

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

染色体微細欠失重複症候群の包括的診療体制の構築

研究分担者 涌井 敬子 信州大学医学部遺伝医学教室 講師

研究要旨：マイクロアレイ染色体検査でみつかると染色体微細欠失重複症候群を含む稀少疾患のひとつであるWolf-Hirschhorn症候群について、成人期の臨床症状等に関する情報収集を行った。合併症によって長く生きられない患者も少なくないが、成人として生活している症例もいる。患者のQOL向上のためにも、介護者のためにも、新たな医学的知見を得る研究に繋がる可能性からも、稀少遺伝性疾患患者の登録制度をつくり、各症例のゲノム情報とともに臨床症状を継続的に情報収集し蓄積してゆくための体制構築が急務である。

## A. 研究目的

マイクロアレイ染色体検査でみつかると染色体微細欠失重複症候群の医療水準の向上や患者のQOL向上をめざし、特に成人期治療へのトランジションを充実させるために成人期の臨床情報を収集する。

## B. 研究方法

### 1. マイクロアレイ染色体検査

信州大学医学部遺伝医学教室にてマイクロアレイ染色体検査を実施した症例の中に、Wolf-Hirschhorn症候群（WHS）と確定診断された成人の一症例を認めたので提示する。

対象は、他施設から信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センターに紹介された、口唇口蓋裂、てんかん、胎児期からの発育遅延、重度精神運動発達遅滞、知的障害、顔貌上の特徴などを伴う43歳女性。緑内障にて30歳過ぎに失明した。小児期に染色体検査が実施されたが（おそらくG分染法とおもわれるが詳細不明）、異常は検出されなかったとのことであった。

受診目的は、両親が結婚を控えた同胞の子供への遺伝を心配したことの遺伝カウンセリングで、まず対象の確定診断が検討された。臨床遺伝専門医による診察で、臨床的にWHSが疑われ、遺伝学的確定診断のためマイクロアレイ染色体検査（60K, CGHアレイ、パーキンエルマー）が実施された。

### 2. 文献検索

WHS症例の成人期の臨床情報に関する文献を検索した。

2018年度の本研究報告においても、WHS症例の成人期の臨床情報の文献情報について報告しており、今回はその後報告されたWHS関連の新たな文献を検索、内容を確認した。

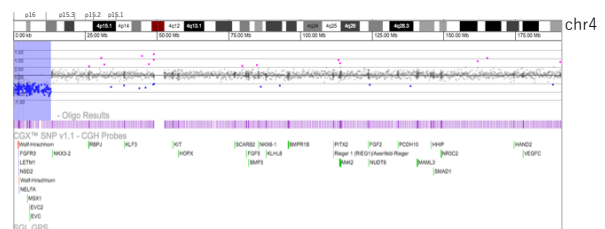
（倫理面への配慮）

本研究の実施に際しては、倫理指針等を遵守し、関係する多発奇形・発達遅滞を有する患者やその家族が不利益を被ることの無いよう、個人情報保護に留意する。

## C. 研究結果

### 1. マイクロアレイ染色体検査

43歳の重症心身障害者である対象に、確定診断目的にマイクロアレイ染色体検査が施行され、4番染色体短腕（4p）端部に約13Mbのコピー数減少を検出した（下図）。



口唇口蓋裂を伴うWHSを示唆する顔貌上の特徴、子宮内発育遅延、てんかん、重度精神運動発達遅滞、知的障害などの既往から、臨床遺伝専門医が対象は典型的なWHSとして矛盾ないことを確認、確定診断された。

WHSのうち不均衡型転座による染色体再構成を約10-15%に認める(Nevado j, et al. 2019)ということから、対象の異常4番染色体が他の染色体腕端部の重複を伴う不均衡型構造異常である可能性についても検討した。今回用いたプラットフォームのマイクロアレイ染色体検査結果からは、直接的にそのことを示唆する他の染色体腕末端部のコピー数増加は認めなかったため、対象は単純な4p端部欠失である可能性が高いと考えられた。

