

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

「染色体微細欠失重複症候の包括的ケア：本人への疾患情報提供の実態調査」

研究分担者 大橋博文
埼玉県立小児医療センター遺伝科・科長兼部長

研究要旨

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の構築（成人期への移行を主要テーマとする）が本研究班の目標である。それに関連して、疾患をもつ本人にどのように疾患情報を伝えるか（告知）、という事項は、成人期の本人の自律的な健康管理を考える上で重要であるにも関わらず未だ十分に検討されていない課題である。本年度の分担研究として、遺伝性疾患に関する本人への情報開示（告知）の実態調査を行った。当センターに通院しているウィリアムズ症候群、ソトス症候群、22q11.2欠失症候群、ベックウィズ・ウィーデマン症候群、ヌーナン症候群、ラッセル・シルバー症候群、カブキ症候群、プラダー・ウィリー症候群の378人の親にアンケート調査依頼し157件（回収率41.5%）の回答を得た。本人へ疾患情報は67件（43%）で伝えられていた。情報を開示した年齢は、最も多かった時期は学童期前17件（26%）で、小学校高学年15件（22%）、小学校中学年10件（15%）、幼児期、小学校低学年、中学生がそれぞれ7件（10%）、高校生（16～18歳）1件（2%）、成人期以降（19歳～）0件、時期不詳3件（5%）だった。今後、本調査結果を今後本人への疾患情報提供のより良いあり方の検討に供したい。また、昨年度も行なった微細欠失重複症候群を含む先天異常症候群の集団外来の開催による家族支援を継続した。本年度は計8疾患（ウィリアムズ症候群、チャージ症候群、カブキ症候群、22q11.2欠失症候群、コストロ症候群、モザイク型ダウン症候群、ベックウィズウィーデマン症候群）に関して集団外来を開催し、参加家族数は合計で144家族（県外54家族）であった。先天異常症候群の包括的診療として集団外来は、疾患診断後に不安と孤独を抱えがちな家族への一つの支援として重要であると考え。さらに、疾患頻度が高い疾患である神経線維症Ⅰ型（17番染色体の微細欠失を約5%の原因とする）についての遺伝学的診断状況も検討した。本年度遺伝子解析（末梢血液を用いた標準的シーケンス解析）した17例中14例で遺伝学的診断（*NF1* pathogenic variant）を得た。またカフェオーレ斑の限局的な分布からモザイクタイプと想定された5人では遺伝子異常（pathogenic variant）を検出しなかった。また*SPRED1*異常（Legius症候群）を1例診断した。長く世界的コンセンサスとなっていたNIH診断基準がまもなく改訂される動きがあり、診断基準の1つに*NF1*遺伝子変異が組み込まれる見込みである。本邦患者での遺伝子型・表現型相関の検討も今後合わせて進めていきたい。

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

大場 大樹 (埼玉県立小児医療センター遺伝科・医師)

井上 絢香 (埼玉県立小児医療センター遺伝科・医師)

金子実基子 (埼玉県立小児医療センター遺伝科・認定遺伝カウンセラー)

渡辺 基子 (埼玉県立小児医療センター遺伝科・認定遺伝カウンセラー)

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において遺伝学的確定診断技術の進展が目覚ましいものの、その自然歴情報を患者のQOLにつなげる道筋はまだ十分に進歩したとは言いがたい。疾患をもつ人の包括的ケアを考えた時、大きなテーマは成人期への移行であり、本研究班が取り組む課題となっている。その課題の中で、重要な点の1つに本人への疾患情報の提供(告知)があると考え。成人期に自律的な健康管理を維持するためには必須であるためである。しかしながらこの重大な課題についての検討は未だ十分ではない状況がある。本年度の分担研究として遺伝性疾患に関する本人への情報開示(告知)の実態調査を行った。また、昨年度も実施したが微細欠失重複症候群を含む先天異常症候群の集団外来の開催による家族支援も継続した。さらに、疾患頻度が高い疾患として、17番染色体の微細欠失を約5%の原因とする神経線維症I型についての遺伝学的診断状況も検討した。

B. 研究方法

1) 遺伝性疾患に関する本人への情報開示(告知)の実態調査。当センターに通院しているウィリアムズ症候群、ソトス症候群、22q11.2欠失症候群、ベックウィズ・ウィーデマン症候群、ヌーナン症候群、ラッセル・シルバー症候群、

カブキ症候群、プラダー・ウィリー症候群の378人の親に郵送でアンケート調査依頼した。

2) 先天異常症候群についての集団外来の開催。2019年度を通して埼玉県立小児医療センターを受診する新規患者ならびに継続フォロー中の再診患者の診察と平行して、集団外来の開催に向けて受診患者について情報の収集整理を行い、集団外来対象者のリストアップ、案内の郵送、集団外来申込者の受付、集団外来の事前準備、集団外来当日のプログラム実施、集団外来の報告書作成、という手順で実施した。3) 神経線維症I型についての遺伝学的診断状況の検討。2019年度1年間に当センター遺伝科を紹介受診した初診患者における遺伝学的診断状況をまとめた。

(倫理面への配慮)

本研究では研究としての人を対象にした遺伝学的解析の実施等はない。1) のアンケート調査においては当施設倫理委員会での承認を得た。3) の遺伝学的診断は臨床的な検査であり、当施設の倫理委員会での承認を受けた説明と同意の方式に準じて行なった。

C. 研究結果

1) 遺伝性疾患に関する本人への情報開示(告知)の実態調査。

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

次世代シーケンスによる染色体微細構造異常の一元的評価

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

網羅的ゲノム解析技術としての次世代シーケンスの臨床応用が加速している。次世代シーケンスの臨床応用の適応範囲は極めて広く、従来染色体微細構造異常としてマイクロアレイで検出してきた疾患特異的コピー数変化（Copy number variant）も、データ変換解析により、エクソン単位、あるいは遺伝子単位で、検出することが可能となってきた。今回このデータ処理により 2 例の症例で CNV が発症原因であることを明らかにした。エクソン単位での評価が可能で実臨床で応用可能と思われた。診断未確定症例では、マイクロアレイ解析が次世代シーケンス後の CNV 確認として有用となる可能性がある。

A. 研究目的

網羅的ゲノム解析技術としての次世代シーケンスの臨床応用は、喫緊の課題として提示されている。こうした状況を踏まえ、国内でも次世代シーケンス技術による網羅的遺伝学的検査に関する提言が出されつつある（ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言 その 2 次世代シーケンサーを用いた生殖細胞系列網羅的遺伝学的検査における具体的方針【改定版】20191212 <https://www.amed.go.jp/content/000056786.pdf>）。次世代シーケンスの臨床応用の適応範囲は極めて広く、従来染色体微細構造異常としてマイクロアレイで検出してきた疾患特異的コピー数変化（Copy number variant）も、次世代シーケンスデータの、データ変換解析により、エクソン単位、あるいは遺伝子単位で、検出することが可能となりつつある。しかし、現時点で完全に次世代シーケンスデータがマイクロアレイ染色体検査結果に置き換わるとまでは言い難い。その理由には、視覚的に理解しやすい、データの解釈が一般臨床医でもある程度可能などのメリットが依然としてあるからである。

