

先天異常症候群領域における小児慢性特定疾患治療研究事業のあり方 に関する研究

研究分担者：小崎 健次郎（慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター）

研究要旨

平成28年度は、4種の先天異常症候群、ロイス・ディーツ症候群、色素失調症、ハーラマン・ストライフ症候群、カムラティ・エンゲルマン症候群が新たに小児慢性特定疾患として承認された。

平成29年度は、9疾病が、染色体又は遺伝子に変化を伴う症候群として新たに認定された。9疾病の先天異常症候群は、アントレー・ピクスラー症候群、ファイファー症候群、コフィン・シリズ症候群、シンプソン・ゴラピ・ペーメル症候群、スミス・レムリ・オピッツ症候群、メビウス症候群、モワット・ウィルソン症候群、ヤング・シンプソン症候群、VATER症候群である。

成人期ヘトランジション、確定診断のための遺伝子診断の保険化が今後の課題である。

A. 研究目的

先天異常の患者は、単一特定の臓器のみに異常を認める小児と、複数臓器に異常を認める小児に大別される。後者は従来多発奇形症候群 (multiple malformation syndrome) ないし先天異常症候群 (congenital malformation syndrome) と呼ばれていた疾患群である。多発奇形症候群/先天異常症候群については正しく病名診断を行うことによって合併症の発症を予見し、発症の回避ないし症状の軽減が期待できる。一方で、生命の維持に関わる合併症を伴うことも少なくないことから、今般、小児慢性特定疾病リストにおいて新しく大分類病名として加えられることとなった。多発奇形症候群・先天異常症候群の多くで染色体異常や遺伝子変異が原因となっていることから、「染色体又は遺伝子に変化を伴う症候群」という疾患群と呼称することとなった。新規制度下での運用上の問題を洗い出すとともに、成人期の合併症に

ついて検討を行った。

B. 研究方法

日本小児遺伝学会を中心に診断基準、重症度分類について検討を行った。診断基準については臨床診断を中心としつつ、従来から原因遺伝子として知られているものがある場合には遺伝学的検査についても記載に含んだ。実際の運用に際して診療上、問題となった点を抽出した。

(倫理面の配慮)

自施設における診療上の問題点の抽出と、文献的検討にとどまっておらず、特に倫理委員会による承認等は要しない。小児慢性特定疾病登録データを用いた検討については、国立成育医療研究センター倫理審査委員会による倫理審査(受付番号: 1637)による承認済である。

C. 研究結果

平成 28 年度は、「染色体又は遺伝子に変化を伴う症候群」として 4 疾患(群)が認められた。ロイス・ディーツ症候群、色素失調症、ハーラマン・ストライフ症候群、カムラティ・エンゲルマン症候群

平成 29 年度は、「染色体又は遺伝子に変化を伴う症候群」として下記の 9 疾患が認められた。

アントレー・ピクスラー症候群、ファイファー症候群、コフィン・シリス症候群、シンプソン・ゴラビ・ベームル症候群、スミス・レムリ・オピッツ症候群、メピウス症候群、モワット・ウィルソン症候群、ヤング・シンプソン症候群、VATER 症候群

染色体又は遺伝子に変化を伴う症候群において、特に起こりやすい合併症として下記の 5 つの状態もしくは治療状態が考えられる。5 基準のいずれかに該当する場合に小児慢性特定疾患の申請対象となる。

(第 1 基準): 症状として、けいれん発作、意識障害、体温調節異常、骨折または脱臼のうちいずれか一つ以上続く場合

(第 2 基準): 現在の治療で、強心薬、利尿薬、抗不整脈薬、抗血小板薬、抗凝固薬、末梢血管拡張薬、ブロッカーのいずれかが投与されている場合

(第 3 基準): 治療で、呼吸管理(人工呼吸器、気管切開術後、経鼻エアウェイ等の処置を必要とするもの)、酸素療法、胃管・胃瘻・中心静脈栄養等による栄養のうち一つ以上を行う場合

(第 4 基準): 腫瘍等を合併し、組織と部位が明確に診断されている場合。ただし、治療後から 5 年経過した場合は対象としないうが、再発などが認められた場合は、再度対象とする

