

## (9) 神経系疾患分野

### 1 番染色体短腕末端部分欠失症候群（1p36 欠失症候群）

#### 1. 概要

1 番染色体短腕末端から約 2 Mb の領域を含むサブテロメアの欠失によっておこる染色体異常症候群である。成長障害、重度精神発達遅滞、難治性てんかんなどの症状を示す。欠失範囲が大きくなるほど先天性心疾患、脳奇形などの合併症を引き起こす可能性が高くなる。

#### 2. 疫学

出生 4 万対ひとりとするると本邦においては 1000 人程度存在すると考えられる。

#### 3. 原因

先天的な染色体構造異常が原因である。1 番染色体短腕の単純な欠失による場合以外に、他の染色体との不均衡転座やモザイク欠失、中間部欠失による場合がある。

#### 4. 症状

成長障害、重度精神発達遅滞、難治性てんかんなど。尖った頤、まっすぐな眉などの特徴的な顔貌が認められる。乳児期には筋緊張低下、哺乳不良を示すことがある。行動異常を示すこともある。

#### 5. 合併症

先天性心疾患、脳奇形、腎疾患、口蓋裂など。

#### 6. 治療法

医学的管理、乳幼児早期の療育訓練、抗けいれん剤による抗てんかん療法、口蓋裂に対する形成外科的治療など。

#### 7. 研究班

「染色体微細構造異常による発達障害の実態把握と疾患特異的 iPS 細胞による病態解析・治療法開発」研究班

## (9) 神経系疾患分野

### 1 番染色体短腕中間部欠失症候群（Proximal 1p36 欠失症候群）

#### 1. 概要

いわゆる典型的な 1p36 欠失症候群患者において共通して欠失している 2 Mb 領域を含まず、テロメアから 10 Mb 程度離れた領域の中間部欠失を示す染色体異常症候群である。1p36 欠失症候群同様に成長障害、精神発達遅滞などの症状を示すが、顔貌の特徴はまったく異なる。欠失範囲が大きくなるほど発達の遅れが重度となる。

#### 2. 疫学

不明

#### 3. 原因

先天的な染色体構造異常が原因である。1 番染色体短腕末端から 10 Mb 程度離れた領域の中間部欠失による。

#### 4. 症状

成長障害、さまざまな程度の精神発達遅滞など。顔貌の特徴は明らかでない。

#### 5. 合併症

足の変形などの整形外科的合併症など。

#### 6. 治療法

乳幼児早期の療育訓練、装具など整形外科的治療。

#### 7. 研究班

「染色体微細構造異常による発達障害の実態把握と疾患特異的 iPS 細胞による病態解析・治療法開発」研究班

## (9) 神経系疾患分野

### 1 番染色体長腕末端部分欠失症候群（1q44 欠失症候群）

#### 1. 概要

1 番染色体長腕末端 1q44 領域の欠失によっておこる染色体微細構造異常症候群である。重度精神発達遅滞、脳梁形成不良、てんかんなどの症状を示す。

#### 2. 疫学

不明

#### 3. 原因

先天的な染色体構造異常が原因である。1 番染色体長腕末端から 5Mb 程度離れた領域の欠失による。単純なサブテロメア欠失以外に不均衡転座による欠失、中間部欠失などの報告がある。

#### 4. 症状

小頭症、重度精神発達遅滞、てんかんなど。アーチ状の眉や小さい口など特徴的な顔貌を示す。

#### 5. 合併症

先天性心疾患、先天性腎疾患の合併例がある。

#### 6. 治療法

乳幼児早期の療育訓練、抗てんかん薬の投与など。

#### 7. 研究班

「染色体微細構造異常による発達障害の実態把握と疾患特異的 iPS 細胞による病態解析・治療法開発」研究班

## (9) 神経系疾患分野

### 2 番染色体短腕中間部欠失症候群 (2p15-p16.1 欠失症候群)

#### 1. 概要

2 番染色体短腕中間部 p15 から p16.1 領域の欠失による症候群である。発達遅滞、自閉症スペクトラム、低身長、小頭症、足部変形などを示す。この領域の複数の遺伝子において自閉症との関連が指摘されている。

