



5pモノソミー症候群 疾患概要と健康管理

※集団外来開催時の資料を基本にしています。

※改訂を加えていますが情報が古い場合があります

※情報保護のため、個人利用以外の二次利用は禁止しています。

集団外来開催日：2016年6月15日(第3回5pモノソミー症候群)

最終レビュー日：2025年12月1日

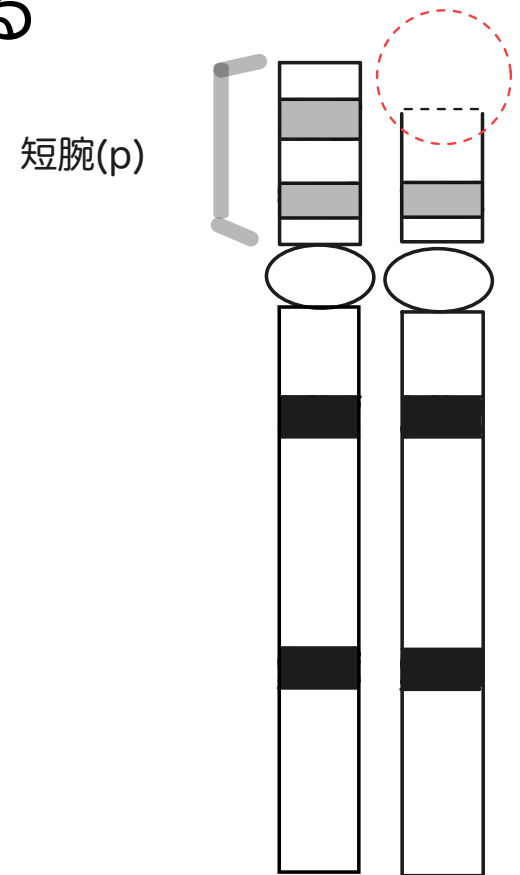
第3回

5pモノソミー症候群集団外来

2016年6月15日 遺伝科
清水健司

5pモノソミー症候群の歴史と概要

- 1963年にLejeuneらにより初めて報告
- 5番染色体短腕の一部欠失により起こる
- 頻度：15,000-50,000出生に1人
- 共通の合併症状や身体特徴
 - 身体や頭囲が小柄である
 - 運動発達や精神（言語）発達の遅れ
 - 類似した顔貌特徴
 - 乳幼児期の甲高い泣き声
- 様々な領域や大きさをもつ欠失の報告
症状の幅に影響



染色体欠失症候群の知見の進歩

5pモノソミーにおける今までの研究のまとめ
今後の展望

内容

1. “5p Minus Family Database “における臨床症状のまとめ
2. 欠失範囲の重要な遺伝子と症状の知見
3. 将来の治療への展望

286人の臨床情報

- 米国の5p-のサポートグループに対して質問用紙を使用。286人の臨床情報を収集
- 男性41% 女性59%
- 4ヶ月～29歳（平均12歳）
- 5p欠失サイズは幅がある
560Kb（56万塩基）～40Mb（4000万塩基）

※5p全体は48Mb（4800万塩基）

286人のまとめ 合併症頻度(1)

- 哺乳不良:52-70%
- 低身長/体重増加不良:52-70%
- 筋緊張低下:72%
- 呼吸器感染:52%
- 便秘:24%
- 脊椎弯曲:43%
- 心血管:18-36%
- 腎臓:6-18%
- 泌尿器・生殖器:4-21%
- 中枢神経:~30%

286人のまとめ 合併症頻度(2)

- 耳鼻科合併症
 - － 鼓膜にチューブを挿入(中耳炎): 15%
 - － 先天性難聴: 8.4% (一般頻度0.37%)
 - － 聴覚過敏: 70-80% (過剰に反応、興奮、驚きやすい)
- 眼科合併症
 - － 近視: 15%
 - － 斜視: 45-53%
 - － 白内障: 2%
 - － 視神経の異常: 5-19%

286人の合併症まとめ(3)

発達の平均獲得について

- お座り:14ヶ月
- 一人歩き:43か月(3歳7ヶ月)
- 衣服着脱:78ヶ月(6歳6ヶ月)
- トイレトレーニング:90ヶ月(7歳6ヶ月)

