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

# 「Schaaf-Yang症候群の診療および遺伝学的診断ガイドラインの作成とレジストリー作成と自然歴に関する研究」

研究代表者　齋藤伸治
名古屋市立大学・大学院医学研究科新生児・小児医学分野・教授

**研究要旨**
私たちはSchaaf-Yang症候群（SYS）の診断基準の策定、全国疫学調査の実施、その結果に基づいたSYS診療管理指針の作成を行なってきた。これらの成果に基づき、エキスパートオピニオンとしての診療管理指針を作成した。さらに、患者家族を対象とした「シャーフ・ヤング症候群の健康手帳」を作成した。これらの啓発資料はリーフレットとして全国の施設に送付し、同時にホームページで広く公開した。そして、小児慢性特定疾病調査表及び指定難病個票の作成を行い、小児慢性特定疾病は日本小児科学会を通して申請を行なった。指定難病申請にあたり、診断基準及び指定難病個票を日本神経学会において承認をいただき、現在申請作業中である。疾患レジストリーの構築としては、全国疫学調査を通して集積した24名のSYS患者情報を基に疾患レジストリーを作成した。さらに、国際的な研究の中心人物であるDr. Schaafとオンライン会議を通して意見交換を行い、国際的な疾患レジストリーを協働して作成する方向性を確認し、作業を行っている。

**研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名**
根岸豊・名古屋市立大学・大学院医学研究科・研究員
黒澤健司・神奈川県立こども医療センター・遺伝科・部長
高野亨子・信州大学・学術研究院医学系・講師
松原圭子・国立成育医療研究センター・分子内分泌研究部・上級研究員
西山毅・名古屋市立大学・大学院医学研究科・准教授

## A．研究目的

Schaaf-Yang 症候群（SYS）は 2013 年に新しく疾患概念が確立した先天性疾患であり、重度知的障害、自閉症、関節拘縮などを主たる症状とする。希少・原因不明・治療方法未確立・生活面への長期支障の 4 要素を満たす難病に相当する。SYS の原因は MAGEL2 遺伝子の短縮型変異であることが明らかにされている。

私たちは2020年度から2021年度の厚生労働科学研究費補助金の支援を得て、SYSの診断基準を策定し、診断基準に基づき、SYSの全国疫学調査を実施した。この調査において24名の詳しい臨床情報を集積した。しかし、SYS患者の診療については希少疾患であり、診療経験が乏しいために適切な医療的管理が困難である。また、患者家族が適切な情報を得る方法が存在しない。そこで、全国疫学調査および文献検索を行い、医師および患者家族を対象とした啓発資料を作成する。そして、それらをホームページで公開することにより、質の高い情報を簡単に得ることのできる環境を提供する。

SYSは新しい疾患であることから、小児慢性特定疾病や指定難病の指定を受けていない。SYSの診断には遺伝子診断が必須である。しかし、SYSの原因遺伝子であるMAGEL2の変異解析は研究レベルでの対応に留まっている。診断の均てん化を実現するためには、MAGEL2遺伝子解析の保険収載は緊急性の高い課題である。遺伝学的検査を保健収載するためには、疾患の指定難病への指定が必要である。そこで、研究班で得た情報を基に、小児慢性特定疾病および指定難病への申請を行う。

私たちはこれまでに集積した患者をデータベースとして登録し、SYS患者レジストリーを構築した。構築したレジストリーを基に自然歴研究を推進し、継続的なレジストリーの更新を行う。そして、国際的な疾患レジストリーとの連携を具体的に進める取り組みを行う。

## B．研究方法

本研究では以下の取り組みを実施する。

**1) SYS 疾患啓発資材の作成**

全国疫学調査において遺伝学的に確定された SYS24 例の情報を集積し、論文報告した（Negishi et al. J Hum Genet 2022）。その結果多くの患者が日常生活で支障を来たしていることが明らかになった。この調査結果を検討し、文献検索と合わせて医師を対象とした診療管理指針案を作成し、班会議で議論してエキスパートオピニオンを作成する。さらに、作成した診療管理指針に沿った形で、患者家族を対象とした啓発リーフレットの作成を行う。

これらの医師用および患者家族用啓発資材をリーフレットとしてまとめ、全国の小児科施設に配布する。さらに、ホームページで公開する。

**2) SYS に関するワンストップホームページの作成**

上記で作成した医師向けおよび患者家族向けの啓発資材を研究班で作成したホームページにおいて広く公開する。このホームページは、SYS に関する質の高い情報を集積するとともに、遺伝学的解析の申し込みができるように作成し、SYS に必要な情報が一か所で入手できるワンストップホームページとする。

**3) 小児慢性特定疾病および指定難病の申請**

小児慢性疾患及び指定難病の申請に必要な書類を作成し、申請に必要な学会において承認を受け、手続きを行う。

**4) SYS レジストリーの運営と国際レジストリーとの連携**

全国疫学調査で集積した患者情報をデータベースとして既に構築している。新規の患者データを加えてレジストリーを運営する。さらに、国際レジストリーとの連携を行う。

(倫理面への配慮)

