

当院で治療中のカルマン症候群 26例の遺伝子解析とその臨床的意義について

○岡本新悟^{1,3,4}, 緒方 勤², 前原佳代子³, 上嶋昌和⁴, 横松由佳子⁴, 増谷 剛⁴, 吉治仁志⁴

¹ 岡本内科こどもクリニック、²浜松医科大学 小児科、³畿央大学 健康栄養学科

⁴奈良県立医科大学 消化器内分泌代謝内科



<http://kallmannsyndrome.jp/>

当院は10年前に奈良県桜井市に内分泌専門のクリニックとして設立し
特に成長障害と下垂体疾患を専門分野として診療を続けている。

男子性腺機能低下症の発見が遅れ人生に希望を失ってしまう患者さんの
苦悩を思い、ウェブサイトで「**患者さんと家族のためのコンサルティング
ルーム**」を設け相談にのっている。

特にカルマン症候群については全例に遺伝子解析を行い、今後カルマン症候群
の2世の早期診断と早期治療に役立てる対策を模索している。



今回の第91回日本内分泌学会での発表は
**「査読高得点演題」として、学会場の大型
スクリーンで紹介されました**

Kallmann syndromeについての概説

1. Kallmann syndrome は嗅覚性器症候群 (Olfacto-genital syndrome)とも称される「先天性の視床下部性性腺機能低下症に嗅覚欠損を伴う症候群」である。
2. 本来性腺そのものには異常はなく、視床下部からのGnRH分泌不全により下垂体からのゴナドトロピン (LH, FSH)の分泌が障害され、その結果胎生期から性腺の発育が進まない **Hypogonadotropic-hypogonadism**である。
3. 嗅覚欠損との合併については、本来GnRH分泌神経細胞は胎生期に鼻粘膜の嗅板(olfacto-placode)に発生し、嗅神経の軸索をたどって視床下部にmigrateするが、嗅神経の欠損によりGnRH分泌神経細胞が視床下部にmigrateできずその結果GnRH分泌不全に嗅覚欠損を伴うとされている。
4. 原因は遺伝子異常にによると考えれているが、現在知られている候補遺伝子の解析で変異の種類とその頻度についてはまだ報告がなく不明である。
5. 治療は適切な時期にゴナドトロピン療法 (*hCG & rhFSH*製剤) を行うことにより二次性徴を完成に導き挙児を得ることが可能な疾患である。

Kallmann syndrome(KS) の遺伝子異常と 病態との関連はどこまで知られているか 検索の対象とした32の候補遺伝子

1) Relevant to Kallmann syn.

ANOS1/KAL1, FGFR1/KLA2, PROKR2/KAL3, PROK2/KAL4, CHD7/KAL5, FGF8/KAL6

2) Relevant to Kallmann syn. and iHH

WDR11, GNRH1, GNRHR, HS6ST1, KISS1, KISS1R, SEMA3A, IL17RD, TAC3, TACR3, SOX2, SOX3, SOX10

3) Relevant to iHH

FSHB, HESX1, LEP, LEPR, LHB, LHX3, LHX4, NELF, NROB1, OTX2, POU1F1/PIT1, PROP1, GLI2

遺伝子異常とKSの病態との関連

鼻粘膜に発生した嗅神経細胞がその軸索を伸長して前脳の嗅球に達するには神経の軸索の延長と神経線維先端の周囲への接着と進展という高度の機能が必要である。その機能発現には上記の遺伝子が産生する機能タンパク（KAL1 protein, FGF...など）の働きが必要であり、それらの異常で嗅神経が欠損することになる。一方GnRH分泌神経細胞は鼻粘膜の olfacto-plcode に発生し嗅神経の軸索をたよりに“吊り橋を渡るように”して視床下部までmigrateしてそこに定着し軸索を正中隆起部に延長してGnRHを分泌する。しかし嗅神経が欠損することでGnRH分泌細胞が視床下部にmigrate できず GnRH欠損による性腺機能低下を伴うことになり嗅覚欠損と併せてKSが形作られると理解されている。

Kallmann syndrome(KS) の遺伝子異常と 病態との関連はどこまで知られているか

鼻粘膜に発生した嗅神経細胞がその軸索を伸長して前脳の嗅球に達するには神経の軸索の延長と神経線維先端の周囲への接着と進展という高度の機能が必要である。その機能発現には上記の遺伝子が産生する機能タンパク（KAL1 protein, FGF...など）の働きが必要であり、それらの異常で嗅神経が欠損することになる。一方GnRH分泌神経細胞は鼻粘膜の olfacto-plcode に発生し嗅神経の軸索をたよりに“吊り橋を渡るように”して視床下部までmigrateしてそこに定着し軸索を正中隆起部に延長してGnRHを分泌する。しかし嗅神経が欠損することでGnRH分泌細胞が視床下部にmigrate できず GnRH欠損による性腺機能低下を伴うことになり嗅覚欠損と併せて K S が形作られると理解されている。

検索の対象とした 3 2 の候補遺伝子

1) Relevant to Kallmann syn.