＊ 軽度～重度の範囲で幅がある

リハビリ継続時、リハビリなしに比べて

- 座位保持:8ヶ月早い
- 衣服着脱:17ヶ月早い
- トイレトレーニング:13ヶ月早い

286人の合併症まとめ(4)

- 行動面

- 注意欠陥・多動: 70%
- その他かんしゃく、自傷、頑固、自閉症スペクトラム
- 男女差は明らかでない
- 痛み、便秘、視力や聴力が原因のことも

- コミュニケーション

- サイン言語でやりとり可能: 50%

286人の合併症まとめ(5)

• 成人期

- 思春期ごろより白髪が目立ち始める
- 男性: 精巣の低形成
- 睡眠トラブル、便秘
- 聴覚過敏: 70-80%
- 自立生活の状況ははっきりしていない

• 生命予後

- 1978年報告: 小児期10%が亡くなる(9割が1歳未満)
- 2006年報告: 6.4%に減少(6割が1歳未満)
- 最年長の報告: 64歳 -医療や健康管理の進歩-

合併症状と健康管理

—時期による注意点と共に—

1. 新生児期～乳児期
2. 乳児期～幼児期
3. 学童期以降

5pモノソミー症候群の健康管理 新生児期～乳児期(2)

- 感染

- 上気道炎や気管支炎の呼吸器感染や中耳炎などの感染症を繰り返しやすい時期

⇒入院管理可能な小児科や、耳鼻科での医療(抗生物質/点滴)

- その他の身体合併症評価と対応

- 先天性心疾患(3割)⇒循環器科(心エコー)
- 眼科(斜視など)や聴力(耳鼻科)など感覚器官の評価
- 腎臓や泌尿器異常(水腎症・停留睪丸など)の評価(腹部エコー)
- 必要に応じ中枢神経(脳)の形態評価(MRI)

