

染色体微細欠失重複症候の包括的ケアの検討

研究分担者 大橋博文・埼玉県立小児医療センター遺伝科科長

研究要旨

本研究班の目標は、主としてマイクロアレイ染色体検査で診断される微細欠失重複症候群の包括的診療体制構築を目指すことであり、特に成人期への移行が大きなテーマである。本分担研究者は、包括的ケアの一環として微細欠失重複症候群を含む先天異常症候群の集団外来を活用して、医療サイドからの情報提供とともに患者・家族間での交流（年長者が経験したことなどの生活に根ざした情報の共有とピアカウンセリング）を進めてきた。本年度は微細欠失重複を原因としてもちうる多くの疾患を含んだ13疾患（ルビンシュタイン・タイビ症候群、ピット・ホプキンス症候群、カブキ症候群、アンジェルマン症候群、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、ラッセル・シルバー症候群、コフィン・ローリー症候群、ウィリアムズ症候群、スミス・マゲニス症候群、ソトス症候群、ヌーナン症候群）の集団外来を開催した。参加家族総数は152家族、そのうち県外からの参加者が58家族あった。さらに、これらの集団外来を軸の1つとした先天異常症候群（染色体微細欠失重複症候群）の診療の質の向上のために、希少疾患の包括的支援の先進的取り組みがなされているノルウェー国の希少疾患センターの視察を行った。視察施設は、ノルウェーの希少疾患センターのうちの最大で唯一宿泊施設をもつ施設である「Frambu」とオスロ大学希少疾患リソースセンター、ならびに成人期の教育施設として、オスロ成人教育センターニーダレン校にも立ち寄った。日本には成人期にはこのような特別支援教育機関は存在しないが、その必要性を痛感した。情報の中央化と実践の脱中央化、すなわち、センター機能として、必要十分な情報を保持しつつ（中央化）、それを地域で実践できるように支援する（脱中央化）ことである。そのためには、情報を専門に担当するスタッフの存在が極めて重要と考えられた。

研究協力者

清水 健司（埼玉県立小児医療センター遺伝科）

大場 大樹（埼玉県立小児医療センター遺伝科）

渡辺 基子（埼玉県立小児医療センター遺伝科）

金子実基子（埼玉県立小児医療センター遺伝科）

A. 研究目的

染色体微細欠失重複症候群を含む先天異常症候群は基本的に希少疾患である。希少疾患をもつ患者と家族は、疾患情報に乏しくまた同じ疾患をもつ家族と交流することも難しいこともあり、深刻な不安と孤独を感じていることが指摘されている。また、成人期移行にあたっては成人期での生活の情報を知ることにも極めて重要であるが、その情報を得る機会には乏しい。当センターでは様々な先天異常症候群（染色体微細欠失重複症候群を多く含む）を対象とした集団外来に取り組んできた。そこでは、医療サイドからの情報提供とともに、まだ限られた年齢帯までではあるが年長者が経験してきた生活に根ざした情報も得られる場となっている。本年度の分担研究として、先天異常症候群の集団外来の開催の推進とともに、先進的な取り組みのあるノルウェーの希少疾患センターの実際の現地視察も行い、今後の我が国での患者家族の包括的支援に資することを目的とした。

B. 研究方法

1. 先天異常症候群集団外来の推進

平成30年4月～同年12月までの間に、13疾患（ルビンシュタイン・タイビ症候群、ピット・ホプキンス症候群、カブキ症候群、アンジェルマン症候群、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、ラッセル・シルバー症候群、コフィン・ローリー症候群、ウィリアムズ症候群、スミス・マゲニス症候群、ソト

ス症候群、ヌーナン症候群）の集団外来を開催した。

2. ノルウェー希少疾患センター視察

平成31年2月下旬に7日（現地5日）間のノルウェー希少疾患センター視察を行った。視察施設は、Frambu希少疾患センター、オスロ大学希少疾患センターである。さらに、成人期の教育施設として、オスロ成人教育センターニーダレン校にも立ち寄った。視察にあたっては、前述の当分担研究者の所属施設で推進している先天異常症候群集団外来の質の向上に資するために、事前に質問事項を整理して視察に臨んだ。

C. 研究結果

1. 先天異常症候群集団外来の推進

参加家族総数は152家族、そのうち県外からの参加者が58家族あった。最多参加家族数は20家族（カブキ症候群）、最小は2家族（コフィン・ローリー症候群）であり、もともと遠方からの参加者は、北海道（カブキ症候群）と九州（スミス・マゲニス症候群）からであった。情報提供のテーマとしては、疾患概要と健康管理7回、疾患特異的合併症関係2回、社会福祉制度1回、栄養1回、作業療法1回、家族会（年長者の患者様を持つお母様）からのお話し1回、であった。

集団外来後のアンケート調査（回収率54%）では、研修会に参加してよかった98%、交流会に参加してよかった97%であった。情報（医療ならびに生活に関する）が得られ見通しが持てたこと、安心感、希望、子育てに自信

表1. 2018年度 先天異常症候群集団外来

疾患	テーマ	参加家族	うち県外
ルピンシュタイン・テイピ症候群	疾患概要と健康管理	10	3
ピット・ホプキンス症候群	疾患概要と健康管理	6	4
カブキ症候群	社会福祉制度について(MSW)	20	14
アンジェルマン症候群	疾患概要と健康管理	10	1
22q11.2欠失症候群	22 Hurt Clubの活動について(家族会)	12	0
9p重複/9トリソミーモザイク	疾患概要と健康管理	12	4
プラダー・ウィリー症候群	味覚体験～変化するうま味を感じてみよう～(栄養部)	13	6
ラッセル・シルバー症候群	疾患概要と健康管理	10	5
コフィン・ローリー症候群	疾患概要と健康管理	2	1
ウィリアムズ症候群	ウィリアムズ症候群の心血管疾患について(循環器)	19	7
スミス・マゲニス症候群	疾患概要と健康管理	8	4
ソトス症候群	作業療法の視点からみたソトス症候群の発達(幼少期を中心に)(作業療法)	13	6
ヌーナン症候群	低身長と成長ホルモン治療について(代謝内分泌科)	17	3
合計		152	58

が持てたこと、の感想が多かった。一方、課題としては現実を直視することとなり不安・衝撃があった、個人差が大きいと感じた、などもあった。

2. ノルウェー希少疾患センター視察

1) 視察施設

a) Frambu希少疾患センター

Frambuはノルウェーに存在する希少疾患センターのうち最大のもので唯一宿泊施設をもつ施設である。Frambuでは100を超える希少疾患についての情報センターとして機能していた。支援のスタイルとしては、疾患情報の提供(面談、電話、e-mail、テレビ会議等)、家族同士の交流、地域医療・福祉のスタッフとの連携推進、“コース”の実施(宿泊コース、夏季キャンプ)があった。15q13.3欠失症候群の宿泊型患者家族研修コース見学を含め、希少疾患に関する(医学、心理、教育、療育専門家チームによる)包括的支援の実践を見学

した。特に情報センターとして機能をする上で、ジャーナリスト、司書、メディア(Web、ビデオ)担当のスタッフがいることは特筆すべきであった。

b) オスロ大学希少疾患センター

遺伝科医師、看護師、心理士、カウンセラー、ソーシャルワーカー、(博士課程)研究者からのレクチャーを受け、センターが果たしている機能(情報リソース、遠隔支援を含めて)に関する情報を得た。血友病患者の現地支援、頭部顔面奇形の専門チームの活動、ハンチントン舞踏病患者(発症リスクのある者を含め)への支援、フェニルケトン尿症のチーム医療などである。このセンターでは治療などの直接介入は担当せず、情報センターとしてそれぞれの地域での希少疾患患者・家族の支援をサポートしている(情報センターとしての中央化、診療実践としての脱中央化)。センターでは電話による相談も受け付けてお