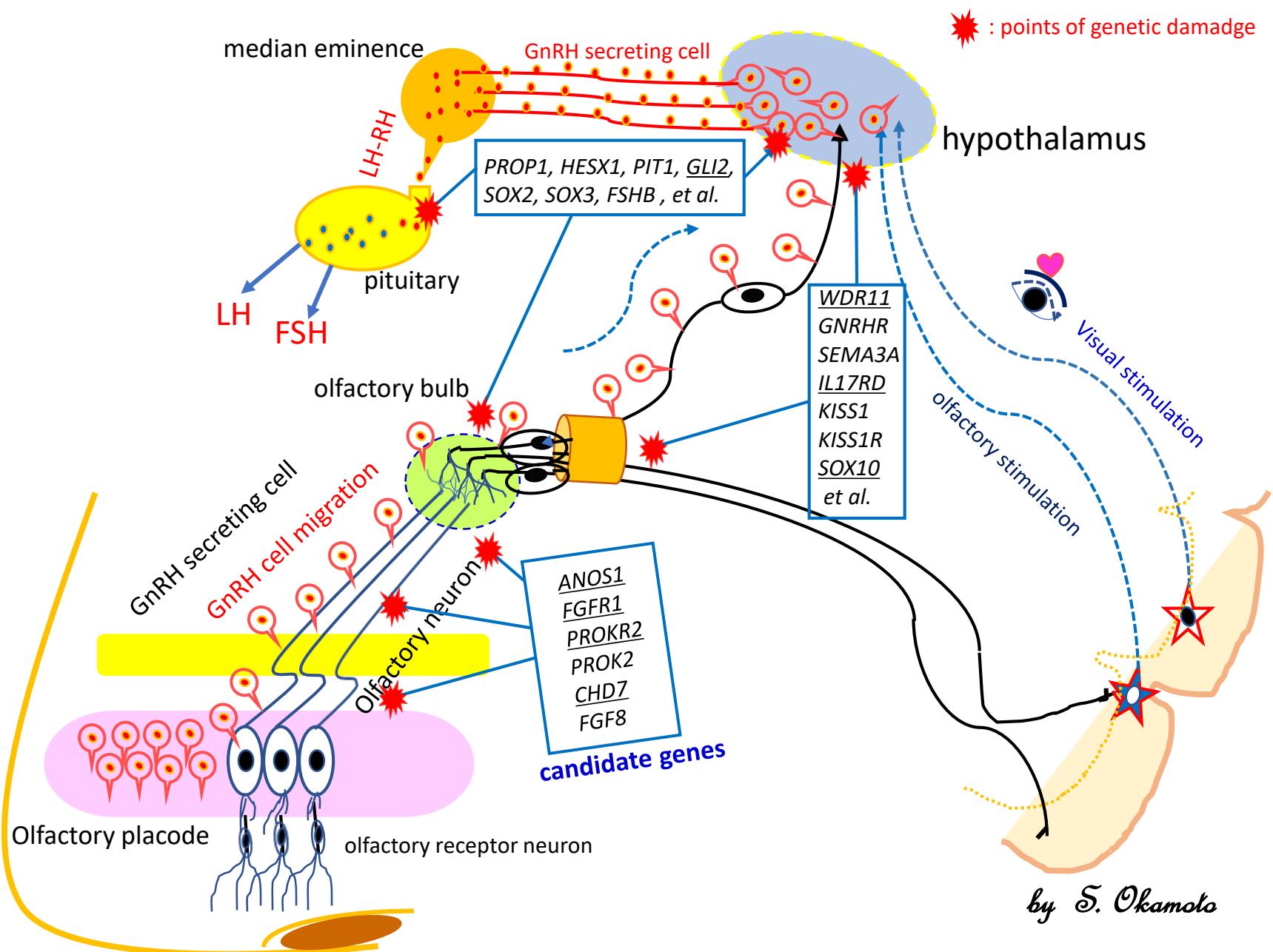
ANOS1/KAL1, FGFR1/KLA2, PROKR2/KAL3, PROK2/KAL4, CHD7/KAL5, FGF8/KAL6

2) Relevant to Kallmann syn. and iHH

WDR11, GNRH1, GNRHR, HS6ST1, KISS1, KISS1R, SEMA3A, IL17RD, TAC3, TACR3, SOX2, SOX3, SOX10

3) Relevant to iHH

FSHB, HESX1, LEP, LEPR, LHB, LHX3, LHX4, NELF, NROB1, OTX2, POU1F1/PIT1, PROP1, GLI2



研究目的と方法

- 1) 当院では現在31例（男性26例：女性5例）のカルマン症候群に対してゴナドトロピン療法を続けており、今回全例にインフォームドコンセントを行ったうえで、次世代シークエンサーMiSeq（150bpペアエンド）で解析を行い、変異部位についてはSanger法で確認した。
- 2) 解析結果が得られた26例について各遺伝子変異の発現頻度と臨床症状との関係について検討を加えた。
- 3) 遺伝子変異が明らかとなった例については、今後カルマン症候群の2世の早期発見のための対策とシステムを検討した。



<http://kallmannsyndrome.jp/>

患者と家族のための コンサルトから遺伝子解析まで

1) われわれのグループは1999年に本邦で初めて*KAL1*遺伝子の解析に成功し、厚生省班研究の症例19例を対象に解析を行った。そのうち4例に変異を認めたが他の15例はその時点では原因遺伝子が不明であった。

Izumi Y, Tatsumi K, Okamoto S, et al: A novel mutation of the *KAL1* gene in Kallmann syndrome. Endocr. J. 1999; 46

2) 当院では10年前からカルマン症候群の患者と家族のためにWeb Siteで相談窓口を設け、全国から新たに31例のカルマン症候群を発見し治療することとなった。

3) 症例の出身地は国内で広く分布しており、*founder gene effect*による偏りがなく今回の遺伝子解析結果は日本人の特徴を示すものと理解できる。

当院に通院中のKallmann syndrome 3 1例の出身地

(2018/4/1 調査)



A. Candidate genes relevant to Kallmann syndrome and their characteristics

| | Candidate Genes | Encoding proteins | Chromosomal Location | Diseases relevance of genetic abnormalities |
|---|-------------------------|---|---------------------------------|---|
| 1 | <i>ANO1/KAL1</i> gene | anosmin 1 | Xp22.3 | Kallmann syndrome |
| | | | b.p: 8,528,874 to 8,732,187 | |
| 2 | <i>FGFR1/KAL2</i> gene | fibroblast growth factor receptor 1 | 8p11.23 | 1. Kallmann syndrome |
| | | | b.p: 38,411,138 to 38,468,834 | 2. Encephalocranioscutaneous lipomatosis |
| 3 | <i>PROKR2/KAL3</i> gene | prokineticin 2 receptor | 20p12.3 | 1. Kallmann syndrome |
| | | | b.p: 5,299,874 to 5,317,547 | |
| 4 | <i>PROK2/KAL4</i> gene | prokineticin 2 | 3p13 | 1. Kallmann syndrome |
| | | | b.p: 71,771,655 to 71,785, 206 | |
| 5 | <i>CHD7/KAL5</i> gene | chromodomain helicase DNA binding protein 7 | 8q12.2 | 1. Kallmann syndrome |
| | | | b.p: 60,678,744 to 60,868,028 | 2. CHARGE syndrome |
| 6 | <i>FGF8/KAL6</i> gene | fibroblast growth factor 8 | 10q24.32 | 1. Kallmann syndrome |
| | | | b.p: 101,770,130 to 101,780,369 | 2. Nonsyndromic holoprosencephaly |

