

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

「メンケ・ヘネカム症候群5症例の臨床遺伝学的研究」

研究分担者 岡本伸彦  
大阪母子医療センター遺伝診療科主任部長・研究所長

**研究要旨**

ルビンシュタイン・テイビ症候群は特徴的顔貌、幅広い母指趾、低身長、精神遅滞を特徴とするし、1957年に症例報告として最初に記述された。染色体16p13.3に座位する *CREBBP* 遺伝子変異がルビンシュタイン・テイビ症候群の責任遺伝子として同定された。*EP300*も第2の責任遺伝子であることが判明した。遺伝子の全欠失を含め、さまざまな変異が報告されている。Menkeらは*CREBBP*のエクソン30ないし31に変異を有し、RTSとは表現型の異なる11症例を報告した。その後も同様の報告があり、メンケ・ヘネカム症候群として新しい症候群が確立した。このメンケ・ヘネカム症候群5症例について臨床遺伝学的に検討を行った。

研究協力者

大阪母子医療センター遺伝診療科 西恵理子（副部長）、長谷川結子  
大阪母子医療センター認定遺伝カウンセラー 川戸和美、西村夕美子、松田圭子

**A. 研究目的**

ルビンシュタイン・テイビ症候群は特徴的顔貌、幅広い母指趾、低身長、精神遅滞を特徴とするし、1957年に症例報告として最初に記述された。染色体16p13.3に座位する *CREBBP* 遺伝子変異がルビンシュタイン・テイビ症候群の責任遺伝子として同定された。Menkeらは*CREBBP*のエクソン30ないし31に変異を有し、RTSとは表現型の異なる11症例を報告した（Am J Med Genet 2016）。その後も同様の報告があり、メンケ・ヘネカム症候群として新しい症候群が確立した。このメンケ・ヘネカム症候群5症例について臨床遺伝学的に検討を行った。

**B. 研究方法**

各種研究プロジェクトで診断にいたったメンケ・ヘネカム症候群5症例について臨床遺伝学的検討を行った。

（倫理面への配慮）

遺伝子解析にあたってはさまざまなプロジェクトの様式に従って書面で意思確認を行った。解析の前後に遺伝カウンセリングを行った。

**C. 研究結果**

症例 1

15歳女児で、家族歴に特記事項なし。出生体重 2567g(-1.4SD)、身長45.0cm(-2.4SD)、頭囲32.5cm(-0.7SD)であった。乳児期より成長障害と精神運動発達遅滞を認めた。3歳前に歩行開始したが、現在も有意語はなく、重度知的障害と自閉症スペクトラム障害である。乳児期に熱性けいれんを発症し、7歳でてんかんを発症した。感染症を反復した。15歳で身長140.5cm(-3.2SD)、体重 28.1kg(-3.1SD)、頭囲49.5cm(-3.8SD)であった。眉毛高位、長い睫、眼瞼下垂、眼間裂斜上、内眼角贅皮、眼間開離、鼻根部平低、短鼻、耳介低位、小顎などの特徴を認めた。マイクロアレイ染色体検査異常なく、全エクソーム解析で*CREBBP*遺伝子に次の変異を同定した。

c.5570\_5590 del; p.His 1857\_Gln1863del (NM\_004380.3)

症例 2

4歳男児で、家族歴に特記事項なし。在胎38週1日、出生体重1954g(-2.6SD)、身長45.5cm(-1.3SD)、頭囲32.0cm(-0.8SD)であった。乳児期より精神運動発達遅滞を認め、生後22か月で独歩開始した。4歳時の発達指数は48であった。

眉毛高位、長い睫、眼瞼下垂、眼間裂斜上、内眼角贅皮、眼間開離、鼻根部平低、短鼻、耳介低位、小顎などの特徴を認めた。眼科的には鼻涙管狭窄と斜視を認めた。母指趾の変形はなかった。

3歳児の身長は 92.5(-2.1SD)、体重11.7kg (-2.2SD)頭囲 48.0cm (-1.4SD)であった。マイクロアレイ染色体検査異常なく、全エクソーム解析でCREBBP遺伝子のエクソン31に: c.5614A>G; p.Met1872Val(NM\_004380.3)を認めた。

