

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

「先天異常症候群の新たな表現型の検討及び医療における
患者相互支援事業の実現性の検討」

研究分担者 水野 誠司

愛知県医療療育総合センター発達障害研究所 遺伝子医療研究部 非常勤研究員
愛知県医療療育総合センター中央病院 副院長

研究協力者 稲葉美枝・愛知県医療療育総合センター中央病院 遺伝診療科医長

A. 研究目的

本研究班の分担研究として、中京地区における成育医療施設としてMowat-Wilson症候群をはじめとする各種の先天異常症候群の表現型の解析及びその患者家族を支援する仕組みを構築することを目的とした。

B. 研究方法

当院に通院中の先天異常症候群の患児の中から同一疾患において年齢層及び成長発達特性の類似した症例を抽出し、その遺伝子型と表現型を検討する。

同一の先天異常症候群において年齢や成長発達の特徴、生活上の問題点が類似した症例を複数集めてそれぞれの患者家族の同意を得て、患者交流会を開催する。その患者満足度を後日聞き取り調査する。

（倫理面への配慮）

網羅的遺伝子解析は、「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、及び患者交流会における他の患者への情報提供に際しては親権者である両親に対して説明を行い、同意を得た上で実施した。

C. 研究結果

1. 従来の原因不明とされていた先天異常症候群の患児の中から、全Exome解析でCREBBPの病的バリエントが同定されたが従来の

Rubinstein-Taybi症候群の顔貌を呈さない3例の遺伝子型と表現型を検討した。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。バリエントはいずれもExon 31に位置していた（p.S2063*、p.Q2081*、p.M2053V）。

2. Mowat-Wilson 症候群の身体的特徴の検討、手指の形態について全症例の手指の写真を評価してその共通する特徴を検討した。先細りのない細長い手指と皺の多い柔らかい皮膚が特徴で有り、これらの所見は電顕及びZeb2-cKO マウスにおいても確認されており、本症候群に特異的な所見であり臨床診断の手がかりとなり得る所見であると考えられた。

3. 網羅的遺伝子解析で診断された同一の稀少疾患の患者を対象とした家族相互支援の取り組みを計画し、患者への情報提供、遺伝カウンセリング、リハビリテーション、診察を包括した医療として実施した。

D. 考察

近年の次世代シーケンス技術による網羅的遺伝子解析によって現在知的障害の原因となる単一の遺伝子は 800 近く同定され、解析対象となる患者の半数においてその原因が明らかとなっ

ている。知的障害の患者がその原因を診断されることにより得られるメリットの一つが、その変異を有することにより現れる表現型すなわち成長発達の特長や合併症である。

今回の研究事業においては、表現型の詳細な検討で明らかになった成長発達や身体的特徴や合併症という医学情報を患者家族に還元する方法として医療の現場における患者交流事業を試験的に実施した。

相当な準備と複数の職種の協力を得て患者への情報提供、遺伝カウンセリング、リハビリテーション、診察を包括した医療として患者交流事業が実現可能であることを示した。

E. 結論

網羅的解析により診断された稀少先天異常症候群の成長発達や合併症を含む表現型の検討を行い Rubinstein-Taybi 症候群及び Mowat-Wilson 症候群において新たな知見を得た。研究により明らかになった医学情報を患者家族に還元する方法の一つとして、医療としての患者家族交流事業を実施しその意義と実現可能性を示した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) S. Kawashima, A. Nakamura, T. Inoue, K. Matsubara, R. Horikawa, K. Wakui, K. Takano, Y. Fukushima, T. Tatematsu, S. Mizuno, J. Tsubaki, S. Kure, Y. Matsubara, T. Ogata, M. Fukami, and M. Kagami, "Maternal Uniparental Disomy for Chromosome 20: Physical and Endocrinological Characteristics of Five Patients," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 103, no. 6, pp. 2083-2088, Jun 1, 2018.
- 2) 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, 1356-1366, 2017
- 3) 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, 52, 2017
- 4) 水野 誠司,【ガイドランス 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, 54-55, 2017
- 5) 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, 46565, 2017
- 6) 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, 805-815, 2017
- 7) T. Takenouchi, T. Uehara, K. Kosaki, and S. Mizuno, "Growth pattern of Rahman syndrome," *Am J Med Genet A*, vol. 176 no. 3, 712-714, 2018
- 8) T. Takenouchi, M. Inaba, T. Uehara, T. Takahashi, K. Kosaki, and S. Mizuno, "Biallelic mutations in NALCN: Expanding the genotypic and phenotypic spectra of IHPRF1," *Am J Med Genet A*, vol. 176 no. 2, 431-437, 2018
- 9) 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, 45470-45483, 2017
- 10) 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
- 11) N. Kurahashi, N. Miyake, S. Mizuno, E. Koshimizu, H. Kurahashi, K. Yamada, J. Natsume, Y. Aoki, M. Nakamura, H. Taniai, 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, 672-677, 2017
- 12) 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, 1-9, 2017