#### 2. 疫学 不明。

#### 3. 原因 先天的な染色体構造異常が原因であり、2p15 から p16.1 領域の中間部欠失による。

#### 4. 症状 精神発達遅滞、自閉症スペクトラム、低身長、小頭症、足部変形などを示す。

#### 5. 合併症 行動障害、足の変形などの整形外科的合併症など。

#### 6. 治療法 乳幼児早期の療育訓練、装具など整形外科的治療。

#### 7. 研究班 「染色体微細構造異常による発達障害の実態把握と疾患特異的 iPS 細胞による病態解析・治療法開発」研究班

## (9) 神経系疾患分野

### Feingold 症候群(2p24.3 欠失)

#### 1. 概要

2番染色体短腕中間部 p24.3 領域の欠失による症候群である。小頭症、指趾奇形、食道閉鎖ないし十二指腸閉鎖、精神遅滞を主要症状とする。

#### 2. 疫学

不明。

#### 3. 原因

先天的な染色体構造異常が原因であり、MYCN 遺伝子を含む 2p15-p16.1 領域の中間部欠失による。

#### 4. 症状

小頭症、指趾奇形、食道閉鎖ないし十二指腸閉鎖、精神発達遅滞を主要症状とする。母指低形成、第2・5指彎曲、第2・3趾合趾症、中節骨低形成などが認められる。

#### 5. 合併症

心奇形、腎奇形、難聴を伴う場合がある。

#### 6. 治療法

乳幼児早期の療育訓練、外科手術など。

#### 7. 研究班

「染色体微細構造異常による発達障害の実態把握と疾患特異的 iPS 細胞による病態解析・治療法開発」研究班

## (9) 神経系疾患分野

### 2q23.1 部分欠失症候群(*MBD5*)

#### 1. 概要

2番染色体長腕中間部 q23.1 領域の *MBD5* 遺伝子を含む領域の微細欠失による症候群であり、中等度の精神発達遅滞と自閉症スペクトラム症状を示す。

#### 2. 疫学

不明。

#### 3. 原因

先天的な染色体構造異常が原因であり、*MBD5* 遺伝子を含む 2q23.1 領域の中間部欠失による。

#### 4. 症状

精神発達遅滞、てんかん、自閉症スペクトラムを示す

#### 5. 合併症

てんかンを伴う場合がある。

#### 6. 治療法

抗てんかん療法、療育訓練など。

#### 7. 研究班

「染色体微細構造異常による発達障害の実態把握と疾患特異的 iPS 細胞による病態解析・治療法開発」研究班

## (9) 神経系疾患分野

### 2q24.2-q24.3 欠失/重複症候群(SCN1A)

#### 1. 概要

2番染色体長腕中間部 q24.2-q24.3 領域のナトリウムチャンネル遺伝子クラスター領域の欠失、あるいは重複による症候群であり、中等度の精神発達遅滞とてんかんを示す。

#### 2. 疫学

不明。

#### 3. 原因

先天的な染色体構造異常が原因であり、ナトリウムチャンネル遺伝子クラスター領域 2q24.2-q24.3 領域の中間部欠失/重複による。

#### 4. 症状

さまざまな程度の発達遅滞、てんかん、自閉症スペクトラムなどを示す。

#### 5. 合併症

成長障害を伴う場合がある。

#### 6. 治療法

抗てんかん療法、療育訓練など。

#### 7. 研究班

「染色体微細構造異常による発達障害の実態把握と疾患特異的 iPS 細胞による病態解析・治療法開発」研究班

## (9) 神経系疾患分野

### 2q32.1-q33.3 欠失/重複症候群(*SATB2*)

#### 1. 概要

2番染色体長腕中間部 q32.1-q33.3 領域の *SATB2* 遺伝子を含む領域の欠失、あるいは重複による症候群であり、さまざまな程度の精神発達遅滞とてんかん、自閉症スペクトラムを示す。

#### 2. 疫学

不明。

#### 3. 原因

先天的な染色体構造異常が原因であり、*SATB2* 遺伝子領域の中間部欠失/重複による。

#### 4. 症状

さまざまな程度の精神発達遅滞とてんかん、自閉症スペクトラムを示す。

#### 5. 合併症

小頭症や特徴的顔貌などを示す場合がある。

#### 6. 治療法

抗てんかん療法、療育訓練など。

#### 7. 研究班

「染色体微細構造異常による発達障害の実態把握と疾患特異的 iPS 細胞による病態解析・治療法開発」研究班

## (9) 神経系疾患分野

### 2 番染色体長腕末端部分欠失症候群 (2q37 欠失症候群)

#### 1. 概要

2 番染色体長腕末端から 2-3 Mb の領域を含む領域の欠失による症候群であり、自閉症スペクトラム症状を示す。

#### 2. 疫学

不明。

#### 3. 原因

先天的な染色体構造異常が原因である。単純欠失以外にも、モザイク欠失や不均衡転座が関係している可能性がある。

#### 4. 症状

自閉症スペクトラムを中核症状とし、精神発達遅滞を示す。

#### 5. 合併症

中手骨の短縮などの骨症状や特徴的な顔貌を示すことがある。

#### 6. 治療法

療育訓練や薬物療法など。

#### 7. 研究班

「染色体微細構造異常による発達障害の実態把握と疾患特異的 iPS 細胞による病態解析・治療法開発」研究班

## (9) 神経系疾患分野

### 3p21.31 欠失症候群

#### 1. 概要

3番染色体短腕 p21.31 領域の微細欠失による症候群であり、精神発達遅滞、大脳白質髄鞘形成不良などを示す。

#### 2. 疫学

不明。

#### 3. 原因

先天的な染色体構造異常が原因である。欠失範囲に存在する複数の遺伝子が症状に関与していると考えられており、*BSN* 遺伝子が最も関連が疑われている。

#### 4. 症状

筋緊張低下、精神発達遅滞を示し、特徴的な顔貌を認める。

#### 5. 合併症

低身長、先天性心疾患などの合併がある。

#### 6. 治療法

療育訓練や外科的手術など。

#### 7. 研究班

「染色体微細構造異常による発達障害の実態把握と疾患特異的 iPS 細胞による病態解析・治療法開発」研究班

## (9) 神経系疾患分野

### Cri-du-chat 症候群(5p サブテロメア欠失)

#### 1. 概要

5番染色体短腕末端サブテロメアの微細欠失による症候群であり、重度精神発達遅滞、筋緊張低下などを示す。

#### 2. 疫学

不明。

#### 3. 原因

先天的な要因による5番染色体短腕サブテロメアの構造異常が原因である。欠失範囲に存在する複数の遺伝子が症状に関与していると考えられているが、責任遺伝子はまだ明らかでない。

#### 4. 症状

特徴的な甲高い泣き声、小頭症、円形顔貌、眼間開離、眼裂斜下、内眼角贅皮、小顎など。

#### 5. 合併症

斜視、視神経萎縮、耳介低位・低形成、高口蓋、口唇口蓋裂、先天性心疾患、腎奇形、中枢神経異常など。

#### 6. 治療法

合併症に対する外科治療、医学的管理、リハビリテーションなど。

#### 7. 研究班

「染色体微細構造異常による発達障害の実態把握と疾患特異的 iPS 細胞による病態解析・治療法開発」研究班

## (9) 神経系疾患分野

### 5q14.3 欠失症候群(*MEF2C*)

#### 1. 概要

5番染色体長腕 q14.3 領域の *MEF2C* 遺伝子を含む中間部欠失による症候群であり、精神発達遅滞、点頭てんかんを含む難治てんかん、小頭症や脳梁低形成などの脳形成障害を示す。

