

シア・ギブス症候群の医療管理

研究分担者 黒澤 健司

神奈川県立こども医療センター遺伝科 部長

研究要旨

シア・ギブス症候群（Xia-Gibbs syndrome:OMIM #615829）は、運動発達の遅滞、中等から重度の知的障害、特徴的な顔貌、睡眠時無呼吸、ジスキネジアないしは失調などの運動異常を特徴とする先天異常症候群で、責任遺伝子 AHDC1 の機能喪失ないしはハプロ不全を原因とする。親の低頻度モザイクによる同胞2例を含む自験4例のシア・ギブス症候群症例の医療管理状況を検討し、これまで記載が少ない著明な下肢の緊張および炎症性腸疾患を確認した。国内でも本症候群の診断確定例は増えつつあり、今後自然歴に基づく医療管理体制が重要と考えられた。

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

シア・ギブス症候群（Xia-Gibbs syndrome:OMIM #615829）は、運動発達の遅滞、表出言語の著明な遅れ、中等から重度の知的障害、筋緊張低下、脳の構造異常、特徴的な顔貌、睡眠時無呼吸、ジスキネジアないしは失調などの運動異常を特徴とする先天異常症候群である。責任遺伝子は1p36.11にマップされるAHDC1で、その機能喪失ないしはハプロ不全を原因とする。ただし、ミスセンス変異では優性阻害効果も示唆されている。2014年にXiaらにより報告されて以降、現在まで200例を超える症例が確認されている。日本でも未診断疾患イニシアチブ（IRUD）研究が開始されて以降、各医療機関でその存在が知られるようになってきた。その頻度は、未診断とされる症例のうち診断が確定した疾患の比較的上位を占めることが確認されている。今回、施設内未診断症例を中心に遺伝学的解析により、4例のシア・ギブス症例を検出した。その臨床像と医療管理について検討した。

B. 研究方法

対象は当センター通院中の3家系4症例で、同胞発症の1家系を含む。次世代シーケンサーを用いた変異スクリーニング体制では、メンデル遺伝病疾患パネル解析TruSight One Sequence Panel（Illumina）を用いて卓上型次世代シーケンサーMiSeq（Illumina）で解析を進めた。得られたデータは、当施設でのオリジナルパイプラインを用いた。データの可視化は、IGV（Integrative Genomics Viewer）を用いた。参照ゲノムデータベースは、gnomAD、jMorp、1000 Genomes Projectなどを用いた。また、HGMD（Human Gene Mutation Database）の最新版も参考とした。日本人データベースとしてHuman Genetic Variation Database（<http://www.genome.med.kyoto-u.ac.jp/SnpDB/>）を参照した。さらに日本人データの不足を補うため、施設内既存データ（in-houseデータ）も参照する系とした。状況により、全エクソーム解析も併用した。

マイクロアレイ染色体は、SurePrint G3 60kないしは、商業ベースの解析プラットフォームGenetiSure Dx Pstnatal Assayアジレントを用いた。FISH検査は、市販サブテロメアプローブないしはBAC cloneを用いた。BACクローンは、CHORI 32K plateから選択し、通常法で抽出・ラベリング後、Carl Zeiss製蛍光顕微鏡とMetaSystems製Isisで観察をおこなった。臨床症状は診

療記録からまとめた。得られた結果はhg19に準拠したUCSC Genome Browserに従って検討した。ISCAデータ、およびDECIPHERデータなど種々のデータベースを参照して検出されたcopy number variations (CNV) の意義を検討した。

(倫理面の配慮)

解析は施設内倫理委員会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実施した。

C. 研究結果

4例はいずれも重度知的障害を呈するが、うち3例では独歩は可能であった。症例1と2は同胞例で、次世代シーケンサーによる当該バリエントのdeep seqにより、親の低頻度モザイクによることが確認できた。症例3は、当初バリエントは検出されなかったが、read depthの評価により、AHDC1を含む1p36.11領域1.8Mbの微細欠失であることが判明した。症例1の特徴としてクローン病の併発が認められた。現在までシア・ギブス症候群に自己免疫性の腸疾患は知られておらず、偶発的発症であるか、何らかの関連性が潜在するかははっきりしない。症例2は、中学生ころから歩行の不安定性が強くなり、車いすに依存することが多くなった。神経学的要因か、心理的要因か明確にすることはできなかった。症例3は、下肢の緊張が年長になるにつれて強くなり、靴装具および外科的対処を必要とした。

D. 考察

シア・ギブス症候群は、エクソーム解析の普及につれて、診断確定例が増えつつある。国内IRUD研究でも、検出された病的バリエント上位30に含まれることがあり、まれな先天異常症候群ではあるものの、中核医療機関では複数例が潜在している可能性がある。発症は多くの場合が新生突然変異によるが、今回親の低頻度モザイクによる同胞発生があることを確認した。現在までに1家系が報告されていることから、再発リスクの評価に関する遺伝カウンセリングでは慎重な対応が必要となる。臨床症状は幅広く、身体所見のみで診断することは難しい。しかし、確定例では、知的障害の

ほかに、顔貌特徴は共通する所見があることがわかる。睡眠時の無呼吸は医療管理上極めて重要であるが、今回の4家系では、無呼吸に苦慮している症例は含まれていなかった。個体差は大きいかもしれない。