今回、次世代シーケンスデータによる CNV 評価とマイクロアレイ染色体検査の併用による臨床診断のプロセスを検討した。

B. 研究方法

対象は、知的障害および先天性の多発形態異常を身体特徴とする症例で、臨床症状の組み合わせおよび通常の診療で行われる生化学的検査及び染色体検査からは、特定の診断確定に至らない症例であった。次世代シーケンサーによる疾患原因遺伝子変異スクリーニングは、卓上型次世代シーケンサーMiSeq（イルミナ社）ないしはHiSeq3000（イ

ルミナ社）を用い、ゲノム上のターゲット領域のキャプチャーは、MiSeq プラットフォームでは TruSight One Sequencing Panel（イルミナ社）、HiSeq3000 では SureSelect（アジレント・テクノロジー社）を使用した。解析パイプラインは、GATK、BWA、snpEff を主軸として、病原性予測として CADD、PolyPhen-2、SIFT、PROVEAN を用い、参照データベースとして gnomAD、ToMMo、HGVD、ClinVar、HGMD などを用いた。このバリエーション評価は、施設内倫理承認のもと、親権者からの同意書を取得したのちに進めた。マイクロアレイ解析は、Agilent 社製マイクロアレイシステムを用い、アレイは SurePrint G3 Human CGHMicroarray kit 8x60K を用いた。解析手順は、Agilent 社による標準プロトコールに準じて進めた。得られたデータの解析は Agilent Genomic Workbench ソフトウェアを用いた。データは DLR spread 値 < 0.30 を採用した。比較対照 DNA は、Promega 社製 Female および Male genomic DNA を用いた。（倫理面への配慮）

まとめるにあたって、個人情報の取り扱い留意し、連結可能匿名化のもとで解析を進めた。

C. 研究結果

症例 1 は、電解質異常を主訴に来院した乳児で、生化学的検査結果から Bartter 症候群が疑われた。病型は未定で、治療抵抗性で電解質コントロールが比較的難しい重症型であった。SNV スクリーニングで異常なかったが、CNV 評価により Bartter 症候群 3 型責任遺伝子の *CLCNKB* 遺伝子を含む領域の両アレル欠失（null）を検出した。欠失範囲は最小 12kb、最大 90kb の両アレル欠失と推測した。臨床症状との整合性もあり、この *CLCNKB* 遺伝子の両アレル全欠失が本症例の症状の原因であると診断確

定した。

症例2は、軽度から中等度の発達遅滞を主訴に、原因精査目的に来院の学童男児。ほかに身体特徴としては大頭症を認めた。染色体検査ならびに一般血液、生化学的検査では異常を認めなかった。SNVスクリーニングで異常ないが、fastqファイルからのデータから、*NSDI* 遺伝子エクソン14の欠失をヘテロ接合として検出した。定量PCRの評価で欠失を確認、さらに欠失領域を挟んだシーケンスにより切断点を*NSDI* エクソン14 (NM_022455) chr5:176,686,860-176,688,649 (1790bp) と決定し、切断部位にGCACCの挿入を確認した。*NSDI* の1エクソン欠失によるSotos症候群と診断確定した。

D. 考察

エクソーム解析で得られたデータから1エクソン単位の微細欠失を検出することが可能であることを、実際の臨床症例で確認できた。既存の同様機能を有すプログラムとしてXHMMがあるが、1エクソン単位は事実上困難であり、その精度は明らかにLog2 ratio CNV viewerが勝った。しかし、いくつかの限界や課題もあげられた。第1に、臨床情報から推測される候補遺伝子の有無が不可欠なこと、第2はエクソン内に埋もれる微細欠失は検出できないこと、第3にエクセルファイル上の展開のために、データ量に制約があり、かつ、表示や解析が使用コンピューターのデータ処理能力の制約を受けること、などがあげられる。今後の取り組みとしては、全ゲノムシーケンスデータへの効率化や、複雑CNV検出の検討があげられる。

E. 結語

次世代シーケンスデータを変換することによりCNV評価を行った。症例によっては1エクソン単位で評価が可能であった。しかし、マイクロアレイ解析は、こうした場合も検証解析として有用性が期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

Tominaga M, Saito T, Masuno M, Umeda Y, Kurosawa K. 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 Jun 17. doi: 10.1111/cga.12346. [Epub ahead of print] PMID:31206199

Nishimura N, Murakami H, Saito T, Masuno M, Kurosawa K. Tumor predisposition in an individual with chromosomal rearrangements of 1q31.2-q41 encompassing cell division cycle protein 73. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2019 Oct 9. doi: 10.1111/cga.12356. [Epub ahead of print] PMID:31595586

2. 学会発表

大橋育子、黒田友紀子、井田一美、榎本友美、齋藤敏幸、黒澤健司 CSNK2Bを含む6番染色体短腕部分欠失を認めたMCA/IDの1男児例 日本人類遺伝学会第64回大会 2019.11.6-9 長崎

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

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

WAGR 症候群家族会の活動支援と本邦における実態調査

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:

WAGR 症候群は 11p13 領域の微細欠失による隣接遺伝子症候群である。Wilms 腫瘍遺伝子 *WT1* および、無虹彩遺伝子 *PAX6* が局在する染色体領域の微細欠失により、Wilms 腫瘍、無虹彩(aniridia)、泌尿生殖器の異常(genitourinary abnormality)、精神発達遅滞(mental retardation)を生じることで知られている。WAGR 症候群は本研究班が取り組むべき疾患群の1つであり、今回、家族会と協同して実態調査を行った。

研究方法:

日本WAGR症候群の会は自律的に運営されている患者家族会である。年に1回交流会が開催されているが、2019年11月にはじめて研究班の支援の元、東京女子医科大学で交流会が行われた。交流会に先立ち、専門家による講演会も行った。その後、出席者を対象にアンケートを実施した。本調査は東京女子医科大学における倫理審査委員会で認められた研究として行われた。

結果と考察:

アンケートに協力いただけたご家族における患者さんは9人で、年齢は2歳から10歳であった。幼さや癩癩、自閉傾向によるコミュニケーションの取りにくさ等が最も困っていることとして挙げられ、家族会には情報を共有し、親の悩みを相談できる場を望み、研究班には合併症等のリスク軽減につながる正しい情報の提供や治療法の進歩を期待するという意見が寄せられた。

結論:

