

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

過成長を主徴とする先天異常遺伝子疾患

研究分担者 副島 英伸
国立大学法人佐賀大学医学部 分子生命科学講座 教授

研究要旨

過成長を主徴とする先天異常遺伝子疾患、ベックウィズ・ビーデマン症候群（BWS）とウィーバー症候群を対象に、臨床的あるいは分子遺伝学的に確定された症例の乳幼児期・成人期の臨床情報を収集・解析し、自然歴と合併症を明らかにすることを目的とした。今年度は、BWS症例12例を解析した。古典的BWSでno alterationを示した症例は、分子遺伝学的異常を示した症例に比べ、BWSpスコアが有意に低かった。また、COVID-19パンデミック期間（2020年度～2022年度）の解析症例数は、パンデミック前に比べると減少傾向にあったが有意差はなかった。ウィーバー症候群成人患者の臨床症状に関する先行研究では、症例報告が少なかったが、特徴的顔貌は成人でも認められ、高身長であることが報告されていた。

研究協力者

東元 健 佐賀大学医学部 准教授
原 聡史 佐賀大学医学部 助教
田中千夏 佐賀大学医学部 技術補佐員

A. 研究目的

過成長を主徴とする先天異常遺伝子疾患、ベックウィズ・ビーデマン症候群（BWS）とその鑑別診断であるウィーバー症候群を対象に、臨床的あるいは分子遺伝学的に確定された症例の乳幼児期・成人期の臨床情報を収集・解析し、自然歴と合併症を明らかにすることを目的とした。これらの疾患は、臨床症状のオーバーラップが見られることが報告されており、臨床、鑑別が重要である。

BWSは、過成長、巨舌、腹壁欠損、片側肥大、顔面の単純性母斑、耳垂の線状溝・耳輪後縁の小窩、一過性低血糖、腎肥大や肝腫大などを呈し、Wilms腫瘍、肝芽種などの胎児性腫瘍が高頻度に発生する先天異常疾患である。原因は、11p15.5-p15.4のジェネティックあるいはエピジェネティックな変化で生じるインプリンティング異常である。BWSの原因は、ICR1高メチル化（ICR1-GOM）、ICR2低メチル化（ICR2-LOM）、父性片親性ダイソミー（paternal uniparental disomy: patUPD）、*CDKN1C*機能喪失変異、11p15.5 copy number variation（CNV）の五つに大別できるが、およそ20%の患児ではこれらの異常を検出すること

ができない。多様な表現型を示すことおよび既知の遺伝子異常を検出できない症例が存在することから、Beckwith-Wiedemannスペクトラム（BWSp）という呼称と表現型に基づくスコアリングシステムが提唱されている（Brioude F, et al.: Nat Rev Endocrinol, 2018）。BWSpスコアが4以上は古典的BWS、2～3は分子遺伝学的解析による診断の可能性がある、1以下は別疾患と判断される。BWSの分子遺伝学的解析については、2012年度から有償化している。

ウィーバー症候群は、出生前からの過成長、特徴的な顔貌、骨年齢促進、軽度～中等度の発達の遅れを呈し、BWSやソトス症候群の鑑別疾患に挙げられる先天異常疾患である。原因遺伝子は、ヒストンH3K27のメチル化酵素をコードする*EZH2*遺伝子で、常染色体顕性（優性）遺伝様式を呈するが、ほとんどが孤発例である。

これらの疾患はrare diseaseであることから、成人期での臨床情報の収集には長期フォローが必要である。しかし、成長ともに医療的フォローから脱落する症例も多く、特にウィーバー症候群は症例数が少ないことから成人期での症状を収集することは困難な場合が多い。そこで、

先行する海外研究を参照し、成人期の臨床症状や合併症の頻度を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

