

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

「頭蓋縫合早期癒合症を伴う先天異常症候群の検討」

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(研究所) 遺伝診療科 主任部長・研究所長

研究要旨

令和元年度も関西地区、成育医療施設としての支援機能を継続するとともに、頭蓋縫合の異常とする先天異常症候群等の研究を行った。ウィリアムズ症候群、歌舞伎症候群、ヌーナン症候群などの一般的な先天異常症候群においても頭蓋縫合早期癒合症が重要な合併症であることはすでに報告した。当センターでの最近10年間の臨床遺伝学的検討により、染色体異常症や先天異常症候群について検討を行った結果、様々な疾患で頭蓋縫合早期癒合症を認めた。各種染色体異常や先天異常症候群のフォローを行う場合、頭蓋縫合早期癒合症の合併について注意を払う必要がある。

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

大阪母子医療センター遺伝診療科 西恵理子（副部長）、植田紀美子（副部長）、松田圭子（遺伝カウンセラー）、三島佑子（同）、川戸和美（同）

A. 研究目的

大阪母子医療センターには多数の染色体異常症や遺伝性疾患を有する小児が受診する。臨床遺伝学的診療の中で、染色体異常症や先天異常症候群等の中に頭蓋縫合早期癒合症の合併がしばしばみだされる傾向があることに気づいた。アペール症候群、ファイファー症候群、クルーゾン症候群、Saethre-Chotzen症候群などは頭蓋縫合早期癒合症の合併が主要徴候の症候群である。これら以外にウィリアムズ症候群、ヌーナン症候群などの一般的な先天異常症候群においても頭蓋縫合早期癒合が重要な合併症のひとつであることを報告した（参考文献）。歌舞伎症候群についても平成29年の本研究報告書で報告した。

染色体異常症や先天異常症候群と頭蓋縫合早期癒合症の合併について自験例についてまとめた。

B. 研究方法

最近10年間で大阪母子医療センター遺伝診療科を受診した染色体異常症や先天異常症候群を有する患者で、頭蓋縫合早期癒合症を認めた症例の基礎疾患を検討した。すでに他院で診断されて、紹介された患者も含めた。

基礎疾患の診断は遺伝学的検査を行って確定したものである。頭蓋縫合早期癒合症の診断は頭部CTなどの画像診断をもとにした。

（倫理面への配慮）

遺伝学的検査にあたっては倫理面の配慮をおこなった。

C. 研究結果

頭蓋縫合早期癒合症を認めた患者数を表に記載した。合計54名であった。

表

疾患名	症例数
歌舞伎症候群	11例
ウィリアムズ症候群	10例
CFC症候群	4例
ヌーナン症候群	3例
ダウン症候群	3例
9p-症候群	3例
プラダー・ウィリ症候群	2例
Au-Kline症候群	2例
その他1例のみの症例 合計16例 前頭骨幹端異形成症、KAT6A異常症、 Langer-Giedion症候群など	

アペール症候群、ファイファー症候群、クルーゾン症候群、Saethre-Chotzen症候群など頭蓋縫合早期癒合症を主要徴候とする疾患は表から

除いたが、同期間に21例を経験した。診断は遺伝学的検査で確定したものである。調査時点で診断不明の先天異常症候群も含まれる。

D. 考察

頭蓋癒合の異常とする先天異常症候群等の研究を行った。頭蓋縫合早期癒合症は放置すると頭蓋内圧が亢進し、神経学的異常を呈する可能性がある。知的予後にも影響する。アペール症候群、ファイファー症候群、クルーゾン症候群、Saethre-Chotzen症候群などは頭蓋縫合早期癒合症の合併が主要徴候の症候群であり、調査数から除いたが、今回の調査機関に21例を経験している。ウィリアムズ症候群、歌舞伎症候群、CFC症候群、ヌーナン症候群などの一般的な先天異常症候群の総計は54名（表）であり、早期癒合症候群の2倍以上あった。こうした疾患群においても頭蓋縫合早期癒合が重要な合併症のひとつであることを認めた。

ウィリアムズ症候群についてはUedaらが、頭蓋縫合早期癒合症を8例で合併したことを報告した（参考文献1）。その後も症例数が増えた。脳外科的対応を要する例も含まれた。

CFC症候群やNoonan症候群などいわゆるRASopathiesにおいても頭蓋縫合早期癒合症の合併例が多いことはUedaらが報告した（参考文献2）。

平成29年度の本研究班の報告書で歌舞伎症候群60症例中11例において、頭蓋縫合早期癒合症の合併がみられたことを記載した。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。

