

症例報告

第5大動脈弓遺残を伴った22q11.2重複症候群

矢野 悠介¹⁾, 村上 卓¹⁾, 今川 和生¹⁾, 石川 伸行¹⁾, 野崎 良寛^{1,2)},
高橋 実穂¹⁾, 平松 祐司³⁾, 堀米 仁志¹⁾

¹⁾筑波大学小児科

²⁾茨城県立こども病院小児循環器科

³⁾筑波大学心臓血管外科

22q11.2 Duplication Syndrome with Persistent 5th Aortic Arch

Yusuke Yano¹⁾, Takashi Murakami¹⁾, Kazuo Imagawa¹⁾, Nobuyuki Ishikawa¹⁾, Yoshihiro Nozaki^{1,2)},
Miho Takahashi¹⁾, Yuji Hiramatsu³⁾, and Hitoshi Horigome¹⁾

¹⁾Department of Child Health, University of Tsukuba, Tsukuba, Ibaraki, Japan

²⁾Department of Pediatric Cardiology, Ibaraki Children's Hospital, Mito, Ibaraki, Japan

³⁾Department of Cardiovascular Surgery, University of Tsukuba, Tsukuba, Ibaraki, Japan

First described in 1999, 22q11.2 duplication syndrome has a phenotype similar to that of 22q11.2 deletion syndrome. We present a case of 22q11.2 duplication diagnosed by fluorescence in situ hybridization (FISH) analysis performed to screen the genetic background of a rare congenital vascular anomaly, persistent 5th aortic arch. This male infant was born at 36 weeks of gestation with a birth weight of 1,770 g. Dysmorphic facial features were noted, and echocardiography revealed ventricular septal defect, atrial septal defect, persistent 5th aortic arch, aberrant right subclavian artery, and persistent left superior vena cava. Ligation of the ductus arteriosus was performed at age 13 days. Comparative genomic hybridization (CGH) microarray analysis revealed that the duplication was located at a typical 3-Mb region. Although persistent 5th aortic arch has been reported in patients with 22q11.2 deletion, this is the first case of 22q11.2 duplication complicated by 5th aortic arch. This case demonstrated that a gene dosage effect involving 22q11.2 could contribute to the development of persistent 5th aortic arch.

Keywords: array comparative genomic hybridization, fluorescent in situ hybridization, persistent 5th aortic arch, 22q11.2 duplication syndrome

22q11.2重複症候群は1999年に初めて報告された疾患で、22q11.2欠失症候群に類似した表現型を呈する。第5大動脈弓遺残の遺伝的背景検索として行った染色体FISH検査で22q11.2重複症候群と診断された乳児例を報告する。症例は男児。胎児エコー検査で発育遅延と心室中隔欠損症が指摘されていた。在胎36週0日、体重1,770gで出生した。特徴的顔貌を呈し、心エコーで膜様部心室中隔欠損、心房中隔欠損、第5大動脈弓遺残、右鎖骨下動脈起始異常、左上大静脈遺残と診断された。日齢13に動脈管結紮術が行われた。マイクロアレイCGH検査では典型的な3Mbの領域が重複していた。第5大動脈弓遺残は22q11.2欠失症候群では報告があるが、重複症候群に合併した症例は本例が初めてである。22q11.2領域の遺伝子の量的異常が第5大動脈弓遺残発症にも関与している可能性が示唆された。

2019年3月20日受付、2019年5月17日受理

著者連絡先：〒305-8575 茨城県つくば市天王台1-1-1 筑波大学医学医療系小児科 堀米仁志

doi: 10.9794/jspccs.35.279

はじめに

22q11.2 重複症候群は 1999 年に初めて報告された比較的新しい症候群で¹⁾、22q11.2 欠失症候群に類似した表現型（顔貌の異常、口蓋裂、心疾患、腎病変、成長障害、精神運動発達遅滞など）を呈することが知られている²⁾。22q11.2 欠失症候群と比較すると家族例の割合は高いとされているが³⁾、表現型は多様で、軽度の認知機能障害にとどまる例から多発奇形を呈する例まである²⁾。心血管異常は生命予後を左右する重要な合併症であるが、22q11.2 欠失症候群と比べると頻度が低く⁴⁾、特に第 5 大動脈弓遺残を合併した例の報告はない。今回、第 5 大動脈弓遺残の背景検索として行った FISH 検査で 22q11.2 重複症候群と診断された一例を報告する。