り、年間4000件に及ぶ相談があるという。また、地域支援として患者さん100人には訪問による支援も行なっている。

c) オスロ成人教育センターニーダレン校

日本には存在しない成人期の教育施設であり、知的障害や脳性麻痺などに対応した教科学習や職業訓練、また視覚障害や言語障害に対応した訓練、パソコンや福祉機器の利用についての学習や、移民のためのノルウェー語学習などに対しての教育支援がなされていた。支援の必要性について当局に申請を行い承認を得ることで3年間の教育が受けられる。継続支援の必要性があれば、新たに継続申請が可能とのことであった。

2) 視察での質問事項と回答

a) “コース”対象者のリクルートについて

【質問】 コースはどのように案内しているか。ホームページか、連携医療機関への通知か。

《回答》 ホームページ上で案内している。申込書もホームページからダウンロード可能である。連携のある他施設の医師や心理士等から紹介されることもある。

【質問】 申し込みの手続きはどのような方法か。ホームページか、郵送か。

《回答》 コースの2週間前までに申込書を郵送する。メールや電話で質問をすることもできる。

【質問】 対象者の要件にはどのようなものがあるか。診断の担保は医師からの紹介状によ

って行うか。事前にどのような情報を集めているのか。

《回答》 参加にあたり、医師の診断がなされていることは必須である。申込書にて、本人や家族の下記を含む基本となる情報を集めている。

- ・個人情報（名前、住所、性別、診断、診断の時期）

- ・日常生活の状況（身体面、栄養面、他健康関連、学習面、集中力、眼、耳、情動、社会性）

- ・必要な援助と参加にあたり用意できるもの（移動手段、コミュニケーション、呼吸など）

- ・コースへの期待と取り上げてほしい課題

- ・特記事項（食事、通訳など）

- ・過去の参加（無／有：有の場合はコースやキャンプ名）

- ・過去の参加非承認歴（無／有：有の場合は詳細）

- ・関係者情報（母親、父親、同胞、他）

- ・主治医と連絡先（住所、電話番号）

- ・病院と診療科、連絡先氏名

- ・情報を上記施設から得ることの同意

- ・専門家などの配置希望（希望の場合には別途様式必要）

- ・初回登録時には診断を確定する診断書

- ・遺伝学的検査結果があれば添付

b) 今回開催のコース（15q13.3欠失症候群）について

【質問】 5日間のプログラムはどのような構成になっているのか。

《回答》コースは、診断と関連する情報の提供とともに、同じ診断を受けた患者家族同士の交流を促すことで、患者家族の専門知識を強化することを目指している。15q13.3欠失症候群のコース期間に我々が受けることができたプログラムは、オスロ大学の臨床遺伝専門医と遺伝カウンセラーによる、疾患や遺伝についての講義と、Frambuの教育担当の専門家による講義であった。それらは、親を主な対象としたプログラムであった。

[注：視察したコースの疾患は近年概念が確立された染色体微細欠失症候群であり、浸透率が必ずしも高くない（染色体異常があっても無症状の場合もある。すなわち、患者さんの親が同じ異常をもつことも稀ではない）など、理解が難しい疾患でもある。この疾患を取り上げたこと自体Frambuのコースとしてもチャレンジであったと思われる。オスロ大学の遺伝カウンセラーと遺伝科医師からは遺伝学の基礎からかなり専門的な内容（欠失領域に含まれるどの遺伝子が疾患の主症状の原因であるかの解明など）も提供され、その後教育専門家からの具体的に患者支援法などの講義がなされていた。このコースを通して作成されたコンテンツならびに患者・家族情報を広く情報資源としての活用につなげていく意図があることが理解された]

【質問】 プログラム構成にあたってのポイントは何か。

《回答》コースのプログラムで講義を担当する専門家を割り当てるコーディネーターは、人数が少ない疾患に対して、そのためにコー

スを開催するという、資源をどう割り当てるのかというバランスを大切にしている。

【質問】 本人や同胞も参加しているのか。参加している場合、コースの間どのように過ごしているのか。保育があるのか。ある場合、保育における取り組みはあるのか。

《回答》学校教育をコース参加の間に受けることができるようになっていたため、本人や同胞もコースに参加していた。本人のみ、あるいは同胞のみ、また本人と同胞との合同のアクティビティなどが行われる。年齢が離れないように5~7人のグループとしている。施設内には厨房もあり、宿泊もできるようになっている。

【質問】 コース最初のアイスブレイキングではどのようなことが行われているか。

《回答》例えば、本人を対象としたプログラムの際は、エクササイズでアイスブレイキングを行うなどしている。

【質問】 イベント的な特別なグッズを用いたりしているか。

《回答》施設には、プールや体育館、ロッククライミングなどが設備されていた。また、電子ゲームの部屋もあった。また、イベントで使用されると思われる衣裳部屋もあった。

【質問】 患者家族のコミュニケーションを促進する技術としてどのような方法を用いているのか。

《回答》疾患の重症度、年齢、診断後の時期の違いに対する配慮はどのようにしているか。
[注：ある程度年齢グループを分けたプログラムを組んでいた。告知については、年齢が低い子はまだ伝えられておらず、15～23歳グループは全員伝えられていた。]

c) コース全般について

【質問】対象疾患とその内容はどのように選んでいるのか。

これまでは大きなグループだったものが、新しい疾患がどんどん見つかることで、別々の疾患に分かれて行ってしまうことが、今後のFrambuの課題である。[注：希少疾患：ノルウェーで500人以下の患者数の疾患]

【質問】両親などの養育者を対象にしたプログラムにはどのようなものがあるか。

《回答》子どもの母親を対象としたコースは、1960年代から提供されている。例えば、プログラムの中の、遺伝についての講義は、親のみで子どもは参加しない。親は、大学病院の遺伝診療科で情報提供を受けてから参加している。教育担当者が行うグループの面談は、事前にテーマは決めないで行い、その時にでた話題について話し合っている。[注：コース2日目のScientific Dayでは、後半の特別支援教育の教師の講義で親御さんからの質問が極めて多くなった。教育については親の関心が高いと思われた]

【質問】本人が主体的に参加できるプログラムにはどのようなものがあるか。

《回答》例えば、教育担当者は、疾患をもつ子どもに自分の疾患のことを知ってもらおう試みを行っている。今回のコースでは、15歳から23歳までの本人4名に対し、面談が行われた。グループで実施したが、希望があれば個別面談も可能である。遺伝子や染色体などの基本的なことについて、何がこれから生じるのかなどについて、伝えている。

子どもには、悩みを自由に話せる場を提供する。親には、そこで話題になったテーマについては伝えるが、子どもが語った内容は伝えない。危険な状態がある場合に、子どもの了解を得た上で親に伝える。面談で疾患名を初めて知るようなことがないように、第一には親から診断が伝えられるように配慮している。面談には様々な専門家が関わる。「どうしてここにお母さんやお父さんは君を連れてきたんだと思う？」といった質問を皮切りに、診断の話につなげていくこともある。

小学生年代のグループでは、診断をめぐる考え、気持ちなどを文章や絵でまとめさせ、それを持ち帰ってもらって、家族と話し合ってもらっている。

【質問】同胞が主体的に参加できるプログラムにはどのようなものがあるか。

《回答》同胞にとって、疾患のある兄弟がいることは心を豊かにするが、チャレンジもある。同胞は、精神疾患になる確率が高まるという報告もあり、疾患についての知識をもつことは重要である。心理士でオスロ大学の研究者でもある専門家が、同胞のためのプログラムを開発し、現在実践研究中である。親子

