

200936170A

ゲノム刷り込み疾患 Beckwith-Wiedemann 症候群の 全国調査と遺伝子解析に基づく診断基準の作成

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

平成21年度 総括・分担研究報告書

平成 22 年 4 月

研究代表者 副 島 英 伸

(佐賀大学医学部分子生命科学講座・教授)

目 次

I. 総括研究報告書	1
ゲノム刷り込み疾患 Beckwith-Wiedemann 症候群の 全国調査と遺伝子解析に基づく診断基準の作成	2
副島英伸（佐賀大学医学部分子生命科学講座・教授） （資料） Beckwith-Wiedemann 症候群の一次調査用紙 Beckwith-Wiedemann 症候群の二次調査用紙	
II. 分担研究報告書	39
1. Bio-COBRA 法による Beckwith-Wiedemann 症候群の エピゲノム解析	40
研究分担者 秦 健一郎（国立成育医療センター研究所・部長）	
2. SNP アレイによる Beckwith-Wiedemann 症候群の ゲノム構造異常の解析	44
研究分担者 吉浦孝一郎（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・教授）	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	49
IV. 研究成果の刊行物・別冊	50

I. 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総括研究報告書

ゲノム刷り込み疾患 Beckwith-Wiedemann 症候群の全国調査と
遺伝子解析に基づく診断基準の作成

研究代表者：副島英伸
佐賀大学医学部分子生命科学講座
分子遺伝学・エピジェネティクス分野 教授

研究要旨

過成長、巨舌、臍ヘルニアを三主徴とするゲノム刷り込み関連疾患 Beckwith-Wiedemann 症候群（BWS）の患者の実態把握と診断基準作成のため、全国調査と遺伝子解析を行った。主要医療機関において 218 例が診療中であることがわかった。143 例の臨床像から、代表的な腫瘍といわれているウィルムス腫瘍は少なく、肝原発腫瘍が多いことが明らかとなった。生殖補助医療で出生した BWS の頻度は 4.2% と高かった。76 例の既知のエピゲノム・ゲノム変異解析から各異常タイプの頻度と腫瘍合併頻度を明らかにした。また、全ゲノムメチル化解析から、BWS 患児では正常コントロールに比べ数百カ所でメチル化が異なることがわかった。以上の結果から、診断基準（案）を作成した。

研究分担者

1. 秦 健一郎

国立成育医療センター研究所周
産期病態研究部・部長

2. 吉浦 孝一郎

長崎大学大学院医歯薬学総合研
究科原爆後障害医療研究施設分
子医療部門人類遺伝学分野・教授

A. 研究目的

過成長、巨舌、臍ヘルニアを三主徴とする Beckwith-Wiedemann 症候群（BWS）は、ゲノム刷り込み関連疾患である。現在、複数の診断基準が混在しており、明確な診断基準はない。海外での発生頻度は 1/13,700 といわれているが、本邦での発生頻度および患者数の実態は不明である。また、これ

までに複数のゲノム・エピゲノム変異が見出されているが、我々が行った本邦 47 例の解析から 3 割以上が原因不明であることがわかっている。さらに、既知のゲノム・エピゲノム変異が生じる原因、つまり刷り込み機構の本態は不明な点が多い。本研究では、本邦 BWS の全国調査を行い患者数を把握し、症例解析を通じて刷り込み異常の原因を明らかにすることによって、遺伝子解析に基づく正確な診断基準の作成を目的とする。

B. 研究方法

1. 倫理面への配慮

本研究に関しては、佐賀大学医学部倫理委員会および遺伝子・ゲノム解析倫理委員会の承認を受けて実施した。

2. 全国調査

一次調査として、小児関連診療科を持つ全国の大学病院、国公立病院、主要民間病院 621 機関に BWS 患者数の診療の有無について書面で問い合わせた。なお、一次調査については、疑い例も含めできるだけ数多くの症例を把握するため、発表されている複数の診断基準の中で最も緩やかな DeBaun ら (J Pediatr, 132:398-400, 1998) の基準 (巨舌・過成長・低血糖・耳の奇形 (耳垂線状溝、耳輪後縁小窩)・腹壁欠損 (臍帯ヘルニア、腹直筋解離、

臍ヘルニア) のうち 2 つ以上) を用いた。

二次調査では、一次調査で「BWS 患者有り」と回答のあった 76 機関に対して、臨床情報に関する調査を行った。

3. 遺伝子解析 (エピゲノム・ゲノム変異解析)

