

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
（総合）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遺伝学的診断システムの構築、SYSの診断基準の策定を行い、全国疫学調査を実施した。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。全国疫学調査において1次調査にて29例の遺伝学的に確定した日本人患者を集積し、2次調査にてそのうち25名の詳しい臨床情報を集積することができた。集約した患者データベースを作成し、疾患レジストリー構築の基盤を作ることができた。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

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は新生時期、乳児期にはPWSと共通の症状を示すが、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、これまでに6例の日本人SYS患者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は独立した疾患として認知されているが、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、小児慢性疾患や師弟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、全国疫学調査を実施し、我が国におけるSYSの実態を明らかにする。さらに、疾患啓発を進めることを目的とした。

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

文献検索およびエキスパートにより構成される班会議での議論により日本におけるSYS診断基準を作成する。また、作成した診断基準は日本小児遺伝学会に諮り、承認を受ける。

確定診断に必要な遺伝学的解析は名古屋市立大学大学院医学研究科新生児・小児医学分野で実施する。

2) SYS疾患啓発リーフレットの作成

SYS 診断基準の作成を受けて、疾患啓発リーフレットを作成し、全国疫学調査の際に同封することで、疾患啓発を図る。さらに、全国疫学調査の結果を受けて、内容をアップデートした第二弾リーフレットを作成する。

3) SYS 疾患啓発ホームページの作成

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な診断可能な施設に誘導するためのホームページを作成する。

4) SYS の全国疫学調査

全国の小児科施設（小児科学会専門医研修施設(460 施設)、小児神経学会専門医研修施設(161 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（一次調査）。アンケートは入力サイトを記載した文書を郵送し、入力は Google form を用いて、Web ベースで行った。アンケート調査に際して、疾患啓発リーフレットを同封した。二次調査は遺伝学的に確定診断の得られた患者の主治医に臨床情報に関するアンケートを送付し、入力は一次調査と同様に Google form を用いて、Web ベースで行った。

5) SYS レジストリーの作成

SYS の疾患レジストリーを作成する。全国疫学調査で集約した患者情報のデータベースを作成する。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。

(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

文献検索およびエキスパートにより構成される班会議での議論により SYS の診断基準を作成した（資料 1）。作成した診断基準を日本小児遺伝学会に諮り、承認を受けた。

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（資料 2）を 1,000 部作成し、全国疫学調査標に同封して送付した。

さらに、全国疫学調査により得られた日本人 SYS 患者の情報をまとめた疾患啓発リーフレット第二弾（資料 3）を 1,000 部作成し、全国の小児科施設に送付し、疾患啓発を図った。

3) SYS 啓発ホームページの作成

SYS の診断基準を作成したホームページ (HP) (<http://ncu-ped.com/sys/>) に掲載

した。ホームページにはその他に、遺伝子診断実施施設情報を掲示し、遺伝子解析の情報を公開した。さらに、全国疫学調査により得られた日本人 SYS 患者の情報を掲載し、疾患啓発を図った。

4) SYS 全国疫学調査

一次調査の回答率は 231/621 (37%)であった。その結果、遺伝学的に確定された SYS 29 例及び臨床的に疑われたが遺伝学的診断が未実施の 20 例が集約された。20 例の未診断例のうち 4 例の遺伝学的解析が依頼されたが、いずれの例でも MAGEL2 の病因バリエーションは同定されず、確定診断に至らなかった。

遺伝学的に確定された 29 例を対象に、詳細な二次調査を実施した。回答は 25 例から得られた。25 例の内訳は男性 12 例、女性 13 例であり、平均年齢は 10 歳 3 か月 (3~20 歳) であり、死亡例が 2 例含まれていた。

本調査で得られた臨床情報を McCarthy らの 78 名の報告 (Am J Med Genet 2018;176:2564-2574) と比較検討した（資料 4）。PWS の主たる症状である新生児期の筋緊張低下、哺乳不良、発達遅滞はそれぞれ 96%、82%、100% でみられた。SYS に特徴的な関節拘縮は 83% であった。発達検査が行われていた 18 例のうち 14 例では発達指数 (DQ) が 20 未満であり、最重度発達遅滞であり、PWS より明らかに程度が強かった。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。急性脳症様のエピソードが 4 例

(17%) でみられた、重要な合併症の一つ

と考えられた（資料 5）。この 4 例の MRI

所見は 3 例では T2 高信号がみられたが、

部位は一定しなかった。1 例では慢性期に

小脳萎縮が確認された。大多数の患者では

生活全般にわたる介護が必要であった（資

料 6）。遺伝学的解析では全例に MAGEL2

短縮型変異が同定された。c.1996dupC バ

リエーションは 30% に見られ、ホットスポット

であった。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。遺伝学的

診断は約半数の 12 例で希少疾患イニシ

ャチブ (IRUD) によって行われていた。

5) SYS レジストリーの作成

全国疫学調査において同定された SYS 患者のデータベースを作成した。今後の疾患レ

ジストリー構築の基盤を作成することができた。

D. 考察

本研究において我が国で初めてSYS診断基準を策定し、日本小児遺伝学会で承認を受けた。診断基準の作成は診断、疫学調査、治療法開発、自然歴研究いずれにおいても基本であり、作成できた意義は大きい。また、日本小児遺伝学会で承認されたことで、広く用いられる形式が整ったと考えている。

私たちが策定した診断基準を用いて、全国疫学調査を実施し、我が国におけるSYSの実態を初めて知ることができた。一次調査において29例の遺伝学的に確定されたSYSが確認され、二次調査によってそのうち25例の詳細を集約することができた。

今回の調査で得られた日本人SYSの症状は基本的には国外での報告と共通していた。しかし、患者の重症度がこれまでの報告より高く、軽症患者が見過ごされている可能性が示唆された。SYSの遺伝学的解析は健康保険では実施できないため、疾患を強く疑わなければ遺伝子解析に至らない。実際、今回の調査で確定診断に至った検査は約半数の12例でIRUDであり、臨床的にSYSは疑われていなかった。SYSの未診断例を確定診断に繋げるためには、更なる疾患啓発が望まれる。

私たちは疾患啓発リーフレットを作成し、アンケート調査と一緒に全国の施設に送付した。さらに、本年度は全国疫学調査の結果をまとめた疾患啓発リーフレット第二弾を作成し、同様に配布を行った。同時にホームページにこれらの情報を載せることで、疾患啓発の基盤を構築することができた。しかし、リーフレットのような一時的な啓発では十分な認知は得られるとは思えず、疾患啓発の意味でも小児慢性疾患への認定が望まれる。

全国調査により4例に急性脳症様のエピソードが確認された。これらの症例では後遺症が残るため、適切な診断と治療が必要である。しかし、SYSの病態が十分に理解されていないことから、本質的な治療は困難である。私たちは、SYSの病態解明と治療法開発のために、モデル動物作成などの研究に取り組んでいる。これらの集学的な取り組みにより合併症の予防と治療が望まれる。

今回の全国疫学調査により集約した患者データベースを作成することができた。これを基盤として疾患レジストリーの構築を予定している。疾患レジストリーの構築により自然歴研究を行うと共に、創薬研究の基盤として機能することが期待される。

E. 結論

我が国で初めてSYS診断基準を策定し、SYSの全国疫学調査を実施し、遺伝学的に確定診断された29例の患者を確認した。そのうち、25例について詳しい調査を実施し、日本人SYS患者の詳細を明らかにすることができた。疾患レジストリーの作成を通じた継続的な研究と疾患啓発が望まれる。

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.
- 2) 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 ;12(1):159.
- 3) Isobe K, Ieda D, Miya F, Miyachi R, Otsuji S, Asai M, Tsunoda T, Kosaki K, Hattori A, [Saitoh S](#), Mizuno M. Hemorrhagic shock and encephalopathy syndrome in a patient with a de novo heterozygous variant in KIF1A. *Brain Dev*. 2022;44(3):249-253.
- 4) Hayakawa K, Kawase K, Fujimoto M, Nakamura Y, [Saitoh S](#). Utility of breakpoint-specific nested polymerase chain reaction for the diagnosis of Emanuel syndrome. *Pediatr Int*. 2021;63(12):1534-1536.
- 5) Negishi Y, Aoki Y, Itomi K, Yasuda K, Taniguchi H, Ishida A, Arakawa T, Miyamoto S, Nakashima M, Saito H, [Saitoh S](#). SCN8A-related developmental and epileptic encephalopathy with ictal asystole requiring cardiac pacemaker implantation. *Brain Dev*. 2021;43(7):804-808.
- 6) 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;51(12):4655-4662.

- 7) Hori I, Ieda D, Ito S, Ebe S, Nakamura Y, Ohashi K, Aoyama K, Hattori A, Kokubo M, Saitoh S. Peripheral nerves are involved in hypomyelinating leukodystrophy-3 caused by a homozygous AIMP1 variant. Brain Dev. 2021;43(4):590-595.

2. 学会発表

- 1) Nakamura Y, Hosoki K, Ieda D, Hori I, Negishi Y, Hattori A, Saitoh S. 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
- 3) 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.
- 4) 大橋圭、川岡奈緒実、谷合弘子、三宅紀子、松本直通、齋藤伸治. NAA15 遺伝子の変異に伴う重度知的発達症ならびに自閉スペクトラム症の男児の一例. 第 63 回日本小児神経学会学術集会. Web 開催. 2021.5.27. ポスター. 国内

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