

## Review

〈スペシャリストシリーズ：7. 先天性心疾患を合併する先天異常症候群〉

## 先天性心疾患を合併する染色体異常

前田 潤

東京都立小児総合医療センター 循環器科

## Chromosomal Abnormalities Associated with Congenital Heart Disease

Jun Maeda

Department of Cardiology, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center, Tokyo, Japan

Congenital heart disease occurs in 5 to 10 out of every 1000 live births and has a significant impact on mortality risk throughout life. Although most cases are due to multifactorial inheritance, some appear to be caused by a chromosomal abnormality or congenital anomaly syndrome, implying that specific genes within impaired chromosomes are to blame. Recent advances in molecular genetics have allowed for the identification of genes in critical genomic regions of chromosomal abnormality that may be at the root of congenital heart diseases, as well as the clarification of molecular pathways in cardiovascular development. The current article examines the clinical characteristics and genetics of chromosomal abnormalities associated with congenital heart diseases that are frequently detected by pediatric cardiologists during genetic examinations covered by National Health Insurance.

Keywords: chromosomal abnormality, congenital anomaly syndrome, congenital heart disease, trisomy, microdeletion

先天性心疾患は、出生 1,000 人につき 5~10 人の頻度で発生し、生命予後に大きな影響を及ぼす先天異常である。先天性心疾患の多くは多因子遺伝により発症するが、一部は染色体異常または先天異常症候群の合併症として生じることから、特定の染色体上に座位する遺伝子の異常が、先天性心疾患の原因となることが示唆される。近年の分子遺伝学的研究の進歩により、染色体異常を端緒として、心血管疾患の候補遺伝子の同定や、心血管発生の分子メカニズムの解明が進められている。本稿では、染色体異常のうち、小児循環器医が日常診療で関与する頻度が高く、保険診療内で診断可能な疾患を取り上げ、それらの遺伝学的要因と先天性心疾患の特徴について述べる。

## はじめに

先天性心疾患は出生 1,000 人につき、5~10 人の頻度で発生する。2021 年に日本小児循環器学会で行われた小児科発生心疾患実態調査では、出生数 811,640 人に対して、先天性心疾患は 9,580 人で、発生率は 1.39%であった<sup>1)</sup>。先天性心疾患の 60%は多因子遺伝であり、複数の遺伝子や遺伝子外の環境要因が関与し

て発生するが、他の要因として、遺伝子コピー数異常が 15%、染色体異常が 13%、単一遺伝子異常が 12%と報告されている<sup>2)</sup>。単独で先天性心疾患の原因となる多くの遺伝子は、胎生期の心臓発生に関与する転写因子やシグナル伝達分子、構造蛋白をコードし、心臓の原基における発現部位や時期が、多数の分子経路によって制御されている。これらの遺伝子異常が種々の先天性心疾患の原因になりうることは容易に想像され

著者連絡先：前田 潤 (E-mail: jun\_maeda@tmhp.jp)

〒183-8561 東京都府中市武蔵台 2-8-29 東京都立小児総合医療センター 循環器科

doi: 10.9794/jspccs.40.41

る。しかし、心外合併症のない先天性心疾患における単一遺伝子異常の診断は研究室レベルにとどまり、現時点では診療への寄与は高くない<sup>3)</sup>。一方で、先天性心疾患は、染色体異常や先天異常症候群に合併することが多く、その20%は心外合併症を伴う症候群性であると報告されている<sup>4)</sup>。Table 1に先天性心疾患を合併する頻度が高い染色体異常を示した。近年の遺伝学的研究の進歩により、染色体異常、先天性異常症候群の責任領域・疾患遺伝子が明らかにされ、先天性心疾患発症の分子メカニズムの解明が進められている。

本稿では、先天性心疾患を合併する頻度の高い染色体異常症候群のうち、染色体検査が保険収載され、日常の診療で診断が可能な疾患を取り上げ、遺伝学的要因、心疾患の特徴を中心に述べる。遺伝子は斜体、遺伝子産物である蛋白質は正体、ヒト遺伝子名はすべて大文字、マウス遺伝子名は先頭のみ大文字で表記した。

### 染色体数的異常

胎生期の染色体異常の頻度は高く、自然流産した胎児の50%に認められる。常染色体数的異常であるトリソミーも出生前に流産することが多い。16トリソミーは胎生致死であり、出生後に診断される機会はない。Down症候群(21トリソミー)、18トリソミーも、出生に至る頻度は、各々22%、5%である。Down症候群、18トリソミー、13トリソミーの出生頻度が高い理由として、これらの染色体上の遺伝子数が少なく、過剰による生命への影響が比較的軽度であることが考えられている。性染色体数的異常であるTurner症候群(Xモノソミー)はほとんどが流産し、出生に至る割合は0.7%であるが、ほかの性染色体異常の流産はまれであることから、X染色体が2本あることが胎生期生存に重要であることが示唆される<sup>5)</sup>。

染色体検査は保険収載され、G分染法またはFISH(fluorescence *in situ* hybridization)法が用いられることが多い。G分染法では、末梢血リンパ球に細胞分裂促進因子を添加して細胞培養し、コルヒチンを加えて細胞分裂中期で止め、Giemsa染色を行う。数日間細胞培養を行ったのち標本作製するため、解析まで時間を要する。染色される一つのバンドがDNAの約5~6メガ塩基対(Mb)、すなわち500~600万塩基対に相当する。1バンドには約50個の遺伝子が存在する。濃く染まるバンドは、アデニン-チミン対が豊富で、遺伝子密度が低い。FISH法は、末梢血リンパ球のうち、細胞周期の間期核の細胞に対して、特定の染

色体上のDNAに対する蛍光標識プローブを結合させる解析法で、細胞を培養せず、そのまま(*in situ*)用いるため、G分染法より早く、数日以内に結果が得られる。また、G分染法で検出困難な数万塩基対レベルの変化を同定できるが、プローブが用意されている特定の染色体異常の検査に限られる<sup>6)</sup>。

### Down症候群 (OMIM #190685)

#### 遺伝的要因

胎児約200人に1人、出生700~1,000人に1人の頻度であり、最も出生頻度が高い染色体異常である。発生頻度は、母体年齢が35~39歳で270人に1人、40~44歳で100人に1人、45歳以上で50人に1人であり、母体年齢とともに増加する<sup>5,7)</sup>。標準型21トリソミーが最も多く(90~95%)、ほとんどは孤発例である。相同染色体の第1減数分裂で配偶子が形成される際に、染色体不分離が生じ、片親の21番染色体2本ともう一方の親の21番染色体1本の計3本が受け継がれる。約90%で過剰21番染色体は母由来であり、母体年齢の増加に伴って染色体不分離の頻度は増加する。

転座型21トリソミー(3~5%)は、21番染色体の長腕が、14番、あるいは21番染色体の長腕と、お互いに小さな短腕を失って結合した派生染色体(Robertson型転座)を生じ、正常な14番、21番、および14番と21番が結合した派生染色体3本をもつ卵子または精子が形成される。これらの配偶子が正常核型の配偶子と受精し、21番染色体長腕が過剰になり発症する。ほかに生じうる組み合わせの14トリソミー、14モノソミー、21モノソミーは胎内死亡し、出生しない。同様に13、15、22番染色体も小さな短腕を持つが、21番と派生染色体を形成することはまれである。孤発例が多いが、25%で片親が転座保因者であるとされている。モザイク型21トリソミー(1~2%)は、トリソミー細胞と正常細胞が混在している状態で、体細胞分裂時の染色体不分離によると考えられている<sup>7,8)</sup>。

出生前診断として、非侵襲的であるが非確定検査である胎児エコー検査、母体血清マーカー検査、非侵襲性出生前遺伝学的検査(non-invasive prenatal genetic test: NIPT)、侵襲的であるが確定検査である絨毛検査、羊水検査がある。NIPTは母体血液中に混入する胎児DNA断片を用いる検査で、遺伝カウンセリング体制の整った認可施設では、21、18、13トリソミーの検査のみ行われている。トリソミー陽性と判定された場合でも、羊水検査で確定診断する必要がある。

Table 1 Chromosomal abnormality associated with congenital heart disease

Chromosomal abnormality (Congenital anomaly syndrome)	CHD	Frequency	Extracardiac features
Trisomy 21 (Down syndrome)	VSD, AVSD, PDA, ASD, TOF	40–50%	Characteristic facial features, mental retardation, hypotonia, leukemia, hyperuricemia, atlantoaxial subluxation, hypothyroidism
Trisomy 18 (Edward syndrome)	VSD, PDA, TOF, DORV, CoA, BAV, BPV, polyvalvular disease	80–90%	Characteristic facial features, mental retardation, growth disturbance, prominent occiput, overlapping fingers, rocker-bottom feet, central apnea, hepatoblastoma
Trisomy 13 (Patau syndrome)	VSD, ASD, PDA, HLHS	80%	Characteristic facial features, growth disturbance, mental retardation, polydactyly, skin defects of posterior scalp, cleft lip, umbilical hernia, pancreatitis
Monosomy X (Turner syndrome)	CoA, BAV, AS, HLHS, aortopathy	23–35%	Short stature, gonadal dysplasia, webbed neck, cubitus valgus, lymphedema
1p36 deletion (1p36 deletion syndrome)	PDA, VSD, ASD, Ebstein disease, DCM, LVNC	44%	Characteristic facial features (deep-set eyes, pointed chin), growth disturbance, mental retardation, microcephaly, hypotonia, seizures, hearing loss
3p25 deletion (3p deletion syndrome)	VSD, AVSD, TA	33%	Ptosis, polydactyly, mental retardation
Trisomy 3q21-qter (3q duplication syndrome)	Variable cardiovascular disease		Characteristic facial features (broad nasal bridge), mental retardation
Deletion 4p16.3 (4p deletion syndrome, Wolf Hirschhorn syndrome)	ASD, VSD, PDA	50%	Characteristic facial features (Greek warrior helmet like nose, hypertelorism), microcephaly, mental retardation, seizures
Deletion 5p (5p deletion syndrome)	VSD, PDA, ASD	30–60%	Characteristic facial features (round face, micrognathia), microcephaly, high-pitched cry in infancy, mental retardation
Deletion 7q11.23 (Williams syndrome)	SVAS, PPS	75%	Elfin face, hoarseness, infantile hypercalcemia, dental abnormalities, hypertension, visuospatial recognition disorder
7q11.23 duplication	PDA, ASD, aortopathy		Characteristic facial features (straight eyebrows, broad forehead), mental retardation (speech delay), hypotonia
Trisomy 8 mosaicism	VSD, PDA, CoA, PS, TAPVC, TrA	25%	Characteristic facial features (hypertelorism, broad nasal root, micrognathia), camptodactyly
Trisomy 9 mosaicism	PDA, VSD, TOF, DORV	65%	Prenatal growth retardation, low-set ears, joint contractures, severe mental retardation
Deletion 9p (9p deletion syndrome)	VSD, PDA, PS	35–50%	Characteristic facial features (trigonocephaly, hypoplastic supra-orbital ridges), mental retardation
Duplication 10q24-qter (10q duplication syndrome)	AVSD, VSD	70%	Characteristic facial features (ptosis, short palpebral fissures), camptodactyly, mental retardation
Deletion 11q (Jacobsen syndrome)	HLHS, CoA, AS, VSD	60%	Characteristic facial features (hypertelorism, carp-shaped mouth), thrombocytopenia, platelet dysfunction, mental retardation
Tetrasomy 12p mosaicism (Pallister-Killian syndrome)	VSD, ASD	40%	Characteristic facial features (sparse anterior scalp hair, long philtrum), abnormal skin pigmentation, diaphragmatic hernia, mental retardation
Deletion 17p11.2 (Smith-Magenis syndrome)	VSD, PS, TOF	25%	Characteristic facial features (flat midface, prominent forehead), sleep disorders, self-destructive behavior
Trisomy / tetrasomy 22p ter-q11 (cat eye syndrome)	TAPVC, ASD, VSD	50%	Coloboma of iris, anal atresia, renal abnormalities
22q10-q11 and 11q23-qter duplication (Emanuel syndrome)	VSD, ASD, TOF, PDA, TrA, TA	60%	Microcephaly, growth disturbance, mental retardation, hearing loss, cleft palate
Deletion 22q11.2 (22q11.2 deletion syndrome)	TOF, TrA, IAA-B, VSD, Aortic arch anomaly	75%	Characteristic facial features (small mouth, tubular nose, hypoplastic wing of the nose), thymic hypoplasia, nasopharyngeal dysfunction, hypocalcemia, mental retardation
22q11.2 duplication	TOF, HLHS, VSD, PS	15%	Variable phenotype
Deletion 22q13	PDA, VSD, ASD		Characteristic facial features (pointed chin, long eyelashes), dolichocephaly, dysplastic ears, mental retardation

