

## 22q11.2欠失症候群における包括的遺伝子医療の重要性

原田百合子<sup>1)</sup>, 中澤 誠<sup>2)</sup>, 砂原真理子<sup>3)</sup>, 大澤真木子<sup>3)</sup>  
松岡瑠美子<sup>1, 2)</sup>

東京女子医科大学大学院先端生命医科学研究so遺伝子医学分野<sup>1)</sup>,  
循環器小児科<sup>2)</sup>, 小児科<sup>3)</sup>

Key words :

22q11.2欠失症候群, 免疫力, 包括的遺  
伝子医療, 糖代謝異常, 脂質代謝異常

## Importance of Holistic Molecular Genetic Medicine in Chromosome 22q11.2 Deletion Syndrome

Yuriko Tatsuguchi-Harada,<sup>1)</sup> Makoto Nakazawa,<sup>2)</sup> Mariko Sunahara,<sup>3)</sup>  
Makiko Oosawa,<sup>3)</sup> and Rumiko Matsuoka<sup>1, 2)</sup>

<sup>1)</sup>Division of Genomic Medicine, Institute of Advanced Biomedical Engineering and Science, Graduate School of Medicine,  
Departments of <sup>2)</sup>Pediatric Cardiology and <sup>3)</sup>Pediatrics, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan

**Background:** Chromosome 22q11.2 deletion syndrome (del22q11.2 syndrome) is a contiguous gene syndrome with a 3 Mb deletion. More than 30 gene loci have been reported in the critical region and may contribute to a wide phenotypic spectrum among patients. With the aim of better intervention for patients with del22q11.2 syndrome, we established holistic molecular genetic (HMG) medicine to enable us to make early diagnoses of the associated disorders.

**Methods:** We performed holistic examinations in 17 patients with del22q11.2 syndrome to investigate the genotype and phenotype of each patient in detail.

**Results:** In addition to cardiovascular disease and other known phenotypes, a disorder of glucose metabolism and a high level of oxidized LDL were observed in 67% and 69% of patients, respectively. Thrombocytopenia with low immunological competence was observed in 40% of the patients. All patients with a low platelet count and immunological competence were, interestingly, more than 12 years old and had various psychiatric problems.

**Conclusions:** Our results suggest that patients with del22q11.2 syndrome may be susceptible to metabolic disorders of glucose and fat, and that thrombocytopenia with low immunological competence may be associated with the crisis of psychiatric disorders in adolescent and adult patients. Early diagnoses of these phenotypes and holistic medicine, including dietetics and community psychiatry, may prevent critical events in patients with del22q11.2 syndrome.

### 要 旨

背 景：22q11.2欠失症候群は染色体微細欠失の中で最も頻度が高く、主に心血管奇形や免疫異常を合併する。22番染色体の欠失範囲には30以上の遺伝子座が報告され、おのおのの遺伝子欠失に起因する新たな表現型の検出は、本症候群のより深い理解、発症前診断や症状の軽減、予後の判定に重要である。

方 法：22q11.2欠失症候群の17例を対象に、遺伝子検査、知能検査、血液検査を含む包括的な検査を行い、新たな表現型の検出と発症予防について検討した。

結 果：新たな所見として67%に糖代謝異常を認め、69%に動脈硬化の指標である酸化LDLの上昇を認めた。また40%の症例で総免疫力と血小板数が同時に低下していた。その全例が13歳以上であり、精神不安や統合失調症を認めた。

結 論：22q11.2欠失症候群において、糖代謝異常や脂質代謝異常が発症する危険性と、免疫低下を伴う血小板減少が精神疾患の発症に関連する可能性が示唆された。これらの異常の早期診断と、環境改善や食生活指導を含めた包括的な経過観察が必要である。

平成15年8月1日受付

別刷請求先：〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1

平成16年7月5日受理

東京女子医科大学循環器小児科 松岡瑠美子

## 背景

22q11.2欠失症候群は出生4,000~5,000人に1人の割合で認められ, 3Mbの半接合体部分欠失を持つ隣接遺伝子症候群である<sup>1)</sup>。DiGeorge症候群(DiGeorge syndrome: DGS)<sup>2)</sup>や円錐動脈幹異常顔貌症候群(conotruncal anomaly face syndrome: CAFS)<sup>3)</sup>, 軟口蓋心臓顔貌症候群(velo-cardio-facial syndrome: VCFS)<sup>4)</sup>などは共通の表現型を持ち, その大部分は染色体22q11.2の半接合体部分欠失によることが判明している<sup>5-7)</sup>。欠失領域には30以上の遺伝子座が存在し, 多彩な症状を引き起こすとされている。これらの遺伝子の一つである*TBX1*は, ノックアウトマウスによる実験で本症候群の主症状の疾患遺伝子であることが報告されたが<sup>8)</sup>, ヒトにおいては多くの試みにもかかわらず確認されていなかった<sup>8-10)</sup>。しかし, ごく最近になって八木らにより, ヒトにおける主症状の疾患遺伝子が*TBX1*であることが確認された<sup>11)</sup>。

臨床症候としては全例に両眼離開, 眼裂狭小, 小さい口, 鼻根部扁平を特徴とした円錐動脈幹異常顔貌(conotruncal anomaly face: CAF)を認め, 口蓋裂や鼻咽腔閉鎖不全による鼻声, 心血管奇形, 胸腺低形成または無形成, 低カルシウム血症などの主症状を呈する。心血管奇形は, CAFSではファロー四徴症が多く, 肺動脈閉鎖(主要大動脈肺動脈側副血管を伴う), 右側大動脈弓, 鎖骨下動脈起始異常を伴うことが特徴的であり, ついで心室中隔欠損となる。DGSでは大動脈弓離断(B型)が最も多く, ファロー四徴症, 心室中隔欠損, 総動脈幹遺残と続く。その他, 学習障害, 統合失調症, 脳萎縮, 白内障, 腎形成不全, 鎖肛, 鼠径ヘルニア, 尿道下裂, 脊柱側弯, 尖足, 細い手指, 小人症, 汎血球減少, 血小板減少などの多様な症状が認められる<sup>12-16)</sup>。

東京女子医科大学循環器小児科では1998年から22q11.2欠失症候群の病態を解明し, 遺伝子欠失により生じる多様な表現型の発症予防, 診断, 治療を目的とした包括的遺伝子医療プロジェクトが実施されている。このプロジェクトでは, 遺伝外来にて欠失遺伝子領域の範囲を調べ, 症状の経過観察を行うとともに, 1週間の入院期間中に, 包括的な精密検査を行う( Table 1)。これらの検査結果をもとに, 関連する各診療科, 医療社会福祉科, 音楽教師などの専門家が評価を行い, 総合的に検討した後に患者や家族への説明や指導を行うことで, 治療や合併症の予防, 保育教育, カウンセリングに役立てている。