(第 5 基準): 大動脈瘤破裂の場合、または破裂が予想される場合

D. 考察

平成 28 年度には 4 つの比較的古典的であり頻度の高い疾患について小児慢性特定疾患に認定され、平成 29 年度には 9 疾患が小児慢性特定疾患に認定されたが、他に多くの、発症頻度が高くない先天異常症候群が存在する。これらの疾患に対してどのように行政的なアプローチを行うかが今後の課題である。先天異常症候群については、顔貌等が診断基準に入っており、必ずしも診断されていない患者もいると考えられる。客観的な診断法として遺伝子診断が挙げられるが、公費による遺伝子診断は一般化しておらず、今後の課題である。

さらに、これまでに知られていない先天異常症候群も存在する。たとえば、国内外の未診断疾患プロジェクト等を通じて、新しい先天異常症候群が続々と同定されている。これらの疾患に対して、小児慢性特定疾患の対象となりがたいのが現状である。

E. 結論

先天異常症候群として新たに 13 疾病が小児慢性特定疾患として承認された。成人期ヘトランジション、確定診断のための遺伝子診断の保険化が今後の課題である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Takenouchi T, Kuchikata T, Yoshihashi H, Fujiwara M, Uehara T, Miyama S, Yamada S, Kosaki K. Diagnostic use of Computational Retrotransposon Detection: Successful Definition of Pathogenetic Mechanism in Ciliopathy Phenotype. *Am J Med Genet A*. 2017;173(5):1353-1357.
2. Okamoto N, Miya F, Tsunoda T, Kato M, Saitoh S, Yamasaki M, Kanemura Y, Kosaki K. Novel MCA/ID syndrome with ASH1L mutation. *Am J Med Genet A*. 2017;173(6):1644-1648.
3. Takenouchi T, Miwa T, Sakamoto Y, Sakaguchi Y, Uehara T, Takahashi T, Kosaki K. Further evidence that a blepharophimosis syndrome phenotype is associated with a specific class of mutation in the ADNP gene. *Am J Med Genet A*.

