

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業

Schaaf-Yang症候群の診断基準策定と疫学に関する研究

令和3年度～4年度 総合研究報告書

研究代表者 齋藤 伸治

令和4（2022）年 5月

目 次

I. 総合研究報告

Schaaf-Yang症候群の診断基準策定と疫学に関する研究	-----	1
--------------------------------	-------	---

齋藤 伸治

(資料1) SYS診断基準	-----	5
---------------	-------	---

(資料2) SYS疾患啓発リーフレット	-----	6
---------------------	-------	---

(資料3) SYS疾患啓発リーフレット第二弾	-----	7
------------------------	-------	---

(資料4) 全国疫学調査結果：日本人SYS患者の症状	-----	8
----------------------------	-------	---

(資料5) 全国疫学調査結果：		
-----------------	--	--

日本人SYS患者に見られた急性脳症様エピソード	-----	9
-------------------------	-------	---

(資料6) 全国疫学調査結果：日本人SYS患者の日常生活の状況	---	10
---------------------------------	-----	----

II. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	11
--------------------	-------	----

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

「Schaaf-Yang症候群の診断基準策定と疫学に関する研究」

研究代表者 齋藤伸治

名古屋市立大学・大学院医学研究科新生児・小児医学分野・教授

研究要旨

Schaaf-Yang症候群（SYS）は2013年に疾患概念が確立した新しい疾患である。我が国におけるSYSの実態を明らかにするために、SYS遺伝学的診断システムの構築、SYSの診断基準の策定を行い、全国疫学調査を実施した。さらに、疾患啓発リーフレットおよびホームページを作成した。全国疫学調査において1次調査にて29例の遺伝学的に確定した日本人患者を集積し、2次調査にてそのうち25名の詳しい臨床情報を集積することができた。集約した患者データベースを作成し、疾患レジストリー構築の基盤を作ることができた。本研究によりSYSの理解が進み、小児慢性疾患や指定難病への登録や患者サポートグループの活動が進み、SYS患者のQOLの向上が期待される。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

根岸豊・名古屋市立大学・大学院医学研究科・研究員
黒澤健司・神奈川県立こども医療センター・遺伝科・部長
高野亨子・信州大学・学術研究院医学系・講師
松原圭子・国立成育医療研究センター・分子内分泌研究部・上級研究員
西山毅・名古屋市立大学・大学院医学研究科・准教授

A. 研究目的

Schaaf-Yang 症候群（SYS）は2013年に新しく疾患概念が確立した先天性疾患であり、重度知的障害、自閉症、関節拘縮などを主たる症状とする。SYSの原因はMAGEL2遺伝子の短縮型変異である。MAGEL2はPrader-Willi症候群（PWS）の責任領域である15番染色体q11-q13に位置するインプリンティング遺伝子であり、父由来アレルのみが発現している。SYSは新生時期、乳児期にはPWSと共通の症状を示すが、PWSよりも発達の遅れが強く、関節拘縮などのPWSでは見られない症状を有する。このようにSYSとPWSとは異なった疾患である。この違いはSYSではMAGEL2変異タンパクが毒性を示す機能亢進型変異のためであると考えられている。

SYSの正確な遺伝子診断には変異の親由来の決定を含めた体系的な解析が必要である。私たちは、体系的なMAGEL2解析方法を確立し、これまでに6例の日本人SYS患者の確定診断を行い報告した(Negishi et al. *Orphanet J Rare Dis* 2019)。世界的には100名ほどのまとまった報告がなされ、SYSは独立した疾患として認知されているが、日本人における臨床症状は十分にわかっていない。

そこで、私たちは、日本におけるSYSの実態の把握を行い、小児慢性疾患や師弟難病への指定を含めた適切な対応が可能になることを目的として、日本人におけるSYSの診断基準の策定を行うと共に、全国疫学調査を実施し、我が国におけるSYSの実態を明らかにする。さらに、疾患啓発を進めることを目的とした。

B. 研究方法

本研究では以下の取り組みを実施する。

1) SYSの診断基準の作成

文献検索およびエキスパートにより構成される班会議での議論により日本におけるSYS診断基準を作成する。また、作成した診断基準は日本小児遺伝学会に諮り、承認を受ける。