症 例

男児。母は 36 歳、0 経妊 0 経産。自然妊娠（子宮卵管造影検査、タイミング法の後に妊娠）。妊娠 17 週に希望により羊水検査を施行した。G 分染法、FISH（13 番、18 番、21 番染色体）はいずれも正常であった。妊娠 34 週に胎児発育遅延と心室中隔欠損症を指摘された。妊娠 36 週 0 日に自然分娩で出生した。Apgar score 1 分値 4 点、5 分値 9 点。出生体重 1,770g（-2.2SD）、身長 42.5cm（-1.5SD）、頭囲 30cm（-1.4SD）で軽度の対称性発育遅延を示した。特徴的顔貌（丸顔、広い前額部、眼間解離、幅広い鼻根部、浅い鼻唇溝、小顎症等）（Fig. 1、写真的掲載に際し両親の許可を得た）、右耳前瘻孔、高位精巣の他、右股関節臼蓋形成不全、右感音性難聴が認められた。血液検査で低カルシウム血症はなかった。胸部エックス線で胸腺陰影は確認できた。心エコー検査で心室中隔欠損（膜様部 3mm 径）、心房中隔欠損、左上大静脈遺残が認められた。また気管の左側を 2 本の大動脈が走行し、近位部と遠位部で接続する “Double-lumen Aortic Arch” を呈していた。左右総頸動脈、左鎖骨下動脈を分枝する頭側の大動脈弓を第 4 大動脈弓、尾側の大動脈弓を第 5 大動脈弓と判断した（Fig. 2A）。造影 CT でも同様の所見が得られ、右鎖骨下動脈は第 4 大動脈弓、第 5 大動脈弓の合流直後から起始していた（Fig. 2B）。動脈管は閉鎖傾向がなく、徐々に心不全が進行したため、日齢 13 に動脈管結紮術が行われた。手術所見で胸腺低形成はなかった。術後は経口哺乳可能となり、安定した体重増加が得られたため日齢 55 に退院した。



Fig. 1 Dysmorphic facial features of the patient, showing round face, broad forehead, hypertelorism, wide nasal root, shallow nasolabial groove, and micrognathia. There are a nasogastric tube and sheets around the nose to protect the skin.

特徴的顔貌と特異な大動脈弓異常があったため、22q11.2 欠失症候群の FISH 検査（22q11.2 領域、TUPLE1 プローブ）を行った結果、TUPLE1 プローブは 3 か所陽性で、22q11.2 重複症候群と診断された（Fig. 3）。重複範囲を確認するためアレイ CGH を施行した。その結果、重複は Low copy repeat (LCR) 22A から LCA22C を含む 3.0Mb の領域で、TBX1 遺伝子を含んでいた（Fig. 4）。両親に 22q11.2 重複症候群を示唆する表現型はなく、染色体検査も未施行である。児は生後 7 か月（修正 6 か月）の時点で心室中隔欠損、心房中隔欠損とともに自然閉鎖傾向があるが、体重 5,915g（-2.5SD）、身長 64.5cm（-2.2SD）と成長障害が持続している。発達は定頸が修正 4 か月、寝返りが修正 7 か月であった。

考 察

ヒト染色体 22q11.2 領域の微細欠失の発生頻度は 4,000 出生に 1 人程度と報告されている⁵⁾。それに対して 22q11.2 領域の微細重複は 1999 年に初めて報告された比較的新しい染色体異常であり¹⁾、その頻度は欠失の半数程度と推定されている³⁾。表現型は 22q11.2 欠失症候群と類似しており、精神発達遅滞、言語発達遅滞、難聴、成長障害、先天性心血管疾患、