**B. Candidate genes relevant to Kallmann syndrome
and Hypogonadotropic Hypogonadism, and their characteristics**

| | | Encoding proteins | Chromosomal Location | Diseases relevance of genetic abnormalities |
|----|--------------------|---|---------------------------------|---|
| 1 | <i>WDR11</i> gene | WD repeat domain 11 | 10q26.12 | 1. Kallmann syndrome |
| | | | b.p: 120,851,175 to 120,909,526 | 2. Hypogonadotropic hypogonadism 14 (HH 14) |
| 2 | <i>GNRHR</i> gene | gonadotropin releasing hormone receptor | 4q13.2 | Hypogonadotropic hypogonadism 7 <i>with or without anosmia</i> (HH7) |
| | | | b.p: 67,737,375 to 67,756,086 | |
| 3 | <i>HS6ST1</i> gene | heparin sulfate 6-o-sulfo-trsferase 1 | 2q14.3 | Hypogonadotropic hypogonadism 15 <i>with or without anosmia</i> (HH15) |
| | | | b.p: 128,265,479 to 128,318,596 | |
| 4 | <i>KISS1</i> gene | Kiss-1 metastasis-suppressor | 1q32.1 | Hypogonadotropic hypogonadism 13 <i>with or without anosmia</i> (HH 13) |
| | | | b.p: 204,190,341 to 204,196,491 | |
| 5 | <i>KISS1R</i> gene | Kiss1 receptor | 19p13.3 | Hypogonadotropic hypogonadism 8 <i>with or without anosmia</i> (HH8) |
| | | | b.p: 916,693 to 921,015 | |
| 6 | <i>SEMA3A</i> gene | semaphorin 3A | 7q21.11 | 1. Kallmann syndrome |
| | | | b.p: 83,965,846 to 84,492,724 | 2. Hypogonadotropic hypogonadism 16 (HH 16) |
| 7 | <i>IL17RD</i> gene | interleukin 17 receptor D | 3p14.3 | 1. Kallmann syndrome |
| | | | b.p: 57,089,982 to 57,170,317 | 2. Hypogonadotropic hypogonadism 17 (HH 17) |
| 8 | <i>TAC3</i> gene | tahykinin 3 | 12q13.3 | Hypogonadotropic hypogonadism 10 <i>with or without anosmia</i> (HH 10) |
| | | | b.p: 57,009,997 to 57,016,560 | |
| 9 | <i>TACR3</i> gene | tahykinin 3 receptor | 4q24 | Hypogonadotropic hypogonadism 11 <i>with or without anosmia</i> (HH 11) |
| | | | b.p: 103,589,468 to 103,719,816 | |
| 10 | <i>SOX10</i> gene | SRY-box 10 | 22q13.1 | 1. Kallmann syndrome |
| | | | b.p 37,972,312 to 37,984,532 | 2. Waardenburg syndrome |

C. Candidate genes relevant to Hypogonadotropic Hypogonadism and their characteristics

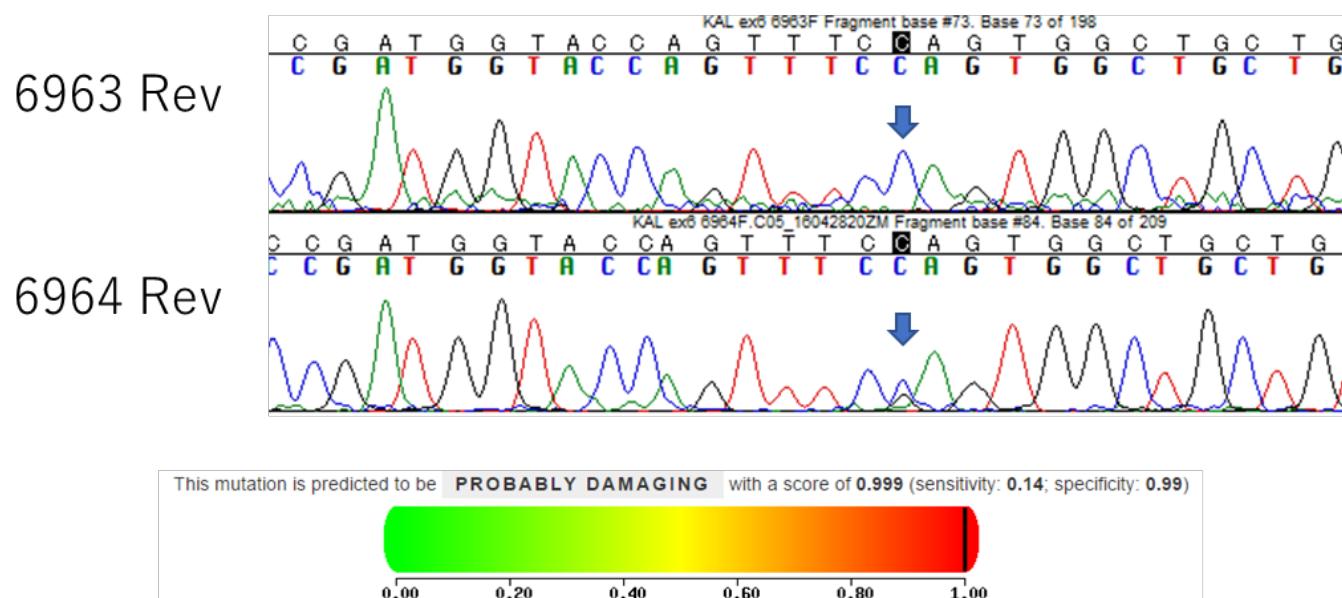
| | Candidate Genes | Encoding proteins | Chromosomal Location | Diseases relevance of genetic abnormalities |
|----|--------------------------|--|---------------------------------|---|
| 1 | <i>POU1F1/PIT-1</i> gene | POU class 1 homeobox 1 | 3p11.2 | Pituitary hormone deficiency, combined 1 |
| | | | b.p: 87,259,633 to 87,276,587 | (Pit-1 deficiency) |
| 2 | <i>GLI2</i> gene | GLI family zinc finger 2 | 2q14.2 | 1. Nonsyndromic holoprosencephaly |
| | | | b.p: 120,797,291 to 120,992,653 | 2. Combined pituitary hormone deficiency |
| 3 | <i>FSHB</i> gene | follicle stimulating hormone beta subunit | 11p14.1 | Hypogonadotropic hypogonadism 24 without anosmia (HH24) |
| | | | b.p: 30,231,016 to 30,235,277 | |
| 4 | <i>GNRH1</i> gene | gonadotropin releasing hormone 1 | 8p21.2 | Hypogonadotropic hypogonadism 7 without anosmia (HH7) |
| | | | b.p: 25,419,258 to 25,425,040 | |
| 5 | <i>HESX1</i> gene | HESX homeobox 1 | 3p14.3 | 1. Combined pituitary hormone deficiency |
| | | | b.p: 57,197,838 to 57,227,643 | 2. Septo-optic dysplasia |
| 6 | <i>LEP</i> gene | leptin | 7q32 | 1. Congenital leptin deficiency |
| | | | b.p: 128,241,201 to 128,258,629 | 2. Hypogonadotropic hypogonadism |
| 7 | <i>LEPR</i> gene | leptin receptor | 1p31.3 | 1. Leptine receptor deficiency |
| | | | b.p: 65,420652 to 65,637,493 | 2. Hypogonadotropic hypogonadism |
| 8 | <i>LHB</i> gene | luteinizing hormone beta polypeptide | 19q13.33 | Hypogonadotropic hypogonadism 23 without anosmia (HH23) |
| | | | b.p: 49,015,980 to 49,017,090 | |
| 9 | <i>LHX3</i> gene | LIM homeobox 3 | 9q34.3 | Pituitary hormone deficiency, combined 3 (CPHD3) |
| | | | 136,196,259 to 136,205,129 | |
| 10 | <i>LHX4</i> gene | LIM homeobox 4 | 1q25.2 | Pituitary hormone deficiency, combined 4 (CPHD4) |
| | | | b.p: 180,228,372 to 180,278,982 | |
| 11 | <i>NELF</i> gene | nasal embryonic LH-RH factor | 9q34.3 | Hypogonadotropic hypogonadism (IHH) |
| | | | b.p: 137,47,570 to 137,459,357 | |
| 12 | <i>NROB1</i> gene | nuclear receptor subfamily 0 groupB member 1 | Xp21.2 | 1. X-linked congenital adrenal hypoplasia |
| | | | b.p: 30,304,206 to 30,309,598 | 2. Hypogonadotropic hypogonadism (IHH) |
| 13 | <i>OTX2</i> gene | orthodenticle homeobox 2 | 14q22.3 | 1. Combined pituitary hormone deficiency |
| | | | 56,800,707 to 56,810,476 | 2. Septo-optic dysplasia |
| 14 | <i>PROP1</i> gene | PROP paired-like homobox 1 | 5q35.3 | Combined pituitary hormone deficiency |
| | | | b.p: 177,992,235 to 177,996,242 | |
| 15 | <i>SOX2</i> gene | SRY-box 2 | 3q26.33 | 1. Combined pituitary hormone deficiency |
| | | | b.p: 181,711,924 to 181,714,436 | 2. Septo-optic dysplasia |
| 16 | <i>SOX3</i> gene | SRY-box 3 | Xq27.1 | 1. Panhypopituitarism X-linked |
| | | | b.p: 140,502,987 to 140,505,060 | 2. 46,XX testicular disorder of sex development |