確定診断に必要な遺伝学的解析は名古屋市立大学大学院医学研究科新生児・小児医学分野で実施する。

2) SYS疾患啓発リーフレットの作成

SYS 診断基準の作成を受けて、疾患啓発リーフレットを作成し、全国疫学調査の際に同封することで、疾患啓発を図る。さらに、全国疫学調査の結果を受けて、内容をアップデートした第二弾リーフレットを作成する。

3) SYS 疾患啓発ホームページの作成

SYS に関する適切な情報を提供すると共に、診断を希望する方を適切な診断可能な施設に誘導するためのホームページを作成する。

4) SYS の全国疫学調査

全国の小児科施設（小児科学会専門医研修施設(460 施設)、小児神経学会専門医研修施設(161 施設)）に既診断および疑い例の有無についてのアンケートを実施する（一次調査）。アンケートは入力サイトを記載した文書を郵送し、入力には Google form を用いて、Web ベースで行った。アンケート調査に際して、疾患啓発リーフレットを同封した。二次調査は遺伝学的に確定診断の得られた患者の主治医に臨床情報に関するアンケートを送付し、入力是一次調査と同様に Google form を用いて、Web ベースで行った。

5) SYS レジストリーの作成

SYS の疾患レジストリーを作成する。全国疫学調査で集約した患者情報のデータベースを作成する。継続的なレジストリーの維持は難病プラットフォーム (RADDAR-J) の支援を受けて実施することを予定している。

(倫理面への配慮)

全国疫学調査についての倫理審査は名古屋市立大学倫理審査委員会において承認を受けた。

C. 研究結果

1) SYS の診断基準の作成

文献検索およびエキスパートにより構成される班会議での議論により SYS の診断基準を作成した（資料 1）。作成した診断基準を日本小児遺伝学会に諮り、承認を受けた。

2) SYS 啓発リーフレットの作成

SYS 診断基準を記載した疾患啓発リーフレット（資料 2）を 1,000 部作成し、全国疫学調査標に同封して送付した。

さらに、全国疫学調査により得られた日本人 SYS 患者の情報をまとめた疾患啓発リーフレット第二弾（資料 3）を 1,000 部作成し、全国の小児科施設に送付し、疾患啓発を図った。

3) SYS 啓発ホームページの作成

SYS の診断基準を作成したホームページ (HP) (<http://ncu-ped.com/sys/>) に掲載

した。ホームページにはその他に、遺伝子診断実施施設情報を掲示し、遺伝子解析の情報を公開した。さらに、全国疫学調査により得られた日本人 SYS 患者の情報を掲載し、疾患啓発を図った。

4) SYS 全国疫学調査

一次調査の回答率は 231/621 (37%)であった。その結果、遺伝学的に確定された SYS 29 例及び臨床的に疑われたが遺伝学的診断が未実施の 20 例が集約された。20 例の未診断例のうち 4 例の遺伝学的解析が依頼されたが、いずれの例でも MAGEL2 の病因バリエーションは同定されず、確定診断に至らなかった。

遺伝学的に確定された 29 例を対象に、詳細な二次調査を実施した。回答は 25 例から得られた。25 例の内訳は男性 12 例、女性 13 例であり、平均年齢は 10 歳 3 か月 (3~20 歳) であり、死亡例が 2 例含まれていた。

本調査で得られた臨床情報を McCarthy らの 78 名の報告 (Am J Med Genet 2018;176:2564-2574) と比較検討した (資料 4)。PWS の主たる症状である新生児期の筋緊張低下、哺乳不良、発達遅滞はそれぞれ 96%、82%、100% でみられた。SYS に特徴的な関節拘縮は 83% であった。発達検査が行われていた 18 例のうち 14 例では発達指数 (DQ) が 20 未満であり、最重度発達遅滞であり、PWS より明らかに程度が強かった。内分泌学的所見としては、低身長が 79% にみられた。成長ホルモン

(GH) が測定された 13 例中 11 例

(85%) で成長ホルモン分泌不全が認められた。急性脳症様のエピソードが 4 例

(17%) でみられた、重要な合併症の一つ

と考えられた (資料 5)。この 4 例の MRI

所見は 3 例では T2 高信号がみられたが、

部位は一定しなかった。1 例では慢性期に

小脳萎縮が確認された。大多数の患者では

生活全般にわたる介護が必要であった (資料 6)。

遺伝学的解析では全例に MAGEL2

短縮型変異が同定された。c.1996dupC

バリエーションは 30% に見られ、ホットスポット

であった。両親解析ができた 21 例中、

14 例 (67%) は de novo であったが、7 例

(33%) は父親が保因者であった。遺伝学的

診断は約半数の 12 例で希少疾患イニシ

ャチブ (IRUD) によって行われていた。

5) SYS レジストリーの作成

全国疫学調査において同定された SYS 患者のデータベースを作成した。今後の疾患レ

ジストリー構築の基盤を作成することができた。

D. 考察

本研究において我が国で初めてSYS診断基準を策定し、日本小児遺伝学会で承認を受けた。診断基準の作成は診断、疫学調査、治療法開発、自然歴研究いずれにおいても基本であり、作成できた意義は大きい。また、日本小児遺伝学会で承認されたことで、広く用いられる形式が整ったと考えている。

私たちが策定した診断基準を用いて、全国疫学調査を実施し、我が国におけるSYSの実態を初めて知ることができた。一次調査において29例の遺伝学的に確定されたSYSが確認され、二次調査によってそのうち25例の詳細を集約することができた。

今回の調査で得られた日本人SYSの症状は基本的には国外での報告と共通していた。しかし、患者の重症度がこれまでの報告より高く、軽症患者が見過ごされている可能性が示唆された。SYSの遺伝学的解析は健康保険では実施できないため、疾患を強く疑わなければ遺伝子解析に至らない。実際、今回の調査で確定診断に至った検査は約半数の12例でIRUDであり、臨床的にSYSは疑われていなかった。SYSの未診断例を確定診断に繋げるためには、更なる疾患啓発が望まれる。

私たちは疾患啓発リーフレットを作成し、アンケート調査と一緒に全国の施設に送付した。さらに、本年度は全国疫学調査の結果をまとめた疾患啓発リーフレット第二弾を作成し、同様に配布を行った。同時にホームページにこれらの情報を載せることで、疾患啓発の基盤を構築することができた。しかし、リーフレットのような一時的な啓発では十分な認知は得られるとは思えず、疾患啓発の意味でも小児慢性疾患への認定が望まれる。

全国調査により4例に急性脳症様のエピソードが確認された。これらの症例では後遺症が残るため、適切な診断と治療が必要である。しかし、SYSの病態が十分に理解されていないことから、本質的な治療は困難である。私たちは、SYSの病態解明と治療法開発のために、モデル動物作成などの研究に取り組んでいる。これらの集学的な取り組みにより合併症の予防と治療が望まれる。

今回の全国疫学調査により集約した患者データベースを作成することができた。これを基盤として疾患レジストリーの構築を予定している。疾患レジストリーの構築により自然歴研究を行うと共に、創薬研究の基盤として機能することが期待される。

E. 結論

我が国で初めてSYS診断基準を策定し、SYSの全国疫学調査を実施し、遺伝学的に確定診断された29例の患者を確認した。そのうち、25例について詳しい調査を実施し、日本人SYS患者の詳細を明らかにすることができた。疾患レジストリーの作成を通じた継続的な研究と疾患啓発が望まれる。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ieda D, [Negishi Y](#), Miyamoto T, Johmura Y, Kumamoto N, Kato K, Miyoshi I, Nakanishi M, Ugawa S, Oishi H, [Saitoh S](#). Two mouse models carrying truncating mutations in Magel2 show distinct phenotypes. *PLoS One*. 2020;15(8):e0237814.
- 2) Hara-Isono K, Matsubara K, Fuke T, Yamazawa K, Satou K, Murakami N, [Saitoh S](#), Nakabayashi K, Hata K, Ogata T, Fukami M, Kagami M. Genome-wide methylation analysis in Silver-Russell syndrome, Temple syndrome, and Prader-Willi syndrome. *Clin Epigenetics*. 2020 ;12(1):159.
- 3) Isobe K, Ieda D, Miya F, Miyachi R, Otsuji S, Asai M, Tsunoda T, Kosaki K, Hattori A, [Saitoh S](#), Mizuno M. Hemorrhagic shock and encephalopathy syndrome in a patient with a de novo heterozygous variant in KIF1A. *Brain Dev*. 2022;44(3):249-253.
- 4) Hayakawa K, Kawase K, Fujimoto M, Nakamura Y, [Saitoh S](#). Utility of breakpoint-specific nested polymerase chain reaction for the diagnosis of Emanuel syndrome. *Pediatr Int*. 2021;63(12):1534-1536.
- 5) Negishi Y, Aoki Y, Itomi K, Yasuda K, Taniguchi H, Ishida A, Arakawa T, Miyamoto S, Nakashima M, Saito H, [Saitoh S](#). SCN8A-related developmental and epileptic encephalopathy with ictal asystole requiring cardiac pacemaker implantation. *Brain Dev*. 2021;43(7):804-808.
- 6) Ohashi K, Fukuhara S, Miyachi T, Asai T, Imaeda M, Goto M, Kurokawa Y, Anzai T, Tsurusaki Y, Miyake N, Matsumoto N, Yamagata T, [Saitoh S](#). Comprehensive Genetic Analysis of Non-