AS, aortic stenosis; ASD, atrial septal defect; AVSD, atrioventricular septal defect; BAV, bicuspid aortic valve; BPV, bicuspid pulmonary valve; CoA, coarctation of aorta; CHD, congenital heart disease; DCM, dilated cardiomyopathy; DORV, double outlet right ventricle; HCM, hypertrophic cardiomyopathy; HLHS, hypoplastic left heart syndrome; IAA-B, interruption of aortic arch type B; LVNC, left ventricular non-compaction; MS, mitral stenosis; PDA, patent ductus arteriosus; PS, pulmonary stenosis; PPS, peripheral pulmonary stenosis; TA, tricuspid atresia; TrA, truncus arteriosus; SVAS, supra-aortic stenosis; TOF, tetralogy of Fallot; VSD, ventricular septal defect. (Modified from Pierpont et al<sup>45</sup>)

NIPTによるDown症候群の陽性的中率(検査陽性で、実際にDown症候群と診断される確率)は、妊娠週数、母体年齢により異なるが、国内調査では約97%、陰性的中率(検査陰性で、実際にDown症候群ではない確率)は99.99%以上であった<sup>9)</sup>。

### 先天性心疾患

約40~45%に先天性心疾患を認め、欧米の報告ではそのうち房室中隔欠損(AVSD)の頻度が最も高く、約45%を占め、Down症候群のAVSDの75%以上は完全型である。また、AVSDの50%にDown症候群が合併するとされている<sup>10)</sup>。Table 2にDown症候群における先天性心疾患の頻度を示す<sup>11-13)</sup>。スウェーデンのDown症候群2588例を対象とした調査では、AVSD 582例(42.0%)、心室中隔欠損(VSD) 307例(22.1%)、心房中隔欠損(ASD) 224例(16.2%)、動脈管開存(PDA) 70例(5.0%)、Fallot四徴(TOF) 36例(2.6%)であった<sup>12)</sup>。国内のDown症候群1028例を対象とした全国調査では、VSDの頻度が最も高く、378例(36.8%)で、以下、AVSD 305例(29.7%)、PDA 108例(10.5%)、ASD 106例(10.3%)、TOF 76例(7.4%)であった<sup>13)</sup>。Down症候群では完全大血管転位(TGA)はまれとされており、国内調査でも認められなかったが<sup>13)</sup>、スウェーデンの調査では26例(1.0%)に認められており<sup>12)</sup>、心疾患発症における人種差の関与も示唆される。また、国内調査では、約60%の症例で複数の心疾患が合併し、その大半は左右短絡疾患であった<sup>13)</sup>。

右鎖骨下動脈起始異常などの大動脈弓異常、左上大静脈遺残などの大静脈異常の合併も多く、大動脈弓異常の合併は6.5%と報告されている<sup>12,13)</sup>。右鎖骨下動脈起始異常は、胎児心エコーによる解析では、染色体

Table 2 Frequency of congenital heart disease in Down syndrome

CHD	Bull <sup>11)</sup>	Bergström et al <sup>12)</sup>	Oana et al <sup>13)</sup>
AVSD	45%	42.0%	29.8%
VSD	35%	22.1%	37.0%
ASD	8%	16.2%	10.4%
PDA	7%	5.0%	10.6%
TOF	4%	2.6%	7.4%
Aortic arch anomaly	6.5%		frequent
PH	1.2-5.2%		38%

ASD, atrial septal defect; AVSD, atrioventricular septal defect; CHD, congenital heart disease; PDA, patent ductus arteriosus; PH, pulmonary hypertension; TOF, tetralogy of Fallot; VSD, ventricular septal defect.

異常のない胎児で1.02%であったのに対し、Down症候群胎児で23.6%と高頻度であった<sup>14)</sup>。国内の2つの病院を対象とした調査では、Down症候群76例中23例(30%)に合併が認められた<sup>15)</sup>。21番染色体の過剰が大動脈弓異常を来す機序は明らかにされていない。

Down症候群のAVSDでは、Rastelli分類A型に加えC型の頻度も高く、国内調査では、C型がA型よりやや頻度が高かった<sup>13)</sup>。21番染色体上のDSCR1(RCAN1)やDYRK1A遺伝子が、トリソミーにより1.5倍発現することで、房室弁や心中隔形成に関与するCRELD1(3p25.3に座位)やNFATC1(18q23に座位)遺伝子の発現低下を来し、AVSDを発症する機序が推測されている<sup>16)</sup>。また、Down症候群では、AVSDとTOFの合併が特徴的で、AVSDの約9~17%に認められた<sup>1,12,17)</sup>。一方、AVSDとTOF合併例の74%はDown症候群であると報告されている<sup>18)</sup>。胎児の前後軸決定を調節する転写因子HOXB1(17q21.32に座位)は右室流出路と房室中隔の発生に関与しており、21番染色体の過剰によりHOXB1の機能が低下し、TOFとAVSDを生じる可能性が推測されているが<sup>18)</sup>、遺伝学的機序について今後の研究が待たれる。

### 肺高血圧

Down症候群では、先天性心疾患に伴う肺高血圧の頻度が高く、その頻度は6~37.5%と報告されている<sup>17)</sup>。本邦からの報告では、先天性心血管疾患を有するDown症候群患者の肺高血圧合併頻度は38%であった<sup>13)</sup>。Down症候群に伴う肺高血圧の成因として、肺血管床の低形成や、血管作動性因子の不均衡による肺動脈攣縮が考えられている<sup>19,20)</sup>。Down症候群に伴うRastelli A型のAVSDでは肺高血圧を合併するリスクが高いとされている<sup>19)</sup>。また、21番染色体上のCOL18A1, COL4A3, TIMP3, APPの各遺伝子がコードする血管新生抑制因子が肺組織で過剰発現し、肺血管床の発達が抑制されるという報告がある<sup>21)</sup>。そのほか、Down症候群に合併する巨舌、中咽頭狭窄や、喉頭および気管軟化症、睡眠時無呼吸、先天的な肺胞低形成は、低酸素血症を来し、肺高血圧を増悪させる<sup>19)</sup>。また、Down症候群のVSDでは、染色体異常のないVSDと比較して、肺血管コンプライアンス(1回右室拍出量/肺動脈脈圧)、すなわち肺動脈の弾力性、伸展性が低く、術後も肺動脈圧が高く、在宅酸素療法導入が有意に多かったと報告されている<sup>22)</sup>。

Down症候群では、左右短絡の持続により早期に肺血管閉塞性病変が進行すると考えられているが、



VSD, AVSD を伴う Down 症候群 188 例と非 Down 症候群 94 例の肺動脈組織所見を比較した研究では、肺血管閉塞性病変の進行は、Down 症候群の有無ではなく、年齢、肺動脈圧に相関するということが示された<sup>23)</sup>。また、VSD, AVSD に対して肺動脈絞扼術が行われた Down 症候群 23 例を含む 34 例において、手術前後で肺動脈組織を解析した結果、生後 6 か月までに手術が行われた症例では、肺動脈中膜や内膜肥厚の改善が観察された<sup>24)</sup>。Down 症候群であっても、生後 6 か月までの肺血流制限が、術後の肺高血圧残存リスクを低減させることが示唆される。心内修復術後に留意すべき合併症に、肺動脈圧が発作性に上昇し、循環不全を呈する肺高血圧クライシスがあり、国内調査では、VSD 術後における頻度は非 Down 症候群の 0.2% に対して、1.1% と報告されている<sup>25)</sup>。また、左心系のサイズが小さいアンバランス型 AVSD は、Fontan 型手術の候補であるが、肺高血圧のリスクが高い Down 症候群では慎重に適応を決定する必要がある<sup>17)</sup>。非 Down 症候群と比較すると、Down 症候群では Fontan 型手術後の死亡率が有意に高く (1.6% vs 12.3%)、心不全、腎不全、感染症、乳び胸、長期の人工呼吸管理などの術後合併症が多いことが報告されている<sup>26)</sup>。

## 18 トリソミー

### 遺伝的要因

胎児 500 人に 1 人、出生 6,000~8,000 人に 1 人の頻度で認められる<sup>27)</sup>。出生時の染色体異常としては Down 症候群に続き、2 番目に頻度が高い。出生児では女兒が多く (女:男=3:1)、男児より生存期間が長いとされているが、その理由は不明である<sup>28)</sup>。標準型 18 トリソミーが最も多く (93.8%)、減数分裂時の染色体不分離が原因で、約 95% は母由来であり、母体年齢とともに頻度が増加する。モザイク型 (4.6%) は、体細胞分裂時の染色体不分離で生じ、各臓器のモザイク細胞の比率により、表現型に幅がある。転座型の頻度は少ない (1.7%)<sup>8)</sup>。18 番染色体上の遺伝子の過剰と、先天性心疾患をはじめとする 18 トリソミーの合併症の発症機序は明らかにされていない。妊娠週数、年齢により異なるが、NIPT による出生前診断の陽性的中率は、約 88%、陰性的中率は 99.99% 以上と報告されている<sup>9)</sup>。