希少疾患の調査においては家族会との協同作業が有用であった。今後も家族会と協調して調査を実施していきたい。

A. 研究目的

WAGR 症候群(11p13 欠失症候群)は Wilms 腫瘍、無虹彩(aniridia)、泌尿生殖器の異常(genitourinary abnormality)、精神発達遅滞(mental retardation)を生じることで知られている。WAGR 症候群の患児は Wilms 腫瘍遺伝子 *WT1* および、無虹彩遺伝子 *PAX6* が局在する染色体 11p12-14 の構造上の欠失を有する。現在無虹彩については指定難病に登録され、その把握が進んでいるが WAGR 症候群としての現状把

握は進んでおらず日本での発症数は、不明であり、世界でも数百例と言われる。一般小児科医における認知度が低く、症状の全てが揃う例では正確な有病率はわかっていない。11p13 欠失は非常に微細で、通常の染色体検査ではほとんど検出することが困難であり、特異 probe を用いて FISH 法で確認しなければならなかったということも診断率が低い原因であった。ところが全染色体領域のコピー数異常を網羅的に解析することができるアレイ CGH 法など、細胞遺伝学

的検査の発展に伴い、11p13 欠失症候群の正確な診断が得られるようになってきた。近年では、WAGR 症候群の児の肥満について 11p13 上の *BDNF* 遺伝子の関与が解明され、その関与や実態把握についても注目されている。

WAGR 症候群は本研究班が取り組むべき疾患群の1つであり、今回、家族会と協同して実態調査を行った。

B. 方法

日本WAGR症候群の会は 2012 年に結成され、患者家族らによって自律的に運営されている。年に 1 回会合をもっているが、2019 年 11 月にはじめて研究班の支援の元、アカデミアである東京女子医科大学のキャンパスを利用して家族会交流会が行われた。交流会に先立ち、専門家による講演会も行った。

その後、出席者を対象に患者さんの年齢構成、診断に用いた遺伝学的検査、最も困っていること、家族会や研究班に期待することなどについて、アンケートを実施した。

なお、本研究は東京女子医科大学におけ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

アンケートに協力いただけただご家族における患者さんは9人で、年齢は2歳から 10 歳であった。幼さや癩癩、自閉傾向によるコミュニケーションの取りにくさ等が最も困っていることとして挙げられ、家族会には情報を共有し、親の悩みを相談できる場を望み、研究班には合併症等のリスク軽減につなが

る正しい情報の提供や治療法の進歩を期待するという意見が寄せられた。

D. 考察

本症候群は数万人に 1 人の頻度で起こる希少疾患であり、11p13 領域にある *PAX6* や *WT1* の近傍には神経系の発達に重要な遺伝子 *BDNF*、*RRG4*、*SLC1A2* なども存在する。その欠失によって生じる知的障害や自閉症の症状に家族が苦慮していることが明らかになった。また患者数が少なく欠失範囲が患者ごとに異なる為に、疾患概念や自然歴が十分周知されていない現状がご家族の不安を招いている。研究者と当事者団体が協力して継続的な調査を行うことが求められる。

E. 結論

希少疾患の調査においては家族会との協同作業が有用であった。今後も家族会と協調して調査を実施していきたい。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Imaizumi T, Yamamoto-Shimojima K, Yanagishita T, Ondo Y, Yamamoto T. Analyses of breakpoint-junctions of complex genomic rearrangements comprising multiple consecutive microdeletions by nanopore sequencing. *J Hum Genet* (in press)
2. Suzuki T, Togawa T, Kanno H, Ogura H, Yamamoto T, Sugiura T, Kouwaki M, Saitoh S. A novel α -spectrin pathogenic variant in trans to α -spectrin LELY causing neonatal jaundice with

- hemolytic anemia from hereditary pyropoikilocytosis coexisting with Gilbert syndrome. *J Pediatr Hemat/Onc* (in press)
3. Kanda S, Ohmuraya M, Akagawa H, Horita S, Yoshida Y, Kaneko N, Sugawara N, Ishizuka K, Miura K, Harita Y, Yamamoto T, Oka A, Araki K, Furukawa T, Hattori M. Deletion in the cobalamin synthetase W domain-containing protein 1 gene is associated with congenital anomalies of the kidney and urinary Tract. *J Am Soc Nephrol*. 31: 139-147, 2020.
 4. Yamamoto-Shimajima K, Imaizumi T, Akagawa H, Kanno H, Yamamoto T. Primrose syndrome associated with unclassified immunodeficiency and a novel ZBTB20 mutation. *Am J Med Genet A*. 182: 521-526, 2020.
 5. Imaizumi T, Yamamoto-Shimajima K, Yamamoto H, Yamamoto T. Establishment of a simple and rapid method to detect MECP2 duplications using digital polymerase chain reaction. *Congenit Anom (Kyoto)*. 60: 10-14, 2020.
 6. 村松みゆき, 白井謙太郎, 今泉太一, 柳下友映, 山本圭子, 山本俊至. Duchenne型筋ジストロフィー患者の母親で認められたモザイク変異と遺伝カウンセリング. *脳と発達* 52: 41-44, 2020.
 7. Yamamoto T, Imaizumi T, Yamamoto-Shimajima K, Lu Y, Yanagishita T, Shimada S, Chong PF, 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, Okamoto N. Genomic backgrounds of Japanese patients with undiagnosed neurodevelopmental disorders. *Brain Dev*. 41: 776-782, 2019.
 8. Sato T, Sugiura-Ogasawara M, Ozawa F, Yamamoto T, Kato T, Kurahashi H, Kuroda T, Aoyama N, Kato K, Kobayashi R, Fukuda A, Utsunomiya T, Kuwahara A, Saito H, Takeshita T, Irahara M. Preimplantation genetic testing for aneuploidy: a comparison of live birth rates in patients with recurrent pregnancy loss due to embryonic aneuploidy or recurrent implantation failure. *Hum Reprod*. 34: 2340-2348, 2019.
 9. Okumura A, Shimajima K, Kurahashi H, Numoto S, Shimada S, Ishii A, Ohmori I, Takahashi S, Awaya T, Kubota T, Sakakibara T, Ishihara N, Hattori A, Torisu H, Tohyama J, Inoue T, Haibara A, Nishida T, Yuhara Y, Miya K, Tanaka R, Hirose S, Yamamoto T. PRRT2 mutations in Japanese patients with benign infantile epilepsy and paroxysmal kinesigenic dyskinesia. *Seizure*. 71: 1-5, 2019.
 10. Yanagishita T, Yamamoto-Shimajima K, Koike T, Nasu H, Takahashi Y, Akiyama T, Nagata S, Yamamoto T. Compound heterozygous ALDH7A1 mutation

