

## 22q11.2欠失症候群の包括的診療

慶應義塾大学医学部小児科  
山岸 敬幸

22q11.2欠失症候群(22q11症候群)は高率に先天性心疾患を合併するため、小児循環器科の診療において重要である。原田論文は、本症候群の循環器疾患以外の表現型にも着目し、患者のトータルケアを「包括的遺伝子医療」として実践している点で興味深い。忙しい小児循環器医の日常診療において、循環器疾患の管理に加えて、それ以外の表現型に目を向けることは時に困難だが、患者のQOLを高めるために重要である。22q11症候群には以下の特徴があり、原田らが目標とする「包括的遺伝子医療」が特に必要であると考えられる。

- 1) 発生頻度が高い。
  - 2) 多彩な症状を呈する。
  - 3) 遺伝子型から表現型を予測することが困難である。
  - 4) 心血管疾患の修復手術が完了すれば、比較的予後良好で成人期に達する。
  - 5) 多彩な表現型を発症する分子機構の全貌はいまだ不明である。
- 各項目について簡単に解説する。

## 1) 発生頻度が高い。

22q11症候群は染色体微細欠失症候群の中で最も多く、その発生頻度は3,000～4,000人に1人と推定されている<sup>1,2)</sup>。多くは散发性だが、常染色体優性遺伝形式をとる家族例(10～20%)が認められる。また、22q11.2欠失は、先天性心疾患では21トリソミーに次いで2番目に頻度の高い染色体異常である。特に大動脈弓離断(B型)(約50%)、総動脈幹遺残(約30%)、ファロー四徴症(約15%)の症例に高率に認められ、心室中隔欠損の症例にも認められる<sup>3,4)</sup>。右大動脈弓、鎖骨下動脈起始異常などの大動脈奇形が合併することが多い。

## 2) 多彩な症状を呈する。

22q11症候群は、幅広い臨床スペクトラムを持つ<sup>2,5,6)</sup>。特徴的顔貌に精通していれば典型例の診断は比較的容易だが、一部の特徴しか目立たず、顔貌だけでは診断困難な症例もある。特に新生児、成人では分かりにくい。大部分の症例では、先天性心疾患と特徴的顔貌が診断のきっかけとなり、染色体検査(FISH法)により確定診断されるが、患者の年齢によって診断に結びつく症状が若干異なる。すなわち、出生時から2歳ごろまでは心疾患、免疫不全、低カルシウム血症が、2歳ごろから学童期にかけては、鼻咽腔閉鎖機能不全や粘膜下口蓋裂による構音障害、学習障害が、思春期から成人では、学習障害、潜在性低カルシウム血症、精神障害が診断のきっかけになりやすい<sup>12)</sup>。先天性心疾患では、大動脈弓離断(B型)、総動脈幹遺残、ファロー四徴症の全例、および心室中隔欠損に右大動脈弓などの大動脈奇形や口蓋裂を合併した症例が、FISH法の適応と考える。

多彩な症状に対して、小児循環器科だけでなく、小児内分泌科、感染免疫科、外科、耳鼻咽喉科、形成外科、精神・神経科など関連各科、およびパラメディカルの連携による包括的管理が必要とされる。当科の“22q11症候群包括管理プログラム”をTable 1に示す。

## 3) 遺伝子型から表現型を予測することが困難である。

22q11症候群では、90%以上の症例で症状の重症度に関係なく、共通して約1.5～3Mbの領域(22q11責任領域: Fig. 1)が欠失しており、臨床症状と遺伝子型との間に有意な相関は認められない<sup>2,7)</sup>。家族例の親子間や同胞間、一卵性双生児間でも臨床症状に差が認められる<sup>6,8)</sup>。したがって、22q11症候群をFISH法で早期に診断しても、その患者の予後を正確に予測することはできない。22q11症候群では生命予後不良の重症例から、問題となる症状がほとんどない軽症例まで、重症度もさまざまである。起こりうる多彩な症状のすべてを一度に説明すれば、大抵の患者・家族は不安をかき立てられるだけであろう。網羅的な知識をもって、個々の症例ごとに症状や年齢を考慮した適切な説明・管理を行い、信頼関係を築き、多彩な症状の経過について長期的にフォローアップすることが理想である。原

