

総括研究報告書

課題番号：28-6

課題名：SGA 性低身長に対する遺伝子診断システムの開発と遺伝学的原因に基づく身長予後および治療法の検討

鏡 雅代 (国立成育医療研究センター研究所 分子内分泌研究部 臨床内分泌研究室 室長)

SGA 性低身長は、母体因子、胎盤因子、胎児因子により引き起こされる heterogeneous な病態である。生後身長が catch-up しないことより胎児因子の関与は多いと考えられるが、その遺伝的な要因も様々であり、大部分の症例で遺伝学的原因不明のまま治療されている。我々は、さまざまな遺伝学的原因が含まれる SGA 性低身長の遺伝子診断システムを構築し、SGA 性低身長における既知の遺伝学的原因を明らかとし、その原因に基づいた予後および治療法に対するエビデンスを提示することを目的とする。研究初年度は遺伝子診断システムを構築し、①原因不明 SGA 性低身長におけるインプリンティング異常症の関与の解明、②原因不明 Silver-Russell 症候群 (SRS) における染色体構造異常の関与解明、③ Temple 症候群の診断および治療ガイドラインの作成、④ SRS に対する国際的な診断、治療に関するガイドラインの作成を行った。

1. 研究目的

SGA 性低身長 (SGA-SS) は、母体因子、胎盤因子、胎児因子により引き起こされる heterogeneous な病態である。生後身長が catch-up しないことより胎児因子の関与は多いと考えられるが、その遺伝的な要因も多因子遺伝、GH/IGF1 axis に関連する遺伝子異常、SHOX 異常症、先天奇形症候群、染色体異常など様々であるが、大部分の症例で遺伝学的原因不明のまま治療されている。SGA-SS に対して成長ホルモン (GH) 治療は保険収載されているが小児慢性疾患ではなく、高額な医療費負担により患者居住地の子育て支援医療支援制度の終了とともに GH 投与が終了する症例も多く、医療の不平等が生じている現状がある。我々は、さまざまな遺伝学的原因が含まれる SGA-SS の遺伝子診断システムを構築し、SGA-SS における既知の遺伝学的原因を明らかとし、遺伝学的原因別の身長予後、GH 治療量などを明らかにすることにより、効果的な治療法の確立や将来的な小児慢性特定疾患認定などの医

療の均てん化に結びつくエビデンスを蓄積することを目的とする。

2. 研究組織

鏡雅代 国立成育医療研究センター研究所分子内分泌研究部
緒方勤 浜松医科大学小児科
和田友香 国立成育医療研究センター新生児科

3. 研究成果

(1) 原因不明 SGA 性低身長におけるインプリンティング異常症の関与
インプリンティング異常症は出生前後の成長障害を呈することが多いことから、出生時在胎週数に比較し 10% タイル以下で出生し、その後のキャッチアップを認めず 2 歳を超えても低身長 (-2 SD 以下) の症例を SGA 性低身長 (SGA-SS) におけるインプリンティング異常症の関与について検討した。194 名の SGA-SS (Silver-Russell 症候群 (SRS) も含む) のうち 57 名 (29.4%) でインプリンティング異常症を同定し、SGA-SS におけるイン

プリンティング異常症の関与が大きいことを明らかとした。

SGA-SS	194名	
インプリンティング異常症	57名 (29.4%)	責任インプリンティング領域
H19-DMR 低メチル化 (SRSの原因)	27名 (13.9%)	11p15
全染色体母親性ダイソミー	1名 (0.5%)	
11p15 重複	2名 (1.0%)	
7番染色体母親性ダイソミー (SRSの原因)	7名 (3.6%)	7番染色体
Temple 症候群 (TS14)	11名 (5.7%)	14q32.2
6番染色体母親性ダイソミー	3名 (1.5%)	6q24
20番染色体母親性ダイソミー	3名 (1.5%)	20q13

表1 SGA-SSにおけるインプリンティング異常症の関与

(2) 原因不明 Silver-Russell 症候群 (SRS)における染色体構造異常の関与の検討

SGA-SSを示す代表的なインプリンティング異常症であるSRSは臨床診断基準である Netchine-Harbison Clinical Scoring System for SRS (NH-CSS) の6項目中4項目を満たすとSRSと診断されるが、遺伝学的にheterogenousな疾患である。約60%は原因不明であり、染色体構造異常の関与も報告されている。既知の遺伝学的原因が否定されたSRS診断基準を満たす54名 (I群) およびSRS診断基準を3項目満たし加

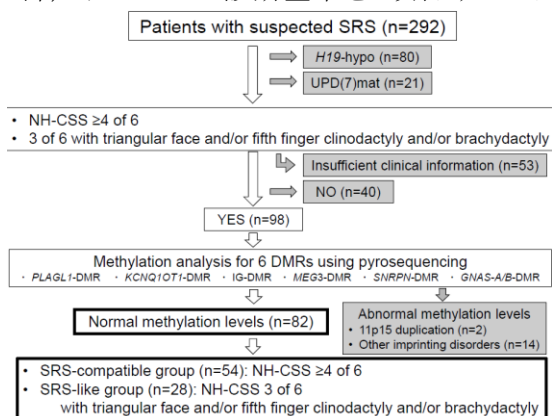


図1 原因不明SRS症例

えて副症状を示す28名 (II群) についてaCGH解析にて染色体構造異常を検索した (図1)。I群で2名、II群で3名に病的染色体構造異常を同定した

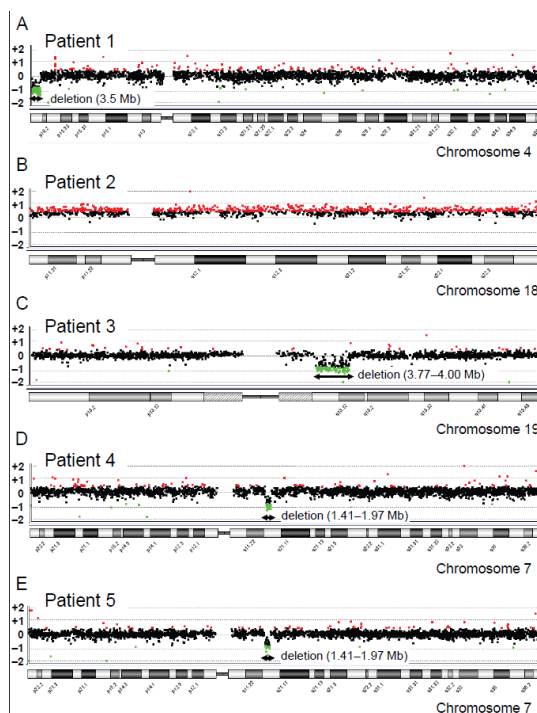


図2 同定された染色体構造異常

(図2)。同定された症例は全例重度から中等度の発達遅延をみとめ、2名で心疾患の合併を認めていた。SRS表現型に加え重度の発達遅延を認める症例における染色体構造異常の検索の必要性を明確とした。

(3) Temple 症候群の診断および治療ガイドラインの作成

Temple 症候群 (TS14) は14番染色体インプリンティング遺伝子の発現異常により生じるインプリンティング異常症であり、2014年に疾患名がついた希少疾患でありその疾患概念は不確定な部分も多い。SGA-SSに加え、筋緊張低下、思春期早発症、哺乳不良といった非特異的な臨床像を示す。そこで臨床像が一部オーバーラップする原因不明 Prader-Willi 症候群 102名、原因不明 SRS115名、TS14 疑い症例3名、原因不明 SGA-SS126名に対し、スクリーニング検査を行い19名でTS14を同定し、既報告の13名を加え32名のTS14症例の詳細な臨床像を検討し、診療ガイドラインを作成した。これまでケースレポートのみ60例ほどの報告があるが、多数の症例の詳細な臨床像の検討を行った報告はなく、国際的にも重要な成果と考える。

<General>

TS14 is usually considered in patients with pre- and post-natal growth failure (and placental hypoplasia) plus following findings.

<Infantile period>

- Class 1: Consider TS14 with a high priority

Co-existence of PWS-like marked hypotonia and SRS-like relative macrocephaly, prominent forehead, and feeding difficulty.

- Class 2: Consider TS14 when the genetic causes for PWS or SRS have been excluded

PWS-like marked hypotonia only

SRS-like relative macrocephaly, prominent forehead, and feeding difficulty only

- Class 3: Consider TS14 as a possible underlying cause

Pre- and post-natal growth failure (and placental hypoplasia) only

<Pubertal period>

- Class 4: Consider TS14 with a high priority

Precocious puberty (plus history of PWS-like and/or SRS-like phenotype in infancy)

<Any age>

- Class 5: Consider TS14 with a high priority

Familial history of a patient with Kagami-Ogata syndrome

表2 Temple 症候群の遺伝子診断を考慮する症例

(4) Silver-Russell 症候群に対する国際的な診断、治療に関するガイドラインの作成

世界的な Silver-Russell 症候群に対する診断、治療に関するガイドラインの作成を目的とした Expert consensus statement on the diagnosis and management of Silver-Russell syndrome に、



CONSENSUS STATEMENT

OPEN

EXPERT CONSENSUS DOCUMENT

Diagnosis and management of Silver-Russell syndrome: first international consensus statement

Emma L. Wöbeling¹, Frédéric Brioude²⁻⁴, Oluwakemi Lokulo-Sodipe⁵, Susan M. O'Connell⁶, Jennifer Selen⁷, Jet Blich⁸, Ana P. M. Cantan⁹, Krystyna H. Chazanowska¹⁰, Justin H. Davies¹¹, Renuka P. Dias¹²⁻¹⁵, Béatrice Dubern^{16,17}, Miriam Elbracht¹⁸, Eloise Giabiconi¹⁹⁻²¹, Adria Grimberg²², Karen Gronskov²³, Anita C. S. Hokken-Koolega²⁴, Alexander A. Jorge²⁵, Masayo Kagami²⁶, Agnes Linglart²⁷, Mohamad Maghnie²⁸, Klaus Mahnikke²⁹, David Monk³⁰, Gudrun E. Moore³¹, Philip G. Murray³², Isatoru Ogata³³, Isabelle Oliver Peti³⁴, Silvia Russo³⁵, Edith Said^{32,35}, Meropi Tountou^{34,35}, Zeynep Tilmer³⁶, Gerhard Binder³⁷, Thomas Eggemann³⁸, Madeleine D. Harbison³⁷, I. Karen Temple³⁸, Deborah J. G. Mackay³ and Irène Netchine³⁻⁴

鏡、緒方が加わり、その成果は本年度論文発表された。

4. 研究内容の倫理面への配慮

研究では、ヒト遺伝子解析研究および人を対象とする医学研究に関する倫理指針が含まれる。

ヒト遺伝子解析研究：ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成26年11月25日一部改正）を遵守して実施する。同意は全て書面で取得され、同意書および患者と匿名化番号の対応表は、個人情報管理者により厳重に保管されている。国立成育医療研究センターの倫理委員会において、先天奇形症候群における遺伝的原因の探索（国立成育医療研究センター受付番号518）、成長障害における遺伝的要因の探索（国立成育医療研究センター受付番号519）の研究課題が承認されている。人を対象とする医学研究に関する倫理指針：人を対象とする医学研究に関する倫理指針（平成27年3月31日改定）を遵守して実施する。倫理指針で指摘されているインフォームド・コンセント、個人情報の管理などについてはすべて倫理委員会申請書に記載されており、倫理委員会で承認されている。本研究にあたっての利益相反は認めない。