

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

代表的な先天異常症候群の病因、発生頻度、
ならびにマイクロアレイ染色体検査による診断アプローチ

研究分担者 黒澤 健司

地方独立行政法人神奈川県立病院機構 神奈川県こども医療センター 遺伝科 部長

研究要旨

先天異常症候群は、発生頻度がまれで、診断そのものが難しい。発症メカニズムの多様性明らかにするために歌舞伎症候群を例に検討を加え、100例中80例で遺伝学的診断が可能であった。また、発生頻度についてはルビンシュタイン・テイビ症候群やCHARGE症候群など代表的な疾患について検討し、海外とほぼ同等の発生頻度であることを確認した。さらに、先天異常症候群の診断として広く用いられるマイクロアレイ染色体検査の有用性についても検討し、結果解釈の要点を明らかにした。

研究協力者

黒田友紀子 神奈川県立こども医療センター遺伝科 医長
齋藤洋子 神奈川県立こども医療センター遺伝科 医師

A. 研究目的

先天異常症候群は、発生頻度がまれで、診断そのものが難しいことから、その全体像の把握は難しい。診断の難しさは表現型の多様性もあるが、発症メカニズムの多様性も理由には上げられる。本研究では、発症メカニズムの多様性明らかにするために歌舞伎症候群を例に検討を加えた。また、発生頻度についてはルビンシュタイン・テイビ症候群やCHARGE症候群など代表的な疾患について検討した。さらに、先天異常症候群の診断として広く用いられるマイクロアレイ染色体検査の有用性についても検討した。

B. 研究方法

臨床症状は、個人情報に配慮しつつ、診療録に基づきまとめた。臨床診断は、施設外症例は各担当医、施設内症例は臨床遺伝専門医により評価を行った。遺伝学的解析は、複数のゲノム解析手法を併用した。先天異常症候群の発生頻度推定は、神奈川県における一般集団との比較から推定数を計算した。先天異常症候群診断におけるマイクロアレイ染色体検査の有用性は、自施設解析経験をもとに集計を行い、検討した。

(倫理面への配慮)

解析は施設内倫理承認のもとで行われ、解析にあたっては本人（得られない場合には代諾者）より文書による同意書を得たのちに行った。

C. 研究結果

歌舞伎症候群では、KMT2DとKDM6Aの病原性バリエーションは、それぞれ76名（76%）と4名（4%）の患者に同定され、全体的な診断率は80%であった。

神奈川県における調査対象の一般小児人口（20歳未満）約1,508,000人を分母として、代表的な先天異常症候群受診例から、発生頻度を推定した。その結果、ルビンシュタイン・テイビ症候群1例/11万出生、CFC症候群1例/25万出生、コストロ症候群1例/38万出生、CHARGE症候群1例/7万出生、歌舞伎症候群1例/3万出生だった。

マイクロアレイ染色体検査の解釈で注意すべき事項として、1) データとして返却されたCNVを転座として認識することの難しさ、2) Log値によるゲノムコピー数の評価、3) 片親ダイソミーで発症する疾患責任領域をもつ染色体のLOH評価、の3点を確認した。

D. 考察

今回の解析では、モザイク変異症例、悪性腫瘍発症症例、複数の病原性変異を有する症例など、その臨床像の多様性に加えて変異の多様性も確認した。今後医療管理を行う上で重要な情報と考えられた。また、遺伝学的検査が今後これまで以上に臨床検査と導入されることにより、より正確な先天異常症候群の発生頻度の評価が可能となることが予想された。マイクロアレイ染色体検査を先天異常症候群に用いることについては、今後、こうした解釈に関する注意事項を広く周知することが重要と思われた。方法としては、ハンズオンセミナー等でのトレーニングが妥当かもしれない。引き続きの検査結果解釈支援体制の充実が重要である。

E. 結論

先天異常症候群の医療管理においては、遺伝学的検査を組み合わせた診断が不可欠と考えられた。また、医療施策において発生頻度の推定は重要であり、今後も継続した調査が重要である。先天異常症候群の診断検査としてのマイクロアレイ染色体検査が保険収載されて以降、その検査体制は確実に充実してきている。さらなる検査結果解釈の支援体制の充実が重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Murakami H, Tsurusaki Y, Enomoto K, Kuroda Y, Yokoi T, Furuya N, Yoshihashi H, Minatogawa M, Abe-Hatano C, Ohashi I, Nishimura N, Kumaki T, Enomoto Y, Naruto T, Iwasaki F, Harada N, Ishikawa A, Kawame H, Sameshima K, Yamaguchi Y, Kobayashi M, Tominaga M, Ishikiriyama S, Tanaka T, Suzumura H, Ninomiya S, Kondo A, Kaname T, Kosaki K, Masuno M, Kuroki Y, Kurosawa K. Update of the genotype and phenotype of KMT2D and KDM6A by genetic screening of 100 patients with clinically suspected 歌舞伎 syndrome. *Am J Med Genet A*. 2020;182(10):2333-44.
- 2) Nishimura N, Murakami H, Hayashi T, Sato H, Kurosawa K. Multiple craniosynostosis and facial dysmorphisms with homozygous IL11RA variant caused by maternal uniparental isodisomy of chromosome 9. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2020;60(5):153-5.
- 3) Yokoi T, Enomoto Y, Tsurusaki Y, Kurosawa K. Siblings with vascular Ehlers-Danlos syndrome inherited via maternal mosaicism. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2021;61(3):101-2.
- 4) Kumaki T, Enomoto Y, Aida N, Goto T, Kurosawa K. Progression of cerebral and cerebellar atrophy in congenital contractures of limbs and face, hypotonia, and developmental delay. *Pediatr Int*. 2022;64(1):e14734.

- 5) Murakami H, Uehara T, Enomoto Y, Nishimura N, Kumaki T, Kuroda Y, Asano M, Aida N, Kosaki K, Kurosawa K. Persistent Hyperplastic Primary Vitreous with Microphthalmia and Coloboma in a Patient with Okur-Chung Neurodevelopmental Syndrome. *Mol Syndromol*. 2022;13(1):75-9.
- 6) 黒澤健司. 臨床検査アップデート アレイ CGH 法. *Modern Media*. 2022;68(11):470-3.
- 7) 黒澤健司. 難治性疾患(難病)を学ぶ ヤング・シンプソン症候群. *遺伝子医学*. 2022;12(4):85-9.

2. 学会発表

- 1) 西村直人、熊木達郎、村上博昭、黒澤健司, 4p16.3 微細欠失の遺伝子型と表現型の相関性に関する検討, 第 123 回日本小児科学会, オンライン, 2020.8.21-23, 国内
- 2) 榎本友美、鶴崎美德、小林眞司、井上真規、藤田和俊、相田典子、熊木達郎、村上博昭、黒澤健司, POLR1B の recurrent 変異,c.3007C>T(p.Arg1003Cys)はトリーチャーコリンズ症候群 4 において外耳道閉鎖と小耳症に関与する, 第 65 回日本人類遺伝学会, 名古屋, 2020.11.19-21, 国内
- 3) 榎本友美、鶴崎美德、黒澤健司, ABL1 の recurrent 変異による両側無眼球症の症例, 第 61 回日本先天異常学会学術集会, ウェブ(東京), 2021.8.7-8, 国内
- 4) 黒澤健司, 榎本友美、鶴崎美德, SET および SPTAN1 を含む 9q34.11 欠失症候群は知的障害と特徴的顔貌を示す, 第 61 回日本先天異常学会学術集会 2021.8.7-8.東京ウェブポスター, ウェブ(東京), 2021.8.7-8, 国内
- 5) 上原健史、関衛順、露崎悠、榎本友美、黒澤健司, LARS1 遺伝子異常の 1 例, 第 61 回日本先天異常学会学術集会, ウェブ(東京), 2021.8.7-8, 国内
- 6) 関衛順、上原健史、熊木達郎、武内俊樹、小崎健次郎、黒澤健司, 脳瘤を認めた PPP2R5D 関連神経発達遅滞の 1 例, 第 66 回日本人類遺伝学会, 横浜, 2021.10.14-16, 国内
- 7) 成戸卓也、関衛順、黒田友紀子、齋藤洋子、榎本友美、黒澤健司, KMT2D 遺伝子内のエクソン欠失による歌舞伎症候群の一例, 日本人類遺伝学会第 67 回大会, 横浜, 2022.12.14-17, 国内
- 8) 齋藤洋子、村上博昭、黒田友紀子、榎本友美、黒澤健司, UPD(1)により NPHP4 のホモ接合変異をきたしたネフロン勞の 1 例, 第 45 回日本小児遺伝学会, 東京, 2023.1.28-29, 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