11p15.5 刷り込み領域の既知のエピゲノム・ゲノム変異解析を合計 76 例 (顕微授精 1 例を含む) に対して施行した。KvDMR1 脱メチル化と H19-DMR 高メチル化に関してはメチル化感受性サザンプロットで、11p15.5 父性ダイソミー (upd(11)pat) はマイクロサテライトおよび SNP の多型解析によるアレル間の差異、*CDKN1C* の変異はシーケンス法で解析した。

また、Illumina 社 Human Methylation 27 BeadChip (27,578 の CpG 部位をカバー) を用いたゲノムワイドなメチル化解析を BWS24 例、正常コントロール 4 例について行った。

Bio-COBRA によるヒトゲノム中の「メチル化可変領域」 (DMR: Differentially Methylated Region) 23 カ所のメチル化解析については研究分担者泰健一郎の報告書を、SNP アレイを用いたゲノム構造解析については研究分担者吉浦孝一郎の報告書を参照されたい。

C. 研究結果

1. 全国調査から明らかとなった BWS 臨床像

一次調査では、621 機関中 449 機関から回答があり（回答率 72.3%）、DeBaun ら基準で確定診断例 164、疑い例 54、合計 218 例が診療中であると判明した。二次調査では、76 機関中 45 機関（回答率 59.2%）から 94 例の患者についての臨床情報を得た。

当研究室において既に収集している BWS 患者 49 例を合わせ計 143 例の臨床情報について検討した。男：女 = 1：1 で、58%が生後 3 日以内に診断されており、生後 3 日以降の診断が 34%、妊娠中の診断は 8%であった。調査時の平均年齢は 5.8 才、中央値は 4 才であった。生殖補助医療による出生例は 6 例（4.2%）（顕微授精 2，人工授精 2，夫のリンパ球免疫療法 1）であった。主な症状と頻度を表 1 に示す。腫瘍の合併は 21 例（15%）に見られ（表 2）、そのうち 4 例（3%）は複数の腫瘍が異時性に発生していた。合計 26 腫瘍が認められた。従来 BWS に高率に発生するといわれていたウィルムス腫瘍は 2 例（8%）のみで、肝原発腫瘍が計 12（46%）で最も多かった。

表 1 臨床症状と頻度 (n = 143)

症 状	症例数	頻度 (%)
巨舌	125	87.4
腹壁欠損（臍帯ヘルニア、腹直筋解離、臍ヘルニア）	108	75.5
過成長	98	68.5
耳の奇形（耳垂線状溝、耳輪後縁小窩）	72	50.3
新生児期低血糖	56	39.2
腹腔内臓器腫大	49	34.3
片側肥大	40	28.0
火焰状母斑	34	23.8
腫瘍	21	14.6

表 2 腫瘍の種類と頻度 (n = 26)

腫 瘍	症例数	頻度 (%)
肝芽腫	6	23.1
肝血管腫、肝血管内皮腫	5	19.2
副腎過形成・腺腫	3	11.5
横紋筋肉腫	2	7.7
乳腺腫瘍	2	7.7
急性骨髄性白血病	2	7.7
ウィルムス腫瘍	2	7.7
肝細胞癌	1	3.8
舌血管腫	1	3.8
心房腫瘍	1	3.8
皮下腫瘍	1	3.8

2. 既知のエピゲノム・ゲノム変異解析

解析結果を表3に示す。KvDMR1 脱メチル化と H19-DMR 高メチル化を合わせるとメチル化異常を示す症例が 38% を占める。さらに、upd(11)pat は、遺伝子解析をすると KvDMR1 部分的脱メチル化と H19-DMR 部分的な高メチル化を同時に示す。従って、メチル化異常を示す割合は 57%となる。CDKN1C 遺伝子変異と 11p15.5 領域の構造異常を加えると、70%の患者に異常を認める。顕微授精例は KvDMR1 脱メチル化を示した。既知の異常を認めない症例が 30%を占めた。

症例数が充分ではないが、腫瘍合併については H19-DMR 高メチル化、upd(11)pat、CDKN1C 遺伝子変異が高リスク因子であることが示唆された。異常タイプ別の腫瘍の内訳は、KvDMR1 脱メチル化（横紋筋肉腫と副腎過形成合併 1 例と胎児副腎過形成と肝血管内皮腫合併 1 例）、H19-DMR 高メチル化（多発性肝血管腫）、upd(11)pat（肝芽腫 3 例、肝血管腫 1 例）、CDKN1C 変異（心房腫瘍）、既知の異常なし（肝芽腫 1 例、肝芽腫と急性骨髄性白血病合併 1 例）であった。

