

## 遺伝子レベルで確定した歌舞伎症候群における頭蓋縫合早期癒合症の検討

研究分担者 岡本 伸彦

大阪母子医療センター遺伝診療科主任部長・研究所長

### 研究要旨

令和5年度も関西地区、成育医療施設としての支援機能を継続するとともに、頭蓋癒合の異常とする先天異常症候群等の研究を行った。当センターでの臨床遺伝学的研究により、各種染色体異常症や先天異常症候群について頭蓋縫合早期癒合症の合併について検討を行った。一部の疾患で頭蓋縫合早期癒合症を認めることが明らかとなった。歌舞伎症候群において頭蓋縫合早期癒合症が重要な合併症であることを過去に報告していたが、今年度は研究成果をまとめて国際誌に投稿した。歌舞伎症候群のフォローを行う場合、頭蓋縫合早期癒合症の合併について注意を払う必要がある。

### 研究協力者

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

### A. 研究目的

大阪母子医療センターには多数の染色体異常症や遺伝性疾患を有する小児が受診する。遺伝診療の中で、染色体異常症や先天異常症候群等の中に頭蓋縫合早期癒合症の合併がしばしばみいだされる。アペール症候群、ファイファー症候群、クルーゼン症候群、Saethre-Chotzen症候群などは頭蓋縫合早期癒合症の合併が主要徴候の症候群である。これら以外にウィリアムズ症候群、ヌーナン症候群などの一般的な先天異常症候群においても頭蓋縫合早期癒合が重要な合併症のひとつであることを報告した。歌舞伎症候群についても平成29年度の難治性疾患等政策研究事業報告書で報告した。今回、遺伝子診断で確定した歌舞伎症候群症例について頭蓋縫合早期癒合症の合併を詳細に検討した。

### B. 研究方法

大阪母子医療センター遺伝診療科を受診した歌舞伎症候群症例で、遺伝子診断で病的バリエーションの判明した患者を対象にした。すでに他院で診断されて、紹介された患者も含めた。遺伝子診断については、過去に研究的な解析を行った例や頭蓋縫合早期癒合症の診断

は頭蓋の形態や頭部3D-CTなどの画像診断をもとにした。

### (倫理面への配慮)

遺伝学的検査にあたっては倫理面の配慮をおこなった。

### C. 研究結果

頭蓋縫合早期癒合症を認めた歌舞伎症候群患者数を表に記載した。

状態	症例数
歌舞伎症候群 臨床診断含む	50例
上記のうち遺伝学的に確定	42例
3D-CT検査実施例	30例(71%)
頭蓋縫合早期癒合症合併例*	21例(50%)
頭蓋形成術実施例	10例(24%)
矢状縫合早期癒合	12例
矢状縫合+ラムダ縫合早期癒合	2例
矢状縫合+冠状縫合早期癒合	1例
前頭縫合早期癒合	3例
冠状縫合早期癒合	3例
*頭蓋縫合早期癒合症例は全例KMT2D変異例	

### D. 考察

平成29年度の本研究班の報告書において歌舞伎症候群60症例中11例で頭蓋縫合早期癒合症の合併がみられたことを記載した。低年齢でまだCTによる評価を行っていない例もあり、頭蓋縫合早期癒合症合併率は少なくと

も歌舞伎症候群の20%以上で合併することが示唆された。

2017年から2022年に当センターを受診した歌舞伎症候群症例は50例であった。42例で遺伝学的に歌舞伎症候群が確定した。40例が *KMT2D* 遺伝子バリエントを有し、2例が *KDM6A* 遺伝子バリエントを有した。30例が3D-CT検査を受け、21例(50%)で頭蓋縫合早期癒合症を同定した。10例が頭蓋形成術を受けていた。

*KMT2D* 遺伝子バリエントが頭蓋縫合早期癒合症を生じる分子機序については基礎的な研究が必要であるが、従来からヒストン修飾系の疾患やRASopathy関連症候群は頻度が高いことが知られており、診療において注意が必要である。

頭蓋縫合早期癒合症が放置されても知的障害がある場合は症状を訴えることが困難である。他覚的所見が重要となる。染色体異常症や先天異常症候群の診療においては、常に頭部形態、大泉門の大きさ、頭囲発育曲線などに注意を払う必要がある。

ただし、全例が脳神経外科的治療の対象になるわけではなく、外科治療の適応は脳神経外科の判断が必要となる。

## E. 結論

各種染色体異常や先天異常症候群では頭蓋縫合早期癒合症は重要な合併症のひとつと考えられる。歌舞伎症候群では高率に頭蓋縫合早期癒合症を合併することが明らかになった。診察の際に、頭囲や頭部形態に注意する必要がある。疑いを持てば3D-CTなどの画像診断を行い、脳神経外科と連携する必要がある。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Goma M, Hagiwara SI, Wada T, Maeyama T, Okamoto N, Ishii S, Etani Y, Masamune A. A case of early-onset idiopathic chronic pancreatitis associated with a loss-of-function TRPV6 p.R483Q variant successfully treated by pancreatic duct stenting. *Clin J Gastroenterol.* 2023;16(4):623-7.
- 2) Hirano S, Suzuki Y, Ikeda T, Okamoto N. Time course of serum neuron-specific enolase levels from infancy to early adulthood in a female patient with beta-propeller protein-associated neurodegeneration. *Am J Med Genet A.* 2023;191(5):1384-7.
- 3) Inoue Y, Tsuchida N, Okamoto N, Shuichi S, Ohashi K, Saitoh S, Ogawa A, Hamada K, Sakamoto M, Miyake N, Hamanaka K, Fujita A, Koshimizu E, Miyatake S, Mizuguchi T, Ogata K, Uchiyama Y, Matsumoto N. Three

KINSSHIP syndrome patients with mosaic and germline *AFF3* variants. *Clin Genet.* 2023;103(5):590-5.

- 4) Itai T, Sugie A, Nitta Y, Maki R, Suzuki T, Shinkai Y, Watanabe Y, Nakano Y, Ichikawa K, Okamoto N, Utsuno Y, Koshimizu E, Fujita A, Hamanaka K, Uchiyama Y, Tsuchida N, Miyake N, Misawa K, Mizuguchi T, Miyatake S, Matsumoto N. A novel NONO variant that causes developmental delay and cardiac phenotypes. *Sci Rep.* 2023;13(1):975.
- 5) Kimizu T, Ida S, Oki K, Shima M, Nishimoto S, Nakajima K, Ikeda T, Mogami Y, Yanagihara K, Matsuda K, Nishi E, Hasegawa Y, Nozaki M, Fujita H, Irie A, Katayama T, Okamoto N, Imai K, Nishio H, Suzuki Y. Newborn screening for spinal muscular atrophy in Osaka -challenges in a Japanese pilot study. *Brain Dev.* 2023;45(7):363-71.
- 6) Kimizu T, Nozaki M, Okada Y, Sawada A, Morisaki M, Fujita H, Irie A, Matsuda K, Hasegawa Y, Nishi E, Okamoto N, Kawai M, Imai K, Suzuki Y, Wada K, Mitsuda N, Ida S. Multiplex Real-Time PCR-Based Newborn Screening for Severe Primary Immunodeficiency and Spinal Muscular Atrophy in Osaka, Japan: Our Results after 3 Years. *Genes (Basel).* 2024;15(3).
- 7) Machida O, Sakamoto H, Yamamoto KS, Hasegawa Y, Nii S, Okada H, Nishikawa K, Sumimoto SI, Nishi E, Okamoto N, Yamamoto T. Haploinsufficiency of *NKX2-1* is likely to contribute to developmental delay involving 14q13 microdeletions. *Intractable Rare Dis Res.* 2024;13(1):36-41.
- 8) Masuda Y, Nagayasu Y, Murakami H, Nishie R, Morita N, Hashida S, Daimon A, Nunode M, Maruoka H, Yoo M, Sano T, Odanaka Y, Fujiwara S, Fujita D, Okamoto N, Ohmichi M. Triple repeated fetal congenital heart disease linked to *PLD1* mutation: a case report. *J Med Case Rep.* 2023;17(1):411.
- 9) Matsubara K, Kuki I, Ishioka R, Yamada N, Fukuoka M, Inoue T, Nukui M, Okamoto N, Mizuguchi T, Matsumoto N, Okazaki S. Abnormal axonal development and severe epileptic phenotype in Dynamin-1 (*DNM1*) encephalopathy. *Epileptic Disord.* 2024;26(1):139-43.
- 10) Miyake N, Tsurusaki Y, 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.
- 11) Nabatame S, Tanigawa J, Tominaga K, Kagitani-Shimono K, Yanagihara K, Imai K, Ando T, Tsuyusaki Y, Araya N, Matsufuji M, Natsume J, Yuge K, Bratkovic D, Arai H, Okinaga T, Matsushige T, Azuma Y, Ishihara N, Miyatake S, Kato M, Matsumoto N, Okamoto N, Takahashi S, Hattori S, Ozono K. Association between cerebrospinal fluid parameters and developmental and neurological status in glucose transporter 1 deficiency syndrome. *J Neurol Sci.* 2023;447:120597.
  - 12) Nishi E, Yanagi K, Kaname T, Okamoto N. Clinical details of individuals with Rauch-Steindl syndrome due to NSD2 truncating variants. *Mol Genet Genomic Med.* 2024;12(2):e2396.
  - 13) Sakamoto M, Kurosawa K, Tanoue K, Iwama K, Ishida F, Watanabe Y, Okamoto N, Tsuchida N, Uchiyama Y, Koshimizu E, Fujita A, Misawa K, Miyatake S, Mizuguchi T, Matsumoto N. A heterozygous germline deletion within USP8 causes severe neurodevelopmental delay with multiorgan abnormalities. *J Hum Genet.* 2024;69(2):85-90.
  - 14) Sakamoto M, Shiiki T, Matsui S, Okamoto N, Koshimizu E, Tsuchida N, Uchiyama Y, Hamanaka K, Fujita A, Miyatake S, Misawa K, Mizuguchi T, Matsumoto N. A novel homozygous CHMP1A variant arising from segmental uniparental disomy causes pontocerebellar hypoplasia type 8. *J Hum Genet.* 2023;68(4):247-53.
  - 15) Seyama R, Uchiyama Y, Kaneshi Y, Hamanaka K, Fujita A, Tsuchida N, Koshimizu E, Misawa K, Miyatake S, Mizuguchi T, Makino S, Itakura A, Okamoto N, Matsumoto N. Distal arthrogyriposis in a girl arising from a novel TNNI2 variant inherited from paternal somatic mosaicism. *J Hum Genet.* 2023;68(5):363-7.
  - 16) Shimojima Yamamoto K, Tamura T, Okamoto N, Nishi E, Noguchi A, Takahashi I, Sawaishi Y, Shimizu M, Kanno H, Minakuchi Y, Toyoda A, Yamamoto T. Identification of small-sized intrachromosomal segments at the ends of INV-DUP-DEL patterns. *J Hum Genet.* 2023;68(11):751-7.
  - 17) Shoji Y, Hata A, Maeyama T, Wada T, Hasegawa Y, Nishi E, Ida S, Etani Y, Niihori T, Aoki Y, Okamoto N, Kawai M. Genetic backgrounds and genotype-phenotype relationships in anthropometric parameters of 116 Japanese individuals with Noonan syndrome. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2024;33(2):50-8.
  - 18) Sonoda Y, Fujita A, Torio M, Mukaino T, Sakata A, Matsukura M, Yonemoto K, Hatae K, Ichimiya Y, Chong PF, Ochiai M, Wada Y, Kadoya M, Okamoto N, Murakami Y, Suzuki T, Isobe N, Shigeto H, Matsumoto N, Sakai Y, Ohga S. Progressive myoclonic epilepsy as an expanding phenotype of NGLY1-associated congenital deglycosylation disorder: A case report and review of the literature. *Eur J Med Genet.* 2024;67:104895.
  - 19) Tanabe Y, Nomura N, Minami M, Takaya J, Okamoto N, Yanagi K, Kaname T, Fujii Y, Kaneko K. HIST1H1E syndrome with deficiency in multiple pituitary hormones. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2023;32(3):195-8.
  - 20) Thanasegaran S, Daimon E, Shibukawa Y, Yamazaki N, Okamoto N. Modelling Takenouchi-Kosaki syndrome using disease-specific iPSCs. *Stem Cell Res.* 2023;73:103221.
  - 21) Tokunaga S, Shimomura H, Taniguchi N, Yanagi K, Kaname T, Okamoto N, Takeshima Y. A novel DLG4 variant causes DLG4-related synaptopathy with intellectual regression. *Hum Genome Var.* 2024;11(1):1.
  - 22) Unuma K, Tomomasa D, Noma K, Yamamoto K, Matsuyama TA, Makino Y, Hijikata A, Wen S, Ogata T, Okamoto N, Okada S, Ohashi K, Uemura K, Kanegane H. Case Report: Molecular autopsy underlie COVID-19-associated sudden, unexplained child mortality. *Front Immunol.* 2023;14:1121059.
  - 23) Yamada M, Nitta Y, Uehara T, Suzuki H, Miya F, Takenouchi T, Tamura M, Ayabe S, Yoshiki A, Maeno A, Saga Y, Furuse T, Yamada I, Okamoto N, Kosaki K, Sugie A. Heterozygous loss-of-function DHX9 variants are associated with neurodevelopmental disorders: Human genetic and experimental evidences. *Eur J Med Genet.* 2023;66(8):104804.
  - 24) Yamada M, Okuno H, Okamoto N, Suzuki H, Miya F, Takenouchi T, Kosaki K. Diagnosis of Prader-Willi syndrome and Angelman syndrome by targeted nanopore long-read sequencing. *Eur J Med Genet.* 2023;66(2):104690.
- ## 2. 学会発表
- 1) Eriko Nishi, Noriko Miyake, Kana Hosoki, Yuiko Hasegawa, Naomichi Matsumoto, Nobuhiko Okamoto, Craniosynostosis in individuals with Kabuki syndrome, 欧州人類遺伝学会 2023年5月, グラスゴウ、ポスター

## G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし