

一般口演 | 染色体異常・遺伝子異常

2025年7月10日(木) 8:30 ~ 9:20 第7会場 (文化会館棟 B1F 第2リハーサル室)

一般口演10 (I-OR10)

染色体異常・遺伝子異常

座長：野村 裕一 (鹿児島市立病院 小児科)

座長：馬場 志郎 (京都大学 小児科)

[I-OR10-01]

マルファン症候群の僧帽弁疾患における表現型・遺伝子型の関連に関する解析

○河島 裕樹¹, 野木森 宜嗣¹, 土居 秀基¹, 西木 拓己¹, 小澤 由衣¹, 水野 雄太¹, 榎 真一郎¹, 白神 一博¹, 益田 瞳¹, 武田 憲文², 犬塚 亮¹ (1.東京大学医学部附属病院 小児科, 2.東京大学医学部附属病院 循環器内科)

[I-OR10-02]

自然言語処理人工知能モデルを応用したMarfan症候群のgenotype-phenotype correlation解析

○野木森 宜嗣^{1,2}, 河島 裕樹², 白神 一博², 益田 瞳², 八木 宏樹³, 武田 憲文³, 犬塚 亮² (1.NTT東日本関東病院 小児科, 2.東京大学医学部附属病院 小児科, 3.東京大学医学部附属病院 循環器内科)

[I-OR10-03]

反復する急性心不全の抑制にメキシレチンが効果的であったATP1A3遺伝子異常による多小脳回の女児例

○相田 麻依, 小澤 淳一, 高橋 勇弥, 岩下 広樹, 石綿 敬, 岡本 日向, 目黒 茂樹, 渡辺 健一 (長岡赤十字病院 小児科)

[I-OR10-04]

大動脈離断症の遺伝的背景の解明

○井上 忠¹, 内田 敬子^{1,2}, 古道 一樹^{1,3}, 古谷 喜幸⁴, 稲井 慶⁴, 山岸 敬幸^{1,5} (1.慶應義塾大学医学部小児科, 2.東京医科大学細胞生理学分野, 3.東京都立大塚病院小児科, 4.東京女子医科大学循環器小児・成人先天性心疾患科, 5.東京都立小児総合医療センター)

[I-OR10-05]

Williams症候群における心血管合併症の多様な経過 - 自然軽快と晩期増悪に留意した長期フォローの重要性 -

○中村 香絵¹, 佐々木 昶¹, 藤野 光洋¹, 川崎 有希¹, 吉田 葉子¹, 鈴木 嗣敏¹, 小澤 秀登², 鍵崎 康治², 杉山 央¹ (1.大阪市立総合医療センター 小児循環器・不整脈内科, 2.同 小児心臓血管外科)

一般口演 | 染色体異常・遺伝子異常

2025年7月10日(木) 8:30 ~ 9:20 第7会場 (文化会館棟 B1F 第2リハーサル室)

一般口演10 (I-OR10)

染色体異常・遺伝子異常

座長：野村 裕一 (鹿児島市立病院 小児科)

座長：馬場 志郎 (京都大学 小児科)

[I-OR10-01] マルファン症候群の僧帽弁疾患における表現型・遺伝子型の関連に関する解析

○河島 裕樹¹, 野木森 宜嗣¹, 土居 秀基¹, 西木 拓己¹, 小澤 由衣¹, 水野 雄太¹, 榊 真一郎¹, 白神 一博¹, 益田 瞳¹, 武田 憲文², 犬塚 亮¹ (1. 東京大学医学部附属病院 小児科, 2. 東京大学医学部附属病院 循環器内科)