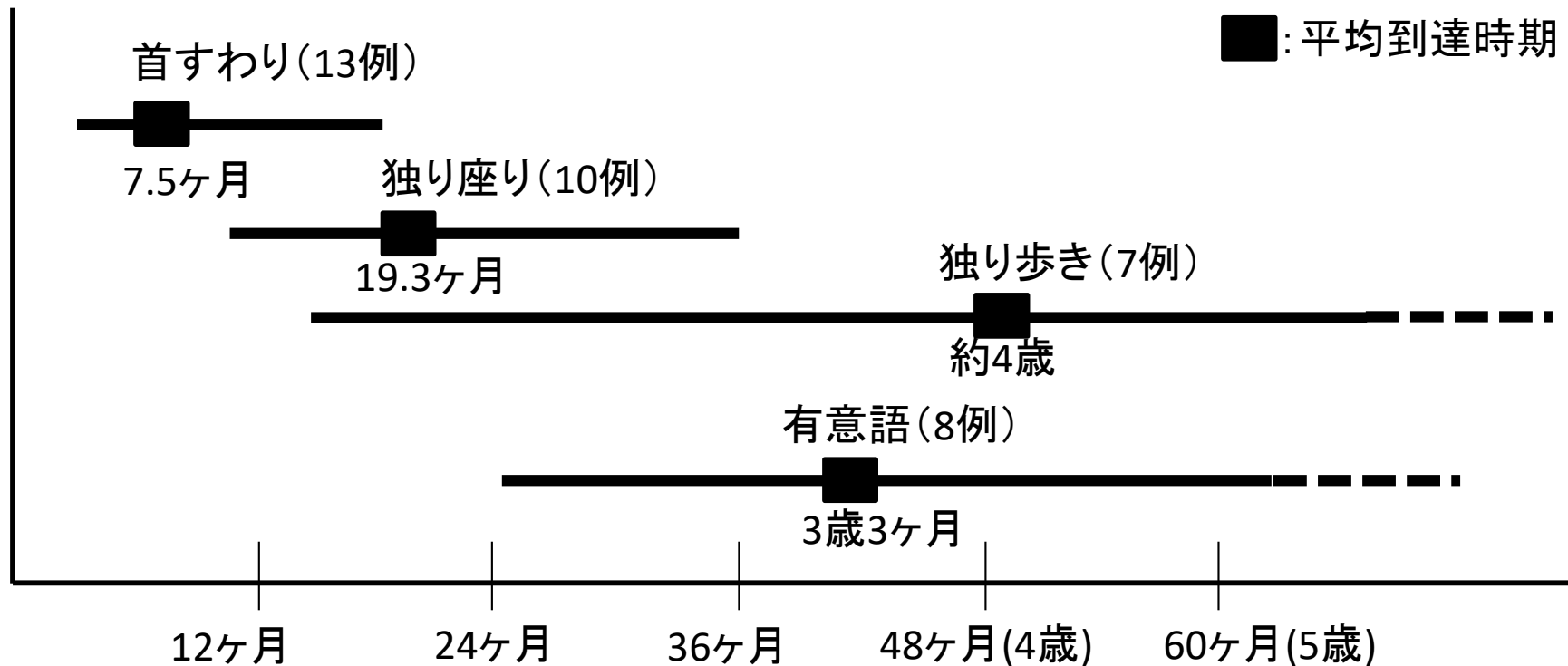
- 運動発達のサポート

- 粗大運動(首すわり、お座り、一人歩き)発達支援
⇒理学療法(PT)

5pモノソミー症候群の健康管理 乳児期～幼児期(1)

*体力面で安定してくる。運動発達支援と身体合併症フォロー
便秘への注意 コミュニケーション支援や集団での刺激

発達の指標 -神奈川県立こども医療センターでの17例での評価-



5pモノソミー症候群の健康管理

乳児期～幼児期(2)

発達経過はゆっくりであり非常に幅があるが、学びの継続とともにできることが着実に増えてくる

- 発達評価と発達支援(理学療法や作業療法)
- ことばの発達
 - 理解することばに比べて表出することばが難しい
 - しかし最近の報告では、多くはゆっくり表出言語を獲得
⇒コミュニケーション手段の獲得へのサポート(言語療法)
- 集団生活の開始と刺激(通園施設、保育園、幼稚園)
- 身体合併症のフォロー
 - 評価した合併症に応じて必要ある身体面の継続フォロー
 - 眼科、耳鼻科の感覚器のチェックと便秘への注意
 - 歯科での口腔内ケア
 - 歩行後は扁平足などのチェック

5pモノミー症候群の健康管理

学童期以降(1)

- 就学開始 多動や注意が続かないなど行動面での注意
- 脊柱側彎への注意

• 行動面

- 穏やかで優しい性格のお子さんが多い反面、多動性や注意・集中不足が目立つお子さんがおり(約5-6割)
5pモノミー症候群における注意点と考えられている
- 繰り返す動きや時に自傷行為がある場合も
- 上記行動については年齢とともに(特に学童期後半より)徐々に改善してくると報告あり
 - 15歳未満 約6割⇒15歳以上 約3割 (イタリアからの報告:2006年)
- 環境面の工夫や調整、必要に応じ内服での対応

5pモノミー症候群の健康管理

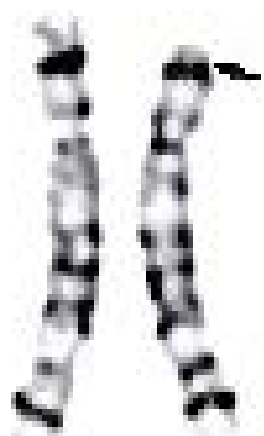
学童期以降(2)

- 筋・骨格面での注意(整形外科)
 - 学童期以降、背骨の曲がり(側彎)が目立つお子さんが多く(4割)、成長期の定期的なチェックが必要
 - ⇒(程度に応じ)経過観察もしくはコルセットなどで対応
 - ⇒外科的な手術が必要となるケースは少ない
 - 筋肉の緊張が強いことが多い(乳児期と反対)
- その他
 - 思春期(二次性徴)の初来は一般に遅い
 - 眼科、耳鼻科、歯科など継続的なフォロー

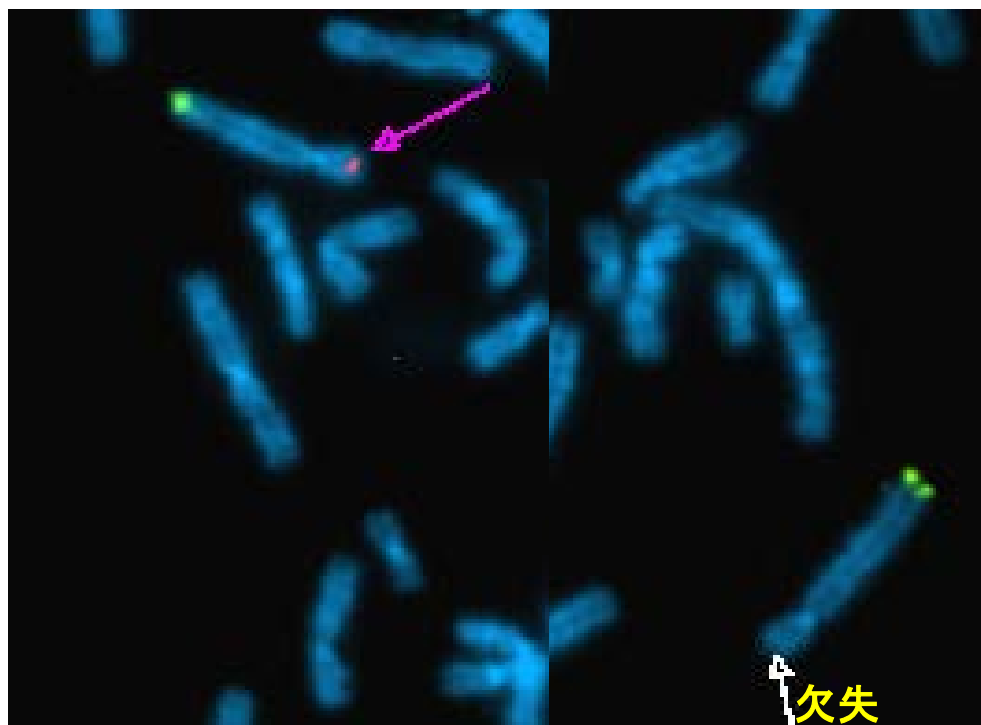
遺伝子レベルでの研究の進歩

従来の診断検査

G分染法

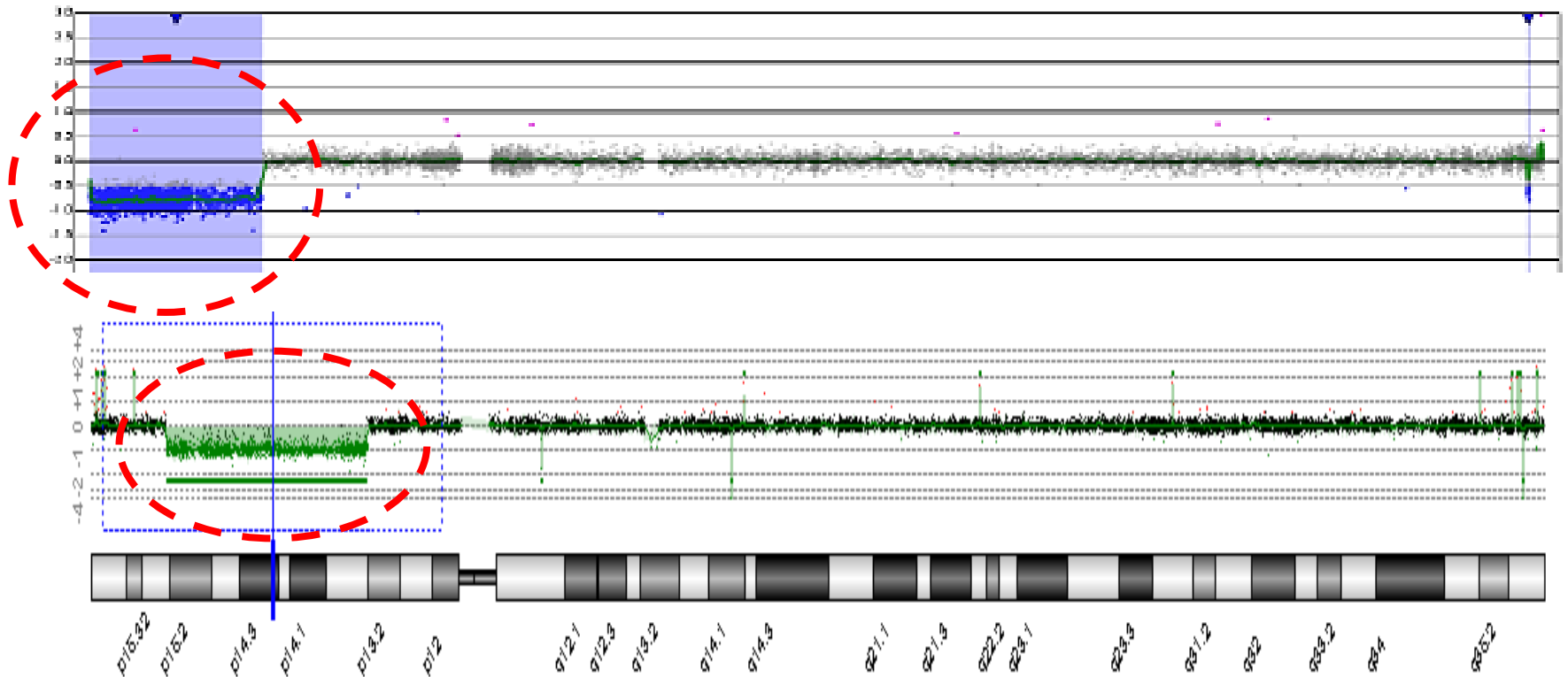


FISH法



