にて長期経過観察を行った Klippel-Trenaunay-Weber syndrome の 1 例-顎顔面の成長様相について-.第 75 回日本矯正歯科学会大会、徳島、2016 年 11 月 7 日.
 - 13) 八尋浩平、東堀紀尚、森山啓司. 顎顔面発生過程におけるヒストンメチル化酵素 Setdb1 の役割. 第 75 回日本矯正歯科学会大会、徳島、2016 年 11 月 7 日.
 - 14) 小林起穂、森山啓司. 頭蓋縫合早期癒合症発症および頭蓋骨縫合部発生に関与する micro RNA の同定. 第 75 回日本矯正歯科学会大会、徳島、2016 年 11 月 7 日.
 - 15) 田村明日香、小倉健司、宮本順、駒崎裕子、高田潤一、吉澤英之、呉郁イン、辻美千子、森山啓司. 当分野を受診した Marfan 症候群患者に関する検討—医科領域を含めた臨床症状について—. 第 75 回日本矯正歯科学会大会、徳島、2016 年 11 月 7 日.
 - 16) 松村健二郎、小倉健司、宮本順、駒崎裕子、高田潤一、紙本裕幸、疋田理奈、森山啓司. 当分野を受診した Marfan 症候群患者に関する検討-上気道形態および周囲軟組織について-. 第 75 回日本矯正歯科学会大会、徳島、2016 年 11 月 7 日.
 - 17) 疋田理奈、辻美千子、小林起穂、小倉健司、森山啓司. 臨床症状から Seathre-Chozen 症候群と診断された 2 症例の顎顔面領域の臨床的特徴について. 第 75 回日本矯正歯科学会大会、徳島、2016 年 11 月 7 日.
 - 18) 小林起穂、辻美千子、疋田理奈、小倉健司、森山啓司. 頭蓋縫合早期癒合症 (Craniosynostosis) 患者の顎顔面形態の解析—アペール症候群とクルーズン症候群の比較. 第 56 回日本先天異常学会学術集会. 兵庫、2016 年 7 月 30 日.
 - 19) 小川卓也、トムルホーツァサン、小崎健次郎、森山啓司. 矯正歯科を受診して判明した Treacher Collins syndrome の 1 例. 第 40 回日本口蓋裂学会総会. 大阪、2016 年 5 月 26 日.
 - 20) Moriyama K. Treatment of surgical and non-surgical Class IIIs, Association of Orthodontists Singapore Congress (APOS), Feb 5-9, Mariana Bay Sands, Singapore.
 - 21) Yamamoto N, Oshima M, Moriyama K, Tsuji T. Multiplied Tooth Regeneration by Transplantation of a Cleaved tooth germ. 93rd General Session & Exhibition of the IADR: March 11-14, 2015: Boston, Mass., USA.
 - 22) Morishita M, Muramatsu T, Hayashi S, Hirai M, Suto Y, Konishi T, Moriyama K, Inazawa J. Exploring mechanisms for chromothripsis by irradiation. American Association for Cancer Research Annual Meeting, Philadelphia, Apr 21, 2015.
 - 23) Tsuji M, Naganishi H, Torikai K, Moriyama K. A case of Apert syndrome treated by bimaxillary orthognathic surgery after Le Fort III distraction. The 16th Congress of International Society of Craniofacial Surgery, Maihama, Japan, September 14-18, 2015.
 - 24) Ogawa T, Sawada H, Kataoka K, Baba Y, Moriyama K. Measurement of distraction force in maxillary distraction osteogenesis for cleft lip and palate. The 16th Congress of International Society of Craniofacial Surgery, Maihama, Japan, September 14-18, 2015.
 - 25) Morita J, Tsuji M, Uezono M, Moriyama K. Characteristic orofacial phenotypes in a patient diagnosed with orofacioidigital syndrome 1. The 8th International Orthodontic Congress. London, Sep 27-30, 2015.
 - 26) Takada J, Ogawa T, Sato C, Uezono M, Morita K, Moriyama K. A Case of holoprosencephaly with unilateral cleft lip and palate with maxillary distraction osteogenesis in adolescence. The 8th International Orthodontic Congress. London, Sep 27-30, 2015.
 - 27) Akiyama S, Tsuji M, Hiratsuka T, Hikita R, Matsumoto T, Moriyama K. An orthodontic management case of Williams syndrome with severe crowding in lower arch. The 8th International Orthodontic Congress. London, Sep 27-30, 2015.
 - 28) Asami T, Hikita R, Shoji A, Matsumoto T, Sato M, Tsuji M, Baba Y, Moriyama K. Clinical study of Williams syndrome patients-Intraoral characteristics- The 8th International Orthodontic Congress. London, Sep 27-30, 2015.
 - 29) Matsuno S, Hikita R, Lin W, Matsumoto T, Sato M, Tsuji M, Baba Y, Moriyama K. Clinical study of Williams syndrome patients: Part 1, General findings and characteristics of craniofacial morphology. The 8th International Orthodontic Congress. London, Sep 27-30, 2015.
 - 30) Ogura K, Ishizuya T, Moriyama K, Yamaguchi A. Intermittent administration of parathyroid hormone facilitates osteogenesis by different mechanisms in cancellous and cortic al bone ASBMR Annual Meeting, Seattle, Washington, USA., Oct 9-12, 2015.
 - 31) Moriyama K. “Give thy thoughts with tongue”

- The tongue is an eloquent organ in orthodontics, American Association of Orthodontists (AAO) Annual Session. San Francisco, U.S.A., May 16, 2015.
- 32) Keiji Moriyama. Dental education in super-aging society in Japan. 26th SEAADE Annual Scientific Meeting, Bali, Indonesia, August 13, 2015.
- 33) Keiji Moriyama. Consideration of soft tissue in treatment of case with dentoskeletal discrepancies. The 28th TAO annual meeting & 2015 APOS residents forum, Taipei, Taiwan, Dec 6, 2015.
- 34) 庄司あゆみ、小川卓也、樺沢勇司、森山啓司. 当分野において長期管理を行った cleidocranial dysplasia の 1 例. 第 39 回日本口蓋裂学会総会・学術大会. 2015 年 5 月 21-22 日.
- 35) 辻美千子、鳥飼勝行、森山啓司. Le Fort III 型骨切り・骨延長術を併用した外科矯正治療により顔貌および咬合改善を行った Apert 症候群 2 症例. 第 55 回日本先天異常学会. 2015 年 7 月 25-27 日. 横浜
- 36) 東堀紀尚、劉世穎、八尋浩平、森山啓司. ヒストンメチル化酵素 Whsc1 はレチノイン酸による口蓋裂発症に関与する. 第 55 回日本先天異常学会. 2015 年 7 月 25-27 日. 横浜
- 37) 森山啓司、スラポンサワッド タンヤポン、小川卓也. 希少遺伝性疾患における歯根形態異常. 第 55 回日本先天異常学会 2015 年 7 月 25-27 日. 横浜
- 38) 小川卓也、スラポンサワッド タンヤポン、森山啓司. Oculofaciocardiodental syndrome における変異 BCOR の機能解析による核移行シグナルの同定. 第 60 回日本人類遺伝学会、東京、平成 27 年 10 月 14 日-17 日.
- 39) 放射線照射を用いた Chromothripsis の生成機構の解明. 森下真紀、村松智輝、林深、平井百樹、数藤由美子、小西 輝昭、森山啓司、稲澤譲治、日本人類遺伝学会第 60 回大会、2015 年 10 月 15 日、京王プラザホテル (新宿)
- 40) 村本慶子、丸山史人、中川一路、森山啓司. 次世代シーケンサーを用いた口唇口蓋裂患者の口腔細菌叢の網羅的解析. 第 74 回日本矯正歯科学会大会. 2015 年 11 月 18-20 日. 福岡
- 41) 木下理恵、渡辺千穂、伊藤洋介、辻美千子、小川卓也、森山啓司. 矯正歯科外来を受診した福山型筋ジストロフィー 2 例の臨床的特徴について. 第 74 回日本矯正歯科学会大会. 2015 年 11 月 18-20 日. 福岡
- 42) 伴田みさと、伊藤洋介、渡辺千穂、辻美千子、小川卓也、森山啓司. 矯正歯科外来において長期管理を行った先天性ミオパチー 3 例. 第 74 回日本矯正歯科学会大会. 2015 年 11 月 18-20 日. 福岡
- 43) 中村留理子、荒木美祐、渡辺千穂、伊藤洋介、小笠原毅、辻幸佑、山形義紘、辻美千子、小川卓也、森山啓司. 筋原性疾患患者における頭蓋顎顔面形態の特徴について-先天性ミオパチーと筋ジストロフィーの比較-. 第 74 回日本矯正歯科学会大会. 2015 年 11 月 18-20 日.
- 44) 鈴木尋之、辻美千子、鈴木聖一、森山啓司. 鎖骨頭蓋異形成症患者における埋伏歯の形態および位置の三次元的評価. 第 74 回日本矯正歯科学会大会. 2015 年 11 月 18-20 日.
- 45) 小倉健司、辻美千子、疋田理奈、小林起穂、森山啓司. 当分野を受診した 18p-症候群 2 症例の顎顔面形態の特徴. 第 74 回日本矯正歯科学会大会. 2015 年 11 月 18-20 日.
- 46) 八尋浩平、東堀紀尚、森山啓司. ヒストンメチル化酵素 SETDB1 が顎顔面発生過程に及ぼす影響. 第 80 回口腔病学会学術大会. 2015 年 12 月 25、26 日. 東京医科歯科大学
- 47) Suzuki H, Tsuji M, Moriyama K. Examination about the abnormality of the number and the eruption of the teeth in 16 cases of cleidocranial dysplasia. 9th APOC and 20th MAOISCTE. Sarawak, Oct 17-20, 2014.
- 48) 鈴木尋之、辻美千子、森田淳平、丸岡亮、鈴木聖一、森山啓司. 鎖骨頭蓋異形成症 16 症例における歯数および萌出の異常に関しての検討. 第 54 回日本先天異常学会学術集会. 2014 年 7 月 26-27 日.

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

頭頸部外科用及び整形外科用デバイス構造、並びに骨への医療用デバイスの接合方法、医療用デバイス、歯科用、PCT/JP2016/055713、2016.02.25 出願、上園将慶、高久田和夫、森山啓司、鈴木聖一.

2. 実用新案登録

3. その他

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）

総合研究報告書

先天異常症候群：トリーチャーコリンズ症候群・KBG症候群・9q34欠失症候群の医療管理に関する研究

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

先天異常は一般集団の3-5%に認められ、その原因解明と治療法の開発は医療における重要な課題である。こうした先天異常症は、発生頻度は低いものの、総体としての頻度は極めて高く、生涯にわたる医療負担は勿論、家族の負担も極めて大きい。根本治療は困難なものの、自然歴を明らかにして、医療管理の実態を把握することは予後改善に有用である。マイクロアレイ染色体検査および次世代シーケンス解析により、遺伝外来受診症例群に、4例のトリーチャーコリンズ症候群および類縁疾患を、2例のKBG症候群を、2例のKleefstra症候群（9q34欠失症候群）を検出した。医療的介入は呼吸管理も含めて早期から必要であった。発達の遅れは乳児期早期から目立ち、早期の療育が効果的と考えられた。次世代シーケンスの普及により症例集積が可能となり、依然として長期的予後に関する検討が重要と思われた。

研究協力者

横井貴之（神奈川県立こども医療センター
遺伝科医長）

A. 研究目的

先天異常は一般集団の3-5%に認められ、その原因解明と治療法の開発は医療における重要な課題である。平成21年から始まった厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業奨励研究分野では、67%が遺伝性疾患でその多くが先天異常に分類される。また、我が国における乳児死亡原因の第1位は、先天異常・変形・染色体異常が35.7%を占める（国民衛生の動向2010）。小児の難病症例が集中する小児病院において遺伝的要因・先天異常例は全入院の57%を占める（Soneda, Kurosawa, 2012）。診断技術の向上や医療の発展によっても先天異常の比率は変わらない。個々の先天異常症例の発生頻度は低いものの、総体としての頻度は極めて高く、生涯にわたる医療負担は勿論、家族の負担も極めて大きい。根本治療は困難なものの、自然歴を明らかにして、医療管理の実態を把握することは予後改善に有用である。先天異常症候群の代表的疾患であるトリーチャーコリンズ良好群、KBG症候群、9q34欠失症候群（Kleefstra症候群）について自験症例を中心に診断と医療管理についてまとめた。また、基底細胞母斑症候群（ゴーリン症候群）、トリーチャーコリンズ症候群、ヤング・シンプソン症候群、メビウス症候群、

クルーズン/アペール症候群については「先天異常症候群・成長に応じた診療のポイントと政策的支援の手引き」作成を行った。具体的には診断基準の作成・重症度分類に関する事項の決定・年齢別診療の手引き策定において中心的役割を果たし、地域の支援施設として機能した。

B. 研究方法

対象は、当施設へ診断および医療管理を目的に定期通院を行っている未診断症例で、年間受診症例数は約100例に及ぶ。初診の際には、家族歴を含め詳細な病歴を聴取し、診察はDysmorphologyを専門とする臨床遺伝専門医によってなされた。参考として、保護者の同意のもとで写真等による記録もなされた。神経発達や循環にかかわる症状を認める場合には、施設内診療科とともに、臨床症状の評価を行った。必要に応じて頭部MRIなども実施した。臨床的に既知の疾患群が想定できない場合には、染色体検査やマイクロアレイ染色体検査、さらにはメンデル遺伝病疾患パネル解析などの遺伝学的検査解析を組み合わせて行った。マイクロアレイは、Agilent社製マイクロアレイシステムを使用し、解析プラットフォームはSurePrint G3シリーズを用いた。FISH解析で用いるBACクローンは、CHORI 32K plateから選択し、通常法で抽出・ラベリング後、Leica CW4000で観察した。臨床症状は診療記録からまとめた。

得られた結果は、hg19に準拠したUCSC Genome Browserに従って検討した。ISCAデータ、およびDECIPHERデータなど種々のデータベースを参照して変異の意義を検討した。メンデル遺伝病疾患パネル解析はTruSight One Sequence Panel (Illumina)を用いて卓上型次世代シーケンサーMiSeq (Illumina)で解析を進めた。得られたデータは、当施設でのオリジナルパイプラインを用いた。variantマッピング：BWA、重複検証：Picard、variant callingとindel realignments：GATK、機能推定：ANNOVARを組み合わせた。データの可視化は、IGV (Integrative Genomics Viewer)を用いた。参照ゲノムデータベースは、ESP6500、1000 Genomes Project,などを用いた。また、HGMD (Human Gene Mutation Database)の最新版も参考とした。日本人データベースとしてHuman Genetic Variation Database (<http://www.genome.med.kyoto-u.ac.jp/SnpDB/>)を参照した。さらに日本人データの不足を補うため、施設内既存データ(in-houseデータ)も参照する系とした。

(倫理面への配慮)

解析に当たっては、施設内倫理承認を得て実施した。文書による同意を全例で得た。

C. 研究結果

1) トリーチャーコリンズ症候群

4例で疾患特異的変異を検出した。家系1は、POLR1D (NM_015972)のexon2にc.T125C (p.F42S)、家系2はCNV変換することによりPOLR1Dの全欠失、家系3は臨床症としてはNager症候群を疑われたが、変異はEFTUD2(NM_001142605)のexon 6 c.322-2A>C、家系4はMFDMを疑われ、CNV評価の結果EFTUD2のexon 16-28の欠失を認めた。遺伝的異質性が高く、かつ表現型の幅が大きいことが判明した。

2) KBG症候群

2例で疾患特異的変異をANKRD11に検出した。症例1は、exon9 (NM_013275) c.1903_1907del (p.K635fs)を認め、この変異は既報告変異 (Walz et al. Hum Genet 2015;134:181)であった。症例2は、exon10にc.G3189C (p.K1063N)を認めた。いずれもMRIでは、小脳低形成あるいはくも膜下腔の拡大を認めた。精神遅滞は中等度で、低身長や巨大上顎歯は目立たなかった。

3) 9q34欠失症候群 (Kleefstra症候群)

2症例でEHMT1遺伝子に疾患特異的変

異を検出し、症例1では4p16.1-pterの10.6Mbの重複、EHMT1を含む9q34.3-qterの0.7Mbの欠失を、症例2ではEHMT1 (NM_024757)のexon4にc.800dupT (p.M267fs)をヘテロ接合体として検出した。精神遅滞はいずれも重度で、早期の療育参加や総合的な医療管理体制、遺伝カウンセリングが必要であった。

D. 考察

トリーチャーコリンズ症候群および類縁疾患としてトリーチャーコリンズ症候群、Nager症候群、Miller症候群、MFDMがあげられ、その責任遺伝子は合計6遺伝子に及ぶ。4家系で疾患特異的変異を検出することができた。変異として、エクソン単位のCNVも含まれていることから解析データの様々な角度からの検討が必要であった。また家系内あるいは症例ごとの重症度は幅が大きく、臨床症状と遺伝子型との比較は今後も必要と思われた。重症例では気管切開管理を要し、早期からの長期的な重症管理が必要であった。

KBG症候群は、40年以上前に報告されながら、認知度の低い奇形症候群であったが、次世代シーケンスによる未診断症例に対するスクリーニングにより、診断確率が増えつつある。今回、2例に共通することとして小脳の低形成が指摘された。これまでKBG症候群で小脳低形成に触れた報告は少なく (Tunovic 2014)、非特異的な記載が散見されるのみである。小脳低形成は、KBG症候群の特徴の一つとして位置づけられる可能性がある。これまでの報告例および今回の2症例に共通する所見として、軽度から中等度精神遅滞があげられる。2症例とも療育参加が効果を示したといえる。早期からの介入は重要であり、次世代シーケンスと組み合わせた早期診断が有用である。

今回新たに2例のKleefstra症候群を検出し、その遺伝学的結果と臨床症状をまとめた。医療管理としては、知的障害のある小児特化した集学的チームによるルーチンケアを継続が重要であった。年齢に応じて早期幼児期介入プログラム、特殊教育プログラムなど療育への紹介が有効であった。さらに言語療法、理学/作業療法、および感覚統合療法なども有効かもしれない。ほかに先天性心疾患、腎奇形・欠損、泌尿器異常、難聴、およびその他の医学的な問題に対しても対応が重要であった。

E. 結論

マイクロアレイ染色体検査および次世代シーケンス解析により、遺伝外来受診症例群に、4例のトリーチャーコリンズ症候群

および類縁疾患を、2例の KBG 症候群を、2例の Kleefstra 症候群 (9q34 欠症候群) を検出した。医療的介入は呼吸管理も含めて早期から必要であった。発達の遅れは乳児期早期から目立ち、早期の療育が効果的と考えられた。次世代シーケンスの普及により症例集積が可能となり、長期的予後に関する検討が重要と思われた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kuroda Y, Ohashi I, Saito T, Nagai J, Ida K, Naruto T, Iai M, Kurosawa K. Refinement of the deletion in 8q22.2-q22.3: The minimum deletion size at 8q22.3 related to intellectual disability and epilepsy. *Am J Med Genet A*. 2014 Aug;164(8):2104-8. doi: 10.1002/ajmg.a.36604. Epub 2014 May 6.
- 2) Miyake F, Kuroda Y, Naruto T, Ohashi I, Takano K, Kurosawa K. West Syndrome in a Patient With Schinzel-Giedion Syndrome. *J Child Neurol*. 2015;30(7):932-6.
- 3) Ono H, Kurosawa K, Wakamatsu N, Masuda S. Hearing impairment in a female infant with interstitial deletion of 2q24.1q24.3. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2016 Dec 30. doi: 10.1111/cga.12207. [Epub ahead of print]

2. 学会発表

- 1) 黒澤健司 診療における次世代シーケンス解析□結果のまとめ方と伝え方 □ 第 38 回日本遺伝カウンセリング学会 2014.27-29. 東大阪市
- 2) 黒澤健司 小児科診療における次世代シーケンス解析. 第 59 回日本人類遺伝学会 2014.11.20-22. 東京
- 3) 羽田野ちひろ、横井貴之、黒田友紀子、大橋育子、安西里恵、井合瑞江、黒澤健司 CASK truncating 変異を有する男児はモザイク例のみ生存しうる 第 118 回日本小児科学会 2015.4.17-19, 大阪
- 4) 羽田野ちひろ、横井貴之、渡邊肇子、露崎悠、新保裕子、榎本友美、成戸卓也、大橋育子、黒田友紀子、後藤知英、黒澤健司 遺伝性小児神経領域疾患診断への臨床エクソームの導入 第 57 回日本小児神経学会 2015.5.28-30 大阪
- 5) 横井貴之、羽田野ちひろ、鶴崎美德、榎本友美、成戸卓也、林至恩、小林正久、井田博幸、黒澤健司 EGFR の機能喪失型変異の複合ヘテロ接合を有する一男児例 日本人類遺伝学会第

- 60 回大会 2015.10.14-17. 東京
- 6) 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
- 7) Hatano C, Yokoi T, Enomoto Y, Tsurusaki Y, Saito T, Nagai J, Kurosawa K. Dosage Changes of *NIPBL* cause various types of neurodevelopmental disability. The 13th International Congress of Human Genetics 2016.4.3-7 Kyoto
- 8) Shimbo H, Yokoi T, Mizuno S, Suzumura H, Aida N, Nagai J, Ida K, Enomoto Y, Hatano C, Kurosawa K. Structural brain abnormalities associated with deletion at chromosome 2p16.1. The 13th International Congress of Human Genetics 2016.4.3-7 Kyoto
- 9) Minatogawa M, Iwasaki F, Fukuda K, Hatano C, Yokoi T, Enomoto Y, Ida K, Tsurusaki Y, Harada N, Saitou T, Nagai J, Goto H, Kurosawa K. Early development of rare tumors in individuals with congenital malformation syndrome. The 13th International Congress of Human Genetics 2016.4.3-7 Kyoto

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
該当なし。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
総合研究報告書

先天異常症候群の診断とケア：教育的配慮も含めた研究

研究分担者 大橋 博文
埼玉県立小児医療センター遺伝科 部長

研究要旨

先天異常症候群の包括的医療においては、疾患の診断と健康管理が柱となるが、加えて認知行動面での特性にも留意した療育的・教育的配慮、さらに希少疾患であるがゆえの患者家族の心理的不安への支援も極めて重要と考えられる。本分担研究では以下の3点を推進した。1) アンジェルマン症候群をもつ生徒の教育支援冊子の作成。アンジェルマン症候群の子供を受け持つ学校の教師からの実際の教育経験の調査データを用いて、それぞれの教育現場における課題と、それに対する教育的配慮のあり方の検討を行い、それを実際の教育現場で活用すべく教師向け冊子の作成を行った。2) プラダーウィリー症候群非典型例の診断。先天異常症候群の診断には適切な臨床的評価ならびに遺伝学的検査の選択が欠かせない。プラダーウィリー症候群（PWS）の診断上困難があった2例の検討を報告した。1例は定性的なメチル化特異的PCRでは診断し得ず、定量的なメチル化特異的MLPA法で診断し得た例、もう1例は、非典型的合併症の存在等から診断バイアスがかかり本疾患を疑えず、網羅的遺伝学的検査であるSNPアレイで診断の手がかりを得た例であった。PWSは臨床的にもよく認知された疾患であり、ほぼ100%診断し得る検査法があるが、臨床的・遺伝学的検査的にもピットフォールが存在する。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ごとの集団外来の開催も継続して進めた。2014年5月～2016年11月までの3年間に、延べ41回の外来を開催し、426家族が参加した。各外来の参加家族数は平均10家族であり、他県からの参加家族が約1割であった。

研究協力者

清水健司（埼玉県立小児医療センター遺伝科）
金子実基子、渡辺基子、今多久美子、神原容子、
高橋沙矢子（お茶の水女子大学大学院）

A. 研究目的

1) アンジェルマン症候群をもつ生徒の教育支援冊子の作成。

先天異常症候群では身体合併症のみならず、認知行動面での特性にも留意が必要である。乳幼児期には様々な療育的支援が存在するが、就学した後は、その発達の支援の場がほぼ学校教育に限定されるというのが本邦の特徴である。学校教育における疾患特性の理解に基づく教育的配慮の重要性は明らかと思われる。

しかしながら、先天異常症候群は希少疾患であるが故に、学校教育現場での先天異常症候群の疾患理解は不十分であり、特に認知行動特性に基づく教育的配慮はほとんど実現していないのが現状と思われる。本分担研究として、アンジェルマン症候群をもつ生徒を受け持つ学校の教師からの実際の教

育経験の調査データを用いて、それぞれの教育現場における課題と、それに対する教育的配慮のあり方の検討を行い、それを冊子としてまとめて教育現場の教師の支援ツールとしての活用を目指す。

2) プラダーウィリー症候群非典型例の診断
先天異常症候群の診断は以前は主として症状に基づく臨床的診断によるところが大きかった。その後、遺伝学的原因の解明の進展によって、多くの疾患で遺伝学的検査（染色体・FISH検査、遺伝子検査等）での確定診断が可能となった。しかしながら、臨床的・遺伝学的原因の非典型例も存在するため、その診断には適切な臨床的評価ならびに遺伝学的検査の選択が欠かせない。

プラダーウィリー症候群は新生児・乳児期の筋緊張低下、幼児前期から始まる過食・肥

満、性腺機能低下、知的発達障害などを主徴とする疾患であり、出生頻度は約2万人に1人である。15番染色体q11-13のインプリンティング関連領域の異常（欠失、母性片親性ダイソミー、刷り込み変異）をその原因とする。従来染色体FISH解析が第一選択の本症の診断的検査と位置付けられたが、その診断率は70%であり、非欠失例の診断はできないが、メチル化特異的PCR法はほぼ全例の診断が可能とされる。本症の診断上困難があった2例の概要を報告する。

3) 先天異常症候群疾患集団外来の開催

先天異常症候群は、多様な合併症に成長と発達の障害を伴うことも多く、基本的には根本治療が難しい。そして、家族にとってその疾患の名前を聞くことすら初めてであることが稀ではない。従って、家族が疾患の情報を理解することも容易ではなく、また周りに相談できるような同じ疾患をもつ家族もいない。このような先天異常症候群の診断を受けた患児・家族のもつ不安と孤独は深刻である。

一方、先天異常症候群の原因解明を中心とする医学研究の進展は目を見張るものがある。そして、疾患特異的な自然歴情報の蓄積も徐々に進んできた。これらの基礎的・臨床的研究成果を臨床現場へよりよく還元することが重要であるが、一般の診療現場では必ずしも十分とはいえない。その状況において、小児医療施設における個別の外来診察による健康管理にくわえて、先天異常症候群と診断された患児・家族に対する疾患単位の集団外来の（標準会した）開催について分担研究として取り組んだ。

B. 研究方法

1) アンジェルマン症候群をもつ生徒の教育支援冊子の作成。

アンジェルマン症候群の全国の家族会である“エンジェルの会”を通して依頼し回答を得た103名の患児の家族ならびに担任教師からのアンケートデータを用いて、各領域についての課題と対応について解析した。

教育支援ツールとしてのまとめは、9つの質問（自由記載を含む）単位の中に合計21の項目で構成。すなわち、【質問1】各学習における到達目標と指導方法、ならびに課題

について。1. 教科領域学習：1) ことば、数の学習、2) 日常生活（身近自立面）、3) 生活単元学習（生活力、生きる力）、4) 作業学習。2. 自立活動の学習：1) 健康の保持、2) 心理的な安定、3) 環境の把握、4) 身体の動き、5) コミュニケーション。3. 問題行動への対応と課題、【質問2】発語への取り組み（支援ツールの利用など）、【質問3】危険回避能力の乏しさや不適切な行為への対応、特異な行動を予知して事前に対応した経験など、【質問4】睡眠障害への対処法、宿泊学習での工夫・課題、【質問5】行動特性（水が好きなど）を逆手にとって上手く指導できた経験、【質問6】摂食指導の工夫と課題。1. 咀嚼、嚥下等の口腔機能面、2. 姿勢や上肢、指の使い方などの動作機能面、3. 偏食やマナー、コミュニケーションなどの心理面、4. その他。【質問7】日常的な移動のさせかた、【質問8】知的障害における特異点、隠れた才能、【その他】自由記載、である。

実際のまとめ方としては、次のような方針とした。その領域における本症候群で知られている課題を記載、実際に回答された課題・現状を類型化してリストアップ（課題事項の報告例数（頻度）などの統計的・分析的要素も入れる）、それぞれの課題に対する対応策について類型化をおこない、実際の有用な“教育的”事例はできるだけ引用詳述する。この分析を小学校低学年、同高学年、中等部、高等部にわけて、それぞれの年代でまとめる。

2) プラダーウィリー症候群非典型例の診断【症例1】

1歳男児。顕微授精で妊娠成立。39週、帝王切開、体重2664g、体長48.5cm、頭囲34.5cmで出生した。筋緊張低下、両側停留精巣を認め、新生児期に哺乳不良のため経管栄養を必要とし、臨床的にPWSと診断した。G分染による染色体検査で47,XY+mar. ish der(15)[10]/46,XY[10]の核型だった。なお、SNRPN領域に対するFISHでは欠失はなし。同領域のメチレーションPCRを行ったが、メチル化・非メチル化両者のプライマーによる増幅を認め、PWSとは診断し得なかった。臨床診断と遺伝学的診断の不一致があり、PWS責任領域（SNRPN）に対するMS-MLPAによるメチル化状態の定量検査を

行った。PWS 責任領域のメチル化割合は 0.9(正常 0.5)であり、母性片親性ダイソミーを基盤とした父由来の PWS 責任領域を含む 15 番染色体部分トリソミーモザイク (以下 mUPD+父由来トリソミーモザイク) の PWS と確定診断した。

【症例 2】

6 ヶ月男児。妊娠中、母体糖尿病があった。34 週、体重 1191g、身長 42 cm、頭囲 26.3 cm で出生。筋緊張低下、尿道下裂、心房中隔欠損があった。染色体 G 分染法は正常。診断不明のため、SNP アレイ解析を行ったところ 15q13-q22.31 領域の約 26.2 Mb の連続ホモ接合領域を認めた。低緊張などの臨床所見と合わせブラダーウィリー症候群の可能性が想定され、メチル化特異的 MLPA 法を行ったところ SNRPN 領域に明らかな高メチル化を認めブラダーウィリー症候群と確定診断した (母性片親性ダイソミーあるいは刷り込み変異)。

3) 先天異常症候群疾患集団外来の開催

1) スタッフ

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、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。

2) 集団外来の計画と事前準備

a) 疾患とテーマの選定

疾患は、比較的頻度が高く受診患者数が多い疾患や、新たに診断を受けた患児がいる疾患、集団外来開催を家族が希望している場合、共有すべき重要な情報や新たな知見がある場合、臨床研究の推進との関連、などを基準としてフタツプで検討の上選定した。情報提供のテーマとしては、疾患概要 (原因、診断、症状、健康管理、遺伝性など)、発達と療育、社会福祉資源などからスタッフミーティングで決定した。対象者が少数の場合には、互いの症状の共通性や家族の状況などには特に留意して開催の適否を慎重に判断した。

b) 案内の適否の確認

開催疾患が決まったら、遺伝科外来通院中の患児をリストアップし、案内をすることが

適切かどうかを判断した。すなわち、診断が正しいか?、遺伝科での継続フォローができていないか?、診察状況 (患児の病状や家族の状況など含めて) はどうか?、などについてカルテ等で確認した。

c) 案内の発送・申し込みの受付

家族への案内は郵送で行い、事前にファックスか郵送で参加申し込みをしてもらった保育スペース利用希望も記載)。その際、集団外来で知りたい医学的な情報や他の家族と話し合いたいテーマなどの希望も知らせてもらった。

d) 参加者の症状や家族状況の情報整理

参加者が確定したら、参加者の症状や家族状況などをカルテから情報を整理しておいて、当日の集団外来の準備を行っておくとともに、事前質問に対する回答の準備を行った。

e) 集団外来当日の進行

集団外来は情報提供と家族交流の 2 部構成を基本とした。まず第 1 部で、遺伝科医師が中心となり、テーマによっては関連する専門の職種のスタッフに依頼して、講義を行った。家族交流では、最初に自己紹介とともに子どもの状況 (子どもの良いところの紹介も)、心配点、他の家族に聞きたいこと、などを発言してもらった。その後、事前に寄せられた質問も考慮して、いろいろな事柄についての家族同士の意見交換を進めた。発言が特定の家族に偏ることなく全員が発言できるように配慮した。この家族交流は、認定遺伝カウンセラーが進行を担当した。その後、記念の参加者全員の集合写真を撮影した後、スタッフ側のコーディネートは終了してまったくの自由な時間として、気兼ねなく家族同士で会話できる時間も確保した。解散時に、集団外来の感想、希望、今後取り上げてもらいたいテーマなどのアンケートを配布し、後日回答してもらうようにして、今後の外来の参考とした。

集団外来中には、保育スペースを隣室に準備した。保育のボランティアとして埼玉県ボランティアクラブに協力を依頼した。完全に預かる保育はスタッフの人数や施設の条件などから困難であるため、あくまで保育スペースの提供として、子どもの管理は親御さんをお願いした。

C. 研究結果

- 1) アンジェルマン症候群をもつ生徒の教育支援冊子の作成。

合計 400 ページを超える冊子として「アンジェルマン症候群をもつ子どもたちと教育対応」～教師の実践記録：103 人の調査から～を作成した。この冊子の教育現場での活用のために、全国規模の家族会「エンジェルの会」の会員家族、日本小児遺伝学会会員全員に送付し、また、全国特別支援学校への周知も行った。

- 2) プラダーウィリー症候群非典型例の診断診断に難しさがあった 2 例を記載した。症例

1 は、定性的なメチル化特異的 PCR では診断し得ず、定量的なメチル化特異的 MLPA 法で診断し得た。症例 2 は、尿道下裂、心房中隔欠損といった非典型的の合併症の存在と、妊娠中の母体糖尿病の存在から臨床診断上のバイアスがかかりプラダーウィリー症候群を当初疑うことができず、網羅的遺伝学的検査である SNP アレイを行うことによって診断の手がかりを得た。

プラダーウィリー症候群は臨床的にもよく認知された疾患であり、かつほぼ 100% 診断し得る検査法がある疾患ではあるが、臨床的・遺伝学的検査的にもピットフォールが存在することが示唆された。

- 3) 先天異常症候群疾患集団外来の開催

2014 年 5 月～2016 年 11 月までの 3 年間に、延べ 41 回の外来を開催し、426 家族が参加した。各外来の参加家族数は平均 10 家族であり、他県からの参加家族が約 1 割であった。

取り上げた対象疾患は、頭蓋・前額・鼻症候群、5p モノソミー、CHARGE 症候群、難聴を伴ったダウン症候群、コフィン・ローリー症候群、CFC 症候群、バックウィズ・ウィーデマン症候群、アペール症候群、SEDC とスティックラー症候群、ピット・ホプキンス症候群、コストロ症候群、モザイク型ダウン症候群、4p モノソミー症候群、アンジェルマン症候群、1q モノソミー症候群、9p トリソミー症候群、ソトス症候群、12p トリソミー症候群、18q モノソミー・環状 18 症候群、性染色体数的過剰症候群、カブキ症候群、プラダーウィリー症候群、スミス・ジャネニス症候群、22q11.2 欠失症候群、ウィリアムズ症候群などである。

D. 考察

- 1) アンジェルマン症候群をもつ生徒の教育支援冊子の作成。

本研究は、先天異常症候群の疾患特性に基づいた教育的配慮に関する基礎的研究の一つのモデルとなると考える。アンジェルマン症候群に限らず、各疾患においても疾患固有の認知行動特性が存在し、これら教師の経験知から得られる情報の共有は稀少疾患を多くの場合初めて受け持つことになる教師が生徒の教育にたる際に貴重な情報となり得ると考える。

- 2) プラダーウィリー症候群非典型例の診断稀ではあるが定性的メチル化 PCR では診断し得ないプラダーウィリー症候群例も存在することを考えると、メチル化特異的 MLPA 法が診断精度が優れていると考えた。臨床的に PWS が疑われる際、遺伝学的診断法として PWS 責任領域に対する MS-MLPA を第一選択とすることが望ましい。また、非典型的な大奇形をもつプラダーウィリー症候群の臨床診断は難しいことがある。大奇形の存在に惑わされることなく低緊張児の鑑別診断として常に想定しておくことは大切である。

- 3) 先天異常症候群疾患集団外来の開催

先天異常症候群の診断と健康管理を行う医療機関において、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。

E. 結論

- 3 年間の研究期間において、1) アンジェルマン症候群をもつ生徒の教育支援冊子の作成、

- 2) プラダーウィリー症候群非典型例の診断経験の報告、3) 先天異常症候群疾患集団外来の開催、進めた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nakajima M, Kou I, Ohashi H; Genetic Study Group of the Investigation Committee on the Ossification of Spinal Ligaments., Ikegawa S. Identification and Functional Characterization of RSPO2 as a Susceptibility Gene for Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament of the Spine. *Am J Hum Genet.* 99:202-7, 2016
- 2) 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.* 167A(10):2425-9, 2015
- 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.* Dec;24(6):922-30, 2015
- 7) Okada M, Ikegawa S, Morioka M, Yamashita A, Saito A, Sawai H, Murotsuki J, Ohashi H, Okamoto T, Nishimura G, Imaizumi K, Tsumaki N. Modeling type II collagenopathy skeletal dysplasia by directed conversion and induced pluripotent stem cells. *Hum Mol Genet.* 2015 Jan 15;24:299-313
- 8) Nagata E, Kano H, Kato F, Yamaguchi R, Nakashima S, Takayama S, Kosaki R, Tonoki H, Mizuno S, Watanabe S, Yoshiura KI, 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.
- 9) Tsurusaki Y, Koshimizu E, Ohashi H, Phadke S, Kou I, Shiina M, Suzuki T, Okamoto N, Imamura S, Yamashita M, Watanabe S, Yoshiura K, Kodera H, Miyatake S, Nakashima M, Saitu H, Ogata K, Ikegawa S, Miyake N, Matsumoto N. De novo SOX11 mutations cause Coffin-Siris syndrome. *Nat Commun.* 2014 5:4011.
- 10) Maeda T, Higashimoto K, Jozaki K, Yatsuki H, Nakabayashi K, Makita Y, Tonoki H, Okamoto N, Takada F, Ohashi H, Migita M, Kosaki R, Matsubara K, Ogata T, Matsuo M, Hamasaki Y, Ohtsuka Y, Nishioka K, Joh K, Mukai T, Hata K, Soejima H. Comprehensive and quantitative multilocus methylation analysis reveals the susceptibility of specific imprinted differentially methylated regions to aberrant methylation in Beckwith-Wiedemann syndrome with epimutations. *Genet Med.* 2014 16(12):903-12.
- 11) Shimizu K, Wakui K, Kosho T, Okamoto N, Mizuno S, Itomi K, Hattori S, Nishio K, Samura O, Kobayashi Y, Kako Y, Arai T, Tsutomu OI, Kawame H, Narumi Y, Ohashi H, Fukushima Y. Microarray and FISH-based genotype-phenotype analysis of 22 Japanese patients with Wolf-Hirschhorn syndrome. *Am J Med Genet A.* 2014 164A:597-609

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。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
総合研究報告書

エーラス・ダンロス症候群など結合織の異常を主徴とする奇形症候群
およびコフィン・サイリス症候群に関する研究

研究分担者 古庄知己

国立大学法人信州大学医学部附属病院遺伝子診療部・准教授

研究要旨

エーラス・ダンロス症候群 (Ehlers-Danlos syndrome ; EDS) は、皮膚・皮膚の過伸展性、各種組織の脆弱性を特徴とする先天性疾患の総称であり、1/5000人の頻度で見られる。1997年に Villefranche で開催された国際命名会議により、古典型、関節型、血管型、後側彎型、多発関節弛緩型、皮膚弛緩型の6つの主要病型およびその他の病型に分類された。その後、研究分担者ら日本の共同研究チームが中心となって疾患概念を構築したCHST14/D4ST1欠損に基づくEDSを含め、新たな病型が、その遺伝学的、生化学的基盤とともに相次いで発見された。そこで、2013年に設立された The International Consortium on EDS and Related Disorders が主導して、研究分担者を含む世界の多職種・多分野・多施設の専門家が協力し、新たな国際命名法・分類「The 2017 International Classification of the Ehlers-Danlos Syndromes」が提唱された (Malfait, Kosho, et al., Am J Med Genet C Semin Med Genet 175: 8-26, 2017)。新命名法では、EDSは13病型に分類された。CHST14/D4ST1欠損に基づくEDSは「Musculocontractural EDS (mcEDS)」として1つの重要な病型と位置付けられた。また、Hypermobility Typeの定義がより厳密になり、TNXB変異例は除外され、他覚的な関節所見の必要性、多系統疾患であること、他の遺伝性結合組織疾患、後天性結合組織疾患が否定されていること、といった慎重な表現になった。研究分担者は、Medical and Scientific Boardの1人として、Rare Type Committeeのメンバーとして本命名法・分類の作成に参画した。

信州大学医学部附属病院遺伝子診療部（平成28年10月より遺伝子医療研究センター）では、遺伝性結合組織疾患の網羅的パネル解析を継続し、これまでに遺伝性結合組織疾患150症例の遺伝子解析を施行、古典型疑い34症例中21症例において病的変異が検出された（62%、COL5A1が10人、COL5A2が9人、COL1A1が1人、TNXBが1人）。血管型疑い62症例中22症例において病的変異が検出された（35%、COL3A1が20人、COL5A1が2人）。また、mcEDS疑い7症例中4症例においてCHST14の病的変異が検出された。さらに、B3GALT6変異に基づく脊椎異形成型EDSを1例見出した。