Table 1 Comprehensive medical management program for patients with 22q11.2 deletion syndrome at Keio University Hospital

	Newborn & Infant		Toddler		School-age	Puberty
Congenital heart diseases Immunodeficiency	Palliative operation	Regular follow-up	Corrective operation	Regular follow-up	Restriction in activity (if necessary) Vaccination	
	Blood exam (immunodeficiency screening) Immune reconstruction (severe cases)		Vaccination			
Velopharyngeal dysfunction	Otolaryngeal exam		Assessment of velopharyngeal function and ear problem		Continuous speech therapy	
	Plastic surgery (if necessary)		Pharyngoplasty (if necessary) and speech therapy Assessment of speech (pre-school)			
Hypocalcemia	Periodic serum calcium exam				Evaluation of latent hypocalcemia	
	Oral administration of active vitamin D (if necessary) → urinary calcium (and renal ultrasound) check Calcium supplement at perioperative periods Assessment of developmental quality Intervention for developmental delay					
Developmental delay				Assessment of intelligence quality (pre-school) Intervention for learning disabilities		
Psychiatric disorder						Psychiatrist consultation
Short stature	Regular measurements of body size			Hormonal evaluation		
Others			Screening renal ultrasound Teeth care (dentist consultation)			
			Pediatric surgery (anal atresia, inguinal hernia, etc.) Ophthalmology (squint, etc.) Orthopedics (scoliosis, talipes equinovarus, etc)			

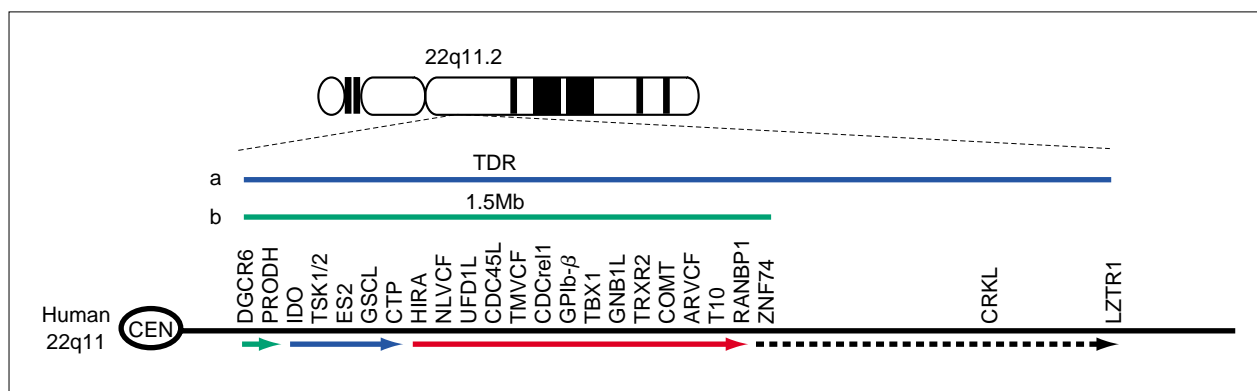


Fig. 1 Genes and deletions in human chromosome 22q11 region.