#### 2. 疫学

不明。

#### 3. 原因

先天的な要因による *MEF2C* を含む 5 番染色体長腕の微細欠失で原因である。欠失範囲に存在する *MEF2C* のハプロ不全が原因とされている。

#### 4. 症状

精神発達遅滞、点頭てんかんを含む難治てんかん、小頭症や脳梁低形成などの脳形成障害を示す。

#### 5. 合併症

視線が合いにくかったり、常同行為を示すなど、自閉症スペクトラム症状を示すことがある。

#### 6. 治療法

てんかんに対する薬物療法、リハビリテーションなど。

#### 7. 研究班

「染色体微細構造異常による発達障害の実態把握と疾患特異的 iPS 細胞による病態解析・治療法開発」研究班

## (9) 神経系疾患分野

### 5q31 欠失症候群

#### 1. 概要

申請者らが世界に先駆けて報告した染色体微細欠失症候群である。5番染色体長腕 q31 領域の中間部欠失による症候群であり、特徴的な顔貌、筋緊張低下、精神発達遅滞、てんかん、大脳髄鞘形成遅延などの脳形成障害を示す。

#### 2. 疫学

不明。

#### 3. 原因

先天的な要因による5番染色体中間部欠失が原因である。欠失範囲に存在する複数の遺伝子が症状に関与していると考えられているが、責任遺伝子はまだ明らかでない。

#### 4. 症状

特徴的な顔貌、筋緊張低下、精神発達遅滞、てんかん、大脳髄鞘形成遅延などの脳形成障害を示す。

#### 5. 合併症

経口摂取不良などの症状を示すことがある。

#### 6. 治療法

医学的管理、抗てんかん療法など。

#### 7. 研究班

「染色体微細構造異常による発達障害の実態把握と疾患特異的 iPS 細胞による病態解析・治療法開発」研究班

## (9) 神経系疾患分野

### Williams 症候群(7q11.23 欠失)

1. 概要  
7q11.23 領域の微細欠失による隣接遺伝子症候群である。
2. 疫学  
7,500~2万人にひとりと考えられている。
3. 原因  
LCR で囲まれた 1.5 Mb の領域が減数分裂時の非アリル間相同組換え (NAHR) によって欠失するため、de novo であっても欠失範囲は共通している。
4. 症状  
妖精様顔貌と呼ばれる特徴的な顔貌、大動脈弁上狭窄を中心とした心血管異常、精神発達遅滞、高カルシウム血症などを示す。
5. 合併症  
視空間認知障害、嚔声、消化管異常などを示すことがある。
6. 治療法  
先天性心疾患に対する外科的治療、心血管系に対する医学的管理、音楽療法などの療育訓練など。
7. 研究班  
「染色体微細構造異常による発達障害の実態把握と疾患特異的 iPS 細胞による病態解析・治療法開発」研究班

## (9) 神経系疾患分野

### 8 番染色体短腕末端欠失症候群（8p サブテロメア欠失症候群）

#### 1. 概要

8 番染色体短腕末端サブテロメア領域の欠失による先天異常症候群である。先天性心疾患、精神発達遅滞、低身長などを示す。

#### 2. 疫学

不明。

#### 3. 原因

先天的な要因により発生した染色体構造異常による。単純欠失以外に、不均衡転座やモザイク欠失、逆位-重複-欠失によることもある。

#### 4. 症状

サブテロメアから 11.5Mb の領域に存在する *GATA4* を欠失すると心房中隔欠損をはじめとする先天性心疾患を生じるが、欠失がサブテロメアに限局すると精神発達遅滞と低身長のみとなる。

#### 5. 合併症

発達障害と行動異常を来すことがある

#### 6. 治療法

先天性心疾患に対する外科的治療、心血管系に対する医学的管理、精神発達に対する療育訓練など。

#### 7. 研究班

「染色体微細構造異常による発達障害の実態把握と疾患特異的 iPS 細胞による病態解析・治療法開発」研究班

## (9) 神経系疾患分野

### Langer-Giedion 症候群(8q24.11 欠失)

#### 1. 概要

8q24 領域の欠失により特徴的顔貌、低身長、弛緩性皮膚、多発性軟骨性外骨腫、精神運動発達遅滞を伴う症候群である。

#### 2. 疫学

不明。

#### 3. 原因

8q24 領域に存在する *TRPS1* と *EXT1* を含む領域を欠失することによる隣接遺伝子症候群である。

#### 4. 症状

生後から始まる中等度の成長障害に加え、約7割において中等度から重度の精神発達遅滞を認める。その他小頭症、まばらな頭髪、弓状の眉、鼻翼低形成を伴う洋梨状の鼻、長く突き出た人中、薄い上嘴唇、大きく突出した耳介、小顎などを示す。

#### 5. 合併症

皮膚弛緩、中手骨の短縮、多発性外骨腫など。

#### 6. 治療法

外骨腫に対する整形外科的治療、リハビリテーションや療育訓練など。

#### 7. 研究班

「染色体微細構造異常による発達障害の実態把握と疾患特異的 iPS 細胞による病態解析・治療法開発」研究班

## (9) 神経系疾患分野

### WAGR 症候群（11p12-p14 欠失）

1. 概要  
11 番染色体短腕 p12 から p14 領域の微細染色体欠失による隣接遺伝子症候群である。
2. 疫学  
不明。
3. 原因  
11p12-p14 領域の中間部欠失による。この領域に含まれる *WT1* 遺伝子と *PAX6* 遺伝子のハプロ不全により多発腫瘍の恐れがある。
4. 症状  
自閉症スペクトラム、精神発達遅滞、多発奇形などを生じる。
5. 合併症  
角膜混濁や先天性白内障などの眼科的問題や多指症、停留精巣など、多臓器に多発奇形を生じる。
6. 治療法  
外科系専門各科による手術療法や、リハビリテーション・療育訓練など。
7. 研究班  
「染色体微細構造異常による発達障害の実態把握と疾患特異的 iPS 細胞による病態解析・治療法開発」研究班

## (9) 神経系疾患分野

### Jacobsen 症候群(11q サブテロメア欠失)

#### 1. 概要

11 番染色体長腕サブテロメア領域の欠失による染色体微細構造異常症候群である。欠失断端の位置によって症状が異なる。典型例はテロメアから 16 Mb の領域にある脆弱部位 (FRA11B) を切断点とするが、22 番染色体との転座による場合はさらにセントロメア寄りの 19 Mb の領域に存在する *APO* 遺伝子クラスターの領域を転座切断点とする。

#### 2. 疫学

不明。

#### 3. 原因

11 番染色体長腕サブテロメア領域の単純欠失以外に不均衡転座やモザイク欠失などが原因となる。

#### 4. 症状

精神発達遅滞、先天性緑内障、特徴的顔貌、短頸、などを示す。

#### 5. 合併症

血小板減少症を来すことがある。

#### 6. 治療法

血小板減少症に対する治療や、リハビリテーション・療育訓練など。

#### 7. 研究班

「染色体微細構造異常による発達障害の実態把握と疾患特異的 iPS 細胞による病態解析・治療法開発」研究班

## (9) 神経系疾患分野

### 16p11.2 欠失/重複症候群

#### 1. 概要

16 番染色体短腕 p11.2 領域の LCR に囲まれた約 700 kb の欠失、あるいは重複により精神発達遅滞や自閉症スペクトラム症状を示す。この領域に存在する遺伝子のゲノムコピー数異常が原因と考えられているが原因遺伝子は特定されていない。

#### 2. 疫学

不明。

#### 3. 原因

欧米を中心とした自閉症患者を対象とした大規模ゲノムコピー数解析で明らかになった。欠失あるいは重複の両端には LCR が存在し、欠失あるいは重複は患者間でまったく同じ領域を示す。自閉症患者の 100 人にひとりの割合で見出されると言われている。しかし、自閉症症状を示さず、精神発達遅滞を示す場合がある。

#### 4. 症状

自閉症スペクトラム症状、あるいは精神発達遅滞。

#### 5. 合併症

骨格系の異常を示す例がある。

#### 6. 治療法

リハビリテーション・療育訓練など。

#### 7. 研究班

「染色体微細構造異常による発達障害の実態把握と疾患特異的 iPS 細胞による病態解析・治療法開発」研究班

## (9) 神経系疾患分野

### Miller-Dieker 症候群(17p サブテロメア欠失)

#### 1. 概要

17 番染色体短腕末端サブテロメア領域の欠失による。17p13.3 に存在する *LIS1(PAFAH1B1)* 遺伝子が欠失領域に含まれていると滑脳症を来す。これよりテロメア側に位置する *YWHAE* も含まれると顔貌の特徴を示す。