今回の10年間の調査でダウン症候群の3例、プラダー・ウィリ症候群の2例で頭蓋縫合早期癒合症がみられた。こうした疾患群では頭囲増加が不良な例や頭蓋形態に異常を認める例では積極的なCT検査が必要と考えられる。他に、9p-症候群では三角頭蓋の合併が多いことは以前から知られているが、3例を経験した。

ヒストン修飾系の疾患やRASopathy関連症候群は頻度が高く、診療において注意が必要であると考えられた。

頭蓋縫合早期癒合症が放置されても知的障害がある場合は症状を訴えることが困難である。他覚的所見が重要となる。染色体異常症や先天異常症候群の診療においては、常に頭部形態、大泉門の大きさ、頭囲発育曲線などに注意を払う必要がある。

ただし、全例が脳神経外科的治療の対象になるだけでなく、外科治療の適応は脳神経外科の判断が必要となる。

E. 結論

各種染色体異常や先天異常症候群では頭蓋縫合早期癒合症は重要な合併症のひとつと考えられる。診察の際に、頭囲や頭部形態に注意する必要がある。

参考文献

1. Ueda K, Yamada J, Takemoto O, Okamoto N. Eight patients with Williams syndrome and craniosynostosis. *Eur J Med Genet*. 2015;58:355-7.
2. Ueda K, Yaoita M, Niihori T, Aoki Y, Okamoto N. Craniosynostosis in patients with RASopathies: Accumulating clinical evidence for expanding the phenotype. *Am J Med Genet A*. 2017;173:2346-2352..

F. 研究発表

1. 論文発表
 - 1) Watanabe H., Higashimoto K., Miyake N., Morita S., Horii T., Kimura M., Suzuki T., Maeda T., Hidaka H., Aoki S., Yatsuki H., Okamoto N., Uemura T., Hatada I., Matsumoto N. and Soejima H. DNA methylation analysis of multiple imprinted DMRs in Sotos syndrome reveals IGF2-DMR0 as a DNA methylation-dependent, P0 promoter-specific enhancer. *FASEB J*. 34. 960-973. 2020.
 - 2) Fiordaliso S. K., Iwata-Otsubo A., Ritter A. L., Quesnel-Vallieres M., Fujiki K., Nishi E., Hancarova M., Miyake N., Morton J. E. V., Lee S., Hackmann K., Bando M., Masuda K., Nakato R., Arakawa M., Bhoj E., Li D., Hakonarson H., Takeda R., Harr M., Keena B., Zackai E. H., Okamoto N., Mizuno S., Ko J. M., Valachova A., Prchalova D., Vlckova M., Pippucci T., Seiler C., Choi M., Matsumoto N., Di Donato N., Barash Y., Sedlacek Z., Shirahige K. and Izumi K. Missense Mutations in NKAP Cause a Disorder of Transcriptional Regulation Characterized by Marfanoid Habitus and Cognitive Impairment. *Am J Hum Genet*. 105. 987-995. 2019.
 - 3) Sekiguchi F., Tsurusaki Y., Okamoto N., Teik K. W., Mizuno S., Suzumura H., Isidor B., Ong W. P., Haniffa M., White S. M., Matsuo M., Saito K., Phadke S., Kosho T., Yap P., Goyal M., Clarke L. A., Sachdev R., McGillivray G., Leventer R. J., Patel C., Yamagata T., Osaka H., Hisaeda Y., Ohashi H., Shimizu K., Nagasaki K., Hamada J., Dateki S., Sato T., Chinen Y., Awaya T., Kato T., Iwanaga K., Kawai M., Matsuoka T., Shimoji Y., Tan T. Y., Kapoor S., Gregersen N., Rossi M.,