近年の診断検査

マイクロアレイ染色体検査



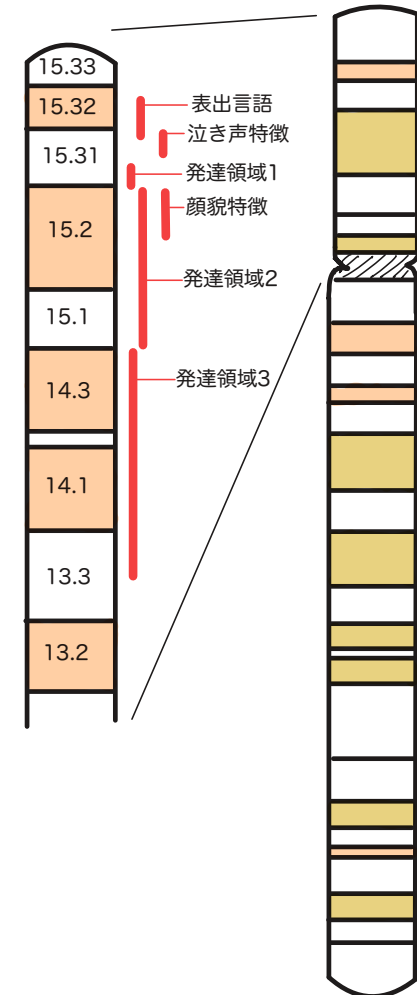
5pの欠失した場所と大きさがデジタル化されて細かく判定
欠失範囲に含まれている遺伝子の把握可能