31 Kallmann syndrome cases and their characteristics and gene abnormalities (analyzed in 26 cases)

| No. | Patients & I.D. | Age | Sex | Anosmia | Testes volum R/L ml | clinical problems | Te(ng/dl)/E2(pg/ml) | basal LH | peak LH | basal FSH | peak FSH | other hormonal abnormality | gene abnormality |
|-----|-----------------|-----|-----|---------|------------------------|-----------------------------|--|----------|---------|-----------|----------|-------------------------------|------------------|
| 1 | F.T. 51975 | 17 | m | Anosmia | 3ml/3ml | Uncul with Kallmann synd. | 17.9 | < 0.1 | 0.7 | 0.2 | 1.4 | no | ANOS1(KAL1) |
| 2 | F.H.51843 | 1 | m | Anosmia | 1ml/(0.5) | r-retentio testis | 5 | 0.4 | 4 | 0.3 | 3.2 | no | ANOS1(KAL1) |
| 3 | N.M. 40141 | 15 | m | Anosmia | 0ml/2ml | r-renal aplasia | 0.5 | 4.9 | - | 2.3 | - | no | ANOS1(KAL1) |
| 4 | Y.N. 52577 | 31 | m | Anosmia | 8ml/8ml | with history of Te. Therapy | 87.4 | <0.1 | 0.8 | 0.2 | 1.1 | no | ANOS1(KAL1) |
| 5 | k.Y. 51168 | 13 | f | Anosmia | * | n.p. | 8.4 | 0.1 | 0.9 | 0.5 | 3.2 | no | FGFR1(KAL2) |
| 6 | I.U. 52651 | 21 | m | Anosmia | 4m/4ml | n.p. | 37.2 | 1.2 | 8.6 | 1.8 | 3.8 | no | FGFR1(KAL2) |
| 7 | K.U. 52676 | 29 | f | Anosmia | * | n.p. | <5.0 | 0.2 | 2.6 | 1.7 | 4.8 | no | FGFR1(KAL2) |
| 8 | G.S. 52917 | 15 | m | Anosmia | 3ml/3ml | n.p. | 7.5 | 0.7 | 9.4 | 2.9 | 11 | no | FGFR1(KAL2) |
| 9 | S.M. 52574 | 25 | f | Anosmia | * | with hisitory of Kauffmann | 9.1 | 0.1 | - | 0.1 | - | no | FGFR1(KAL2) |
| 10 | D.M. 52428 | 30 | f | Anosmia | * | with hisitory of Kauffmann | 0.5 | 0.3 | - | 1.4 | - | no | PROKR2(KAL3) |
| 11 | M.T. 51238 | 15 | m | Anosmia | 1ml/1ml | n.p. | 54.4 | <0.1 | 0.8 | 0.3 | 2.2 | no | PROKR2(KAL3) |
| 12 | I.Y. 51613 | 15 | m | Anosmia | 3ml/3ml | n.p. | 24.1 | 0.4 | - | 1.1 | - | no | CHD7(KAL5) |
| 13 | K.H. 51620 | 15 | m | Anosmia | 3ml/3ml | n.p. | 16.4 | < 0.1 | 0.7 | 0.1 | 1.4 | no | IL17RD |
| 14 | T.K. 31961 | 29 | m | Anosmia | * | with complete deafness | already diagnosed as Kallmann syndrome in other clinic | | | | | no | GLI2 |
| 15 | O.S. 52186 | 27 | m | Anosmia | 3ml/34ml | L-deafness | 24.3 | 0.1 | 2.5 | 0.4 | 2.7 | no | SOX10 |
| 16 | S.T. 50904 | 27 | m | Anosmia | 4mk/4ml | n.p. | 20.9 | 0.3 | - | 0.1 | - | no | WDR11 |
| 17 | U.H. 218720 | 27 | m | Anosmia | 4ml/4ml | with history of Te. Therapy | 10 | 0.5 | 5.2 | 1.4 | 3.1 | no | no abnormality |
| 18 | Y.H. 51699 | 45 | m | Anosmia | 4ml/4ml | brother of case No. 6 | 20.1 | 0.1 | 2 | 0.4 | 1.4 | no | no abnormality |
| 19 | U.S. 51901 | 56 | m | Anosmia | 5mm/5ml | with history of Te. Therapy | 26.9 | 0.8 | 5.8 | 1.4 | 3.5 | Adult GHD | no abnormality |
| 20 | K.K. 36233 | 25 | m | Anosmia | 2ml/3ml | n.p. | freeTe <0.6pg/ml | 0.6 | 5.8 | 1.1 | 4.1 | no | no abnormality |
| 21 | K.N. 51241 | 37 | m | Anosmia | 3ml/5ml | with history of Te. Therapy | 50.7 | 0.6 | 4.9 | 0.8 | 3.1 | no | no abnormality |
| 22 | A.N.52278 | 20 | f | Anosmia | * | with hisitory of Kauffmann | 8.5 | 0.5 | 4.8 | 1.1 | 6.7 | no | no abnormality |
| 23 | T.G. 52217 | 20 | m | Anosmia | 3ml/4ml | n.p. | 26.3 | 0.1 | 0.2 | 0.1 | 1.1 | no | no abnormality |
| 24 | K.K.51375 | 18 | m | Anosmia | 4ml/4ml | n.p. | 18.6 | 0.2 | 4 | 0.5 | 2.8 | with Primary Hypo. | no abnormality |
| 25 | I.S. 40675 | 44 | m | Anosmia | 4ml/4ml | n.p. | 22.5 | 0.1 | 1.9 | 0.6 | 2.3 | no | no abnormality |
| 26 | U.S. 51726 | 39 | m | Anosmia | 4ml/4ml | n.p. | in Te therapy | 6.1 | 25.8 | 5.9 | 10.1 | with Klinefelter | no abnormality |
| 27 | Y.T. 52750 | 37 | m | Anosmia | 6ml/6ml | n.p. | 25.0 | 0.4 | 4.4 | 0.6 | 2.2 | no | in analysis |
| 28 | G.K. 51866 | 27 | m | Anosmia | 5ml/5ml | n.p. | 26.4 | 1.2 | 9.7 | 1.8 | 4.7 | no | in analysis |
| 29 | A.N. 52813 | 42 | m | Anosmia | 5ml/5ml | with history of Te. Therapy | 41.2 | 0.2 | 2.8 | 0.4 | 2.1 | no | in analysis |
| 30 | R.T. 52831 | 24 | f | Anosmia | * | with hisitory of Kauffmann | 6.2 | 0.1 | 0.6 | 0.5 | 0.9 | no | in analysis |
| 31 | A.Y. 52870 | 47 | f | Anosmia | * | with hisitory of Kauffmann | in E2 therapy | 0.1 | 1.4 | 0.6 | 2.3 | no | in analysis |

