

令和5年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)
総括研究報告書

マイクロアレイ染色体検査で明らかになる染色体微細構造異常症候群を示す
小児から成人の診断・診療体制の構築

研究代表者

東京女子医科大学・山本 俊至

研究分担者

静岡県立こども病院・清水 健司

自治医科大学・松本 歩

東京慈恵会医科大学・竹内 千仙

京都大学大学院医学研究科・栗屋 智就

大阪母子医療センター・西 恵理子

東京女子医科大学・下島 圭子

聖マリアンナ医科大学・今泉 太一

慶應義塾大学文学部・北 洋輔

研究要旨

研究目的:

マイクロアレイ染色体検査が保険収載され、臨床現場で実施できるようになった。しかしながら、マイクロアレイ染色体検査で診断できる染色体微細構造異常の臨床的な理解が進んでいないため、新たに診断患者がスムーズに適切な医療や福祉のサポートが受けられる体制は整っていない。そこで本研究班では、これらの疾患の「疾患概要」と「診断基準」を作成し、診療ガイドライン等の策定や、移行期医療の方針作成につながるエビデンスを収集することを目的とした。

研究方法:

マイクロアレイ染色体検査を保険診療で実施する場合の対象疾患のうち、指定難病等に含まれていない30の染色体微細構造異常症候群を対象とし、上記の目的のため、「疾患概要」と「診断基準」を策定した。また、これらの症候群の小児から成人への移行医療体制を検討した。

結果と考察:

全30疾患の「疾患概要」と「診断基準」を策定し、日本小児遺伝学会もしくは日本小児神経学会の承認を得た。移行医療については知的障害の有無、多臓器障害の有無などにより3つのカテゴリーに分類し、プライマリケア学会などと協力して移行医療体制を提言することを確認した。

結論:

マイクロアレイ染色体検査が適用となる染色体微細構造異常症候群の中には、臨床医がほとんど認知していないものも含まれており、策定した「疾患概要」と「診断基準」を研究班のホームページで全て公開した。今後より活用してもらえるよう啓発事業を行う予定である。

A. 研究目的

マイクロアレイ染色体検査が保険収載され、臨床現場で実施できるようになった。しかしながら、マイクロアレイ染色体検査で診断できる染色体微細構造異常の臨床的な理解が進んでいないため、新たに診断患者がスムーズに適切な医療や福祉のサポートが受けられる体制は整っていない。そこで本研究班では、これらの疾患の「疾患概要」と「診断基準」を作成し、診療ガイドライン等の策定や、移行期医療の方針作成につながるエビデンスを収集することを目的とした。

B. 方法

1. 個票作成

マイクロアレイ染色体検査を保険診療で実施する場合の対象疾患のうち、指定難病等に含まれていない 30 の染色体微細構造異常症候群について(表)は、日本語で書かれた「疾患概要」や「診断基準」が存在しない。そのため、検査で結果が得られたとしても、診断が正しいかどうか判断することが難しい。また、患者家族への説明にも困難が伴う。そこで海外からの論文などを参照し、30 疾患の「疾患概要」および「診断基準」を指定難病の個票スタイルに従って作成した。

2. 小児成人移行医療体制の検討

染色体微細構造異常を持つ患者の成年期における移行医療体制を検討するため、プライマリケア学会の会員と連携し、疾患の類型化を行い、体制を検討することとした。

C. 研究結果

1. 個票作成

全 30 疾患について「疾患概要」と「診断基準」を含む個票を作成し、研究班ホームページで公開した。これらは全て、日本小児遺伝学会もしくは日本小児神経学会の承認を得た。また一部は指定難病指定を目指し、申請を行った。

2. 小児成人移行医療体制の検討

プライマリケア学会の会員と議論したところ、30 疾患の中には多臓器に障害を示す疾患から、知的障害だけが問題となる疾患までさまざまであることから、症状の要素から大きく3つに類型化することが提案された。このうち、多臓器に障害を示す疾患においては主に障害を示す臓器を対象とする成人科への移行。重い知的障害のためそもそもコミュニケーションが困難な疾患や、医療的なケアが必要であるような場合は地域のプライマリケア医への移行。軽度の知的障害だけの場合は精神科への移行を中心に考え、個々の状況に応じてプライマリケア医を中心に移行後の医療体制を構築することを推奨することとした。

D. 考察

全 30 疾患について「疾患概要」と「診断基準」を含む個票を作成し、研究班ホームページで公開し、全ていずれかの学会の承認を得た。また、移行医療体制について類型化した方針を作成していくこととした。