#### 2. 疫学

不明。

#### 3. 原因

17 番染色体短腕末端サブテロメア領域の単純欠失、不均衡転座あるいは中間部欠失による隣接遺伝子症候群である。*LIS1* 単独の異常では滑脳症のみを、*YWHAE* 単独の異常では精神発達遅滞に特徴的な顔貌を来す。両者を共に欠失すると Miller-Dieker 症候群として認識される。

#### 4. 症状

乳幼児期早期から哺乳不良、発育障害、筋緊張低下、重度精神運動発達遅滞、てんかんなどを示す。顔貌の特徴は左右側頭部間の狭い小頭、前額の突出、前額中央の隆起と陥凹、小さな鼻、眼裂斜上、小顎など。

#### 5. 合併症

しばしば點頭てんかんを生じる。

#### 6. 治療法

薬物療法・リハビリテーション・療育訓練など。

#### 7. 研究班

「染色体微細構造異常による発達障害の実態把握と疾患特異的 iPS 細胞による病態解析・治療法開発」研究班

## (9) 神経系疾患分野

### 17p13.1 欠失症候群(*GABARAP*)

#### 1. 概要

17番染色体短腕 p13.1 領域の微細欠失による。17p13.1 に存在する *GABARAP* 遺伝子のハプロ不全によると考えられる。

#### 2. 疫学

不明。

#### 3. 原因

17p13.1 に存在する *GABARAP* 遺伝子領域の微細欠失による。*GABARAP* 遺伝子は抑制系ニューロン機能と関連していると考えられており、申請者らの研究により、この遺伝子のホモログをノックダウンした zebrafish は脳室拡大など、神経症状を来すことが明らかとなっている。

#### 4. 症状

重度から中等度の精神発達遅滞、難治性てんかん、筋緊張低下などを来す。

#### 5. 合併症

てんかん発作はしばしば難治である。

#### 6. 治療法

リハビリテーション・療育訓練など。

#### 7. 研究班

「染色体微細構造異常による発達障害の実態把握と疾患特異的 iPS 細胞による病態解析・治療法開発」研究班

## (9) 神経系疾患分野

### Smith-Magenis 症候群(17p11.2 欠失)

#### 1. 概要

17 番染色体短腕 p11.2 領域の *RAI1* 遺伝子を含む微細欠失による。精神発達遅滞や自傷行為などの行動異常、特徴的な顔貌などを示す。

#### 2. 疫学

不明。

#### 3. 原因

*RAI1* 遺伝子を含む 17p11.2 領域の LCR に囲まれた 1.5 Mb の領域が NAHR により欠失することによる。従って de novo であっても患者間で欠失領域は共通である。

#### 4. 症状

乳児期からの精神発達遅滞、摂食障害、体重増加不良などが認められる。鼻根部平坦などの特徴的な顔貌を示す。

#### 5. 合併症

先天性心疾患、難聴、低身長などを示すことがある。

#### 6. 治療法

リハビリテーション・療育訓練など。

#### 7. 研究班

「染色体微細構造異常による発達障害の実態把握と疾患特異的 iPS 細胞による病態解析・治療法開発」研究班

## (9) 神経系疾患分野

### Potocki-Lupski 症候群(17p11.2 重複)

#### 1. 概要

17 番染色体短腕 p11.2 領域の *RAI1* 遺伝子を含む微細染色体重複による。自閉症スペクトラム障害を示す患者において認められることがある。

#### 2. 疫学

不明。

#### 3. 原因

*RAI1* 遺伝子を含む 17p11.2 領域の LCR に囲まれた 1.5 Mb の領域が NAHR により重複することによる。Smith-Magenis 症候群の領域とまったく同じ領域の重複による。

#### 4. 症状

筋緊張低下、精神遅滞、自閉症スペクトラム、行動異常、睡眠障害などを示す。

#### 5. 合併症

先天性心疾患、難聴、低身長などを示すことがある。

#### 6. 治療法

リハビリテーション・療育訓練など。

#### 7. 研究班

「染色体微細構造異常による発達障害の実態把握と疾患特異的 iPS 細胞による病態解析・治療法開発」研究班

## (9) 神経系疾患分野

### 21q サブテロメア欠失症候群

#### 1. 概要

21 番染色体長腕末端サブテロメア領域の欠失による染色体微細構造異常症候群である。精神発達遅滞、てんかん、脳形成障害などを示す。

#### 2. 疫学

不明。

#### 3. 原因

21 番染色体長腕末端のハプロ不全による。単純欠失、不均衡転座、モザイク欠失などによる。長腕末端から 10 Mb の領域はダウン症候群責任領域と言われ、重要な遺伝子が存在しており、欠失により重度の発達障害や脳形成障害を来す。申請者らの研究により、サブテロメア欠失は 10 Mb 以上は致死になるためモザイクしか存在しないことが明らかとなった。

#### 4. 症状

colpocephaly をはじめとする脳形成障害と、それに伴う精神発達遅滞、てんかんを来す。

#### 5. 合併症

筋緊張低下、哺乳障害、白内障など。

#### 6. 治療法

リハビリテーション・療育訓練など。

#### 7. 研究班

「染色体微細構造異常による発達障害の実態把握と疾患特異的 iPS 細胞による病態解析・治療法開発」研究班

## (9) 神経系疾患分野

### DiGeorge 症候群(22q11.2 欠失)

#### 1. 概要

22 番染色体長腕末端 q11.2 領域の欠失による染色体微細構造異常症候群である。先天性心疾患、特徴的顔貌、精神科疾患などを示す。

#### 2. 疫学

約 3000 人にひとりと言われている。

#### 3. 原因

*TBX1* 遺伝子を含む 22q11.2 領域の 3Mb の欠失による。欠失両断端には LCR が存在し、de novo 欠失でも患者間で欠失範囲は共通である。*TBX1* のハプロ不全によりファロー四徴症をはじめとする先天性心疾患を生じる。また、この領域に存在する遺伝子のハプロ不全により統合失調症などの精神科疾患を生じると考えられている。

#### 4. 症状

ファロー四徴症をはじめとする先天性心疾患、精神発達遅滞、構音障害、特徴的顔貌など。

#### 5. 合併症

副甲状腺機能低下による低カルシウム血症と胸腺低形成による免疫不全を合併する場合に DiGeorge 症候群と診断される。

#### 6. 治療法

先天性心疾患に対する外科治療。リハビリテーション・療育訓練など。

#### 7. 研究班

「染色体微細構造異常による発達障害の実態把握と疾患特異的 iPS 細胞による病態解析・治療法開発」研究班

## (9) 神経系疾患分野

### 22q11.2 重複症候群

#### 1. 概要

22番染色体長腕末端 q11.2 領域の重複による染色体微細構造異常症候群である。22q11.2 領域の欠失とは異なり、先天性心疾患は稀であり、注意欠陥多動性障害などの非特異的症状を示す。

#### 2. 疫学

不明。

#### 3. 原因

DiGeorge 症候群において欠失する 22q11.2 領域の 3 Mb が重複することによる。重複領域は DiGeorge 症候群とまったく同じである。マイクロアレイ染色体検査の普及により明らかになってきた。

#### 4. 症状

先天性心疾患の報告はなく、注意欠陥多動性障害などの非特異的症状を示す。

#### 5. 合併症

精神発達遅滞は稀。

#### 6. 治療法

注意欠陥多動性障害に対する薬物療法。

#### 7. 研究班

「染色体微細構造異常による発達障害の実態把握と疾患特異的 iPS 細胞による病態解析・治療法開発」研究班

## (9) 神経系疾患分野

### Phelan-McDermid 症候群(22q13 欠失)

#### 1. 概要

22 番染色体長腕末端サブテロメア領域の欠失による染色体微細構造異常症候群である。22 番染色体長腕末端に位置する *SHANK3* 遺伝子は、シナプス機能に関連しており、本遺伝子のハプロ不全が原因と考えられている。