### 先天性心疾患

約 90% に先天性心疾患を合併する。VSD, ASD, PDA

などの肺血流増加型の単純型心疾患が多く、18 トリソミー 134 例の国内調査では、VSD が 75 例 (59%) を占め、そのうちの 68% に ASD や PDA を合併していた。また、複雑型心疾患では、両大血管右室起始 (DORV) が 11% に認められ、71% は肺血流増加型であり、21% に僧帽弁閉鎖 (MA) を合併していた<sup>29)</sup>。剖検においても、MA を合併した DORV を高頻度に認めたという報告がある<sup>30)</sup>。また、房室弁尖の余剰組織、肥厚、粘液腫様変化、半月弁の二尖形態、弁尖余剰組織、肥厚などの弁形態異常を高頻度に認める (Fig. 1)。国内調査では、房室弁や半月弁の形態異常を 46% に認め、そのうち 57% は複数の弁異常であった<sup>29)</sup>。18 トリソミー 41 例の剖検では、三尖弁 38 例 (80%)、肺動脈弁 30 例 (73%)、大動脈弁 28 例 (68%)、僧帽弁 27 (66%) に形態異常があり、38 例 (93%) で 2 つ以上の弁に、14 例 (34%) で 4 弁すべてに異常が認められた<sup>30)</sup>。これらの多弁病変は、18 トリソミーの 68~100% に認められ<sup>31)</sup>、特徴的な所見であるといえる。そのほか、頻度は少ないが、AVSD、三尖弁閉鎖、TOF、完全大血管転位 (TGA) や左心低形成症候群 (HLHS) も認められる<sup>28,29)</sup>。

### 肺高血圧

肺血流増加型心疾患では、乳児期早期から肺高血圧の合併が多く、国内調査では 52% に認められた<sup>29)</sup>。剖検では、25 例中 8 例 (32%) に肺動脈中膜肥厚、内膜増生が認められ、その 8 例中 6 例は生後 2 か月未満の症例であった<sup>30)</sup>。肺生検が行われた 18 トリソミー 28 例の肺動脈の組織学的検討では、13 例 (46.4%) に肺小動脈の低形成、4 例 (14.3%) に肺小動脈中膜形成不全 (中膜平滑筋が欠如)、15 例 (53.6%) に肺胞低形成、21 例 (75.0%) に肺胞壁肥厚を認めた。中膜形成不全の 4 例は全例死亡し、うち 2 例は心臓関連死であった<sup>32)</sup>。中膜形成不全は、Down 症候群 94 例の肺生検組織では認められず<sup>33)</sup>、18 トリソミーの一部に特徴的な所見であり、かつ予後不良の指標であることが示唆される。先天的に中膜平滑筋の発達が不良である肺小動脈では、高肺血流による物理的なストレスに対して、内膜の線維増生が招来され、肺血管閉塞性病変に移行する機序が推測される<sup>32,34)</sup>。一方で、肺高血圧を伴う VSD を合併した 18 トリソミー、Down 症候群、染色体異常のない対照の 3 群の比較で、18 トリソミーの肺体血流比、肺血管抵抗、肺血管コンプライアンスは、対照群と有意差がなく、Down 症候群より有意に肺体血流比、肺血管コンプライアンスが高いことを示した報告がある<sup>35)</sup>。肺動脈中膜形

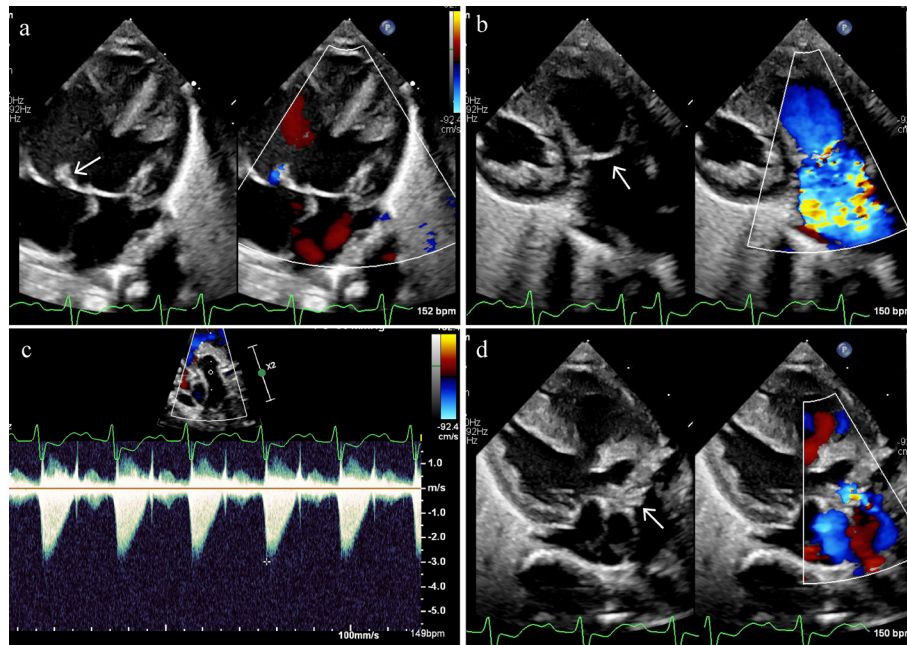


Fig. 1 Polyvalvular lesions in a patient with trisomy 18

a) Hypertrophied septal leaflet of tricuspid valve (arrow). b) Thick and domed pulmonary valve (arrow). c) Continuous wave Doppler interrogation of pulmonary valve with peak velocity of 3.0 m/sec, suggesting moderate stenosis. d) Hypertrophied aortic valve (arrow).

成不全は18トリソミーに特徴的な所見ではあるものの、14.3%にとどまったことから<sup>32)</sup>、中膜異常を合併しない18トリソミーも多く、それらの症例ではDown症候群と肺動脈の反応性が異なること、手術により肺高血圧が改善する可能性が考えられた<sup>35)</sup>。

### 不整脈

18トリソミーの国内調査では18トリソミーで不整脈関連死が12%、突然死が15%認められた<sup>29)</sup>。一方、米国の18トリソミー54例の検討では、明らかな不整脈関連死はなく、27%に頻脈性不整脈を認めたと報告されている<sup>36)</sup>。

### 心臓手術の適応

近年は在宅医療を目指して姑息術や心内修復術が行う施設が増加している。米国の18トリソミー65例、13トリソミー30例の心臓手術後の調査では、心内修復術症例の術後生存率が姑息手術症例より有意に高いことが示され(15年生存率70.7% vs 30.8%)、18トリソミーの術後遠隔期の生存期間(中央値)は16.2年であった<sup>37)</sup>。本邦の報告では、18トリソミー、VSD 18症例に対して心内修復術を行い、術後生存期間(中央値)は、46.3か月であった<sup>38)</sup>。心内修復術

の有用性が示される一方、心臓手術のために入院した18トリソミーの死亡率は13%で、特に単純型心疾患の手術については、非トリソミーの場合より約10倍死亡率が高く、低年齢、平均肺動脈圧や肺血管抵抗値が高い場合、術前に人工呼吸管理を要した場合に死亡率が高いとされている<sup>38, 39)</sup>。

## 13トリソミー

### 遺伝的要因

出生児の中で、Down症候群、18トリソミーに次いで、3番目に頻度が高い常染色体異常で<sup>40)</sup>、出生5,000~12,000人に1人の頻度で認められる<sup>41)</sup>。標準型13トリソミーが最も多く(約80%)、減数分裂時の染色体不分離が原因で、90%が母由来であり、母体年齢とともに頻度が増加する。他のトリソミーに比して転座型が多く(約5~20%)、13番と14番のRobertson転座が主である。Down症候群や18トリソミーと異なり、モザイク型はまれである。13q遠位部部分トリソミー(13q14→qter)、13q近位部部分トリソミー(13pter→q14)があり、生命予後は標準型よりよい<sup>41)</sup>。妊娠週数、年齢により異なるが、NIPTによる出生前診断の陽性的中率は約54%、陰性的中率は99.99%以上と報告されている<sup>9)</sup>。

## 先天性心疾患

約80%に先天性心疾患を合併する。ASD, VSD, PDAなどの単純型心疾患やTOFが多い<sup>40)</sup>。13トリソミー27例の国内調査では、ASD 5例(22%)、VSD 4例(17%)、DORV 3例(13%)であった<sup>29)</sup>。そのほか、TGA, 大動脈縮窄(CoA), HLHS, AVSD, 肺動脈弁狭窄(PS)も認められる<sup>40)</sup>。18トリソミーに比して多弁病変の頻度は低い<sup>31)</sup>。心疾患が新生児期の致死的合併症であることは少ない。

13トリソミーにおける肺高血圧の検討は少ないが、17.6~57%に合併すると報告されている<sup>29,37)</sup>。肺動脈の組織学的検討はほとんどないが、ASD, 肺高血圧で肺動脈絞扼術を行った乳児の肺生検で、18トリソミーと同様に、肺小動脈中膜形成不全と内膜の線維性増生が認められた<sup>42)</sup>。13トリソミーにおいても、先天的な肺小動脈中膜平滑筋の発達不良が示唆される。

近年、心内修復術後の生存例の報告も増加しており、米国の13トリソミーの心臓手術30症例の調査では、術後遠隔期の生存期間(中央値)は14.8年であった<sup>37)</sup>。一方で、18トリソミーと同様に、単純型心疾患の手術については、非トリソミーの場合より約10倍死亡率が高いこと<sup>37)</sup>、術前の人工呼吸管理を要した症例で術後の死亡率が高いと報告されている<sup>39)</sup>。

## Turner 症候群

### 遺伝的原因

性染色体異常の中で最も頻度が高く、胎児約70人に1人、出生女児2,000~2,500人に1人の頻度で認められる<sup>5,43)</sup>。低身長、性腺異形成による原発性無月経を来す。X染色体完全または部分欠失による。約50%がX染色体完全欠失(45,X)で、25%が45,X/46,XX, 45,X/47,XXXなどのモザイク、20%が同腕染色体や環状染色体などのX染色体の構造異常による<sup>44)</sup>。欠失や構造異常は父の精子のX染色体由来が多い。父や母の加齢による発生頻度の上昇は明らかではない。X染色体のうちの1本は不活化されるため、通常X染色体上の遺伝子は1コピーの発現であるが、X染色体短腕末端(Xp22.3)の偽常染色体領域(pseudoautosomal region 1: PAR1)内の遺伝子は不活化を免れ、2コピー発現している。X染色体の欠失によりPAR1内の遺伝子群は1コピーに減少するため、それらの遺伝子の機能低下(ハプロ不全)がTurner症候群の原因と考えられている。PAR1上のSHOX遺伝子は軟骨の成長に関与するため、そのハプロ不全により低身長を呈する。