1. BWSp スコアリングシステムを用いたスコア別分類と原因遺伝子異常の解析

令和4年度に当研究室で収集・解析したBWS症例を対象とした。BWSp スコアリングシステムに基づき、4以上を古典例、2または3を疑い例、1以下を非該当例とした。それぞれの症例群において、上述の分子遺伝学的異常別の症例数を解析した。

2. BWS 解析有償化による解析数の推移

2012年度からBWSの分子遺伝学的解析を有償化（トリオ解析で5万円）している。金額は、解析に用いる消耗品の実費に基づいており、解析機器の減価償却、人件費は含まれていない。有償化前、有償化後の解析検体数について調査した。加えて、COVID-19パンデミック前後の解析検体数について調査した。

3. ウィーバー症候群成人患者の臨床症状に関する先行研究

ウィーバー症候群の成人期の症状、合併症について報告された論文を検索し、成人期の臨床症状や合併症の頻度をまとめた。

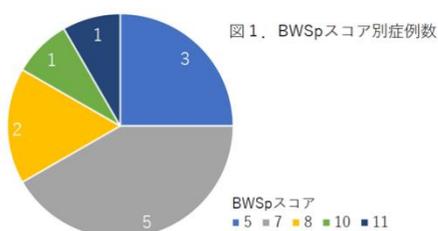
(倫理面への配慮)

本研究は、佐賀大学医学部倫理委員会、佐賀大学医学部ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理委員会の承認を受けて実施した。人権擁護上の配慮、不利益・危険性の排除などの詳細な説明を行い、書面により同意を得たうえで検体収集を行った。

C. 研究結果

1. BWSp スコアリングシステムを用いたスコア別分類と原因遺伝子異常の解析

令和4年度に当研究室で収集し、解析が終了した症例は12例で、すべてBWSpスコアが4以上の古典的BWSであった。BWSpスコアは5～11を示し、平均は7であった。BWSpスコア別の症例数を図1に示す。



分子遺伝学的異常別の症例数は、ICR1-GOM 2例（同胞例）、ICR2-LOM 6例、patUPD 0例、*CDKN1C* 変異 1例、11p15.5 CNV 0例であった（表1）。分子遺伝学的な異常を認めた9例の平均スコアとno alteration例3例の平均スコアは、それぞれ8と5であり、no alteration例で低い値を示した（Wilcoxon順位和検定、 $p = 0.009$ ）。

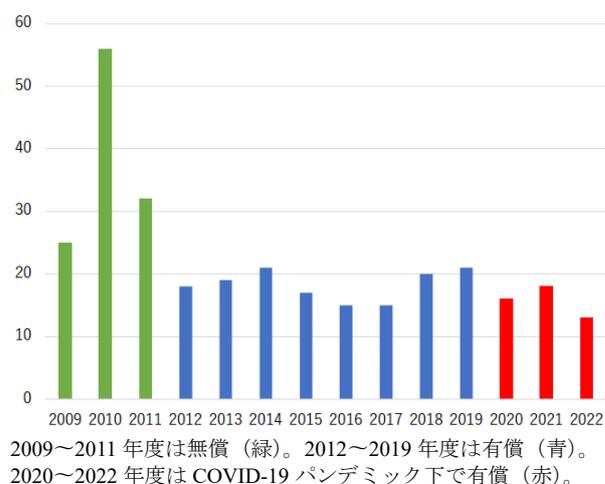
表1 令和4年度解析症例

異常のタイプ	症例数	BWSpスコア
ICR1-GOM	2	7, 7
ICR2-LOM	6	7, 7, 7, 8, 10, 11
patUPD	0	0
<i>CDKN1C</i> 変異	1	8
11p15.5 CNV	0	0
No alteration	3	5, 5, 5
合計数	12	

2. BWS 解析有償化による解析数の推移

年間平均解析症例数は、無償解析（2009年～2011年）では37.7例、有償化後（2012年～2019年）は18.3例、COVID-19パンデミック期間（2020年～2022年）15.7例で、有償化後解析症例数は有意に低くなった。有償化後（2012年～2019年）とCOVID-19パンデミック期間（2020年～2022年）では、パンデミック期間で減少傾向があったが有意差はなかった（Steel-Dwas検定、 $p = 0.4335$ ）（図2）。