Case 1

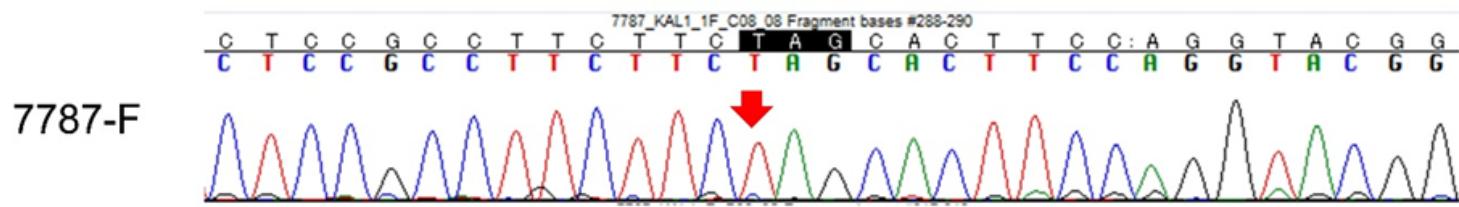
ANOS1(KAL1) exon 6
c.785G>C, p.Arg262Pro (Hemi?)
(chrX:8553379G>C, GRCh37/hg19)



Case 3

7787: Kallmann 症候群

KAL1 exon1, c.196C>T, p.Gln66X (chrX: 8699882 C>T)



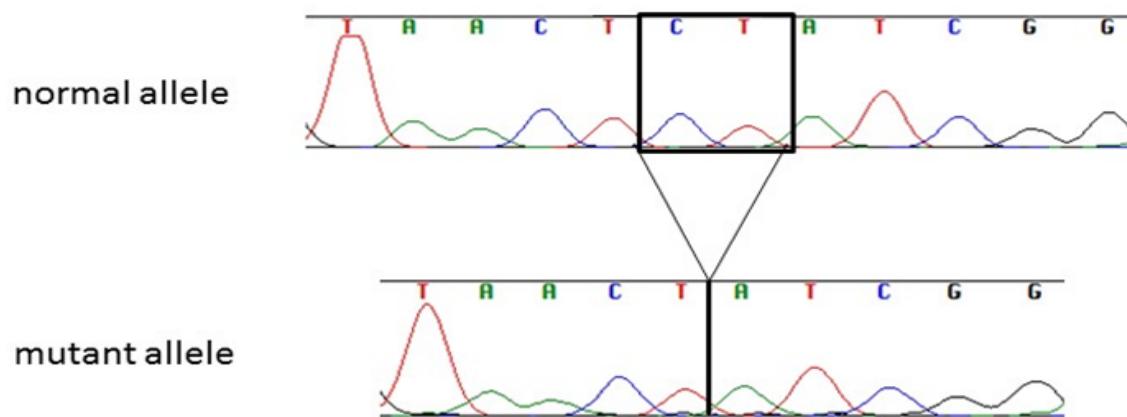
The 1000 Genome Project: Not Registered

ExAC: Not Registered

HGVD(日本人多型データベース) Not Registered

Case 4

FGFR1 EX7
6956:Kallmann症候群



Exon9, c.1130_1131del, p.Ser377Tyrfs*61

Chr8: 38279358_38279359 delAG

rs727505371(With Likely pathogenic allele)

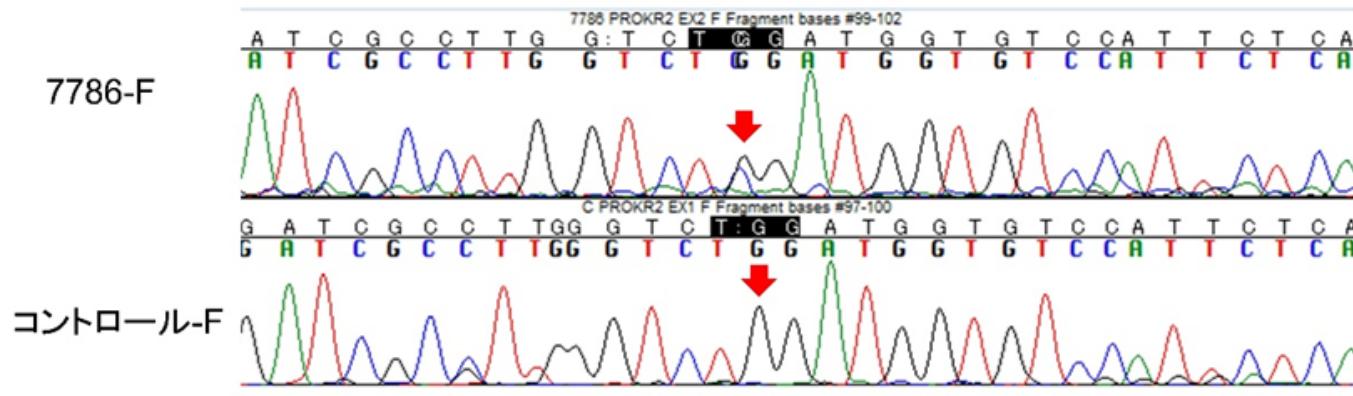
ExAC: not registered, 1000Genome: not registered

HGVD: not registered

Case 10

7786: Kallmann 症候群

PROKR2 exon2, c.533G>C, p.Trp178Ser, (chr20:5283308C>G)
rs201835496, HGMD CM065406



This mutation is predicted to be PROBABLY DAMAGING with a score of 1.000 (sensitivity: 0.00; specificity: 1.00)



The 1000 Genome Project

1/5008

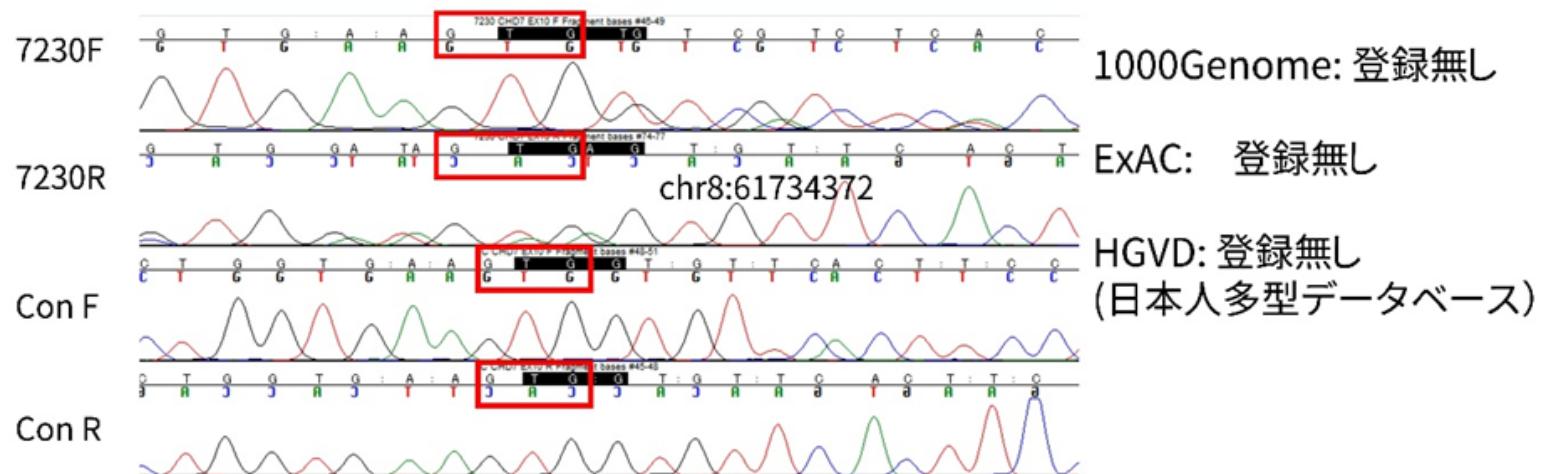
ExAC 22/121378

HGVD(日本人多型データベース)

1/1140

Case 12

7230 *CHD7* exon 10
c.2721_2723delGTG, p.del908Trp
(chr8:61734372_61734374delGTG)

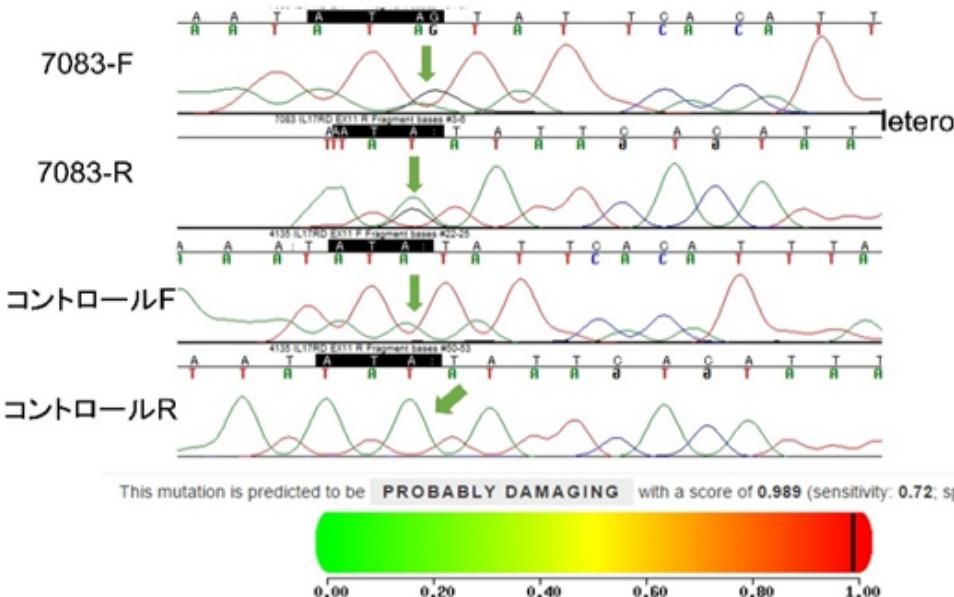


Case 13

7083 Kallmann症候群

IL17RD c.987A>G, p.Ile329Met

rs143634778 (chr3:57135384T>C)



The 1000 Genome Project:

1/5008

ExAC: 2/80116

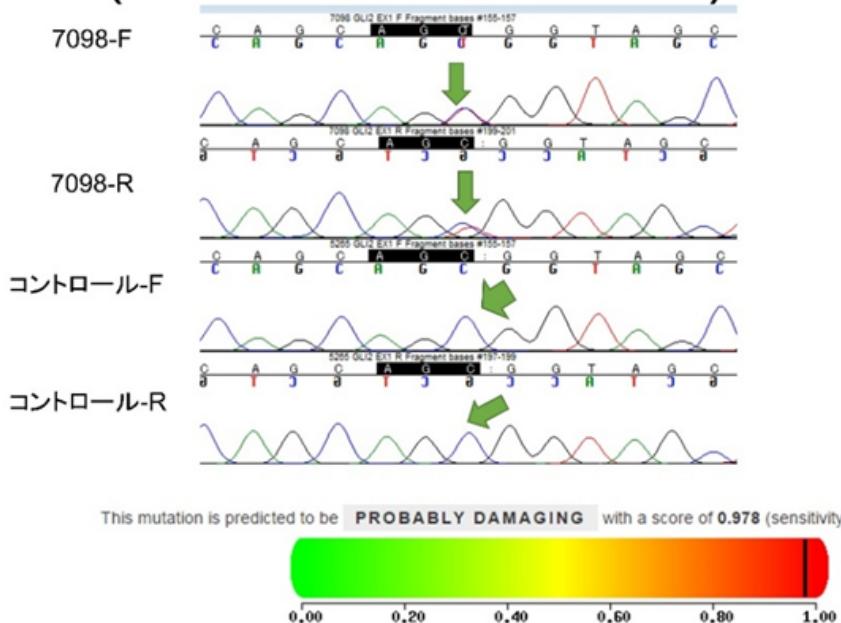
HGVD(日本人多型データベース):