しかしながら、不均衡型転座の転座相手が染色体末端部のテロメアリピート配列領域や端部着糸型染色体の短腕などマイクロアレイのプローブが配置できない繰り返し配列領域である場合には、親の均衡型構造異常に由来する不均衡型構造異常染色体であっても、対象の解析結果は関与する染色体のうち一方の染色体のコピー数異常しか検出されないという場合もありうる。今回の対象の異常4番染色体が不均衡型転座による再構成であり、それがいずれかの親の均衡型転座に由来し、さらにその同じ均衡型転座を同胞も有している可能性を完全に否定するには、両親および同胞の染色体分裂像について400-バンドレベル以上のG分染法、あるいは対象の4p欠失領域に座位するプローブと4番のコントロールプローブを用いた分裂像FISH解析を実施し、関連する均衡型転座がないことを確認することが必要である。

対象は乳児期から現在まで、原因不明の重症心身障害児として療育施設に入所し継続的に対応されてきたことで、医療の成人移行については大きな問題はなかったようである。診療にあたった臨床遺伝専門医から「成人WHS患者は地域病院で診療を受けていると推測されるが全貌がわかっていない。できれば成人も対応する大学病院の遺伝子医療部門などで1~3年に一度でもフォローをしてゆくことが望ましいと考える。」とのコメントを得た。

謝辞：成人WHS患者の診療を担当し情報を提供くださった、信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センターの臨床遺伝専門医・古庄知己教授と認定遺伝カウンセラー・石川真澄様に感謝申し上げます。

## 2. 成人WHS症例の臨床情報の文献検索

WHS症例研究の第一人者である、Battaglia

(イタリア)とCarey(米国)らにより、成人WHSの自然歴に関する以下の論文2報が、オンライン版で先行公表された。

1) Natural history study of adults with Wolf-Hirschhorn syndrome 1: Case series of personally observed 35 individuals. Battaglia A, Lortz A, Carey JC. Am J Med Genet A. 2021 Mar 24. doi: 10.1002/ajmg.a.62176. Online ahead of print.

2) Natural history study of adults with Wolf-Hirschhorn syndrome 2: Patient-reported outcomes study. Carey JC, Lortz A, Mendel A, Battaglia A. Am J Med Genet A. 2021 May 5. doi: 10.1002/ajmg.a.62220. Online ahead of print.

1)の研究対象は計35名(19~55歳、女性26名/男性9名)で、25名はBattagliaが5~20年間に渡りフォローしてきたWHS症例で、10名はCareyらが米国の4p-サポートグループから抽出したWHS症例であった。

2)の研究対象は、2018年度の本研究班報告においてその活動を紹介した米国のSanford Researchが取り組んでいる、7000以上の希少疾患を登録対象とした患者・家族(未診断患者も含む、保因者も含む)と研究者をつなぐための自然歴調査を担う、Coordination of Rare Diseases at Sanford (CoRDS) Registry databaseに登録されているWHS症例のうち、22~64歳(平均30歳)の30名で、米国在住:26名/それ以外:4名、女性21名/男性7名/性別不明2名)であった。そのうち、親あるいは介護者からの患者報告アウトカム調査により、現在の日常生活の情報を得られたのは12名であった。

調査対象のWHS成人の日常生活における自立状態は、要全面介護(食事、排泄、入浴、衣類着脱、歩行など):70% [1) 23/35名, 2) 10/12名, 計33/47名], 食事など一部自立:28% [1) 11/35名, 2) 2/12名, 計13/47名] 自立:2% [1) 1/35名, 計1/47名]であった。