のコミュニケーションを促進したり同胞の心理的ストレスを軽減したりすることを目的としたプログラムとなっている。

[注：2018年には同胞の支援に関する法律が制定されている]

【質問】 祖父母などの養育者を対象にしたプログラムにはどのようなものがあるか。

《回答》 今年には祖父母を対象としたコースが開催される。祖父母の支援も一部の家庭にとっては重要となるため、祖父母の理解を促す試みが行われている。

【質問】 教育などの支援者を対象にしたプログラムにはどのようなものがあるか。

《回答》 年間約50～60の専門家のためのコースがある。ネット上のコースもあり、対象者は専門職（学校、幼稚園、医療関係）である。受講者の要求に応じて、どのプログラムから開始するのかわることができる。特に遠隔地に住居がある患者、その関係者に対して、動画やポッドキャストなど、インターネットを最大限駆使したプログラムを提供しようという積極的な取り組みがなされていた。

【質問】 疾患を越えたプログラムはあるか（年齢、就学、就労、本人告知など）。

《回答》 疾患を越えたプログラムを提供している。例えば、早い年齢で診断がつく疾患の年少さんが集まるコースがある。また、症状に関連したコースなどが開催される場合がある。サマーキャンプも実施しており、これは子どもだけの参加となる。サマーキャンプに

は、疾患を越えた違う年齢の子ども同士が参加する。毎年人気があり、定員以上の申込みがある。同じ疾患を持つ人と出会う貴重な場となっている。

【質問】 どのような職種のスタッフが携わっているのか。それぞれの役割、関わり方は。

《回答》 コースに携わるスタッフは、全員専門家であった。医師、看護師、心理士、作業療法士、理学療法士、栄養士、ソーシャルワーカー、教育者、保育者などから構成される。他にFrambuのスタッフとして、研究職やセンター管理（清掃など）の職員もいるが、どの職員も対等に働いている。また、マルチメディアの教材を作成する資格をもつ、アニメーションを作成することができるスタッフもいる。現在は75名が勤務しており、その約半数が医療関係である。今回の視察では、施設長、教育長、専門家のコーディネーター（資源の割り当てを行う）、小児科医、心理士、コミュニケーションアドバイザー（メディア関係を専門に行う）との面談を行った。

【質問】 スタッフの研修として、どのようなことが行われているのか。

《回答》 Frambuではスタッフのための研修を行うというよりは、スタッフは専門家として配属されており、各々の専門性が尊重されていた。

【質問】 人的リソースの経済的背景は。

《回答》 人件費は、厚生省の希少疾患に関する国の予算が充てられている。

【質問】心理士はノルウェーではどのような背景で、施設内でどのような仕事をしているか。

《回答》Clinical Psychologistは6年間の教育課程の後、分野ごとの5年の専門課程が別にある。活動の現場としては、病院、自治体、教育、また、広告関係など絵で働くものもある。

【質問】遺伝カウンセラーはノルウェーではどのような背景で、施設内でどのような仕事をしているか。

《回答》遺伝カウンセラーは、修士課程のコースで学ぶ。現在ノルウェー内には50名ほどの遺伝カウンセラーがいる。Frambuでは遺伝カウンセラーは勤務していない。遺伝カウンセラーは、通常、遺伝学的検査を実施する病院で遺伝カウンセリングを提供している。今回のコースでは、オスロ大学病院の遺伝カウンセラーが、患者家族に対して遺伝についての講義を行っていた。

d) その他の取組み

【質問】研究の取組について。

《回答》プロジェクトや個人の助成金を獲得し、研究を行っている。例えば、心理士は、オスロ大学の教員でもあり、他の組織と共同して、同胞のためのプログラム開発に関する研究を実施している。

【質問】コース開催を通じて疾患情報（患児の医療、療育、生活）収集などがあるか。それをどのようにフィードバックしているのか。

ホームページにアップする場合、注意点はあ
るか。

《回答》ネット上には、一般に公開しても問題を起こさない内容、役に立つ情報を提供している。利用者が自分の話を伝える内容もある。その場合、語りたい内容を語ってもらうが、第三者に関係することは削除している。プライバシーに注意し、必ず書面による同意をとる。撤回もできるようにしているが、これまでに撤回をした人はいない。

【質問】コース実践はイベントであるが、どのように継続的支援に活かしているのか。

《回答》登録システムがあり、生涯にわたって、赤ちゃんから高齢者まで、サービスを受けることができる。講習会に来られない人にも情報を提供する。

【質問】個別対応についてはどのように考え、どのようなことを行っているのか。

《回答》個別対応も希望があれば実施している。コース中にも、個別に面談することもできる。面談で個人的な内容がでた場合、専門職と一緒に話すことを勧めることもある。

【質問】他の機関との連携はどのようにしているか。

《回答》ノルウェー国内に、家族支援を行う施設が9施設ある。また、遺伝学的検査を提供する病院が5施設ある。それらの医療機関との連携を行っている。また、教育機関に対する支援も行っている。教育者に対して情報提供を行うなど、訪問支援を行うなどもしている。

訪問支援としては、授業内容が分かるように子どものアフターケアを行うことも含まれる。家族会に関しては、ノルウェーには、家族会が複数存在するが、Frambu自体は、コース開催にあたって特に家族会と連携はしていない。

【質問】希少疾患センターとしての機能として、どのような情報を活用提供しているのか。

《回答》ノルウェーのどこに住んでいても同じ支援を受けられるように、訪問支援を行ったり、ネット上に情報を提供したりしている。ネットに関しては、専門のスタッフが配属されている。コースはビデオを撮影していて、参加者にパスワードを送り、見るできるようになっている。公開の許可が得られた場合には公開もしている。インターネットサービスは、YouTubeやSoundCloudなどの、既存のサービスを使うことで、経費を削減している。講習会に来られない人にも情報を提供する。重視しているのは、問題を起こさないようなもの、役に立つようなもの。当事者が自分の話を伝える動画もある。当事者は、既にメディアで発言したことがある人にコンタクトを取る。

e) ノルウェーについて

【質問】日本では青年期になるとサポートがなくなっていくが、北欧ではどうなっているのか。ぶつぎりではなく、継続的な支援があるのか。ノルウェーでは、就労は障害者として働いているのか。親亡き後の生活は。年金は。

《回答》ノルウェーでは、18歳を過ぎると親ではなく社会が対応することになる。

【質問】ノルウェーにおける父親と母親の子育ての分担についてはどうなっているのか。

《回答》ノルウェーでは、1970年代に社会体制として男女平等が取り入れられたため、ノルウェーでは、父親も育休を取り、母親と同様に育児に参加することになる。きょうだいのメンタルヘルスと父親のメンタルヘルスとの相関を示唆する調査結果もある。

【質問】コースに参加していない人はどうしているのか。例えば、家から出さないような家族はいないか。そのような家族への参加の促しやフォローはどうしているのか。

《回答》ノルウェーでは、6歳から16歳までは必ず親が学校に行かせ教育を受けさせることになっている。教育機関や心理、リハビリなど複数の機関が各子どもの状況に合わせて話し合う機会も設けており、周囲とつながらないということは考えにくい。コースについては、距離等を理由に参加できないことがあるが、ビデオ会議で参加したり、ネットの講習会を受けたり、訪問カウンセリングを実施したりしている。