#### 2. 疫学

不明。

#### 3. 原因

22 番染色体長腕末端サブテロメア領域の単純欠失、不均衡転座、モザイク欠失による。

#### 4. 症状

精神発達遅滞が認められ、しばしば自閉症スペクトラム症状や注意欠陥多動性障害を来す。

#### 5. 合併症

過成長を示すことがある。

#### 6. 治療法

注意欠陥多動性障害に対する薬物療法。

#### 7. 研究班

「染色体微細構造異常による発達障害の実態把握と疾患特異的 iPS 細胞による病態解析・治療法開発」研究班

## (9) 神経系疾患分野

### Xp11.3-p11.4 欠失(MAOA, MAOB, CASK)

#### 1. 概要

X 染色体短腕 p11.3-p11.4 領域の微細欠失による。この領域にある *MAOA*、*MAOB* 両遺伝子の欠失により X 連鎖劣性精神発達遅滞と攻撃性や衝動性を伴った行動異常を示す。*CASK* 遺伝子の欠失により X 連鎖劣性精神発達遅滞、小頭症、小脳低形成を来す。これら全てを欠失すると、重度の精神発達遅滞を生じる。

#### 2. 疫学

不明。

#### 3. 原因

X 染色体短腕 p11.3-p11.4 領域の微細欠失による。基本的には X 連鎖劣性遺伝を示すが、稀に女兒においても症状を来す場合がある。

#### 4. 症状

X 連鎖劣性精神発達遅滞、小頭症、小脳低形成、行動異常。

#### 5. 合併症

てんかんを発症することがある。

#### 6. 治療法

抗てんかん療法、療育訓練、リハビリテーションなど。

#### 7. 研究班

「染色体微細構造異常による発達障害の実態把握と疾患特異的 iPS 細胞による病態解析・治療法開発」研究班

## (9) 神経系疾患分野

### Xq11.1 欠失症候群(*ARHGEF9*)

#### 1. 概要

X 染色体長腕 q11.1 領域の微細欠失による。この領域にある *ARHGEF9* 遺伝子がコードする collybistin は抑制系ニューロンのシナプス後膜の裏打ちタンパクである gephrin と結合して働いている。申請者らの研究により、この遺伝子の機能喪失変異が X 連鎖劣性精神発達遅滞+てんかんの原因となることが明らかになった。

#### 2. 疫学

不明。

#### 3. 原因

X 染色体短腕 q11.1 領域の微細欠失による。基本的には X 連鎖劣性遺伝を示すが、染色体転座により女兒においても発症する場合がある。

#### 4. 症状

X 連鎖劣性精神発達遅滞、てんかん、自閉性障害。

#### 5. 合併症

脳形成障害を示す場合がある。

#### 6. 治療法

抗てんかん療法、療育訓練、リハビリテーションなど。

#### 7. 研究班

「染色体微細構造異常による発達障害の実態把握と疾患特異的 iPS 細胞による病態解析・治療法開発」研究班

## (9) 神経系疾患分野

### *MECP2* 重複症候群(Xq28 重複)

#### 1. 概要

X 染色体長腕 q28 領域の重複による。この領域にある *MECP2* 遺伝子は女兒における Rett 症候群の原因となるが、重複においては X 連鎖劣性精神発達遅滞の原因となる。女性は基本的に保因者となるが、申請者らの研究により、女性においても稀に発症する場合があることが明らかになった。

#### 2. 疫学

不明。

#### 3. 原因

*MECP2* 遺伝子を含む X 染色体長腕 q28 領域の重複による。*MECP2* 遺伝子の直近に位置する *IRAK1* が免疫に関与しており、*IRAK1* の重複により免疫不全を生じ、反復感染を来すと考えられている。

#### 4. 症状

X 連鎖劣性精神発達遅滞、てんかん、自閉性障害、易感染症。

#### 5. 合併症

特異的顔貌、不随意運動など。

#### 6. 治療法

抗てんかん療法、療育訓練、リハビリテーションなど。

#### 7. 研究班

「染色体微細構造異常による発達障害の実態把握と疾患特異的 iPS 細胞による病態解析・治療法開発」研究班