E. 結論

マイクロアレイ染色体検査が適用となる染色体微細構造異常症候群の中には、臨床医がほとんど認知していないものも含まれており、策定した「疾患概要」と「診断基

準」を研究班のホームページで全て公開した。今後より活用してもらえるよう啓発事業を行う予定である。

1. 論文発表

1. Chida-Nagai A, Akagawa H, Sawai S, Ma Y-J, Yakuwa S, Muneuch J, Yasuda K, Yamazawa H, Yamamoto T, Takakuwa E, Tomaru U, Furutani Y, Kato T, Harada G, Inai K, Nakanishi T, Manabe A, Takeda A, Jing Z-C. Identification of PTGIS rare variants in patients with Williams syndrome and severe peripheral pulmonary stenosis. J Am Heart Asso (in press)
2. Machida O, Sakamoto H, Yamamoto KS, Hasegawa Y, Nii S, Okada H, Nishikawa K, Sumimoto SI, Nishi E, Okamoto N, Yamamoto T. Haploinsufficiency of NKX2-1 is likely to contribute to developmental delay involving 14q13 microdeletions. Intractable Rare Dis Res. 2024 Feb;13(1):36-41. doi: 10.5582/iridr.2023.01119. PMID: 38404736; PMCID: PMC10883847.
3. Yamazaki A, Kuroda T, Kawasaki N, Kato K, Shimojima Yamamoto K, Iwasa T, Kuwahara A, Taniguchi Y, Takeshita T, Kita Y, Mikami M, Irahara M, Yamamoto T. Preimplantation genetic testing using comprehensive genomic copy

number analysis is beneficial for balanced translocation carriers. J Hum Genet. 2024 Jan;69(1):41-45. doi: 10.1038/s10038-023-01202-9. Epub 2023 Oct 23. PMID: 37872345.

4. Kurosaka H, Yamamoto S, Hirasawa K, Yanagishita T, Fujioka K, Yagasaki H, Nagata M, Ishihara Y, Yonei A, Asano Y, Nagata N, Tsujimoto T, Inubushi T, Yamamoto T, Sakai N, Yamashiro T. Craniofacial and dental characteristics of three Japanese individuals with genetically diagnosed SATB2-associated syndrome. Am J Med Genet A. 2023 Jul;191(7):1984-1989. doi: 10.1002/ajmg.a.63225. Epub 2023 May 4. PMID: 37141439.
5. Shimojima Yamamoto K, Tamura T, Okamoto N, Nishi E, Noguchi A, Takahashi I, Sawaishi Y, Shimizu M, Kanno H, Minakuchi Y, Toyoda A, Yamamoto T. Identification of small-sized intrachromosomal segments at the ends of INV-DUP-DEL patterns. J Hum Genet. 2023 Nov;68(11):751-757. doi: 10.1038/s10038-023-01181-x. Epub 2023 Jul 10. PMID: 37423943.
6. Shimomura R, Yanagishita T, Ishiguro K, Shichiji M, Sato T, Shimojima Yamamoto K, Nagata M, Ishihara Y, Miyashita Y, Ishigaki K, Nagata S, Asano Y,

- Yamamoto T. Rare mosaic variant of GJA1 in a patient with a neurodevelopmental disorder. *Hum Genome Var.* 2024 Jan 15;11(1):2. doi: 10.1038/s41439-023-00262-9. PMID: 38221519; PMCID: PMC10788341.
7. Shimojima Yamamoto K, Yoshimura A, Yamamoto T. Biallelic KCTD3 nonsense variant derived from paternal uniparental isodisomy of chromosome 1 in a patient with developmental epileptic encephalopathy and distinctive features. *Hum Genome Var.* 2023 Aug 7;10(1):22. doi: 10.1038/s41439-023-00250-z. PMID: 37550298; PMCID: PMC10406933.
 8. Tamura T, Shimojima Yamamoto K, Imaizumi T, Yamamoto H, Miyamoto Y, Yagasaki H, Morioka I, Kanno H, Yamamoto T. Breakpoint analysis for cytogenetically balanced translocation revealed unexpected complex structural abnormalities and suggested the position effect for MEF2C. *Am J Med Genet A.* 2023 Jun;191(6):1632-1638. doi: 10.1002/ajmg.a.63182. Epub 2023 Mar 14. PMID: 36916329.
 9. Kuroda Y, Matsufuji M, Enomoto Y, Osaka H, Takanashi JI, Yamamoto T. Numata-Uematsu Y, Tabata K, Kurosawa K, Inoue K. A de novo U2AF2 heterozygous variant associated with hypomyelinating leukodystrophy. *Am J Med Genet A.* 2023 Aug;191(8):2245-2248. doi: 10.1002/ajmg.a.63229. Epub 2023 May 3. PMID: 37134193.
 10. Nakahara E, Yamamoto KS, Ogura H, Aoki T, Utsugisawa T, Azuma K, Akagawa H, Watanabe K, Muraoka M, Nakamura F, Kamei M, Tatebayashi K, Shinozuka J, Yamane T, Hibino M, Katsura Y, Nakano-Akamatsu S, Kadowaki N, Maru Y, Ito E, Ohga S, Yagasaki H, Morioka I, Yamamoto T. Kanno H. Variant spectrum of PIEZO1 and KCNN4 in Japanese patients with dehydrated hereditary stomatocytosis. *Hum Genome Var.* 2023 Mar 2;10(1):8. doi: 10.1038/s41439-023-00235-y. PMID: 36864026; PMCID: PMC9981561.
 11. Kato K, Kuroda T, Yamadera-Egawa R, Ezoe K, Aoyama N, Usami A, Miki T, Yamamoto T. Takeshita T. Preimplantation Genetic Testing for Aneuploidy for Recurrent Pregnancy Loss and Recurrent Implantation Failure in Minimal Ovarian Stimulation Cycle for Women Aged 35-42 Years: Live Birth Rate, Developmental Follow-up of Children, and Embryo Ranking. *Reprod Sci.* 2023