5p欠失範囲と症状との関連

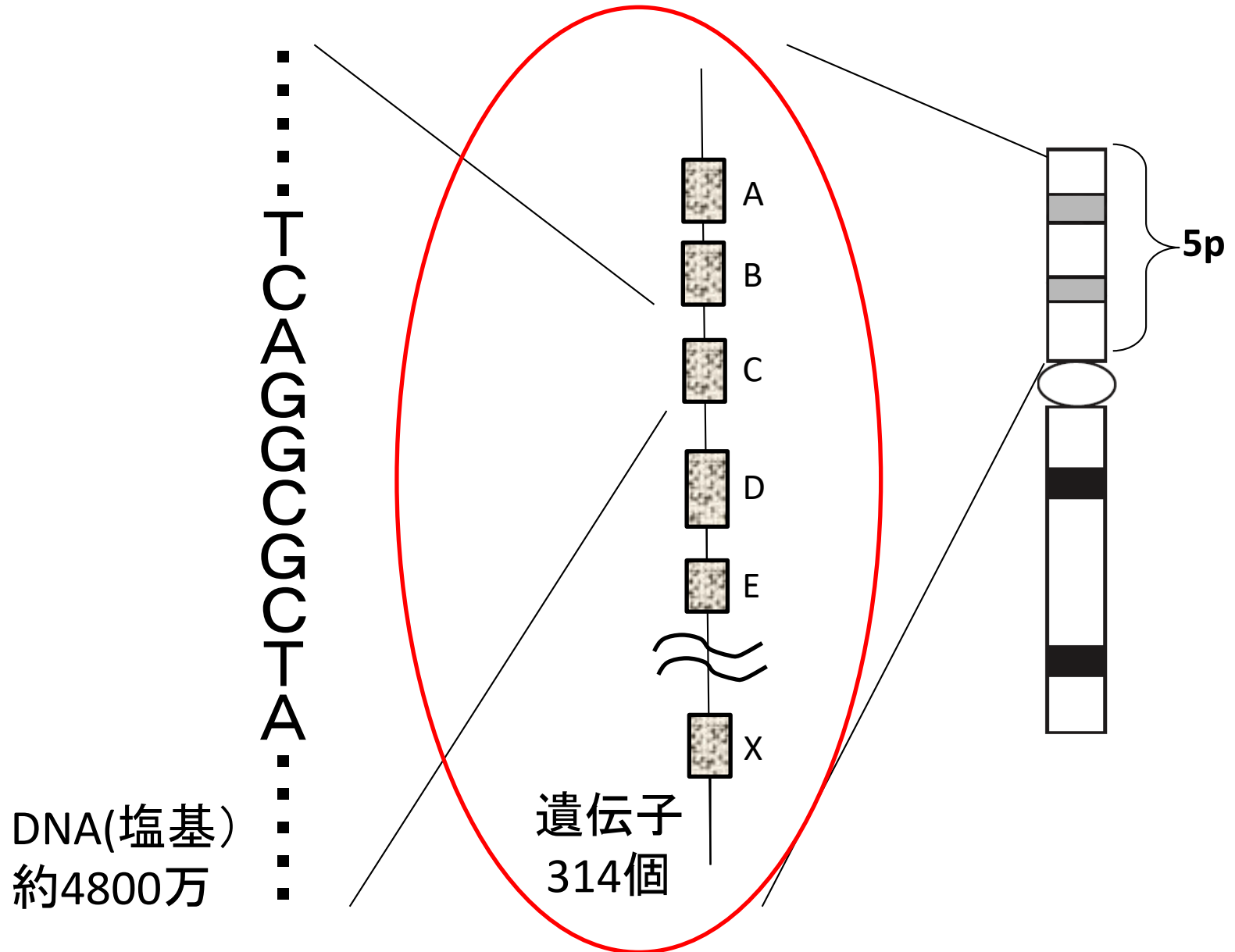
Zhang et al., 2005より改変

サイズ(メガベース)

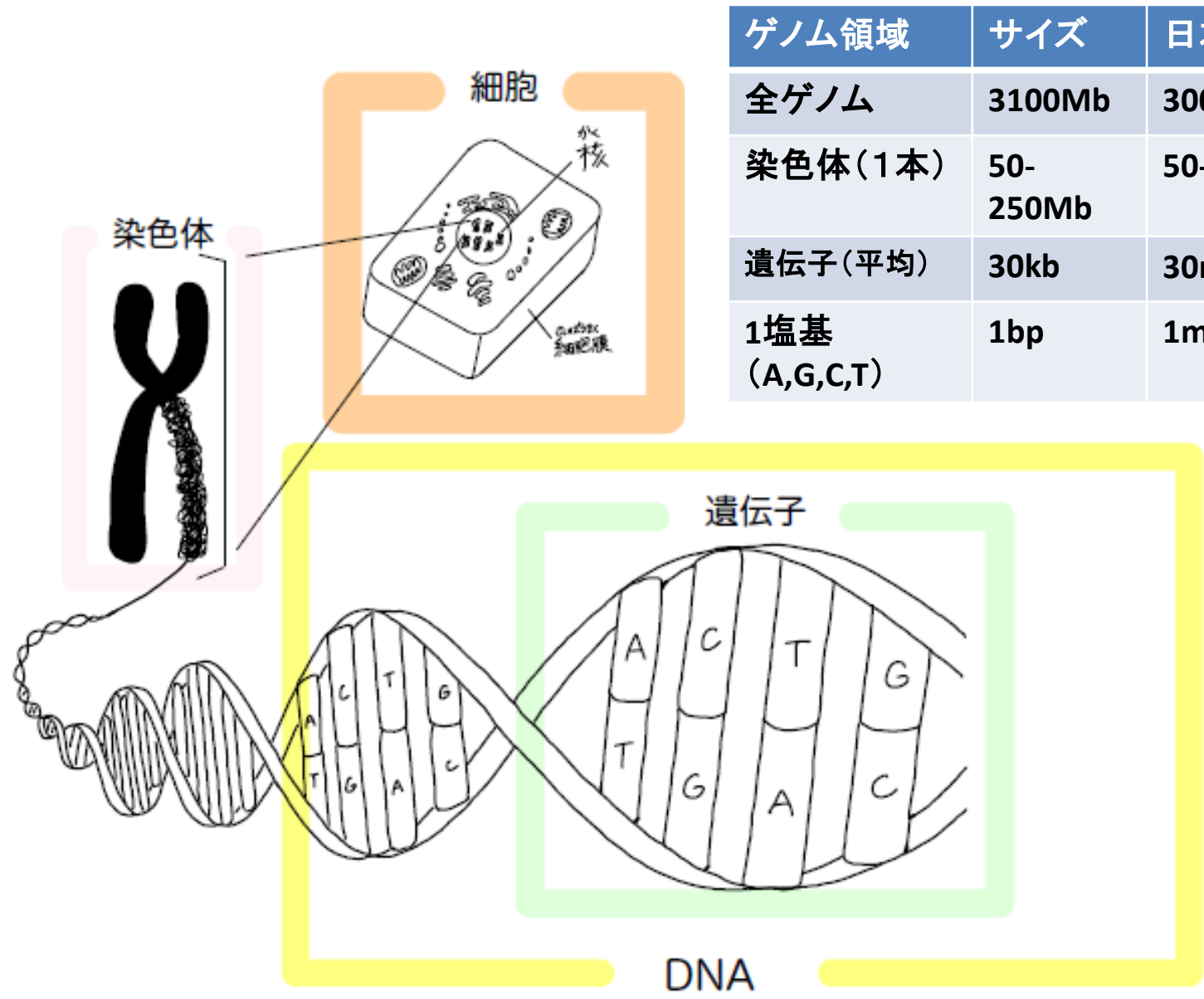
- 同じ5pモノソミーの診断でも欠失の場所や大きさは様々
- 大部分が5p15.2領域の欠失
- 主要な所見の責任領域
- 欠失が大きくなるほど発達の遅れが強い傾向がある
- 欠失の場所と大きさを詳しく調べることで症状との関連を大まかに把握することが可能



染色体(5p)⇒遺伝子⇒DNA(塩基)へ



遺伝情報の場所と大きさ比較



ゲノム領域	サイズ	日本地図比較
全ゲノム	3100Mb	3000km (日本列島南北)
染色体(1本)	50-250Mb	50-250km
遺伝子(平均)	30kb	30m (翻訳領域1.5m)
1塩基 (A,G,C,T)	1bp	1mm

症状への影響が示唆される遺伝子

① *TERT*遺伝子 (5p15.33)

- 細胞分裂の際、染色体が短くならないように染色体の端部の構造を安定に保つ働き
- 欠失により*TERT*遺伝子機能が低下すると、皮膚や爪、髪などの細胞老化にともなう症状につながりやすい

② *SEMA5A*遺伝子(5p15.31)

- 神経細胞、脳で働いている遺伝子
- 神経細胞の分化や移動に重要な役割
- 機能が低下すると、発達や認知の遅れ、自閉傾向につながりうる
- 自閉症スペクトラムをもつ方で *SEMA5A*遺伝子発現(働き)の低下を示した研究

③ *MARCH6*遺伝子(5p15.2)

- ユビキチンと呼ばれる物質に結合する酵素をつくる遺伝子→余分な蛋白の分解調節
- その他にも同じ役割を担う複数の遺伝子あり
- *MARCH6*の欠失により蛋白の分解がうまく調節できない
- 高い泣き声(主に乳児期)等の身体所見の原因と推測されている

④ *CTNND2*遺伝子(5p15.2)