syndromic Autism Spectrum Disorder in Clinical Settings. J Autism Dev Disord. 2021;51(12):4655-4662.

- 7) Hori I, Ieda D, Ito S, Ebe S, Nakamura Y, Ohashi K, Aoyama K, Hattori A, Kokubo M, Saitoh S. Peripheral nerves are involved in hypomyelinating leukodystrophy-3 caused by a homozygous AIMP1 variant. Brain Dev. 2021;43(4):590-595.

2. 学会発表

- 1) Nakamura Y, Hosoki K, Ieda D, Hori I, Negishi Y, Hattori A, Saitoh S. Mild Phenotypic features associated with non-truncating UBE3A mutations in Angelman syndrome. 第 62 回日本小児神経学会学術集会 2020/8/18-20, 国内、口頭
- 2) 堀いくみ, 宮冬樹, 中島光子, 中村勇治, 家田大輔, 大橋圭, 根岸豊, 服部文子, 安藤直樹, 角田達彦, 才津浩智, 金村米博, 小崎健次郎, 齋藤伸治. 当院でエキソーム解析を実施した小児神経疾患症例の臨床的検討 第 62 回日本小児神経学会学術集会 2020/8/18-20 国内、口頭
- 3) 根岸豊、黒澤健司、高野享子、松原圭子、西山毅、齋藤伸治. Schaaf-Yang 症候群の全国疫学調査(第一報) 第 44 回日本小児遺伝学会学術集会.Web 開催. 2022.11.12-14.
- 4) 大橋圭、川岡奈緒実、谷合弘子、三宅紀子、松本直通、齋藤伸治. NAA15 遺伝子の変異に伴う重度知的発達症ならびに自閉スペクトラム症の男児の一例. 第 63 回日本小児神経学会学術集会. Web 開催. 2021.5.27. ポスター. 国内

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

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
なし							

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ieda D, Negishi Y, Miyamoto T, Johmura Y, Kumamoto N, Kato K, Miyoshi I, Nakanishi M, Ugawa S, Oishi H, <u>Saitoh S</u>	Two mouse models carrying truncating mutations in Magel2 show distinct phenotypes.	PLoS One	15	e0237814	2020
Hara-Isono K, Matsubara K, Fukui T, Yamazawa K, Satou K, Murakami N, <u>Saitoh S</u> , Nakabayashi K, Hata K, Ogata T, Fukami M, Kagami M.	Genome-wide methylation analysis in Silveira-Russell syndrome, Temple syndrome, and Prader-Willi syndrome.	Clin Epigenetics	12	159	2020
Isobe K, Ieda D, Miya F, Miyachi R, Otsuji S, Asai M, Tsunoda T, Kosaki K, Hattori A, <u>Saitoh S</u> , Mizuno M.	Hemorrhagic shock and encephalopathy syndrome in a patient with a de novo heterozygous variant in KIF1A.	Brain Dev	44	249-253	2022
Hayakawa K, Kawase K, Fujimoto M, Nakamura Y, <u>Saitoh S</u> .	Utility of breakpoint-specific nested polymerase chain reaction for the diagnosis of Emanuel syndrome.	Pediatr Int	63	1534-1536	2021
Negishi Y, Aoki Y, Itomi K, Yasuda K, Taniguchi H, Ishida A, Arakawa T, Miyamoto S, Nakashima M, Saitsu H, <u>Saitoh S</u> .	SCN8A-related developmental and epileptic encephalopathy with ictal asystole requiring cardiac pacemaker implantation.	Brain Dev	43	804-808	2021