#### 症例3

1歳男児。家族歴に特記事項なし。在胎38週2日、出生体重2488g (-1.4SD)、身長47.0cm (-0.7SD)、頭囲33.0cm (-2.6SD)で出生。子宮内発育遅延を認めた。心室中隔欠損、停留精巣を認めた。眉毛高位、長い睫、眼瞼下垂、眼間裂斜上、内眼角贅皮、眼間開離、鼻根部平低、短鼻、耳介低位、小顎などの特徴を認めた。眼科的には鼻涙管狭窄と斜視を認めた。小指内弯を認めたが母指趾の変形はなかった。発達遅滞は軽度で、1歳半で独歩を開始した。

1歳8か月で身長 72.5cm(-2.5SD)、体重 7.24kg (-3.0SD)、頭囲43.0cm (-2.6SD)と、低身長と小頭症を認めた。

遺伝子解析でCREBBPエクソン31に: c.5614A>G; p.Met1872Val(NM\_004380.3)を認めた。この変異は症例2と同じであり、既報変異にもある変異であった。

#### 症例4

6歳男児。家族歴に特記事項なし。41週3日で出生体重3058g (-0.6SD)、身長45.5cm (-0.2SD)、頭囲32.0cm (-2.8SD)で出生。乳児期より精神運動発達遅滞を認め、生後28か月で歩行を開始した。6歳時点で有意語なく、重度知的障害を認めた。眉毛高位、長い睫、眼瞼下垂、眼間裂斜上、内眼角贅皮、眼間開離、鼻根部平低、短鼻、耳介低位、小顎などの特徴を認めた。眼科的には鼻涙管狭窄と斜視を認めた。母指趾の変形はなかった。脊椎側弯症を認めた。頭部MRIには著変なく、脳波異常を認めたが現時点ではてんかん発作はない。CREBBP遺伝子のエクソン31に: c.6188C>G; p.S2063\*(NM\_004380)変異を同定した。

#### 症例5

11歳女児。妊娠経過に特記すべきことなし。在胎38週、出生体重2200g (-1.8SD)、身長46.5cm (-0.8SD)、頭囲30.5cm (-2.8SD)であった。乳児期より精神運動発達遅滞を認め、2歳歩行開始した。発達指数は、4/2で中度知的障害を認めた。

眉毛高位、長い睫、眼瞼下垂、眼間裂斜上、内眼角贅皮、眼間開離、鼻根部平低、短鼻、耳介低位、薄い上口唇、巨歯などの特徴を認めた。軸後性多指趾を認めた。

CREBBP遺伝子エクソン31に変異を同定した。: c.6241C>T; p.Q2081\*(NM\_004380.2)

#### D. 考察

CREBBPのExon 30ないし31の特定領域の変異はルビンシュタイン・テイビ症候群とは異なるメンケ・ヘネカム(Menke-Hennekam)症候群の原因となる(MKHK1, OMIM 618332)。ルビンシュタイン・テイビ症候群の第2の遺伝子であるEP300の相同領域の変異でも同様臨床所見を認める。この領域はZNF2ないしZNF3で亜鉛イオンが結合するドメインおよびNRドメインである。

臨床症状としては精神運動発達遅滞(程度はさまざまである)、特異顔貌、低身長、自閉症スペクトラム障害、小頭症、乳幼児期の哺乳栄養障害、摂食障害、てんかん、停留精巣、上気道感染反復などがある。特異顔貌として、眼瞼裂狭小、眼間開離、鼻根部平低、短鼻、前向き鼻孔、長い人中などを認める。ルビンシュタイン・テイビ症候群で認めるような母指の変形は認めず、顔貌の特徴も異なり、ルビンシュタイン・テイビ症候群とメンケ・ヘネカム症候群はCREBBP遺伝子変異の場所によって異なる表現型をとる関連疾患ということになる。最近になってエクソーム解析の結果、ある遺伝子内で変異の領域によって異なる疾患が成立する場合が他にも各種報告されており、興味深い。

我々はメンケ・ヘネカム症候群5症例を経験した。やはり5症例ともルビンシュタイン・テイビ症候群を考える身体所見は認めなかったが、特徴的的身体所見から、認識可能な症候群と考えられた。

5例のうち、2個の変異は既報と同じものであり、3個は新規変異であった。症例4と5はNRドメインに停止コドンをもっていたが、メンケ・ヘネカム症候群で早期停止コドンの症例はこの2例が最初である。