キーワード：マルファン症候群、フィブリリン1、遺伝子型

【背景】マルファン症候群はフィブリリン1(FBN1)遺伝子の変異により心大血管を含む全身の組織に異常を来す。僧帽弁疾患は外科的な治療を要することもあり、発症リスクを遺伝子型から推測することが重要である。遺伝子型はナンセンス変異やフレームシフト変異により早期に終止コドンが生じるPTC群とミスセンス変異などによるinframe変異群に大別され、PTC群は大動脈疾患を発症しやすいことが既知である。Exon 25-33(新生児領域)は、新生児マルファン症候群で変異が多く見られる。側弯症(PTC変異)、水晶体亜脱臼(システイン関連変異)などの表現型と遺伝子型の関係に関する報告もあるが、僧帽弁疾患との関係に関する報告は少なく、手術介入を含めた僧帽弁疾患との関連を調べた先行研究はない。【方法】当院マルファン外来受診歴のある患者のうちFBN1遺伝子の変異が確認された458例を対象とし、変異情報に基づいてPTC群(151例), inframe変異群(307例)に分類した。僧帽弁疾患(僧帽弁置換術・形成術の既往や中等度以上の僧帽弁逆流症)の有無とFBN1遺伝子型との関連を Kaplan-Meier法を用いて解析した。【結果】男性が228例(49.8%)であった。inframe変異群のうち新生児領域での変異は52例(16.9%)であった。観察期間中央値33.4年の期間に僧帽弁疾患を認めたのは56例(12.2%)で、僧帽弁置換術・形成術を要したのは41例(9.0%)であった。僧帽弁疾患発症は性別($p=0.129$), システイン関連変異の有無($p=0.844$), PTC/inframe変異群間で有意差を認めなかった($p=0.591$)。PTC, inframe変異(新生児領域), inframe変異(非新生児領域)の三群で分類すると、30歳時点での僧帽弁疾患無イベント率はそれぞれ94.1, 74.4, 91.8%で新生児領域のinframe変異で発症リスクが有意に高かった($p<0.001$)。【結論】マルファン症候群において僧帽弁疾患は新生児領域でのinframe変異で発症率が高く、他の表現型と異なる遺伝学的発症リスクを認めた。

一般口演 | 染色体異常・遺伝子異常

2025年7月10日(木) 8:30 ~ 9:20 第7会場 (文化会館棟 B1F 第2リハーサル室)

一般口演10 (I-OR10)

染色体異常・遺伝子異常

座長：野村 裕一 (鹿児島市立病院 小児科)

座長：馬場 志郎 (京都大学 小児科)

[I-OR10-02] 自然言語処理人工知能モデルを応用したMarfan症候群の genotype-phenotype correlation解析

○野木森 宜嗣^{1,2}, 河島 裕樹², 白神 一博², 益田 瞳², 八木 宏樹³, 武田 憲文³, 犬塚 亮² (1.NTT東日本関東病院 小児科, 2.東京大学医学部附属病院 小児科, 3.東京大学医学部附属病院 循環器内科)

キーワード：Marfan症候群、人工知能、大動脈解離

【背景】 Marfan症候群はフィブリリン1の変異によって心大血管を含む全身の組織に異常を来す疾患で、その表現型は遺伝子型との関連が報告されている。一方で表現型との関連性が未知の変異が多く存在する。我々はフィブリリン1のアミノ酸配列を一種の言語と見なし、自然言語処理を行う人工知能モデルを適用することで変異タンパクが持つ情報を抽出し、表現型との関連を推測する試みを行ったので報告する。

【方法】 東京大学医学部附属病院およびその関連施設でMarfan症候群を疑われてFBN1遺伝子の変異が確認された446症例を対象とし、このうち356症例をtraining dataset, 90症例をtest datasetとした。アミノ酸配列に関する情報と性別を入力とする人工知能モデルによって特徴を抽出し大動脈解離、気胸、水晶体亜脱臼のイベント発生に関する予後予測を行った。

【結果】 Test datasetにおいて、大動脈解離、気胸、水晶体亜脱臼のイベント発生に関するcumulative dynamic area under the curveは60歳時点でそれぞれ0.792、0.799、0.678であった。既に報告されているgenotype-phenotype correlationの例としてハプロ不全やシステイン残基に関連した変異が挙げられるが、大動脈解離、気胸、水晶体亜脱臼の各イベント予測能について、上記の分類と今回のモデルの予後予測能を比較するとDeLongの検定によるp値はそれぞれ、0.030, 0.018, 0.001未満と今回のモデルで有意に優れていた。

【結論】 自然言語処理人工知能モデルの利用により、Marfan症候群においてgenotype-phenotype correlationの検討が可能である。

一般口演 | 染色体異常・遺伝子異常

2025年7月10日(木) 8:30 ~ 9:20 第7会場 (文化会館棟 B1F 第2リハーサル室)

一般口演10 (I-OR10)

染色体異常・遺伝子異常

座長：野村 裕一 (鹿児島市立病院 小児科)

座長：馬場 志郎 (京都大学 小児科)