Ohashi K, Fukuhara S, Miyachi T, Asai T, Imaeda M, Goto M, Kurokawa Y, Anzai T, Tsurusaki Y, Miyake N, Matsumoto N, Yamagata T, <u>Saitoh S.</u>	Comprehensive Genetic Analysis of Non-syndromic Autism Spectrum Disorder in Clinical Settings.	J Autism Dev Disord	51	4655-4662	2021
Hori I, Ieda D, Ito S, Ebe S, Nakamura Y, Ohashi K, Aoyama K, Hattori A, Kokubo M, <u>Saitoh S.</u>	Peripheral nerves are involved in hypomyelinating leukodystrophy-3 caused by a homozygous AIMP1 variant.	Brain Dev	43	590-595	2021

資料 1. Schaaf-Yang 症候群診断基準

A. 主要臨床症状

1. 精神運動発達遅滞
2. 新生児期の筋緊張低下
3. 乳児期の哺乳不良（しばしば経管栄養を必要とする）
4. 遠位側優位の関節拘縮

B. しばしば認める症状・所見

1. 自閉スペクトラム症
2. 特徴的な顔貌（浅い鼻唇溝、大きな耳）
3. 睡眠時無呼吸
4. 低身長（しばしば成長ホルモン分泌不全が認められる）
5. 体温調整障害
6. 呼吸障害（しばしば新生児から乳児期に気管内挿管、人工換気を必要とする）
7. 便秘
8. 胃食道逆流症
9. 脊柱側弯症
10. 斜視などの眼科的異常
11. 性腺機能低下症（特に男児）
12. 小さな手足

C. その他の参考所見

- 当初 Prader-Willi 症候群(PWS)を疑われたが、遺伝学的解析によって否定された症例がしばしば認められる。
- PWS の症状と比較すると、過食や乳児期以降の体重増加が少なく、発達の遅れは重度なことが多い。
- 日本人では感染症を契機に脳症に類似した退行を示す症例が報告されている。

D. 検査所見

- 父親アレル由来 *MAGEL2* 遺伝子の短縮型変異の存在
(現時点で、遺伝子検査は確定診断に必須)

確実例：A-1 と A-4 に加えて A2 もしくは A3 を認め、D を満たす場合。

疑い例：A-1 に加えて、A-2 もしくは A-3 もしくは A-4 を認め、D を満たす場合。

		確実例			疑い例			
A 臨床症状	① 発達遅滞	○	○	○	○	○	○	○
	② 筋緊張低下	○	○		○	○		
	③ 哺乳不良	○		○	○		○	
	④ 関節拘縮	○	○	○				○
D	<i>MAGEL2</i> 遺伝子変異	○	○	○	○	○	○	○

資料 2. SYS 疾患啓発リーフレット

Schaaf-Yang 症候群の **診断方法 (診断基準)**

A 主要臨床症状

- ① 精神運動発達遅滞
- ② 新生児期の筋緊張低下
- ③ 乳児期の哺乳不良 (しばしば経管栄養を必要とする)
- ④ 遠位側腕位の関節拘縮

B しばしば認められる症状・所見

- ① 自閉スペクトラム症
- ② 特徴的な顔貌 (深い鼻溝、大きな耳)
- ③ 情緒的無反応
- ④ 低身長 (しばしば成長ホルモン分泌不全が認められる)
- ⑤ 体溫調整障害
- ⑥ 呼吸障害 (しばしば新生児期から乳児期に気管内挿管、人工換気が必要とする)
- ⑦ 便秘
- ⑧ 再発性逆流症
- ⑨ 特発性嘔吐
- ⑩ 斜視などの眼科的異常
- ⑪ 性腺機能低下症 (特に男性)
- ⑫ 小さな手足

C その他の参考所見

- 当初 Prader-Willi 症候群 (PWS) を疑われたが、遺伝学的解析によって否定された症例がしばしば認められる。
- PWS の症状と比較すると、過食や乳児期以降の体重増加が少なく、発達の遅れは重度なことが多い。
- 日本人では感染症を契機に脳症に類似した遊行を示す症例が報告されている。

D 検査所見


- 父親アレル由来 *MAGEL2* 遺伝子の塩基型変異の存在。
(現時点で、遺伝子検査は確定診断に必須)

