

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
総括研究報告書

「Schaaf-Yang症候群の診断基準策定と疫学に関する研究」

研究代表者 齋藤伸治
名古屋市立大学・大学院医学研究科新生児・小児医学分野・教授

研究要旨

Schaaf-Yang症候群（SYS）は2013年に疾患概念が確立した新しい疾患である。我が国におけるSYSの実態を明らかにするために、SYSの診断基準の策定を行い、全国疫学調査を開始した。さらに、疾患啓発リーフレットおよびホームページを作成した。疫学調査を通して、我が国のSYSの情報を集積し、疾患レジストリーの作成を行い、自然歴研究や創薬支援の基盤形成を予定している。本研究によりSYSの理解が進み、小児慢性疾患や指定難病への登録や患者サポートグループの活動が進み、SYS患者のQOLの向上が期待される。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

根岸豊・名古屋市立大学・大学院医学研究科・研究員
黒澤健司・神奈川県立こども医療センター・遺伝科・部長
高野亨子・信州大学・学術研究院医学系・講師
松原圭子・国立成育医療研究センター・分子内分泌研究部・上級研究員
西山毅・名古屋市立大学・大学院医学研究科・准教授

これまでに6例の日本人SYSの確定診断を行い報告した（Negishi et al. Orphanet J Rare Dis 2019）。世界的には100名ほどのまとまった報告がなされ、SYSは独立した疾患であるものの、日本人における臨床症状は十分にわかっていない。

そこで、私たちは、日本におけるSYSの実態の把握を行い、小児慢性疾患や指定難病への指定を含めた適切な対応が可能になることを目的として、日本人におけるSYSの診断基準の策定を行うと共に、全国疫学調査および疾患啓発のための取り組みを実施する。

A. 研究目的

Schaaf-Yang 症候群（SYS）は2013年に新しく疾患概念が確立した先天性疾患であり、重度知的障害、自閉症、関節拘縮などを主たる症状とする。SYSの原因はMAGEL2遺伝子の短縮型変異である。MAGEL2はPrader-Willi症候群（PWS）の責任領域である15番染色体q11-q13に位置するインプリンティング遺伝子であり、父由来アレルのみが発現している。SYSはPWSよりも発達の遅れが強く、関節拘縮などのPWSでは見られない症状を有する。このようにSYSとPWSとは異なった疾患である。この違いはSYSではMAGEL2変異タンパクが毒性を示す機能亢進型変異のためであると考えられている。

SYSの正確な遺伝子診断には変異の親由来の決定を含めた体系的な解析が必要である。私たちは、体系的なMAGEL2解析方法を確立し、

B. 研究方法

本研究では以下の取り組みを実施する。

1) SYSの診断基準の作成

これまでの多数例の報告および私たち自身の経験を元に、日本における診断基準の作成を行う。確定診断に必要な遺伝子解析は名古屋市立大学新生児・小児医学分野において実施する。

2) SYS啓発リーフレットの作成

SYS診断基準の作成に合わせて、疾患啓発のためのリーフレットの作成を行う。疫学調査と同時に送付することで疾患啓発を図る。さらに、小児科関連の学術集会において配布する。

3) SYS啓発HPの作成

SYSに関する適切な情報を提供すると共に、診断を希望する方を適切に診断可能な

施設に誘導するためのホームページ（HP）を作成する。

4) **SYS レジストリーの作成・自然歴の把握**
SYS の疾患レジストリーを作成する。継続的なレジストリーの維持は難病プラットフォーム（RADDAR-J）の支援を受けて実施することを予定している。

5) **SYS の全国疫学調査**
全国の小児科施設（小児遺伝および小児神経専門医の勤務する施設）に既診断および疑い例の有無についてのアンケートを実施する。

（倫理面への配慮）

全国疫学調査についての倫理審査は名古屋市立大学倫理審査委員会において承認を受けた。

C. 研究結果

1) SYS の診断基準の作成

文献のまとめと経験例を基に、班会議で議論し、SYS の診断基準を作成した。

Schaaf-Yang症候群の**診断方法（診断基準）**

A 主要臨床症状

- ① 精神運動発達遅滞
- ② 新生児期の筋緊張低下
- ③ 乳児期の哺乳不良（しばしば経管栄養を必要とする）
- ④ 遠位側優位の関節拘縮

B しばしば認める症状・所見

- ① 自閉スペクトラム症
- ② 特徴的な顔貌（浅い鼻唇溝、大きな耳）
- ③ 睡眠時無呼吸
- ④ 低身長（しばしば成長ホルモン分泌不全が認められる）
- ⑤ 体温調整障害
- ⑥ 呼吸障害（しばしば新生児期から乳児期に気管内挿管、人工換気が必要とする）
- ⑦ 便秘
- ⑧ 胃食道逆流症
- ⑨ 脊柱側弯症
- ⑩ 斜視などの眼科的異常
- ⑪ 性腺機能低下症（特に男児）
- ⑫ 小さな手足

C その他の参考所見

- 当初 Prader-Willi 症候群(PWS)を疑われたが、遺伝学的解析によって否定された症例がしばしば認められる。
- PWSの症状と比較すると、過食や乳児期以降の体重増加が少なく、発達の遅れは重度なことが多い。
- 日本人では感染症を契機に脳症に類似した退行を示す症例が報告されている。