## 先天性心血管疾患

30~40%に心疾患を合併する。CoA(10%)、BAV(30%)、大動脈拡張(3~8%)、大動脈弁狭窄(AS)(10%)、HLHSなどの左心系閉塞性疾患が多い。ASDや部分肺静脈還流異常(主に左上肺静脈)もしばしば認められる<sup>43-46)</sup>。X染色体短腕上のmatrix metalloproteinase組織阻害因子をコードするTIMP1遺伝子は、X染色体不活化を受けず、そのハプロ不全がTurner症候群に伴うBAV, 大動脈拡張のリスクを増加させること、さらに機能的に類似したTIMP3遺伝子(22q12.3に座位)の変化が合併すると、そのリスクが10倍以上になると報告された<sup>44,47)</sup>。Turner症候群では、翼状頸などリンパ管低形成による徴候を伴うことから、リンパ流の阻害が左心系閉塞性疾患を招来している可能性があり、X染色体短腕上にリンパ管形成遺伝子の存在が推測された<sup>44)</sup>。また、X染色体短腕上のKDM6A遺伝子は、遺伝子の転写制御にかかわるヒストン脱メチル化酵素をコードし、TIMP1遺伝子と同様にX染色体不活化を受けない。その機能低下は左心系閉塞性疾患の頻度が高い歌舞伎症候群の原因と考えられており、KDM6Aはリンパ管や左心系の発達に関与している可能性が示唆された<sup>44)</sup>。

Turner症候群では、若年期から高血圧を合併しやすく、成人期に至るまでに約40%に認められ<sup>45,48)</sup>、冠動脈疾患、大動脈解離のリスクが高いとされている。高血圧の原因として、交感神経亢進、血管病変、内分泌異常など複数の因子が推測されている。定期的な血圧測定が必要であるが、Turner症候群では不安障害の合併が比較的多く、白衣高血圧がみられること、より治療が必要な夜間非降下型高血圧を鑑別する必要があることから、24時間自由行動下血圧測定(ABPM)の併用が推奨されている<sup>48)</sup>。降圧治療にはβ遮断薬やアンジオテンシン受容体拮抗薬が用いられる<sup>48)</sup>。また、3~8%に進行性の大動脈拡張が認められ、大動脈解離のリスクが増加する。通常大動脈解離は中年期以降に好発するが、Turner症候群においては中央値35歳で解離が認められたこと<sup>49)</sup>、拡張がなくても解離が起こりうる事が報告されており<sup>44)</sup>、大動脈拡張のない症例であっても5年に1回の画像評価が推奨されている<sup>44,45)</sup>。Marfan症候群と同様に、大動脈解離部に嚢胞性中膜壊死が認められる場合があるが、有意な組織学的所見がないことも多く、Turner症候群における大動脈病変の機序は明らかにされていない<sup>49)</sup>。



## 染色体構造異常：22q11.2 欠失症候群 (OMIM #188400: DiGeorge 症候群, 高尾 VCF 症候群を含む)

### 遺伝的要因

染色体 22 番長腕 11.2 領域の微細欠失に起因する。胎児 1,000 人に 1 人，出生 4,000~5,000 人に 1 人の頻度で認められ<sup>50)</sup>，先天性心疾患においては Down 症候群について頻度が高い染色体異常である。染色体検査 (FISH 法) は保険収載されている。

約 90% は孤発例，約 10% は家族例で，約 70% が母子例である<sup>50,51)</sup>。父子例の報告が少ない理由として，男性患者の妊孕性が低いこと，男性の寿命が女性より短いこと，男性患者が所帯を担うことが困難であること，22q11.2 欠失症候群患者の母親のほうが父親より染色体検査を受ける機会が多いことが考えられている<sup>52)</sup>。

22q11.2 領域の欠失は，約 90% の症例で 3Mb の共通領域であり (Fig. 2)，約 106 の遺伝子が座位する。次いで，5~8% の症例で 1.5Mb の領域の欠失が認められ，約 50 個の遺伝子が座位する。共通領域が欠失する理由として，22q11.2 領域に存在する低頻度反復配列 (low copy repeats: LCR) の関与が考えられている<sup>50,51,53-55)</sup>。22q11.2 内の 5.6Mb 領域に 8 個の LCR (A~H) があり，そのうち 3Mb 領域内の 4 個の LCR (A~D) が欠失に関与する。減数分裂時，通常は 22 番染色体アレル同士で同一配列が正対して相同組み換えが起こるが，2つの LCR が誤って付着して非アレル間で組み換えが起こると，LCR 間を欠失した染色体と重複した染色体が形成される (Fig. 3a)。重複

染色体をもつ 22q11.2 重複症候群は，成長障害，精神発達遅滞，筋緊張低下などの非特異的な症状のため，実際より頻度が少なく見積もられている可能性がある<sup>56)</sup>。22q11.2 重複症候群 85 例の調査では，17 例 (20%) に先天性心疾患を認め，HLHS, VSD, TOF, 総動脈幹 (TrA), ASD など多彩であった<sup>57)</sup>。また，22 番染色体内でも近接した LCR が付着して環状構造をとり，環状染色体と LCR 間の領域を欠失した染色体が形成されることがある。環状染色体は不安定なため消失する (Fig. 3b)。欠失が均一であるにもかかわらず，臨床症状は多様で，遺伝子型と表現型に相関は認められない。欠失も遺伝的背景も同一の一卵性双生児で表現型が大きく異なる症例が報告されており<sup>58)</sup>，胎児循環における血流量の差など胎内環境の違いが関与することが示唆される。

22q11.2 領域に存在する遺伝子のうち，T-ボックス型転写因子をコードする *TBX1* 遺伝子は，胎生期の二次心臓領域 (右心室，心臓流出路，心房に分化)，原始咽頭弓 (頭頸部器官，大動脈弓に分化) の細胞に発現し，背側の神経管から原始咽頭弓，心臓流出路に遊走する心臓神経堤細胞と相互作用して，胎生期にこれらの発達に関与する<sup>51,59)</sup>。そのほか，脳内の血管新生や骨格筋の分化，成人の前立腺癌の発生への関与も報告されている<sup>60-62)</sup>。*Tbx1* ホモ接合性ノックアウトマウスで 22q11.2 欠失症候群の心疾患をはじめとする主要症状が観察されること，22q11.2 欠失がなく，*TBX1* 遺伝子のみの変異で 22q11.2 欠失症候群の症状を呈する症例があることから，*TBX1* は 22q11.2 欠失症候群の主要責任遺伝子とされている<sup>51,53-55,59)</sup>。また *Tbx1* 発現を段階的に減少させた *Tbx1* 遺伝子量改

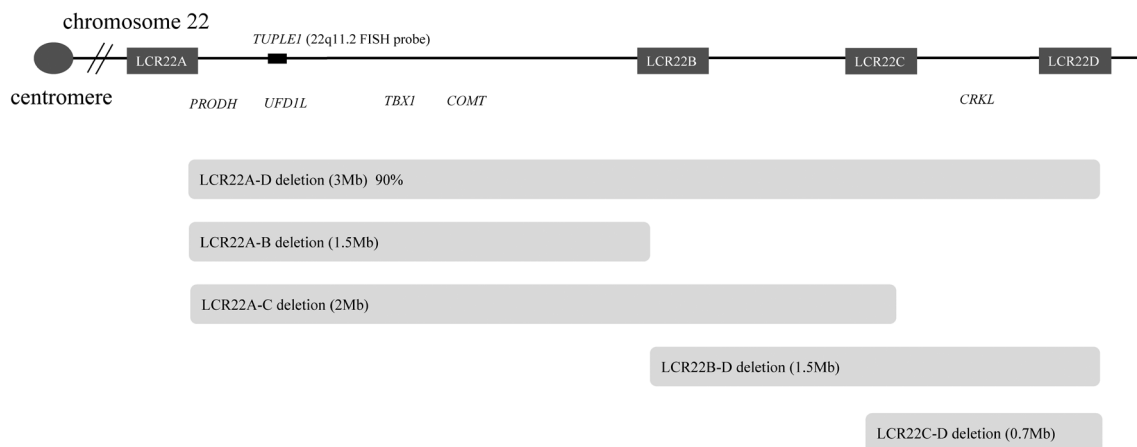


Fig. 2 Several patterns of deletion size in 22q11.2 region  
Genes and LCR within 22q11.2 are shown. LCR, low copy repeats.  
(Modified from McDonald-McGinn et al<sup>50)</sup> and Morrow et al<sup>54)</sup>)



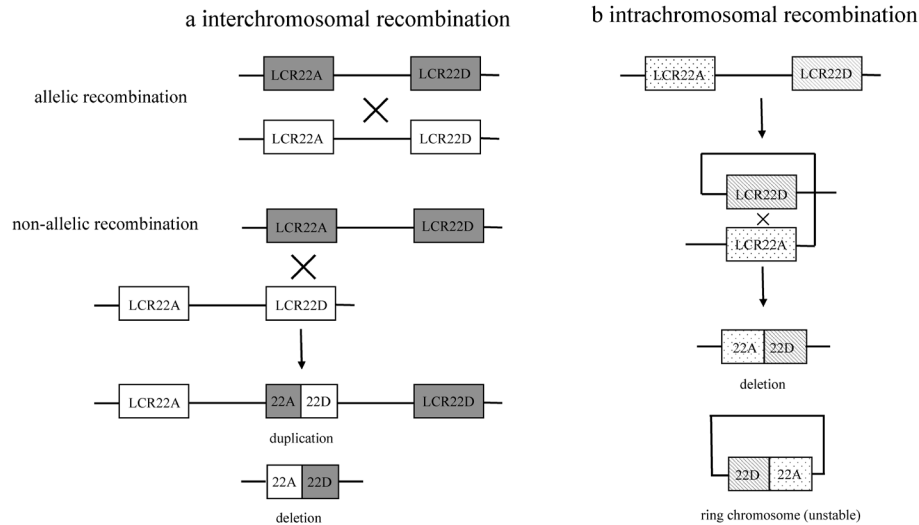


Fig. 3 Non-allelic homologous recombination in 22q11.2 region due to low copy repeats (LCR)

Rearrangements between LCR22A and LCR22D are shown for each chromosomal allele (white and gray). a) Interchromosomal recombination incorrectly occurs between LCR22A and LCR22D due to sequence similarity. "X" indicates crossover of two chromosomes resulting in duplication and deletion of genes flanked by LCR22A and LCR22D. b) Intrachromosomal recombination incorrectly occurs between proximal LCR22A (dotted) and distal LCR22D (shaded) forming a loop within one allele and resulting in a deletion and ring chromosome. The ring chromosome is unstable and unviable. LCR, low copy repeats. (Modified from McDonald-McGinn et al<sup>50)</sup>)

変マウスの解析から、マウスでは、原始咽頭弓の発達は *Tbx1* の遺伝子量依存的であることが示された<sup>63)</sup>。

一方、*TBX1* 変異があっても心疾患がない症例もあり、22q11.2 欠失症候群の心疾患の原因は *TBX1* のハプロ不全のみではなく、22q11.2 内外の遺伝子<sup>64)</sup> や環境因子の影響など複合的であることが考えられる。22q11.2 領域に座位する *DGCR6*, *UFD1L*, *TUPLE1*, *CRKL*, *COMT*, *PRODH*, 22q11.2 領域外の *BMP4* などの遺伝子や、mRNA 分解に関与する microRNA, mRNA 転写を制御する long noncoding RNA の関与が示唆されている<sup>54,55)</sup>。また、ビタミン A の代謝産物であるレチノイン酸 (RA) は、*TBX1* 発現抑制作用を有し、*Tbx1* ノックアウトマウスにおいて RA 産生を減少させると、心疾患が軽症化することが示されている<sup>65)</sup>。近年、国内の 91,664 組の母子を対象とした大規模調査で、妊娠中のビタミン A の過剰摂取が、先天性心疾患の発症リスクを 5 倍以上上昇させることが報告され<sup>66)</sup>、RA と先天性心疾患の関連が疫学研究からも示唆された。また、妊娠糖尿病により、胎児に 22q11.2 欠失症候群様の心血管表現型を呈することが知られており、高血糖が咽頭弓組織での RA 上昇を介して *TBX1* 発現を低下させる機序が推測された<sup>55)</sup>。以上のように、22q11.2 欠失症候群の発症には *TBX1* をはじめとする遺伝的要因に加えて、環境要因の関与も大きいことが考えられる。

#### 先天性心疾患

円錐動脈幹部 (心臓流出路、特に右室流出路) と大動脈弓の異常を特徴とする。Table 3 に 22q11.2 欠失症候群で頻度の高い心疾患を示す。TOF, VSD, B 型 IAA や TrA が特徴的であり、心内病変のない孤立性大動脈弓異常も認められる<sup>45,53,67-69)</sup>。TOF の重症型である肺動脈閉鎖兼心室中隔欠損 (PAVSD) の合併も 10~25% に認められ、肺血流の供給血管として、動脈管よりも主要体肺側副動脈 (MAPCA) が主であることが多い<sup>67,68,70)</sup>。22q11.2 欠失症候群において、胎生期に円錐動脈幹の発達が障害され、右室流出路が低形成になると、背側大動脈から分枝する節間動脈が体肺交通を保って、MAPCA として存続する。MAPCA は肺血流過多、減少、区域性肺高血圧、気管支軟化症など、多様な症状、血行動態異常の原因となる<sup>71,72)</sup>。

Table 4 に、22q11.2 欠失の頻度が高い先天性心疾患を示す。IAA, PAVSD, MAPCA, TrA において欠失頻度が高く、22q11.2 欠失症候群に特徴的な心疾患であるといえる<sup>67,70,73-75)</sup>。機序は不明であるが、IAA で欠失が認められる症例はほぼ B 型で、A 型における欠失はまれである<sup>67,73,74)</sup>。TrA では、Van Praagh 分類 A1 型から A4 型のすべてのタイプで欠失を認めるが<sup>73)</sup>、左右肺動脈の連続性が欠如している A3 型で、特に欠失の頻度が高いと報告されている<sup>67,68,73,74)</sup>。

Table 3 Frequency of congenital heart disease in 22q11.2 deletion syndrome

CHD	Frequency in 22q11.2 deletion syndrome
TOF	18–40%
VSD	10–25%
PAVSD with PDA	2–10%
PAVSD with MAPCA	20–25%
Aortic arch anomaly	10–15%
IAA	5–15%
TrA	2–10%

CHD, congenital heart disease; IAA, interruption of aortic arch; MAPCA, major aortopulmonary collateral arteries; PAVSD, pulmonary atresia with ventricular septal defect; PDA, patent ductus arteriosus; TOF, tetralogy of Fallot; TrA, truncus arteriosus; VSD, ventricular septal defect. (Modified from Pierpont et al<sup>45</sup>, McDonald-McGinn et al<sup>53</sup>, Momma<sup>67</sup>, Unolt et al<sup>68</sup>, and Campbell et al<sup>69</sup>)

Table 4 Frequency of 22q11.2 deletion in congenital heart disease

CHD	frequency
TOF	5–15%
PAVSD PDA	10–20%
PAVSD MAPCA	40–60%
IAA	50–89%
TrA	12–40%
VSD	2–15%
Aortic arch anomaly	5–24%
DORV	1–2%
TGA	1%

CHD, congenital heart disease; DORV, double outlet right ventricle; IAA, interruption of aortic arch; MAPCA, major aortopulmonary collateral arteries; PAVSD, pulmonary atresia with ventricular septal defect; PDA, patent ductus arteriosus; TGA, transposition of great arteries; TOF, tetralogy of Fallot; TrA, truncus arteriosus; VSD, ventricular septal defect. (Modified from Momma<sup>67</sup>, Maeda et al<sup>70</sup>, Peyvandi et al<sup>74</sup>, Agergaard et al<sup>75</sup>, and McElhinney et al<sup>78</sup>)

一方で、A4型 TrA は、22q11.2 欠失症候群に特徴的な B 型 IAA と TrA が合併した形態であるが、他のタイプより欠失の頻度が高いという報告はない<sup>73</sup>。また、流出路型 VSD で欠失の頻度が高いという報告が複数あり<sup>45, 68, 73, 74</sup>、22q11.2 欠失症候群に特徴的な円錐動脈幹異常と合致するが、VSD の位置と欠失の頻度には相関がなかったという報告<sup>67, 76</sup>、あるいは流出路型 VSD では欠失が認められなかったという報告<sup>77</sup>もある。右大動脈弓、鎖骨下動脈起始異常などの大動脈弓異常を合併している VSD では、VSD の位置によらず 22q11.2 欠失の頻度が高くなるとされている<sup>67, 68, 73–76</sup>。また、心内病変を伴わない孤立性大動

脈弓異常における欠失の頻度は報告により 5–24% と幅があるが<sup>73, 78</sup>、心内病変を合併する大動脈弓異常では欠失の頻度が増加する<sup>67, 73</sup>。

以上に述べたように、TOF、PAVSD MAPCA、B 型 IAA、TrA、大動脈弓異常を伴う VSD では、22q11.2 欠失の頻度が高いため、心外合併症の有無を問わず、染色体 FISH 法による欠失のスクリーニングを行うことが推奨されている<sup>45</sup>。特徴的な顔貌はほとんどの 22q11.2 欠失症候群に合併するが、新生児、乳児期早期や成人期には明確でない場合も多く、心疾患を発端に染色体検査を行った結果、22q11.2 欠失症候群の診断に至ることがある。欠失の診断により、心外合併症の評価、管理を早期から開始でき、包括的な健康管理に結びつけることができるメリットがある<sup>50, 51</sup>。

TOF や TrA の発症機序として、二次心臓領域細胞が形成する円錐動脈幹、特に主肺動脈から肺動脈弁下漏斗部にかけての低形成、無形成が提唱されている<sup>59, 79</sup>。マウスにおいて *Tbx1* 発現細胞の挙動を経時的に追跡した解析で、二次心臓領域に発現する *Tbx1* 細胞は、肺動脈弁下漏斗部、主肺動脈へ分化することが明らかにされ、TBX1 機能が低下する 22q11.2 欠失症候群において TOF や TrA の頻度が高いことと一致する<sup>68, 80</sup>。一方、同様に円錐動脈幹異常である DORV や TGA における 22q11.2 欠失の頻度は低く<sup>67, 68, 74</sup>、円錐動脈幹の左方移動の障害に起因する DORV や、回旋の障害に起因する TGA では、TBX1 以外の分子経路の関与が示唆された<sup>59, 79</sup>。

## Williams 症候群 (OMIM #194050)

### 遺伝的要因

染色体 7 番長腕 11.23 領域の微細欠失に起因する。欠失領域 (1.5–1.8Mb) にある遺伝子のハプロ不全と考えられる。7,500 人に 1 人の頻度で認められる。孤発例がほとんどで、家族例の報告は少ない<sup>81, 82</sup>。同じ欠失を有していても、表現型は多様である<sup>81</sup>。染色体検査 (FISH 法) は保険収載されている。

22q11.2 欠失症候群と同様に、欠失領域の両端に 3 個の LCR (A, B, C) が存在し、LCR 間の非同相染色体組み換えにより、均一な欠失が高率に起こると推測されている。共通の欠失領域は、Williams syndrome critical region (WSCR) と呼ばれ、25–27 個の遺伝子が座する。幼児期の妖精様顔貌、精神発達遅滞、特異な性格、大動脈弁上部狭窄 (SVAS)、末梢性肺動脈狭窄 (PPS) などの心血管病変、乳児期の高カルシウム血症など特徴的な症状、所見を呈する症候群であ

る。組み換えの過程で欠失と同様に生じる7q11.23重複症候群は、発達遅滞をはじめとする非特異的な症状に加えて、機序は不明であるが、Williams症候群と対照的な大動脈拡大を呈することが報告されている<sup>83,84</sup>。

WSCR内に座位するELN遺伝子の産物であるエラスチンは、弾性線維の主要構成成分で、肺、皮膚、大動脈などの弾性動脈に存在し、組織の伸展と弛緩、弾性に関与する。Williams症候群の心外症状をもたない家族性SVAS家系において、ELN遺伝子の変異が報告されていること<sup>85,86</sup>、SVAS症例でELN遺伝子の一塩基欠失や置換が同定されたこと<sup>87</sup>から、ELN遺伝子は、本症候群におけるSVASの疾患責任遺伝子と考えられる。一方で、Elnヘテロ接合性ノックアウトマウスでは、全身の動脈中膜肥厚、高血圧、心肥大が認められるが、SVASは明らかでない<sup>82</sup>。

### 先天性心血管疾患

エラスチン異常による全身の動脈狭窄性病変を生じる。SVAS, PPSのほか、冠動脈、腎血管、脳血管の狭窄の合併も知られている。エラスチンの機能低下により血管壁の弾力性が低下し、壁でのずり応力が上昇すること、エラスチンによる血管平滑筋増殖の調節機能が低下することが原因で、血管内膜、中膜が肥厚し、内腔の狭窄を生じると考えられている<sup>83</sup>。Williams症候群に特徴的な心大血管病変であるSVAS, PPSの自然歴を10年以上にわたり追跡した調査では、多くのSVAS症例で経年的に狭窄が進行したが、圧較差20mmHg以下の軽症例では、進行が認められなかった。また、大動脈低形成を伴うSVAS症例では、大動脈形成術後も再狭窄が進行した。一方、PPSについては、圧較差30mmHg以上であっても、ほとんどの症例で自然軽快した<sup>88</sup>。PPSが経年的に改善する理由は明らかにされていない。

Williams症候群で注意すべき動脈狭窄病変として、冠動脈狭窄があり、5~9%に認められる<sup>89</sup>。SVASによる乱流が冠動脈入口部にずり応力を及ぼし、狭窄の進行に関与することが推測されるが、SVASがなくても起こりうる<sup>83</sup>。冠動脈狭窄は突然死の原因となり<sup>90,91</sup>、一般人口に比して25~100倍突然死のリスクが高いと報告されている<sup>91</sup>。また、全身麻酔が心停止と関連し、3歳未満、流出路狭窄の症例で特にリスクが高いが<sup>92</sup>、狭窄病変が軽度でも起こり得る<sup>82</sup>。Williams症候群では、SVASによる左室肥大、エラスチン欠乏による拡張期の動脈弾性低下、酸素需要増大、冠動脈狭窄など心筋虚血を誘発する複合的な要因がある。全身麻酔による体血管抵抗低下、心機能低下が加わる

と、さらに冠血流が低下して重篤な心筋虚血を来す可能性がある。このため、全身麻酔時には血圧を急に低下させない管理が望ましいとされている<sup>82,92</sup>。

高血圧はWilliams症候群の40~50%に合併し、小児期からしばしば認められる<sup>81-83</sup>。その原因として、エラスチン欠乏による動脈弾性低下が考えられているが<sup>81</sup>、Williams症候群の50%に腎動脈狭窄が合併することから、腎血管性高血圧の関与も推測される。また、WSCRのテロメア側に座位し、活性酸素産生に関与するNCF1遺伝子の機能低下が、高血圧を軽症化させる可能性が報告された<sup>93</sup>。

## 1p36欠失症候群 (OMIM #607682)

### 遺伝的要因

1番染色体短腕末端の1p36領域の欠失に起因する。5,000~10,000人に1人の頻度で認められる。95%は孤発例で、欠失を生じる1番染色体は母由来が60%、父由来が40%とされている<sup>94</sup>。染色体検査(FISH法)は保険収載され、検査会社で、1p36の共通欠失領域を含むプローブを用いて行われている。マイクロアレイを用いた染色体検査であるアレイCGH(comparative genomic hybridization)が普及した結果、原因不明の精神発達遅滞患者の遺伝学的スクリーニング検査が多く行われようになり、1p36欠失の同定、および本症候群の理解が進んだ<sup>94</sup>。特徴的な顔貌(小頭、短頭、落ちくぼんだ眼、尖ったオトガイ)、成長障害、精神発達遅滞、てんかん、先天性心疾患を来す<sup>94-96</sup>。

### 先天性心疾患

約40~70%に先天性心疾患を認め、VSD, PDA, ASDなどの単純型心疾患が多い。また、1p36欠失症候群の特徴として、約10~20%に左室心筋緻密化障害、拡張型心筋症などの心筋症を合併する<sup>94-97</sup>。従来欠失のサイズと臨床症状との相関は乏しいとされてきたが<sup>94,95</sup>、近年1p36遠位部欠失が、近位部欠失と比較して心疾患を合併する頻度が有意に高いことが明らかになった<sup>96</sup>。また、遠位部欠失領域(1p36.32)に座位し、ミトコンドリア機能調節に関与するPRDM16遺伝子の機能喪失が左室心筋緻密化障害、拡張型心筋症の発症に関与することが報告されたが<sup>98</sup>、PRDM16変異があっても心筋症のない症例も多く、不完全浸透が示唆される。そのほか、VSDやASDの原因として、遠位部欠失領域(1p36.23)に座位するRERE遺伝子、近位部欠失領域(1p36.12)に座位するECE1遺伝子が候補に挙げられている<sup>96</sup>。



## 4p 欠失症候群 (Wolf-Hirschhorn 症候群 OMIM #194190)

### 遺伝的要因

染色体4番短腕の部分欠失に起因し、4p16.3の1.5Mb責任領域(Wolf-Hirschhorn syndrome critical region: WHSCR)の欠失による遺伝子群のハプロ不全により発症する。出生20,000から50,000人に1人の頻度で認められる。男女比は1:2で、女兒に多い。50~60%は4p端部の単純欠失であり、欠失の大きさは様々で、85%以上が孤発例である。約15%で不均衡型転座を認め、片親が均衡型転座保因者である可能性がある。欠失を生じる4番染色体は80%が父由来とされている<sup>99,100</sup>。G分染法による欠失の同定は50~60%であり、確定診断には、4p16のWHSCRを含むプローブを用いたFISH法が行われる<sup>100</sup>。FISH法は保険収載され、検査会社で行われている。端部側の責任領域(WHSCR-2)の存在も報告されている<sup>101,102</sup>。

ギリシャ兵士ヘルメット様といわれる特徴的な顔貌を呈する。成長障害、精神発達遅滞、難治性てんかんを高率に認める。てんかん発作の頻度は高く、3歳までに90%以上に発作を認めるとされている<sup>100,102</sup>。4p16.3内に0.54Mbのてんかん責任領域が存在する可能性が報告された<sup>102</sup>。

### 先天性心疾患

50~86%に先天性心疾患を合併し、ASD, VSD, PDA, PSなど単純型心疾患が多い。国内22例の検討では、ASDが13例(59%)と最も多く、PS6例、PDA5例で、複雑型心疾患は認められなかった。欠失の大きさや部位と心疾患の程度に相関はなく、心疾患責任領域は同定されていない<sup>102</sup>。また、高コレステロール血症を36%に認めたと報告されており、動脈硬化予防のため定期的な血液検査が望ましい<sup>102</sup>。

## 5p 欠失症候群 (OMIM #123450)

### 遺伝的要因

染色体5番短腕の部分欠失に起因する。出生15,000から50,000人に1人の頻度で認められる。80~90%は5p端部の単純欠失であり、欠失の大きさは様々で、約85%は孤発例である。約15%は不均衡型転座で、片親が均衡型転座保因者である可能性がある。欠失を生じる5番染色体は約80%が父由来とされている<sup>103,104</sup>。G分染法による染色体検査では欠失が同定されないことがある。5pプローブを用いた染色体検

査(FISH法)は一般的に行われていないが、マイクロアレイ染色体検査で染色体ゲノムのコピー数変化を検出することで診断可能である。マイクロアレイ検査は保険収載され、検査会社で行われている。

小頭、成長障害、精神発達遅滞、筋緊張低下、特徴的な顔貌を呈する。乳児期の哺乳障害、側弯の頻度が高い<sup>103</sup>。出生後の猫が鳴くような甲高い鳴き声が診断の契機となる。鳴き声の性状から、従来猫鳴き症候群(Cri du Chat syndrome)と呼称されていたが、動物名が入った病名は不適切とされ、現在は使用されなくなっている。甲高い鳴き声の責任領域は5p13.3と推測されている<sup>103</sup>。

### 先天性心疾患

約30%に先天性心疾患を合併し、VSD, ASD, PDAなどの単純型心疾患が多い<sup>103</sup>。心疾患の責任領域として、5p中間部の3.6Mb領域が候補として報告された<sup>104,105</sup>。

## Smith-Magenis 症候群 (OMIM #182290)

### 遺伝的要因

17番染色体短腕(17p11.2)の中間部欠失、または同領域に座位するRAI1(retinoic acid induced 1)遺伝子変異によるハプロ不全に起因する。出生15,000~20,000人に1人に認められる。大半が孤発例である。17p11.2領域には約80の遺伝子が座位し、90%はRAI1遺伝子を含む17p11.2領域の欠失で、10%はRAI1遺伝子変異で発症する<sup>106,107</sup>。欠失範囲は、1.5~9Mbと幅広いが、70~80%の症例が3.7Mbの共通欠失領域を有する。22q11.2欠失症候群やWilliams症候群と同様に、3.7Mb領域の両端にあるLCR間で非相同染色体組み換えが起き、均一な欠失が起こると推測されている<sup>107,108</sup>。欠失はG分染法では検出できないことが多い。17p11.2領域プローブを用いたFISH法は一般的に行われていないが、検査会社で行われているマイクロアレイ染色体検査で欠失の検出が可能であり、保険収載されている。

特徴的な顔貌(短頭、幅広い前額、短い人中、テント状の上口唇、太い眉毛)、短指症、低身長、肥満、精神発達遅滞のほか、睡眠障害(夜間、明け方に覚醒、日中の眠気)、自傷行為、身体への穴に物を入れる行為、感情爆発という特徴的な症状がある。これらの症状は1歳6か月以降に明らかになることが多い<sup>108,109</sup>。睡眠障害の原因は、睡眠を促進するメラトニン分泌の日内リズムの逆転とされてきたが、日内リズム異常のな

い症例でも認められることから、他の要因の関与も考えられている<sup>108,110)</sup>。RAI1は脳に多く発現するクロマチン結合蛋白で、細胞増殖や細胞周期に関わる遺伝子の発現調節に関与し、中枢神経や日内リズムの発達を制御する<sup>108)</sup>。

### 先天性心疾患

25～45%に先天性心疾患を合併し、ASD, VSD, PS, TOFの頻度が高い<sup>108,111)</sup>。12%に不整脈を認めたという報告がある<sup>111)</sup>。心疾患の種類や重症度と欠失範囲の間には明らかな相関は認められていない。Smith-Magenis症候群24例について、心エコーによる心機能解析を行った検討では、左室拡張能の低下が認められ、潜在的な心機能障害が示唆された<sup>111)</sup>。また、心疾患の合併は17p11.2欠失症例で認められ、RAI1遺伝子変異症例では報告されていない<sup>111)</sup>。

### まとめ

先天性心疾患を合併する頻度の高い染色体異常症候群で、染色体検査が保険収載されている疾患を取り上げ、遺伝的背景、心疾患の特徴を中心に述べた。心疾患、あるいは心外疾患も含めた診断を契機に染色体異常症候群が明らかとなることで、合併症の早期診断、治療、包括的な健康管理が可能となり、ひいては患者の予後改善、生活の質の向上につながる可能性がある。そのためには、先天性心疾患を診断、治療する小児循環器科、心臓血管外科に加えて、臨床遺伝科をはじめとする関連診療科およびコメディカルとの共同体制による診療が不可欠である。染色体異常症候群の診断を端緒に、先天性心疾患発症のメカニズムが明らかになり、予防と治療法の開発につながることを期待したい。

### 謝辞

英文を校正いただいた、東京都立小児総合医療センター臨床研究支援センター Valera James Robert 先生に深謝いたします。

### 利益相反

本論文に関して開示すべき利益相反はない。

### 引用文献

- 1) 日本小児循環器学会：小児期発症心疾患実態調査2021集計結果報告書。2022年11月 [https://jspccs.jp/wp-](https://jspccs.jp/wp-content/uploads/JSPCCSNewsLetter2022-3.pdf)