Table 1 Examinations performed in holistic molecular genetic (HMG) medicine

Examinations	
Cardiovascular system	Endocrine/metabolism
MRI/MRA	Oral glucose tolerance test
UCG	Hormone assay
Ultrasonic vasculometry	Immunology/hematology
24 hr BP, Holter ECG	Platelet count and function
Neuropsychology	T-cell count
IQ test	Osteo-muscular system
Visual recognition test	Oral surgery
Central nervous system	Hearing music sense
MRI/MRA	Rhythmic sense
SPECT	Music dictation
Volume study	
Sensory system	
Visual acuity	
Funduscopy	
Audiometry	
Gravicorder	

## 対象と方法

## 1. 対象

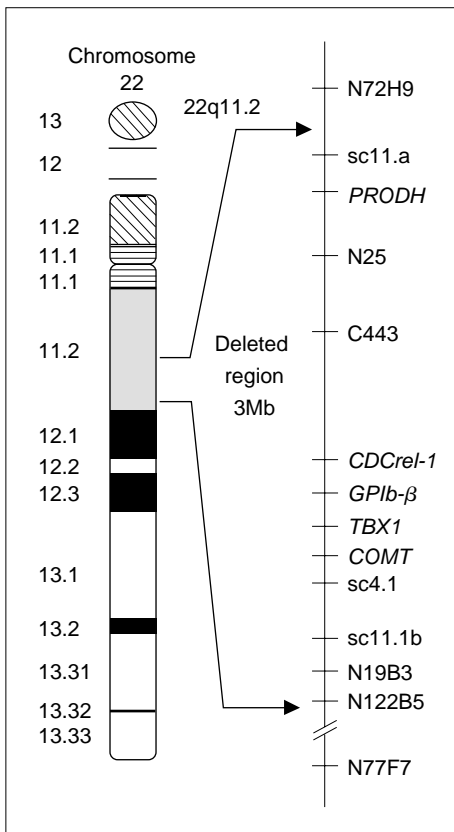
蛍光*in situ*ハイブリダイゼーション(FISH)法で染色体22q11.2半接合体部分欠失が確認された17例(男8例・女9例, 3~37歳, 平均16歳)を対象とした。このうち15例がCAFS, 2例がCAFを呈し胸腺欠損を伴うDGSと診断された。17例の欠失領域に関しては図に示し(Fig. 1), 臨床的特徴(表現型)は表にまとめた( Table 2)。

## 2. 方法

遺伝外来にて, 包括的遺伝子医療プロジェクト精査希望の患者および親権者へ検査内容について説明した後, 1週間の入院期間中に, 可能な範囲において循環器学的検査や心理知能検査, 脂質検査, 代謝検査, 免疫学的検査を含む包括的な検査を行った。また入院前と退院後においても, 遺伝外来と他科との連携のもとに経過観察を行った。

## 1 知能検査

精神遅滞の評価は, 就学前の児に対しては'87TKビネー式知能検査, 言語発達遅延が認められた1例に対しては大脳式知能検査, 学童以上に対してはWechsler法を施行した。知能指数(IQ)の分類は, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition(DSM-IV)とWechsler分類を参考にし, IQ20~35を重度精神遅滞と



Type	Deletion size	Probes							Current study N=17 (%)	Matsuoka et al. N=162 (%)	
		N72-H9	sc11.1a	N25	C443	sc4.1	sc11.1b	N19-B3			N122-B5
A	1 3Mb									16 (94)	148 (91)
	2 2.5Mb										2 (1)
B	1 2.5Mb									1 (6)	4 (2)
	2 2Mb										1 (1)
C	2Mb										7 (4)

A | B

Fig. 1 Markers and deletion size in chromosome 22q11.2.

- A N72H9 (D22S181), sc11.1a, N25 (D22S75), C443 (D22S941), sc4.1 (D22S134), sc11.1b (D22S139), N19B3 (D22S264), N122B5 (D22S934), and N77F7 (D22S939) are probes for fluorescence *in-situ* hybridization (FISH).<sup>8)</sup> PROD, CDCrel-1, GPIb-β, TBX1, and COMT are revealed in the map.
- B The deletion type was classified into 3 groups according to telomeric deletion breakpoints. The frequency was similar to previous data.<sup>9)</sup>

し、36～50を中等度、51～69を軽度、70～79を境界域、80～89を普通の下、90～109を普通、110～119を普通の上として分類した。また、検査施行困難で数値化できない症例に関しては、DSM-IV基準の記載症状をもとに、精神遅滞の評価とIQレベルを推定した。年齢とIQとの相関は回帰分析により検討し、 $p < 0.05$ を相関ありとした。

## 2) 血液検査

一般生化学検査、末梢血液検査、副甲状腺機能検査のほかに以下の検査を施行した。

### 糖代謝検査

経口ブドウ糖負荷試験 (OGTT) は、6例に対し行った。体重1kgあたり1.75g (最大75g) のブドウ糖の経口投与を行い、0, 30, 60, 90, 120分後の血糖とインスリン濃度を測定し、homeostasis model assessment insulin resistance (HOMA-R) を算出した。またHbA<sub>1c</sub>、fructosamine、1,5-anhydroglucitol (1,5-AG) も同時に測定した。

### 酸化LDLと脂質

脂質検査、酸化LDL検査は、早朝空腹時採血により行った。酸化LDL測定は、協和メデックス社の酸化

LDL測定システム、もしくは主要な酸化LDLの一つであるmalondialdehyde-modified LDL (MDA-LDL) を測定する大日本製薬株式会社のキットを用いて行った。

### 免疫学的検査

汎T細胞を表すCD<sup>2+</sup>細胞を測定し、phytohemagglutinin (PHA) によるリンパ球幼若化反応を測定した。T細胞数とPHAリンパ球幼若化反応の実測値をおのこの理想値で割り、掛け合わせたものを総免疫力として使用した<sup>17)</sup>。T細胞数の理想値は18～70歳を2,500/ $\mu$ lとし<sup>17)</sup>、年齢別の基準値<sup>18)</sup>に応じ1～6歳を4,400/ $\mu$ l、7～17歳を2,950/ $\mu$ lとした。PHAリンパ球幼若化反応は250cpmを理想値とした<sup>17)</sup>。総免疫力は50%以下を総免疫力の低下とした。また採血は感染徴候を認めないことを確認したうえで施行した。総免疫力と年齢との相関の有無は回帰分析によって検討し、 $p < 0.05$ を相関ありとした。

### 血小板数

血小板数については、 $15 \times 10^4$ / $\mu$ l以下を血小板減少とした。血小板数は感染、外科的侵襲などにより変化を来しやすいため、周術期ではなく、かつ採血時に感染徴候がないことを確認した。プロジェクト入

院前後6カ月間で採血したデータから平均値を求め検討した。入院中に採血できなかった場合は、外来にて感染徴候がないことを確認し、血小板数測定を行った。著者ら<sup>15, 16)</sup>は統合失調症患者において、発症前に、血小板減少を認めたことを報告しており、登校拒否や精神不安を訴える患者は中学生以降に多く認められたことより、中学生以降(13歳以上)の患者の血小板数と13歳未満の患者の値をStudent t-testを用いて比較検討した。さらに年齢と血小板数との相関の有無を回帰分析により検討した。p<0.05で有意差ありとした。

血液検査の基準値は年齢に応じた参考値を用い、小児参考値がない場合には成人基準値を参考値とした。

## 結 果

### 1. 知能検査

知能検査はWechsler法(15例)、TKビネー式(1例)と大脇式(1例)によって、評価を行った。17例中3例に統合失調症を認め、全員投薬を受けていた(Table 3)。IQは<40~110、平均は64であり(Table 3)、ほとんどの症例に社会生活への適応困難を認めた。年齢別による知能検査の検討では、年齢とIQとの相関は示されず、個人差が認められた(Fig. 2)。普通域以上は4例(24%)に認め、境界域は2例(12%)、69以下の精神遅滞は11例(65%)であり、IQ45以下の5例中3例に統合失調症を認めた(Table 3)。

社会的に自立していた15歳以上の症例が3例認められた(症例11, 14, 15)。症例11は境界域の精神遅滞(IQ:70)であり、小中学校は普通学級へ進学し、専門学校卒業後、家業の手伝いを行い、結婚し専業主婦となった(Table 3)。症例14ではIQが普通域(IQ:108)であり、2003年4月より大学へ進学した。症例15(IQ:102)は大学を卒業し、身障者枠で企業へ就職した。3例とも、周囲への過剰適応や過緊張を認めるため、遺伝外来にてカウンセリングを行い、精神面や生活面での経過観察を行っている。

### 2. 血液検査

#### 1) 糖代謝

経口糖負荷試験では、6例中1例(17%)が境界型で、残りは正常型であった(Table 4)。同時に算出したHOMA-Rは、4例(67%)で上昇しており、インスリン抵抗性を有していると考えられた。過去2週間の血糖の状態を表すfructosamineを10例で測定し、6例(60%)に上昇を認めた。HbA<sub>1c</sub>は12例で検査し、2例(17%)に上昇を認め

Table 2 Valuable phenotypes in del 22q11.2 syndrome

Phenotype	Frequency (%)
< Typical phenotypes >	
Conotruncal anomaly face (CAF)	17/17 (100)
Cardiovascular anomaly	16/17 (94)
Immunsufficiency	10/15 (67)
Hypoparathyroidism	3/17 (18)
Nasal voice	17/17 (100)
Cleft palate	2/17 (11)
< Mental and neurological disorders >	
Schizophrenia	3/17 (18)
Cavum septi pellucidi	3/12 (25)
Hearing loss	9/14 (64)
Convulsion	2/17 (11)
Brain atrophy	2/12 (17)
Cerebrovascular anomalies	1/12 (8)
Congenital cataract	1/17 (6)
Dislocation of eye position	1/17 (6)
Corneal staphyloma	1/17 (6)
Anosmia	1/17 (6)
< Infection >	
High susceptibility to infection (more than ten infections per year)	12/15 (80)
Otitis media	6/14 (43)
Brain abscess	1/17 (6)
< Osteodysplasia >	
Vertebral anomalies	4/14 (29)
Scoliosis	4/14 (29)
Hyoid hypoplasia	2/17
High arched palate	1/17 (6)
Scapular dysplasia	1/17 (6)
Pes planovalgus	1/17 (6)
Hallux valgus	1/17 (6)
Ear lobe anomaly	2/17 (11)
< Hemopathy >	
Thrombocytopenia	8/17 (47)
Anemia	6/17 (35)
< Others >	
Hyperuricemia	3/16 (19)
Hemangioma of the liver	1/17 (6)

た。リアルタイムの血糖を反映する1,5-AG検査は9例に施行し、全例基準値内であった(Table 4)。

#### 2) 酸化LDL

脂質検査は16例で行った。LDLと総cholesterol、中性脂肪は各1例(6%)に上昇を認めた(Table 4)。動脈硬化と深く関連している酸化LDL値は11例(69%)で高値を

Table 3 Neuropsychotic characteristics

Case	Age at hospitalization (yr)	Sex	Schizophrenia	IQ	DSM-IV classification	Educational background			Platelet (average) ( $\times 10^4/\mu\text{l}$ )	CD2 <sup>+</sup> Tcell ( $\mu\text{l}$ )	PHA SI (cpm)	Immunological competence (%)
						Elementary school	Junior high school	Others				
1	8	F	-	73	borderline	regular school			19	1,252	317	54
2	37	F	+	43	moderate	regular school	special school	housework	20.7	1,879	391	118
3	17	F	-	57	mild	unknown	special school		13.6	727	251	25
4	11	M	-	42	moderate	special school			21.8	1,919	286	74
5	18	F	-	48	moderate	regular school	regular school		14.4	972	288	45
6	13	F	-	60	mild	regular school	transferred to special school	regular high school	20.8	1,926	176	46
7	8	M	-	54	mild	regular school	from regular school		26.4	1,191	238	38
8	22	F	+	<40	moderate	regular school	regular school	vocational school, part-time job	15.6	1,016	254	41
9	6	M	-	49	moderate	regular school			18.6	2,874	139	36
10	21	M	-	40	moderate	unknown			11.7	1,692	133	36
11	29	F	-	70	borderline	regular school	regular school	vocational school, housekeeping	13	943	32	5
12	14	M	-	60	mild	regular school	transferred to special school		11.7	1,007	72	10
13	17	M	+	<40	moderate	regular school	regular school	transferred to special school hospitalization)	13.1 (after hospitalization)	N.D.	N.D.	N.D.
14	17	M	-	108	average	regular school	regular school	regular high school, university from 2003	12.8	1,057	106	15
15	27	F	-	102	average	regular school	regular school	university, office worker	12.7	1,911	240	73
16	3	M	-	89	dull normal			kindergarten	22.7	1,785	104	17
17	3	F	-	110	bright normal			kindergarten	28.7	N.D.	N.D.	N.D.

IQ: intelligence quotient, DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th edition), PHA SI: phytohemagglutinin, N.D.: not detected

Table 4 Patient characteristics

Case	Age at hospitalization (yr)	Sex	Gestational age (w: week, d: day)	Birth weight (g)	Diagnosis	Type of deletion	Deletion size (Mb)	CVD	NYHA	CAF	Nasal voice	Ca iPTH (mg/dl)	OGTT	HOMA-R	HbA1c (%)	Fructosamine (μmol/l)	1,5-AG (μg/ml)	Chol (mg/dl)	TG (mg/dl)	LDL (mg/dl)	LDL (mg/dl)	LDL (mg/dl)	LDL (mg/dl)	Other phenotypes
1	8	F	2,700	2,700	CAFS	A	3	TOF-AVSD (post ICR), RAA	I	+	+	9.1	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	171	81	440	\$9.6	\$6.3	cleft palate, ear malformation	
2	37	F	3,130	3,130	CAFS	A	3	cardiovascular anomaly (-)	I	+	+	7.7	N.D.	N.D.	6.1 (39yr)	N.D.	N.D.	195	114	608	\$6.3	\$6.3	scoliosis	
3	17	F	3,130	3,130	CAFS	A	3	TOF (post UF, ICR inoperable), PA, MAPCA, RAA	III	+	+	8.5	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	200	84	530	\$6.4	\$6.4	submucosal cleft palate, high arched palate, hyoid hypoplasia, pes planovalgus	
4	11	M	3,120	3,120	CAFS	A	3	TOF, PA, MAPCA (post Rastelli), PFO, ARSA	II	+	+	9.2	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	161	78	309	\$6.5	\$6.5	corneal staphyloma	
5	18	F	3,000	3,000	CAFS	B	2	vascular ring (RAA, ALSA), VSD (peri-membranous), HAA	I	+	+	8.5	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	153	72	282	\$12.4	\$12.4	hyoid hypoplasia, hypoparathyroidism, strabismus	
6	13	F	2,600	2,600	CAFS	A	3	TOF, PFO (post ICR), RAA, ALSA	I	+	+	#8.4	<5 (14-yr) type (14-yr)	1	5.6 (15yr)	297 (15yr)	25.3 (15yr)	194	63	404	\$7.8	\$7.8	hypoparathyroidism, strabismus	
7	8	M	3,130	3,130	DGS	A	3	TOF (inoperable), PA, MAPCA, PFO	I	+	+	8.4	29 (9yr)	N.D.	5.6 (9yr)	298 (9yr)	N.D.	124	77	323	\$15.6	\$15.6	hypoparathyroidism, strabismus, ear malformation	
8	22	F	2,125	2,125	CAFS	A	3	RAA, ALSA	I	+	+	8.4	19 (19yr)	N.D.	5.3 (23yr)	267 (23yr)	23.9 (23yr)	208	119	404	\$13.6	\$13.6	cleft palate	
9	6	M	2,590	2,590	CAFS	A	3	HAA, ARSA	I	+	+	9.3	10 (7yr)	N.D.	5.4 (7yr)	288 (7yr)	36.7 (7yr)	143	62	373	\$16.7	\$16.7	hemangioma of the liver	
10	21	M	2,760	2,760	CAFS	A	3	TOF-ASD(II) (post ICR)	I	+	+	8.9	19	normal	1.21 (22yr)	344 (22yr)	26.3 (22yr)	123	105	322	\$20.5	\$20.5	scoliosis, hallux valgus, scapular dysplasia, soft palate incompetence	
11	29	F	3,420	3,420	CAFS	A	3	vascular ring (RAA, ALSA), aberrant brachiocephalic a., VSD (peri-membranous)	I	+	+	8.9	30	normal	2.4 (30yr)	300 (30yr)	23.6 (30yr)	185	73	394	\$14.9	\$14.9	hypoparathyroidism, soft palate incompetence	
12	14	M	3,200	3,200	CAFS	A	3	DORV (doubly committed VSD: post ICR)	I	+	+	#9.3	12	normal	3.8 (18yr)	309 (18yr)	25.6 (18yr)	111	88	203	*35.9	*35.9	hypoparathyroidism, soft palate incompetence	
13	17	M	3,200	3,200	CAFS	A	3	VSD (peri-membranous type, post ICR), PFO	I	+	+	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	184 (18yr)	75 (18yr)	N.D.	N.D.	N.D.	scoliosis, anosmia	
14	17	M	2,780	2,780	CAFS	A	3	TOF (inoperable), PA, MAPCA, RAA, ALSA	III	+	+	9.1	13	normal	2.7 (30yr)	309 (30yr)	25.6 (30yr)	145	111	369	*91.8	*91.8	soft palate incompetence	
15	27	F	2,500	2,500	CAFS	A	3	TOF (post ICR), PLSVC, PFO	I	+	+	8.4	29	normal	0.8 (30yr)	329 (30yr)	30.8 (30yr)	153	70	366	*74.9	*74.9	scoliosis, cataract	
16	3	M	2,800	2,800	CAFS	A	3	VSD, LPA stenosis (TOF type III: post ICR), RAA, ALSA	I	+	+	9	17	N.D.	5 (282)	282 (282)	26 (282)	183	108	476	*94.5	*94.5	hypoparathyroidism	
17	3	F	2,844	2,844	DGS	A	3	IAA (type B), VSD, PFO (post ICR), RAA	I	+	+	9.5	N.D.	N.D.	4.5 (473)	281 (473)	35.8 (473)	194	48	473	*71.2	*71.2	soft palate incompetence	

CVD: cardiovascular disease, i PTH: intact parathyroid hormone, OGTT: oral glucose tolerance test, HOMA-R: homeostasis model assessment insulin resistance, 1,5-AG: 1,5-anhydroglucitol, chol: cholesterol, TG: triglyceride, LDL: low density lipoprotein, ox LDL: oxidized LDL, MDA-LDL: malondialdehyde-modified LDL, NYHA: New York Heart Association Classification, CAF: conotruncal anomaly face, MR: mental retardation, CAFS: conotruncal anomaly face syndrome, TOF: tetralogy of Fallot, AVSD: atrioventricular septal defects, ICR: intra cardiac repair, RAA: right aortic arch, N.D.: not detected, PA: pulmonary valve atresia, MAPCA: major aorto-pulmonary collateral artery, PFO: patent foramen ovale, ARSA: aberrant right subclavian artery, ALSA: aberrant left subclavian artery, HAA: high aortic arch, DGS: DiGeorge syndrome, ASD: atrial septal defect, DORV: double-outlet right ventricle, PLSVC: persistent left superior vena cava, LPA: left pulmonary artery atresia, IAA: interruption of aortic arch #: Taking alfalcidol, \$: examined by Kyowa Medex Co., \*: examined by Dainippon Pharmaceutical Co., : increase in data level, : decrease in data level