【質問】ノルウェーの人は、診断された時、最初どのような気持ちで子どもの違いを受け容れていくのか。社会的な対応が良いと、不安が少ないのか。

《回答》前述したように、ノルウェーでは、18歳を過ぎると親ではなく社会が対応するこ

とになるが、施設ごとによって対応の良し悪しもあり、親が子どもを抱えることもある。出生前診断を受けて診断されたら諦める選択をする人も少なくない。ノルウェーでも、疾患に起因する様々な問題が、親のせいとされることは未だにあり、教育機関も、うまく本人に対応できないことを周りに知られたくない、と隠してしまう場合もあるとのことであった。

【質問】 本人への告知についてどのように考えているのか。

《回答》 個人的な状況に応じて、無理に本人に疾患のことを伝えることはない。第一に親が伝えることを大切にしている。20年前から比べると、伝えてほしいと希望する親が増えてきた。

D. 考察

染色体微細欠失・重複症候群が属する先天異常症候群における包括的診療体制構築に関連する事項として、当研究分担者が所属する小児医療施設を基盤として取り組んでいる先天異常症候群集団外来の仕組みも含めた機能向上に資するために、ノルウェー希少疾患センター視察も踏まえた検討を行った。今後このような希少疾患の包括的診療体制の構築のための重要なキーワードとして、情報の中央化と実践の脱中央化が挙げられると考えた。すなわち、センター機能としては、必要十分な情報を保持しつつ（中央化）、それを地域で実践できるように支援する（脱中央化）こと

である。そのためには、情報を専門に担当するスタッフの存在が極めて重要と考えられた。

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) Guo L, Bertola DR, Takanohashi A, Saito A, Segawa Y, Yokota T, Ishibashi S, Nishida Y, Yamamoto GL, Franco JFDS, Honjo RS, Kim CA, Musso CM, Timmons M, Pizzino A, Taft RJ, Lajoie B, Knight MA, Fischbeck KH, Singleton AB, Ferreira CR, Wang Z, Yan L, Garbern JY, Simsek-Kiper PO, Ohashi H, Robey PG, Boyde A, Matsumoto N, Miyake N, Spranger J, Schiffmann R, Vanderver A, Nishimura G, Passos-Bueno MRDS, Simons C, Ishikawa K, Ikegawa S. Bi-allelic CSF1R Mutations Cause Skeletal Dysplasia of Dysosteosclerosis-Pyle Disease Spectrum and Degenerative Encephalopathy with Brain Malformation. *Am J Hum Genet.* 2019 doi: 10.1016/j.ajhg.2019.03.004. [Epub ahead of print]
- 2) Umeki I, Niihori T, Abe T, Kanno SI, Okamoto N, Mizuno S, Kurosawa K, Nagasaki K, Yoshida M, Ohashi H, Inoue SI, Matsubara Y, Fujiwara I, Kure S, Aoki Y. Delineation of LZTR1 mutation-positive patients with Noonan syndrome and identification of LZTR1 binding to RAF1-PPP1CB complexes. *Hum Genet.* 2019;138(1):21-35
- 3) Motojima T, Fujii K, Ohashi H, Arakawa H. Catathrenia in Pitt-Hopkins syndrome

associated with 18q interstitial deletion.

Pediatr Int. 2018; 60(5):479-481

4) Matsuura R, Hamano SI, Iwamoto T, Shimizu K, Ohashi H. First Patient With Salla Disease Confirmed by Genomic Analysis in Japan. Pediatr Neurol. 2018; 81:52-53

2. 学会発表

1) 診断技術の進歩で変容していく周産期・新生児医療、口頭、大橋博文、第54回日本周産期・新生児医療医学会学術集会、2018.7.8、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

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

特になし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

Smith-Magenis症候群の成人期における医療管理

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

Smith-Magenis症候群は、染色体17p11.2上にマップされるRAI1のハプロ不全により発症する先天奇形症候群である。特徴的な行動特性やてんかん、腫瘍発生などはあるものの、生命予後は比較的良好である。成人期では、衝動的な行動や自傷行動は持続することもあるが、多くの場合は、成人期になると落ち着きを認める。成人移行を視野に入れたSmith-Magenis症候群の医療管理の検討が、症例を中心とした調査により明らかにされることが期待される。

A. 研究目的

Smith-Magenis症候群は、染色体17p11.2上にマップされるRAI1のハプロ不全により発症する先天奇形症候群である。約95%が同領域のde novoの微細欠失を原因とし、5%がシーケンスで明らかにできる変異に由来する。欠失範囲はLow copy repeats (LCR) に挟まれた標準3.7Mbに及ぶ。ときに欠失範囲が17pter側に位置するPMP22を含む例もある（圧迫麻痺性遺伝性ニューロパチー：HNPPを合併）。特徴的な所見は、発達遅滞、特異顔貌、メラトニンのサーカディアンリズム障害による睡眠障害、自傷や特異行動（polyembolokoilamania）などであり、他に低身長、難聴、虹彩などの眼科的異常、側彎、疾患などを合併する。生命予後は比較的良好である。Smith-Magenis症候群に腫瘍発生はほとんど報告例がないが、医療的管理として重要な課題であると考え、当研究グループでは、Smith-Magenis症候群に腫瘍（白血病）を合併した2症例を報告してきた。

Smith-Magenis症候群は、上述のように特徴的な行動特性やてんかん、腫瘍発生などがあるものの、生命予後は比較的良好であることから、成人期の管理も重要である。しかし、成人期の論文記載は極めて限られている。今回、成人移行を視野に入れたSmith-Magenis症候群の医療管理についてまとめた。

B. 研究方法

「Smith-Magenis syndrome」、「Young-adult」などをキーワードとして文献検索を行い、さらに GeneReviews (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1310/>) など、成人期記載のある文献を参考とした。

（倫理面への配慮）
すべての個人情報 は 潜在化させた。

C. 研究結果

青年期：

顔貌の変化が認められる。やや下顎や前額が目立つようになり、眉毛は濃くなり癒合傾向が出てくる。全体としてやや粗な印象が強まることもある。二次性徴は、一般集団と同じタイミング発来はあるが、思春期早発や逆に遅れもある。行動特性としては、思春期とともにややエスカレートすることもあり、睡眠障害は依然として課題の一つである。衝動性は、女性でやや強くなる傾向がある。急激な感情の変化や不安感の高まりは、青年期から成人期にかけての大きな課題の一つである。攻撃的行動も目立つことがある。月経に伴うてんかんもしばしばみられる。異物挿入癖（Polyembolokoilamania）や爪甲損傷癖（onychotillomania）も年齢とともにやや目立つ傾向にある。耳などへの挿入癖は、年齢に関係なくみられるが、鼻、膣、直腸への挿入癖は、成人期になって初めて見られることもある。

成人期：

生命予後に関する情報は限られているが、大きな内臓合併症のない例では、一般集団と違いはない。側彎は増悪することがある。衝動的な行動や自傷行動は持続することもあるが、多くの場合は、成人期になると落ち着きを認める。

D. 考察

今回、成人期の問題や医療管理について文献的検討を行ったが、情報は極めて限られていて、大規模調査はなされていなかった。成人期での落ち着きは記述あるが、具体的な内容は乏しかった。

成人期での「落ち着き」は、推測としては、感情と衝動的行動・自傷行動などの抑制・沈静化を含むが、具体的なグループホームや家庭での対応については、ほとんど情報がなかった。特徴的な血清中のメラトニンの逆転パターンの正常化が、どれくらいの年齢からあるのかも調査された記録はなかった。

こうした背景より、今後は小児例で調査された行動特性や生理学的計測の成人例での検討が課題であると思われる。

E. 結論

Smith-Magenis 症候群の成人期移行を前提として、その行動特性や医療官について文献的考察を加えた。衝動行動や異物挿入癖は改善が期待できるが、パターンが異なり現れる場合もあることが確認された。行動を中心とした症例調査などが今後必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

Kuroda Y, Ohashi I, Naruto T, Ida K, Enomoto Y, Saito T, Nagai JI, Yanagi S, Ueda H, Kurosawa K. Familial total anomalous pulmonary venous return

with 15q11.2 (BP1-BP2) microdeletion. J Hum Genet. 2018 Nov;63(11):1185-1188. doi: 10.1038/s10038-018-0499-7.

Yokoi T, Saito T, Nagai JI, Kurosawa K. 17q21.32-q22 Deletion in a girl with osteogenesis imperfecta, tricho-dento-osseous syndrome, and intellectual disability. Congenit Anom (Kyoto). 2019;59:51-52.

2. 学会発表

黒澤健司 染色体微細構造異常の解析と臨床 第58回日本先天異常学会 2018.7.27-29. 東京

黒澤健司 染色体微細欠失と腫瘍発生 第175回染色体研究会 2018.10.6. 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

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

健康危険情報

該当なし。

染色体微細欠失・重複症候群の診断システムについて

研究分担者 山本 俊至 東京女子医科大学遺伝子医療センターゲノム診療科・教授

研究要旨

研究目的:

染色体の微細欠失や重複は、いわゆるゲノムコピー数変化(copy number variation; CNV)としてよく知られている。微細な染色体欠失や重複などの CNV を効率的に調べる方法として、欧米ではマイクロアレイ染色体検査が普及している。この方法によって、multiple congenital anomalies/ intellectual disability (MCA/ID)患者のうち、およそ 17%程度で何らかの疾患関連 CNV が認められる。ただ、MCA/ID の原因の内訳としては、CNV より、一塩基変化(single nucleotide variant; SNV)が占める割合の方が高く、次世代シーケンサーが普及してきた現在、マイクロアレイ染色体検査による CNV 解析より、次世代シーケンサーによる SNV 解析を優先させる傾向がある。次世代シーケンサーを用いた CNV 解析も一部では行われているため、次世代シーケンサー-first の解析による CNV 同定について検討した。

研究方法:

次世代シーケンサーによる SNV 解析で得られた BAM file を eXome Hidden Markov Model (XHMM)によって解析し、得られたデータをマイクロアレイ染色体検査で確認した。

結果と考察:

発達の遅れと自閉症症状を示す患者において、次世代シーケンサーによる SNV 解析を行ったが有力な病的バリエーションを見出すことができなかった。そこで XHMM 解析を行ったところ、15q14 領域の欠失を示唆する所見が得られた。この所見はマイクロアレイ染色体検査で確認できたが、両親には認められず、de novo 変異であった。欠失範囲には *MEIS* 遺伝子が含まれており、この遺伝子が発達遅滞と自閉症の原因となったことが明らかとなった。

結論:

次世代シーケンサー-first による解析によっても CNV を着実に検出できるようになった。そのため、費用を別に考慮すれば、マイクロアレイ染色体検査による CNV 解析より、次世代シーケンサー-first による解析の方が効率的と考えられる。ただし、XHMM では CNV 範囲の正確な同定や、コピー数の同定を確実に行うことができないため、XHMM で CNV を検出した場合、マイクロアレイ染色体検査による確認が必要である。

A. 研究目的

染色体の微細欠失や重複は、いわゆるゲノムコピー数変化(copy number variation; CNV)としてよく知られている。微細な染色体欠失や重複などの CNV を効率的に調べる方法として、欧米ではマイクロアレイ染色体検査が普及している。この方法によって、

multiple congenital anomalies/ intellectual disability (MCA/ID)患者のうち、およそ 17%程度で何らかの疾患関連 CNV が認められる。ただ、MCA/ID の原因の内訳としては、CNV より、一塩基変化(single nucleotide variant; SNV)が占める割合の方が高く、次

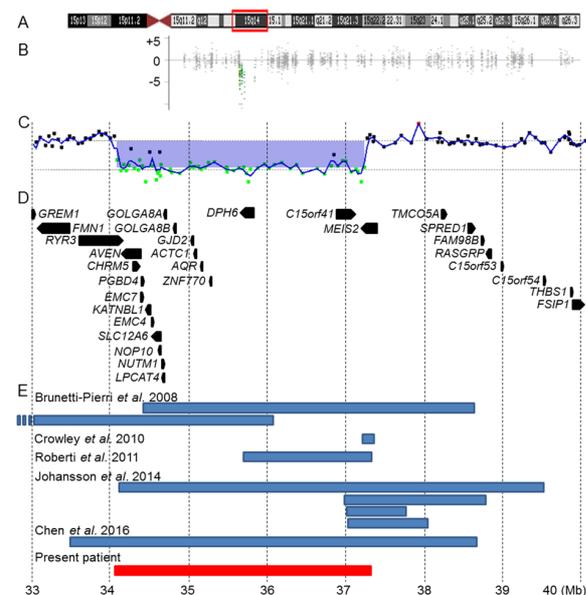
世代シーケンサーが普及してきた現在、マイクロアレイ染色体検査による CNV 解析より、次世代シーケンサーによる SNV 解析を優先させる傾向がある。次世代シーケンサーを用いた CNV 解析も一部では行われているため、次世代シーケンサーfirst の解析による CNV 同定について検討した。

B. 研究方法

次世代シーケンサーによる SNV 解析で得られた BAM file を eXome Hidden Markov Model (XHMM) によって解析し、得られたデータをマイクロアレイ染色体検査で確認した。

なお、本研究は東京女子医科大学における「遺伝子解析に関する倫理審査委員会」で認められた研究の一部として行い、患者あるいはその家族から書面による同意を得て行った。

C. 研究結果



症例は9歳男児。心室中隔欠損による心雑音を示したが、自然閉鎖した。浸出性中

耳炎を繰り返している。20 ヶ月で始歩が見られるなど、発達の遅れが認められた。発達指数は 63 と軽度の知的障害を認める。粘膜下口蓋裂のため構音障害を示す。オーム返しが多く、読字困難あり。思い通りにならない場合、しばしば癇癢を起す。コミュニケーションに問題があり、友人関係を構築できない。これらの症状は自閉症を示唆するものであった。

発達の遅れと自閉症症状の原因を明らかにするために、TruSight One (Illumina)を用いた次世代シーケンスによる SNV 解析を行ったが有力な病的バリエーションを見出すことができなかった。そこで得られた BAM ファイルを用いて XHMM 解析を行ったところ、15q14 領域の欠失を示唆する所見が得られた。この所見はマイクロアレイ染色体検査で確認できたが、両親には認められず、de novo 変異であった。欠失範囲には MEIS2 遺伝子が含まれており、この遺伝子が発達遅滞と自閉症の原因となったことが明らかとなった。

D. 考察

15q14 微細欠失を示す症例は過去に数例報告があり、共通して欠失する領域に MEIS2 が存在している。近年の次世代シーケンスによる解析で、MEIS2 の SNV によって発症した自閉症患者の報告があり、当該遺伝子は原因であることが明らかになっており、本症例は報告と矛盾しない。

E. 結論

次世代シーケンサーfirst による解析によっても 15q14 微細欠失を同定することができた。このことは、次世代シーケンスデータ

の応用によって CNV を着実に検出できることを示唆している。解析費用を別に考慮すれば、マイクロアレイ染色体検査による CNV 解析より、次世代シーケンサー-first による解析の方が効率的と考えられる。ただし、XHMM では CNV 範囲の正確な同定や、コピー数の同定を確実に行うことができないため、XHMM で CNV を検出した場合、マイクロアレイ染色体検査による確認が必要であると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Tsukada I, Shimada S, Shono T, Nishizaki N, Oda H, Suzuki K, Niizuma T, Obinata K, Yamamoto T, Shimizu T. *PRRT2* mutation in a sporadic case of paroxysmal kinesigenic dyskinesia. Juntendo Medical Journal (in press)
2. Nozawa A, Ozeki M, Kawasaki R, Nakama M, Iwata H, Yamamoto T, Fukao T. Identification of homozygous somatic *DICER1* mutation in pleuropulmonary blastoma. J Pediatr Hematol Onc (in press)
3. Imaizumi T, Mogami Y, Okamoto N, Yamamoto-Shimajima K, Yamamoto T. A de novo 1p35.2 microdeletion including *PUM1* identified in a patient with sporadic West syndrome. Congenit Anom (in press)
4. Yanagishita T, Yamamoto-Shimajima K, Nakano S, Sasaki T, Shigematsu H, Imai K, Yamamoto T. Phenotypic features of 1q41q42 microdeletion including *WDR26* and *FBXO28* are clinically recognizable: The first case from Japan. Brain Dev (in press)
5. Yamamoto-Shimajima K, Okamoto N, Matsumura W, Okazaki T, Yamamoto T. Three Japanese patients with 3p13 microdeletions involving *FOXPI*. Brain and Development (in press)
6. Yamamoto-Shimajima K, Kouwaki M, Kawashima Y, Itomi K, Momosaki K, Ozasa S, Okamoto N, Yokochi K, Yamamoto T. Natural histories of patients with Wolf-Hirschhorn syndrome derived from variable chromosomal abnormalities. Congenital Anomalies (in press)
7. Matsuo M, Yamamoto T, Saito K. Long-term natural history of an adult patient with distal 22q11.2 deletion from low copy repeat-D to E. Congenit Anom (Kyoto). (in press)
8. 山本俊至, 山本圭子. マイクロアレイ染色体検査の実際. 遺伝医学 9; 122-127, 2019
9. 山本俊至. 遺伝性腫瘍症候群とその対応. 小児科診療 Up-to-Date 33; 9-12, 2018
10. Imaizumi T, Kumakura A, Yamamoto-Shimajima K, Ondo Y, Yamamoto T. Identification of a rare homozygous *SZT2* variant due to uniparental disomy in a patient with a neurodevelopmental disorder. Intractable & Rare Diseases Research 2018;7:245-250
11. Shimada S, Hirasawa K, Takeshita A, Nakatsukasa H, Yamamoto-Shimajima

- K, Imaizumi T, Nagata S, Yamamoto T. Novel compound heterozygous *EPG5* mutations consisted with a missense mutation and a microduplication in the exon 1 region identified in a Japanese patient with Vici syndrome. *Am J Med Genet* 176; 2803-2807, 2019
12. Babaya N, Noso S, Hiromine Y, Ito H, Taketomo Y, Yamamoto T, Kawabata Y, Ikegami H. Early-Onset Diabetes Mellitus in a Patient With a Chromosome 13q34qter Microdeletion Including IRS2. *J Endocr Soc* 2(10); 1207–1213, 2018
 13. Akizawa Y, Yamamoto T, Tamura K, Kanno T, Takahashi N, Ohki T, Omori T, Tokushige K, Yamamoto M, Saito K. A novel *MLH1* mutation in a Japanese family with Lynch syndrome associated with small bowel cancer. *Hum Genome Var* 5; 13, 2018
 14. Shimada S, Oguni H, Otani Y, Nishikawa A, Ito S, Eto K, Nakazawa T, Yamamoto-Shimajima K, Takanashi J, Nagata S, Yamamoto T. An episode of acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion followed by hemiplegia and intractable epilepsy observed in a patient with a novel frameshift mutation in *HNRNPU*. *Brain Dev* 40; 813-818, 2018
 15. Akaboshi K, Yamamoto T. Interstitial deletion within 7q31.1q31.3 in a woman with mild intellectual disability and schizophrenia. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 14; 1773–1778, 2018
 16. Yamamoto T, Yamamoto-Shimajima K, Ueda Y, Imai K, Takahashi Y, Imagawa E, Miyake N, Matsumoto N. Independent occurrence of de novo HSPD1 and HIP1 variants in brothers with different neurological disorders - leukodystrophy and autism. *Hum Genome Var* 19; 18, 2018
 17. Yamashita K, Seto T, Fukushima S, Fujita K, Hikita N, Yamamoto T, Shintaku H. Evaluation of the relationship between the serum immunoglobulin G2 level and repeated infectious diseases in children. *Osaka City Med J* 64; 19-30, 2018.
 18. Nakayama T, Ishii A, Yoshida T, Nasu H, Shimajima K, Yamamoto T, Kure S, Hirose S. Somatic mosaic deletions involving *SCN1A* cause Dravet syndrome. *Am J Med Genet A* 176; 657-662, 2018
 19. Yamamoto T, Lu Y, Nakamura R, Shimajima K, Kira R. Novel A178P mutation in *SLC16A2* in a patient with Allan-Herndon-Dudley syndrome. *Congenit Anom* 58; 143-144, 2018
2. 著書
 1. 山本俊至. 11p13 欠失症候群(WAGR 症候群). 内分泌症候群 (3 版) IV-その他の内分泌疾患を含めて-. 日本臨床 (別冊) in press
 3. 学会発表
 1. 山本俊至. 【シンポジウム 3 着床前

- 遺伝子スクリーニング：今後の展望】網羅的染色体診断技術の可能性. 第15回日本 A-PART 学術講演会, 2019/03/24, 東京
2. 服部元史, 石塚喜世伸, 藪内智朗, 金子直人, 三浦健一郎, 橋本多恵子, 山本俊至, 張田豊, 佐藤秀則. 臨床・病理・遺伝学的解析に基づく腎移植後 FSGS 再発リスク. 第52回日本臨床腎移植学会, 2019/02/15, 大阪市
 3. 山本圭子, 柳下友映, 村松みゆき, 今泉太一, 山本俊至. 1p36 欠失症候群家族会の活動と本邦における実態. 第41回日本小児遺伝学会学術集会, 2019/01/12, 名古屋
 4. 今泉太一, 山本圭子, 山本俊至. デジタル PCR を用いたアレイ CGH 解析結果の検証. 第41回日本小児遺伝学会学術集会, 2019/01/12, 名古屋
 5. 柳下友映, 山本圭子, 今泉太一, 恩藤由美子, 西恵理子, 岡本伸彦, 永田智, 山本俊至. 15q サブテロメア欠失2症例からの考察. 第41回日本小児遺伝学会学術集会, 2019/01/11, 名古屋
 6. 遠山潤, 小松原孝夫, 小林悠, 眞柄慎一, 放上萌美, 中山有美, 松井亨, 加藤光広, 下島圭子, 山本俊至. 石灰化をともなう多小脳回をきたした Pallister-Killian 症候群. 第41回日本小児遺伝学会学術集会, 2019/01/11, 名古屋
 7. 山本俊至. パイロット試験を経験して(医療者の立場から). 日本産婦人科学会倫理委員会公開シンポジウム【着床前診断-PGT-A 特別臨床研究の概要と今後の展望】, 2018/12/16, 東京
 8. 矢川陽介, 有賀 淳, 山本俊至, 成宮孝祐, 工藤健司, 前田新介, 豊島幸憲, 大杉治司, 山本雅一. ホルマリン固定パラフィン包埋手術標本におけるマイクロサテライト不安定性の測定. 第31回日本バイオセラピー学会学術集会総会, 2018/12/13, 東京
 9. 服部元史, 秋岡祐子, 石塚喜世伸, 藪内智朗, 金子直人, 三浦健一郎, 白井陽子, 谷口洋平, 長澤武, 伴英樹, 高木陽子, 橋本多恵子, 飯田貴也, 山本俊至, 張田豊, 佐藤秀則. 腎移植を受けた小児 FSGS 患者の病因分類および再発リスク評価: 臨床+病理+遺伝学的アプローチ. 第40回日本小児腎不全学会学術集会, 2018/11/09, 宮崎市
 10. Iwasaki Naoko, Toshiyuki Yamamoto, Akagawa Hiroyuki, Ogata Makiko, Saito Kayoko . Screening for mutations in 14 kinds of MODY genes in patients with MODY in Japanese by next generation sequencing. The American Society of Human Genetics 2018 Annual Meeting, 2018/10/18, San Diego (USA)
 11. 山本俊至. 【特別講演】小児神経科医が知っておくべきゲノム医療. 第69回日本小児神経学会関東地方会, 2018/10/13, 東京
 12. 今泉太一, 恩藤由美子, 山本圭子, 山本俊至. デジタル PCR を用いた *MECP2* 遺伝子重複検出法の確立. 日本人類遺伝学会第63回大会, 2018/10/12, 横浜