この内容は専門医学雑誌に掲載された(Nishi et al. Am J Med Genet 2021)。

#### E. 結論

国内1施設でメンケ・ヘネカム症候群を5症例経験したことより、本症候群の頻度は高く、未診断例が多数存在する可能性がある。ルビンシュタイン・テイビ症候群は小児慢性特定疾患に指定され、遺伝子解析も保険収載されている

が、メンケ・ヘネカム症候群の診断の場合、その適用はなく、検討が必要である。

さらなる臨床像の確立のため、症例の蓄積と長期フォローによる自然歴の把握が重要と考えられた。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Chowdhury F, Wang L, Al-Raqad M, Amor DJ, Baxova A, Bendova S, Biamino E, Brusco A, Caluseriu O, Cox NJ, Froukh T, Gunay-Aygun M, Hancarova M, Haynes D, Heide S, Hoganson G, Kaname T, Keren B, Kosaki K, Kubota K, Lemons JM, Magrina MA, Mark PR, McDonald MT, Montgomery S, Morley GM, Ohnishi H, Okamoto N, Rodriguez-Buritica D, Rump P, Sedlacek Z, Schatz K, Streff H, Uehara T, Walia JS, Wheeler PG, Wiesener A, Zweier C, Kawakami K, Wentzensen IM, Lalani SR, Siu VM, Bi W, Balci TB. Haploinsufficiency of PRR12 causes a spectrum of neurodevelopmental, eye, and multisystem abnormalities. *Genet Med*. 2021;23(7):1234-45.
2. Faundes V, Goh S, Akilapa R, Bezuidenhout H, Bjornsson HT, Bradley L, Brady AF, Brischoux-Boucher E, Brunner H, Bulk S, Canham N, Cody D, Dentici ML, Digilio MC, Elmslie F, Fry AE, Gill H, Hurst J, Johnson D, Julia S, Lachlan K, Lebel RR, Byler M, Gershon E, Lemire E, Gnazzo M, Lepri FR, Marchese A, McEntagart M, McGaughran J, Mizuno S, Okamoto N, Rieubland C, Rodgers J, Sasaki E, Scalais E, Scurr I, Suri M, van der Burgt I, Matsumoto N, Miyake N, Benoit V, Lederer D, Banka S. Clinical delineation, sex differences, and genotype-phenotype correlation in pathogenic KDM6A variants causing X-linked Kabuki syndrome type 2. *Genet Med*. 2021;23(7):1202-10.
3. Nagai K, Niihori T, Okamoto N, Kondo A, Suga K, Ohhira T, Hayabuchi Y, Homma Y, Nakagawa R, Ifuku T, Abe T, Mizuguchi T, Matsumoto N, Aoki Y. Duplications in the G3 domain or switch II region in HRAS identified in patients with Costello syndrome. *Hum Mutat*. 2022;43(1):3-15.
4. Nishi E, Takenouchi T, Miya F, Uehara T, Yanagi K, Hasegawa Y, Ueda K, Mizuno S, Kaname T, Kosaki K, Okamoto N. The novel and recurrent variants in exon 31 of CREBBP in Japanese patients with Menke-Hennekam syndrome. *Am J Med Genet A*. 2022;188(2):446-53.
5. Nishi E, Uehara T, Yanagi K, Hasegawa Y, Ueda K, Kaname T, Yamamoto T, Kosaki K, Okamoto N. Clinical spectrum of individuals

with de novo EBF3 variants or deletions. *Am J Med Genet A*. 2021;185(10):2913-21.

6. Ueda K, Araki A, Fujita A, Matsumoto N, Uehara T, Suzuki H, Takenouchi T, Kosaki K, Okamoto N. A Japanese adult and two girls with NEDMIAL caused by de novo missense variants in DHX30. *Hum Genome Var*. 2021;8(1):24.
7. Ueda K, Ogawa S, Matsuda K, Hasegawa Y, Nishi E, Yanagi K, Kaname T, Yamamoto T, Okamoto N. Blended phenotype of combination of HERC2 and AP3B2 deficiency and Angelman syndrome caused by paternal isodisomy of chromosome 15. *Am J Med Genet A*. 2021;185(10):3092-8.

### 2. 学会発表

1. 川戸和美、西恵理子、植田紀美子、長谷川結子、岡本伸彦、ルビンシュタイン・テイビ症候群における長期的合併症、第66回日本人類遺伝学会、横浜(オンライン)、2021.1、国内

## G. 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