心疾患、泌尿器系疾患、消化器系疾患、難聴などを有している症例もあるが、健康状態については72% [1) 23/35名, 2) 11/12名, 計34/47名]が健康と感じられているとのことであった。以前より指摘されている肝腫瘍は13% [1) 6/35名, 計6/47名], 歯の異常が68% [1) 22/35名, 2) 10/12名, 計32/47名]と頻度が高く、他には、側彎 [1) 17/35名, 2) 2/12名], 骨量減少 [1) 12/35名, 2) 1/12名], 白内障 [1) 5/35名, 2) 0/12名], 緑内障 [1) 4/35名, 2) 1/12名], 睡眠障害 [1) 3/35名, 2) 0/12名], 糖尿病 [1) 2/35名, 2) 1/12名]などの罹患が確認された。

Battaglia ら (2021) によると、てんかんについては、35名中34名が2~14歳の間におさまっており、しかし10名(16~34歳)は抗てんかん薬の投与は継続されていた。すべての対象症例は主に身ぶり手ぶりで(3名はそれ以外の手段でも)周りの家族や友人とコミュニケーションをとり、幸福そうで、友好的で、慈しみ深く、社会的であると評されていた。約25%は、診察時、初めてのことなど理解できない状況を怖いと感じているような不安傾向を表した。発達障害の程度は、個人差はあるが、概ね中等度から重度で広範な認知障害を有しており、適応性の発達は概ね24ヵ月相当であった。さらに、35名すべての対象症例が、理学療法、作業療法、言語療法、摂食療法など、何らかの個別のリハビリテーションプログラムに参加していた。また、3名は自国のワークショップに参加した経験があり、2名はグループホームで生活しており、1名はフードバンクにおいて棚に缶を並べたり食料品を箱詰めしたりするボランティア活動をしながらい自立生活を送っていた。

Battagliaら(2021)は、WHS症例の臨床的定期チェックとして、血算、生化学検査、腎機能検査、肝腫瘍確認のための腹部超音波検査、眼科検診、てんかんが継続していれば神経科の診察、DXA法による骨密度検査、歯科検診、整形外科における側彎のチェックおよび治療などを提案した。

#### D. 考察

43歳でWHSと確定診断された女性症例を経験した。小児期に染色体異常症が疑われ染色体検査を実施されたものの異常を検出されず、またDysmorphologyの専門家であれば臨床的に強く疑える顔貌の特徴などを有していながら、確定診断される機会を逸し、重症心身障害者として療育施設にてフォローされていた。

WHSはその原因となる4番染色体短腕端部欠失が約2Mb程度から>30Mbと大きな差がある隣接遺伝子症候群である。本対象は初回の染色体検査で異常が検出されなかったとの情報だったため、マイクロアレイ染色体検査で4pに欠失が確認されるとしても微細であろうと考えていたが、欠失サイズは約13Mbと決して小さくなく、約13Mbの4p端部欠失は、先天異常の染色体検査に求められる400-バンドレベルのG分染では、4番染色体短腕の末端のバンドである4p16バンドの多くの

部分が欠失してみえる大きさの欠失である。300~400-バンドレベルの4p16バンドは淡染バンドであるためその欠失の検出はやや難しいが、このサイズの欠失であればG分染法にて検出されていなければならなかった。しかし約40年前は、G分染法を実施できた施設はごく限られており、また当時検査の標準化の概念はなく、形態学的検査である核型分析の解析精度は施設により大きな差があったことが推察される。検査センターで染色体検査が実施されるようになり、FISH法用が項目に加わった時期に、本対象も再検が検討されてもよかったと考える。

染色体微細欠失重複症候群の確定診断は、特定の染色体微細欠失重複症候群を臨床的に疑い、適した遺伝学的検査を依頼する臨床側のスキルと、高い解析精度で検査を実施する検査側の技術が必要なため、確定診断されずに自宅や療育施設等で過ごしている症例がまだ多く存在する可能性が示唆される。