シア・ギブス症候群の主要症状は、乳幼児期早期から目立つ中等度から重度の発達遅滞および知的障害で、独歩の達成は平均2.5歳とされている。言語の発達の遅れも目立ち、多くの例では言語獲得は難しいとされているが、2語文を獲得する例もある。約1/3で自閉スペクトラム障害が指摘されている。行動面では、衝動性や不安感、睡眠障害などが挙げられている。乳幼児期には筋緊張低下が比較的目立っているが、小児期から青年期にかけては運動失調、振戦、ジストニアなどが目立つこともある。てんかん発作は罹患者の約半数にみられ、全般性強直間代発作から、熱性発作、脱力発作、睡眠関連発作、驚愕誘発脱力発作を含む欠伸発作まで様々である。罹患者の半数以上に、頭部MRIで髄鞘形成遅延または低髄鞘化が認められる。その他の所見としては、脳梁の低形成、後頭蓋窩の嚢胞がある。睡眠時無呼吸症候群は罹患者の約45%に認められ、そのほとんどが閉塞性とされている。睡眠障害も一般的な所見であり、罹患者の中には呼吸パターン異常、息止めエピソード、夜間の不規則な呼吸パターンが報告されている。そのほか側弯などの整形外科的問題、眼科(眼振、屈折異常)、耳鼻咽喉科(難聴)関連の症状も指摘されている。長期的予後ははっきりしないが55歳の成人例の報告があることから、成人未診断例は少なくないのかもしれない。遺伝子変異は多くは短縮型で、遺伝子の全体に認められ、明確な遺伝子型・表現型の相関関係はないものの、タンパク質のN末端付近に生じる切断型の病原性変異体は、痙攣発作や脊柱側湾症を発症するリスクが統計的に有意に高いとされている。

今回の自験例群にみた強い下肢の緊張、および炎症性腸疾患の一つとされるクローン病の併発が本症候群とどのように関連するかは今後の検討課題である。また、発生頻度は8万出生に1例以上と教科書的には推定されているがその根拠ははっきりしない。他の症候群の自験症例数との比較から、発生頻度は10万出生に1例以下の可能性もあるかもしれない。いずれにしても、さらなる症例の蓄積が重要と思われる。

E. 結論

シア・ギブス症候群診断確定4例の医療管理や臨床症状についてまとめた。知的障害や顔貌特徴、身体所見はこれまでの報告と一致したが、強い緊張や腸疾患などこれまで知られていない症状を確認することができた。症例の蓄積により臨床症状の全体像を明らかにすることが重要と思われた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ichikawa Y, Kuroda H, Ikegawa T, Kawai S, Ono S, Kim KS, Yanagi S, Kurosawa K, Aoki Y, Iwamoto M, Ueda H. Electrocardiographic Changes with Age in Japanese Patients with Noonan Syndrome. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2023;11(1).
- 2) 黒澤 健司. 【小児科学レビュー-最新主要文献とガイドライン-】先天異常症候群. *小児科臨床.* 2023;76(2):193-6.

2. 学会発表

- 1) Saito Y, Kuroda Y, Enomoto Y, Kurosawa K. Pulmonary stenosis in a female with Börjeson-Forssman-Lehmann syndrome. 日本人類遺伝学会 第68回大会,東京,2023.10.12-14. 国内
- 2) Kuroda Y, Saito Y, Enomoto Y, Naruto T, Kurosawa K. Japanese reference genome elucidated chromosomal rearrangements with structural variations at long-read sequencing. 日本人類遺伝学会 第68回大会,東京,2023.10.12-14. 国内
- 3) Enomoto Y, Kuroda Y, Saito Y, Naruto T, Kurosawa K. Homozygous exon 6-7 deletion of TMEM260 identified in a Japanese family with truncus arteriosus. 日本人類遺伝学会 第68回大会,東京,2023.10.12-14. 国内
- 4) Naruto T, Kuroda Y, Saito Y, Enomoto Y, Kurosawa K. Analysis of a single exon deletion that was not easily found in the autosomal recessive Bardet-Biedl syndrome. 日本人類遺伝学会 第68回大会,東京,2023.10.12-14. 国内
- 5) Kuroda Y, Saito Y, Enomoto Y, Naruto T, Kurosawa K. Case Report: CAMK2B variant with Tetralogy of Fallot, Developmental delay, and Growth retardation., American Society of Human Genetics 2023, Washington DC. 2023.11.1-5, 国際
- 6) Saito Y, Kuroda Y, Enomoto Y,

Kurosawa K. Novel PRKACA variant in a patient of with multiple congenital anomalies. American Society of Human Genetics 2023, Washington DC. 2023.11.1-5, 国際

- 7) Naruto T, Kuroda Y, Saito Y, Enomoto Y, Kurosawa K. Identification of a single exon CNV from whole exome sequencing data in autosomal recessive disease. American Society of Human Genetics 2023, Washington DC. 2023.11.1-5, 国際
- 8) Enomoto Y, Kuroda Y, Saito Y, Kurosawa K. Challenge to elucidate complex structural variants using long-read sequencing. American Society of Human Genetics 2023, Washington DC. 2023.11.1-5, 国際
- 9) Kurosawa K, Saito Y, Kuroda Y. Cerebral vasculopathy in Rubinstein-Taybi syndrome. American Society of Human Genetics 2023, Washington DC. 2023.11.1-5, 国際

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