

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

Kabuki症候群100例の遺伝学的解析と臨床像

研究分担者 黒澤健司
神奈川県立こども医療センター遺伝科 部長

研究要旨

歌舞伎症候群は、軽度から重度までの幅広い知的障害、特徴的な顔貌、多臓器にわたる合併症を特徴とする先天異常症候群の一つである。歌舞伎症候群の原因遺伝子である KMT2D と KDM6A に、これまで様々な変異が同定されている。今回、これまで当センターで臨床的に診断しえた歌舞伎症候群 100 人の遺伝学的解析をまとめた。KMT2D の 76 個のバリエーション（43 個の新規）と、KDM6A の 4 個のバリエーション（3 個の新規）を、病原性または病原性の可能性があるものとして検出した。バリエーションには、RNA 解析で確認されたイントロン領域の変異 (c.14000-8C>G) や、KMT2D の 18% のモザイク変異も含まれた。また、歌舞伎症候群、骨形成不全症、16p13.11 微細欠失からなる混合表現型を持つ症例も含まれた。悪性腫瘍は発症例 1 例を含めた 44 名の患者の臨床表現型もまとめた。こうした情報は、医療管理において有用と考えられた。

研究協力者

村上博昭（こども医療センター遺伝科医長）

A. 研究目的

Kabuki 症候群 (OMIM 147920) は、発生頻度が 32,000 人に 1 人の先天異常症候群の一つである。Kabuki 症候群は 1981 年に初めて報告され、5 つの主要な臨床的特徴（先天性心疾患などの多臓器に渡る障害、出生前および出生後の低身長、特徴的な顔貌、指尖部のパッドを含む皮膚紋様の異常、知的障害）の組み合わせによって特徴づけられる。また、痙攣、難聴、小頭症、視力障害などの症状も認めることがある。Kabuki 症候群には 2 つの責任遺伝子の変異が関与していることが報告されている。lysine-specific methyltransferase 2D (KMT2D ; OMIM 602113) は Kabuki 症候群全体の約 70% の症例主要な遺伝子であり、lysine-specific demethylase 6A (KDM6A ; OMIM 159555) は 5% 以下の症例の原因となっている。これまで、大規模数十例を超える解析はあるものの、100 例に及ぶ解析は限られている。今回我々は 100 例の Kabuki 症候群の遺伝学的解析を行い、その臨床症状と変異の関連性や臨床症状の広がりについて検討した。

B. 研究方法

臨床症状は、個人情報に配慮しつつ、診療録に基づきまとめた。臨床診断は、施設外症例は各担当医、施設内症例は臨床遺伝専門医により評価を行った。遺伝学的解析は、これまで当施設で次世代シーケンス解析（メンデル遺伝病パネル解析、LA-PCR と組み合わせた全遺伝子領域シーケンス）、一部は施設外エクソーム解析を行った。イントロン領域の評価には RNA シーケンスを併用した。

（倫理面への配慮）

解析は施設内倫理承認のもと、保護者の文書による同意を得たのちに解析をおこなった。また、すべての個人情報は連結可能匿名化の上で解析を進めた。解析に当たっては各種の倫理指針を遵守した。

C. 研究結果

KMT2D と KDM6A の病原性バリエーションは、それぞれ 76 名 (76%) と 4 名 (4%) の患者に同定され、全体的な診断率は 80% であった。KMT2D では、フレームシフト（微細欠失や重複）変異が 30 変異 (39.5%)、ナンセンス変異が 25 変異 (32.9%)、スプライスサイト

変異が 13 変異 (17.1%)、ミスセンス変異が 8 変異 (10.5%) 検出された。KMT2D では、変異は遺伝子全体にまんべんなく分布していたが、病因となるミスセンスバリエントの多くは、C 末端の機能ドメイン、特に FYRN ドメインと SET ドメイン内で確認された。

KDM6A では、2 つのフレームシフトバリエント (50.0%) と 2 つのナンセンスバリエント (50.0%) が同定され、pathogenic と分類した。ACMG のバリエント評価ガイドラインに従うと、KMT2D の 68 個のバリエント、KDM6A の 4 個のバリエントを pathogenic と分類し、KMT2D の 8 個のバリエントは likely pathogenic と分類した。KMT2D では 12 個のミスセンス変異が確認されたが、そのうち 4 個は臨床的意義不明 (Uncertain significance) な変異または良性の変異に分類された。1 名の男性患者 (症例 ID : KMS-005) のみが、キャリアの母親から KDM6A のフレームシフト変異を受け継いでいた。KMT2D には 43 個、KDM6A には 3 個のこれまでに報告されていない新規変異が含まれていた。バリエントには、RNA 解析で確認されたイントロン領域の変異 (c.14000-8C>G) や、KMT2D の 18% のモザイク変異も含まれた。また、歌舞伎症候群、骨形成不全症、16p13.11 微細欠失からなる混合表現型を持つ症例も含まれた。悪性腫瘍発生病例を 1 例認めた。