[I-OR10-03] 反復する急性心不全の抑制にメキシレチンが効果的であった
ATP1A3遺伝子異常による多小脳回の女児例

○相田 麻依, 小澤 淳一, 高橋 勇弥, 岩下 広樹, 石綿 敬, 岡本 日向, 目黒 茂樹, 渡辺 健一 (長岡赤十字病院 小児科)

キーワード：ATP1A3遺伝子異常、Na-K-ATPase、急性心不全

【背景】 大脳皮質形成異常の一つである多小脳回の原因の一つとしてNa-K-ATPase をコードするATP1A3 遺伝子異常が報告されている。本疾患では一過性の心不全を生じるが、その病態および治療法については明らかにされていない。【症例】 症例は5歳女児。35週5日に胎児機能不全のため緊急帝王切開で出生した。出生日から痙攣が頻発し、頭部MRIで特徴的な脳回と皮髄境界の石灰化を認め、多小脳回と診断した。遺伝学的検査でATP1A3 c.2976_2978del、p.Asp992delを同定した。難治性てんかんに対して複数の抗てんかん薬を使用したコントロールは困難であった。4歳2ヶ月時に肺炎で入院。回復期に心拍数100/分から急に40/分の洞性徐脈を生じた後に160/分の頻脈となり、泡沫状の血性痰が出現した。胸部レントゲンで肺うっ血像、心エコーで左室駆出率40%と心収縮低下を認め、急性心不全と診断した。心電図では広い誘導でT波陰転化を認め、BNPは771 pg/mLまで上昇した。カテコラミンを使用し、翌日には左室駆出率60%と速やかに改善した。カテコラミンは3日間で漸減中止した。4歳4ヶ月時にも同様のエピソードがあり、徐脈の予防のためシロスタゾールを開始した。しかし4歳8ヶ月時と4歳9ヶ月時にも肺炎の回復期に同様に急性心不全を認めたため、メキシレチンを追加した。以降1年間、2回の肺炎治療中に徐脈はあったが心不全は認めていない。【考察】 ATP1A3遺伝子異常ではNa-K-ATPaseの機能低下による細胞内Na濃度の上昇とそれに引き続くNa⁺-Ca²⁺交換体を介した細胞内Ca²⁺濃度の上昇がある。本症例では徐脈によるNa電流増大に引き続き、更なる細胞内Ca²⁺濃度の上昇が生じ、Ca²⁺過負荷による急性心不全を発症したと推察した。このためアップストリーム治療としてNaチャンネル遮断薬のメキシレチンを開始し効果的であった。【結論】 ATP1A3 遺伝子のバリエーションを原因とする急性心不全の予防にメキシレチンは有効と考えられる。

一般口演 | 染色体異常・遺伝子異常

2025年7月10日(木) 8:30 ~ 9:20 第7会場 (文化会館棟 B1F 第2リハーサル室)

一般口演10 (I-OR10)

染色体異常・遺伝子異常

座長：野村 裕一 (鹿児島市立病院 小児科)

座長：馬場 志郎 (京都大学 小児科)

[I-OR10-04] 大動脈離断症の遺伝的背景の解明

○井上 忠¹, 内田 敬子^{1,2}, 古道 一樹^{1,3}, 古谷 喜幸⁴, 稲井 慶⁴, 山岸 敬幸^{1,5} (1.慶應義塾大学医学部小児科, 2.東京医科大学細胞生理学分野, 3.東京都立大塚病院小児科, 4.東京女子医科大学循環器小児・成人先天性心疾患科, 5.東京都立小児総合医療センター)