8/881

Case 14

7098 GLI2

c.131C>T, p.Ala44Val rs200095340
(chr2:121555027C>T)



The 1000 Genome Project:

1/5008

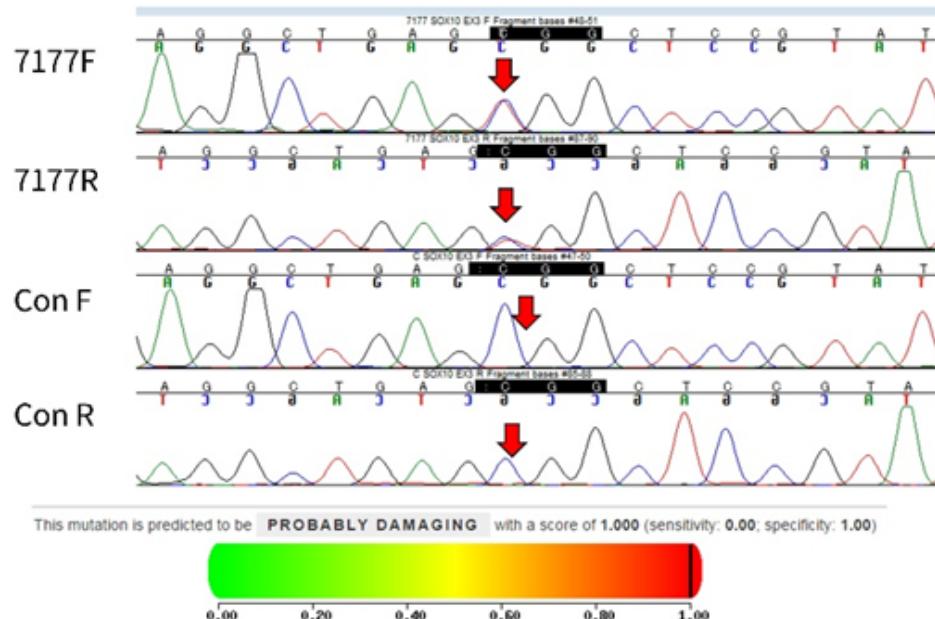
ExAC: 18/119824

HGVD(日本人多型データベース):

7/1075

Case 15

7177 *SOX10* exon 3
c.475C>T, p.Arg159Trp
(chr22:38374096G>A)



1000Genome: 登録無し

ExAC: 登録無し

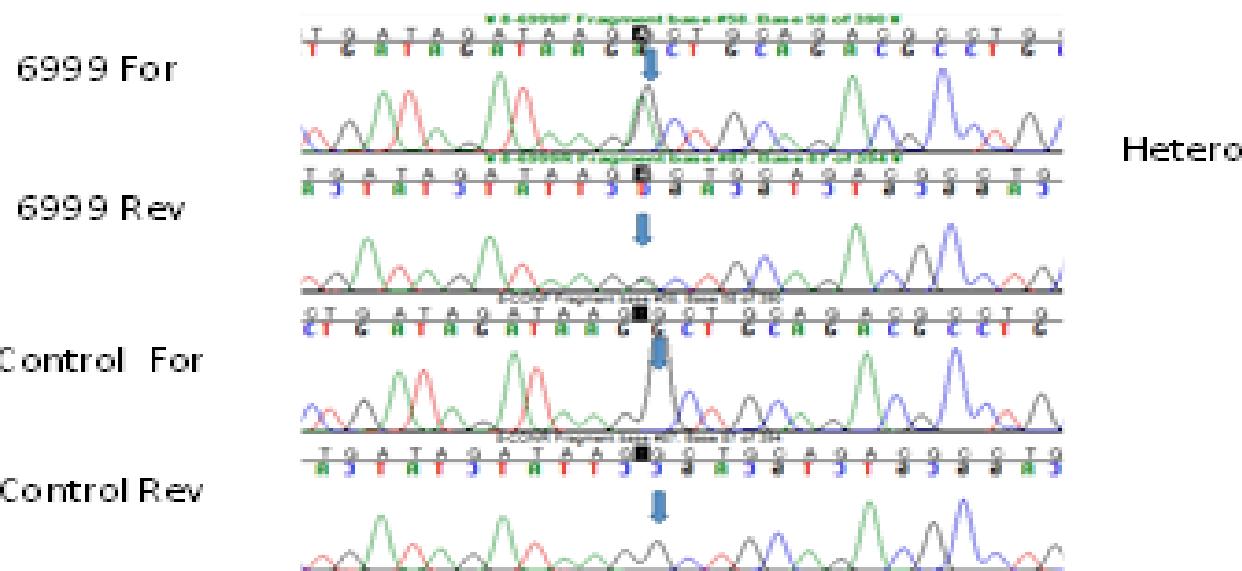
HGVD: 登録無し
(日本人多型データベース)