深発症: ①と②に加えて③、④もしくは⑤、⑥を認め、⑦を満たす場合。
浅発症: ①に加えて②もしくは③もしくは④を認め、⑦を満たす場合。

	確実例	疑い例
臨床症状	① 発達遅滞	○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○
	② 筋緊張低下	○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○
	③ 哺乳不良	○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○
	④ 関節拘縮	○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○
<i>MAGEL2</i> 遺伝子変異	○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○	

Schaaf-Yang 症候群

SYS



名古屋市立大学大学院医学研究科
新生児・小児医学分野では、SYS の遺伝子検査を行っています。診断に関する疑問や検査のご依頼については、下記までお問い合わせ下さい。

連絡先: 名古屋市立大学大学院医学研究科
新生児・小児医学分野
〒467-8601
名古屋市中区錦 3-1-1
TEL: 052-853-8246 FAX: 052-842-3449
E-mail: ss11@med.nagoya-cu.ac.jp

名古屋市立大学大学院医学研究科
新生児・小児医学分野


その患者さんは SYS かもしれません

Schaaf-Yang 症候群 (SYS) は、2013年に疾患概念が確立した先天性疾患です。私たちは、厚生労働省の難治性疾患政策研究事業に選ばれて、この疾患の研究を行っています。

この疾患は、新生児期の筋緊張低下、乳児期の哺乳障害など、Prader-Willi 症候群 (PWS) と同様の症状を呈します。一方、SYS 特有の症状として多くの例で関節拘縮が認められます。また、PWS と比べ発達の遅れが重度なことが多いです。

私たちは「原因不明の発達遅滞の患者さんのなかには、SYS の患者さんが隠れている可能性がある」と考えています。そして、全国でまだ SYS と診断のついていない患者さんの数を把握することで、小児慢性疾患の難病指定につなげ、将来的に保険適用が実現すれば、この疾患で苦しむお父さんやご家族にとって福音になると考えています。

神経発達症や脳を診ている小児神経科医、NICU で診療を行っている医師、そして種々の合併症や先天異常がある子どもを診ている医師の皆さまにお願いです。SYS の確定診断には遺伝子検査が必要です。このパンフレットをご覧になって、ご自身の患者さんが該当すると思われる場合は、ぜひ私たちがご連絡ください。



名古屋市立大学大学院医学研究科
新生児・小児医学分野 教授
岩野 伸治



SYS では関節拘縮や発達の遅れが問題となります

新生児期の筋緊張低下、乳児期の哺乳障害など PWS と同様の症状を呈しますが、SYS 特有の症状として多くの例で関節拘縮が認められます。また、PWS と比べて発達の遅れが重度なことが多いです。



見落とされる可能性の高い疾患です

- 常染色体顕性 (優) ですが、保因者の父親 (父親の変異は母親由来) からの遺伝の可能性があります。網羅的遺伝学的解析でも、de novo だけに注目すると見落とされる可能性があります。
- 原因遺伝子である *MAGEL2* は GC リッチな領域であるため、エキソーム解析などの網羅的解析では、十分にカバーできていない可能性があります。

SYS の確定診断には *MAGEL2* の解析が必要です

確定診断には、原因遺伝子である *MAGEL2* を解析する必要があります。名古屋市立大学大学院医学研究科では、SYS 確定診断のための遺伝子検査を行っています (連絡先は最後のページに記載しています)。

根本的な治療法はまだ確立されていません

低身長に対する成長ホルモン補充療法が有効との報告はありますが、現時点で根本的な治療法は確立されていません。

こんな症例があればご注意ください

現時点で確定診断には遺伝子検査が必須ですが、診断基準に当てはまる症例以外にも以下のような症例に対しては遺伝子検査が推奨されます。

- 発達の遅れを認め、過去に Prader-Willi 症候群を疑われたが、遺伝学的検査で診断がつかなかった症例。
- 発達の遅れを認め、新生児期に遠位側腕位の関節拘縮を認めたが、成長とともに拘縮が改善している症例。

疾患の早期発見・福祉制度の確立・治療法の確立に向けて

SYS の国内報告例はまだ少なく、研究途上の段階です。今後、私たちは全国疫学調査および疾患啓発の取り組みを実施し、疾患の早期発見・福祉制度の確立・治療法の確立につなげていきたいと考えています。



資料 2. SYS 疾患啓発リーフレット第二弾

Schaaf-Yang症候群の診断方法(診断基準)

A 主要臨床症状

- 精神運動発達遅滞
- 新生児期の筋緊張低下
- 乳児期の哺乳不良(しばしば経管栄養を必要とする)
- 遠位側鎖位の関節拘縮

B しばしば認められる症状・所見

- 自閉スペクトラム症
- 特徴的な顔貌(浅い鼻唇溝、大きな耳)
- 睡眠時無呼吸
- 低身長(しばしば成長ホルモン分泌不全が認められる)
- 体温調整障害
- 呼吸障害(しばしば新生児期から乳児期に気管内挿管、人工換気を必要とする)
- 便秘
- 胃食道逆流症
- 脊柱側弯症
- 斜視などの眼科的異常
- 性腺機能低下症(特に男性)
- 小さな手足

C その他の参考所見

- 当初 Prader-Willi 症候群(PWS)を疑われたが、遺伝学的解析によって否定された症例がしばしば認められる。
- PWSの症状と比較すると、進食や乳児期以降の体重増加が少なく、発達の遅れは重度なことが多い。
- 日本人では感染症を契機に脳症に類似した進行を示す症例が報告されている。

D 検査所見

- 父親アレル由来 *MAGEL2* 遺伝子の短鎖型変異の存在。(現時点で、遺伝子検査は確定診断に必須)

確定例: ○●○●○●に加えて○●○●○●もしくは○●○●○●を満たす場合。
 疑い例: ○●○●○●に加えて○●○●○●もしくは○●○●○●を認め、○●○●○●を満たす場合。

	確定例	疑い例
A 臨床症状	● 発達遅滞	○ ○ ○ ○ ○ ○ ○
	● 筋緊張低下	○ ○ ○ ○ ○ ○ ○
	● 哺乳不良	○ ○ ○ ○ ○ ○ ○
	● 関節拘縮	○ ○ ○ ○ ○ ○ ○
B <i>MAGEL2</i> 遺伝子変異	○ ○ ○ ○ ○ ○ ○	

Schaaf-Yang 症候群

SYS

2

名古屋市立大学大学院医学研究科
 新生児・小児医学分野では、SYSの遺伝子検査を行っています。診断に関する疑問や検査のご依頼については、下記までお問い合わせ下さい。

連絡先: 名古屋市立大学大学院医学研究科
 新生児・小児医学分野
 〒467-8601
 名古屋市長区瑞穂町字川路1
 TEL: 052-853-8246 FAX: 052-842-3449
 E-mail: ss11@med.nagoya-cu.ac.jp

Schaaf-Yang症候群
<http://ncu-ped.com/sys/>

名古屋市立大学大学院医学研究科
 新生児・小児医学分野

2022年3月作成

その患者さんはSYSかもしれません

Schaaf-Yang症候群(SYS)は、2013年に疾患概念が確立した先天性疾患です。私たちは、厚生労働省の難治性疾患政策研究事業の支援を受けて、2021年に全国調査を行いました。調査へのご協力、ありがとうございました。本調査により25名の遺伝学的に確定した患者情報を集積することができました。調査結果の一部をまとめました。診療の参考にしていただければ幸いです。

SYSは日本人患者において、新生児期の筋緊張低下、乳児期の哺乳障害など、Prader-Willi症候群(PWS)と同様の症状を呈すること、また、SYS特有の症状として多くの例で関節拘縮が認められることが確認できました。また、6歳以上の患者において日常生活の多くの場面で支援が必要な方が多いこと、インプリンティング疾患としての保因者の存在がわかりました。一方、患者さんの地域分布に偏りがあり、未だ未診断の患者さんが存在する可能性が示唆されました。

神経発達症を診ている小児科医、NICUで診療を行っている医師、そして種々の合併症や先天異常がある子どもを診ている医師の皆さまにお願いします。SYSの確定診断には遺伝子検査が必要です。このパンフレットをご覧になって、ご自身の患者さんが該当すると思われる場合は、ぜひ私たちまでご連絡ください。

名古屋市立大学大学院医学研究科
 新生児・小児医学分野教授
 齋藤 伸治

2

SYSは新生児期の筋緊張低下、乳児期の哺乳不良、発達の遅れ、関節拘縮を主症状とする疾患です。

Prader-Willi症候群と同様に新生児期の筋緊張低下、乳児期の哺乳不良、発達の遅れが認められ、SYS特有の症状として関節拘縮が主症状であることが分かりました。これは海外の報告と同じ結果でした。