D 検査所見

- 父親アレル由来 MAGEL2 遺伝子の短縮型変異の存在。
（現時点で、遺伝子検査は確定診断に必須）

確定例：①-④に加えて②-④もしくは③-⑤を認め、⑥を満たす場合。

疑い例：①-④に加えて②-⑤もしくは③-⑤もしくは④-⑤を認め、⑥を満たす場合。

		確定例	疑い例
A 臨床症状	① 発達遅滞	○	○
	② 筋緊張低下	○	○
	③ 哺乳不良	○	○
	④ 関節拘縮	○	○
D MAGEL2 遺伝子変異	○	○	

作成した診断基準を、日本小児遺伝学会での承認を依頼している。

2) SYS 啓発リーフレットの作成

SYS 診断基準を記載した疾患啓発リーフレットを 1,000 部作成した。

3) SYS 啓発 HP の作成

SYS に関する適切な情報を提供すると共に、遺伝子診断実施施設情報を掲示したホームページ（HP）を作成した（<http://ncu-ped.com/sys/>）。後述するアンケート調査はこのホームページにおいて実施する。

4) SYS レジストリーの作成・自然歴の把握

疫学調査において同定された SYS 患者について疾患レジストリーを作成する。

5) SYS の全国疫学調査

全国疫学調査に用いるアンケート用紙の作成を行った。さらに、全国の小児科施設（小児遺伝および小児神経専門医の勤務する施設）の住所録を入手し改変作成した。現在、アンケート用紙および疾患啓発リーフレットの郵送を行っている。アンケートの回答は疾患ホームページで実施し、得られた情報を元に疾患レジストリーを作成する。

D. 考察

2年間の研究期間の前半1年において、SYS 診断基準の策定、疾患啓発リーフレット作成、ホームページの作成を終了した。全国疫学調査に必要なアンケート用紙の作成、郵送先住所録の作成、疫学調査の倫理承認（名古屋市立大学倫理審査委員会）を行い、アンケート調査用紙の郵送を行っている。既に、SYS の遺伝学的診断方法は名古屋市立大学新生児・小児医学分野において確立しており、ホームページを通して全国からの依頼に応える体制を構築することができた。予定通りの研究の進捗と考える。

後半である 2021 年度においては、アンケート調査の回答を解析して、我が国における SYS の患者数を明らかにする。同時に、疾患レジストリーを作成し、我が国における SYS 患者の遺伝学的情報および臨床情報を集積し検討する。さらに、自然歴研究や創薬開発支援の基盤を整備するとともに、長期にわたる観察研究を予定している。

ホームページの作成はできたものの、現在は医師向けのみであるため、本年度は一般向けの啓発内容の充実を行うことを予定している。患者家族同士の交流や将来的な患者サポートグループの結成の支援を行うことができると考えている。既に国際的には SYS サポートグループが活動しており、連携を図りたい。

E. 結論

SYS の診断基準を作成し、全国疫学調査を開始した。疾患啓発のためのリーフレットおよびホームページを作成した。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ieda D, Negishi Y, Miyamoto T, Johmura Y, Kumamoto N, Kato K, Miyoshi I, Nakanishi M, Ugawa S, Oishi H, Saitoh S. Two mouse models carrying truncating mutations in Magel2 show distinct phenotypes. PLoS One. 2020;15(8):e0237814. doi: 10.1371/journal.pone.0237814.
- 2) Miyake N, Heydari S, Garshasbi M, Saitoh S, Nasiri J, Hamanaka K, Takata A, Matsumoto N, Beheshti FH, Chaleshtori ARS. The identification of two pathogenic variants in a family with mild and severe forms of developmental delay. J Hum Genet. 2020 Oct 9;. doi: 10.1038/s10038-020-0809-8. [Epub ahead of print]
- 3) Hara-Isono K, Matsubara K, Fuke T, Yamazawa K, Satou K, Murakami N, Saitoh S, Nakabayashi K, Hata K, Ogata T, Fukami M, Kagami M. Genome-wide methylation analysis in Silver-Russell syndrome, Temple syndrome, and Prader-Willi syndrome. Clin Epigenetics. 2020 Oct 22;12(1):159. doi: 10.1186/s13148-020-00949-8.
- 4) Ohashi K, Fukuhara S, Miyachi T, Asai T, Imaeda M, Goto M, Kurokawa Y, Anzai T, Tsurusaki Y, Miyake N, Matsumoto N, Yamagata T, Saitoh S. Comprehensive Genetic Analysis of Non-syndromic Autism Spectrum Disorder in Clinical Settings. J Autism Dev Disord. 2021 Feb 15;. doi: 10.1007/s10803-021-04910-3. [Epub ahead of print]

2. 学会発表

- 1) Yuji Nakamura, Kana Hosoki, Daisuke Ieda, Ikumi Hori, Yutaka Negishi, Ayako Hattori, Shinji Saitoh. Mild Phenotypic features associated with non-truncating UBE3A mutations in Angelman syndrome. 第 62 回日本小児神経学会学術集会 2020/8/18-20, 国内、口頭
- 2) 堀いくみ, 宮冬樹, 中島光子, 中村勇治, 家

田大輔, 大橋圭, 根岸豊, 服部文子, 安藤直樹, 角田達彦, 才津浩智, 金村米博, 小崎健次郎, 齋藤伸治. 当院でエキソーム解析を実施した小児神経疾患症例の臨床的検討 第 62 回日本小児神経学会学術集会 2020/8/18-20 国内、口頭

H. 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