

(別紙1)

## 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

主任研究者名（所属施設）国立成育医療研究センター研究所  
（所属・職名）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）SGA 性低身長の既知遺伝学的原因について検討した。インプリンティング異常症、染色体構造異常、成長障害を呈する単一遺伝病について検索し、約 30%で原因が判明した。インプリンティング遺伝子の発現異常に起因する症例は約 25%に認め、インプリンティング異常症が原因不明 SGA 性低身長へ一定の関与があることが明らかとなった。染色体構造異常による既知遺伝病と診断された症例は、発達遅延や心疾患の合併が原因不明群と比較し多く、遺伝病として固有の臨床像を示さない症例や顕在化する前に診断された症例であった。

### 1. 研究目的

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。さまざまな遺伝学的原因が含まれる SGA 性低身長 (SGA-SS) 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、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。研究期間内に SGA-SS の患者集積、既知遺伝学的原因について検索し、遺伝型—表現型を明らかとする。

### 2. 研究組織

研究者 所属施設  
鏡 雅代 (国立成育医療研究センター)  
緒方 勤 (浜松医科大学)

和田 友香 (国立成育医療研究センター)

### 3. 研究成果

本年度は最終研究年度となり、これまで集積した SGA-SS の遺伝学的原因を明らかとし、論文発表、学会発表を進めた。

1) インプリンティング異常症と SGA-SS 片親性に発現するインプリンティング遺伝子は胎盤、胎児で発現しており、その発現異常はインプリンティング異常症を引き起こす。SGA-SS は Silver-Russell 症候群 (SRS)、Temple 症候群、Prader-Willi 症候群、インプリンティング遺伝子が載っている染色体の母性片親性ダイソミー (6 番、16 番、20 番染色体母性片親性ダイソミー) で認められる。我々は、集積した SGA-SS 症例を SGA-SS を呈する代表的なインプリンティング異常症である SRS の臨床診断基準である Netchine-Harbison clinical scoring system (NH-CSS) (参考文献 1) に含まれる 6 臨床症状について評価した。4 項目以上で臨床的に SRS と診断される。4 項目以上を満たす症例については SRS-compatible group とし、3 項目に加え、SRS で高頻度に認める第 5 指の屈曲もしくは第 5 指の短縮、もしくは逆三角形の顔貌を示す症例を SRS-like group

とした。NH-CSS 3点で関連症状を認めない症例、2点以下の症例は non-SRS group とした。表 1 はグループごとの遺伝学的原因を示している。SRS-compatible group では 42.6%、SRS-like group では 26.5%、non-SRS group では 9.3%においてインプリンティング異常症を同定した。SRS の診断基準を満たす SRS-compatible group で H19-DMR の低メチル化、7番染色体母性片親性ダイソミーという SRS の原因となる遺伝学的異常が多いのは予想通りであるが、non-SRS group でもこれらの原因は同定された。さらに、14番染色体インプリンティング異常症である Temple 症候群はそれぞれの群で同定された。Temple 症候群はこれまで 30例程度がしか報告例がなく、疾患概念が確立していなかった。我々は既報告例にこれらを加え、詳細な臨床情報の解析を行い、Temple 症候群の臨床診断基準を提唱した (Kagami et al. 2017, Genet Med.)。また、20番染色体母性片親性ダイソミーについても疾患が概念は確立しておらず、内分泌学的評価もされていなかったことから、これらのについても検討し報告した (Kawashima et al. 2018, J Clin Endocrinol Metab.)。16番染色体母性片親性ダイソミーについても、同定した症例に対する詳細な臨床像を検討し報告した (Inoue et al. 2018, J Med Genet.)。

## 2) 染色体構造異常と SGA-SS

メチル化異常を認めなかった症例に対し、カタログアレイを用いた aCGH 解析を行った。表 1 のようにさまざまな遺伝病の原因となる染色体構造異常を同定した。これらの症例は、発達の遅れや、心疾患の合併が原因不明群などにくらべ多かった。本研究では明らかな遺伝病を疑わせる症例や染色体異常が判明している症例は対象としていないが、①遺伝病としての表現型がはっきりする以前に診断された症例、②遺伝病としては典型的ではない臨床像を示した症例

が今回の検討で多く同定されたと考える。

3) 成長障害をきたす遺伝病の変異解析  
メチル化異常、染色体構造異常が同定されなかった症例に対し、成長障害をきたす遺伝病の原因遺伝子を載せたパネルを作成し、次世代シーケンサーを用いて変異解析を行った。SRS-compatible group, SRS-like group については解析が終了し、9名に遺伝子変異を同定した。5名 (*IGF2* 遺伝子変異 2名、*CDKN1C* 遺伝子変異 1名、*PLAGL1* 遺伝子変異 1名、*PIK3R1* 遺伝子変異 1名) は SRS-compatible group、4名は SRS-like group (*SRCAP* 遺伝子変異 1名、*TCF4* 遺伝子変異 1名、*PTPN11* 変異 1名、*IGF1R* 遺伝子変異 1名) であった。In silico 解析で病原性が強く疑われる上記の変異のうち、新規のものについては機能解析を施行中である。non-SRS group での変異解析は現在進行中である。

		SRS-Compatible	SRS-like	non-SRS
SRSの遺伝学的原因	H19-DMR 低メチル化	34	6	6
	7番染色体母性片親性ダイソミー	7	4	3
	全染色体母性片親性ダイソミー	1		
SRS以外のインプリンティング異常症	Temple症候群	9	1	2
	20番染色体母性片親性ダイソミー	4	1	
	Prader-Willi症候群	2		2
	6番染色体母性片親性ダイソミー	1	1	1
	16番染色体母性片親性ダイソミー	2		
インプリンティング領域を含んだ染色体構造異常	H19-DMR 低メチル化・染色体構造異常	3		
	11番染色体母性片親性ダイソミーモザイク	1		
	20番染色体構造異常(欠失と重複)			1
遺伝病の原因となる染色体構造異常	トリノミー14モザイク			1
	トリノミー18モザイク	1		
	Xq26.2 重複	1		
	4p欠失症候群	1	1	
	3q26.3 重複	1		
	17p12 重複	1		
	1q24q25 deletion	1		
	2p21.1 重複			1
	11p15.1 重複/8p23.2 重複			1
	19q13.11-12欠失			1
	7q11.23 欠失			1
	12q14欠失			2
	Xp 欠失			1
	1q21.2欠失			1
	22q11.2欠失			1
	1p32.2重複/3p12.1重複/Xp22.33重複			1
	8p23.2重複/19p13.12欠失			1
	5q35.2 重複			1
	5q35.2-q35.3 重複			1
	原因不明	原因不明	80	29
合計		150	49	19

表 1. SGA-SS の遺伝学的原因別頻度

#### 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。