- Marie-Laure M., McGregor L., Oishi K., Mehta L., Gillies G., Lockhart P. J., Pope K., Shukla A., Girisha K. M., Abdel-Salam G. M. H., Mowat D., Coman D., Kim O. H., Cordier M. P., Gibson K., Milunsky J., Liebelt J., Cox H., El Chehadah S., Toutain A., Saida K., Aoi H., Minase G., Tsuchida N., Iwama K., Uchiyama Y., Suzuki T., Hamanaka K., Azuma Y., Fujita A., Imagawa E., Koshimizu E., Takata A., Mitsunashi S., Miyatake S., Mizuguchi T., Miyake N. and Matsumoto N. Genetic abnormalities in a large cohort of Coffin-Siris syndrome patients. *J Hum Genet.* 64. 1173-1186. 2019.
- 4) Snijders Blok L., Kleefstra T., Venselaar H., Maas S., Kroes H. Y., Lachmeijer A. M. A., van Gassen K. L. I., Firth H. V., Tomkins S., Bodek S., Study D. D. D., Ounap K., Wojcik M. H., Cunniff C., Bergstrom K., Powis Z., Tang S., Shinde D. N., Au C., Iglesias A. D., Izumi K., Leonard J., Abou Tayoun A., Baker S. W., Tartaglia M., Niceta M., Dentici M. L., Okamoto N., Miyake N., Matsumoto N., Vitobello A., Faivre L., Philippe C., Gilissen C., Wiel L., Pfundt R., Deriziotis P., Brunner H. G. and Fisher S. E. De Novo Variants Disturbing the Transactivation Capacity of POU3F3 Cause a Characteristic Neurodevelopmental Disorder. *Am J Hum Genet.* 105. 403-412. 2019.
- 5) Shoji Y., Ida S., Niihori T., Aoki Y., Okamoto N., Etani Y. and Kawai M. Genotype-phenotype correlation analysis in Japanese patients with Noonan syndrome. *Endocr J.* 66. 983-994. 2019.
- 6) Yamamoto T., Imaizumi T., Yamamoto-Shimajima K., Lu Y., Yanagishita T., Shimada S., Chong P. F., Kira R., Ueda R., Ishiyama A., Takeshita E., Momosaki K., Ozasa S., Akiyama T., Kobayashi K., Oomatsu H., Kitahara H., Yamaguchi T., Imai K., Kurahashi H., Okumura A., Oguni H., Seto T. and Okamoto N. Genomic backgrounds of Japanese patients with undiagnosed neurodevelopmental disorders. *Brain Dev.* 41. 776-782. 2019.
- 7) Raible S. E., Mehta D., Bettale C., Fiordaliso S., Kaur M., Medne L., Rio M., Haan E., White S. M., Cusmano-Ozog K., Nishi E., Guo Y., Wu H., Shi X., Zhao Q., Zhang X., Lei Q., Lu A., He X., Okamoto N., Miyake N., Piccione J., Allen J., Matsumoto N., Pipan M., Krantz I. D. and Izumi K. Clinical and molecular spectrum of CHOPS syndrome. *Am J Med Genet A.* 179. 1126-1138. 2019.
- 8) Okamoto N., Arai H., Onishi T., Mizuguchi T. and Matsumoto N. Intellectual disability and dysmorphic features in male siblings arising from a novel TAF1 mutation. *Congenit Anom (Kyoto).* 60. 40-41. 2020.
- 9) Okamoto N., Takata A., Miyake N. and Matsumoto N. RALA mutation in a patient with autism spectrum disorder and Noonan syndrome-like phenotype. *Congenit Anom (Kyoto).* 59. 195-196. 2019.
- 10) Ueda K., Yanagi K., Kaname T. and Okamoto N. A novel mutation in the GATAD2B gene associated with severe intellectual disability. *Brain Dev.* 41. 276-279. 2019.
2. 学会発表
- 1) Yanagi, K. Minatogawa, M. Takeshita, M. Satou, K. Okamoto N. Matsubara, Y. Kaname, T. Entire structure of MECP2cDNA expressed in a patient with Rett syndrome bearing a large deletion between the exon 4 of MECP2 and the upstream region of IRAK 欧州人類遺伝学会. スウェーデン.ポスター.2019
- 2) Okamoto N., Miya, F. Tsunoda, T. Kato, M. Saitoh, S. Kanemura, Y. Kosaki, K. .Microcephaly and intellectual disability with novel compound heterozygous WARS mutations 欧州人類遺伝学会.スウェーデン.ポスター.2019
- 3) Nishi, E. Uehara, T. Kosaki, K. Okamoto N. The Clinical features of individuals of Hypotonia, ataxia, and delayed development syndrome (HADDs) with recurrent EBF3 mutations 欧州人類遺伝学会.スウェーデン.ポスター.2019
- 4) Nishi, E. Mishima, Y. Kishimoto, Y. Kaname, T. Okamoto N. Clinical features of individual with Birk Barel syndrome. 米国人類遺伝学会. ヒューストン.ポスター.2019
- 5) Hosoki, K. Miyatake, S. Miyake, N. Matsumoto, N. Okamoto N. Rare syndromes with X-linked cerebellar hypoplasia revealed by whole-exome sequencing. 米国人類遺伝学会.ヒューストン.ポスター.2019
- 6) K. Hosoki, S. Miyatake, N. Miyake, N. Matsumoto, N. Okamoto N. Novel SON de novo mutation in a patient with a severe neurodevelopmental disorder. 米国人類遺伝学会.ヒューストン.ポスター.2019
- 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