

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

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 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、臨床的あるいは遺伝学的にジュベール症候群関連疾患と診断された患者について、カルテを参照に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。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、診断のついて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（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）を実施する。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する。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、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。既存のデータベース等を活用する。

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。最終的にジュベール症候群関連疾患と臨床診断した患者は2名であった。2名とも20歳未満であり、知的障害の程度については個人差が見られた。遺伝子検査は行われていなかった。遺伝子解析の結果、ジュベール症候群関連疾患と診断された患者は3名であった。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人は頭部MRIに明らかな異常所見を認めなかった。INPP5E変異を検出した患者で小脳虫部欠損を認めた。INPP5E変異を有する患者では腎低形成も見られた。KIAA0753変異を有する患者では先天性難聴を認めた。C5orf42変異を有する患者では多指・合指を認めた。3名とも知的障害と発達遅滞を認めた。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、2018年度版の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 での Molar tooth sign や小脳形成異常を認めない場合もあった。ジュベール症候群関連疾患の原因遺伝子は現在までに 30 以上が報告されている。原因遺伝子により、臨床症状が異なることも知られているが、不明な点も多い。今回は異なる遺伝子変異を有する患者が 1 名ずつであったため、臨床的特徴と判断することはできなかったが、過去の報告と比較することは可能であった。また、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、臨床所見のみでは困難である場合もあり、遺伝子解析が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。遺伝子解析の重要性が示された。また、成人期における症状については個人差が大きい可能性や、新しい症状が出現する可能性も考えられるため、小児から成人へと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) Sakaguchi Y, Yoshihashi H, Uehara T, Miyama S, Kosaki K, Takenouchi T. Coloboma may be a shared feature in a spectrum of disorders caused by mutations in the WDR37-PACS1-PACS2 axis. *Am J Med Genet A*. 2021;185(3):884-8.
- 2) 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.

- 3) 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.
- 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) 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