

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

「Schaaf-Yang症候群の診断基準策定と疫学に関する研究」

研究分担者（氏名）松原 圭子
（所属・職名）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

研究要旨

2021年度に実施した Schaaf-Yang 症候群 (SYS) の全国疫学調査結果に基づき、遺伝学的検査の観点から解析を行った。また、研究分担者は小児内分泌学の専門性を有するため、SYS の内分泌学的合併症について検討した。全国調査で十分な情報が得られた 25 名では全例で MAGEL2 の短縮型変異が同定され、国外での報告と同様であった。ホットスポットである c.1996dupC バリエントは 30%に同定された。両親解析ができた 21 例中、14 例 (67%) は de novo であったが、7 例 (33%) は父親が保因者であった。

A. 研究目的

Schaaf-Yang症候群 (SYS) はゲノムインプリンティング関連疾患であり、確定診断には変異の親由来の決定を含めた体系的な遺伝学的診断が必要である。これまで日本人におけるSYSの遺伝子変異についてまとまった報告はない。そこで、今回の全国疫学調査により日本人SYSの遺伝子変異を集積し、国外での報告と比較検討を行う。さらに、両親の遺伝学的解析の情報を集積することにより、日本人での遺伝カウンセリングを実施するための基本情報を検討することを目的とした。さらに、研究分担者は小児内分泌も専門としているので、内分泌学的合併症についても検討を行う。

B. 研究方法

全国の小児科施設 621 施設を対象として、SYSの既診断および疑い例の有無について調査を行った。一次調査で同定された 29 例、さらに、二次調査で詳細に情報が得られた 25 例について検討を行った。

(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

遺伝学的解析において全例に MAGEL2 遺伝子にナンセンスバリエントもしくはフレームシフトバリエントの短縮型変異が同定された。そのうち c.1996dupC バリエントは 7 例 (30%)

に同定された。両親解析ができた 21 例中、14 例 (67%) は de novo であったが、7 例 (33%) は父親が保因者であった。

内分泌学的所見としては、低身長が79%にみられた。成長ホルモン (GH) が測定された13 例中11例 (85%) で成長ホルモン分泌不全が認められた。

D. 考察

SYSの遺伝学的背景としては、これまでの報告と同様に全例でMAGEL2遺伝子の短縮型変異が同定された。SYSの確定診断のためには、短縮型変異が必要条件と考えられ、ミスセンスバリエントでは確定診断とできないと考えられる。30%にc.1996dupCバリエントが同定され、日本人においてもc.1996dupCがホットスポットである。c.1996dupCは比較的重症の症状を示すことが知られており、このバリエントが1/3に存在することが重症度の高い一つの原因と考えられる。

両親解析においては、インプリンティング関連疾患に一致し、父親が保因者である例が33%であった。父親は同じバリエントを有していても症状はない。このようにSYSは典型的なインプリンティング関連疾患であり、遺伝カウンセリングの観点から重要である。

SYSにGH分泌不全が合併することが報告されている。今回の調査において85%にGH分泌不全が同定され、日本人でも同様であることが確認された。SYSの臨床においてはGH分泌不全が重要であり、GH補充療法を考慮することが必要である。

3. その他 特になし。

E. 結論

全国疫学調査の結果、日本人 SYS においても MAGEL2 短縮型変異が原因であり、c.1996dupC がホットスポットであることが確認された。父親の 33%が保因者であった。GH 分泌不全は 85%にみられ、重要な合併症である。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Oto Y, Murakami N, Inoue T, Matsubara K, Saima S, Ogata H, Ihara H, Nagai T, Matsubara T. Psychiatric behavioral effect and characteristics of type 2 diabetes mellitus on Japanese patients with Prader-Willi syndrome: a preliminary retrospective study. J Pediatr Endocrinol Metab. 2021;35(1):89-96.
- 2) Oto Y, Murakami N, Inoue T, Matsubara K, Saima S, Ogata H, Ihara H, Nagai T, Matsubara T. Growth hormone treatment and bone mineral density in pediatric patients with Prader-Willi syndrome. J Pediatr Endocrinol Metab. 2021;34(9):1181-1184.
- 3) Kagami M, Hara-Isono K, Matsubara K, Nakabayashi K, Narumi S, Fukami M, Ohkubo Y, Saitsu H, Takada S, Ogata T. ZNF445: a homozygous truncating variant in a patient with Temple syndrome and multilocus imprinting disturbance. Clin Epigenetics. 2021;13(1):119.

2. 学会発表

- 1) 根岸豊、黒澤健司、高野享子、松原圭子、西山毅、齋藤伸治. Schaaf-Yang 症候群の全国疫学調査(第一報) 第 44 回日本小児遺伝学会学術集会.Web 開催. 2022.11.12-14.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

特になし。

2. 実用新案登録

特になし。