13. 青木貴子, 小倉浩美, 槍澤大樹, 山根孝久, 山本俊至, 菅野仁. 遺伝子パネルシーケンスにより脱水型遺伝性有口赤血球症(DHSt)と診断し得た一例. 日本人類遺伝学会第 63 回大会, 2018/10/12, 横浜
14. 藤原千代, 竹内絵理子, 檜原幸二, 山本俊至. 自閉症スペクトラム障害と低身長を認めた 19 番環状染色体の一例. 日本人類遺伝学会第 63 回大会, 2018/10/12, 横浜
15. 秋澤叔香, 佐藤祐子, 浦野真理, 菅野俊幸, 山内あけみ, 熊切順, 山本俊至, 小川正樹, 齋藤加代子. 当院における遺伝性乳がん・卵巣がんカウンセリング症例についての後方視的検討と課題. 日本人類遺伝学会第 63 回大会, 2018/10/12, 横浜
16. 赤星恵子, 大野由美子, 松井秀司, 松田光展, 和田恵子, 牧野道子, 椎貴俊秀, 山本俊至. Interstitial deletion of 7q31 in a patient with Schizophrenia. 日本人類遺伝学会第 63 回大会, 2018/10/11, 横浜
17. 山本圭子, 山本俊至. INV-DUP-DEL のほとんどは U-type-exchange による. 日本人類遺伝学会第 63 回大会, 2018/10/11, 横浜
18. 村松みゆき, 今泉太一, 柳下友映, 山本圭子, 岡本伸彦, 山本俊至. OTX2 を含む 14q22.3q23.1 微細欠失を示した両側無眼球症の 1 例. 日本人類遺伝学会第 63 回大会, 2018/10/11, 横浜
19. 山本俊至. シンポジウム 7【着床前診断の現状と問題点】着床前染色体異数性診断の現状と課題. 日本人類遺伝学会第 63 回大会, 2018/10/11, 横浜
20. 白井謙太郎, 渡辺章充, 浦野真理, 佐藤裕子, 松尾真理, 山本俊至. ナンセンス変異による Duchenne 型筋ジストロフィーの遺伝カウンセリングの一例. 日本人類遺伝学会第 63 回大会, 2018/10/11, 横浜
21. 柳下友映, 今泉太一, 山本圭子, 鞆嶋有紀, 岡本伸彦, 山本俊至. 多彩な症状を示す 1q21.1 微細欠失の 4 例. 日本人類遺伝学会第 63 回大会, 2018/10/11, 横浜
22. 柳下友映, 今泉太一, 岡本伸彦, 山本圭子, 山本俊至. USP7 を含む 16p13.2 領域の欠失を示す知的障害の 1 例. 第 58 回日本先天異常学会学術集会, 2018/07/28, 東京
23. 柳下友映, 山本-下島圭子, 西川恵里子, 岡本伸彦, 山本俊至. FMR1 を含む X 染色体微細欠失により過成長と精神運動発達遅滞を来した女児例. 第 42 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会, 2018/06/30, 仙台
24. 中務秀嗣, 平澤恭子, 島田姿野, 竹下暁子, 小國弘量, 山本俊至, 永田 智. 難治性な下痢により体重増加不良が続く重度精神運動発達遅滞症例; EPG5 複合ヘテロ変異による Vici 症候群か? 第 60 回日本小児神経学会学術集会, 2018/06/01, 千葉
25. 柳下友映, 今泉太一, 山本-下島圭子, 北原光, 今井克美, 山本俊至. 高度脳波異常を示した MED13L 変異によるてんかん性脳症の 1 例. 第 60 回日本小児神経学会学術集会, 2018/05/31, 千葉

26. 山本俊至, 山本-下島圭子, 幸脇正典, 鞆嶋有紀, 糸見和也, 百崎謙, 小篠史郎, 岡本伸彦, 横地健治. 4p モノソミー症候群 10 例における遺伝子型・表現型相関解析. 第 60 回日本小児神経学会学術集会, 2018/06/01, 千葉
27. 岩渕恵美, 田中竜太, 塚越隆司, 鈴木竜太郎, 佐藤琢郎, 福島富士子, 泉維昌, 中山純子, 森山伸子, 山本俊至. 成長障害、発達遅滞、てんかんおよび高サイトカイン型急性脳症を来し、網羅的な遺伝子解析で 1q44 欠失が見い出された一例. 第 60 回日本小児神経学会学術集会, 2018/06/01, 千葉
28. 保科孝男, 瀬戸俊之, 藤田賢司, 匹田典克, 佐久間悟, 山本俊至, 新宅治夫. 早期に診断しえた *STXBPI* 遺伝子変異による新生児期発症てんかんの 1 例. 第 60 回日本小児神経学会学術集会, 2018/05/31, 千葉
29. 山本-下島圭子, 松村渉, 岡崎哲也, 前垣義弘, 岡本伸彦, 山本俊至. *FOXPI* を含む 3p13 領域の微細欠失を示した 4 症例における遺伝子型表現型相関解析. 第 60 回日本小児神経学会学術集会, 2018/06/01, 千葉

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

染色体微細欠失重複症候群の包括的診療体制の構築

研究分担者 涌井 敬子 信州大学医学部遺伝医学教室 講師

研究要旨：マイクロアレイ染色体検査でみつかると染色体微細欠失重複症候群を含む稀少疾患のひとつであるWolf-Hirschhorn症候群を中心に、成人期の臨床症状等に関する情報収集を行った。
日本の稀少疾患患者登録システムを充実するために、諸外国の患者登録のひとつである、米国Sanford Researchが推進する“Coordination of Rare Diseases at Sanford (CoRDS) Registry”の取り組みが非常に参考になると考えられた。

A. 研究目的

マイクロアレイ染色体検査でみつかると染色体微細欠失重複症候群の医療水準の向上や患者のQOL向上をめざし、特に成人期治療へのトランジションを充実させるために成人期の臨床情報を収集する。

B. 研究方法

1. Wolf-Hirschhorn症候群患者の成人期の臨床情報の文献検索

Wolf-Hirschhorn症候群患者の成人症例についての文献検索を実施した。

2. “Coordination of Rare Diseases at Sanford (CoRDS) Registry”

稀少疾患患者の登録システムとして先行実施されている、米国のシステム“Rare Disease Patient Registry & Natural History Study”についてwebにて情報収集した。