a: 3 Mb typically deleted region (TDR), b: smaller 1.5 Mb deletion

Gene names: *DGCR6*: DiGeorge critical region gene 6, *PRODH*: proline dehydrogenase, *IDD*: integral membrane protein deleted in DGS, *TSK1/2*: threonine/serine kinase-1/2, *ES2*: expressed sequence-2, *GSCL*: gooseoid-like, *CTP*: citrate transport protein, *HIRA*: histone regulatory A, *NLVCF*: nuclear localization signal protein in VCFS, *UFD1L*: ubiquitin fusion degradation 1-like, *CDC45L*: cell division cycle 45-like, *TMVCF*: transmembrane protein in VCFS, *CDCrel1*: cell division cycle-related-1, *GPIIb-β*: glycoprotein-1bβ, *TBX1*: T-box protein-1, *GNB1L*: guanine-nucleotide-binding protein β-1-like, *TRXR2*: thioredoxin reductase-2, *COMT*: catechol-O-methyltransferase, *ARVCF*: armadillo repeat gene in VCFS, *T10*: transcript-10, *RANBP1*: Ran-binding protein-1, *ZNF74*: zinc-finger protein 74, *CRKL*: v-crk virus oncogene-like, *LZTR1*: leucine-zipper transcriptional regulator-1

田論文の「包括的遺伝子医療」の重要性の一つは、ここにある。

4) 心血管疾患の修復手術が完了すれば、比較的予後良好で成人期に達する。

近年、外科治療の進歩により成人期に達する先天性心疾患患者が増加している。同時に、22q11症候群の成人期の臨床像をこれまで以上に理解し、患者のQOLを念頭に置いて管理する必要性が生じている。22q11症候群ではreproducibilityも比較的高く、就職・結婚・遺伝相談・妊娠・出産・育児への支援を含めた成人期の包括的診療が必要であり、原田論文で述べられている「社会的自立」をいかに支援するかが重要である。特に、精神発達遅滞、精神疾患については、原田論文にあるように、個々の患者のIQ、特質および周囲の環境を正確に把握し、カウンセリングなどを通じて精神的ストレスを軽減すること、総免疫力と血小板数を定期的に検査して精神疾患の発症予測または予防に活用することが必要と思われる。実際には、時間と根気の必要な診療である。また、原田論文の結果を踏まえて、今後22q11症候群で耐糖能異常、動脈硬化などの成人病の発症が多いかどうか、長期的に検討する必要もあると思われる。

5) 多彩な表現型を発症する分子機構の全貌はいまだ不明である。

最近の発生物学的研究により、22q11.2責任領域 (1.5 ~ 3Mb) に含まれる約30の遺伝子の中で、*TBX1* が循環器疾患の発症に最も重要な遺伝子として報告された<sup>9-12)</sup>。*Tbx1*欠損マウスでは、ヘテロ接合体で20 ~ 50%に大血管奇形が認められ、ホモ接合体では22q11症候群の主要症状 (総動脈幹遺残、胸腺低形成、口蓋裂など) が認められた。引き続き欧米で行われた22q11症候群の症状を呈し、22q11.2欠失を持たない患者200人以上の解析では、*TBX1*遺伝子の異常は発見されなかったが<sup>10,13)</sup>、最近、原田論文の共著者のグループが、10家系13人の日本人患者のシリーズにおいて、3種類の異なる*TBX1*遺伝子の点変異を発見し、*TBX1*が22q11症候群の主要な原因であることがヒトでも証明された<sup>14)</sup>。しかし、同時に*TBX1*単独の異常により、22q11症候群の臨床症状のすべてを説明できる症例が多くないことも示唆された。

したがって、3)項で述べた事実も含めると、22q11症候群のすべての表現型には、22q11責任領域 (Fig. 1) の*TBX1*以外の遺伝子の欠失も必要である、*TBX1*を含む22q11.2遺伝子欠失に加えて、二次的な遺伝的、環境的要因が関与する、など複雑な発症機構が考えられる<sup>2,15)</sup>。これまでの研究から、22q11責任領域にある転写補因子*HIRA*、ユビキチン関連タンパク*UFD1L*、細胞表面タンパク*CRKL*をコードする遺伝子と、22q11症候群の多彩な症状との関連が示唆されている<sup>16-19)</sup>。また、精神症状に関連する遺伝子として、カテコラミン代謝酵素遺伝子*COMT*、プロリン脱水

