

<ZTTK 症候群（*SON*を含む 21q22 欠失症候群）>

○概要

1. 概要

ZTTK (Zhu-Tokita-Takenouchi-Kim) 症候群は、21q22 領域に位置する *SON* 遺伝子のハプロ不全によって引き起こされる常染色体顕性遺伝性疾患で、知的障がい、発達遅滞、特徴的な顔貌、多系統の先天性奇形などを特徴とするが、症例ごとの症状の多様性が高い。

2. 原因

SON 遺伝子は、全身で広く発現し、スプライシングや遺伝子発現を調節する DNA または RNA 結合蛋白をコードする。*SON* 遺伝子を含む 21q22 領域の微細欠失、または *SON* 遺伝子の機能喪失バリエーションにより本症候群を生じる。多くの場合、*de novo* (新生) 変化として生じる。

3. 症状

中枢神経症状：知的障がい（軽度から重度）、発達遅滞、てんかん、行動異常（睡眠障害や自閉傾向）、脳の構造異常（脳室拡大、脳梁形成不全、白質異常、限局性皮質異形成など）

身体的特徴：特徴的な顔貌（眼瞼裂斜下、斜視、鼻梁形態異常、短く平坦な人中、耳介低位、顔面の左右非対称）、小頭症

筋骨格系：低身長、低体重、筋緊張低下、扁平足、側弯、指や足の構造異常

多系統の異常：先天性心疾患（心房中隔欠損症、心室中隔欠損など）、消化器系（摂食障害、胃や胆嚢の構造異常など）、泌尿生殖器系（馬蹄腎、腎嚢胞など）

その他：易感染性、視覚障害、聴覚障害

4. 治療法

特異的な治療法は無く、てんかんに対する抗発作薬、発達特性に応じた環境調整や療育、対症療法が中心。

5. 予後

症状がかなり多様であり、重症例では予後不良となる可能性がある。

○要件の判定に必要な事項

1. 患者数

本邦での発症頻度は不明。

2. 発病の機構

正確な発症機序は不明である。

3. 効果的な治療方法

未確立（根本的な治療法はない。）

4. 長期の療養

必要（生涯にわたり、症例に応じたケアが必要である。）

5. 診断基準

あり（研究班が作成した診断基準あり）

6. 重症度分類

以下の 1) ～3) のいずれかに該当する者を対象とする。

1) 薬剤抵抗性てんかんを有する場合。

2) modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、

いずれかが3以上の場合。

3) 先天性心疾患があり、NYHA 分類で II 度以上に該当する場合。

○ 情報提供元

「マイクロアレイ染色体検査で明らかになる染色体微細構造異常症候群を示す小児から成人のより良い診断・診療体制の構築」研究班

研究代表者 東京女子医科大学 教授 山本俊至

<診断基準>

Definite を対象とする。

ZTTK 症候群 (*SON*を含む 21q22 欠失症候群) の診断基準

A. 症状

【大症状】

- I. 知的障がい、または、発達遅滞
- II. 特徴的な顔貌（やや上眼瞼膨満を伴う深い眼球、上口唇の薄い唇紅、小顎症、大きく目立つ耳など）
- III. 筋骨格系異常（低身長、筋緊張低下、指や足の構造異常、側弯など）
- IV. 上記以外の系統の構造異常（先天性心疾患、泌尿生殖器系奇形、消化器系構造異常など）

【小症状】（合併しうる症状）

- I. てんかん
- II. 視覚異常
- III. 聴覚異常
- IV. 易感染性

B. 検査所見

本症候群に特異的な検査所見はない。以下の所見を認める場合がある。

MRI 異常（脳室拡大、脳梁形成不全、白質異常、限局性皮質異形成など）

C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

その他の染色体微細異常症候群

D. 遺伝学的検査

何らかの遺伝学的検査により、*SON*遺伝子の病的バリエント、あるいは、*SON*遺伝子を含む 21q22 領域の欠失を認める

<診断のカテゴリー>

Definite : Aの大症状のうち I を認め、D の遺伝学的検査所見を満たしたもの。

<重症度分類>

以下の 1) ~3) のいずれかに該当する者を対象とする。

- 1) 薬剤抵抗性てんかんを有する場合。
- 2) modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが 3 以上の場合。

3) 先天性心疾患があり、NYHA 分類で II 度以上に該当する場合。

●参考文献●

1. Dingemans AJM, Truijen KMG, Kim JH, Alaçam Z, Faivre L, Collins KM, Gerkes EH, van Haelst M, van de Laar IMBH, Lindstrom K, Nizon M, Pauling J, Heropolitańska-Pliszka E, Plomp AS, Racine C, Sachdev R, Sinnema M, Skranes J, Veenstra-Knol HE, Verberne EA, Vulto-van Silfhout AT, Wilsterman MEF, Ahn EE, de Vries BBA, Vissers LELM. Establishing the phenotypic spectrum of ZTTK syndrome by analysis of 52 individuals with variants in SON. *Eur J Hum Genet.* 2022 Mar;30(3):271–281. doi: 10.1038/s41431-021-00960-4. Epub 2021 Sep 15. PMID: 34521999; PMCID: PMC8904542.
2. Tokita MJ, Braxton AA, Shao Y, Lewis AM, Vincent M, Küry S, Besnard T, Isidor B, Latypova X, Bézieau S, Liu P, Motter CS, Melder CW, Robin NH, Infante EM, McGuire M, El-Gharbawy A, Littlejohn RO, McLean SD, Bi W, Bacino CA, Lalani SR, Scott DA, Eng CM, Yang Y, Schaaf CP, Walkiewicz MA. De Novo Truncating Variants in SON Cause Intellectual Disability, Congenital Malformations, and Failure to Thrive. *Am J Hum Genet.* 2016 Sep 1;99(3):720–727. doi: 10.1016/j.ajhg.2016.06.035. Epub 2016 Aug 18. PMID: 27545676; PMCID: PMC5011061.