- 13) 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, e0181791, 2017
- 14) 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, 4, 2017
- 15) 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.
- 16) 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.
- 17) P. J. van der Sluijs, S. Jansen, S. A. Vergano, M. Adachi-Fukuda, Y. Alanay, A. AlKindy, A. Baban, A. Bayat, S. Beck-Wodl, K. Berry, E. K. Bijlsma, L. A. Bok, A. F. J. Brouwer, I. van der Burgt, P. M. Campeau, N. Canham, K. Chrzanowska, Y. W. Y. Chu, B. H. Y. Chung, K. Dahan, M. De Rademaeker, A. Destree, T. Dudding-Byth, R. Earl, N. Elcioglu, E. R. Elias, C. Fagerberg, A. Gardham, B. Gener, E. H. Gerkes, U. Grasshoff, A. van Haeringen, K. R. Heitink, J. C. Herkert, N. S. den Hollander, D. Horn, D. Hunt, S. G. Kant, M. Kato, H. Kayserili, R. Kersseboom, E. Kilic, M. Krajewska-Walasek, K. Lammers, L. W. Laulund, D. Lederer, M. Lees, V. Lopez-Gonzalez, S. Maas, G. M. S. Mancini, C. Marcelis, F. Martinez, I. Maystadt, M. McGuire, S. McKee, S. Mehta, K. Metcalfe, J. Milunsky, S. Mizuno, J. B. Moeschler, C. Netzer, C. W. Ockeloen, B. Oehl-Jaschkowitz, N. Okamoto, S. N. M. Olminkhof, C. Orellana, L. Pasquier, C. Pottinger, V. Riehmer, S. P. Robertson, M. Roifman, C. Rooryck, F. G. Ropers, M. Rosello, C. A. L. Ruivenkamp, M. S. Sagioglu, S. Sallevelt, A. S. Calvo, P. O. Simsek-Kiper, G. Soares, L. Solaeche, F. M. Sonmez, M. Splitt, D. Steenbeek, A. P. A. Stegmann, C. Stumpel, S. Tanabe, E. Uctepe, G. E. Utine, H. E. Veenstra-Knol, S. Venkateswaran, C. Vilain, C. Vincent-Delorme, A. T. Vulto-van Silfhout, P. Wheeler, G. N. Wilson, L. C. Wilson, B. Wollnik, T. Kosho, D. Wiczorek, E. Eichler, R. Pfundt, B. B. A. de Vries, J. Clayton-Smith, and G. W. E. Santen, “Correction: The ARID1B spectrum in 143 patients: from nonsyndromic intellectual disability to Coffin-Siris syndrome,” *Genet Med*, Jan 29, 2019.
- 18) 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.
- 19) M. Yamada, T. Uehara, H. Suzuki, T. Takenouchi, H. Yoshihashi, H. Suzumura, S. Mizuno, and K. Kosaki, “SATB2-associated syndrome in patients from Japan: Linguistic profiles,” *Am J Med Genet A*, vol. 179, no. 6, pp. 896-899, Jun, 2019.
- 20) K. Kato, S. Mizuno, M. Inaba, S. Fukumura, N. Kurahashi, K. Maruyama, D. Ieda, K. Ohashi, I. Hori, Y. Negishi, A. Hattori, and S. Saitoh, “Distinctive facies, macrocephaly, and developmental delay are signs of a PTEN mutation in childhood,” *Brain Dev*, vol. 40, no. 8, pp. 678-684, Sep, 2018.
- 21) 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.
- 22) D. Fukushi, K. Yamada, K. Suzuki, M. Inaba, N. Nomura, Y. Suzuki, K. Katoh, S. Mizuno, and N. Wakamatsu, “Clinical and genetic characterization of a patient with SOX5 haploinsufficiency caused by a de novo balanced reciprocal translocation,” *Gene*, vol. 655, pp. 65-70, May 20, 2018.
- 23) H. Imura, S. Suzuki, S. Mizuno, C. Sakuma, and N. Natsume, “A case of Tetrasomy 15q with left cleft lip and alveolus,” *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery Medicine and Pathology*, vol. 29, no. 5, pp. 427-429, Sep, 2017.
- 24) Y. Suzuki, Y. Enokido, K. Yamada, M. Inaba, K. Kuwata, N. Hanada, T. Morishita, S. Mizuno, and N. Wakamatsu, “The effect of rapamycin, NVP-BE235, 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.
- 25) F. Sekiguchi, Y. Tsurusaki, N. Okamoto, K. W. Teik, S. Mizuno, H. Suzumura, B. Isidor, W. P.