- 発生早期の神経細胞(ニューロン)で働き、細胞移動の調整に関わっている。
- *CTNND2*遺伝子の機能低下により発達・認知的な遅れの原因となる報告
- 5pモノソミーの中でこの遺伝子の機能が保たれた方の認知機能が比較的良好と報告

⑤ *NPR3*遺伝子(5p13.3)

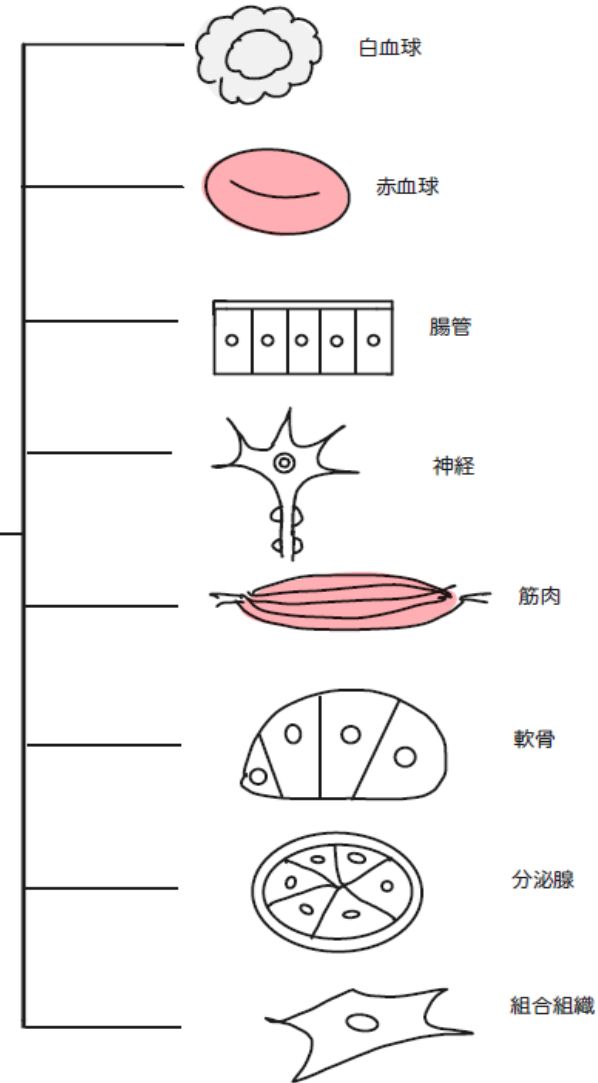
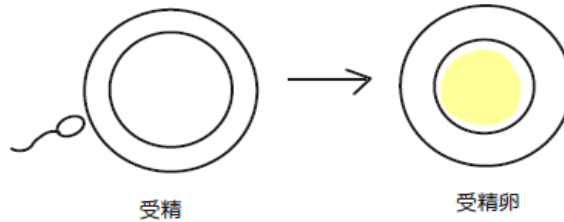
- マウスにおいてこの遺伝子機能を喪失させたところ、血圧の上昇を招いた
- 5pモノソミーにおいて、高血圧が起こりやすいという報告は今のところない
- 詳しく調べられていないこともあるため、今後注意する症状の1つと考えられる

その他

- *SLC6A3*遺伝子
(ドーパミン輸送体:
多動との関連)

- *CDH18/CDH12/*
CDH10/CDH9

– 神経細胞の接着、
シナプス形成、
軸索の成長



* これらの遺伝子の多くは、神経細胞(脳)の働きに重要である点

今後の治療の展望

5番染色体短腕(5p)の欠失範囲の個々の遺伝子の働きや、機能低下でおこる症状が明らかになってくることにより、これらの遺伝子もしくは遺伝子がつくる蛋白質をターゲットにした治療への展望につながる

治療法展望の具体例

- ① 足りない蛋白(酵素)の補充(酵素補充療法)
- ② 蛋白の変換(脳などの組織へ移行しやすく)
- ③ 蛋白の構造や運搬能力を改善させるシャペロン
- ④ 5p欠失内の遺伝子そのものを加える
- ⑤ 遺伝子が転写される働きを促す薬剤
(ヒストン脱アセチル化酵素阻害)
- ⑥ 遺伝子発現を低下させるRNAを抑制する
ことで逆に遺伝子発現を上昇(mRNA抑制)

よりよいフォローにむけて

