

総括研究報告書

課題番号：28-6

課題名：SGA 性低身長症例の同定および原因別身長予後の検討に関する研究

鏡 雅代（国立成育医療研究センター分子内分泌研究部臨床内分泌研究室・室長）

（研究成果の要約）平成 29 年度は研究二年目となり、SGA 性低身長(SGA-SS) 症例の検体集積をさらに進めることができた。これまでに 350 例の Silver-Russell 症候群 (SRS) 疑い症例、SGA-SS を呈する Prader-Willi 症候群 疑い症例 210 例、SGA-SS を呈する Temple 症候群疑い症例 42 例、原因不明 SGA-SS 210 例をこれまでに集積し、約 30%で遺伝学的原因を明らかとした。さらに原因不明 SGA-SS, SRS 症例において 16 番染色体母性片親性ダイソミー症例、20 番染色体母性片親性ダイソミー症例を同定しその臨床像、表現型 発症機序を明らかとした。

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

本年度の研究は、①SGA-SS 症例の検体のさらなる集積、②SGA-SS と呈する代表的インプリンティング異常症である Silver-Russell 症候群 (SRS) のうち既知遺伝学的原因が不明の症例で 16 番染色体母性片親性ダイソミー(UPD(16)mat)を同定し、その臨床像、発症機構を明らかとした、③原因不明 SGA-SS および SRS 症例において 20 番染色体母性片親性ダイソミー症例を同定し、その臨床的な特徴を明らかとした、
①SGA-SS 症例の検体のさらなる集積
これまでに 350 例の SRS 疑い症例、SGA-SS を呈する Prader-Willi 症候群疑い症例 210 例、TS14 疑い症例 42 例、原因不明 SGA-SS 210 例をこれまでに集積し(表

1)、約30%で遺伝学的原因を明らかとした。

検体集積

Silver-Russell症候群疑い症例	350	Temple症候群疑い症例	42
H19-DMR低メチル化	87	Temple症候群	10
H19-DMR低メチル化+MLID	4	Prader-Willi症候群	1
UPD(7)mat	24	UPD(7)mat	1
Temple症候群	9	原因不明	30
Prader-Willi症候群	2		
UPD(20)mat	2	原因不明SGA性低身長	210
UPD(16)mat	2	UPD(7)mat	5
UPD(6)mat	1	Temple症候群	4
UPD(11)mat mosaic	1	H19-DMR低メチル化	4
染色体構造異常	14	UPD(20)mat	3
IGF2変異	2	UPD(6)mat	2
CDKN1C変異	1	MLID	2
原因不明	201	染色体構造異常	2
		Prader-Willi症候群	1
		原因不明	187
UPD(15)mat	45		
欠失	20	MLID: Multiple imprinting disturbance	
工丒変異	5	UPD(15)mat: 15番染色体母親性ダイソミー	
UPD(15)mat or 工丒変異	25	UPD(16)mat: 16番染色体母親性ダイソミー	
染色体構造異常	6	UPD(20)mat: 20番染色体母親性ダイソミー	
Temple症候群	5	UPD(6)mat: 6番染色体母親性ダイソミー	
原因不明	104	UPD(7)mat: 7番染色体母親性ダイソミー	
		UPD(11)mat: 11番染色体母親性ダイソミー	
		UPD(14)mat: 14番染色体母親性ダイソミー	

赤字は工丒変異

Temple症候群は同定されたうち6例が工丒変異

表1 集積症例一覽

②UPD(16)mat の同定

SRS は臨床診断に基づいて診断され、Netchine-Harblson clinical scoring system (NH-CSS) に従い 6 項目の臨床診断基準のうち 4 項目以上で臨床的に SRS と診断される。近年原因不明 SRS において UPD(16)mat が同定された。UPD(16)mat はこれまでに 49 例報告されているが、胎児診断で見つかった 16 trisomy 児に対する生後の遺伝子検査で同定された症例と常染色体劣性遺伝病の検索で偶然同定された症例で 80%近くを占め、UPD(16)mat の臨床像は確立していなかった。加えて、その表現型は 16 trisomy のモザイク、16 trisomy の胎盤の影響、劣性遺伝病の顕在化、16 染色体インプリンティング遺伝子発現異常のどれによって起きているのかは明らかではなかった。我々は、63 名の NH-CSS を 4 項目以上満たし SRS と診断された症例および、31 名の NH-CSS3 項目に加え、SRS で高頻度に認める逆三角形の顔貌、第 5 指の屈曲を伴う) を示す症例で 16 番染色体インプリンティング領域に存在する ZNF597:TSS-DMR のメチル化解析を行い、SRS の診断基準を満たす 2 例 (3.2%) で ZNF597:TSS-DMR の低メチル化を認めた。マイクロサテライトマーカー解析、aCGH+SNP アレイ解析にて UPD(16)mat の isodisomy と heterodisomy が混在していることが明らかとなった。

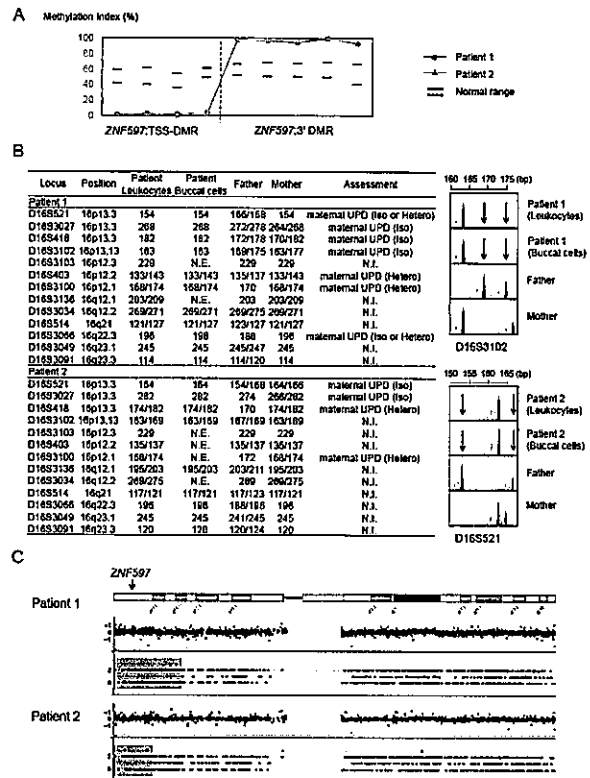


図1 UPD(16)mat 症例の遺伝子解析結果

両患者とも早産にて出生し、出生前後の成長障害 (図2)、軽度の知的発達遅延を認めた。男児である症例1は尿道下裂、心室中隔欠損を認めた。

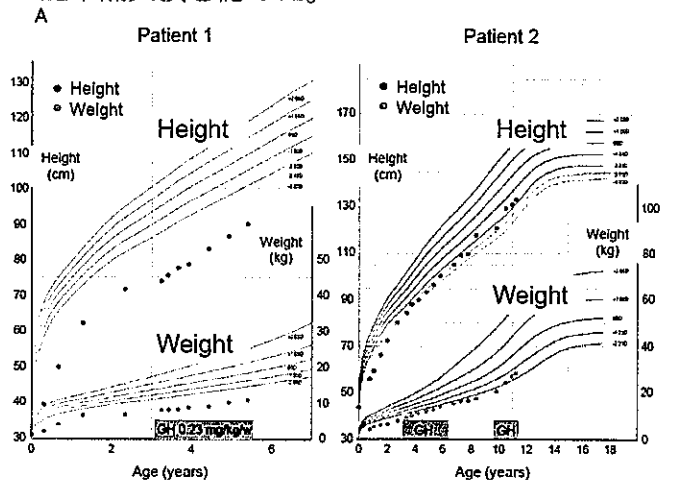


図2 UPD(16)mat 症例の成長曲線

UPD(16)mat 表現型を引き起こす遺伝学的原因を明らかとするために血液以外の組織と頬粘膜由来 DNA を用いたマイクロサテライトマーカー解析にて、父由来のピークは同定されず (図1)、16 trisomy モザイクの存在は否定的と考えた。 Trio のエクソーム解析で、成長障害や尿道下裂、既知の遺伝病の原因となりうる遺伝子変異は同定されなかった。以上より、我々が同定した 2 症例の表現型は 16 番染