- 2) Yasuhara J, Garg V: Genetics of congenital heart disease: A narrative review of recent advances and clinical implications. *Transl Pediatr* 2021; **10**: 2366–2386
- 3) Landstrom AP, Kim JJ, Gelb BD, et al: American Heart Association Council on Genomic and Precision Medicine; Council on Lifelong Congenital Heart Disease and Heart Health in the Young; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; and Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health: Genetic testing for heritable cardiovascular diseases in pediatric patients: A scientific statement from the American Heart Association. *Circ Genom Precis Med* 2021; **14**: e000086
- 4) Kodo K, Uchida K, Yamagishi H: Genetic and cellular interaction during cardiovascular development implicated in congenital heart diseases. *Front Cardiovasc Med* 2021; **8**: 653244
- 5) Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF (eds): Principals of clinical cytogenetics and genome analysis, in Thompson & Thompson Genetics in Medicine 8th eds, Philadelphia, Elsevier, 2016, pp57–74
- 6) 上砂光裕：小児循環器の遺伝学的検査—小児循環器領域の生涯包括遺伝医療—。小児科診療 2019; **82**: 841–846
- 7) Jones KL, Jones MC, Campo MD: Down syndrome, in Jones KL, Jones MC, Campo MD (eds): Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation, 8th eds, Philadelphia, Elsevier, 2022, pp1–7
- 8) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2010年度合同研究班報告）：染色体異常、心臓血管疾患における遺伝学的検査と遺伝カウンセリングに関するガイドライン（2011年改訂版），2011, pp. 13–24. [https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/02/JCS2011\\_nagai\\_h.pdf](https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/02/JCS2011_nagai_h.pdf)
- 9) 鈴森伸宏：母体血を用いた非侵襲性出生前遺伝学的検査（NIPT）の現状と展望。周産期医学 2022; **52**: 651–654
- 10) Truong DT, Minich LL, Maleszewski JJ, et al: Atrioventricular septal defects, in Robert ES, Penny DJ, Feltes TF, et al. (eds): Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children and Adolescents, 10th eds, Philadelphia, Wolters Kluwer, 2022, pp721–745
- 11) Bull MJ: Down syndrome. *N Engl J Med* 2020; **382**: 2344–2352
- 12) Bergström S, Carr H, Petersson G, et al: Trends in congenital heart defects in infants with Down syndrome. *Pediatrics* 2016; **138**: e20160123
- 13) 小穴慎二, 市田路子, 太田八千緒, ほか：平成14～16年度研究課題報告 Down 症候群の心血管疾患—核型と表現型, 肺高血圧に関する検討—。日小児循環器会誌 2010; **26**: 58–68
- 14) Scala C, Maggiore ULR, Candiani M, et al: Aberrant right subclavian artery in fetuses with Down syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; **46**: 266–276
- 15) 北野正尚, 杉山 央, 矢内 淳, ほか：ダウン症候群における大動脈弓形態の特徴。日小児循環器会誌 2001; **17**: 420–423
- 16) Asim A, Agarwal S, Panigrahi I, et al: CRELD1 gene variants and atrioventricular septal defects in Down syndrome. *Gene* 2018; **641**: 180–185
- 17) Dimopoulos K, Constantine A, Clift P, et al: for Down Syndrome International (DSi): Cardiovascular complications of Down syndrome: Scoping review and expert

- consensus. *Circulation* 2023; **147**: 425–441
- 18) Nguyen HH, Jay PY: A single misstep in cardiac development explains the co-occurrence of Tetralogy of Fallot and complete atrioventricular septal defect in Down syndrome. *J Pediatr* 2014; **165**: 194–196
  - 19) Saji T: Clinical characteristics of pulmonary arterial hypertension associated with Down syndrome. *Pediatr Int* 2014; **56**: 297–303
  - 20) Fukushima H, Kosaki K, Sato R, et al: Mechanisms underlying early development of pulmonary vascular obstructive disease in Down syndrome: An imbalance in biosynthesis of thromboxane A2 and prostacyclin. *Am J Med Genet A* 2010; **152A**: 1919–1924
  - 21) Galambos C, Minic AD, Bush D, et al: Increased lung expression of anti-angiogenic factors in Down syndrome: Potential role in abnormal lung vascular growth and the risk for pulmonary hypertension. *PLoS One* 2016; **11**: e0159005
  - 22) Iwaya Y, Muneuchi J, Inoue Y, et al: Relationship between pulmonary arterial resistance and compliance in patients with Down syndrome. *Pediatr Cardiol* 2019; **40**: 841–847
  - 23) Masaki N, Saiki Y, Endo M, et al: Is trisomy 21 a risk factor for rapid progression of pulmonary arteriopathy?: Revisiting histopathological characteristics using 282 lung biopsy specimens. *Circ J* 2018; **82**: 1682–1687
  - 24) Masaki N, Saiki Y, Endo M, et al: Evidence of pulmonary vascular reverse remodeling after pulmonary artery banding performed in early infancy in patients with congenital heart defects. *Circ J* 2018; **82**: 684–690
  - 25) Hoashi T, Hirahara N, Murakami A, et al: Current surgical outcomes of congenital heart surgery for patients with Down syndrome in Japan. *Circ J* 2018; **82**: 403–408
  - 26) Sarno LA, Walters HL 3rd, Bondarenko I, et al: Significant improvements in mortality after the Fontan operation in children with Down syndrome. *Ann Thorac Surg* 2020; **109**: 835–841
  - 27) Jones KL, Jones MC, Campo MD: Trisomy 18 syndrome, in Jones KL, Jones MC, Campo MD (eds): *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*, 8th eds, Philadelphia, Elsevier, 2022, pp8–13
  - 28) Kepple JW, Fishler KP, Peebles ES: Surveillance guidelines for children with trisomy 18. *Am J Med Genet A* 2021; **185**: 1294–1303
  - 29) Maeda J, Yamagishi H, Furutani Y, et al: The impact of cardiac surgery in patients with trisomy 18 and trisomy 13 in Japan. *Am J Med Genet A* 2011; **155A**: 2641–2646
  - 30) Van Praagh S, Truman T, Firpo A, et al: Cardiac malformations in trisomy 18: A study of 41 postmortem cases. *J Am Coll Cardiol* 1989; **13**: 1586–1597
  - 31) 片岡功一：18トリソミーおよび13トリソミー児の心臓血管手術。 *日小児循環器学会誌* 2020; **36**: 3–15
  - 32) Tahara M, Sanada K, Morita R, et al: Insufficient development of vessels and alveoli in lungs of infants with trisomy 18-Features of pulmonary histopathological findings from lung biopsy. *Am J Med Genet A* 2021; **185**: 1059–1066
  - 33) Yamaki S: Pulmonary vascular disease associated with pulmonary hypertension in 445 patients: Diagnosis from lung biopsy and autopsy. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2013; **61**: 24–31
  - 34) 田原昌博：18トリソミー—肺生検組織を中心に—。 *日小児循環器学会誌* 2023; **39**: 51–61
  - 35) Hatai E, Muneuchi J, Sugitani Y, et al: Pulmonary vascular resistance and compliance in individuals with trisomy 18. *Am J Med Genet A* 2022; **188**: 534–539
  - 36) Czosek RJ, Baskar S, Mohan S, et al: Incidence and outcome of arrhythmias and electrical disease in patients with trisomy 18. *Am J Med Genet A* 2023; **191**: 2518–2523
  - 37) Peterson JK, Kochilas LK, Catton KG, et al: Long-term outcomes of children with trisomy 13 and trisomy 18 after congenital heart disease interventions. *Ann Thorac Surg* 2017; **103**: 1941–1949
  - 38) Nakai R, Fujioka T, Okamura K, et al: Survival outcomes of two-stage intracardiac repair in large ventricular septal defect and trisomy 18. *Pediatr Cardiol* 2021; **42**: 821–831
  - 39) Cooper DS, Riggs KW, Zafar F, et al: Cardiac surgery in patients with trisomy 13 and 18: An analysis of the society of thoracic surgeons congenital heart surgery database. *J Am Heart Assoc* 2019; **8**: e012349
  - 40) Kepple JW, Fishler KP, Peebles ES: Surveillance guidelines for children with trisomy 13. *Am J Med Genet A* 2021; **185**: 1631–1637
  - 41) Jones KL, Jones MC, Campo MD: Trisomy 13 syndrome, in Jones KL, Jones MC, Campo MD (eds): *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*, 8th eds, Philadelphia, Elsevier, 2022, pp14–17
  - 42) Tahara M, Shimozono S, Nitta T, et al: Medial defects of the small pulmonary arteries in fatal pulmonary hypertension in Infants with trisomy 13 and trisomy 18. *Am J Med Genet A* 2014; **164A**: 319–323
  - 43) Jones KL, Jones MC, Campo MD: 45X syndrome, in Jones KL, Jones MC, Campo MD (eds): *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*, 8th eds, Philadelphia, Elsevier, 2022, pp78–83
  - 44) Gravholt CH, Viuff MH, Brun S, et al: Turner syndrome: Mechanisms and management. *Nat Rev Endocrinol* 2019; **15**: 601–614
  - 45) Pierpont ME, Brueckner M, Chung WK, et al: American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Genomic and Precision Medicine: Genetic basis for congenital heart disease: Revisited: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2018; **138**: e653–e711
  - 46) Mittal S, Breckpot J: Genetic aspects of congenital heart defects, in Robert ES, Penny DJ, Feltes TF, et al (eds): *Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children and Adolescents*, 10th eds, Philadelphia, Wolters Kluwer, 2022, pp84–112.
  - 47) Corbitt H, Morris SA, Gravholt CH, et al: GenTAC Registry Investigators: TIMP3 and TIMP1 are risk genes for bicuspid aortic valve and aortopathy in Turner syndrome. *PLoS Genet* 2018; **14**: e1007692
  - 48) Jones L, Blair J, Hawcutt DB, et al: Hypertension in Turner syndrome: A review of proposed mechanisms, management and new directions. *J Hypertens* 2023; **41**: 203–211
  - 49) Gravholt CH, Landin-Wilhelmsen K, Stochholm K, et al: Clinical and epidemiological description of aortic dissection in Turner's syndrome. *Cardiol Young* 2006; **16**: 430–436
  - 50) McDonald-McGinn DM, Sullivan KE, Marino B, et al: 22q11.2 deletion syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2015;