酵素遺伝子*PRODH*が注目されている<sup>20,21)</sup>。多彩な症状の発症分子機構が解明されれば、その予防・治療に生かすことができる可能性がある。原田論文で考察されている*GPIb-β*、*CDCrel-1*と血小板減少症、精神疾患との関連は興味深い。今後も、22q11責任領域上の遺伝子一つ一つが、多彩な臨床症状にどのように関わっているか検討していく必要がある。

22q11症候群の包括的診療は重要である。手術によって尊い命を救われた患者のQOL向上を目指して管理すること、学童期から成人後の社会生活を支援することは、患者の最初の診断と手術治療に立ち会った小児循環器医の使命であり、そこに「包括的遺伝子医療」のゴールがあると感じる。

### 【参考文献】

- 1 Scambler PJ: The 22q11 deletion syndromes. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 2421–2426
- 2 Yamagishi H: The 22q11.2 deletion syndrome. *Keio J Med* 2002; 51: 77–88
- 3 Goldmuntz E, Clark BJ, Mitchell LE, et al: Frequency of 22q11 deletions in patients with conotruncal defects. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 492–498
- 4 Maeda J, Yamagishi H, Matsuoka R, et al: Frequent association of 22q11.2 deletion with tetralogy of Fallot. *Am J Med Genet* 2000; 92: 269–272
- 5 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
- 6 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
- 7 Lindsay EA: Chromosomal microdeletions: Dissecting del22q11 syndrome. *Nat Rev Genet* 2001; 2: 858–868
- 8 Yamagishi H, Ishii C, Maeda J, et al: Phenotypic discordance in monozygotic twins with 22q11.2 deletion. *Am J Med Genet* 1998; 78: 319–321
- 9 Merscher S, Funke B, Epstein JA, et al: *TBX1* is responsible for cardiovascular defects in velo-cardio-facial/DiGeorge syndrome. *Cell* 2001; 104: 619–629
- 10 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
- 11 Jerome LA, Papaioannou VE: DiGeorge syndrome phenotype in mice mutant for the T-box gene, *Tbx1*. *Nat Genet* 2001; 27: 286–291
- 12 Garg V, Yamagishi C, Hu T, et al: *Tbx1*, a DiGeorge syndrome candidate gene, is regulated by sonic hedgehog during pharyngeal arch development. *Dev Biol* 2001; 235: 62–73
- 13 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; 38: E45
- 14 Yagi H, Furutani Y, Hamada H, et al: Role of *TBX1* in human del22q11.2 syndrome. *Lancet* 2003; 362: 1366–1373
- 15 Yamagishi H, Srivastava D: Unraveling the genetic and developmental mysteries of 22q11 deletion syndrome. *Trends Mol Med* 2003; 9: 383–389
- 16 Farrell MJ, Stadt H, Wallis KT, et al: *HIRA*, a DiGeorge syndrome candidate gene, is required for cardiac outflow tract septation. *Circ Res* 1999; 84: 127–135
- 17 Yamagishi H, Garg V, Matsuoka R, et al: A molecular pathway revealing a genetic basis for human cardiac and craniofacial defects. *Science* 1999; 283: 1158–1161
- 18 Yamagishi C, Hierck BP, Gittenberger-De Groot AC, et al: Functional attenuation of *UFD11*, a 22q11.2 deletion syndrome candidate gene, leads to cardiac outflow septation defects in chicken embryos. *Pediatr Res* 2003; 53: 546–553
- 19 Guris DL, Fantes J, Tara D, et al: Mice lacking the homologue of the human 22q11.2 gene *CRKL* phenocopy neurocristopathies of DiGeorge syndrome. *Nat Genet* 2001; 27: 293–298
- 20 Gogos JA, Morgan M, Luine V, et al: Catechol-O-methyltransferase-deficient mice exhibit sexually dimorphic changes in catecholamine levels and behavior. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 9991–9996
- 21 Gogos JA, Santha M, Takacs Z, et al: The gene encoding proline dehydrogenase modulates sensorimotor gating in mice. *Nat Genet* 1999; 21: 434–439