

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・粟屋 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、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ようになっているとは言い難い。そこで本研究班では、これらの疾患の「疾患概要」と「診断の手引き」を作成し、診断基準や診療ガイドライン等の策定につながるエビデンスを収集することを目的としている。

研究方法:

上記の目的のため、研究分担者・研究協力者が経験したデータを取り纏め、臨床現場で診断する際のクリニカルクエスチョンを検討するとともに、診断基準案を策定する。疾患に関する啓発活動を行い、診断がついた患者家族に対して家族会に繋がるようサポートするとともに、小児から成人への移行医療体制を検討する。そして、治療法のない疾患については研究連携を行って将来の治療法開発に繋がる体制の構築を目指した。

結果と考察:

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全てについて、診断基準案を策定できた。対象疾患の1つである Potocki-Lupski 症候群については家族会設立をサポートし、順調に活動が行われるようになった。移行医療については問題点を抽出し、今後の提言に向けたエビデンス収集ができた。

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、啓発活動が重要であると考え。今後、シンポジウムの開催などによって周知していく予定である。

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、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ようになっているとは言い難い。そこで本研究班では、これらの疾患の「疾患概要」と「診断の手引き」を作成し、診断基準や診療ガイドライン等の策定につながるエビデンスを収集することを目的としている。

B. 方法

1. 実態調査のための学術団体との連携

マイクロアレイ染色体検査によって新規に診断された患者の実態把握を行うため、日本小児神経学会・共同研究推進委員会に協力を依頼するとともに、会員を対象とした web による独自調査を実施した。

2. データベース構築

研究分担者・研究協力者の所属する施設においてこれまでに実施されたマイクロアレイ染色体検査の結果を収集した。また、web ツールである CNV チェックサイトからも情報収集を行った。

3. クリニカルクエスションの検討

実態調査の結果を利用して対象疾患の診療ガイドライン策定に向けたクリニカルクエスション抽出を行うとともに、まだ指定難病となっていない染色体微細構造異常について、「疾患概要」と「診断基準」の案を策定した。

4. 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、その問題点を抽出する作業を行った。

5. 家族会サポート

本研究班が対象とする症候群のうち、まだ家族会が存在していない疾患として Potocki-Lupski 症候群の家族会設立を支援した。

6. 啓発活動

ホームページを設置し、情報発信を行う体制を目指した。

7. 研究連携

本研究班が調査対象とする症候群に関する病態研究を促進させるために、他の研究事業との連携を図った。

C. 研究結果

1. 実態調査のための学術団体との連携

日本小児神経学会員を対象とした web による独自調査を実施し、ごく簡便な頻度情報を得た。

2. データベース構築

研究分担者・研究協力者の所属する施設から計 120 例分の情報を収集した。また、web ツールである CNV チェックサイトからも計 20 例分の情報を収集することができた。

3. クリニカルクエスションの検討

対象疾患の全てについて、「疾患概要」と「診断基準」の案を策定し、ホームページで公開した。

4. 小児成人移行医療体制の検討

移行医療の問題点を抽出する作業を終えた。

5. 家族会サポート

研究班のサポートにより Potocki-Lupski 症候群の家族会が設立され、現在自律的かつ活発に活動している。今後、家族会と連携して実態調査などを進める。

6. 啓発活動

ホームページを設置し、情報発信を行う体制を構築した。

7. 研究連携

本研究班が調査対象とする WAGR 症候群について、iPS マッチング事業と連携し、病態解明研究を開始した。

D. 考察

疾患概要・診断基準案を取り纏めることができた。ホームページで公開し、啓発に努めている。希少疾患においては家族会の存在は重要であり、今回 Potocki-Lupski 症候群の家族会が設立されたことは大きな一歩である。