対象は、30歳過ぎに緑内障により失明していた。緑内障の合併はWHS症例には多くないと考えられていたようであるが、稀ではあるが比較的大きなサイズの欠失例の中に先天性あるいは小児期発症の緑内障の報告もあり(Curtin J, et al. 2010, Dickmann A, et al. 2009, Finzi S, et al. 2001), またBattagliaら(2021)とCareyら(2021)によると、成人WHSの11%(5/47名)に緑内障の合併を認めている。一方40歳以上の一般成人約20人にひとりが罹患しているといわれており、自覚症状がない場合も多く気がついた時には悪化している場合も少なくないといった病気の特徴、さらに緑内障の責任遺伝子が特定されていないことを考慮すると、4p端部欠失と緑内障との因果関係は否定できないと考えた。

Battagliaら(2021)により提案されたチェック項目を、WHS症例の臨床的定期チェックとして、血算、生化学検査、腎機能検査、肝腫瘍確認のための腹部超音波検査、眼科検診、てんかんが継続していれば神経科の診察、DXA法による骨密度検査、歯科検診、整形外科における側彎のチェックおよび治療などを提案した。

Limeresら(2020)は、WHS患者の口腔内症状について詳細に検討し、4pの欠失サイズと部分無歯の有無が関係している可能性、その責任遺伝子がMSX1遺伝子を含む2.3-5.5Mb領域にある可能性を示唆した(Oral Manifestations of Wolf-Hirschhorn Syndrome: Genotype-Phenotype Correlation Analysis. J. Clin.

Med. 2020, 9, 3556). Battagliaら (2021) と Careyら (2021) も成人WHS患者の68% (32/47名) が歯の異常を有していることを示したが, 2021年の自然歴調査報告では各症例の欠失サイズを明らかにしておらず, 責任遺伝子については言及していない。しかし, WHSのような欠失領域に大きな差がある隣接遺伝子症候群においては, 欠失領域と症状の比較からある症状の責任遺伝子を特定する研究に結びつく可能性があることについて考察しており, 今後検討してゆく予定を示唆していた。

マイクロアレイ染色体検査でみつかる染色体微細欠失重複症候群はそれぞれ非常に頻度が低く, 自然歴を明らかにすることは容易でない。染色体微細欠失重複症候群症例のほとんどは, 新生児期~小児期に小児科で診断され, 小児病院の遺伝科や先天異常患者を多く診察している小児科でフォローされている症例もいるが, 成人まで至る患者は比較的合併症が軽い場合が多く, 在宅で介護されたり療育施設に入所した症例は, 決まった医療機関でのフォローも途切れてしまう場合も少なくないと推測される。そのため, 各患者の出生時から成人までの臨床症状は継続して記録されず, 臨床症状の推移, 転帰, 死亡した場合の年齢・原因等の詳細もまとめて記録されていないのが, 現在の我が国の現状である。

染色体微細欠失重複症候群を疑う症例について, 諸外国で普及しているようにマイクロアレイ染色体検査を第一選択として保険で実施できるような医療体制を構築し, ひとりでも多くの症例を確定診断につなげることがまず必要である。新規症例のみならず, すでに臨床的にあるいはG分染法あるいはFISH法でWHSと診断された症例についてもマイクロアレイ染色体検査により欠失領域を確定することも重要である。そして, 診断された各症例を英国のように国レベルでゲノム情報とともに登録し, 長期に継続的に臨床情報を蓄積してゆく体制を構築することが望まれる。あるいは米国のCoRDSに参画するための体制を構築することを検討してもよいかもしれない。蓄積された情報から, 将来, 新たな医学研究に結びつく成果が得られる可能性も期待できる。

## E. 結論

染色体微細欠失重複症候群のひとつであ

るWHSについて, 成人期の臨床症状等に関する情報収集を行った。

患者のQOL向上のためにも, 介護者のためにも, 新たな医学的知見を得る研究に繋がる可能性からも, 染色体微細欠失重複症候群を含む稀少疾患患者の各ゲノム情報を登録制とし, それぞれの自然歴を長期に継続的に情報収集し蓄積してゆくことが非常に重要で, そのための登録体制構築が急務である。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

涌井敬子. 遺伝子関連検査を知る. 細胞遺伝学的検査結果を理解するために: 染色体核型記載の基本. 遺伝子医学. 10 巻 1 号 pp.104-110, 2020

Hara-Isono K, Matsubara K, Hamada R, Shimada S, Yamaguchi T, Wakui K, Miyazaki O, Muroya K, Kurosawa K, Fukami M, Ogata T, Kosho T, Kagami M. A patient with Silver-Russell syndrome, multilocus imprinting disturbance, and Schimuke Immunoosseous Dysplasia unmasked by uniparental isodisomy of chromosome 2. J Hum Genet. accepted (2021.5.11)

### 2. 学会発表

Copy number losses of 11p14.3-p13 and 11p13-p12 detected by CGH array revealed to be heterozygous deletion of 11p14.3-p12 on one chromosome 11 and heterozygous duplication within 11p13 on the other chromosome 11 by metaphase FISH analysis (ポスター発表). Wakui K, Kosho T, Fukushima Y. 欧州人類遺伝学会, 2020.6.9, ベルリン (Web 開催)

マイクロアレイ染色体検査結果解釈の留意点. SNP アレイ解析で 15 番染色体の一部に AOH を検出した Prader-Willi 症候群の解析結果から (ポスター発表). 涌井敬子, 高野亨子, 久保田紀子, 小林純, 武田良淳, 山口智美, 古庄知己, 福嶋義光. 第 44 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会, 2020.7.3-5, 那覇 (web 開催)

発達の遅れ又は知的障害を伴う先天異常症候群を有する患者のきょうだいに関する研究 (ポスター発表). 佐久彰子, 小島朋美, 石川真澄, 黄瀬恵美子, 高野亨子, 湊川真理, 中村勝哉, 涌井敬子, 山口智美, 古庄知己. 第 44 回

日本遺伝カウンセリング学会学術集会,  
2020.7.3-5, 那覇 (web 開催)

SYNGAP1 関連知的障害の 5 例 (ポスター  
発表). 高野亨子, 福山哲広, 本林光雄, 山崎  
佐和子, 山口智美, 涌井敬子, 柳久美子, 要匡,  
古庄知己, 第 62 回日本小児神経学会学術集会,  
2020.8.17-20, 幕張 (web 開催)

モザイクを示唆するゲノムコピー数増加の  
データをきっかけに確認した染色体異数性異  
常/構造異常のモザイク症例の検証と考察  
(口頭発表). 涌井敬子, 高野亨子, 水野誠司,  
江口真理子, 松田和之, 重藤翔平, 根岸達哉,  
山口智美, 古庄知己, 福嶋義光. 日本人類遺伝  
学会第 65 回大会, 2020.11.18-12.2, 名古屋 (web  
開催)

“Ion AmpliSeq data の CNV 検出法”を用い  
た CNV 解析が遺伝学的診断に有用であった 2  
例 (ポスター発表). 高野亨子, 西尾信哉, 山  
口智美, 涌井敬子, 福山哲広, 久保田紀子, 武  
田良淳, 古庄知己. 日本人類遺伝学会第 65 回  
大会, 2020.11.18-12.2, 名古屋 (web 開催)

TRIO 遺伝子関連知的障害の親子例 (ポスタ  
ー発表). 阪下達哉, 高野亨子, 柴直子, 小島  
朋美, 山口智美, 涌井敬子, 古庄知己. 日本人  
類遺伝学会第 65 回大会, 2020.11.18-12.2, 名  
古屋 (web 開催)

7p 端部欠失と 7q 端部重複をみとめた環状  
7 番染色体の 1 例 (ポスター発表). 阪下達哉,  
涌井敬子, 水野史, 湊川真理, 花房宏昭, 高野  
亨子, 古庄知己. 第 43 回日本小児遺伝学会学  
術集会, 2021.1.8-9, 松本 (web 開催)

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし