

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）  
分担研究報告書

「過成長を主徴とする先天異常遺伝子疾患」

研究分担者 副島英伸  
佐賀大学医学部・教授

**研究要旨**

過成長を主徴とする先天異常遺伝子疾患、とくにウィーバー症候群とソトス症候群の類縁疾患に当たるベックウィズ・ビーデマン症候群（BWS）を対象に、臨床的あるいは分子遺伝学的に確定された症例の乳幼児期・成人期後期の臨床情報を収集・解析し、自然歴と合併症を明らかにすることを目的とした。BWS<sub>Sp</sub> スコアリングシステムに基づいて確定例と疑い例を比較したところ、確定例においては、分子遺伝学的な診断がつけられる頻度と、過成長、巨舌、腹壁異常、新生児期低血糖の頻度が高かった。スコア 4 以上の診断基準の正当性を裏付ける結果であり、ウィーバー症候群とソトス症候群との臨床的な鑑別に有用と思われる。成人期の臨床症状や合併症について海外の先行研究を調べたところ、小児期の症状に対して治療を行ったとしても成人期でも何らかの後遺症を認めることがわかった。また、4 例（11.8%）では、20 才以上で悪性腫瘍発生を認めた。成人期の症状については、さらなる症例の集積と解析が必要である。

**研究協力者**

東元 健 佐賀大学医学部・准教授  
八木ひとみ 佐賀大学医学部・技術専門職員

**A. 研究目的**

本研究では、過成長を主徴とする先天異常遺伝子疾患、とくにウィーバー症候群とソトス症候群の類縁疾患に当たるベックウィズ・ビーデマン症候群（BWS）を対象に、臨床的あるいは分子遺伝学的に確定された症例の乳幼児期・成人期後期の臨床情報を収集・解析し、自然歴と合併症を明らかにすることを目的とする。

ウィーバー症候群は、出生前からの過成長、特徴的な顔貌、骨年齢促進、軽度～中等度の発達の遅れ、大頭症、粗く低い泣き声、小顎症、臍帯ヘルニア、指・四肢関節伸展・拘縮、余剰皮膚、細く粗な毛髪などの多彩な症状を呈する先天異常疾患である。原因遺伝子は、ヒストン H3 リジン 27 のトリメチル化（H3K27me3）を触媒する酵素 EZH2 である。

ソトス症候群は、大頭、過成長、骨年齢促進、発達の遅れ、痙攣、心疾患、尿路異常、側彎などを呈する先天異常疾患である。原因遺伝子は、ヒストン H3 リジン 36 のモノメチル化とジメチル化（H3K36me1, H3K36me2）を触媒する酵素 NSD1 である。

BWS は、過成長、巨舌、腹壁欠損、片側肥大、顔面の単純性母斑、耳垂の線状溝・耳輪後縁の小窩、一過性低血糖、腎肥大や肝腫大などを呈し、Wilms 腫瘍、肝芽種などの胎児性腫瘍が高頻度に発生する先天異常疾患である。原因は、11p15.5-p15.4 のジェネティックあるいはエピジェネティックな変化で生じるインプリンティング異常である。これら三つの疾患は、臨床症状のオーバーラップが見られることや、一部の症例で原因となる遺伝子異常が重複することが報告されており、臨床上、鑑別が重要である。

BWS の原因は、ICR1 高メチル化（ICR1-GOM）、ICR2 低メチル化（ICR2-LOM）、父性片親性ダイソミー（paternal uniparental disomy: patUPD）、CDKN1C 機能喪失変異、11p15.5 copy number variation（CNV）の五つに大別できるが、およそ 20%の患児ではこれらの異常を検出することができない。多様な表現型を示すことおよび既知の遺伝子異常を検出できない症例が存在することから、European Network for Human Congenital Imprinting Disorders（EUCID）が Beckwith-Wiedemann スペクトラム（BWS<sub>Sp</sub>）という呼称と表現型に

基づくスコアリングシステムを提唱した

(Brioude F, et al.: Nat Rev Endocrinol, 2018)。これによると、分子遺伝学的異常の有無にかかわらず4以上は古典的 BWS と診断され、2以上は分子遺伝学的解析を行うことで BWS の診断がつく可能性があり、1以下は BWS ではなく別疾患と判断される。

一方、これらの疾患は rare disease であることから、成人期での臨床情報の収集には長期フォローが必要である。しかし、成長ともに医療的フォローから脱落する症例も多く、成人期での症状を収集することは困難な場合が多い。そこで、先行する研究成果や最近の海外研究を参照し、成人期の臨床症状や合併症の頻度を明らかにすることを目的とした。

## B. 研究方法

### 1. BWS<sub>Sp</sub> スコアリングシステムを用いたスコア別分類と原因遺伝子異常および臨床症状の比較

令和元年度から令和2年度の2年間に当研究室で収集・解析した BWS 症例を対象とした。BWS<sub>Sp</sub> スコアリングシステム(表1)に基づき、4以上を確定例、2または3を疑い例、1以下を非該当例とした。それぞれの症例群において、上述の分子遺伝学的異常、および臨床症状別の症例数を解析した。

表1 BWS<sub>Sp</sub> スコアリングシステム(Brioude F, et al.: Nat Rev Endocrinol, 2018)

主要症状 (2点)
<ul style="list-style-type: none"> <li>・巨舌</li> <li>・臍帯ヘルニア</li> <li>・片側肥大</li> <li>・多発性/両側性の Wilms 腫瘍または nephroblastomatosis</li> <li>・高インスリン血症 (1週間以上持続し且つ強度の治療が必要)</li> <li>・病理所見 (副腎皮質細胞腫大、間葉性異形成胎盤、膵臓腺腫症)</li> </ul>
副症状 (1点)
<ul style="list-style-type: none"> <li>・出生時体重 &gt; 2 SDS</li> <li>・顔面の単純性母斑</li> <li>・羊水過多または腫大胎盤</li> <li>・耳垂線状溝または小窩</li> <li>・一過性低血糖 (1週間未満)</li> <li>・腫瘍 (神経芽腫、横紋筋肉腫、片側性 Wilms 腫瘍、肝芽腫、副腎皮質癌、褐色細胞腫)</li> <li>・腎腫大または肝腫大</li> </ul>

・臍ヘルニアまたは腹直筋離開

### 2. 先行研究・海外研究における成人期の臨床症状や合併症

BWS 患者の成人期の症状、合併症について報告された論文を検索し、成人期の臨床症状や合併症の頻度をまとめた。

#### (倫理面への配慮)

本研究は、佐賀大学医学部倫理委員会、佐賀大学医学部ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理委員会の承認を受けて実施した。人権擁護上の配慮、不利益・危険性の排除などの詳細な説明を行い、書面により同意を得たうえで検体収集を行った。

## C. 研究結果

### 1. BWS<sub>Sp</sub> スコアリングシステムを用いたスコア別分類と原因遺伝子異常および臨床症状の比較

令和元年度から令和2年度の2年間に当研究室で収集・解析した症例は35例で、確定例(スコア $\geq$ 4)27例、疑い例(2 $\leq$ スコア $\leq$ 3)8例、非該当例(スコア $\leq$ 1)0例であった。

確定例(スコア $\geq$ 4)と疑い例(2 $\leq$ スコア $\leq$ 3)の遺伝子異常の症例数と頻度を表2に示す。確定例は27例中22例で分子遺伝学的な異常を認めたが、疑い例は8例中2例のみであった。確定例は疑い例に比べて、分子遺伝学的な診断がつけられる頻度が有意に高かった(Fisher's exact test,  $p = 0.0058$ )。

表2 確定例と疑い例の遺伝子異常別症例数と頻度

異常のタイプ	確定例 (n = 27) (下段は頻度)	疑い例 (n = 8) (下段は頻度)
ICR1-GOM	4 14.8%	0 0.0%
ICR2-LOM	10 37.0%	1 12.5%
patUPD	5 18.5%	1 12.5%
CDKN1C 変異	3 11.1%	0 0.0%
11p15.5 CNV	0 0.0%	0 0.0%
No alteration	5 18.5%	6 75.0%
合計数	27 100.0%	8 100.0%

確定例と疑い例の臨床症状のまとめを表3に示す。過成長、巨舌、腹壁異常、新生児期低血糖は確定例で有意に多く、逆に、片側肥大、精神運動発達遅滞は疑い例で有意に多かった (Fisher's exact test, \*:  $p < 0.05$ )。

表3 確定例と疑い例の臨床症状と頻度

症状	確定例 (n = 27) (下段は頻度)	疑い例 (n = 8) (下段は頻度)
過成長*	21 77.8%	3 37.5%
巨舌*	22 81.5%	1 12.5%
腹壁異常* (臍帯ヘルニア等)	19 70.4%	2 25.0%
火焰状母斑	10 37.0%	1 12.5%
耳垂の線状溝・ 耳輪後縁の小窩	1 3.7%	2 25.0%
新生児期低血糖*	12 44.4%	0 0.0%
片側肥大*	0 0.0%	5 62.5%
肝腫大	5 18.5%	1 12.5%
脾腫	1 3.7%	1 12.5%
膝腫大	1 3.7%	0 0.0%
腎腫大	1 3.7%	1 12.5%
心臓の異常	3 11.1%	3 37.5%
精神運動発達遅滞*	0 0.0%	3 37.5%
腫瘍合併	2 7.4%	0 0.0%

## 2. 先行研究・海外研究における成人期の臨床症状や合併症

BWS成人例の症例報告は複数あるものの、一定数の成人症例を解析した論文は1編のみであった (Gazzin A, et al.: Am J Med Genet Part A, 179: 1691-1702, 2019)。18才以上のBWS症例34名 (BWS<sub>Sp</sub>スコア4以上 30名、BWS<sub>Sp</sub>スコア3で分子遺伝学的検査陽性 4名、平均年齢28.5 ±

9.9、男:女 = 16:18、) の解析の結果、以下の項目が報告されている。

- 1) 最終的な身長は平均は、1.33 SDS ± 1.50 (-2.32~+3.80) で、+2 SDS以上を示す症例が15例 (44.1%) をしめた。
- 2) BWSの症状に関して何らかの外科的手術が必要であった症例は29例 (85.3%) で、2回以上の手術を受けた症例は11例 (32.4%) であった。手術は、舌縮小術、精巣固定術、下肢長補正術、下顎前方固定術、臍帯ヘルニア根治術、腫瘍摘出術などであった。これらの手術にもかかわらず、発音・嚥下困難、側彎症による疼痛、反復性尿路結石、無精子症、重度精神発達遅滞が見られた。
- 3) 20才以上で悪性腫瘍発生を認めた症例は4例 (肝芽腫、急性Tリンパ球性白血病、非機能性副腎腺腫+精巣セルトリ細胞腫、精細管内胚細胞腫瘍) で、良性腫瘍を認めた症例は3例 (乳腺線維腺腫、子宮筋腫、肝血管腫) であった。

## D. 考察

1. BWS<sub>Sp</sub> スコアリングシステムを用いたスコア別分類と原因遺伝子異常および臨床症状の比較  
確定例において分子遺伝学的な診断がつけられる頻度が有意に高かったこと、過成長、巨舌、腹壁異常、新生児期低血糖が高頻度であったことは、スコア4以上の診断基準の正当性を裏付けるものと考えられる。また、BWSとウィーバー症候群、ソトス症候群との臨床的な鑑別にも有用と思われる。