コフィン・サイリス症候群 (Coffin-Siris syndrome ; CSS) は、発達遅滞、知的障害、顔貌上の特徴、摂食障害、易感染性、第5指・趾の爪および末節骨の低（無）形成を特徴とするまれな先天奇形症候群である。2012年以降、横浜市立大学の研究チームらにより、CSSがBRG1-およびBRM-関連因子（BAF）複合体構成タンパクをコードする遺伝子群のヘテロ接合性変異により発症することが示された。本分担研究では、国際共同研究に基づくCSSおよび類縁疾患の最新エビデンスをまとめ、American Journal of Medical Genetics Part Cの特集号を編纂した。そのなかで、SMARCB1、SMARCA4、SMARCE1、ARID1Aの変異を有するCSS患者における遺伝子型、表現型の特徴を明らかにした (Kosho et al., Am J Med Genet Part C Semin Med 166C: 241-251, 2014; Kosho et al., Am J Med Genet Part C Semin Med 166C: 262-275, 2014)。

従来の横浜市立大学における遺伝子探索体制に加えて、より臨床的なCSS原因遺伝子を含む知的障害関連遺伝子パネル解析体制を構築、継続し、新規遺伝学的診断症例の収集を行ってきた。このなかで、ARID1A変異を持つ2症例を見出した。いずれも重篤な先天性心疾患と喉頭気管異常を停止、気管切開を要したが、うち1症例では気管切開孔を閉鎖することができ、また発達のキャッチアップも見られた。従来の報告では重度発達遅滞症例が大半であり、ARID1A異常症は従来考えられたよりも広い臨床的スペクトラムを有することは示唆された。また、ARID1B変異による1症例を見出された。本症例は小児早期より肝腫大が目立ち、代謝異常との鑑別を要した。既報告例においても同様の所見を呈する症例があり、本所見は診断的意義のある重要な徴候である可能性が示唆された。

A. 研究目的

エーラス・ダンロス症候群 (Ehlers-Danlos syndrome ; EDS)

EDSは、皮膚・皮膚の過伸展性、各種組織の脆弱性を特徴とする先天性疾患の総称であり、1/5000人の頻度で見られる。1997年にVillefrancheで開催された国際命名会議により、古典型

(Classical type)、関節型 (Hypermobility type)、血管型 (Vascular type)、後側彎型

(Kyphoscoliosis type)、多発関節弛緩型

(Arthrochalasia type)、皮膚弛緩型

(Dermatosparaxis type) の6つの主要病型およびその他の病型に分類された (Beighton et al., Am J Med Genet 77: 31-37, 1998)。コラーゲン分子そのもの、または、修飾酵素等の遺伝子変異により生じる。その後、新たな病型が、その遺伝学的、生化学的基盤とともに相次いで発見されている。

研究分担者らは、平成21-23年度厚生労働省難治性疾患克服研究事業「エーラスダンロス症候群 (主に血管型および新型) の実態把握および診療指針の確立 (EDS班)」(研究代表者: 古庄知己) を通じて、血管型に関する初の全国調査を行った (古庄ら, 日本遺伝カウンセリング学会誌 31: 157-161, 2010)。また、EDSの基本症状に加え、顔貌上の特徴、先天性多発関節拘縮 (内転母指、内反足など)、巨大皮下血腫の反復などの特徴を共有する6症例を見出した (Kosho et al., Am J Med Genet 138A: 282-287, 2005; Kosho et al., Am J Med Genet Part A 152A: 1333-1346, 2010)。横浜市立大学 (松本直通教授、三宅紀子准教授) との共同研究で、homozygosity mappingにより原因遺伝子 *CHST14* を同定し、その進行性結合組織脆弱性の病態が「*CHST14* がコードするデルマタン4-O-硫酸基転移酵素1 (D4ST1) の欠損→プロテオグリカンのグリコサミノグリカン側鎖に含まれるデルマタン硫酸がコンドロイチン硫酸に転換→デコリン (代表的なデルマタン硫酸含有プロテオグリカン) を介するコラーゲン細線維のassembly不全」に基づくことを明らかにした

(Miyake et al., Hum Mutat 31: 966-974, 2010)。新規症例および既報告の同一遺伝子異常症例の分析から、EDSの新たな病型であると結論付け、

「D4ST1-deficient EDS (DDEDS)」と命名した

(Kosho et al., Hum Mutat 32: 1507-1509, 2011; Shimizu et al., Am J Med Genet Part A 155A: 1949-1958, 2011)。本疾患は、デルマタン硫酸生合成経路において初めて発見された欠損症であり、デルマタン硫酸がヒト発生および細胞外マトリックス維持にどのような役割を果たすかを初めて示す重要なモデルと位置づけられた (Zhang et al., Prog Mol Biol Transl 93: 289-307, 2010; 古庄,

信州医学雑誌 59: 305-319, 2011; Kosho, Current Genetics in Dermatology: pp73-86, 2013; 古庄, 日本遺伝カウンセリング学会誌 34: 21-29, 2013; Kosho et al., Handbook of glycosyltransferase and related genes: pp1135-1148, 2014)。

EDSは、早期発見、正確な病型診断に基づく積極的健康管理 (予防、治療) により生命予後、生活の質 (QOL) の改善が見込める疾患 (群) である。しかしながら、非典型例の存在や症状のオーバーラップが多いことから、臨床症状に基づく病型診断には限界がある。また、一般診療における認知度が欧米に比べ低く、本邦では専門外来も数えるほどであり、診療体制は充実しているとはいえない (現在、信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センター、日本医科大学付属病院遺伝診療科)。

平成26~28年度本分担研究の目的は、EDSの診療基盤を国内外ともに高めることである。第1のアプローチは、分子遺伝学的診断の体制構築である。信州大学医学部附属病院遺伝子診療部 (現、遺伝子医療研究センター) において、臨床的にEDSまたは類縁の遺伝性結合組織疾患が疑われる患者に対して、EDS各病型および類縁の遺伝性結合組織疾患の責任遺伝子を搭載したカスタムパネルを用いた次世代シーケンス解析を導入、軌道にのせる。第2のアプローチは、2013年に設立されたThe International Consortium for EDS (現、The International Consortium on EDS and Related Disorders) へ参加し、新たな命名法・分類の構築に貢献することにより、EDSの診療レベルを国際標準に引き上げることである。

コフィン・サイリス症候群 (Coffin-Siris syndrome ; CSS)

CSSは、発達遅滞、知的障害、顔貌上の特徴 (粗な顔貌と称される)、摂食障害、易感染性、第5指・趾の爪および末節骨の低 (無) 形成を特徴とするまれな先天奇形症候群であり、CoffinとSirisによる1970年の報告が最初である (Coffin and Siris, Am J Dis Child 119: 433-439, 1970)。その後数例の症例報告があり、それらと新たな症例を加えて、1978年にCareyとHallにより疾患概念が確立された (Carey and Hall, Am J Dis Child 132: 667-671, 1978)。必ず伴う症状として、様々な程度の知的障害、主として第5指・趾の爪低 (無) 形成、筋緊張低下、乳児期の摂食障害、および骨年齢遅延があげられた。1991年、LevyとBaraitserは、既報告31例と新規2例をまとめた大規模な報告を行った (Levy and Baraitser, J Med Genet 28: 338-341, 1991)。主症状は、成長および発達遅滞、粗な頭髪、濃い眉毛、太い口唇 (特に下口唇) を伴った大きい口、多毛、第5指・趾における爪低 (無) 形成および末節骨低 (無)

形成とした。遺伝形式は常染色体劣性遺伝が想定された。2001年、Fleckらは、既報告62例と国際的な患者サポートグループを通じて見出された新規18例をまとめて報告した (Fleck et al., *Am J Med Genet* 99: 1-7, 2001)。最低限の診断基準は、何らかの程度の発達遅滞、顔貌上の特徴 (粗な顔貌と称される)、多毛、第5指・趾の爪低 (無) 形成および末節骨低 (無) 形成とされた。しかしながら、症状が多様であることから臨床診断はしばしば困難で、疾患の存在自体が議論されることもあった。2012年、Schrierらは、既報告80例を精査し、疾患概念を整理した (Schrier et al., *Am J Med Genet Part A* 158A: 1865-1876, 2012)。全ての患者が有していた症状は、第5指・趾の低 (無) 形成および様々な程度の知的障害であった。また類縁疾患である Nicolaides-Baraitser 症候群 (NCBRS)、DOORS (Deafness-Onychodystrophy-Osteodystrophy-mental Retardation-Seizure) 症候群との鑑別を含めた臨床診断のアルゴリズムが提案された。

長らく病因・病態は解明されていなかったが、次世代シーケンスの登場により、2012年春の *Nature Genetics* 誌に、3編の画期的な報告が掲載された。1つは、横浜市立大学大学院医学研究科遺伝学 (松本直通教授、三宅紀子准教授、鶴崎美徳助教) を中心に、研究分担者を含めた All Japan の共同研究の成果であり、CSSがBRG1-およびBRM-関連因子 (BAF) 複合体構成タンパクをコードする遺伝子 *SMARCB1* (22q11.23)、*SMARCA2* (9p24.3)、*SMARCA4* (19p13.2)、*SMARCE1* (17q21.2)、*ARID1A* (1p36.11)、*ARID1B* (6p25.3) のヘテロ接合性変異により発症することを明らかにした (Tsurusaki et al., *Nat Genet* 44: 376-378, 2012)。2つ目は、Leiden大学の Santen 博士らの欧州共同研究であり、*ARID1B* がCSSの原因遺伝子であることを明らかにした (Santen et al., *Nat Genet* 44: 379-380, 2012)。3つ目は、やはり欧州共同研究により、類縁疾患である NCBRS の原因遺伝子が *SMARCA2* であることを明らかにするものであった (Van Houdt et al., *Nat Genet* 44: 445-449, 2012)。Tsurusaki らの報告において *SMARCA2* 変異を有する1例のCSSが見出されたが、その後の検討により、NCBRS との臨床診断が妥当であることが示された (Kosho et al., *Am J Med Genet Part A* 161A: 1221-1237, 2013)。

その後、CSSおよび臨床的に共通性のあるいくつかの疾患の原因遺伝子が同定された。CCS患者において、マウスの神経発生において Pax6-BAF 複合体との関連が示唆されている、クロマチン・リモデリング・プロセスに関与するタンパクをコードする *PHF6* の変異が検出された (Wieczorek et al., *Hum Molec Genet* 22: 5121-5135, 2013)。また、CSSの類縁疾患である DOORS 症候群において、*TBC1D24* の変異が検出された (Campeau et al.,

Lanset Neurol 13: 44-58, 2014)。顔貌上の特徴、自閉症、知的障害、筋緊張低下、先天性心疾患を有する患者において、BAF複合体に関与する転写因子をコードする *ADNP* の変異が同定された (Helsmoortel et al., *Nat Genet* 46: 380-384, 2014)。さらに、横浜市立大学の研究チームは、軽症CSS患者において、Pax6-BAF複合体の下流の転写因子をコードする *SOX11* の変異が同定された (Tsurusaki et al., *Nat Commun* 5: 4011, 2014)。

このように、CSSおよびその類縁疾患において次々に原因遺伝子が解明されていくなかで、分子遺伝学的背景をふまえた疾患概念の再構築が国際的な課題となっていた。本研究分担者は、*American Journal of Medical Genetics* 誌の編集長 (当時) であるユタ大学小児科教授 Carey 博士の提案で、国際共同研究に基づくCSSおよび類縁疾患の最新エビデンスをまとめ、*American Journal of Medical Genetics Part C* の特集号を編纂することになった。本分担研究の目的は、第1に、本特集号の編纂を通じて世界中の専門家と共同し、CSS患者における遺伝子型-表現型相関および自然歴を解明することである。第2の目的は、次世代シーケンスを駆使して網羅的な遺伝学的診断体制を構築し、分子遺伝学的診断が確定した症例の収集・分析を継続することである。

B. 研究方法

エーラス・ダンロス症候群 (Ehlers-Danlos syndrome ; EDS)

【分子遺伝学的診断の拠点構築】

信州大学医学部附属病院遺伝子診療部 (平成28年10月より遺伝子医療研究センター) を中心に、全国の医療機関から、EDSまたは類縁結合組織疾患が疑われる患者、その臨床データおよび末梢血由来DNAを収集した。信州大学医学部において構築した次世代シーケンサ (ion PGM) による遺伝子解析体制を構築した。既知のEDS病型および類縁の遺伝性結合組織疾患 (マルファン症候群、ロイス・ディーツ症候群、骨形成不全症なども含む) の原因遺伝子を搭載したカスタムパネルを使用している。同診療部研究支援推進員の山口智美氏が解析を担当している。

【新たな命名法・分類の構築への国際貢献】

2013年に設立された The International Consortium for EDS (現、The International Consortium on EDS and Related Disorders) の主要な目的の1つが、新たな命名法および診断基準の策定である。研究分担者は、Medical and Scientific Boardの1人として、また、Rare Type Committeeに所属し、CHST14/D4ST1欠損に基づくEDSに関する国際共同研究の責任者を拝命し、活動を行ってきた。

平成27年より、International Consortium on EDS and Related Disordersの活動は本格化し、web会議を重ねた（Board Member会議、Rare Type Committee会議）。また、平成28年5月3-6にはNew Yorkにて国際会議2016 International Symposiumが開催され、そこに参加し、議論に加わりとともに、Rare Type Committeeでは担当する病型（CHST14/D4ST1欠損型、多発関節弛緩型）の診断基準を含む疾患概要に関する総説のドラフトを執筆した。

（倫理面への配慮）

本研究は、遺伝子解析研究の側面と、臨床研究の側面があり、文部科学省・厚生労働省・経済産業省による「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成25年2月8日全部改正）」および文部科学省・厚生労働省による「人を対象とする医学的研究に関する倫理指針（平成26年12月22日）」を遵守する。「次世代シーケンスを用いた先天性結合組織疾患の網羅的遺伝子解析」として、信州大学医学部医倫理委員会の承認を得ている（承認番号435）。横浜市立大学での遺伝子解析についても、同大学医学部倫理委員会において「遺伝性難治疾患の網羅的エクソーム解析拠点の構築」として承認を得ている。実施にあたっては、患者・家族への遺伝カウンセリングを経て、インフォームド・コンセントを得て行うのを原則とする。

コフィン・サイリス症候群（Coffin-Siris syndrome ; CSS）

【CSS患者における遺伝子型-表現型相関および自然歴に関する国際共同研究】

世界のCSS研究をリードする横浜市立大学の三宅紀子准教授、Leiden大学のSanten博士、Amsterdam大学のHennekam博士、Duisber-Essen大学のWieczorek博士らの協力を得て、全既報告例の詳細な臨床情報をあらためて収集した。本分担研究では、主にSMARCB1、SMARCA4、SMARCE1、ARIDIAの変異を有するCSS患者における遺伝子型-表現型相関の解明に取り組んだ。

【CSS患者における分子遺伝学的診断体制の構築】

信州大学医学部附属病院遺伝子診療部（平成28年10月より遺伝子医療研究センター）、長野県立こども病院を中心に、臨床的にCSSが疑われる患者の収集を継続した。遺伝学的解析は、横浜市立大学の研究チーム（三宅紀子准教授との共同研究）および信州大学医学部遺伝医学・予防医学教室（同教室高野亨子助教が独自に開発した、CSS原因遺伝子を含む知的障害関連遺伝子を

搭載したカスタムパネルを用いた次世代シーケンションPGMによる遺伝子解析）において行う体制とした。

C. 研究結果

エーラス・ダンロス症候群（Ehlers-Danlos syndrome ; EDS）

【分子遺伝学的診断の拠点構築】

これまでに、遺伝性結合組織疾患 150 症例の遺伝子解析を終了しており、臨床的に古典型がうたがわれる 34 症例のなかで、21 症例において病的変異が検出された（62%、COL5A1 が 10 人、COL5A2 が 9 人、COL1A1 が 1 人、TNXB が 1 人）。臨床的に血管型が疑われる 62 症例のなかで、22 症例において病的変異が検出された（35%、COL3A1 が 20 人、COL5A1 が 2 人）。また、臨床的に DDEDS が疑われる 7 症例のなかで、4 症例において CHST14 の病的変異が検出された。さらに、B3GALT6 変異に基づく脊椎異形成型 EDS を 1 例見出した。

【新たな命名法・分類の構築への国際貢献】

平成29年3月に出版されたThe 2017 International Classification of the Ehlers-Danlos Syndromesの骨子を以下に示す（Malfait, Kosho, et al., Am J Med Genet C Semin Med Genet 175: 8-26, 2017）。

【EDSの臨床的分類】

1. Classical EDS（古典型 EDS）
2. Classical-like EDS（類古典型 EDS）
3. Cardiac-valvular EDS（心臓弁型 EDS）
4. Vascular EDS（血管型 EDS）
5. Hypermobility EDS（関節可動亢進型）
6. Arthrochalasia EDS（多発関節弛緩型）
7. Dermatosparaxis EDS（皮膚脆弱型）
8. Kyphoscoliosis EDS（後側彎型）
9. Brittle Cornea Syndrome（脆弱角膜症候群）
10. Spondylodysplastic EDS（脊椎異形成型 EDS）
11. Musculocontractural EDS（筋拘縮型）
12. Myopathic EDS（ミオパチー型）
13. Periodontal EDS（歯周型 EDS）

（ ）内は暫定の日本語訳である。

【各病型の診断基準】

1. Classical EDS（古典型 EDS）

略語：cEDS

遺伝形式：常染色体優性遺伝

責任遺伝子：COL5A1、COL5A2、COL1A1

大基準

皮膚過伸展性および萎縮性癍痕
全身関節過可動

小基準

易出血性
やわらかく、生パンのこね粉のような皮膚
(Soft, doughy skin)

皮膚脆弱性（または外傷による裂傷）
Molluscoid 偽腫瘍
皮下の球状体
ヘルニア（またはその既往）
内眼角贅皮
関節過可動の合併症（捻挫、脱臼/亜脱臼、疼痛、柔軟な扁平足等）
臨床診断基準を満たす 1 度近親の家族歴

cEDS を示唆する最小診断基準

大基準のうち、皮膚過伸展性および萎縮性瘢痕
プラス

もう一つの大基準である全身関節過可動
および/または、少なくとも 3 つの小基準

最終診断には分子遺伝学的検査が必須

>90%、*COL5A1* または *COL5A2*
まれに、*COL1A1* c.934C>T; p.Arg312Cys

2. Classical-like EDS（類古典型 EDS）

略語：cEDS

遺伝形式：常染色体劣性遺伝

責任遺伝子：*TNXB*

大基準

ベルベット様の感触を伴うが、萎縮性瘢痕を伴わない皮膚過伸展性
反復性脱臼（最も頻度が高いのは肩と足首）を伴うこともあれば、伴わないこともある全身関節過可動
易出血性（easy bruisable skin/spontaneous ecchymoses）

小基準

足の変形：幅広い/肉付きのよい足先（forefoot）、過剰皮膚を伴った単趾症、扁平足、外反母趾、圧迫性丘疹（piezogenic papules）
心不全を伴わない下肢の浮腫
軽度の遠位および近位筋力低下
軸索型ポリニューロパチー
手足の筋萎縮
早老症様の手、マレット指（mallet fingers）、屈指症、単指症
膣/子宮/直腸脱

cIEDS を示唆する最小限の診断基準

上記 3 つの大基準および常染色体劣性遺伝に矛盾しない家族歴

最終診断には分子遺伝学的検査が必須

両アレル性の *TNXB* 変異

3. Cardiac-valvular EDS（心臓弁型 EDS）

略語：cvEDS

遺伝形式：常染色体劣性遺伝

責任遺伝子：*COL1A2*

大基準

重度で進行性の心臓弁に関する問題（大動脈弁、僧帽弁）
皮膚過伸展性、萎縮性瘢痕、薄い皮膚、易出血性
関節過可動（全身性、または、小関節に局限）

小基準

鼠径ヘルニア
胸郭変形（特に漏斗胸）
関節脱臼
足変形（扁平足、外反扁平足、外反母趾）

cvEDS を示唆する最小限の診断基準

大基準の 1（重度で進行性の心臓弁に関する問題）

プラス

常染色体劣性遺伝に矛盾しない家族歴
加えて、他の 1 つの大基準
および/または、少なくとも 2 つの小基準

最終診断には分子遺伝学的検査が必須

両アレル性の *COL1A2* 変異

4. Vascular EDS（血管型 EDS）

略語：vEDS

遺伝形式：常染色体優性遺伝

責任遺伝子：*COL3A1*

大基準

COL3A1 変異が確認された vEDS の家族歴
若年性動脈破裂
憩室やその他の腸管異常がない状態での特発性 S 状結腸破裂
帝王切開歴および/または分娩前後の重度会陰裂傷がない状態での第 3 トリメスターにおける子宮破裂
外傷がない状態での頸動脈-海綿静脈洞瘻

小基準

外傷がない状態での易出血性、および/または、頬や背部といった通常見られない場所の内出血
薄く、静脈が透見される皮膚
顔貌上の特徴
特発性気胸
末端早老症
先天性内反足
先天性股関節脱臼
小関節の過可動
腱および筋の破裂
円錐角膜
歯肉後退および脆弱性
早期発症静脈瘤（女性であれば 30 歳前、出産経験ない状態での発症）

vEDS を示唆する最小限の診断基準

vEDS の家族歴

または
40 歳前の動脈破裂または解離
または
原因不明の S 状結腸破裂
または
特発性気胸
プラス
他の vEDS の特徴

最終診断には分子遺伝学的検査が必須
ヘテロ接合性の COL3A1 変異

稀な例外、COL1A1 における特定部位のアルギニンからシステインへの変異

c.934C>T, p.Arg312Cys
c.1720C>T, p.Arg574Cys
c.3277C>T, p.Arg1093Cys

5. Hypermobility EDS (関節可動亢進型)

略語: hEDS

遺伝形式: 常染色体優性遺伝

責任遺伝子: 不明

臨床診断

基準 (Criterion) 1 および基準 2 および基準 3

基準 1: 全身関節過可動 (Generalized Joint Hypermobility: GJH)

Beighton スコア: 思春期前では 6 以上、思春期男性および 50 までの女性では 5 以上、50 歳以上では 4 以上

基準 2: 以下の症状を 2 つ以上、例えば

A および B

A および C

B および C

A および B および C

症状 A: より全身的な結合組織疾患を示す系統的
症状群 (合計 5 項目が必須)

通常ではない柔らかさを持った、または、ベルベット状の皮膚

軽度の皮膚過伸展性

説明のつかない皮膚線条、例えば青春 (思春期～成人期)、男性または思春期前の女性、における背部、鼠径部、大腿部、乳房およびまたは腹部の広い線条 (striae distensae) や赤い線条 (rubrae) のようなもの (明らかな体脂肪や体重の増加や減少に関する病歴・自然歴・経過がある)

腫における両側の圧迫性丘疹 (piezogenic papules)

反復性または多発性の腹壁ヘルニア (臍、鼠径、すね等)

2 か所以上の萎縮性癍痕があるが、古典型 EDS に見られるような真に紙のような (papyraceous)、

および/または、血鉄素様の癍痕はない

病的肥満、あるいは、他の背景となる医学的状態の病歴がない状況での、小児、男性、出産経験のない女性における骨盤臓器脱、直腸脱、および/または、子宮脱

歯の叢生、および、高くまたは狭い口蓋

以下の 1 つ以上の所見で示されるくも状指、(i) 両側の手首サイン (Steinberg サイン) 陽性、(ii) 両側の親指サイン (Walker サイン) 陽性

腕の長さ (arm span) / 身長比 ≥ 1.05

厳密な心エコー基準に基づく軽度以上の僧帽弁逸脱

Z-スコア $> +2$ の大動脈基部拡張

症状 B: 本診断基準を独立に満たす 1 人以上の一度近親者の罹患を伴う家族歴

症状 C: 筋骨格系の合併症 (少なくとも 1 項目が必須)

毎日繰り返され、最低 3 か月以上持続する、2 つ以上の四肢筋骨格系の疼痛

3 か月以上持続する慢性で広範囲な疼痛

外傷のない状態での関節脱臼の反復、または、明らかな関節の不安定性 (a または b)

a. 同一関節における 3 回以上の非外傷性脱臼、または、2 つの異なる関節において異なる時に生じた 2 回以上の非外傷性脱臼

b. 外傷とは無関係な 2 つ以上の部位における、医学的に確定した関節不安定性

基準 3: 全て満たさなければならない前提条件

皮膚脆弱性がないこと、あれば他の病型を考慮

自己免疫性リウマチ疾患を含め、他の遺伝性または後天性結合組織疾患を除外。後天性の結合組織疾患を持つ患者において、hEDS との追加診断には、基準 2 における症状 A および症状 B 両方を満たすことが必要であり、症状 C (慢性疼痛および/または不安定性) は考慮されない

神経筋疾患 (ミオパチー型 EDS、Bethlem ミオパチーなど)、他の遺伝性結合組織疾患 (他の EDS 病型、Loeys-Dietz 症候群、Marfan 症候群など)、骨異形成症 (骨形成不全症など) を含め、筋緊張低下や結合組織弛緩に伴い関節可動亢進を呈する他の診断の除外。これらの除外診断は、病歴、身体所見、および/または、分子遺伝学的検査に基づく。

6. Arthrochalasis EDS (多発関節弛緩型)

略語: aEDS

遺伝形式: 常染色体優性遺伝

責任遺伝子: COL1A1、COL1A2

大基準

先天性両側股関節脱臼

複数回の脱臼/亜脱臼を伴う重度の全身性関節過可動
皮膚過伸展性

小基準

筋緊張低下
後側彎
X線で診断された軽度骨密度低下
萎縮性瘢痕を含む組織脆弱性
皮膚の易出血性

aEDSを示唆する最小限の診断基準

大基準、先天性両側股関節脱臼
プラス
大基準、皮膚過伸展性
または、大基準、全身関節過可動
および、少なくとも2つの小基準

最終診断には分子遺伝学的検査が必須

エクソン6の部分全体または部分的な欠失を来すヘテロ接合性の *COL1A1*、*COL1A2* 変異

7. Dermatosparaxis EDS (皮膚脆弱型)

略語：dEDS

遺伝形式：常染色体劣性遺伝

責任遺伝子：*ADAMTS2*

大基準

先天性または出生後の皮膚裂傷を伴う顕著な皮膚脆弱性
出生時または乳児早期に明らか、または、その後の小児期に生じる顔貌上の特徴
手首や足首には皮膚の折れ込みを生じるような、弛緩した、ほとんどたるんだ皮膚
手掌の皺が増加
重度の易出血性を呈し、皮下血腫・出血の危険がある
臍ヘルニア
出生後の成長障害
短い四肢、手足
結合組織脆弱性による出生前後の合併症

小基準

やわらかく、生パンのこね粉のような皮膚
皮膚の過伸展性
萎縮性瘢痕
全身性関節過可動
臓器脆弱性に関連した合併症(膀胱破裂、横隔膜破裂、直腸脱)
運動発達遅滞
骨量減少
多毛
歯の異常
屈折異常(近視、乱視)
斜視

dEDSを示唆する最小限の診断基準

大基準、顕著な皮膚脆弱性
および、大基準、顔貌上の特徴
プラス
他の1つの大基準
および/または、3つの小基準

最終診断には遺伝学的検査が必須

両アレル性の *ADAMTS2* 変異

8. Kyphoscoliosis EDS (後側彎型)

略語：kEDS

遺伝形式：常染色体劣性遺伝

責任遺伝子：*PLOD1*、*FKBP14*

大基準

先天性筋緊張低下
先天性または早期発症後側彎(進行性または非進行性)
脱臼/亜脱臼を伴う全身性関節過可動(特に肩、股、膝)

小基準

皮膚過伸展性
皮膚易出血性
中等サイズの動脈破裂/瘤
骨量減少/骨粗鬆症
青色強膜
ヘルニア(臍、鼠径)
胸郭変形
マルファン症候群様体型
先天性内反足
屈折異常(近視、遠視)

責任遺伝子特異的な小基準

PLOD1

皮膚脆弱性(内出血しやすい、裂けやすい、創傷治癒不良、広い萎縮性瘢痕)
強膜および眼球脆弱性、破裂
小角膜
顔貌上の特徴

FKBP14

先天性聴力障害(感音性、伝音性、混合性)
毛包性角化症(follicular hyperkeratosis)
筋萎縮
膀胱憩室

kEDSを示唆する最小限の診断基準

大基準、先天性筋緊張低下
および、大基準、先天性または早期発症後側彎
プラス
大基準、全身性関節過可動
および/または、3つの小基準(遺伝子特異的でない項目、または、特異的な項目)

最終診断には遺伝学的検査が必須

大多数、両アレル性の *PLOD1* 変異
一部、両アレル性の *FKBP14* 変異

9. Brittle Cornea Syndrome (脆弱角膜症候群)

略語：BCS

遺伝形式：常染色体劣性遺伝

責任遺伝子：ZNF469、PRDM5

大基準

薄い角膜、破裂することも、しないこともある
早期発症進行性円錐角膜
早期発症進行性球状角膜
青色強膜

小基準

破裂の既往としての角膜摘出、または、角膜癒痕

角膜間質の進行性欠損、特に角膜中心部
強度近視、眼軸長は正常または中等度増加
網膜剥離
聾、しばしば混合性、進行性、しばしば高音部の方が低下（純音聴力検査）

張力に乏しい鼓膜（hypercompliant tympanic membrane）

股関節の異形成
乳児期の筋緊張低下、ある場合も軽度

側彎

細長い手指

遠位関節の過可動

扁平足、外反母趾

手指の軽度拘縮（特に第5指）

柔らかく、ベルベット状の皮膚、（薄く）透ける皮膚

BCSを示唆する最小限の診断基準

大基準、薄い角膜、破裂することも、しないこともある

プラス

少なくとも他の1つの大基準

および/または、他の小基準

最終診断には遺伝学的検査が必須

両アレル性 ZNF469 変異

両アレル性 PRDM5 変異

10. Spondylodysplastic EDS (脊椎異形成型 EDS)

略語：spEDS

遺伝形式：常染色体劣性遺伝

責任遺伝子：B4GALT7、B3GALT6、SLC39A13

大基準

低身長（小児期に顕著）

筋緊張低下（先天性重症から晩期発症軽症まで）

四肢彎曲

小基準

皮膚過伸展性、やわらかく、生パンのこね粉のような皮膚、薄く透けた皮膚

扁平足

運動発達遅滞

骨量低下

認知発達遅滞

責任遺伝子特異的な小基準

B4GALT7

橈尺骨癒合

両側肘関節拘縮または肘関節可動域制限

全身性関節過可動

手掌の単一屈曲線

顔貌上の特徴

重度の遠視

角膜混濁

B3GALT6

後側彎（先天性または早期発症、進行性）

関節過可動、全身性または遠位関節に局限、脱臼を伴う

関節拘縮（先天性または進行性）（特に手）

手指の特徴（細長い、先細り、へら状、幅広い末節を伴う）

先天性内反足

顔貌上の特徴

歯の脱臼、異形成

特徴的 X 線所見

特発性の多発骨折を伴う骨粗鬆症

上行大動脈瘤

肺低形成、拘束性肺疾患

SLC39A13

青色強膜を伴い突出した眼

細かい手掌の皺

母指球筋萎縮、先細りの手指

遠位関節の過可動

特徴的 X 線所見

spEDSを示唆する最小限の診断基準

大基準、低身長

および、大基準、筋緊張低下

プラス

特徴的 X 線所見および他の少なくとも3つの小基準（責任遺伝子非特異的または特異的）

最終診断には遺伝学的検査が必須

両アレル性 B4GALT7 変異

両アレル性 B3GALT6 変異

両アレル性 SLC39A13 変異

11. Musculocontractural EDS (筋拘縮型)

略語：mcEDS

遺伝形式：常染色体劣性遺伝

責任遺伝子：CHST14、DSE

大基準

先天性多発関節拘縮、特に母指の内転・屈曲拘縮および/または内反足

頭蓋顔面の特徴、出生時または乳児早期に明

らか

特徴的皮膚所見、過伸展性、易出血性、萎縮性
癍痕を伴う脆弱性、手掌の過剰な皺

小基準

反復性/慢性脱臼
胸郭変形（平坦、漏斗胸）
脊椎変形（側彎、後側彎）
独特な手指の形態（先細り、細長い、円筒状）
進行性足変形（外反足、扁平足、凹足）
巨大皮下血腫
慢性便秘
結腸憩室
気胸/血気胸
腎結石/膀胱結石
水腎症
男児の停留精巣
斜視
屈折異常（近視、乱視）
緑内障/眼圧上昇

mcEDS を示唆する最小限の診断基準

出生時または乳児早期

大基準、先天性多発関節拘縮
プラス
大基準、頭蓋顔面の特徴

思春期から成人期

大基準、先天性多発関節拘縮
プラス
大基準、特徴的皮膚所見

最終診断には遺伝学的検査が必須である。

両アレル性の *CHST14* 変異
両アレル性の *DSE* 変異

12. Myopathic EDS（ミオパチー型）

略語：mEDS

遺伝形式：常染色体優性または劣性遺伝

責任遺伝子：*COL12A1*

大基準

先天性筋緊張低下、および/または、筋萎縮、
年齢に伴い改善
近位関節拘縮（膝、股、肘）
遠位関節過可動

小基準

やわらかく、生パンのこね粉のような皮膚
萎縮性癍痕
運動発達遅滞
筋生検でミオパチー所見

mEDS を示唆する最小限の診断基準

大基準、年齢とともに改善する先天性筋緊張低
下
プラス

他の1つの大基準

および/または、3つの小基準

最終診断には遺伝学的検査が必須である。

ヘテロ接合性または両アレル性の *COL12A1*
変異

13. Periodontal EDS（歯周型 EDS）

略語：pEDS

遺伝形式：常染色体優性遺伝

責任遺伝子：*C1R*、*C1S*

大基準

早期発症（小児期または思春期）の重度かつ難
治性の歯周炎
歯肉欠損（lack of attached gingiva）
脛骨前面斑（pretibial plaques）
家族歴、1度近親者の罹患（臨床的診断基準を
満たす）

小基準

易出血性
関節過可動、ほとんどが遠位関節
皮膚過伸展性および脆弱性、異常な癍痕形成
（広く、萎縮性）
感染の頻度増加
ヘルニア
マルファン症候群様体型
末端早老症
血管が目立つ（prominent vasculature）

pEDS を示唆する最小限の診断基準

大基準、早期発症（小児期または思春期）の重
度かつ難治性の歯周炎
または
大基準、歯肉欠損（lack of attached gingiva）
プラス
少なくとも他の2つの大基準と1つの小基準

最終診断には遺伝学的検査が必須である。

ヘテロ接合性の *C1R* 変異
ヘテロ接合性の *C1S* 変異

コフィン・サイリス症候群（Coffin-Siris syndrome ; CSS）

【CSS患者における遺伝子型-表現型相関および
自然歴に関する国際共同研究】

SMARCB1 変異を有する患者が13人、*SMARCA4*
変異を有する患者が12人、*SMARCE1* 変異を有す
る患者が3人、*ARID1A* 変異を有する患者が8人
報告されていた。

全患者の遺伝子変異情報を図1に、臨床情報を
表1、2に、臨床写真を図2（顔貌）、図3（手）、
図4（足）にまとめた。

全患者において認められた主要な臨床症状は、

まず様々な程度の知的障害であり、特に言語発達遅滞が全面に出る傾向にあった。他に、哺乳および摂食困難さ、頭蓋顔面の特徴（濃い眉毛、長い睫毛）、指・趾の特徴（第5指・趾の低形成、第5指・趾爪の低形成）、多毛などが認められた。それらに加えて変異遺伝子ごとの特徴が明らかになった。以下に記す。

SMARCB1 変異を有する患者の特徴

検出された変異は、進化的に保存された sucrose/non-fermenting domain 5 (SNF5) 周囲で、C 末のエクソン 8、9 に集積しており、dominant-negative 型または gain-of-function 型であった。同一の変異「p.Lys364del」が 9 人において認められた。神経発達上の障害は重度であった。重度知的障害、痙攣、中枢神経構造異常を伴い、発語は見られなかった。成長障害は胎児期には軽度、出生後には中等度から重度であった。消化器系合併症やヘルニア、視聴覚障害の頻度が高く、易感染性を有することも多かった。「p.Lys364del」を有する患者は、顔貌上の特徴（小児早期には、円形顔貌、濃く弓状の眉毛、鼻は短く、鼻先は丸く、鼻孔は上向き、長い人中、小さい口、小顎であり、その後鼻梁は幅広くなり、人中も幅広となり、舌の大きさ、下顎突出が目立つようになる）が共通しており（図 2-a、b、c、d、e）、また重度の発達遅滞・知的障害を呈するが、内臓合併症は比較的軽度であるなど、明らかに類似の表現型を呈していた。

SMARCA4 変異を有する患者の特徴

検出された変異は、helicase/SANT-associated domain (HAS)、DEAD-like helicases superfamily domain (DEXDc)、helicase superfamily c-terminal domain (HELICc) を含む遺伝子の中央部分に散在しており、dominant-negative 型または gain-of-function 型であった。成長障害は、胎児期は軽度、出生後には中等度であった。顔貌はそれほど粗ではない傾向にあったが、ほとんどの患者において下口唇が厚いという特徴があった。時に上口唇のめくれ上がりがあり、これは本遺伝子変異を持つ患者に特徴的であった。多動など自閉症スペクトラム障害に重なる行動上の異常を伴うことが目立っていた。

SMARCE1 変異を有する患者の特徴

検出された変異は、high-mobility group domain (HMG)に局限しており、dominant-negative 型または gain-of-function 型であった。成長障害は、胎児期には軽度から中等度であり、出生後には中等度から重度であった。3 人全てに認められた顔貌上の特徴は厚い下口唇であった。知的障害は中等度から重度と幅が大きかった。

ARID1A 変異を有する患者の特徴

検出された変異は全て、truncating型（ナンセンス型、フレームシフト型）であり、loss-of-function型であると考えられた。変異

「p.Gln920*」はnon-sense mediated decayを呈することが示された。2つのナンセンス変異において変異がモザイクで存在することが示され、2つのフレームシフト変異において変異がモザイクで存在する可能性が示唆された（上記ナンセンス変異ほど明瞭な結果が出なかった）。成長障害は、胎児期には軽度であり、出生後には軽度から重度と幅があった。顔貌は特徴的であり、全ての患者が多毛、長い睫毛を呈し、ほとんどの患者が濃い眉毛、幅広い鼻梁、厚い下口唇を有していた。重度の知的障害と早期死亡を来しうる深刻な身体合併症を有する重症型から軽度知的障害まで幅が大きかった。

以上の所見は、American Journal of Medical Genetics Part Cの特集号にまとめられた（Kosho et al., Am J Med Genet Part C Semin Med 166C: 241-251, 2014; Kosho et al., Am J Med Genet Part C Semin Med 166C: 262-275, 2014）。

【CSS 患者における分子遺伝学的診断体制の構築】

本分担研究期間内に、信州大学医学部遺伝医学・予防医学教室において、CSSの全責任遺伝子を含む多数の知的障害関連遺伝子を搭載したパネル解析体制を構築した。

新たに、ARID1A変異を有する2症例を見出した。いずれも共通する顔貌上の特徴、先天性心疾患を有し、また喉頭異常から気管切開を要する重症児であった。1症例はその後、気管切開孔の閉鎖が可能となり、また発達のキャッチアップが見られた。軽度の知的障害と自閉症スペクトラム障害を有する可能性がある。また、肝腫大を初発症状としたARID1Bのサプライズ変異を有する症例を見出した。

D. 考察

エーラス・ダンロス症候群 (Ehlers-Danlos syndrome ; EDS)

【分子遺伝学的診断の拠点構築】

臨床的に古典型が疑われた症例のなかに COL5A1、COL5A2 以外の遺伝子変異が見出され、血管型が疑われた症例のなかに COL3A1 以外の遺伝子変異が見出された。十分な症状がそろっていない症例の診断には、臨床的アプローチのみでは限界があることが推測された。遺伝性結合組織疾患パネルを利用した次世代シーケ

ンスによる網羅的遺伝子解析は、きわめて有用であることが示唆された。

遺伝性結合組織疾患の網羅的遺伝子解析は順調に運用されており、現在世界の拠点施設の1つになったといえる。近い将来クリニカルシーケンスとして診療にいかす方向で準備をしている。

【新たな命名法・分類の構築への国際貢献】

本研究分担者は、世界中の多職種・多分野のEDS専門家が集結したInternational Consortium on EDS and Related Disordersに参画し、The 2017 International Classification of the Ehlers-Danlos Syndromesの確立に関わることができた。今回の20年ぶりの命名法・分類では、新規に発見された病型がVillefrancheの命名法・病型分類における主要病型と並列して記載されるようになった。本研究分担者が発見したmcEDS (EDS, Kosho Type) もその一つとして認知されるに至った。また、Hypermobility Typeの定義がより厳密になり、他覚的な関節所見の必要性、多系統疾患であること、他の遺伝性結合組織疾患、後天性結合組織疾患が否定されていること、といった慎重な表現になっている。また、これまで一部の患者においてTNXB変異を有するとしていたが、今回の命名法・分類では全症例において「原因不明」であるとした。なお、日本語訳を「関節型」から、より正確に「関節可動亢進型」に変更する方向である

コフィン・サイリス症候群 (Coffin-Siris syndrome ; CSS)