全国疫学調査についての倫理審査は名古屋市立大学倫理審査委員会において承認を受けた。

## C．研究結果

**1) SYS 疾患啓発資材の作成**

SYS の医師向け管理指針を作成した（資料 1)。診療管理指針は主治医の役に立つように、患者の成長に合わせる形で、胎児期、新生児期、乳児期、幼児期以降の項目を立てて、それぞれの時期に起こりうる症状をまとめ、それらに対する望まれる対応を記述した。それぞれの時期の管理の目安としては、新生児期には必要に応じて NICU での管理が必要である。乳児期には 3 か月に 1 回を目安としたフォローアップ、幼児期以降は半年から 1 年ごとのフォローアップを提案した。

2022 年度に策定した SYS 診療管理指針の内容を患者家族が利用できるように啓発リーフレット「シャーフ・ヤング症候群の健康手帳：診療の手引き」を作成した（資料 2)。「シャーフ・ヤング症候群の健康手帳：診療の手引き」の内容は、患者家族が患者の成長過程で定期的な健康管理ができるように、健診の手引きとして、月齢・年齢ごとに必要なチェック項目を記載し、連携が必要な診療科を記載した。SYS は複数の合併症が年齢に伴い現れる可能性があるため、月齢・年齢ごとのチェック項目を記すことで、適切な受診の目安になると考えた。さらに、SYS における健康管理として、発達、栄養／成長、骨や筋肉、感染症、眼科検診、内分泌科検診の項目を立てて、SYS 患者に起こりうる症状の見通しが立てられるようにした。

作成したこれらの医師用および患者家族用リーフレットを全国の小児科施設に配布した。さらに、ホームページで公開した（https://nec-ped.com/sys/）。

**2) SYS に関するワンストップホームページの作成**

私たちはこれまで医師用啓発リーフレットを 3 冊、患者家族用リーフレット 1 冊を作成した。その中には、診断基準、我が国における SYS の調査結果、診療指針、患者家族の健康管理の手引きが含まれている。これらの内容は全て、研究班のホームページに掲載し、広く公開している。さらに、ホームページには遺伝子検査の申し込み画面が設置されており、疑い患者に対して必要な遺伝子検査を提供できる。このように、SYS に関する質の高いワンストップホームページを作成することができた

**3) 小児慢性特定疾病および指定難病の申請**

小児慢性特定疾病申請に必要な小児慢性特定疾病調査表の作成を行なった（資料 3)。この調査表を日本小児遺伝学会を通して、日本小児科学会の小児慢性特定疾病委員会に提出し承認を受けた。最終的には令和 5 年度に日本小児科学会を通して申請を行うことができた。

並行して、指定難病申請に必要な指定難病個票を作成した（資料 4)。指定難病申請には成人学会での承認が必要であるため、日本神経学会に依頼して診断基準及び指定難病個票の審査を行なっていただき、2024 年 4 月

6 日に承認を得ることができた。2023 年度の申請には間に合わなかったため、2024 年度に申請を予定している。

**4) SYS レジストリーの運営と国際レジストリーとの連携**

全国疫学調査を通じて 24 名の SYS 患者情報を集積し疾患レジストリーを構築した。2023 年度は 5 名の SYS 疑い患者の遺伝学的解析の依頼を受け、解析を実施したが、MAGEL2 遺伝子に病的バリアントは同定されなかった。したがって、新規患者の追加はなかった。

国際レジストリーとの連携を図るために、国際的な SYS 研究の中心人物である、Dr. Schaaf とオンラインでの会議を 2024 年 1 月 9 日に実施した。研究班の班員と Dr. Schaaf 及び Dr. Schaaf の共同研究者で国際レジストリーを担当している Dr. Caro と意見交換を行なった。SYS の国際レジストリーとしては Dr. Schaaf が 100 名近くの患者を集積しているが、国際的に登録できる形にはまだなっていないとのことであった。そこで、引き続き定期的に情報交換を続けることで、協同して国際レジストリーの構築を目指すことで同意した。

## D．考察

私たちは2年間の研究班の活動において全国疫学調査の結果を基に、医師および患者家族を対象とした啓発資材の作成を行うことができた。SYSは新しい疾患であり、認知度も低い。そのため、適切な情報を得ることは難しい。研究班の活動において、これらのニーズに応えることができる資材を作成できたことは意義があると考えている。これまで疾患啓発のリーフレットを医師対象として3種類作成し、全てホームページで公開した。また、患者家族用の「シャーフ・ヤング症候群の健康手帳」の作成を行うことができた。医師に加えて、患者家族を対象とした疾患啓発リーフレットとホームページの作成により、これまで以上に疾患の啓発が期待される。

疾患啓発の情報をまとめることができたが、安定的に情報を得ることができる環境が必要である。上述したように、これまでに研究班で作成した啓発資材は全て研究班のホームページに収載され、広く公開されている。このホームページでは診断に必須なMAGEL2の遺伝子検査の受付を行っており、医師にとっても患者家族にとってもワンストップで質の高い情報を得ることができる。このようなサイトを作成できたことは意義があると考えている。しかし、研究班での運用は持続可能性からは限界がある。その意味でも、SYSの認知度を高め、患者家族の医療ニーズに応えるためには、公費医療制度への収載が必要と考えている。そこで、本研究において、小児慢性特定疾病及び指定難病に必要な書類を作成した。小児慢性特定疾病については、日本小児遺伝学会で承認を受け、日本小児科学会を通して令和5年度に申請を行なった。指定難病については成人診療科での承認が求められたため、日本神経学会に診断基準を含む指定難病個票を提出し、承認を得た。令和5年度の申請には間に合わなかったが、令和6年度の申請の準備が整った。特に、指定難病に指定されることはSYSの診断に必須であるMAGEL2遺伝子検査を保険収載するための重要なステップと考えている。SYSの確定診断にはMAGEL2遺伝子検査が必要であり、検査へのアクセスが制限されることで、未診断例が残される懸念がある。MAGEL2はインプリンティング遺伝子であり、父親が保因者の可能性があり、その場合、同胞発症の可能性がある。適切な遺伝カウンセリングに繋げるためには、MAGEL2遺伝子検査の保険収載は必須である。国内どこでも実施できるためにも保険収載を進める必要がある。本研究の成果として、指定難病の指定を果たすことができれば、MAGEL2遺伝子検査の保険収載に大きな前進が期待できる。

日本国内では24名の情報を集積し、疾患レジストリーを作成しているが、国際的なレジストリーとの連携が課題であった。国際的なSYS研究の中心人物である、Dr. Schaafとオンラインで意見交換ができたことで、それぞれの疾患レジストリーを繋ぐことで、国際的な疾患レジストリーの構築について取り組むことで意見の一致を得ることができた。今後、協同で国際疾患レジストリーの構築を行うことで、我が国でのSYSの研究を通して、世界でのSYS診療レベルの向上に貢献できればと考えている。

## E．結論

SYS 疾患啓発のための医師用、患者家族用資材を作成し、全国の施設にリーフレットとして配布した。さらに、これらの情報を集約したワンストップ SYS ホームページを作成した。小児慢性特定疾病および指定難病の申請に取り組んだ。そして、国際的な SYS 疾患レジストリの構築に向けて取り組むことができた。

## F．健康危険情報

特になし。

## G. 研究発表

1. 論文発表

1) Negishi Y, Kurosawa K, Takano K, Matsubara K, Nishiyama T, Saitoh S. A nationwide survey of Schaaf-Yang syndrome in Japan. J Hum Genet. 2022;67:735-738.
2) Hamaguchi Y, Mishima H, Kawai T, Saitoh S, Hata K, Kinoshita A, Yoshiura KI. Identification of unique DNA methylation sites in Kabuki syndrome using whole genome bisulfite sequencing and targeted hybridization capture followed by enzymatic methylation sequencing. J Hum Genet. 2022;67:711-720.
3) Fujimoto M, Nakamura Y, Iwaki T, Sato E, Ieda D, Hattori A, Shiraki A, Mizuno S, Saitoh S. Angelman syndrome with mosaic paternal uniparental disomy suggestive of mitotic nondisjunction. J Hum Genet. 2023;68:87-90.
5) Miyake N, Tsurusaki , Fukai R, Kushima I, Okamoto N, Ohashi K, Nakamura K, Hashimoto R, Hiraki Y, Son S, Kato M, Sakai Y, Osaka H, Deguchi K, Matsuishi T, Takeshita S, Fattal-Valevski A, Ekhilevitch N, Tohyama J, Yap P, Keng WT, Kobayashi H, Takubo K, Okada T, Saitoh S, Yasuda Y, Murai T, Nakamura K, Ohga S, Matsumoto A, Inoue K, Saikusa T, Hershkovitz T, Kobayashi Y, Morikawa M, Ito A, Hara T, Uno Y, Seiwa C, Ishizuka K, Shirahata E, Fujita A, Koshimizu E, Miyatake S, Takata A, Mizuguchi T, Ozaki N, Matsumoto N. Molecular diagnosis of 405 individuals with autism spectrum disorder. Eur J Hum Genet. 2023 Mar 27. Online ahead of print.

2. 学会発表

1) 根岸豊、黒澤健司、高野亨子、松原圭子、西山毅、齋藤伸治. Schaaf-Yang 症候群の全国疫学調査. 第 64 回日本小児神経学会学術集会. 2022 年 6 月 2-5 日、高崎、口演.
2) 松原圭子、根岸豊、黒澤健司、高野亨子、西山毅、齋藤伸治. Schaaf-Yang 症候群～本邦の全国疫学調査から～. 第 127 回日本小児科学会学術集会. 2024 年 4 月 19-21 日、福岡、ポスター.

**H. 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