

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)
分担研究報告書

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の実態調査

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。ただ、マイクロアレイ染色体検査で診断される個々の疾患の中には非常に稀で、頻度の低い疾患も含まれるため、一般診療診断ができるようになった一方で、それぞれの疾患の発生頻度などは不明のままである。患者数の把握は医療や福祉の手立てを考える上で最も基礎的で重要なデータとなるため、実態調査を行った。

研究方法:

疾患の発生頻度については全数把握することが理想であるが、実際には難しい。アンケート調査の場合、患者の存在を把握できたとしても母数が不明なため、発生頻度などの疫学研究には結びつかない。そこで一般的な頻度がよく知られている疾患の頻度と比較することとした。調査期間は2022年4月1日から2023年3月31日とした。

結果と考察:

研究班メンバーの所属施設において、診断された患者数を同時期に22q11.2欠失症候群と診断された患者数と比較することにより、一般頻度を推測した。

結論:

研究班メンバーの所属施設において診断された患者数から割り出された推測頻度はDECIPHERデータベースへの登録数と概ね比例していた。一方で、まったく患者の存在が確認できなかった疾患が8症候群あった。これらについては非常に希少であることが考えられるため、さらに調査を継続して実態把握を行う必要がある。

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。ただ、マイクロアレイ染色体検査で診断される個々の疾患の中には非常に稀で、頻度の低い疾患も含まれるため、一般診療診断

ができるようになった一方で、それぞれの疾患の発生頻度などは不明のままである。患者数の把握は医療や福祉の手立てを考える上で最も基礎的で重要なデータとなるため、実態調査を行った。

B. 方法

疾患の発生頻度については全数把握することが理想であるが、実際には難しい。アンケート調査の場合、患者の存在を把握できたとしても母数が不明なため、発生頻度などの疫学研究には結びつかない。そこで一般的な頻度がよく知られている疾患の頻度と比較することとした。調査期間は2022年4月1日から2023年3月31日とした。

C. 研究結果

研究班メンバーの所属施設において、診断された患者数を同時期に22q11.2欠失症候群と診断された患者数と比較することにより、一般頻度を推測し、表(巻末)にまとめた。発生頻度はまちまちで、比較的頻度が高いものもあれば、存在が確認できないものもあった。

D. 考察

研究班メンバーの所属施設において診断された患者数から割り出された推測頻度はDECIPHERデータベースへの登録数と概ね比例していた。一方で、まったく患者の存在が確認できなかった疾患が8症候群あった。これらについては非常に希少であることが考えられるため、さらに調査を継続して実態把握を行う必要がある。

E. 結論

難病行政を行う上で疾患頻度の把握は重要である。今回、研究班班員が所属する施設における定点観測でおよそその疾患頻度を推測した。それに精度の高いデータとするため引き続き母数を増やして検証することが必要である。

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/irdr.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. 研究班による研究結果		
参考となる既知疾患	一般頻度	推定患者数
22q11.2	およそ3,000にひとり	約20,000人
研究対象疾患	研究班の試算による頻度	推定患者数
1q21.1微細欠失/重複症候群	15,000~25,000人にひとり	推定数千人程度
* 2p21微細欠失症候群	100名程度	推定100名程度
2p15-16.1微細欠失症候群	100名程度	推定100名程度
* 2q33.1欠失症候群	100名程度	推定100名程度
2q37欠失症候群	1000名程度	推定1000名程度
3q29微細欠失/重複症候群	1000名程度	推定1000名程度
7q11.23重複症候群	4,000~300,000にひとり	推定数千人程度
8p23.1欠失/重複症候群	12,000~90,000にひとり	推定数千人程度
8q21.11微細欠失症候群	およそ40,000にひとり	推定数千人程度
9qサブテロメア欠失症候群	10,000~15,000にひとり	推定数千人程度
* 12q14微細欠失症候群	100名程度	推定1000名程度
15q13.3微細欠失症候群	およそ40,000にひとり	推定2000名程度
* 15q24微細欠失症候群	100名程度	推定100名程度
* 15q26過成長症候群	100名程度	推定100名程度
16p12.1微細欠失症候群	3,000~70,000にひとり	推定数千人程度
16p11.2微細重複症候群	10,000~12,000にひとり	約10,000人
16p11.2-p12.2微細欠失/重複症候群	およそ40,000にひとり	推定2000名程度
16p13.11微細欠失/重複症候群	3,000~70,000にひとり	推定数千人程度
17q21.3微細欠失症候群	30,000~40,000にひとり	推定2000名程度
22q11重複症候群	4,000~300,000にひとり	推定数千人程度
22q11.2遠位欠失症候群	30,000~40,000にひとり	推定数千人程度
Xp11.22知的障害	15,000~25,000にひとり	推定数千人程度
* Xp11.22-p11.23微細重複症候群	100名程度	推定100名程度
ATR-16症候群	100名程度	推定100名程度
22qテトラソミー症候群 (Cat-eye症候群)	4,000~300,000にひとり	推定数千人程度
Phelan-Mcdermid症候群	4,000~300,000にひとり	推定数千人程度
Potocki-Lupski症候群	3,000~20,000にひとり	推定数百人程度
Potocki-Shaffer症候群	100名程度	推定100名程度
RCAD症候群	3,000~20,000にひとり	推定数千人程度
* TAR症候群		推定100名程度
WAGR症候群	100名程度	推定100名程度
* ステロイドスルファターゼ欠損症	1000名程度	推定1000名程度
*症例の存在が確認できなかった症候群		

資料

疾患概要・診断基準について

【下記参照】

研究班が策定した疾患概要・診断基準（案）の掲載URL

<http://square.umin.ac.jp/CMA/>

（研究班ホームページ）