- I: 15071
- 51) Yamagishi H: The 22q11.2 deletion syndrome. *Keio J Med* 2002; **51**: 77–88
  - 52) Costain G, Chow EWC, Silversides CK, et al: Sex differences in reproductive fitness contribute to preferential maternal transmission of 22q11.2 deletions. *J Med Genet* 2011; **48**: 819–824
  - 53) McDonald-McGinn DM, Hain HS, Emanuel BS, et al: 22q11.2 Deletion Syndrome. *GeneReviews*<sup>®</sup>. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/#IX-22>
  - 54) Morrow BE, McDonald-McGinn DM, Emanuel BS, et al: Molecular genetics of 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A* 2018; **176**: 2070–2081
  - 55) Du Q, de la Morena MT, van Oers NSC: M de la Morena T, van Oers NSC: The genetics and epigenetics of 22q11.2 deletion syndrome. *Front Genet* 2020; **10**: 1365
  - 56) Bartik LE, Hughes SS, Tracy M, et al: 22q11.2 duplications: Expanding the clinical presentation. *Am J Med Genet A* 2022; **188**: 779–787
  - 57) Butensky A, de Rinaldis CP, Patel S, et al: Cardiac evaluation of patients with 22q11.2 duplication syndrome. *Am J Med Genet A* 2021; **185**: 753–758
  - 58) Yamagishi H, Ishii C, Maeda J, et al: Phenotypic discordance in monozygotic twins with 22q11.2 deletion. *Am J Med Genet* 1998; **78**: 319–321
  - 59) 山岸敬幸：先天性心疾患の理解を深める *Molecular Embryology*. *日小児循環器会誌* 2007; **23**: 364–372
  - 60) Cioffi S, Martucciello S, Fulcoli FG, et al: Tbx1 regulates brain vascularization. *Hum Mol Genet* 2014; **23**: 78–89
  - 61) Cen H, Luo H, Luo B, et al: TBX1 regulates myogenic differentiation by activating the TGF $\beta$ -Smad2/3 pathway in myoblasts. *Exp Biol Med (Maywood)* 2023; **248**: 61–69
  - 62) Cui J, Zhang Y, Ren X, et al: TBX1 functions as a tumor activated in prostate cancer by promoting ribosome RNA gene transcription. *Front Oncol* 2021; **10**: 616173
  - 63) Hu T, Yamagishi H, Maeda J, et al: Tbx1 regulates fibroblast growth factors in the anterior heart field through a reinforcing autoregulatory loop involving forkhead transcription factors. *Development* 2004; **131**: 5491–5450
  - 64) Yamagishi H, Maeda J, Hu T, et al: Tbx1 is regulated by tissue-specific forkhead proteins through a common Sonic hedgehog-responsive enhancer. *Genes Dev* 2003; **17**: 269–281
  - 65) Voss AK, Vanyai HK, Collin C, et al: MOZ regulates the Tbx1 Locus, and Moz mutation partially phenocopies DiGeorge syndrome. *Dev Cell* 2012; **23**: 652–663
  - 66) Kawai S, Pak K, Iwamoto S, et al: Japan Environment and Children's Study Group: Association between maternal factors in early pregnancy and congenital heart defects in offspring: The Japan Environment and Children's Study. *J Am Heart Assoc* 2023; **12**: e029268
  - 67) Momma K: Cardiovascular anomalies associated with chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Cardiol* 2010; **105**: 1617–1624
  - 68) Unolt M, Versacci P, Anaclerio S, et al: Congenital heart diseases and cardiovascular abnormalities in 22q11.2 deletion syndrome: From well-established knowledge to new frontiers. *Am J Med Genet A* 2018; **176**: 2087–2098
  - 69) Campbell IM, Sheppard SE, Crowley TB, 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
  - 70) Maeda J, Yamagishi H, Matsuoka R, et al: Frequent association of 22q11.2 deletion with tetralogy of Fallot. *Am J Med Genet* 2000; **92**: 269–272
  - 71) Yamagishi H, Maeda J, Higuchi M, et al: Bronchomalacia associated with pulmonary atresia, ventricular septal defect and major aortopulmonary collateral arteries, and chromosome 22q11.2 deletion. *Clin Genet* 2002; **62**: 214–219
  - 72) Ishida H, Maeda J, Uchida K, et al: Unique pulmonary hypertensive vascular diseases associated with heart and lung developmental defects. *J Cardiovasc Dev Dis* 2023; **10**: 333
  - 73) Goldmuntz E: 22q11.2 deletion syndrome and congenital heart disease. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2020; **184**: 64–72
  - 74) Peyvandi S, Lupo PJ, Garbarini J, et al: 22q11.2 deletions in patients with conotruncal defects: Data from 1,610 consecutive cases. *Pediatr Cardiol* 2013; **34**: 1687–1694
  - 75) Agergaard P, Olesen C, Østergaard JR, et al: The prevalence of chromosome 22q11.2 deletions in 2,478 children with cardiovascular malformations: A population-based study. *Am J Med Genet A* 2012; **158A**: 498–508
  - 76) McElhinney DB, Driscoll DA, Levin ER, et al: Chromosome 22q11 deletion in patients with ventricular septal defect: Frequency and associated cardiovascular anomalies. *Pediatrics* 2003; **112**: e472–e476
  - 77) Yamagishi H, Maeda J, Tokumura M, et al: Ventricular septal defect associated with microdeletions of chromosome 22q11.2. *Clin Genet* 2000; **58**: 493–496
  - 78) McElhinney DB, Clark BJ 3rd, Weinberg PM, et al: Association of chromosome 22q11 deletion with isolated anomalies of aortic arch laterality and branching. *J Am Coll Cardiol* 2001; **37**: 2114–2119
  - 79) 山岸敬幸, 山岸千尋：流出路の発生とその異常, 山岸敬幸, 白石 公(編)：新先天性心疾患を理解するための臨床心臓発生学. 東京, MEDICAL VIEW, 2021, pp185–194
  - 80) Maeda J, Yamagishi H, McAnally J, et al: Tbx1 is regulated by forkhead proteins in the secondary heart field. *Dev Dyn* 2006; **235**: 701–710
  - 81) Morris CA: Williams syndrome. *GeneReview*<sup>®</sup>. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1249/>
  - 82) Kozel BA, Barak B, Kim CA, et al: Williams syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2021; **7**: 42
  - 83) Pober BR: Williams-Beuren syndrome. *N Engl J Med* 2010; **362**: 239–252
  - 84) Parrott A, James J, Goldenberg P, et al: Aortopathy in the 7q11.23 microduplication syndrome. *Am J Med Genet A* 2015; **167A**: 363–370
  - 85) Micale L, Turturo MG, Fusco C, et al: Identification and characterization of seven novel mutations of elastin gene in cohort of patients affected by supravalvular aortic stenosis. *Eur J Hum Genet* 2010; **18**: 317–323
  - 86) Hayano S, Okuno Y, Tsutsumi M, et al: Frequent intragenic microdeletions of elastin in familial supravalvular aortic stenosis. *Int J Cardiol* 2019; **274**: 290–295
  - 87) Li DY, Toland AE, Boak BB, et al: Elastin point mutations cause an obstructive vascular disease, supravalvular aortic stenosis. *Hum Mol Genet* 1997; **6**: 1021–1028
  - 88) Wessel A, Pankau R, Kececioğlu D, et al: Three decades of follow-up of aortic and pulmonary vascular lesions in

- the Williams-Beuren syndrome. *Am J Med Genet* 1994; **52**: 297–301
- 89) Matisoff AJ, Olivieri L, Schwartz JM, et al: Risk assessment and anesthetic management of patients with Williams syndrome: A comprehensive review. *Paediatr Anaesth* 2015; **25**: 1207–1215
  - 90) Bird LM, Billman GF, Lacro RV, et al: Sudden death in Williams syndrome: Report of ten cases. *J Pediatr* 1996; **129**: 926–931
  - 91) Wessel A, Gravenhorst V, Buchhorn R, et al: Risk of sudden death in the Williams-Beuren syndrome. *Am J Med Genet A* 2004; **127A**: 234–237
  - 92) Latham GJ, Ross FJ, Eisses MJ, et al: Perioperative morbidity in children with elastin arteriopathy. *Paediatr Anaesth* 2016; **26**: 926–935
  - 93) Kozel BA, Danback JR, Williams JL, et al: Williams syndrome predisposes to vascular stiffness modified by antihypertensive use and copy number changes in *NCF1*. *Hypertension* 2014; **63**: 74–79
  - 94) Gajicka M, Mackay KL, Shaffer LG: Monosomy 1p36 deletion syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2007; **145**: 346–356
  - 95) Jones KL, Jones MC, Campo MD: 1p36 deletion syndrome, in Jones KL, Jones MC, Campo MD (eds): *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*, 8th eds, Philadelphia, Elsevier, 2022, pp76–79
  - 96) Jacquin C, Landais E, Poirsier C, et al: 1p36 deletion syndrome: Review and mapping with further characterization of the phenotype, a new cohort of 86 patients. *Am J Med Genet A* 2023; **191**: 445–458
  - 97) Shimada S, Shimojima K, Okamoto N, et al: Microarray analysis of 50 patients reveals the critical chromosomal regions responsible for 1p36 deletion syndrome-related complications. *Brain Dev* 2015; **37**: 515–526
  - 98) Arndt AK, Schafer S, Drenckhahn JD, et al: Fine mapping of the 1p36 deletion syndrome identifies mutation of *PRDM16* as a cause of cardiomyopathy. *Am J Hum Genet* 2013; **93**: 67–77
  - 99) Jones KL, Jones MC, Campo MD: Deletion 4p syndrome, in Jones KL, Jones MC, Campo MD (eds): *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*, 8th eds, Philadelphia, Elsevier, 2022, pp32–33
  - 100) Battaglia A, Carey JC, South ST: Wolf-Hirschhorn syndrome: A review and update. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2015; **169**: 216–223
  - 101) Zollino M, Lecce R, Fischetto R, et al: Mapping the Wolf-Hirschhorn syndrome phenotype outside the currently accepted WHS critical region and defining a new critical region. *Am J Hum Genet* 2003; **72**: 590–597
  - 102) Shimizu K, Wakui K, Kosho T, et al: Microarray and FISH-based genotype–phenotype analysis of 22 Japanese patients with Wolf-Hirschhorn syndrome. *Am J Med Genet A* 2014; **164A**: 597–609
  - 103) Jones KL, Jones MC, Campo MD: Deletion 5p syndrome, in Jones KL, Jones MC, Campo MD (eds): *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*, 8th eds, Philadelphia, Elsevier, 2022, pp36–39
  - 104) Nguyen JM, Qualmann KJ, Okashah R, et al: 5p deletions: Current knowledge and future directions. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2015; **169**: 224–238
  - 105) Kondoh T, Shimokawa O, Harada N, et al: Genotype-phenotype correlation of 5p-syndrome: pitfall of diagnosis. *J Hum Genet* 2005; **50**: 26–29
  - 106) Jones KL, Jones MC, Campo MD: Smith-Magenis syndrome, in Jones KL, Jones MC, Campo MD (eds): *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*, 8th eds, Philadelphia, Elsevier, 2022, pp266–269
  - 107) Falco M, Amabile S, Acquaviva F: *RAI1* gene mutations: Mechanisms of Smith-Magenis syndrome. *Appl Clin Genet* 2017; **10**: 85–94
  - 108) Rinaldi B, Villa R, Sironi A, et al: Smith-Magenis syndrome: Clinical review, biological background and related disorders. *Genes (Basel)* 2022; **13**: 335
  - 109) Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al: Smith-Magenis syndrome. *GeneReviews*<sup>®</sup>. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1310/>
  - 110) Boudreau EA, Johnson KP, Jackman AR, et al: Review of disrupted sleep patterns in Smith-Magenis syndrome and normal melatonin secretion in a patient with an atypical interstitial 17p11.2 deletion. *Am J Med Genet A* 2009; **149A**: 1382–1391
  - 111) Onesimo R, Versacci P, Delogu AB, et al: Smith-Magenis syndrome: Report of morphological and new functional cardiac findings with review of the literature. *Am J Med Genet A* 2021; **185**: 2003–2011