

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）  
総合研究報告書

京浜地区成育医療施設としての果たす先天異常症候群の支援と課題

黒澤 健司

神奈川県立こども医療センター遺伝科 部長

**研究要旨**

京浜地区の成育医療施設で経験した先天異常症候群の診断と医療管理についてまとめた。1) ヤング・シンプソン症候群の医療管理と非典型例の診断から、先天異常症候群の医療管理の上で重要な症状の多様性を確認した。2) Beare-Stevenson症候群におけるTracheal cartilaginous sleeveは生命予後に深くかかわることを確認した。3) 臨床で用いるマイクロアレイ染色体検査の留意事項をガイドンスとしてまとめ、実臨床で活用されるように広く公開した。先天異常症候群の検査・診断はその予後を向上させるための第1段階として有用である。根本治療は困難ではあるものの、自然歴を念頭にいた医療管理は重要である。地域の中核的役割を果たす成育医療施設の課題としてこうした先天異常症候群の研究の継続は重要である。

**A. 研究目的**

神奈川県立こども医療センターは、年間総出生数が約70,000におよぶ神奈川県の成育医療施設として中核的機能を有している。先天異常の発生頻度は一般に約3%であるが、遺伝的異質性が極めて高く、その病因・診断を明らかにすることは極めて困難である。多くが発生頻度が低いことから診断そのものが極めて専門性を必要とすることがある。診断を明らかにしたのちに、さらに診断に基づく医療管理に結び付けることは中核的機能を果たす成育医療施設として重要な役割でもある。本研究では、こうした京浜地区の成育医療施設で経験した先天異常症候群の診断と医療管理についてまとめた。

**B. 研究方法**

まとめるにあたって、ゲノム解析および分子細胞遺伝学的解析については、施設内解析機器を用い、広く公表されているガイドラインやデータベースを参照した。個別症例においては、診療記録を参考とした。すべての個人情報匿名化して解析を進めた。マイクロアレイ染色体検査のガイドンスを策定するにあたって、関連学会や研究班の支援を仰いだ。

**(倫理面への配慮)**

遺伝学的検査にあたっては、連結可能匿名化により個人情報の取り扱いを厳守した。

**C. 研究結果**

1) ヤング・シンプソン症候群の医療管理と非典型例の診断

パネル解析により新規のKAT6B変異を検出したヤング・シンプソン症候群非典型2症例の医療管理をまとめた。

水腎症が著しい新生児例と自閉傾向が極めて強い成人例の2例を経験した。先天異常症候群の医療管理の上で重要な症状の多様性を確認した。

2) Beare-Stevenson症候群におけるTracheal cartilaginous sleeve

Apert症候群、Crouzon症候群と並んで特徴的なBeare-Stevenson症候群におけるTracheal cartilaginous sleeveの医療管理の注意点をまとめた。定期的な気管の観察や頸椎脱臼の有無が予後に影響を与えることを確認した (Seki et al., 2019)。

3) マイクロアレイ染色体検査のガイドンス

先天異常症候群の診断に有用なマイクロアレイ染色体検査の国内の状況を考慮にしれつつ診療に有用な留意点を、ガイドンスとしてまとめた。

**D. 考察**

1) ヤング・シンプソン症候群の医療管理と非典型例の診断

ヤング・シンプソン症候群非定型例 2 例に対して遺伝子診断を行い、新規の **KAT6B** 変異を検出した。症例 2 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。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。

## 2) Beare-Stevenson症候群におけるTracheal cartilaginous sleeve (TCS)

FGFR2 関連頭蓋骨縫合早期癒合症のなかでも特に Beare-Stevenson 症候群は、TCS 合併率が高く、そのことが予後に影響を与えている可能性が示唆された。

## 3) マイクロアレイ染色体検査のガイダンス

今後、網羅的な遺伝学的検査が主流となる可能性があり、マイクロアレイ染色体検査もその範疇に入る可能性がある。網羅的であるゆえに、多くの留意事項を念頭に入れて実施すべきである。日本の実態に合わせたガイダンスが活用されることが望まれる。

## E. 結論

先天異常症候群の検査・診断はその予後を向上させるための第 1 段階として有用である。根本治療は困難ではあるものの、自然歴を念頭にいた医療管理も重要である。地域の中核的役割を果たす成育医療施設の課題としてこうした先天異常症候群の研究の継続は重要である。