蛋白機能予測

Case 16

6999 KS/CHH

WDR11 exon 26, c.3226G>A, p.Ala1076Thr

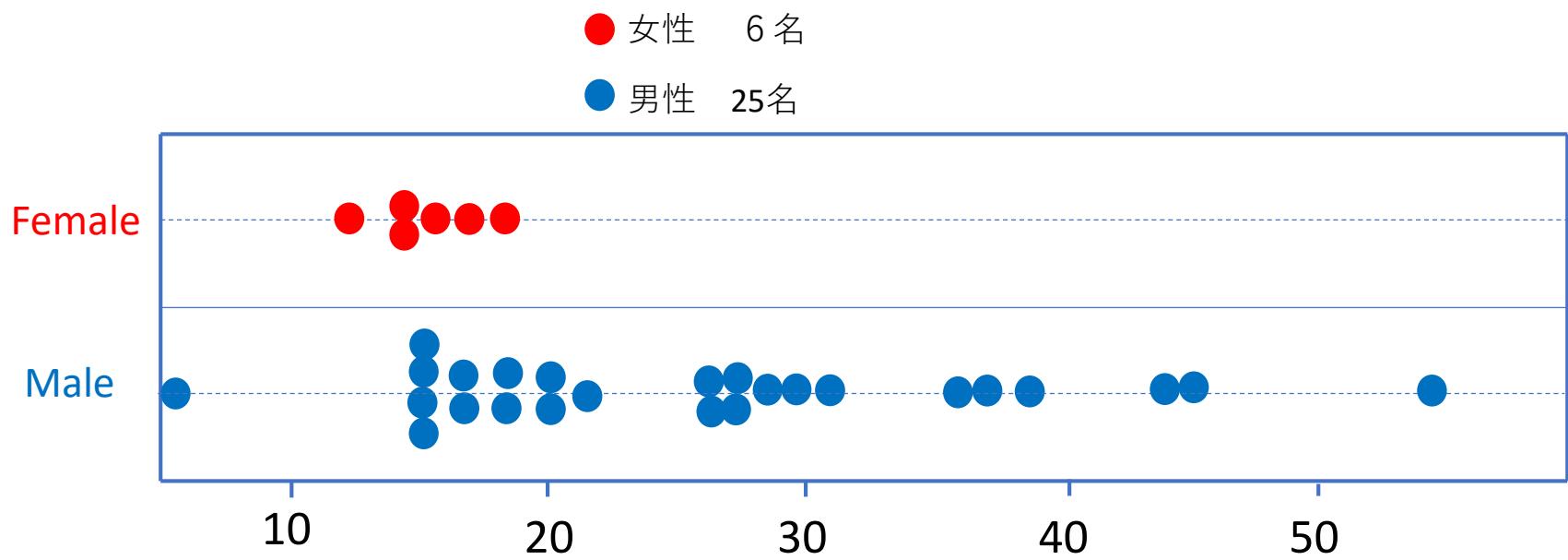


This mutation is predicted to be **POTENTIALLY DAMAGING** with a score of 0.997 (sensitivity: 0.41, specificity: 0.99).

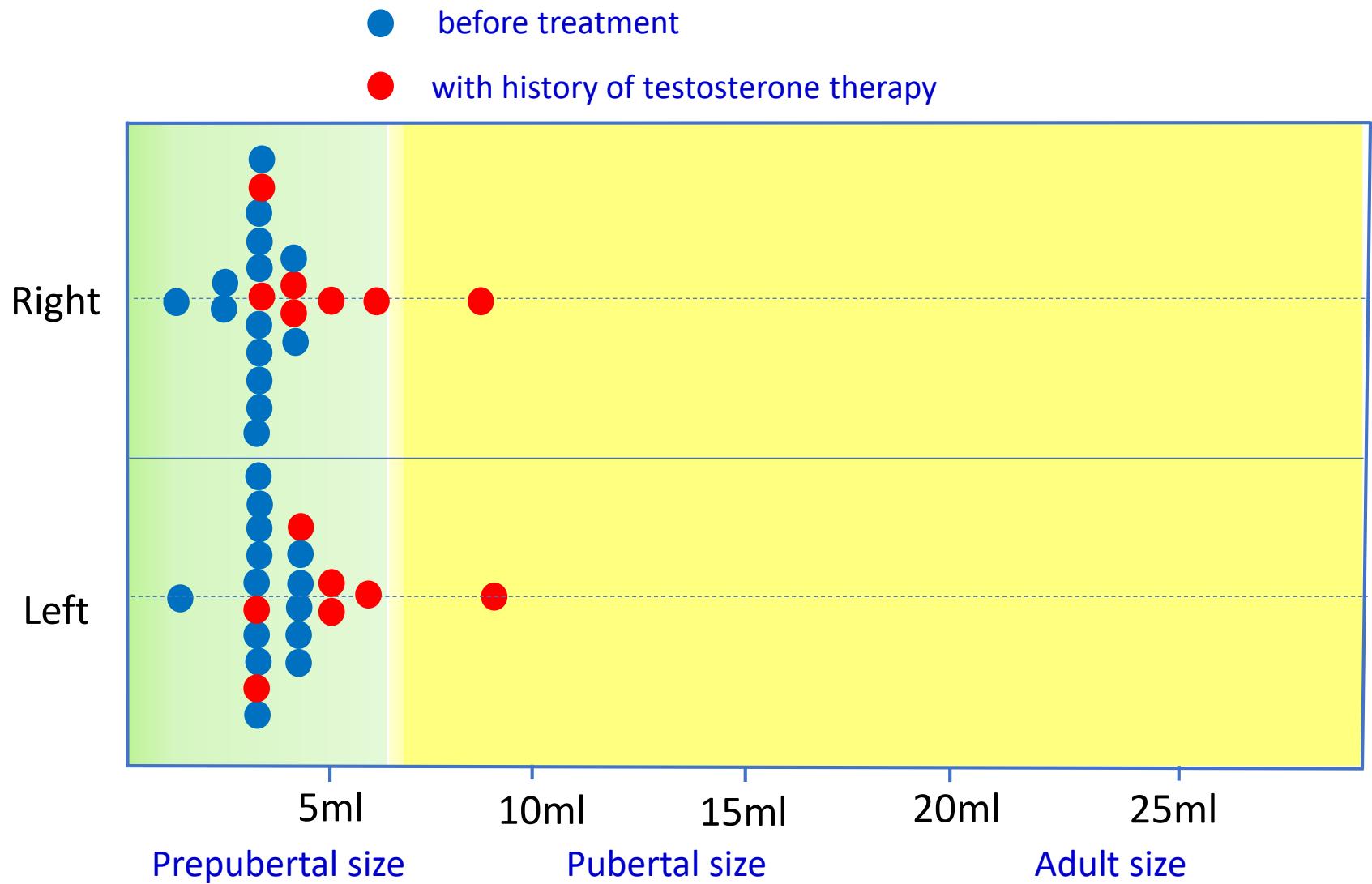


r200126172
1000Genome 1/5008
ExAC 7/121388
HGVD 36/2286

Kallmann syndrome 31例について 二次性徴の初来がなく医療機関を受診した年齢分布



Testicular volume of Kallmann syndrome cases on diagnosis



結論と考察

1. 当院で治療中のKallmann syndrome 31例全例にインフォームドコンセントを行ったうえで全例に遺伝子解析を行った。現時点で26例は解析を終え、5例は現在解析中である。
2. 26例のうち16例 (*ANOS1/KAL1*: 4例, *FGFR1/KAL2*: 5例, *PROKR2/KAL3*: 2例, *CHD7/KAL5*: 1例, *GLI2*: 1例, *SOX10*: 1例, *IL17RD*: 1例, *WDR11*: 1例) に変異を認めた。
3. 遺伝子異常が明らかになった例は26例中16例 (61.5%) で、10例 (38.5%) には変異が見られなかった。
4. 今回変異が明らかとなった16例には解析結果を説明のうえ、患者本人がデータを保存し、**挙児を得た場合に臍帯血による児の遺伝子検査**を受けることによって早期診断と適切な年齢から治療が可能であることを紹介した。
5. 遺伝子異常が見られなかつた例については今後新たな候補遺伝子を検索することと、遺伝子異常以外の可能性についても臨床面から解析を行い頭部MRIで嗅溝の深さの計測などから新たなアプローチを試みている。