D. 考察

今回、臨床的に疑われる Kabuki 症候群 100 例の解析を行い、76 例に KMT2D の、4 例に KDM6A の、それぞれ発症原因となり得る病原性変異を検出した。全体として 80% の診断確定率はこれまでの報告と比較しても高いと考えられる。4 つのミスセンス変異は特定のドメインに集中していることや、親にない新生突然変異であることから病原性が高いと判断できたが、一般に、Kabuki 症候群におけるミスセンス変異の判定は難しく、今回のデータは参考になると思われる。今回イントロン領域の変異に対して RNA シーケンスを組み合わせ、その変異の意義を明らかにした。変異評価に RNA シーケンスを組み合わせる研究は今回が初めてであり、その有用性が確認できた。

今回の解析では、モザイク変異症例、悪性腫瘍発生病例、複数の病原性変異を有する症例など、その臨床像の多様性に加えて変異の多様性も確認した。今後医療管理を行う上で重要な情報と考えられた。

E. 結論

臨床診断で Kabuki 症候群を疑う 100 例に対して種々の遺伝学的解析手法を組み合わせ、80 例の確定診断を得た。その臨床症状は多岐にわたることから、医療管理においては、遺伝学的検査を組み合わせる診断が不可欠と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Murakami H, Tsurusaki Y, Enomoto K, Kuroda Y, Yokoi T, Furuya N, Yoshihashi H, Minatogawa M, Abe-Hatano C, Ohashi I, Nishimura N, Kumaki T, Enomoto Y, Naruto T, Iwasaki F, Harada N, Ishikawa A, Kawame H, Sameshima K, Yamaguchi Y, Kobayashi M, Tominaga M, Ishikiriyama S, Tanaka T, Suzumura H, Ninomiya S, Kondo A, Kaname T, Kosaki K, Masuno M, Kuroki Y, Kurosawa K. Update of the genotype and phenotype of KMT2D and KDM6A by genetic screening of 100 patients with clinically suspected Kabuki syndrome. American journal of medical genetics Part A. 2020;182(10):2333-44.
- 2) Nishimura N, Kumaki T, Murakami H, Enomoto Y, Tsurusaki Y, Tsuji M, Tsuyusaki Y, Goto T, Aida N, Kurosawa K. Expanding the phenotype of COL4A1-related disorders-Four novel variants. Brain & development. 2020;42(9):639-45.
- 3) Nishimura N, Murakami H, Hayashi T, Sato H, Kurosawa K. Multiple craniosynostosis and facial dysmorphisms with homozygous IL11RA variant caused by maternal uniparental isodisomy of chromosome 9. Congenital anomalies. 2020;60(5):153-5.
- 4) Ohashi I, Kuroda Y, Enomoto Y, Murakami H, Masuno M, Kurosawa K. 6p21.33 Deletion encompassing CSNK2B is associated with relative macrocephaly, facial dysmorphism, and mild intellectual disability. Clinical dysmorphology. 2021.
- 5) Yokoi T, Enomoto Y, Tsurusaki Y, Kurosawa K. Siblings with vascular Ehlers-Danlos syndrome inherited via maternal mosaicism. Congenital anomalies. 2021;61(3):101-2.

2. 学会発表

- 1) 西村直人,熊木達郎,村上博昭,黒澤健司.
4p16.3 微細欠失の遺伝子型と表現型の相関性に関する検討. 第123回日本小児科学会. 2020.8.21-23. 神戸(オンライン).
- 2) 榎本友美,鶴崎美徳,小林眞司,井上真規,藤田和俊,相田典子,熊木達郎,村上博昭,黒澤健司. POLR1B の recurrent 変異, c.3007C>T (p.Arg1003Cys)はトリーチャーコリンズ症候群4において外耳道閉鎖と小耳症に関与する. 第65回日本人類遺伝学会. 2020.11.19-21 名古屋(オンライン).

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし