

Rubinstein-Taybi 症候群の自然歴と病因遺伝子の解明

(分担研究：先天異常疾患の成因と自然歴およびトータルケアに関する研究)

黒木良和¹⁾、升野光雄²⁾

要約： 多施設共同調査によりRubinstein-Taybi症候群28例の自然歴についてまとめた。出生時体重、身長、頭囲は一般集団と有意差を認めなかった。成長障害は著明だが、思春期に成長のスパートを認めた。最終身長は男性では152 cm、女性では143 cmと予想された。発達指数は平均45であった。生命予後は良好であるが、新生児期、乳児期には多くの医療管理を要した。染色体均衡型相互転座例をもとにポジショナルクローニングの手法により病因遺伝子の解明に成功した。

見出し語： Rubinstein-Taybi 症候群、自然歴、CREBBP、転写因子、16p13.3

[研究目的]

Rubinstein-Taybi症候群 (RSTS)は、幅広い母指趾、特徴的顔貌、低身長、精神運動発達遅滞を伴う奇形症候群である。発生頻度は12万5千人に1例とされている¹⁾。こうした多発奇形／精神遅滞症候群 (MCA/MR) は根本的治療が困難であるが、その自然歴を明らかにすることは合併症の予防および長期的予後改善に有用であり、さらに患者を支える家族や療育、医療などの関連領域からの理解を得るのに役立つ。そのため多施設共同調査により28例のRSTS症例の自然歴を検討し、トータルケアシステムの構築を目指した。さらに、染色体均衡型相互転座例をもとにポジショナルクロー

ニングの手法により病因遺伝子の単離を試みた。

[対象と方法]

対象は神奈川県立こども医療センター遺伝科受診中のRSTS症例17例(男性7例、女性10例)、他施設受診中の患者11例(男性2例、女性9例)で、年齢は1歳から20歳(平均10歳2ヶ月)、診断時年齢は日令0から10歳(平均1歳9ヶ月)であった。観察期間は1年から20年である。診断は遺伝科医師の臨床診断に基づいている。全例が典型例で、眼瞼裂斜下、上顎低形成、尖ったオトガイなどの特徴的顔貌、幅広い母指趾、低身長、精神運動発達遅滞を認めた。経過観察体制は3歳

1) 神奈川県立こども医療センター 重症心身障害施設 2) 同 遺伝科
(Division of Medical Genetics, Kanagawa Children's Medical Center)

までは3ヶ月から6ヶ月毎に、3歳以降は1年毎に身体計測ならびに診察、発達チェックを行っている。必要に応じて合併症管理のため関連各科へ併診し、生活予後の改善を図っている²⁾。これらの臨床記録に基づいて自然歴を検討した。染色体均衡型相互転座を伴う1例³⁾をもとに、ポジショナルクローニングの手法により病因遺伝子を探索した。

[結果]

RSTSの自然歴

1) 新生児期および家族歴

平均在胎週数は 39.7 ± 1.9 週、平均出生時体重は 2958 ± 545 g、平均身長 48.5 ± 3.2 cm、平均頭囲 32.1 ± 1.7 cmと一般新生児集団と有意差を認めなかった。仮死は11%に認めた。15%に黄疸のため光線療法を要した。出生時平均父年齢は 30.7 ± 4.2 歳、平均母年齢は 28.9 ± 4.1 歳で一般集団と有意差を認めなかった。全て散発例で同胞への再発は認めず、平均流産率は0.32であった。

2) 精神運動発達歴

発達面には個体差が大きく、定額は3ヶ月から9ヶ月にわたり、平均 5 ± 1 ヶ月 ($n=18$)、坐位は5ヶ月から18ヶ月で平均 10 ± 3 ヶ月 ($n=22$)、独歩は18ヶ月から60ヶ月にわたり平均 32 ± 11 ヶ月 ($n=24$)、初言語は13ヶ月から64ヶ月で平均 34 ± 14 ヶ月 ($n=16$)であった。IQあるいはDQは23から69で平均 45 ± 12 ($n=16$)であった。身辺自立は、脱衣 7 ± 3 歳 ($n=14$)、着衣 7 ± 4 歳 ($n=10$)、食事 5 ± 2 歳 ($n=16$)、排泄 7 ± 3 歳 ($n=12$)、入浴 7 ± 4 歳 ($n=7$)、整容 8 ± 4 歳 ($n=10$)であった。

3) 教育歴

小学校は特殊学級が14例、養護学校が6例、中学校は特殊学級が7例、養護学校が3例であった。養護学校高等部(6例)を卒業後、作業所通所2例、養護福祉施設入所2例、在宅1例、軽作業就労1例であった。

4) 成長、二次性徴発現

出生時の身体計測値はほぼ正常であるが、生後数ヶ月より成長障害が明瞭になってくる。身長は男女とも2歳以降は-2SD以下となる。男児では成長のスパートが11歳頃より認められ、約2年間続いた。女児でも10歳頃よりスパートがみられ、ほぼ2年間続いた。学童期には肥満傾向が目立つようになる。最終身長に達していた8例の集計では、男性平均身長 151.8 ± 2.2 cm、平均体重 48.4 ± 3.6 kg、平均頭囲 51.9 ± 1.4 cm ($n=3$)、女性平均身長 143.2 ± 2.6 cm、平均体重 48.7 ± 7.6 kg、平均頭囲 52.7 ± 1.3 cm ($n=5$)であった。二次性徴は男女とも成長のスパートを認める頃より発来した。女児では平均13歳で初潮をみた。

5) 発育段階別問題点

新生児期、乳児期には哺乳不良が最も多く86%にみられた。繰り返す気道感染症は82%、嘔吐は70%、便秘は69%にみられた。幼児期では便秘が最も多く59%にみられた。繰り返す気道感染症は22%にみられた。学童期になると精神運動発達遅滞の加速化、肥満の進行がみられるようになった。

6) 合併症

頻度の高いものを挙げると眼科的異常が圧倒的に多く、外斜視10例、内斜視3例、屈折

異常（近視5例、遠視3例）、睫毛内反4例、停留睪丸6例／男性9例、骨折6例、合指趾手術4例、滲出性中耳炎5例、アデノイド増殖症3例、癲癇4例、脳梁欠損3例、ケロイド3例、心奇形3例（PS、VSD、MS、PDA）、う歯治療3例などである。重篤な内臓合併症は少なく、生命予後は良好と考えられた。1例がAMLにより8歳で死亡した。従来記載のない合併症として早発乳房2例、女児思春期早発症1例、石灰化上皮腫が3例にみられた。その他、1例のみに見られた合併症は、新生児期誤嚥性肺炎、低血糖、多血症、食道裂孔ヘルニア、鎖肛、総排泄腔、単径ヘルニア、頭蓋骨部分欠損、鼻涙管閉塞、緑内障、角膜混濁、難聴、慢性副鼻腔炎（2例）、粘膜下口蓋裂（2例）、軟口蓋裂、扁桃肥大、喉頭軟化症、口腔内粘液嚢胞、化膿性歯牙支持組織炎、重複腎盂尿管、左腎低形成、膀胱尿管逆流、ネフローゼ症候群、斜指、屈指、内反足、アトピー性皮膚炎（2例）、下腿異所性蒙古斑であった。

病因遺伝子の解明

*de novo*の染色体均衡型相互転座を伴った2例、すなわちt(2;16)(p13.3;p13.3)³⁾とt(7;16)(q34;p13.3)とに共通する転座切断点から16p13.3に遺伝子座が推定された。オランダのライデン大学との共同研究により、上記2例の染色体転座切断点16p13.3近傍のFISH法による解析により、切断点の遠近位側に最も近いコスミドクローン(RT1とN2)が得られた。さらに16番染色体切断点のテロメ

ア側に座位するRT1コスミド(D16S237、51 kb)をプローブとして用いたFISH法による分析の結果、オランダ在住の患者24名中6名に染色体微細欠失が証明された⁴⁾。続いて日本人患者25名中1名にもRT1の欠失が証明された⁵⁾。これらの症例の欠失範囲は130 kbから650 kb以上におよんでいた。ポジショナルクローニングの手法を用いてRT1コスミドからのサブクローンのスクリーニングにより得られたcDNAはマウスCREBBP [CREB (cAMP response element-binding protein)-binding protein] cDNAと高い相同性を示した。ヒトCREBBP (CBP) 遺伝子は全塩基配列は決定されていないが、少なくとも150 kbにおよび染色体転座、逆位例の切断点にまたがること判明した。RT1コスミドはCREBBP (CBP) 遺伝子の3'端を含んでいることも判明した。5'側の1.1 kbを検索したところ患者16名中2名にノンセンス変異を同定し、本症の病因遺伝子と確定された⁶⁾。CREBBP (CBP)はCREBのコアクティベーター転写因子であり、プロテインキナーゼAによるリン酸化により活性化されたCREBに結合する核内蛋白である。CREBBP (CBP)はcAMPに調節された多くの遺伝子の発現に関与しているため、病因遺伝子として同定されたことにより本症にみられる多面発現の分子生物学的解明の第一歩を踏み出したといえよう。遺伝的異質性の有無についても今後明かにされることが期待される。

文献

- 1) Hennekam RCM, Stevens CA, Van de Kamp JJP (1990): Etiology and recurrence risk in Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet [Suppl]* 6:56-64.
- 2) 黒澤健司、今泉清、升野光雄、黒木良和 (1993): Rubinstein-Taybi 症候群の自然歴. *日児誌* 97:1442-1448.
- 3) Imaizumi K, Kuroki Y (1991): Rubinstein-Taybi syndrome with *de novo* reciprocal translocation t(2;16)(p13.3;p13.3). *Am J Med Genet* 38:636-639.
- 4) Breuning MH, Dauwerse HG, Fugazza G, Saris JJ, Spruit L, Wijnen H, Tommerup N, van der Hagen CB, Imaizumi K, Kuroki Y, van den Boogaard M-J, de Peter JM, Mariman ECM, Hamel BCJ, Himmelbauer H, Frischauf A-M, Stallings RL, Beverstock GC, van Ommen G-JB, Hennekam RCM (1993): Rubinstein-Taybi syndrome caused by submicroscopic deletions within 16p13.3. *Am J Hum Genet* 52:249-254.
- 5) Masuno M, Imaizumi K, Kurosawa K, Makita Y, Petrij F, Dauwerse HG, Breuning MH, Kuroki Y (1994): Submicroscopic deletion of chromosome region 16p13.3 in a Japanese patient with Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet* 53:352-354.
- 6) Petrij F, Giles RH, Dauwerse HG, Saris JJ, Hennekam RCM, Masuno M, Tommerup N, van Ommen G-JB, Goodman RH, Peters DJM, Breuning MH (1995): Rubinstein-Taybi syndrome caused by mutations in the transcriptional co-activator CBP. *Nature* 376:348-351.



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



要約: 多施設共同調査により Rubinstein-Taybi 症候群 28 例の自然歴についてまとめた。出生時体重、身長、頭囲は一般集団と有意差を認めなかった。成長障害は著明だが、思春期に成長のスパートを認めた。最終身長は男性では 152 cm、女性では 143 cm と予想された。発達指数は平均 45 であった。生命予後は良好であるが、新生児期、乳児期には多くの医療管理を要した。染色体均衡型相互転座例をもとにポジショナルクローニングの手法により病因遺伝子の解明に成功した。