- Ong, M. Haniffa, S. M. White, M. Matsuo, K. Saito, S. Phadke, T. Kosho, P. Yap, M. Goyal, L. A. Clarke, R. Sachdev, G. McGillivray, R. J. Leventer, C. Patel, T. Yamagata, H. Osaka, Y. Hisaeda, H. Ohashi, K. Shimizu, K. Nagasaki, J. Hamada, S. Dateki, T. Sato, Y. Chinen, T. Awaya, T. Kato, K. Iwanaga, M. Kawai, T. Matsuoka, Y. Shimoji, T. Y. Tan, S. Kapoor, N. Gregersen, M. Rossi, M. Marie-Laure, L. Mcgregor, K. Oishi, L. Mehta, G. Gillies, P. J. Lockhart, K. Pope, A. Shukla, K. M. Girisha, G. M. H. Abdel-Salam, D. Mowat, D. Coman, O. H. Kim, M. P. Cordier, K. Gibson, J. Milunsky, J. Liebelt, H. Cox, S. El Chehadeh, A. Toutain, K. Saida, H. Aoi, G. Minase, N. Tsuchida, K. Iwama, Y. Uchiyama, T. Suzuki, K. Hamanaka, Y. Azuma, A. Fujita, E. Imagawa, E. Koshimizu, A. Takata, S. Mitsunashi, S. Miyatake, T. Mizuguchi, N. Miyake and N. Matsumoto. Genetic abnormalities in a large cohort of Coffin-Siris syndrome patients. *J Hum Genet*;64.1173-1186.2019
- 26) K. C. J. Nixon, J. Rousseau, M. H. Stone, M. Sarikahya, S. Ehresmann, S. Mizuno, N. Matsumoto, N. Miyake, D. D. D. Study, D. Baralle, S. Mckee, K. Izumi, A. L. Ritter, S. Heide, D. Heron, C. Depienne, H. Titheradge, J. M. Kramer and P. M. Campeau. A Syndromic Neurodevelopmental Disorder Caused by Mutations in SMARCD1, a Core SWI/SNF Subunit Needed for Context-Dependent Neuronal Gene Regulation in Flies. *Am J Hum Genet*;104.596-610.2019
- 27) S. K. Fiordaliso, A. Iwata-Otsubo, A. L. Ritter, M. Quesnel-Vallieres, K. Fujiki, E. Nishi, M. Hancarova, N. Miyake, J. E. V. Morton, S. Lee, K. Hackmann, M. Bando, K. Masuda, R. Nakato, M. Arakawa, E. Bhoj, D. Li, H. Hakonarson, R. Takeda, M. Harr, B. Keena, E. H. Zackai, N. Okamoto, S. Mizuno, J. M. Ko, A. Valachova, D. Prchalova, M. Vlckova, T. Pippucci, C. Seiler, M. Choi, N. Matsumoto, N. Di Donato, Y. Barash, Z. Sedlacek, K. Shirahige and K. Izumi. 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
- 28) P. J. Van Der Sluijs, S. Jansen, S. A. Vergano, M. Adachi-Fukuda, Y. Alanay, A. Alkindy, A. Baban, A. Bayat, S. Beck-Wodl, K. Berry, E. K. Bijlsma, L. A. Bok, A. F. J. Brouwer, I. Van Der Burgt, P. M. Campeau, N. Canham, K. Chrzanowska, Y. W. Y. Chu, B. H. Y. Chung, K. Dahan, M. De Rademaeker, A. Destree, T. Dudding-Byth, R. Earl, N. Elcioglu, E. R. Elias, C. Fagerberg, A. Gardham, B. Gener, E. H. Gerkes, U. Grasshoff, A. Van