

22q11.2 欠失症候群の基礎知識

2020年1月27日 東京大学 田宗 秀隆

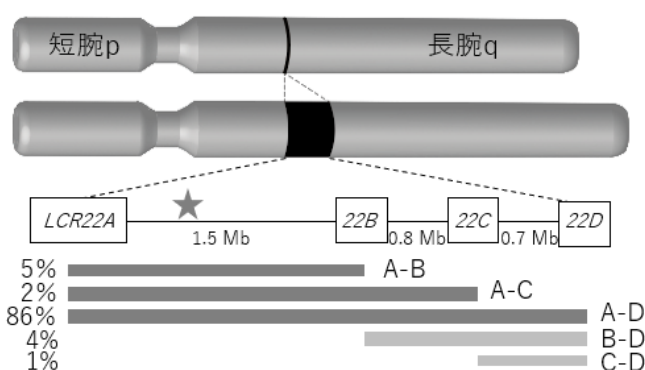
1. 概念・歴史的経緯

ヒトは一般的に 22 対の常染色体（全てのヒトが持つ）と、1 対の性染色体（女性は XX, 男性は XY）を持ちます。常染色体は長い順に 1 番から名前がついていて、短腕 p と長腕 q を持っています。

常染色体のうち最も短い 22 番染色体の長腕 11.2 領域（22q11.2）は類似の配列を持っているため、細胞が分裂する際にコピーが間違ってしまう、一部を欠失することがあります（図 1）。

この遺伝学的なメカニズムを通じて現れる症候（症状）の組み合わせが現代では **22q11.2 欠失症候群（22qDS）** として定義・理解されています。

図 1：22q11.2 領域の欠失とメカニズムの概略



22q11.2 欠失症候群は、2 本ある 22 番染色体のうち片方の 22q11.2 が欠失することで起きる。どの Low Copy Repeat: LCR 間で欠失が起きるかによって、欠失範囲が決まる。頻度として最も多いのは LCR22A-D 間の約 3Mb の欠失である。★は商業用の FISH プローブを示す。★を含む領域が欠失している場合は FISH 法で診断確定できるが、この領域が含まれていない欠失（薄い灰色）の場合は、別の検査方法が必要である。

歴史的には、1965 年に DiGeorge（ディジョージ）が胸腺低形成・副甲状腺機能低下症を併存する小児の患者さんを論文で報告したのがこののあらましです。同じ時期、22qDS は提唱者の専門によって異なる角度から症候群として論文に報告されました。

表 1 に示すような研究の発展を経て、1991 年に **Fluorescence *in situ* hybridization (FISH; フィッシュ) 法** という染色体解析技術が確立されてからは 22qDS と総称されるようになり⁸⁾、過去の様々な臨床的記述の違いは認識バイアスによるものだとわかりました^{3,4)}。

日本では 1994 年に FISH が保険収載されてから臨床現場で知られるようになりはじめ、2015 年から国の指定難病となっています。

以前は主症状の頭文字に由来する CATCH22 という呼称もありましたが、同名の小説が「身動きの取れない状況」というネガティブな意味を含むことから現在は用いられません⁹⁾。

| 年 | イベント |
|--------|----------------------------|
| ~1965 | 症候群として認識されはじめる |
| 1981-2 | DiGeorge 症候群で 22 番染色体の欠失指摘 |
| 1991-2 | FISH で微小欠失が指摘できるようになる |
| 1993-5 | いくつかの症候群*下記が 22qDS として再構成 |
| 1994 | 日本でも FISH が保険収載される |
| 2015 | 日本で国の指定難病 203 になる |

| 略称 | 症候群名 | 提唱者の専門 |
|------|------------------------------|--------|
| DGS | DiGeorge 症候群 | 内分泌 |
| VCFS | Velo-cardio-facial 症候群 | 言語病理 |
| CTAF | Conotruncal anomaly face 症候群 | 心臓循環器 |

表 1：22q11.2 欠失症候群に関する歴史的経緯

2. 有病率等の疫学・欠失のメカニズム・併存疾患

22qDS の有病率は、出生に至った人の 2000-6000 人に 1 人、胎児全体の 1000 人に 1 人とされます^{8,13)}。微小欠失症候群としては最多、先天性疾患としては Down 症に次いで多い症候群です。


22q11.2 領域には、35 個以上の遺伝子が含まれます²⁾。22qDS の 86% は 3 Mb の欠失を来しますが、その他の例もあります。このメカニズムには、22q11 領域に複数存在する低頻度反復配列 (Low Copy Repeat: LCR) が関与しています (図 1)。22 番染色体特異的 LCR (LCR22s) は 97% 以上の配列類似性を持つ 200 以上の構造単位の組み合わせからなるためゲノム構造が不安定で、減数分裂期に LCR22s 間で組み換えが起きやすいのです^{6,14)}。この組み換えのパターンにより、欠失範囲が決定されます。同じメカニズムで 22q11.2 が重複することもあり、欠失・重複で同様の症状が起こりえます¹⁵⁾。

欠失は微小であるため、G 分染法 (染色体を検査する通常の方法) では欠失が検出されない例も多く、FISH 法がゴールドスタンダード (確立された標準的検査) です⁷⁾。しかし、さらに微細な領域の欠失 (図 1 の LCR22B-D や LCR22C-D) は、商業用の FISH プローブである N25, TUPLE1 (図 1 の★) では検出できないため、研究や詳細な欠失領域確定のために multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) 法やマイクロアレイなどが使用されることもあります。

