



全般性発達遅滞，特徴的顔貌，心室中隔欠損症を呈した9pトリソミーの1例

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学小児科学雑誌編集部 公開日: 2025-03-15 キーワード (Ja): 9pトリソミー, 全般性発達遅滞, 特徴的顔貌, 全エクソーム解析, コピー数多型 (Copy Number Variation: CNV) キーワード (En): 作成者: 林, 泰壽, 遠藤, 雄策, 織田, 海秀, 漆畑, 伶, 石垣, 英俊, 平出, 拓也, 才津, 浩智, 福田, 冬季子 メールアドレス: 所属: 浜松医科大学, 浜松市発達医療総合福祉センター
URL	http://hdl.handle.net/10271/0002000356

症例報告

全般性発達遅滞，特徴的顔貌，心室中隔欠損症を呈した
9p トリソミーの1例

A case of 9p trisomy with global developmental delay,
dysmorphic facial features, and ventricular septal defect

浜松医科大学小児科学講座¹⁾, 浜松市発達医療総合福祉センター²⁾, 浜松医科大学医化学講座³⁾,
浜松医科大学浜松成育医療学講座⁴⁾

林 泰壽¹⁾, 遠藤 雄策^{2) 4)}, 織田 海秀¹⁾, 漆畑 伶¹⁾, 石垣 英俊¹⁾, 平出 拓也¹⁾
才津 浩智³⁾, 福田冬季子^{1) 4)}

¹⁾Department of Pediatrics, Hamamatsu University School of Medicine

²⁾Hamamatsu City Medical Center for Developmental Medicine

³⁾Department of Biochemistry, Hamamatsu University School of Medicine

⁴⁾Department of Hamamatsu Child Health and Development, Hamamatsu University School of Medicine

Taiju HAYASHI¹⁾, Yusaku ENDO^{2) 4)}, Kaishu ODA¹⁾, Rei URUSHIBATA¹⁾, Hidetoshi ISHIGAKI¹⁾,
Takuya HIRAIDE¹⁾, Hiroto Saito³⁾, Tokiko FUKUDA^{1) 4)}

〈概要〉

全般性発達遅滞と先天性心疾患，小奇形を呈する患児に対し全エクソーム解析を行い，コピー数解析プログラムおよび定量 PCR において 9 番染色体短腕のコピー数増加を同定した．染色体 G 分染法および SKY 法の結果から 9p トリソミーと診断した．9p トリソミーは 4 番目に頻度の高い常染色体トリソミーであり，発達遅滞，頭蓋顔面異形成，骨格異常，てんかんや脳形態異常などの中枢神経系異常，先天性心疾患などを呈する．9p トリソミーは，多くの場合，親の均衡型転座に由来する．しかし本例においては明らかな相互転座は認めず，*de novo* である可能性が高いと考えられた．原因不明の知的障害に多発奇形徴候を合併する場合は，G 分染法などで染色体の数的異常/構造異常を確認し，異常を認めない場合に網羅的遺伝子解析に進むというアルゴリズムが推奨される．

キーワード: 9pトリソミー，全般性発達遅滞，特徴的顔貌，全エクソーム解析，
コピー数多型 (Copy Number Variation: CNV)

〈緒言〉

染色体の数的異常による症候群の多くは発達遅滞を呈する．また次世代シーケンサー等を用いたゲノム解析技術の進歩に伴い，自閉スペクトラム症などの神経発達症患者においてコピー数多型 (Copy Number Variation: CNV) が数多く同定されている．

今回我々は，全般性発達遅滞と奇形徴候を有する患児に対し全エクソーム解析を行い，9p トリソミ

ーの診断に至った症例を経験したので報告する．

〈症例〉

【症例】4 歳 男児

【主訴】発達の遅れ，易刺激性，多動

【家族歴】父 36 歳，母 37 歳．血族婚なし，神経・筋疾患の家族歴なし，母の流産歴なし．

【周生歴】妊娠経過に特記事項なし．在胎 40 週 4 日 鉗子分娩で出生．出生体重 2654 g (<10 パーセントイル)，身長 50.0 cm，頭囲 32.0 cm．新生児仮死なし．日齢 2，心室中隔欠損症と診断され，NICU に入院した．