主要症状	本調査
精神運動発達遅滞	25/25 100%
新生児期の筋緊張低下	23/24 96%
遠位側鎖位の関節拘縮	21/25 84%
乳児期の哺乳不良	19/23 82%

SYSでは特徴的な顔貌、小さな手、低身長、眼科的異常などの症状が認められます。

主要症状以外では、浅い鼻唇溝、大きな耳などの特徴的な顔貌、小さな手、しばしば成長ホルモン分泌不全に伴う低身長、斜視などの眼科的異常、などが認められました。

参考所見	本調査
特徴的な顔貌	25/25 100%
眼科的異常	23/25 92%
小さな手	23/25 92%
低身長	19/24 79%
脊柱側弯症	17/24 71%
新生児から乳児期の呼吸障害	14/25 56%
睡眠時無呼吸	11/21 52%
自閉スペクトラム症	10/20 50%
体温調整障害	9/20 45%
便秘	10/23 43%
胃食道逆流症	6/20 30%
急性脳症の既往	4/23 17%

SYSは日常生活において多くの場面で支障をきたす難病です。

ADLに関する調査(6歳以上を対象)では、多くの方が日常生活において多くの場面で支援が必要であることが分かりました。今後も私たちは疾患の研究を継続し、早期発見、福祉制度の確立、治療法の確立につなげていきたいと考えています。

歩行

歩行不可	19%
補助で歩行可	71%
自立歩行可	10%

食事

全介助	14%
半介助	67%
自立	19%

排泄

全介助	16%
半介助	79%
自立	5%

入浴

全介助	14%
半介助	81%
自立	5%

***MAGEL2* 変異は2/3の症例で de novo、1/3の症例で保因者の父親からの遺伝でした。**

確定診断には、原因遺伝子である *MAGEL2* を解析する必要があります。保因者の父親(父親の変異は母方アレル由来)からの遺伝の可能性もあり、遺伝カウンセリングの側面からも遺伝子解析は重要と思われます。名古屋市立大学大学院医学研究科では、SYS確定診断のための遺伝子解析を行っています。

男性保因者からの遺伝

常染色体体顕(優性)遺伝の形式をとりますが、男性から受け継いだときのみ発症します。

資料 4. 全国疫学調査結果：日本人 SYS 患者の症状

	Our study		McCarthy et al.[2]	
Neonatal hypotonia	23/24	96%	66/68	97%
Poor suck in infancy	19/23	82%	62/64	97%
Developmental delay	25/25	100%	70/70	100%
Distal joint contractures	21/25	83%	69/78	88%
Autism spectrum disorder	10/20	50%	25/32	78%
Characteristic facial features	25/25	100%	21/26	81%
Sleep apnea	11/21	52%	38/50	76%
Short stature	19/24	79%	12/20	60%
GH deficiency	11/13	85%		
Temperature instability	9/20	45%	40/60	67%
Respiratory distress	14/25	56%	41/58	71%
Chronic constipation	10/23	43%	39/55	71%
GERD	6/20	30%	34/60	57%
Scoliosis	17/24	71%	26/46	57%
Eye abnormalities	23/25	92%	14/18	78%
Hypogonadism	2/8	25%	26/64	41%
Genital hypoplasia	3/24	21%		
Small hands	23/25	92%	13/18	78%
Hyperphagia	3/22	14%	14/56	25%
Sleep disturbance	10/20	50%		
Characteristic behavior	5/18	28%		
Episode of encephalopathy	4/23	17%		

資料 5. 全国疫学調査結果：日本人 SYS 患者に見られた急性脳症様エピソード

	Sex	Age at onset	Antecedent events	MRI findings	<i>MAGEL2</i> variant
Patient 5	male	6mo	rhinovirus	cerebellar atrophy in the chronic phase	c.1676delC
Patient 8	male	3y	unknown	high signal intensity areas in bilateral frontal to temporal lobe on DWI	c.2099delC
Patient 25	male	1y	unknown	high signal intensity areas in the right parietal white matter on DWI	c.1761G>A
Patient 23	male	8y	unknown	high signal intensity areas in bilateral putamen and globus pallidus on T2-weighted imaging.	c.1762C>T

資料 6. 全国疫学調査結果：日本人 SYS 患者の日常生活の状況