図2 BWS解析症例数の年度別推移



3. ウィーバー症候群成人患者の臨床症状に関する先行研究

成人期のウィーバー症候群について報告された論文を検索したところ、これまでにわずか

5例のみが報告されていた (Stoll C, et al., Clin Genet. 1985; Ardinger HH, et al., J Pediatr. 1986; Greenberg F, et al., Am J Med Genet. 1989; Dumic' M, et al., Clin Genet, 1993; Proud VK, et al., Am J Med Genet. 1998)。男性2名 (36歳、39歳) と女性3名 (25歳、30歳、43歳) であった。巨頭症、幅広い前額部、大きな耳、内眼角の解離、軽度の小顎症などの特徴的顔貌は成人でも認められ、知的障害はIQ45から高校卒業程度まで程度の差が認められた。身長は、5例中3例が97パーセンタイルを超えていたが、他の2例は正常範囲内であった。

D. 考察

1. BWSp スコアリングシステムを用いたスコア別分類と原因遺伝子異常の解析

古典的 BWS においても分子遺伝学的に no alteration を示した症例は、分子遺伝学的異常を示した症例に比べ、BWSp スコアが有意に低かった。このことは、BWSp スコアを基に分子遺伝学的異常の有無を推測することの可能性を示唆する。

2. BWS 解析有償化による解析数の推移

2020年度～2022年度を COVID-19 パンデミック期間として集計したところ、パンデミック前と比較して解析症例数に統計学的な有意差は認められなかったが、減少傾向にあることは事実である。全国的に分子遺伝学的解析の需要は底堅いと思われ、今後解析数が増加すること推測される。

3. ウィーバー症候群成人患者の臨床症状に関する先行研究

ウィーバー症候群の成人期の特徴を明らかにできるほどの症例報告がなかったが、特徴的顔貌は成人でも認められ、比較的高身長であることが報告されていた。今後の症例集積が必要である。

E. 結論

BWS 症例 12 例を解析した。古典的 BWS の no alteration 症例は、分子遺伝学的異常を示した症例に比べ、BWSp スコアが低かった。BWS の分子遺伝学的解析症例数に対する COVID-19 の影響は統計学的には認められなかった。ウィーバー症候群成人患者の臨床症状に関する先行研究から、特徴的顔貌が成人期でも認められた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Aoki S, Higashimoto K, Hidaka H, Ohtsuka Y, Aoki S, Mishima H, Yoshiura KI, Nakabayashi K, Hata K, Yatsuki H, Hara S, Ohba T, Katabuchi H, Soejima H. Aberrant hypomethylation at imprinted differentially methylated regions is involved in biparental placental mesenchymal dysplasia. Clin Epigenet, 14:64, 2022. doi.org/10.1186/s13148-022-01280-0 PMID: 35581658
 - 2) Soejima H, Hara S, Ohba T, Higashimoto K. Placental Mesenchymal Dysplasia and Beckwith–Wiedemann Syndrome. Special Issue "Beckwith–Wiedemann Spectrum and Cancer" Drs. Mussa A and Kalish JM (eds.), Cancers, 14(22): 5563, 2022 doi.org/10.3390/cancers14225563 PMID: 36428656
 - 3) 副島英伸. Beckwith-Wiedemann 症候群と Sotos 症候群. 特集: 知っておくべき周産期・新生児領域の遺伝学的検査を展望する 周産期医学 52(5):755-759, 2022
 - 4) Higashimoto K, Hara S, Soejima H. DNA Methylation Analysis Using Bisulfite Pyrosequencing. Methods Mol Biol. 2023;2577:3-20.
2. 学会発表
- 1) 副島英伸. エピゲノム異常疾患とゲノム異常 第 3 回 Chubu Cytogenetics Conference 2022.3.19 オンライン開催
 - 2) 副島英伸. 教育セッション 4 いまさら聞けないエピゲノム. 日本人類遺伝学会第 67 回大会 2022.12.14-17 パシフィコ横浜 (プログラム集 p52)
 - 3) Aoki S, Higashimoto K, Hidaka H, Ohtsuka Y, Aoki S, Mishima H, Yoshiura KI, Nakabayashi K, Hata K, Yatsuki H, Hara S, Ohba T, Katabuchi H, Soejima H. Aberrant hypomethylation of imprinted differentially methylated regions is involved in biparental placental mesenchymal dysplasia. European Society of Human Genetics 2022 Hybrid Conference. 2022.6.11-14. (E-Poster EP01.005)
 - 4) 青木早織、東元健、三嶋博之、吉浦孝一郎、中林一彦、秦健一郎、原聡史、大場隆、片渕秀隆、副島英伸. 両親性間葉性異形成胎盤におけるインプリント DMR のメチル化異常. 第 15 回日本エピジェネティクス研究会年会 2022.6.9-10. (Poster P-17) 九州大学医学部百年講堂
 - 5) 山西恵、豊福彩、西松謙一、山本美紗子、大西佑実、春日摩耶、平山貴裕、日野麻世、山西優紀夫、横山玲子、山村省吾、坂田晴美、吉田隆昭、東元健、副島英伸. 母由来微小欠失による H19DMR 高メチル化を示した Beckwith-Wiedemann 症候群の兄弟例. 第 8 回