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

1. Wolf-Hirschhorn症候群患者の成人期の臨床情報（文献検索）

Wolf-Hirschhorn症候群については、Battaglia（イタリア）とCarey（米国）らにより201

5年に更新された、GeneReviews® [Internet]. < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1183/> > の情報が現時点で最も参考になるreviewと考えられる。2008年に発表された両研究者らによる87名の患者についての情報（Am J Med Genet Part C Semin Med Genet. 2008;148C:246-51）が主となっている。

その後、2017年にBlanco-Lago（スペイン）らにより、51名のコホート研究（Rev Neurol. 2017 May 1;64(9):393-400）が報告された。

医療上、本症患者で留意が必要ないけいれんについてはかなりの情報が蓄積されその研究成果が示されている。またフォローアップとして推奨される事項として、血算、腎機能検査、肝超音波検査が挙げられた。肝腫瘍に関して、BattagliaとCareyらが2018年に、成人移行した患者に留意すべき症状としての注意喚起として、改めて7症例のreviewを報告している（Am J Med Genet A. 2018 Nov;176(11):2389-2394）。

わが国においては、本研究班の研究分担者でもある山本らにより、2012年に34名のWolf-Hirschhorn症候群患者の成長に関するデータが、

（J Pediatr Genet. 2012 Mar;1(1):33-7）、清水、涌井らにより、2014年に22名のWolf-Hirschhorn症候群患者の欠失範囲と症状の比較が（Am J Med Genet A. 2014 Mar;164A(3):597-609）、さらに2018年に山本らにより、2名の成人を含む10名の患者の成長に関するデータ（J Pediatr Genet. 2012 Mar;1(1):33-7）が報告されている。

しかしながら、患者家族が求めているである

う成人期の自然歴情報はまだ十分に明らかになっていない。

2. “Coordination of Rare Diseases at Sanford (CoRDS) Registry” について

CoRDS は、Sanford Research が取り組んでいる、7000以上の希少疾患を登録対象とした、患者・家族（未診断患者も含む、保因者も含む）と研究者をつなぐためのnatural history studyで、基本的には患者（あるいは保護者）個人が申請する方式で、2010年から100年計画で開始した登録事業である。2013年からは、Sanford Healthがスポンサーとなって米国NIHのClinical Trialsのひとつにもなっている < <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01793168?cond=NONDISJUNCTION&rank=1> > , “Rare Disease Patient Registry & Natural History Study - Coordination of Rare Diseases at Sanford (CoRDS)”にも組み込まれた。

診断がついていない場合は、lifespan, quality of life, and health risks などの状態で申請できるようにして、適切かどうかを審査して登録している。協力者に患者団体自身も含まれており、申請項目には英語が話せるか、という質問と母国語を入力する項目も設け、世界中の患者をリクルートしている < <https://cordsconnect.sanfordresearch.org/BayaPES/sf/screeningForm?id=SFSFL#> > .

2019年4月時点で以下の患者家族支援団体が参加協力している。

National Ataxia Foundation

International WAGR Syndrome Association

4p- Support Group

ML4 Foundation

Cornelia de Lange Syndrome Foundation

Stickler Involved People

Kawasaki Disease Foundation

Klippel-Feil Syndrome Alliance

Klippel-Feil Syndrome Freedom

Hyperacusis Research Limited

Hypersomnia Foundation

Kabuki Syndrome Network

Kleine-Levin Syndrome Foundation

Leiomyosarcoma Direct Research Foundation

Marinesco-Sjogren Syndrome Support Group

Mucopolidosis Type IV (ML4) Foundation

People with Narcolepsy 4 People with Narcolepsy (PWN4PWN)

Soft Bones Incorporated

American Multiple Endocrine Neoplasia Support

Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Foundation
All Things Kabuki

Wiedemann-Steiner Syndrome Foundation

Breast Implant Victim Advocates

PROS Foundation

American Behcet's Disease Association

そのなかかでも、Wolf-Hirschhorn症候群患者の支援団体：4p- Support Groupは、Careyらの尽力により非常に精力的な活動をしていることが確認された。

D. 考察

わが国で染色体微細欠重複症候群を含む希少疾患患者登録の取り組みが推進されようとしているが、自然歴の情報を構築するにはまだ多くの課題があると考えられた。

多くの疾患について遺伝学的検査による診断法が確立してきたが、それは最近のことであり、Wolf-Hirschhorn症候群はある程度臨床的に診断可能であることもあり古くから疾患単位として確立しており、臨床的診断のみの患者や、従来のG分染法のみで解析精度の低い検査法しか実施できていない患者も含まれている。正確なgenotype-phenotypeの関連については、追加解析も含め情報蓄積が必要である。

また、Wolf-Hirschhorn症候群患者の主な臨床症状は欠失範囲と関係すると考えられるが、同一家系内の3姉妹で大きく異なる転帰をとっている例などからも、欠失範囲だけでは自然歴を説明できない場合があることも示されている。

多くの患者は新生児期～小児期に、診断されているが、検査の実施は小児病院や小児科が主である。各病院内で各患者の情報は蓄積されていても、各患者の臨床症状の推移、転帰、死亡した場合の年齢・原因等を含め、詳細は必ずしもまとまった情報となっていないと考えられる。また、合併症が軽く成人した患者は、医療機関のフォローが途切れている患者もいることが推測され、さらにフォローされていても元々の小児科から内科あるいは福祉施設等へフォローの主体となる機関が変わっている可能性も高く、その移行に伴う情報を含め、データを入手し統合することは容易でないと考えられる。

国際的には計100名以上のWolf-Hirschhorn症候群患者について報告があるとはいえ十分とはいえ、まだまだ患者数を増やした、長期にわたる調査研究が必要であることは明白である。実施体制の構築と長期にわたる運用が必要である。

E. 結論

多くが小児期に診断される稀少疾患について、成人期以降の正確な情報収集は容易でない。今後のわが国の稀少疾患患者登録の推進には、100年計画として企画されている“Rare Disease Patient Registry & Natural History Study - Coordination of Rare Diseases at Sanford (CoRDS)”の取り組みなどを参考にすることが必要と考えた。あるいはそこに参加する取り組みなども考慮してもよいのではないかと考えた。

3. その他 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Maternal Uniparental Disomy for Chromosome 20: Physical and Endocrinological Characteristics of Five Patients. Kawashima S, Nakamura A, 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. J Clin Endocrinol Metab. 103(6):2083-2088,2018

Myelodysplastic syndrome in an infant with constitutional pure duplication 1q41-qter. Morokawa H, Kamiya M, Wakui K, Kobayashi M, Kurata T, Matsuda K, Kawamura R, Kanno H, Fukushima Y, Nakazawa Y, Kosho T. Hum Genome Var. 2018 May 21;5:6.

2. 学会発表

11p13バンドに染色体転座切断点と微細欠失を伴う複雑構造異常を有するが PAX6 遺伝子に病的ゲノムバリエーションを認めない無虹彩症例(口頭発表) 涌井敬子, 内山由理, 羽田 明, 朽方豊夢, 山口智美, 古庄知己, 三宅紀子, 福嶋義光, 松本直通. 日本人類遺伝学会第 63 回大会, 2018.10.10-13, 横浜

KMT5B 遺伝子変異による神経発達症の 3 例. 高野亨子, 福山哲弘, 本林光雄, 細谷まち子, 山口智美, 河村理恵, 涌井敬子, 福嶋義光, 古庄知己 (ポスター), 日本人類遺伝学会第 63 回大会, 2018.10.10-13, 横浜

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし