

〔Ⅲ〕

分担研究報告書

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

ヌーナン症候群関連疾患の研究

研究分担者 松原洋一・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。近年、新たなヌーナン症候群の病因遺伝子としてSOS2, LZTR1が報告された。今後、遺伝子診断における病因遺伝子リストに追加すると共に、臨床病型との相関や悪性腫瘍発生の可能性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

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。残る症例についても、次々に新しい病因遺伝子が報告されている。それらの情報を遅滞なく収集し、ヌーナン症候群の診断基準及び診療指針に取り入れていくことが重要である。

B. 研究方法

文献検索を中心とする情報収集を行った。
(倫理面への配慮)

本分担研究ではヒトの検体や個人情報扱わないため、倫理委員会等での審査は必要ないと考えられる。

C. 研究結果

1) SOS2遺伝子の変異によるヌーナン症候群
サンパウロ大学のBertolaらは、既知の7病因遺伝子（PTPN11, SOS1, RAF1, KRAS, SHOC2, CBL, BRAF遺伝子）に変異を認めない58名のブラジル人ヌーナン症候群患者に対して、次世代シーケンシングを用いた全エクソーム解析をおこなった（J Med Genet 52:413-421, 2015）。その結果、これまでに

報告されていないSOS2遺伝子に変異を有する患者4名（うち2名は血縁関係）と、LZTR1遺伝子に変異を有する患者5名（後述）を同定した。見出されたSOS2遺伝子変異はいずれもミスセンス変異で患者はそのヘテロ接合であった。

2) LZTR1遺伝子の変異によるヌーナン症候群

上述のブラジル人ヌーナン症候群患者のコホートで、LZTR1遺伝子に変異を有する患者5名が同定された。患者で見出された遺伝子変異はいずれもミスセンス変異（5種）でこの遺伝子がコードするタンパクのkelch domainに位置しており、患者はヘテロ接合であった。

実は、ヌーナン症候群患者におけるLZTR1遺伝子変異の検出はそれ以前にもなされていた。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、次世代シーケンシングを用いた遺伝子解析をおこなった。そのうちの2例にLZTR1遺伝子変異を同定している（Proc Natl Acad Sci USA, 111(31):11473-8, 2014）。しかしながら、LZTR1遺伝子が22q11に位置していることから、22q11微細欠失症候群の病因であるとして除外されていた。しかしながら、LZTR1遺伝子を含む部位の欠失は22q11微細欠失症候群においてcriticalではないことが知られて

おり、この判断は適切ではなかったと考えられる。

さらに最近、米国NIHのJohnstonらは、ヌーナン症候群21名において、常染色体劣性のbiallelicなLZTR1遺伝子変異を同定した（Genetics in Medicine 2018 Feb 22. doi:10.1038/gim.2017.249）。見出された変異は機能喪失、ミスセンス、スプライシング異常などで、家系内のヘテロ接合者は無症状（健康）であった。

D. 考察

ヌーナン症候群の病因遺伝子として、SOS2とLZTR1があらたに確認された。

SOS2遺伝子は、ヌーナン症候群の病因遺伝子として2番目に多いSOS1遺伝子と70%の相同性を有している。SOS1は、RAS特異的GEF（guanine nucleotide exchange factor）でGDPに結合した不活型RASをGTP結合活性化RASに変換する機能を有しており、Ras/MAPK経路において重要な役割を果たしている。SOS2変異がもたらす機能的変化は直接証明されていないが、Rasopathyの代表的な疾患であるヌーナン症候群の病因遺伝子と考えて矛盾はない。この報告ではSOS2遺伝子変異を持つ患者の臨床症状について特に顕著な傾向はみとめられていないが、今後の症例集積が必要と考えられる。

LZTR1遺伝子については、3つの異なるヌーナン症候群患者のコホート群でLZTR1遺伝子変異が同定されたことから、本遺伝子の変異は比較的頻度が高いことが予測される。実際、日本人患者においてもLZTR1遺伝子が同定されている（personal communication）。優性および劣性遺伝のいずれの形式でも認められること、また本遺伝子が22q11領域に位置することから、病因ではないとして見逃されてきた可能性も考えられる。

これまでLZTR1遺伝子の体細胞変異によるloss-of-heterozygosityがglioblastoma multiformeに認められることが知られていた。また、生殖細胞系列の機能喪失型LZTR1遺伝子変異が多発性神経鞘腫の原因となることも報告されている。したがって、本遺伝子変異を有するヌーナン症候群患者について、今後その腫瘍発症を注意深くフォローする必要がある。

LZTR1遺伝子がコードするタンパクは、BTB-kelch superfamilyのひとつであるがその

機能の詳細は不明である。またRas/MAPK経路との関連も明らかにされていない。ヌーナン症候群との関連が明らかにされたことによって、その機能解析が進展することが期待される。

E. 結論

ヌーナン症候群の病因遺伝子として、SOS2, LZTR1があらたに確認された。いずれも機能実験などによる確認は行われていないが、病因であることはほぼ確実と考えられる。今後、遺伝子診断におけるリストに追加すると共に、臨床病型との相関や悪性腫瘍発生の可能性について検討していくことが重要と考えられる。

F. 研究発表

（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

1. 論文発表

- [1] M. Fukami, E. Suzuki, Y. Izumi, T. Torii, S. Narumi, M. Igarashi, M. Miyado, M. Katsumi, Y. Fujisawa, K. Nakabayashi, K. Hata, A. Umezawa, Y. Matsubara, J. Yamauchi, and T. Ogata, “Paradoxical gain-of-function mutant of the G-protein-coupled receptor PROKR2 promotes early puberty,” *J Cell Mol Med*, vol. 21, no. 10, pp. 2623-2626, Oct, 2017.
- [2] T. Hamanaka, M. Kimura, T. Sakurai, N. Ishida, J. Yasuda, M. Nagasaki, N. Nariai, A. Endo, K. Homma, F. Katsuoka, Y. Matsubara, M. Yamamoto, and N. Fuse, “A Histologic Categorization of Aqueous Outflow Routes in Familial Open-Angle Glaucoma and Associations With Mutations in the MYOC Gene in Japanese Patients,” *Invest Ophthalmol Vis Sci*, vol. 58, no. 5, pp. 2818-2831, May 1, 2017.
- [3] A. Hattori, Y. Katoh-Fukui, A. Nakamura, K. Matsubara, T. Kamimaki, H. Tanaka, S. Dateki, M. Adachi, K. Muroya, S. Yoshida, S. Ida, M. Mitani, K. Nagasaki, T. Ogata, E. Suzuki, K. Hata, K. Nakabayashi, Y. Matsubara, S. Narumi, T. Tanaka, and M. Fukami, “Next generation sequencing-based mutation screening of 86 patients with idiopathic short stature,” *Endocr J*, vol. 64, no. 10, pp. 947-954, Oct 28, 2017.
- [4] A. Honda, N. Umegaki-Arao, T. Sasaki, K. Nakabayashi, K. Hata, Y. Matsubara, A. Tanikawa, M. Amagai, and A. Kubo, “Somatic HRAS p.G12S mosaic mutation causes unilaterally distributed epidermal

- nevi, woolly hair and palmoplantar keratosis,” *J Dermatol*, vol. 44, no. 6, pp. e109-e110, Jun, 2017.
- [5] S. I. Inoue, S. Takahara, T. Yoshikawa, T. Niihori, K. Yanai, Y. Matsubara, and Y. Aoki, “Activated Braf induces esophageal dilation and gastric epithelial hyperplasia in mice,” *Hum Mol Genet*, vol. 26, no. 23, pp. 4715-4727, Dec 1, 2017.
- [6] S. Nakamura, M. Miyado, K. Saito, M. Katsumi, A. Nakamura, Y. Kobori, Y. Tanaka, H. Ishikawa, A. Yoshida, H. Okada, K. Hata, K. Nakabayashi, K. Okamura, H. Ogata, Y. Matsubara, T. Ogata, H. Nakai, and M. Fukami, “Next-generation sequencing for patients with non-obstructive azoospermia: implications for significant roles of monogenic/oligogenic mutations,” *Andrology*, vol. 5, no. 4, pp. 824-831, Jul, 2017.
- [7] H. Shima, A. Ishii, Y. Wada, J. Kizawa, T. Yokoi, N. Azuma, Y. Matsubara, E. Suzuki, A. Nakamura, S. Narumi, and M. Fukami, “SOX2 nonsense mutation in a patient clinically diagnosed with non-syndromic hypogonadotropic hypogonadism,” *Endocr J*, vol. 64, no. 8, pp. 813-817, Aug 30, 2017.
- [8] Y. Katoh-Fukui, S. Yatsuga, H. Shima, A. Hattori, A. Nakamura, K. Okamura, K. Yanagi, M. Iso, T. Kaname, Y. Matsubara, and M. Fukami, “An unclassified variant of CHD7 activates a cryptic splice site in a patient with CHARGE syndrome,” *Hum Genome Var*, vol. 5, pp. 18006, 2018.
- [9] T. Mizuguchi, M. Nakashima, M. Kato, N. Okamoto, H. Kurahashi, N. Ekhilevitch, M. Shiina, G. Nishimura, T. Shibata, M. Matsuo, T. Ikeda, K. Ogata, N. Tsuchida, S. Mitsuhashi, S. Miyatake, A. Takata, N. Miyake, K. Hata, T. Kaname, Y. Matsubara, H. Saitsu, and N. Matsumoto, “Loss-of-function and gain-of-function mutations in PPP3CA cause two distinct disorders,” *Hum Mol Genet*, vol. 27, no. 8, pp. 1421-1433, Apr 15, 2018.
- [10] D. Oba, S. I. Inoue, S. Miyagawa-Tomita, Y. Nakashima, T. Niihori, S. Yamaguchi, Y. Matsubara, and Y. Aoki, “Mice with an Oncogenic HRAS Mutation are Resistant to High-Fat Diet-Induced Obesity and Exhibit Impaired Hepatic Energy Homeostasis,” *EBioMedicine*, vol. 27, pp. 138-150, Jan, 2018.
- [11] T. Osumi, S. I. Tsujimoto, K. Nakabayashi, M. Taniguchi, R. Shirai, M. Yoshida, T. Uchiyama, J. Nagasawa, S. Goyama, T. Yoshioka, D. Tomizawa, M. Kurokawa, Y. Matsubara, N. Kiyokawa, K. Matsumoto, K. Hata, and M. Kato, “Somatic MECOM mosaicism in a patient with congenital bone marrow failure without a radial abnormality,” *Pediatr Blood Cancer*, vol. 65, no. 6, pp. e26959, Jun, 2018.
- [12] K. Ozono, T. Ogata, R. Horikawa, Y. Matsubara, Y. Ogawa, K. Nishijima, and S. Yokoya, “Efficacy and safety of two doses of Norditropin((R)) (somatropin) in short stature due to Noonan syndrome: a 2-year randomized, double-blind, multicenter trial in Japanese patients,” *Endocr J*, vol. 65, no. 2, pp. 159-174, Feb 26, 2018.
- [13] N. A. Kawashima S, Inoue T, Matsubara K, Horikawa R, Wakui K, Takano K, Fukushima Y, Tatematsu T, Mizuno S, Tsubaki J, Kure S, Matsubara Y, Ogata T, Fukami M, Kagami M., “Maternal uniparental disomy for chromosome 20: physical and endocrinological characteristics of five patients.,” *J Clin Endocrinol Metab.*, in press.
2. 学会発表
- 1) 松原洋一 ノーナン症候群の低身長は改善できるか？ 第40回日本小児遺伝学会学術集会、2018/1/13
- 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）

先天異常症候群領域の指定難病等の QOL の向上を目指す包括的研究
分担研究報告書

「循環器疾患を主徴とする先天異常症候群」

研究分担者 森崎 裕子
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（ロイス・ディーツ症候群を含む）および血管型エーラス・ダンロス症候群は、循環器疾患を主徴とする先天異常症候群である。これらの疾患では、大動脈解離など、ときには致死性となる重篤な循環器系合併症を高率に伴う。したがって、患者のQOLの向上には、心血管系イベントの発症予防が極めて重要で、そのためには、小児期での早期診断および可及的早期の治療開始により、将来の大動脈拡張の進行を抑制することが最も効果的である。しかし、これらの疾患の多くでは、主症状である大動脈病変の顕在化は小児期以降であることも多いため、非典型例での早期診断は極めて難しい。また、それぞれの疾患の臨床所見や経過には類似点が多いが、一方で、治療管理における注意点はそれぞれ異なることから、遺伝学的検査による鑑別が必要となる場合が少なくない。今年度の当研究では、①早期鑑別診断のために有効とされる遺伝学的検査体制の確立、②確定された患者の小児期および成人後の臨床像の検討、を目標とした。

遺伝学的検査として、マルファン症候群類縁疾患疑い27例および若年性大動脈解離13例についてハイブリッド濃縮法を併用した次世代シーケンス解析法(パネル解析)による解析を行った結果、22例で病原性バリエーションを検出した。特に、臨床所見でマルファン症候群の診断基準を満たしていた12例では全例で病原性バリエーションを検出し、一方、臨床所見のみでは診断に至らなかった4例でも、遺伝学的検査の併用により診断に至った。以上から、早期診断のツールとして遺伝学的検査が有用であることが示された。

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（ロイス・ディーツ症候群を含む）および血管型エーラス・ダンロス症候群は、循環器疾患を主徴とする先天異常症候群であり、ともに2015年に厚生労働省の指定難病に指定されている。これらの疾患では、大動脈解離など、ときには致死性となる重篤な循環器系合併症を高率に伴う。したがって、患者のQOLの向上には、心血管系イベントの発症予防が極めて重要であるが、大動脈病変は、小児期以降に顕在化してくることも多く、早期診断がなされなかった小児例では、成人後に重篤な大動脈解離を発症して初めて正しい診断に至る例も少なくない。そうした場合、患者のQOLは一様に

大きく低下する。こうした事態を防ぐためには、小児期での早期診断・早期治療開始により、可将来の大動脈拡張の進行を抑制することが最も効果的である。

しかし、これらの疾患には、臨床症状や経過において互いにオーバーラップする点が多く、その鑑別には遺伝学的検査が極めて有効である。

今回の研究では、マルファン症候群、ロイス・ディーツ症候群、血管型エーラス・ダンロス症候群およびその類縁疾患の早期診断に役立つ遺伝学的検査体制の構築を目的とした。さらに、遺伝学的検査により診断が確定した患者の小児

期から成人後までの臨床経過を詳細に検討することにより、より幅広い臨床像を探った。

B. 研究方法

①疾患遺伝子解析

前年度までの先行研究にて、ハイブリ濃縮法を併用した次世代シーケンス (NGS) 解析法(パネル解析)の精度が確認されたことから、同疾患パネルを用いて、遺伝子解析を行った。

対象は、2017年1月～2018年1月に、マルファン症候群類縁疾患を疑われて榊原記念病院臨床遺伝科を受診した患者27名および、若年性大動脈解離患者13名の計40名とした。

遺伝子解析は、ハイブリ濃縮法を併用した次世代シーケンス解析法(パネル解析)によった。

具体的には、全血からゲノムDNAを抽出後、解析対象とする29遺伝子の全コーディングエクソンおよび、エクソン・イントロン境界領域を、アジレント社のプローブを用いて濃縮し、次世代シーケンサー (MiseqまたはHiSeq(イルミナ社))を用いて遺伝子配列を解析し、得られた塩基配列を公開されているヒトゲノムリファレンス配列 (GRCh38/hg38) と比較し、低出現頻度(一般人でのアレル頻度が0.01%以下)の塩基置換および短い塩基配列の欠失・挿入の有無をコンピュータによる解析で検討した。最初の解析で、十分なリード数 (20リード以上) が得られなかった領域については、ターゲット領域をPCR法にて増幅し、サンガー法によるシーケンス解析

(ABI3730/ABI3130使用)を行った。さらに、領域ごとのリード数を比較することにより、CNV解析も行った。

上記の方法で検出された低頻度バリエーションについては、全て、通常のPCR+サンガー法により再度確認を行った。

②患者臨床情報の検討

2017年度に、マルファン症候群類縁疾患を疑われて榊原記念病院臨床遺伝科を受診した患者のうち、これまでに病原性変異が検出されている症例28例について、来院時のカルテから抽出した情報をもとに、患者情報シートによる情報収集をおこなった。

(倫理面への配慮)

本研究は、榊原記念病院倫理委員会の承認を得た研究計画に基づき、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。また、全ての解析は連結可能匿名化のもとでおこなわれた。

C. 研究結果

①疾患遺伝子解析

NGS解析で検出された低頻度バリエーションについては、サンガー法にて再度確認を行ったところ、全てのバリエーションが再確認された。

マルファン症候群類縁疾患を疑われて受診した新規患者29例のうち、17例で病原性遺伝子バリエーションを検出した。内訳は、*FBNI*遺伝子バリエーション11例、*TGFBR2*遺伝子バリエーション2例、1名で*TGFBR1*遺伝子バリエーション1例、*SMAD3*バリエーション1例であった。これらの症例では、いずれも大動脈病変を認めたが、一方、病原性バリエーションが検出されなかった12例では、いずれも大動脈病変を認めなかった。

若年性あるいは家族性大動脈瘤・解離の13例の解析では、1例で*FBNI*の既報の病原性バリエーション、1例で*SMAD3*の広範囲エクソン欠損、1例で*ACTA2*の病原性バリエーション、2例で*MYH11*の既報の病原性バリエーションを検出したが、8例では、原因バリエーションは検出されなかった。

このうち、*FBNI*遺伝子の既報バリエーションが検出された1例は、*SMAD3*遺伝子の病原性バリエーションが検出された1例は、ともに、systemic scoreは7点未満であったが、AAEと病原性遺伝子バリエーションの2項目から診断基準を満たしており、それぞれマルファン症候群、ロイス・ディーツ症候群の診断に至っている。

②遺伝学的検査により診断確定した患者の臨床所見の解析

*FBNI*遺伝子の病原性バリエーションが検出されているマルファン症候群19例の検討では、診断基準におけるAAEを認めたのは18例 (95%)、水晶体偏位を認めたのは7例 (37%) であった。また、systemic score 陽性 (7点以上) は12例 (63%) であった。

TGFBR1, *TGFBR2*, *SMAD3*遺伝子の病原性バリエーションが検出されているロイス・ディーツ症候群7例のうち、6例(86%)でAAEを認めたが、systemic score 陽性 (7点以上) は4例 (57%) で認めた。また、水晶体偏位は認めなかった。

家族歴を認めたのは、マルファン症候群では10例 (52%) ロイス・ディーツ症候群では2例 (29%) であった。

③新規臨床所見の検討

i) SMAD3遺伝子のフレームシフト変異の一例

19才男性。ロイス・ディーツ症候群の症状としては、小児期よりの側弯・漏斗胸・扁平足などの高度のMFS様骨格症状、二分口蓋垂を認めたが、新規所見として、ASDに伴う心房中隔瘤と上室性不整脈 (AVNRT) を認めた。さらに脳MRIでは、ロイス・ディーツ症候群に特徴的な血管蛇行は認めなかったが、側脳室外側や前頭葉・側頭葉に多発嚢胞性の白質病変、および血管周囲腔の拡大を認めた。

ii) FBNI遺伝子の既報スプライス変異の一例

35才女性。小児期に両側水晶体偏位でマルファン症候群が疑われたが、心血管系のフォローがなされていなかった。大動脈基部の拡張(46mm)に加え、胸部下行大動脈の拡張と高度蛇行を認めた。大動脈以外の血管拡張所見は認めていない。

iii) TGFBR1遺伝子の既報ミスセンス変異の一例

17才男性。小児期より、口蓋裂、頭蓋骨縫合早期癒合、頸椎亜脱臼、眼瞼下垂、斜視などを認め、マルファン症候群も疑われたが、心血管系のフォローはされてこなかった。15才でStanfordA型大動脈解離を発症。術後に、たこつぼ型心筋症を発症した。

D. 考察

マルファン症候群 (ロイス・ディーツ症候群を含む) および血管型エーラス・ダンロス症候群は、循環器疾患を主徴とする先天異常症候群では、大動脈解離など、ときには致死性となる重篤な循環器系合併症を高率に伴う。さらに、解離発症は、非遺伝性の大動脈解離に比べて若年性であり、一旦解離を発症すると、その後のQOLは大きく損なわれることから、心血管イベントをいかに抑制するかが、QOLの向上に大きく関わってくる。そのためには、早期診断・早期治療介入が必要不可欠である。これらの先天異常症候群の多くは、特徴的な骨格症状を伴うことが多いが、稀少疾患であるため、経験豊富な専門医でなければ臨床症状のみからの診断は難しい。そのため、補助診断としての遺伝学的検査は、診断のための有効なツールであり、2016年から保険診療として算定可能となったが、原因遺伝子のサイズが大きいことや鑑別すべき遺伝子が複数あることから、検査を請け負う検査会社が国内には存在しなかった。そこで、独自の疾患遺伝子パネルを用いた次世代シ

ーケンス解析法を用い、低コストでかつ高精度の遺伝子解析法を模索した。今回、かずさDNA研究所とともに開発した解析パネルは、解析精度およびコストのいずれからみても臨床検査として十分成り立つことが示された。現在、この結果を踏まえ、また、対象遺伝子を限定することにより遺伝子ごとのリード数を増やすことによりさらに高い精度での解析が可能となっている。

また、新規の患者臨床所見として、不整脈、心筋症、脳白質の多発性嚢胞等が見つかった。また、マルファン症候群でも、若年にも関わらず高度の動脈蛇行を認めた症例を経験した。これらの症状と疾患および遺伝子変異との関係をさらに検討していくことにより、より多彩な臨床像が明らかになることが期待される。

E. 結論

マルファン症候群およびロイス・ディーツ症候群の身体所見は、互いにオーバーラップするため、臨床所見のみからの鑑別は困難な場合が多い。また、マルファン症候群の診断において全身徴候スコアが陽性にならない非典型症例でも、遺伝子変異陽性例では大動脈基部拡張・解離を認める場合があり、診断における遺伝学的検査の重要性が改めて示された。

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・適切な早期介入に結びつけることが、患者のQOLの向上につながると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- [1] R. Aoki, K. Srivatanakul, T. Osada, K. Hotta, T. Sorimachi, M. Matsumae, and H. Morisaki, "Endovascular treatment of a dural arteriovenous fistula in a patient with Loeys-Dietz syndrome: A case report," *Interv Neuroradiol*, vol. 23, no. 2, pp. 206-210, Apr, 2017.
- [2] T. Fujiyoshi, K. Minatoya, Y. Ikeda, H. Ishibashi-Ueda, T. Morisaki, H. Morisaki, and H. Ogino, "Impact of connective tissue disease on the surgical outcomes of aortic dissection in patients with cystic medial necrosis," *J Cardiothorac Surg*, vol. 12, no. 1, pp. 97, Nov 23, 2017.
- [3] A. Hirashiki, S. Adachi, Y. Nakano, Y. Kamimura, T. Ogo, N. Nakanishi, T. Morisaki, H. Morisaki, A. Shimizu, K. Toba, T.

- Murohara, and T. Kondo, "Left main coronary artery compression by a dilated main pulmonary artery and left coronary sinus of Valsalva aneurysm in a patient with heritable pulmonary arterial hypertension and FLNA mutation," *Pulm Circ*, vol. 7, no. 3, pp. 734-740, Jul-Sep, 2017.
- [4] A. W. Hudoyo, T. Hirase, A. Tandelillin, M. Honda, M. Shirai, J. Cheng, H. Morisaki, and T. Morisaki, "Role of AMPD2 in impaired glucose tolerance induced by high fructose diet," *Mol Genet Metab Rep*, vol. 13, pp. 23-29, Dec, 2017.
- [5] Y. Seike, K. Minatoya, H. Sasaki, H. Tanaka, T. Itonaga, Y. Inoue, H. Morisaki, T. Morisaki, H. Ishibashi-Ueda, and J. Kobayashi, "Clinical outcomes of aortic repair in young adult patients with ACTA2 mutations," *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, vol. 65, no. 12, pp. 686-691, Dec, 2017.
- [6] S. Tatebe, K. Sugimura, T. Aoki, S. Yamamoto, N. Yaoita, H. Suzuki, H. Sato, K. Kozu, R. Konno, K. Satoh, K. Fukuda, O. Adachi, R. Saito, N. Nakanishi, H. Morisaki, K. Oyama, Y. Saiki, Y. Okada, and H. Shimokawa, "The Efficacy of a Genetic Analysis of the BMPR2 Gene in a Patient with Severe Pulmonary Arterial Hypertension and an Atrial Septal Defect Treated with Bilateral Lung Transplantation," *Intern Med*, vol. 56, no. 23, pp. 3193-3197, Dec 1, 2017.
- [7] 森崎 裕子, "【循環器疾患を有する患者の妊娠・出産】 治す 遺伝カウンセリングが必要な循環器疾患と実際 本人・家族にはどのようなことを話しておくか," *Heart View*, vol. 21, no. 4, pp. 433-437, 2017.04, 2017.
- [8] 森崎 裕子, 森崎隆幸, "【次世代遺伝子解析技術が血栓止血にもたらした新知見】 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*, vol. 28, no. 1, pp. 41-49, 2017.02, 2017.
- [9] 池本 裕実子, 森崎 裕子, "中枢性尿崩症を合併した Loyes-Dietz 症候群の 1 症例," *小児科臨床*, vol. 70, no. 10, pp. 1531-1535, 2017.10, 2017.
- [10] M. Hibino, Y. Sakai, W. Kato, K. Tanaka, K. Tajima, T. Yokoyama, M. Iwasa, H. Morisaki, T. Tsuzuki, and A. Usui, "Ascending Aortic Aneurysm in a Child With Fibulin-4 Deficiency," *Ann Thorac Surg*, vol. 105, no. 2, pp. e59-e61, Feb, 2018.
- [11] E. S. Regalado, L. Mellor-Crummey, J. De Backer, A. C. Braverman, L. Ades, S. Benedict, T. J. Bradley, M. E. Brickner, K. C. Chatfield, A. Child, C. Feist, K. W. Holmes, G. Iannucci, B. Lorenz, P. Mark, T. Morisaki H. Morisaki, S. A. Morris, A. L. Mitchell, J. R. Ostergaard, J. Richer, D. Sallee, S. Shalhub, M. Tekin, A. Estrera, P. Musolino, A. Yetman, R. Pyeritz, and D. M. Milewicz, "Clinical history and management recommendations of the smooth muscle dysfunction syndrome due to ACTA2 arginine 179 alterations," *Genet Med*, Jan 4, 2018.
- [12] D. Schepers, G. Tortora, H. Morisaki, G. MacCarrick, M. Lindsay, D. Liang, S. G. Mehta, J. Hague, J. Verhagen, I. van de Laar, M. Wessels, Y. Detisch, M. van Haelst, A. Baas, K. Lichtenbelt, K. Braun, D. van der Linde, J. Roos-Hesselink, G. McGillivray, J. Meester, I. Maystadt, P. Coucke, E. El-Khoury, S. Parkash, B. Diness, L. Risom, I. Scurr, Y. Hillhorst-Hofstee, T. Morisaki, J. Richer, J. Desir, M. Kempers, A. L. Rideout, G. Horne, C. Bennett, E. Rahikkala, G. Vandeweyer, M. Alaerts, A. Verstraeten, H. Dietz, L. Van Laer, and B. Loeys, "A mutation update on the LDS-associated genes TGF β 2/3 and SMAD2/3," *Hum Mutat*, vol. 39, no. 5, pp. 621-634, May, 2018.

2. 学会発表

- 1) Morisaki H, Yamanaka I, Ohata T, Kosho T, Wakui K, Fukushima Y, Masuno M, Takahashi K, Watabe T, Morisaki T, TMEPAI mutation causes MFS/LDS-like phenotypes in 2 Japanese families. Annual Meeting of American Society of Human Genetics.(Orlando, USA) : 2017.10.17-21.
- 2) 森崎 裕子 : 遺伝性大動脈疾患における遺伝学的検査 第 62 回日本人類遺伝学会 (神戸) シンポジウム : 2017.11.16.
- 3) 森崎 裕子: 遺伝性大動脈疾患 : 遺伝子診断の意義と現状: 第 48 回日本心臓血管外科学会学術総会 (津) 卒後教育セミナー : 2018.2.18

3. 書籍

- 1) 森崎裕子, 森崎隆幸, Marfan 症候群: 臨床脈管学, 日本医学出版 P.388-390, 2017
- 2) 森崎裕子, 森崎隆幸, マルファン症候群の診断: マルファンネットワークジャパン, P. 26-49, 2017
- 3) 森崎隆幸, 森崎裕子, マルファン症候群と遺伝: マルファンネットワークジャパン, P. 50-65, 2017

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

先天異常症候群領域の指定難病等のQOLの向上を目指す包括的研究

研究分担者 氏名 増井 徹
所属・職位 慶応義塾大学医学部臨床遺伝学センター 教授

研究要旨

本研究においては、「先天異常症候群領域の指定難病等」においてQOLとは何かについて、その基本を確認した。その結果、一般的にQOL（Quality of Life）という用語で表現されているものは、神の視点という客観的判断できるという仮定の許に用いているが、どうもそれだけでは足りないらしいことが明らかになった。それは、QOLが表わすものが、患者本人の観察者（医師、家族、代理人等）がその患者について、「生きるに値する命か？」という極端な問いを念頭に置きながら関わることを含む言葉であることが明らかになった。

A. 研究目的

QOLという言葉を知ると、その向上というように、より良い生を目指すという意図しか考えない場合が多い。しかし、場合によって、患者の生命に対して否定的な言葉として使われる事例がしめされた。そこで、QOLという言葉にの両義性について検討を加えた。

B. 研究方法

文献による検討を行った。

（倫理面への配慮）
特に無

C. 研究結果

1. はじめに

QOLについて移植関連の議論の中で、「生きるに値する命」という翻訳を使用していた。その見方をすると、これまでオブラートに包むように考えていた「QOL」という言葉の別の側面が見えてくる。肯定的であった言葉が観察者による患者の評価という響きを持つ。

実際に英語を使っている人たちがどのように考えQOLという言葉をもどのような意味で使っているのか。「生きるに値する生命」という翻訳があった、移植関連の議論では、有名なシアトルの「神の委員会」の議論も出てくるような「誰が、どのようにして、誰が生きるに値するかを決める」という議論であった。透析を受ける患者を選ぶ、或いは移植のレシピエントを選ぶ中で、もし、医学的に同等の適性を持つ患者が現れた場合にもどのような考えに沿って、どのように決定することが公正であるかという議論

の中で、この翻訳が使われている。前もって決めた基準に沿って機械的に決めることがまだ確立されていなかった時期、この問題は「誰が生きるに値するか」という判断を迫るものであった。そして、私はこれを読んだ頃、この考え方は一般的ではなく、極限られた領域での問題であると考えていた。

2. 希少疾患領域での検討

「『自分で判断のできない』或いは『その判断を表現できない』そういう『人』」のQOLが問題となるとき、本人の選好が周りから見えない時に、観察者（医師、家族、代理人等）が判断者として、状況を知覚し、理解し、判断すること求められる。文献として、ケーススタディーが、裁判の判例や注釈も含めて膨大に報告されている。今回は特に、米国での議論を追った。そして、標準的な医療倫理の教科書の部分的な翻訳も試みた。

観察者が「このような有機生命体の維持の状態は生きるに値する『QOL』ではない」ということが判断できない事例の報告がある。家族が、医師が、医療機関が、地方政府が、裁判所がその判断を行う場合の障害が報告されている。そして、このような事例を通じて一般的にQOLということ考えた時に、先に述べた、「このような有機生命体の維持の状態は生きるに値する『QOL』」を持つのかということ、誰かが何かの根拠で判断することとなる。

3. 米国での事例について

米国において死を選ぶ権利の議論の契機となったクインラン事件などの事例を踏まえて考え

ると、小児におけるQOLの問題は以下の2点で異なる。一つは本人の選好を示す機会が無い、二つ目は観察者が、本人の選好を評価しようとしてもその基礎データが欠如している。そのような事情のために、小児のQOLは観察者の評価の課題としては、難しい課題を突きつける。そもそも誰が判断する権利があるかの考えも異なった、多くの事例が報告されている。場合によっては、医療機関、地方自治体、或いは裁判所が判断する、あるいは判断に関わる場合がある。

医療的なエビデンスがあればそれに従う。或いは小児の場合は特に、「最善の利益という考え方」が用いられる。ただ、「両親は、自らの価値観と一致する方法で子供の養育の方向を決める基本的な権利を持つ」ため、その両親の、或いは家族の権利との均衡を持って小児のQOLへの介入は評価される必要がある。

D. 考察

先天異常症候群領域の指定難病等の小児のQOLについて検討すると、本人が「『自分で判断のできない』或いは『その判断を表現できない』」中での観察者の判断の問題が前面に出てくる。そうなると、実際の判断は本人の選好のわからないところで、周り（主に家族）の判断の許で行われる場合を考えている。

E. 結論

最初異様に感じた QOL についての翻訳である「生きるに値する生命」という表現も、実際には、「生活の質」という表現と裏腹であり、英語の使用においては、常に意識される可能性のあるものであることが理解できた。英語国民が QOL という時に、観察者、評価者としての自らの位置取りを考えていると考えられる。特に小児の場合に、本人の選好に対する発言も、手がかりもないところで QOL について論じるために、Best Interest 法理と言われるものが使われると考えると、気軽に使っていた「QOL」という言葉の両面と、その重さが明らかになる。

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
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

「視覚器の異常を主徴とする先天異常症候群—眼合併症の解析」

研究分担者 仁科 幸子

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。眼疾患の内訳は多種多様であるが、いずれも様々な全身異常を伴う症候群に合併する比率が高い。さらに先天異常症候群に伴う眼疾患は、小児期～成人期において白内障、緑内障、網膜剥離など重篤な視覚障害をきたす眼合併症を起こすリスクが高い。

本研究では、様々な先天異常症候群に合併する遺伝性網膜変性疾患（網膜硝子体変性、レーバー先天盲、若年性網膜色素変性症、色素失調症など）、視神経疾患（視神経低形成など）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導入し、視機能障害に関与する網膜・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。非典型例に対し遺伝子検査を行い疾患概念について検討を加えた。さらに眼疾患の病態、初期像と視機能予後、成人期にわたる晚期合併症とその管理について症例を集積して検討した。

本研究成果に基づき、生涯にわたる視覚障害を回避・軽減するための、よりよい診療指針を提供することが可能となり、患者のQOL向上に結び付くと考えられる。

研究協力者

東 範行	国立成育医療研究センター	感覚器・形態外科部	眼科医長
横井 匡	国立成育医療研究センター	感覚器・形態外科部	眼科医員
吉田朋世	国立成育医療研究センター	感覚器・形態外科部	眼科医員
片桐 聡	国立成育医療研究センター	感覚器・形態外科部	眼科研究員

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。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、いずれも様々な全身異常を伴う症候群に合併する比率が高い。

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、早期発見・治療が不可欠である。治療手段のない疾患に対しては、保有視機能を早期に評価して眼鏡による屈折矯正を行い、合併症の治療・管理につとめ、ロービジョンケアを早期に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。

さらに視覚器の異常を主徴とする先天異常症候群では、小児期～成人期において白内障、緑内障、網膜剥離など重篤な視覚障害をきたす眼合併症を起こすリスクが高く、よりよい管理が患者の生涯にわたるQOLを左右する。

本研究では、様々な先天異常症候群に合併する遺伝性網膜変性疾患、視神経疾患について、最新の機器を用いた網羅的かつ詳細な検査システムを導入し、視機能障害に関与する網膜・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。非典型例に対しては、遺伝子検査を行い、疾患概念の拡張について検討を加えた。

さらに眼疾患の病態、初期像と視機能予後、成人期にわたる晚期合併症とその管理について、症例を蓄積して分析した。

本研究成果によって、視覚障害を回避・軽減するための、診療指針の改定とトラン

ジションの問題解決に寄与することを目的とした。

B. 研究方法

1) 先天異常症候群に伴う眼疾患の集積

様々な全身異常を伴う症候群に合併する遺伝性網膜変性疾患（網膜硝子体変性、レーバー先天盲、若年性網膜色素変性症、色素失調症、家族性滲出性硝子体網膜症）、視神経疾患（視神経低形成）の症例を集積した。

2) 眼合併症の病態と視機能障害の解析

後眼部（網膜・視神経）の眼合併症に対し、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、全視野及び黄斑局所網膜電図(electroretinogram: ERG)を用いた網羅的かつ詳細な検査システムを導入し、視機能障害に関与する網膜・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。非典型例に対しては、遺伝子検査を行い、疾患概念の拡張について検討を加えた。病態、初期像と視機能予後について、症例を集積して分析した。

3) 小児期から成人までの晩期合併症の検討

成人期にいたる晩期合併症の種類、タイプ、発症頻度について、症例を集積して検討を加えた。特に重篤な視機能障害をきたす晩期合併症である網膜剥離の病態と管理について検討した。

(倫理面への配慮)

遺伝子変異解析はヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針を遵守して実施された。随時、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) 先天異常症候群に伴う眼疾患の集積

様々な全身異常を伴う症候群に合併する網膜硝子体変性、レーバー先天盲、若年性網膜色素変性症、色素失調症、家族性滲出性硝子体網膜症、視神経低形成の症例を集

積し、全身異常と眼症状・眼合併症についてデータベースを作成した。

2) 眼合併症の病態と視機能障害の解析

集積した疾患特異的な眼合併症について、解像度の高い最新の光干渉断層計(swept source optical coherence tomography:SS-OCT)、広画角眼底カメラ・蛍光眼底造影、全視野網膜電図網膜電図(electroretinogram:ERG)及び黄斑局所網膜電図(FM-ERG)を導入して、全身麻酔下検査を実施した。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。

① 視神経低形成

視神経低形成(ONH)は、中隔視神経形成異常症の主症状であり、他の中枢神経異常を伴う症候群にも高率に合併する。ONHの重篤度と病態、他の眼合併症の有無は、患者の視機能の予後と成人期のQOLを左右する。

本解析の結果、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関与する病態であり、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。

OCT、ERGは、成人期には外来で定期的に施行し、視力及び視野障害の進行度を他覚的に詳細に評価することができる。成人期まで継続した管理を行い、適切な治療やロービジョンケアを実施するために有用である。

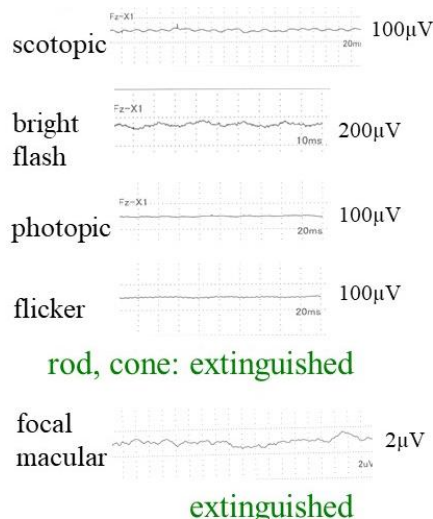
② レーバー先天盲・若年性網膜色素変性症

様々な全身異常・聴覚障害・発達遅延に合併するレーバー先天(LCA)・若年性網膜色

素変性症(RP)の初期像(6歳以下)を詳細に解析し、多彩な網膜変性、視神経萎縮像を呈すること、OCTによる形態解析とERGによる機能解析に相関があること、初期にはOCTにて網膜中心窩のellipsoid zone(EZ)が保持されている例が28%、FM-ERGが微弱ながら保たれている例が24%あり、視機能予後に相関することが明らかとなった(図1)。

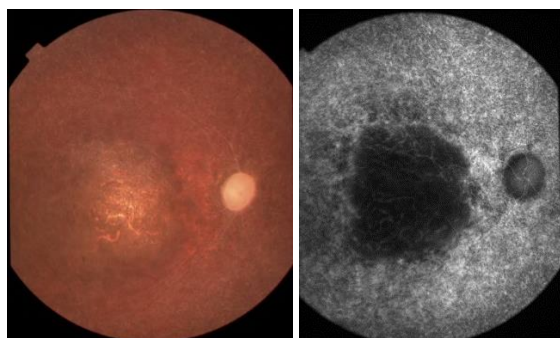
非典型例に対し遺伝子検査を施行した。LCAとRPの原因遺伝子74個を用いたターゲットシーケンスにて遺伝子変異を認めない全身異常症例に対し、網羅的な遺伝子診断を進める予定である。本研究を継続して全身症候群に伴うLCA、RPの疾患概念を修正し、成人期のQOL向上に結び付く医療管理について検討したい。

OCT、ERGによる初期像と視機能障害の評価を基盤として、今後さらに成人期における網膜変性の進行、晩期合併症の解析を進める予定である。

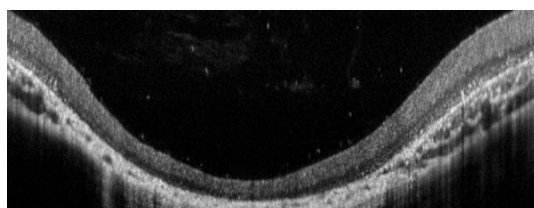


ERG、杆体反応、錐体反応、黄斑局所反応消失

図1 21か月男児の全身麻酔下検査所見
小脳変性に伴うLCA
遺伝子変異不明
視機能光覚(-)



眼底所見 蛍光眼底所見
高度の網膜変性、黄斑・視神経萎縮



OCT、網膜層構造消失

3) 小児期から成人までの晩期合併症の検討

①レーバー先天盲・若年性網膜色素変性症

患者45例90眼の長期経過を検討した。晩期合併症として、学童期～20代までに白内障7眼、増殖性硝子体網膜症(牽引性網膜剥離)6眼、緑内障5眼、コーツ様病変(滲出性網膜剥離)4眼、硝子体出血1眼がみられた。早期治療介入によって改善が得られるが、増殖性硝子体網膜症と続発緑内障は難治であり、中途失明の原因となっていた。

②家族性滲出性硝子体網膜症

晩期合併症として裂孔原性網膜剥離が高率に起こる主要な眼疾患である。網膜裂孔の特徴的な形態、手術治療と予後について明らかとした。

さらに、重篤な視機能障害をきたす晩期合併症である網膜剥離、緑内障等の病態と管理について、様々な疾患症例を集積して、成人期まで検討を進めている。

D. 考察

先天異常症候群に伴う様々な後眼部(網膜・視神経)の合併症を集積し、乳幼児期の初期像を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た。その成果は、病態の把握、視機能の早期評

価、眼合併症の進行を捉えるために有用な知見と考えられる。

晩期合併症として、後眼部疾患においては、難治性の網膜剥離と緑内障の発症が中途失明をきたす原因となる。様々な疾患に特異的な晩期眼合併症を分析することによって、生涯にわたる視覚障害を回避・軽減するための、よりよい診療指針を提供することが可能となり、患者の QOL 向上に結び付くと考えられる。

E. 結論

様々な全身異常症候群に高率に伴う眼合併症を OCT、ERG を用いて詳細に検討し、病態、初期像、視機能予後、晩期合併症について症例を集積して分析した。本成果によって、眼合併症を管理するための、小児～成人期のよりよい診療指針を提供することが可能となり、患者の QOL 向上に結び付く。

F. 研究発表

1. 論文発表

- [1] S. Katagiri, S.Nishina, T. Yokoi, M. Mikami, Y. Nakayama, M. Tanaka, and N. Azuma, “Retinal Structure and Function in Eyes with Optic Nerve Hypoplasia,” *Sci Rep*, vol. 7, pp. 42480, Feb 16, 2017.
- [2] S. Katagiri, S. Tanaka, T. Yokoi, T. Hayashi, E. Matsuzaka, K. Ueda, T. Yoshida-Uemura, A. Arakawa, S.Nishina, K. Kadonosono, and N. Azuma, “Clinical features of a toddler with bilateral bullous retinoschisis with a novel RS1 mutation,” *Am J Ophthalmol Case Rep*, vol. 5, pp. 76-80, Apr, 2017.
- [3] S.Nishina, Katagiri, A. Nakazawa, C. Kiyotani, T. Yokoi, and N. Azuma, “Atypical intravitreal growth of retinoblastoma with a multi-branching configuration,” *Am J Ophthalmol Case Rep*, vol. 7, pp. 4-8, Sep, 2017.
- [4] H. Ozawa, M. Yamane, E. Inoue, T. Yoshida-Uemura, S. Katagiri, T. Yokoi, S.Nishina, and N. Azuma, “Long-term surgical outcome of conventional trabeculotomy for childhood glaucoma,” *Jpn J Ophthalmol*, vol. 61, no. 3, pp. 237-244, May, 2017.
- [5] Y. Seko, N. Azuma, T. Yokoi, D. Kami, R. Ishii, S.Nishina, M. Toyoda, H. Shimokawa, and A. Umezawa, “Anteroposterior Patterning of Gene Expression in the Human Infant Sclera: Chondrogenic Potential and Wnt Signaling,” *Curr Eye Res*, vol. 42, no. 1, pp. 145-154, Jan, 2017.
- [6] T. Yokoi, T. Tanaka, E. Matsuzaka, F. Tamalu, S. I. Watanabe, S.Nishina, and N. Azuma, “Effects of neuroactive agents on axonal growth and pathfinding of retinal ganglion cells generated from human stem cells,” *Sci Rep*, vol. 7, no. 1, pp. 16757, Dec 1, 2017.
- [7] T. Yoshida-Uemura, S. Katagiri, T. Yokoi, S.Nishina, and N. Azuma, “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*, vol. 255, no. 4, pp. 719-723, Apr, 2017.
- [8] 吉田 朋世, 仁科 幸子 “小児眼科疾患 若年網膜分離症,” *眼科*, vol. 59, no. 7, pp. 731-736, 2017.07, 2017.
- [9] 吉田 朋世, 仁科 幸子, 萬東 恭子, 赤池 祥子, 越後貫 滋子, 横井 匠, 東 範行, “乳児内斜視早期手術後の両眼視機能,” *眼科臨床紀要*, vol. 10, no. 1, pp. 58-63, 2017.01, 2017.
- [10] 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,” *日本眼科学会雑誌*, vol. 121, no. 臨増, pp. 230, 2017.03, 2017.
- [11] 若山曉美, 仁科 幸子, 三木淳司, 内海隆, 菅澤淳, 林孝雄, 佐藤美保, 木村亜紀子, 不二門尚, “調節麻痺薬の使用に関する施設基準および副作用に関する調査 多施設共同研究,” *日本眼科学会雑誌*, vol. 121, no. 7, pp. 529-534, 2017.07, 2017.
- [12] 津村悠介, 益田博司, 仁科 幸子, 小林徹, 小野博, 賀藤均, 阿部淳, 石黒精, “視神経乳頭腫脹が遷延した川崎病 症例報告と文献レビュー,” *日本臨床免疫学会会誌*, vol. 40, no. 5, pp. 377-381, 2017.10, 2017.
- [13] 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,” *日本視能訓練士協会誌*, vol. 46, pp. 167-174, 2017.12, 2017.
- [14] V. M. Smirnov, C. Zeitz, N. Soumittra, I. Audo, and S. Defoort-Dhellemmes, “Retinal findings in a patient of French ancestry with CABP4-related retinal disease,” *Doc Ophthalmol*, vol. 136, no. 2, pp. 135-143, Apr, 2018.
- [15] M. Takahashi, T. Yokoi, S. Katagiri, T. Yoshida-Uemura, S. Nishina, and N. Azuma, “Surgical treatments for fibrous tissue extending to the posterior retina in eyes with familial exudative vitreoretinopathy,” *Jpn J Ophthalmol*, vol. 62, no. 1, pp. 63-67, Jan, 2018.
- [16] 吉田 朋世、仁科 幸子、松岡 真未、萬東 恭子、赤池 祥子、越後貫 滋子、横井 匡、東 範行, “Information and communication technology 機器の使用が契機と思われた小児斜視症例,” *眼科臨床紀要*, vol. 11, no. 1, pp. 61-66, 2018.01, 2018.
- [17] 太刀川 貴子, 武井 正人, 清田 真理子, 齋藤 雄太, 東 範行⁵⁾, 仁科 幸子, 丸子 一朗, 根岸 貴志, 野田 英一郎, 大熊 康弘, 吉田 圭, 藤卷 拓郎, 松本 直, 渡邊 恵美子, 齋藤 誠, “超低出生体重児における未熟児網膜症 東京都多施設研究,” *日本眼科学会雑誌*, vol. 122, no. 2, pp. 103-113, 2018.02, 2018.
2. 学会発表
1. Sachiko Nishina, Tadashi Yokoi, Tomoyo Yoshida, Maki Fukami, Katsuhiko Hosono, Kentaro Kurata, Yoshihiro Hotta, Noriyuki Azuma. OCT and ERG initial findings in Leber congenital amaurosis and genetic analysis. 44rd Annual Meeting, American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus, Washington DC, 2018.3
 2. Tomoyo Yoshida, Sachiko Nishina, Mami Matsuoka, Shouko Akaike, Shigeko Ogonuki Tadashi Yokoi, and Noriyuki Azuma. Pediatric strabismus cases possibly related to excessive use of information and communication technology devices. XIII^{ed} meeting of the ISA, Washington DC, 2018.3
 3. 細野 克博、仁科 幸子、倉田 健太郎、宮道 大督、横井 匡、蓑島 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, 東京, 2017.4
 4. 仁科 幸子、細野 克博、横井 匡、倉田 健太郎、宮道 大督、吉田 朋世、深見 真紀、蓑島 伸生、佐藤 美保、堀田 喜裕、東 範行. *CRBI* 遺伝子変異によるレーバー先天盲 2 症例の臨床像. 第 73 回日本弱視斜視学会総会・第 42 回日本小児眼科学会総会合同学会, 金沢, 2017.6
 5. 吉田 朋世、仁科 幸子、越後貫 滋子、赤池 祥子、萬東 恭子、松岡 真未、横井 匡、東 範行. Information and Communication Technology 機器の使用が契機と思われた小児斜視症例. 第 73 回日本弱視斜視学会総会・第 42 回日本小児眼科学会総会合同学会, 金沢, 2017.6
 6. 仁科 幸子. 小児ロービジョンへの対応、小児のロービジョンケア. 第 73 回日本弱視斜視学会総会・第 42 回日本小児眼科学会総会合同学会, 金沢, 2017.6
 7. 仁科 幸子. 斜視診療の基本—検査～治療のスタンダード—、小児の斜視診療. 第 73 回日本弱視斜視学会総会・第 42 回日本小児眼科学会総会合同学会, 金沢, 2017.6
 8. 羅 秀玉、仁科 幸子、吉田 朋世、木村 由依、塩田 曜子、松本 公一、入江 理恵、吉岡 孝子、田中 慎、横井 匡、東 範行. 虹彩若年性黄色肉芽腫 4 例の臨床像と治療経過. 第 71 回日本臨床眼科学会総会, 東京, 2017.10
 9. 仁科 幸子. 小児の神経眼科. 第 71 回日本臨床眼科学会総会, 東京, 2017.10
 10. Sachiko Nishina, Tadashi Yokoi, Tomoyo Yoshida, Maki Fukami, Katsuhiko Hosono, Kentaro Kurata, Yoshihiro Hotta, Noriyuki Azuma. OCT and ERG initial findings in Leber congenital amaurosis and genetic analysis. Distinguished Papers Symposium 1, 第 56 回日本網膜硝子体学会, 東京, 2017. 12
 11. 田中 慎、横井 匡、片桐 聡、吉田 朋世、仁科 幸子、東 範行. 重症未熟児網膜症における抗 VEGF 薬治療後の重篤な再燃. 第 56 回日本網膜硝子体学会, 東京, 2017. 12
 12. 中尾 志郎、仁科 幸子、田中 慎、羅 秀玉、吉田 朋世、横井 匡、東 範行. 乳児期に重篤な網膜症を合併した色素失調症の 3 例. 第 43 回日本小児眼科学会総会, 名古屋, 2018.3
 13. 三井田 千春、仁科 幸子、石井 杏奈、松

岡真未、赤池祥子、新保由紀子、越後貫
滋子、吉田朋世、横井匡、東範行. 低年
齢児における Spot Vision Screener の有用
性. 第 43 回日本小児眼科学会総会, 名古
屋, 2018.3

14. 仁科幸子. これで完璧 先天網膜疾患の
すべて、乳幼児の眼底に先天異常をみつ
けたら?. 第 43 回日本小児眼科学会総
会, 名古屋, 2018.3

**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

「難聴を契機として遺伝学的検査により診断されたNoonan症候群の臨床像」

研究分担者 氏名 松永達雄

所属・職位 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 /
臨床遺伝センター センター長

研究要旨

Noonan 症候群は相対的大頭、成長障害、先天性心疾患、精神運動発達遅滞を主症状とする疾患である。難聴以外の症状が軽度な場合は、耳鼻咽喉科が主たる診療科として、本症候群の診断がされずにフォローされている可能性がある。本研究ではゲノム解析により、このような症例を診断して、その臨床像を解明することを目的とする。本研究における次世代シーケンサーによるエクソーム解析で5家系で Noonan 症候群の診断が確定した。また、難聴のみの症例などが同定され、臨床像の幅が広い可能性が示された。難聴患者の遺伝学的診断が Noonan 症候群の臨床像を広げることにつながり、それは本症候群の早期診断、治療に役立つと考えられた。

研究協力者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

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

Noonan症候群はRAS/MAPK経路の調節異常で発症する相対的大頭、成長障害、先天性心疾患、精神運動発達遅滞を主症状とする疾患である。一部の患者では難聴を伴うことが知られているが、その頻度は不明である。病態についても、詳細は不明である。

難聴以外の症状が軽度な場合は、耳鼻咽喉科が主たる診療科として、本症候群の診断がされずにフォローされている可能性がある。近年、遺伝学的検査が進歩して、難聴以外の症状が目立たない患者でも、遺伝学的診断が可能となった。本研究では、このような症例の臨床像を解明して、今後の早期診断を促進することを目的とする。

B. 研究方法

臨床症状からは診断ができなかった Noonan 症候群の非典型例において、遺伝学的検査によって Noonan 症候群が診断された5家系6症例を検討した。遺伝学的検査は次世代シーケンサーによるエクソーム解析で行った。変異の判定は、2015年 ACMG ガイドラインに準じて行

った。臨床情報は、診療記録から収集した。聴覚検査の評価は、Hereditary Hearing Loss Homepage (<http://hereditaryhearingloss.org/>)の基準を用いた。

(倫理面への配慮)本研究は、研究開始に先立ち当院および共同研究施設での倫理審査で承認後に開始され、患者、ご家族の書類による説明と同意をうけて、関連する各種の倫理指針を遵守して実施された。

C. 研究結果

発端者の診断時の年齢は0-2歳で、男児2例、女児3例であった。発端者1例の父も、本研究において34歳で本症候群と診断された。

以下に発端者の臨床像をまとめる。父が本症候群と診断された家系以外は孤発例であった。難聴は高度3例、重度2例で、聴力型は水平型であった。難聴は全例先天性で2歳までに診断された。新生児聴覚スクリーニングで4例、髄膜炎をきっかけに聴力低下が1例であった。髄膜炎後に難聴判明した児では、平衡障害、運動

発達の遅れを認めた。聴器 CT を実施した 3 例では奇形を認めなかった。

随伴症状としては、低体重、精神運動発達遅延、弱視が 1 例、カフェオレ斑が 1 例、眼間開離、内眼角贅皮、両側軽度眼瞼下垂、鳩胸、心室中隔欠損、僧房弁逆流、低身長、停留精巣、知的障害が 1 例、心房中核欠損症、肺動脈狭窄が 1 例、随伴症状なしが 1 例であった。成人例では停留精巣、低身長、矯正視力 0.87、歯牙異常を認めたが、健聴であった。

遺伝学的検査前に Noonan 症候群が疑われた症例はなかった。遺伝学的検査では、全例に PTPN11 の既知ミスセンス変異を認めた。両親の検査の結果、父の罹患家系以外は、すべて新生突然変異であった。

発端者の父で、本研究により PTPN11 変異が同定された症例の臨床像は、一時的な停留精巣のみで（1 歳前に自然に降りた）、この他の所見としては永久歯が 2 本生えていないことが 3 年前に MRI で偶然に判明したことが関係するのみであった。このように自身が罹患していることを自覚せず、子の診断を契機に判明する軽症例もあることが確認された。

D. 考察

Noonan 症候群は、症状が多様であり、それぞれの程度、組み合わせも異なるため、臨床診断が困難な場合も多い。耳鼻咽喉科領域の症状として難聴が含まれるが、それ以外の症状は専門から外れる。このため、難聴の診療で本患者が受診しても診断に到る例は極めて少なかった。しかし、難聴診断にゲノム解析が用いられ、網羅的に遺伝子を検査することが可能となり、遺伝学的診断が可能となった。これにより、本研究において 5 家系で診断が確定した。また、難聴のみの症例などが同定され、臨床像の幅が広い可能性が示された。

さらに軽症例では成人後も罹患の自覚がない例も存在することが判明した。そのような症例では、障害としての範疇に入らない機能や構造の低下を複数持つことで QOL が低下している場合もありうる。このような可能性に対する考慮も必要であることが示された。

耳鼻咽喉科領域でフォローされている Noonan 症候群の患者は、小児科領域でフォローされていた患者とは異なる臨床像を持つことが予想される。難聴以外の症状が軽度な患者が多い可能性がある。これらの患者群において、遺伝学的検査を用いた診断と、その臨床像を解明していくことは、これまで知られていなかった本症候群の臨床像の理解につながる。これは、早期診断、治療に役立つ。これによって、

言語発達が促進されるとともに、重篤な合併症による影響を最小限に抑制できて、QOL の改善につながる。

E. 結論

難聴の原因疾患として Noonan 症候群が従来想定されているよりも多く存在する可能性が示された。また、本症候群の臨床像として難聴以外の症状が軽い患者がいる可能性が示された。以上より、難聴患者の遺伝学的診断が Noonan 症候群の臨床像を広げることにつながり、それは本症候群の早期診断、治療に役立つと考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表 (*責任著者)

- [1] M. Hosoya, M. Fujioka, T. Sone, S. Okamoto, W. Akamatsu, H. Ukai, H. R. Ueda, K. Ogawa, T. Matsunaga, and H. Okano, "Cochlear Cell Modeling Using Disease-Specific iPSCs Unveils a Degenerative Phenotype and Suggests Treatments for Congenital Progressive Hearing Loss," *Cell Rep*, vol. 18, no. 1, pp. 68-81, Jan 3, 2017.
- [2] A. Kanno, H. Mutai, K. Namba, N. Morita, A. Nakano, N. Ogahara, T. Sugiuchi, K. Ogawa, and T. Matsunaga, "Frequency and specific characteristics of the incomplete partition type III anomaly in children," *Laryngoscope*, vol. 127, no. 7, pp. 1663-1669, Jul, 2017.
- [3] H. Mutai, T. Watabe, K. Kosaki, K. Ogawa, and T. Matsunaga, "Mitochondrial mutations in maternally inherited hearing loss," *BMC Med Genet*, vol. 18, no. 1, pp. 32, Mar 20, 2017.
- [4] 松永 達雄, "【今、話題になっていること-耳鼻咽喉科編】 遺伝性難聴と内耳再生医療," 日本医事新報, no. 4846, pp. 29-31, 2017.03, 2017.
- [5] 松永 達雄:伊藤 澄信:編, "「聴力低下がある」と言われたら 健診データで困ったらよくある検査異常への対応策," 医学書院, pp. 20-23, 2017.
- [6] K. Matsushima, A. Nakano, Y. Arimoto, H. Mutai, K. Yamazawa, K. Murayama, and T. Matsunaga, "High-level heteroplasmy for the m.7445A>G mitochondrial DNA mutation can cause progressive sensorineural hearing loss in infancy," *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, vol. 108, pp. 125-131, May, 2018.
- [7] N. Morimoto, H. Mutai, K. Namba, H. Kaneko, R. Kosaki, and T. Matsunaga, "Homozygous EDNRB mutation in a patient with Waardenburg syndrome type 1," *Auris Nasus Larynx*, vol. 45, no. 2, pp. 222-226, Apr, 2018.
- [8] D. Shigemizu, F. Miya, S. Akiyama, S. Okuda, K. A. Boroevich, A. Fujimoto, H. Nakagawa,

- K. Ozaki, S. Niida, Y. Kanemura, N. Okamoto, S. Saitoh, M. Kato, M. Yamasaki, T. Matsunaga, H. Mutai, K. Kosaki, and T. Tsunoda, "IMSindel: An accurate intermediate-size indel detection tool incorporating de novo assembly and gapped global-local alignment with split read analysis," *Sci Rep*, vol. 8, no. 1, pp. 5608, Apr 4, 2018.
- [9] A. Unzaki, N. Morisada, K. Nozu, M. J. Ye, S. Ito, T. Matsunaga, K. Ishikura, S. Ina, K. Nagatani, T. Okamoto, Y. Inaba, N. Ito, T. Igarashi, S. Kanda, K. Ito, K. Omune, T. Iwaki, K. Ueno, M. Yahata, Y. Ohtsuka, E. Nishi, N. Takahashi, T. Ishikawa, S. Goto, N. Okamoto, and K. Iijima, "Clinically diverse phenotypes and genotypes of patients with branchio-otorenal syndrome," *J Hum Genet*, vol. 63, no. 5, pp. 647-656, May, 2018.
- [10] K. Yamazawa, Y. Yamada, T. Kuroda, H. Mutai, T. Matsunaga, O. Komiyama, and T. Takahashi, "Spontaneous intramural duodenal hematoma as the manifestation of Noonan syndrome," *Am J Med Genet A*, vol. 176, no. 2, pp. 496-498, Feb, 2018.
2. 学会発表
1. Minami SB, Nara K, Mutai H, Morimoto N, Inoue M, Masuda Sa, Masuda Sh, Sakamoto H, Misawa H, Takiguchi T, Kaga K, Matsunaga T. Clinical and Genetic Studies of 21 families with Japanese Waardenburg Syndrome. IFOS2017年6月24-28日, Paris, France
 2. Hosoya M, Masato F, Matsunaga T, Ogawa K. Cochlear cell modeling using disease-specific iPSCs unveiled a degenerative phenotype and treatments of a congenital progressive hearing loss. IFOS2017年6月24-28日, Paris, France
 3. Hemphill SE, Cushman BJ, Oza AM, Shen J, Chapin A, Booth K, Azaiez H, Duzkale H, Zhang W, Matsunaga T, Rehm HL, Tayoun ANA, Amr SS, DiStefano MT, on behalf of the ClinGen Hearing Loss Clinical Domain Working Group. Progress in evaluating the clinical validity of gene-disease associations in hearing loss. Curating the Clinical Genome Meeting 2017, 2017年6月28-30日, Washington, DC, USA, ポスター
 4. Matsunaga T. Personalized medicine for hereditary hearing loss by phenotype-driven approach. 14th Taiwan-Japan Conference on Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2017年12月1-2日, Kaohsiung, Taiwan Saeki T, Hosoya M, Nishiyama T, Matuzaki S, Shibata S, Matsunaga T, Fujioka M, Ogawa K, Okano H. The localization of PENDING1 in Pendred syndrome patient specific iPSCs derived outer sulcus cells. Association for research in otolaryngology 41st Annual MidWinter Meeting 2018年2月10-14日, San Diego, California, USA
 5. Mutai H, Momozawa Y, Kamatani Y, Kubo M, Matsunaga T. Whole Exome Sequencing to Discover Novel Genes Associated with Hearing Loss. Association for research in otolaryngology 41st Annual MidWinter Meeting, 2018年2月10-14日, San Diego, California, USA
 6. Nakano A, Arimoto Y, Matsunaga T. A de novo mutation in PTPN11 in a child being considered as non-syndromic sensorineural hearing loss. 14th Congress of the European Society of Pediatric Otorhinolaryngology. 2018年6月2-5日, Stockholm, Sweden.
 7. 南修司郎、奈良清光、務台英樹、守本倫子、井上真規、増田佐和子、益田慎、阪本浩一、三澤逸人、瀧口哲也、加我君孝、松永達雄. Waardenburg 症候群 21 家系の遺伝的および臨床的検討. 日本耳鼻咽喉科学会総会. 広島 2017年5月17-20日
 8. 南修司郎、奈良清光、務台英樹、加我君孝、松永達雄. Waardenburg 症候群 11 家系の遺伝的及び臨床的検討～日本人 W-index 作成の試み～. (ポスター) 日本人類遺伝学会第 62 回大会. 神戸 2017年11月15-18日
 9. 重水大智、宮冬樹、秋山真太郎、奥田修二郎、キースボロエビッチ、藤本明洋、中川英刀、尾崎浩一、新飯田俊平、金村米博、岡本伸彦、齋藤伸治、加藤光広、山崎麻美、松永達雄、務台英樹、小崎健次郎、角田達彦. 疾患原因変異発見のための正確な中間サイズインデル検出法の開発. 日本人類遺伝学会第 62 回大会. 神戸 2017年11月15-18日
 10. 宮冬樹、重水大智、金村米博、齋藤伸治、岡本伸彦、加藤光広、山崎麻美、松永達雄、務台英樹、小崎健次郎. 既存の exome 解析では疾患原因変異同定が困難な検体の原因変異探索手法の開発. 日本人類遺伝学会第 62 回大会. 神戸 2017年11月15-18日
 11. 前田亜希子、中村奈津子、藤波芳、野田徹、松永達雄、加我君孝、林孝彰、沖永聡子、角田和繁. Auditory neuropathy を合併した常染色体優性視神経萎縮症の 3 例. 第 65 回日本臨床視覚電気生理学学会. 大阪 2017年11月17-18日

12. 川崎泰士、平賀良彦、和佐野浩一郎、務台英樹、松永達雄、小川郁.難聴を伴う骨形成不全症□型の症例における COL1A1 遺伝子検査による確定診断.
第 27 回日本耳科学会総会・学術講演会.
横浜 2017 年 11 月 22-24 日
13. 松永達雄、加我君孝、務台英樹、奈良清光、南修司郎、山本修子、藤岡正人、小川郁.臨床像起点の遺伝性難聴診療の確立.第 27 回日本耳科学会総会・学術講演会. テーマセッション,横浜 2017 年 11 月 22-24 日
14. 仲野敦子、有本友季子、松永達雄,PTPN11 遺伝子変異が検出された難聴児の検討
第 27 回日本耳科学会総会・学術講演会.
横浜 2017 年 11 月 22-24 日
15. 森貞直哉、野津寛大、石倉健司、伊藤秀一、松永達雄、飯島一誠
本邦における鰓耳腎 (BOR) 症候群の原因遺伝子と臨床像
第 40 回日本小児遺伝学会学術集会
東京都港区 2018 年 1 月 12-13 日

3.書籍

- 1) 松永達雄;伊藤 澄信・編,“「聴力低下がある」と言われたら 健診データで困ったら よくある検査異常への対応策,”医学書院, pp. 20-23, 2017.

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

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。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、年齢に応じた診療を適切に行うことが求められる。昨年までの本研究班で小児期については、診療の手引きや重症度分類などが策定された。しかし、非典型症例の診断及び適切な診療と支援、成人となった患者の医療者間連携や合併症の把握など、問題点も残る。本研究班では医師・患者家族に対して、診療の手引きを普及・啓発し、その問題点を抽出することと、年齢に応じた症状と合併症の把握を行い、策定した診療の手引きの改定と、成人独自の合併症を把握する目的で51の先天異常症候群について分担研究者と協力して情報収集を行なった。

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。

本研究班では昨年度までに各疾患につい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」の作成を行なった。今年度はこの手帳の普及・啓発活動を行い、日常診療での活用を促す。また、問題点を抽出し、類型化する。また、非典型的な症状を呈する患者や成人の患者について情報収集を行い、合併症に関する情報を収集する。

B. 研究方法

2018年1月に開催された日本小児遺伝学会において、大会長である長谷川奉延教授の了承を得て、参加した学会員全員に疾患の手引きを配布した。

学会員である医師を中心に、実際の診療の場で使用した際の問題点を抽出してもらい、フィードバックしてもらうこととした。これは次年度以上も継続して行なっていく。

非典型的な症状を呈する症例については遺伝子解析を試みた。診断のついた症例については疾患ごとに表現型を抽出し、類型化することとした。

成人となった患者については他科の医師とも連携し、患者の情報を収集する。表現型を集積し、成人期特有の合併症について調査した。

分担研究者間で連携し、診療ネットワークを構築して検討を重ねた。

C. 研究結果

昨年度までに作成した疾患特異的成長手帳についてその存在が小児遺伝学会員にも周知されていないことがわかった。Web公開もされている

(<https://raredis.nibiohn.go.jp/malformation/>)
が、ほとんどの会員でその存在が知られていなかった。学会場で手帳を配布することにより、その存在に注目が集まり、今後の

診療への活用に期待が持たれた。配布から短期間であったため、フィードバックはわずかであるが次年度以降に期待される。成人患者における合併症については分担研究者及び他科の医師とも協力し、情報を集めることができた。疾患によっては小児期からの合併症のみならず成人期特有の合併症が問題となる可能性が示唆された。今後さらに情報を収集し、診療の手引きを改定する必要があると示唆された。

D. 考察

疾患特異的成育手帳が日常診療においても有用であることが示された。一方でこれまで気づかれにくかった問題点についても明らかとなりつつあるため、さらなる情報収集と基準の改定が必要であることが示唆された。

E. 結論

疾患特異的成育手帳の有用性について臨床遺伝専門医からのフィードバックを蓄積している。成人期における合併症についても情報を集めているところである。

F. 研究発表

1. 論文発表

- [1] Y. Ichimiya, Y. Wada, S. Kunishima, K. Tsukamoto, R. Kosaki, H. Sago, A. Ishiguro, and Y. Ito, "11q23 deletion syndrome (Jacobsen syndrome) with severe bleeding: a case report," *J Med Case Rep*, vol. 12, no. 1, pp. 3, Jan 8, 2018.
- [2] R. Kosaki, R. Horikawa, E. Fujii, and K. Kosaki, "Biallelic mutations in LARS2 can cause Perrault syndrome type 2 with neurologic symptoms," *Am J Med Genet A*, vol. 176, no. 2, pp. 404-408, Feb, 2018.
- [3] K. Takahashi, A. Sasaki, S. Wada, Y. Wada, K. Tsukamoto, R. Kosaki, Y. Ito, and H. Sago, "The outcomes of 31 cases of trisomy 13 diagnosed in utero with various management options," *Am J Med Genet A*, vol. 173, no. 4, pp. 966-971, Apr, 2017.

2. 学会発表

なし

3. 書籍

- [1] 小崎 里華, "ダウン症候群," 1336 専門家による私の治療 2017-18年度版, pp. 1548-9, 2017.

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

分担研究報告書

「RASopathiesにおける遺伝子特異的臨床症状と成人期における合併症の検討」

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。小児期における臨床症状・医療管理や問題点は明らかにされつつあるが、成人期の合併症や自然歴については不明である。本研究では、新規原因遺伝子陽性者の詳細な臨床症状を検討し、その特徴を明らかにした。また、成人における合併症や自然歴を明らかにするために、20代以上の遺伝子変異陽性者について、心合併症・精神遅滞など臨床症状のみでなく、ADL(歩行、精神遅滞、会話、生活場所、学校・職場) についての調査票を作成し調査を継続した

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、コステロ症候群および 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。しかしながら、小児期における問題点

は明らかにされつつあるが、成人期の合併症や自然歴については不明である。

本研究ではRASopathiesの医療水準の向上・患者のQOLの向上に貢献する。

B. 研究方法

遺伝子変異陽性のRASopathies患者において臨床症状を検討し、特に思春期・成人期における合併症・自然歴・QOLを明らかにする。遺伝子変異陽性の患者に対して臨床症状シートを収集するとともに、成人に対してはQOLシートも収集する。

(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) 遺伝子変異陽性者における臨床症状の検討
最近同定された LZTR1 陽性患者についての臨床症状を収集し検討した。2015年に発表された論文との比較では、低身長、短頸または翼状頸、精神発達遅滞においては既報よりも頻度が高かった。また心疾患はどちらも高頻度に認められた(100% vs 69.2%)が、その内訳は、本研究では肥大型心筋症が71.4%で最も多いのに対し、既報ではその報告はなく、肺動脈弁狭窄が最も多かった。全体的に従来のヌーナン症候群と比較して軽症・非典型例が多く、同定されたバリエーションの意義について課題を残した。

2) 成人症例の臨床症状の検討と QOL 調査
これまでの全国調査などの結果からも特に Costello 症候群・CFC 症候群においては30代以上の患者は日本では報告が大ほとんどない。Noonan 症候群においても成人期の合併症や医療管理については検討されていない。

20歳以上の RASopathies 患者において、悪性腫瘍の合併、心疾患、中枢神経系の異常などの臨床症状に加え、ADL(歩行、精神遅滞、会話、生活場所、学校・職場)も加えた intake list を作成し調査を継続している。

2014年に40代のヌーナン症候群に冠動脈瘤の合併がみられ報告したが(Fujimoto N et al. 2014)、同様に冠動脈瘤を合併した患者が同定され、現在臨床症状を収集中である。

3) 臨床症状(特に皮膚症状)の調査

RASopathies患者では多彩な皮膚症状を合併するが疾患や原因遺伝子による違いや治療の実態については明らかではない。また、難治性皮膚病変を合併するという報告があるが、その最適な治療法はいまだに明らかでない。そこで皮膚診断名(接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、母斑症など)、皮膚症状名(皮膚弛緩、角化など)についてその発症年齢、部位、治療法などを記載するための調査票を作製し、研究協力者へ配布し調査を開始した。

D. 考察

RASopathies の原因遺伝子が明らかになってきたが、より軽症・非典型な患者において関連遺伝子バリエーションが同定されるようになってきた。より軽症・非典型な患者の臨床症状の評価と確定診断についての課題が明らかになった。

成人患者についても徐々に増えてきているが、臨床症状や写真で臨床診断が困難な例もあり、遺伝子診断の重要性を感じる。冠動脈病変を合併した成人2例を経験した。CFC 症候群モデルマウスにて冠動脈の走行異常が同定されており、冠動脈病変が成人期に問題になる可能性を示唆した。

また患者において持続性の皮膚病変の改善はよりよい生活を行う上で重要であると考えられるため、皮膚疾患の実態調査を継続していく。

E. 結論

RASopathies の網羅的遺伝子解析系を構築し、新しい原因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 RASopathies 患者における臨床症状と ADL について調査を継続した。また皮膚病変についての実態調査を開始した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- [1] S. I. Inoue, S. Takahara, T. Yoshikawa, T. Niihori, K. Yanai, Y. Matsubara, and Y. Aoki, "Activated Braf induces esophageal dilation and gastric epithelial hyperplasia in mice," *Hum Mol Genet*, vol. 26, no. 23, pp. 4715-4727, Dec 1, 2017.
- [2] K. Ueda, M. Yaoita, T. Niihori, Y. Aoki, and N. Okamoto, "Craniosynostosis in patients with RASopathies: Accumulating clinical evidence for expanding the phenotype," *Am J Med Genet A*, vol. 173, no. 9, pp. 2346-2352, Sep, 2017.
- [3] D. Oba, S. I. Inoue, S. Miyagawa-Tomita, Y. Nakashima, T. Niihori, S. Yamaguchi, Y. Matsubara, and Y. Aoki, "Mice with an Oncogenic HRAS Mutation are Resistant to High-Fat Diet-Induced Obesity and Exhibit Impaired Hepatic Energy Homeostasis," *EBioMedicine*, vol. 27, pp. 138-150, Jan, 2018.

2. 学会発表

1. 青木 洋子. 単一遺伝子疾患におけるゲノム医療の発展: 新しい疾患概念形成と治療法開発へ 第60回日本腎臓学会学術総会 2017/5/26、国内

2. 青木 洋子. 遺伝性疾患の病態解明から新しい生命現象を明らかにする 第59回
日本小児神経学会学術集会 2017/6/15、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 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

「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
東京医科歯科大学大学院顎顔面矯正学分野・教授

研究要旨

Williams症候群(WS)は、特異的顔貌、先天性心疾患、精神発達遅滞、高い社交性等の臨床的特徴を有する発生頻度が稀な常染色体優性遺伝の遺伝子欠失症候群であるが、顎顔面形態および口腔内の特徴について詳述した臨床研究は未だ少なく、今回我々はWS患者の歯科的特徴に関して検討を行ったので報告する。WS患者9例の初診時資料を用い、全身的所見、顎顔面形態、不正咬合の特徴、歯列弓幅径および歯冠近遠心幅径、先天性欠如歯の発現頻度と部位について検討し、以下の結果が得られた。

1. WS全9例で特異的顔貌、先天性心疾患、精神発達遅滞、高い社交性など特徴的な所見を認めた。
 2. 上下顎骨の位置はともに後方位の傾向を示し、上顎切歯の唇舌的傾斜は平均的であったが、下顎切歯は舌側傾斜していた。
 3. 第一大臼歯の咬合関係は治療中の1例を除く全8例中6例がClass II、2例がClass Iであった。
 4. 歯列弓幅径は上下顎ともに狭窄を認め、歯冠近遠心幅径は、上下顎中切歯、第一大臼歯において小さい値を示した。形態異常歯は全9例に認めた。
 5. 先天性欠如歯の部位別発現頻度は、下顎側切歯(31.0%)、上下顎第二小臼歯(いずれも17.2%)の順に高かった。先天性欠如歯の発現頻度は77.8%、一人当たりの先天性欠如歯数は3.2本であった。
- 以上より、本症例のWSにおいて、第一大臼歯のII級咬合、上顎歯列弓幅径の狭窄を認め、これらは今回新たに明らかになった所見であり、矯正歯科治療にあたっては留意する必要があると考えられた。

研究協力者

辻 美千子 東京医科歯科大学顎顔面矯正学分野・助教

A. 研究目的

WSの口腔内の特徴に関しては上下顎歯列弓幅径の不調和、過蓋咬合、空隙歯列、先天性欠如歯、形態異常歯、エナメル質減形成などが報告されている。顎顔面形態に関する報告は少なく、口腔内の特徴を含めた日本人WSの顎顔面形態の特徴に関して、歯科矯正学の立場から行われた体系的な臨床研究は未だ存在しない。WS患者においては先天性心疾患、精神発達遅滞、聴覚過敏、視空間認知障害など特徴的な全身的所見が多く認められるため、矯正歯科臨床においては、顎顔面領域の特徴のみならず、全身的特徴を把握することも必要不可欠である。本邦において平成22年度より本疾患に起因する不正咬合の矯正歯科治療が保険適応となった経緯もあり、それによりWS患者が矯正歯科を受診する機会は増加がみこまれる。

そこで今回我々は、日本人WS患者の口腔内および顎顔面形態の特徴に関して詳細に

調査し分析を行い、新たな知見を得たので報告する。

B. 研究方法

東京医科歯科大学歯学部附属病院矯正歯科または国立成育医療研究センター小児歯科・矯正歯科を受診した患者で、来院以前に他の医療施設にて遺伝子検査や臨床症状によりWSと診断された9症例〔男子2名、女子7名、初診時平均年齢10.1歳(6.6-15.1歳)]の歯列模型、顔面写真、口腔内写真、パノラマエックス線写真、側面頭部エックス線規格写真および問診表を資料として用い以下の項目について調査した。

(倫理面への配慮)

本研究は東京医科歯科大学歯学部倫理委員会の承認を得て行われた(承認番号419号)。

C. 研究結果

1. WS全9例で特異的顔貌、先天性心疾患、精神発達遅滞、高い社交性など特徴的な所見を認めた。

2. 上下顎骨の位置はともに後方位の傾向を示し、上顎切歯の唇舌的傾斜は平均的であったが、下顎切歯は舌側傾斜していた。
3. 第一大臼歯の咬合関係は治療中の1例を除く全8例中6例がClass II, 2例がClass Iであった。
4. 歯列弓幅径は上下顎ともに狭窄を認め、歯冠近遠心幅径は、上下顎中切歯、第一大臼歯において小さい値を示した。形態異常歯は全9例に認めた。
5. 先天性欠如歯の部位別発現頻度は、下顎側切歯(31.0%), 上下顎第二小臼歯(いずれも17.2%)の順に高かった。先天性欠如歯の発現頻度は77.8%, 一人当たりの先天性欠如歯数は3.2本であった。

D. 考察

本研究においてWS患者では上下顎歯列弓の狭窄を認め、特に下顎に関して著しい狭窄を認めた。一方、Hertzbergらは、下顎歯列弓のみに狭窄が認められると報告しており、上顎歯列弓幅径の狭窄は今回新知見として得られた。

先天性欠如部位は、下顎側切歯が最も高頻度である点、上顎犬歯が高頻度である点は過去のWSの報告と一致しており、一般集団とは異なる部位、頻度であった。このことよりWS患者では、先天性欠如歯の部位特異性が存在する可能性が示唆された。

E. 結論

従来報告と同様に、本研究のWS患者では、特異的顔貌、先天性心疾患、精神発達遅滞、高い社交性、聴覚過敏、視空間認知障害、過蓋咬合、下顎歯列弓幅径の狭窄、形態異常歯、先天性欠如歯を認めた。さらに、本研究ではAngle Class II咬合関係、上顎歯列弓幅径の狭窄および第一大臼歯の歯冠近遠心幅径の短縮が新知見として得られた。

WS患者の矯正歯科治療では、全身的特徴のほかに、歯科的特徴に十分留意する必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

- [1] M. Ikeda, J. J. Miyamoto, J. I. Takada, and K. Moriyama, "Association between 3-dimensional mandibular morphology and condylar movement in subjects with mandibular asymmetry," *Am J Orthod*

Dentofacial Orthop, vol. 151, no. 2, pp. 324-334, Feb, 2017.

- [3] H. Sawada, T. Ogawa, K. Kataoka, Y. Baba, and K. Moriyama, "Measurement of Distraction Force in Cleft Lip and Palate Patients During Le Fort I Maxillary Advancement With Rigid External Distraction," *J Craniofac Surg*, vol. 28, no. 2, pp. 406-412, Mar, 2017.
- [4] 浅見 拓也, 辻美千子, 庄司 あゆみ, 疋田理奈, 馬場 祥行, 森山啓司, "Williams症候群患者における顎顔面形態と口腔内の特徴," *Orthod Waves-Jpn Ed* vol. 77(1), pp. 9-16, 2018.

2. 学会発表

1. Ogura K., Kobayashi Y., Hikita R., Shoji A., Tsuji M., Moriyama K. Analysis of palatal morphology in craniosynostosis patients: Comparison between Apert syndrome and Crouzon syndrome. APOC2018, Boracay Island, Philippines, March 5-7, 2018. (Excellent Poster Presentation Award)
2. 小倉健司、小林起穂、疋田理奈、辻美千子、森山啓司：矯正歯科治療により咬合改善を行ったアペール症候群2症例におけるビザンチン口蓋の長期的形態変化. 第57回日本先天異常学会学術集会、2017年8月18-19日、東京
3. 木下由紀子、高橋由記、幸田直己、齋藤小百合、宮崎貴行、ピョティハ、辻美千子、小林起穂、森山啓司：Stickler症候群患者の口腔内の特徴に関する検討. 第76回日本矯正歯科学会学術大会、2017年10月18-20日、札幌.
4. 早川大地、幸田直己、高橋由記、姜順花、松本英和、ネイミョミンスイ、辻美千子、小林起穂、森山啓司：Stickler症候群とRobin sequence患者の臨床症状の比較—頭蓋顎顔面形態と全身症状に着目して—. 第76回日本矯正歯科学会学術大会、2017年10月18-20日、札幌.

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

ヤング・シンプソン症候群の診断と医療管理

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

臨床的に疑われたヤング・シンプソン症候群3症例に新規のKAT6B変異を新生突然変異として検出した。症例3の変異（exon 16）と臨床症状（歩行可能、自閉傾向が強いなどの行動特徴）から、症状スペクトラムの広がりを確認した。症例2は胎生期から著しい水腎症を認め、出生後も難治性的水腎症を認めた。頻度は必ずしも高くないものの、医療管理上重要な合併症と考えられた。ヤング・シンプソン症候群は、発生頻度はまれなもの、合併症状の幅は極めて広く、医療管理は多岐にわたり、かつ難治性であることも少なくない。全体像はまだ完全には把握されていない。ゲノムベースでの診断ならびに医療管理状況の把握が重要である。

A. 研究目的

ヤング・シンプソン症候群は、1987年に最初の症例が報告された奇形症候群で、顔貌異常、先天性心疾患、甲状腺機能低下症、重度精神遅滞を特徴とする。臨床像は極めて均一であり、症候群としても明確な疾患範疇として成立する。2011年に海外のグループにより責任遺伝子がKAT6Bと同定されて以降、遺伝子レベルでの正確な診断に基づく診療指針の確立がなされてきた。当研究グループでは、国内症例の診断コンサルテーションおよび確定診断をおこなってきた。具体的には、KAT6B変異スクリーニング体制の確立である。症例の蓄積とともに、自然歴や合併症に関する情報が集積され、医療管理に重要な情報リソースとなってきた。今回、こうした体制で集約された診断および医療管理についてまとめた。

B. 研究方法

これまで、変異が集中するKAT6B exon 18を中心に分析を進めてきたが、exome解析によりexon 16に新規の変異症例を経験したことから、全エクソンの迅速診断システムの確立が重要と考え、次世代シーケンサーを用いた変異スクリーニング体制を確立した。KAT6B遺伝子全exon18領域を7つのPCR産物でカバーできるようにプライマーを設計し、PCR産物（LA-PCRを併用）をNextera（Illumina）で処理し（ライブラリー化）、卓上型次世代シーケンサ

ーMiSeq（Illumina）を用いて、解析をおこなった。

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）

解析はこども医療センター倫理委員会での承認を得た。全ての解析において文書による同意を親権者から得て行った。

C. 研究結果

新たに解析依頼を受けた3症例に従来報告のない新生突然変異をKAT6Bに検出した。症例1は臨床的的典型例で、（NM_012330）exon 18、

c.4203_4204del (p.D1401fs*5)。症例2は、(NM_012330) exon 18, c.3787_3790del (p.1263fs)。症例3は (NM_012330) exon 16, c.3194_3195insTT (p.S1065fs) であった。

D. 考察

2012年にヤング・シンプソン症候群の責任遺伝子が KAT6B と同定されて以降、遺伝子変異と臨床症状の相関関係が議論されてきた。ほぼ同時に外性器・膝蓋骨症候群 (Genitopatellar syndrome) も KAT6B 遺伝子異常を原因とすることが明らかとなり、両症候群はアレル疾患とされている。外性器・膝蓋骨症候群は、関節硬縮、外性器異常、膝蓋骨無形成、マスク様の顔貌を特徴として、ヤング・シンプソン症候群とは臨床的に区別されるとされてきた。このことは、さらに遺伝子変異でもある程度区別が可能とされ、一般にヤング・シンプソン症候群典型例では、KAT6B exon 18 の3'寄り、外性器・膝蓋骨症候群は、exon 18 の5'寄りとされてきたが、明確な境界線はない。しかも、ごく最近1-2年の論文では、この両症候群の臨床症状の境界はそれほど明確ではなく、むしろ KAT6B 異常症を原因とする疾患スペクトラムととらえる考え方が広がりつつある。外性器・膝蓋骨症候群での変異効果は、優性阻害効果が疑われている。

今回新たに3例のヤング・シンプソン症候群症例に従来報告のない新規の遺伝子変異を検出した。いずれも機能喪失変異であるが、症例3は例外的に exon 16 に変異を検出している。症例3は、重度精神遅滞、甲状腺機能低下、てんかんを呈し、20歳を過ぎた現在も治療を継続している。しかし、不安定ながらも手引きなどのごく簡単な介助で歩行は十分可能となっている。つまり、変異としては KAT6B 遺伝子の5'側に位置するものの、エクソンが異なるとヤング・シンプソン症候群とも、外性器・膝蓋骨症候群とも異なる臨床症状を呈する可能性が推察できた。膝蓋骨異常は認めていない。さらにこの症例3は、他のヤング・シンプソン症例と比較し、表情が乏しく自閉傾向が強い。典型的ヤング・シンプソン症候群の気質はむしろ明るく人懐こい性格で、行動特性は逆に外性器・膝蓋骨症候群に近くなる。症状の重症軽症の比較だけでなく、質的な広がり (スペクトラム) も今後検討する必要があるかもしれない。

今回、巨大水腎症を胎児期から指摘されてきた症例2で KAT6B 遺伝子変異が確認された。妊娠18週に水腎症を指摘され、41週4日出生体重4498g、身長47cmと胎生期からの過成長も認めた。出生後、水腎症の対応に苦慮し、早

期に腎瘻造設、腎盂形成術となっている。しかし腎盂形成術後も尿路感染を繰り返し、尿管ステント留置や腎盂再形成を余儀なくされている。こうした著しい難治性の水腎症・腎盂尿管形成異常は、これまでの報告例でもきわめて少ない。われわれの研究グループでは以前より後部尿道弁の異形成など腎・尿路奇形の評価と管理を指摘してきた。今回の経験から、ヤング・シンプソン症候群では一定の割合で難治性の尿路奇形が潜在することが分かった。症状の予後や広がりを確認するために、更なる症例の追加が必要である。

E. 結論

臨床的に疑われたヤング・シンプソン症候群3症例に新規の KAT6B 変異を新生突然変異として検出した。症例3の変異 (exon 16) と臨床症状 (歩行可能、自閉傾向が強いなどの行動特徴) から、症状スペクトラムの広がりを確認した。症例2は胎生期から著しい水腎症を認め、出生後も難治性の水腎症を認めた。頻度は必ずしも高くないものの、医療管理上重要な合併症と考えられた。さらに症例の蓄積が必要となる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- [1] Y. Kimura, M. Akahira-Azuma, N. Harada, Y. Enomoto, Y. Tsurusaki, and K. Kurosawa, "Novel SYNGAP1 variant in a patient with intellectual disability and distinctive dysmorphisms," *Congenit Anom (Kyoto)*, Jan 30, 2018.
- [2] Y. Kuroda, Y. Mizuno, M. Mimaki, A. Oka, Y. Sato, S. Ogawa, and K. Kurosawa, "Two patients with 19p13.2 deletion (Malan syndrome) involving NFIX and CACNA1A with overgrowth, developmental delay, and epilepsy," *Clin Dysmorphol*, vol. 26, no. 4, pp. 224-227, Oct, 2017.

2. 学会発表

- 1) 横井貴之、湊川真理、羽田野ちひろ、榎本友美、斎藤敏幸、永井淳一、黒澤 健司 WHSCR-2 の欠失は Wolf-Hirschhorn 症候群の表現型に十分ではない 第120回日本小児科学会 2017.4.14-16. 東京
- 2) 榎本友美、黒澤 健司 CNV 検出手法 XHMM と log2ratio 変換法の比較—実際の解析例について— 第169回染色体研究会 2017.4.8. 東京慈恵医大

- 3) Kurosawa K, Minatogawa M, Yokoi T, Enomoto Y, Ida K, Harada N, Nagai J, Tsurusaki Y. Microdeletion of 17q21.31 causes a novel malformation syndrome. American Society of Human Genetics 2017, 2017.10.17-21. Orlando.

3.書籍

- 1) 黒澤 健司 先天異常概説, 伊藤利之 監修, こどものリハビリテーション医学第3版 医学書院 東京, 2017年

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

1q部分重複症候群に関する自然歴情報と共有

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

先天異常症候群をもつ患者の特に成人期以降のQOL向上につながる公的制度として指定難病制度を位置づけることができる。1q部分重複症候群は近年新たに指定された先天異常症候群であるが、まだ全国的にも患者数自体も少なくその実態は十分には把握できていない。患者家族会“1q部分重複症候群患者家族会（ひとやすみの会）”との合同で疾患についての集団外来の開催を通して、患者家族のニーズなどについての情報収集・共有を図ることを本年度の本分担研究の本年度の実績として報告する。参加家族は9家族（埼玉4家族、東京2家族、岐阜1家族、山口1家族、佐賀1家族）、患児年齢は4歳～18歳。外来構成は、個別診察、情報提供（染色体とその異常の基礎、1qトリソミー症候群の自然歴調査、社会福祉制度～指定難病を中心に～）とし、家族交流部では患者家族会「ひとやすみの会」の活動状況も発表いただいた。特に家族会との共同研究として、マイクロアレイ解析での精査を組み合わせた本症の26名の解析情報から、本疾患が4つのグループに分類することが提案された。1qセントロメア寄りの重複例では生命予後が不良の患者が多い傾向があった。グループ間で外来後のアンケートにおいても、9家族中6家族から回答が得られ、「症状や健康管理について医学的知識が得られた」、「福祉制度で利用可能なものを知ることができた」、「他家族との交流ができてよかった」との意見があり、疾患・将来への不安や孤独感の軽減、医療・福祉の情報整理の機会となったことが示唆された。希少疾患は、国内で5万人未満と推定される疾患であり、超希少疾患は国内で1万人未満と推定される疾患とされる（超希少疾患の場合、人口10万人あたり約7.9人となる）。本疾患のような超希少疾患における自然歴情報の蓄積と健康管理への応用ならびに家族間での交流の推進のために、患者家族会との連携による集団外来も活用した診療形態を一つのモデルとして検討を続けたい。

研究協力者

清水健司	埼玉県立小児医療センター遺伝科副部長
大場大樹	埼玉県立小児医療センター遺伝科医師
渡辺 聡	長崎大学医学部・小児科

A. 研究目的

希少疾患をもつ患者とその家族は情報不足による不安と同じ状況にある家族と知り合うこともできずに深刻な孤独の中におかれることが多いことが指摘されている。一方、こういった患者・家族の診療にあたる医療者においても参考にできる十分な自然歴情報もない。

先天異常症候群をもつ患者の特に成人期以降のQOL向上につながる公的制度として指定難病制度を位置づけることができるが、1q部分重複症候群は近年新たに指定された先天異常症候群であるが、まだ全国的にも患者数事

態も少なくその実態は十分には把握できていない。患者家族会“1q部分重複症候群患者家族会（ひとやすみの会）”との合同で疾患についての集団外来の開催を通して、患者家族のニーズなどについての情報収集・共有を図ることを本年度の本分担研究の本年度の目的とした。

B. 研究方法

平成29年8月に埼玉県立小児医療センター通院中の患者家族ならびに患者家族会“1q部分重複症候群患者家族会（ひとやすみの会）”の協力をえて同会の会員家族へ集団外来開催

の案内を通知するとともに埼玉県立小児医療センター遺伝科ホームページにも集団外来開催予定を掲載した。申し込みはホームページからの電子申請方式とした。

(倫理面への配慮)

患者家族は全て当センター受診者であり通常の診療の一環として外来は開催した。なお、交流の場で知り得た他家族の情報などは口外しないことや特定の活動へ勧誘などは控えることなどについての誓約書に署名の上で参加していただいた。

C. 研究結果

参加家族は9家族（埼玉4家族、東京2家族、岐阜1家族、山口1家族、佐賀1家族）、患児年齢は4歳～18歳。外来構成は、個別診察、情報提供（染色体とその異常の基礎、1qトリソミー症候群の自然歴調査、社会福祉制度～指定難病を中心に～）とし、家族交流部では患者家族会「ひとやすみの会」の活動状況も発表いただいた。特に家族会との共同研究として、マイクロアレイ解析での精査を組み合わせた本症の26名の解析情報から、本疾患が4つのグループに分類することが提案された。1qセントロメア寄りの重複例では生命予後が不良の患者が多い傾向があった。

また、さらに家族会の協力による18例（2歳2ヶ月～46歳）のアンケート調査の結果として、死亡例は1例（呼吸器トラブル）のみであったこと、知的障害の程度は軽度～最重度と幅広かったこと、歩行開始した患者での独歩開始年齢は3歳2ヶ月（独歩未が2名）だったこと、睡眠習慣に問題があった者はいなかったこと、ただし食事・更衣・排泄・入浴では部分的な介助は必要としていたこと、身体合併症としては年長になると側弯の合併率が高かったこと、などの情報が見出された。

これら遺伝学的に確定診断できた患者の中には、12才以上のものが合計4名あり、最高年齢は46歳であった。この最高年齢者の生活情報は貴重と考え、以下に示す。46歳、男性。

【現在の生活】施設に入所中。【身体合併症】1才時に水頭症疑いで脳室腹腔シャント術（3ヶ月で抜去）、両側鼻涙管狭窄でブジー、中耳炎（2回）あったが、それ以外には肺炎での入院等もなくいたって元気な状態である。現在施設での年に2回の健診でも特に何も問題なし。ただし、歯が悪く自身の歯は2-3本しか

ない状態である。【発達経過】予定9ヶ月、座位1才9ヶ月、立ち膝2才10ヶ月、つかまり立ち3才4ヶ月、伝い歩き3才8ヶ月、一人歩き4才11ヶ月。排尿のサインは3才6ヶ月～、発語は5才～。【手帳】療育手帳最重度、身体障害者手帳2級、【療育・教育】就学前は療育施設と幼稚園、小学校は複式学級、中学校から養護学校、【社会生活】高等部卒業後、作業所に通所し、その後22才からは同施設に入所、

【ADL】食事は歯が悪く（義歯）、大きめのものは缺で切っている。スプーンを使って食事。お茶碗を左手でもち、右手でスプーン。配膳された食器を一部は自分で食卓にもってこられる。着替えは自分でできるが、前後間違ったりする。排泄は自立している。外出時には我慢ができずに失禁することも。夜尿はない。排便後、お尻を拭くのは介助必要。

【現在の様子】体：肩、膝が硬く、リハビリを受けている。便が緩い傾向。漏斗胸、側彎がある。・好きなことは、写真が好きで、いままで母がとった写真など沢山あり、それを見る？、触る？ようなことを毎日続けた。排便は毎日あり、生活リズムは問題なし。人柄は人なつっこく、新しいスタッフが来ると関心（好き）を示す。明るい性格。自己主張はあり、頑固な面も（納得がいかないとだめ）。家に帰れるときでも、施設で行事があると、家に帰らないということもある。手伝いもする。

集団外来後のアンケートにおいても、9家族中6家族から回答が得られ、「症状や健康管理について医学的知識が得られた」、「福祉制度で利用可能なものを知ることができた」、「他家族との交流ができてよかった」との意見があり、疾患・将来への不安や孤独感の軽減、医療・福祉の情報整理の機会となったことが示唆された。

なお、あくまでも非典型例への対応としてはあるが、想定できていない遺伝子異常の合併が原因として発症に寄与している可能性も想定し、一部の患者における網羅的遺伝子診断による精密診断による確認もあわせて行った。

D. 考察

希少疾患は、国内で5万人未満と推定される疾患であり、超希少疾患は国内で1万人未満と推定される疾患とされる（超希少疾患の場合、人口10万人あたり約7.9人となる）。

本疾患のような超希少疾患における自然歴情報の蓄積と健康管理への応用ならびに家族間での交流の推進のために集団外来も活用した診療整備のモデルの一つとして検討を続けた。

本集団外来についてはホームページを通した周知も図り、ホームページからの電子申請方式を初めて採用した。全国には診断は受けたものの情報が不足し他家族との交流もない状況の家族は潜在的に多いと思われ、そのような患者家族にもこの集団外来への参加の機会の提供となることを期待したものである。

今後の研究の一環としてこのような希少疾患の集団外来として、アンジェルマン症候群、ピットホブキンス症候群、スミスマゲニス症候群、22q11.2欠失症候群、9p重複・9トリソミーモザイク症候群、プラダーウィリー症候群、ウィリアムズ症候群、ソトス症候群、ヌーナン症候群、ルビンシュタインテイビ症候群、カブキ症候群、ラッセルシルバー症候群の開催を計画し、まず当センター通院中の患者家族の確認と、特に少人数の疾患についてはあらかじめ患者家族の都合のよい日程の確認などの準備を行った。

先天異常性症候群は通常単一遺伝子疾患ではあるが、2つの単一遺伝子疾患の合併例も報告がある。このいわゆる非典型例を網羅的遺伝子診断で精密診断できれば将来リスクのある合併症の把握と早期医療介入を可能とし、成人期によりよいQOLの実現に貢献できると考える。

E. 結論

希少疾患である先天異常症候群の中で1q部分重複症候群に関して、患者家族会との共同開催として情報共有と家族交流を目的とした集団外来を開催した。希少疾患における自然歴情報の蓄積と健康管理への応用ならびに家族間での交流の推進のために集団外来も活用した診療整備のモデルの一つとして検討を続けることが重要と考える。

F. 研究発表

1. 論文発表

- [1] T. Miyamoto, S. N. Akutsu, A. Fukumitsu, H. Morino, Y. Masatsuna,

K. Hosoba, H. Kawakami, T. Yamamoto, K. Shimizu, H. Ohashi, and S. Matsuura, "PLK1-mediated phosphorylation of WDR62/MCPH2 ensures proper mitotic spindle orientation," *Hum Mol Genet*, vol. 26, no. 22, pp. 4429-4440, Nov 15, 2017.

- [2] T. Nakane, E. Sawanobori, H. Ohashi, and K. Sugita, "Hyperechoic renal medullary pyramids in a boy with Simpson-Golabi-Behmel syndrome," *Clin Dysmorphol*, vol. 27, no. 1, pp. 25-26, Jan, 2018.

- [3] T. Shiohama, K. Fujii, K. Shimizu, H. Ohashi, T. Takatani, N. Okamoto, G. Nishimura, M. Kato, and N. Shimojo, "Progressive subglottic stenosis in a child with Pallister-Killian syndrome," *Congenit Anom (Kyoto)*, vol. 58, no. 3, pp. 102-104, May, 2018.

- [4] T. Shiohama, H. Ohashi, K. Shimizu, K. Fujii, D. Oba, T. Takatani, M. Kato, and N. Shimojo, "l-Thyroxine-responsive drop attacks in childhood benign hereditary chorea: A case report," *Brain Dev*, vol. 40, no. 4, pp. 353-356, Apr, 2018.

2. 学会発表

- 1) 渡辺 聡、土屋美智子、伊達木澄人、森内浩幸、松本 正、森藤香奈子、清水健司、大橋博文、道和百合、知念安紹、水野誠司、皆川京子、神谷素子、近藤達郎。1q部分重複症候群患者の自然歴についての検討-18例のアンケート調査より-。第40回日本小児遺伝学会 2018.1.12-13, 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

第1回 1q部分重複症候群外来



開催日 2017.8.25 (金) 10:00~16:30
場所 地域医療教育センター 8階
参加家族数 9家族 31名 (埼玉県:4家族、 県外:5家族)
(お子さんの年齢:4歳~18歳)
協力:1q部分重複症候群患者家族会「ひとやすみの会」

プログラム

【午前】個別診察(希望者)

【午後】集団外来

~第1部 (講義)~

1. 染色体とその異常の基礎(遺伝科 大橋博文)
健康管理の考え方と集団外来の意義について
2. 1qトリソミー症候群の自然歴調査について(長崎大学病院小児科 渡辺聡先生)
自然歴調査研究の概要・家族アンケート結果など
2. 社会福祉制度~指定難病を中心に~(メディカルソーシャルワーカー 篠崎咲子)
手帳、医療費助成、手当、その他の福祉サービスについて

~第2部~ 家族交流会

患者家族会「ひとやすみの会」のご紹介もいただきました(代表 幸様)

アンケートより

- ◇ 医学的な内容・制度のこと知識を得ることができ、ためになった。
- ◇ 同じ1q部分重複症候群でも、違う部分もあり共通する部分もあることが分かった。
- ◇ 同じ1q部分重複症候群の子供を持つ家族の方と交流ができ意見が聞けた。
- ◇ 多くの方と会って話げできた。
- ◇ 一度きりではなく、二回三回と回数を重ねていきたい。



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

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

研究分担者 古庄知己

信州大学医学部遺伝医学教室・准教授
信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センター・センター長

研究要旨

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。本分担研究者も参画しているInternational Consortium on EDS and Related Disordersの国際会議を経て、新たな命名法（The 2017 International Classification of the Ehlers-Danlos Syndromes）が作成された（Malfait, Kosho, et al., Am J Med Genet C Semin Med Genet 175: 8-26, 2017）。このなかでEDSは臨床的・分子遺伝学的・生化学的特徴をふまえて、13の病型に分類された。平成29年度、患者会での講演、各種学会・研究会での講演の機会に、新命名法・分類法を発表し、その周知に努めてきた。唯一原因遺伝子が同定されていない関節過可動型EDSでは臨床的診断基準のさらなる進化が望まれる。また、信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センターにおいて、平成29年7月より、保険収載された遺伝学的検査および保険収載されていないが指定難病等臨床的有用性が高い遺伝学的検査（自費）の臨床運用（クリニカルシーケンス）を開始した。これにより、EDSまたは類縁結合組織疾患が疑われる患者に対する次世代シーケンスによる網羅的な候補遺伝子解析を、診療として実施する（クリニカルシーケンス）体制を構築することができた。現在までに遺伝性結合組織疾患を中心に約100例のクリニカルシーケンスが実施され、このなかで、5家系目、10人目（常染色体劣性遺伝形式では1家系目3人目）のミオパチー型EDSを見出した。

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。平成24年、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、研究分担者ら日本の共同研究チームにより遺伝子型・表現型の概要が提唱された。平成29年度、全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ス解析を継続、ARID1Bのスプライス変異を有し、顕著な肝腫大を呈する児の症例報告につながった。また、Management of Genetic Syndromesの第4版執筆を通じて、原因遺伝子（SMARCB1、SMARCA4、SMARCE1、ARID1A、ARID1B、SOX11）をふまえた症例を臨床的に検討、分子遺伝学的背景を考慮した病型分類の有用性を指摘した。

信州大学医学部附属病院（遺伝子医療研究センター、小児科）は、長野県立こども病院と共同で、長野県内の小児期発症遺伝性・先天性疾患患者における診療の核となっている。県内に2つある小児専門療育センターにも遺伝専門外来を置いている。これにより、県全体の地域中核病院からの紹介に対応できる体制を構築している。平成29年度、web会議やマイクロアレイ解析の受託体制整備等を通じて、新潟県における小児期発症遺伝性・先天性疾患患者における診療の核である新潟大学小児科との連携を深化させた。

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Vilfranche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)。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、それらが必ずしも主要病型よりも低頻度という訳ではないことが明らかになってきた。こうしたことを背景に、本分担任研究者も参画しているInternational Consortium on EDS and Related Disordersのweb会議

(Board Member会議、Rare Type Committee会議) および平成28年5月開催のNew Yorkでの国際会議 (2016 International Symposium) を経て、新たな命名法 (The 2017 International Classification of the Ehlers-Danlos Syndromes) が作成された (Malfait, Kosho, et al., Am J Med Genet C Semin Med Genet 175: 8-26, 2017)。以下、新分類を示す。

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)

平成29年度の目的は、(1) 全世界のEDS communityとの連携を維持・発展し、新たな命名法および分類基準を国内診療に導入するとともに、関係学会・患者会に発信していくこと、(2) 臨床的にEDSまたは類縁結合組織疾患が疑われる患者に対して次世代シーケンスによる網羅的な遺伝子解析を行

い、その臨床的有用性を検討することである。

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る。2012年、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、鶴崎美德助教) を中心としたALL JAPANの臨床的・基礎的研究により、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 SMARCB1 (22q11.23)、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が明らかになった (Tsurusaki et al., Nat Genet 44: 376-378, 2012)。同時に、ARID1Bに関しては、オランダのSanten博士を中心とした欧州のチームによっても明らかになった。その後、BAF複合体に関連するPHF6、SOX11の変異もCSSを引き起こすことが示された

(Wieczorek et al., Hum Molec Genet 22: 5121-5135, 2013; Tsurusaki et al., Nat Commun 5: 4011, 2014)。本分担任研究者は、これまでに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の特集号を出版し、CSS患者における遺伝子型-表現型相関を明らかにした (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)。

平成29年度の目的は、(1) 遺伝学的に診断されたCSS患者の収集を継続すること、(2) CSS研究者として、世界の臨床・基礎研究をリードすることである。

上信越地区成育医療施設としての支援機能

信州大学医学部附属病院 (遺伝子医療研究センター、小児科) は、長野県立こども病院と共同で、長野県内の小児期発症遺伝性・先天性疾患患者における診療の核となっている。県内に2つある小児専門療育センターにも遺伝専門外来を置いている。これ

により、県全体の地域中核病院からの紹介に対応できる体制を構築している。

新潟県における小児期発症遺伝性・先天性疾患患者における診療の核として、新潟大学小児科が機能しており、同大学に集積する新潟県内患者のコンサルテーションに対応する体制を構築してきた。

平成29年度の目的は、こうした上信越地区成育医療施設として地区全体の遺伝性・先天性疾患患者に対する医療向上のための体制を維持・発展することである。

B. 研究方法

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

(1) 本分担研究者は、International Consortium on EDS and Related Disorders における東アジア唯一の Medical and Scientific Board Member として (<https://www.ehlers-danlos.com/>)、その活動に参加し、最先端の問題点を共有・検討してきた。国内では、各種関連学会、患者会等で 2017 年策定の新たな命名法・分類法を発信する。

(2) 信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センターでは、EDS または類縁結合組織疾患が疑われる患者に対する次世代シーケンスによる網羅的な候補遺伝子解析を、診療として実施する (クリニカルシーケンス) 体制を構築する。最新の遺伝子パネルには、EDS の新たな命名法・分類法に記載された全遺伝子が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) 関連遺伝子とともに搭載されている。

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

(1) 信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センター、信州大学小児科、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する。一次スクリーニングは、信州大学医学部遺伝医学・予防医学教室 (同教室高野亨子博士が独自に開発した、全 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サ ion PGM による遺伝子解析) において行う。二次スクリーニングは、横浜市立大学の研究チーム (三宅紀子

博士との共同研究) によりエクソーム解析である。

(2) CSS 研究者として、遺伝性・先天性疾患のバイブルとして世界中で利用されている Management of Genetic Syndromes の第 4 版が出版されることになり、そこで CSS の章が設けられることになった。その著者として横浜市大の三宅博士とともに選出され、最新の臨床的・基礎的情報を収集・執筆した。

上信越地区成育医療施設としての支援機能 信州大学医学部附属病院 (遺伝子医療研究センター、小児科) において、長野県立こども病院と共同して、長野県内の小児期発症遺伝性・先天性疾患患者における診療を推進する。

新潟大学小児科に協力して、新潟県内の小児期発症遺伝性・先天性疾患患者における診療を推進する。

(倫理面への配慮)

本研究は、遺伝性・先天性疾患に関する、人を対象とした臨床研究及び遺伝子解析研究からなる。研究全体として、ヘルシンキ宣言の遵守を大原則とする。分担研究者は、CITI Japan による e-learning を通じて研究者の行動規範教育を受けている。

【臨床研究】

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 日改正、平成 29 年 5 月 30 日一部改正)」を遵守する。患者の臨床情報収集、遺伝子解析、病態解析研究においては、その生命・健康・プライバシー (個人情報) ・尊厳を守ること、十分に説明し自由意志による同意を得ることを徹底する。一部は、信州大学医学部医倫理委員会において「信州大学医学部附属病院における遺伝性結合組織疾患の臨床・ゲノム情報統合データベースの構築」 (代表者：古庄知己) (受付番号 3789) として承認されている。

【遺伝子解析研究】

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、平成 29 年 5 月 30 日一部改正)」を遵守する。

個人の尊厳、プライバシー（個人情報）の保護、十分な説明と自由意志による同意を得ることを徹底する。関連の遺伝子解析研究は、信州大学医学部遺伝子解析倫理委員会において、「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」（代表者：古庄知己）（承認番号 435）、「遺伝性・先天性疾患に対する臨床的シーケンス」（代表者：古庄知己）（受付番号 583）として承認されている。

C. 研究結果

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

(1) 平成 29 年度、International Consortium on EDS and Related Disorders の Medical and Scientific Board Member として、web 会議を通じて提言に対する意見交換等を行った。

国内では、患者会での講演、各種学会・研究会での講演の機会に、新命名法・分類法を発表し、その周知に努めてきた。

(2) 信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センターでは、平成 29 年 7 月より、保険収載された遺伝学的検査および保険収載されていないが指定難病等臨床的有用性が高い遺伝学的検査（自費）の臨床運用（臨床的シーケンス）を開始した。

臨床遺伝専門医またはその指導を受けた遺伝子医療研究センター先端診療部のスタッフが電子カルテからオーダーし、専用システムで匿名化された検体（末梢血）からゲノム DNA を抽出、次世代シーケンサー（医療機器承認を受けた唯一の次世代シーケンサー-ion PGM Dx、MiSeq 等）で解析、独自に開発した検証アルゴリズムでバリエーション結果を解釈、複数の専門家からなるミーティングで検証、報告書は匿名化を解除され電子カルテに戻し、患者・家族に遺伝カウンセリング（加算）として伝えられる、という体制である。

現在までに遺伝性結合組織疾患を中心に約 100 例の解析が実施された。このなかで、5 家系目、10 人目（常染色体劣性遺伝形式では 1 家系目 3 人目）のミオパチー型 EDS を見出した。

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

(1) 信州大学医学部遺伝医学・予防医学教室における、知的障害関連遺伝子搭載パネル解析により、ARID1B のスプライス変異を有

する症例を見出した。顕著な肝腫大を呈した特異なケースであり、Pediatric International 誌に症例報告した（Natsume et al., Pediatric Int in press）。

(2) 既報告全症例に関して原因遺伝子（SMARCB1、SMARCA4、SMARCE1、ARID1A、ARID1B、SOX11）と臨床症状をまとめた（表 1）。

上信越地区成育医療施設としての支援機能新潟大学小児科との web ベースの症例検討会を実施してきた。候補疾患の示唆、網羅的解析の適応決定などが行われた。

また、信州大学医学部遺伝子解析倫理委員会で承認を受けた「ゲノムバリエーションの分子細胞遺伝学的/分子遺伝学的解析と病態に関する研究」（代表：涌井敬子）（受付番号 515）においてマイクロアレイ解析を行ってきたが、平成 29 年度新潟大学小児科からの検体の解析を通じた共同研究する体制を構築した（修正倫理審査で承認）。

D. 考察

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

(1) 新命名法・分類法を発信し続けることで、臨床現場や家族会にも浸透してきているようである。運用にあたっては、13 病型のなかで唯一原因遺伝子が同定されていない関節過可動（Hypermobility）型が臨床診断となっており、しばしば判断が難しく、また、従来診断されてきた患者が含まれない可能性があり、検討が必要な状況である。特に家族歴がない場合、「基準 2」の「症状 A」が 5 項目を満たさなければならないが、満たさない患者がしばしばいることがわかってきた。

【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候群（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、例えば青春期（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）
- ・踵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さ（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。

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、*Hypermobile 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）

(2) 遺伝性結合組織疾患の網羅的遺伝子解析は診療としても保険または自費でクリニカルシーケンス運用ができるようになり、かつ、研究面でもミオパチー型 EDS を発見するなど順調に推進されており、現在世界の拠点施設の1つとして機能しているといえる。

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

(1) 知的障害児with/without自閉スペクトラム症の標準的原因検索として運用しているパネルは、CSSの全原因遺伝子を含めており、CSS患者を見出す有用なリクルート方策であると考えられた。同時に、CSS患者の臨床的スペクトラムの広がりについても有用な知見が得られることが期待される。今後も高野亨子博士を中心に、知的障害児専門外来 (ID外来) を通じて患者の掘り起こしにつとめていく。

(2) 原因遺伝子 (SMARCB1、SMARCA4、SMARCE1、ARID1A、ARID1B、SOX11) をふまえた症例の臨床的検討により、共通点と相違点が明らかになってきた。分子遺伝学的背景を考慮した病型分類が有用である可能性が示唆された。

上信越地区成育医療施設としての支援機能 Webベースの症例検討会の開催、マイクロアレイ解析の受託体制整備等、新潟大学小児科との連携が深まった1年であったと思われる。

E. 結論

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

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 の発信につとめた。また、遺伝性結合組織疾患の網羅的遺伝子解析を継続運営し、臨床面・解析面含めた世界的拠点を形成している。

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

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により、新たな CSS 患者の発見また CSS の臨床的スペクトラム

の考察に貢献した。Management of Genetic Syndromes の第4版執筆を通じて、原因遺伝子をふまえた病型分類の有用性を指摘した。

上信越地区成育医療施設としての支援機能 新潟大学小児科との連携を深化させることができた。

F. 研究発表

1. 論文発表
<原著論文>

- [1] Y. Fukuda, Y. Higuchi, K. Shinozaki, Y. Tanigawa, T. Abe, N. Hanaoka, S. Matsubayashi, T. Yamaguchi, T. Koshō, and K. Nakamichi, "Mobile Cecum in a Young Woman with Ehlers-Danlos Syndrome Hypermobility type: A Case Report and Review of the Literature," *Intern Med*, vol. 56, no. 20, pp. 2791-2796, Oct 15, 2017.
- [2] H. Fukushima, K. Shimizu, A. Watahiki, S. Hoshikawa, T. Koshō, D. Oba, S. Sakano, M. Arakaki, A. Yamada, K. Nagashima, K. Okabe, S. Fukumoto, E. Jimi, A. Bigas, K. I. Nakayama, K. Nakayama, Y. Aoki, W. Wei, and H. Inuzuka, "NOTCH2 Hajdu-Cheney Mutations Escape SCF(FBW7)-Dependent Proteolysis to Promote Osteoporosis," *Mol Cell*, vol. 68, no. 4, pp. 645-658.e5, Nov 16, 2017.
- [3] S. Mizumoto, T. Koshō, A. Hatamochi, T. Honda, T. Yamaguchi, N. Okamoto, N. Miyake, S. Yamada, and K. Sugahara, "Defect in dermatan sulfate in urine of patients with Ehlers-Danlos syndrome caused by a CHST14/D4ST1 deficiency," *Clin Biochem*, vol. 50, no. 12, pp. 670-677, Aug, 2017.
- [4] M. Morikawa, K. Takano, M. Motobayashi, N. Shiba, T. Koshō, Y. Nakazawa, and Y. Inaba, "Clinical features of a female with WDR45 mutation complicated by infantile spasms: a case report and literature review," *Brain Dev*, vol. 39, no. 9, pp. 804-807, Oct, 2017.
- [5] H. Oba, J. Takahashi, K. Takano, Y. Inaba, M. Motobayashi, G. Nishimura, S. Kuraishi, M. Shimizu, S. Ikegami, T. Futatsugi, M. Uehara, T. Koshō, H. Kato, and K. Uno, "Rigid Occipitocervical Instrumented Fusion for Atlantoaxial Instability in an 18-Month-Old Toddler With Brachytelephalangi Chondrodysplasia

- Punctata: A Case Report,” *Spine (Phila Pa 1976)*, vol. 42, no. 23, pp. E1380-e1385, Dec 1, 2017.
- [6] K. Takano, K. Goto, M. Motobayashi, K. Wakui, R. Kawamura, T. Yamaguchi, Y. Fukushima, and T. Kosho, “Early manifestations of epileptic encephalopathy, brain atrophy, and elevation of serum neuron specific enolase in a boy with beta-propeller protein-associated neurodegeneration,” *Eur J Med Genet*, vol. 60, no. 10, pp. 521-526, Oct, 2017.
- [7] M. Uehara, Y. Nakamura, J. Takahashi, M. Kamimura, S. Ikegami, T. Suzuki, S. Uchiyama, T. Yamaguchi, T. Kosho, and H. Kato, “Efficacy of Denosumab for Osteoporosis in Three Female Patients with Osteogenesis Imperfecta,” *Tohoku J Exp Med*, vol. 242, no. 2, pp. 115-120, Jun, 2017.
- [8] T. Yoshinaga, K. Nakamura, M. Ishikawa, T. Yamaguchi, K. Takano, K. Wakui, T. Kosho, K. Yoshida, Y. Fukushima, and Y. Sekijima, “A novel frameshift mutation of SYNE1 in a Japanese family with autosomal recessive cerebellar ataxia type 8,” *Hum Genome Var*, vol. 4, pp. 17052, 2017.
- [9] 山口 智美, 古庄 知己, “NGS を活用した臨床シーケンスの現状と課題 遺伝性結合組織疾患の臨床シーケンス,” *臨床病理*, vol. 65, no. 6, pp. 683-690, 2017.06, 2017.
- [10] T. Natsume, K. Takano, M. Motobayashi, and T. Kosho, “Hepatomegaly in a boy with ARID1B-related Coffin-Siris syndrome,” *Pediatr Int*, vol. 60, no. 4, pp. 378-380, Apr, 2018.
- [11] T. Yoshizawa, S. Mizumoto, Y. Takahashi, S. Shimada, K. Sugahara, J. Nakayama, S. Takeda, Y. Nomura, Y. Nitahara-Kasahara, T. Okada, K. Matsumoto, S. Yamada, and T. Kosho, “Vascular abnormalities in the placenta of Chst14^{-/-} fetuses: implications in the pathophysiology of perinatal lethality of the murine model and vascular lesions in human CHST14/D4ST1 deficiency,” *Glycobiology*, vol. 28, no. 2, pp. 80-89, Feb 1, 2018.
- <総説>
- [12] 古庄 知己, “【遺伝性がんはここまで解明された】耳鼻咽喉科領域の遺伝性がん,” *成人病と生活習慣病*, vol. 47, no. 7, pp. 903-907, 2017.07, 2017.
- [13] 古庄 知己, “【出生前診断と遺伝カウンセリング】 遺伝診療における産婦人科と小児科の考え方の違い,” *産婦人科の実際*, vol. 66, no. 4, pp. 491-496, 2017.04, 2017.
- [14] 山口 智美, 古庄 知己 “【Marfan 症候群の診断と治療】 Marfan 症候群と類縁疾患の Precision Medicine,” *医学のあゆみ*, vol. 264, no. 3, pp. 227-233, 2018.01, 2018.
2. 学会発表
<招待講演>
- 1) The 2017 International Classification of the Ehlers-Danlos Syndromes について, 古庄 知己, 日本エーラスダンロス症候群協会 (友の会) 医療講演会&交流会, 2017/6/17, マイドームおおさか.
 - 2) 遺伝性・先天性疾患のクリニカルシーケンス実現に向けて～信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センターの取り組み～, 口演, 古庄知己, 第3回クリニカルバイオバンク研究会, 2017/7/7-8, 千葉大学医学部.
 - 3) 次世代シーケンスの基礎, 口演, 古庄知己, 遺伝カウンセリング研修会, 2017/7/15-17, 京都大学.
 - 4) ゲノム情報に基づく次世代医療の実現, 口演, 古庄知己, キッセイ薬品講演会, 2017/9/9, キッセイ薬品中央研究所.
 - 5) 信州大学医学部附属病院におけるゲノム医療とクリニカルシーケンスの現状, 口演, 古庄知己, 東北大学病院遺伝子診療部特別セミナー, 2017/11/8, 東北大学病院.
 - 6) 稀少疾患の診断から治療へ～次世代シーケンスが開く遺伝性結合組織疾患の包括的診療～, 口演, 古庄知己, 日本人類遺伝学会第 62 回大会, 2017/11/16-18, 神戸国際会議場.
 - 7) ゲノム医療における人材育成 (NGSD プロジェクト) とゲノム医療実装の取り組み, 口演, 古庄知己, 第 15 回全国遺伝子医療部門連絡会議, 2017/11/18, 神戸国際会議場.
 - 8) 13、18 トリソミー児へのよりよい医療を目指して, 口演, 古庄知己, 第 24 回

- 信濃町新生児研究会, 2017/11/25, ベルサール八重洲.
- 9) 信州大学における HBOC 診療への取り組み, 口演, 古庄知己, 遺伝性乳癌卵巣癌 (HBOC) Scientific Exchange Meeting, 2017/12/7, ホテルブエナビスタ.
 - 10) 新型エーラスダンロス症候群 (筋拘縮型) の発見と病態改名, 口演, 古庄知己, 第 9 回信越・北関東小児内分泌セミナー, 2018/2/10, ホテルメルパルク長野
 - 11) CHST14/D4ST1 欠損に基づく新型エーラス・ダンロス症候群 (筋拘縮型) の発見、病態解明、そして治療法開発に向けた挑戦, 口演, 古庄知己, 第 25 回大阪母子医療センター母と子のすこやか基金シンポジウム, 2018/2/16, 大阪母子医療センター.
 - 12) 次世代シーケンスが開く遺伝性結合組織疾患の包括的診療, 口演, 古庄知己, 第 12 回南大阪遺伝診療研究会, 2018/2/16, ホテル・アゴラリージェンシー堺.

<一般演題>

- 13) D4ST1 欠損に基づく Ehlers-Danlos 症候群における巨大皮下血腫の病態解明, 口頭, 古庄知己, 福嶋義光, 第 120 回日本小児科学会学術集会, 2017/4/14-16, グランドプリンスホテル新高輪国際館パミール、グランドプリンスホテル高輪.
- 14) D4ST1 欠損に基づくエーラスダンロス症候群の病態解明と治療法の開発, ポスター, 古庄知己, 岡田尚巳, 吉沢隆浩, 岳鳳鳴, 水本秀二, 野村義宏, 中山淳, 平成 26 年度小児医学研究振興財団研究助成金受賞者セッション, 第 120 回日本小児科学会学術集会, 2017/4/14-16, グランドプリンスホテル新高輪国際館パミール、グランドプリンスホテル高輪.
- 15) Pathophysiology of large subcutaneous hematomas in Musculocontractural EDS-

- CHST14: an iPS cells-based comprehensive investigation, ポスター, T. Kosho, F. Yue, T. Era, J. Nakayama, T. Yamaguchi, N. Miyake, S. Mizumoto, S. Yamada, R. Kawamura, K. Wakui, T. Yoshizawa, Y. Takahashi, K. Matsumoto, T. Hirose, J. Minaguchi, K. Takehana, M. Uehara, J. Takahashi, M. Ishikawa, C. Masuda, S. Shimazu, Y. Nitahara-Kasahara, A. Watanabe, T. Okada, K. Matsumoto, A. Hashimoto Y. Nomura, Y. Kakuta, A. Hatamochi, Y. Fukushima, K. Sasaki, European Society of Human Genetics 2017, 2017/6/27-30, Copenhagen Convention Center.
- 16) Spinal manifestations of patients with musculocontractural Ehlers-Danlos syndrome caused by CHST14/D4ST1 deficiency (mcEDS-CHST14), T. Kosho, M. Uehara, H. Kato, J. Takahashi, American Society of Human Genetics 66th Annual Meeting, 2017/10/17-21, Orland Convention Center.
 - 17) Musculocontractural EDS-CHST14 における脊椎病変の包括的検討, 口演, 古庄知己, 上原将志, 中山淳, 島倉剛俊, 高橋榮明, 山本智章, 加藤博之, 高橋淳, 日本人類遺伝学会第 62 回大会, 2017/11/16-18, 神戸国際会議場.
 - 18) Musculocontractural EDS-CHST14 における脊椎病変の包括的検討, 口演, 古庄知己, 上原将志, 中山淳, 島倉剛俊, 高橋榮明, 山本智章, 加藤博之, 高橋淳, 第 40 回日本小児遺伝学会学術集会, 2018/1/12-13, 慶應義塾三田キャンパス.

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

先天異常症候群領域の指定難病等の QOL の向上を目指す包括的研究
インプリンティング異常を主徴とする先天異常症候群：第 14 番染色体父親性ダイソミーおよびその類縁疾患、シルバーラッセル症候群

研究分担者 緒方 勤 浜松医科大学小児科 教授

研究要旨

本研究班の目的は、先天異常症候群領域の指定難病等の QOL 向上を目指すもので、われわれはヒトインプリンティング疾患、特に、Silver-Russell 症候群と第 14 染色体父親性・母性ダイソミー（Kagami-Ogata 症候群と Temple 症候群）について検討を進めている。

本年度は、Silver-Russell 症候群における国際診断・治療ガイドラインの作成と稀な発症機序の同定（IGF2 遺伝子変異、CDKN1C 遺伝子変異、第 20 染色体母性ダイソミーなど）、Kagami-Ogata 症候群におけるモザイク患者の同定を行った。

国際診断・治療ガイドラインの作成は、Silver-Russell 症候群が国際的に統一された基準で診断・治療される基盤となるものであり、間違いなく Silver-Russell 症候群の指定難病への道筋に貢献する。また、様々な疾患発症機序が同定されたことは、遺伝学的診断法の確立や原因ごとの合併症や長期予後の把握に有用であると期待される。

研究協力者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

鏡 雅代 国立成育医療研究センター研究所 分子内分泌研究部 室長

A. 研究目的

本研究班の目的は、先天異常症候群領域の指定難病等の QOL 向上を目指すもので、われわれはヒトインプリンティング疾患、特に、Silver-Russell 症候群と第 14 染色体父親性・母性ダイソミー（Kagami-Ogata 症候群と Temple 症候群）について検討を進めている。

本年度は、Silver-Russell 症候群における国際診断・治療ガイドラインの作成と稀な発症機序の同定、Kagami-Ogata 症候群におけるモザイク患者の同定を行った。

B. 研究方法

国際診断・治療ガイドラインの作成：2015 年、「Expert Consensus Statement on the Diagnosis and Management of Silver-Russell Syndrome」が開催され、世界中から約 40 名の研究者ならびに患者・家族が参加し、日本からは研究分担者と国立成育医療研究センター研究所分子内分泌研究部の鏡雅代室長が出席した。その内容が「Diagnosis and management of Silver-Russell syndrome: first international consensus statement」として Nat Rev Endocrinol に掲載された。

遺伝子診断：400 例以上の Silver-Russell 症候群患者を網羅的に解析した。また、Kagami-Ogata 症候群の軽症症状を有する患者の解析を行った。

（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

国際診断・治療ガイドラインの作成：SRS の臨床診断は、症状の組み合わせでなされる。そして、各々の症状が非特異的であることから、Lai ら (1994 年)、Price ら (1999 年)、Nechine ら (2007 年)、Bartholdi ら

(2009年)、Diasら(2013年)、Azziら(2015年)から、様々な診断基準が提唱されてきた。これらのうち、Azziらが報告した Netchine-Harbisson clinical scoring system は、唯一の prospective study であり、発表されたスコアリングシステムの中で最も高い感受性と特異性を示すことが確認された。そして、上記国際会議において、若干の修正が加えられ、Netchine-Harbisson SRS clinical scoring system として承認された。

この clinical scoring system features は、表1に示す通りである。これら6つの症状のうち、4つ以上の症状が見られるとき、臨床的に SRS と診断される。なお、これら4/6以上の症状を呈する患者全てで遺伝的原因が同定される訳ではないこと、下記のような SRS を招くことが判明している遺伝的原因を有する患者の全てが4/6以上の症状を呈する訳ではないこと、これら6つの症状全てが個々の患者において必ずしも評価しうる訳ではないことなどを念頭に置き、その適用はフレキシブルになされるべきである。また、その日本語簡略版を作製した。

表1. Netchine-Harbisson clinical scoring system features

以下の6項目中4項目以上が認められるとき、Silver-Russell 症候群と診断する。

1. SGA 出生：出生体重および/もしくは出生身長が在胎週数（および人種、性別）合致標準値の-2 SD 以下
2. 生後の成長障害：24±1 カ月の身長が-2 SDS 以下もしくは身長が target height の -2 SDS 以下
3. 相対的頭圍拡大拡大：出生時の頭位 SDS が出生体重および/もしくは出生身長 SDS より 1.5 以上大きい
4. 前額部突出：1~3 歳で評価
5. 左右非対称：脚長差 0.5cm 以上もしくは腕の長さの差もしくは脚長差が 0.5cm 以内でも顔以外の体の2以上のパーツで非対称がある
6. 摂食障害または BMI 低値 (≤-2 SD)：24 か月時に BMI が-2SD 以下もしくは経管栄養の必要もしくは食欲亢進のために cyproheptadine（商品名ペリアクチン）の使用歴がある

さらに、遺伝子診断について、本症候群の原因は多様であるが、第11染色体短腕末端のインプリンティングドメインの関与が最も高頻度に認められる（図1）。その多くは、成長促進因子である IGF2 の発現を阻害するメチル化異常、あるいは、成長抑制因子である CDKN1C の発現を増強するメチル化異常であることが明記された。

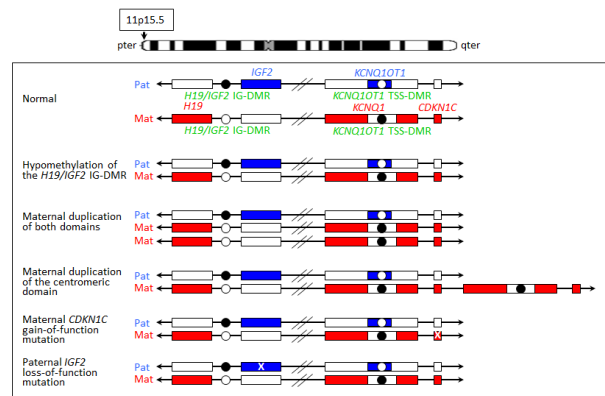


図1。Silver-Russell症候群において同定されている11p15.5の2つのインプリンティングドメイン (H19/IGF2 IG-DMRドメインとKCNQ1OT1 TSS-DMRドメイン)のエピ変異あるいは遺伝子内変異を示す模式図。

Silver-Russell症候群における父由来IGF2機能低下変異の同定：これは、現在までにわれわれの報告を含め、2つで報告されているに過ぎない。われわれは、全エクソーム解析によって、IGF2遺伝子変異をさらに3例において同定し、メチル化解析で変異が父由来であることを見出した（図2）。重要な点として、null mutationを有する患者は裂手・裂足症を呈していた。また、頭圍拡大が比較的軽度であった。

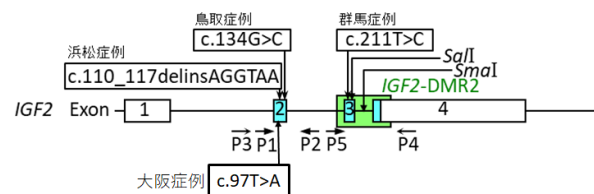


図2。Silver-Russell症候群において新しく同定された父由来アレルに存在するIGF2変異。

Silver-Russell症候群における母由来母由来機能亢進変異の同定：これは、現在までに1家系で報告されているに過ぎない。われわれは、この母由来CDKN1C機能亢進をCDKN1CのPCNA-binding domainで同定した(図3)。重要な点として、頭囲拡大が比較的軽度であった。

Silver-Russell症候群における第20染色体母性ダイソミーの同定：最近、第7染色体のみならず、様々な染色体の母性ダイソミーがSilver-Russell症候群を生じることが報告されている。

SRS症例 (CDKN1C 母由来変異症例)

SRS診断項目	陽性所見
1. SGA児	+
2. 生後の成長障害	+
3. 相対的大頭症	+
4. 骨格の左右非対称	-
5. 哺乳障害	-
6. 前額突出	+
合計	4点

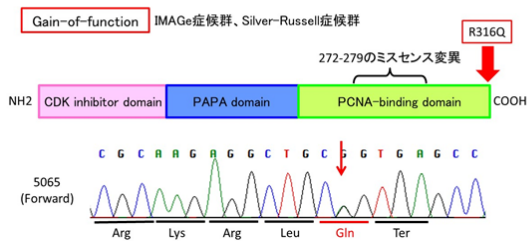


図3。Silver-Russell症候群において新しく同定された母由来アレルに存在するCDKN1C変異。

われわれは、網羅的なメチル化解析を基に、5例のSilver-Russell症候群患者において第20染色体母性ダイソミーを同定した(図4)。重要な点として、第20染色体上の母性発現遺伝子GNAS-Gsalphの働きが増加していることを反映する高Ca血症・低i-PTH値を呈する症例が認められた。

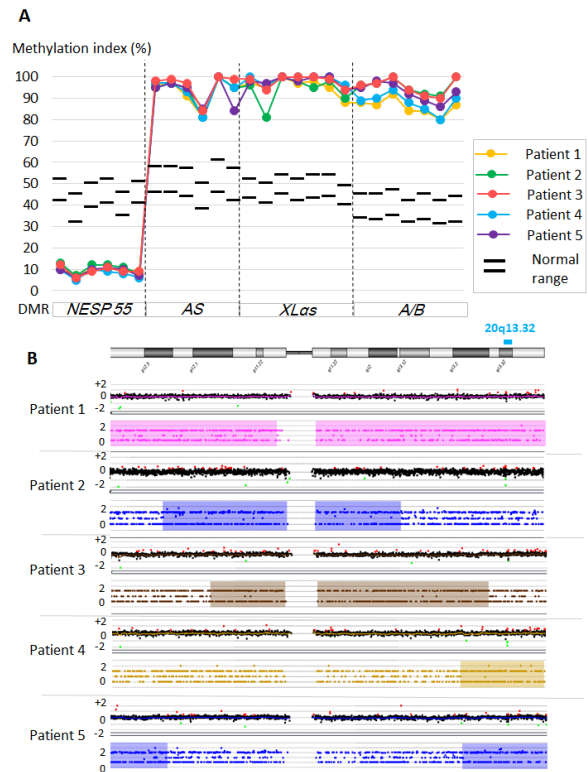


図4。Silver-Russell症候群において同定された第20染色体母性ダイソミーの5例。第20染色体上のDMRが母由来メチル化パターンをしめす。

Kagami-Ogata症候群におけるモザイク患者の同定：Kagami-Ogata症候群は、極めて特徴的な臨床像を示す。われわれは、曖昧な症状が認められる患者を紹介され、その解析を行ったところ第14染色体父性ダイソミーと正常細胞のモザイクが同定された(図5)。その発症機序として、体細胞分裂で生じたtrisomy rescueとmonosomy rescueが考えられる(図6)。

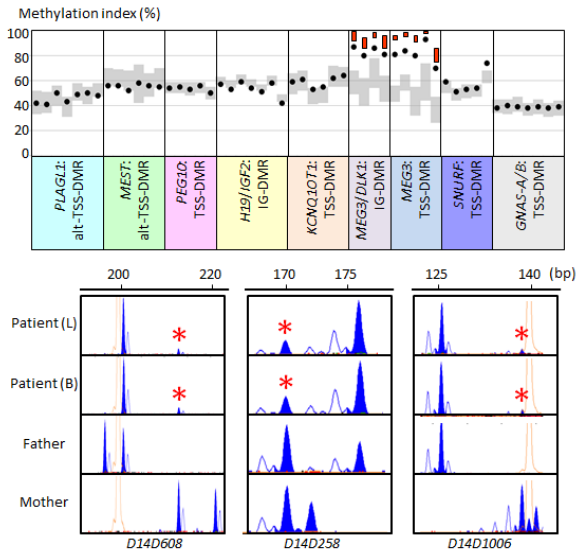


図5. 第14染色体父性ダイソミーと正常細胞のモザイク。第14染色体のDMRは高メチル化を示すが(黒丸)、従来の患者よりもその程度は低い。また、マイクロサテライト解析で母由来のマイナーピークが認められる。

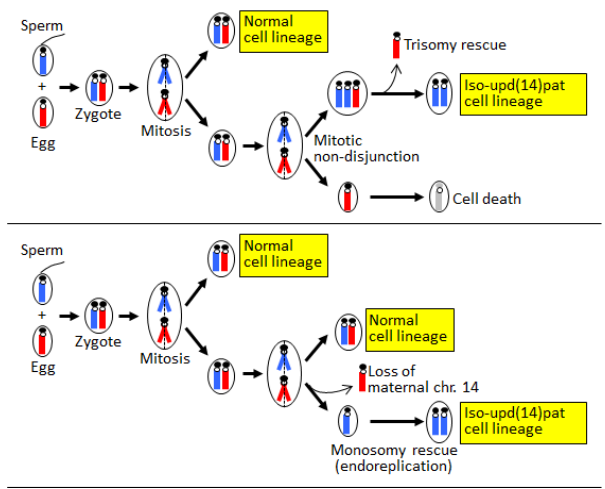


図6. 第14染色体父性ダイソミーと正常細胞のモザイク。体細胞分裂で生じたtrisomy rescueとmonosomy rescueを示す模式図。

D. 考察

国際診断・治療ガイドラインの作成：これは、Silver-Russell 症候群が国際的に統一された基準で診断・治療される基盤となるものであり、間違いなく Silver-Russell 症候群の指定難病への道筋に貢献する。今後、これ

により Silver-Russell 症候群が正確に診断されるようになると期待される。

様々な疾患発症機序の同定：これは、Silver-Russell 症候群の発症機序が極めて多様であることを示す。今後、このような解析が進み、(エピ) 遺伝子型-表現型解析がすすむことで、遺伝学的診断法の確立や原因ごとの合併症や長期予後の把握に有貢献すると期待される。

また、Kagami-Ogata 症候群におけるモザイクの同定は、表現度の多様性を説明するものとして注目される。

E. 結論

Silver-Russell 症候群における国際診断・治療ガイドラインの作成と稀な発症機序の同定 (IGF2 遺伝子変異、CDKN1C 遺伝子変異、第20染色体母性ダイソミーなど)、Kagami-Ogata 症候群におけるモザイク患者の同定という進展がみられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

[1] S. Mulchandani, E. J. Bhoj, M. Luo, N. Powell-Hamilton, K. Jenny, K. W. Gripp, M. Elbracht, T. Eggermann, C. L. Turner, I. K. Temple, D. J. Mackay, H. Dubbs, D. A. Stevenson, L. Slattery, E. H. Zackai, N. B. Spinner, I. D. Krantz, and L. K. Conlin, "Maternal uniparental disomy of chromosome 20: a novel imprinting disorder of growth failure," *Genet Med*, vol. 18, no. 4, pp. 309-15, Apr, 2016.

[2] M. Fukami, H. Shima, E. Suzuki, T. Ogata, K. Matsubara, and T. Kamimaki, "Catastrophic cellular events leading to complex chromosomal rearrangements in the germline," *Clin Genet*, vol. 91, no. 5, pp. 653-660, May, 2017.

[3] M. Fukami, E. Suzuki, Y. Izumi, T. Torii, S. Narumi, M. Igarashi, M. Miyado, M. Katsumi, Y. Fujisawa, K. Nakabayashi, K. Hata, A. Umezawa, Y. Matsubara, J. Yamauchi, and T. Ogata, "Paradoxical gain-of-function mutant of the G-protein-coupled receptor PROKR2 promotes early puberty," *J Cell Mol Med*, vol. 21, no. 10, pp. 2623-2626, Oct, 2017.

[4] Y. Hosokawa, R. Kawakita, S. Yokoya, T. Ogata, K. Ozono, O. Arisaka, Y. Hasegawa, S. Kusuda, M. Masue, H. Nishi-

- bori, T. Sairenchi, and T. Yorifuji, "Efficacy and safety of octreotide for the treatment of congenital hyperinsulinism: a prospective, open-label clinical trial and an observational study in Japan using a nationwide registry," *Endocr J*, vol. 64, no. 9, pp. 867-880, Sep 30, 2017.
- [5] T. Inoue, A. Nakamura, T. Fuke, K. Yamazawa, S. Sano, K. Matsubara, S. Mizuno, Y. Matsukura, C. Harashima, T. Hasegawa, H. Nakajima, K. Tsumura, Z. Kizaki, A. Oka, T. Ogata, M. Fukami, and M. Kagami, "Genetic heterogeneity of patients with suspected Silver-Russell syndrome: genome-wide copy number analysis in 82 patients without imprinting defects," *Clin Epigenetics*, vol. 9, pp. 52, 2017.
- [6] T. Isojima, S. Sakazume, T. Hasegawa, T. Ogata, T. Nakanishi, T. Nagai, and S. Yokoya, "Validation of auxological reference values for Japanese children with Noonan syndrome and comparison with growth in children with Turner syndrome," *Clin Pediatr Endocrinol*, vol. 26, no. 3, pp. 153-164, 2017.
- [7] M. Kagami, K. Nagasaki, R. Kosaki, R. Horikawa, Y. Naiki, S. Saitoh, T. Tajima, T. Yorifuji, C. Numakura, S. Mizuno, A. Nakamura, K. Matsubara, M. Fukami, and T. Ogata, "Temple syndrome: comprehensive molecular and clinical findings in 32 Japanese patients," *Genet Med*, vol. 19, no. 12, pp. 1356-1366, Dec, 2017.
- [8] T. Kitaoka, T. Tajima, K. Nagasaki, T. Kikuchi, K. Yamamoto, T. Michigami, S. Okada, I. Fujiwara, M. Kokaji, H. Mochizuki, T. Ogata, K. Tatebayashi, A. Watanabe, S. Yatsuga, T. Kubota, and K. Ozono, "Safety and efficacy of treatment with asfotase alfa in patients with hypophosphatasia: Results from a Japanese clinical trial," *Clin Endocrinol (Oxf)*, vol. 87, no. 1, pp. 10-19, Jul, 2017.
- [9] M. Miyado, K. Yoshida, K. Miyado, M. Katsumi, K. Saito, S. Nakamura, T. Ogata, and M. Fukami, "Knockout of Murine Mamld1 Impairs Testicular Growth and Daily Sperm Production but Permits Normal Postnatal Androgen Production and Fertility," *Int J Mol Sci*, vol. 18, no. 6, Jun 19, 2017.
- [10] N. Miyake, N. I. Wolf, F. K. Cayami, J. Crawford, A. Bley, D. Bulas, A. Conant, S. J. Bent, K. W. Gripp, A. Hahn, S. Humphray, S. Kimura-Ohba, Z. Kingsbury, B. R. Lajoie, D. Lal, D. Micha, A. Pizzino, R. J. Sinke, D. Sival, I. Stolte-Dijkstra, A. Superti-Furga, N. Ulrick, R. J. Taft, T. Ogata, K. Ozono, N. Matsumoto, B. A. Neubauer, C. Simons, and A. Vanderver, "X-linked hypomyelination with spondylometaphyseal dysplasia (H-SMD) associated with mutations in AIFM1," *Neurogenetics*, vol. 18, no. 4, pp. 185-194, Dec, 2017.
- [11] Y. Miyoshi, T. Yorifuji, R. Horikawa, I. Takahashi, K. Nagasaki, H. Ishiguro, I. Fujiwara, J. Ito, M. Oba, H. Fujisaki, M. Kato, C. Shimizu, T. Kato, K. Matsumoto, H. Sago, T. Takimoto, H. Okada, N. Suzuki, S. Yokoya, T. Ogata, and K. Ozono, "Childbirth and fertility preservation in childhood and adolescent cancer patients: a second national survey of Japanese pediatric endocrinologists," *Clin Pediatr Endocrinol*, vol. 26, no. 2, pp. 81-88, 2017.
- [12] S. Nakamura, M. Miyado, K. Saito, M. Katsumi, A. Nakamura, Y. Kobori, Y. Tanaka, H. Ishikawa, A. Yoshida, H. Okada, K. Hata, K. Nakabayashi, K. Okamura, H. Ogata, Y. Matsubara, T. Ogata, H. Nakai, and M. Fukami, "Next-generation sequencing for patients with non-obstructive azoospermia: implications for significant roles of monogenic/oligogenic mutations," *Andrology*, vol. 5, no. 4, pp. 824-831, Jul, 2017.
- [13] K. Ohtaka, Y. Fujisawa, F. Takada, Y. Hasegawa, T. Miyoshi, T. Hasegawa, H. Miyoshi, H. Kameda, M. Kurokawa-Seo, M. Fukami, and T. Ogata, "FGFR1 Analyses in Four Patients with Hypogonadotropic Hypogonadism with Split-Hand/Foot Malformation: Implications for the Promoter Region," *Hum Mutat*, vol. 38, no. 5, pp. 503-506, May, 2017.
- [14] Y. Onda, S. Sugihara, T. Ogata, S. Yokoya, T. Yokoyama, and N. Tajima, "Incidence and prevalence of childhood-onset Type 1 diabetes in Japan: the T1D study," *Diabet Med*, vol. 34, no. 7, pp. 909-915, Jul, 2017.

- [15] S. Sakata, S. Okada, K. Aoyama, K. Hara, C. Tani, R. Kagawa, A. Utsunomiya-Nakamura, S. Miyagawa, T. Ogata, H. Mizuno, and M. Kobayashi, "Individual Clinically Diagnosed with CHARGE Syndrome but with a Mutation in KMT2D, a Gene Associated with Kabuki Syndrome: A Case Report," *Front Genet*, vol. 8, pp. 210, 2017.
- [16] M. Shozu, H. Ishikawa, R. Horikawa, H. Sakakibara, S. I. Izumi, T. Ohba, Y. Hirota, T. Ogata, Y. Osuga, and K. Kugu, "Nomenclature of primary amenorrhea: A proposal document of the Japan Society of Obstetrics and Gynecology committee for the redefinition of primary amenorrhea," *J Obstet Gynaecol Res*, vol. 43, no. 11, pp. 1738-1742, Nov, 2017.
- [17] E. Suzuki, R. Bo, K. Sue, H. Awano, T. Ogata, S. Narumi, M. Kagami, S. Sano, and M. Fukami, "A de novo 50-bp GNAS Intragenic Duplication in a Patient with Pseudohypoparathyroidism Type 1a," *Cytogenet Genome Res*, vol. 153, no. 3, pp. 125-130, 2017.
- [18] K. Takasawa, M. Igarashi, M. Ono, A. Takemoto, S. Takada, A. Yamataka, T. Ogata, T. Morio, M. Fukami, and K. Kashimada, "Phenotypic Variation in 46,XX Disorders of Sex Development due to the NR5A1 p.R92W Variant: A Sibling Case Report and Literature Review," *Sex Dev*, vol. 11, no. 5-6, pp. 284-288, 2017.
- [19] E. L. Wakeling, F. Brioude, O. Lokulo-Sodipe, S. M. O'Connell, J. Salem, J. Blied, A. P. Canton, K. H. Chrzanowska, J. H. Davies, R. P. Dias, B. Dubern, M. Elbracht, E. Giabicani, A. Grimberg, K. Gronskov, A. C. Hokken-Koelega, A. A. Jorge, M. Kagami, A. Linglart, M. Maghnie, K. Mohnike, D. Monk, G. E. Moore, P. G. Murray, T. Ogata, I. O. Petit, S. Russo, E. Said, M. Toumba, Z. Tumer, G. Binder, T. Eggermann, M. D. Harbison, I. K. Temple, D. J. Mackay, and I. Netchine, "Diagnosis and management of Silver-Russell syndrome: first international consensus statement," *Nat Rev Endocrinol*, vol. 13, no. 2, pp. 105-124, Feb, 2017.
- [20] K. Yamoto, H. Saitsu, N. Nakagawa, H. Nakajima, T. Hasegawa, Y. Fujisawa, M. Kagami, M. Fukami, and T. Ogata, "De novo IGF2 mutation on the paternal allele in a patient with Silver-Russell syndrome and ectrodactyly," *Hum Mutat*, vol. 38, no. 8, pp. 953-958, Aug, 2017.
- [21] M. Fukami, E. Suzuki, M. Igarashi, M. Miyado, and T. Ogata, "Gain-of-function mutations in G-protein-coupled receptor genes associated with human endocrine disorders," *Clin Endocrinol (Oxf)*, vol. 88, no. 3, pp. 351-359, Mar, 2018.
- [22] M. G. Haug, A. Brendehaug, G. Houge, M. Kagami, and T. Ogata, "Mosaic upd(14)pat in a patient with mild features of Kagami-Ogata syndrome," *Clin Case Rep*, vol. 6, no. 1, pp. 91-95, Jan, 2018.
- [23] T. Hiraide, M. Nakashima, K. Yamoto, T. Fukuda, M. Kato, H. Ikeda, Y. Sugie, K. Aoto, T. Kaname, K. Nakabayashi, T. Ogata, N. Matsumoto, and H. Saitsu, "De novo variants in SETD1B are associated with intellectual disability, epilepsy and autism," *Hum Genet*, vol. 137, no. 1, pp. 95-104, Jan, 2018.
- [24] A. Montalbano, L. Juergensen, M. Fukami, C. T. Thiel, N. H. Hauer, R. Roeth, B. Weiss, Y. Naiki, T. Ogata, D. Hassel, and G. A. Rappold, "Functional missense and splicing variants in the retinoic acid catabolizing enzyme CYP26C1 in idiopathic short stature," *Eur J Hum Genet*, Apr 30, 2018.
- [25] A. Nakamura, K. Muroya, H. Ogata-Kawata, K. Nakabayashi, K. Matsubara, T. Ogata, K. Kurosawa, M. Fukami, and M. Kagami, "A case of paternal uniparental isodisomy for chromosome 7 associated with overgrowth," *J Med Genet*, Feb 17, 2018.
- [26] S. Ohsako, T. Aiba, M. Miyado, M. Fukami, T. Ogata, Y. Hayashi, K. Mizuno, and Y. Kojima, "Expression of Xenobiotic Biomarkers CYP1 Family in Preputial Tissue of Patients with Hypospadias and Phimosis and Its Association with DNA Methylation Level of SRD5A2 Minimal Promoter," *Arch Environ Contam Toxicol*, vol. 74, no. 2, pp. 240-247, Feb, 2018.
- [27] M. Okuno, T. Ayabe, I. Yokota, I. Musha, K. Shiga, T. Kikuchi, N. Kiku-

- chi, A. Ohtake, A. Nakamura, K. Nakabayashi, K. Okamura, Y. Momozawa, M. Kubo, J. Suzuki, T. Urakami, T. Kawamura, S. Amemiya, T. Ogata, S. Sugihara, and M. Fukami, "Protein-altering variants of PTPN2 in childhood-onset Type 1A diabetes," *Diabet Med*, vol. 35, no. 3, pp. 376-380, Mar, 2018.
- [28] H. Ono, C. Numakura, K. Homma, T. Hasegawa, S. Tsutsumi, F. Kato, Y. Fujisawa, M. Fukami, and T. Ogata, "Longitudinal serum and urine steroid metabolite profiling in a 46,XY infant with prenatally identified POR deficiency," *J Steroid Biochem Mol Biol*, vol. 178, pp. 177-184, Apr, 2018.
- [29] H. Ono, H. Saitsu, R. Horikawa, S. Nakashima, Y. Ohkubo, K. Yanagi, K. Nakabayashi, M. Fukami, Y. Fujisawa, and T. Ogata, "Partial androgen insensitivity syndrome caused by a deep intronic mutation creating an alternative splice acceptor site of the AR gene," *Sci Rep*, vol. 8, no. 1, pp. 2287, Feb 2, 2018.
- [30] K. Ozono, T. Ogata, R. Horikawa, Y. Matsubara, Y. Ogawa, K. Nishijima, and S. Yokoya, "Efficacy and safety of two doses of Norditropin((R)) (somatropin) in short stature due to Noonan syndrome: a 2-year randomized, double-blind, multicenter trial in Japanese patients," *Endocr J*, vol. 65, no. 2, pp. 159-174, Feb 26, 2018.
- [31] S. Sano, A. Nakamura, K. Matsubara, K. Nagasaki, M. Fukami, M. Kagami, and T. Ogata, "(Epi)genotype-Phenotype Analysis in 69 Japanese Patients With Pseudohypoparathyroidism Type I," *J Endocr Soc*, vol. 2, no. 1, pp. 9-23, Jan 1, 2018.
- [32] H. Shima, K. Koehler, Y. Nomura, K. Sugimoto, A. Satoh, T. Ogata, M. Fukami, R. Juhlen, M. Schuelke, K. Mohnike, A. Huebner, and S. Narumi, "Two patients with MIRAGE syndrome lacking haematological features: role of somatic second-site reversion SAMD9 mutations," *J Med Genet*, vol. 55, no. 2, pp. 81-85, Feb, 2018.
- [33] K. Ushijima, M. Fukami, T. Ayabe, S. Narumi, M. Okuno, A. Nakamura, T. Takahashi, K. Ihara, K. Ohkubo, E. Tachikawa, S. Nakayama, J. Arai, N. Kikuchi, T. Kikuchi, T. Kawamura, T. Urakami, K. Hata, K. Nakabayashi, Y. Matsubara, S. Amemiya, T. Ogata, I. Yokota, and S. Sugihara, "Comprehensive screening for monogenic diabetes in 89 Japanese children with insulin-requiring antibody-negative type 1 diabetes," *Pediatr Diabetes*, vol. 19, no. 2, pp. 243-250, Mar, 2018.
- [34] K. Yamoto, S. Okamoto, Y. Fujisawa, M. Fukami, H. Saitsu, and T. Ogata, "FGFR1 disruption identified by whole genome sequencing in a male with a complex chromosomal rearrangement and hypogonadotropic hypogonadism," *Am J Med Genet A*, vol. 176, no. 1, pp. 139-143, Jan, 2018.
- [35] S. Nakamura, Y. Kobori, Y. Ueda, Y. Tanaka, H. Ishikawa, A. Yoshida, M. Katsumi, K. Saito, A. Nakamura, T. Ogata, H. Okada, H. Nakai, M. Miyado, and M. Fukami, "STX2 is a causative gene for nonobstructive azoospermia," *Hum Mutat*, Mar 23, 2018.
- [36] T. C. Mora JRH, Sánchez-Delgado M, Ogata T, et al., "Characterization of parent-of-origin methylation using the Illumina Infinium MethylationEPIC array platform," *Epigenomics* Accepted.

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
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

「アンジェルマン症候群とピットホプキンス症候群の遺伝学的解析」

研究分担者 齋藤伸治

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

インプリンティング異常を主徴とする先天異常症候群のうちAngelman症候群（指定難病201）とよく似た表現型をとるが、異なった遺伝性疾患が存在することが報告されている。私たちは、Angelman症候群と鑑別が問題になる疾患について明らかにすることで、それぞれの疾患のQOLを向上することを目的として研究を行った。Angelman症候群が疑われたが遺伝学的に確定できなかった患者91名を対象として6個の遺伝子からなる次世代シーケンシングパネルを用いて解析を実施した。その結果、TCF4変異3例、MECP2変異3例、SLC9A6変異1例を同定、それぞれPitt-Hopkins症候群、Rett症候群、Christianson症候群と確定診断ができた。これらの疾患は全体で7.7%を占めた。Angelman症候群が疑われた患者の中に、異なった遺伝性疾患が存在することが明らかになった。適切な医療的管理、QOLの向上のために、正しい診断が求められる。

A. 研究目的

インプリンティング異常を主徴とする先天異常症候群のうちAngelman症候群（AS：指定難病201）は知的障害、てんかん、失調性運動障害を特徴とする疾患である。比較的頻度が高いために、小児神経領域では鑑別診断として疑われやすい。しかし、特に、乳児期の症状は発達の遅れとてんかん発作が主体であり、非特異的である。そのため、異なった遺伝性疾患がASと疑われる可能性がある。高野らはASが疑われた患者の2%はPitt-Hopkins症候群であったと報告している（Takano et al. Clin Genet 2010）。Pitt-Hopkins症候群以外に、Rett症候群（指定難病156）、Christianson症候群などもASと似ていることが知られている。しかし、それぞれの鑑別と自然歴、臨床的な管理については十分に確立していない。そこで、私たちはASと似ていることが報告された6遺伝子を搭載した遺伝子パネルを作成し、ASが疑われたが遺伝学的に確定できなかった患者を対象として解析を行い、検討した。

B. 研究方法

ASの最も多い欠失が商業的検査で否定された患者を対象とした。ASの遺伝学的診断はSNURF-SNRPN領域のDNAメチル化テストを行い、陰性の場合にはUBE3Aの翻訳領域をSanger法で解析した。いずれにおいても異常が

同定されなかった91例をパネル解析の対象とした。

パネル解析にはTCF4、MECP2、SLC9A6、CDK5L、FOXG1、MBD5のエクソン領域をAmpliSeqにて設計した。シーケンシングはIon PGMを用いて実施した。解析はCLC Genomics Workbench7.0にて実施した。

（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され、両親から書面による同意を得た。

C. 研究結果

TCF4変異3例、MECP2変異3例、SLC9A6変異1例を同定した。それぞれ、Pitt-Hopkins症候群、Rett症候群、Christianson症候群と診断した。同定された変異はすべてde novoであり、ACMGガイドラインにより病原性と判断された。SLC9A6の変異は-8のイントロン領域の変異であったが、末梢白血球由来RNAを用いたRT-PCR解析にて正常なスプライシングが存在しないことを確認し、病原性と判断した。全体で、7/91例（7.7%）に確定診断を得ることができた。

D. 考察

今回の解析において、臨床的に AS が疑われたが、遺伝学的に否定された患者のなかの 7.7% が異なった遺伝性疾患であることが示された。最も多かったのは Pitt-Hopkins 症候群と Rett 症候群であり、約 3.2% であった。Pitt-Hopkins 症候群は Takano らの先行研究と同様の結果であった。このように、臨床的な診断のみではこれらの疾患を区別することはできなかった。これらの疾患は乳児期の発達遅滞、てんかんの合併に加えて、顔貌や行動特性に重なりが見られる。一方、Rett 症候群は神経学的退行、Christianson 症候群は進行性の小脳萎縮が AS とは異なる症候となるが、乳児期にははっきりしない。このように乳児期には症状が重なっているが、その後の経過は異なるために、正確な診断は QOL の向上のために必要と考えられる。

AS は基本的には非進行性の経過を示すが、Rett 症候群や Christianson 症候群は進行性の経過であり、家族の介護を支援するためにも重要な情報が提供される。

今回の解析では成人例は存在しなかった。しかし、AS では多くの成人例が知られていることから、臨床的に AS と診断されていたなかにも異なった疾患が存在する可能性が示唆される。成人期の症状を明らかにして、望ましいトランジションを考える上で、正確な診断は重要である。特に乳児期においてこれらの疾患を臨床的に区別することには限界がある。遺伝学的診断がより早期に実施される状況と考え、臨床症状に加えて、網羅的な方法による遺伝学的診断を位置づけることが必要と考えられる。

E. 結論

AS が疑われたが否定された患者 91 名を対象として 6 遺伝子のパネル解析を行い、7 名 (7.7%) に異なる遺伝性疾患が存在することを示した。臨床的に AS と診断されているなかでは Pitt-Hopkins 症候群と Rett 症候群とが多く存在する。これらの疾患は症状が進行するために、患者家族の QOL 改善には正確な診断が望まれる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- [1] I. Hori, R. Kawamura, K. Nakabayashi, H. Watanabe, K. Higashimoto, J. Tomikawa, D. Ieda, K. Ohashi, Y. Negishi, A. Hattori, Y. Sugio, K. Wakui, K. Hata, H. Soejima, K. Kurosawa, and S. Saitoh, “CTCF deletion

syndrome: clinical features and epigenetic delineation,” *J Med Genet*, vol. 54, no. 12, pp. 836-842, Dec, 2017.

- [2] T. Okazaki, Y. Saito, R. Hiraiwa, S. Saitoh, M. Kai, K. Adachi, Y. Nishimura, E. Nanba, and Y. Maegaki, “Pharmacoresistant epileptic eyelid twitching in a child with a mutation in SYNGAP1,” *Epileptic Disord*, vol. 19, no. 3, pp. 339-344, Sep 1, 2017.
- [3] Y. Nakamura, Y. Togawa, Y. Okuno, H. Muramatsu, K. Nakabayashi, Y. Kuroki, D. Ieda, I. Hori, Y. Negishi, T. Togawa, A. Hattori, S. Kojima, and S. Saitoh, “Biallelic mutations in SZT2 cause a discernible clinical entity with epilepsy, developmental delay, macrocephaly and a dysmorphic corpus callosum,” *Brain Dev*, vol. 40, no. 2, pp. 134-139, Feb, 2018.

2. 学会発表

- 1) Negishi Y, Ieda D, Miyamoto T, Hori I, Hattori A, Nozaki Y, Komaki H, Tohyama J, Nagasaki K, Tada H, Oishi H, Saitoh S. Truncating *MAGEL2* mutations produce fetal lethality in mice and may recapitulate pathogenesis of Schaaf-Yang syndrome. 67th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics. 2017/10/18-21. (Orland, USA) ポスター発表
- 2) Nakamura Y, Togawa Y, Okuno Y, Muramatsu H, Ieda D, Hori I, Negishi Y, Hattori A, Saitoh S. A patient with compound heterozygous mutations in *SZT2* represents a discernible clinical entity with developmental delay, macrocephaly and dysmorphic corpus callosum. 第 59 回日本小児神経学会学術集会 (大阪) 2017/6/16-18. 口頭発表

3. 書籍

- 1) 齋藤伸治, Prader-Willi 症候群 (PWS) と Angelman 症候群 (AS) 周産期遺伝カウンセリングマニュアル 中外医学社
東京 2017 87-90

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

「ルビンスタイン・テイビ症候群非典型例の臨床像の検討」

研究分担者 水野誠司

所属・職位 愛知県心身障害者コロニー中央病院 臨床第一部長

研究要旨

中京地区成育医療施設として知的障害を主徴とする先天異常症候群の小児及び成人患者の診療・支援にあたる。近年の網羅的な遺伝学的検査の進歩によって、モワットウィルソン症候群をはじめとする、従来原因不明とされた知的障害においてもその原因遺伝子が同定されその発症メカニズムが明らかになるものが増えている。今回従来の臨床診断で原因が特定されない知的障害女児に対するExome解析において、ルビンスタイン・テイビ症候群の原因遺伝子であるCREBBPの病的変異を同定した3例について検討した。従来の指定難病における臨床診断基準における主要症状である①幅広の拇指・幅広の母趾 ②コルメラの延長 ③濃い眉毛・長い睫毛を必ずしも有していなかった。特にコルメラ（鼻柱）の延長は3例ともに見られず、また本症の診断に有用とされる眼瞼裂斜下や笑顔時の特徴的な顔も見られなかった。非特異的な知的障害として従来診断されていた症例にCREBBPの病的変異が同定されたことは、ルビンスタイン・テイビ症候群の診断基準の拡張と修正の再検討を要する課題であるとともに、特に成人例において未診断例が一定数存在することが考えられる。

研究協力者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

稲葉美枝 愛知県心身障害者コロニー中央病院小児内科医長

A. 研究目的

従来の小児慢性特定疾病及び指定難病対象疾患の非典型例を検討するために、コロニー中央病院に通院中の原因不明の知的障害児を対象に次世代シーケンス技術による Exome 解析を行いその診断基準の妥当性と成人期に至るまでの臨床像を検討することにより、医療水準の向上・患者の QOL の向上に貢献することを目的とする。

B. 研究方法

対象は従来臨床的な検討から確定診断を得ていない知的障害と複数の身体的特徴を有する当該医療機関に通院する患者中、従来の染色体検査で原因が特定されず、2017年4月～2018年3月迄にExome解析した25症例。Exome解析によってのみ小児慢性特定疾病若しくは指定難病の対象疾患を診断し得た症例を抽出した。

解析の方法は患者と両親の全血サンプルからゲノムDNAを抽出後、SureSelect XT Human All Exon v6 (Agilent technologies) を用いてターゲット領域を濃縮し、HiSeq (Illumina) によってシーケンスを行った。

(倫理面への配慮)

本解析事業は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」および、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に基づいて実施され、かつ当該施設においても倫理審査を経て実施されている。対象の患者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、個人情報の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。

C. 研究結果

当該期間中にExome解析した症例中、3例にCREBBPの病的変異を同定し、臨床症状を多面的に検討してRubinstein-Taybi症候群と診断を得た。

症例1：7歳男児。当初想定した診断名：Otopalatodigital syndrome, Feingold Syndrome。31歳の母と31歳の父から、在胎41週で出生。出生時体重3148g、身長50.2cm、頭囲33cm。

現在の身体計測値SDは身長-2.2SD、体重-.9SD、頭囲-2.6SDの出生後の成長障害を認めた。

特徴的身体所見として、明かな口蓋垂裂、眼間開離、幅広の指、合趾I-II、肘関節過伸展、欠歯 背部のまばらな多毛あり。脳画像異常なし、脳

波は異常なし。循環器合併症として動脈管開存症。眼科的合併症として色素脱失、眼瞼裂狭小に対して眼瞼裂手術を受けている。整形外科的合併症として皮膚性合趾。鼻柱は高位挿入。

始歩は20ヶ月。知的障害と自閉スペクトラム症の診断。

染色体Gバンド分染法は46,XY（正常男性核型）60Kマイクロアレイ異常なし

Exome解析結果。CREBBP c.779+1G>T、de novo のイントロン中の変異を認めた。スプライス供与部位における変異であり、正常なスプライシングが行わないと予測され病因と判断した。

鼻柱の形態は鼻柱はむしろ短く、眼瞼下垂や眼瞼裂狭小の所見は認めない。



症例1の鼻形態

症例2

10歳女児。当初の診断 未知の多発先天異常/知的障害 (MCA/ID)

32歳の母と32歳の父から在胎38週で出生。出生時体重2200g、身長46.5cm、頭囲30.5cm。9歳時の身体計測値は身長-1.3SD、体重-1.8SD、と正常範囲内。頭囲は-4SDの小頭。

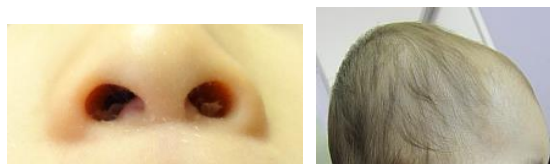
始歩は26ヶ月。就学前の発達指数DQは42。

染色体Gバンド分染法は46,XX（正常女性核型）でありマイクロアレイにてもコピー数異常を認めず。

特徴的身体所見として巨歯、扁平な鼻根部、眼瞼裂斜上、長い人中、薄い上口唇、薄い頭髪漏斗胸、幅広の口蓋垂。脳画像、脳波ともに異常なし。眼瞼下垂無し、眼科的異常なし。中耳炎反復。整形外科的合併症として左軸後性多趾症と側彎

Exome解析結果。CREBBP c.6241C>T p.Gln2081Terの機能喪失変異を認め病因と考えられた。

鼻柱の付着部位は高位で短く、頭髪は薄く頭頸部の多毛は見られない。



症例2の鼻形態、頭部

症例3

患10歳男児。当初の診断 未知の多発先天異常/知的障害 (MCA/ID)

28歳の母と29歳の父から、在胎41週で出生。出生時体重3058g、身長49.8cm、頭囲32.4cm。

現在の身体計測値SDは身長-1.1SD、体重-1SDと成長は標準範囲。頭囲は-3SDの小頭。

始歩は30ヶ月。療育手帳A判定の重度知的障害。

特徴的身体所見として肘関節過伸展、背部の多毛、耳介変形、長い睫毛、眼瞼裂斜上、指形態はやや長い第2,5指を認めた。脳波はSzなし。鼻形態に特記すべきものなし。整形外科的合併症として側彎を認めた。



症例3の鼻形態、右手指

D. 考察

遺伝子疾患の臨床指針である Gene Reviews に記載されているルビンスタイン・テイビ症候群の特徴として、特徴ある顔貌、幅広くしばしば偏位した母指趾、低身長、中等度から重度の知的障害、眼瞼裂斜下、鼻翼より下方に伸びた鼻柱（鼻中隔下端）、高口蓋、grimacing smile（顔をしかめて笑う）が記載されている。

今回網羅的解析で診断されたルビンスタイン・テイビ症候群は、いずれも臨床診断基準の一つであるコルメラの特徴を欠いていた他、眼瞼裂斜下、低身長も認められず、本症候群のゲシュタルト診断の参考になると言われる特徴的笑い顔（Grimacing smile）も見られなかった。指の形態の特徴も軽微であり、従来の本症候群の記述から本症を診断することは困難であると考えられた。

同時期に臨床的に診断した Rubinstein-Taybi 症候群の症例数と比較すると、特に成人例においては未診断症例が一定数いると考えられる。従来の Rubinstein-Taybi 症候群の臨床診断基準に当てはまらない症例を複数経験した。特に成人症例においては未診断症例の存在が考えられる。臨床診断基準の再評価が求められるとともに、臨床ベースにおける網羅的解析が一層重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- [1] S. Hayashi, D. T. Uehara, K. Tanimoto, S. Mizuno, Y. Chinen, S. Fukumura, J. I. Takanaishi, H. Osaka, N. Okamoto, and J. Inazawa, “Comprehensive investigation of CASK mutations and other genetic etiologies in 41 patients with intellectual disability and microcephaly with pontine and cerebellar hypoplasia (MICPCH),” *PLoS One*, vol. 12, no. 8, pp. e0181791, 2017.
- [2] T. Inoue, A. Nakamura, T. Fuke, K. Yamazawa, S. Sano, K. Matsubara, S. Mizuno, Y. Matsukura, C. Harashima, T. Hasegawa, H. Nakajima, K. Tsumura, Z. Kizaki, A. Oka, T. Ogata, M. Fukami, and M. Kagami, “Genetic heterogeneity of patients with suspected Silver-Russell syndrome: genome-wide copy number analysis in 82 patients without imprinting defects,” *Clin Epigenetics*, vol. 9, pp. 52, 2017.
- [3] M. Kagami, K. Nagasaki, R. Kosaki, R. Horikawa, Y. Naiki, S. Saitoh, T. Tajima, T. Yorifuji, C. Numakura, S. Mizuno, A. Nakamura, K. Matsubara, M. Fukami, and T. Ogata, “Temple syndrome: comprehensive molecular and clinical findings in 32 Japanese patients,” *Genet Med*, vol. 19, no. 12, pp. 1356-1366, Dec, 2017.
- [4] T. Kato, Y. Ouchi, H. Inagaki, Y. Makita, S. Mizuno, M. Kajita, T. Ikeda, K. Takeuchi, and H. Kurahashi, “Genomic Characterization of Chromosomal Insertions: Insights into the Mechanisms Underlying Chromothripsis,” *Cytogenet Genome Res*, vol. 153, no. 1, pp. 1-9, 2017.
- [5] N. Kurahashi, N. Miyake, S. Mizuno, E. Koshimizu, H. Kurahashi, K. Yamada, J. Natsume, Y. Aoki, M. Nakamura, H. Taniyai, Y. Maki, C. Abe-Hatano, N. Matsumoto, and K. Maruyama, “Characteristics of epilepsy in patients with Kabuki syndrome with KMT2D mutations,” *Brain Dev*, vol. 39, no. 8, pp. 672-677, Sep, 2017.
- [6] H. Shimbo, T. Yokoi, N. Aida, S. Mizuno, H. Suzumura, J. Nagai, K. Ida, Y. Enomoto, C. Hatano, and K. Kurosawa, “Haploinsufficiency of BCL11A associated with cerebellar abnormalities in 2p15p16.1 deletion syndrome,” *Mol Genet Genomic Med*, vol. 5, no. 4, pp. 429-437, Jul, 2017.
- [7] Y. Suzuki, Y. Enokido, K. Yamada, M. Inaba, K. Kuwata, N. Hanada, T. Morishita, S. Mizuno, and N. Wakamatsu, “The effect of rapamycin, NVP-BEZ235, aspirin, and metformin on PI3K/AKT/mTOR signaling pathway of PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS),” *Oncotarget*, vol. 8, no. 28, pp. 45470-45483, Jul 11, 2017.
- [8] J. Tanigawa, H. Mimatsu, S. Mizuno, N. Okamoto, D. Fukushi, K. Tominaga, H. Kidokoro, Y. Muramatsu, E. Nishi, S. Nakamura, D. Motooka, N. Nomura, K. Hayasaka, T. Niihori, Y. Aoki, S. Nabatame, M. Hayakawa, J. Natsume, K. Ozono, T. Kinoshita, N. Wakamatsu, and Y. Murakami, “Phenotype-genotype correlations of PIGO deficiency with variable phenotypes from infantile lethality to mild learning difficulties,” *Hum Mutat*, vol. 38, no. 7, pp. 805-815, Jul, 2017.
- [9] M. Teraishi, M. Takaishi, K. Nakajima, M. Ikeda, Y. Higashi, S. Shimoda, Y. Asada, A. Hijikata, O. Ohara, Y. Hiraki, S. Mizuno, T. Fukada, T. Furukawa, N. Wakamatsu, and S. Sano, “Critical involvement of ZEB2 in collagen fibrillogenesis: the molecular similarity between Mowat-Wilson syndrome and Ehlers-Danlos syndrome,” *Sci Rep*, vol. 7, pp. 46565, Apr 19, 2017.
- [10] 水野 誠司, “【ガイドダンス 小児コンサルテーション・リエゾン】 疾患別にみたアセスメントと具体的介入 染色体疾患・遺伝性疾患,” *小児の精神と神経*, vol. 57, no. 増刊, pp. 54-55, 2017.11, 2017.
- [11] T. Takenouchi, M. Inaba, T. Uehara, T. Takahashi, K. Kosaki, and S. Mizuno, “Biallelic mutations in NALCN: Expanding the genotypic and phenotypic spectra of IH-PRF1,” *Am J Med Genet A*, vol. 176, no. 2, pp. 431-437, Feb, 2018.
- [12] T. Takenouchi, T. Uehara, K. Kosaki, and S. Mizuno, “Growth pattern of Rahman syndrome,” *Am J Med Genet A*, vol. 176, no. 3, pp. 712-714, Mar, 2018.

E. 結論

2. 学会発表

- 1) Seiji Mizuno, Mie Inaba, Hiroko Taniyai, Yukako Muramatsu Recovery from “Rapid deterioration” in individuals with Down syndrome Annual meeting of European Society of Human Genetics Copenhagen, 2017.5.2

学術講演（一般向け）

水野誠司 染色体疾患・遺伝子疾患の最近の話題と疾患特性の理解 第6回愛知県心身障害者コロニー 遺伝療育講演会 名古屋市 2018.1.20

水野誠司 発達障害の原因はどこまで解ったか 中部大学医工融合健康プロジェクト市民セミナー 名古屋市 2018.1.27

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

「歌舞伎症候群の発達状況と合併症の関連について」

研究分担者 氏名 岡本伸彦
所属・職位 大阪母子医療センター遺伝診療科

研究要旨

歌舞伎症候群はヒストンメチル基転移酵素の異常による先天異常症候群である。特異顔貌、精神運動発達遅滞、内臓疾患（先天性心疾患、腎尿路奇形、鎖肛など）、成長障害、内分泌異常など多彩な合併症を認める。当センターを受診した歌舞伎症候群60例について、発達状況と合併症の関連について検討を行った。発達について新版K式発達検査を用いて評価した。多くの例で発達遅滞（知的障害）を認めたが、正常例もあった。軽度発達遅滞例が半数程度をしめた。先天性心疾患を合併する例は発達遅滞が目立つ場合が多かった。多発先天異常例と特に合併奇形がなく、軽度発達遅滞のみの例に大別される傾向があった。早期死亡例もみられたが、多発先天異常であった。遺伝子診断は半数以上で実施したが、ほとんどがハプロ不全であり、**genotype**と**phenotype**に特別な傾向はみられなかった。心疾患など合併症が多い症例では発達に注意が必要と考えられた。

研究協力者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

植田紀美子	大阪母子医療センター遺伝診療科副部長
西恵理子	大阪母子医療センター遺伝診療科医長
松田圭子	大阪母子医療センター遺伝診療科遺伝カウンセラー
三島祐子	大阪母子医療センター遺伝診療科遺伝カウンセラー
川戸和美	大阪母子医療センター遺伝診療科遺伝カウンセラー

A. 研究目的

歌舞伎症候群は1981年に日本で新川・黒木らが報告した先天異常症候群である。原因は**KMT2D**変異、あるいはX連鎖性の**KDM6A**変異による。**KMT2D**はヒストンメチル基転移酵素であり、体の発生や発育・発達に関わる。罹患率は32,000人に1人という報告がある。実地臨床では比較的頻度の高い先天異常症候群であり、1万人に1人程度の可能性もある。大多数は孤発例であるが、常染色体優性遺伝の家系が存在する。特異顔貌、精神運動発達遅滞、内臓奇形、成長障害、内分泌異常など多彩な症状を認める。昨年度の研究では歌舞伎症候群において頭蓋縫合早期癒合症が有意に多いことを報告した。大阪母子医療センターではここ数年で60例の歌舞伎症候群を経験した。後方視的に主要な合併症について検討を行った。同時に発達状況についても検討した。

B. 研究方法

大阪母子医療センターを受診した歌舞伎症候群症例60例について、臨床経過を後方視的に検討した。検査結果、臨床経過を検討した。

60例の性別は男児26例、女児34例であった。年齢分布は4歳以下23例、9歳以下28例、14歳以下1例、19歳以下4例、成人4例であった。

診断は基本的には歌舞伎症候群の特異顔貌を必須条件とした。

40症例において歌舞伎症候群の遺伝子診断を確定診断目的で実施した。解析は横浜市立大学遺伝学松本直通先生、三宅紀子先生に依頼した。当センターにおいても次世代シーケンサー（**ionPGM**）パネルを作製し、解析を行った。

（倫理面への配慮）

歌舞伎症候群の遺伝子診断にあたっては倫理面の配慮を行い、全例に遺伝カウンセラーによるカウンセリングを実施した。

C. 研究結果

（1）遺伝子診断は40例で実施し、37例（93%）で変異が陽性であった。うちわけは**KMT2D**変異35例、**KDM6A**変異2例であった。ほとんどの変異はフレームシフトやスプライシング異常によるハプロ不全であった。3例は変異

陰性であったが、臨床的に歌舞伎症候群で矛盾はなかった。

(2) 3歳以上の48症例で発達評価のデータを検討した。発達評価は主に新版K式発達検査2001を利用した。知的障害は48例中46例(96%)でみられた。重度(おおむね発達指数35以下、療育手帳で重度判定)は16例(33%)、中度(発達指数35~50)4例(8%)、軽度(発達指数50~70)22例(46%)、境界域(発達指数70~85)4例(8%)であった。2例は正常発達であった。

歌舞伎症候群では軽度ないし中等度の知的障害が多いとされるが、自験例では重度の例も多かった。先天性心疾患や消化管疾患を伴う多発先天異常例では重度の場合が多かった。

3例において自閉症の合併がみられた。6例においててんかんの合併がみられた。

(3) 先天性心疾患

28例(47%)において先天性心疾患の合併がみられた。心室中隔欠損症、心房中隔欠損症が多かった。他に大動脈縮窄症、両大血管右室起始症、左心低形成症候群がみられた。

(4) 消化管先天異常

7例(12%)で鎖肛を認めた。胃食道逆流症例もあった。2例で先天性横隔膜ヘルニアを合併した。2例で胃瘻を必要とした。

(5) 腎尿路系

14例(23%)で腎尿路系の先天異常がみられた。腎低形成、水腎症、馬蹄腎などが多かった。腎低形成の例では慢性腎不全に移行している例が2例存在した。

(6) 口唇口蓋裂

25例(52%)で口唇口蓋裂を認めた。当センターには口腔外科があり、口唇口蓋裂症例が多く紹介されてくる可能性があり、合併率は高い傾向があった。

(7) 頭蓋縫合早期癒合症

昨年までの検討では33症例中7例で頭蓋縫合早期癒合症の合併がみられ、うち4例は外科手術を施行された。今回の検討ではさらに症例数が増加し、11例(18%)で頭蓋縫合早期癒合症を認めた。9例は矢状縫合早期癒合症で、2例は冠状縫合早期癒合症であった。

(8) 内分泌系

6例で甲状腺機能低下症を認め、チラーヂンSによる治療をうけた。女兒7症例(女兒の20%)で早発乳房を認めた。思春期早発症としてリュープリンによる治療を必要とした。

D. 考察

遺伝子診断について、過去の報告では歌舞伎症候群の70%程度で陽性になるといわれているが、自験例では典型例では90%以上で変異が同定される。顔貌の特徴から歌舞伎症候群を疑った場合、多くの例で遺伝子変異が陽性となる。変異陰性の場合には他の疾患について再検討を行う必要があると考えられた。

対象例のうち多くの例が知的障害を認めたが、典型的な歌舞伎症候群の所見を持ちながら正常発達の例も一部に存在する。今回の検討では軽度知的障害例が多かった。重度知的障害例は複雑な先天性心疾患を合併する例が多かった。当センターはNICUや先天性心疾患の専門医療病棟があるため、多発先天異常を呈する症例が集積しやすいことが影響していると考えられた。遺伝子変異はほとんどの症例がフレームシフトやスプライス異常などハプロ不全であり、知的障害や合併症の重症度とgenotypeに有意な関連はみられなかった。

豊川らは当センターの歌舞伎症候群で心疾患を合併した18例(男10例、女8例)を、大動脈狭窄や左心低形成などの左室閉塞性疾患を伴う12例とそれ以外の心疾患(心房中隔欠損症、心室中隔欠損症など)6例に分けて、後方視的に検討した(日本小児科学会雑誌)。初診時年齢は左室閉塞性疾患がない1例を除き全例生後0日であり、左室閉塞性疾患例のうち7例は出生前に胎児超音波検査で心疾患が診断されていた。合併症は、全例に発達遅滞を認め、口腔外科疾患(口唇裂や口蓋裂)83.3%、腎疾患61.1%、消化器疾患55.5%、てんかん5.5%であった。左室閉塞性疾患例の合併症は左室閉塞性疾患のない例と比較して胃食道逆流などの消化器疾患が多かった。心臓手術は左室閉塞性疾患のない例6例中1例、左室閉塞性疾患例の12例中9例で行われた。消化管疾患や感染症の反復はFontan手術に到達することの妨げとなることが考えら

表 合併症の内容	人数	%
知的障害(3歳以上)		
重度	16	33%
中度	4	8%
軽度	22	46%
境界域	4	8%
先天性心疾患	28	58%
消化管疾患・横隔膜ヘルニア	12	25%
腎尿路系奇形	14	29%
口唇口蓋裂	25	52%
頭蓋縫合早期癒合症	11	23%
甲状腺機能低下症	6	12%
先天性股関節脱臼	4	8%
早発乳房	8	17%

れた。早期死亡例は心疾患が重度であり、手術治療に到達できなかった例である。

口唇口蓋裂の合併例が52%と多かったが、これも当センターには口腔外科があり、口唇口蓋裂症例が多く紹介されてくる関係と考えられた。口唇口蓋裂と先天性心疾患は合併しやすい傾向があった。

昨年度の研究で、歌舞伎症候群33症例中7例で頭蓋縫合早期癒合症の合併がみられたことを報告した。今回の検討ではさらに合併症例数は増加し、60例中11例となった。現在フォローを行っていない症例や低年齢でまだCTによる評価を行っていない例もあり、頭蓋縫合早期癒合症合併率は少なくとも歌舞伎症候群の20%以上で合併することが示唆された。9例は矢状縫合早期癒合症で、2例は冠状縫合早期癒合症であった。頭蓋縫合早期癒合症は様々な歌舞伎症候群の診療において注意すべき合併症のひとつと考えられる。手術の適応については3D-CTによる縫合線や指圧痕の程度などの画像所見、頭蓋内圧センサーによる頭蓋内圧測定などが行われる。幼少児で発達遅滞もあるため、頭痛などの自覚症状の訴えは困難な例が多い。いずれの症例も頭蓋形態の異常を認めた。歌舞伎症候群では頭囲の計測だけでなく、頭部の形態も慎重に診察する必要がある。全例での放射線学的検査は被爆の問題があり推奨されないが、疑い例では積極的な検査が必要である。

E. 結論

当センターの歌舞伎症候群の発達状況や合併症の内容について検討を行った。

先天性心疾患を伴う例では消化管疾患や口唇口蓋裂を合併する例が多かった。多発先天異常的な症例は知的障害が重度の例が多かった。

歌舞伎症候群では頭蓋縫合早期癒合症の合併率は少なくとも20%以上と高く、看過されている例が多いことが予想される。歌舞伎症候群の経過をみる上で重要な合併症と考えられる。

知的障害や合併症の重症度と genotype に有意な関連はみられなかった。この理由については今後の検討課題である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- [1] 豊川富子, 稲村昇, 萱谷太, 河津由紀子, 濱道裕二, 岡本伸彦 “心疾患を合併した歌舞伎症候群の臨床像,” *日本小児科学会雑誌*, vol. 121, no. 8, pp. 1333-1337, 2017.08, 2017.

- [2] C. T. Gordon, S. Xue, G. Yigit, H. Filali, K. Chen, N. Rosin, K. I. Yoshiura, M. Oufadem, T. J. Beck, R. McGowan, A. C. Magee, J. Altmuller, C. Dion, H. Thiele, A. D. Gurzau, P. Nurnberg, D. Meschede, W. Muhlbauer, N. Okamoto, V. Varghese, R. Irving, S. Sigaudy, D. Williams, S. F. Ahmed, C. Bonnard, M. K. Kong, I. Ratbi, N. Fejjal, M. Fikri, S. C. Elalaoui, H. Reigstad, C. Bole-Feysot, P. Nitschke, N. Ragge, N. Levy, G. Tuncbilek, A. S. Teo, M. L. Cunningham, A. Sefiani, H. Kayserili, J. M. Murphy, C. Chatdokmaiprai, A. M. Hillmer, D. Wattanasirichaigoon, S. Lyonnet, F. Magdinier, A. Javed, M. E. Blewitt, J. Amiel, B. Wollnik, and B. Reversade, “De novo mutations in SMCHD1 cause Bosma arhinia microphthalmia syndrome and abrogate nasal development,” *Nat Genet*, vol. 49, no. 2, pp. 249-255, Feb, 2017.
- [3] N. Hamada, Y. Negishi, M. Mizuno, F. Miya, A. Hattori, N. Okamoto, M. Kato, T. Tsunoda, M. Yamasaki, Y. Kanemura, K. Kosaki, H. Tabata, S. Saitoh, and K. I. Nagata, “Role of a heterotrimeric G-protein, Gi2, in the corticogenesis: possible involvement in periventricular nodular heterotopia and intellectual disability,” *J Neurochem*, vol. 140, no. 1, pp. 82-95, Jan, 2017.
- [4] H. Hanafusa, N. Morisada, Y. Ishida, R. Sakata, K. Morita, S. Miura, M. J. Ye, T. Yamamoto, N. Okamoto, K. Nozu, and K. Iijima, “The smallest de novo 20q11.2 microdeletion causing intellectual disability and dysmorphic features,” *Hum Genome Var*, vol. 4, pp. 17050, 2017.
- [5] S. Hayashi, D. T. Uehara, K. Tanimoto, S. Mizuno, Y. Chinen, S. Fukumura, J. I. Takanashi, H. Osaka, N. Okamoto, and J. Inazawa, “Comprehensive investigation of CASK mutations and other genetic etiologies in 41 patients with intellectual disability and microcephaly with pontine and cerebellar hypoplasia (MICPCH),” *PLoS One*, vol. 12, no. 8, pp. e0181791, 2017.
- [6] I. Hori, T. Otomo, M. Nakashima, F. Miya, Y. Negishi, H. Shiraishi, Y. Nonoda, S. Magara, J. Tohyama, N. Okamoto, T. Kumagai, K. Shimoda, Y. Yukitake, D. Kajikawa, T. Morio, A. Hattori, M. Nakagawa, N. Ando, I. Nishino, M. Kato, T. Tsunoda, H. Saito, Y. Kanemura, M. Yamasaki, K. Kosaki, N. Matsumoto, T. Yoshimori, and S. Saitoh, “Defects in autophagosome-lysosome fusion underlie

- Vici syndrome, a neurodevelopmental disorder with multisystem involvement,” *Sci Rep*, vol. 7, no. 1, pp. 3552, Jun 14, 2017.
- [7] E. Imagawa, K. Higashimoto, Y. Sakai, C. Numakura, N. Okamoto, S. Matsunaga, A. Ryo, Y. Sato, M. Sanefuji, K. Ihara, Y. Takada, G. Nishimura, H. Saitsu, T. Mizuguchi, S. Miyatake, M. Nakashima, N. Miyake, H. Soejima, and N. Matsumoto, “Mutations in genes encoding polycomb repressive complex 2 subunits cause Weaver syndrome,” *Hum Mutat*, vol. 38, no. 6, pp. 637-648, Jun, 2017.
- [8] K. Kato, F. Miya, I. Hori, D. Ieda, K. Ohashi, Y. Negishi, A. Hattori, N. Okamoto, M. Kato, T. Tsunoda, M. Yamasaki, Y. Kanemura, K. Kosaki, and S. Saitoh, “A novel missense mutation in the HECT domain of NEDD4L identified in a girl with periventricular nodular heterotopia, polymicrogyria and cleft palate,” *J Hum Genet*, vol. 62, no. 9, pp. 861-863, Sep, 2017.
- [9] T. Kimizu, Y. Takahashi, T. Oboshi, A. Horino, T. Koike, S. Yoshitomi, T. Mori, T. Yamaguchi, H. Ikeda, N. Okamoto, M. Nakashima, H. Saitsu, M. Kato, N. Matsumoto, and K. Imai, “A case of early onset epileptic encephalopathy with de novo mutation in SLC35A2: Clinical features and treatment for epilepsy,” *Brain Dev*, vol. 39, no. 3, pp. 256-260, Mar, 2017.
- [10] T. Kohmoto, N. Okamoto, T. Naruto, C. Murata, Y. Ouchi, N. Fujita, H. Inagaki, S. Satomura, N. Okamoto, M. Saito, K. Masuda, H. Kurahashi, and I. Imoto, “A case with concurrent duplication, triplication, and uniparental isodisomy at 1q42.12-qter supporting microhomology-mediated break-induced replication model for replicative rearrangements,” *Mol Cytogenet*, vol. 10, pp. 15, 2017.
- [11] M. Koizumi, S. Ida, Y. Shoji, Y. Etani, Y. Hatsukawa, and N. Okamoto, “Endocrine status of patients with septo-optic dysplasia: fourteen Japanese cases,” *Clin Pediatr Endocrinol*, vol. 26, no. 2, pp. 89-98, 2017.
- [12] M. Matsuo, A. Yamauchi, Y. Ito, M. Sakauchi, T. Yamamoto, N. Okamoto, Y. Tsurusaki, N. Miyake, N. Matsumoto, and K. Saito, “Mandibulofacial dysostosis with microcephaly: A case presenting with seizures,” *Brain Dev*, vol. 39, no. 2, pp. 177-181, Feb, 2017.
- [13] S. Miyatake, N. Okamoto, Z. Stark, M. Nabetani, Y. Tsurusaki, M. Nakashima, N. Miyake, T. Mizuguchi, A. Ohtake, H. Saitsu, and N. Matsumoto, “ANKRD11 variants cause variable clinical features associated with KBG syndrome and Coffin-Siris-like syndrome,” *J Hum Genet*, vol. 62, no. 8, pp. 741-746, Aug, 2017.
- [14] S. Mizumoto, T. Kosho, A. Hatamochi, T. Honda, T. Yamaguchi, N. Okamoto, N. Miyake, S. Yamada, and K. Sugahara, “Defect in dermatan sulfate in urine of patients with Ehlers-Danlos syndrome caused by a CHST14/D4ST1 deficiency,” *Clin Biochem*, vol. 50, no. 12, pp. 670-677, Aug, 2017.
- [15] Y. Negishi, F. Miya, A. Hattori, Y. Johmura, M. Nakagawa, N. Ando, I. Hori, T. Togawa, K. Aoyama, K. Ohashi, S. Fukumura, S. Mizuno, A. Umemura, Y. Kishimoto, N. Okamoto, M. Kato, T. Tsunoda, M. Yamasaki, Y. Kanemura, K. Kosaki, M. Nakanishi, and S. Saitoh, “A combination of genetic and biochemical analyses for the diagnosis of PI3K-AKT-mTOR pathway-associated megalencephaly,” *BMC Med Genet*, vol. 18, no. 1, pp. 4, Jan 13, 2017.
- [16] N. Okamoto, F. Miya, Y. Hatsukawa, Y. Suzuki, K. Kawato, Y. Yamamoto, T. Tsunoda, M. Kato, S. Saitoh, M. Yamasaki, Y. Kanemura, and K. Kosaki, “Siblings with optic neuropathy and RTN4IP1 mutation,” *J Hum Genet*, vol. 62, no. 10, pp. 927-929, Oct, 2017.
- [17] N. Okamoto, F. Miya, T. Tsunoda, M. Kato, S. Saitoh, M. Yamasaki, Y. Kanemura, and K. Kosaki, “Novel MCA/ID syndrome with ASH1L mutation,” *Am J Med Genet A*, vol. 173, no. 6, pp. 1644-1648, Jun, 2017.
- [18] N. Okamoto, H. Nakao, T. Niihori, and Y. Aoki, “Patient with a novel purine-rich element binding protein A mutation,” *Congenit Anom (Kyoto)*, vol. 57, no. 6, pp. 201-204, Nov, 2017.
- [19] N. Okamoto, Y. Tsuchiya, I. Kuki, T. Yamamoto, H. Saitsu, D. Kitagawa, and N. Matsumoto, “Disturbed chromosome segregation and multipolar spindle formation in a patient with CHAMP1 mutation,” *Mol Genet Genomic Med*, vol. 5, no. 5, pp. 585-591, Sep, 2017.
- [20] N. Okamoto, Y. Tsuchiya, F. Miya, T. Tsunoda, K. Yamashita, K. A. Boroevich, M. Kato, S. Saitoh, M. Yamasaki, Y. Kanemura, K. Kosaki, and D. Kitagawa, “A novel genetic syndrome with STARD9 mutation and abnormal spindle morphology,” *Am J Med Genet A*, vol. 173, no. 10, pp. 2690-2696, Oct, 2017.

- [21] N. Okamoto, M. Watanabe, T. Naruto, K. Matsuda, T. Kohmoto, M. Saito, K. Masuda, and I. Imoto, “Genome-first approach diagnosed Cabezas syndrome via novel CUL4B mutation detection,” *Hum Genome Var*, vol. 4, pp. 16045, 2017.
- [22] N. D. Shaw, H. Brand, Z. A. Kupchinsky, H. Bengani, L. Plummer, T. I. Jones, S. Erdin, K. A. Williamson, J. Rainger, A. Stortchevoi, K. Samocha, B. B. Currall, D. S. Dunican, R. L. Collins, J. R. Willer, A. Lek, M. Lek, M. Nassan, S. Pereira, T. Kammin, D. Lucente, A. Silva, C. M. Seabra, C. Chiang, Y. An, M. Ansari, J. K. Rainger, S. Joss, J. C. Smith, M. F. Lippincott, S. S. Singh, N. Patel, J. W. Jing, J. R. Law, N. Ferraro, A. Verloes, A. Rauch, K. Steindl, M. Zweier, I. Scheer, D. Sato, N. Okamoto, C. Jacobsen, J. Tryggestad, S. Chernausek, L. A. Schimmenti, B. Brasseur, C. Cesaretti, J. E. Garcia-Ortiz, T. P. Buitrago, O. P. Silva, J. D. Hoffman, W. Muhlbauer, K. W. Ruprecht, B. L. Loeys, M. Shino, A. M. Kaindl, C. H. Cho, C. C. Morton, R. R. Meehan, V. van Heyningen, E. C. Liao, R. Balasubramanian, J. E. Hall, S. B. Seminara, D. Macarthur, S. A. Moore, K. I. Yoshiura, J. F. Gusella, J. A. Marsh, J. M. Graham, Jr., A. E. Lin, N. Katsanis, P. L. Jones, W. F. Crowley, Jr., E. E. Davis, D. R. FitzPatrick, and M. E. Talkowski, “SMCHD1 mutations associated with a rare muscular dystrophy can also cause isolated arhinia and Bosma arhinia microphthalmia syndrome,” *Nat Genet*, vol. 49, no. 2, pp. 238-248, Feb, 2017.
- [23] K. Shimojima, N. Okamoto, H. Goel, Y. Ondo, and T. Yamamoto, “Familial 9q33q34 microduplication in siblings with developmental disorders and macrocephaly,” *Eur J Med Genet*, vol. 60, no. 12, pp. 650-654, Dec, 2017.
- [24] K. Shimojima, Y. Ondo, N. Okamoto, and T. Yamamoto, “A 15q14 microdeletion involving MEIS2 identified in a patient with autism spectrum disorder,” *Hum Genome Var*, vol. 4, pp. 17029, 2017.
- [25] E. Sollis, P. Deriziotis, H. Saito, N. Miyake, N. Matsumoto, M. J. V. Hoffer, C. A. L. Ruivenkamp, M. Alders, N. Okamoto, E. K. Bijlsma, A. S. Plomp, and S. E. Fisher, “Equivalent missense variant in the FOXP2 and FOXP1 transcription factors causes distinct neurodevelopmental disorders,” *Hum Mutat*, vol. 38, no. 11, pp. 1542-1554, Nov, 2017.
- [26] J. Tanigawa, H. Mimatsu, S. Mizuno, N. Okamoto, D. Fukushi, K. Tominaga, H. Kidokoro, Y. Muramatsu, E. Nishi, S. Nakamura, D. Motooka, N. Nomura, K. Hayasaka, T. Niihori, Y. Aoki, S. Nabatame, M. Hayakawa, J. Natsume, K. Ozono, T. Kinoshita, N. Wakamatsu, and Y. Murakami, “Phenotype-genotype correlations of PIGO deficiency with variable phenotypes from infantile lethality to mild learning difficulties,” *Hum Mutat*, vol. 38, no. 7, pp. 805-815, Jul, 2017.
- [27] K. Ueda, M. Yaoita, T. Niihori, Y. Aoki, and N. Okamoto, “Craniosynostosis in patients with RASopathies: Accumulating clinical evidence for expanding the phenotype,” *Am J Med Genet A*, vol. 173, no. 9, pp. 2346-2352, Sep, 2017.
- [28] T. Yamamoto, K. Shimojima, Y. Ondo, S. Shimakawa, and N. Okamoto, “MED13L haploinsufficiency syndrome: A de novo frameshift and recurrent intragenic deletions due to parental mosaicism,” *Am J Med Genet A*, vol. 173, no. 5, pp. 1264-1269, May, 2017.
- [29] 植田 紀美子, 惠谷 ゆり, 井上 雅美, 青木 寿明, 萱谷 太, and 岡本 伸彦, “Down 症候群をもつ乳児とその家族に対する集団外来の取り組み,” 日本小児科学会雑誌, vol. 121, no. 11, pp. 1872-1878, 2017.11, 2017.
- [30] 野崎 章仁, 岡本 伸彦, 鈴木 敏史, 鶴崎 美德, 三宅 紀子, 松本 直通, 熊田 知浩, 柴田 実, and 藤井 達哉, “CSPP1 変異による Joubert syndrome 本邦第 1 例目,” 脳と発達, vol. 49, no. 6, pp. 427-428, 2017.11, 2017.
- [31] N. Okamoto, E. Ehara, Y. Tsurusaki, N. Miyake, and N. Matsumoto, “Coffin-Siris syndrome and cardiac anomaly with a novel SOX11 mutation,” *Congenit Anom (Kyoto)*, vol. 58, no. 3, pp. 105-107, May, 2018.
- [32] T. Shiohama, K. Fujii, K. Shimizu, H. Ohashi, T. Takatani, N. Okamoto, G. Nishimura, M. Kato, and N. Shimojo, “Progressive subglottic stenosis in a child with Pallister-Killian syndrome,” *Congenit Anom (Kyoto)*, vol. 58, no. 3, pp. 102-104, May, 2018.

その他の論文は別掲する

2. 学会発表

植田紀美子、川戸和美、三島祐子、松田圭子、山本悠斗、西恵理子、岡本伸彦
頭蓋縫合早期癒合症を合併した歌舞伎症候群の6例
第41回日本遺伝カウンセリング学会学術集会
2017年

3. 書籍

- [1] 岡本伸彦：ヌーナン症候群の身体・発達の特徴、緒方勤、ヌーナン症候群のマネジメント、メディカルレビュー社、P.25-31、2017
- [2] 岡本伸彦：最先端のゲノム医療と遺伝カウンセリング、大阪母子医療センター、こどもと妊婦の病気・治療がわかる本-大阪母子医療センターの今、バリューメディカル、P.132-137、2018
- [3] 岡本伸彦：染色体異常とてんかん、日本てんかん学会、稀少てんかんの診療指標、P. 8-11、2017
- [4] 岡本伸彦：神経皮膚症候群とてんかん 総論、日本てんかん学会、稀少てんかんの診療指標、P. 97-100、2017
- [5] 岡本伸彦：てんかんと遺伝カウンセリング、日本てんかん学会、稀少てんかんの診療指標、P. 220-223、2017

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

「*MRE11*遺伝子変異による小頭症と運動失調の発症機序に関する研究」

研究分担者 氏名 松浦伸也
所属・職位 広島大学・教授

研究要旨

*MRE11*遺伝子は小脳性運動失調症を主徴とするAT様疾患の原因遺伝子だが、一部の症例は運動失調症の代わりに重度小頭症を発症することが知られている。本研究では、小頭症と運動失調症の2つの神経病態が*MRE11*遺伝子変異によって、相互排他的に発症する分子メカニズムの解明を試みた。

A. 研究目的

NBS1タンパク質は*MRE11*、*RAD50*と複合体を形成して、DNA二重鎖切断修復で中心的な役割を担っている。*NBS1*遺伝子変異は、重度小頭症・発育遅滞・免疫不全・染色体不安定性・放射線感受性を特徴とするナイミーヘン症候群を発症し、*RAD50*遺伝子変異はナイミーヘン症候群に類似した重度小頭症を発症する。一方、*MRE11*遺伝子に変異があると、小脳性運動失調症を主徴とする毛細血管拡張性運動失調症様疾患（AT様疾患）を発症する。また*MRE11*遺伝子変異を持つ一部の症例は運動失調症の代わりに重度小頭症を発症することが知られている。なぜ*MRE11*遺伝子だけが、症例によって運動失調と小頭症のいずれかを発症するのか、その分子メカニズムは明らかにされていない。本研究では、*MRE11*遺伝子変異による2つの神経病態の発症メカニズムの解明を目的としている。

B. 研究方法

MRE11 遺伝子変異による典型的な AT 様疾患の症例と、重度小頭症を示した症例を収集して、遺伝子変異ならびに細胞機能を相互に比較して、症例によって運動失調と小頭症を相互排他的に発症する分子メカニズムの解明を目指す。

あ

（倫理面への配慮）

本研究では、頻度が稀な疾患の患者とその家系のゲノム DNA 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）

C. 研究結果

研究分担者らは、これまでに*MRE11*遺伝子変異を持ちながら重度小頭症を示した2症例を経験した。今回さらに、典型的なAT様疾患を示す1例と、軽度な運動失調（ミオクロウナス）を示した1例を収集した。

重度小頭症を示した2例はいずれも*MRE11* 遺伝子のスプライス変異を有していた。RT-PCRとウェスタンブロット解析により、このスプライス変異から、正常 mRNA がわずかに転写・翻訳されていた。一方、典型的な AT 様疾患を呈した1例は、*MRE11* 遺伝子のミスセンス変異とスプライス変異のコンパウンドヘテロ接合体であった。また、軽度な運動失調（ミオクロウナス）を示した1例は*MRE11* 遺伝子のミスセンス変異のホモ接合体であった。

DNA 損傷は、NBS1 複合体を介して ATM キナーゼを活性化し、細胞にアポトーシスを誘導する。放射線照射後の ATM 活性化と Caspase-3 の活性化を検討したところ、重度小頭症を呈した患者細胞では、AT 様疾患細胞に比べてアポトーシスの亢進が示唆された。これらの結果から、重度小頭症を主徴とする患者は、神経発生過程で ATM 依存性アポトーシスが亢進しているために、DNA 損傷を受けた細胞が排除されてしまい、神経前駆細胞数の減少を来して小頭症を発症したと考えられた。一方、AT 様疾患では、ATM 依存性アポトーシスの低下により、DNA 損傷をもつ神経細胞が蓄積されてしまい、小頭症の代わりに神経変性症を発症したと考えられた。

D. 考察

MRE11 遺伝子変異によって、小頭症と運動失調の2つの神経病態を相互排他的に発症する分子メカニズムの仮説を提唱した。今後は、ゲノム編集法を用いてヒトモデル細胞およびマウスモデルを作製して仮説を実証していきたい。

E. 結論

小頭症と運動失調症の2つの神経病態を *MRE11* 遺伝子変異が相互排他的に発症する分子メカニズムとして ATM 依存性アポトーシスモデルを提唱した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- [1] T. Miyamoto, S. N. Akutsu, A. Fukumitsu, H. Morino, Y. Masatsuna, K. Hosoba, H. Kawakami, T. Yamamoto, K. Shimizu, H. Ohashi, and S. Matsuura, "PLK1-mediated phosphorylation of WDR62/MCPH2 ensures proper mitotic spindle orientation," *Hum Mol Genet*, vol. 26, no. 22, pp. 4429-4440, Nov 15, 2017.
- [2] E. Royba, T. Miyamoto, S. Natsuko Akutsu, K. Hosoba, H. Tauchi, Y. Kudo, S. Tashiro, T. Yamamoto, and S. Matsuura, "Evaluation of ATM heterozygous mutations underlying individual differences in radiosensitivity using genome editing in human cultured cells," *Sci Rep*, vol. 7, no. 1, pp. 5996, Jul 20, 2017.
- [3] M. S., "The effects of radiation on the human body," *Peace Culture*, vol. 78, no. 1, pp. 9-12, 2017.
- [4] T. Miyamoto, S. N. Akutsu, and S. Matsuura, "Updated summary of genome editing technology in human cultured cells linked to human genetics studies," *J Hum Genet*, vol. 63, no. 2, pp. 133-143, Feb, 2018.
- [5] H. Nagashima, K. Shiraiishi, S. Ohkawa, Y. Sakamoto, K. Komatsu, S. Matsuura, A. Tachibana, and H. Tauchi, "Induction of somatic mutations by low-dose X-rays: the challenge in recognizing radiation-induced events," *J Radiat Res*, vol. 59, no. suppl_2, pp. ii11-ii17, Apr 1, 2018.

3. 学会発表

- 1) Harumi Fujita, et al. Genetic characterization of a patient with a progeroid phenotype and mosaic variegated aneuploidy. KEYSTONE SYMPOSIA MEETING, Aging and Mechanism of Aging-Related Disease (Yokohama) May 15-19, 2017
- 2) 宮本達雄 他 放射線感受性個人差を規定する遺伝素因の定量的評価としてのヒト培養細胞株におけるゲノム編集 第58回原子爆弾後障害研究会 (広島) 2017年6月4日
- 3) 宮本達雄 他 ヒト培養細胞における CRISPR - ObLiGaRe 法を用いた放射線発がんリスクの個人差を規定する遺伝素因の探索 第2回日本ゲノム編集学会 (大阪) 2017年6月28~30日
- 4) Ekaterina Royba 他 Evaluation of ATM heterozygous mutations underlying individual differences in radiosensitivity using genome editing in human cultured cells 第42回中国地区放射線影響研究会 (広島) 2017年7月27日
- 5) Tatsuo Miyamoto, et al. PLK1-mediated phosphorylation of WDR62/MCPH2 is required for proper mitotic spindle orientation 第75回日本癌学会学術総会 (横浜) 2017年9月29~30日
- 6) 宮本達雄 他 分裂期キナーゼ PLK1 による遺伝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安定化機構 第60回日本放射線影響学会 (千葉) 2017年10月25~28日
- 7) 小林純也 他 低線量率放射線照射によるミトコンドリア影響と ROS 産生との関係 第60回日本放射線影響学会 (千葉) 2017年10月25~28日
- 8) 宮本達雄、阿久津シルビア夏子、松浦伸也 放射線に対する強さ・弱さの個人差を決める遺伝子変化の探索 共同利用・共同研究拠点「放射線災害・医科学研究拠点」県民公開大学 (福島) 2018年1月20日

G. 知的財産権の出願・登録状況

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）
分担研究報告書

「過成長を主徴とする先天異常症候群」

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先天異常症候群としてベックウィズ・ウィードマン症候群（BWS）疑い症例のエピゲノム・ゲノム解析を行った。平成29年度中に解析し症例数は13例で、これまでの解析総数は229例となり、本邦BWSの発症原因別頻度を明らかにした。父性片親性ダイソミー（patUPD）モザイクのうち10%弱が全ゲノムpatUPDモザイクであった。全ゲノムpatUPDモザイク症例は、腫瘍発生頻度が極めて高いことから、patUPDモザイクが判明した症例は11番染色体以外の染色体についても解析する必要があると考えられた。また、BWSと鏡面像を示す疾患であるシルバー・ラッセル症候群（SRS）の解析も行った。1例において特殊なH19DMRの低メチル化が認められたことから、IGF2遺伝子の発現制御におけるH19DMRの重要性があらためて示された。関連疾患として、Weaver症候群、Perlman症候群、CTCF欠失症候群の解析を行った。これらの疾患では、遺伝子解析結果に応じた医学的管理を行うことで、それぞれの患児のQOLの向上に貢献できると考えられた。

研究協力者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

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

過成長を主徴とする先天異常症候群としてベックウィズ・ウィードマン症候群（BWS）を対象とし、非典型例の患者検体を用いてゲノム解析・エピゲノム解析を行うことで、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。加えて、BWSと臨床的及び分子遺伝学的に鏡面像を呈するシルバー・ラッセル症候群（SRS）およびBWS関連疾患についても解析を行う。これらの結果を通して、疾患概念の拡張、臨床診断基準の拡張と修正を行い、感度・特異度の向上を図る。

BWSは、過成長症候群の一つで、巨舌、臍帯ヘルニアのほかにも多様な症状を呈することに加え、Wilms腫瘍、肝芽腫、神経芽腫などの胎児性腫瘍を発生する。疾患座位11p15.5にはCDKN1C/KCNQ1OT1とIGF2/H19の二つのインプリンティングドメインがあり、それぞれのドメイン内の遺伝子発現は、KvDMR1、H19DMRと呼ばれるインプリンティング制御領域

（imprinting control region: ICR）により制御されている。BWSの主要な原因は、KvDMR1低メチル化（KvDMR1-LOM）、H19DMR高メチル化（H19DMR-GOM）、父性片親性ダイソミ

ー（paternal uniparental disomy : patUPD）モザイク、CDKN1Cの機能喪失変異、11p15の染色体構造異常であるが、およそ20%の症例ではこれらの異常を認めない。腫瘍の種類と発生頻度は発症原因のタイプ別に異なり、H19DMR-GOMとpatUPDではWilms腫瘍と肝芽腫が多く、発生頻度は25%以上である。KvDMR1-LOMでは、基本的にWilms腫瘍は生じず、肝芽腫、横紋筋肉腫、性腺芽細胞腫が5%程度の頻度で生じる。CDKN1C変異では、神経芽腫が多く、頻度は5%以下である。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。

シルバー・ラッセル症候群（SRS）は、出生前後の成長障害と相対的頭圍拡大、前額部突出、左右非対称、摂食障害またはBMI低値という特徴的な身体所見を呈する。臨床症状はBWSの鏡面像となるような成長障害であり、発症原因もBWSの鏡面像となるH19DMRの低メチル化が30-60%を占める。また、7番染色体母性片親性ダイソミー（upd(7)mat）が5-10%を占め、その他のまれな原因として11p15.5の母

性重複、CDKN1C の機能獲得変異、IGF2 の機能喪失変異がある。

当研究室では、2012 年より有償で症例の遺伝子解析を行っている（トリオ解析で 5 万円）。

B. 研究方法

1. エピゲノム・ゲノム解析

臨床的に BWS 疑いと診断された非典型症例、および臨床的に SRS 疑いと診断された非典型的の末梢血由来ゲノム DNA を用いた。エピゲノム解析は、bisulfite-pyrosequencing 法を用いた。ゲノム解析は、Short tandem repeat (STR) マーカーによる UPD 解析、サンガー法による CDKN1C の変異解析、MLPA による 11p15 のコピー数解析を行った。また、BWS 疑い症例で既知の遺伝子異常を認めなかった一部の症例で Whole exome sequencing (WES) を行った。

2. BWS 関連疾患の解析

BWS の鑑別疾患の一つである Perlman 症候群 1 例について、原因遺伝子 DIS3L2 遺伝子の変異解析を行った。軽度の成長障害を呈する 2 例（女兒）については、IGF2/H19 ドメインの ICR に結合しインスレーターとして機能する CTCF 遺伝子のヘテロ欠失を示すことが事前に判明していたため、Illumina HumanMethylation450 BeadChip array によるメチル化解析と RNA FISH による X 染色体不活化解析を行った。

（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

H29 年度中に解析した症例数は 13 例で、KvDMR1-LOM 4 例、patUPD モザイク 3 例、11p15 父性重複 1 例を見いだした。2018 年 3 月 31 日現在の解析総数は 229 例となった。遺伝子解析の結果を表 1 に示す。このうち、少なくとも 1 例の成人症例が存在していることを確認している。

表 1 発症原因別頻度 (n = 229)

発症原因	症例数	頻度	ART 出生児
KvDMR1-LOM	73	32%	9
H19DMR-GOM	13	6%	0
patUPD モザイク	51	22%	2
CDKN1C 変異	14	6%	0
11p15 父性重複	9	4%	0
既知の異常なし	69	30%	3

patUPD モザイクのうち、4 名が全染色体 patUPD モザイク (GWpUPD モザイク) であった。また、生殖補助医療 (ICSI と IVF) で出生した患児は 14 名で、原因別 ART 出生児数に有意差はなかった。

既知の異常を認めない症例の WES 解析の結果、1 例で PRC2 複合体のサブユニットである SUZ12 の変異を同定した。本症例の臨床症状と PRC2 複合体のサブユニットである EZH2 と EED が Weaver 症候群の原因遺伝子であることから、本症例は Weaver 症候群と診断した。また、SUZ12 は Weaver 症候群の原因遺伝子の一つであることが明らかとなった。

2. SRS

H29 年度中に解析した症例数は 1 例で、H19DMR の前半が低メチル化、後半は正常メチル化を示した。2018 年 3 月 31 日現在の解析総数は 11 例となり、H19DMR-LOM : 4 例 (36%)、upd(7)mat : 1 例 (9%)、既知の異常なし : 6 例 (55%) であった。

3. BWS 関連疾患

解析した Perlman 症候群 1 例において、DIS3L2 遺伝子の複合ヘテロ変異を見いだした。CTCF 欠失症例 2 例の解析では、インプリント DMR のメチル化は正常であったが、CTCF 結合部位では全体的に高メチル化を示すことが明らかとなった。このうち、臨床症状に関連すると思われる候補遺伝子として PRKCZ と FGFR2 を同定した。X 染色体不活化は正常であった。

D. 考察

本邦最大数の BWS 症例解析を行い、本邦 BWS の発症原因別頻度が明らかとなった。研究目的の項目で述べたように、発症原因のタイプ別に腫瘍の種類と発生頻度が異なることから、遺伝子解析の結果に応じて腫瘍のスクリーニングを行うことで、患児の QOL の向上につながる。特に、patUPD モザイクのうち 10%弱

が GWpUPD モザイクであったことは注目すべき結果である。GWpUPD モザイク症例は、腫瘍発生頻度が極めて高い (80%以上) ことから、patUPD モザイクが判明した症例は 11 番染色体以外の染色体についても解析する必要がある。また、生殖補助医療で BWS (特に KvDMR1-LOM) の出生頻度が高くなることが知られているが、これまでの解析数では KvDMR1-LOM における ART 出生数に有意差はなかった。今後も解析を継続する必要があると考えられた。一方、既知の遺伝子異常がない BWS 症例の中に、鑑別診断の一つである Weaver 症候群症例が同定された。既知の遺伝子異常がない症例に関しては非典型例も含めて WES などによる正確な遺伝子診断を行うことが重要で、診断結果に基づいた診療による QOL 向上につながると考えられる。

SRS の解析に関しては、1 例において H19DMR の前半のみが低メチル化を示したことから、IGF2 遺伝子の発現制御には H19DMR の前半部分が本質的に重要であることが示唆された。

BWS の鑑別診断の一つである Perlman 症候群は常染色体劣性遺伝病で、乳児死亡率が高く、長期生存例はまれである。今回解析した症例は 6 才で生存中であることから、過去の報告例とあわせて遺伝子型と生存期間について調べた。その結果、リボヌクレアーゼ II ドメインの機能が残存しているアレルが残っていると生存期間が長くなることが示唆された。正確な遺伝子診断により、生命予後を見据えた診療が可能になると思われる。

CFCT 欠失症例については過去の報告例をあわせ CTCF 欠失症候群という疾患概念を提唱し、臨床症状が CTCF ハプロ不全による DNA メチル化異常に起因することが示唆された。

E. 結論

過成長を主徴とする先天異常症候群として、BWS の遺伝子解析を行った。既知の遺伝子異常がない BWS 症例に対しては、WES などによる正確な遺伝子診断が重要であることが示唆された。また、BWS の鏡面像を示す SRS についても解析を行った。BWS 関連疾患の解析から、Perlman 症候群については遺伝子型-表現型関連を、CTCF 欠失症候群については疾患概念と臨床症状の一因を見いだすことができた。また、BWS の鑑別診断には、指定難病であるコステロ症候群、ソトス症候群、ウィーバー症候群があるが、遺伝子診断により鑑別可能である。遺伝子解析結果に応じた医学的管理を行うことで、それぞれの患児の QOL の向上に貢献

できると考えられる。一方で、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いく予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- [1] T. Akiyama, T. Katsumura, S. Nakagome, S. I. Lee, K. Joh, H. Soejima, K. Fujimoto, R. Kimura, H. Ishida, T. Hanihara, A. Yasukouchi, Y. Satta, S. Higuchi, and H. Oota, "An ancestral haplotype of the human PERIOD2 gene associates with reduced sensitivity to light-induced melatonin suppression," *PLoS One*, vol. 12, no. 6, pp. e0178373, 2017.
- [2] I. Hori, R. Kawamura, K. Nakabayashi, H. Watanabe, K. Higashimoto, J. Tomikawa, D. Ieda, K. Ohashi, Y. Negishi, A. Hattori, Y. Sugio, K. Wakui, K. Hata, H. Soejima, K. Kurosawa, and S. Saitoh, "CTCF deletion syndrome: clinical features and epigenetic delineation," *J Med Genet*, vol. 54, no. 12, pp. 836-842, Dec, 2017.
- [3] E. Imagawa, K. Higashimoto, Y. Sakai, C. Numakura, N. Okamoto, S. Matsunaga, A. Ryo, Y. Sato, M. Sanefuji, K. Ihara, Y. Takada, G. Nishimura, H. Saitsu, T. Mizuguchi, S. Miyatake, M. Nakashima, N. Miyake, H. Soejima, and N. Matsumoto, "Mutations in genes encoding polycomb repressive complex 2 subunits cause Weaver syndrome," *Hum Mutat*, vol. 38, no. 6, pp. 637-648, Jun, 2017.
- [4] Y. Kawasaki, M. Makimoto, A. Samejima, N. Yoneda, K. Higashimoto, H. Soejima, and T. Yoshida, "Hepatoblastoma in an extremely low birth-weight infant with Beckwith-Wiedemann syndrome," *Pediatr Neonatol*, Nov 21, 2017.
- [5] K. Koganebuchi, K. Haneji, T. Toma, K. Joh, H. Soejima, K. Fujimoto, H. Ishida, M. Ogawa, T. Hanihara, S. Harada, S. Kawamura, and H. Oota, "The allele frequency of ALDH2*Glu504Lys and ADH1B*Arg47His for the Ryukyu islanders and their history of expansion among East Asians," *Am J Hum Biol*, vol. 29, no. 2, Mar, 2017.
- [6] N. Soma, K. Higashimoto, M. Imamura, A. Saitoh, H. Soejima, and K. Nagasaki, "Long term survival of a patient with Perlman syndrome due to novel compound heterozygous missense mutations in RNB domain of DIS3L2," *Am J Med Genet A*, vol. 173, no. 4, pp. 1077-1081, Apr, 2017.
- [7] Y. Takamatsu, K. Higashimoto, T. Maeda, M. Kawashima, M. Matsuo, T. Abe, T. Matsushima, and H. Soejima, "Differences in

the Genotype Frequency of the RNF213 Variant in Patients with Familial Moyamoya Disease in Kyushu, Japan,” *Neurol Med Chir (Tokyo)*, vol. 57, no. 11, pp. 607-611, Nov 15, 2017.

- [8] K. Nishioka, X. F. Wang, H. Miyazaki, H. Soejima, and S. Hirose, “Mbf1 ensures Polycomb silencing by protecting E(z) mRNA from degradation by Pacman,” *Development*, vol. 145, no. 5, Mar 9, 2018.

2. 学会発表

- 1) Mbf1 は Pacman から E(z) mRNA を保護することでポリコムサイレンシングの堅牢性を担保している (ポスター) 西岡憲一、宮崎仁美、副島英伸、広瀬進. 第11回日本エピジェネティクス研究会年会 2017.5.22-23. 学術総合センター橋講堂 (東京)
- 2) マウス *Commd1* と *Zrsr1* のゲノムインプリンティング機構の研究 (ポスター) 城圭一郎、西岡憲一、北嶋修司、松久葉一、古関明彦、河野友宏、副島英伸. 第11回日本エピジェネティクス研究会年会 2017.5.22-23. 学術総合センター橋講堂 (東京)
- 3) 大腸癌におけるインプリント DMR の包括的メチル化解析 (ポスター) 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. 第11回日本エピジェネティクス研究会年会 2017.5.22-23. 学術総合センター橋講堂 (東京)
- 4) NSD1 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 (ポスター) 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. 第11回日本エピジェネティクス研究会年会 2017.5.22-23. 学術総合センター橋講堂 (東京)
- 5) ゲノムインプリンティングの overview と Beckwith-Wiedemann 症候群 (口頭) 副島英伸. 日本人類遺伝学会第 62 回大会 2017.11.15-18. 神戸国際会議場
- 6) NSD1 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 (口頭) 渡邊英孝、東元健、三宅紀子、前田寿幸、樋高秀憲、青木早織、松本直通、副島英伸. 日本人類遺伝学会第 62 回大会 2017.11.15-18. 神戸国際会議場
- 7) ポリコム抑制複合体 2 の構成蛋白質の遺伝子変異が Weaver 症候群を引き起こす (口頭) 今川英里、東元健、酒井康成、沼倉周彦、岡本伸彦、松永智子、梁明秀、佐藤由典、實藤雅文、井原健二、高田結、西村玄、才津浩智、水口剛、宮武聡子、中島光子、三宅紀子、副島英

伸、松本直通. 日本人類遺伝学会第 62 回大会 2017.11.15-18. 神戸国際会議場

- 8) 間葉性異形成胎盤とインプリンティング異常 (口頭) 副島英伸. 第 25 回日本胎盤学会学術集会. 2017.11.24-25. 長崎県雲仙市ホテル東洋館
- 9) Mbf1 は Pacman から E(z) mRNA を保護することでポリコムサイレンシングの堅牢性を担保している (口頭・ポスター) 西岡憲一、宮崎仁美、副島英伸、広瀬進. 2017 年度生命科学系学会合同年次大会 (第 40 回日本分子生物学会年会、第 90 回日本生化学会大会) 2016.12.6-9. 神戸ポートアイランド
- 10) マウス *Commd1* と *Zrsr1* のゲノムインプリンティング機構の研究 (口頭・ポスター) 城圭一郎、西岡憲一、北嶋修司、松久葉一、古関明彦、河野友宏、副島英伸. 2017 年度生命科学系学会合同年次大会 (第 40 回日本分子生物学会年会、第 90 回日本生化学会大会) 2016.12.6-9. 神戸ポートアイランド
- 11) Beckwith-Wiedemann 症候群に合併した後縦隔神経芽腫の 1 例 (口頭) 川口晃司、卜部馨介、高橋郁子、小倉妙美、堀越泰雄、東元健、副島英伸、渡邊健一郎. 第 73 回東海小児がん研究会 2018.2.17 名古屋大学
- 12) *NSD1* haploinsufficiency evokes DNA hypomethylation at imprinted DMRs and the increased expression of imprinted genes (Poster) Watanabe H, Higashimoto K, Miyake N, Maeda T, Hidaka H, Aoki S, Matsumoto N, Soejima H. The 67th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics. 2017.10.17-21. Orange County Convention Center, Orlando, FL, U.S.A.
- 13) Germline mutations associated with polycomb repressive complex 2 cause Weaver syndrome (Poster) Imagawa E, Higashimoto K, Sakai Y, Numakura C, Okamoto N, Matsunaga S, Ryo A, Sato Y, Sanefuji M, Ihara K, Takada Y, Nishimura G, Saitsu H, Mizuguchi T, Miyatake S, Nakashima M, Miyake N, Soejima H, Matsumoto N. The 67th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics. 2017.10.17-21. Orange County Convention Center, Orlando, FL, U.S.A.

3. 書籍

- 1) Higashimoto K, Joh K, Soejima H. Genomic Imprinting Syndromes and Cancer, Part III DNA and Histone Methylation-Related Events Underlying Cancer, Kaneda A and

Tsukada Y (eds.) DNA and Histone Methylation as Cancer Targets. New York, Humana Press, pp297-344, 2017

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

「九州地区、成育医療施設としての支援機能、補助診断としての遺伝子診断、
ヒストンアセチル化・メチル化異常症による先天異常症候群。—歌舞伎症候群」

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

九州地区の成育医療施設として先天異常症候群の小児患者ならびに成人患者の診療を行う。歌舞伎症候群を代表とするヒストンアセチル化・メチル化異常症による先天異常症候群の診断支援を行う。未知の疾患・塩基配列決定のみでは原因遺伝子を明らかに出来ない疾患群に対して、DNAメチル化、ヒストンアセチル化・メチル化の解析技術を発展・応用することを目指す。

A. 研究目的

臨床症状から歌舞伎症候群と診断される例の中には、原因遺伝子として確立されているKMT2D遺伝子とKDM6A遺伝子に変異が認められない例が~10%程度存在している。遺伝子変異の可能性としては、1. KMT2D遺伝子またはKDM6A遺伝子領域のエピゲノム変異による発現低下 2. 両遺伝子以外の原因遺伝子（新規原因遺伝子）による新生突然変異（de novo変異） 3. 両遺伝子以外の原因遺伝子（新規原因遺伝子）によるホモ接合変異（homozygous mutation）もしくは複合ヘテロ接合変異（compound heterozygous mutation） 4. 何らかの原因によるエピゲノム異常の4つの可能性を想定している。

これまで、2家系トリオの全ゲノム解析を実施したが原因変異は特定出来なかった。そこで、本年度からは、歌舞伎症候群の原因としてエピゲノム変異を考え、これまでと同様にKMT2D遺伝子とKDM6A遺伝子の診断支援を実施しつつ、変異陰性歌舞伎症候群の収集を行う。同時にDNAメチル化を検査対象とする簡便な検査法の発展開発を目指した。

B. 研究方法

歌舞伎症候群は、主要症状である1) 下眼瞼外側1/3の外反を含む特徴的顔貌 2) 指尖部の隆起 3) 精神発達遅滞が診断を疑う根拠となるが、症状がそろっている変異陰性例が15~20%程度、症状がそろっていないがKMT2D変異例が存在するなど、歌舞

伎症候群の今後の蓄積すべき症例が多く存在することが示唆されている。そのため、非典型例を遺伝子診断解析対処としつつ、病態解析、病態と遺伝子変異との対応の検討をおこなう基礎データ蓄積を図った。

歌舞伎症候群診断は、本年度はKMT2D遺伝子またはKDM6A遺伝子についての9例の解析依頼があった。解析対象が明確な、いわゆるターゲット・再シーケンスは、IDT DNA テクノロジーズ社から、個別遺伝子のcapture オリゴヌクレオチドを購入すること実施した。購入時に10対象遺伝子をまとめて購入する必要があるが、極めて安価にcapture 実験を立ち上げることが可能であるので、ターゲット・再シーケンスには、最適である。

Capture用のlibraryは、Cavariis DNA 破砕器により患者DNAを300bp程度の断片として作成し、濃縮実験は複数のヒトを混合して一気にスクリーニング可能な設定としている。Capture法によって読み落としはない。

メチル化解析に関しては、本年度はcapture系の実験が可能か否か、問題点はないかを明らかにする事を目的とした。佐賀大学生化学教室の副島英伸教授と既知のメチル化異常疾患のターゲット部位をtop strand と bottom strand を区別してcaptureし、DNAメチル化異常の検出を試みた。メチル化解析のために、メチル化シトシンを使ってadaptorを合成しlibrary作成することで、post capturing bisulfite 処理でCpGのメチル化の割合を定量した。

(倫理面への配慮)

解析を依頼された9例は、今後のことも考慮して全ゲノムシーケンスおよび全ゲノムエピゲノムシーケンス解析が可能となるようにインフォームド・コンセントを得て解析を実施している。試料は、今後の解析のためにDNAを保管している。解析に関するヒトゲノム・遺伝子行使研究倫理審査は、長崎大学で受け許可の元で実施している。

C. 研究結果

歌舞伎症候群の9例解析にて、3例が、KMT2D遺伝子とKDM6A遺伝子陰性であった。これらの試料は、今後の新規歌舞伎症候群発症の原因探索のために保管し、簡易型ではあるが個別レジストリーとしている。これらの症状典型かつ変異陰性例は、原因は不明のままである。免疫不全を伴う症例を全exome解析するなかで、歌舞伎症候群原因遺伝子KMT2Dの変異を認める例が2例経験された。

DNAメチル化解析は、capture後 bisulfite 処理する場合、CpG のCのメチル化を定量するだけの depth (シーケンス量) が確保できない重大な欠陥が明らかとなっている。

D. 考察

歌舞伎症候群の患者遺伝子解析を実施しているが、歌舞伎症候群疑いのまま、あるいは診断そのものがなされず、成人となって免疫不全症で発症する患者がいることを経験した。KMT2D 異常は、典型的歌舞伎症候群から精神運動発達障害が明確でない症例まで、これまで考えていたよりも症状に多様性がある。また、逆に下眼瞼外側 1/3 の外反の歌舞伎症候群典型症状をもっているも変異陰性のことがある。現在の遺伝子診断体制は、いわゆる典型例から少しだけ逸脱した非典型例が検査対象となりうるが、KMT2D 変異陽性者は、診断がつかないまま免疫不全症で発症することが経験されており、免疫不全の急性悪化に備えるためにも、精神発達遅滞、免疫不全症の原因遺伝子として解析対象遺伝子に含めるべきであろう。

免疫不全発症者で見つかった KMT2D 変異は、exome 解析の偶然の結果である。歌

舞伎症候群の診断基準は、小児を対象として作成されているが、顔貌の特徴が余りにも印象が強く、それが明瞭でない症例は診断がついていない可能性が高い。つまり、小児期から成人までを通して、症状からは KMT2D 遺伝子変異が予想できない症例があつて、症状悪化にともない原因不明から exome 解析によって KMT2D 遺伝子変異が明らかになる例が一定数いることが予想される。このような症例を通して、関連学会・非専門医への普及啓発を通じて合併症回避を通じた患者の QOL の向上に貢献できると考える。

E. 結論

歌舞伎症候群は、症状が多様であるため、疑われた場合には遺伝子変異検索が重要であるし、顔貌から歌舞伎症候群が疑われなくとも精神発達遅滞、免疫不全症の原因遺伝子として解析対象とすべきことが明らかとなってきた。症状典型例で遺伝子変異がなくとも、診断自体には変更はないが、KMT2D 変異陽性の場合には、患者に将来起こりうる合併症に備えることが出来る。

DNA メチル化解析は、網羅的な解析については、それほど簡単ではないことが分かり、今後の技術伸展・開発を行う必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

- [1] T. Asano, H. Furukawa, S. Sato, M. Yashiro, H. Kobayashi, H. Watanabe, E. Suzuki, T. Ito, Y. Ubara, D. Kobayashi, N. Iwanaga, Y. Izumi, K. Fujikawa, S. Yamasaki, T. Nakamura, T. Koga, T. Shimizu, M. Umeda, F. Nonaka, M. Yasunami, Y. Ueki, K. Eguchi, N. Tsuchiya, S. Tohma, K.I.Yoshiura, H. Ohira, A. Kawakami, and K. Migita, "Effects of HLA-DRB1 alleles on susceptibility and clinical manifestations in Japanese patients with adult onset Still's disease," *Arthritis Res Ther*, vol. 19, no. 1, pp. 199, Sep 12, 2017.
- [2] S. Dateki, A. Nakatomi, S. Watanabe, H. Shimizu, Y. Inoue, H. Baba, K.I.Yoshiura, and H. Moriuchi, "Identification of a novel heterozygous mutation of the Aggregran gene in a family with idiopathic

- short stature and multiple intervertebral disc herniation,” *J Hum Genet*, vol. 62, no. 7, pp. 717-721, Jul, 2017.
- [3] T. Ishikawa, S. Ohno, T. Murakami, K. Yoshida, H. Mishima, T. Fukuoka, H. Kimoto, R. Sakamoto, T. Ohkusa, T. Aiba, A. Nogami, N. Sumitomo, W. Shimizu, K.I.Yoshiura, H. Horigome, M. Horie, and N. Makita, “Sick sinus syndrome with HCN4 mutations shows early onset and frequent association with atrial fibrillation and left ventricular noncompaction,” *Heart Rhythm*, vol. 14, no. 5, pp. 717-724, May, 2017.
- [4] A. Iwanaga, Y. Okubo, M. Yozaki, Y. Koike, Y. Kuwatsuka, S. Tomimura, Y. Yamamoto, H. Tamura, S. Ikeda, K. Maemura, E. Tsuiki, T. Kitaoka, Y. Endo, H. Mishima, K.I.Yoshiura, T. Ogi, H. Tanizaki, M. Wataya-Kaneda, T. Hattori, and A. Utani, “Analysis of clinical symptoms and ABCC6 mutations in 76 Japanese patients with pseudoxanthoma elasticum,” *J Dermatol*, vol. 44, no. 6, pp. 644-650, Jun, 2017.
- [5] K. Miura, T. Kurabayashi, C. Satoh, K. Sasaki, T. Ishiguro, K.I.Yoshiura, and H. Masuzaki, “Fetiform teratoma was a parthenogenetic tumor arising from a mature ovum,” *J Hum Genet*, vol. 62, no. 9, pp. 803-808, Sep, 2017.
- [6] Y. Morimoto, S. Ono, A. Imamura, Y. Okazaki, A. Kinoshita, H. Mishima, H. Nakane, H. Ozawa, K.I.Yoshiura, and N. Kurotaki, “Deep sequencing reveals variations in somatic cell mosaic mutations between monozygotic twins with discordant psychiatric disease,” *Hum Genome Var*, vol. 4, pp. 17032, 2017.
- [7] Y. Oshima, T. Yamamoto, T. Ishikawa, H. Mishima, A. Matsusue, T. Umehara, T. Murase, Y. Abe, S. I. Kubo, K.I.Yoshiura, N. Makita, and K. Ikematsu, “Postmortem genetic analysis of sudden unexpected death in infancy: neonatal genetic screening may enable the prevention of sudden infant death,” *J Hum Genet*, vol. 62, no. 11, pp. 989-995, Nov, 2017.
- [8] A. Seki, T. Ishikawa, X. Daumy, H. Mishima, J. Barc, R. Sasaki, K. Nishii, K. Saito, M. Urano, S. Ohno, S. Otsuki, H. Kimoto, A. E. Baruteau, A. Thollet, S. Fouchard, S. Bonnaud, P. Parent, Y. Shibata, J. P. Perrin, H. Le Marec, N. Hagiwara, S. Mercier, M. Horie, V. Probst, K.I.Yoshiura, R. Redon, J. J. Schott, and N. Makita, “Progressive Atrial Conduction Defects Associated With Bone Malformation Caused by a Connexin-45 Mutation,” *J Am Coll Cardiol*, vol. 70, no. 3, pp. 358-370, Jul 18, 2017.
- [9] M. Horai, S. Satoh, M. Matsuo, M. Iwanaga, K. Horio, T. Jo, Y. Takasaki, Y. Kawaguchi, H. Tsushima, S. Yoshida, M. Taguchi, H. Itonaga, Y. Sawayama, J. Taguchi, Y. Imaizumi, T. Hata, Y. Moriuchi, D. Haase, K.I.Yoshiura, and Y. Miyazaki, “Chromosomal analysis of myelodysplastic syndromes among atomic bomb survivors in Nagasaki,” *Br J Haematol*, vol. 180, no. 3, pp. 381-390, Feb, 2018.
- [10] M. Kitajima, K. Miura, T. Inoue, Y. Murakami, Y. Kitajima, N. Murakami, K. Taniguchi, K.I.Yoshiura, and H. Masuzaki, “Two consecutive successful live birth in woman with 17alpha hydroxylase deficiency by frozen-thaw embryo transfer under hormone replacement endometrium preparation,” *Gynecol Endocrinol*, vol. 34, no. 5, pp. 381-384, May, 2018.
- [11] Y. Morimoto, M. Shimada-Sugimoto, T. Otowa, S. Yoshida, A. Kinoshita, H. Mishima, N. Yamaguchi, T. Mori, A. Imamura, H. Ozawa, N. Kurotaki, C. Ziegler, K. Domschke, J. Deckert, T. Umekage, M. Tochigi, H. Kaiya, Y. Okazaki, K. Tokunaga, T. Sasaki, K.I.Yoshiura, and S. Ono, “Whole-exome sequencing and gene-based rare variant association tests suggest that PLA2G4E might be a risk gene for panic disorder,” *Transl Psychiatry*, vol. 8, no. 1, pp. 41, Feb 2, 2018.
- [12] M. Motokawa, S. Watanabe, A. Nakatomi, T. Kondoh, T. Matsumoto, K. Morifuji, H. Sawada, T. Nishimura, H. Nuno, K.I.Yoshiura, H. Moriuchi, and S. Dateki, “A hot-spot mutation in CDC42 (p.Tyr64Cys) and novel phenotypes in the third patient with Takenouchi-Kosaki syndrome,” *J Hum Genet*, vol. 63, no. 3, pp. 387-390, Mar, 2018.

2. 学会発表
国際学会

- 1) European Human Genetics Conference, 2017. May 27-30, Copenhagen, Denmark. (Poster: P05) Watanabe R., Ohno S., Aiba T., Ishikawa T., Nakano Y., Aizawa Y., Hayashi K., Murakoshi N., Nakajima T., Yagihara N., Shigemizu D., Mishima H., Sudo T., Higuchi C., Takahashi A., Sekine A., Minamino N., Makiyama T., Tanaka Y., Murata H., Hayashi M., Iwasaki Y., Watanabe A., Tachibana M., Morita H., Miyamoto Y., Yoshiura K., Tsunoda T., Watanabe H., Kurabayashi M., Nogami A., Kihara Y., Makita N., Shimizu W., Horie M., Tanaka T. Identification of novel long QT syndrome-associated mutations by targeted sequencing analyses. European Human Genetics Conference, 2017. May 27-30, Copenhagen, Denmark.
- 2) (Plenary Session: PL2.3) Gordon C.T., Xue S., Yigit G., Filali H., Chen K., Rosin N., Yoshiura K., Oufademl M., Beck T., Dion C., Sefiani A., Kayserili H., Murphy J., Chatdokmaiprai C., Hillmer A., Wattanasirichaigoon D., Lyonnet S., Magdinier F., Javed A., Blewitt M., Amiel J., Wollnik B., Reversade B. De novo gain-of-function mutations in the epigenetic regulator SMCHD1 cause Bosma arhinia microphthalmia syndrome.
- 3) American Society of Human Genetics Annual Meeting 2017, 2017 October 17-21, Orlando, USA. (Poster: 1843W) Yoriko Watanabe, Satoshi Watanabe, Chisei Sato, Sachiko Ogasawara, Jun Akiba, Masayoshi Kage, Hirohisa Yano, Kaori Fukui, Tatsuki Mizuochi, Shoji Yano, Kiyoshi Hayasaka, Yushiro Yamashita, Takumi Kawaguchi, Takuji Torimura, Koh-ichiro Yoshiura. Identification of I287S homozygous mutation in the MLX gene in an infant with non-alcoholic steatohepatitis: A case report. American Society of Human Genetics Annual Meeting 2017, 2017 October 17-21, Orlando, USA.
- 4) The 2nd International Symposium of the Network-type Joint Usage/Research Center for Radiation Disaster Medical Science, Feb 3-4, 2018, Ryojyun Hall, Nagasaki University, Nagasaki, Japan. (P-28) Kinoshita A., Mishima H., Saitoh S., Yoshiura K., Novel transcript of IPTR1 contributes to the development of anterior eye segment.
- 5) 第59回日本小児神経学会学術集会, 2017年6月15日(木)-17日(土), 大阪国際会議場, 大阪. (Poster: P-159) 里龍晴, 原口康平, 森山薫, 渡辺聡, 神村直久, 吉浦孝一郎, 森内浩幸. A case of epileptic encephalopathy combine with various involuntary movement, sever psychomotor retardation with *KCN42* gene mutation.
- 6) 第24回遺伝性疾患に関する出生前診断研究会, 久留米大学病院本館第一会議室, 2017年9月9日(土), 久留米, 福岡. (口演) 三春範夫, 吉浦孝一郎, 佐々木晃, 正路貴代. 全エクソーム解析で判明したosteogenesis imperfectaの1例.
- 7) NBDC/DBCLS BioHackathon 2017 Symposium, 2017年9月10日, JSTサイエンスプラザ, 東京都. (口演) Hiroyuki Mishima: Building and Application of AMED's Genomic Variation Database.
- 8) 日本人類遺伝学会 第62回大会, 2017年11月15日(水)~18日(土), 神戸国際会議場, 神戸. The 62nd Annual Meeting of the Japan Society of Human Genetics, 2017,11,15-18. Kobe. (Poster: P-197) 鳥尾倫子, 古賀のりこ, 赤峰哲, 吉浦孝一郎, 酒井康成, 大賀正一. *BCOR*ナンセンス変異にもとづく OFCD症候群の一例.
- 9) (Oral: O-25) Hitomi Shimizu, Hideki Motomura, Satoshi Watanabe, Hiroyuki Mishima, Hiroyuki Moriuchi, Koh-ichiro Yoshiura, Sumito Dateki. Genetic and clinical analyses in Japanese Patients with Sitosterolemia.
- 10) (Oral: O-41) Yoshiro Morimoto, Shintaro Yoshida, Akira Kinoshita, Hiroyuki Mishima, Naohiro Yamaguchi, Akira Imamura, Naohiro Kurotaki, Hiroki Ozawa, Koh-ichiro Yoshiura, Shinji Ono. Gene-based rare variants association test implicates PLA2G4E as a risk gene for panic disorder.
- 11) (Oral: O-63) Tomohiro Koga, Kiyoshi Migita, Shuntaro Sato, Kiyonori Miura, Hideki Masuzaki, Koh-ichiro Yoshiura, Atsushi Kawakami. MicroRNA-204-3p inhibits TLR4-related cytokines in family Mediterranean fever by targeting the PI3K signaling.
- 12) (Oral: O-82) Akira Kinoshita, Kaname Ohyama, Susumu Tanimura, Katsuya Matsuda, Miroyuki Mishima, Masahiro

国内学会

- Nakajima, Shinji Saitoh, Koh-ichiro Yoshiura. Novel transcript of *ITPR1* contributes to the development of anterior eye segment.
- 13) (Poster: P-077) Shinji Saitoh, Akira Kinoshita, Kana Hosoki, Hiroyuki Mishima, Kiyotaka Tomiwa, Naoko Ishihara, Yutaka Negishi, Naoko Asahina, Hideaki Shiraiishi, Koh-ichiro Yoshiura. *De novo* mutations in the C-terminal region of *ITPR1* cause aniridia, cerebellar ataxia and intellectual disability, Gillespie syndrome.
- 14) (Poster: P-162) Ryo Watanabe, Seiko Ohno, Takeshi Aiba, Taisuke Ishikawa, Yukiko Nakano, Yoshiyasu Aizawa, Kenshi Hayashi, Nobuyuki Murakoshi, Tadashi Nakajima, Nobue Yagihara, Daichi Shigemizu, Hiroyuki Mishima, Takeaki Sudo, Chihiro Higuchi, Atsushi Takahashi, Akihiro Sekine, Naoto Minamino, Takeshi Makiyama, Yoshihiro Tanaka, Hiroshige Murata, Meiso Hayashi, Yuki Iwasaki, Atsuyuki Watanabe, Motomi Tachibana, Hiroshi Morita, Yoshihiro Miyamoto, Koh-ichiro Yoshiura, Tatsuhiro Tsunoda, Hiroshi Watanabe, Masahiro Kurabayashi, Akihiko Nogami, Yasuki Kihara, Naomasa Makita, Wataru Shimuzu, Minoru Horie, Toshiro Tanaka. Targeted deep sequencing reveals novel mutations in Japanese long QT syndrome patients. (Poster: P-162)
- 15) (Poster: P-228) Kanako Ishii, Vlad Tocan, Noriko Oyama, Naoko Toda, Kazuhiro Okubo, Yoshito Ishizaki, Koh-ichiro Yoshiura, Shouichi Ohga. A case suspected of mitochondrial complex III deficiency carrying BCS1L mutation presented with Fanconi syndrome.
- 16) (Poster: P-231) Yoriko Watanabe, Satoshi Watanabe, Chisei Satoh, Sachiko Ogasawara, Jun Akiba, Masayoshi Kage, Hirohisa Yano, Kaori Fukui, Tatsuki Mizuochi, Shoji Yano, Kiyoshi Hayasaka, Yushiro Yamashita, Takumi Kawaguchi, Takuji Torimura, Koh-ichiro Yoshiura. Identification of I285S homozygous mutation on the *MLX* gene in an infant with non-alcoholic steatohepatitis.
- 17) (口演) 石原潤, 水落建輝, 高木祐吾, 江田慶輔, 進藤亮太, 弓削康太郎, 福井香織, 渡邊順子, 橋詰直樹, 石井信二, 深堀優, 浅桐公男, 八木実, 吉浦孝一郎. 胆道閉鎖症 I cyst 型を合併した歌舞伎症候群の 1 例. 第 44 回日本胆道閉鎖症研究会, 2017 年 10 月 22 日 (日), 九州大学医学部同窓会館, 福岡.
- 18) (Poster) 大久保一宏, 石井加奈子, 大山紀子, トカンヴラッド, 戸田尚子, 海老原健, 吉浦孝一郎, 井原健二, 大賀正一. 脂肪萎縮性糖尿病に先天性難聴を合併し、*PIK3R1* 遺伝子に新生突然変異を認め SHORT 症候群と診断した一例. 第 51 回日本小児内分泌学会, 2017 年 9 月 28 日 (木) -30 日 (土), 梅田スカイビルタワーウェウト, 大阪.
- 19) (Poster: EP-06) 大久保一宏, 石井加奈子, 大山紀子, トカンヴラッド, 戸田尚子, 海老原健, 吉浦孝一郎, 井原健二, 大賀正一. *PIK3R1* 遺伝子に新生突然変異を認め、SHORT 症候群と診断した脂肪萎縮性糖尿病の一例. 第 27 回臨床内分泌代謝 Update, 2017 年 11 月 24 日 (金) -25 日 (土), 神戸国際展示場, 兵庫.
- 20) (Poster) 福井香織, 渡邊順子, 吉浦孝一郎. 顕著な睡眠障害、発達障害を有する *CREBBP* 遺伝子のエクソン 31 の新規突然変異例. 第 40 回日本小児遺伝学会学術集会, 2018 年 1 月 12 (金) -13 日 (土), 慶應義塾大学三田キャンパス, 東京.
- 21) (Poster) 蒸野寿紀, 南弘一, 鈴木啓之, 森尾友宏, 今井耕輔, 三嶋博之, 吉浦孝一郎, 田村志宣, 山下友佑, 園木孝志. Evans 症候群および低ガンマグロブリン血症を発症した歌舞伎症候群の一例. 第 1 回日本免疫不全・自己炎症学会総会・学術集会, 2018 年 1 月 20 日 (土) -21 日 (日), ベルサール神田, 東京.
- 22) (K-03) 河合智子, 畑田出穂, 副島英伸, 吉浦孝一郎, 鏡雅代. 胎児発育不全で新規同定した遺伝子変異機能解析: エピゲノム脆弱性を背景とする新たな疾患概念の提唱と世界初のエピゲノム編集技術による治療法開発.
- 23) (K-05) 吉浦孝一郎, 副島英伸, 要匡, 渡邊順子, 園田徹. ヒストン就職酵素異常疾患モデル動物作成と DNA メチル化異常の簡易診断法開発.
- 24) (N-03) 邊見弘明, 小笹俊哉, 木下晃, 金城紀子, 吉浦孝一郎, 金澤伸雄, 改正恒靖. 中條-西村症候群様新規プロテアソーム関連自己炎症症候群の病態解明.

- 25) (N-12) 川上 純, 古賀智裕, 吉浦孝一郎, 佐藤俊太朗, 山本弘史, 田中義正, 増本純也, 浦野 健, 右田清志, 上松一永, 谷内江 昭宏. 家族性地中海熱 (FMF) インフラマソームシグナル伝達異常をゲノム創薬で解決する開発研究.
- 26) (R-50) 黒滝直弘, 小澤寛樹, 白石祐一, 齋藤加代子, 齋藤伸, 吉浦孝一郎, 岩田修永, 城谷圭朗, 蒔田直昌, 本田純久. 臨床データを元に下発作性運動誘発性舞踏アテトーゼ (PKD) の発症機序の解明及び新規治療薬の開発.

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

「ハーラーマン・ストライフ症候群の診療指針に関する学際的・網羅的検討」
「遺伝カウンセリングに役立つ説明資料の作成」

沼部 博直 東京医科大学・遺伝子診療センター・准教授

研究要旨

ハーラーマン・ストライフ症候群の診療指針に関する学際的・網羅的検討に関しては、すでに診療指針を策定したところである。この際に疾患頻度を調査する目的で、全国の小児病院・大学病院等の主に周産期・小児科領域の医師に対して、ハーラーマン・ストライフ症候群の診療経験や診療内容のアンケート調査を行い、その結果の論文として執筆し投稿準備中である。遺伝カウンセリングに役立つ説明資料の作成に関しては、遺伝カウンセリングにおいて患者や家族へのさまざまな遺伝学的事項に関して理解を補助するための画像資料を作成した。

研究協力者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

沼部 博直 東京医科大学・遺伝子診療センター・准教授

A. 研究目的

ハーラーマン・ストライフ症候群の診療指針に資するべく、実際の受診患者数や受診実態などを調査することを目的とした。

また、遺伝性の難治性疾患などの診療や遺伝カウンセリングを行う際に、患者や家族に説明を行う際に理解の補助となるような画像資料を中心とした資料を作成することを目的とする。

B. 研究方法

全国の小児病院・大学病院等の主に周産期・小児科領域の医師に対して、ハーラーマン・ストライフ症候群の診療経験や診療内容のアンケート調査を行ったが、その内容に患者自助団体の総会に参加して収集した情報を加え、主に小児科領域での有病率に関しての総括を行った。

遺伝カウンセリングに役立つ説明資料の作成には、臨床遺伝学や遺伝カウンセリング学の講義の際に作成した画像資料や新たにオリジナルに作成した画像資料などを蓄積している。

(倫理面への配慮)

特に倫理面への配慮を必要とする研究項目はなかった。

C. 研究結果

主に小児科領域において診療を受けているハーラーマン・ストライフ症候群の患者数は昨年度報告の通り、確定診断例5例、疑診例3例が存

在する。その後、国内学会などで各地の臨床遺伝専門医と討議を行った際に、未報告の疑診例が数例ある可能性があることや、それらが確定診断例となる可能性があることなどの情報を得ている。また、本症候群の患者自助団体にも今回の調査には含まれていない患者が参加しており、更なる調査が必要と考えられた。

遺伝カウンセリングに役立つ資料の作成は継続しており、一部は公開可能な状況となっているが、著作権の問題をクリアすべき画像も少なくない状況であり、オリジナルの画像への置き換え作業を続けている。

D. 考察

今回の調査でハーラーマン・ストライフ症候群の小児例が少なくとも5例存在することが確認されたが、患者自助団体調査などから更なる症例の存在が示唆されたため、今後も調査を継続する予定である。

遺伝カウンセリングに役立つ資料の作成は、フリー素材としての公開を前提にパワーポイント形式でファイルを作成しているが、このためには著作権の問題をクリアする必要がある。

E. 結論

ハーラーマン・ストライフ症候群の頻度調査の結果は、英文論文化し、現在投稿準備中である。

また、遺伝カウンセリングに役立つ資料も画像資料を中心に現在公開準備中である。

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
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし
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

平成29年度特定医療費（指定難病）の受給者所持者数調査から考える
難病指定医との連携

研究分担者 樋野村亜希子
所属・職位 滋賀医科大学倫理審査室・事務補佐員

研究要旨

平成27年1月の「難病の患者に対する医療等に関する法律」の施行により、患者は難病指定医の診断を受けて作成された臨床調査個人票をもって、医療費助成の登録を行うことになった。難病指定医の元には、確定診断がされていない患者がいることが予想されるが、早期に診断ができるよう他の医療機関に橋渡しできるような仕組みは明確に構築されていない。そこで難病指定医を窓口として、確定診断に結び付ける患者リクルート体制について検討を行った。

研究協力者

倉田真由美	滋賀医科大学臨床研究開発センター・講師、倫理審査室・室長
山中真由美	滋賀医科大学臨床研究開発センター・特任助教
丸尾良浩	滋賀医科大学小児科学講座・教授

A. 研究目的

平成27年1月の「難病の患者に対する医療等に関する法律（以下、「難病法」）」の施行により、患者は難病指定医の診断を受け、診断基準と重症度分類に基づき、医療費助成の対象者となるか選定されることになった。

難病法において定められた、「難病の患者に対する医療等の総合的な推進を図るための基本的な方針」（平成27年9月15日厚生労働省告示375号）、「第3 難病の患者に対する医療を提供する体制の確保に関する事項（1）基本的な考え方について」では、「難病は、発症してから確定診断までに時間を要する場合が多いことから、できる限り早期に正しい診断ができる体制を構築するとともに、診断後はより身近な医療機関で適切な医療を受けることができる体制を確保する。その際、難病の診断及び治療には、多くの医療機関や診療科等が関係することを踏まえ、それぞれの連携を強化するよう努める。」と記載されている。難病指定医の元には、医療費助成の対象となる症状を有する患者だけでなく、いまだ診断のついていない患者や医療費助成の対象とはならない様々な症状の患者が診察を受けていることになる。難病指定医は、患者にとって身近なかかりつけ医も多く、難病指定医の元には患者だけでなく患者家族の情報も集積されていることが予想される。しか

し現状では、診断がついていない症例を網羅的遺伝子解析等が実施できる医療機関に結び付けられるような仕組みは明確に構築されていない。

本研究では、指定難病の患者数と難病指定医の実態を調査し、診断のついていない症例の確定診断を行い適切な医療を提供することを目的とした、患者リクルート体制の構築について検討した。

B. 研究方法

(1) 指定難病の患者数調査

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より、特定医療費（指定難病）受給者証所持者数を対象とした。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 28 年度特定医療費（指定難病）受給者証所持者数の年齢階層別及び都道府県別をそれぞれ抽出し、年齢階層別については平成 27 年度と比較を行った。

- ・平成 28 年度衛生行政報告例（平成 29 年 10 月 26 日公表、平成 30 年 1 月 5 日取得）
<https://www.e-stat.go.jp/stat-search/file-download?statInfId=000031635305&fileKind=1>
- ・平成 27 年度衛生行政報告例（平成 28 年 12 月 10 日公表、平成 28 年 12 月 10 日取得）
<https://www.e-stat.go.jp/stat-search/file-download?statInfId=000031487704&fileKind=1>

(2) 難病指定医数調査

各都道府県のウェブサイトにて公開されている難病指定医名簿から難病指定医と協力難病指定医の数を抽出し、人口比により分析を行った。公開情報が都道府県によって異なるため、難病指定医と協力難病指定医の合計を難病指定医数とした。(平成30年1月5日取得)

(3) 難病指定医と連携した患者リクルート

滋賀県近隣の医療機関を受診している希少疾患や診断がついていない患者を、滋賀医科大学に紹介してもらい、網羅的遺伝子解析を前提とした研究に参加いただく体制を構築し、ウェブサイト及びチラシで周知を図った。

(倫理面への配慮)

特定医療費(指定難病)受給者証所持者数及び難病指定医数は行政として公開されている情報の利用であり、問題はない。網羅的遺伝子解析を前提とした患者リクルートの研究は、滋賀医科大学倫理審査委員会の承認を得て実施した。(整理番号:29-231)

C. 研究結果

(1) 指定難病の患者数調査

平成28年度末現在における特定医療費(指定難病)受給者証所持者数は、平成28年度時点の全指定難病306疾病で986,071人であり、平成27年度の943,460人より前年比105%に増加していた。

平成27年度及び28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(年齢階級別)について、本研究班の研究対象疾病20疾病を抜粋したものを表1に示した。表2には平成28年度特定医療費(指定難病)受給者証所持者数(都道府県別)を示した。

306疾病の特定医療費(指定難病)受給者証所持者数において、年齢階級別で前年比が減少したのは3階級で、①0~9歳85%、②10~19歳90%、③70~74歳98%であった。研究班の研究対象疾病において、前年より特定医療費(指定難病)受給者証所持者数が増加した疾病は、20疾病中17疾病であった。

(2) 難病指定医数調査

平成30年1月5日時点で公開されていた、各都道府県の難病指定医(協力難病指定医含む)ものとする。以下同じ)数を表3に示した。

(3) 難病指定医と連携した患者リクルート

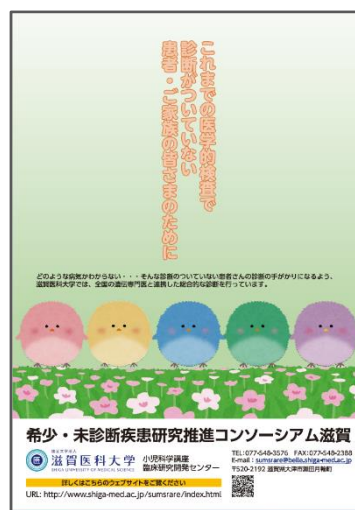
平成30年1月より希少疾患や診断がついていない患者を滋賀医科大学に紹介する体制である「希少・未診断疾患研究推進コンソーシアム滋賀」を構築し、本体制を周知するウェブサイトを開示した。

<http://www.shiga-med.ac.jp/sumsrare/index.html>

本体制における研究参加の流れは、①未だ診断がついていないが希少疾患の可能性のある患者に網羅的遺伝子解析を前提とした研究について情報提供し、②患者・家族の研究参加意思を確認した上で、プレエントリーシートにより主治医が研究実施機関である滋賀医科大学に問い合わせ、③滋賀医科大学と連携機関にて遺伝子解析研究への参加可否を検討、④研究に参加いただく場合、主治医からの診療情報提供書をもって患者が滋賀医科大学を受診、⑤滋賀医科大学でインフォームド・コンセントを得て研究に参加、とした。本学以外の主治医にかかる患者が、本学で実施する研究に参加できるような体制を整えた。

滋賀県内の難病指定医1551人のうち、滋賀医科大学に所属する医師を除いた1370人の難病指定医に、郵送で本学に当該患者を紹介していただけるよう協力を依頼し、1家系について実施した。

図1「希少・未診断疾患研究推進コンソーシアム滋賀」チラシ



D. 考察

難病法による医療費助成の対象は、平成27年1月1日の110疾病から開始され、同年7月1日に306疾病となった。その後厚生科学審議会疾病対策部会指定難病検討委員会にて継続して検討が行われ、平成29年4月1日から330疾病に、平成30年4月1日からは331疾病が対象となった。

今回調査した平成28年度特定医療費（指定難病）受給者証所持者数は、平成27年度と同様に306疾病を対象として報告されたものである。

表2には、本研究班の研究対象20疾病について2年間の登録状況を示した。

指定難病306疾病においては、未成年の階級で、前年比が①0～9歳85%、②10～19歳90%と減少した。小児慢性特定疾病の対象として同一病名がある場合、小児慢性特定疾病の医療費助成に係る自己負担上限額は、指定難病の自己負担上限額の半額であることから、未成年階級での特定医療費（指定難病）受給者証所持者数の減少は、小児慢性特定疾病への移行が理由の一つではないかと考える。

一方で、小児慢性特定疾病と指定難病両方対象となっている疾病でも、未成年の階級で、指定難病に登録がある疾病がある。この理由については不明であるが、一つの可能性として小児慢性特定疾病の指定医にアクセスしにくい状況があるのではないだろうか。未成年のデータについては、小児慢性特定疾病のデータベースと指定難病データベース、両方の登録状況を調査しなければ、患者数の把握が困難な状況である。本研究班の対象疾病は、20疾病中17疾病で平成28年度の登録患者数は微増している。希少疾患であるため患者数が非常に少ないことは予想できるが、適切な医療機関にアクセスする機会がないために、未だ診断がついていない患者がいるという観点から、広く患者をリクルートする体制も必要ではないかと考えた。

平成27年1月1日以降、指定難病の診断書は、難病指定医のみが記載できることになった。

指定難病の患者リクルートの窓口は、臨床調査個人票を記載する難病指定医である。①難病指定医が診断を行い、当該疾病における診断基準・重症度分類の要件を満たした場合、②難病指定医が作成した臨床調査個人票をもって患者が医療費助成を申請し、③都道府県等が医療費助成の支給を認定し、臨床調査個人票がデータベースに登録される。一方で難病指定医は、指定難病に登録されないが様々な症状の患者の診察を行っているということである。そこには未だ診断が確定されていないが医療費助成の対象となる可能性がある患者や、非典型例や軽症例など研究の推進という観点からも重要な症状を有する患者が含まれている可能性がある。特に診断がついていない患者は、適切な治療を受ける機会を得るために、早期に診断を確定することが望まれている。

表3の都道府県別の難病指定医数からは、難病指定医数が最多である東京都は、中央値である三重県の1,995人に対し8倍の15,767人であるように、難病指定医の首都圏偏在傾向が見られる。地方では難病指定医の数が少ないことに加え交通インフラ状況からも、患者が難病指定医にアクセスしにくいことが予想される。本学が所在する滋賀県の難病指定医は1,551人であり、難病指定医の少ない地域に分類されたと考え、難病指定医を介して患者アクセスの向上を図れないか検討を行った。平成30年1月より、滋賀県近隣の難病指定医に呼びかけ、診断がついていない患者を網羅的遺伝子解析研究に橋渡しする希少・未診断疾患研究推進コンソーシアム滋賀という取り組みを開始した。この取り組みにより、難病指定医と連携し、診断がついていない患者をできるだけ早期に正しい診断をする体制を構築した。

今後は、診断がついた患者を滋賀医科大学で実施する治験に結び付けられるような取り組みを目指す。

臨床個人調査票のデータベース利活用については、平成30年2月1日の第53回厚生科学審議会疾病対策部会難病対策委員会・第27回小児慢性特定疾患児への支援の在り方に関する専門委員会(合同開催)から、具体的な検討が始まっており、平成30年度後半以降、指定難病患者データベースと小児慢性特定疾患児童等データベースに掲載された情報が、研究への利活用を目的として提供される見込みである。(http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/shingi-kousei.html?tid=12774

6)。今後は、これらのデータベースを元に患者実態を調査するとともに、登録されていない患者の研究参加や医療提供についても更なる検討を行っていく。

E. 結論

難病指定医は首都圏に偏在しており、難病指定医の少ない地方では、難病と診断されていない患者が確定診断できる医療機関にアクセスできていない可能性がある。難病指定医と大学病院が連携した、患者リクルート体制は、アクセスの機会を増やし確定診断の可能性を増やすだけでなく、今後の研究推進についても非常に重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1) 樋野村亜希子、倉田真由美、久津見弘、吉中勇人、山中真由美、小崎健次郎「滋賀県における希少・未診断疾患研究推進コンソー

シアムの取組み」第40回日本小児遺伝学会学術集会、東京、2018年1月12-13日

2) 倉田真由美、樋野村亜希子、長野郁子、小林有里、前川由美、高橋博子、矢野郁、山中真由美、久津見弘「地域全体での臨床研究実施体制の整備に向けた取り組み—滋賀県下での実態調査の結果から見えてきた現状と課題」第3回研究倫理を語る会、東京、2018年2月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

表1 平成27～28年度特定医療費（指定難病）年齢階級・対象疾患別受給者証所持者数（研究班対象疾病抜粋）

小児慢性特定疾病との疾病名の一覧		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○								
告示番号		102		103		104		105		167		168		175		176		178		179		181		182		185		187		194		195		196		200		201		281				
総数		ルビンスクリン・チロシニン症候群		CFO症候群		コステロ症候群		チヤージ症候群		マルファン症候群		エーラス・ダンロス症候群		ウィーバー症候群		コフィン・ローリー症候群		モワット・ウィルソン症候群		ウイリアムズ症候群		クルーゾン症候群		アペール症候群		コフィン・シリリス症候群		歌舞伎症候群		ソトス症候群		ヌーナン症候群		ヤング・シンプソン症候群		第14番染色体父親性ダイミー症候群		アンジェルマン症候群		クリッペル・トレネー・ウェーバー症候群				
年度	H27	H28	H27	H28	H27	H28	H27	H28	H27	H28	H27	H28	H27	H28	H27	H28	H27	H28	H27	H28	H27	H28	H27	H28	H27	H28	H27	H28	H27	H28	H27	H28	H27	H28	H27	H28	H27	H28						
総数	943460	959071	3	8	3	5	3	4	10	12	297	478	64	84	2	3	7	14	8	23	2	7	1	2	4	1	4	2	7	18	22	3	1	8	18	78	152							
0～9歳	1114	949						4	5	1						3	6																											
10～19歳	10384	9335	3					5	5	24	26	3	2			1	4	6	2	5		1																						
20～29歳	46123	48149	2	4	3	3	3	4	1	2	57	93	16	14			1	2	4	12	2	5		1			1	1	1	2	4	7				3	8	12	27					
30～39歳	85735	86220	1	1						70	107	19	24			1	2		1	3											1	6	5						1	8	20			
40～49歳	132937	141298				1				75	121	15	28					2		1											1		2	4					1	14	21			
50～59歳	135485	142007								46	87	8	8					1	1																					5	19			
60～69歳	206860	213532								20	35	3	7																												3	12		
70～74歳	108283	106306								3	6		1																														2	
75歳以上	218538	238275								1	3																																2	3

※平成27年から増加した箇所を朱字とした。

表2 平成28年度特定医療費（指定難病）対象疾患・都道府県別受給者証所持者数

(研究班対象疾病抜粋)

告示番号	102	103	104	105	167	168	175	176	178	179	181	182	185	187	194	195	196	200	201	281	
小児慢性特定疾病との疾病名の一覧	○	○	○	○	○	○	○	○		○	○	○		○	○	○			○		
総数	ルビンシュタイン・ティビ症候群	CFC症候群	コストロ症候群	チャージ症候群	マルファン症候群	エーラス・ダングロス症候群	ウィーバー症候群	コフィン・ローリー症候群	モワット・ウィルソン症候群	ウィリアムズ症候群	クルーゾン症候群	アペール症候群	コフィン・シリウス症候群	歌舞伎症候群	ソトス症候群	ヌーナン症候群	ヤング・シンプソン症候群	第14番染色体父親性ダイノミー症候群	アンジェルマン症候群	クリッペル・トレノエーバー症候群	
全国	986,071	8	5	4	12	478	84		3	14	23	7	1	4	4	7	22		1	18	152
北海道	54,955	1	1	-	-	22	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	16
青森	10,586	-	-	-	-	3	1	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2
岩手	10,250	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
宮城	18,680	-	-	1	-	2	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	2
秋田	8,736	-	-	-	-	7	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4
山形	8,149	-	-	-	-	3	1	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-
福島	14,965	-	-	-	-	11	1	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
茨城	19,306	1	1	-	-	14	3	-	-	2	1	-	-	-	-	-	-	-	-	2	2
栃木	14,009	-	-	-	-	3	1	-	-	1	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	4
群馬	14,362	-	-	-	-	1	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	1
埼玉	48,180	-	-	-	-	30	-	-	-	1	-	1	-	-	-	-	2	-	-	-	7
千葉	44,853	1	-	1	-	27	4	-	-	1	-	-	-	-	-	-	2	-	-	1	4
東京	95,909	-	2	-	5	85	5	-	-	3	3	-	1	2	2	4	-	-	-	3	25
神奈川	63,300	-	-	1	-	28	5	-	-	2	3	-	-	-	-	-	-	-	-	1	14
新潟	19,488	-	-	-	-	8	1	-	-	-	-	-	1	-	-	1	-	-	-	1	1
富山	8,731	-	-	-	-	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
石川	9,604	-	-	-	1	4	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
福井	6,755	-	-	-	-	2	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
山梨	4,671	-	1	-	-	4	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-
長野	16,149	1	-	-	1	18	5	-	-	1	1	-	1	-	-	-	-	-	-	-	1
岐阜	13,238	-	-	-	-	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2
静岡	27,474	1	-	-	-	11	1	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	1	3
愛知	46,202	-	-	-	1	16	5	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	2
三重	14,889	-	-	-	-	8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	1
滋賀	10,854	-	-	-	-	3	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2
京都	24,011	-	-	-	2	12	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	5
大阪	74,868	1	-	-	1	39	11	-	2	3	2	-	-	-	2	2	-	-	-	1	7
兵庫	41,181	-	-	-	-	15	4	-	-	1	1	1	-	-	-	1	1	-	-	1	6
奈良	12,353	1	-	-	-	7	-	-	-	1	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
和歌山	8,452	-	-	-	-	7	2	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-
鳥取	4,797	-	-	-	-	7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	1
島根	6,501	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
岡山	18,490	-	-	-	-	7	-	-	-	-	-	-	1	-	-	1	-	-	-	-	2
広島	21,638	-	-	-	-	14	3	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2
山口	12,999	-	-	-	-	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-
徳島	6,731	-	-	-	-	1	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
香川	9,076	-	-	-	-	8	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2
愛媛	11,931	-	-	-	-	3	1	-	-	1	-	1	-	-	-	1	-	-	-	-	5
高知	6,755	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2
福岡	39,713	-	-	-	-	11	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	5
佐賀	6,998	-	-	-	-	2	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-
長崎	14,073	-	-	-	1	5	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5
熊本	15,492	-	-	-	-	7	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2
大分	10,545	-	-	-	-	4	3	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	8
宮崎	9,419	-	-	-	-	3	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
鹿児島	15,251	-	-	-	-	3	2	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
沖縄	10,502	1	-	-	-	4	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1

表3 都道府県別難病指定医（協力難病指定医含む）数（平成30年1月5日現在）

	難病指定医数（協力難病指定医含む。H30年1月5日現在）【人】	人口割合（H28年10月1日）【%】	単位人口当たり難病指定医数【人】	出典
全国	145303	100	1453	
北海道	6868	4.22	1627	（平成29年11月14日公表分） http://www.pref.hokkaido.lg.jp/hf/kth/kak/tokusitu/tokushitsushitei01.htm
青森	1253	1.02	1228	（平成29年12月1日現在） http://www.pref.aomori.lg.jp/welfare/health/intractable-disease-list.html
岩手	1389	1	1389	（平成29年12月5日現在） http://www.pref.iwate.jp/dbps_data/material/files/000/000/031/050/29120500000.pdf
宮城	2363	1.84	1284	（平成29年5月31日現在） http://www.pref.miyagi.jp/soshiki/situkan/nanbyou-sitei-kouhyou.html
秋田	1021	0.8	1276	（平成29年11月1日現在） http://www.pref.akita.lg.jp/pages/archive/8805
山形	1416	0.88	1609	（平成27年11月18日現在） http://www.pref.yamagata.jp/ou/kenkofukushi/090004/shido-nanbyo/nanbyoufile/physician/sitei/zentai.pdf
福島	1802	1.5	1201	（平成29年9月30日現在） https://www.pref.fukushima.lg.jp/sec/21045a/kennaishiteidrshiteizvokyo.html
茨城	2365	2.29	1033	（平成29年6月5日現在） http://www.pref.ibaraki.jp/hokenfukushi/yobo/shitpei/yobo/nanbyo/tokutei-shikkan/index.html
栃木	1998	1.55	1289	（平成29年10月1日現在） http://www.pref.tochigi.lg.jp/e04/siteii.html
群馬	2269	1.55	1464	（平成29年9月15日現在） http://www.pref.gunma.jp/02/d2900355.html
埼玉	5739	5.74	1000	（平成29年12月20日更新） http://www.pref.saitama.lg.jp/a0705/nanbyo/siteii.html
千葉	4922	4.91	1002	（平成29年10月現在） http://www.pref.chiba.lg.jp/shippei/alle-nan/nanbyouiryouhou/siteii.html
東京	15767	10.73	1469	（平成29年11月30日現在） http://www.fukushihoken.metro.tokyo.jp/iryo/nanbyo/nk_shien/n_isei/seidoannai.html
神奈川	8604	7.2	1195	（平成29年12月27日現在） http://www.pref.kanagawa.jp/cnt/f531594/p858387.html
新潟	2165	1.8	1203	（平成29年4月1日現在） http://www.pref.niigata.lg.jp/kenko/1356797166352.html
富山	1354	0.84	1612	（平成30年1月1日現在） http://www.pref.toyama.jp/cms_sec/1205/ki00014876-011-01.html
石川	2105	0.91	2313	（平成29年7月1日現在） http://www.pref.ishikawa.lg.jp/kenkou/nanbyo/nanbyo-iryoukikan.html
福井	996	0.62	1606	（平成29年12月1日現在） http://www.pref.fukui.lg.jp/doc/kenkou/siteinannbyou-siteii.html
山梨	836	0.65	1286	（平成29年6月26日現在） http://www.pref.yamanashi.jp/kenko-zsn/boshinnanbyou/nanbyoushiteii.html
長野	2529	1.65	1533	（平成30年1月5日現在） http://www.pref.nagano.lg.jp/hoken-shippei/kenko/kenko/nanbyo/sinnanbyo.html#siteii
岐阜	2006	1.59	1262	（平成29年12月1日現在） http://www.pref.gifu.lg.jp/kodomo/kenko/nanbyo-taisaku/11223/shitei-nanbyo/
静岡	3643	2.91	1252	（平成29年9月末現在） http://www.pref.shizuoka.jp/kousei/ko-420a/shiteishuuchi.html
愛知	7019	5.91	1188	（平成29年11月1日現在） http://www.pref.aichi.jp/kenkotaisaku/tokuteisikkan/shitei-ichiran/ichiran.html
三重	1995	1.42	1405	（難病指定医平成29年12月12日現在、協力難病指定医平成29年8月21日現在） http://www.pref.mie.lg.jp/KENKOT/HP/86805050673.htm
滋賀	1551	1.11	1397	（平成29年11月30日現在） http://www.pref.shiga.lg.jp/e/shogai/nanbyousitei.html
京都	4126	2.05	2013	（平成29年12月1日現在） http://www.pref.kvoto.jp/nanbyou/20150114.html
大阪	2177	6.96	1750	（平成29年11月30日現在） http://www.pref.osaka.lg.jp/kenkozokuri/atarasiiryouchizose/nanbyoushiteiiran.html
兵庫	6936	4.35	1594	（難病指定医平成29年9月末日、協力難病指定医平成29年11月末日現在） http://web.pref.hyogo.lg.jp/kf16/mokuiinbyou.html
奈良	1605	1.07	1500	（平成29年9月末日現在） http://www.pref.nara.jp/37481.htm
和歌山	1464	0.75	1952	（平成29年11月1日現在） http://www.pref.wakayama.lg.jp/prefg/041200/h_sippeii/siteiilist.html
鳥取	964	0.45	2142	（平成29年6月15日現在） http://www.pref.tottori.lg.jp/252181.htm
島根	1001	0.54	1854	（平成29年12月1日現在） http://www.pref.shimane.lg.jp/medical/kenko/kenko/nanbyo/nanbyouioseii.html
岡山	2741	1.51	1815	（平成30年1月1日現在） http://www.pref.okayama.jp/page/538777.html
広島	3474	2.24	1551	（平成29年12月12日現在） http://www.pref.hiroshima.lg.jp/soshiki/57/siteii.html
山口	1685	1.1	1532	（平成29年11月1日現在） http://www.pref.yamaguchi.lg.jp/cms/a15200/nanbyou/shitei.html
徳島	1202	0.59	2037	（平成29年10月1日現在） http://www.pref.tokushima.jp/docs/2014121200179/
香川	1377	0.77	1788	（平成29年12月15日現在） http://www.pref.kagawa.lg.jp/kenkosomu/siteinannbyo/nanbyo_sinseisva.shtml#content_7
愛媛	1891	1.08	1751	（平成29年11月30日現在） http://www.pref.ehime.jp/h25500/kenkou/keniou/nanbyo/nanbyouioseii.html
高知	1168	0.57	2049	（平成29年12月25日現在） http://www.pref.kochi.lg.jp/soshiki/130401/2015061500275.html
福岡	7322	4.02	1821	（難病指定医平成30年1月1日現在、協力難病指定医平成29年7月1日現在） http://www.pref.fukuoka.lg.jp/contents/shiteiiryokuyou.html
佐賀	1022	0.65	1572	（平成29年8月2日現在） http://www.pref.saga.lg.jp/kii00334704/index.html
長崎	1971	1.08	1825	（平成29年12月15日現在） http://www.pref.nagasaki.jp/bunrui/hukushi-hoken/iryo/nanbyo/315844.html
熊本	2537	1.4	1812	（平成29年10月23日現在） https://www.pref.kumamoto.jp/kiji_18240.html
大分	1700	0.91	1868	（平成29年7月20日現在） http://www.pref.oita.jp/soshiki/12210/nanbyositei.html
宮崎	1358	0.86	1579	（平成29年12月8日現在） http://www.pref.miyazaki.lg.jp/kenkozoshin/kenko/hoken/20150702142615.html
鹿児島	2064	1.29	1600	（平成29年6月22日現在） http://www.pref.kagoshima.jp/ae06/kenko-fukushi/kenko-iryo/nanbyo/iryouioseii/
沖縄	1543	1.13	1365	（平成30年1月4日現在） http://www.pref.okinawa.jp/site/hoken/chiikhoken/shippei/institution.html

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

「脆弱X症候群、脆弱X症候群関連疾患の
遺伝カウンセリング体制構築に関する研究」

研究分担者 足立 香織
鳥取大学 生命機能研究支援センター・助教

研究要旨

脆弱X症候群および脆弱X症候群関連疾患は指定難病となっており、保険診療による遺伝学的検査が可能となっているが、知的障害以外に特徴的な症状が無い場合も多く、確定診断されている患者数は少ない。診断基準を明確化し、検査を受ける機会を逃さないように周知していくことが必要である。本研究では、診断基準（案）について検討すると共に、確定診断に至るまで、ならびに確定診断後に必要となる遺伝カウンセリング体制についての検討を行った。診断基準の整備による診断率の向上によって、患者のQOL向上に寄与することが期待できる。

研究協力者

難波 栄二 鳥取大学生命機能研究支援センター・教授
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、自閉的症状、細長い顔、大耳介などの症状をもち、Xq27.3に存在するFMR1遺伝子の5'非翻訳領域にあるCGG繰り返し配列が延長（全変異、200リピート以上）することにより発症する。先行研究では、日本における本疾患の疾患頻度は男性1万人に1人と推測されており、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く、実際に診断されている患者は少ない。

脆弱X症候群関連疾患には、脆弱X随伴振戦/運動失調症候群（FXTAS）、脆弱X関連早期卵巣不全（FXPOI）がある。FMR1遺伝子のCGG繰り返し配列が延長（前変異、55～200リピート）をもつ方のうちの一部に発症する。海外では、前変異（女性）のうち16%、前変異（男性）のうち40%で発症するとの報告もある。FXTASは小脳失調、企図時振戦、パーキンソニズムなどを示し、パーキンソン病、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日に指定難病となり、平成28年度からは保険診療による遺伝学的検査が可能となっている。本研究では、これらの疾患に対して必要な遺伝カウンセリング体制を検討することを目的とする。さらに、学際的・網羅的検討により、日本人患者やその家族に対する診断基準を作成することを目的とする。

B. 研究方法

1. 遺伝カウンセリング体制の検討

遺伝カウンセリング体制の構築ならびに地域での連携について検討するために、沖縄県の医療機関（沖縄県立中部病院、沖縄県立南部医療センター・こども医療センター、沖縄中部療育医療センター）を訪問し、情報収集と検討を行った。

2. 診断基準（案）の作成

海外の論文等を参考にし、AMED 研究班「脆弱X症候群ならびに脆弱X症候群随伴振戦/失調症候群の治療推進に向けた臨床基盤整備の研究」とも連携しながら、診断基準（案）を作成した。

（倫理面への配慮）

本研究では、既に診断の付いた患者さんの臨床情報およびFMR1遺伝子のCGG繰り返し回

数の情報を使用する可能性があることから、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研究を行った。鳥取大学医学部倫理審査委員会にて事前に審査・承認を受けた後に研究を開始した。

C. 研究結果

1. 沖縄県における遺伝カウンセリング体制の検討

2018年10月に沖縄県の医療機関（沖縄県立中部病院、沖縄県立南部医療センター・こども医療センター、沖縄中部療育医療センター）を訪問し、脆弱X症候群ならびに脆弱X症候群関連疾患についての情報提供（疾患概要、遺伝学的検査、治療法、遺伝カウンセリングの際に注意すべき点など）を行った。上記3つの病院・センターでは定期的に勉強会が開催され、他施設からも参加が可能となっており、普段から交流と連携が密に取られていた。患者さんの診断や臨床情報についても共有されており、療育医療センターで検査を希望する場合には南部医療センターで対応する、といった措置も執られているとのことであった。

2. 診断基準（案）

作成した診断基準（案）を提示する。

【脆弱X症候群の診断基準】

A. 症状

1. 知的障害（男性では重度、女性は軽度から重度まで幅がある）は必須症状。
2. 顔貌の特徴（大耳介、細長い顔）、巨大睾丸、行動異常（自閉的症状、多動、注意欠如）、学習障害、関節の過伸展、扁平足などは参考症状。

B. 検査所見

遺伝学的検査以外に特徴的な検査所見はない。

C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

知的障害、自閉スペクトラム症

D. 遺伝学的検査

1. FMR1 遺伝子の変異（CGG 繰り返し配列の延長（通常 201 繰り返し以上））を証明することが確定診断となる。
2. 染色体検査での Xq27.3 の脆弱部位の検出は参考とする（全ての患者で陽性にはならない）。

<診断のカテゴリー>

Definite：A-1 を満たし、D-1 を満たすもの。

【脆弱X症候群関連疾患（脆弱X関連振戦／運動失調症候群）の診断基準】

A. 症状

小脳失調、企図時振戦、パーキンソニズム、認知症、知的障害

B. 検査所見

MRI 検査にて中小脳脚（middle cerebellar peduncles：MCP）徴候

C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

核内封入体病、パーキンソン病、脊髄小脳変性症、ハンチントン病、大脳皮質基底核変性症、進行性核上性麻痺、多系統萎縮症

D. 遺伝学的検査

FMR1 遺伝子の変異（CGG 繰り返し配列の延長（55～200 繰り返し））を証明することが確定診断となる。

<診断のカテゴリー>

Definite：A のうち 1 項目以上+B を満たし C の鑑別すべき疾患を除外し、D を満たすもの。

D. 考察

脆弱X症候群では、知的障害以外に特徴的な症状が見られない場合も多いことから、幼少時に検査を受ける機会を逃し、療育センター等でフォローされている症例も多いと推測される。沖縄県では、地域の療育センターと病院との連携・協力体制が取られており、それによって未診断の患者さんの確定診断が付く可能性もあり得る。

診断基準（案）の作成にあたっては、脆弱X症候群では知的障害、自閉スペクトラム症を疑う場合には遺伝学的検査での確認が重要であること、脆弱X症候群関連疾患では、鑑別診断の対象疾患を中心に整理を行った。

未診断の知的障害症例では、原因精査のために繰り返し検査が行われることが多い。確定診断が付くことにより、これらの検査の負担がなくなり、また疾患に応じた管理が可能となる。診断基準の整備による診断率の向上によって、患者の QOL 向上に寄与することが期待できる。

E. 結論

地域単位で連携する体制は非常に有用であると思われ、沖縄県の体制をモデルとして、山陰地区でも他施設との遺伝カウンセリング体制の連携を検討したい。

本疾患では表現促進現象が見られることから、確定診断が付いた際には、患者さん本人のみならず、家族、親族に対しても遺伝カウンセリングを実施し、遺伝に関して十分に理解して頂く必要がある。AMED 研究班「脆弱 X 症候群ならびに脆弱 X 症候群随伴振戦/失調症候群の治療推進に向けた臨床基盤整備の研究」との連携により、日本国内で脆弱 X 関連振戦/運動失調症候群 (FXTAS) と診断がついている患者はわずか 9 名であることが判明している。小児での診断率向上によって、家系内の成人例についても診断率向上が期待できる。診断基準を普及させ、遺伝学的検査を推進すると共に、確定診断が付いた後の対応についても、引き続き情報を収集・整備していく。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 難波栄二、足立香織、中山祐二、松浦徹、石井一弘、後藤雄一. 脆弱X症候群ならびに脆弱X随伴振戦/失調症候群の遺伝学的検査体制の構築～保険診療でカバーされる外注検査となる～. 第59回日本小児神経学会学術集会. 2017年6月15日-17日.
- 2) 足立香織、松浦徹、石井一弘、中山祐二、岡崎哲也、後藤雄一、難波栄二. 脆弱X症候群ならびに脆弱X症候群関連疾患の遺伝学的検査体制の構築. 日本人類遺伝学会 第62回大会. 2017年11月15日-18日.
- 3) 足立香織、岡崎哲也、松浦徹、石井一弘、後藤雄一、難波栄二. 脆弱X症候群ならびに脆弱X症候群関連疾患のレジストリ構築に向けて. 第40回日本小児遺伝学会学術集会. 2018年1月12日-13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）
分担研究報告書

「結合組織疾患のQOL向上に向けた包括的研究」

研究分担者 渡邊 淳
日本医科大学生化学・分子生物学 准教授

研究要旨

結合組織疾患に分類されている、Ehlers-Danlos 症候群(EDS)、低ホスファターゼ症(HPP)はともに、指定難病、小児慢性特定疾患になっている。両疾患とも、複数の病型を有しており、2つの結合組織疾患において病型の違いによる診断までの経緯、臨床症状やQOLについて検討した。EDSでは各病型で主たる症状や原因遺伝子が異なり、HPPでは原因は単一遺伝子であるが発症年齢や症状出現部位が異なっている。両疾患とも、診断までの過程には、診断基準、疑う主要症状や遺伝学的検査の位置づけが大きいが、遺伝型により必ずしも重症度を反映していない症例が散見された。今後、疾患だけでなく、病型ごとの症例集積による、自然歴の解明がQOLの向上には重要な要素と考えられる。

A. 研究目的

結合組織疾患、Ehlers-Danlos 症候群(EDS)、低ホスファターゼ症(HPP)を対象とした。ともに、指定難病、小児慢性特定疾患になっている。両疾患とも、小児慢性特定疾患では先天代謝異常の結合組織異常症に分類されている。EDSは、主たる6病型は主となる病変部位や好発年齢が異なり原因遺伝子も違っており、皮膚病変が主たる古典型、関節可動亢進型、血管、腸管が主たる血管型等がある。HPPは原因がALPLという1つの遺伝子であるが、発症する年齢や部位により、周産期型、乳児型、小児型、成人型、歯限局型がある。HPPの治療法として酵素補充療法がある。本研究では、2つの結合組織疾患において病型の違いによる診断までの経緯、臨床症状やQOLについて検討した。

B. 研究方法

日本医科大学付属病院遺伝診療科受診あるいは検査依頼を受けたまた、国内で文献報告された Ehlers-Danlos 症候群および低ホスファターゼ症において、診断までの過程、遺伝学的検査等の検査結果、臨床症状について各疾患、各病型について、比較検討を行った。

(倫理面への配慮)

遺伝学的検査については、関連ガイドラインを遵守して行った。

C. 研究結果

低ホスファターゼ症(HPP)は、骨病変の出現とともに、血清ALP低値として臨床的に診断される。周産期型HPPは出生前の骨系統疾患の1つであるが、出生後の経過として症状が進行する重症型だけでなく進行が緩やかである軽症型がある。周産期型では酵素補充療法の適用となるが、出生前の骨症状では周産期型の2つの亜型の区別すなわち重症度は時に難しい症例を認めている。周産期型において原因遺伝子であるALPLの遺伝型は、日本人に特有のc.1559delT ホモは重症型となるが、他の遺伝型の場合には必ずしも重症、軽症の亜型区別は難しい症例もあった。日本人に多い変異部位があるにも関わらず、小児期以降に診断されるHPPは欧米の報告数に比べほとんど認めておらず、遺伝形式は欧米に比べ遺伝型上も劣性遺伝形式をとる症例が多かった。小児期以降の診断の契機になる乳歯早期脱落症状は歯科で気づかれるが、血清ALPを測定するまでの期間が長い症例が散見された。

Ehlers-Danlos 症候群(EDS)は、古典型EDSではつかまり立ちを機会に出現する特徴的な症状(額、下腿の癬痕形成)があるにもかかわらず、診断に結び付くまでの時間が

長くなる症例が散見され、創傷対応等の予防の機会を逸しているケースが散見された。関節型EDSにおいては、思春期以降の多関節の関節可動亢進、疼痛がQOLに影響している。関節可動亢進、疼痛、他の合併症の有無に幅を認めた。

両疾患において、小児期に認める症状について、集団生活を開始する時期からの周囲の反応が患児や家族のQOLに繋がる症例が散見された。

D. 考察

低ホスファターゼ症は、日本人に特有の変異部位があるため、遺伝型頻度が異なり、欧米のALPL変異データベースに認める病型が必ずしも日本の患者には反映していない。ALPL遺伝子のコンパウンドヘテロとなる個々の変異や遺伝型について同一の症例数が少なく、また自然歴の追跡期間が短いことも踏まえ、今後の症例の集積ができる体制が必要である。血清ALP値は、小児期には成人の3倍となることから、小児期以降の診断には、年齢に合わせた基準値の設定と結果が異常（パニック）値として反映されるシステムの構築が必要である。また、日本で測定する血清ALP値は欧米(IFCC法)とは3倍となるため、欧米のHPPスクリーニング方法が日本では導入できない点も小児期以降の臨床診断を難しくしている理由と考えられた。

Ehlers-Danlos 症候群は、各病型で原因が異なり、臨床症状も病型で特徴があり、病型間は個々の異なる疾患という認識が必要と考える。各病型における診断基準や、また病型を気づかれる症状、好発年齢の明確化が本疾患の周知に繋がると考えられた。

E. 結論

結合組織疾患、とくに Ehlers-Danlos 症候群(EDS)、低ホスファターゼ症 (HPP) の QOL 向上要素として、診断までの過程、特に診断基準や遺伝学的検査の位置づけが大きいと考えられた。この2つの疾患では、疾患名だけでなく、病型ごとの登録等による症例集積による自然歴の明確化が今後の QOL 向上に繋がると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- [1] T. Kaneko, M. Arai, A. Watanabe, and S. Tsuruoka, "Effectiveness of Measuring Genetic Polymorphisms in Metabolizing Enzymes of Tacrolimus within One Medical Facility," *J Nippon Med Sch*, vol. 84, no. 6, pp. 274-279, 2017.
- [2] T. Kitaoka, T. Tajima, K. Nagasaki, T. Kikuchi, K. Yamamoto, T. Michigami, S. Okada, I. Fujiwara, M. Kokaji, H. Mochizuki, T. Ogata, K. Tatebayashi, A. Watanabe, S. Yatsuga, T. Kubota, and K. Ozono, "Safety and efficacy of treatment with asfotase alfa in patients with hypophosphatasia: Results from a Japanese clinical trial," *Clin Endocrinol (Oxf)*, vol. 87, no. 1, pp. 10-19, Jul, 2017.
- [3] Y. Takahashi, H. Sawai, J. Murotsuki, S. Satoh, T. Yamada, H. Hayakawa, Y. Kouduma, M. Sase, A. Watanabe, O. Miyazaki, and G. Nishimura, "Parental serum alkaline phosphatase activity as an auxiliary tool for prenatal diagnosis of hypophosphatasia," *Prenat Diagn*, vol. 37, no. 5, pp. 491-496, May, 2017.
- [4] 渡邊 淳, "希少疾患の児童との向き合い方," *子どもと保健*, vol. No.95, pp. 10-11, 2017.
- [5] 渡邊 淳, "学校教育における「ヒトの遺伝・遺伝学」導入の実践—初等・中等教育において「ヒトの遺伝」をどのように導入するか," *生物の科学 遺伝*, vol. Vol.72 No.1, 2018.
- [6] 渡邊 淳, "【難病の早期診断のために小児歯科医ができること-低ホスファターゼ症-】 希少疾患のこども・家族との向き合い方 低ホスファターゼ症を通して," *小児歯科臨床*, vol. 23, no. 2, pp. 33-37, 2018.02, 2018.

2. 学会発表 なし

3. 書籍

- 1) 渡邊 淳, "診療・研究にダイレクトにつながる遺伝医学", pp. 1-244, 2017.
- 2) 渡邊 淳, "遺伝学的検査結果の異常にはどのような種類があり、その結果はどのように記載・報告されていますか(検査報告書の見方も含む)," *ここが知りたい—遺伝子診療 BOOK*, pp. pp.209-213, 2017.

- 3) 渡邊 淳, “染色体関連結果の異常にはどのような種類があり、その結果はどのように記載・報告されていますか (検査報告書の見方も含む),” *知りたい—遺伝子診療BOOK*, pp. pp.214-218, 2017.

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

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

「中隔視神経形成異常症」

加藤光広

昭和大学医学部小児科学講座・准教授

研究要旨

中隔視神経形成異常症Septo-optic dysplasia (SOD)は、透明中隔欠損と視神経低形成に、下垂体機能低下症を伴う先天異常である。SODの国内の診療実態を追跡調査し、SODの診療に関する課題を明らかにするために、脳形成異常データベースに新規登録されたSOD症例の診断基準に照らした評価と、眼科診療におけるSODの現状に関して専門の眼科医にアンケート調査を行った。新規に4症例がSODとして紹介・登録されたが、診断基準を満たす症例は3例で、うち1例は全前脳胞症を併発していた。透明中隔欠損例はなかった。眼科の調査では40例中、3徴候を示すのは15例（37.5%）、眼と神経症状が16例（40.0%）、眼と内分泌症状が8例（20.0%）、検眼鏡的な視神経低形成を伴わないものが1例（2.5%）であった。病名に基づき以前は透明中隔欠損を重視して診断されていたが、今回透明中隔欠損例は少なく、診断基準の概念が理解され始めたと考えられる。SODの臨床像の組み合わせはさまざまであり、眼科、小児神経科、小児内分泌科の連携が重要である。

研究協力者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

佐藤美保 浜松医科大学眼科学講座・病院教授

A. 研究目的

中隔視神経形成異常症 Septo-optic dysplasia (SOD)は、透明中隔欠損と視神経低形成に、下垂体機能低下症を伴う先天異常である。統一された診断基準はなく、難治性疾患である一方、重症度に差がみられ、客観的な指標に基づく疾患概念が確立していなかった。平成26から28年度にかけて、厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）の採択を受けてSODの国内報告例の網羅的な文献調査とアンケート調査および専門施設における実態調査を行った。その成果としてSODの診断基準と重症度分類を作成し、それらの妥当性を検証し、現在、指定難病の診断基準に活かされている。本研究では、SODの国内の診療実態を追跡調査し、現状の診断基準と重症度分類が実地臨床に則しているか、SODの診療体制に不備はないかなど、SODの診療に関する課題を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

1. 脳形成異常データベースに、SODと診断され平成29年度に新たに登録された症例の臨床情報と画像を収集し、現行の指定難病診断基準と重症度分類に照らし合わせて、SODとしての診断と重症度を検証した。
2. 小児眼科、神経眼科に精通している約200名の眼科医にe-mailでSODの眼科診療の実態調査の協力を依頼し、現在診療中のSODあるいはSOD類縁疾患と思われる症例を集積した。

(倫理面への配慮)

本研究は研究課題「脳形成障害の原因解明と治療法開発」の一部として、昭和大学医学部の倫理審査(H27-220)で承認されている。

C. 研究結果

1. 平成29年度に登録された脳形成異常138例中、SODは4例(女3例)であった。年齢は9か月か

ら5歳。合併症として、小頭症、全前脳胞症、四肢末端関節拘縮を認めた。眼症状もしくは視神経低形成、下垂体機能低下症、正中脳構造異常のうち、SODの診断基準である2項目以上を満たす症例は3例であった。うち1例は、頭部画像所見と顔貌から全前脳胞症と診断された。その他の1例は、新生児期からてんかん発作を認め、下垂体機能低下症を認めるが、眼所見はなく、画像も脳梁の菲薄化はあるが欠損部位はなく、1項目（下垂体機能低下症）しか認めず、SODの診断基準は満たしていなかった。いずれの症例も透明中隔欠損は認められなかった。重症度分類ではSODの指定難病の診断基準を満たす3例とも、①知的障害、②知的障害、視覚障害、内分泌症状、③内分泌所見の項目を満たし、対象に該当した。

2. 14施設から48例の報告があった。眼所見のみの8例を除き、40例を分析した。初診時の平均月齢（範囲）は透明中隔欠損群28例で22.1か月（0か月～11歳8か月）、非欠損群12例で51.6か月（5か月～15歳8か月）であった。診断時の平均月齢（範囲）は透明中隔欠損群で37.2か月（0か月～29歳）、非欠損群で37.3か月（0か月～15歳8か月）であった。視神経低形成、透明中隔欠損、内分泌異常の3徴候がそろっているものは15例（37.5%）で、眼と神経症状が16例（40.0%）、眼と内分泌症状が8例（20.0%）、検眼鏡的な視神経低形成を伴わないものが1例（2.5%）であった。透明中隔欠損を伴わない12例のうち、2例は脳梁欠損であった。透明中隔の有無で眼科初診時期、診断時期、視力障害の重症度やその他の症状に有意差は見られなかった。

D. 考察

新規登録症例4例中SODの指定難病診断基準に合致する症例は3例であった。ただし、うち1例は全前脳胞症を併発しており、疾患重症度および病態を考えると、全前脳胞症としての疾患登録が望ましいケースであった。また、1歳で内分泌症状はまだみられないものの、脳梁欠損と視神経萎縮を呈し、4例中もっともSODの中核群に位置すると考えられた症例は、海外で診断されて紹介された。指定難病の診断基準は、

海外での報告も参考にして作成されており、国際的にも大きな齟齬はないと考えられる。

4例中、透明中隔欠損を示す例はなかった。病名に基づき以前は透明中隔欠損を重視して診断されていたが、透明中隔欠損が必須ではない診断基準の概念が理解され始めたと考えられる。

眼科診療の調査では、SODでは視神経低形成がほぼ必発であること、視力および全身所見の重症度が多彩であることが再確認された。全身症状の明らかでない視神経低形成症例であっても、将来、知的障害や内分泌障害が出現する可能性を考慮して小児科医による全身検査を行うのが妥当であると考えられる。一方、重篤な発達遅延を伴う症例や、片眼のみの視力障害や視力障害が軽症な症例は、小児科医から眼科への紹介が遅れる可能性がある。眼科医、小児神経科、小児内分泌科で連携した診療を行う必要がある。本調査では29歳で診断された例があり、成人例でも本疾患を念頭に診療を行う必要がある。

E. 結論

SODの診断基準は浸透してきたが、まだ正確に診断されていない症例が存在する。SODの臨床像の組み合わせはさまざまであり、眼科、小児神経科、小児内分泌科の連携が重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- [1] 佐藤美保、加藤光広、田島敏広、川村孝、仁科幸子、根岸貴志、柿原寛子、初川嘉一、松村望、三木淳司、寺井朋子、横山利幸、森田由香、三原美晴、野村耕治、富田香、林思音、磯貝正智、堀田喜裕：中隔視神経異形成症の眼科診療に関する研究。眼科臨床紀要 11(5), 2018 印刷中
- [2] Y. Negishi, F. Miya, A. Hattori, Y. Johmura, M. Nakagawa, N. Ando, I. Hori, T. Togawa, K. Aoyama, K. Ohashi, S. Fukumura, S. Mizuno, A. Umemura, Y. Kishimoto, N. Okamoto, M. Kato, T. Tsunoda, M. Yamasaki, Y. Kanemura, K. Kosaki, M. Nakanishi, and S. Saitoh, "A combination of genetic and biochemical analyses for the diagnosis of PI3K-AKT-mTOR pathway-associated megalencephaly," *BMC Med Genet*, vol. 18, no. 1, pp. 4, Jan 13, 2017.

- [3] K. Kato, F. Miya, I. Hori, D. Ieda, K. Ohashi, Y. Negishi, A. Hattori, N. Okamoto, M. Kato, T. Tsunoda, M. Yamasaki, Y. Kanemura, K. Kosaki, and S. Saitoh, "A novel missense mutation in the HECT domain of NEDD4L identified in a girl with periventricular nodular heterotopia, polymicrogyria and cleft palate," *J Hum Genet*, vol. 62, no. 9, pp. 861-863, Sep, 2017.
- [4] I. Hori, T. Otomo, M. Nakashima, F. Miya, Y. Negishi, H. Shiraiishi, Y. Nonoda, S. Magara, J. Tohyama, N. Okamoto, T. Kumagai, K. Shimoda, Y. Yukitake, D. Kajikawa, T. Morio, A. Hattori, M. Nakagawa, N. Ando, I. Nishino, M. Kato, T. Tsunoda, H. Saitsu, Y. Kanemura, M. Yamasaki, K. Kosaki, N. Matsumoto, T. Yoshimori, and S. Saitoh, "Defects in autophagosome-lysosome fusion underlie Vici syndrome, a neurodevelopmental disorder with multisystem involvement," *Sci Rep*, vol. 7, no. 1, pp. 3552, Jun 14, 2017.
- [5] N. Okamoto, F. Miya, Y. Hatsukawa, Y. Suzuki, K. Kawato, Y. Yamamoto, T. Tsunoda, M. Kato, S. Saitoh, M. Yamasaki, Y. Kanemura, and K. Kosaki, "Siblings with optic neuropathy and RTN4IP1 mutation," *J Hum Genet*, vol. 62, no. 10, pp. 927-929, Oct, 2017.
2. 学会発表
1. Mitsuhiro Kato: The Genetic Bases of cortical development and its disorders. The 14th Asian & Oceanian Congress of Child Neurology (AOCCN 2017): Fukuoka, Japan, May 11-14, 2017 (invited lecture)
 2. 加藤光広: 新生児科医が知っておきたい脳の発生と脳形成異常. 第53回日本周産期・新生児医学会学術集会: 横浜 2017年7月18日
 3. 加藤光広, 佐藤美保, 田島敏広, 川村孝: 中隔視神経異形成症の実態調査と診断基準・重症度分類の作成に関する研究. 第59回日本小児神経学会学術集会(共同研究支援委員会主催セミナー): 大阪 2017年6月15日
 4. 佐藤美保, 加藤光広, 田島敏広, 川村孝: 中隔視神経異形成症の眼科診療に関する研究. 第42回日本小児眼科学会総会: 金沢 2017年6月16-17日
 5. 加藤光広: 大脳形成にかかわる遺伝子の異常と画像診断 up-to-date. 第12回小児神経放射線研究会: 京都 2017年11月24日
 6. 加藤光広: 脳発生障害の分子病態と構造異常. 第29回臨床MR脳機能研究会: 東京 2017年4月8日
 7. 小林梢, 北條彰, 加藤光広: 完全脳梁欠損と皮質形成異常を伴う Epileptic spasms without hypsarrhythmia の1例. 第3回城南小児神経懇話会: 東京 2017年11月1日
 8. 加藤光広: 脳形成異常の基礎と臨床: 分子標的治療の実現に向けて. 2017年滑脳症親の会定例会: 大阪 2017年6月17日
 9. 加藤光広: 大脳発生障害の基礎と臨床の架け橋. 愛知県心身障害者コロニーセミナー: 春日井 2017年1月6日
3. 書籍
1. 加藤光広: 脳・脊髄形成異常、皮質形成異常、Dandy-Walker 奇形、Chiari 奇形、二分脊椎. 遠藤文夫編 最新ガイドライン準拠小児科診断・治療指針改訂第2版. 中山書店, 東京, 803-807, 2017
 2. 加藤光広: 皮質形成異常とてんかん. 日本てんかん学会編 稀少てんかんの診療指標. 診断と治療社, 東京, 16-19, 2017
- 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