- causes the hemi-allelic expression in a patient with pyridoxine-dependent epilepsy. Tokyo Women's Medical University Journal 3: 73-77, 2019.
11. Hoshina T, Seto T, Shimono T, Sakamoto H, Okuyama T, Hamazaki T, Yamamoto T. Narrowing down the region responsible for 1q23.3q24.1 microdeletion by identifying the smallest deletion. Hum Genome Var 6: 47, 2019.
 12. 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. Congenit Anom (Kyoto) 59: 169-173, 2019.
 13. Tomita Y, Chong P-F, Yamamoto T, Akamine S, Imaizumi T, Kira R. Sequential radiologic findings in osteopathia striata with cranial sclerosis. Diagn Interv Imaging 100: 529-531, 2019.
 14. Imaizumi T, Yamamoto-Shimajima K, Yamamoto T. Advantages of ddPCR in detection of PLP1 duplications. Intractable Rare Dis Res. 8: 198-202, 2019.
 15. Yamamoto-Shimajima K, Imaizumi T, Aoki Y, Inoue K, Kaname T, Okuno Y, Muramatsu H, Kato K, Yamamoto T. Elucidation of the pathogenic mechanism and potential treatment strategy for a female patient with spastic paraplegia derived from a single-nucleotide deletion in PLP1. J Hum Genet. 64: 665-671, 2019.
 16. Miyamoto S, Nakashima M, Ohashi T, Hiraide T, Kurosawa K, Yamamoto T, Takanashi J, Osaka H, Inoue K, Miyazaki T, Wada Y, Okamoto N, Saitsu H. A case of de novo splice site variant in SLC35A2 showing developmental delays, spastic paraplegia, and delayed myelination. Mol Genet Genomic Med. 7: e814, 2019.
 17. 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. 41: 452-455, 2019.
 18. Imaizumi T, Mogami Y, Okamoto N, Yamamoto-Shimajima K, Yamamoto T. De novo 1p35.2 microdeletion including PUM1 identified in a patient with sporadic West syndrome. Congenit Anom (Kyoto). 59: 193-194, 2019.
2. 著書
 1. 山本俊至. リボフラミン反応(3)モリブデン補助因子欠損症 A 型. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業 遺伝性白質疾患・知的障害をきたす疾患の診断・治療・研究システム構築班[編]. 治療可能な遺伝性神経疾患 診断・治療の手引き. 診断と治療社, 東京, 2020.

2. 山本俊至[監修]. 症例でわかる小児神経疾患の遺伝学的アプローチ. 診断と治療社, 東京, 2019.
 3. 山本俊至. 染色体微細構造異常と小児神経疾患. 中村公俊、佐村修[編]. 【遺伝子医学MOOK 別冊 最新遺伝医学研究と遺伝カウンセリング(シリーズ4)】最新小児・周産期遺伝医学研究と遺伝カウンセリング, メディカルドゥ, 大阪, 2019.
 4. 山本俊至. 1p36欠失症候群. 水澤英洋, 五十嵐隆, 北川泰久, 高橋和久, 弓倉整[編]. 日本医師会雑誌 指定難病ペディア 2019 148 巻・特別号(1), 日本医師会, 東京, 2019.
 5. 山本俊至. 進行性白質脳症. 水澤英洋, 五十嵐隆, 北川泰久, 高橋和久, 弓倉整[編]. 日本医師会雑誌 指定難病ペディア 2019 148 巻・特別号(1), 日本医師会, 東京, 2019.
 6. 山本俊至. Williams 症候群の遺伝学. 小児科診療 82: 895-900, 2019.
3. 学会発表
 1. 岩崎直子, 赤川浩之, 尾形真規子, 滝澤美保, 富岡光枝, 馬場園哲也, 山本俊至. 次世代シーケンサーを用いた MODY14 遺伝子の網羅的解析. 第 62 階日本糖尿病学会, 仙台, 2019/5/23.
 2. 今泉太一, 山本圭子, 椎原 隆, 岡本伸彦, 山本俊至. 10 番染色体長腕サブテロメア欠失の 6 例. 第 61 回日本小児神経学会学術集会, 名古屋 2019/5/31.
 3. 森岡景子, 高橋幸利, 臼井大介, 東本和紀, 大星大観, 伊藤智城, 木村暢佑, 植田祐樹, 山口解冬, 大谷英之, 今井克美, 重松秀夫, 井上有史, 加藤光広, 山本俊至. CDKL5 遺伝子異常による難治てんかん 10 例の検討: 発達の特徴. 第 61 回日本小児神経学会学術集会, 名古屋, 2019/5/31.
 4. 山本俊至. 【セナー】「脳と発達」で論文 accept を勝ち取るには? 第 61 回日本小児神経学会学術集会, 名古屋, 2019/5/31.
 5. 山本圭子, 青木雄介, 井上 健, 山本俊至. 女性 Pelizaeus-Merzbacher 病患者の発症メカニズムと治療戦略の検討. 第 61 回日本小児神経学会学術集会, 名古屋, 2019/5/31.
 6. 柳下友映, 山本圭子, 恩藤由美子, 岡本信彦, 永田 智, 山本俊至. 精神運動発達遅滞・特徴的顔貌・心奇形を認める 19q13.32 欠失の新規症例. 第 61 回日本小児神経学会学術集会, 名古屋, 2019/5/31.
 7. 若林 慶, 小坂 仁, 小林華林, 今泉太一, 山本俊至, 山形崇倫. 乳児期から大脳半球の萎縮とジストニアを認めた MCT8 欠損症の 1 例. 第 61 回日本小児神経学会学術集会, 名古屋, 2019/5/31.
 8. Sunag A, Fujita K, Hikita N, Sakuma S, Hamazaki T, Yamamoto T, Seto T. Successful treatment with perampanel to control myoclonic seizure in an infant with neuronal ceroid lipofuscinosis type 14. International Symposium on Neonatal Seizures: Deepening Insights into Developmental Brain Injury: The

