

渡辺 聡 論文内容の要旨

主 論 文

Detailed Analysis of 26 cases of 1q Partial Duplication/Triplication Syndrome

1q 部分重複症候群 26 例の検討

渡辺聡, 清水健司, 大橋博文, 小崎里華, 岡本伸彦, 下島圭子, 山本俊至, 知念安紹,
水野誠司, 道和百合, 塩見夏子, 東田好広, 田代克弥, 七條光市, 湊崎和範
麻生誠二郎, 皆川京子, 平木洋子, 霜川修, 松本正, 福田雅文, 森内浩幸
吉浦孝一郎, 近藤達郎

American Journal of Medical Genetics, in press, 2015

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科新興感染症病態制御学系専攻
(主任指導教員: 森内浩幸教授)

緒言

1q 部分重複症候群は, 稀な疾患で, 報告例も限られている. おもな症状として, 低身長, 多発小奇形, 発達遅滞が見られる. 今回の研究では, 26 例の G-band 分染法等ですでに診断された 1q 重複症例の臨床症状と重複領域との関連性について検討することを目的とした. 16 例については, 既存の検査法よりも詳細にコピー数の解析が可能な DNA マイクロアレイ検査を実施し, 重複領域の物理位置の詳細な情報をもとに, 染色体領域と臨床症状の関連を検討した.

対象と方法

1. 患者

1q 重複症候群研究コンソーシアムを立ち上げ, 全国の臨床遺伝専門医へ患者登録をお願いした. 24 家系 26 人の日本人の患者が登録され, 2 家系でそれぞれ 2 人ずつの兄弟 (兄妹) 例があった. 主治医に質問票を送付し, 患児の症状について記載してもらった.

2. 分子学的解析

末梢血が得られた 10 人の患児では CytoScan[®] HD アレイを用いて解析を行った. 6 人の患児についてはすでに登録元の施設でアレイ CGH (comparative genomic hybridization) 検査を施行されており, この結果を採用した. 残りの 10 人については G-band 分染法や蛍光 in situ 雑種形成 (FISH: fluorescent in situ hybridization) 解析の結果をもとに, 臨床症状を検討した. マイクロアレイ検査で部分テトラソミーが疑われた症例 15 は, 確認のため FISH 解析を行った.

結果

マイクロアレイ検査の結果、最大重複サイズは 94 Mb で、最小重複サイズは 3.7 Mb であった。2 番目に小さい 7 Mb の重複を示した症例は、部分テトラソミーであった。1q の部分テトラソミーは、世界初の報告例である。また、環状染色体によるトリソミーの 2 例は、ともにモザイク症例であった（トリソミー：正常が 7:23, 5:25）。G-band 分染法で転座が証明されている 13 症例のうち 4 例で、DNA マイクロアレイ検査では転座の相手染色体を検出できなかったが、どの症例もプローブが設計されていない領域との転座であった。

今回の症例の症状としては、低出生体重児が多く、顔面奇形としては前額突出、眼裂斜下、小顎、耳の奇形、その他軽症心奇形、繰り返す呼吸器感染症や中枢神経異常、尿路系の異常もよく見られた。特定表現型と重複領域部分との明確な関連性は認めなかったが、重複領域が大きくなるほど症候の数も多くなっていた。一方で、顔面奇形は重複サイズに関わらず認めており、これは Bartsch らの報告と同様であった。知的障害は全ての症例で認め、重複サイズが大きくなると重度になる傾向があった。

考察

今回の検討では 1q 重複症候群で高頻度に見られた症状は前額突出・眼裂斜下、小顎、耳の異常、軽度の心奇形、繰り返す呼吸器感染症、軽度の尿路異常であった。遠位 1/3 の重複では知的障害を認めることは無いと報告されていたが、今回の報告で、同部位の重複でも知的障害を認め、これまでの報告とは異なった新しい知見を得た。上記症状を認める場合は 1q 部分重複症候群を念頭に置き、G-band 分染法や DNA マイクロアレイ法を行う必要がある。

Bartsch らは 1q トリソミー症候群を重複領域の大きさに従って 4 つのグループに分類し、Group 1/2 に分類される症例は予後が悪いと報告している。この分類に従って分類した場合、今回の症例のうち Group 1/2 と分類された 1 例は 8 か月で死亡、2 例は X 染色体との転座症例、残り 2 例が環状染色体によるモザイク症例であった。この結果も、Group 1/2 は通常は重症例であることを示唆しており、モザイクや X 染色体不活化等の 1q 増加領域遺伝子の機能低下機構によって、長期生存が可能となったと考えられた。

数少ない成人例の報告では、側弯が必発であったが、今回の検討でも年長児においては側弯を呈している症例が多かった。呼吸器感染による頻回入院症例や、在宅酸素療法症例が見られたが、全ての症例が成長とともに軽快し、知的障害も乳児期は重症の傾向があるものの、幼少期から徐々にキャッチアップしていく症例が見られた。今後も患者フォローを行い、1q 重複症候群患者への情報提供の観点からも長期予後について明らかにする必要がある。

1q 重複症例は、顔面奇形などの特徴的な症状は共有しているが、転座の相手染色体は様々であり、眼瞼下垂や手足の奇形などの症状は、それら転座相手の染色体領域に依存して修飾されている可能性がある。

今回、26 例の日本人 1q トリソミー/テトラソミー症例を見出し、16 例に対して DNA マイクロアレイ検査を行い、症状と重複領域の関連性について検討し、ある程度の傾向を見出した。染色体検査に加えて、マイクロアレイ検査は、患者解析に必須であると考えられる。