【CSS患者における遺伝子型-表現型相関および自然歴に関する国際共同研究】

本研究は、分子遺伝学的に確定したCSS患者における過去最大規模の調査である (Kosho et al., Am J Med Genet Part C 166C: 262-275, 2014)。しかしながら、以下のようなバイアスが存在する。①患者数が少ないこと、特にSMARCE1変異を持つ患者はわずか3人であったので一般化するのは無理がある可能性がある。②全ての患者において詳細な臨床検査が実施されている訳ではない、特に画像検査の実施状況は患者によって異なっていると推測される。③年齢とともに変化していく症状、特に頭蓋顔面の所見は変化していくことが予想されるので、所見の有無の判断が難しいと考えられる。④そもそもCSSという臨床診断された患者を収集しており、その時点でバイアスが存在している状態である。

本国際共同研究プロジェクトにおいて、Santen博士を中心にARID1B変異を有する患者 (Santen et al., Am J Med Genet Part C 166C: 276-289, 2014)、

PHF6変異を有する患者 (Zweier et al., Am J Med Genet Part C 166C: 290-301, 2014)、NCBRS患者 (Sousa et al., Am J Med Genet Part C 166C: 302-314, 2014)、ADNP変異を有する患者 (Vandeweyer et al., Am J Med Genet Part C 166C: 315-326, 2014)、DOORS症候群患者の遺伝子型および表現型が包括的にまとめられた。

今後、BAF複合体関連遺伝子の変異に基づく表現型の包括的な理解のためには、知的障害患者など非特異的な症状を有する患者を対象とし、次世代シーケンスで網羅的に遺伝子解析を行う大規模研究が必要と考えられた。

【CSS患者における分子遺伝学的診断体制の構築】

CSSの責任遺伝子を含めた知的障害関連遺伝子搭載パネル解析は、CSS患者を見出す有用なリクルート方策である。

ARID1A変異に関しては、2014年発表の総説 (Kosho et al., Am J Med Genet Part C Semin Med 166C: 262-275, 2014) では8症例に見出されている。比較的少数症例に見出される変異であり、従来精神運動発達遅滞、知的障害は重度とされていたが、本分担研究において、キャッチアップが見られていることから、より広い臨床的スペクトラムがあることが示唆された。

ARID1B変異を持つ症例に関しては、肝腫大で発症し、ムコ多糖症等の代謝異常症との鑑別を要した。過去に同様に肝腫大を重要な症状として1症例が報告されており、CSSにおける小児早期の診断的価値のある所見である可能性が示唆された。

E. 結論

エーラス・ダンロス症候群 (Ehlers-Danlos syndrome ; EDS)

本分担研究により、EDSを含む遺伝性結合組織疾患の網羅的遺伝子解析における世界的拠点を構築した。本研究分担者は、International Consortium on EDS and Related Disordersの一員として、The 2017 International Classification of the Ehlers-Danlos Syndromesの確立に関わった。

コフィン・サイリス症候群 (Coffin-Siris syndrome ; CSS)

本分担研究により、分子遺伝学的に確定したCSS患者における過去最大規模の調査を実施し、SMARCB1変異、SMARCA4変異、SMARCE1変異、ARID1A変異を有する患者の遺伝子変異および臨床症状の特徴が明らかになった。編纂したAm J Med Genet Part C誌は、CSSの各責任遺伝子と表現型との関係を包括的に示すもので、BAF

複合体異常症の臨床的・分子遺伝学的特徴の全貌が明らかにされたといえる。

信州大学医学部遺伝医学・予防医学教室において、CSS責任遺伝子を含めた知的障害関連遺伝子搭載パネル解析体制を構築した。本解析体制は、CSS患者を見出す有用なリクルート方策である。

F. 研究発表

1. 論文発表

<原著論文>

- 1) **Kosho T**, Mizumoto S, Sugahara K. Carbohydrate (N-acetylgalactosamine 4-O) sulfotransferase 14 (CHST14). In: Handbook of glycosyltransferases and related genes, 2nd edition (Taniguchi N, Honke K, Fukuda M, Narimatsu H, Yamaguchi Y, Angata T, eds), Springer, pp1135-1148, 2014.
- 2) **Kosho T**, Okamoto N; Coffin-Siris Syndrome International Collaborators. Genotype-phenotype correlation of Coffin-Siris syndrome caused by mutations in SMARCB1, SMARCA4, SMARCE1, and ARID1A. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2014 Sep;166(3):262-75.
- 3) **Kosho T**, Miyake N, Carey JC. Coffin-Siris syndrome and related disorders involving components of the BAF (mSWI/SNF) complex: Historical review and recent advances using next generation sequencing. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2014 Sep;166(3):241-51
- 4) Nishi E, Mizuno S, Nanjo Y, Niihori T, Fukushima Y, Matsubara Y, Aoki Y, **Kosho T**. A novel heterozygous MAP2K1 mutation in a patient with Noonan syndrome with multiple lentiginos. *Am J Med Genet A.* 2015 Feb;167(2):407-11.
- 5) Yoshimura-Furuhata M, Nishimura-Tadaki A, Amano Y, Ehara T, Hamasaki Y, Muramatsu M, Shishido S, Aikawa A, Hamada R, Ishikura K, Hataya H, Hidaka Y, Noda S, Koike K, Wakui K, Fukushima Y, Matsumoto N, Awazu M, Miyake N, **Kosho T**. Renal complications in 6p duplication syndrome: microarray-based investigation of the candidate gene(s) for the development of congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) and focal segmental glomerular sclerosis (FSGS). *Am J Med Genet A (in press)*
- 6) **古庄知己**: 信州大学医学部附属病院遺伝子診療部の取り組み～小児科出身の臨床遺伝科医として思うこと. *日本遺伝カウンセリング学会誌* 35(1): 15-26 2014
- 7) Miyake N, **Kosho T**, Matsumoto N. Ehlers-danlos syndrome associated with glycosaminoglycan abnormalities. *Adv Exp Med Biol.* 2014;802:145-59, 2014
- 8) Narumi Y, Nishina S, Tokimitsu M, Aoki Y, Kosaki R, Wakui K, Azuma N, Murata T, Takada F, Fukushima Y, **Kosho T**. Identification of a novel missense mutation of MAF in a Japanese family with congenital cataract by whole exome sequencing: a clinical report and review of literature. *Am J Med Genet A.* 2014 May;164A(5):1272-6.
- 9) Sousa SB, Hennekam RC; Nicolaidis-Baraitser Syndrome International Consortium including **Kosho T**. Phenotype and genotype in Nicolaidis-Baraitser syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2014 Sep;166C(3):302-14.
- 10) Santen GW, Clayton-Smith J; ARID1B-CSS consortium including **Kosho T**. The ARID1B phenotype: what we have learned so far. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2014 Sep;166C(3):276-89.
- 11) Nagata E, Kano H, Kato F, Yamaguchi R, Nakashima S, Takayama S, Kosaki R, Tonoki H, Mizuno S, Watanabe S, Yoshiura KI, **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 Oct 21;9(1):125.
- 12) Nakashima S, Kato F, **Kosho T**, Nagasaki K, Kikuchi T, Kagami M, Fukami M, Ogata T. Silver-Russell syndrome without body asymmetry in three patients with duplications of maternally derived chromosome 11p15 involving CDKN1C. *J Hum Genet.* 2014 Nov 27. doi: 10.1038/jhg.2014.100. [Epub ahead of print]
- 13) Mishra D, Kato T, Inagaki H, **Kosho T**, Wakui K, Kido Y, Sakazume S, Taniguchi-Ikeda M, Morisada N, Iijima K, Fukushima Y, Emanuel BS, Kurahashi H. Breakpoint analysis of the recurrent constitutional t(8;22)(q24.13;q11.21) translocation. *Mol Cytogenet.* 2014 Aug 13;7:55
- 14) Ohashi A, Kiniwa Y, **Kosho T**, Suga T, Has C, Kubo H, Okuyama R. A case of Kindler syndrome with severe esophageal stenosis. *Int J Dermatol.* 2014 Dec 29. doi: 10.1111/ijd.12715. [Epub ahead of print]
- 15) **Kosho T**. CHST14/D4ST1 deficiency: new form of Ehlers-Danlos syndrome. *Pediatr Int* 2016 Feb; 58(2): 88-99.
- 16) Akazawa Y, Inaba Y (corresponding author), Hachiya A, Motoki N, Matsuzaki S, Minatoya K, Morisaki T, Morisaki H, Kosaki K, **Kosho T (corresponding author)**, Koike K. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome and posterior reversible encephalopathy syndrome

- in a boy with Loeys-Dietz syndrome. *Am J Med Genet A*. 2015 Oct; 167(10): 2435-9.
- 17) 古庄知己. 遺伝医療のあり方について: 難聴を中心に. *小児耳鼻咽喉科* 36(3):295-300, 2015
 - 18) Kojima A, Saga I, Tomio R, **Kosho T**, Hatamochi A. Aggressive change of a carotid-cavernous fistula in a patient with Ehlers-Danlos syndrome type IV. *Interv Neuroradiol*. 2015 Jun; 21(3): 341-5.
 - 19) Takano K, Shiba N, Wakui K, Yamaguchi T, Aida N, Inaba Y, Fukushima Y, **Kosho T**. Elevation of neuron specific enolase and brain iron deposition on susceptibility-weighted imaging as diagnostic clues for beta-propeller protein-associated neurodegeneration in early childhood: Additional case report and review of the literature. *Am J Med Genet A*. 2016 Feb; 170(2): 322-8.
 - 20) Uehara DT, Hayashi S, Okamoto N, Mizuno S, Chinen Y, Kosaki R, **Kosho T**, Kurosawa K, Matsumoto H, Mitsubuchi H, Numabe H, Saitoh S, Makita Y, Hata A, Imoto I, Inazawa J. SNP array screening of cryptic genomic imbalances in 450 Japanese subjects with intellectual disability and multiple congenital anomalies previously negative for large rearrangements. *J Hum Genet*. 2016 [Epub ahead of print].
 - 21) Mochida K, Amano M (corresponding author), Miyake N, Matsumoto N, Hatamochi A, **Kosho T**. Dermatan 4-O-sulfotransferase 1-deficient Ehlers-Danlos syndrome complicated by a large subcutaneous hematoma on the back. *J Dermatol*. 2016, 43, 832-3.
 - 22) Kono M (corresponding author), Hasegawa-Murakami Y, Sugiura K, Ono M, Toriyama K, Miyake N, Hatamochi A, Kamei Y, **Kosho T**, Akiyama M. A 45-year-old Woman with Ehlers-Danlos Syndrome Caused by Dermatan 4-O-sulfotransferase-1 Deficiency: Implications for Early Ageing. *Acta Derm Venereol*. 2016 Aug 23;96(6):830-1.
 - 23) **Kosho T**, Carey JC. Does medical intervention affect outcome in infants with trisomy 18 or trisomy 13? *Am J Med Genet A*. 2016 Apr;170(4):847-9.
 - 24) Miyake T, Kiniwa Y, **Kosho T**, Nakano H, Okuyama R. Hypohidrotic ectodermal dysplasia: A report of two cases. *J Dermatol*. 2017 Apr;44(4):479-481.
 - 25) Nishi E, Masuda K, Arakawa M, Kawame H, **Kosho T**, Kitahara M, Kubota N, Hidaka E, Katoh Y, Shirahige K, Izumi K. Exome sequencing-based identification of mutations in non-syndromic genes among individuals with apparently syndromic features. *Am J Med Genet A*. 2016 Nov;170(11):2889-2894.
 - 26) Carey JC, **Kosho T**. Perspectives on the care and advances in the management of children with trisomy 13 and 18. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2016 Sep;172(3):249-50.
 - 27) Akazawa Y, Motoki N, Tada A, Yamazaki S, Hachiya A, Matsuzaki S, Kamiya M, Nakamura T, **Kosho T**, Inaba Y. Decreased Aortic Elasticity in Children With Marfan Syndrome or Loeys-Dietz Syndrome. *Circ J*. 2016 Oct 25;80(11):2369-2375.
 - 28) Takahashi J, Hirabayashi H, Hashidate H, Ogihara N, Mukaiyama K, Komatsu M, Inaba Y, **Kosho T**, Kato H. Challenges of Transarticular Screw Fixation in Young Children: Report of Surgical Treatment of a 5-Year-Old Patient's Unstable Os-Odontoideum. *Asian Spine J*. 2016 Oct;10(5):950-954.
 - 29) Ideta H, Uchiyama S, Hayashi M, **Kosho T**, Nakamura Y, Kato H. Painful locking of the wrist in a patient with pseudoachondroplasia confirmed by COMP mutation. *J Surg Case Rep*. 2017 Jan 2;2017(1). pii: rjw216.
 - 30) Mizumoto S, **Kosho T**, Hatamochi A, Honda T, Yamaguchi T, Okamoto N, Miyake N, Yamada S, Sugahara K. Defect in dermatan sulfate in urine of patients with Ehlers-Danlos syndrome caused by a CHST14/D4ST1 deficiency. *Clin Biochem*. 2017 Feb 24. pii: S0009-9120(16)30553-7. [Epub ahead of print]
 - 31) Malfait F, Francomano C, Byers P, Belmont J, Berglund B, Black J, Bloom L, Bowen JM, Brady AF, Burrows NP, Castori M, Cohen H, Colombi M, Demirdas S, De Backer J, De Paepe A, Fournel-Gigleux S, Frank M, Ghali N, Giunta C, Grahame R, Hakim A, Jeunemaitre X, Johnson D, Juul-Kristensen B, Kapferer-Seebacher I, Kazkaz H, **Kosho T**, Lavallee ME, Levy H, Mendoza-Londono R, Pepin M, Pope FM, Reinstein E, Robert L, Rohrbach M, Sanders L, Sobey GJ, Van Damme T, Vandersteen A, van Mourik C, Voermans N, Wheeldon N, Zschocke J, Tinkle B. The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2017 Mar;175(1):8-26.
 - 32) Brady AF, Demirdas S, Fournel-Gigleux S, Ghali N, Giunta C, Kapferer-Seebacher I, **Kosho T**, Mendoza-Londono R, Pope MF, Rohrbach M, Van Damme T, Vandersteen A, van Mourik C, Voermans N, Zschocke J, Malfait F. The Ehlers-Danlos syndromes, rare types. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2017 Mar;175(1):70-115.
 - 33) Oba H, Takahashi J, Takano K, Inaba Y, Motobayashi M, Nishimura G, Kuraishi S, Shimizu M, Ikegami S, Futatsugi T, Uehara M, **Kosho T**, Kato H, Uno K. Rigid Occipitocervical Instrumented Fusion for Atlantoaxial Instability in an 18-month-old Toddler with Brachytelephalangi Chondrodysplasia Punctata: A Case Report.

Spine (Phila Pa 1976). 2017 [Epub ahead of print].

- 34) Mizumoto S, **Kosho T**, Yamada S, Sugahara K. Pathophysiological Significance of Dermatan Sulfate Proteoglycans Revealed by Human Genetic Disorders. Pharmaceuticals (Basel). 2017 Mar 27;10(2). pii: E34.
- 35) **古庄知己**: 出生前診断、信州の進むべき道は? ~新型出生前診断時代を迎えて~. 特集「生命倫理」, 長野医報, 2016, 634, 21-8.
- 36) **古庄知己**: 信大病院の窓: 遺伝子診療部の取り組み. 長野医報, 2016, 650, 24-7.

<総説>

- 1) **古庄知己**: 先天異常症(奇形, 染色体異常)の遺伝カウンセリング. 小児の治療指針. 小児科診療増刊号, 井田博幸ら編, 診断と治療社, 東京, pp988-991, 2014 (4月).
- 2) **古庄知己**: 先天異常. NICU マニュアル第5版, 新生児医療連絡会編. 金原出版, 東京, pp115-119, 2014 (7月).
- 3) **古庄知己**: 特異的顔貌を有する新生児. NICU マニュアル第5版, 新生児医療連絡会編. 金原出版, 東京, pp119-123, 2014 (7月).
- 4) **古庄知己**: 遺伝子医療の現状 包括的遺伝子医療の実態 信州大学医学部附属病院遺伝子診療部の取り組み. 医学のあゆみ増刊号「遺伝子医療の現状とゲノム医療の近未来」250 (5): 343-348, 2014 (8月).
- 5) **古庄知己**: 親の立場から、子どもの立場から①染色体疾患の出生前診断をめぐる。こころの科学「遺伝子診断の未来と畏」, 108-113, 日本評論社, 東京, 2014 (9月)
- 6) **古庄知己**: 18トリソミー症候群. 神経症候群(第2版) ~その他の神経疾患を含めて~. 別冊日本臨床・新領域別症候群シリーズ29, pp391-395, 日本臨床社, 大阪, 2014 (9月).
- 7) **古庄知己**: 安心して出産し、子育てできる地域社会をめざして~新型出生前診断時代の一考察~. 松本市医師会報 559: 4-11, 2014 (12月).
- 8) **古庄知己**: 遺伝性疾患・染色体異常(マルファン症候群, 軟骨無形成症, 神経線維腫症1型, 21トリソミー, 18トリソミー, 13トリソミー, ターナー症候群, クラインフェルター症候群). ナーシング・グラフィカ 小児看護学③, 中村友彦編, pp53-71, メディカ出版, 大阪, 2015 (1月).
- 9) 櫻井浩子, 橋本洋子, **古庄知己**編: 18トリソミー~子どもへのよりよい医療と家族支援をめざして~. メディカ出版, 大阪, 2014 (12月).
- 10) **古庄知己**: 18トリソミー症候群. 小児内科特集/先天異常症候群 47(10): 1746-1750, 2015.
- 11) **古庄知己**: 18番染色体異常症. 小児疾患診

療のための病態生理2. 小児内科 2015 vol47 増刊号 225-228, 2015

- 12) **古庄知己**: 染色体異常, 先天奇形症候群. ガイドラインと最新文献による小児科学レビュー2016-'17. 五十嵐隆監修, 三浦大, 島袋林秀編集, pp51-61, 総合医学社, 東京, 2016(5/8).
- 13) **古庄知己**: 出生前診断への対応. 新生児のプライマリケア. 日本小児科学会新生児委員会編, pp24-28, 診断と治療社, 東京, 2016(5/20).
- 14) **古庄知己**: エーラスダンロス症候群の特徴と治療の現状. 指定難病最前線 Volume 26. 新薬と臨牀 65 (11): 124-130, 2016 (11/10).
- 15) **古庄知己**: Ehlers-Danlos 症候群 Kosho type. 日本人が貢献した先天異常症候群. 小児科診療, 2016, 79, 1761-9.
- 16) **古庄知己**: 性染色体異常症. 周産期医学必修知識第8版. 『周産期医学』編集委員会企画, 板橋家頭夫, 楠田聡, 関沢明彦, 細野茂春, 松田義雄, 箕浦茂樹, 山本樹生, 与田仁志責任編集, pp542-544, 東京医学社, 東京, 2016 (12/1)
- 17) **古庄知己**: 常染色体異常症. 周産期医学必修知識第8版. 『周産期医学』編集委員会企画, 板橋家頭夫, 楠田聡, 関沢明彦, 細野茂春, 松田義雄, 箕浦茂樹, 山本樹生, 与田仁志責任編集, pp545-549, 東京医学社, 東京, 2016 (12/1)
- 18) **古庄知己**: 5p-症候群. 別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.37 精神医学症候群第2版 I 発達障害・統合失調症・双極性障害・抑うつ障害, pp143-146, 日本臨床社, 東京, 2017 (3/20)
- 19) **古庄知己**: 第12章 遺伝性疾患の分子生物学的、生化学的、細胞学的基礎. トンプソン&トンプソン遺伝医学第2版. 福嶋義光監訳, pp249-296, メディカル・サイエンス・インターナショナル編集・販売, エルセビア・ジャパン発行, 東京, 2017 (3/30)
- 20) **古庄知己**: 症例39 網膜芽細胞腫. トンプソン&トンプソン遺伝医学第2版. 福嶋義光監訳, pp530-531, メディカル・サイエンス・インターナショナル編集・販売, エルセビア・ジャパン発行, 東京, 2017 (3/30)

2. 学会発表

<一般演題>

- 1) **古庄知己**, 坂翔太, 積田奈々, 笠原優子, 岳鳳鳴, 水本秀二, 小林身哉, 中山淳, 野村義宏, 三宅紀子, 松本直通, 涌井敬子, 福嶋義光, 簗持淳, 菅原一幸, 佐々木克典, 武田伸一, 岡田尚巳: DEDS の疾患モデルとしての D4st1 欠損マウスの表現型解析. 第37回日本小児遺伝学会(平成26年4月10日於 名古屋市立大学, 名古屋)
- 2) **古庄知己**, 三宅紀子, 福嶋義光. D4ST1-deficient Ehlers-Danlos 症候群における iPS 細胞とノックアウトマウスの確立. 第

- 117 回日本小児科学会学術集会 (平成 26 年 4 月 11-13 日 於 名古屋国際会議場)
- 3) **古庄知己**, 山口智美, 石川真澄, 黄瀬恵美子, 涌井敬子, 福嶋義光: 次世代シーケンサ ion PGM を用いた遺伝性結合組織疾患の候補遺伝子解析. 第 37 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会 (平成 26 年 6 月 27 日~29 日 於 近畿大学ノーベンバーホール, 東大阪)
 - 4) **Kosho T**, Saka S, Tsumita N, Kasahara Y, Mizumoto S, Yue F, Kobayashi M, Nakayama J, Miyake N, Nomura Y, Hatamochi A, Fukushima Y, Matsumoto N, Sugahara K, Sasaki K, Takeda S, Okada T: Phenotypic Features of Knockout Mice for dermatan 4-*O*-sulfotransferase 1 (D4ST1)-deficient Ehlers-Danlos Syndrome (DDEDS). The European Human Genetics Conference 48th, Milan, May 31-June 3, 2014.
 - 5) **古庄知己**, 山口智美, 石川真澄, 黄瀬恵美子, 高野亨子, 中村勝哉, 涌井敬子, 福嶋義光: 次世代シーケンサ ion PGM を用いた遺伝性結合組織疾患パネル解析. 日本人類遺伝学会第 59 回大会 (2014/11/19-22 於: タワーホール船堀, 東京)
 - 6) **Kosho T**, Ishikawa M, Kise E, Takahashi J, Yuzuriha S, Fukushima Y. Intra-nasal DDAVP administration for the prevention of massive subcutaneous hematoma in dermatan 4-*O*-sulfotransferase 1 (D4ST1)-deficient Ehlers-Danlos Syndrome (DDEDS). American Society of Human Genetics 64th Annual Meeting, San Diego, Oct 18-22, 2013.
 - 7) **T. Kosho**, D. Syx, T. Van Damme, H. Morisaki, H. Kawame, T. Sonoda, Y. Hilhorst-Hofstee, A. Maugeri, N. Voermans, R. Mendoza-Londono, K. Wierenga, P. Jayakar, K. Ishikawa, T. Kobayashi, Y. Aoki, S. Watanabe, T. Ohura, M. Kono, K. Mochida, T. Morisaki, N. Miyake, M. Malfait: Natural history of dermatan 4-*O*-sulfotransferase 1 (D4ST1)-deficient Ehlers-Danlos Syndrome (DDEDS): from an international collaborative clinical study by the International Consortium for EDS. American Society of Human Genetics 65th Annual Meeting, Baltimore, Oct 6-10, 2015. (**Plenary presentation**)
 - 8) **古庄知己**, 森崎裕子, 川目裕, 園田徹, 石川健, 小林朋子, 青木洋子, 大浦敏博, 河野通浩, 持田耕介, 森崎隆幸, 三宅紀子: デルマタン 4-*O*-硫酸基転移酵素 1 (D4ST1) 欠損に基づくエーラスダンロス症候群 (DDEDS) の国際共同臨床調査. 日本人類遺伝学会第 60 回大会 (2015/10/14-17 於 京王プラザホテル)
 - 9) **Tomoki Kosho**, Nana Tsumita, Chiaki Masuda, Takahiro Yoshizawa, Fengming Yue, Yuko Kasahara, Shuji Mizumoto, Takuya Hirose, Masashi Uehara, Noriko Miyake, Ken-ichi Matsumoto, Yuki Takahashi, Tomomi Yamaguchi, Masumi Ishikawa, Jun Takahashi, Shuhei Yamada, Kazushige Takehana, Jun Nakayama, Takumi Era, Yoshitsugu Aoki, Yoshihiro Nomura, Naomichi Matsumoto, Yoshimitsu Fukushima, Atsushi Watanabe, Atsushi Hatamochi, Kazuyuki Sugahara, Kiyoshi Matsumoto, Katsunori Sasaki, Shin-ichi Takeda, Takashi Okada: Pathophysiological investigation of Ehlers-Danlos syndrome caused by CHST14/D4ST1 deficiency using iPS cells and knockout mice. 口演. The 13th International Congress of Human Genetics, Kyoto International Conference Center, 2016/4/3-7.
 - 10) **古庄知己**, 森崎裕子, 三宅紀子, 福嶋義光: D4ST1 欠損に基づくエーラスダンロス症候群 (DDEDS) の国際共同自然歴調査. 口演. 第 119 回日本小児科学会学術集会, ロイトン札幌/さっぽろ芸術文化の館, 2016/4/13-15.
 - 11) **Tomoki Kosho**, Delfien Syx, Tim Van Damme Hiroko Morisaki, Hiroshi Kawame, Tohru Sonoda, Yvonne Hilhorst-Hofstee, Alessandra Maugeri, Jean Pierre Fryns, Nicol C. Voermans, Roberto Mendoza-Londono, Klaas J. Wierenga, Parul Jayakar, Ken Ishikawa, Tomoko Kobayashi, Yoko Aoki, Sohei Watanabe, Toshihiro Ohura, Michihiro Kono, Kosuke Mochida, Kiyoshi Kikkawa, Chiho Tokoroya, Takayuki Morisaki, Cecilia Giunta, Andreas R. Janecke, Noriko Miyake, Fransiska Malfait: Natural history of Ehlers-Danlos Syndrome (EDS) caused by CHST14/D4ST1 deficiency: from an international collaborative clinical study by the International Consortium for EDS. 口演. European Society of Human Genetics 2016, Barcelona Convention Center, 2016/5/21-24.
 - 12) **古庄知己**, 高野亨子, 福嶋義光: 遺伝性結合組織疾患の包括的遺伝子解析をめざして: 次世代シーケンスを活用した自施設でのパネル解析と IRUD への参加. 口演. 第 8 回日本小児科学会長野地方会, 上田市文化会館ホール/中央公民館, 2016/6/26.
 - 13) **Tomoki Kosho**, Fengming Yue, Takumi Era, Jun Nakayama, Tomomi Yamaguchi, Noriko Miyake, Shuji Mizumoto, Shuhei Yamada, Rie Kawamura, Keiko Wakui, Takahiro Yoshizawa, Yuki Takahashi, Kiyoshi Matsumoto, Takuya Hirose, Jun Minaguchi, Kazushige Takehana, Masashi Uehara, Jun Takahashi, Masumi Ishikawa, Chiaki Masuda, Sonoko Shimazu, Yuko Nitahara-Kasahara, Atsushi Watanabe, Takashi Okada, Ken-ichi Matsumoto, Yoshihiro Nomura, Yoshimitsu Kakuta, Atsushi Hatamochi, Yoshimitsu Fukushima, Katsunori Sasaki: iPS cells-based pathophysiological investigation for large subcutaneous hematomas in Ehlers-Danlos syndrome caused by CHST14/D4ST1 deficiency.

口演. American Society of Human Genetics 65th Annual Meeting, Vancouver Convention Center, 2016/10/18-22.

- 14) **古庄知己**, 岳鳳鳴, 江良沢実, 籠持淳, 河村理恵, 涌井敬子, 福嶋義光, 佐々木克典: デルマタン 4-O-硫酸基転移酵素 1 (D4ST1) 欠損に基づく Ehlers-Danlos 症候群 (DDEDS) における巨大皮下血腫の病態解明: iPS 細胞を用いた検討. 口演. 第 39 回日本小児遺伝学会学術集会, 2016/12/9-10, 慶應義塾大学三田北館ホール・会議室.

<招待講演>

- 15) **古庄知己**: 「EDS 研究の現状」2014 年度 JEFA 総会 (2014/6/14 於 鎌倉芸術館)
- 16) **古庄知己**: 「遺伝子診療に関する基本～難聴遺伝子診療外来での経験から～」第 6 回難聴遺伝子の研究会 (2014/7/5 於 慶應義塾大学病院)
- 17) **古庄知己**: 「難病対策のあり方を考える～医師の立場から～遺伝カウンセリングを中心に」神経疾患ケアシンポジウム (2014/7/12 於 信州大学医学部附属病院)
- 18) **古庄知己**: 「血管奇形を伴う奇形症候群の遺伝学的背景」第 11 回血管腫・血管奇形研究会 (2014/7/20 於 信州大学医学部附属病院)
- 19) **古庄知己**: 「長野県における新型出生前診断への対応」飯田市立病院勉強会 (2014/9/17 於 飯田市立病院)
- 20) **古庄知己**: 「先天代謝異常症と遺伝カウンセリング」第 10 回長野県稀少難病治療研究会 (2014/10/10 於 信州大学医学部附属病院)
- 21) **古庄知己**: 「長野県における新型出生前診断への対応」新生児看護セミナー (2014/11/15 於 長野県立こども病院)
- 22) **古庄知己**: 「障がいを持つ子どもたちが安心して暮らせる社会をめざして!」NPO 法人未来の風「療育センターらいふ・みらい」設立 10 周年記念式典 (2014/11/29 於 ホテル翔峰)
- 23) **古庄知己**: 「信州家族性腫瘍ネットワーク (仮) 構築の提案」第 20 回信州遺伝子診療研究会 (2015/1/30 於 信州大学医学部)
- 24) **古庄知己**: 「染色体異常症の予後」分野別シンポジウム 10『病的新生児の予後 2015』第 118 回日本小児科学会学術集会 (2015/4/19 於 大阪国際会議場、リーガロイヤルホテル大阪)
- 25) **古庄知己**: 「難聴を伴いやすい先天異常症候群～ダウン症、その他～」『小児耳鼻咽喉科領域における遺伝子医療』第 10 回日本小児耳鼻咽喉科学会 (2015/5/9 於 軽井沢プリンスホテル)
- 26) **古庄知己**: 「遺伝医療のあり方について～難聴を中心に～」『小児耳鼻咽喉科領域におけ

る遺伝子医療』第 10 回日本小児耳鼻咽喉科学会 (2015/5/9 於 軽井沢プリンスホテル)

- 27) **古庄知己**: 「信州における出生前診断と妊婦支援のあり方を考える」長野県助産師会記念講演 (2015/5/16 於 ホテル翔峰)
- 28) **古庄知己**: 「先天代謝異常症と遺伝カウンセリング」乳幼児健診・成人健診から日常診療まで 園医・学校医も実践で役立つセミナー in 松本<知っておきたい難病～早期発見の手掛かり>～ムコ多糖症・ファブリー病を中心に～ (2015/5/23 於 ホテルブエナビスタ)
- 29) **Tomoki Kosho**: International Collaborative Study on D4ST1-deficient EDS. 2nd Meeting of the International Ehlers-Danlos Syndrome Consortium (2015/6/6 at Glasgow Convention Center)
- 30) **古庄知己**: 「次世代シーケンスの臨床応用～遺伝性結合組織疾患のパネル解析を中心に～」第 39 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会ランチョンセミナー3 (2015/6/27 於 三井ガーデンホテル千葉)
- 31) **古庄知己**: 「出生前診断」第 6 回遺伝カウンセリング研修会 (2015/7/10 於 信州大学)
- 32) **古庄知己**: 「小児」第 6 回遺伝カウンセリング研修会 (2015/7/10 於 信州大学)
- 33) **Tomoki Kosho**: “A challenge to establish a multidisciplinary team for the management of HBOC in Shinshu University Hospital”『遺伝性腫瘍のよりよい診療をめざして』(2015/7/16-18 於 ロイトン札幌)
- 34) **古庄知己**: 「遺伝」『日本新生児成育医学会第 19 回教育セミナー』(2015/8/20-22 於 ほりいで一ゆ～四季の郷)
- 35) **古庄知己**: 「障がいを持つ子どもたちが安心して暮らせる社会をめざして!」松本短期大学看護学科特別講義「生命倫理」(2015/9/11 於 松本短期大学)
- 36) **古庄知己**: 「家族性腫瘍の基礎」相澤病院勉強会 (2015/9/25 於 相澤病院)
- 37) **Tomoki Kosho**: “Dermatan 4-O-sulfotransferase 1-Deficiency: a new form of Ehlers-Danlos Syndrome characterized by various malformations and progressive multisystem fragility-related manifestations” BMB2015(第 38 回日本分子生物学会年会・第 88 回日本生化学会大会 合同大会) ワークショップ「疾患とリンクする糖鎖-新しい研究分野からの挑戦」(2016/12/3 於 神戸国際会議場)
- 38) **古庄知己**: 「遺伝性腫瘍の基礎」第 31 回中信がん治療セミナー (2016/2/5 於 ブエナビスタ)
- 39) **古庄知己**: 「18 トリソミーの子どもへの治療に関する最新のエビデンス」企画セッション

- 「18 トリソミーの子どもへの急性期治療と家族支援」第 18 回新生児呼吸療法モニタリングフォーラム(信州フォーラム)(2016/2/18 於 大町市文化会館)
- 40) **古庄知己**:「臨床遺伝って面白い! 一人一人を大切にする学問の世界へようこそ」第 36 回北陸臨床遺伝研究会(2016/2/21 於 金沢医科大学)
- 41) **Tomoki Kosho**: “From dysmorphology to human biology: a lesson from the discovery of Ehlers-Danlos syndrome caused by CHST14/D4ST1 deficiency” Concurrent Invited Session, “Clinical Genetics and Dysmorphology” The 13th International Congress of Human Genetics (April 3-7, 2016 Kyoto International Conference Center).
- 42) **Tomoki Kosho**: “Diagnosis and management of EDS musculocontractural type (EDS caused by CHST14/D4ST1 or DSE deficiency)” EDS International Symposium 2016 (2016/5/3-6 TKP New York Conference Center)
- 43) **古庄知己**:「検体提出から診断・治療、そして遺伝カウンセリング」進行性筋疾患セミナー in 信州 2016 (2016/5/26 於 ホテルブエナビスタ)
- 44) **古庄知己**:「ゲノム医療実現推進における遺伝子診療部の役割」平成 28 年度信州大学医学部および医学系研究科合同授業・市民公開授業「ゲノム医療実現推進に必要な組織と人材育成」(2016/7/2 於 信州大学松本キャンパス旭総合研究棟)
- 45) **古庄知己**:「次世代シーケンサー時代の難聴の遺伝カウンセリング」第 8 回難聴遺伝子の研究会(2016/7/8)
- 46) **古庄知己**:「出生前診断:臨床遺伝専門医の立場から」第 10 回信州医療ワールド夏期セミナー(2016/8/18 於 信州大学医学部附属病院)
- 47) **古庄知己**:「遺伝性結合組織疾患の臨床シーケンス」第 63 回日本臨床検査医学会学術集会(2016/9/4 於 神戸国際会議場)
- 48) **古庄知己**:「家族性高コレステロール血症と遺伝カウンセリング」第 12 回長野県稀少難病治療研究会(2016/9/9 於 ホテルブエナビスタ)
- 49) **古庄知己**:「遺伝性・先天性疾患とリハビリテーション:障がいを持つ子どもたちが安心して暮らせる社会をめざして!」第 12 回小児リハビリテーション研修会(2016/9/17 於 信州大学地域保健推進センター)
- 50) **古庄知己**:「長野県の取り組み」乳がん市民公開講座『リスクの高い人・低い人、どこで相談できるの?』(2016/10/29 於 長野市東部文化ホール)
- 51) **古庄知己**:「HBOC の遺伝カウンセリング」遺伝性乳癌卵巣癌(HBOC)最前線:分子診断に基づく治療と血縁者へのアプローチ(2016/10/29 於 長野市東部文化ホール)
- 52) **古庄知己**:「小児の遺伝性・先天性疾患~診断、治療、家族支援」日本小児歯科学会中部地方会大会(2016/10/30 於 松本歯科大学図書館)
- 53) **古庄知己**:「CHST14/D4ST1 欠損に基づくエーラスダンロス症候群(古庄型)の発見と疾患概念の確立、それから・・・」第 39 回日本小児遺伝学会学術集会(2016/12/9 於 慶應義塾大学三田キャンパス)
- 54) **古庄知己**:「包括的遺伝医療の実際」文部科学省・課題解決型高度医療人材養成プログラム:北陸認知症プロフェッショナル医養成プラン(認プロ)・難病克服!次世代スーパードクターの育成(NGSD)合同シンポジウム(2016/12/18 於 ANA クラウンプラザ金沢)
- 55) **古庄知己**:「CHST14/D4ST1 欠損に基づくエーラスダンロス症候群(古庄型)の発見と疾患概念の確立、それから・・・」第 26 回プロテオグライカン(PG)フォーラム(2017/2/4 於 東京医科歯科大学)
- 56) **古庄知己**:「臨床遺伝って面白い!一人一人を大切にする学問の世界へようこそ」第 91 回日本小児歯科学会高知地方会(2017/2/26 於 高知医療センター)

G. 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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）
総合研究報告書

インプリンティング異常症

研究分担者 緒方勤
国立大学法人浜松医科大学・医学部科学講座 教授

研究要旨

本研究班の目的は、国際標準に立脚した奇形症候群領域の診療指針を樹立することであり、われわれはヒトインプリンティング疾患を担当し、特に、Silver-Russell症候群、Kagami-Ogata症候群（第14染色体父性ダイソミー関連疾患）、Temple症候群（第14染色体父性ダイソミー関連疾患）の分子遺伝学的診断法や臨床診断ガイドラインをまとめ、論文として発表した。これらの成果は、上記インプリンティング3疾患の診療指針作成に大きく貢献すると期待される。

A. 研究目的

本研究班の目的は、国際標準に立脚した奇形症候群領域の診療指針を樹立することである。この中で、われわれはヒトインプリンティング疾患を担当し、特に、Silver-Russell症候群とKagami-Ogata症候群（第14染色体父性ダイソミー関連疾患）、Temple症候群（第14染色体母性ダイソミー関連疾患）についてEuropean Imprinting Disorder partners (EUCID.net) (European network for Human Congenital Imprinting Disorders)と共同で検討を行っており、それらの成果に基づき、分子遺伝学的診断法や臨床診断ガイドラインを提唱する。

B. 研究方法

膨大な数の患者解析に基づく罹患患者の同定と網羅的文献検索を行った。そして、主治医に対し、詳細な臨床情報データシートを送り、臨床所見を聴取した。

(倫理面への配慮)

本研究の遂行にあたっては、ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針を遵守して行い、検体は、書面によるインフォームド・コンセントを取得後に収集した。なお、下記の研究課題が、浜松医科大学倫理委員会で承認されていることを付記する。

- 成長障害における遺伝的原因の探索
- 先天性奇形症候群における遺伝的原因の探索
- 胎児・胎盤の成長・発達における遺伝および環境因子の検討

C. 研究結果

Silver-Russell 症候群：分子遺伝学的診断アプローチは、図1のようにまとめられた。また、臨床診断クライテリアは、表1のようにまとめられた。

Kagami-Ogata 症候群：分子遺伝学的診断アプローチは、図2のようにまとめられた。また、臨床診断クライテリアは、表2のようにまとめられた。

Temple 症候群：分子遺伝学的診断アプローチは、図3のようにまとめられた。また、臨床診断クライテリアは、表3のようにまとめられた。

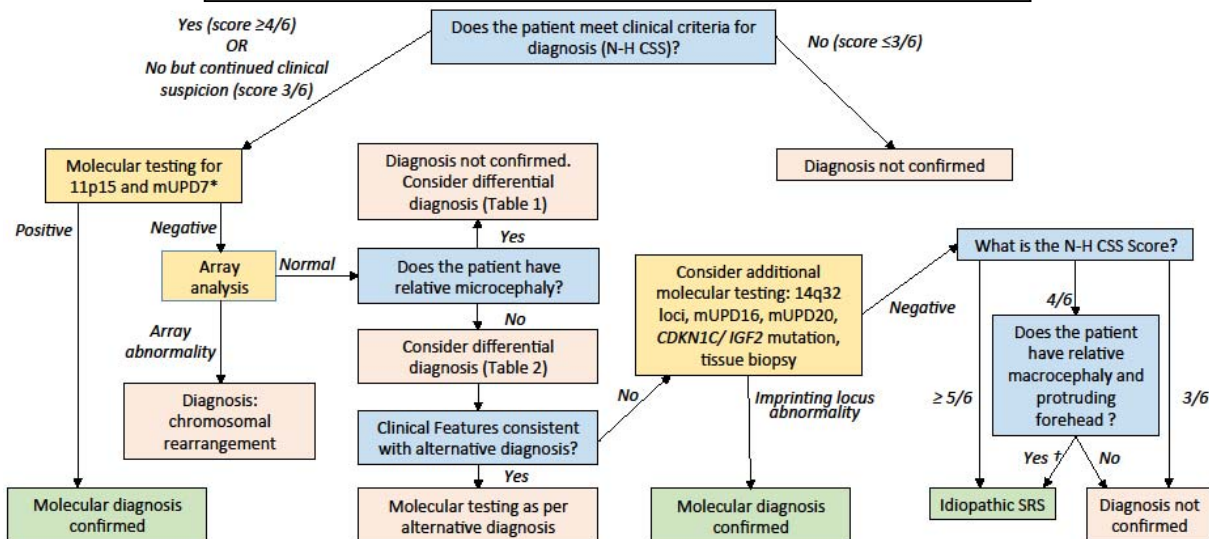
D. 考察

以上の成績は、Silver-Russell 症候群と Kagami-Ogata 症候群（第14染色体父性ダイソミー関連疾患）、Temple 症候群（第14染色体母性ダイソミー関連疾患）という希少疾患患者において同一の基準で分子遺伝学的解析と臨床的解析を行ったものである。その結果、これら3疾患において、分子遺伝学的診断法や臨床診断ガイドラインが作成された。これらの成果は、上記インプリンティング3疾患の診療指針作成に大きく貢献すると期待される。

E. 結論

Silver-Russell 症候群、Kagami-Ogata 症候群（第14染色体父性ダイソミー関連疾患）、Temple 症候群（第14染色体父性ダイソミー関連疾患）の分子遺伝学的診断法や臨床診断ガイドラインをまとめ、論文として発表した。これらの成果は、上記インプリンティング3疾患の診療指針作成に大きく貢献すると期待される。

図1. Silver-Russell 症候群の分子遺伝学的診断アプローチ



*Arrange array analysis before other investigations if patient has significant unexplained global developmental delay/ intellectual disability
 † Unless evidence of catch-up growth by 2 years

表1: Silver-Russell症候群診断基準

下記の6項目中4項目以上を満足する患者をSilver-Russell症候群と診断する。

- SGA出生 (出生時身長あるいは体重が-2 SD以下)
- 生後の成長障害 (-2 SD以下)
- 相対的頭圍拡大
- 身体非対称 (半身低形成)
- 摂食困難あるいはBMI低値 (-2 SD以下)
- 1-3歳における前頭部突出

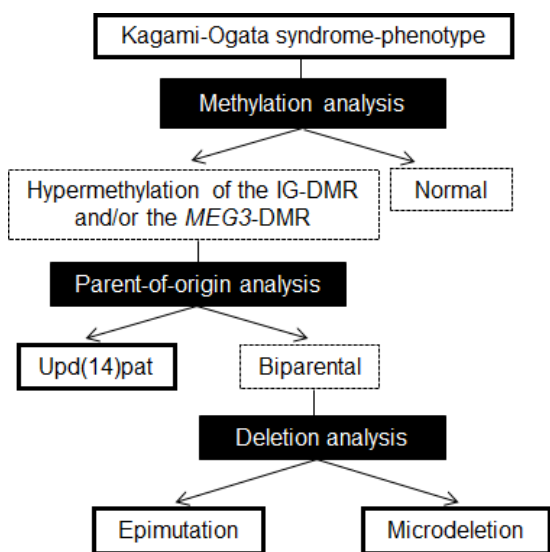


図2. Kagami-Ogata 症候群の分子遺伝学的診断アプローチ

表 2. Kagami-Ogata症候群の臨床的特徴

特異的症狀：

- 豊満な頬と口唇の突出を伴う特徴的顔貌
- coat hanger angleの増加を伴う胸郭低形成、ベル型胸郭

特徴的症狀（特異的ではない）

- 臍帯ヘルニアなどの腹壁異常
- 羊水過多、胎盤過形成

非特異的症狀

- 生下時比較的過成長
- 精神運動発達遅滞
- 嚥下困難

稀であるが重要な症状

肝芽腫発症

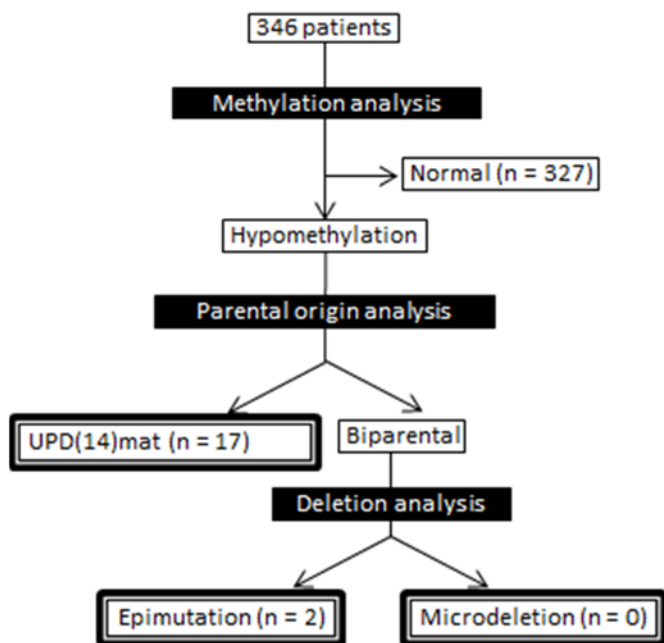


図3. Temple 症候群の分子遺伝学的診断アプローチ

表 3. Temple症候群の臨床的特徴

<General>

TS14 is usually considered in patients with pre- and post-natal growth failure (and placental hypoplasia) plus following findings.

<Infantile period>

- Class 1: Consider TS14 with a high priority
Co-existence of PWS-like marked hypotonia and SRS-like relative macrocephaly, prominent forehead, and feeding difficulty.
 - Class 2: Consider TS14 when the genetic causes for PWS or SRS have been excluded
PWS-like marked hypotonia only
SRS-like relative macrocephaly, prominent forehead, and feeding difficulty only
 - Class 3: Consider TS14 as a possible underlying cause
Pre- and post-natal growth failure (and placental hypoplasia) only
-

<Pubertal period>

- Class 4: Consider TS14 with a high priority
Precocious puberty (plus history of PWS-like and/or SRS-like phenotype in infancy)
-

<Any age>

- Class 5: Consider TS14 with a high priority
Familial history of a patient with Kagami-Ogata syndrome
-

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Fukami M*, Suzuki J, Nakabayashi K, Tsunashima R, **Ogata T**, Shozu M, Noguchi S: Lack of genomic rearrangements involving the aromatase gene *CYP19A1* in breast cancer. *Breast Cancer* 21 (3): 382–385, 2014.
- 2) Nagasaki K*, Asami T, Sato H, Ogawa Y, Kikuchi T, Saitoh A, **Ogata T**, Fukami M: Long term follow up study for a patient with Floating-Harbor syndrome due to a hotspot *SRCAP* mutation. *Am J Med Genet A* 164 (3): 731–735, 2014.
- 3) Shihara D, Miyado M, Nakabayashi K, Shozu M, Nagasaki K, **Ogata T**, Fukami M*: Aromatase excess syndrome in a family with upstream deletion of *CYP19A1*. *Clin Endocrinol* 81(2): 314–316, 2014.
- 4) Tsuchiya T, Shibata M, Numabe H, Jinnno T, Nakabayashi K, Nishimura G, Nagai T, **Ogata T**, Fukami M*: Compound heterozygous deletions in pseudoautosomal region 1 in an infant with mild manifestations of Langer mesomelic dysplasia. *Am J Med Genet A* 164A (2): 505–510, 2014.
- 5) Yagasaki H*, Nakane T, Saito T, Koizumi K, Kobayashi K, **Ogata T**: Disorder of sex development in an infant with molecularly confirmed 46,XY,+der(10)t(10;21)(q21.1;q21.3), –21. *Am J Med Genet A* 164 (3): 841–843, 2014.
- 6) Sasaki A, Sumie M, Eada S, Kosaki R, Kurosawa K, Fukami M, Sago H, **Ogata T**, Kagami M*: Prenatal Genetic testing for a microdeletion at chromosome 14q32.2 imprinted region leading to upd(14)pat-like phenotype. *Am J Med Genet A* 164A (1): 264–266, 2014.
- 7) Kitsuda K*, Yamaguchi R, Nagata E, Nakagawa Y, Ohzeki T, **Ogata T**, Ishii M, Nakanishi T: Hypertrophic cells in hypophagic intrauterine growth retarded rats without catch-up growth. *Kitasato Med J* [44 \(1\)](#): 38–46, 2014.
- 8) Kato F, Hamajima T, Hasegawa T, Amano N, Horikawa R, Nishimura G, Nakashima S, Fuke T, Sano S, Fukami M, **Ogata T***: IMAGE syndrome: clinical and genetic implications based on investigations in three Japanese patients. *Clin Endocrinol* 80 (5): 706–713, 2014.
- 9) Court F, Tayama C, Romanelli V, Martin-Trujillo A, Iglesias-Platas I, Okamura K, Sugahara N, Simon C, Moore H, Harness J, Keirstead H, Vicente Sanchez-Mut J, Kaneki E, Lapunzina P, Soejima H, Wake N, Esteller M, **Ogata T**, Hata K, Nakabayashi K, Monk D*: Genome-wide parent-of-origin DNA methylation analysis reveals the intricacies of the human imprintome and suggests a germline methylation independent establishment of imprinting. *Genome Res* 24 (4): 554–569, 2014.
- 10) Amano N, Mukai T, Ito Y, Narumi S, Tanaka T, Yokoya S, **Ogata T**, Hasegawa T*: Identification and functional characterization of two novel *NPR2* mutations in Japanese patients with short stature. *J Clin Endocrinol Metab* 99 (4): E13–18, 2014.
- 11) **Ogata T***, Niihori T, Tanaka N, Kawai M, Nagashima T, Funayama R, Nakayama K, Nakashim S, Kato F, Fukami M, Aoki Y, Matsubara Y: *TBX1* mutation identified by exome sequencing in a Japanese family with 22q11.2 deletion syndrome-like craniofacial features and hypocalcemia. *PLoS One* 9 (3): e91598, 2014.
- 12) Yamamoto M, Iguchi G, Bando H, Fukuoka H, Suda K, Takahashi M, Nishizawa H, Matsumoto R, Tojo K, Mokubo A, **Ogata T**, Takahashi Y*: A missense single-nucleotide polymorphism in the sialic acid acetyltransferase (*SIAE*) gene is associated with anti-PIT-1 antibody syndrome. *Endocr J* 61 (6): 641–644, 2014.
- 13) Suzuki J, Azuma N, Dateki S, Soneda S, Muroya K, Yamamoto Y, Saito R, Sano S, Nagai T, Wada H, Endo A, Urakami T, **Ogata T**, Fukami M*: Mutation Spectrum and Phenotypic Variation in Nine Patients with *SOX2* abnormalities. *J Hum Genet* 59 (6): 353–356, 2014.
- 14) Matsubara K, Kataoka N, Ogita S, Sano S, **Ogata T**, Fukami M*, Katsumata N: Uniparental disomy of chromosome 8 leading to homozygosity of a *CYP11B1* mutation in a patient with congenital adrenal hyperplasia: Implication for a rare etiology of an autosomal recessive disorder. *Endocr J* 61 (6): 629–633, 2014.
- 15) Ohishi A, Nakashima S, **Ogata T**, Iijima S: [Early vitamin K deficiency bleeding in a neonate associated with maternal Crohn's disease](#). *J Perinatol* 34 (8): 636–639, 2014.
- 16) Suzuki E, Yatsuga S, Igarashi M, Miyado M, Nakabayashi K, Hayashi K, Hata K, Umezawa A, Yamada G, **Ogata T**, Fukami M*: [De novo frameshift mutation in fibroblast growth factor 8 in a male patient with gonadotropin deficiency](#). *Horm Res Paediatr* 81 (2): 139–44, 2014.
- 17) Kawamoto T, Nitta H, Murata K, Toda E, Tsukamoto N, Hasegawa M, Yamagata Z,

- Kayama F, Kishi R, Ohya Y, Saito H, Sago H, Okuyama M, **Ogata T**, Yokoya S, Koresawa Y, Shibata Y, Nakayama S, Michikawa T, Takeuchi A, Saitoh H: Rationale and study design of the Japan environment and children's study (JECS). *BMC Public Health* 2014 Jan 10;14:25. doi: 10.1186/1471-2458-14-25, 2014.
- 18) Higashimoto K, Jozaki K, Kosho T, Matsubara K, Sato T, Yamada D, Yatsuki H, Maeda T, Ohtsuka Y, Nishioka K, Joh K, Koseki H, **Ogata T**, Soejima H*: A novel *de novo* point mutation of OCT-binding site in the *IGF2/H19*-imprinting control region in a patient with Beckwith-Wiedemann syndrome. *Clin Genet* 86 (6): 539–544, 2014.
 - 19) Maeda T, Higashimoto K, Jozaki K, Hitomi H, Nakabayashi K, Makita Y, Tonoki H, Okamoto N, Takada F, Ohashi H, Migita M, Kosaki R, Matsubara K, **Ogata T**, Matsuo M, Hamasaki Y, Ohtsuka Y, Nishioka K, Joh K, Mukai T, Hata K, Soejima H*: Comprehensive and quantitative multilocus methylation analysis reveals the susceptibility of specific imprinted differentially methylated regions (DMRs) to aberrant methylation in Beckwith-Wiedemann syndrome with epimutations. *Genet Med* 16 (12): 903–912, 2014.
 - 20) Izumi Y, Suzuki E, Kanzaki S, Yatsuga S, Kinjo S, Igarashi M, Maruyama T, Sano S, Horikawa R, Sato N, Nakabayashi K, Hata K, Umezawa A, **Ogata T**, Yoshimura Y, Fukami M*: Genome-wide copy number analysis and systematic mutation screening in 58 patients with hypogonadotropic hypogonadism. *Fertil Steril* 102 (4): 1130–1136, 2014.
 - 21) Nakashima S, Oishi A, Takada F, Kawamura H, Igarashi M, Fukami M, **Ogata T***: Clinical and molecular studies in four patients with *SRY*-positive 46,XX testicular disorders of sex development: implications for variable sex development and genomic rearrangements. *J Hum Genet* 59 (10):549–553, 2014.
 - 22) 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 Gallop-Wolfgang complex. *Orphanet J Rare Dis* 9 (1): 125, 2014.
 - 23) Katsumi M, Ishikawa H, Tanaka Y, Saito K, Kobori Y, Okada H, Saito H, Nakabayashi K, Matsubara Y, **Ogata T**, Fukami M, Miyado M: Microhomology-Mediated Microduplication in the Y Chromosomal Azoospermia Factor a (AZFa) Region in a Male with Mild Asthenozoospermia. *Cytogenet Genome Res* 144 (4): 285–289. 2014. doi: 10.1159/000377649.
 - 24) Ishikawa T*, Takehara Y, Yamashita S, Iwashima S, Sugiyama M, Wakayama T, Johnson K, Wieben O, Sakahara H, **Ogata T**: Hemodynamic assessment in a child with renovascular hypertension using time-resolved three-dimensional cine phase-contrast MRI. *J Magn Reson Imaging* 41 (1): 165–168, 2015.
 - 25) Nomura R, Miyai K, Okada M, Kajiwara M, Ono M, **Ogata T**, Onishi I, Sato M, Sekine M, Akashi T, Mizutani S, Kashimada K: [A 45,X/46,XY DSD \(Disorder of Sexual Development\) case with an extremely uneven distribution of 46,XY cells between lymphocytes and gonads.](#) *Clin Pediatr Endocrinol* 24 (1): 11–14, 2015.
 - 26) Kagami M, Mizuno S, Matsubara K, Nakabayashi K, Sano S, Fuke T, Fukami M, **Ogata T***: Epimutations of the IG-DMR and the *MEG3*-DMR at the 14q32.2 imprinted region in two patients with Silver-Russell syndrome-compatible phenotype. *Eur J Hum Genet* 23 (11): 1488–1498, 2015 doi: 10.1038/ejhg.2014.234.
 - 27) Izumi Y, Musha I, Suzuki E, Iso M, Jinno T, Horikawa R, Amemiya S, **Ogata T**, Fukami M, Ohtake A: Hypogonadotropic hypogonadism in a female patient previously diagnosed as having Waardenburg syndrome due to a *SOX10* mutation. *Endocrine* 49 (2): 553–556, 2015. doi: 10.1007/s12020-014-0434-4.
 - 28) Nakashima S, Kato F, Kosho T, Nagasaki K, Kikuchi T, Kagami M, Fukami M, **Ogata T***: Silver-Russell syndrome without body asymmetry in three patients with duplications of maternally derived chromosome 11p15 involving *CDKN1C*. *J Hum Genet* 60 (2): 91–95, 2015. doi: 10.1038/jhg.2014.100.
 - 29) Saito K, Miyado M, Kobori Y, Tanaka Y, Ishikawa H, Yoshida A, Katsumi M, Saito H, Kubota T, Okada H, **Ogata T**, Fukami M*: Copy-number variations in Y chromosomal azoospermia factor regions identified by multiplex ligation-dependent probe amplification. *J Hum Genet* 60 (3): 127–131,

2015. doi: 10.1038/jhg.2014.115. Epub 2015 Jan 8.
- 30) Miyatake S, Koshimizu E, Fujita A, Fukai R, Imagawa E, Ohba C, Kuki I, Makita Y, **Ogata T**, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Saito H, Matsumoto N*: Detecting copy number variations in whole exome sequencing data using exome hidden markov model - an expectation of “exome-first” approach. *J Hum Genet* 60 (4): 175–182, 2015. doi: 10.1038/jhg.2014.124. Epub 2015 Jan 22.
 - 31) Kagami M, Kurosawa K, Miyazaki O, Ishino F, Matsuoka K, **Ogata T***: Comprehensive clinical studies in 34 patients with molecularly defined UPD(14)pat and related conditions (Kagami-Ogata syndrome). *Eur J Hum Genet* 23 (11): 1488–1498, 2015. doi: 10.1038/ejhg.2015.13.
 - 32) Igarashi M, Wada Y, Kojima Y, Miyado M, Nakamura M, Muroya K, Mizuno K, Hayashi Y, Nonomura K, Jofri K, **Ogata T**, Fukami M*: Novel splice site mutation in *MAMLD1* in a patient with hypospadias. *Sex Dev* 9 (3): 130–135. 2015. doi: 10.1159/000380842. 2015.
 - 33) Kon M, Suzuki E, Dung VC, Hasegawa Y, Mitsui T, Muroya K, Ueoka K, Igarashi N, Nagasaki K, Oto Y, Hamajima T, Yoshino K, Igarashi M, Kato-Fukui Y, Nakabayashi K, Hayashi K, Hata K, Matsubara Y, Moriya K, **Ogata T**, Nonomura K, Fukami M*: Molecular basis of non-syndromic hypospadias: Systematic mutation screening and genome-wide copy-number analysis of 62 patients. *Hum Reprod* 30 (3): 499–506, 2015. doi: 10.1093/humrep/deu364.
 - 34) Fujisawa Y, Napoli E, Wong S, Song G, Yamaguchi R, Matsui T, Nagasaki K, **Ogata T**, Giulivi C: Impact of a novel homozygous mutation in nicotinamide nucleotide transhydrogenase on mitochondrial DNA integrity in a case of familial glucocorticoid deficiency. *BBA Clinical* 1 (3): 70–78, 2015.
 - 35) Igarashi M, Mikami H, Katsumi M, Miyado M, Izumi Y, **Ogata T**, Fukami M*: *SOX3* overdosage permits normal sex development in females with random X inactivation. *Sex Dev* 9 (3): 125–129. 2015 doi: 10.1159/000377653.
 - 36) Sano S, Iwata H, Matsubara K, Fukami M, Kagami M, **Ogata T***: Growth hormone deficiency in monozygotic twins with autosomal dominant pseudohypoparathyroidism type Ib. *Endocr J* 62 (6): 523–529, 2015. doi: 10.1507/endocrj.EJ15-0033.
 - 37) Okuno M, **Ogata T**, Nakabayashi K, Urakami T, Fukami M*, Nagasaki K: Endocrinopathies in a Boy with Cryptic Copy-number Variations on 4q, 7q, and Xp. *Hum Genome Variat.* 2, 15020; doi:10.1038/hgv.2015.20. 2015.
 - 38) [Fukami M](#), [Naiki Y](#), [Muroya K](#), [Hamajima T](#), [Soneda S](#), [Horikawa R](#), [Jinno T](#), [Katsumi M](#), [Nakamura A](#), [Asakura Y](#), [Adachi M](#), [Ogata T](#), [Kanzaki S](#); [Japanese SHOX study group](#).: Rare pseudoautosomal copy-number variations involving SHOX and/or its flanking regions in individuals with and without short stature. *J Hum Genet* 60 (9): 553–556, 2015. doi: 10.1038/jhg.2015.53.
 - 39) Suzuki E, Izumi Y, Chiba Y, Horikawa R, Matsubara Y, Tanaka M, **Ogata T**, Fukami M*, Naiki Y. Loss-of-Function *SOX10* Mutation in a Patient with Kallmann Syndrome, Hearing Loss, and Iris Hypopigmentation. *Horm Res Paediatr* 84 (3): 212–216, 2015. doi: 10.1159/000436965.
 - 40) [Choi JH](#), [Balasubramanian R](#), [Lee PH](#), [Shaw ND](#), [Hall JE](#), [Plummer L](#), [Buck CL](#), [Kottler ML](#), [Jarzabek K](#), [Wolczynski S](#), [Quinton R](#), [Latronico AC](#), [Dode C](#), [Ogata T](#), [Kim HG](#), [Layman LC](#), [Gusella JF](#), [Crowley WF Jr](#): Expanding the Spectrum of Founder Mutations Causing Isolated Gonadotropin-Releasing Hormone Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 100 (10): E1378–1385, 2015. doi: 10.1210/jc.2015-2262.
 - 41) Nagata E, Haga N, Ohtaka K, Fujisawa Y, Fukami M, Nishimura G, **Ogata T***: Femoral-tibial-digital malformations in a boy with the Japanese founder triplication of *BHLHA9*. *Am J Med Genet A* 167 (12): 3226–3228, 2015 doi: 10.1002/ajmg.a.37290.
 - 42) Ishii T, Matsuo N, Amano N, Hori N, Inokuchi M, Sasaki G, Kamimaki T, Anzo M, Tamai S, **Ogata T**, Sato S, Hasegawa T: Human chorionic gonadotropin stimulation test in prepubertal children with micropenis can accurately predict Leydig cell function in pubertal or postpubertal adolescents. *Horm Res Paediatr* 2015; 84 (5): 305–310, 2015. doi: 10.1159/000439234.
 - 43) Miyado M, Miyado K, Shihara D, Saito K, Katsumi M, Nakamura A, **Ogata T**, Fukami M*: Parturition failure in mice lacking *Mamld1*. *Sci Rep* 5: 14705, 2015. doi:10.1038/srep14705
 - 44) Matsubara K, Kagami M, Nakabayashi K, Hata K, Fukami M, **Ogata T**, Yamazawa K*: Exploration of hydroxymethylation in Kagami-Ogata syndrome caused by hypermethylation of imprinting control

- regions. *Clin Epigenet* 7 (1): 90. 2015. doi:10.1186/s13148-015-0124-y
- 45) Katoh-Fukui Y, Igarashi M, Nagasaki K, Horikawa R, Nagai T, Tsuchiya T, Suzuki E, Miyado M, Hata K, Nakabayashi K, Hayashi K, Matsubara Y, Baba T, Morohashi K, Igarashi A, **Ogata T**, Takada S, Fukami M*: Testicular dysgenesis/regression without campomelic dysplasia in patients carrying missense mutations and upstream deletion of SOX9. *Mol Genet Genomic Med* 3 (6): 550–557, 2015. doi: 10.1002/mgg3.165. eCollection 2015.
 - 46) Matsushita R, Isojima T, Takaya R, Satake E, Yamaguchi R, Kitsuda K, Nagata E, Sano S, Nakanishi T, Nakagawa Y, Ohzeki T, **Ogata T**, Fujisawa Y*: Development of waist circumference percentiles for Japanese children and an examination of their screening utility for childhood metabolic syndrome. *BMC Public Health* 15: 1121, 2015. doi: 10.1186/s12889-015-2447-1.
 - 47) Kon M, Saio K, Mitsui T, Miyado M, Igarashi M, Moriya K, Nonomura K, Shinohara M, **Ogata T**, Fukami M*: Copy-number variations of the azoospermia factor region or SRY are not associated with the risk of hypospadias. *Sex Dev* 10 (1): 12–15, 2016. doi: 10.1159/000444938.
 - 48) Matsubara K, Murakami N, Fukami M, Kagami M, Nagai T, **Ogata T***: Risk assessment of medically assisted reproduction and advanced maternal ages in the development of Prader-Willi syndrome due to UPD(15)mat. *Clin Genet* 89 (5): 614–619, 2016 doi: 10.1111/cge.12691. 2015.
 - 49) 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 F, Garcia 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* 135 (2): 209–222, 2016. doi: 10.1007/s00439-015-1627-5.
 - 50) Saito K, Matsuzaki T, Iwasa T, Miyado M, Saito H, Hasegawa T, Homma K, Inoue E, Kubota T, Irahara M, **Ogata T**, Fukami M*: Multiple Androgen Biosynthesis Pathways Are Operating in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *J Steroid Biochem Mol Biol* 158: 31–37, 2016. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.02.010. Epub 2016 Feb 10.
 - 51) Isojima T, Sakazume S, Haegawa T, **Ogata T**, Nakanishi T, Nagai T, Yokoya S*: Growth references for Japanese individuals with Noonan syndrome. *Pediatr Res* 79 (4): 543–548, 2016. doi: 10.1038/pr.2015.254.
 - 52) Fujisawa Y, Sakaguchi K, Ono H, Yamaguchi R, Kato F, Kagami M, Fukami M, **Ogata T***: Combined steroidogenic characters of fetal adrenal and Leydig cells in childhood adrenocortical carcinoma. *J Steroid Biochem Mol Biol* 159: 86–93, 2016. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.02.031.
 - 53) Asahina M*, Endoh Y, Matsubayashi T, Fukuda T, **Ogata T**: Novel RAB3GAPI compound heterozygous mutations in Japanese siblings with Warburg Micro syndrome. *Brain Dev* 38 (3): 337–340, 2016. doi: 10.1016/j.braindev.2015.09.006.
 - 54) Yokoi T, Nishina S, Fukami M, **Ogata T**, Hosono K, Hotta Y, Azuma N*: Genotype-phenotype correlation of PAX6 gene mutations in aniridia. *Hum Genome Variat* 3: 15052, 2016. doi: 10.1038/hgv.2015.52. eCollection 2016.
 - 55) [Shima H](#), [Tanaka T](#), [Kamimaki T](#), [Dateki S](#), [Muroya K](#), [Horikawa R](#), [Kanno J](#), [Adachi M](#), [Naiki Y](#), [Tanaka H](#), [Mabe H](#), [Yagasaki H](#), [Kure S](#), [Matsubara Y](#), [Tajima T](#), [Kashimada K](#), [Ishii T](#), [Asakura Y](#), [Fujiwara I](#), [Soneda S](#), [Nagasaki K](#), [Hamajima T](#), [Kanzaki S](#), [Jinno T](#), [Ogata T](#), [Fukami M](#); Japanese SHOX study group: Systematic molecular analyses of SHOX in Japanese patients with idiopathic short stature and Leri-Weill dyschondrosteosis. *J Hum Genet* 61 (2): 585–591, 2016. 2016 Mar 17. doi: 10.1038/jhg.2016.18. [Epub ahead of print].
 - 56) Okuno M, Yorifuji T, Kagami M, Ayabe T, Urakami T, Kawamura T, Kikuchi N, Yokota I, Toru Kikuchi, Amemiya S, Suzuki J, **Ogata T**, Sugihara S, Fukami M* and The Japanese Study Group of Insulin Therapy for Childhood and Adolescent Diabetes (JSGIT): Chromosome 6q24 methylation defects are uncommon in childhood-onset non-autoimmune diabetes mellitus patients born appropriate-for-gestational age. *Clin Pediatr Endocrinol* 25 (3): 99–102, 2016.
 - 57) Saito K, Matsuzaki T, Iwasa T, Miyado M, Saito H, Kubota T, Irahara M, **Ogata T**, Fukami M*: Blood allopregnanolone levels in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 85: 151–152, 2016.. doi: 10.1111/cen.13080.
 - 58) Luk H-M, Lo F-M I, Sano S, Matsbara K, Nakamura A, **Ogata T***, Kagami M*: Silver-

- Russell syndrome in a patient with somatic mosaicism for upd(11)mat identified by buccal cell analysis. *Am J Med Genet A* 170 (7): 1938–1941, 2016. doi: 10.1002/ajmg.a.37679. Epub 2016 May 6.
- 59) Sano S, Nagasaki K, Kikuchi T, Nakabayashi K, Hata K, Fukami M, Kagami M, **Ogata T***: Beckwith-Wiedemann syndrome and pseudohypoparathyroidism type 1b in a patient with multilocus methylation defects: a female-dominant phenomenon? *J Hum Genet* 61 (8): 765–769, 2016.
- 60) Miyamichi D, Asahina M, Nakajima J, Sato M, Hosono K, Nomura T, Negishi T, Miyake N, Hotta Y, Ogata T, Matsumoto N*: Novel *HPS6* mutations identified by whole-exome sequencing in two Japanese sisters with suspected ocular albinism. *J Hum Genet* 61 (9): 839–842, 2016.
- 61) Eggermann T, Brioude F, Russo S, Lombardi MP, Blik J, Maher ER, Larizza L, Prawitt D, Netchine I, Gonzales M, Grønskov K, Tümer Z, Monk D, Mannens M, Chrzanowska K, Walasek MK, Begemann M, Soellner L, Eggermann K, Tenorio J, Nevado J, Moore GE, Mackay DJ, Temple K, Gillissen-Kaesbach G, **Ogata T**, Weksberg R, Algar E, Lapunzina P: Prenatal molecular testing for Beckwith-Wiedemann and Silver-Russell syndromes: a challenge for molecular analysis and genetic counseling. *Eur J Hum Genet* 24 (6): 784–793, 2016. doi: 10.1038/ejhg.2015.224. Epub 2015 Oct 28.
- 62) Koyama Y, Homma K, Fukami M, Miwa M, Ikeda K, **Ogata T**, Murata M, Hasegawa T*: [Classic and non-classic 21-hydroxylase deficiency can be discriminated from P450 oxidoreductase deficiency in Japanese infants by urinary steroid metabolites.](#) *Clin Pediatr Endocrinol* 25 (2): 37–44, 2016.
- 63) [Miyoshi Y*, Yorifuji T, Horikawa R, Takahashi I, Nagasaki K, Ishiguro H, Fujiwara I, Ito J, Oba M, Kawamoto H, Fujisaki H, Kato M, Shimizu C, Kato T, Matsumoto K, Sago H, Takimoto T, Okada H, Suzuki N, Yokoya S, **Ogata T**, Ozono K: Gonadal function, fertility, and reproductive medicine in childhood and adolescent cancer patients: a national survey of Japanese pediatric endocrinologists.](#) *Clin Pediatr Endocrinol* 25 (2): 45–57, 2016.
- 64) Moritani M*, Yokota I, Horikawa R, Urakami T, Nishii A, Kawamura T, Kikuchi N, Kikuchi T, **Ogata T**, Sugihara S, Amemiya S; Japanese Study Group of Insulin Therapy for Childhood and Adolescent Diabetes (JSGIT): [Identification of monogenic gene mutations in Japanese subjects diagnosed with type 1B diabetes between >5 and 15.1 years of age.](#) *J Pediatr Endocrinol Metab* 229 (9): 1047–1054, 2016. doi: 10.1515/jpem-2016-0030.
- 65) [Nakamura A, Hamaguchi E, Horikawa R, Nishimura Y, Matsubara K, Sano S, Nagasaki K, Matsubara Y, Umezawa A, Tajima T, **Ogata T**, Kagami M, Okamura K, Fukami M](#)*: Complex genomic rearrangement within the *GNAS* region associated with familial pseudohypoparathyroidism Ttype 1b. *J Clin Endocrinol Metab* 101 (7): 2623–2627, 2016. doi: 10.1210/jc.2016-1725. Epub 2016 Jun 2.
- 66) Fujisawa Y, Fukami M, Hasegawa T, Uematsu A, Muroya M, **Ogata T***: Long-term clinical course in three patients with *MAMLD1* mutations. *Endocr J* 63 (9): 835–839, 2016.
- 67) [Naiki Y*, Miyado M, Horikawa R, Katsumata N, Onodera M, Pang S, **Ogata T**, Fukami M](#): Extra-Adrenal Induction of *Cyp21a1* Ameliorates Systemic Steroid Metabolism in a Mouse Model of Congenital Adrenal Hyperplasia. *Endocr J* 63 (10): 897–904, 2016. doi: 10.1038/ismej.2016.52. Epub 2016 Apr 8.
- 68) Montalbano A, Juergensen A, Roeth R, Weiss B, Fukami M, Fricke-Otto S, Binder G, **Ogata T**, Decker E, Nuernberg G, Hassel², Rappold GA*: Retinoic acid catabolizing enzyme CYP26C1 is a genetic modifier in SHOX deficiency. *EMBO Mol Med* 8 (12): 1455–1469, 2016. doi: 10.15252/emmm.201606623.
- 69) [Shima H, Yatsuga S, Nakamura A, Sano S, Sasaki T, Katsumata N, Suzuki E, Hata K, Nakabayashi K, Momozawa Y, Kubo M, Okamura K, Kure S, Matsubara Y, **Ogata T**, Narumi S, Fukami M](#)*: *NROB1* frameshift mutation in a boy with idiopathic central precocious puberty. *Sex Dev* 10 (4): 205–209, 2016.
- 70) Ayabe T, Fukami M, **Ogata T**, Kawamura T, Urakami T, Kikuchi N, Yokota I, Ihara K, Takemoto K, Mukai T, Nishii A, Kikuchi T, Mori T, Shimura N, Sasaki G, Kizu R, Takubo N, Soneda S, Fujisawa T, Takaya R, Kizaki Z, Kanzaki S, Hanaki K, Matsuura N, Kasahara Y, Kosaka K, Takahashi T, Minamitani K, Matsuo S, Mochizuki H, Kobayashi K, Koike A, Horikawa R, Teno S, Tsubouchi K, Mochizuki T, Igarashi Y, Amemiya S, Sugihara S; Japanese Study Group of Insulin Therapy for Childhood and Adolescent Diabetes (JSGIT). The Japanese Study Group of Insulin Therapy for Childhood and

- Adolescent Diabetes (JSGIT): [Variants associated with autoimmune type 1 diabetes in Japanese children: implications for age-specific effects of cis-regulatory haplotypes at 17q12-q21](#). *Diabet Med* 33 (12): 1717–1722, 2016. doi: 10.1111/dme.13175. Epub 2016 Jul 15.
- 71) [Miyado M, Inui M, Igarashi M, Katoh-Fukui Y, Takasawa K, Hakoda A, Kanno J, Kashimada K, Miyado K, Tamano M, Ogata T, Takada S](#), Fukami M*: The p.R92W variant of NR5A1/Nr5a1 induces testicular development of 46,XX gonads in humans, but not in mice: Phenotypic comparison of human patients and mutation-induced mice. *Biol Sex Differ* 2016 Nov 8;7:56. eCollection 2016.
- 72) Fukami M, Suzuki E, Shima H, Toki M, Hanew K, Matsubara K, Kurahashi H, Narumi S, [Ogata T](#), Kamimaki T: Complex X-chromosomal rearrangements in two women with ovarian dysfunction: implications for chromothripsis/chromoanaysynthesis-dependent and -independent origins of complex genomic alterations. *Cytogenet Genome Res* 150 (2): 86–92, 2016. doi: 10.1159/000455026.
- 73) [Igarashi M, Takasawa K, Hakoda A, Kanno J, Takada S, Miyado M, Baba T, Morohashi KI, Tajima T, Hata K, Nakabayashi K, Matsubara Y, Sekido R, Ogata T, Kashimada K, Fukami M*](#): Identical NR5A1 missense mutations in two unrelated 46,XX individuals with testicular tissues. *Hum Mutat* 38 (1): 39–42, 2017. doi: 10.1002/humu.23116. Epub 2016 Sep 21.
- 74) Asahina M, Endoh Y, Matsubayashi T, Hirano K, Fukuda T, [Ogata T*](#): Genomewide array comparative genomic hybridization in 55 Japanese normokaryotypic patients with non-syndromic intellectual disability. *J Pediatr Neurol Disord* 2 (1): 108, 2016.
- 75) Ohishi A, Nishimura G, Kato F, Ono H, Maruwaka K, Ago M, Suzumura H, Hirose E, Uchida Y, Fukami M, [Ogata T*](#): [Mutation analysis of FGFR1-3 in 11 Japanese patients with syndromic craniosynostoses](#). *Am J Med Genet A* 173 (1): 157–162, 2017. doi: 10.1002/ajmg.a.37992.
- 76) Ihara K, Fukano C, Ayabe T, Fukami M, [Ogata T](#), Kawamura T, Urakami T, Kikuchi N, Yokota I, Takemoto K, Mukai T, Nishii A, Kikuchi T, Mori T, Shimura N, Sasaki G, Kizu R, Takubo N, Soneda S, Fujisawa T, Takaya R, Kizaki Z, Kanzaki S, Hanaki K, Matsuura N, Kasahara Y, Kosaka K, Takahashi T, Minamitani K, Matsuo S, Mochizuki H, Kobayashi K, Koike A, Horikawa R, Teno S, Tsubouchi K, Mochizuki T, Igarashi Y, Amemiya S, Sugihara S; Japanese Study Group of Insulin Therapy for Childhood and Adolescent Diabetes (JSGIT): FUT2 nonsecretor status links type 1 diabetes susceptibility in Japanese children. *Diabet Med* 34 (4): 586–589, 2017. doi: 10.1111/dme.13288. (in press)
- 77) Kagami M, Matsubara K, Nakabayashi K, Nakamura A, Sano S, Okamura K, Hata K, Fukami M, [Ogata T*](#): Genomewide multilocus imprinting disturbance analysis in Temple syndrome and Kagami-Ogata syndrome. *Genet Med* (in press). doi: 10.1038/gim.2016.123.
- 78) [Okuno M, Kasahara Y, Onodera M, Takubo N, Okajima M, Suga S, Watanabe N, Suzuki J, Ayabe T, Urakami T, Kawamura T, Kikuchi N, Yokota I, Kikuchi T, Amemiya S, Nakabayashi K, Hayashi KK, Hata KK, Matsubara Y, Ogata T, Fukami M*, Sugihara S](#): Nucleotide substitutions in CD101, the human homolog of a diabetes susceptibility gene in non-obese diabetic mouse, in patients with type 1 diabetes. *J Diabetes Investig* 2016 Oct 19. doi: 10.1111/jdi.12586. [Epub ahead of print]
- 79) [Onda Y, Sugihara S, Ogata T, Yokoyama S, Yokoyama T, Tajima N](#); [Type 1 Diabetes \(T1D\) Study Group](#): Incidence and prevalence of childhood-onset type 1 diabetes in Japan: The T1D Study. *Diabet Med* 2016 Dec 7. doi: 10.1111/dme.13295. [Epub ahead of print].
- 80) Ohtaka K, Fujisawa Y, Takada F, Hasegawa Y, Miyoshi T, Hasegawa T, Miyoshi H, Kameda H, Kurokawa-Seo M, Fukami M, [Ogata T*](#): [FGFR1 Analyses in Four Patients with Hypogonadotropic Hypogonadism with Split-Hand/Foot Malformation: Implications for the Promoter Region](#). *Hum Mutat* 2017 Jan 13. doi: 10.1002/humu.23178. [Epub ahead of print]
- 81) Fukami M, Suzuki E, Izumi Y, Torii T, Narumi S, Igarashi M, Miyado M, Katsumi M, Fujisawa Y, Nakabayashi K, Hata K, Umezawa A, Matsubara Y, Yamauchi J, [Ogata T](#): Paradoxical gain-of-function mutant of the G-protein coupled receptor PROKR2 promotes early puberty. *J Cell Mol Med* 2017 Mar 24. doi: 10.1111/jcmm.13146. [Epub ahead of print]
- 82) Kagami M*, Nagasaki K, Kosaki R, Horikawa R, Naiki Y, Saito S, Tajima T,

- Yorifuji T, Numakura C, Mizuno S, Nakamura A, Matsubara K, Fukami M, **Ogata T***: Temple syndrome: comprehensive molecular and clinical findings in 32 Japanese patients. *Genet Med* (accepted).
- 83) Kitaoka T, Tajima T, Nagasaki K, Kikuchi T, Yamamoto K, Michigami T, Okada S, Fujiwara I, Kokaji M, Mochizuki Hi, **Ogata T**, Tatebayashi K, Watanabe A, Yatsuga S, Kubota T, Ozono K*: Safety and Efficacy of Treatment with Asfotase Alfa in Patients with Hypophosphatasia (HPP): Results from Japanese Physician-Initiated Clinical Trial *Clin Endocrinol* (accepted).
- 84) Fukami M*, Miyado M, Nagasaki K, Shozu M, **Ogata T**: Aromatase excess syndrome: a rare autosomal dominant disorder leading to pre- or peri-pubertal onset gynecomastia. *Pediatr Endocr Rev* 11 (3): 298–305, 2014.
- 85) Shozu M*, Fukami M, **Ogata T**: Understanding the pathological manifestations of aromatase excess syndrome: lessons for the clinic. *Expert Rev Endocrinol Metab* 9 (4): 397–409, 2014.
- 86) Fukami M*, **Ogata T**: Cytochrome P450 oxidoreductase deficiency: Rare congenital disorder leading to skeletal malformations and steroidogenic defects. *Pediatr Int* 56 (6): 805–808, 2014. doi: 10.1111/ped.12518.
- 87) **Ogata T***, Kagami M: Kagami-Ogata syndrome: a clinically recognizable upd(14)pat and related disorder affecting the chromosome 14q32.2 imprinted region. *J Hum Genet* 61 (2): 87–94, 2016. doi: 10.1038/jhg.2015.113.
- 88) Fukami M*, Seki A, **Ogata T**: *SHOX* haploinsufficiency as a cause of syndromic and non-syndromic short stature. *Mol Syndromol* 7 (1): 3–11, 2016.
- 89) Marchini A, **Ogata T**, Rappold GA*: A track record on *SHOX*: from basic research to complex models and therapy. *Endocr Rev* 37 (4): 417–448, 2016.
- 90) Wakeling EL, Brioude F, Lokulo-Sodipe O, O'Connell SM, Salem J, Bliet J, Canton AP, Chrzanowska KH, Davies JH, Dias RP, Dubern B, Elbracht M, Giabicani E, Grimberg A, Grønskov K, Hokken-Koelega AC, Jorge AA, Kagami M, Linglart A, Maghnie M, Mohnike K, Monk D, Moore GE, Murray PG, **Ogata T**, Petit IO, Russo S, Said E, Toumba M, Tümer Z, Binder G, Eggermann T, Harbison MD, Temple IK, Mackay DJ, Netchine I*: [Diagnosis and management of Silver-Russell syndrome: first international consensus statement](#). *Nat Rev Endocrinol* 2016 Sep 2. doi: 10.1038/nrendo.2016.138.
- [Epub ahead of print]
- 91) Fukami M*, Shima H, Suzuki E, **Ogata T**, Matsubara K, Kamimaki T. Catastrophic Cellular Events Leading to Complex Chromosomal Rearrangements in the Germline. *Clin Genet* (accepted) *Clin Genet* 2016 Nov 26. doi: 10.1111/cge.12928. [Epub ahead of print]
2. 学会発表
省略
- G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)
1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

Angelman症候群およびPrader-Willi症候群と類似疾患の体系的診断法の確立

研究分担者 齋藤伸治

公立大学法人名古屋市立大学大学院医学研究科新生児・小児医学分野・教授

研究要旨

Angelman症候群（AS）およびPrader-Willi症候群（PWS）、そしてそれぞれの類似疾患に対する体系的遺伝学的診断法の確立を行った。ASの類似疾患として、Rett症候群、Pitt-Hopkins症候群、Christianson症候群などが知られ、PWSの類似疾患としてはTemple症候群および染色体コピー数異常が重要である。臨床的にASが疑われた133例、PWSが疑われた138例に体系的遺伝学的診断を行った。いずれも欠失例は含まれていない。AS疑いではDNAメチル化テストに異常を認めたのは19例（14.3%）であり、両親解析ができた7例中4例が15番染色体父性片親性ダイソミー、3例が刷り込み変異であった。UBE3A変異は27例（20.3%）であった。次世代解析ができた81例のなかにMECP2変異3例、TCF4変異2例、SLC9A6変異1例を同定した。PWS疑いではDNAメチル化テスト異常を41例（29.7%）に同定し、両親解析ができた17例中15番染色体母性片親性ダイソミー15例、刷り込み変異2例であった。さらに、Temple症候群を4例に同定した。染色体アレイ解析は42例に実施し、染色体コピー数異常を4例に同定した。全体的にAS疑いでは39.1%、PWS疑いでは35.5%の診断を確定することができた。

A. 研究目的

Angelman症候群（AS）およびPrader-Willi症候群（PWS）は知的障害を主たる症状とする異なった症候群である。原因遺伝子は異なるものの、共に責任領域が15q11-q13であり、また、この領域がゲノム刷り込み現象の対象となっていることから、共通の遺伝学的解析が初期診断に用いられている。それぞれ発症頻度が15,000出生に1人とほぼ同じであり、遺伝性疾患としては頻度が高い。そのため、臨床的には疑われやすく、それぞれの疑い例のなかに、異なった疾患が含まれることが知られている。そのため、ASおよびPWSの遺伝学的解析にそれぞれの疑い例の解析を追加することは効率的な診断方法として価値があると思われる。

私たちは、従来からASとPWSとの遺伝学的解析を行ってきた。本研究では、さらに疑い例を同定する解析を加えた体系的遺伝学的診断法を開発し、その有用性について検討を行った。

B. 研究方法

ASもしくはPWSが疑われた患者で、FISH法にて15q11-q13の欠失が否定された

患者を対象とし、全国から検体の提供を受けた。末梢血白血球からゲノムDNAを抽出し、解析の対象とした。

解析の流れは、最初にSNURF-SNRPN遺伝子のDNAメチル化テストを実施した。陽性の場合には両親の検体を用いて多型解析を実施した。15番染色体が一方の親由来のみの場合を片親性ダイソミー（uniparental disomy: UPD）とした。メチル化異常が陽性にもかかわらず、15番染色体が両親由来の場合を刷り込み変異（imprinting defect: ID）と判定した。AS疑いではメチル化テスト陰性の場合には、原因遺伝子であるUBE3Aの変異解析をサンガー法で行った。変異陰性の場合には、AS類似症状を示すことが知られている6個の遺伝子（SLC9A6、TCF4、MBD5、CDKL5、MECP2、FOXP1）のコーディング領域を対象とするシークエンスパネルをAmpliSeq（Lifetechnologies）により作成し、Ion PGMを用いて解析を実施した。PWSではメチル化テスト陰性例に対して、14q32に位置するMEG3遺伝子のDNAメチル化テストを行い、Temple症候群の同定を行った。異常が同定されない場合は、Agilent SurePrint G3 Human CGH60Kを用いて染色体コピー数解析を実

施した。

(倫理面への配慮)

本研究は名古屋市立大学大学院医学研究科倫理審査委員会にて承認を受けており、解析にあたっては、両親から書面による同意を得た。

C. 研究結果

AS 疑い例として 133 例を解析した。DNA メチル化テストにおいて 19 例 (14.3%) に異常 (父由来パターンのみ) を認めた。その内 7 例に両親解析を実施し、4 例が 15 番染色体父性片親性ダイソミー、3 例が両親由来であった。この 3 例は刷り込み変異と判定した。DNA メチル化異常が同定されなかった 114 例のなかで UBE3A 変異を 27 例 (全体の 20.3%) に同定した。いずれの異常も同定されなかった 81 例に 6 遺伝子の次世代解析を実施した。その結果、MECP2 変異を 3 例に同定し、Rett 症候群と診断できた。また、TCF4 変異を 2 例に同定し Pitt-Hopkins 症候群と診断した。さらに、SLC9A6 変異を 1 例に同定し、Christianson 症候群と診断した。AS 疑い全体では 133 例中 52 例 (39.1%) の確定診断を行うことができた。

PWS 疑い例として 138 例を解析した。DNA メチル化テスト異常を 41 例 (29.7%) に同定した。うち両親解析ができた 17 例中 15 番染色体母性片親性ダイソミー 15 例、刷り込み変異 2 例であった。DNA メチル化テスト陰性 97 例中 4 例 (全体の 2.9%) に MEG3 のメチル化異常を同定し、Temple 症候群と診断した。いずれの異常もみられなかった 42 例に染色体アレイ解析を実施し、4 例 (全体の 2.9%) に染色体コピー数異常を同定した。PWS 疑い全体では 138 例中 49 例 (35.5%) の診断を確定することができた。同定された染色体コピー数異常を表 1 に示す。

表 1.

染色体座位	欠失/重複	大きさ
6q16.1-q21	欠失	12.8Mb
18q21.32	欠失	835Kb
17q12	欠失	1.3Mb
4p16.3*	欠失	3.7Mb

11p15.5-p15.4* 重複

3.1Mb

*は同一症例に存在

D. 考察

ASとPWSとは体系的な遺伝学的診断が確定診断には必要な疾患である。さらに、それぞれに良く似た疾患が複数報告されている。今日の遺伝学的解析技術を用いることで、これら類似疾患の診断を効率的に実施することが期待されている。私たちはASとPWSとの遺伝学的解析に類似疾患の解析を含めた体系的遺伝学的解析を確立した。このシステムをFISH法で欠失が否定されたAS疑い133例とPWS疑い138例とを対象として有用性の検討を行った。AS疑いでは46例 (34.6%) がASと確定診断され、6例 (4.5%) がAS以外の類似疾患 (Rett症候群、Pitt-Hopkins症候群、Christianson症候群) と診断できた。全体では39.1%の確定診断を得ることができた。PWS疑いでは41例 (29.7%) がPWSと診断され、8例 (5.8%) がPWS類似疾患 (Temple症候群、染色体コピー数異常) と診断された。全体で35.5%の確定診断を得ることができた。このように体系的な遺伝学的診断を行うことでどちらも30~40%の診断が可能であり、有用であることが示された。

ASとPWSとの遺伝学的診断は平成28年から保険収載された。しかし、費用の関係で、FISH法とDNAメチル化テストしか商業的には実施できない。今回の診断例のなかでAS疑いではメチル化テストで診断されるのは39.1%のなかの14.3%に過ぎない。実質的に診断をサポートするのであれば、保険点数の増点が必要であることが浮き彫りになったと考えられる。AS次世代解析には6遺伝子しか搭載していない。搭載されていない稀な疾患にもASに似ているものが知られており、将来的には全エクソーム解析などの包括的な解析の実施が望ましいと考えられる。PWS疑いではメチル化テスト以外で診断されたのは35.5%のうち5.8%であり、AS疑いほどではない。その中で、Temple症候群は4例と多く同定されており、改めて、乳児期の症状の重なりが示されたと思われる。Temple症候群は14番染色体のメチル化テストで診断可能であるため、15番と14番を合わせた包括的インプリ

ンティングメチル化解析ができれば見逃されることはない。このような取組みは現実的な解決策であり、臨床応用が期待される。

PWS疑いのなかに4例の染色体コピー数異常が同定された。18p21.32の欠失はde novoであり、病因の可能性が高いものの、これまでの報告がなく、更なる症例の蓄積が望まれる。一方、それ以外は既に報告されている確立した染色体コピー数異常であった。6q16.1-q21欠失領域にはSIM1遺伝子が存在し、PWS-like症候群の原因として知られている。PWSの鑑別としては納得できる結果であった。17q12欠失は17q12 recurrent deletion syndromeとして知られており、発達遅滞以外に腎尿路系の奇形や家族性糖尿病の合併が報告されている。そのため、正確な診断が得られたことで、フォローアップの方針が明確となった。4p16.3欠失と11p15重複の合併例は興味深い。4p16.3欠失単独では4p-症候群を来す。また、11p15重複は父由来ではBeckwith-Wiedemann症候群、母由来ではSilver-Russell症候群の原因となる。今回の例では発育が正常範囲であり11p15重複は父由来であることが予想される。このように2つの染色体コピー数異常の影響が重なる表現型は複数報告されており、それぞれの影響が隠れるために診断が困難となる。PWSは新生時期から乳児期に発達遅滞と筋緊張低下がある場合に疑われやすい。そのような表現型のなかに、複数の染色体コピー数異常が存在することが示されたと考えている。本来、発達遅滞の児では予め染色体コピー数異常の確認が重要であり、染色体アレイ解析を行っておくことが望ましい。そうすることで、今回の4例を前もって同定することができたと思われる。染色体アレイ解析が保険収載されていない国は世界でも少なく、日本における保険収載が強く望まれる。

E. 結論

ASとPWSおよび類似疾患を対象とした体系的遺伝学的解析を確立し、欠失が否定されたAS疑い133例、PWS疑い138例を対象に実施した。それぞれ39.1%、35.5%で確定診断を得ることができた。ASおよびPWS疑い例には体系的な遺伝学的診断が必要であ

り、さらに類似疾患を含んだ診断システムを構築することにより確定診断率を高めることが可能になる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ueda H, Sugiura T, Takeshita S, Ito K, Kakita H, Nagasaki R, Kurosawa K, Saitoh S. Combination of Miller-Dieker syndrome and VACTERL association causes extremely severe clinical presentation. *Eur J Pediatr* 173:1541-1544, 2014.
- 2) Goto M, Saito Y, Honda R, Saito T, Sugai K, Matsuda Y, Miyatake C, Takeshita E, Ishiyama A, Komaki H, Nakagawa E, Sasaki M, Uto C, Kikuchi K, Motoki T, Saitoh S. Episodic tremors representing cortical myoclonus are characteristic in Angelman syndrome due to UBE3A mutations. *Brain Dev* 173:1541-1544, 2014.
- 3) Negishi Y, Hattori A, Takeshita E, Sakai C, Ando N, Ito T, Goto Y-I, Saitoh S. Homoplasmy of a mitochondrial 3697G>A mutation causes Leigh syndrome. *J Hum Genet* 59: 405-407, 2014.
- 4) Okamoto N, Miya F, Tsunoda T, Yanagihara K, Kato M, Saitoh S, Yamasaki M, Kanemura Y, Kosaki K. KIF1A mutation in a patient with progressive neurodegeneration. *J Hum Genet* 59:639-641, 2014.
- 5) Okamoto N, Miya F, Tsunoda T, Kato M, Saitoh S, Yamasaki M, Shimizu A, Torii C, Kanemura Y, Kosaki K. Targeted next-generation sequencing in the diagnosis of neurodevelopmental disorders. *Clin Genet* 88:288-292, 2015.
- 6) Sumi S, Miyachi T, Ohya K, Ohashi K, Saitoh S. Application of final DSM-5 criteria for young children with autism spectrum disorder. *Autism-Open Access* 4:135, 2014.
- 7) Negishi Y*, Miya F*, Hattori A, Mizuno K, Hori I, Ando N, Okamoto N, Kato M, Tsunoda T, Yamasaki M, Kanemura Y, Kosaki K, Saitoh S. Truncating mutation in *NFLA* causes

- brain malformation and urinary tract defects. *Hum Genome Var* 2:15007, 2015. * Equal contribution.
- 8) Miya F, Kato M, Shiohama T, Okamoto N, Saitoh S, Yamasaki M, Shigemizu D, Abe T, Morizono T, Boroevich KA, Kosaki K, Kanemura Y, Tsunoda T. A combination of targeted enrichment methodologies for whole-exome sequencing reveals novel pathogenic mutations. *Sci Rep* 5:9331, 2015.
 - 9) 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.
 - 10) Saitoh S. Clinical, molecular, and neurophysiological features in Angelman syndrome. *J Pediatr Epilepsy* 4:17-22, 2015.
 - 11) Uehara DT, Hayashi S, Okamoto N, Mizuno S, Chinen Y, Kosaki R, Kosho T, Kurosawa K, Matsumoto H, Mitsubuchi H, Numabe H, Saitoh S, Makita Y, Hata A, Imoto I, Inazawa J. SNP array screening of cryptic genomic imbalances in 450 Japanese subjects with intellectual disability and multiple congenital anomalies previously negative for large rearrangements. *J Hum Genet* 61:335-43, 2016.
 - 12) Hori I, Miya F, Ohashi K, Negishi Y, Hattori A, Ando N, Okamoto N, Kato M, Tsunoda T, Yamasaki M, Kanemura Y, Kosaki K, Saitoh S. Novel splicing mutation in the ASXL3 gene causing Bainbridge-Ropers syndrome. *Am J Med Genet A*. 170:1863-7, 2016.
 - 13) Saito H, Watanabe M, Akita T, Ohba C, Sugai K, Ong WP, Shiraishi H, Yuasa S, Matsumoto H, Beng KT, Saitoh S, Miyatake S, Nakashima M, Miyake N, Kato M, Fukuda A, Matsumoto N. Impaired neuronal KCC2 function by biallelic *SLC12A5* mutations in migrating focal seizures and severe developmental delay. *Sci Rep* 6:30072, 2016.
 - 14) Tsutsumi M, Yokoi S, Miya F, Miyata M, Kato M, Okamoto N, Tsunoda T, Yamasaki M, Kanemura Y, Kosaki K, Saitoh S, Kurahashi H. Novel compound heterozygous variants in *PLK4* identified in a patient with autosomal recessive microcephaly and chorioretinopathy. *Eur J Hum Genet* 24:1702-6, 2016.
2. 学会発表
- 1) Takao Togawa, Tokio Sugiura, Koichi Ito, Takeshi Endo, Atsuo Kikuchi, Natsuko Ichinoi, Shigeo Kure, Shinji Saitoh. Comprehensive mutation analysis using Ion PGM in 95 patients with neonatal intrahepatic cholestasis. 64th Annual Meeting of American Society of Human Genetics, SanDiego, USA, 10/18-21/2014
 - 2) Yutaka Negishi, Ayako Hattori, Ikumi Hori, Naoki Ando, Fuyuki Miya, Tsunoda Tatsuhiko, Nobuhiko Okamoto, Mitsuhiro Kato, Mami Yamasaki, Yonehiro Kanemura, Kenjiro Kozaki, Shinji Saitoh. Truncating mutation of *NFLA* causes a brain malformation and urinary tract defect. 64th Annual Meeting of American Society of Human Genetics, SanDiego, USA, 10/18-21/2014.
 - 3) 堀いくみ、上田博子、伊藤孝一、服部文子、杉浦時雄、長崎理香、加藤文典、安藤直樹、齋藤伸治 当院における胎児期脳室拡大児 41 例の検討、日本小児科学会学術集会 平成 26 年 4 月 11-13 日(名古屋)
 - 4) 服部文子、堀いくみ、根岸豊、安藤直樹、伊藤哲哉、齋藤伸治 デュシェンヌ型筋ジストロフィーにおける心拍変動の特性 (第一報) 第 56 回日本小児神経学会学術集会 平成 26 年 5 月 29-31 日(浜松)
 - 5) 根岸豊、堀いくみ、服部文子、安藤直樹、伊藤哲哉、齋藤伸治 当院におけるミトコンドリア病に対するピルビン酸ナトリウム療法の経過 第 56 回日本小児神経学会学術集会 平成 26 年 5 月 29-31 日(浜松)
 - 6) 堀いくみ、根岸豊、服部文子、安藤直樹、早川文雄、辻健史、久保田哲夫、奥村彰

- 久、夏目淳、齋藤伸治 重症・劇症型脳症の臨床的検討 第 56 回日本小児神経学会学術集会 平成 26 年 5 月 29-31 日 (浜松)
- 7) 根岸豊、堀いくみ、服部文子、安藤直樹、齋藤伸治、水野健太郎、宮冬樹、角田達彦、岡本伸彦、加藤光広、山崎麻美、金村米博、小崎健次郎 NFIA 遺伝子変異は 1p32-p31 欠失症候群の中核症状を規定する 第 59 回日本人類遺伝学会 平成 26 年 11 月 20-22 日 (東京)
- 8) 横井摂理、石原尚子、夏目淳、堤真紀子、大江瑞恵、加藤武馬、稲垣秀人、柳原格、齋藤伸治、倉橋浩樹 水無脳症を呈した TUBA1A 遺伝子異常の一例 第 59 回日本人類遺伝学会 平成 26 年 11 月 20-22 日 (東京)
- 9) 齋藤伸治. 小児神経科医に必要な遺伝学的検査の解釈. 日本小児神経学会学術集会 (大阪) 平成 27 年 5 月 29 日
- 10) Negishi Y, Miya F, Hattori A, Hori I, Ando N, Okamoto N, Kato M, Tsunoda T, Yamasaki M, Kanemura Y, Kosaki K, Saitoh S. Truncating mutation in NFIA causes brain malformation and urinary tract defects. 日本小児神経学会学術集会 (大阪) 平成 27 年 5 月 29 日
- 11) 堀いくみ、宮冬樹、中島光子、大友孝信、根岸豊、服部文子、安藤直樹、角田達彦、西野一三、金村米博、吉森保、松本直通、小崎健次郎. 齋藤伸治 Vici 症候群 9 例の臨床的および遺伝学的検討. 第 58 回日本小児神経学会学術集会 (東京) 平成 28 年 6 月 3-5 日
- 12) Hori I, Miya F, Ohashi K, Negishi Y, Hattori A, Ando N, Okamoto N, Kato M, Tsunoda T, Yamasaki M, Kanemura Y, Kosaki K, Saitoh S. Novel splicing mutation in the ASXL3 gene causes Bainbridge-Ropers syndrome. 13th International Congress of Human Genetics (Kyoto, Japan). 2016.4.3-7.
- 13) 堀いくみ、河村理恵、中林一彦、家田大輔、大橋圭、根岸豊、服部文子、杉尾嘉嗣、涌井敬子、黒澤健司、秦健一郎、副島英伸、齋藤伸治. CTCF 遺伝子欠失を認めた 2 女児の臨床的および遺伝学的検討. 第 39 回日本小児遺伝学会学術集会 (東京) 平成 28 年 12 月 9-10 日
- 14) 齋藤伸治、堀いくみ、稲垣秀人、宮冬樹、家田大輔、根岸豊、岡本伸彦、服部文子、加藤光広、角田達彦、山崎 麻美、金村米博、小崎健次郎、倉橋浩樹. ASXL3 遺伝子変異が同定された Bainbridge-Ropers 症候群の 2 例. 第 39 回日本小児遺伝学会学術集会 (東京) 平成 28 年 12 月 9-10 日
- G. 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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
総合研究報告書

先天異常症候群の臨床診断と診療指針及び患者家族会を通じた包括的医療に関する研究

研究分担者 水野 誠司

愛知県心身障害者コロニー 中央病院臨床第一部長 兼 発達障害研究所研究員

研究要旨

近年のマイクロアレイや全エクソン解析などの網羅的な遺伝学的検査の進歩によって、さまざまな稀少な原因不明の先天異常症候群の原因が明らかになる。これらの症候群の診断は最終的にはその疾患の患者や家族が医学的及び生活におけるメリットを提供することによりその臨床的意義が確認される。1) 患者家族へのメリットの一つは患者の全生活史が明らかになり、年令に応じた医学管理の必要性が示せることである。診療にあたる臨床医が本症候群の患者に対して標準的な健康管理を行うことが可能となる。今回我々は多発奇形と知的障害を伴う先天異常症候群の一つであるMowat-Wilson症候群について健康管理指針を作成した。患者家族へのメリットとして、同じ疾患を持つ患者家族同士が知り合う契機となり患者間支援Peerサポートが可能となる。その一形態とし病院主催の患者家族会を実施しその経験を元に患者家族会について考察した。

A. 研究目的

先天異常症候群を診断する意義は、1. 発達特性や自然歴がわかる。2. 合併症の早期発見ができる。3. 正確な病態がわかる。4. 正確な遺伝カウンセリング（次子再罹患率の推計）ができる。5. 患者家族の交流が可能となるなど、患者及び家族に医療と生活の質の向上のための情報を還元することにある。

しかし稀少な疾患においては医療者や家族ともにその疾患情報の入手が困難であることが多い。今回取り上げるモワットウィルソン症候群においては、頻度は過去に若松らが愛知県と神奈川県の患者数から、その頻度を約10万人に1人、すなわち国内に約1000名の患者が存在する。

希少疾患においてはすべての医療者がその疾患の全体像を理解することは現実的には難しいため、疾患ごとの医療対応のガイドラインが有用である。今回モワットウィルソン症候群の診療指針の作成を試みた。

まれな疾患においては家族でなければわからない疾患特有の生活関連情報を患者家族は求めており、患者と患者がお互いに知り合うことも希少疾患診断のメリットである。これを仲介する手段の一つとして医療機関における患者家族会がある。患者家族会はその実施主体により様々な形態があり、それぞれの長所短所について考察する。

B. 研究方法

1) 年齢別健康指針の作成：

当院通院中のモワットウィルソン症候群患者の診療録を閲覧し、年齢別の主な合併症について抽出しリスト化した。それらをもとに既知の先天異常症候群の定期的フォローアップ検診プログラムなどを参考に年齢別に高頻度の合併症を抽出し、各々に対する検診及び専門診療科への紹介等必要な医療行為と患者指導を表にまとめた。

参考にした文献は下記のとおりである。

Yamada Y, Nomura N, Yamada K et.al.

The spectrum of ZEB2 mutations causing the Mowat-Wilson syndrome in Japanese populations.

Am J Med Genet A. 2014 Aug;164A(8):1899-908

Garavelli L, Mainardi PC.

Mowat-Wilson syndrome.

Orphanet J Rare Dis. 2007 Oct 24;2:42

(倫理面への配慮)

対象の患者の多くは未成年であり研究への参加としての情報の収集に際しては親権者である両親に対して説明を行い同意を得た上で、個人情報保護の観点から患者氏名が特定されることのないように留意した。本研究の聞き取りは診

療の範囲内の問診であり個人情報特定されるものはない。

C. 研究結果

以下に作成した年齢別診療手引きを示す。

年齢	評価	必要により連携	注記
新生児期 (診断時)	<ul style="list-style-type: none"> 成長：身長・体重・頭圍 脳神経/脳神経検査/脳画像検査 (MRI, CT) 脳梁欠損 消化器：ヒルシュブルグ病/難治性便秘/幽門狭窄 口腔：口蓋裂/口蓋裂の疑念 顔：顔容、小眼球 心臓：心エコー/心電図 腎臓：尿検査/腎エコー 聴覚：聴覚検査 (AER) 外生殖器 (男児のみ)：尿道下裂の疑念 栄養：哺乳 染色体異常の除外 	<ul style="list-style-type: none"> 泌尿器科 小児外科 耳鼻咽喉科 消化・栄養指導 家族支援 (ソーシャルワーカー等の紹介) 	
3か月	<ul style="list-style-type: none"> 成長：身長・体重・頭圍/発達 聴覚/聴覚検査 栄養：哺乳/体重増加 高熱の疾患の除外 外生殖器 (男児のみ)：停留精巣 	<ul style="list-style-type: none"> 眼科 耳鼻咽喉科 小児腎臓科 消化・栄養指導 家族支援 (保健師訪問) 	
6か月	<ul style="list-style-type: none"> 成長：身長・体重・頭圍 発達/歯育 視覚/斜視 聴覚/聴力検査/反響性中耳炎 栄養：哺乳/摂食 中枢神経：痙攣/点注でんかん (必要に応じて) 遺伝学的検査 	<ul style="list-style-type: none"> 眼科 耳鼻咽喉科 リハビリ科等 家族支援 (患者会等への紹介) 療育等への紹介 	
12か月	<ul style="list-style-type: none"> 成長：身長・体重・頭圍 発達/歯育 視覚/斜視 聴覚/聴力検査 栄養：哺乳/摂食/嚥下機能 便秘 半日健診 (必要に応じて) 	<ul style="list-style-type: none"> 眼科 耳鼻咽喉科 療育 (理学運動療法) 家族支援 	
18か月	<ul style="list-style-type: none"> 成長：身長・体重・頭圍 発達/歯育 栄養：哺乳/摂食/嚥下機能 	<ul style="list-style-type: none"> 療育 (理学運動療法) 家族支援 手帳・福祉制度の案内 	
2歳	<ul style="list-style-type: none"> 成長：身長・体重・頭圍 発達/歯育 聴覚/聴力検査 栄養：哺乳/摂食/嚥下機能 便秘 	<ul style="list-style-type: none"> 耳鼻咽喉科 療育 (理学運動療法、作業療法) 地域療育の案内 家族支援 	
3歳	<ul style="list-style-type: none"> 成長：身長・体重・頭圍 発達/歯育 視覚：視力検査 聴覚/聴力検査、難聴、滲出性中耳炎 栄養：哺乳/摂食/嚥下機能 腎臓：尿検査、エコー、尿蛋白/水腎症、腎奇形、膀胱尿管逆流 神経：脳波、てんかん、脳画像再評価 便秘 骨格/歯育、補綴作成 外生殖器 	<ul style="list-style-type: none"> 眼科 耳鼻咽喉科 整形外科 歯科 療育 (理学運動療法、作業療法) 家族支援 	

年齢	評価	必要により連携	注記
4歳 1 6歳	<ul style="list-style-type: none"> 成長：身長・体重・頭圍 発達：発達検査・知能検査・歩容の評価 視覚/視力検査・屈折異常 聴覚/聴覚検査 栄養：摂食 神経：脳波、てんかん 骨格/歯育、関節の評価 腎臓：尿検査、エコー、尿蛋白/水腎症、腎奇形、膀胱尿管逆流 	<ul style="list-style-type: none"> 整形外科 眼科 耳鼻咽喉科 歯科 (歯科衛生、矯正歯科) 療育 (理学運動療法、作業療法) 家族支援 就学相談 	
7歳 1 9歳	<ul style="list-style-type: none"> 学校での状況 成長：身長・体重・頭圍 発達：発達検査・知能検査・歩容の評価 骨格/歯育、関節の評価 栄養：摂食 神経：脳波、てんかん 便秘、消化、便秘不逞 	<ul style="list-style-type: none"> 整形外科 眼科 歯科 (歯科衛生、矯正歯科) 療育 (理学運動療法、作業療法) 家族支援 学校との連携 	
10歳 1 12歳	<ul style="list-style-type: none"> 学校での状況 成長：身長・体重・頭圍 発達：発達検査・歩容、ADLの評価 視覚/視力検査 聴覚/聴覚検査 栄養：摂食 便秘 骨格/歯育、関節の評価 	<ul style="list-style-type: none"> 整形外科 眼科 耳鼻咽喉科 歯科 家族支援 学校との連携 	
中学生	<ul style="list-style-type: none"> 学校での状況 成長：身長・体重・頭圍 骨格/歯育、関節の評価 外生殖器 性成熟：二次性徴の評価 便秘 	<ul style="list-style-type: none"> 整形外科 眼科 耳鼻咽喉科 歯科 家族支援 学校との連携 	
高校生	<ul style="list-style-type: none"> 学校での状況 成長：身長・体重・頭圍 骨格/歯育、関節の評価 便秘 	<ul style="list-style-type: none"> 整形外科 眼科 耳鼻咽喉科 歯科 家族支援 学校との連携 成人福祉制度の案内 	
成人	<ul style="list-style-type: none"> 身長・体重・頭圍 視覚/視力検査 (数年毎) 聴覚/聴覚検査 (数年毎) 骨格/歯育、関節の評価 皮膚/皮膚のケア 便秘 	<ul style="list-style-type: none"> 整形外科 眼科 耳鼻咽喉科 歯科 (歯科衛生) 社会参加支援 成人医療機関との連携 	

2) 先天異常症候群集団外来の対象の選択：

通院中の同疾患の患者を自家製のデータベースから参加者3-10名程度で参加者の年齢差が9歳を越えない疾患を抽出する。

家族への通知

ダイレクトメールで直接患者家族に通知すると同時に病院ウェブサイト掲示した。参加者間の情報交換のための個人情報表示の可否を文書で確認。患児以外の当日参加家族人数について確認。当日に医師及びスタッフに質問したい事項について記載を求めた。

事後評価

事後評価として参加者に対するアンケート調査、企画及び実施職員の意見聴取。

参加職員

医師 1~3名 遺伝カウンセラー1名 看護師 2-4名 ケースワーカー 1名、療育部門 療育士 1~2名、病院保育士 1名、ボランティア (3~8名)。

D. 考察

マイクロアレイや全エクソン解析などの、近年の網羅的な遺伝学的検査の進歩によって、稀少疾患の診断例が急速に増加した。先天異常症候群は、その種類が多い一方で、それぞれの患者数が少ないため、疾患に関する情報が少なく、診断後にも家族の不安が大きい。その不安を解消するための取り組みの一つが、生涯に渡る健康管理指針の作成であり、患者間相互支援の提供である。

稀少疾患においては日々疾患患者の医学的情報が増加するため、健康管理指針においてもその更新の必要性がある。またこれらの指針を患者に周知する方法について、主治医が患者に個別に伝える方法では、必ずしもすべての患者がそのメリットを享受できないため、今後インターネットを含めて直接患者に情報が届く方法について検討する必要がある。

稀少先天異常疾患の集団外来はピアサポートの一形態であり、診断例が増加する稀少疾患の患児家族への支援として今後の必要度が高まると考えられる。ピアサポートは、病院の他、研究班、地域保健施設、患者家族、など様々な企画主体のものがあ、それぞれメリットや問題点があります。病院が主体となるメリットは、医学的情報を提供できること、交流に適した患者の年齢層を調整し目的的なグループ形成が可能な点であり、参加者の満足度は高い。一方で参加者は診療圏の患者に限られ、当事者である患者家族が受動的になる。表に、実施主体別家族会のメリットと問題点を示す。

企画主体	スタッフ	メリット	問題点
病院	病院職員	・医学的情報を提供できる ・交流に適した患者の年齢層を作為的に調整できる	・その病院の診療圏の患者に限られる ・スタッフの前では本音を言いにくい ・患者家族が受動的な関わりになりがち
研究班	研究班スタッフ	・最新情報を得られる ・周知の範囲が広く多人数が参加できる	研究班は長期の継続が困難
地域保健施設	行政職員	福祉政策に明るい	・希少疾患では成立しない ・個人情報保護の制約
患者家族	患者や家族	打ち解けやすい	・最新の医学的情報が得にくい ・継続的運営に努力を要する
オンライングループ／個人	グループスタッフ／個人的繋がり	・居住地に左右されない ・参加が容易であり、運営上の負担が少ない	・コミュニケーションが不確実 ・疾患の診断の確かさ ・最新の医学的情報が得にくい

表 集団外来の実施主体による問題点

E. 結論

近年の網羅的遺伝学的検査法の進歩から、多くの先天異常症候群の診断が可能になり、その診断により、患者家族が直接にメリットを感じられるのは、全生活史の理解と同じ疾患の患者家族との交流である。年齢別健康管理指針と、医療機関が実施する集団外来は有効な患者支援の方法であると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nishi E, Mizuno S, Nanjo Y, Niihori T, Fukushima Y, Matsubara Y, Aoki Y, Kosho T. A novel heterozygous MAP2K1 mutation in a patient with Noonan syndrome with multiple lentigines. *Am J Med Genet A*. 2014 Nov 25 .doi: 10.1002/ajmg.a.36842. [Epub ahead of print].
- 2) 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*. 2014 Aug 26. pii: S0387-7604(14)00189-2. doi: 10.1016/j.braindev.2014.08.002. [Epub ahead of print]
- 3) Yamada Y, Nomura N, Yamada K, Matsuo M, Suzuki Y, Sameshima K, Kimura R, Yamamoto Y, Fukushi D, Fukuhara Y, Ishihara N, Nishi E, Imataka G, Suzumura H, Hamano S, Shimizu K, Iwakoshi M, Ohama K, Ohta A, Wakamoto H, Kajita M, Miura K, Yokochi K, Kosaki K, Kuroda T, Kosaki R, Hiraki Y, Saito K, Mizuno S, Kurosawa K, Okamoto N, Wakamatsu N. The spectrum of ZEB2 mutations causing the Mowat-Wilson syndrome in Japanese populations. *Am J Med Genet A*. 2014 Aug;164A(8):1899-908.
- 4) Tsurusaki Y, Okamoto N, Ohashi H, Mizuno S, Matsumoto N, Makita Y, Fukuda M, Isidor B, Perrier J, Aggarwal S, Dalal AB, Al-Kindy A, Liebelt J, Mowat D, Nakashima M, Saito H, Miyake N, Matsumoto N. Coffin-Siris syndrome is a SWI/SNF complex disorder. *Clin Genet*. 2014 Jun;85(6):548-54.
- 5) Shimizu K, Wakui K, Kosho T, Okamoto N, Mizuno S, Itomi K, Hattori S, Nishio K, Samura O, Kobayashi Y, Kako Y, Arai T, Tsutomu OI, Kawame H, Narumi Y, Ohashi H, Fukushima Y. Microarray and FISH-based genotype-phenotype analysis of 22 Japanese patients with Wolf-Hirschhorn syndrome. *Am J Med Genet A*. 2014 Mar;164A(3):597-609
- 6) 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, Garcia-Minaur 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* 135(2):209-222, 2016
- 7) Negishi Y, Miya F, Hattori A, Johmura Y, Nakagawa M, Ando N, Hori I, Togawa T, Aoyama K, Ohashi K, Fukumura S, Mizuno S, Umemura A, Kishimoto Y, Okamoto N, Kato M, Tsunoda T, Yamasaki M, Kanemura Y, Kosaki K, Nakanishi M, Saitoh S. A combination of genetic and biochemical analyses for the diagnosis of PI3K-AKT-mTOR pathway-associated megalencephaly.

10) BMC Med Genet. 2017 Jan 13;18(1):4.

2. 学会発表

2. 実用新案登録

なし

3. その他

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

なし

先天奇形症候群の臨床的検討と診療指針作成

分担研究者：岡本 伸彦

地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪府立母子保健総合医療センター
遺伝診療科 主任部長

研究要旨

平成26年度はコッフィン・ローリー症候群の臨床的検討および文献的考察を通じて、健康管理のためのガイドラインを作成した。実際の症例の診療に応用した。
平成27年度はピット・ホプキンス症候群の臨床的検討および分権的考察を通じて、健康管理のためのガイドラインを作成した。実際の症例の診療に応用した。
平成28年度は歌舞伎症候群の新規合併症について報告した。歌舞伎症候群の臨床的評価の中で、頭蓋縫合早期癒合症が20%程度で合併する有意に多いことを見いだした。

研究協力者

大阪府立母子保健総合医療センター遺伝診療科
植田紀美子、松田圭子、山本悠斗、川戸和美、三島祐子

A. 研究目的

各年度にわけて研究目的を記載する。

平成26年度

コッフィン・ローリー症候群（以下 CLS）は1966年 Coffin らが記載した知的障害を呈する X 連鎖性遺伝性疾患である。当センター遺伝診療科で成長発達の評価や遺伝学的検査を実施した、CLS の臨床的検討および文献的考察を通じて、CLS の健康管理のためのガイドラインを作成することが本研究の目的であった。

平成27年度

Pitt-Hopkins 症候群（以下 PTHS）は1978年に、Pitt と Hopkins が最初に報告した。海外では多数の PTHS 報告があるが国内では認知度が低い。国内例の臨床遺伝学的評価を行い、健康管理ガイドラインを策定することが目的であった。

平成28年度

歌舞伎症候群の新しい合併症として頭蓋縫合早期癒合症に着目し、検討を行った。

B. 研究対象と方法

検討対象は、当センター遺伝診療科で成長発達の評価や遺伝学的検査を実施した、CLS 症候群、PTHS、歌舞伎症候群である。臨床的検討および文献的考察を通じて、ガイドラインを作成や合併症の評価を行った。

解析にあたっては倫理面に配慮し、保護者の代諾により書面で同意を得た。解析前、結果開示にあたっては遺伝カウンセリングを実施した。

C. 研究結果

平成26年度は CLS 症例の臨床経験に基づき、健康管理のためのガイドラインを作成した。ガイドラインは本研究班の平成26年度報告書に記載した。その後も CLS 症例の経過観察、新規症例の診療を行い、ガイドラインの有用性を確認した。驚愕発作など CLS 特有の合併症についてまとめた。ガイドラインの有用性を確認できた。
平成27年度は PTHS の臨床的評価を行い、健康 平成27年度は PTHS の17症例をまとめた結果から国内例の臨床像の特徴を検討した。てんかんと呼吸障害が少ない傾向があった。臨床像をまとめた結果、PTHS 管理ガイドラインを作成した。ガイドラインは本研究班の平成27年度報告書に記載した。その後新規に受診した新規症例に対しても、ガイドラインを参考にして診療をすすめた。ガイドラインの有用性を確認できた。
PTHS は比較的新しい症候群であるが、最近国内でも認知度が高まっている印象があり、QOL 向上に役立つことが期待される。
平成28年度は歌舞伎症候群の臨床的評価の中で、頭蓋縫合早期癒合症が有意に多いことを報告し、健康管理上の注目すべき点であることを報告した。歌舞伎症候群全例に CT 検査を行うことは被爆の問題から避けるべきであるが、小頭症が目立つ例や頭蓋形態（斜頭や舟状頭蓋など）に注意することで、検査対象例を絞ることが可能と考えられた。今後の長期フォローが必要であるが、一部の症例では言語表出などの発達面の改善が確認できた。

E. 結論

当センター遺伝診療科で診療を行った、CLS、PTHS の具体的な事例を検討した。ガイドラインの有用性、妥当性について今後時間をかけて検討を行う方針である。

歌舞伎症候群の20%で頭蓋縫合早期癒合を認め、本症候群の重要な合併症であることを確認した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 岡本伸彦日本が貢献した先天異常症候群 Coffin-Siris 症候群小児科診療 791807-18122016
- 2) 岡本伸彦結節性硬化症小児内科 431520-15232016
- 3) 岡本伸彦 Sener 症候群小児科診療 791282016
- 4) 岡本伸彦染色体異常・先天奇形症候群 Smith-Lemli-Opitz 症候群小児科診療 7962016
- 5) Takenouchi T, Okamoto N, Ida S, Uehara T, Kosaki K. Further evidence of a mutation in CDC42 as a cause of a recognizable syndromic form of thrombocytopenia. *Am J Med Genet A*.170A852-52016
- 6) Tsutsumi M, Yokoi S, Miya F, Miyata M, Kato M, Okamoto N, Tsunoda T, Yamasaki M, Kanemura Y, Kosaki K, Saitoh S, Kurahashi H. Novel compound heterozygous variants in PLK4 identified in a patient with autosomal recessive microcephaly and chorioretinopathy. *Eur J Hum Genet*241702-17062016
- 7) Fukuoka M, Kuki I, Kawawaki H, Okazaki S, Kim K, Hattori Y, Tsuji H, Nukui M, Inoue T, Yoshida Y, Uda T, Kimura S, Mogami Y, Suzuki Y, Okamoto N, Saitsu H, Matsumoto N. Quinidine therapy for West syndrome with KCNT1 mutation: A case report. *Brain Dev*3980-832017
- 8) Okamoto N, Kimura S, Shimojima K, Yamamoto T. Neurological Manifestations of 2q31 Microdeletion Syndrome. *Congenit Anom (Kyoto)* On line 2017
- 9) Miyake N, Abdel-Salam G, Yamagata T, Eid MM, Osaka H, Okamoto N, Mohamed AM, Ikeda T, Afifi HH, Piard J, van Maldergem L, Mizuguchi T, Miyatake S, Tsurusaki Y, Matsumoto N. Clinical features of SMARCA2 duplication overlap with Coffin-Siris syndrome. *Am J Med Genet A*.170A2662-702016
- 10) Fujita A, Isidor B, Piloquet H, Corre P, Okamoto N, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saitsu H, Miyake N, Matsumoto N. De novo MEIS2 mutation causes syndromic developmental delay with persistent gastro-esophageal reflux. *J Hum Genet*.61835-8.2016
- 11) Sangu N, Okamoto N, Shimojima K, Ondo Y, Nishikawa M, Yamamoto T. A de novo microdeletion in a patient with inner ear abnormalities suggests that the 10q26.13 region contains the responsible gene. *Hum Genome Var*3160082016
- 12) Okamoto N, Toribe Y, Shimojima K, Yamamoto T. Tatton-Brown-Rahman syndrome due to 2p23 microdeletion. *Am J Med Genet A*.170A1339-42.2016
- 13) Miyake N, Tsurusaki Y, Koshimizu E, Okamoto N, Kosho T, Jane Brown N, Yang Tan T, Jia Jiunn Yap P, Suzumura H, Tanaka T, Nagai T, Nakashima M, Saitsu H, Niikawa N, Matsumoto N. Delineation of clinical features in Wiedemann-Steiner syndrome caused by KMT2A mutations. *Clin Genet*89115-92016
- 14) Shimojima K, Ondo Y, Nishi E, Mizuno S, Ito M, Ioi A, Shimizu M, Sato M, Inoue M, Okamoto N, Yamamoto T. Loss-of-function mutations and global rearrangements in GPC3 in patients with Simpson-Golabi-Behmel syndrome. *Hum Genome Var*3160332016
- 15) Hamada N, Negishi Y, Mizuno M, Miya F, Hattori A, Okamoto N, Kato M, Tsunoda T, Yamasaki M, Kanemura Y, Kosaki K, Tabata H, Saitoh S, Nagata KI. Role of a heterotrimeric G-protein, Gi2, in the corticogenesis: Possible involvement in periventricular nodular heterotopia and intellectual disability. *J Neurochem*14092-952017
- 16) Miyake N, Fukai R, Ohba C, Chihara T, Miura M, Shimizu H, Kakita A, Imagawa E, Shiina M, Ogata K, Okuno-Yuguchi J, Fueki N, Ogiso Y, Suzumura H, Watabe Y, Imataka G, Leong HY, Fattal-Valevski A, Kramer U, Miyatake S, Kato M, Okamoto N, Sato Y, Mitsuhashi S, Nishino I, Kaneko N, Nishiyama A, Tamura T, Mizuguchi T, Nakashima M, Tanaka F, Saitsu H, Matsumoto N. Biallelic TBCD Mutations Cause Early-Onset Neurodegenerative Encephalopathy. *Am J Hum Genet*99950-9612016
- 17) Suzuki T, Miyake N, Tsurusaki Y, Okamoto N, Alkindy A, Inaba A, Sato M, Ito S, Muramatsu K, Kimura S, Ieda D, Saitoh S, Hiyane M, Suzumura H, Yagyu K, Shiraishi H, Nakajima M, Fueki N, Habata Y, Ueda Y, Komatsu Y, Yan K, Shimoda K, Shitara Y, Mizuno S, Ichinomiya K, Sameshima K, Tsuyusaki Y, Kurosawa K, Sakai Y, Haginoya K, Kobayashi Y, Yoshizawa C, Hisano M, Nakashima M, Saitsu H, Takeda S, Matsumoto N. Molecular genetic analysis of 30 families with Joubert syndrome. *Clin Genet*.90526-5352016
- 18) Miyake N, Abdel-Salam G, Yamagata T, Eid MM, Osaka H, Okamoto N, Mohamed AM, Ikeda T, Afifi HH, Piard J, van Maldergem L, Mizuguchi T, Miyatake S, Tsurusaki Y, Matsumoto N. Clinical features of SMARCA2 duplication overlap with Coffin-Siris syndrome. *Am J Med Genet A*.1702662-702016
- 19) Okamoto N, Miya F, Tsunoda T, Kato M, Saitoh S, Yamasaki M, Shimizu A, Torii C, Kanemura Y, Kosaki K. Targeted next-generation sequencing in the diagnosis of neurodevelopmental disorders. *Clin Genet*. 88288-922015

- 20) Ohba C, Shiina M, Tohyama J, Haginoya K, Lerman-Sagie T, Okamoto N, Blumkin L, Lev D, Mukaida S, Nozaki F, Uematsu M, Onuma A, Kadera H, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Tanaka F, Kato M, Ogata K, Saitu H, Matsumoto N. GRIN1 mutations cause encephalopathy with infantile-onset epilepsy, and hyperkinetic and stereotyped movement disorders. *Epilepsia*. 56:841-82015
- 21) Okamoto N, Ikeda T, Hasegawa T, Yamamoto Y, Kawato K, Komoto T, Imoto I. Early manifestations of BPAN in a pediatric patient. *Am J Med Genet A* 164A3095-30992014
- 22) Nakamura K, Inui T, Miya F, Kanemura Y, Okamoto N, Saitoh S, Yamasaki M, Tsunoda T, Kosaki K, Tanaka S, Kato M. Primary Microcephaly With Anterior Predominant Pachygyria Caused by Novel Compound Heterozygous Mutations in ASPM. *Pediatr Neurol*. 52:292-2015
- 23) Miya F, Kato M, Shiohama T, Okamoto N, Saitoh S, Yamasaki M, Shigemizu D, Abe T, Morizono T, Boroevich KA, Kosaki K, Kanemura Y, Tsunoda T. A combination of targeted enrichment methodologies for whole-exome sequencing reveals novel pathogenic mutations. *Sci Rep*. 1993312015
- 24) Shimojima K, Okamoto N, Yamamoto T. Characteristics of 2p15-p16.1 microdeletion syndrome; review and description of two additional patients. *Congenit Anom (Kyoto)*. 55:125-322015
- 25) Saitu H, Fukai R, Ben-Zeev B, Sakai Y, Mimaki M, Okamoto N, Suzuki Y, Monden Y, Saito H, Tziperman B, Torio M, Akamine S, Takahashi N, Osaka H, Yamagata T, Nakamura K, Tsurusaki Y, Nakashima M, Miyake N, Shiina M, Ogata K, Matsumoto N. Phenotypic spectrum of GNAO1 variants: epileptic encephalopathy to involuntary movements with severe developmental delay. *Eur J Hum Genet*. 24:129-342016
- 26) Ueda K, Yamada J, Takemoto O, Okamoto N. Eight patients with Williams syndrome and craniosynostosis. *Eur J Med Genet*. 58:355-72015
- 27) Takeuchi A, Okamoto N, Fujinaga S, Morita H, Shimizu J, Akiyama T, Ninomiya S, Takanashi JI, Kubo T. Progressive brain atrophy in Schinzel-Giedion syndrome with a SETBP1 mutation. *Eur J Med Genet*. 58:369-712015
- 28) 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*. 167A724-302015
- 29) Fujiwara I, Murakami Y, Niihori T, Kanno J, Hakoda A, Sakamoto O, Okamoto N, Funayama R, Nagashima T, Nakayama K, Kinoshita T, Kure S, Matsubara Y, Aoki Y. Mutations in PIGL in a patient with Mabry syndrome. *Am J Med Genet A*. 167A777-852016
- 30) 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*. 170A183-82015
- 31) Late-onset epileptic spasms in a female patient with a CASK mutation. Nakajiri T, Kobayashi K, Okamoto N, Oka M, Miya F, Kosaki K, Yoshinaga H. *Brain Dev*. 37:919-9232015
- 32) TUBA1A mutation can cause a hydranencephaly-like severe form of cortical dysgenesis. 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. *Sci Rep*. 5:151652015

2. 学会発表

G. 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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
総合研究報告書

PCS（MVA）症候群と真性小頭症の発症機序に関する研究

研究分担者 松浦 伸也
広島大学 原爆放射線医科学研究所 教授

研究要旨

染色体脆弱症候群の代表的疾患の一つである PCS（MVA）症候群の絨毛病発症機構を解明した。本研究によって細胞増殖に共役した一次絨毛退縮制御機構が明らかとなった。また、WDR62 を原因遺伝子とする真性小頭症の臨床症状発症のメカニズムを解明した。本研究によって PLK1 による WDR62 のリン酸化を介した細胞分裂軸制御機構が明らかとなった。

A. 研究目的

本研究は、PCS（MVA）症候群ならびに真正小頭症の標準的診断法の確立と合併症の予見、早期治療による医療の質の向上を目的としている。また、疾患発症のメカニズムの解明により、将来的な治療法の開発を目指している。

B. 研究方法

PCS（MVA）症候群の患者細胞を用いて、一次絨毛形成不全の病態解明を試みた。さらに、WDR62 を原因遺伝子とする日本人真性小頭症の小頭症発症機構を試みた。

(倫理面への配慮)

本研究では、頻度が稀な疾患の患者細胞を使用するため、個人情報保護を必要とする。研究代表者は「広島大学ヒトゲノム研究倫理審査委員会」に申請して既に承認を得ている（課題名：先天異常症候群の病因遺伝子と病態に関する研究、承認番号：第ヒ-94号）。家族のインフォームドコンセントを得て、患者細胞を樹立した。

C. 研究結果

PCS（MVA）症候群は、海外の 25 例と国内の 15 例が知られている。患児は出生前から発育遅滞を示し、重度の小頭症を呈する。小脳虫部の低形成を伴う Dandy-Walker 奇形を示し、生後数ヶ月から難治性けいれんを発症する。両眼の白

内障・小眼球症・口蓋裂・男児の外性器異常・肥満をとくに認める。ウィルムス腫瘍または横

紋筋肉腫を発症する。原因タンパク質は、紡錘体形成チェックポイントの主要因子である BUBR1 であるが、本疾患の絨毛形成不全の発症機構は明らかにされていない。平成 26 年度の研究で、微小管重合活性をもつ分裂期キネシン分子 KIF2A の活性調節が細胞増殖に共役した一次絨毛退縮に必須であり、KIF2A 制御の破綻が PCS 症候群における絨毛病発症の病理機構であることを明らかにした。

平成 27 年度に、日本人真性小頭症 1 家系の同胞 2 例に検出された WDR62 遺伝子の c.731C>T (p.Ser244Leu) のモデル細胞株を作製した。正常細胞の分裂期中期において、紡錘体は細胞接着面に対し水平に形成され、均等分裂を保証しているのに対して、WDR62 欠損細胞株では、微小管重合活性の低下により、細胞分裂軸の不安定化が亢進していることを見出した。さらに平成 28 年度の研究で、WDR62 を介した細胞分裂軸の維持機構の解明を試みた。分裂期キナーゼ PLK1 が WDR62 のリン酸化を介して紡錘体を細胞接地面に対して水平に維持することを見出した。

D. 考察

本研究により、PCS（MVA）症候群の多彩な病態の発症機序の 1 つが明らかとなった。また、WDR62 欠損による小頭症発症のメカニズムが明らかにした。今後は、本疾患の治療の可能性について研究を進めていきたい。

E. 結論

PCS（MVA）症候群の絨毛病発症機構を解明して *Cell Reports* 誌に報告した。本研究に

より、細胞増殖に共役した一次繊毛退縮制御機構が明らかとなった。

WDR62 を原因遺伝子とする真性小頭症の臨床症状発症のメカニズムを解明した。本研究により、PLK1 による *WDR62* のリン酸化を介した細胞分裂軸制御機構が明らかとなった。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Miyamoto T, Hosoba K, Ochiai H, Royba E, Izumi H, Sakuma T, Yamamoto T, Matsuura S. The microtubule depolymerizing activity of a mitotic kinesin protein KIF2A drives primary cilia disassembly coupled with cell proliferation. *Cell Reports* (2015) 10, 664-673.
- 2) Porazinski S, *et al.* YAP is essential for tissue tension to ensure vertebrate 3D body shape. *Nature* (2015) 521, 217-221.
- 3) 宮本達雄、松浦伸也. PCS (MVA) 症候群. *別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ* (2014) 29, 411-414.
- 4) 松浦伸也. Nijmegen (ナイミーヘン) 染色体不安定症候群. *別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ* (2014) 29, 617-620.
- 5) 宮本達雄、松浦伸也. DNA 修復障害概論. *別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ* (2014) 28, 642-645.
- 6) 落合 博、松浦伸也. 新規一塩基置換導入法による高発癌性遺伝病の原因変異の同定. *医学のあゆみ* (2015) 252, 153-158.
- 7) Miyamoto T, and Matsuura S. Ciliopathy in PCS(MVA) syndrome. *Oncotarget* (2015) Sep 22;6(28):24582-3. DOI 10.18632/oncotarget.
- 8) Shimada K, Yanagisawa R, Kubota N, Hidaka E, Sakashita K, Ishii E, Matsuura S, Ogiso Y. Wilms tumor accompanied by premature chromatid separation. *Pediatr Blood Cancer*. Epub 2016 Sep 24 (ア) DOI: 10.1002/pbc.26255
- 9) Matsuura S, Royba E, Akutsu SN, Yanagihara H, Ochiai H, Kudo Y, Tashiro H, Miyamoto T. Analysis of individual differences in radiosensitivity using genome editing. *Ann ICRP*. 2016 Mar 24

2. 学会発表

- 1) 宮本達雄 他 ヒト分裂期チェックポイント欠損症における PLK1-KIF2A 経路の亢進による繊毛病発症機構 第 57 回日本放射線影響学会 (鹿児島) 2014 年 10 月
- 2) 角田治美 他 横紋筋肉腫治療終了後、長期寛解を維持している染色分体早期解離 (PCS) 症候群の姉弟例 第 56 回日本小児血液・がん学会 (岡山) 2014 年 11 月
- 3) 松浦伸也 他 次世代シーケンサーとゲノム編集法を用いた非コード領域の原因変異の解析 第 59 回日本人類遺伝学会 (東京) 2014 年 11 月
- 4) 宮本達雄 他 ヒト紡錘体チェックポイント欠損症における細胞増殖に共役した一次繊毛退縮制御の破綻による繊毛病発症機構 第 37 回日本分子生物学会年会 (横浜) 2014 年 11 月
- 5) Miyamoto T, *et al.* Constitutive activation of cell proliferation coupled-ciliary disassembly in a spindle assembly checkpoint-deficiency syndrome. The 5th International symposium of RIRBM, Hiroshima University (広島) 2015 年 3 月
- 6) 宮本達雄 他 真性小頭症で同定された *WDR62/MCPH2* 遺伝子変異とゲノム編集技術を利用した疾患モデル細胞の作製 第 60 回日本人類遺伝学会 (東京) 2015 年 10 月
- 7) 政綱宜規 他 真性小頭症で同定された *WDR62/MCPH2* 遺伝子変異による細胞分裂軸制御不全 第 38 回日本分子生物学会年会 (神戸) 2015 年 12 月
- 8) Akutsu SN, *et al.* Insufficiency of BubR1 gene increases structure-chromosomal instability post ionizing radiation. The 5th International symposium of Phoenix Leader Education Program for Renaissance from Radiation Disaster (広島) 2016 年 2 月
- 9) 河村香寿美 他 日本人 AT-LD 患者における *MRE11* 変異部位と DNA 損傷応答異常との関係 第 59 回日本放射線影響学会 (広島) 2016 年 10 月
- 10) 福満啓博 他 遺伝性小頭症の原因遺伝子 *WDR62* による細胞分裂軸制御機構 第 59 回日本放射線影響学会 (広島) 2016 年 10 月
- 11) 福満啓博 他 分裂期キナーゼ PLK1 による真性小頭症原因遺伝子産物 *WDR62* のリン酸化を介した細胞分裂軸制御機構 第

39 回日本分子生物学会（横浜）2016 年 11 月

Mechanism of Aging-Related Disease
(Yokohama) May, 2017

- 12) Kosuke Hosoba, et al. Generation of PCS(MVA) syndrome-mutation knock-in mice using CRISPR/Cas9 system and ssODN mediated genome editing technology 第 39 回日本分子生物学会（横浜）2016 年 11 月
- 13) Tatsuo Miyamoto, et al. Effect of *ATM* heterozygous mutations on individual differences of radiosensitivity in human populations 第 75 回日本癌学会学術総会（横浜）2016 年 10 月
- 14) Shinya Matsuura, et al. Molecular basis of human *BUBR1* deficiency, a central protein of the spindle assembly checkpoint 第 75 回日本癌学会学術総会（横浜）2016 年 10 月
- 15) Kosuke Hosoba, et al. Generation of PCS (MVA) syndrome mutation knock-in mice using CRISPR/Cas9-mediated genome editing technology. ASHG2016 (Vancouver) October, 2016
- 16) Tatsuo Miyamoto, et al. A combined approach of exome sequencing and genome editing identified *WDR62/MCPH2* mutations in patients with primary microcephaly. ASHG2016 (Vancouver) October, 2016
- 17) 宮本達雄 他 CRISPR/Cas9 システムと ssODN を用いた遺伝性小頭症モデル細胞の樹立 第 1 回日本ゲノム編集学会（広島）2016 年 9 月
- 18) 宮本達雄 他 全エクソーム解析とゲノム編集法を用いた遺伝性小頭症の発症機構の解析 第 57 回原子爆弾後障害研究会（長崎）2016 年 6 月
- 19) 福満啓博 他 真性小頭症発症機構の分子遺伝学的解析 第 41 回中国地区放射線影響研究会（広島）2016 年 7 月
- 20) Yoshinori Masatsuna, et al. *WDR62/MCPH2* mutations identified in patients with primary microcephaly by a combined approach of exome sequencing and genome editing technology. ICHG2016 (Kyoto) April, 2016
- 21) Harumi Fujita, et al. Genetic characterization of a patient with a progeroid phenotype and mosaic variegated aneuploidy. KEYSTONE SYMPOSIA MEETING, Aging and

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
総合研究報告書

過成長を主徴とする奇形症候群に関する研究

研究分担者 副島 英伸
佐賀大学医学部 教授

研究要旨

過成長を主徴とする奇形症候群としてBeckwith-Wiedemann症候群（BWS）とSotos症候群（SS）の遺伝子解析（ゲノム解析およびエピゲノム解析）を行った。BWSには複数の発症原因があるが、発症原因別に腫瘍発生頻度が異なるため、遺伝子解析で発症原因を同定することが重要である。これまでの総解析数は215例で国内最大の解析数となり、これにより本邦BWSの発症原因別頻度が明らかとなった。2012年より有償解析とした後年間の解析症例数は減少したが、遺伝子解析のニーズには応えられていると考えられるため、今後も臨床現場にフィードバックしていきたい。Multilocus methylation defects（MMDs）症例の存在とMMDsによる遺伝子発現異常を明らかにし、メチル化異常の発生時期について知見を得た。BWS発症原因の一つであるpatUPDモザイク症例中にGWpUPDモザイク症例が含まれることを明らかにし、その頻度と特徴的臨床症状を明らかにした。patUPDモザイク症例は、他の染色体のpatUPDについても積極的に解析すべきである。既知の異常のないBWSに関しては、エクソーム解析により他疾患の原因遺伝子変異が同定された。遺伝専門医が関わった正確な臨床診断が必要と思われる。SSでは、NSD1変異によりインプリントDMRの低メチル化が生じ遺伝子発現が上昇することが、BWSとオーバーラップする症状の原因となりうる可能性が示唆された。

研究協力者

東元 健・佐賀大学医学部・助教
八木ひとみ・佐賀大学医学部・技術専門職員

A. 研究目的

本研究では、過成長を主徴とする奇形症候群として Beckwith-Wiedemann 症候群

（BWS）と Sotos 症候群（SS）を対象とし、患者検体を用いた遺伝子解析（ゲノム解析およびエピゲノム解析）を行い、ゲノム・エピゲノム異常と病態の関連性について解明する。さらに、これらの結果を通して、エビデンスに基づいた診療指針の確立・普及および遺伝子変異データの蓄積に貢献する。

BWS は、過成長、巨舌、臍ヘルニアを三主徴とする過成長症候群の一つで、11p15.5 のインプリント異常により発症するインプリンティング疾患である。BWS の既知の発症原因は、KvDMR1 低メチル化（loss of methylation : LOM）、HI9DMR 高メチル化（gain of methylation : GOM）、11 番染色体の父性片親性ダイソミー（paternal uniparental disomy : patUPD）、CDKN1C の機能喪失変

異、11p15 の染色体構造異常(重複、転座、逆位等)が知られている。BWS は Wilms 腫瘍や肝芽腫をはじめとする胎児性腫瘍が発生しやすいことが知られているが、腫瘍の発生頻度は上述の発症原因のタイプ毎に異なる。具体的には、HI9DMR-GOM と patUPD の腫瘍発生頻度は 25%以上、KvDMR1-LOM と CDKN1C 変異は 5%程度と大きな違いがある。胎児性腫瘍のリスクを判定し、腫瘍の早期発見を診療に反映させるためには、個々の症例の遺伝子解析を行い発症原因のタイプを確定することが重要であるため、タイプ別頻度を明らかにするため、患児の遺伝子解析を行った。当研究室では、BWS 症例の遺伝子解析を行っているが、2011 年までは研究費を用いて無償で行ってきた。しかし、研究費での遺伝子解析が困難になってきたことから 2012 年より有償化した（患児と両親のトリオ解析で 5 万円）。

KvDMR1-LOM 症例で、疾患座位である 11p15.5 以外のインプリント DMR

(differentially methylated region) のメチル化異常を示すこと (multilocus methylation defects: MMDs) が報告されているが (Court F, et al., Hum Mut, 2013; Tee L, et al., Clin Epigenet, 2013)、本邦症例における MMDs の頻度やその原因については不明である。そこで、これまでに集積した BWS 症例の包括的インプリント DMR のメチル化を解析した。

また、patUPD は、正常細胞とのモザイクとして認められるが、これは発生初期に生じる 11 番染色体の体細胞組換えに起因する。このため、大半の症例は、11 番染色体の部分 UPD を示すが、一部にはすべての染色体が父由来である細胞のモザイク症例

(androgenetic/biparental mosaic = genome wide patUPD mosaic: GWpUPD mosaic) が存在すると報告されている (Eggermann T, et al., J. Mol. Med., 2014)。そこで、patUPD モザイク症例中における GWpUPD モザイク症例の頻度および臨床症状の特徴を明らかにするため解析を行った。

一方、BWS には既知の異常を認めない症例が約 2 割存在することも知られているが、その原因は長らく未解明のままであった。そこで、次世代シーケンサーを用いたゲノム解析による新規原因遺伝子の同定を試みた。

SS は、過成長、骨年齢促進、特異顔貌、精神遅滞を特徴とし、症状の一部が BWS とオーバーラップする。ヒストン H3 リジン 36 のモノ・ジメチル化 (H3K36me1、H3K36me2) 酵素をコードしている *NSD1* のハプロ不全が原因である。また、SS 類似症状を呈する Sotos-like 症候群において de novo DNA メチル化酵素遺伝子 DNMT3A と H3K36 トリメチル化酵素遺伝子 SETD2 の変異が同定されている。SS 患者のリンパ芽球では、H3K36me2 が減少し、2 次的に H3K36me3 も減少している (Berdasco M, et al., Proc Natl Acad Sci U S A, 2009)。一方、DNA メチル化酵素 DNMT3A は、PWPP ドメインにより H3K36me3 を認識し

(Dhayalan A, et al., J Biol Chem, 2010)、ゲノムの DNA メチル化レベルの制御に参与する可能性が示唆されている。SS および Sotos-like 症候群における H3K36me3 の減少は、

DNMT3A のリクルートに影響を与え、ゲノム DNA メチル化レベルを低下させ、その結果、標的遺伝子の発現に影響を及ぼし症状が出現すると考えられる。DNMT3A は、インプリント DMR のメチル化確立に重要であることから、少数の SS 症例で DMR のメチル化異常が指摘されていたが (Baujat G, et al., Am J Hum Genet, 2004)、その解析は不十分であった。そこで、患者末梢血 DNA を用いて包括的なインプリント DMR のメチル化解析を行い、BWS と SS で共通するインプリント異常の同定を試みた。

B. 研究方法

1. Beckwith-Wiedemann 症候群 (BWS) の解析

1) BWS 症例における既知異常同定のための遺伝子解析

Weksberg ら (Eur J Hum Genet, 2010)、DeBaunet ら (J Pediatr, 1998)、Elliot ら (Clin Genet, 1994) が提唱する診断基準のうちいずれかに合致する BWS 症例の末梢血由来ゲノム DNA を用いた。KvDMR1-LOM と H19DMR-GOM については、メチル化感受性サザンブロットあるいは bisulfite-pyrosequencing 法を用いた。patUPD については、11p15 の Short tandem repeat (STR) マーカー (*D11S1997*, *HUMTH01*, *D11S1984*) を PCR で増幅したのち、Applied Biosystems 3130 genetic analyzer で電気泳動し、GeneMapper software で各アレル由来 PCR 産物のピーク高を計測してモザイク率を算出した。*CDKN1C* 変異については、全コーディングエクソンをサンガー法にて解析した。

2) multilocus methylation defects (MMDs) の解析

11p15 のメチル化異常を認める BWS 患者 54 例 (KvDMR1-LOM 44 例、H19DMR-GOM 10 例) について、MALDI-TOF MS

(MassARRAY) で 29 カ所のインプリント DMR のメチル化をスクリーニングした後、メチル化異常を示した DMR について bisulfite-pyrosequencing を用いて確認した。コントロールとして、年齢が一致する正常小児 24 例の末梢血 DNA を用いた。メチル化異常は、解析対象の全 CpG 部位の 6 割以上がコントロールと比べて 15%以上の差を示した場合とした。メチル化異常を認めた

DMR については、RT-PCR による遺伝子発現解析、サンガー法によるシーケンス解析を行った。

3) patUPD モザイク症例中の GWpUPD モザイク症例の同定と臨床症状の解析

GWpUPD モザイク症例を同定するため、これまでの解析で patUPD モザイクと診断した 36 例を SNP array 6.0 (Affymetrix)あるいは全染色体に局在する STR マーカーで解析した。SNP array のデータは、Nexus copy number software 6.0 を用いて解析し、patUPD の範囲とコピー数を決定した。STR マーカーについては、上述の方法と同様に解析した。さらに、部分 patUPD モザイク症例と GWpUPD モザイク症例の臨床症状について統計学的に比較解析した。

4) GWpUPD モザイク症例における常染色体劣性遺伝病原因遺伝子の変異解析

GWpUPD モザイク症例は、androgenetic 細胞と biparental 細胞のモザイクであることから、父親が常染色体劣性遺伝病原因遺伝子のキャリアであれば、その劣性遺伝病を発症する可能性がある。GWpUPD モザイク症例中に常染色体劣性遺伝病であるシスチン尿症を発症した症例を見出したため、シスチン尿症の原因遺伝子 *SLC3A1* と *SLC7A9* の変異解析を行った。

5) 既知の異常を認めない症例の次世代シーケンサーを用いたゲノム解析

上述の既知の遺伝子異常を認めない BWS 患者 38 例を whole exome sequencing 解析した。ゲノム DNA を用いて、SureSelect Human All Exon Kit v5 (Agilent 社) でコーディングエクソンをキャプチャーし、HiSeq2000 (Illumina 社) でシーケンスを行った。

2. Sotos 症候群 (SS) の解析

1) エピゲノム異常の解析

SS 患者 31 例 (NSD1 点変異 20 例、NSD1 欠失 11 例) の末梢血ゲノム DNA を用いて、BWS 症例における MMDs 解析と同様に MassARRAY と bisulfite-pyrosequencing で解析した。

2) DNA 低メチル化 DMR と遺伝子発現量の解析

SS 症例の約半数で異常低メチル化を示す *IGF2-DMR0* と *IG-DMR-GC6* について、培養細胞 HEK293 (ヒト胎児腎由来)、TCL-1

および HTR8 (ヒト trophoblast 由来) を用いて、DMR のメチル化異常との関連するインプリント遺伝子の発現量を解析した。細胞を DNA 脱メチル化剤 5-Aza-2'-deoxycytidine (5-aza-CdR)存在下で 7 培養したのち、DMR のメチル化状態を bisulfite-pyrosequencing 法で解析した。また、遺伝子発現量を real time-RT-PCR で定量的に解析した。

(倫理面への配慮)

本研究は、佐賀大学医学部倫理委員会、佐賀大学医学部ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理委員会の承認を受けて実施した。人権擁護上の配慮、不利益・危険性の排除などの詳細な説明を行い、書面により同意を得たうえで検体収集を行った。

C. 研究結果

1. BWS の解析

1) BWS 症例における既知異常同定のための遺伝子解析

前述の診断基準のいずれかに合致する BWS で、本研究期間 (2014 年 4 月~2017 年 3 月) に解析した症例数は 50 例で、過去に解析した症例とあわせた総解析数は 215 例であった。解析時期が明らかな 181 例の内訳を見ると、無償解析期間 (2009 年 10 月~2011 年 12 月) の症例数は 92 例 (40.1 例/年) で、有償解析期間 (2012 年 1 月~2017 年 3 月) は 89 例 (17.0 例/年) であった。本研究期間中に新規の *CDKN1C* 変異によって発症した症例 (c.263_286del, p.Pro88_Val95del, (RefSeq: NM_000076.2)) を一例見いだした。遺伝子解析の結果を表 1 に示す。

表 1 発症原因別頻度 (n = 215)

発症原因	症例数	頻度
<i>KvDMR1-LOM</i>	69	32%
<i>H19DMR-GOM</i>	14	7%
patUPD	48	22%
<i>CDKN1C</i> 変異	14	7%
Trisomy 11	8	4%
既知の異常なし	62	28%

2) multilocus methylation defects (MMDs) の解析

KvDMR1-LOM 44 例中 15 例 (34%)、*H19DMR*-GOM 10 例中 3 例 (30%) に MMDs を認めた。メチル化異常を示したすべての DMR について、両アレルがそろっているか否かを STR マーカーにより解析し、メチル化異常が染色体異常に起因するものではないことを確認した。これら DMR のメチル化異常が、DMR 自身の塩基配列の変化に起因している可能性があるため、メチル化異常を示したすべての DMR の塩基配列をサンガー法で解析したが、明らかな変異は認めなかった。一方、*KvDMR1*-LOM 症例では、母性アレルがメチル化されている DMR (matDMR) がメチル化異常の標的となっていた。*ZDF2*、*FAM50B*、*GNAS1A* の遺伝子発現はそれぞれの DMR のメチル化異常に伴い片アレル発現から両アレル発現に変化しており、DMR のメチル化異常が実際に遺伝子発現パターンに影響していることが明らかとなった。

3) patUPD モザイク症例中の GWpUPD モザイク症例の同定と臨床症状の解析
解析した patUPD 36 例中 7 例 (19%) に GWpUPD モザイク症例を見いだした。そこで、これまでに報告されている GWpUPD モザイク症例 14 例を加えた 21 例と部分 patUPD モザイク症例 29 例について臨床症状を比較解析した (表 2)。GWpUPD モザイク症例は、高頻度に発達障害、心奇形、腫瘍を合併していた。また、巨舌は部分 pUPD モザイク症例で有意に多く認められた。

表 2 部分 patUPD モザイクと GWpUPD モザイクの臨床症状の比較

症状	部分 patUPD	GWpUPD	p value (□2 test)
巨舌	27/29	8/20	0.0001*
過成長・巨軀	24/28	9/18	0.0087
臍ヘルニア	20/29	11/19	0.4329
耳の奇形	16/28	4/16	0.0394
新生児期低血糖	22/29	17/19	0.2137†
片側肥大	20/29	13/20	0.7711

火焰状母斑	9/27	7/20	0.9105
腎奇形	2/28	2/19	0.5362†
生殖器奇形	3/27	3/17	0.4255†
臓器腫大	16/28	13/21	0.7372
発達障害	1/24	8/17	0.0017* †
心奇形	1/27	8/18	0.0014* †
腫瘍発生	4/25	17/21	0.0000*

*, significant with Bonferroni correction (p<0.00384); †, Fisher's exact test.

4) GWpUPD モザイク症例における常染色体劣性遺伝病原因遺伝子の変異解析

我々が同定した 7 例の GWpUPD モザイク症例のうち 1 例がシスチン尿症を合併していた。シスチン尿症は、常染色体劣性遺伝病で、尿細管におけるシスチン輸送タンパク質の異常に伴う再吸収障害によりシスチン結石を生じる。原因遺伝子として *SLC3A1* と *SLC7A9* が報告されている。そこで、*SLC3A1* と *SLC7A9* の変異解析を行った。末梢血 DNA を用いて解析したところ、*SLC3A1* には変異を認めなかったが、*SLC7A9* のエキソン 10 に一塩基欠失変異を同定した (c.1017delA, p.V340fsX21, RefSeq: NM_001126335)。両親を解析したところ、変異は父由来であり、父親でヘテロ接合、患者でホモ接合であった。また、患者の尿 DNA の解析でも同じ変異を認めた。モザイク率は、末梢血 DNA で 91%、尿 DNA で 76%であった。以上より、本症例は高モザイク率の GWpUPD であり、GWpUPD 細胞では父由来 *SLC7A9* の変異がホモ接合になっているため、BWS とシスチン尿症を発症したと考えられた。

本症例は、GWpUPD で父由来劣性遺伝子変異が臨床症状に影響することを初めて明らかにするとともに、BWS の解析で pUPD を見出した際には他の染色体の pUPD の解析を行うことが重要であることを示している。

5) 既知の異常を認めない症例の次世代シーケンサーを用いたゲノム解析

既知の遺伝子異常を認めない BWS 患者 38 例を whole exome sequencing 解析したところ 8 例に遺伝子変異が見つかった。内訳は

BWS 原因遺伝子 *CDKN1C* 変異が 1 例、Sotos 症候群原因遺伝子 *NSD1* 変異が 2 例、Simpson-Golabi-Behmel 症候群原因遺伝子 *GPC3* 変異が 5 例であった。*CDKN1C* 変異は、サンガー法で見逃していた症例をエクソーム解析で同定したものである。Sotos 症候群と Simpson-Golabi-Behmel 症候群の原因遺伝子変異が見いだされた。これらの疾患は BWS の鑑別診断であり、症状が BWS とオーバーラップしている。類似する他疾患が、臨床的に BWS と診断されていたためと考えられる。

2. SS の解析

1) エピゲノム異常の解析

MassARRAY と pyrosequencing で 33 カ所のインプリント DMR のメチル化を解析した。SS 患者 31 例中 26 例 (84%) で少なくとも一カ所以上の DMR で異常低メチル化を認めた。また、SS 症例の約半数で *IGF2*-DMR0 と *IG*-DMR-GC6 が異常低メチル化を示すことを見いだした。

2) DNA 低メチル化 DMR と遺伝子発現量の解析

5-Aza-CdR 処理により、*IGF2*-DMR0 と *IG*-DMR-GC6 で脱メチル化が誘導され、*IGF2*-DMR0 で制御されるインプリント遺伝子 *IGF2* は 5-6 倍程度、*IG*-DMR-CG6 で制御されるインプリント遺伝子 *MEG3* は数百倍、*MEG8* は数十倍、発現量が増加した。

D. 考察

1. BWS の解析

患児・家族に遺伝子解析の提供を継続することを考えると、無償のまま続けることは困難である。当研究室の遺伝子解析の費用はトリオ解析で 5 万円であり、解析にかかる消耗品の実費である。有償解析移行により年間の解析症例数は減少したが、遺伝子解析のニーズには応えられていると考える。

遺伝子解析の結果、腫瘍発生頻度が高い *H19*DMR-GOM と *patUPD* が合わせて約 30% を占めた。胎児性腫瘍のリスク判定および腫瘍の早期発見を診療に反映させるために遺伝子解析は有用であることが明らかである。

配偶子形成過程でメチル化が確立したインプリント DMR は、受精後の発生初期におけ

るダイナミックなメチル化の変化に対して抵抗性を示すが、一部の BWS では受精直後の着床前に *KvDMR1* の脱メチル化が生じると考えられている。MMDs を示す *KvDMR1*-LOM 症例では、この *KvDMR1* の脱メチル化がおこる際に他の *mat* DMR でも脱メチル化が起こりやすいと考えられた。メチル化異常を示した DMR の塩基配列に異常がなかったことから、少なくとも DMR 自身の変異が MMDs の原因ではないことが示された。また、少なくとも 15% 程度のメチル化異常が生じるとインプリント遺伝子は片アレル発現から両アレル発現に変化することが示唆された。

GWpUPD モザイク症例は、*patUPD* モザイク症例中の 19% に存在することが明らかとなった。また、GWpUPD モザイク症例では発達障害、心奇形、腫瘍を高頻度に合併することも明らかとなった。これらの症状は、組織毎のモザイク率、他のインプリント座位のメチル化状態、および父由来の常染色体劣性遺伝病原因遺伝子の変異の影響を受けると考えられる。実際、シスチン尿症を合併した症例は、*SLC7A9* の変異を父から受け継ぎホモ接合となっていた。本症例は、GWpUPD モザイク症例において父由来の劣性遺伝子変異が表現型に影響することを実証した最初の症例である。GWpUPD モザイク症例では、エクソーム解析により劣性遺伝子変異の表現型への影響を明らかにできる可能性がある。また、GWpUPD モザイク症例は、腫瘍発生頻度も 81% (17/21) と高い値を示した。一方、部分 *patUPD* モザイク症例は 16% (4/25) であった。一般に、*patUPD* モザイク症例の腫瘍発生頻度は 25% 以上といわれているが、これらの症例は必ずしも他の染色体の *patUPD* について解析されているわけではない。*patUPD* モザイク症例の中には、高率に腫瘍を発生する GWpUPD モザイク症例が比較的高い割合で存在するため、*patUPD* モザイク症例の腫瘍発生頻度が見かけ上高くなっていると考えられる。しかし、部分 *patUPD* モザイク症例の腫瘍発生頻度は 16% と依然として高いことも事実であるため、症例の遺伝子解析を行い BWS 発症原因のタイプを確定することが重要であることに変わりはない。一方で、*patUPD* モザイク症例の場合には他の染

色体の patUPD についても積極的に解析すべきと考えられる。

既知の異常を認めない症例のエクソーム解析では、BWS の鑑別診断である Sotos 症候群と Simpson-Golabi-Behmel 症候群の原因遺伝子変異が見いだされた。遺伝子解析を行う際には遺伝専門医等が関わって正確な臨床診断が必要であることを示している。

2. SS の解析

インプリント DMR のメチル化解析により、84%の症例の DMR で低メチル化を認め、特に *IGF2-DMR0* と *IG-DMR-GC6* が高頻度に低メチル化を示した。これらの DMR の低メチル化は、我々の仮説の通りに、*NSD1* のハプロ不全により *DNMT3A* によるメチル化が不完全であったためと推測される。インプリント遺伝子 *IGF2* は増殖因子をコードし、その過剰発現は過成長を呈する BWS を惹起することから、SS の過成長と関連する可能性が示唆された。一方、*IG-DMR-CG6* の低メチル化は精神発達遅滞を呈する Temple 症候群で認められることから、SS の精神遅滞と関連する可能性が示唆された。

E. 結論

過成長を主徴とする奇形症候群として、BW と SS の遺伝子解析を行った。BWS の有償遺伝子解析は国内の患児・家族のニーズに応じて今後も解析を続け臨床現場にフィードバックしていきたい。MMDs 症例の存在と MMDs による遺伝子発現異常を明らかにした。また、patUPD モザイク症例中の GWpUPD モザイクの頻度と GWpUPD モザイクの特徴的臨床症状を明らかにした。さらに、既知の異常のない BWS 症例中に他疾患の原因遺伝子変異を見いだした。遺伝専門医等が関わった正確な臨床診断の必要を示している。

SS では、過成長の原因となりうる DMR のメチル化異常と遺伝子発現増加を同定した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ohnishi K, Semi K, Yamamoto T, Shimizu M, Tanaka A, Mitsunaga K, Okita K, Osafune K, Arioka Y, Maeda T, Soejima H, Moriwaki H, Yamanaka S, Woltjen K, Yamada Y. Premature termination of

reprogramming *in vivo* leads to cancer development through altered epigenetic regulation. *Cell*, 156(4):663–677, 2014

- 2) Court F, Tayama C, Romanelli V, Martin-Trujillo A, Iglesias-Platas I, Okamura K, Sugahara N, Simón C, Moore H, Harness JV, Keirstead H, Sanchez-Mut JV, Kaneki E, Lapunzina P, Soejima H, Wake N, Esteller M, Ogata T, Hata K, Nakabayashi K, Monk D. Genome-wide parent-of-origin DNA methylation analysis reveals the intricacies of the human imprintome and suggests a germline methylation independent establishment of imprinting. *Genome Res*, 24(4):554–69, 2014
- 3) Higashimoto K, Jozaki K, Kosho T, Matsubara K, Fuke T, Yamada D, Yatsuki H, Maeda T, Ohtsuka Y, Nishioka K, Joh K, Koseki H, Ogata T, Soejima H. A novel de novo point mutation of the OCT-binding site in the *IGF2/H19*-imprinting control region in a Beckwith-Wiedemann syndrome patient. *Clin Genet*, 86(6):539–544, 2014
- 4) Maeda T, Higashimoto K, Jozaki K, Yatsuki H, Nakabayashi K, Makita Y, Tonoki H, Okamoto N, Takada F, Ohashi H, Migita M, Kosaki R, Matsubara K, Ogata T, Matsuo M, Hamasaki Y, Ohtsuka Y, Nishioka K, Joh K, Mukai T, Hata K, Soejima H. Comprehensive and quantitative multilocus methylation analysis reveals the susceptibility of specific imprinted differentially methylated regions (DMRs) to aberrant methylation in Beckwith-Wiedemann syndrome with epimutations. *Genet Med*, 16(12):903–912, 2014
- 5) Takama Y, Kubota A, Nakayama M, Higashimoto K, Jozaki K, Soejima H. Fibroadenoma in Beckwith–Wiedemann syndrome with paternal uniparental disomy of chromosome 11p15.5. *Pediatr Int*, 56(6):931–934, 2014
- 6) 大場隆、片渕秀隆、副島英伸. 間葉性異形成胎盤 Placental mesenchymal dysplasia (PMD) の診断と原因遺伝子. *病理と臨床*, 32(5):535–540, 2014
- 7) 副島英伸. インプリンティング疾患のエピジェネティクス. 監修: 畑田出穂・久保田健夫, エピジェネティクスの産業応用、シーエムシー出版、東京、2014, 266–279

- 8) 東元健、副島英伸. Beckwith-Wiedemann 症候群、別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No.29 神経症候群 (第2版) IV-その他の神経疾患を含めて-, 日本臨牀社、大阪、2014、498-501
- 9) 前田寿幸、副島英伸. Silver-Russell 症候群別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No.29 神経症候群 (第2版) IV-その他の神経疾患を含めて-, 日本臨牀社、大阪、2014、685-688
- 10) Ohtsuka Y, Higashimoto K, Sasaki K, Jozaki K, Yoshinaga H, Okamoto N, Takama Y, Kubota A, Nakayama M, Yatsuki H, Nishioka K, Joh K, Mukai T, Yoshiura KI, *Soejima H. Autosomal recessive cystinuria caused by genome-wide paternal uniparental isodisomy in a patient with Beckwith-Wiedemann syndrome. *Clin Genet*, 88(3):261-266, 2015
- 11) 東元健、副島英伸. Beckwith-Wiedemann 症候群 (BWS). 臨床画像. 31(10 増刊号):189-191, 2015
- 12) 東元健、副島英伸. Beckwith-Wiedemann syndrome. 日本臨床 家族性腫瘍学—家族性腫瘍の最新研究動向—. 73(増刊号 6):59-63, 2015
- 13) Ohtsuka Y, Higashimoto K, Oka T, Yatsuki H, Jozaki K, Maeda T Kawahara K, Hamasaki Y, Matsuo M, Nishioka K, Joh K, Mukai T, *Soejima H. Identification of consensus motifs associated with mitotic recombination and clinical characteristics in patients with paternal uniparental isodisomy of chromosome 11. *Hum Mol Genet*. 25(7):1406–1419, 2016
- 14) Rumbajan JM, Yamaguchi Y, Nakabayashi K, Higashimoto K, Yastuki H, Nishioka K, Matsuoka K, Aoki S, Toda S, Takeda S, Seki H, Hatada I, Hata K, Soejima H*, Joh K*. The *HUS1B* promoter is hypomethylated in the placentas of low-birth-weight infants. *Gene*, 583(2):141-146, 2016
- 15) Ito Y, Maehara K, Kaneki E, Matsuoka K, Sugahara N, Miyata T, Kamura H, Yamaguchi Y, Kono A, Nakabayashi K, Migita O, Higashimoto K, Soejima H, Okamoto A, Nakamura H, Kimura T, Wake N, Taniguchi T, Hata K. Novel Nonsense Mutation in the *NLRP7* Gene Associated with Recurrent Hydatidiform Mole. *Gynecol Obstet Invest*, 81(4):353-358, 2016
- 16) 大塚泰史、副島英伸. モザイク病、インプリンティング. 腎と透析. 82(3):356-362, 2017
2. 学会発表
- 1) 前田寿幸. Beckwith-Wiedemann 症候群におけるインプリント DMR のマルチローカスメチル化解析. 第 69 回佐賀小児科地方会 2014.4.5. 佐賀
- 2) 大塚泰史. Beckwith-Wiedemann 症候群における片親性父性ダイソミーの遺伝学多様性と臨床症状との関連. 第 69 回佐賀小児科地方会 2014.4.5. 佐賀
- 3) 中林一彦、Court Franck、田山千春、Romanelli Valeria、副島英伸、和氣徳夫、Esteller Manel、緒方勤、秦健一郎、Monk David. Genome-wide parent-of-origin DNA methylation analysis reveals the intricacies of the human imprintome and suggests a germline methylation independent control of imprinting in the placenta. 第 8 回日本エピジェネティクス研究会年会 2014.5.25-27. 東京大学 (抄録集 p46, ポスターP-7)
- 4) 西岡憲一、Hitomi Miyazaki, Ken Higashimoto, Yukari Yada, Takaho A. Endo, Jafar Sharif, Manabu Nakayama, Hidenobu Soejima, Haruhiko Koseki, Susumu Hirose. Ash11 methylates Lys36 of histone H3 independently of transcriptional elongation to counteract Polycomb silencing. 第 8 回日本エピジェネティクス研究会年会 2014.5.25-27. 東京大学 (抄録集 p55, ポスターP-26)
- 5) 前田寿幸、Rumbajan Janette Mareska、東元 健、中林一彦、八木ひとみ、秦健一郎、城圭一郎、副島英伸. Beckwith-Wiedemann 症候群と肝芽腫における multiple methylation defect の解析. 第 8 回日本エピジェネティクス研究会年会 2014.5.25-27. 東京大学 (抄録集 p83, ポスターP-81)
- 6) 副島英伸、Rumbajan Janette Mareska、畑田出穂、中林一彦、秦健一郎、青木茂久、関博之、竹田省、城圭一郎. Small for gestational age (SGA) 胎盤のゲノムワイド DNA メチル化解析. 日本人類遺伝学会第 59 回大会

- 2014.11.19-22. 東京 (2P-016 プログラム・抄録集 p343)
- 7) Maeda T, Mareska RJ, Higashimoto K, Yatsuki H, Nishioka K, Joh K, Soejima H. Comprehensive and quantitative multilocus methylation analysis in Beckwith-Wiedemann syndrome and hepatoblastoma. Clinical Epigenetics Society 5th International Meeting. 2015.3.5-6. Düsseldorf, Germany
 - 8) 長嶋一昭、田中大祐、東元 健、八木ひとみ、杉崎 和、田原 裕美子、副島英伸、稲垣暢也. Beckwith-Wiedemann 症候群における新生児期低血糖合併機序の検討. 第 112 回日本内科学会総会 2015.4.10-12 京都
 - 9) Aoki S, Ohba T, Okajima M, Higashimoto K, Soejima H, Katabuchi H. Clinical and histopathological features of placental mesenchymal dysplasia. The 6th Asan-Kumamoto Joint Symposium. 2015.5.23. Kumamoto
 - 10) 前田寿幸、城崎幸介、八木ひとみ、東元 健、松尾宗明、副島英伸. Beckwith-Wiedemann 症候群エピ変異症例におけるインプリント DMR の包括的メチル化解析. 第 57 回日本小児神経学会学術集会 2015.5.28-30. 帝国ホテル大阪
 - 11) 吉村 歩、松原理沙、田中秀門、今市悠太郎、吉田悟、荻田薫、野村武雅、側島健宏、松下博亮、白井憲司、南野初香、元重京子、木部哲也、東元健、副島英伸. Beckwith-Wiedemann 症候群と診断した 1 絨毛膜 2 羊膜性双胎の一女兒例. 第 137 回日本小児科学会静岡地方会 2015.6.7. 静岡県職員会館
 - 12) Koganebuchi K, Nakagome S, Mano S, Ishizaki N, Kawamura S, Kimura R, Ishida H, Joh K, Fujimoto K, Soejima H, Sato K, Yasui Y, Kumabe T, Fujii K, Akiyama T, Ogawa M, Hanihara T, Oota H. An evolutionary study of the RNF213 gene associated with Moyamoya disease in the people of the Japanese archipelago. Annual meeting of the Society for Molecular Biology and Evolution. 2015.7.12-16. Vienna, Austria
 - 13) 副島英伸. シスチン尿症を伴うゲノムワイド父性片親性ダイソミー症例の遺伝子解析. 第 22 回日本遺伝子診療学会大会. 2015.7.17-19. かながわ労働プラザ
 - 14) 青木早織、東元健、樋高秀憲、大塚泰史、三嶋博之、吉浦孝一郎、大場隆、片渕秀隆、副島英伸. 間葉性異形成胎盤におけるインプリント DMR のエピジェノタイプ変化. 第 22 回遺伝性疾患に関する出生前診断研究会 2015.10.3. 九州大学
 - 15) 青木早織、東元健、樋高秀憲、渡邊英孝、大塚泰史、三嶋博之、吉浦孝一郎、八木ひとみ、西岡憲一、城圭一郎、大場隆、片渕秀隆、副島英伸. 間葉性異形成胎盤のゲノム・エピゲノム解析. 日本人類遺伝学会第 60 回大会 2015.10.14-17. 東京 (
 - 16) 大塚泰史、岡岳彦、川原弘三、八木ひとみ、東元健、副島英伸. Beckwith-Wiedemann 症候群の原因となる片親性父性ダイソミーの切断点領域の解析. 日本人類遺伝学会第 60 回大会 2015.10.14-17. 東京 (
 - 17) 樋高秀憲、東元健、青木早織、渡邊英孝、八木ひとみ、西岡憲一、城圭一郎、前田寿幸、古賀靖大、岩切龍一、能城浩和、藤本一眞、副島英伸. 大腸癌におけるインプリント DMR の包括的メチル化解析. 日本人類遺伝学会第 60 回大会 2015.10.14-17. 東京
 - 18) 青木早織、東元健、樋高秀憲、渡邊英孝、大塚泰史、三嶋博之、吉浦孝一郎、八木ひとみ、西岡憲一、城圭一郎、大場隆、片渕秀隆、副島英伸. 間葉性異形成胎盤の分子遺伝学的解析. 第 23 回日本胎盤学会学術集会 2015.11.5-6. 東京
 - 19) Hidaka H, Higashimoto K, Takara Y, Takedomi H, Okamoto N, Kawakubo H, Yamamoto K, Yamanouchi K, Koga Y, Iwakiri R, Noshiro H, Fujimoto K, Soejima H. Comprehensive methylation analysis of imprinting-associated differentially methylated regions in colorectal cancer. 24th United European Gastroenterology Week. 2016.10.15-19. Vienna, Austria
 - 20) Hidaka H, Higashimoto K, Aoki S, Watanabe H, Yatsuki H, Nishioka K, Joh K, Maeda T, Koga Y, Iwakiri R, Noshiro H, Fujimoto K, Soejima H. Comprehensive methylation analysis of imprinting-associated differentially methylated regions

- in colorectal cancer. The 13th International Congress of Human Genetics. 2016.4.3-7. Kyoto International Conference Center, Japan
- 21) Aoki S, Higashimoto K, Hidaka H, Watanabe H, Ohtsuka Y, Mishima H, Yoshiura KI, Yatsuki H, Nishioka K, Joh K, Ohba T, Katabuchi H, Soejima H. Aberrant methylation at imprinted DMRs is associated with placental mesenchymal dysplasia. The 13th International Congress of Human Genetics. 2016.4.3-7. Kyoto International Conference Center, Japan
- 22) Okamoto N, Miya F, Nishioka K, Soejima H, Tsunoda T, Kato M, Saitoh S, Yamasaki M, Kanemura Y, Kosaki K. Novel MCA/ID syndrome with ASH1L mutation. The 13th International Congress of Human Genetics. 2016.4.3-7. Kyoto International Conference Center, Japan
- 23) 長崎啓祐、東元健、相馬規子、今村勝、齋藤昭彦、副島英伸。DIS3L2 複合ヘテロ変異を同定した長期生存 Perlman 症候群の 1 例。第 39 回日本小児遺伝学会学術集会 2016.12.9-10. 慶應義塾大学三田キャンパス
- 24) 渡邊英孝、東元健、三宅紀子、前田寿幸、樋高秀憲、青木早織、八木ひとみ、西岡憲一、城圭一郎、松本直通、副島英伸。ソトス症候群とベックウィズ・ビーデマン症候群でオーバーラップする表現型の原因探索。第 39 回日本小児遺伝学会学術集会 2016.12.9-10. 慶應義塾大学三田キャンパス
- 25) 堀いくみ、河村理恵、中林一彦、家田大輔、大橋圭、根岸豊、服部文子、杉尾嘉嗣、涌井敬子、黒澤健司、秦健一郎、副島英伸、齋藤伸治。CTCF 遺伝子欠失を認めた 2 女児の臨床的および遺伝学的検討。第 39 回日本小児遺伝学会学術集会 2016.12.9-10. 慶應義塾大学三田キャンパス
- 26) 渡邊英孝、東元健、三宅紀子、前田寿幸、樋高秀憲、青木早織、八木ひとみ、西岡憲一、城圭一郎、森田純代、堀居拓郎、木村美香、畑田出穂、松本直通、副島英伸。MSDI ハプロ不全は DNA メチル化インプリント異常と遺伝子発現異常を惹起する。第 39 回日本分子生物学会年会 2016.11.30-12.2. パシフィコ横浜
- 27) 樋高秀憲、東元健、古賀靖大、副島英伸。大腸癌におけるインプリント DMR の包括的メチル化解析 (Comprehensive methylation analysis of imprinting-associated differentially methylated regions in colorectal cancer)。第 75 回日本癌学会学術総会 2016.10.6-8. パシフィコ横浜
- 28) 青木早織、東元健、樋高秀憲、大塚泰史、渡邊英孝、三嶋博之、吉浦孝一郎、大場隆、片渕秀隆、副島英伸。間葉性異形成胎盤のゲノム・エピゲノム解析。第 10 回日本エピジェネティクス研究会年会 2016.5.19-20. 千里ライフサイエンスセンター
- 29) 樋高秀憲、東元健、青木早織、渡邊英孝、前田寿幸、古賀靖大、岩切龍一、能城浩和、藤本一眞、副島英伸。大腸癌におけるインプリント DMR の包括的メチル化解析。第 10 回日本エピジェネティクス研究会年会 2016.5.19-20. 千里ライフサイエンスセンター
- 30) 東元健、八木ひとみ、副島英伸。DNA メチル化異常不一致を示す一卵性 2 絨毛膜 2 羊膜双胎の Beckwith-Wiedemann syndrome。第 23 回遺伝性疾患に関する出生前診断研究会 2016.9.24. 長崎大学医学部良順会館
- 31) 青木早織、東元健、樋高秀憲、大塚泰史、渡邊英孝、三嶋博之、吉浦孝一郎、八木ひとみ、西岡憲一、城圭一郎、大場隆、片渕秀隆、副島英伸。間葉性異形成胎盤のゲノム・エピゲノム解析。三大学次世代コンソーシアム 2016.2.13. 熊本大学
- G. 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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
総合研究報告書

歌舞伎症候群に関する研究

研究分担者 吉浦 孝一郎
長崎大学・原爆後障害医療研究所・教授

研究要旨

歌舞伎症候群は、2種類の原因遺伝子、KMT2D 遺伝子と KDM6A、知られている。臨床診断「歌舞伎症候群」における変異陰性例は、の考察のために、真に DNA 変異がないかを詳細に検討した。また、それらの陰性例について新規の原因遺伝子の探索を試みた。それら解析の途上で、歌舞伎症候群のない健常集団での KMT2D 遺伝子と KDM6A のミスセンスアレル頻度を算定し、両親の協力が得られない場合に集団内で稀なミスセンス変異のみが見つかったときの取扱について、検討を加えた。

研究協力者

氏名：三嶋博之
所属機関：長崎大学原爆後障害医療研究所
職名：助教

A. 研究目的

研究目的は、歌舞伎症候群原因遺伝子として KMT2D 遺伝子と KDM6A 遺伝子の2個が同定されている。これらの遺伝子の変異解析では、変異が認められない症例が約10%で存在している。ハイブリダイゼーションキャプチャー法による変異スクリーニング法を開発し、同遺伝子のイントロン、プロモーターも含めた網羅的な変異解析と構造異常探索・変異陰性の確定作業を実施した。真の変異陰性例の患者でトリオ家系について全ゲノム解析によって共通の変異探索により新規歌舞伎症候群原因遺伝子の探索を主たる目的とした。また、ハイブリダイゼーションキャプチャー法による変異解析を一般健常集団に実施し、歌舞伎症候群患者でミスセンス変異が見つかった場合の条件付き確率算出を副次的な目的とした。

B. 研究方法

1) KMT2D と KDM6A 遺伝子変異解析

KMT2D 遺伝子はエクソン 54 個から構成され、イントロンと UTR を含めて約 36 kilobase pair (kb) にわたり、12q13.12 上に存在している。KMT2D 遺伝子のイントロン、プロモーターも含めて網羅的な変異解析と構造異常探索を行った。

KDM6A 遺伝子は、エクソン 29 個から構成され、イントロンと UTR を含めて約 240 kb にわたり、Xq11.3 上に存在している。KDM6A 遺伝子はゲノム構造が大きいためにイントロン、プロモーターは塩基配列決定対象には含めず、コーディングエクソンのみの網羅的な変異解析と欠失/重複検出を行った。

塩基配列決定対象領域ゲノム DNA の濃縮は、Roche 社の SeqCap EZ Choice Library にて行った。本法は、DNA bait とよばれる biotin-label した 55-105bp の合成 DNA オリゴヌクレオチドと患者 DNA から調製したライブラリーを hybridization 法によって雑種形成させ、biotin-avidin 反応によって bait DNA を回収して、目的領域を選択的に濃縮する。ゲノム DNA は、KAPA High-Throughput Library Preparation Kit にて、両側にアダプターを ligation して次世代シーケンサー解析用 DNA ライブラリーを作成し (Illumina 社用 HiSeq2500 解析用)、次世代シーケンサー (Illumina HiSeq2500) で塩基配列を決定した。解析対象は、これまでのキャピラリーシーケンサーによる変異解析により変異が無いとされた 16 名の歌舞伎症候群患者と 409

名の歌舞伎症候群とは無関係の別疾患（ほぼ一般集団）409名の解析を実施した。

2) 既知変異陰性2トリオの全ゲノム解析

2トリオについて Illumina 社の HiSeq を用いて塩基配列情報を取得した。得られたデータは、Novoalign ソフトウェアパッケージにより参照ヒトゲノム配列 hg38 へマッピングを行った。参照配列として東北メディカル・メガバンクが公開している日本人デコイ配列 (JRGv1) も併せて使用した。また同パッケージにて塩基品質値補正、データ整理および duplicate シーケンス除去を行い BAM ファイルを得た。さらに Genome Data Toolkit (GATK) を用いて、depth 計測および単塩基変化 (SNV)・挿入欠失 (indel) の検出を行い、VCF ファイルを得た。VCF ファイルから de novo 変異で QUAL 値>300, GQ 値≥90 を指標として pick up した。検出された de novo 変異は、ANNOVAR ソフトウェアパッケージによって注釈付けした。ゲノム上の segmental duplication 領域（両端 500bp をのぞく）は解析から除外した。

(倫理面への配慮)

解析に用いた試料群は、インフォームド・コンセントを得て解析を実施している。解析に関するゲノム研究倫理審査は、長崎大学においてなされた。

C. 研究結果

これまでのキャピラリーシーケンス結果陰性、exome 解析結果陰性の歌舞伎症候群試料 16 例は、KMT2D と KDM6A 遺伝子塩基変異および欠失/重複のコピー数変化は検出されなかった。

409 名の“ほぼ”一般集団の解析から、一般集団内に無い塩基変異が KMT2D に 17 種類、KDM6A に 1 種類存在した。これらの変異について個別にキャピラリーシーケンサーによる確認作業は実施していないが、QUAL 値が高いことから、実際に存在していることが高い確率で推察できる。

Target resequencing および exome 解析でもゲノム変異が特定出来なかった 2 例について両親を含めたトリオ解析を実施した。全ゲノムの解析対象領域 3,088,269,832 bp (hg38 における chr1-22, X, Y) について、

平均 depth は、第一家系 (KT 家系) について 29.93x、第二家系 (SK8 家系) について 30.00x であった。全ゲノムを対象としたとき検出された de novo 変化は、KT 家系では 43,978 SNV, 17,303 indel であった。SK8 家系では 50,513 SNV, 19,341 indel であった。さらに一般集団 (東北メディカル・メガバンク 2KJPN, 京都大学 HGVD, ExAC, NHLBI-ESP, 1000 ゲノムプロジェクト) での非参照配列塩基頻度 (AAF) が 0.5% を越えず、かつ遺伝子産物のアミノ酸変化を伴うものに絞った。その結果 KT 家系では 52 SNV, 19 indel であり、SK8 家系では 29 SNV, 21 indel であった。2 家系に共通の遺伝子変化は見つからなかった。

D. 考察

歌舞伎症候群が疑われた時に KMT2D と KDM6A の変異解析を実施するが、歌舞伎症候群では、de novo 変異であることが大多数であるからトリオ解析を実施する必要がある。しかし、家族の事情によりトリオ解析を実施できない場合のミスセンス変異の扱いが困難である。

歌舞伎症候群患者一般集団データベースに無い塩基変異が、409 名に KMT2D と KDM6A に 18 種類認められる (確率 $P1=0.044$ (18/400))。歌舞伎症候群でミスセンス変異を持つ確率 ($Pks(m)=0.2$)、一般集団でミスセンス変異を持つ確率

($Pg(m)=0.044$) とすると、ミスセンス変異が認められたときの歌舞伎患者である確率は、 $Pks(m)/(Pks(m)+Pg(m))=0.2/(0.2+0.04)=0.82$ ではあるが、確定診断に至らない。

歌舞伎症候群の診断を受けた患者のミスセンス変異リストと非歌舞伎症候群者のミスセンス変異リストの充実が必要で、今後もデータベースの充実が必要な理由である。遺伝子疾患といえども、症状からの臨床診断が優先されるのであって、明確な臨床クライテリアがある疾患の臨床診断に対して、遺伝子診断は、あくまでも補助的な役割である。

Illumina 社の短配列解析 (short read sequence) は、indel ではない通常の塩基変化に関しては抜群の精度を誇り、GATK が算出する変異存在に関する統計学的な信

頼性の指標 (QUAL 値, GQ 値) が十分に機能する。したがって, de novo として選択されたうち KT 家系の 9 SNV, SK8 家系の 3 SNV は, 本物の de novo 変異と考えられる。しかし, KT 家系と SK8 家系の重ね合わせ (overlying) でも共通の変異遺伝子は見つからなかった。

E. 結論

非歌舞伎症候群の一般集団で KMT2D と KDM6A に personal mutation が認められ, (現在の) 一般集団に報告の無いミスセンス変異が歌舞伎症候群の臨床診断を受けた患者は, 患者個人の変異解析だけであっても遺伝子診断から約 82% の確率で歌舞伎症候群と診断できる (条件付き確率)。しかし, truncation type の変異とは異なり確定診断には至らない (ミスセンス変異は十分に臨床診断を補助する結果ではあるが) KMT2D 遺伝子/KDM6A 遺伝子変異陰性歌舞伎症候群例が~10%程度存在していると考えられる。これらの症例で新規原因遺伝子の de novo 変異を想定して, 全ゲノムシーケンス解析を行ったが, 新規原因変異は見つからなかった
KMT2D 遺伝子/KDM6A 遺伝子変異陰性歌舞伎症候群例は, KMT2D 遺伝子/KDM6A 遺伝子領域のエピゲノム異常, 新規原因遺伝子の変異, Illumina の次世代シーケンサーで検出さない, あるいは塩基配列決定自体が行えていない部分の塩基変異/構造異常が考えられる

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Amani D, Khalilnezhad A, Ghaderi A, Niikawa N, Yoshiura KI. Transforming growth factor beta1 (TGFβ1) polymorphisms and breast cancer risk. *Tumour Biol.* 2014 May; 35(5):4757-4764.
- 2) Abe S, Miura K, Kinoshita A, Mishima H, Miura S, Yamasaki K, Hasegawa Y, Higashijima A, Jo O, Yoshida A, Kaneuchi M, Yoshiura K, Masuzaki H. Single human papillomavirus 16 or 52 infection and later cytological findings in Japanese

women with NILM or ASC-US. *J Hum Genet.* 2014 May; 59(5):251-255.

- 3) Miura K, Higashijima A, Miura S, Mishima H, Yamasaki K, Abe S, Hasegawa Y, Kaneuchi M, Yoshida A, Kinoshita A, Yoshiura K, Masuzaki H. Predominantly placenta-expressed mRNAs in maternal plasma as predictive markers for twin-twin transfusion syndrome. *Prenat Diagn.* 2014 Apr; 34(4):345-349.
- 4) Tsurusaki Y, Koshimizu E, Ohashi H, Phadke S, Kou I, Shiina M, Suzuki T, Okamoto N, Imamura S, Yamashita M, Watanabe S, Yoshiura K, Kodera H, Miyatake S, Nakashima M, Saito H, Ogata K, Ikegawa S, Miyake N, Matsumoto N. De novo SOX11 mutations cause Coffin-Siris syndrome. *Nat Commun.* 2014 Jun 2;5:4011. doi: 10.1038/ncomms5011.
- 5) Matsumoto H, Tsuchiya T, Yoshiura K, Hayashi T, Hidaka S, Nanashima A, Nagayasu T. ABCC11/MRP8 Expression in the Gastrointestinal Tract and a Novel Role for Pepsinogen Secretion. *Acta Histochem Cytochem.* 2014 Jun 28; 47(3):85-94.
- 6) Miura K, Mishima H, Kinoshita A, Hayashida C, Abe S, Tokunaga K, Masuzaki H, Yoshiura KI. Genome-wide association study of HPV-associated cervical cancer in Japanese women. *J Med Virol.* 2014 Jul;86(7):1153-1158.
- 7) Miura K, Hasegawa Y, Abe S, Higashijima A, Miura S, Mishima H, Kinoshita A, Kaneuchi M, Yoshiura K, Masuzaki H. Clinical applications of analysis of plasma circulating complete hydatidiform mole pregnancy-associated miRNAs in gestational trophoblastic neoplasia: A preliminary investigation. *Placenta.* 2014 Sep; 35(9):787-789.
- 8) Miura K, Morisaki S, Abe S, Higashijima A, Hasegawa Y, Miura S, Tateishi S, Mishima H, Yoshiura K, Masuzaki H. Circulating levels of maternal plasma cell-free pregnancy-associated placenta-specific microRNAs are associated with

- placental weight. *Placenta*. 2014 Oct; 35(10):848-851.
- 9) Nagata E, Kano H, Kato F, Yamaguchi R, Nakashima S, Takayama S, Kosaki R, Tonoki H, Mizuno S, Watanabe S, Yoshiura KI, 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 Oct 21; 9(1):125.
 - 10) Kaname T, Ki CS, Niikawa N, Baillie GS, Day JP, Yamamura KI, Ohta T, Nishimura G, Mastuura N, Kim OH, Sohn YB, Kim HW, Cho SY, Ko AR, Lee JY, Kim HW, Ryu SH, Rhee H, Yang KS, Joo K, Lee J, Kim CH, Cho KH, Kim D, Yanagi K, Naritomi K, Yoshiura KI, Kondoh T, Nii E, Tonoki H, Houslay MD, Jin DK. Heterozygous mutations in cyclic AMP phosphodiesterase-4D (PDE4D) and protein kinase A (PKA) provide new insights into the molecular pathology of acrodysostosis. *Cell Signal*. 2014 Nov; 26(11): 2446-2459.
 - 11) Morisaki S, Miura K, Higashijima A, Abe S, Miura S, Hasegawa Y, Yoshida A, Kaneuchi M, Yoshiura KI, Masuzaki H. Effect of labor on plasma concentrations and postpartum clearance of cell-free, pregnancy-associated, placenta-specific microRNAs. *Prenat Diagn*. 2015 Jan; 35(1): 44-45.
 - 12) Miura K, Higashijima A, Hasegawa Y, Abe S, Miura S, Kaneuchi M, Yoshiura KI, Masuzaki H. Circulating levels of maternal plasma cell-free miR-21 are associated with maternal body mass index and neonatal birth weight. *Prenat Diagn*. 2015 May; 35(5): 509-511.
 - 13) Miura K, Higashijima A, Mishima H, Miura S, Kitajima M, Kaneuchi M, Yoshiura K, Masuzaki H. Pregnancy-associated microRNAs in plasma as potential molecular markers of ectopic pregnancy. *Fertil Steril*. 2015 May; 103(5):1202-8.e1.
 - 14) Gohda Y, Oka S, Matsunaga T, Watanabe S, Yoshiura K, Kondoh T, Matsumoto T. Neonatal case of novel KMT2D mutation in Kabuki syndrome with severe hypoglycemia. *Pediatr Int*. 2015 Aug; 57(4):726-8.
 - 15) Oikawa M, Yano H, Matsumoto M, Otsubo R, Shibata K, Hayashi T, Abe K, Kinoshita N, Yoshiura KI, Nagayasu T. A novel diagnostic method targeting genomic instability in intracystic tumors of the breast. *Breast Cancer*. 2015 Sep; 22(5): 529-535.
 - 16) Ohtsuka Y, Higashimoto K, Sasaki K, Jozaki K, Yoshinaga H, Okamoto N, Takama Y, Kubota A, Nakayama M, Yatsuki H, Nishioka K, Joh K, Mukai T, Yoshiura KI, Soejima H. Autosomal recessive cystinuria caused by genome-wide paternal uniparental isodisomy in a patient with Beckwith-Wiedemann syndrome. *Clin Genet*. 2015 Sep; 88(3): 261-266.
 - 17) Tomoshige K, Matsumoto K, Tsuchiya T, Oikawa M, Miyazaki T, Yamasaki N, Mishima H, Kinoshita A, Kubo T, Fukushima K, Yoshiura KI, Nagayasu T. Germline mutations causing familial lung cancer. *J Hum Genet*. 2015 Oct; 60(10): 597-603.
 - 18) Tamura S, Higuchi K, Tamaki M, Inoue C, Awazawa R, Mitsuki N, Nakazawa Y, Mishima H, Takahashi K, Kondo O, Imai K, Morio T, Ohara O, Ogi T, Furukawa F, Inoue M, Yoshiura KI, Kanazawa N. Novel compound heterozygous DNA ligase IV mutations in an adolescent with a slowly-progressing radiosensitive-severe combined immunodeficiency. *Clin Immunol*. 2015 Oct; 160(2): 255-260.
 - 19) Hasegawa Y, Miura K, Higashijima A, Abe S, Miura S, Yoshiura KI, Masuzaki H. Increased Levels of Cell-Free miR-517a and Decreased Levels of Cell-Free miR-518b in Maternal Plasma Samples From Placenta

- Previa Pregnancies at 32 Weeks of Gestation. *Reprod Sci.* 2015 Dec; 22(12): 1569-1576.
- 20) Nikitski A, Rogounovitch T, Bychkov A, Takahashi M, Yoshiura KI, Mitsutake N, Kawaguchi T, Matsuse M, Drozd VM, Demidchik YE, Nishihara E, Hirokawa M, Miyauchi A, Rubanovich AV, Matsuda F, Yamashita S, Saenko VA. Genotype analyses in the Japanese and Belarusian populations reveal independent effects of rs965513 and rs1867277 but do not support the role of FOXE1 polyalanine tract length in conferring risk for papillary thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2016 Feb;27(2): 224-235.
- 21) Uchiyama Y, Nakashima M, Watanabe S, Miyajima M, Taguri M, Miyatake S, Miyake N, Saitsu H, Mishima H, Kinoshita A, Arai H, Yoshiura K, Matsumoto N. Ultra-sensitive droplet digital PCR for detecting a low-prevalence somatic GNAQ mutation in Sturge-Weber syndrome. *Sci Rep.* 2016 Mar 9;6:22985.
- 22) Koga T, Migita K, Sato S, Umeda M, Nonaka F, Kawashiri SY, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Ueki Y, Masumoto J, Agematsu K, Yachie A, Yoshiura K, Eguchi K, Kawakami A. Multiple Serum Cytokine Profiling to Identify Combinational Diagnostic Biomarkers in Attacks of Familial Mediterranean Fever. *Medicine (Baltimore).* 2016 Apr;95(16): e3449.
- 23) 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 Apr;170(4): 908-917.
- 24) Dateki S, Watanabe S, Nakatomi A, Kinoshita E, Matsumoto T, Yoshiura K, Moriuchi H. Genetic background of hyperphenylalaninemia in Nagasaki, Japan. *Pediatr Int.* 2016 May;58(5): 431-433.
- 25) Mussazhanova Z, Akazawa Y, Matsuda K, Shichijo K, Miura S, Otsubo R, Oikawa M, Yoshiura KI, Mitsutake N, Rogounovitch T, Saenko V, Kozykenova Z, Zhetpisbaev B, Shabdarbaeva D, Sayakenov N, Amantayev B, Kondo H, Ito M, Nakashima M. Association between p53-binding protein 1 expression and genomic instability in oncogenic follicular adenoma of the thyroid. *Endocr J.* 2016 May 31;63(5): 457-467.
- 26) Migita K, Izumi Y, Jiuchi Y, Iwanaga N, Kawahara C, Agematsu K, Yachie A, Masumoto J, Fujikawa K, Yamasaki S, Nakamura T, Ubara Y, Koga T, Nakashima Y, Shimizu T, Umeda M, Nonaka F, Yasunami M, Eguchi K, Yoshiura K, Kawakami A. Familial Mediterranean fever is no longer a rare disease in Japan. *Arthritis Res Ther.* 2016 Jul 30;18: 175.
- 27) Wada H, Matsuda K, Akazawa Y, Yamaguchi Y, Miura S, Ueki N, Kinoshita A, Yoshiura K, Kondo H, Ito M, Nagayasu T, Nakashima M. Expression of Somatostatin Receptor Type 2A and PTEN in Neuroendocrine Neoplasms Is Associated with Tumor Grade but Not with Site of Origin. *Endocr Pathol.* 2016 Sep;27(3): 179-187.
- 28) Konomoto T, Imamura H, Orita M, Tanaka E, Moritake H, Sato Y, Fujimoto S, Harita Y, Hisano S, Yoshiura KI, Nunoi H. Clinical and histological findings of autosomal dominant renal-limited disease with LMX1B mutation. *Nephrology (Carlton).* 2016 Sep;21(9): 765-773.
- 29) Miura K, Mishima H, Yasunami M, Kaneuchi M, Kitajima M, Abe S, Higashijima A, Fuchi N, Miura S, Yoshiura KI, Masuzaki H. A significant association between rs8067378 at 17q12 and invasive cervical cancer originally identified by a genome-wide association study in

- Han Chinese is replicated in a Japanese population. *J Hum Genet.* 2016 Sep;61(9): 793-796.
- 30) Matsuda K, Tateishi S, Akazawa Y, Kinoshita A, Yoshida S, Morisaki S, Fukushima A, Matsuwaki T, Yoshiura KI, Nakashima M. Rapid growth of mitotically active cellular fibroma of the ovary: a case report and review of the literature. *Diagn Pathol.* 2016 Oct 22;11(1): 101.
- 31) Dateki S, Watanabe S, Kinoshita F, Yoshiura KI, Moriuchi H. Identification of 11p14.1-p15.3 deletion probably associated with short stature, relative macrocephaly, and delayed closure of the fontanelles. 2017 Jan;173(1): 217-220.
- 32) Nishitani S, Ikematsu K, Takamura T, Honda S, Yoshiura KI, Shinohara K. Genetic variants in oxytocin receptor and arginine-vasopressin receptor 1A are associated with the neural correlates of maternal and paternal affection towards their child. *Horm Behav.* 2017 Jan;87: 47-56.
- 33) Gordon CT, Xue S, Yigit G, Filali H, Chen K, Rosin N, Yoshiura K-i, Oufadem M, Beck TJ, McGowan R, Magee AC, Altmüller J, Dion C, Thiele H, Gurzau AD, Nürnberg P, Meschede D, Mühlbauer W, Okamoto N, Varghese V, Irving R, Sigaudy S, Williams D, Ahmed SF, Bonnard C, Kong MK, Ratbi I, Fejjal N, Fikri M, Elalaoui SC, Reigstad H, Bole-Feysot C, Nitschké P, Ragge N, Lévy N, Tunçbilek G, Teo ASM, Cunningham ML, Sefiani A, Kayserili H, Murphy JM, Chatdokmaiprai C, Hillmer AM, Wattanasirichaigoon D, Lyonnet S, Magdinier F, Javed A, Blewitt ME, Amiel J, Wollnik B, Reversade B. De novo mutations in SMCHD1 abrogate nasal development. *Nat Genet.* 2017 Feb; 49(2): 249-255.
- 34) Shaw ND, Brand H, Kupchinsky ZA, Bengani H, Plummer L, Jones TI, Erdin S, Williamson KA, Rainger J, Stortchevoi A, Samocha K, Currall BB, Dunican DS, Collins RL, Willer JR, Lek A, Lek M, Nassan M, Pereira S, Kammin T, Lucente D, Silva A, Seabra CM, Chiang C, An Y, Ansari M, Rainger JK, Joss S, Smith JC, Lippincott MF, Singh SS, Patel N, Jing JW, Law JR, Ferraro N, Verloes A, Rauch A, Steindl K, Zweier M, Scheer I, Sato D, Okamoto N, Jacobsen C, Tryggestad J, Chernausek S, Schimmenti LA, Brasseur B, Cesaretti C, García-Ortiz JE, Buitrago TP, Silva OP, Hoffman JD, Mühlbauer W, Ruprecht KW, Loeys BL, Shino M, Kaindl AM, Cho CH, Morton CC, Meehan RR, van Heyningen V, Liao EC, Balasubramanian R, Hall JE, Seminara SB, Macarthur D, Moore SA, Yoshiura KI, Gusella JF, Marsh JA, Graham JM Jr, Lin AE, Katsanis N, Jones PL, Crowley WF Jr, Davis EE, FitzPatrick DR, Talkowski ME. SMCHD1 mutations associated with a rare muscular dystrophy can also cause isolated arhinia and Bosma arhinia microphthalmia syndrome. *Nat Genet.* 2017 Feb; 49(2): 238-248.
2. 学会発表
- 1) 第 18 回小児血液セミナー 平成 26 年 4 月 5 日 (土), ANA クラウンプラザ ホテル福岡. 「小児血液・主要研究における全エクソーム解析の可能性」次世代シーケンサーを用いた疾患解析法～総論, 吉浦孝一郎 (口頭, 国内)
- 2) 第 57 回日本形成外科学会総会・学術集会 平成 26 年 4 月 9 日 (水)～11 日 (金), 長崎ブリックホール. 特別企画「予防的乳房切除の今後」特別企画 1-1 遺伝子診断が医療にもたらすもの, 吉浦孝一郎 (口頭, 国内)
- 3) 平成 26 年度長崎県高等学校理科教育研究会第 55 回定期大会総会, 2014 年 5 月 23 日 (金) 長崎県佐世保北高校. 医学系研究のための高等学校理科から医学部学生教育について
- 4) 第 23 回日本組織適合性学会大会@長崎大学良順会館 ランチョンセミナー 次世代シーケンサーで何が出来るのか 平成 26 年 9 月 14 日 (日), 吉浦孝一郎 (口頭, 国内)

- 5) 第10回広島大学-長崎大学連携研究事業カンファレンス-放射線災害医療の国際教育拠点確立に向けた機関連携事業- 2014年5月31日(土), 場所: 長崎大学良順会館専斎ホール, 長崎. digital PCR を利用した rare variant/mutation 検出法の検討. 渡辺聡, 朝重耕一, 吉浦孝一郎, 三嶋博之, 木下晃 (口頭, 国内)
- 6) 第59回日本人類遺伝学会 2014年11月19日(水)~22日(土), 場所: タワーホール船堀(東京都江戸川区), 東京
- 7) 1B0-1: 家族性肺がんにおける新規責任遺伝子の同定. Novel causative gene of familial non-small cell lung cancer. 朝重耕一, 渡辺聡, 三嶋博之, 木下晃, 松本桂太郎, 及川将弘, 宮崎拓郎, 土谷智史, 山崎直哉, 福島喜代康, 永安武, 吉浦孝一郎 (口頭, 国内)
- 8) 1O1-3: 多発性歯牙腫合併症例を含む SATB2 遺伝子変異症候群の新規変異の同定. Identification of Novel Mutations in Patients with SATB2 Gene Mutation Syndrome without Multiple Odontom. 三嶋博之, 菊入崇, 三古谷忠, 木下晃, 吉浦孝一郎 (口頭, 国内)
- 9) 1O14-2: ddPCR を用い他 McCune-Albright 症候群の GNAS モザイク変異検出の試み. GNAS mosaic mutation detection of the McCune-Albright syndrome with ddPCR. 渡辺聡, 伊達木澄人, 中富明子, 木下晃, 朝重耕一, 木下英一, 三嶋博之, 森内浩幸, 吉浦孝一郎 (口頭, 国内)
- 10) 2O3-2: Panic 障害多発家系例に対する Exome 解析. The molecular analysis of familial Panic disorder. 森本芳郎, 小野慎治, 森貴俊, 黒滝直弘, 吉浦孝一郎, 小澤寛樹 (口頭, 国内)
- 11) 3O4-1: 母体血漿中への妊娠関連胎盤特異的 microRNA の流入量および分娩後の消失速度と陣痛との関連について. Effect of labor on plasma concentrations and postpartum clearance of pregnancy-associated, plasma-specific microRNA. 森崎慎太郎, 三浦清徳, 東島愛, 阿部修平, 三浦生子, 長谷川ゆり, 吉田敦, 金内優典, 吉浦孝一郎, 増崎英明 (口頭, 国内)
- 12) 3O4-2: 母体血と比較して胎児血で高発現する microRNA の同定. Identification of highly expressed microRNAs in fetal blood cells compared maternal blood cells. 東島愛, 三浦清徳, 三嶋博之, 木下晃, 塚本大空, 阿部修平, 長谷川ゆり, 吉田敦, 吉浦孝一郎, 増崎英明 (口頭, 国内)
- 13) 3O4-3: 母体血漿中 miR-517a および miR518b は前置胎盤に対する帝王切開時の出血量に関連する. miR-517a and miR518b in maternal plasma as a predictive marker for the hemorrhage volume in placenta previa at delivery. 長谷川ゆり, 三浦清徳, 東島愛, 阿部修平, 三浦生子, 吉田敦, 金内優典, 吉浦孝一郎, 増崎英明 (口頭, 国内)
- 14) 3O4-4: 母体血漿中 cell-free microRNA 流入量と母体の body mass index および新生児出生体重との関連. Circulating levels of maternal plasma cf-miR-21 are associated with maternal body mass index and neonatal birth weight. 渕直樹, 三浦清徳, 東島愛, 長谷川ゆり, 阿部修平, 三浦生子, 村上優子, 三嶋博之, 木下晃, 金内優典, 吉浦孝一郎, 増崎英明 (口頭, 国内)
- 15) 3O4-5: 相胎間輸血症候群発症予測における母胎血漿中胎盤特異的 cell-free mRNA の有用性に関する検討. Predominantly placenta-expressed mRNAs in maternal plasma as predictive markers for twin-twin transfusion syndrome. 村上優子, 三浦清徳, 東島愛, 長谷川ゆり, 阿部修平, 三浦生子, 三嶋博之, 木下晃, 金内優典, 吉浦孝一郎, 増崎英明 (口頭, 国内)
- 16) 3O11-4: NILM/ASC-US 例における HPV-16 単独感染群と HPV-52 単独感染群の細胞診所見の変化. Single human papillomavirus 16 or 52 infection and later cytological findings

- in Japanese women with NILM or ASC-US. 阿部修平, 三浦清徳, 三浦生子, 山崎健太郎, 長谷川ゆり, 東島愛, 吉田 敦, 金内優典, 吉浦孝一郎, 増崎英明 (口頭, 国内)
- 17) 平成 27 年度広島大学・長崎大学連携研究カンファランス 2015 年 6 月 6 日 (土), 場所: 広島大学基礎・社会医学棟 2 階セミナー室 2, 広島 自己炎症疾患の遺伝子解析 木下晃, 吉浦孝一郎 (口頭, 国内)
- 18) 第 55 回日本先天異常学会学術集会/第 38 回日本小児遺伝学会学術集会, 2015 年 7 月 25 日 (土) ~ 27 日 (月), パシフィコ横浜会議センター
- 19) 日本における 1q 部分重複症候群 26 例の検討. 渡辺 聡, 清水健司, 大橋博文, 小崎里華, 岡本伸彦, 知念安紹, 水野誠司, 道和百合, 塩見夏子, 東田好広, 田代克弥, 七條光市, 湊崎和範, 麻生誠二郎, 松本 正, 福田雅文, 吉浦孝一郎, 近藤達郎 (口頭, 国内)
- 20) デジタル PCR 最先端テクニカルシンポジウム 2015 年 8 月 28 日 (金), 千里ライフサイエンスセンタービル Rare variant 検出限界への挑戦: ddPCR を用いた McCune-Albright 症候群 責任遺伝子 GNAS mosaic 同定の試み. 渡辺 聡, 吉浦孝一郎 (口頭, 国内)
- 21) 第 60 回日本人類遺伝学会 2015 年 10 月 14 日 (水) ~ 17 日 (土), 場所: 京王プラザホテル, 東京
- 22) S9-4: Droplet digital PCR を用いた鋭敏なモザイク検出法. 渡辺聡, 吉浦孝一郎 (口頭, 国内)
- 23) O-54: 妊娠経過に伴う母体血漿中胎盤特異的 microRNA 流入量に関する検討. 村上優子, 三浦清徳, 東島 愛, 阿部修平, 瀧 直樹, 長谷川ゆり, 三嶋博之, 木下 晃, 吉浦孝一郎, 増崎英明 (口頭, 国内)
- 24) O-76: 間葉性異形成胎盤のゲノム・エピゲノム解析. 青木早織, 東元 健, 樋高秀憲, 渡邊英孝, 大塚泰史, 三嶋博之, 吉浦孝一郎, 八木ひとみ, 西岡憲一, 城 圭一郎, 大場 隆, 片淵秀隆, 副島英伸 (口頭, 国内)
- 25) P-67: 中條-西村症候群様自己炎症性疾患の変異解析. 木下晃, 金澤伸雄, 金城紀子, 三嶋博之, 吉浦孝一郎 (ポスター, 国内)
- 26) P-72: 異所性妊娠における母胎血漿中胎盤特異的 microRNA 流入量の臨床的意義に関する検討. 東島 愛, 三浦清徳, 長谷川ゆり, 松本亜由美, 北島道夫, 三嶋博之, 木下 晃, 吉浦孝一郎, 増崎英明 (ポスター, 国内)
- 27) P-215: Exomiser を用いたエクソーム解析フローと支援ツールの開発. 三嶋博之, 吉浦孝一郎 (ポスター, 国内)
- 28) 第 23 回日本胎盤学会学術集会 2015 年 11 月 5 日 (木) ~ 6 日 (金), 場所: JA 共催ビル カンファレンスホール, 東京.
- 29) TO1-1: 間葉性異形成胎盤の分子遺伝学的解析. 青木早織, 東元健, 樋高秀憲, 渡邊英孝, 大塚泰史, 三嶋博之, 吉浦孝一郎, 八木ひとみ, 西岡憲一, 城 圭一郎, 大場 隆, 片淵秀隆, 副島英伸 (口頭, 国内)
- 30) 第 1 回日本産産科婦人科 遺伝診療学会教育講演 11 「日本人における子宮頸がん発症感受性同定に関するゲノムワイド関連解析」 吉浦孝一郎, 三浦清徳, 増崎英明. 平成 27 年 12 月 18 日 (金) ~ 19 日 (土), ブリックホール, 長崎. (口頭, 国内)
- 31) 第一回放射線災害・医科学研究拠点カンファランス, 平成 28 年 6 月 4 日 (土), 長崎大学良順会館専斎ホール, 長崎. 長崎大学における Initiative on Rare and Undiagnosed Disease in Pediatrics (IRUD-P) 解析についての報告. 吉浦孝一郎, 木下 晃, 三嶋博之, 林田知佐, 近藤達郎, 渡邊順子, 伊達木澄人, 要 匡, 松原洋一 (口頭, 国内)
- 32) 第二十三回遺伝性疾患に関する出生前診断研究会, 平成 28 年 9 月 24 日 (土), 長崎大学良順会館ボードインホール, 長崎. IRUD-P 解析プログラムで判明した FG 症候群を疑われた家族発症例の原因変異. 前川隆太, 佐藤智生, 吉浦孝一郎, 近藤達郎 (口頭, 国内)
- 33) The international Congress of Human Genetics (ICHG2016) April 3 (sun) - 7

- (Thu), Kyoto International Conference Center, Japan.
- 34) Mon(2)-P48: Kiyonori Miura, Hiroyuki Mishima, Shuhei Abe, Yuko Murakami, Naoki Fuchi, Ai Higashijima, Yuri Hasegawa, Shoko Miura, Masako Masuzaki, Masanori Kaneuchi, Koh-ichiro Yoshiura, Hideaki Masuzaki. Evaluation of genome-wide association study-identified SNPs at 4q12, 17q12, and 6p21.32 with cervical cancer susceptibility in a Japanese population. (ポスター, 国内)
- 35) Mon(2)-P109: Hiroyuki Mishima, Koh-ichiro Yoshiura. Bio-Virtuso: A package of Docker containers for multiple source data retrieval, RDF conversion, and triplestore deployment in a simplified manner. (ポスター, 国内)
- 36) Tue(3)-P213: Akira Kinoshita, Nobuo Kanazawa, Noriko Kinjo, Hiroyuki Mishima, Koh-ichiro Yoshiura. Mutations in the patients with Nakajo Nishimura Syndrome-like autoinflammatory diseases. (ポスター, 国内)
- 37) Tue(3)-P232: Saori Aoki, Ken Higashimoto, Hidenori Hidaka, Hidetaka Watanabe, Yasufumi Ohtauka, Mishima Hiroyuki, Koh-ichiro Yoshiura, Hitomi Yatsuki, Kenichi Nishioka, Keiichiro Joh, Takashi Ohba, Hidetaka Katabuchi, Hidenobu Soejima. aberrant methylation at imprinted DMRs is associated with placental mesenchymal dysplasia. (ポスター, 国内)
- 38) Wed(4)-P291: Yuri Hasegawa, Kiyonori Miura, Ai Higashijima, Yuko Murakami, Ozora Tsukamoto, Shuhei Abe, Naoki Fuchi, Shoko Miura, Atsushi Yoshida, Hiroyuki Mishima, Akira Kinoshita, Koh-ichiro Yoshiura, Hideaki Masuzaki. Circulation levels of C19Mc-cluster microRNAs in pregnant women with abruptio placenta. (ポスター, 国内)
- 39) Wed(4)-P293: Yuko Murakami, Kiyonori Miura, Ai Higashijima, Naoki Fuchi, Shuhei Abe, Yuri Hasegawa, Atsushi Yoshida, Masanori Kaneuchi, Yuko Murakami, Ozora Tsukamoto, Shoko Miura, Hiroyuki Mishima, Akira Kinoshita, Koh-ichiro Yoshiura, Hideaki Masuzaki. Normal ranges of plasma concentrations of pregnancy-associated microRNAs during pregnancy. (ポスター, 国内)
- G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)
1. 特許取得

該当無し
 2. 実用新案登録

該当無し
 3. その他

該当無し

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）
総合研究報告書

ハーラーマン・ストライフ症候群診療指針の策定

分担研究者 沼部 博直
国立大学法人お茶の水女子大学基幹研究院自然科学系 教授

研究要旨

ハーラーマン・ストライフ症候群は、小眼球、凸形の鼻堤、乏毛を呈する原因不明の先天奇形症候群である。現在までに100症例程度の文献報告がある。ほとんどが孤発例で、いまだに疾患責任遺伝子は同定されていない。本症の患者・家族会からの情報収集、ならびに全国の小児病院・大学病院等の主に周産期・小児科領域の医師延べ281名に対して、診療経験の有無やその時期、主な症状などについてアンケート調査を行い、確定診断例5例、疑診例3例のあることが判明した。患者会に入会している成人例を含めると本邦においては8名以上の患者が存在することが確認された。また、過去の文献報告、今回のアンケート内容や患者・家族会からの聴き取り調査から、本症候群の自然歴の一部が明らかとなり、これに基づく医学的管理指針を策定した。

A. 研究目的

ハーラーマン・ストライフ症候群の全国における有病率ならびにその自然歴を収集し、evidence basedな診断基準、医学的管理指針の策定を行うことを目的とした。

B. 研究方法

ハーラーマン・ストライフ症候群は、多彩な症状を呈する疾患で類似の表現型を有する疾患もあることから、事前に症例報告論文の精査ならびに関連学会や研究会において本症候群ならびに類縁疾患の学会報告を行っている国内外の研究者と討議を行い、診断基準を作成した。

ハーラーマン・ストライフ症候群の患者ならびに家族の10組前後からなる自助団体である「唯結」の年次総会に研究代表者である小崎健次郎教授、研究分担者である小崎里華医長とともに賛助会員として参加し、医療相談に応ずるとともに、許可を得て現在までの経過の聴取を行った。

一方で、本症候群を継続的に診療している可能性の高い全国の臨床遺伝医や小児科医の勤務する延べ281施設を対象に、2016年に診療経験の有無、診療時期、当時の患者年齢、診断基準に含まれる症状の有無などにつき、匿名でのアンケート調査を行った。

C. 研究結果

事前研究として作成したハーラーマン・ストライフ症候群の診断基準は以下の通りである。

I. 必須症状

- 1) 特徴的な顔貌（小顎症・狭い鼻堤）
顔面は頬骨が低形成となる。下顎は小さく、鼻は細く尖る。
 - 2) 均衡型低身長
身長は低い、四肢と体幹の長さの均衡は保たれている。
 - 3) 疎な毛髪
頭髪、眉毛、睫毛は乏しく、毛髪は薄い色調で細い。
 - 4) 眼症状（小眼球症・先天性白内障）
両側の眼球が小さく、先天性白内障を伴うことが多い。白内障は自然軽快することもある。
- II. 診断を支持する所見**
- 5) 歯牙欠損
歯牙の形成不全を伴うことが多く、部分的な欠歯が見られる。歯列不整や先天歯も見られることがある。
 - 6) 皮膚の菲薄化
鼻尖部と頭蓋縫合部位では皮膚の萎縮が見られる。皮膚は血管が透見できるくらい薄い。
 - 7) 指趾奇形を認めない
類似疾患の眼・歯・指異形成症(oculo-dento-digital dysplasia, oculodentodigital dysplasia: ODDD)では、第IV・V指の合指（合指症Ⅲ型）や屈指を認めることがあるが、本症候群では見られない。

これらのうち、全ての必須症状を満たすものを確定診断例、そうでないものを疑診例と分類した。

アンケートは、49施設から回答が寄せら

れ、確定診断例 5 例、疑診例 3 例があることが判明した。確定診断例については、全て主治医から詳細な情報提供も可能との回答も付記されていた。

上記確定診断例のうち、2 例は患者家族ならびに主治医からの回答により、本症候群患者自助団体「唯結」に入会していることが判明した。「唯結」に所属している成人患者で今回のアンケート調査に報告されている例の確認は出来なかった。なお、「唯結」には必ずしも確定診断の診断基準を満たさない症例も含まれている。

D. 考察

今回のアンケート調査は主に小児科医を対象としたものであったため、眼症状により眼科を中心に受診している症例や、呼吸障害などにより内科や耳鼻咽喉科などでフォローされている症例は把握できていない可能性が高い。

また、患者ならびに家族からの聴取やアンケート結果から、確定診断の診断基準を満たす症例でも類縁疾患の可能性もある疑診例でも、眼合併症や小顎に伴う呼吸障害など医学的管理における留意点は共通するところも多く、これらを広く含むハーラーマン・ストライフ症候群として管理指針のもとで医学的管理を行うのが現実的と考えられる。小児例の両親からは、薄い毛髪に関する心配も相談項目として多かった。

今回の調査により、少なくとも 5 名の小児期診断例が存在することが判明する一方で、本症候群患者自助団体「唯結」の成人を中心とする会員にも確定診断例が 3 名確認されているところから、本邦においては 8 名以上の症例が存在することが確実となった。

今回のアンケート調査により、本症候群の存在が全国の小児科医に広く周知されることとなったと思われる。なお、本症候群の診断基準については、小児慢性特定疾病への指定に際して、定量的基準も含めた以下の主症状を全て満たすものへと変更した。

I. 主症状

- ① 特徴的顔貌（短頭、薄い口唇、小さな鼻）
- ② 歯牙異常
- ③ 低身長（<2SD）
- ④ 薄い毛髪
- ⑤ 両側小眼球症（<2SD）
- ⑥ 先天性白内障

E. 結論

小児科を中心とするアンケート調査ならびに患者自助団体年次総会への参加による調査の結果、本邦においては少なくとも 8 名のハーラーマン・ストライフ症候群患者が存在することが明らかとなった。

眼合併症や呼吸障害などの医学的管理が重要であることが改めて認識された。

F. 研究発表 研究機関内にはなし

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

予定も含めてなし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
総合研究報告書

ウェブサイトを紹介した患者の難病研究への橋渡しプロジェクト・
患者由来研究資源活用のための基盤整備

研究分担者 樋野村 亜希子
国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所 難病資源研究室 技術補助員

研究要旨

医薬基盤・健康・栄養研究所の難病研究資源バンクの活動の一環として、「疾患特異的 iPS 細胞を活用した難病研究への橋渡しプロジェクト」を実施した。難病患者本人ではなく患者担当医（主治医）をウェブサイト (http://raredis.nibiohn.go.jp/ips_bridge/) で登録し、iPS 細胞作製研究へつなげる枠組みとして実施した。先天性異常症候群の 6 疾患を対象に募集を行い、9 件の登録があった。ウェブサイトでは、研究班で作製した疾患特異的成長手帳についても公開を行った。

研究協力者：

倉田真由美

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所政策・倫理研究室 主任研究員

坂手龍一

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所難病資源研究室 研究員

A. 研究目的

1. 全国に散在する難病患者の検体提供による研究参加を促進することを目的として、医薬基盤・健康・栄養研究所 難病研究資源バンクウェブサイトにおいて、「疾患特異的 iPS 細胞を活用した難病研究への橋渡しプロジェクト」を実施した。これによって、難病患者由来の iPS 細胞株の樹立及び開発研究等を間接的に支援する。

2. 稀少疾患である先天性異常症候群患者由来の試料・情報を医薬基盤・健康・栄養研究所難病研究資源バンクに収集し、広く研究活用を図る。

3. 平成27年1月から施行された「難病の患者に対する医療等に関する法律（以下、「難病法」）における指定難病の選考と基本方針の策定の検討過程における課題を抽出し、将来的に検討が必要な課題について考察する。

また、平成27年度の指定難病の特定医療費受給者証所持者数を調査して患者実態の把握を行うとともに、ウェブサイト上で疾患特異的成長手帳を公開し、患者・患者家

族に診療の手引きについて周知を図る。

B. 研究方法

1. 疾患特異的 iPS 細胞を活用した難病研究への橋渡しプロジェクト

稀少疾患の患者の多くは特定の専門医に長期フォローを受けている点に注目し、患者本人ではなく、患者担当医（主治医）を登録する枠組みを構築し、運用した。患者担当医（主治医）の紹介のもと、患者は各疾患専門医のいる医療機関を受診する。条件適合の場合、iPS 細胞作製研究機関での研究計画に基づいた IC 取得の上、採血等が行われる。患者由来の試料・情報は、各医療機関の共同研究先の iPS 細胞作製研究機関へ提供され、iPS 細胞株の樹立及び開発研究のために利用される。

平成26年3月31日から平成29年3月10日までの期間、ウェブサイトを開示し

(http://raredis.nibiohn.go.jp/ips_bridge/)、患者担当医（主治医）の登録を募った。慶應義塾大学、神奈川県立こども医療センター、名古屋市立大学、愛知県心身障害者コロ

ニー中央病院、大阪府立母子保健総合医療センターの計5医療機関の協力を得て、先天異常症候群領域の6疾患を対象として本プロジェクトを実施した。

対象6疾患

- ・ルビンシュタイン・テイビ症候群
- ・プラダー・ウイリー症候群
- ・アンジェルマン症候群
- ・コステロ症候群
- ・シー・エフ・シー症候群
- ・ヤング・シン普森症候群

2. 先天異常症候群患者由来試料・情報の収集

難病研究資源バンクにおいて、先天性異常症候群の患者及び家族由来の試料・情報の収集を行った。収集にあたっては、収集機関及び医薬基盤・健康・栄養研究所にて倫理審査の承認を得て、収集機関と医薬基盤・健康・栄養研究所の間でMTA契約を交わした後に受入れを行った。

受け入れた試料については、難病研究資源バンクのウェブサイトにおいて公開した。

3. 難病法における指定難病の選考過程の課題抽出及び、特定医療費受給者証所持者数調査

(1) 難病法における指定難病の選考過程の課題抽出

①調査対象：

・第一次及び第二次指定難病の検討が行われた厚生労働省 厚生科学審議会（疾病対策部会指定難病検討委員会）第1回～第12回（2014年7月～2015年4月）議事録
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/shingi-kousei.html?tid=206844>（平成27年12月28日取得）

・難病法の基本方針の検討が行われた厚生労働省 厚生科学審議会（疾病対策部会難病対策委員会）第36回～第42回難病対策委員会（2015年2月～2015年8月）議事録
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/shingi-kousei.html?tid=127746>（平成27年12月

10日取得）

②解析方法：議事録という質的データを量的に分析し、検索的に検討内容の要点を可視化し、より客観的に分析を行うために、樋口耕一（立命館大学）が開発したKH coderを使用し、テキストマイニングにより指定難病検討委員会と難病対策委員会それぞれの議事録の分析を行った。

(2) 特定医療費（指定難病）受給者証所持者数調査

①調査対象：政府統計のポータルサイト（e-Stat）に公開されている、衛生行政報告例

・平成27年度衛生行政報告例（平成28年11月17日公表、平成28年12月10日取得）
<http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?lid=000001162868>

・平成26年度衛生行政報告例（平成27年11月5日公表、平成28年12月10日取得）
<http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?lid=000001139201>

・平成25年度衛生行政報告例（平成26年10月30日公表、平成28年12月10日取得）
<http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?lid=000001127716>

・平成24年度衛生行政報告例（平成25年10月24日公表、平成28年12月10日取得）
<http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?lid=000001114932>

②解析方法：本研究班の研究対象疾病に該当する20疾病について、平成27年度の特定医療費（指定難病）受給者証所持者数の年齢階級別及び都道府県別をそれぞれ抽出した。指定難病のうち、旧事業（特定疾患治療研究事業）においても医療費助成の対象となっていた疾病（65疾病）について、平成24～26年度の特定疾患（難病）医療受給者証所持者数と、平成27年度の特定医療費（指定難病）受給者証所持者数を抽出した。

（倫理面への配慮）

「疾患特異的iPS細胞を活用した難病研究への橋渡しプロジェクト」及び、各収集機関から難病研究資源バンクへの試料・情報の受入れの実施については、医薬基盤・健康・栄養研究所の倫理審査委員会の承認を得た上で実施した。

C. 研究結果

1. 疾患特異的iPS細胞を活用した難病研究への橋渡しプロジェクト

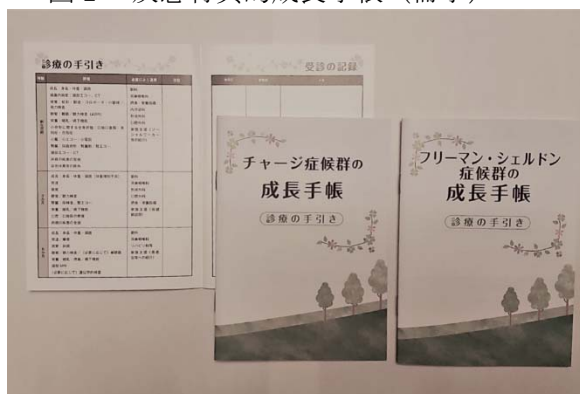
5つの医療機関の協力により、平成26年3月31日から平成29年3月10日までの期間登録を受け付け、合計9件の登録があり、研究に参加したいという患者及び家族の意思を研究機関に橋渡しすることができた。

2. 先天異常症候群患者由来試料・情報の収集

変異陽性患者由来試料の資源化については、神奈川県立こども医療センター、国立循環器病研究センターの協力を得て、マルファン症候群、ロイス・ディーツ症候群等の細胞株339件を受け入れた。受け入れた資源については、ウェブサイトにおいて情報の公開を行い (<http://raredis.nibiohn.go.jp/db.html>)、広く一般の研究者が利用できる体制を整備した。

また、ウェブサイトにおいて、本研究班で検討された疾患特異的成長手帳を公開した (図 1) (<http://raredis.nibiohn.go.jp/malformation/index.html>)。

図1 疾患特異的成長手帳 (冊子)



3. 難病法における指定難病の選考過程の課題抽出及び、特定医療費受給者証所持者数調査

難病法に関する二つの検討委員会において、「課題」あるいは「問題」と関連があると抽出された語について、共起が見られた群に、それぞれの群の特徴を表すカテゴリー名を付与した。抽出された語が含まれる原文の記述例とカテゴリー名を表1に示した。検討において課題とされたことは、(ア) 診断基準が確立していることが助成対象の要件となっており、エビデンスを集約することが困難な多数の難病患者は助成を受けることができない、(イ) 再発と寛解を繰り返しながら進行する難病患者への助成が、重症度分類による合致で制限されることの不合理であるといえた。

平成27年度衛生行政報告例から、特定医療費(指定難病)受給者証所持者数について、本研究班の対象である20疾病を抜粋したものを、表2(年齢階級別)に示した。

D. 考察

先天異常症候群のような稀少疾患では、患者・家族が必要とする情報はまだ得られにくい状況である。本研究では、そのような患者ニーズに少しでも応えられないかという観点で取り組みを行ってきた。

難病研究への橋渡しプロジェクトでは、研究に自ら参加し稀少疾患の研究促進に貢献したいという患者・家族の思いを橋渡しできる仕組みについて検討したものである。患者だけでなく主治医からの問い合わせもあり、このシステムを基に、研究班外の研究機関の協力を得て、他の疾患を対象とした新しい枠組みも1件展開することができた。レジストリーの一つの在り方として、今後も展開できるのではないかと考えている。

また、平成23年11月4日付けの母子手帳に関する検討会報告書

(<http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000001u2ad-att/2r9852000001u2bu.pdf>)

(平成29年1月13日取得))において、「母子健康手帳では、定型的な成長発達経過をとる子どもを中心とした記述とならざるを得

ないが、低出生体重児や先天性の疾患を持つ子どもなどの育児に役立つ情報の提供も求められている。ウェブサイト等で多様なニーズに応える情報を提供する等方法について検討することが望ましい。」とされており、ウェブサイトにおける疾患特異的成長手帳の公開は、患者の成長に応じどのような観点で診療を受ければよいのかという情報を一般に提供する一つの方法として適していると考えられる。公開にあたり、研究班で作製された疾患特異的成長手帳の内容を、母子手帳のように見開きで診療状況を記入できるようにレイアウトし、母子手帳に挟んで忘備録的に利用できるような形式にしたことで、より身近に活用する一助になるのではないかと考えている。

難病法の施行に伴い、今後は指定難病の臨床調査個人票によるレジストリーにおいて、患者情報を集積・解析することができるようになる。だが、このような行政主導のレジストリーだけでは研究にとって十分でない可能性があり、患者・家族や主治医が自ら研究に協力する形式のレジストリーは今後も必要であると考え。疾患特異的iPS細胞を活用した難病研究への橋渡しプロジェクトは終了したが、今後新たな形の展開を検討していきたい。

E. 結論

ウェブサイト上で、患者が主治医を介して研究に参加できるシステムを構築し、疾患特異的iPS細胞を活用した難病研究への橋渡しプロジェクトにおいて9件の登録が得られた。また、疾患特異的成長手帳についてもウェブサイトで公開し、患者・患者家族が必要としている情報を提供した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 倉田真由美、小崎健次郎、和田敬仁、樋野村亜希子、深川明子、平田誠、松山晃文：インターネットを活用した研究参加希望者支援システムの構築。医学のあゆみ。2015, Vol. 254, No. 3, pp246-252.
- 2) 樋野村亜希子、倉田真由美、小原有弘、松山晃文 指定難病はどのように選考されたのかー難病対策の検討委員会における検討過程の要点整理ー [前篇].

難病と在宅ケア. Vol.22 No.11 : pp.36-39, 2017.3

- 3) 樋野村亜希子、倉田真由美、小原有弘、松山晃文 指定難病はどのように選考されたのかー難病対策の検討委員会における検討過程の要点整理ー [後篇]. 難病と在宅ケア. Vol.22 No.12 : pp.44-47, 2017.3

2. 学会発表

- 1) 増井徹、平田誠、樋野村亜希子、倉田真由美、前畑みどり、冨田まや子、田中早苗、坂手龍一、高橋一朗、渡辺智子、米田悦啓、小崎健次郎 「疾患特異的iPS細胞を活用した難病研究への橋渡しプロジェクトの取り組み」 第37回日本小児遺伝学会学術集会、名古屋市立大学桜山キャンパス、2014年4月10日
- 2) 渡辺智子、増井徹、平田誠、樋野村亜希子、倉田真由美、前畑みどり、冨田まや子、青木昌子、田中早苗、坂手龍一、高橋一朗、小崎健次郎 「疾患特異的iPS細胞を活用した難病研究への橋渡しプロジェクト」の取り組み 第38回日本遺伝カウンセリング学会学術集会、近畿大学11月ホール、2014年6月27-29日
- 3) 冨田まや子、平田誠、佐々木光穂、樋野村亜希子、前畑みどり、高橋一朗、増井徹、山野嘉久、吉良潤一、坂手龍一、勝本真平、小原有弘、米田悦啓、松山晃文 「難病研究資源バンクにおける収集試料のHLAタイピング実施による難病研究の推進」 日本組織適合性学会大会、長崎大学熱帯医学研究所、2014年9月13-15日
- 4) 樋野村亜希子、倉田真由美、平田誠、渡辺智子、松山晃文、小崎健次郎 「疾患特異的iPS細胞を活用した難病研究への橋渡しプロジェクトの実践報告」 第38回日本小児遺伝学会学術集会 横浜 2015年7月25-27日
- 5) 倉田真由美、樋野村亜希子、和田敬仁、深川明子、平田誠、松山晃文 「インターネットを活用した研究参加支援システムの構築に関する報告」 第38回日本小児遺伝学会学術集会 横浜 2015年7月25-27日

- 6) 埴田まや子、佐々木光穂、平田誠、樋野村亜希子、坂手龍一、西下直希、山野嘉久、吉良潤一、小原有弘、松山晃文「難病研究資源バンクにおける HLA タイピング導入による難病研究推進」第 24 回日本組織適合性学会大会 水戸 2015 年 9 月 10-12 日
- 7) Akiko Hinomura, Makoto Hirata, Mayako Tada, Sanae Tanaka, Ryuichi Sakate, Arihiro Kohara, Akifumi Matsuyama. Rare Disease Bank in Japan: To Progress Drug Development Researches. The 8th Asian Network of Research Resource Centers (ANRRC) International Meeting, Kyoto, Sep. 20-22, 2016
- 8) 樋野村亜希子、倉田真由美、小原有弘、松山晃文、小崎健次郎 「テキストマイニングによる新たな難病対策の要点整理と課題抽出」第 39 回日本小児遺伝学会学術集会 東京 2016 年 12 月 9-10 日

G. 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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）
総合研究報告書

脆弱X症候群、脆弱X症候群関連疾患の診療指針作成に関する研究

研究分担者 難波 栄二
鳥取大学 生命機能研究支援センター・教授

研究要旨

脆弱X症候群関連疾患および脆弱X症候群は、指定難病になっているが、その患者数は少なく、日本人での患者の特徴を明らかにできていない。今後、日本人患者への診療指針を作成していくためには、広く診断を普及させる必要がある。また、これらの疾患ではCGG繰り返し配列の長さやメチル化の程度が症状や治療とも関連するために、正確な測定法の普及が必要となる。また、これらの測定を踏まえた診療指針を策定する必要がある。さらに、CGG繰り返し配列の長さにより、それらに応じた遺伝カウンセリング体制について検討する必要がある。そこで、本研究ではCGG繰り返し配列の診断法、検査結果の詳細な説明ならびに遺伝カウンセリング体制について検討した。

研究協力者

足立 香織、鳥取大学生命機能研究支援センター、助教
岡崎 哲也、鳥取大学医学部脳神経小児科、助教

A. 研究目的

脆弱X症候群（FXS）は、知的障害、自閉症、細長い顔、大耳介などの症状をもち、*FMRI*遺伝子のCGG繰り返し配列の延長（200リピート以上）で発症する。先行研究からは、本疾患は日本では男性の1万人に1人の頻度で、数千人の患者がいると推定される。しかし、本疾患では知的障害以外の特徴が目立たない例が多いため、実際に診断されている患者は少ない。

脆弱X症候群関連疾患は、脆弱X随伴振戦/失調症候群（FXTAS）、脆弱X関連早期卵巣機能不全（FXPOI）があり、CGG繰り返し配列が55～200リピートをもつ脆弱X症候群の家系の方の一部に発症する。FXTASは小脳失調、振戦、パーキンソニズムなどを示し、パーキンソン病、神経核内封入体病などとの鑑別が必要である。本疾患は脆弱X症候群家系に一定の頻度で発症する。日本では脆弱X症候群の診断が少ないこともあり、実際にFXTASと診断されている患者は少ないと考えられる。

脆弱X症候群関連疾患（告示番号205）ならびに脆弱X症候群（告示番号206）は、平成27年7月1日に指定難病となった。そこで、本研究では、これらの疾患に関する学際的・網羅的

検討を行い、日本人患者やその家族に対する診療指針を作成することを目的とする。

診断法の検討：CGG繰り返し配列の長さやメチル化が症状や治療などに関連する可能性があるために、正確な測定法の普及が必要となる。我々が1995年に開発した診断法、またコマーシャルベースでの検討を行い、FragilEaseキット（PerkinElmer社）などの導入を図って来た。さらに、CGG繰り返し配列内に存在するAGG繰り返し配列も、遺伝カウンセリングには必要となる場合がある。CGが非常に多い配列の特徴から、従来のキャピラリーシーケンス法では正確なCGG繰り返し配列の塩基決定は困難である。そのために、最近普及し始めたナノポアシーケンサーMinION（Oxford Nanopore社）での検討を開始している。

そして、このCGG繰り返し配列の検査結果は、その長さによって家系への影響も異なり、その説明が重要となる。最終的に診療指針を策定するためにも説明内容が重要となる。

そこで今回は、検査結果の説明についての検討を行い、その案を策定したので報告する。

B. 研究方法

アメリカでの検討などを元にして、

1. *FMR1* 遺伝子解析結果: full mutation (全変異)
2. *FMR1* 遺伝子解析結果: pre-mutation (前変異)
3. *FMR1* 遺伝子解析結果: intermediate (中間型) に分けて作成した。

C. 研究結果

1. *FMR1* 遺伝子解析結果: full mutation (全変異) (案)

【*FMR1* 遺伝子の CGG リピート数解析結果】
full mutation (全変異) のリピート回数である、●回の延長を認めました。

脆弱 X 症候群は、*FMR1* 遺伝子にある通常 6-40 回の繰り返し塩基配列である CGG リピート数が、200 回以上に延長することが原因です。日本ではまだ脆弱 X 症候群と診断される患者さんは少ないのですが、欧米では発達遅滞/知的障害の原因として、多くの患者さんの報告があり、研究が進んでいます。日本でも、診断される患者さんが増え、管理などの点で有用な情報が増えてくることが期待されています。脆弱 X 症候群については、難病情報センターのホームページもご参照下さい

(<http://www.nanbyou.or.jp/entry/4612>)。また、この遺伝子解析の結果は一生変化することはありませんので、この結果は大切に保管して下さい。

< 遺伝に関すること >

脆弱 X 染色体は遺伝子の変化により生じる疾患なので、今回の結果から、お母さん(検査を受けた方が女性の場合にはお父さんが後述する pre-mutation を有する可能性があります:以下*の場合と記載)や兄弟あるいは姉妹が遺伝子の変化を有している可能性が分かります。

FMR1 遺伝子は X 染色体にあります。今回の解析結果でリピート数延長は、full mutation (全変異: リピート数 200 回以上) あるいは pre-mutation (前変異: リピート数 55-200) のいずれかを有するお母さん (*の場合にはお父さんが pre-mutation を有する可能性があります) から引き継いだと考えられます。

まず、お母さんが full mutation (全変異) を有している場合、半数のお母さんは無症状ですが、残りの半数の方は程度に差はありますが、知的障害の症状を有するとされています。また、次のお子さんをお考えの場合や今回検査を受けた方に兄弟あるいは姉妹がいる場合、男児であれば 2 分の 1 の確率で脆弱 X 症候群、女児であれば 2 分の 1 の確率でお母さんと同じ遺伝子の変化を引き継ぐ、あるいは引き継いでいることとなります。

一方、お母さん (*場合はお父さんの可能性

もあります) が pre-mutation (前変異) を有する場合には脆弱 X 症候群とは症状が異なる、脆弱 X 症候群関連振戦/失調症候群 (FXTAS) という、50 歳を超えた頃から震えやふらつき、認知症を呈する疾患を来たす方がいることが知られています。また、女性では 40 歳までに閉経がみられてしまう、早期卵巣不全 (POF) を来たす方がいることが知られています。

脆弱 X 症候群のお子様をお持ちのお母さん (*の場合はお父さんも) で、上記の疾患を疑うような症状がでてきた場合には、神経内科や産婦人科の先生の診察を受けて下さい。

また、次のお子さんや今回検査を受けた方に兄弟あるいは姉妹がいる場合、遺伝子の変化をそのまま引き継ぐ場合と、リピート数が延長する場合があります。延長があった場合には、男児では脆弱 X 症候群の症状をきたす可能性もあります。延長がなければ、男女ともに将来的に FXTAS、女児であれば POF を発症する可能性があります。

遺伝に関することで、さらなる情報をお知りになりたい場合や不安を感じていらっしゃる場合には、遺伝カウンセリング実施施設へ相談することをお勧めします。現在遺伝カウンセリングの実施施設は全国にあり、下記ホームページからお近くの施設を検索することができます。遺伝子医療体制検索システム <http://www.idenshiiryoubumon.org/search/>

2. *FMR1* 遺伝子解析結果: pre-mutation (前変異) (案)

【*FMR1* 遺伝子の CGG リピート数解析結果】
pre-mutation (前変異) のリピート回数である、●回の延長を認めました。

FMR1 遺伝子にある通常 6-40 回の繰り返し塩基配列である CGG リピート数が 55~200 回に延長している方では、脆弱 X 症候群関連振戦/失調症候群 (FXTAS) という、50 歳を超えた頃から震え、ふらつきや認知症を呈する疾患を来たす方がいることが知られています。また、女性では、40 歳までに卵巣の問題による月経の停止がみられてしまう、早期卵巣不全 (POF) を来たす方がいることが知られています。

日本ではまだ患者さんが少ないのですが、欧米では多くの報告があり、研究が進んでいます。日本でも、診断される患者さんが増え、有用な情報が増えてくることが期待されています。

脆弱 X 症候群関連振戦/失調症候群 (FXTAS) については、難病情報センターのホームページもご参照下さい

(<http://www.nanbyou.or.jp/entry/4615>)。また、この遺伝子解析の結果は一生変化することあ

りませんので、この結果は大切に保管して下さい。

<遺伝に関すること>

遺伝子の変化であることから、今回の結果から、ご両親のいずれか、また、兄弟あるいは姉妹が遺伝子の変化を有している可能性が分かります。

FMRI 遺伝子は X 染色体にあります。今回検査を受けた方に見られたリピート数延長は、pre-mutation (前変異: リピート数 55-200)、あるいは intermediate (中間型) のいずれかを有するご両親のいずれかから引き継いだと考えられます。

pre-mutation (前変異) を有する場合、脆弱 X 症候群関連振戦/失調症候群 (FXTAS) や女性であれば、早期卵巣不全 (POF) を来たす方がいることが知られています。これらの疾患を疑うような症状がでてきた場合には、神経内科や産婦人科の先生の診察を受けて下さい。

また、兄弟あるいは姉妹、あるいはお子さんは、遺伝子の変化をそのまま引き継ぐ場合と、リピート数が延長する場合があります。延長があった場合には、男児では脆弱 X 症候群の症状をきたす可能性があります。延長がなければ、男女ともに将来的に FXTAS、女児であれば POF を発症する可能性があります。

遺伝に関することで、さらなる情報をお知りになりたい場合や不安を感じていらっしゃる場合には、遺伝カウンセリング実施施設へ相談することをお勧めします。現在遺伝カウンセリングの実施施設は全国にあり、下記ホームページからお近くの施設を検索することができます。遺伝子医療体制検索システム

<http://www.idenshiiryoubumon.org/search/>

3. *FMRI* 遺伝子解析結果: intermediate (中間型) (案)

【*FMRI* 遺伝子の CGG リピート数解析結果】
intermediate (中間型) のリピート回数である、●回の延長を認めました。

正常よりもやや長い「中間型」と呼ばれる回数の繰り返し配列が見つかりました。脆弱 X 症候群や脆弱 X 関連振戦/失調症候群、早期卵巣不全などは *FMRI* 遺伝子にある通常 6-40 回の繰り返し塩基配列である CGG リピート数が、55 回以上に延長することが原因です。

今回の解析で見られた *FMRI* 遺伝子の中間型のリピート配列回数では、ご自身に症状はみられないのですが、世代を経るとリピート回数が延長する場合があります (ご自身の子、ご自身の孫ということになります)。一世代で極端に延長することはないとされ、早くても次世代 (子)

で pre-mutation (前変異)、次々世代 (孫) で full mutation (全変異) となります。反対に延長をせずに伝わることもあります。

pre-mutation (前変異) を持つ方では、男女ともに脆弱 X 症候群関連振戦/失調症候群 (FXTAS) という、50 歳を超えた頃から震えやふらつきを呈する疾患を来たす方がいることが知られています。女性では 40 歳までに卵巣の問題による月経の停止がみられてしまう早期卵巣不全 (POF) を来たす方がいることが知られています。full mutation (全変異) を有する男児では脆弱 X 症候群の症状を来たすことが分かっています。

遺伝に関することで、さらなる情報をお知りになりたい場合や不安を感じている場合には、遺伝カウンセリング実施施設へ相談することをお勧めします。現在遺伝カウンセリングの実施施設は全国にあり、下記ホームページからお近くの施設を検索することができます。また、この遺伝子解析の結果は一生変化することはありませんので、この結果は大切に保管して下さい。遺伝子医療体制検索システム

<http://www.idenshiiryoubumon.org/search/>

D. 考察

FXS、FXTAS などの診断を行った場合に、その家族への遺伝カウンセリングは重要な課題となり、診療指針にも必須の項目となる。現段階では、遺伝子解析結果を受け取った時に、その解釈さらに家族への説明について、多くの主治医が対応について苦慮する可能性がある。そのため、今回はその説明文章について検討を行った。通常の検査結果に加えて、遺伝に関する詳しい説明が必要となる。さらに、「中間型」という悩ましい検査結果が出てくることがある。この中間型は、FXS や FXTAS の診断よりも頻度が高い。中間型をもつ家系では、その段階では特に病気の心配をしなくて良いとの結論になるが、十分に遺伝について理解していないと、その家系に大きな混乱をもたらす可能性がある。

そのために、本案を元にさらにブラッシュアップし、主治医への正確な遺伝の情報を伝えるものを作成していく。そして、これらも含めた診療指針を作成していく方針である。

E. 結論

診療指針の作成のために、*FMRI* 遺伝子の CGG 繰り返し配列の診断法を改良するとともに、その結果についての説明文章案を策定した。特に中間型については、誤解のないように伝える必要があるため、さらにブラッシュアップしたものの策定を目指し、普及させる。最終的に、この内容を含んだ診療指針の作成を目指す。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし

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
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他