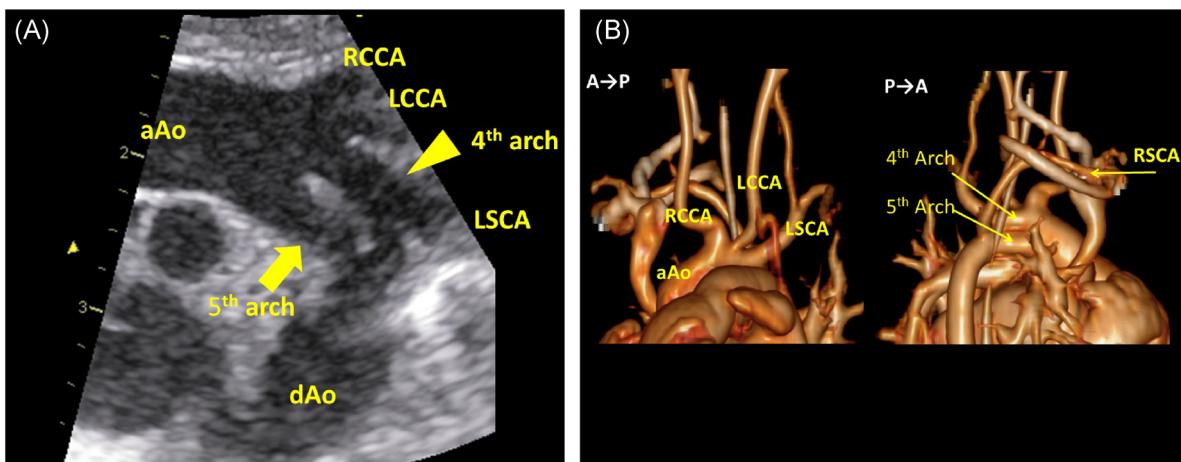


Fig. 2 Echocardiography and contrast cardiac computed tomography of the aortic arch

(A) Aortic arch view of two-dimensional echocardiography. Double lumen aortic arch with both lumina patent. Inferior arch was diagnosed as 5th aortic arch (arrowhead) because both arches appeared on the same side of the trachea, as opposed to double aortic arch in which each arch is on the opposite side. (B) Anterior (left) and posterior (right) views of contrast cardiac computed tomography (CT), showing persistent fifth aortic arch parallel to fourth aortic arch. RSCA arises from the dorsal side of the aorta as the fourth branch. aAo, ascending aortic arch; dAo, descending aorta, LCCA, left common carotid artery; LSCA, left subclavian artery; RCCA, right common carotid artery; RSCA, right subclavian artery.

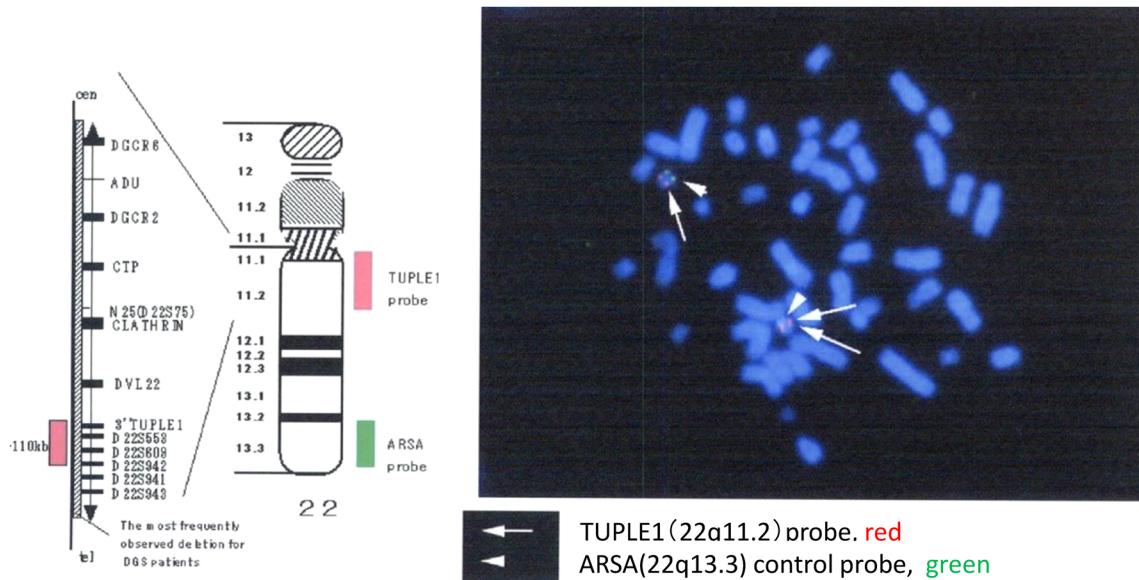


Fig. 3 Fluorescence in situ hybridization (FISH) analysis for detection of the 22q11.2 microduplication

There are three signals of TUPLE1 probe (22q11.2, red signal, arrow), and two signals of ARSA (22q13.3, green signal, arrowhead), indicating 22q11.2 microduplication.

鼻咽腔閉鎖機能不全, 口蓋裂, 腎泌尿器奇形などがある³⁾. 頻度が少ないものとしては胸腺無形成, 側弯, 手指/足趾病変, 低筋緊張, てんかん, 易感染性などがある⁶⁾. 頭頸部/顔貌の特徴としては, 丸顔(1歳頃まで, 成長に伴って細長い顔になる), 広い前額部, 高位眉毛, 眼間解離, 内眼角贅皮, 眼裂斜下, 耳介異形成, 耳前瘻孔, 幅広い鼻根部, 団子鼻, 浅い人

中, 小顎症, 顎後退症, 小頭症などが知られていて, 22q11.2 欠失症候群の患者と異なる³⁾. 疾患の重症度は幅広く, 22q11.2 欠失症候群のように多発奇形を持ち早期に死亡する症例もいれば, 発端者の診断を契機にほぼ正常の両親の染色体検査を行ったところ診断された成人症例もいる. 22q11.2 欠失症候群の多くは *de novo* であるが, 22q11.2 重複症候群の半数以上で家

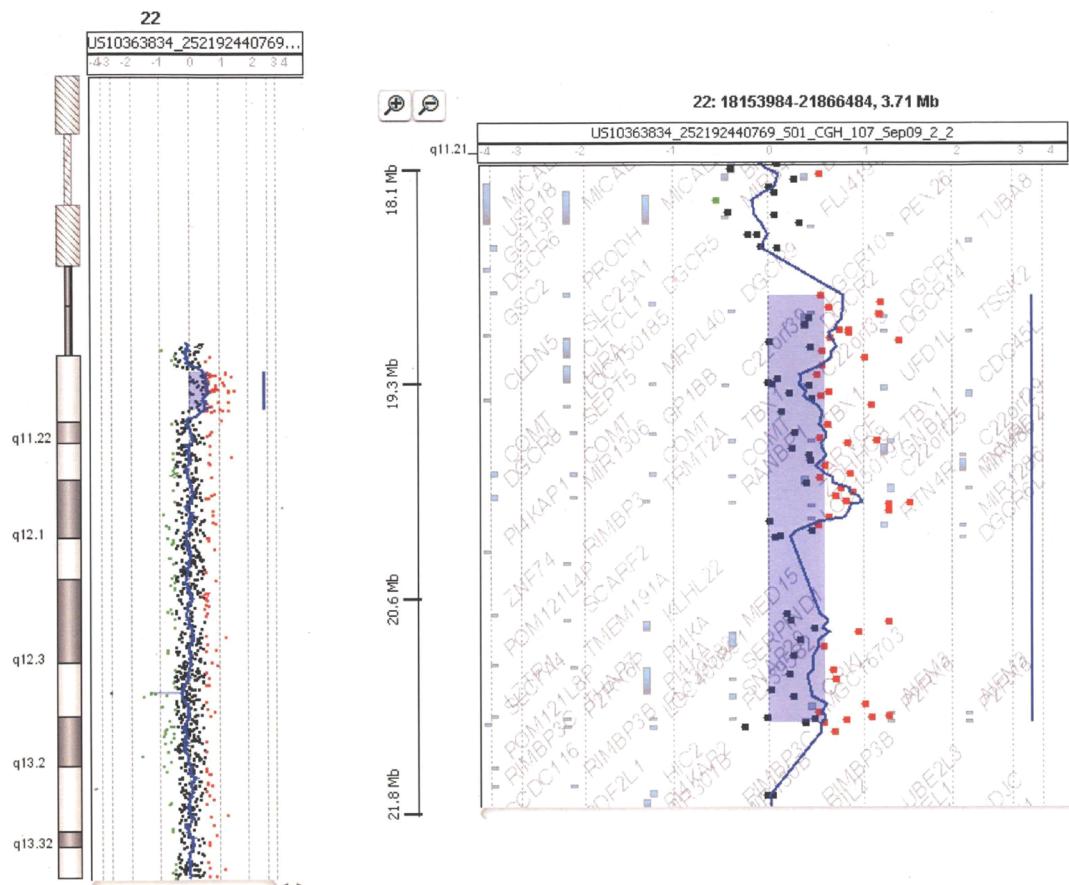


Fig. 4 Array comparative genomic hybridization (CGH) profile data, showing 3.7 Mb duplication on the 22q11.2 region

系内集積が認められたという報告があり⁶⁾、遺伝カウンセリングを行う上での留意点の一つと考えられる。精神発達遅滞の程度も広範にわたり、全般性精神発達遅滞から、言語発達遅滞または軽度の認知機能障害のみを示す症例が報告されている³⁾。本症例では両親にはこれらの表現型はみられず、遺伝カウンセリングは行われたが染色体検査には同意が得られなかった。

22q11.2 重複症候群でも 22q11.2 欠失症候群と同様に先天性心血管疾患の頻度は高く、生命予後を左右する重要な合併症であるが、その頻度は約 25% で、22q11.2 欠失症候群の 75%–80% と比較すると少ない⁷⁾。疾患別では円錐動脈幹異常がもっとも多く (59%)、Fallot 四徴症、総動脈幹症、肺動脈弁狭窄、大動脈弁狭窄、円錐部心室中隔欠損、大動脈縮窄症、大動脈離断症、完全大血管転位症などが含まれた⁷⁾。22q11.2 欠失症候群でも円錐動脈幹異常が多く (75%)、それに類似した結果であった⁸⁾。一方で左心低形成症候群が多い (12%) など、22q11.2 欠失症候群との相違もある。本例にみられた第 5 大動脈

弓遺残は 22q11.2 欠失症候群では報告があるが^{9, 10)}、22q11.2 重複症候群との合併例は報告されていない。

22q11.2 重複症候群の微細重複は G 分染法では検出できないため、診断には FISH (fluorescence in situ hybridization)²⁾ や MLPA (Multiplex ligation dependent probe amplification) が用いられる。後者の方が感度に優れ、DNA 重複領域の長さを判断できる点でも有用であると報告されている¹¹⁾。Array CGH (array comparative genomic hybridization) は一度に多領域のゲノム微細領域のコピー数変化 (欠失、重複) を網羅的に測定する方法で、従来の染色体分析では検出できない細かなコピー数の異常を検出できるため微細重複の同定に向いている。本症例でもその有用性が示された。一方、遺伝子のコピー数変化を伴わない均衡転座や逆位は検出できないという欠点もある。

22q11.2 には、低頻度反復配列 (low copy repeat, LCR) 領域といわれる相同組み換えを起こしやすい領域が存在する。LCR は 1 kb 以上の長さで 90% 以上の相同性をもつ配列で、ゲノム不安定性が高く組

み換えを起こしやすい。このLCRにおいて非対立遺伝子相同組み換えが生じることで、22q11.2欠失または重複が生じると考えられている。LCR22sAからLCR22sDまでの1.5-3Mbが欠失を生じやすく、この3MbまたはLCR22sAからLCR22sGまでの6Mbが重複を生じやすい領域である。本例ではLCR22sAからLCR22sCを含む3Mbの重複がみられ、既報例と同様であった。22q11.2欠失症候群の疾患関連遺伝子としてTBX1遺伝子が知られているが、これはLCR22sA-LCR22sBの間に存在し、鰓弓や心臓発生におけるマスター因子の一つである。本症例でもこのTBX1遺伝子を含む領域が重複していたことになる。マウスを用いた実験では、Tbx1は右心室および心臓流出路形成に携わる二次心臓領域の心臓前駆細胞の遊走と分化に重要な役割を果たし、その欠失は円錐動脈幹の異常に基づく先天性心疾患を発症することが明らかになっている。実際、Tbx1欠損マウスは総動脈管遺残症を生じることが報告されているほか¹²⁾、Tbx1の過剰発現もまた同様に心室流出路形成異常を起こすことが報告されている⁷⁾。またTbx1は、神経血管誘導因子であるSema3cを介して心臓神経堤細胞の遊走を調節し¹³⁾、大動脈弓とその分枝異常にも関与していると考えられている¹³⁾。本例においてもTBX1遺伝子の過剰発現の結果、第5大動脈弓遺残や右鎖骨下動脈起始異常を来たしたと推察される。

一方でTBX1遺伝子を含まない22q近位部のみの欠失または重複で、円錐動脈幹領域心血管異常を発症した症例も報告されており、TBX1遺伝子の発現制御遺伝子であるDGCR6の量的異常でも心血管異常が発生することがあると報告されている¹⁴⁾。以上のように様々な遺伝子が心血管発生にどのように関連しているかまだ不明な点が多く、今後の究明が待たれる。

まとめ

第5大動脈弓遺残は22q11.2欠失症候群では報告があるが、重複症候群に合併した症例は本例が初めてである。22q11.2領域の遺伝子の量的異常が第5大動脈弓遺残発症にも関与している可能性が示唆された。

謝 辞

マイクロアレイCGHを施行していただいた東京女子医科大学附属遺伝子医療センター、NPO法人染色体・遺伝コンシェルジュ、山本俊至先生に深謝いたします。

利益相反

日本小児循環器学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

引用文献

- Edelmann L, Pandita RK, Spiteri E, et al: A common molecular basis for rearrangement disorders on chromosome 22q11. *Hum Mol Genet* 1999; **8**: 1157-1167
- Ensenauer RE, Adeyinka A, Flynn HC, et al: Microduplication 22q11.2, an emerging syndrome: Clinical, cytogenetic, and molecular analysis of thirteen patients. *Am J Hum Genet* 2003; **73**: 1027-1040
- Ou Z, Berg JS, Yonath H, et al: Microduplications of 22q11.2 are frequently inherited and are associated with variable phenotypes. *Genet Med* 2008; **10**: 267-277
- Portnoi MF: Microduplication 22q11.2: A new chromosomal syndrome. *Eur J Med Genet* 2009; **52**: 88-93
- McDermid HE, Morrow BE: Genomic disorders on 22q11. *Am J Hum Genet* 2002; **70**: 1077-1088
- Wentzel C, Fernström M, Öhrner Y, et al: Clinical variability of the 22q11.2 duplication syndrome. *Eur J Med Genet* 2008; **51**: 501-510
- Hasten E, McDonald-McGinn DM, Crowley TB, et al: Dysregulation of TBX1 dosage in the anterior heart field results in congenital heart disease resembling the 22q11.2 duplication syndrome. *Hum Mol Genet* 2018; **27**: 1847-1857
- Peyvandi S, Lupo PJ, Garbarini J, et al: 22q11.2 deletion in patients with conotruncal defects: Data from 1610 consecutive cases. *Pediatr Cardiol* 2013; **34**: 1687-1694
- Lee ML, Chen HN, Chen M, et al: Persistent fifth aortic arch associated with 22q11.2 deletion syndrome. *J Formos Med Assoc* 2006; **105**: 284-289
- Lee ML, Chiu IS, Fang W, et al: Isolated infundibuloarterial inversion and fifth aortic arch in an infant: A newly recognized cardiovascular phenotypes with chromosome 22q11 deletion. *Int J Cardiol* 1999; **71**: 89-91
- Stachon AC, Baskin B, Smith AC, et al: Molecular diagnosis of 22q11.2 deletion and duplication by multiplex ligation dependent probe amplification. *Am J Med Genet* 2007; **143**: 2924-2930
- Racedo SE, Hasten E, Lin M, et al: Reduced dosage of β -catenin provides significant rescue of cardiac outflow tract anomalies in a Tbx1 conditional null mouse model of 22q11.2 deletion syndrome. *PLoS Genet* 2017; **13**: e1006687
- Kodo K, Shibata S, Miyagawa-Tomita S, et al: Regulation of Sema3c and the interaction between cardiac neural crest and second heart field during outflow tract development. *Sci Rep* 2017; **7**: 6771
- Gao W, Higaki T, Eguchi-Ishimae M, et al: DGCR6 at the proximal part of the DiGeorge critical region is involved in conotruncal heart defects. *Hum Genome Var* 2015; **2**: 15004