

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

関西地区での先天異常症候群の自然歴・合併症の把握

研究分担者 岡本 伸彦

地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪母子医療センター 遺伝診療科 主任部長・研究所 所長

研究要旨

大阪母子医療センター受診患者の診療を通じて、各種先天異常症候群の合併症や長期予後について分析した。ルビンシュタイン・テイビ症候群、コンフィン・ローリー症候群、頭蓋縫合早期癒合症を呈する症候群、メンケ・ヘネカム症候群、ヴィーデマン・スタイナー症候群やその関連疾患などについて臨床遺伝学的に検討を行い、臨床像について記載した。ルビンシュタイン・テイビ症候群、コンフィン・ローリー症候群については臨床的なデータや文献的考察をもとに患者向けのパンフレットを作成した。ヴィーデマン・スタイナー症候群について合併症の状況を把握した。今後の診療に役立てる情報の蓄積と発信を考えている。

研究協力者

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

A. 研究目的

関西地区での先天異常症候群の診療を通じて、自然歴や合併症の実態を研究し、今後の診療に役立てる。ルビンシュタイン・テイビ症候群、コフィン・ローリー症候群、頭蓋縫合早期癒合症を呈する症候群などについて情報をまとめ、医学的管理の上での問題点をまとめる。令和3年度はメンケ・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い、臨床像について記載する。令和4年は新しい先天異常症候群であるヴィーデマン・スタイナー症候群8症例について臨床像を整理し、診療上の注意点を把握する。

B. 研究方法

大阪母子医療センター受診既往のある先天異常症候群について症例の診療記録を後方視的に検討した。

(倫理面への配慮)

遺伝学的検査については遺伝カウンセラーによるカウンセリングを検査前後に実施した。多

くの場合、保護者が代諾者となり、書面で意思確認を得た。

C. 研究結果

大阪母子医療センター受診患者の診療を通じて、各種先天異常症候群の合併症や長期予後について分析した。歌舞伎症候群70例について合併症をまとめ、高頻度に頭蓋縫合早期癒合症が合併することをみだし、現在論文を作成中である。

ルビンシュタイン・テイビ症候群の33例について長期予後をまとめた。緑内障などの眼科的異常や整形外科的問題を高率に合併することをみだした。ルビンシュタイン・テイビ症候群については日本人類遺伝学会で報告した。一方、ルビンシュタイン・テイビ症候群の責任遺伝子である *CREBBP* はエクソン30ないし31の変異の場合、メンケ・ヘネカム症候群という別の症候群を発症することが注目されている。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有していたが、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)。

コフィン・ローリー症候群においては非てんかん性の驚愕発作が臨床的に問題となる。自然な呼びかけやチャイムの音などに対しても過剰な驚愕反応を呈して、態勢を崩して転倒する場合がある。各種薬剤による治療を行い、効果が得られる処方への検討を行った。

コフィン・ローリー症候群、ルビンシュタイン・テイビ症候群について、疾患の理解と健康管理に関する患者向け冊子を作製した。今後、カウンセリングや患者指導に活用する方針である。

令和4年にはヴィーデマン・スタイナー症候群の8例の合併症をまとめた。思春期早発症2例、乳歯早期喪失3例、側弯症2例、歯列不正2例、てんかんおよび熱性けいれん、心疾患(大動脈基部拡張、肺高血圧症)、感音難聴、尿道下裂、膀胱尿管逆流症、鼻咽腔閉鎖不全、矢状縫合早期癒合症、頸髄症、甲状腺機能低下症、卵巣奇形腫などを認めた。便秘が4例でみられた。ヴィーデマン・スタイナー症候群は小児慢性特定疾患に指定されているが新しい疾患のために情報が少ない。今後も注意深く経過観察を続ける方針である。

D. 考察

歌舞伎症候群では頭蓋縫合早期癒合症の合併が多く、診療ガイドラインに注意喚起を促す内容を盛り込みたい。現在国際雑誌に投稿準備中である。ルビンシュタイン・テイビ症候群では緑内障が多いことが判明し、診療ガイドラインに眼科精査の重要性を喚起する内容を提示したい。コフィン・ローリー症候群では刺激誘発性転倒発作が臨床上的問題である。

ルビンシュタイン・テイビ症候群とメンケ・ヘネカム症候群のように、ある遺伝子の変異の場所によって別の症候群の原因となる例が最近注目されており、臨床遺伝学的にも分子遺伝学的にも重要な課題となっている。

コフィン・ローリー症候群、ルビンシュタイン・テイビ症候群について、疾患の理解と健康管理に関する患者向け冊子を作製した。

ヴィーデマン・スタイナー症候群は新しい先天異常症候群であり、小児慢性特定疾患にも指定されているが、国内報告例は少ない。大阪母

子医療センター受診症例8症例について整理し、合併症の状況を報告した。

E. 結論

過去の先天異常症候群の診療データの蓄積から、徐々に新たなエビデンスが得られており、まとめた。ルビンシュタイン・テイビ症候群は精神運動発達遅滞を伴う先天異常症候群として遺伝専門の小児科や小児神経科で診断されることが多い。成人期以降は内科や精神科を受診するものと思われる。各種合併症に適切に対応するためには成人期以降の診療ガイドラインが必要になると考えられた。

患者向けのパンフレット「ルビンシュタイン・テイビ症候群の理解と健康管理」を作成した。コフィン・ローリー症候群についても患者向けのパンフレット「コフィン・ローリー症候群の理解と健康管理」を作成した。他の症候群についても作成を検討している。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Cappuccio G, Sayou C, Tanno PL, Tisserant E, Bruel AL, Kennani SE, Sa J, Low KJ, Dias C, Havlovicova M, Hancarova M, Eichler EE, Devillard F, Moutton S, Van-Gils J, Dubourg C, Odent S, Gerard B, Piton A, Yamamoto T, Okamoto N, Firth H, Metcalfe K, Moh A, Chapman KA, Aref-Eshghi E, Kerkhof J, Torella A, Nigro V, Perrin L, Piard J, Le Guyader G, Jouan T, Thauvin-Robinet C, Duffourd Y, George-Abraham JK, Buchanan CA, Williams D, Kini U, Wilson K, Telethon Undiagnosed Diseases P, Sousa SB, Hennekam RCM, Sadikovic B, Thevenon J, Govin J, Vitobello A, Brunetti-Pierri N. De novo SMARCA2 variants clustered outside the helicase domain cause a new recognizable syndrome with intellectual disability and blepharophimosis distinct from Nicolaides-Baraitser syndrome. *Genet Med*. 2020;22(11):1838-50.
- 2) Hirano M, Satake W, Moriyama N, Saida K, Okamoto N, Cha PC, Suzuki Y, Kusunoki S, Toda T. Bardet-Biedl syndrome and related disorders in Japan. *J Hum Genet*. 2020;65(10):847-53.
- 3) Imaizumi T, Yamamoto-Shimajima K, Yanagishita T, Ondo Y, Nishi E, Okamoto N, Yamamoto T. Complex chromosomal rearrangements of human chromosome 21 in a patient manifesting clinical features partially overlapped with that of Down syndrome. *Hum Genet*. 2020;139(12):1555-63.
- 4) Kennedy J, Goudie D, Blair E, Chandler K, Joss S, McKay V, Green A, Armstrong R, Lees M, Kamien B, Hopper B, Tan TY, Yap P, Stark

- Z, Okamoto N, Miyake N, Matsumoto N, Macnamara E, Murphy JL, McCormick E, Hakonarson H, Falk MJ, Li D, Blackburn P, Klee E, Babovic-Vuksanovic D, Schelley S, Hudgins L, Kant S, Isidor B, Cogne B, Bradbury K, Williams M, Patel C, Heussler H, Duff-Farrier C, Lakeman P, Scurr I, Kini U, Elting M, Reijnders M, Schuurs-Hoeijmakers J, Wafik M, Blomhoff A, Ruivenkamp CAL, Nibbeling E, Dingemans AJM, Douine ED, Nelson SF, Study DDD, Hempel M, Bierhals T, Lessel D, Johannsen J, Arboleda VA, Newbury-Ecob R. Correction: KAT6A Syndrome: genotype-phenotype correlation in 76 patients with pathogenic KAT6A variants. *Genet Med.* 2020;22(11):1920.
- 5) Yanagishita T, Imaizumi T, Yamamoto-Shimojima K, Yano T, Okamoto N, Nagata S, Yamamoto T. Breakpoint junction analysis for complex genomic rearrangements with the caldera volcano-like pattern. *Hum Mutat.* 2020;41(12):2119-27.
 - 6) 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-Buritic 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.
 - 7) 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, McGaughan 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.
 - 8) 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.
 - 9) Okamoto N, Miya F, Kitai Y, Tsunoda T, Kato M, Saitoh S, Kanemura Y, Kosaki K. Homozygous ADCY5 mutation causes early-onset movement disorder with severe intellectual disability. *Neurol Sci.* 2021;42(7):2975-8.
 - 10) Tajima D, Nakamura T, Ichinose F, Okamoto N, Tomonoh Y, Uda K, Furukawa R, Tashiro K, Matsuo M. Transient hypoglycorrachia with paroxysmal abnormal eye movement in early infancy. *Brain Dev.* 2021;43(3):482-5.
 - 11) 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.
 - 12) 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.
 - 13) Yamamoto-Shimojima K, Akagawa H, Yanagi K, Kaname T, Okamoto N, Yamamoto T. Deep intronic deletion in intron 3 of PLP1 is associated with a severe phenotype of Pelizaeus-Merzbacher disease. *Hum Genome Var.* 2021;8(1):14.
 - 14) Zarate YA, Uehara T, Abe K, Oginuma M, Harako S, Ishitani S, Lehesjoki AE, Bierhals T, Kloth K, Ehmke N, Horn D, Holtgrewe M, Anderson K, Viskochil D, Edgar-Zarate CL, Sacoto MJG, Schnur RE, Morrow MM, Sanchez-Valle A, Pappas J, Rabin R, Muona M, Anttonen AK, Platzer K, Luppe J, Gburek-Augustat J, Kaname T, Okamoto N, Mizuno S, Kaido Y, Ohkuma Y, Hirose Y, Ishitani T, Kosaki K. CDK19-related disorder results from both loss-of-function and gain-of-function de novo missense variants. *Genet Med.* 2021;23(6):1050-7.
 - 15) Lima AR, Ferreira BM, Zhang C, Jolly A, Du H, White JJ, Dawood M, Lins TC, Chiabai MA, van Beusekom E, Cordoba MS, Caldas Rosa ECC, Kayserili H, Kimonis V, Wu E, Mellado C, Aggarwal V, Richieri-Costa A, Brunoni D, Cano TM, Jorge AAL, Kim CA, Honjo R, Bertola DR, Dandalo-Girardi RM, Bayram Y, Gezdirici A, Yilmaz-Gulec E, Gumus E, Yilmaz GC, Okamoto N, Ohashi H, Coban-Akdemir Z, Mitani T, Jhangiani SN, Muzny DM, Regattieri NAP, Pogue R, Pereira RW, Otto PA, Gibbs RA, Ali BR, van Bokhoven H, Brunner HG, Sutton VR, Lupski JR, Vianna-Morgante AM, Carvalho CMB, Mazzeu JF. Phenotypic and mutational spectrum of ROR2-related Robinow syndrome. *Hum Mutat.* 2022;43(7):900-18.

- 16) 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.
- 17) 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.

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
- 2) 西 恵理子、上原 朋子、要 匡、山本俊至、小崎 健次郎、岡本伸彦, EBF3遺伝子のハプロ不全を有する患者の臨床症状, 第43回日本小児遺伝学会学術集会, 松本(オンライン), 2021.1, 国内
- 3) 三島祐子、松田圭子、川戸和美、西村夕美子、西恵理子、長谷川結子、植田紀美子、岡本伸彦, エクソーム解析等から Myhre症候群と診断された小児5例, 日本人類遺伝学会第65回大会, 名古屋(オンライン), 2021.11, 国内
- 4) 西村夕美子、松田圭子、長谷川結子、西恵理子、植田紀美子、川戸和美、三島祐子、柳久美子、要匡、岡本伸彦, DCX遺伝子に変異が認められた2家系の遺伝カウンセリング, 日本人類遺伝学会第65回大会, 名古屋(オンライン), 2021.11, 国内
- 5) 川戸和美、長谷川結子、西恵理子、初川嘉一、岡本伸彦, OPA1遺伝子異常が認められた優性遺伝性視神経萎縮症例に対する遺伝カウンセリング, 日本人類遺伝学会第65回大会, 名古屋(オンライン), 2021.11, 国内
- 6) 西村夕美子、鈴木寿人、西恵理子、長谷川結子、山田茉未子、武内俊樹、小崎健次郎、岡本伸彦, Opitz G/BBB症候群の2家系の遺伝カウンセリング, 第67回 日本人類遺伝学会, 横浜市, 2022.12, 国内
- 7) 西村夕美子、松田圭子、長谷川結子、西恵理子、川戸和美、井上佳世、岡本伸彦, 当院におけるウィーデマン・スタイナー症候群8症例の遺伝カウンセリングと継続フォロー, 第46回 日本遺伝カウンセリング学会, 東京都, 2022.6, 国内
- 8) 岡本伸彦, 宮冬樹, N-カドヘリン異常による先天異常症候群, 第62回 日本先天異常学会, 金沢市, 2022.7, 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