- Mar;30(3):974-983. doi:
10.1007/s43032-022-01073-z. Epub
2022 Sep 9. PMID: 36085548.
12. Tamura T, Yamamoto Shimojima K, Shiihara T, Sakazume S, Okamoto N, Yagasaki H, Morioka I, Kanno H, Yamamoto T. Interstitial microdeletions of 3q26.2q26.31 in two patients with neurodevelopmental delay and distinctive features. *Am J Med Genet A*. 2023 Feb;191(2):400-407. doi: 10.1002/ajmg.a.63034. Epub 2022 Nov 7. PMID: 36345653.
 13. Miura K, Kaneko N, Hashimoto T, Ishizuka K, Shirai Y, Hisano M, Chikamoto H, Akioka Y, Kanda S, Harita Y, Yamamoto T, Hattori M. Precise clinicopathologic findings for application of genetic testing in pediatric kidney transplant recipients with focal segmental glomerulosclerosis/steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2023 Feb;38(2):417-429. doi: 10.1007/s00467-022-05604-3. Epub 2022 Jun 2. PMID: 35655039.
 14. Tamura T, Yamamoto Shimojima K, Okamoto N, Yagasaki H, Morioka I, Kanno H, Minakuchi Y, Toyoda A, Yamamoto T. Long-read sequence analysis for clustered genomic copy number aberrations revealed architectures of intricately intertwined rearrangements. *Am J Med Genet A*. 2023 Jan;191(1):112-119. doi: 10.1002/ajmg.a.62997. Epub 2022 Oct 25. PMID: 36282026.
2. 著書
 1. Tamura T, Imaizumi T, Shimojima Yamamoto K, Yamamoto T. Chapter 24: Genomic Copy Number Analysis Using Droplet Digital PCR: A Simple Method with EvaGreen Single-Color Fluorescent Design. *Cerebral Cortex Development* in press. Springer Nature, London, 2024. 3
 2. 山本俊至： 全ゲノム増幅と網羅的ゲノム解析の進歩。 着床前遺伝学的検査 (PGT) の最前線と遺伝カウンセリング 33-37. メディカルドゥ, 大阪, 2024. 1
 3. 学会発表
 1. Imaizumi T, Shimomura R, Machida O, Yanagishita T, Shimojima Yamamoto K, Nagata M, Ishihara Y, Miyashita Y, Asano Y, Yamamoto T. Type 2 congenital generalized lipodystrophy by NOTCH2 variant. *Human Genetics Asia* 2023, 東京, 2023/10
 2. Shimomura R, Yanagishita T, Ishiguro K, Shichiji M, Sato T, Shimojima Yamamoto K, Ishigaki K, Nagata S, Nagata M, Asano Y, Yamamoto T. A rare mosaic variant

- of GJA1 in a patient with neurodevelopmental disorder. Human Genetics Asia 2023, 東京, 2023/10
3. Yamamoto T, Shimojima Yamamoto K, Yoshimura A, Kanno H. Homozygous KCTD3 nonsense variant due to UPD associated with syndromic developmental epileptic encephalopathy. Human Genetics Asia 2023, 東京, 2023/10
 4. Yamazaki A, Kawasaki N, Kuroda T, Kato K, Takeshita T, Kuwahara A, Iwasa T, Irahara M, Yamamoto T. Efficiency of PGT-SR in chromosomally balanced translocation couples. Human Genetics Asia 2023, 東京, 2023/10
 5. Kato K, Kawasaki N, Hayashi H, Ohata K, Miki T, Usami A, Yamamoto T, Kuroda T. PGT-SR using aCGH and FISH analysis for detecting unbalanced chromosome segments involving less than 5Mb: A Case Report. Human Genetics Asia 2023, 東京, 2023/10
 6. Shirai K, Shimomura R, Kameyama S, Kondo T, Yamamoto T. A novel FBN1 variant associated with mild cardiac phenotype of neonatal Marfan syndrome. Human Genetics Asia 2023, 東京, 2023/10
 7. Machida O, Imaizumi T, Miyamoto Y, Shimomura R, Yanagishita T, Shimojima Yamamoto K, Nagata M, Ishihara Y, Miyashita Y, Asano Y, Yamamoto T. A novel GNAO1 variant identified in a patient with clinically diagnosed as cerebral palsy. Human Genetics Asia 2023, 東京, 2023/10
 8. 橋詰拓摩, 佐藤孝俊, 柳下友映, 村上てるみ, 朝野仁裕, 山本俊至, 永田 智. 精神運動発達遅滞と筋緊張低下を呈し、全エクソームシーケンスにより確定診断に至った GNAO1 異常症の 1 例. 第 80 回日本小児神経学会関東地方会, 千葉 (現地開催 + Web) , 2024/03
 9. 町田 修, 拜地愛子, 下村里奈, 柳下友映, 永田 智, 下島圭子, 石原康貴, 宮下洋平, 朝野仁裕, 山本俊至. 2 番染色体の短腕と長腕の 2 か所に偶発的に生じた微細欠失による神経発達障害を示した 1 例. 第 46 回日本小児遺伝学会, 沖縄, 2023/12
 10. 山本俊至. 【教育講演】遺伝と医療倫理について. 第 693 回日本小児科学会東京都地方会講話会, 東京, 2023/10
 11. 山本俊至. 生殖医療分野における遺伝学的検査の質保証. 第 30 回日本遺伝子診療学会大会/第 8 回クリニカルバイオバンク学会シンポジウム・合同学術集会, 千葉, 2023/07
 12. 近藤恵里, 浦野真理, 佐藤裕子, 加藤環, 松尾真理, 朝野仁裕, 山本俊至, 齋藤加代子. バリエント解釈の見直しを契機に確定診断に至った Stormorken 症候群の一例. 第 47 回

- 日本遺伝カウンセリング学会学術集会, 松本, 2023/07
13. 佐藤裕子, 浦野真理, 加藤環, 松尾真理, 池田有美, 山本俊至, 齋藤加代子. 乳がんの術前における BRCA 遺伝学的検査が患者に及ぼす心理的影響について. 第 47 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会, 松本, 2023/07
 14. 坂本晴子, 秋丸憲子, 藤野寿典, 住本真一, 山本俊至. 保険適用となったマイクロアレイ染色体検査を実施した 37 例の検討. 第 47 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会, 松本, 2023/07
 15. 渡邊和寿, 松本 歩, 津田英利, 岩本 禎彦. 新規肥満遺伝子 N4bp211 の機能解析. 第 55 回 日本動脈硬化学会総会・学術集会, 栃木, 2023/07
 16. 山本俊至. 【シンポジウム 28: ゲノム解析時代の小児神経診療】遺伝学的診断の進め方: 染色体アレイ解析から全ゲノム解析まで. 第 65 回日本小児神経学会学術集会, 岡山, 2023/05
 17. 町田 修, 柳下友映, 下村里奈, 田村豪良, 下島圭子, 岡本伸彦, 永田智, 山本俊至. MAGI1 を含む 3p14 微細欠失の 2 例. 第 65 回日本小児神経学会学術集会, 岡山, 2023/05
 18. 柳下友映, 下村里奈, 町田 修, 山本圭子, 永田 智, 山本俊至. Potocki-Lupski 症候群家族会の支援. 第 65 回日本小児神経学会学術集会, 岡山, 2023/05
 19. 清水健司. 【シンポジウム 1: マイクロアレイ染色体検査で明らかになる染色体微細構造異常症候群の診療体制を考える】染色体微細構造異常症候群とは? 第 65 回日本小児神経学会学術集会, 岡山, 2023/05
 20. 栗屋智就. 【シンポジウム 1: マイクロアレイ染色体検査で明らかになる染色体微細構造異常症候群の診療体制を考える】マイクロアレイ染色体検査の実際. 第 65 回日本小児神経学会学術集会, 岡山, 2023/05
 21. 松本歩. 【シンポジウム 1: マイクロアレイ染色体検査で明らかになる染色体微細構造異常症候群の診療体制を考える】小児神経疾患と CNV. 第 65 回日本小児神経学会学術集会, 岡山, 2023/05
 22. 今泉太一. 【シンポジウム 1: マイクロアレイ染色体検査で明らかになる染色体微細構造異常症候群の診療体制を考える】研究班による調査結果. 第 65 回日本小児神経学会学術集会, 岡山, 2023/05
 23. 竹内千仙. 【シンポジウム 1: マイクロアレイ染色体検査で明らかになる染色体微細構造異常症候群の診療体制を考える】染色体微細構造異常症候群の小児から成人への移行期医療の課題. 第 65 回日本小児神経学会学術集会, 岡山, 2023/05
 24. 山本俊至. 【シンポジウム 1: マイクロアレイ染色体検査で明らかになる染色体微細構造異常症候群の診療体制を考える】研究班による当事者支援. 第 65 回日本小児神経学会学術集会, 岡山, 2023/05

25. 渡邊和寿, 松本 歩, 津田英利, 岩本 禎彦. 膵β細胞における ILDR2 の役割とインスリン分泌への影響. 第 66 回 日本糖尿病学会年次学術集会, 鹿児島, 2023/05
26. 山本俊至. 【特別企画 3 : 将来の未知の感染症[X] パンデミックに対する "Preparedness" はどうあるべきか?】感染パンデミック災害における個人情報のあるり方の問題. 第 126 回日本小児科学会学術集会, 東京, 2023/04
27. 山本俊至. 【特別企画 1 : 出生前診断 NIPT に対する日本医学会と小児科学会の取り組み】NIPT に対する日本小児科学会の取り組み. 第 126 回日本小児科学会学術集会, 東京, 2023/04
28. 山本俊至. フォーラム開催趣旨の説明. 第 14 回日本小児科学会倫理委員会公開フォーラム, 東京(Web), 2024/03

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

表. マイクロアレイ染色体検査の対象となる疾患の一覧						
	1p36 欠失症候群(指定難病197)	*	9q34 欠失症候群	*	22q11.2 遠位欠失症候群	スミス・マギニス症候群(指定難病202)
*	1q21.1 反復性微細欠失症候群	*	12q14 欠失症候群		22q11.2 欠失症候群	ソトス症候群
*	1q21.1 反復性微細重複症候群		14 番染色体母親性ダイソミーおよび類縁疾患	*	22q13 欠失症候群 (フェラン・マクダーミド症候群)	ブラダー・ウィリ症候群
	1q21.1 領域血小板減少-橈骨欠損症候群	*	15q13.3 欠失症候群	*	ATR-16 症候群	ベックウィズ・ヴィーデマン症候群
*	2p15-16.1 欠失症候群	*	15q24 反復性微細欠失症候群		MECP2 重複症候群	ペリツェウス・メルツバッハ病 (先天性大脳白質形成不全症)
*	2p21欠失症候群	*	15q26 過成長症候群		NF1 欠失症候群	ボトキ・シェイファー症候群
*	2q33.1 欠失症候群	*	16p11.2 重複症候群	*	WAGR 症候群	ボトキ・ルブスキ症候群
	2q37 モノソミー	*	16p11.2-p12.2 欠失症候群	*	Xp11.22 連鎖性知的障害	ミラー・ディカー症候群
*	3q29 欠失症候群	*	16p11.2-p12.2 重複症候群	*	Xp11.22-p11.23 重複症候群	ルビンシュタイン・テイビ症候群
*	3q29 重複症候群	*	16p12.1 反復性微細欠失症候群		アンジェルマン症候群	レリー・ワイル症候群
	5p-症候群(指定難病199)	*	16p13.11 反復性微細欠失症候群		ウィリアムズ症候群	遺伝性脆弱性ニューロバチー
*	7q11.23 重複症候群	*	16p13.11 反復性微細重複症候群		ウォルフ・ヒルシュホーン症候群(指定難病198)	腎嚢胞－糖尿病症候群
*	8p23.1 重複症候群	*	17q21.31 反復性微細欠失症候群		シャルコー・マリー・トゥース病	第14 番染色体父親性ダイソミー症候群 (鏡－緒方症候群)
*	8p23.1 微細欠失症候群	*	22q テトラソミー症候群 (キャットアイ症候群)		シルバー・ラッセル症候群	裂手／裂足奇形1
*	8q21.11欠失症候群	*	22q11 重複症候群	*	ステロイドスルファターゼ欠損症	
* 研究班が研究対象とした30疾患. 同じ領域のものは1つとしてカウント.						