キーワード：遺伝学的検査、CHARGE症候群、大動脈弓

【背景・目的】大動脈離断(IAA)は先天性心疾患の約0.6%を占める。遺伝的要因として22q11.2微細欠失がIAA type Bの30-50%に認められると報告されているが、これまでにIAAの遺伝的背景を系統的に解析した検討はない。本研究は、これまでの遺伝学的検査に加えてエクソーム解析を導入し、IAAの遺伝的背景を明らかにすることを目的とした。**【対象・方法】**先天性心疾患DNAバンクから選出したIAA 29例を対象とし、これまでに遺伝的背景が特定されていない14例にエクソーム解析を実施後、全29例の臨床情報と遺伝背景を検討した。**【結果】**エクソーム解析により、新たに2つの病的なCHD7バリエーションを同定した結果、全IAA 29例のうち17例 (58.6%) に遺伝的原因が特定され、内訳は22q11.2微細欠失10例、CHD7バリエーション3例、ダウン症候群1例、Williams症候群1例、VACTER症候群1例、ホモ接合性TMEM260バリエーション1例であった。IAAの病型では、22q11.2微細欠失にtype Aはなく、CHD7バリエーションではtype A 2例、type B 1例だった。また、今回新たにCHD7バリエーションが同定された2例は、CHARGE症候群の診断基準を満たしていなかった。**【考察】**今回の検討により、半数以上のIAA症例で遺伝的要因が検出された。特にCHD7バリエーションが占める割合は従来の報告より多く、症状のバリエーションが幅広いCHARGE症候群では、臨床的な診断基準では診断に至らず、遺伝子検査で初めて診断できる症例があると考えられた。また、22q11.2微細欠失とCHARGE症候群では、いずれも心臓神経堤細胞の発生異常が推定されているが、IAA type AがCHD7バリエーションの症例だけに認められることは、IAAのそれぞれの病型の発生機序を考察する上で興味深い。**【結語】** IAA患者の58.6%で遺伝学的病因が検出された。従来から知られている22q11.2微細欠失の次にCHD7バリエーションが多く、さらに多彩な遺伝的背景が関与することが示唆された。

一般口演 | 染色体異常・遺伝子異常

■ 2025年7月10日(木) 8:30 ~ 9:20 ■ 第7会場 (文化会館棟 B1F 第2リハーサル室)

一般口演10 (I-OR10)

染色体異常・遺伝子異常

座長：野村 裕一 (鹿児島市立病院 小児科)

座長：馬場 志郎 (京都大学 小児科)

[I-OR10-05] Williams症候群における心血管合併症の多様な経過 – 自然軽快と晩期増悪に留意した長期フォローの重要性 –

○中村 香絵¹, 佐々木 起¹, 藤野 光洋¹, 川崎 有希¹, 吉田 葉子¹, 鈴木 嗣敏¹, 小澤 秀登², 鍵崎 康治², 杉山 央¹ (1.大阪市立総合医療センター 小児循環器・不整脈内科, 2.同 小児心臓血管外科)

キーワード：Williams症候群、大動脈弁上狭窄、肺動脈狭窄

【背景】Williams症候群に合併する心血管疾患として大動脈弁上狭窄(SAVS)、末梢性肺動脈狭窄(PPAS)が知られているが、その他にも多岐にわたる心合併症を来す。【目的】Williams症候群の心合併症の経過について明らかにすること。【対象と方法】対象は2000年から2025年に当院小児循環器内科の受診歴があるWilliams症候群と診断された例。臨床経過について診療録を用いて後方視的に検討した。【結果】対象は54例、うち男性29例。年齢の中央値は23.5歳(0-49歳)。心合併症の内訳はSAVS 44例、PPAS 35例、僧帽弁閉鎖不全(MR)10例、冠動脈狭窄4例、心室中隔欠損3例、心房中隔欠損、肺動脈弁狭窄が各2例、房室中隔欠損、大動脈縮窄、僧帽弁狭窄、拡張型心筋症(DCM)、右室二腔症が各1例であった。(重複あり)SAVS, PPASは経過とともに改善する例が多く見られたが、僧帽弁逸脱によるMRは経時的に増悪する傾向があった。不整脈を認めたのは4例で、WPW症候群、心房粗動の2例はアブレーション治療を施行、LQTは経過観察のみ、冠動脈狭窄に伴う特発性心室細動を発症した1例は後日S-ICDを留置された。外科手術は13例に施行。術式は、SAVS解除術が6例、うち2例は冠動脈狭窄解除術も同時に施行、心房中隔欠損2例、心室中隔欠損、右室二腔症、房室中隔欠損は心内修復術を施行。1例はSAVSが自然軽快後、9歳時よりMRを認め25歳時に僧帽弁形成術を施行した。また、1例は、日齢8と1歳5か月時に大動脈縮窄解除術を行い、その後僧帽弁狭窄並びに閉鎖不全が進行し、16歳時に僧帽弁置換術を施行した。死亡は4例。死因は3例が心合併症の増悪、1例はバーキットリンパ腫であった。【結語】SAVS, PPASが自然軽快しても、学童期以降にMRが増悪したり、DCM、急性冠症候群を発症する例もあり、Williams症候群では生涯に心合併症に留意して経過観察することが重要である。