染色体インプリンティング遺伝子の発現異常に起因すると考えた。

③20番染色体母性片親性ダイソミーの同定

UPD(20)mat はこれまでに 10 例の報告があるのみで、SGA-SS、哺乳不良などを呈するが臨床像は確立していなかった。20番染色体上には *GNAS* 領域が存在し、尿管、甲状腺などでインプリントされていることが判明している。UPD(20)mat と鏡像関係にある 20 番染色体父性片親性ダイソミーは偽性副甲状腺機能低下症の遺伝学的原因である。UPD(20)mat における副甲状腺機能や甲状腺機能についての報告はこれまでなかった。

我々は、96 人の原因不明 SRS 症例 (NH-CSS を 4 項目以上で満たす) および原因不明 SGA-SS 症例 55 名において *GNAS* A/B-DMR のメチル化を検討し、4 例で異常高メチル化を認め (SRS 表現型 3 名、SGA-SS 1 名)、マイクロサテライトマーカー解析、aCGH+SNP アレイ解析にて UPD(20)mat を同定した (図 3)。また、発達遅延精査のための aCGH+SNP アレイ解析にて UPD(20)mat が同定された 1 例も加え、5 名の UPD(20)mat の臨床像を詳細に検討した。全例で出生後の成長障害と哺乳不良を示した。生化学、内分泌学的検討では、症例 4 と 5 が高カルシウム血症および intact PTH 低値を示し、症例 1 は甲状腺機能が亢進傾向であることが明らかとなった (図 4)。

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。

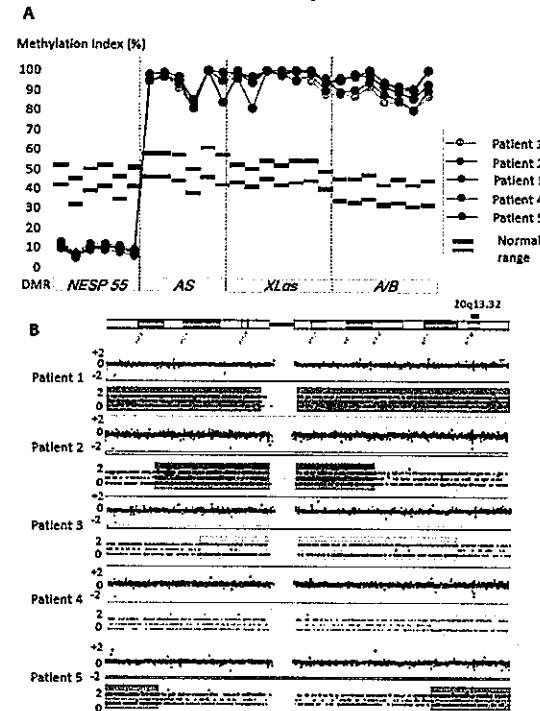


図 2 UPD(20)mat 症例遺伝子解析結果

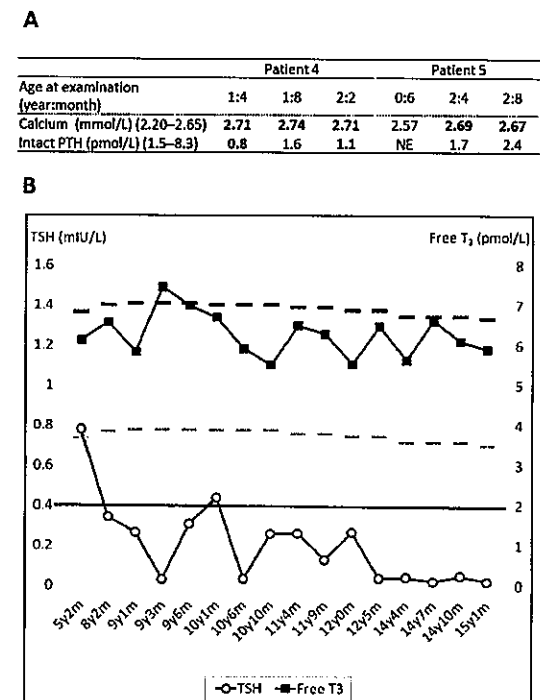


図 4 UPD(20)mat 症例内分泌学的データ