日本産科婦人科遺伝診療学会学術講演会
2022.10.29-30. (一般演題ポスターP-32) 朱鷺
メッセ新潟コンベンションセンター

- 6) Hiroko Yagi, Tomohiko Sato, Ken Higashimoto, Hidenobu Soejima, Kiminori Terui. A case of Beckwith-Wiedemann syndrome with ACTH-independent Cushing's syndrome. 第55回日本小児内分泌学会学術集会 2022.11.1-3. パシフィコ横浜ノース English Oral Session
- 7) 副島英伸、青木早織、東元健、三嶋博之、吉浦孝一郎、中林一彦、秦健一郎、原聡史、大場隆、片渕秀隆. 両親性間葉性異形成胎盤におけるインプリント DMR のメチル化異常. 第30回日本胎盤学会学術集会 2022.11.25-26. 金沢大学十全講堂・医学部記念館
- 8) 原聡史、松久葉一、北嶋修司、八木ひとみ、東元健、副島英伸. マウス母性 H19-ICR における高メチル化異常の範囲と表現型との関連性. 第45回日本分子生物学会年会 2022.11.30-12.2 幕張メッセ
- 9) 副島英伸、青木早織、東元健、三嶋博之、吉浦孝一郎、中林一彦、秦健一郎、原聡史、大場隆、片渕秀隆. 両親性間葉性異形成胎盤におけるインプリント DMR のメチル化異常. 日本人類遺伝学会第67回大会 2022.12.14-17 パシフィコ横浜 (一般口演、プログラム集 p71)
- 10) 長谷川慶太、中林一彦、河合智子、青砥早希、春日義史、副島英伸、岡本伸彦、田中守、秦健一郎. 希少遺伝性疾患ゲノム診断率向上に向けての DNA メチル化キャプチャーシーケンス法の開発. 日本人類遺伝学会第67回大会 2022.12.14-17 パシフィコ横浜 (一般口演、プログラム集 p75)
- 11) 佐藤和彦、石山永美、田中龍彦、小林明恵、神尾卓哉、工藤耕、照井君典、東元健、副島英伸. 先天性腫瘍を発症した Beckwith-Wiedemann 症候群の1例. 第52回青森県周産期医療研究会. 2022.12.10 リンクステーションホール青森 (青森市文化会館)

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