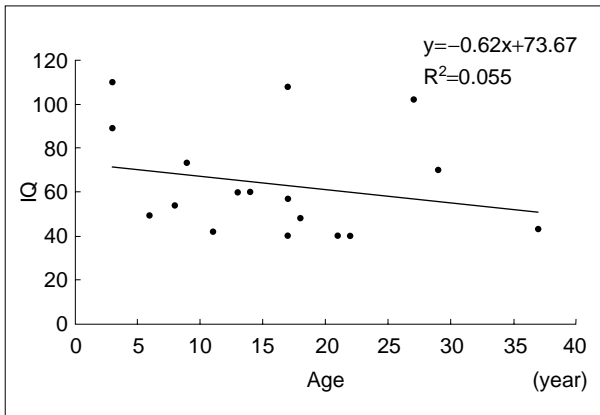


Fig. 2 Correlation between IQ and age.

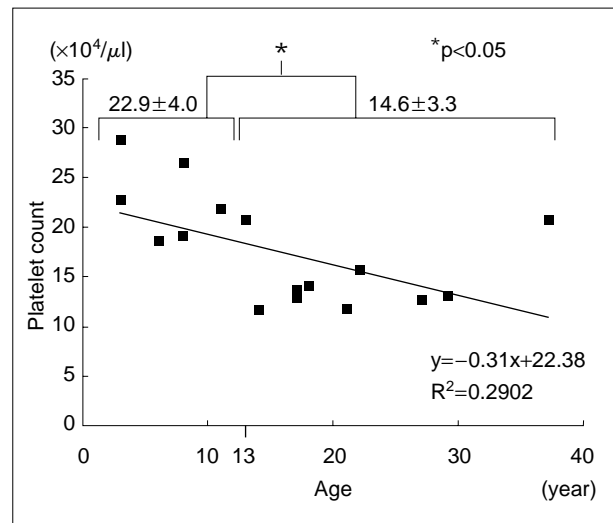


Fig. 3 Correlation between platelet count and age.

示した。

### 3)免疫学的検査

CD<sup>2+</sup>T細胞数は15例中9例(60%)で年齢下限値より低値を示していた(Table 3)。PHA幼若化反応の低下は3例(20%)に認められた(Table 3)。総免疫力低下は15例中11例(73%)に認められた(Table 3)。症例2は向精神薬を投薬されていた統合失調症の患者であり、総免疫力は理想値より高い値を示した。

### 4)血小板減少

17例全例で検査した(Table 3)。症例7, 13では採血は1回のみ、他の症例では複数回行った。症例13はプロジェクト精査入院時に採血できず、退院1年後に採血した。血小板減少( $< 15 \times 10^4/\mu\text{l}$ )は17例中8例(47%)に認め、血小板数の平均は( $17.5 \pm 5.3$ ) $\times 10^4/\mu\text{l}$ であった(Table 3)。回帰分析では年齢と血小板数との間に負の相関を認めた(Fig. 3)。13歳未満の6例[平均:( $22.9 \pm 4.0$ ) $\times 10^4/\mu\text{l}$ ]と13歳以上の11例[平均:( $14.6 \pm 3.3$ ) $\times 10^4/\mu\text{l}$ ]を比較すると、13歳以上の群で有意に( $p < 0.05$ )血小板数が低下していた(Fig. 3)。

### 5)血小板減少、総免疫力と精神神経疾患との関連性

血小板数と総免疫力が同時に低下していたのは症例3, 5, 10, 11, 12, 14であり(40%)、全例が13歳から20歳代であった(Table 3, Fig. 4)。これらの患者すべては社会的不適応を認め、精神的ストレスを抱えていた。

統合失調症は3例に認められた(Table 3)。このうち症例13は血小板減少を認め、症例8は統合失調症の発症時に血小板減少を認めた。また、症例8では血小板数と総免疫力が統合失調症の発症に先行して低下しており、経過中に総免疫力の一時的な低下を示したが、症状の軽減とともに血小板数と総免疫力が改善傾向にあった(Fig. 5)。

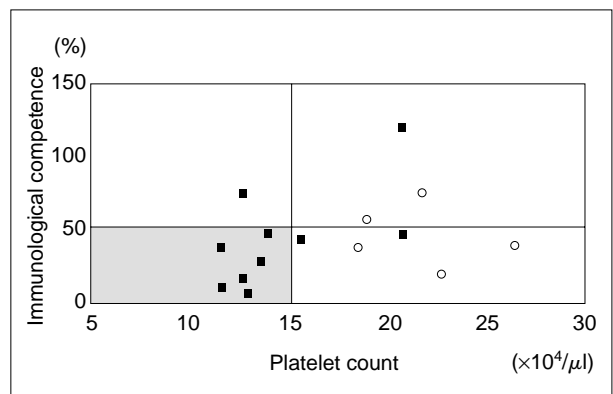


Fig. 4 Relation between platelet count and immunological competence.

All the patients with thrombocytopenia and low immunity had some mental problems. They were all more than 12 years old. The grey area indicates ranges of thrombocytopenia and low immunity.

■ : <math>< 13</math> years old, ○ : 13 years old

## 考 察

22q11.2欠失症候群は、その多様な表現型のために循環器小児科や形成外科など複数の科で診療される必要がある。われわれは、遺伝子型と表現型に関連する他科と連携し、チーム医療により総合的に疾患に取り組む、包括的遺伝子医療を実施している。今回、包括的遺伝子医療により管理された症例17例に対し、遺伝子、代謝、免疫、精神心理面の分析検討を行った。

### 1. 社会生活への適応性と知能指数との関連性

本症候群には精神遅滞を伴うことが知られている<sup>19)</sup>。

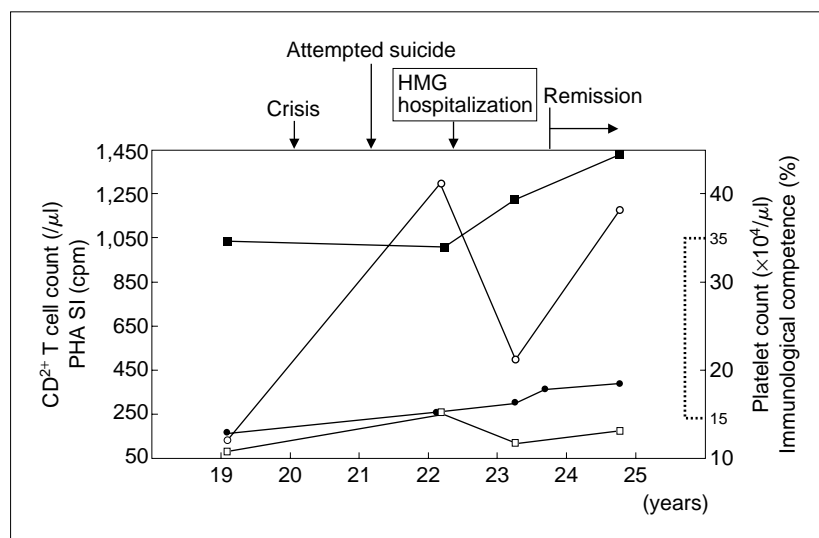


Fig. 5 Clinical course of case 8.

○: immunological competence (%), □: platelet count [ $\times 10^4/\mu\text{l}$ ], ●: PHA SI (cpm), ○: CD<sup>2+</sup> T cell count ( $\mu\text{l}$ ), Immunological competence (%): CD<sup>2+</sup> T cell ( $\mu\text{l}$ )/ideal value of CD<sup>2+</sup> T cell (2,500/ $\mu\text{l}$ ) $\times$ PHA SI (cpm)/ideal value of PHA SI (250 cpm) $\times$ 100. When immunological competence is over 50%, it is defined as normal. The dotted line indicates the normative data of the platelet count.

今回対象となった17症例の平均IQは64であり、ほとんどが社会生活に適應困難であった。一方、社会的に自立した生活を送っていた3症例の共通点としては、個々に適切な進路へ進んでいたことが考えられる。包括的遺伝子医療では患者全員に医療社会福祉科で相談を受けるよう勧め、家族参加のカウンセリングを行う。進学に関しては、IQや個々の特質に合わせ、養護学校や病弱養護学校等の適切な進路を考える。すなわち、IQが70以上であれば、専門学校や大学への進学も考慮し、IQが70未満の症例に対しては、社会生活に少しずつ順応できるよう家事手伝いや、社会福祉施設への通所を勧め、定期的にカウンセリングや採血を行い経過観察している。

## 2. 統合失調症と知能指数に関する検討

IQ45以下の5例中3例に統合失調症を認めた。3例中2例は普通学級に通っており、発症前のIQは境界域以上である可能性が考えられた。また、この3例は統合失調症に対する投薬を知能検査時に受けており集中力低下を認めたため、本来のIQが反映されていないことが考えられた。

## 3. 代謝異常と動脈硬化因子の検討

### 1) 糖代謝異常との関連性

今回経口糖負荷試験を6例に行い、境界型耐糖能異

常を1例(17%)に(Table 4)、HOMA-Rの上昇を4例(67%)に認めた。またfructosamineを10例で測定し、6例(60%)で上昇していた。1,5-AGの低下は認めず、HbA<sub>1c</sub>の上昇は2例(17%)に認めた。採血時の血糖を反映する1,5-AGが基準内で、過去2週間の血糖を反映するfructosamineが上昇した成因は不明であるが、本症候群の患者において、インスリン抵抗性を含む糖代謝異常が存在する可能性が考えられた。Fraylingら<sup>21)</sup>は若年発症の2型糖尿病家系の連鎖解析により疾患遺伝子と22q11領域との関連性を示唆している。責任遺伝子やその機序についてはいまだ不明であり、今後、22q11.2欠失症候群における糖代謝異常に関連する遺伝子の特定が望まれる。

### 2) 脂質代謝異常との関連性

動脈硬化は大量のcholesterol esterを蓄積した泡沫細胞が血管内皮下に局所的に集まることで、血管平滑筋細胞の内膜への遊走と増殖、細胞外基質の産生と蓄積を促進し、脂質コアと線維性皮膜からなる病変へと進展する。酸化LDLは、マクロファージに取り込まれやすく、マクロファージの泡沫細胞形成に促進的に作用するため、動脈硬化と深く関連するとされている。本研究では、酸化LDLの上昇が16例中11例(69%)で認められた(Table 4)。酸化LDLとインスリン抵抗性は動脈硬化発症のマルチブルリスクファクターである。酸化LDL以外の脂質の検討では、酸化LDL上昇例にはLDLの上



昇は認めず，中性脂肪と総cholesterolの上昇を各1例に認め，酸化LDLのみが高値を示すことが判明した．酸化LDLは，炎症・免疫反応により生じる酸化ストレスや高脂血症により増加する．酸化LDLは血漿中では半減期が短く，ラットにおいては10分以内に95%以上の酸化LDLが血漿中から消失し<sup>22)</sup>，主に肝臓へ移行し，スカベンジャー受容体を発現した肝Kupffer細胞に取り込まれる<sup>23)</sup>．また，血中酸化LDL濃度と逆相関を示す抗酸化自己抗体濃度<sup>24)</sup>や，酸化LDLの酸化脂質骨格の一つである酸化phosphatidylcholineを消去するlecithin cholesterol acyltransferase(LCAT)<sup>25)</sup>などの血漿酵素が，酸化LDLのクリアランスに作用することが報告されている．この増加因子とクリアランス因子とのバランスが，酸化LDL量の制御に重要である<sup>26)</sup>．22q11.2欠失症候群における酸化LDL上昇の原因は不明であり，今後の検討を要する．

#### 4. 精神疾患発症前後の血小板数と総免疫力の動向

22q11.2欠失症候群の欠失領域に存在するcatechol-O-methyl-transferase(COMT)遺伝子<sup>27)</sup>とproline dehydrogenase(PRODH)遺伝子<sup>28)</sup>は，統合失調症の疾患候補遺伝子とされている．従来より本症候群は精神疾患への罹患率が高いことが知られている<sup>29, 30)</sup>．Pulverら<sup>31)</sup>は，一般人口では統合失調症の発症率が1%であるのに対し，22q11.2欠失症候群患者では29%と高率に認められ，思春期後半や青年期に発症しやすいと報告している．また，22q11.2欠失症候群の精神疾患発症に先行して血小板減少を認めた症例が報告されている<sup>15, 16)</sup>．22q11.2欠失領域に存在する血小板膜糖蛋白遺伝子*GPIb-β*は，易出血症状を示すBernard-Soulier症候群(BSS)の疾患遺伝子であり，BSSは血小板減少と血小板機能低下を来す常染色体劣性遺伝形式をとる先天性疾患である<sup>32, 33)</sup>．著者ら<sup>15, 16)</sup>は22q11.2欠失症候群とチアノーゼ性心疾患対照群との比較において，22q11.2欠失症候群で有意に血小板数と血小板機能の低下を認め，対立遺伝子に*GPIb-β*の異常がみられなかったことより，本症候群の血小板異常は*GPIb-β*の半接合体部分欠失に起因する可能性があるとして報告した．*GPIb-β*は5'上流に近接する*CDCrel-1*と連続して転写・翻訳される<sup>34)</sup>．*CDCrel-1*がコードするセプチン蛋白は神経細胞に発現し，神経伝達物質の分泌調整を行っている<sup>35)</sup>．Todaら<sup>36)</sup>はラットの実験により，infant型では*CDCrel-1*のみでセプチン蛋白の発現がみられるが，adult型では*GPIb-β*と*CDCrel-1*が連続して翻訳された形で発現することを報告している．精神疾患と*GPIb-β*および*CDCrel-1*との関連についての報告はない．しかし，22q11.2欠失症候群で血小板減少と統合

失調症の発症に関連が認められることから，*GPIb-β*，*CDCrel-1*と本症候群の精神症状との関連性が示唆され興味深い．

22q11.2欠失症候群は胸腺低形成，無形成により生じる細胞性免疫異常を合併する．血小板減少を示す7例中6例(86%)に総免疫力低下を認め(Table 3, Fig. 4)，全例が13歳以上であり，精神的ストレスを抱えていた．症例8では統合失調症発症前に血小板数と総免疫力の低下を認めたが，精神症状の軽減とともにこれらの検査成績が改善傾向となった．統合失調症の急性増悪期にナチュラルキラー細胞の活性が低下し，治療により正常化することが知られており<sup>37)</sup>，22q11.2欠失症候群において，血小板減少を伴う総免疫力の低下が，精神疾患発症のリスクファクターとなりうる可能性が考えられた．T細胞は胸腺において分化成熟し，末梢リンパ節で増殖する．T細胞は主に胸腺で形成されるが，胸腺以外にも肝，脾，腸管などのリンパ節組織でT細胞は分化・成熟する<sup>38)</sup>．CollardらはDGSにおいて，生直後にT細胞が認められなかったが，生後5カ月間にT細胞が増加し，胸腺外増殖が考えられた症例を報告している<sup>39)</sup>．胸腺外T細胞は腸管では上皮細胞に接触し，実質内で分化し，肝においては肝実質細胞と接触し実質内で分化している<sup>40)</sup>．したがって，肝機能や表在リンパ節組織を有する腸管内の環境が胸腺外免疫系に影響することが推測され，われわれは，肝機能や消化管機能の改善を考慮した食事指導が，胸腺形成異常により免疫機能の低下した本症候群の患者において重要であると考えている．われわれの外來では患者の食事内容を確認し，脂質や動物性蛋白を控えた和食中心の食事指導を行い，抗酸化作用のある食物(野菜，大豆食品)を積極的に勧めている．

#### まとめ

包括的遺伝子医療を実施した22q11.2欠失症候群17例について，染色体および，さまざまな表現型に対する検査を行い，新たな表現型を検出し，その発症予防について検討した．

1) IQの平均値は64であった．社会的に自立した症例を3例認め，カウンセリングを含めた医療サポートがあれば，IQが境界域以上の患者が専門学校・大学へ進学することも可能であると考えられた．

2) 糖代謝検査の結果，HOMA-Rとfructosamineが高値を示した．動脈硬化と深く関連する酸化LDLも上昇していた．本症候群が糖代謝異常や脂質代謝異常に関連する可能性が考えられ，糖尿病や動脈硬化への進展の危険性について今後の研究が必要と考えられた．

3) 血小板数が年齢とともに低下する傾向が認められ、血小板減少が13歳以上の症例で有意に多かった。

4) 総免疫力の低下を73%に認めた。総免疫力の低下に血小板減少を伴った症例すべてにおいて、社会的不適応や精神的ストレスを認めた。

5) 統合失調症を発症した症例において、発症に先行して総免疫力の低下と血小板減少を認めた。精神症状の軽減とともにこれらも改善傾向を認め、総免疫力と血小板数が、精神疾患に関連する可能性があることが考えられた。

#### 謝 辞

稿を終えるにあたり、本研究にご協力いただいた東京女子医科大学神経精神科岩井一正博士、日本心臓血圧研究所の今村伸一郎博士、古谷喜幸博士、木村美佐氏、古谷道子氏に深く感謝いたします。

#### 【参考文献】

- 1) J Burn, DI Wilson, I Cross, et al: The clinical significance of 22q11 deletion, in Clark EB, Harkwald RR, Takao A (eds): Development mechanisms of heart disease. New York, Futura, 1995, pp559-567
- 2) DiGeorge AM: Discussion on a new concept of the cellular basis of immunity [abstract]. J Pediatr 1965; 67: 907-908
- 3) Takao A, Ando M, Cho K, et al: Etiologic categorization of common congenital heart disease, in Van Praagh R, Takao A (eds): Etiology and morphogenesis of congenital heart disease. New York, Futura, 1980, pp253-269
- 4) Shprintzen RJ, Goldberg RB, Lewin ML, et al: A new syndrome involving cleft palate, cardiac anomalies, typical facies and learning disabilities: Velo-cardio-facial syndrome. Cleft Palate J 1978; 5: 56-62
- 5) de la Chapelle A, Herva R, Koivisto M, et al: A deletion in chromosome 22 can cause DiGeorge syndrome. Hum Genet 1981; 57: 253-256
- 6) Scambler PJ, Kelly D, Lindsay E, et al: Velo-cardio-facial syndrome associated with chromosome 22 deletions encompassing the DiGeorge locus. Lancet 1992; 339: 1138-1139
- 7) Burn J, Takao A, Wilson D, et al: Conotruncal anomaly face syndrome is associated with a deletion within chromosome 22q11. J Med Genet 1993; 30: 822-824
- 8) Lindsay EA, Vitelli F, Su H, et al: Tbx1 haploinsufficiency in the DiGeorge syndrome region causes aortic arch defects in mice. Nature 2001; 410: 97-101
- 9) Gong W, Gottlieb S, Collins J, et al: Mutation analysis of TBX1 in non-deleted patients with features of DGS/VCFS or isolated cardiovascular defects. J Med Genet 2001 Dec; 38: E45
- 10) Conti E, Grifone N, Sarkozy A, et al: DiGeorge subtypes of nonsyndromic conotruncal defects: Evidence against a major role of TBX1 gene. Eur J Hum Genet 2003; 11: 349-351
- 11) Yagi H, Furutani Y, Hamada H, et al: Role of TBX1 in human del22q11.2 syndrome. Lancet 2003; 362: 1366-1373
- 12) Matsuoka R, Kimura M, Scambler PJ, et al: Molecular and clinical study of 183 patients with conotruncal anomaly face syndrome. Hum Genet 1998; 103: 70-80
- 13) Goldberg R, Motzkin B, Marion R, et al: Velo-cardio-facial syndrome: A review of 120 patients. Am J Med Genet 1993; 45: 313-319
- 14) Ryan AK, Goodship JA, Wilson DI, et al: Spectrum of clinical features associated with interstitial chromosome 22q11 deletions: A European collaborative study. J Med Genet 1997; 34: 798-804
- 15) 小坂和輝, 松岡瑠美子, 加藤太一, ほか: 22q11.2欠失症候群と血小板減少およびその機能異常. 東京女医大誌 2001; 71: 16-28
- 16) Kato T, Kosaka K, Kimura M, et al: Thrombocytopenia in patients with 22q11.2 deletion syndrome and its association with glycoprotein I $\beta$ . Genet Med 2003; 5: 113-119
- 17) 松岡瑠美子: 「22q11.2欠失を伴う先天性心疾患児における免疫能の検討」の重要性. 日小循誌 2002; 18: 9-12
- 18) Hannet I, Erkeller-Yuksel F, Lydyard P, et al: Developmental and maturational changes in human blood lymphocyte subpopulations. Immunol Today 1992; 13: 215, 218
- 19) Scambler PJ: The 22q11 deletion syndromes. Hum Mol Genet 2000; 9: 2421-2426
- 20) Jones P, Rodgers B, Murray R, et al: Child development risk factors for adult schizophrenia in the British 1946 birth cohort. Lancet 1994; 344: 1398-1402
- 21) Frayling TM, Wiltshire S, Hitman GA, et al: Young-onset type 2 diabetes families are the major contributors to genetic loci in the Diabetes UK Warren 2 genome scan and identify putative novel loci on chromosomes 8q21, 21q22, and 22q11. Diabetes 2003; 52: 1857-1863.
- 22) Van Berkel TJ, De Rijke YB, Kruijt JK: Different fate in vivo of oxidatively modified low density lipoprotein and acetylated low density lipoprotein in rats. Recognition by various scavenger receptors on Kupffer and endothelial liver cells. J Biol Chem 1991 266: 2282-2289
- 23) Van Berkel TJ, Van Velzen A, Kruijt JK, et al: Uptake and catabolism of modified LDL in scavenger-receptor class A type I/II knock-out mice. Biochem J 1998; 331: 29-35
- 24) Shoji T, Nishizawa Y, Fukumoto M, et al: Inverse relationship between circulating oxidized low density lipoprotein (oxLDL) and anti-oxLDL antibody levels in healthy subjects. Atherosclerosis 2000; 148: 171-177
- 25) Itabe H, Hosoya R, Karasawa K, et al: Metabolism of oxidized phosphatidylcholines formed in oxidized low density lipoprotein by lecithin-cholesterol acyltransferase. J Biochem 1999; 126: 153-161
- 26) 坂部洋之: 病因と病態 生体内酸化LDLの動態. 医学のあゆみ 別冊高脂血症と動脈硬化 2002; 163-167
- 27) Dunham I, Collins J, Wadley R, et al: Possible role for COMT in

- psychosis associated with velo-cardio-facial syndrome. *Lancet* 1992; 340: 1361–1362
- 28 YGogos JA, Santha M, Takacs Z, et al: The gene encoding proline dehydrogenase modulates sensorimotor gating in mice. *Nat Genet* 1999; 21: 434–439
- 29 岩井一正, 松木秀幸, 大森雅子, ほか : 22q11.2欠失症候群(CATCH22)の精神障害 8例の横断面的及び縦断的観察 . 東京女医大誌 1998 ; 68 : 338–345
- 30 Shprintzen RJ, Goldberg R, Golding-Kushner KJ, et al: Late-onset psychosis in the velo-cardio-facial syndrome. *Am J Med Genet* 1992; 42: 141–142
- 31 Pulver AE, Nestadt G, Goldberg R, et al: Psychotic illness in patients diagnosed with velo-cardio-facial syndrome and their relatives. *J Nerv Ment Dis* 1994; 182: 476–478
- 32 Kelly MD, Essex DW, Shapiro SS, et al: Complementary DNA cloning of the alternatively expressed endothelial cell glycoprotein Ib beta ( GPIb beta )and localization of the GPIb beta gene to chromosome 22. *J Clin Invest* 1994; 93: 2417–2424
- 33 Lopez JA, Andrews RK, Afshar-Kharghan V, et al: Bernard-Soulier syndrome. *Blood* 1998; 91: 4397–4418
- 34 Yagi M, Zieger B, Roth GJ, et al: Structure and expression of the human septin gene HCDCREL-1. *Gene* 1998; 212: 229–236
- 35 Beites CL, Xie H, Bowser R, et al: The septin CDCrel-1 binds syntaxin and inhibits exocytosis. *Nat Neurosci* 1999; 2: 434–439
- 36 Toda S, Kajii Y, Sato M, et al: Reciprocal expression of infant- and adult-preferring transcripts of CDCrel-1 septin gene in the rat neocortex. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 273: 723–728
- 37 Sasaki T, Nanko S, Fukuda R, et al: Changes of immunological functions after acute exacerbation in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1994; 35: 173–178
- 38 Hashimoto S, Takii Y, Iiai T, et al: Characterization of CD56+ T cells in humans: Their abundance in the liver and similarity to extrathymic T cells in mice. *Biomed Res* 1995; 16: 1–9
- 39 Collard HR, Boeck A, Mc Laughlin TM, et al: Possible extrathymic development of nonfunctional T cells in a patient with complete DiGeorge syndrome. *Clin Immunol* 1999; 91: 156–162
- 40 安保 徹 : 胸腺外Tリンパ球分化経路 . 日内会誌 1996 ; 85 : 1948–1951