22qDS の約 93% は、両親が欠失を持たない *de novo* 変異 (新規突然変異) です。7% の患者は親から欠失を受け継ぎますが、欠失のサイズは親から子への伝達で変化がなく、表現促進現象 (子孫の方が症状が重くなること) も報告されていません。家系内・家系間で臨床症状は多様性を持ち、遺伝子型と表現型も 1 対 1 の対応ではないとされています^{3,4)}。心臓の発生には T-box transcription factor 1 (TBX1) が最重要であることがわかってきました¹⁶⁾ が、全ての臨床像を説明できる単一の遺伝子は存在しません。

併存疾患として、乳幼児期に先天性心疾患 (64%) や口蓋形成不全 (67%)、免疫・感染・アレルギーの問題 (77%)、消化管の問題 (65%)、内分泌学的異常 (50% 以上) 等があります¹⁷⁾ が全ての症候が揃うとは限りません。知的水準は IQ の平均が 70 台で、40 台から 100 台まで幅広く分布し^{17,18)}、特に心疾患や口蓋形成不全がない患者さんでは、診断までに時間がかかり^{17,19)}、高齢になってから精神症状等を契機に診断される方も増えてきています⁷⁾。

表 2：年齢によって移り変わる健康上の懸念

| 年齢層 | 要注意度：低  高 | | |
|-----|--|------|------|
| 出生時 | 低カルシウム血症 | 摂食 | 心疾患 |
| 1歳 | 心疾患 | 摂食 | 発達 |
| 2歳 | 摂食 | 感染症 | 発達 |
| 3歳 | 感染症 | 行動 | 発達 |
| 学童期 | 感染症 | 行動 | 認知機能 |
| 思春期 | 感染症 | 行動 | 認知機能 |
| 成人期 | 感染症 | 精神症状 | 就職 |

年齢によって健康上の懸念も移り変わる。すなわち、ニーズも年齢によって異なることが想定される。本邦におけるニーズについて現在、日本医療研究開発機構 (AMED) 研究班で調査中である (本表は文献 2 をもとに作成)。

有病率を考慮すると、**未診断で経過している 22qDS を持つ人は非常に多い**ことが推定されます。今後ますます周産期・小児期医療が発展し、診断技術も精緻になるに従って、22qDS を持つ人の診断が増加するでしょう^{7,20)}。表現型の多様性(表 2)を生み出す生物学的基盤の研究や、思春期以降の精神症状合併やトランジションとその支援も課題だと考えています。

【引用文献】

- 1) Murphy KC. Schizophrenia and velo-cardio-facial syndrome. *Lancet*. 2002; 359:426-430.
- 2) Kobrynski L. Velocardiofacial syndrome, DiGeorge syndrome: the chromosome 22q11.2 deletion syndromes. *Lancet*. 2007; 370:1443-1452.
- 3) Bassett AS, et al. Practical guidelines for managing patients with 22q11.2 deletion syndrome. *J Pediatr*. 2011; 159:332-339.
- 4) 末國久美子ほか訳. Gene Reviews 日本語版 : 22q11.2 欠失症候群, 2012 (<http://grj.umin.jp/>)
- 5) Fung WL, et al. Practical guidelines for managing adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Genet Med*. 2015; 17:599-609.
- 6) 石塚佳奈子, 尾崎紀夫. 新領域別症候群シリーズ 37 精神医学症候群第 2 版 I-発達障害・統合失調症・双極性障害・抑うつ障害 : 22q11.2 欠失症候群. 別冊 日本臨牀. 2017; 357-362.
- 7) 田宗秀隆ほか. 22q11.2 欠失症候群—精神・身体・知的の 3 障害の統合的支援. *医学のあゆみ*, 2017; 261: 981-987.
- 8) McDonald-McGinn DM. 22q11.2 deletion syndrome: A tiny piece leading to a big picture. *Am J Med Genet A*. 2018; 176:2055-2057.
- 9) Zinkstok JR, et al. Neurobiological perspective of 22q11.2 deletion syndrome. *Lancet Psychiatry*. 2019, *in press*. [PMID:31395526]
- 10) Marshall CR, et al. Contribution of copy number variants to schizophrenia from a genome-wide study of 41,321 subjects. *Nat Genet*. 2017; 49:27-35.
- 11) Van L, et al. Update on the 22q11.2 deletion syndrome and its relevance to schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry*. 2017; 30:191-196.
- 12) Kushima I, et al. Comparative analyses of copy-number variation in autism spectrum disorder and schizophrenia reveal etiological overlap and biological insights. *Cell Rep*. 2018; 24:2838-2856.
- 13) McDonald-McGinn DM, et al. 22q11.2 deletion syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2015; 1:15071.
- 14) Morrow BE, et al. Molecular genetics of 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A*. 2018;176:2070-2081.
- 15) Hiroi N, et al.: Copy number variation at 22q11.2: from rare variants to common mechanisms of developmental neuropsychiatric disorders. *Mol Psychiatry*. 2013; 18:1153-65.
- 16) Yagi H, et al.: Role of TBX1 in human del22q11.2 syndrome. *Lancet*. 2003; 362:1366-1373.
- 17) Campbell IM, et al. What is new with 22q? An update from the 22q and You Center at the Children's Hospital of Philadelphia. *Am J Med Genet A*. 2018; 176:2058-2069.
- 18) Zhao Y, et al. Variance of IQ is partially dependent on deletion type among 1,427 22q11.2 deletion syndrome subjects. *Am J Med Genet A*. 2018; 176:2172-2181.
- 19) Palmer LD, et al. Elucidating the diagnostic odyssey of 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A*. 2018; 176:936-944.
- 20) 田宗秀隆ほか. 先天奇形および神経発達障害を有しつつも、成人後に幻聴が出現するまで未診断で経過した 22q11.2 欠失症候群の 1 例. *精神神経学雑誌* 119(1) : 9-16, 2017.