2. 先行研究・海外研究における成人期の臨床症状や合併症

85%以上の症例が何らかの手術を受けているものの、症状が寛解するわけではなく、成人期になっても後遺症を認めることから、小児期の症状が引き続き成人期でも影響していることが示唆された。手術、特に精巣固定術は早期施行が正常な精巣の発達に関連することから、適切な時期に行うことが推奨される。腫瘍については、さらに多くの症例の集積が必要である。

## E. 結論

BWS<sub>Sp</sub> スコアリングシステムで4以上の確定例は3以下の疑い例に比べて、原因遺伝子異常の陽性率と過成長、巨舌、腹壁異常、新生児期低血糖の頻度が高かった。成人期の臨床症状や合併症については、海外の研究によると、小児期の症状に対して治療を行ったとしても成人期でも何らかの後遺症を認める症例が多く存在した。成人症例の集積と解析が必要である。

## F. 研究発表

## 1. 論文発表

1) Higashimoto K, Watanabe H, Tanoue Y, Tonoki H, Tokutomi T, Hara S, Yatsuki H, Soejima H. Hypomethylation of a centromeric block of ICR1 is sufficient to cause Silver-Russell syndrome. Journal of medical genetics. 2021;58(6):422-5.

2) Kodera C, Aoki S, Ohba T, Higashimoto K, Mikami Y, Fukunaga M, Soejima H, Katabuchi H. Clinical manifestations of placental mesenchymal dysplasia in Japan: A multicenter case series. The journal of obstetrics and gynaecology research. 2021;47(3):1118-25.

## 2. 学会発表

1) Watanabe H, Higashimoto K, Miyake N, Morita S, Horii T, Kimura M, Suzuki T, Maeda T, Hidaka H, Aoki S, Yatsuki H, Okamoto N, Uemura T, Hatada I, Matsumoto N, Soejima H. DNA methylation analysis of multiple imprinted DMRs in Sotos syndrome reveals IGF2-DMR0 as a DNA methylation-dependent, P0 promoter-specific enhancer. European Society of Human Genetics Conference. 2020.6.6-9. 2020 Virtual Conference.

2) 山本徒子, 大隈恵美, 副島英伸, 横山正俊. 羊水・胎盤・新生児末梢血の染色体検査結果に相違を認めた性染色体モザイクの1例. 第44回日本遺伝カウンセリング学会学術集会. 2020.7.3-5. Web開催

3) 副島英伸. 遺伝の基礎とエピジェネティクスの基礎. 日本遺伝看護学会第19回学術大会. 2020.9.19-2. Web開催.

4) 副島英伸. 教育セッション7 ヒト疾患のエピゲノム. 日本人類遺伝学会第65回大会. 2020.11.18-12.2. Web開催.

5) 大隈恵美, 中尾佳史, 大隈良一, 栗原麻希子, 光貴子, 田中智子, 山本徒子, 橋口真理子, 中村秀明, 佐藤朋美, 横山正俊, 副島英伸, 荒金尚子. 子宮体癌再発症例におけるがんゲノムプロファイリング検査. 日本人類遺伝学会第65回大会. 2020.11.18-12.2. Web開催.

6) 東元健, 渡邊聖, 田上由香, 外木秀文, 徳富智明, 原聡史, 八木ひとみ, 副島英伸. ICR1のセントロメア側のDNA低メチル化によって生じたシルバーラッセル症候群の1例. 日本人類遺伝学会第65回大会. 2020.11.18-12.2. Web開催.

7) 東元健, 渡邊英孝, 三宅紀子, 森田純代, 堀居拓郎, 畑田出穂, 松本直通, 副島英伸. IGF2-DMR0はDNAメチル化依存的なIGF2 P0プロモーター特異的エンハンサーである—ソトス症候群のインプリントDMRのDNAメチル化解析から—. 第14回日本エピジェネティクス研究会年会. 2021.3.30-31. Web開催.

## G. 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