【発達歴】頸定 3 か月，寝返り 7 か月，独座 1 歳 5 か月，支持立位 1 歳 10 か月，有意語 未表出

2024 年 11 月 28 日 受付，2025 年 1 月 16 日 受理
Corresponding Author: 林 泰壽
〒431-3192 静岡県浜松市中央区半田山 1-20-1
TEL & FAX: 053-435-2312・053-435-2311
E-mail: thayashi@hama-med.ac.jp

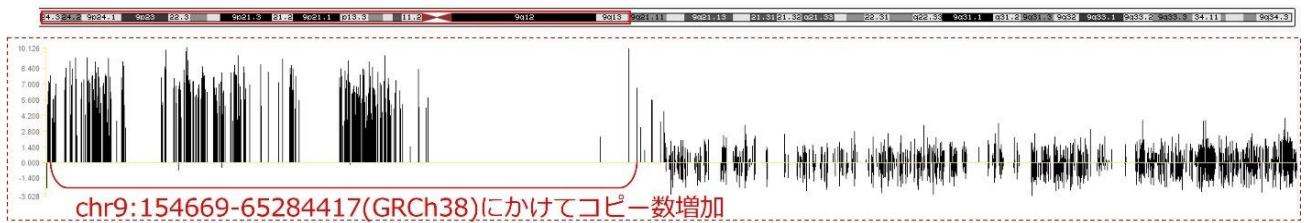


図 1 9番染色体のXHMM結果

9p24.3-9q21.11(chr9:154669-65284417(GRCh38))にかけて、コピー数増加を認めた。

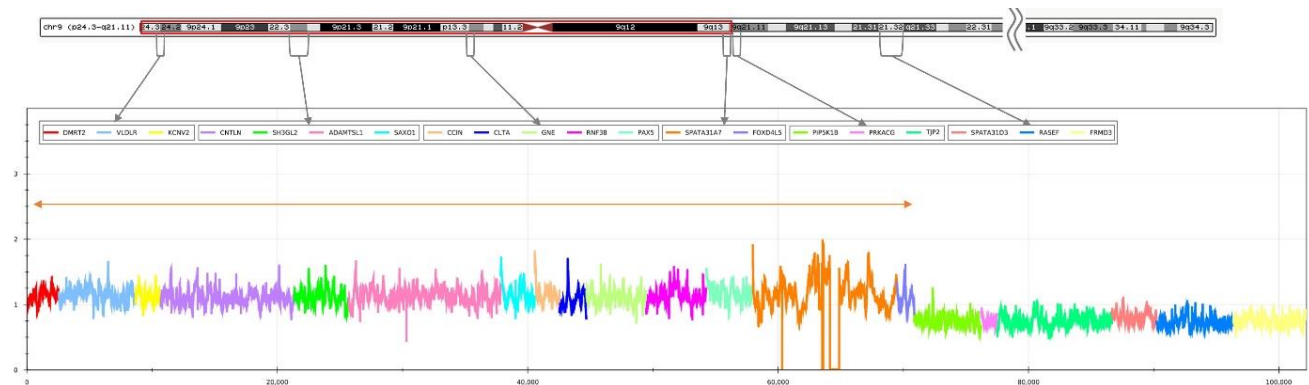


図 2 9番染色体上の遺伝子に関するjNord結果

9p24.3-9q21.11に位置する遺伝子では基線が上方にシフトしており、この領域の遺伝子のコピー数増加を示す結果が得られた。

【既往歴】心室中隔欠損症：生後3か月時に根治術を施行された。乱視。

【現病歴】NICU退院後、頸定以降の運動発達に遅れがみられ、11か月時点でも座位獲得せず、理学療法が開始された。

その後も独歩・有意語のいずれも未獲得で、かんしゃくや落ち着きのなさ、特徴的顔貌も認められた。3歳10か月 家族が発達遅滞の精査を希望されたため、当院を紹介受診した。

【身体所見（3歳10か月時）】身長 92.0 cm (−1.86 SD)、体重 12.01 kg (−1.73 SD) 胸腹部に特記所見なし。顔貌：上向きの上口唇、上向きの鼻孔、幅広い鼻根部、耳介低位、疎な眉毛、内眼角贅皮、毛髪の低色素。四肢：両第5指、左第3趾、右第4趾の低形成。筋緊張：硬さ、被動性、伸展性いずれも正常。深部腱反射：亢進・減弱ともになし。行動：有意語はなく、指差しや手差し、視線により簡単な要求を伝える。落ち着きがなく、着席が困難。不満があると物を投げるなど、かんしゃくも見られる。

