

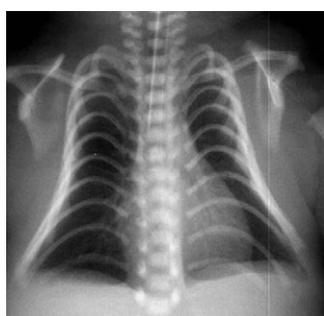
鏡-緒方症候群の疾患概念の確立

執筆者

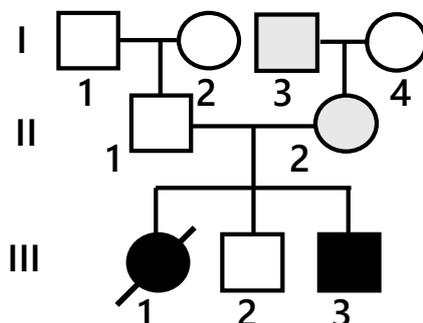
鏡 雅 代

国立成育医療研究センター分子内分沁研究部

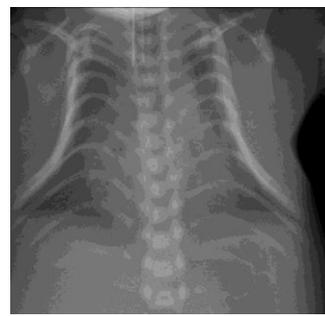
鏡-緒方症候群(OMIM 番号616222)はベル型・コートハンガー型小胸郭、腹壁異常、羊水過多、豊かな頬・長い人中などの特徴的顔貌などを示す先天性疾患である。1991年にWangらが、これらの臨床像を示す14番染色体父性片親性ダイソミー(UPD(14)pat)症例を報告した(Wang et al. 1991 Am J Hum Genet.)。UPD(14)patは配偶子の形成時や受精卵分裂早期に発生した異数性をもつ細胞のレスキュー過程で生じるため、孤発例となる。我々は、14番染色体インプリンティング領域内の遺伝子発現調節領域を含む微小欠失をもつベル型・コートハンガー型小胸郭を示す家系例の同定を契機に、微小欠失症例、遺伝子発現調節領域のDNAメチル化異常を示すエピソード症例を8例同定し、これらの患者生体試料を用いた発現解析、メチル化解析などを施行し、ヒト14番染色体インプリンティング領域のインプリンティング遺伝子の発現異常が本疾患の本態であることを見出し、2008年に報告した(Kagami et al. 2008 Nat Genet.)。その後、全国から本疾患を疑わせる臨床像を示す症例を紹介いただき、集積された34例の臨床像の解析から本疾患の疾患概念を確立し、臨床的には、特異的・特徴的・非特異的の症状を明らかとし、遺伝学的には、母性発現遺伝子RTL1asの発現消失に起因する父性発現遺伝子RTL1の過剰発現が最も重要な病因であることを明確にした(Kagami et al. 2015 Eur J Hum Genet.)。これらの成果から、幸運にも我々の姓が疾患名としてOMIMに登録された。研究の遂行には、患者主治医の先生方に多大なるご尽力を頂いた。本邦における集積症例数は60例を超え、成人にもなった患者も存在する。現在、長期予後の解明のための研究を進めている。本疾患は指定難病、小児慢性特定疾病に選定されており、研究成果を患者および診療に携わる医療者の方々に少しでもお返しできたことは我々にとって非常に喜ばしいことである。



III-1



研究の契機となった家系



III-3

ベル型と呼ばれる特徴的な小胸郭、コートハンガー型と形容されるコートハンガー型肋骨変形を姉、弟に認める家系黒塗りは鏡-緒方症候群患者、灰色は鏡-緒方症候群と鏡像関係にある Temple 症候群患者、白は正常表現型を示す。