厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
総括研究報告書

「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、本年度は小児慢性特定疾病調査表及び指定難病個票の作成を行なった。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。さらに、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。全国疫学調査を通して、24名のSYS患者情報を集積し、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力して作成する方向性を確認した。また、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、全国の施設に配布すると共に、ホームページで広く公開した。

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、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、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。

本年度はこれらの成果に基づき、小児慢性疾患及び指定難病の申請に必要な小児慢性特定疾病調査表及び指定難病個票を作成し、それぞれの申請を実施する。さらに、集積した情報を基に、患者家族の疾患啓発のためのリーフレット作成を行い、その内容をホームページで広く公開する。また、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実施する取り組みを行う。

B．研究方法

本年度以下の取り組みを実施する。

1） 小児慢性特定疾病及び指定難病の申請
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、手続きを行う。

2）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。

3）SYSの患者家族へ向けた啓発の実施
昨年度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。その内容をホームページで広く公開する。

（倫理面への配慮）
MAGEL2 遺伝子解析についての倫理審査は名古屋市立大学医学系研究倫理審査委員会において承認を受けた。

C．研究結果

1）小児慢性特定疾病及び指定難病の申請

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。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。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。

2）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。

3）SYS の患者家族へ向けた啓発の実施

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を作成した。作成したリーフレット（シャーフ・ヤング症候群の健康手帳）を全国の小児科施設に送付し、患者家族にお届けできるようにした。さらに、ホームページで公開した（https://nec-ped.com/sys/）。

D．考察

これまでの活動のまとめとして、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。

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目指していきたい。

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ている。しかし、患者家族が利用できる情報がなかったため、令和5年度は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行われたと考えている。

E．結論

小児慢性特定疾病に申請を行い、指定難病についても申請の準備ができた。国際的な疾患レジストリー作成について取り組むことができた。さらに、患者家族向けの疾患啓発資材の作成ができた。

F．健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1）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. doi: 10.1038/s10038-022-01088-z.
2) 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. doi: 10.1038/s41431-023-01335-7. Online ahead of print.

2. 学会発表
1) 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