【検査所見】

【血液検査】

Na 140 mEq/L, K 3.9 mEq/L, Cl 104 mEq/L, Ca 9.7 mg/dL, P 4.3 mg/dL, BUN 9.8 mg/dL, Cre 0.25 mg/dL, TP 6.6 g/dL, Alb 3.9 g/dL, AST 26 IU/L, ALT 6 IU/L, LDH 208 IU/L, CK 39 IU/L

【新版 K 式発達検査】

2歳5か月：全領域 DQ 41（姿勢・運動 34, 認知・適応 44, 言語・社会 38）

3歳6か月：全領域 DQ 31（姿勢・運動 24, 認知・適応 33, 言語・社会 31）

【全エクソーム解析】

全エクソーム解析は、浜松医科大学の倫理審査委員会の承認を受け実施した(22-079)。目的と内容を患者両親へ文書を用いて説明し、書面にて同意を得た。患者とその両親の末梢血白血球からゲノム DNA を抽出した。患者に対してエクソーム解析を施行した。大阪大学・微生物病研究所・遺伝情報実験センターに委託し、Twist Exome 2.0 キット (Twist) を用いてキャプチャ後に、ライブラリを NovaSeq6000 (Illumina, 151bp) のペアエンドシーケンシングにてシーケンシングを行った。バリエーションコールは DeepVariant を用いた。

Matched Annotation from NCBI and EMBL EBI (MANE) 遺伝子のタンパク翻訳領域は 98.8% が 20 リード以上でカバーできており、解析精度は十分であった。一塩基置換や、サイズの小さな挿入欠失によるバリエーションには、病的なものは認めなかった。CNV 解析プログラムである XHMM および jNord において、9p24.3-9q21.11 に 65.1 Mbp のコピー数増加を同定した (図 1・2)。Loss of heterozygosity を評価

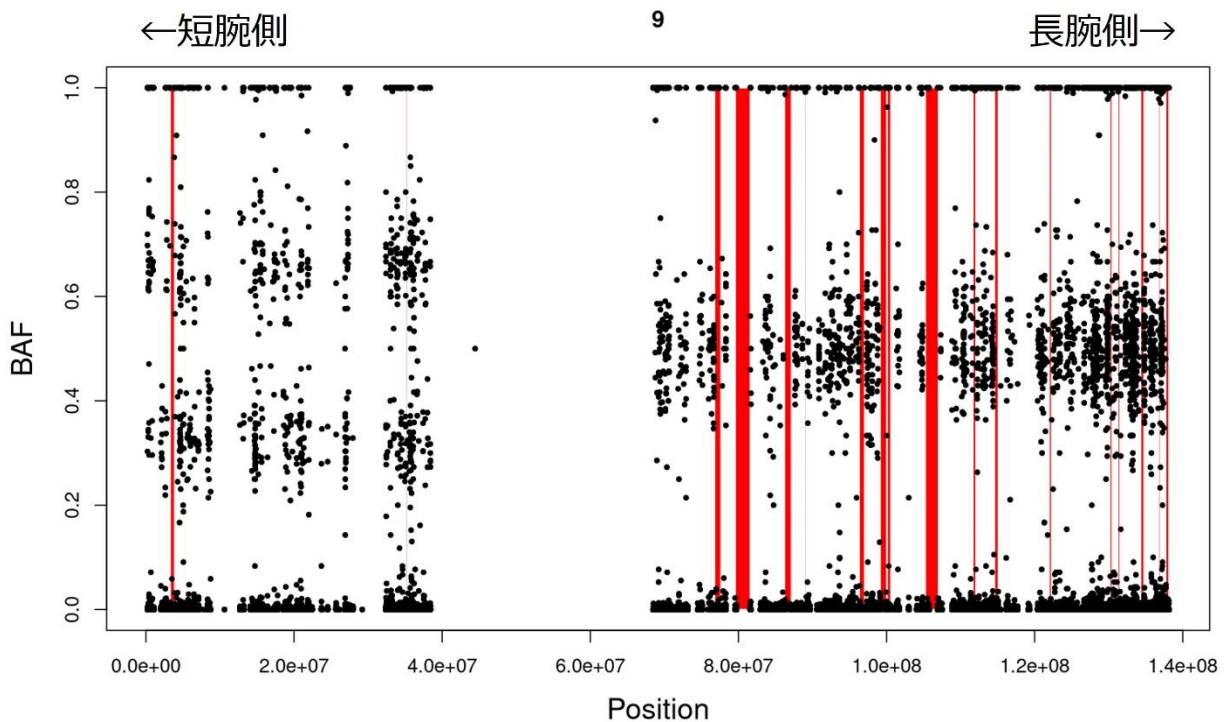


図 3 9番染色体のH3M2結果

9番染色体短腕のB-allele-frequency (BAF) は、0-1/3付近-2/3付近-1とほぼ均等な間隔で4群にわかれてプロットされていた。BAF=対立遺伝子(B)のリード数 / その位置にマップされたリード総数 (coverageの深さ)。

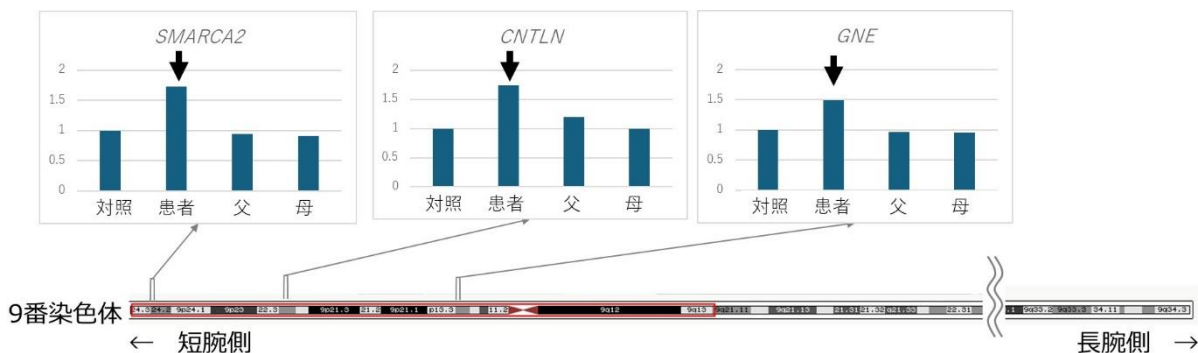


図 4 定量PCR

コピー数解析プログラムでCNVが疑われた9番染色体の領域について、患児および両親の検体を用いて実施した定量PCR結果を示す。患児においてのみ、当該領域の約1.5倍のコピー数増加を認めた。

するH3M2では、9番染色体短腕のB-allele-frequency (BAF) は、ほぼ均等な間隔で4群にわかれてプロットされており、9p トリソミーの可能性が疑われた (図3)。

コピー数解析プログラムでCNVが同定された領域について、患児および両親の検体を用いて定量PCRを行うと、患児においてのみ約1.5倍のコピー数増加を認めた (図4)。

[染色体検査]

重複領域や染色体構造の確認のため染色体G分染法を実施した。核型は47, XY, add(9)(q21.2)であった (図5)。Spectral karyotyping (SKY) 法では、過剰染色体には9番染色体以外の他染色体の関与は認められず、明らかな相互転座はなかった (図6)。

患児の臨床症状は9pトリソミーの既報 (表1) とよく合致しており、本例の原因であると診断した。

なお、本症例の報告については家族に説明を行い、書面で同意を得た。

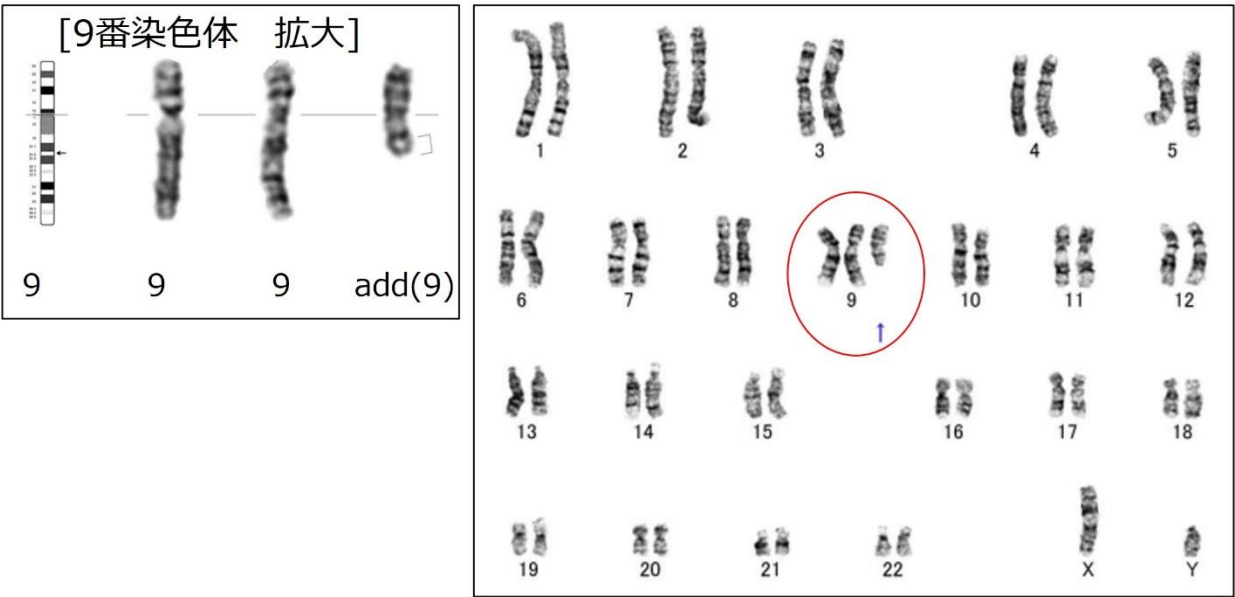


図 5 染色体G分染色法結果

9q21.2以降の長腕末端が欠失し，由来不明の付加断片を有する過剰染色体を認めた（47，XY，add(9)(q21.2)）。

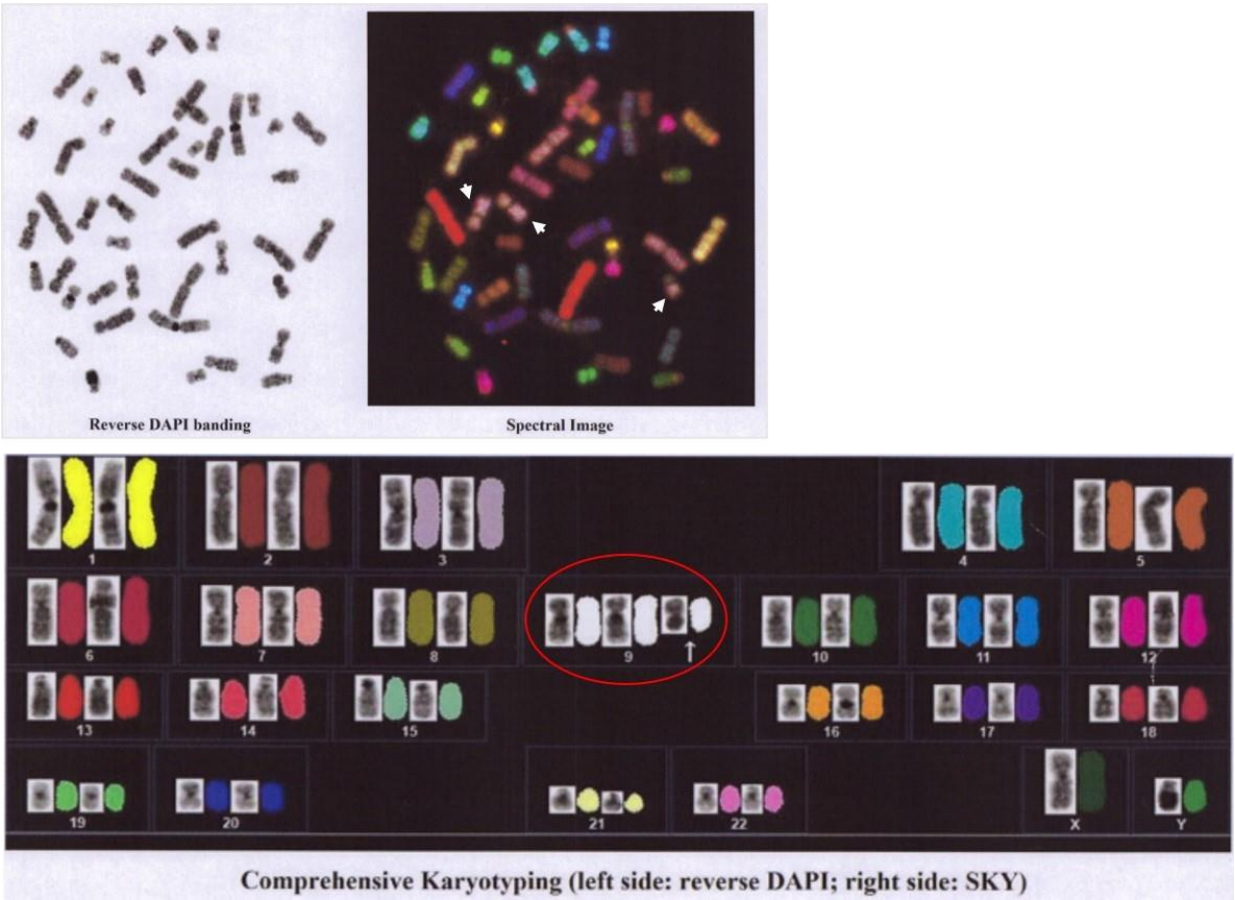


図 6 染色体Spectral karyotyping (SKY) 法結果

過剰染色体には，9番染色体以外のお他染色体の関与は認められない。

表 1 9p トリソミーの臨床症状および頻度¹⁾

症状	頻度(%)
低身長	99
骨年齢遅延	99
球状の鼻尖	95
下向きの口角	95
短指症	90
斜指症	90
中指節骨短縮症	90
言語障害	90
単一手掌屈曲線	80-95
思春期遅発症	70-90
斜視	70-80
短い人中	70-80
眼間開離	70-80
耳介低位	70-80
小短頭症	70-75
指骨低形成	70-75
小さな爪	70-75
眼球陥入	60-70
眼瞼裂斜上/斜下	60-70
高口蓋	60-70
短頸、翼状頸	60-70
筋緊張低下	60-70
低出生体重児	50-70
脊柱後弯症	60
脊柱前弯症	60
知的障害	60
股関節脱臼	30-40
大脳低形成	<30
小脳低形成	<30
脳室拡大	<30
脳梁低形成/脳梁欠損	<30
脈絡叢嚢胞	<30
てんかん	<30
先天性心疾患	25
心室中隔欠損症	25
Ebstein奇形	10-20
動脈管開存症	10-20
口唇口蓋裂	5
内眼角贅皮	NS
薄い上口唇	NS
小顎症、下顎後退	NS
小陰茎	NS
腎奇形	稀
臍ヘルニア	稀

文献 1 Table1 を元に作成. NS, not specified.

<考察>

9p トリソミーは、21, 18, 13 トリソミーに次い

で 4 番目に頻度の高い常染色体トリソミーを占める。その症状は、発達遅滞、頭蓋顔面異形成、骨格の異常、中枢神経の異常（脳形態異常、てんかんなど）、先天性心疾患を特徴とし、稀に腎奇形も合併する（表 1）。その臨床的重症度は 9p の重複セグメントのサイズと関連しており、表現型の重要な領域が 9p22-p24 にあることが示唆されている¹⁾。

9p22-p24 に含まれる概念の確立されたヒトの疾患関連遺伝子は、UCSC Genome Browser database（<https://genome.ucsc.edu>）や Clinical Genome Resource (ClinGen)（<https://www.clinicalgenome.org/>）に基づく 11 個である。うち、発達遅滞や奇形徴候を呈しうる疾患の原因遺伝子としては *FREMI*, *GLDC*, *KANK1*, *MPDZ*, *NFIB*, *RIC1*, *SMARCA2*, *VLDLR* があるが、ClinGen で重複感受性があると評価されているものはなく、これらの遺伝子の重複が 9p トリソミーの症状とどのような関連があるのかは不明である。なお 9p トリソミーの既報では、Lizeth らが 9p22-p24 に含まれる *GLDC*, *C9orf66*, *DOCK8*, *FOXD4*, *C9orf72*, *KANK1* と神経発達症との関連について言及している²⁾。また Eleanor らは神経発達症患者集団において 9p 上の遺伝子の CNV を調査し、9p22-p24 内では *BNC2*, *CDC37L1*, *NFIB*, *PSIP1*, *PTPRD*, *RFX3*, *RPS6*, *SMARCA2*, *UHRF2* の 9 遺伝子でコピー数増加を確認しており、これらの遺伝子のコピー数増加と神経発達症との関連を示唆している³⁾。

また本症例は、重複領域に 9q の一部を含んでいた。重複領域に 9q を含む 9p トリソミーの既報²⁾⁴⁾と比較すると、知的障害や神経発達症、特徴的顔貌、四肢の小奇形など、本症例と一致する症状が多くみられた（表 2）。

9p トリソミーは、部分トリソミーを含め 150 件以上の報告があり、多くの場合、親の相互転座に由来する。de novo の 9p トリソミーは稀であるが、25 例の報告がある⁵⁾⁶⁾。本症例はセントロメアを挟んだ 9 番染色体短腕端部から長腕近位部の重複である。このような大きな重複は、過剰染色体が相互転座由来であった場合、一般的な隣接 1 型分離による不均衡転座では起こりえず、3:1 分離形式によって生じる。3:1 分離形式の場合、より微細な重複が過剰染色体の長腕端部に合併する⁷⁾。

本症例では当初、全エクソーム解析では端部の微細な重複を検出できていない可能性も考えられた。しかし染色体 G 分染法および SKY 法は、他の染色体との相互転座は否定的な結果であり、本症例は de novo に発生した 9p トリソミーの可能性が高いと考えられる（なお両親の染色体検査は実施していないが、両親のいずれにも明らかな症状・既往症がなく、相互転座のない過剰染色体が検出される可能性は極めて低いと考えられる。一方で、9p トリソミーモ

表 2 本症例と重複領域に 9 番染色体長腕の一部を含む 9p トリソミーの既報との比較

	本症例	Lizeth Martínez-Jacobo, et al. ²⁾	Nataline B. Kardon, et al. ⁴⁾
核型	47,XY,add(9)(q21.2)	47,XX,+mar.arr9p24.3q21.11 (46587-69 186399) × 3	47,XY,+der(9)(pter-q13)
由来	<i>de novo</i> ?	<i>de novo</i>	<i>de novo</i>
性別	M	F	M
神経発達症	知的障害: DQ 31 (3歳6か月) 多動	学習障害、自閉症スペクトラム症	知的障害: DQ53 (1歳2か月時)
低身長	(-)	(-)	(-)
小頭症	出生時 (-)	N/A	(-)
顔貌	疎な眉毛、内眼角贅皮 上向きの鼻孔、幅広い鼻根部 耳介低位、上向きの上口唇 毛髪の低色素	耳介低位、球状の鼻 下向きの口角、高口蓋 小顎症、短い首	深い眼窩、眼間開離 耳介低位、突出し回旋した耳介 球状の鼻、高口蓋 下向きの口角
先天性心疾患	心室中隔欠損症	(-)	N/A
四肢の異常	手指、足趾の低形成	短指症	爪形成不全、手指骨形成不全 弯指症、手指拘縮 単一手掌屈曲線、内反尖足 足趾の重なり
泌尿生殖器	(-) ※腹部画像検査は未実施	夜尿症	尿道下裂
その他	乱視		

N/A, Not Available.

ザイクの場合、知的障害を有さず特徴的顔貌など軽微であったり偶発的に発見されたりする報告もある^{8) 9)}。両親の詳細な診察は行っていないが、いずれかに軽微な奇形徴候が存在する場合には低頻度モザイクを有する可能性がある)。

全エクソーム解析においても、XHMM 等によるデータの二次解析により、CNV の検出は可能である。ただし現在の主流の手法であるショートリードシークエンスでは、切断点における遺伝子間の距離が離れている場合の正確なサイズ同定や、重複のコピー数の確証が困難であるといった欠点もある¹⁰⁾。また全エクソーム解析は現時点では研究の一環として行われているものであり、どの医療機関からも必ずしも依頼できるとは限らない。本症例のように、周産期異常のない原因不明の知的障害と小奇形が多発している症例では、G 分染法などで染色体の数的異常/構造異常を確認し、異常を認めない場合に網羅的遺伝子解析に進むというアルゴリズムが推奨される。

〈結論〉

発達遅滞と奇形徴候を呈する男児に対し全エクソーム解析を行い、9p トリソミーと診断した。9p トリソミーは頻度の高い常染色体トリソミーであるが、特徴的顔貌、中枢神経系異常、先天性心疾患などを示す臨床症状はあまり知られていない。アレイ CGH 検査や CNV 解析プログラムにより、本疾患のような CNV を原因とする疾患の診断率が向上する。また染色体検査を組み合わせることにより、両親の相互転座など、次子への遺伝カウンセリングにおいても有用な情報を得ることが可能である。

〈開示事項〉

本論文に関して、開示すべき利益相反関連事項はない。

本論文の要旨は、第 82 回静岡小児神経研究会 (2024 年 11 月 16 日、静岡市) にて発表した。

〈著者役割〉

林 泰壽は、論文の構想、デザイン、データの分析および解釈、論文執筆を行った。福田冬季子は、論文のデザイン、データの収集・分析および解釈、症例の知的内容に関する校閲に貢献した。遠藤雄策は、データの収集および症例の知的内容に関する校閲に貢献した。織田海秀、漆畑 伶、石垣英俊、平出拓也、才津浩智は、データの分析および解釈、症例の知的内容に関する校閲に貢献した。全ての著者が出版原稿の最終承認を行った。

〈引用文献〉

- 1) Cammarata-Scalisi F. Trisomy 9p. A brief clinical, diagnostic and therapeutic description. Arch Argent Pediatr. 2019; 117: e473–e476.
- 2) Martínez-Jacobo L, Ortiz-López R, Rizo-Méndez A, et al. Clinical and molecular delineation of duplication 9p24.3q21.11 in a patient with psychotic behavior. Gene. 2015; 560: 124–127.
- 3) Sams EI, Ng JK, Tate V, et al. From karyotypes to precision genomics in 9p deletion and duplication syndromes. HGG Adv. 2021; 3: 100081.
- 4) Kardon NB, Salwen HR, Krauss MA, et al. De novo Trisomy 9pter leads to q13. Hum Genet. 1977; 37: 149–153.
- 5) Leone PE, Pérez-Villa A, Yumiceba V, et al. De

- Novo Duplication of Chromosome 9p in a Female Infant: Phenotype and Genotype Correlation. J Pediatr Genet. 2019; 9: 69–75.
- 6) 山本俊至. 9p トリソミー. 小児診療. 2009; 72 増刊: 11.
- 7) 日本人類遺伝学会: 臨床細胞遺伝学認定士制度. 染色体異常をみつけたら 均衡型相互転座. <http://www.cytogen.jp/index/pdf/03-a.pdf>, (最終参照 2024.10.31) .
- 8) Petty EM, Gibson LH, Breg WR, et al. Mosaic dup (9p) diagnosed by fluorescence in situ hybridization (FISH). Am J Med Genet. 1993; 45: 770–773.
- 9) Cuoco C, Gimelli G, Pasquali F, et al. Duplication of the short arm of chromosome 9. Analysis of five cases. Hum Genet. 1982; 61: 3–7.
- 10) 岡崎哲也, 難波栄二. 遺伝子解析法の種類と特徴. 小児内科. 2022; 54: 259–263.

Case Report

A case of 9p trisomy with global developmental delay, dysmorphic facial features, and ventricular septal defect

¹⁾Department of Pediatrics, Hamamatsu University School of Medicine

²⁾Hamamatsu City Medical Center for Developmental Medicine

³⁾Department of Biochemistry, Hamamatsu University School of Medicine

⁴⁾Department of Hamamatsu Child Health and Development, Hamamatsu University School of Medicine
Taiju HAYASHI¹⁾, Yusaku ENDO^{2) 4)}, Kaishu ODA¹⁾, Rei URUSHIBATA¹⁾, Hidetoshi ISHIGAKI¹⁾,
Takuya HIRAIDE¹⁾, Hirotomo SAITSU³⁾, Tokiko FUKUDA^{1) 4)}

We performed whole exome sequencing on a patient with global developmental delay, congenital heart defects and dysmorphic features, and identified a copy number gain on 9p using a copy number analysis program and quantitative PCR. Based on the results of his chromosomal G-banding and SKY analysis, we diagnosed him with 9p trisomy. 9p trisomy is the fourth most common autosomal trisomy and is typically associated with developmental delay, craniofacial dysmorphism, skeletal abnormalities, central nervous system disorders such as epilepsy and brain malformations, and congenital heart defects. This condition often results from a balanced translocation in one parent; however, no apparent reciprocal translocation was observed in our patient, suggesting a de novo origin. In cases of multiple dysmorphic features in patients with unexplained mental retardation, it is advisable to confirm chromosomal numerical and structural abnormalities by G-banding or other methods, and to proceed with comprehensive genetic analysis if no abnormalities are found.