## 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)*, 43130,, 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, 224-227, 2017
- 3) 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, 836-842, 2017
- 4) 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, 429-437, 2017
- 5) Umeki, T. Niihori, T. Abe, S. I. Kanno, N. Okamoto, S. Mizuno, K.Kurosawa, K. Nagasaki, M. Yoshida, H. Ohashi, S. I. Inoue, Y. Matsubara, I. Fujiwara, S. Kure, and Y. Aoki, “Delineation of LZTR1 mutation-positive patients with Noonan syndrome and identification of LZTR1 binding to RAF1-PPP1CB complexes,” *Hum Genet*, vol. 138, no. 1, pp. 21-35, Jan, 2019.
- 6) H. Suzuki, K.Kurosawa, K. Fukuda, K. Ijima, R. Sumazaki, S. Saito, R. Kosaki, A. Hirasawa, Y. Okazaki, K. Imai, T. Matsunaga, T. Iwata, and K. Kosaki, “Japanese pathogenic variant database: DPV,” *Translational Science of Rare Diseases*, vol. 3, no. 3-4, pp. 133-137, 2018.
- 7) T. Uehara, T. Takenouchi, R. Kosaki, K.Kurosawa, S. Mizuno, and K. Kosaki, “Redefining the phenotypic spectrum of de novo heterozygous CDK13 variants: Three patients without cardiac defects,” *Eur J Med Genet*, vol. 61, no. 5, pp. 243-247, May, 2018.
- 8) T. Yokoi, T. Saito, J. I. Nagai, and K.Kurosawa, “17q21.32-q22 Deletion in a girl with osteogenesis imperfecta, tricho-dento-osseous syndrome, and intellectual disability,” *Congenit Anom (Kyoto)*, vol. 59, no. 2, pp. 51-52, Mar, 2019.
- 9) S. Hayashi, T. Yokoi, C. Hatano, Y. Enomoto, Y. Tsurusaki, T. Naruto, M. Kobayashi, H. Ida and K.Kurosawa. Biallelic mutations of EGFR in a compound heterozygous state cause ectodermal dysplasia with severe skin defects and gastrointestinal dysfunction. *Journal.;*5(Issue):11.2018
- 10) T. Yokoi, Y. Enomoto, Y. Tsurusaki, T. Naruto, and K.Kurosawa, “Nonsyndromic intellectual disability with novel heterozygous SCN2A mutation and epilepsy,” *Hum Genome Var*, vol. 5, pp. 20, 2018.
- 11) 黒澤健司, “ヤング・シンプソン症候群,” *新薬と臨牀*, vol. 67, no. 11, 1371-1374, 2018
- 12) K. Matsubara, M. Itoh, K. Shimizu, S. Saito, K. Enomoto, K. Nakabayashi, K. Hata, K.Kurosawa, T. Ogata, M. Fukami, and M. Kagami, “Exploring the unique function of imprinting control centers in the PWS/AS-responsible region: finding from array-based methylation analysis in cases with variously sized microdeletions,” *Clin Epigenetics*, vol. 11, no. 1, pp. 36, Feb 28, 2019.
- 13) 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*, vol. 55, no. 8, pp. 567-570, Aug, 2018.

- 14) H. Murakami, T. Uehara, Y. Tsurusaki, Y. Enomoto, Y. Kuroda, N. Aida, K. Kosaki and K.Kurosawa. Blended phenotype of AP4E1 deficiency and Angelman syndrome caused by paternal isodisomy of chromosome 15. *Brain Dev*;42:289-292.2020
- 15) S. Iwasawa, K. Yanagi, A. Kikuchi, Y. Kobayashi, K. Haginoya, H. Matsumoto, K.Kurosawa, M. Ochiai, Y. Sakai, A. Fujita, N. Miyake, T. Niihori, M. Shirota, R. Funayama, S. Nonoyama, S. Ohga, H. Kawame, K. Nakayama, Y. Aoki, N. Matsumoto, T. Kaname, Y. Matsubara, W. Shoji and S. Kure. Recurrent de novo MAPK8IP3 variants cause neurological phenotypes. *Ann Neurol*;85:927-933.2019
- 16) Y. Kuroda, H. Murakami, T. Yokoi, T. Kumaki, Y. Enomoto, Y. Tsurusaki and K.Kurosawa. Two unrelated girls with intellectual disability associated with a truncating mutation in the PPM1D penultimate exon. *Brain Dev*;41:538-541.2019
- 17) M. Tominaga, T. Saito, M. Masuno, Y. Umeda and K.Kurosawa. Developmental delay and dysmorphic features in a girl with a de novo 5.4 Mb deletion of 13q12.11-q12.13. *Congenit Anom (Kyoto)*;2019
- 18) K. Matsubara, M. Itoh, K. Shimizu, S. Saito, K. Enomoto, K. Nakabayashi, K. Hata, K.Kurosawa, T. Ogata, M. Fukami and M. Kagami. Exploring the unique function of imprinting control centers in the PWS/AS-responsible region: finding from array-based methylation analysis in cases with variously sized microdeletions. *Clin Epigenetics*;11.36.2019
- malformation syndrome. *American Society of Human Genetics* 2017, 2017.10.17-21. Orlando.
- 4) 柗一哉, 石川浩史, 長瀬寛美, 望月昭彦, 西川智子, 鶴崎美徳, 黒澤健司 短肋骨異形成症と内臓錯位症候群を合併した一例 (A case of short-rib dysplasia with heterotaxia) 日本人類遺伝学会第 63 回大会 2018.10.10-13 横浜
- 5) 横井貴之, 榎本友美, 鶴崎美徳, 上原朋子, 小崎健次郎, 黒澤健司 Whole Exome Sequencing で遺伝学的に診断した皮膚症状の乏しい D 群色素性乾皮症 (Xeroderma pigmentosum group D without skin symptoms diagnosed with Whole Exome Sequencing) 日本人類遺伝学会第 63 回大会 2018.10.10-13 横浜
- 6) 池田頌子, 望月昭彦, 長瀬寛美, 西川智子, 村上博昭, 黒田友紀子, 黒澤健司, 石川浩史 胎児超音波にて膀胱の腹腔外脱出を認め, 出生後に Goltz 症候群と診断した 1 例 (Goltz syndrome with omphalocele : A case report.) 日本人類遺伝学会第 63 回大会 2018.10.10-13 横浜
- 1) Kurosawa K, Tominaga M, Saito T, Umeda Y, Masuno M. Developmental delay and dysmorphic features in a girl with a de novo 5.4 Mb deletion of 13q12.11-q12.13. 第 59 回日本先天異常学会 2019.7.27-28. 名古屋
- 2) 西村直人, 榎本友美, 鶴崎美徳, 熊木達郎, 村上博昭, 黒田友紀子, 齋藤敏幸, 升野光雄, 黒澤健司 多発性腫瘍素因を認めた CDC73 を含む 1q31.2q41 構造異常の 1 例 日本人類遺伝学会第 64 回大会 2019.11.6-9 長崎
2. 学会発表
- 1) 横井貴之, 湊川真理, 羽田野ちひろ, 榎本友美, 齋藤敏幸, 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
- 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