Haeringen, K. R. Heitink, J. C. Herkert, N. S. Den Hollander, D. Horn, D. Hunt, S. G. Kant, M. Kato, H. Kayserili, R. Kersseboom, E. Kilic, M. Krajewska-Walasek, K. Lammers, L. W. Laulund, D. Lederer, M. Lees, V. Lopez-Gonzalez, S. Maas, G. M. S. Mancini, C. Marcelis, F. Martinez, I. Maystadt, M. Mcguire, S. Mckee, S. Mehta, K. Metcalfe, J. Milunsky, S. Mizuno, J. B. Moeschler, C. Netzer, C. W. Ockeloen, B. Oehl-Jaschkowitz, N. Okamoto, S. N. M. Olminkhof, C. Orellana, L. Pasquier, C. Pottinger, V. Riehmer, S. P. Robertson, M. Roifman, C. Rooryck, F. G. Ropers, M. Rosello, C. a. L. Ruivenkamp, M. S. Sagiroglu, S. Sallevelt, A. Sanchis Calvo, P. O. Simsek-Kiper, G. Soares, L. Solaeche, F. M. Sonmez, M. Splitt, D. Steenbeek, A. P. A. Stegmann, C. Stumpel, S. Tanabe, E. Uctepe, G. E. Utine, H. E. Veenstra-Knol, S. Venkateswaran, C. Vilain, C. Vincent-Delorme, A. T. Vulto-Van Silfhout, P. Wheeler, G. N. Wilson, L. C. Wilson, B. Wollnik, T. Kosho, D. Wieczorek, E. Eichler, R. Pfundt, B. B. A. De Vries, J. Clayton-Smith and G. W. E. Santen. The ARID1B spectrum in 143 patients: from nonsyndromic intellectual disability to Coffin-Siris syndrome. *Genet Med*;21.1295-1307.2019
- 29) M. Yamada, T. Uehara, H. Suzuki, T. Takenouchi, H. Yoshihashi, H. Suzumura, S. Mizuno and K. Kosaki. SATB2-associated syndrome in patients from Japan: Linguistic profiles. *Am J Med Genet A*;179.896-899.2019
2. 学会発表
- 1) Seiji Mizuno, Masako Izawa, Satoko Miyatake, Mie Inaba, Yukako Muramatsu, Hiroko Taniai, Naomichi Matsumoto PUF60 splicing variant in a boy with coloboma, short stature and subtle facial features Annual meeting of European Society of Human Genetics. Gothenburg, 2019.6.14
- 2) Seiji Mizuno, Mie Inaba, Yukako Muramatsu, Hiroko Taniai, Ken-ichiro Yamada, Nobuaki Wakamatsu Growth pattern and morphological characteristics of the fingers in Mowat-Wilson syndrome Annual meeting of European Society of Human Genetics. Milan, 2018.6.16
- 3) 稲葉美枝、根岸豊、原香織、鏡雅代、齋藤伸治、水野誠司 11p15重複と4p16欠失による Beckwith-Weidemann症候群と Wolf-Hirschhorn症候群の合併例 第41回日本小児遺伝学会学術集会 名古屋市 2019.1.12

- 4) 加藤耕治、水野誠司、要匡、若松学、奥野友介、村松秀城、中村勇治、家田大輔、堀いくみ、服部文子、高橋義行、齋藤伸治 知的障害、脳梁低形成、特徴的顔貌を呈し、WDFY3 遺伝子のPHドメインに新規のミスセンス変異を認めた1例 第41回日本小児遺伝学会学術集会 名古屋市 2019.1.12
- 5) 稲葉美枝、加藤耕治、片岡伸介、奥野友介、村松秀城、鈴木康子、山田憲一郎、村松友佳子、谷合弘子、水野誠司 AHDC1の新規変異の同定された知的障害と特徴的形態を有するの女兒例 第40回日本小児遺伝学会学術集会 東京都 2018.1.12

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他