- 2017;173(6):1631-1634.
4. Baynam G, Broley S, Bauskis A, Pachter N, McKenzie F, Townshend S, Slee J, Kiraly-Borri C, Vasudevan A, Hawkins A, Schofield L, Helmholtz P, Palmer R, Kung S, Walker CE, Molster C, Lewis B, Mina K, Beilby J, Pathak G, Poulton C, Groza T, Zankl A, Roscioli T, Dinger ME, Mattick JS, Gahl W, Groft S, Tiff C, Taruscio D, Lasko P, Kosaki K, Wilhelm H, Melegh B, Carapetis J, Jana S, Chaney G, Johns A, Owen PW, Daly F, Weeramanthri T, Dawkins H, Goldblatt J. Initiating an undiagnosed diseases program in the Western Australian public health system. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):83.
 5. Gabriele M, Vulto-van Silfhout AT, Germain PL, Vitriolo A, Kumar R, Douglas E, Haan E, Kosaki K, Takenouchi T, Rauch A, Steindl K, Frengen E, Misceo D, Pedurupillay CRJ, Stromme P, Rosenfeld JA, Shao Y, Craigen WJ, Schaaf CP, Rodriguez-Buritica D, Farach L, Friedman J, Thulin P, McLean SD, Nugent KM, Morton J, Nicholl J, Andrieux J, Stray-Pedersen A, Chambon P, Patrier S, Lynch SA, Kjaergaard S, Tørring PM, Brasch-Andersen C, Ronan A, van Haeringen A, Anderson PJ, Powis Z, Brunner HG, Pfundt R, Schuurs-Hoeijmakers JHM, van Bon BWM, Lelieveld S, Gilissen C, Nillesen WM, Vissers LELM, Gecz J, Koolen DA, Testa G, de Vries BBA. YY1 Haploinsufficiency Causes an Intellectual Disability Syndrome Featuring Transcriptional and Chromatin Dysfunction. *Am J Hum Genet.* 2017;100(6):907-925.
 6. Minatogawa M, Takenouchi T, Tsuyusaki Y, Iwasaki F, Uenara T, Kurosawa K, Kosaki K, Curry CJ. Expansion of the phenotype of Kosaki overgrowth syndrome. *Am J Med Genet A.* 2017;173(9):2422-2427.
 7. Sakaguchi Y, Takenouchi T, Uehara T, Kishi K, Takahashi T, Kosaki K. Co-occurrence of Sturge-Weber syndrome and Klippel-Trenaunay-Weber syndrome phenotype: Consideration of the historical aspect. *Am J Med Genet A.* 2017;173(10):2831-2833.
 8. Enokizono T, Ohto T, Tanaka R, Tanaka M, Suzuki H, Sakai A, Imagawa K, Fukushima H, Iwabuti A, Fukushima T, Sumazaki R, Uehara T, Takenouchi T, Kosaki K. Preaxial polydactyly in an individual with Wiedemann-Steiner Syndrome caused by a novel nonsense mutation in KMT2A. *Am J Med Genet.* 2017;173(10):2821-2825.
 9. Sakaguchi Y, Uehara T, Suzuki H, Kosaki K, Takenouchi T. Truncating mutation in CSNK2B and myoclonic epilepsy. *Human Mutation.* 2017 ; 38(11):1611-12.
 10. Ohto T, Enokizono T, Tanaka R, Tanaka M, Suzuki H, Sakai A, Imagawa K, Fukushima H, Fukushima T, Sumazaki R, Uehara T, Takenouchi T, Kosaki K. A novel BBS10 mutation identified in a patient with Bardet-Biedl syndrome with a violent emotional outbreak. *Hum Genome Var.* 2017;4:17033.
 11. Kimura M, Kohno T, Aizawa Y, Inohara T, Shiraishi Y, Katsumata Y, Egashira T, Fukushima H, Kosaki K, Fukuda K. A Novel SCN5A Mutation Found in a Familial Case of Long QT Syndrome Complicated by Severe Left Ventricular Dysfunction. *Can J Cardiol.* 2017; 33(4):554
 12. Kato K, Miya F, Hori I, Ieda D, Ohashi K, Negishi Y, Hattori A, Okamoto N, Kato M, Tsunoda T, Yamasaki M, Kanemura Y, Kosaki K, Saitoh S. 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.* 2017; 62:861-863.
 13. Hori I, Otomo T, Nakashima M, Miya F, Negishi Y, Shiraishi H, Nonoda Y, Magara S, Tohyama J, Okamoto N, Kumagai T, Shimoda K, Yukitake Y, Kajikawa D, Morio T, Hattori A, Nakagawa M, Ando N, Nishino I, Kato M, Tsunoda T, Saitsu H, Kanemura Y, Yamasaki M, Kosaki K, Matsumoto N, Yoshimori T, Saitoh S. Defects in autophagosome-lysosome fusion underlie Vici syndrome, a neurodevelopmental disorder with multisystem involvement. *Sci Rep.* 2017, 7(1):3552
 14. Okamoto N, Miya F, Hatsukawa Y, Suzuki Y, Kawato K, Yamamoto Y, Tsunoda T, Kato M, Saitoh S, Yamasaki M, Kanemura Y, Kosaki K. Siblings with optic neuropathy and RTN4IP1 mutation. *J Hum Genet.* 2017, 62(10): 927-929
 15. Okamoto N, Tsuchiya Y, Miya F, Tsunoda T, Yamashita K, Borojevich KA, Kato M, Saitoh S, Yamasaki M, Kanemura Y, Kosaki K, Kitagawa D. A novel genetic syndrome with STARD9 mutation and abnormal spindle morphology. *Am J Med Genet A.* 2017 (in press)
 16. Kosaki R, Horikawa R, Fujii E, Kosaki K. Biallelic mutations in LARS2 can cause Perrault syndrome type 2 with neurologic symptoms. *Am J Med Genet.* 2018;176(2):404-408.
 17. Ehara Y, Yamamoto O, Kosaki K, Yoshida Y. Clinical severity in Japanese patients with neurofibromatosis 1 based on DNB classification. *J Dermatol.* 2017;44(11):1262-1267

18. Ehara Y, Yamamoto O, Kosaki K, Yoshida Y.
Natural course and characteristics of
cutaneous neurofibromas in
neurofibromatosis 1. J Dermatol.
2018;45(1):53-57.

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。)

2. 特許取得/実用新案登録/その他
なし/なし/なし