- 20th Annual Meeting of Infantile Seizure Society, Nagoya, 2019/5/31.
9. Akamine S, Chong P F, Yamashita F, Maeda K, Yamamoto T, Kira R. A case of chromosome 8p inverted duplication deletion syndrome with infantile spasms and severe developmental delay. International Symposium on Neonatal Seizures: Deepening Insights into Developmental Brain Injury: The 20th Annual Meeting of Infantile Seizure Society, Nagoya, 2019/5/31.
 10. 荒井 篤, 熊倉 啓, 吉田真衣, 石嶺里枝, 佐々木宏太, 山本俊至, 岡本伸彦, 秦 大資 てんかんと自閉症スペクトラム症を伴った SZT2 変異例と CHD2 変異例の報告. 第 61 回日本小児神経学会学術集会, 名古屋, 2019/6/1.
 11. 比屋根真彦, 松岡剛司, 山本俊至, 井上 健. 1 ヶ月時難治てんかんで発症し、肝脾腫、呼吸不全が急激に進行した大脳白質消失病の男児例. 第 61 回日本小児神経学会学術集会, 名古屋, 2019/6/1.
 12. 橋詰拓摩, 衛藤薫, 鈴木美穂, 佐藤友哉, 柳下友映, 南雲薫子, 西川愛子, 中務秀嗣, 伊藤進, 平澤恭子, 山本俊至, 永田 智. LIS1 遺伝子のスプライシング変異を認めた古典型滑脳症一例. 第 4 回 副都心小児科カンファレンス, 東京, 2019/6/26.
 13. Yamamoto T, Imaizumi T, Yamamoto-Shimajima K, Yanagishita T, Seto T, Okamoto N. Genomic backgrounds of Japanese patients with undiagnosed neurodevelopmental disorders. The 59th Annual Meeting of the Japanese Teratology Society/ The 13th World Congress of the International Cleftlip and Palate Foundation -CLEFT 2019-, Nagoya, 2019/7/26.
 14. 山本俊至, 山本圭子, 恩藤由美子, 青山直樹, 黒田知子, 加藤恵一. 着床前染色体異数性診断(PGT-A)に用いる染色体数的異常の診断方法の検討. 臨床遺伝 2019 in Sapporo/第 26 回日本遺伝子診療学会大会・第 43 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会合同学術集会, 札幌, 2019/8/2.
 15. 山本圭子, 今泉太一, 赤川浩之, 山本俊至. 全エクソーム解析で診断された Primrose 症候群の本邦第 1 例. 臨床遺伝 2019 in Sapporo/第 26 回日本遺伝子診療学会大会・第 43 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会合同学術集会札幌, 2019/8/2.
 16. 今泉太一, チョンピンフィー, 吉良龍太郎, 山本圭子, 山本俊至. NGS 解析で診断された MECP2 重複症候群の 1 家系. 臨床遺伝 2019 in Sapporo/第 26 回日本遺伝子診療学会大会・第 43 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会合同学術集会札幌, 2019/8/2.
 17. 井上陽子, 本岡里英子, 今泉太一, 恩藤由美子, 山本圭子, 山本俊至. 皮質下嚢胞をもつ大脳型白質脳症亜系遺伝子 MLC2 のヘテロ変異が同定された 1 例. 臨床遺伝 2019 in Sapporo/第 26 回日本遺伝子診療学会大会・第 43 回日本遺伝カウンセリング学会学術

- 集会合同学術集会札幌, 2019/8/2.
18. 柳下友映, 山本圭子, 小池敬義, 那須裕郷, 高橋幸利, 秋山倫之, 永田智, 山本俊至. ALDH7A1 の複合ヘテロ変異が同定できたビタミン依存性てんかんの 1 例. 臨床遺伝 2019 in Sapporo/第 26 回日本遺伝子診療学会大会・第 43 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会合同学術集会, 札幌, 2019/8/3.
 19. 村松みゆき, チョンピンフィー, 吉良龍太郎, 山本圭子, 岡本伸彦, 山本俊至. 13 番染色体構造異常 6 例の遺伝子型・表現型相関. 臨床遺伝 2019 in Sapporo/第 26 回日本遺伝子診療学会大会・第 43 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会合同学術集会, 札幌, 2019/8/3.
 20. 岩崎直子, 大友真理, 浦野真理, 佐藤裕子, 坂井晶子, 山本俊至, 齋藤加代子. GLP-1 受動体作動薬が糖尿病および肝機能障害に有効であった筋強直ジストロフィーの同胞例. 臨床遺伝 2019 in Sapporo/第 26 回日本遺伝子診療学会大会・第 43 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会合同学術集会, 札幌, 2019/8/3.
 21. 山本俊至, 今泉太一, 山本圭子, 柳下友映, 瀬戸俊之, 岡本伸彦. 神経発達障害に対するクリニカルシーケンスの診断効率. 日本人類遺伝学会第 64 回大会, 長崎, 2019/11/7.
 22. 山本圭子, 鈴木宏, 岡本伸彦, 山本俊至. NKX2-5 が位置する 5q35.1 領域の中間部欠失を示した 3 例. 日本人類遺伝学会第 64 回大会, 長崎, 2019/11/7.
 23. 柳下友映, 山本圭子, 今泉太一, 恩藤由美子, 岡本伸彦, 山本俊至. 超ロングシーケンスによる染色体構造異常の新たなメカニズムの解析. 日本人類遺伝学会第 64 回大会, 長崎, 2019/11/7.
 24. 今泉太一, 山本圭子, 柳下友映, 恩藤由美子, 山本俊至. ロングリードシーケンサーを用いた複雑な染色体構造異常の切断点解析. 日本人類遺伝学会第 64 回大会, 長崎, 2019/11/7.
 25. 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. MED13 遺伝子を含む 17q23 微細欠失を示した男児例. 日本人類遺伝学会第 64 回大会, 長崎, 2019/11/7.
 26. 青木貴子, 小倉浩美, 槍澤大樹, 山本俊至, 中原衣里菜, 矢ヶ崎博, 森岡一朗, 菅野仁. 先天性溶血性貧血関連遺伝子パネルを用いた新生児溶血性疾患の病因解析. 日本人類遺伝学会第 64 回大会, 長崎, 2019/11/7.
 27. 堀田純子, 馬場遥香, 濱崎考史, 山本俊至, 瀬戸俊之. 2q23.3q24.2 欠失の 1 女児例. 日本人類遺伝学会第 64 回大会, 長崎, 2019/11/7.
 28. 岩崎直子, 大澤真里, 長谷美智代, 松尾真理, 山本俊至, 馬場園哲也, 齋藤加代子. Consensus guideline に基づいた糖尿病個別化医療のアウトカム. 日本人類遺伝学会第 64 回大会, 長崎, 2019/11/7.
 29. 宮本祥子, 中島光子, 大橋伯, 平出拓也, 宮崎岳大, 黒澤健司, 山本俊至, 高梨潤一, 小坂仁, 井上健, 和田芳直,

- 岡本伸彦, 才津浩智. De novo スプライ
イスサイト変異が同定された
SLC35A2-CDG の 1 例. 日本人類遺伝
学会第 64 回大会, 長崎, 2019/11/7.
30. 井上陽子, 今泉太一, 柳下友映, 山本
圭子, 岡本伸彦, 山本俊至. 重度発達
遅滞を示した SATB2 を含む 2q33.1
領域の染色体重複例. 日本人類遺伝
学会第 64 回大会, 長崎, 2019/11/7.
31. 柳下友映, 衛藤薫, 山本圭子, 今泉太
一, 永田智, 山本俊至. LIS1 の de
novo スプライシング変異による滑脳
症の 1 例. 日本人類遺伝学会第 64 回
大会, 長崎, 2019/11/8.
32. 山本俊至. 【シンポジウム】新型出生前診
断(NIPT)における懸念. 第 2 回日本
ダウン症会議, 東京, 2019/11/17.
33. 山本俊至. 【特別講演】小児神経科医
が知っておくべき臨床遺伝学的検査.
第 20 回 常総セミナー, つくば市,
2020/2/1.

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

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の情報として、英国のサンガー研究所の“CNV Syndromes”と米国NCBIの“Pathogenic CNV regions”にリスト化されている病的CNVのデータを比較した。一部に一致しないものもあり、新規の病的ゲノムバリエーションを疾患単位として確立してゆくことは容易でないことが示唆された。また、自施設でのマイクロアレイ染色体検査を実施した成人症例を分析したところ、臨床的に診断可能と考えられていた既知の症候群が複数検出された。各疾患ともそれぞれ従来考えられていた以上に表現度の差があることが示唆され、各疾患において各患者を継続的に長期にフォローし、臨床症状のデータも集積してゆくことが今後ますます重要となると考えた。

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. 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情報整理

マイクロアレイ染色体検査の普及により、染色体核型分析では検出できない染色体微細欠失重複、いわゆるゲノムコピー数バリエーション（CNV）を有する症例が次々に報告されている。従来、全エクソームシーケンス（WES）あるいは全ゲノムシーケンス（WGS）解析では数十kb～数Mbという大きなサイズのindelであるCNVの検出は困難であったが、近年、シーケンスデータからCNVを検出するアルゴリズムが改良され、WES/WGS解析でもCNVが検出可能になってきたことで、病的CNVは改めて注目されている。

しかし、ヒトに検出されるCNVは多岐にわたり、一般成人のデータから臨床症状に影響しないCNVも多くある（Database of Genomic Variants など）ことなどから、先天異常症例に検出されるCNVのうちどのCNVが症状に影響しているかについての判断に苦慮する場合も少なくない。検出したCNVデータを集

積して、含まれる遺伝子や症状について検討しつつ、その結果を公表している研究グループに、英国のサンガー研究所や米国NCBIなどがある。それぞれが管理運営しているデータベースであるDECIPHERの“CNV Syndromes”，ClinGenの“Pathogenic CNV regions”にリスト化されている、疾患単位として確立したと考えられる病的CNVの現時点のデータを比較した。

*DECIPHER <<https://decipher.sanger.ac.uk/>>

*ClinGen <<https://clinicalgenome.org/>>

2. マイクロアレイ染色体検査を実施した成人症例の分析

染色体微細欠失重複症候群を含む染色体異常症は全出生の1%程度になるといわれているが、様々な種類の異常がふくまれる。それぞれの異常は症状も異なりそれぞれ独立した疾患ということになるが、多くの染色体構造異常の出生頻度はとても小さいため、すべての種類の染色体異常が疾患単位として確立しているわけではないのが現状で、そのなかでも特に非常に稀な染色体構造異常を有する患者およびその家族は情報を欲している。

先天異常を有する患者に染色体検査やマイクロアレイ染色体検査が実施されるのは、一般的に何らかの先天異常を疑う症状に気づかれる小児期が多い。先天異常を伴うこと

の多い染色体異常症は、その合併症により成人になれずに亡くなる患者も少なくないこともあり、それぞれの染色体異常症の成人期の情報は乏しい。

信州大学医学部遺伝医学教室では、2010年2月より先天異常患者の原因検索を目的としたマイクロアレイ染色体検査を実施してきた。今回、実施した症例のうち成人（ここでは15歳以上とした）症例について、その年齢分布、検査目的、検査結果などについて検討した。

（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、個人情報への保護に留意する。

C. 研究結果

1. マイクロアレイ染色体検査でみつかる染色体微細欠失重複症候群の情報整理

2020年2月現在，“CNV Syndromes”として66種類の疾患が，“Pathogenic CNV regions”として47種類の領域がリストアップされていた。“Pathogenic CNV regions”は、同サイズのlossとgainのCNVが両方ある領域は1つとして示されているようにデータの示し方の違いを鑑み，“CNV Syndromes”のリストをベースに両データを統合すると、ゲノムコピー数減少あるいは増加により臨床的に影響を有すると考えられたコピー数ゲノムバリエーション（病的CNV）は78種類となった。以下に統合したリストを示す。

【病的CNV領域】

1p36 (GABRD含) 端部欠失, 1p36 (GABRD含) 端部重複, 1q21.1欠失[血小板減少-橈骨欠損 (TAR)], 1q21.1 (GJA5含) 反復微細欠失, 1q21.1 (GJA5含) 反復微細重複, 1q43q44 (AKT3含) 端部欠失, 2p21微細欠失, 2p15-16.1 (BCL11A含) 微細欠失, 2q33.1欠失, 2q37 (HDAC4含) モノソミー, 3q29 (DLG1含) 反復微細重複, 3q29 (DLG1含) 反復微細欠失, 4p- [Wolf-Hirshhorn], 4p16.3端部重複, 5p- [Cri du chat], 5p15端部重複, 5q22.2 (APC含) 欠失 [Familial Adenomatous Polyposis], 5q32.2 (LMNB1含) 重複 [Adult-onset autosomal dominant leukodystrophy], 5q35 (NSD1含) 反復欠失 [Sotos], 5q35 (NSD1含) 反復重複, 6q24 (PLAG

L1含) 重複, 7q11.23 (ELN含) 反復欠失 [Williams-Beuren], 7q11.23 (ELN含) 反復重複, 7q21.2q21.3 (SHFM1含) 欠失 [Split hand/foot malformation 1], 7q36.3 ZRS重複, 8p23.1 (GATA4含) 反復重複, 8p23.1 (GATA4含) 反復欠失, 8q21.11微細欠失, 9qサブテロメア (EHMT1含) 欠失, 10q22.3-q23.2 (BMPR1A含) 反復欠失, 11p15.5 (Imprinting Control Region 1) 欠失, 11p15 (H19, KCNQ1) 重複[ベックウィズ・ヴィーデマン (Beckwith-Wiedemann)], 11p13欠失 [Wilms腫瘍-無虹彩症-泌尿生殖器奇形-精神遅滞 (WAGR)], 11p11.2 (ALX4,EXT2含) 欠失 [Potocki-Shaffer], 12q14 (GRIP1,HMGA2含) 微細欠失, 15q11q13反復欠失[アンジェルマン (Angelman)], 15q11q13反復欠失[プラダー・ウィリ (Prader-Willi)], 15q11q13 (PWS/AS領域) 反復重複, 15q13.3反復微細欠失, 15q24反復微細欠失, 15q25.2反復微細欠失, 15q26重複[過成長], 16p13.3 (ATR-16) 欠失, 16p13.3 (CREBBP含) 欠失[ルビンシュタイン・タイビ (Rubinstein-Taybi)], 16p13.11 (MYH11含) 反復微細重複, 16p13.11 (MYH11含) 反復微細欠失, 16p11.2-p12.2微細重複, 16p11.2-p12.2微細欠失, 16p12.1反復微細欠失, 16p11.2 (SH2B1含) 反復遠位欠失, 16p11.2 (TBX6含) 反復近位欠失, 16p11.2 (TBX6含) 反復近位重複, 17p13.3 (YWHAE,PAFAH1B1含) 欠失[ミラー・ディッカー (Miller-Dieker)], 17p13.3 (YWHAE,PAFAH1B1含) 重複, 17p12 (PMP22含) 反復重複 [シャルコー・マリー・トゥース病1型 (Charcot-Marie-Toothニューロパチー1A型 (CMT1A)], 17p12 (PMP22含) 反復欠失 [遺伝性圧縮性ニューロパチー (HNPP)], 17p11.2 (RAI1含) 反復欠失 [スミス・マギニス (Smith-Magenis)], 17p11.2 (RAI1含) 反復重複 [Potocki-Lupski], 17q11.2 (NF1含) 反復欠失 [レックリングハウゼン (Recklinghausen) 病 (神経線維腫症 I 型)], 17q11.2 (NF1含) 反復重複, 17q12 (HNF1B含) 反復欠失 [腎嚢胞-糖尿病 (RCAD)], 17q12 (HNF1B含) 反復重複, 17q21.3 (KANS1含) 反復欠失[Koolen de Vries], 17q21.3 (KANS1含) 反復重複, 21q1.3 (APP含) 重複[早期発症型家族性アルツハイマー病], 22q11.21 (CECR2含) 反復重複 [キャットアイ症候群(22q11テトラソミー)], 22q11.2 (TBX1含) 反復近位欠失 [胸腺低形成 (ディ・ジョージ (DiGeorge))], 22q11.2 (TBX1含) 反復近位重複, 22q11.2反復遠位欠失, 22q11.2反復遠位重複, 22q13 (SHANK3含) 欠失, Xp22.33 (SHOX含) 欠失 [レリーワイル異軟骨骨症 (Leri-Weill)], Xp22.31 (STS含) 反復ヘミ欠失 [ステロイドスルファターゼ欠損], Xp11.23 (MAOA,MAOB含) 微細ヘミ欠失Xp11.22-p11.23微細重複, Xp11.22微細重

複, Xq22.2 (PLP1含) 重複 [ペリツェウス・メルツバッハー (Pelizaeus-Merzbacher)], Xq28 (MECP2含) 重複, Xq28 (GDI1含) 反復微細重複, Xq28 (RAB39B含) 反復微細ヘミ欠失, Xq28 (RAB39B含) 反復微細重複, Yq11 (AZFa, AZFb+AZFc, AZFb, AZFc含) 微細ヘミ欠失

2. マイクロアレイ染色体検査を実施した成人症例の分析

信州大学医学部遺伝医学教室で、2010年2月より2020年3月までの約10年間、研究として実施してきた632症例のマイクロアレイ染色体検査について、年齢分布、検査目的、検査結果などについて分析した。

年齢が確認できて解析時の年齢が15歳以上であった54症例 (8.5%) のうち、15-17歳: 18症例 (33.3%), 18-20歳: 10症例 (18.5%), 21-30歳: 13症例 (24.1%), 31-40歳: 4症例 (7.4%), 41-50歳: 8症例 (14.8%), 51歳以上: 1症例 (1.9%) であった。

検査目的はみな、伴う先天異常の原因検索であった。G分染法で均衡型構造異常が検出されていた4症例、不均衡型構造異常が検出されていた6症例については、均衡型転座症例は転座に伴う病的CNVが潜んでいないかの確認、不均衡型構造異常症例は、そのゲノム不均衡の詳細すなわち欠失/重複がどのくらいのサイズでどのような遺伝子を含んでいるかという情報の確認も目的であった。

全体の15症例 (27.8%) に病的CNVを検出した。そのうち6症例はG分染法で不均衡型構造異常が確認されていた症例で、異常染色体の詳細を明らかにできた。不均衡型構造異常が判明していた6症例を除く48症例のうち9症例 (18.8%) に新規に病的CNVを検出した。そのうち2症例は性染色体異数性異常 (XXX), その他は、1p36.3欠失, 5q35欠失 (Sotos), inv dup del(8p), 15q11.2-q13.1欠失 (Angelman), 16p12.2-p11.2 (SH2B1, OTOAを含む) 欠失, Xp22.13 (CDKL5の一部を含む) 欠失, および16pter gainと22qter lossの合併であった。最後の症例は、追加FISH解析により構造異常染色体は、der(22)t(16;22)(p13.3;q13.33)dn であり、不均衡型転座の染色体再構成を伴う病的CNVと判明したが、G分染法で判明していた均衡型転座を別途伴っていた症例であった。

28症例 (51.9%) は非病的なCNVのみあるいは非病的である可能性が高いとおもわれ

るCNVのみで、11症例 (20.4%) は病的か非病的か現時点で確定できないCNVを有していた。

D. 考察

1. マイクロアレイ染色体検査で見つかる染色体微細欠失重複症候群の情報整理

2020年2月現在、“CNV Syndromes”として登録されていた66疾患、“Pathogenic CNV regions”として登録されていた47領域の両データの統合を試みたところ、ゲノムコピー数減少あるいは増加により臨床的に影響を有すると考えられたコピー数ゲノムバリエーション (病的CNV) は78種類となった。36種類は両データベース間で共通していたが、同領域に欠失と重複があるCNVで一方のみの登録もあった。解析に用いているアレイのプラットフォームの違いによると考えられるが、各CNVの領域を示すgenomic coordinate は完全に一致はしていなかった。また、デュシェンヌ型筋ジストロフィーなど、責任遺伝子DMD全体の欠失すなわち染色体微細欠失重複による発症が以前より知られている既知の疾患と考えられるもので、リストアップされていない疾患・遺伝子もあることが確認された。

今回検討したふたつのデータベースで疾患として確立しているとされた病的CNV以外でも、染色体微細欠失重複や病的CNVに関して総説などにて病的CNVとして取り上げられているものも様々あり (UpToDate <<http://www.uptodate.com/>>, Unique <<https://www.rarechromo.org/>>), さらに単独の症例報告も多数あるため、今後新たに疾患単位として認定されてゆく病的CNVは増えることが想定される。このことは、ゲノムバリエーションと疾患の関係は単純ではなく、諸外国で実施されているように、わが国においてもゲノムバリエーション解析した症例の登録制度構築が重要であることを示している。

なお、患者・コンロールそれぞれのデータ登録数が増えることにより、ゲノムデータベースで公表される臨床的評価も変わりうることになるため、患者の解析結果も報告した後にも定期的に見直す必要があると考えられる。報告時、臨床的評価に際してどのバージョン (いつ) のどのデータベースを参考にしたのかについて記録しておくことが重要である。

2. マイクロアレイ染色体検査を実施した成人症例の分析

一大学において研究として過去約10年間に実施したマイクロアレイ染色体検査において、15歳以上の対象症例の割合、年齢分布、検査目的、検査結果などについて分析した。632症例のうち15歳以上の症例は54症例（8.5%）であった。18歳以上とすると36症例（5.7%）、20歳以上とすると26症例（4.1%）となり、成人症例の解析依頼は予想通り少なかった。しかし、15歳以上の54症例でみると、15-17歳：18症例（33.3%）、18-20歳：10症例（18.5%）、21-30歳：13症例（24.1%）、31-40歳：4症例（7.4%）、41-50歳：8症例（14.8%）、51歳以上：1症例（1.9%）と、今回の集計における最高齢の53歳まで、実施時の年齢は、20代、30代、40代とそれなりにあったことが確認された。

病的CNV検出については、15歳以上の54症例のうち15症例（27.8%）に認められた。そのうち6症例（11.1%）はG分染法で不均衡型構造異常が確認されていた症例で、症例のフォローアップに重要な情報となる異常染色体の詳細（base positionとしてどこからどこまでの欠失/重複で、どのような遺伝子を含んでいるか）を明らかにすることが主の目的であった。このことから、先天異常に気づかれ小児期に染色体検査が実施されたものの、どの遺伝が含まれる染色体微細欠失重複症候群なのかといった追加検索などを実施されることなくフォローされている症例が少なくないであろうことも示唆された。

不均衡型構造異常が判明していた6症例を除く48症例のうち9症例（18.8%）に新規に病的CNVが検出された。そのうち2症例は解析当時臨床的な課題となっている症状とおそらく関係のない性染色体異数性異常（XXX）が検出された。その2症例は解析当時20歳と44歳であり、小児期に染色体検査も実施されていなかったことになる。それ以外はすべて異なる種類の病的CNVであった。検出された新規病的CNVをみると、臨床的に診断可能とされている、1p36.3欠失症候群、Sotos症候群、Angelman症候群といった既知の染色体微細欠失重複症候群が含まれており、それらの症例は、確立した疾患として教科書的にいわれている典型的症状に乏しかったと考えられた。患者の症状から特定の疾患を疑い、

特定のゲノムバリエーションのみ検索する従来の遺伝学的検査は、症状から特定の疾患を主治医が疑わなければ実施されることはない。網羅的なゲノム解析技術の普及により、典型的症状が明らかでないあるいは認めない症例が、既知の染色体微細欠失重複症候群症例に認めることもあること、すなわち既知の染色体微細欠失重複症候群にも表現度の差が従来考えられている以上にあることが認識されるようになってきた。このことは、病的ゲノムバリエーション症例の情報蓄積にCNV情報と臨床症状も含めることが重要であり、わが国においても染色体微細欠失重複症候群症例を含む患者ゲノム情報の登録制度を構築することが重要性と考えた。

染色体微細欠失重複症候群を含む染色体異常症には様々な種類があり、それぞれ症状も異なり、それぞれの出生頻度はとても小さいが、すべての染色体異常を含めると全出生の1%程度になるといわれている。マイクロアレイ染色体検査は小児期に実施されることが多く、主に小児科医が患者をフォローしている。また先天異常を伴うことの多い染色体異常症は、その合併症により成人になれずに亡くなる患者も少なくないこともあると考えられるが、それぞれの染色体異常症の成人期の情報は非常に乏しい。しかし、様々な疾患で従来想定されていた以上に症状に差があることが示唆されたことは、各症例の長期にわたるフォローと情報の集積がこれまで以上に必要となってゆくことを示していると考えられた。

E. 結論

先天異常症例のゲノムバリエーション解析を推進し、各症例の病的ゲノムバリエーションを特定することが、患者のフォローアップに有用である。しかしながら病的ゲノムバリエーションの確定は現在でもまだ必ずしも単純でなく、専門家の関与が必須であり、欧米諸国レベルの人材育成の制度の構築が求められる。

英国のサンガー研究所や米国NCBIにおいても、シークエンスバリエーションとCNVのデータベースは別々に構築されている。しかし、CNVも大きなindelと考え、シークエンスバリエーションのデータベースにCNV情報も含めるようになってきている。シークエンスバリエーションのデータベース構築のプロジェクトはわが国でも進められているが、そこにCNVを含む染色体異常のデータも含め、各患者の

genotype-phenotypeデータ情報を集積してゆくことが必要と考える。そこに各症例の加齢に伴う臨床症状の変化の情報を含められるようにするために、各患者を継続的に臨床的フォローアップできる体制も、今後、各疾患の成人移行を充実させてゆくために重要と考えた。

G. 研究発表

1. 論文発表

Oda Y, Uchiyama Y, Motomura A, Fujita A, Azuma Y, Harita Y, Mizuguchi T, Yanagi K, Ogata H, Hata K, Kaname T, Matsubara Y, Wakui K, Matsumoto N. Entire FGF12 duplication by complex chromosomal rearrangements associated with West syndrome. *J Hum Genet.* 2019;64:1005-1014

Yokota Y, Moteki H, Nishio SY, Yamaguchi T, Wakui K, Kobayashi Y, Ohyama K, Miyazaki H, Matsuoka R, Abe S, Kumakawa K, Takahashi M, Sakaguchi H, Uehara N, Ishino T, Kosho T, Fukushima Y, Usami SI. Frequency and clinical features of hearing loss caused by STRC deletions. *Sci Rep.* 2019;9:4408.

2. 学会発表

生殖細胞系列のゲノムコピー数バリエーションの臨床的評価に関する考察 (ポスター発表) 涌井敬子. 臨床遺伝 2019 in Sapporo, 2019.8.2-4, 札幌

マイクロアレイ染色体検査 CNVs 検出条件を変更した効率的再解析方法に関する検討 (口頭発表) 久保田紀, 涌井敬子, 小林純, 日高恵以子, 戸塚実. 臨床遺伝 2019 in Sapporo, 2019.8.2-4, 札幌

マイクロアレイ染色体検査にて検出した病的 CNV 情報を含む最終核型決定に分裂像 FISH 解析が必須だった染色体構造異常例 (口頭発表) 涌井敬子, 高野亨子, 山口智美, 福嶋義光, 古庄知己. 日本人類遺伝学会第 64 回大会, 2019.11.7-9, 長崎

希少難病等の遺伝学的検査の現状と課題 (口頭発表) 原田直樹, 小原収, 要匡, 古庄知己, 涌井敬子, 足立香織, 難波栄二. 日本人類

遺伝学会第 64 回大会, 2019.11.7-9, 長崎

信大病院遺伝子医療研究センター「ID 外来」におけるマイクロアレイおよび次世代シーケンサーを用いた遺伝学的診断 -第 2 報- (ポスター発表) 高野亨子, 涌井敬子, 山口智美, 湊川真理, 花房宏昭, 武田良淳, 石川真澄, 黄瀬恵美子, 小島朋美, 福山哲広, 夏目岳典, 本林光雄, 稲葉雄二, 平林伸一, 笛木昇, 要匡, 秦健一郎, 松原洋一, 福嶋義光, 古庄知己. 日本人類遺伝学会第 64 回大会, 2019.11.7-9, 長崎

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

3. その他

なし