E. 結論

マイクロアレイ染色体検査が臨床で保険診療の一環として行うことができるようになったことは、この技術がなければ診断できない疾患患者およびその家族にとってこの上ない朗報である。しかしながら、検査結果を的確に運用し、診断、そして診療にスムーズに繋げることができなければ意味がない。よりスムーズにマイクロアレイ染色体検査が運用されるようになることを目指し、さらなる活動が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Nakahara E, Shimojima Yamamoto K, 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* 10: 8, 2023.
2. 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* 191: 400–7, 2023.
3. Tamura T, Shimojima Yamamoto 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* 191: 112–9, 2023.
4. Tsuchiya Y, Kobayashi H, Kanno H, Yamamoto T: Beta-tricalcium phosphate as a possible adjuvant in γ δ T cell-based immune therapy for human disorders. *Tokyo Women's Medical University Journal* 6: 101–7, 2022.
5. 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* 30: 974–83, 2023.
6. Inoue Y, Machida O, Kita Y, Yamamoto T: Need for revision of the ACMG/AMP guidelines for interpretation of X-linked variants. *Intractable & Rare Diseases Research* 11: 120–4, 2022.
7. Machida O, Yamamoto Shimojima K, Shiihara T, Akamine S, Kira R, Hasegawa Y, Nishi E, Okamoto N, Nagata S, Yamamoto T: Interstitial deletions in the proximal regions of 6q: 12 original cases and a literature review. *Intractable & Rare Diseases Research* 11: 143–8, 2022.
8. Muramatsu M, Shimojima Yamamoto K, Pin Fee Chong P-F, Ryutaro Kira R, Nobuhiko Okamoto N, Yamamoto T: Genotype-phenotype correlation in six patients with interstitial deletions spanning 13q31. *No To Hattatsu* 54: 317–22, 2022.
9. Yamamoto N, Okazaki S, Kuki I, Yamada N, Nagase S, Nukui M, Inoue T, Kawakita R, Yorifuji T, Hoshina T, Seto T, Yamamoto T, Kawawaki H: Possible critical region associated with late-onset spasms in 17p13.1-p13.2 microdeletion syndrome: a report of two new cases and review of the literature. *Epileptic Disorders* 24: 567–71, 2022.
10. Ludwig L, Lareau C, EBao E, Liu N, Utsugisawa T, Tseng A, Myers S, Verboon J, Ulirsch J, Luo W, Muus C, Fiorini C, Olive M, Vockley C, Munschauer M, Hunter A, Ogura H, Yamamoto T, Inada H, Nakagawa S, Ohzono S, Subramanian V, Chiarle R, Glader B, Carr S, Aryee M, Kundaje A, Orkin S, Regev A, McCavit T, Kanno H, Sankaran V: Congenital Anemia Reveals Distinct Targeting Mechanisms for

- Master Transcription Factor GATA1. Blood 139: 2534-46, 2022.
11. 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 (in press)
 12. Eto K, Machida O, Yanagishita T, Yamamoto Shimojima K, Chiba K, Aihara Y, Nagata M, Ishihara Y, Miyashita Y, Asano Y, Nagata S, Yamamoto T: Novel BCL11B truncation variant in a patient with developmental delay, distinctive features, epilepsy, and early craniosynostosis. Hum Genome Var 9: 43, 2022.
 13. Kaneko S, Shimbo A, Irabu H, Yamamoto T, Shimizu M: Inverted-duplication-deletion of chromosome 10q identified in a patient with systemic lupus erythematosus. Pediatr Int e15396, 2022.
 14. 杉原 進, 竹内千仙, 沼部博直, 山本俊至, 今井祐之: 日光過敏症から骨髄性プロトポルフイリン症と診断されたモザイク型 18q21.2-q22.1 欠失の 1 例. 脳と発達 54: 352-5, 2022.
 15. Okuda T, Moroto M, Yamamoto T: Non-invasive prenatal testing suggesting an abnormality in chromosome 15 confirmed to be a case of Prader-Willi syndrome caused by trisomy rescue in the neonatal period. J Obstet Gynecol Res 48: 2214-8, 2022.
 16. Aso K, Soutome T, Satoh M, Aoki T, Ogura H, Yamamoto T, Kanno H, Takahashi H: Association of autosomal-recessive-type distal renal tubular acidosis and Glanzmann thrombasthenia as a consequence of runs of homozygosity. Clinical Case Reports 10: e06070, 2022.
 17. 山本俊至: ゲノム医療. 小児科 63 (増刊号): 1499-1505, 2022.
 18. 山本俊至: 出生前診断・着床前診断の現状と課題. 日本小児科学会雑誌 126: 1459-64, 2022.
2. 著書
 1. 山本俊至: 小児科領域におけるゲノム医療による診断率は 40%程度が限界か? 小児科診療 Controversy 34-9. 中外医学社, 東京, 2022.
 2. 山本俊至: 神経発達症における遺伝学的検査は必要か? 小児科診療 Controversy 76-80. 中外医学社, 東京, 2022.
 3. 学会発表
 1. 町田修, 山本俊至: サブテロメア欠失を伴った環状 21 番染色体を示した 1 例. 第 45 回日本小児遺伝学会学術集会, 東京, 2023/1/28
 2. 下村里奈, 田村豪良, 町田修, 柳下友映, 下島圭子, 雨宮光宏, 斎藤聡, 山本俊至: In-house データベースを利用した CNV チェックサイトの構築. 第 45 回日本小児遺伝学会学術集会, 東京, 2023/1/28
 3. 柳下友映, 下村里奈, 町田修, 下島圭子, 永田智, 山本俊至: Potocki-Lupski 症候群家族会の設立. 第 45 回日本小児遺伝学会学術集会, 東京, 2023/1/28
 4. 下島圭子, 清水健司, 松本歩, 竹内千仙, 栗屋智就, 西恵理子, 今泉太一, 北洋輔, 山本俊至: 染色体微細構造異常症候群の実態調査. 第 45 回日本小児遺伝学会学術集会, 東京, 2023/1/28
 5. 山崎あや, 下島圭子, 堀部悠, 橋本友美, 中林章, 山本俊至: 当院における着床前遺伝学的検査の実施状況. 第 45 回日本小児遺伝学会学術集会, 東京, 2023/1/28
 6. 田村豪良, 今泉太一, 下島圭子, 森岡一朗, 山本俊至: デジタル PCR を用いた CNV 定量家族解析の有用性. 第 45 回日本小児遺伝学会学術集会, 東京, 2023/1/28
 7. 山本俊至: マイクロアレイ染色体検査結果の解釈について. 第 7 回認定遺伝カウンセラーアドバンスド研修会, 東京 (WEB), 2023/1/22
 8. 柳下友映, 星野恭子, 石垣景子, 佐藤孝俊, 福永道郎, 木村一恵, 山本圭子, 朝野仁裕, 永田 智, 山本俊至: HECW2 変異に起因する中枢神経・筋障害の重症度に関する考察. 日本人類遺伝学会第 67 回大会, 横浜,

