

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

診療ガイドライン・重症度分類改定に向けた
ジュベール症候群はじめ先天異常症候群の情報収集

研究分担者 上原 朋子
愛知県医療療育総合センター 発達障害研究所 遺伝子医療研究部 非常勤研究員

研究要旨

診療ガイドライン・重症度分類を見直すために先天異常症候群の患者について情報収集を行う。愛知県を中心に、主に東海地方の先天異常症候群の患者について診療を行なった。患者や家族から聞き取りを行い、合併症等について情報収集した。ジュベール症候群については、院内の患者についてカルテ等から現在の年齢と症状、合併症などについて情報収集を行い、文献等との比較検討を行なった。過去のカルテも用いて患者の臨床症状についての後方指摘検討を行った。

A. 研究目的

先天異常症候群について、現行の診療ガイドライン・重症度分類を見直すことを目的とする。そのために、愛知県・岐阜県を中心とする東海地域で先天異常症候群とすでに診断されている患者並びに新規に診断された患者の診察に基づいた情報収集を行う。また、ジュベール症候群関連疾患について、本疾患と診断された患者について、カルテを参照した後方視的検討を行い、文献などの情報と比較検討する。

B. 研究方法

すでに診断のついている先天異常症候群の患者の診察を行い、年齢ごとの臨床症状・合併症を調査する。調査の方法としては、診察による多角的所見、及び患者やその家族等からの聞き取りとする。初診の患者および、診断のついでいない先天異常症候群の患者については、患者もしくは患者の保護者の同意を得て遺伝子検査を行う。遺伝子検査には G-band、マイクロアレイ検査、遺伝子解析、網羅的遺伝子解析などを含む。既知の遺伝子に変異を検出し、臨床症状も合致する場合には、変異のあった遺伝子を病原遺伝子として診断し、同じ疾患の患者との臨床症状を比較検討する。遺伝子検査においても原因遺伝子が不明の場合には、既存のデータベース等を活用し、蛋白相互作用などから考えられる原因遺伝子の検索を行う。

ジュベール症候群関連疾患についても遺伝子解析を行い、原因遺伝子を検索する。臨床情報についても実際に診察を行い、また、過去のカルテも参照にして情報収集する。文献を用いて海外の情報についても調査する。

(倫理面への配慮)

遺伝子診断を行う際には書面を用いて、研究に伴う患者の利益並びに不利益、個人情報保護、研究の実施機関や具体的な方法について説明を行った。患者または患者保護者の同意を書面で得た。

C. 研究結果

愛知県・岐阜県を中心に、主に東海領域の先天異常症候群患者の診察を行った。遺伝子診断でジュベール症候群関連疾患と診断された患者は3人であった。変異を検出した遺伝子は C5orf42, KIAA0753, INPP5E であった。年齢は4歳から19歳、男児2名、女児1名であった。3人中2人で頭部 MRI に明らかな異常所見を認めなかった。CSPP1 遺伝子変異を検出した患者がいたが、臨床的に合致せず、原因遺伝子ではないと判断した。

D. 考察

ジュベール症候群関連疾患について、ガイドラインで診断のための主要症状とされている筋緊張低下や眼球運動の異常を認めない場合もあった。また、主要検査所見である頭部 MRI の Molar tooth sign や小脳形成異常を認めない場合もあった。20歳を超えた患者の受診がなかったため、成人期における特徴的症状については検討できなかった。ジュベール症候群関連疾患を診断する際には、臨床所見だけでなく、遺伝子解析も重要となると考えられた。

E. 結論

ジュベール症候群関連疾患について、ガイドラインにおける診断基準と照らし合わせて検討した。成人期における症状については個人によ

る差異が大きい可能性も考えられるため、継続した診療体制をとることが重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Funato M, Uehara T, Okada Y, Kaneko H, Kosaki K. Cohesinopathy presenting with microtia, facial palsy, and hearing loss caused by STAG1 pathogenic variant. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2022;62(2):82-3.
- 2) Kanako KI, Sakakibara N, Murayama K, Nagatani K, Murata S, Otake A, Koga Y, Suzuki H, Uehara T, Kosaki K, Yoshiura KI, Mishima H, Ichimiya Y, Mushimoto Y, Horinouchi T, Nagano C, Yamamura T, Iijima K, Nozu K. BCS1L mutations produce Fanconi syndrome with developmental disability. *J Hum Genet*. 2022;67(3):143-8.
- 3) 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.

- 4) Yoshikawa Y, Koto T, Ishida T, Uehara T, Yamada M, Kosaki K, Inoue M. Rhegmatogenous Retinal Detachment in Musculocontractural Ehlers-Danlos Syndrome Caused by Biallelic Loss-of-Function Variants of Gene for Dermatan Sulfate Epimerase. *J Clin Med*. 2023;12(5).

2. 学会発表

なし

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