

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断基準の策定

研究分担者

東京女子医科大学・山本 俊至
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、臨床現場で広く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が適用となる疾患について、日本語で書かれた診断基準は策定されておらず、マイクロアレイ染色体検査の結果が出ても、的確な臨床診断に繋げることができない恐れがある。その場合、患者およびその家族が不利益を被る可能性も否定できない。そこで、本研究では、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診断基準を策定し、臨床における診断の一助とすることを目的とした。

研究方法:

自験例に加え、海外の論文等の情報を収集して指定難病の診断基準の形式にまとめた。

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においてもその発生頻度はまちまちで、比較的頻度が高いものもあれば、本邦からの報告例がないものも含まれている。本邦からの報告例がないものについては海外からの報告例を参考に診断基準案を策定した。今後学会承認を経て公表する予定である。

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、検査結果からスムーズに診断に結びつけることが必要である。そして的確な治療あるいはケアに繋げなければならない。今回策定した診断基準がその一助となることと考えるが、今後はさらに診療ガイドラインの策定に進める必要がある。

A. 研究目的

マイクロアレイ染色体検査が保険収載され、臨床現場で広く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が適用となる疾患について、日本語で書かれた診断基準は策定されておらず、マイクロアレイ染色体検査の結果が出ても、的確な臨床診断に繋げることができない

恐れがある。その場合、患者およびその家族が不利益を被る可能性も否定できない。そこで、本研究では、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診断基準を策定し、臨床における診断の一助とすることを目的とした。

B. 方法

自験例に加え、海外の論文等の情報を収集して指定難病の診断基準の形式にまとめた。

C. 研究結果

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においてもその発生頻度はまちまちで、比較的頻度が高いものもあれば、本邦からの報告例がないものも含まれていた。本邦からの報告例がないものについては海外からの報告例を参考に診断基準案を策定した。指定難病の書式に従ってまとめ、研究班のホームページで公開した。

D. 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、検査結果からスムーズに診断に結びつけることが必要である。そして的確な治療あるいはケアに繋げなければならない。

E. 結論

今回策定した診断基準案は今後学会承認を得ることができるよう申請中である。承認された診断基準が診断の一助となることと考えるが、今後はさらに診療ガイドラインの策定に進み、臨床場面での診療の一助とすることを目指す。

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, Ryutarō 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なった 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