2022/12/15

9. 井上陽子, 町田 修, 山本俊至: X連鎖バリアントの解釈における ACMG/AMP ガイドラインの改訂の必要性. 日本人類遺伝学会第67回大会, 横浜, 2022/12/15
10. 下村里奈, 田村豪良, 町田 修, 柳下友映, 山本圭子, 雨宮光宏, 斎藤 聡, 山本俊至: CNV チェックサイトの構築. 日本人類遺伝学会第67回大会, 横浜, 2022/12/15
11. 町田 修, 下島圭子, 田村豪良, 長谷川結子, 岡本伸彦, 山本俊至: NKX2-1 を含む14q13 微細欠失により発達遅滞を示した4例. 日本人類遺伝学会第67回大会, 横浜, 2022/12/15
12. 山本俊至: アレイ CGH の臨床現場での活用. New Insights of Molecular Genetics on Growth Disorders 2022, 東京 (Web), 2022/10/22
13. 山本俊至: 【シンポジウム8】「NIPT(Non-Invasive Prenatal Genetic Testing)の現状と今後」小児科学会の基本姿勢. 第58回日本周産期・新生児医学会学術集会, 横浜, 2022/7/11
14. 山本俊至: マイクロアレイ検査とてんかんについて. 第13回北海道小児神経研究会, 札幌(web), 2022/7/9
15. 坂本晴子, 新居敏, 岡田英徳, 西川和希, 住本真一, 山本俊至: 14番染色体長腕微細欠失による brain-lung-thyroid syndrome の同胞例. 第46回日本遺伝カウンセリング学会学術集会, 東京, 2022/7/1
16. 伊藤 進, 柳下友映, 下村里奈, 西川愛子, 永田美保, 朝野仁裕, 山本俊至, 永田 智: ペランパネルが著効した STX1B 変異によるミオクロニー脱力発作を伴うてんかんの一例. 第16回日本てんかん学会関東甲信越地方会, 東京(ハイブリッド), 2022/6/25
17. 衛藤 薫, 柳下友映, 西川愛子, 中務秀嗣, 伊藤 進, 平澤恭子, 山本俊至, 永田 智: 視力低下の家族の気づきが診断の契機とった Lamb-Shaffer 症候群の1例. 第64回日本小児神経学会学術集会, 高崎(現地開催+Web), 2022/6/3
18. 山本圭子, 町田 修, 田村豪良, 長谷川結子, 岡本伸彦, 山本俊至: Young-Simpson 症候群の原因遺伝子 KAT6B を含む10q22.3 微細欠失の2例. 第64回日本小児神経学会学術集会, 高崎(現地開催+Web), 2022/6/3
19. 柳下友映, 衛藤 薫, 西恵理子, 山本圭子, 永田 智, 山本俊至: MEF2C が位置する5q14.3 の微細欠失を示した2例. 第64回日本小児神経学会学術集会, 高崎(現地開催+Web), 2022/6/3
20. 町田 修, 田村豪良, 山本圭子, 山本俊至: TCF20 を含む22q13.2 微細欠失を示した神経発達症女性の1例. 第64回日本小児神経学会学術集会, 高崎(現地開催+Web), 2022/6/3
21. 山本俊至: 【教育講演】出生前診断・着床前診断の現状と課題. 第125回日本小児科学会学術集会, 福島(ハイブリッド), 2022/4/16
22. 田嶋華子, 小川樹里, 山本俊至, 川上康彦, 右田真: 頭囲拡大と発達遅滞で発症し、MLC1 遺伝子変異を認めた Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts の一例. 第125回日本小児科学会学術集会, 福島(ハイブリッド), 2022/4/16

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