表3 既知の異常と頻度 (n = 76)

異常のタイプ	症例数	頻度 (%)	腫瘍合併例	腫瘍合併頻度 (%)
KvDMR1 脱メチル化	27	35.5	2	7
H19-DMR 高メチル化	2	2.6	1	50
11 番父性ダイソミー (upd(11)pat)	14	18.4	4	29
CDKN1C 変異	5	6.6	1	20
11 番染色体異常	5	6.6	0	0
既知の異常なし	23	30.3	2	8

Illumina 社 Human Methylation 27 BeadChip による全ゲノムメチル化解析で、各異常タイプ群とコントロールとの間でメチル化の差異を認める CpG サイトを検索した。KvDMR1 脱メチル化で高メチル化が 624 個と低メチル化が 195 個、H19-DMR 高メチル化群で高メチル化が 787 個と低メチル化が 479 個、upd(11)pat 群で高メチル化が 638 個と低メチル化が 219 個であった。

3. 遺伝子解析を加えた診断基準 (案)

以上の結果と研究分担者泰の結果から、下記の BWS の診断基準 (案) を作成した。

臨床症状 ① 巨舌

- ② 腹壁欠損（臍帯ヘルニア、腹直筋解離、臍ヘルニア）
- ③ 過成長
- ④ 耳の奇形（耳垂の線状溝、耳輪後縁の小窩）
- ⑤ 腹腔内臓器腫大
- ⑥ 新生児期低血糖
- ⑦ 片側肥大
- ⑧ 火焰状母斑
- ⑨ 腫瘍合併

遺伝子解析 ① KvDMR1 脱メチル化あるいはH19-DMR 高メチル化を単独あるいは同時に認める

- ② CDKN1C 遺伝子変異
- ③ 11p15.5 領域の構造異常
- ④ IG-DMR と MEG3-DMR が正常メチル化

診断 確定診断

- A) 臨床症状を3つ以上認め、かつ遺伝子解析で①, ②, ③のうちいずれかを認める。
- B) 臨床症状を3つ以上認め、遺伝子解析で①, ②, ③のいずれも認めないが④を認める。

臨床診断

臨床症状を3つ以上認める。

D. 考察

BWS の臨床像で、腫瘍合併は 15% と従来の報告よりやや高頻度であった。腫瘍の内訳を見ると、従来 BWS の代表的な腫瘍といわれているウィルムス腫瘍は 2 例 (7.7%) と少なく、肝原発腫瘍が全体の 46% を占めていた。腫瘍の発生頻度や種類に関しては本邦

症例は欧米症例とは異なる素因を持っているのかもしれない。また、本邦症例における他の臨床症状の頻度が本研究で初めて明らかとなった。一方、生殖補助医療で出生した BWS 症例頻度が 4.2% であることである。欧米の報告では、生殖補助医療出生児での BWS 頻度が高いという報告があるが、我々の調査で明らかになった頻度は欧米のそれとほぼ一致しており、本邦でも生殖補助医療で BWS 頻度が高くなることが示唆される。

既知のエピゲノム・ゲノム変異解析では、各異常タイプの頻度と腫瘍合併頻度が明らかとなった。各異常タイプの頻度は欧米の頻度とほぼ一致し、既知の異常を認めない症例も 30% 存在した。upd(11)pat 症例は組織によってモザイク率が異なることから、同一症例で複数の組織を解析することにより検出率が上がる可能性がある。また、未知の原因の可能性もあるが、研究分担者吉浦の SNP 解析では既知の異常を認めない症例で原因となりうる新しい構造異常等は認められなかった。しかし、全ゲノムメチル化解析からは、正常コントロールと既知異常群で数百のメチル化の差異を認めていることから、既知の異常を認めない症例でも正常コントロールとメチル化状態が異なる CpG 部位の存在が予想される。すでに得られたデータを詳細に解析

する必要がある。

また、診断基準(案)を作成したが、これについては解析症例を増やすこと、新規メチル化異常の同定、最近報告された遺伝子変異解析(*NLRP2*および*H19-DMR*の点変異)を行うことによりデータを蓄積し、正確なものとする必要がある。

E. 結論

BWSの全国調査を行い、その臨床像、遺伝子解析結果から診断基準(案)を作成した。代表的な腫瘍といわれているウィルムス腫瘍は少なく、肝原発腫瘍が多いことが明らかとなった。一方、本邦でも生殖補助医療におけるBWS頻度の上昇の可能性が示唆された。

既知のエピゲノム・ゲノム変異解析では、各異常タイプの頻度と腫瘍合併頻度を明らかにした。全ゲノムメチル化解析から、BWS患児では正常コントロールに比べ数百カ所でメチル化が異なることがわかった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Joh K[†], Yatsuki H[†], Higashimoto K, Mukai T, Soejima H. Antisense transcription occurs at the

promoter of a mouse imprinted gene, *Commd1*, on the repressed paternal allele. *J Biochem*, 146(6):771-774, 2009 († equal contribution)

- 2) 副島英伸. 第53回九州地方会特別講演1 エピジェネティクス関連疾患と解析方法. 臨床病理. 57(8): 769-778, 2009
- 3) 東元 健、副島英伸. 小児科特集小児疾患における臨床遺伝学の進歩. Beckwith-Wiedemann症候群. 50(7): 1046-1052, 2009
- 4) 副島英伸. 第2部ゲノミクス カラー図解基礎から疾患までわかる遺伝学. 新川詔夫, 吉浦孝一郎監訳. メディカル・サイエンス・インターナショナル. 東京. Pp240-269, 2009
- 5) 副島英伸. Wiedemann-Beckwith症候群. 新川詔夫, 緒方勤監修 ビジュアル疾患解説 目で見える遺伝病とターナー症候群 No. 5: 6-7, 2009 株式会社メディアアート

2. 学会発表

- 1) 東元 健、八木ひとみ、岡田純一郎、渡辺順子、副島英伸. *H19-DMR*のメチル化インプリントは正常発生過程で変化しうる (Methylation imprint at *H19-DMR* may be

- altered during normal human development). 第 32 回日本分子生物学会年会. 横浜. 2009. 12. 9-12. プログラム p. 150 (ポスター 1P-0257).
- 2) 小金淵佳江、松草博隆、中込滋樹、石田肇、埴原恒彦、副島英伸、藤本一眞、河村正二、太田博樹. アルコール代謝関連遺伝子群の東アジア人特異的多型と連鎖不平衡解析 (Linkage disequilibrium analysis of alcohol-metabolizing gene cluster and East Asian specific haplotypes). 第 32 回日本分子生物学会年会. 横浜. 2009. 12. 9-12. プログラム p. 346 (ポスター 3P-0117).
- 3) 東元 健、矢田 有加里、小森敏治、松田 正史、古関 庸子、中山 学、副島 英伸、半田 宏、古関 明彦、広瀬 進、西岡 憲一. HISTONE METHYLATION BY MAMMALIAN ASH1L FACILITATES INDUCTION OF HOX GENES IN RESPONSE TO RETINOIC ACID, THEREBY CONTRIBUTES TO ACQUISITION OF PROPER IDENTITIES OF CERVICAL VERTEBRA. 第 32 回日本分子生物学会年会. 横浜. 2009. 12. 9-12. プログラム p. 363 (ポスター 3P-0270).
- 4) 東元 健、八木ひとみ、岡田純一郎、渡辺順子、副島英伸. *H19-DMR* のメチル化インプリントは正常発生過程で変化しうる. 日本人類遺伝学会第 54 回大会 2009. 9. 23-26. 東京 (プログラム・抄録集 p39)
- 5) 小金淵佳江、松草博隆、中込滋樹、石田肇、埴原恒彦、副島英伸、藤本一眞、河村正二、太田博樹. *ADH1B* および *ALDH2* における琉球諸島 vs 北部九州ヒト集団の比較遺伝学解析. 日本人類遺伝学会第 54 回大会 2009. 9. 23-26. 東京 (プログラム・抄録集 p63)
- 6) 東元 健、八木ひとみ、岡田純一郎、渡辺順子、副島英伸. *H19* メチル化インプリントが患児と胎盤で異なる Beckwith-Wiedemann 症候群の 1 例. 第 16 回日本遺伝子診療学会大会 2009. 7. 30.-8. 1. 札幌 (プログラム・抄録集 p22)
- H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

(資料)

平成 21 年 8 月

Beckwith-Wiedemann 症候群 (BWS) に関するアンケート調査のお願い

診療科責任者様

厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業
「ゲノム刷り込み疾患 Beckwith-Wiedemann 症候群の全
国調査と遺伝子解析に基づく診断基準の作成」班
研究代表者 副島英伸 (佐賀大学医学部分子生命科学講座)

謹啓

盛夏の候、ご健勝でお過ごしのこととお喜び申し上げます。

この度、厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「ゲノム刷り込み疾患 Beckwith-Wiedemann 症候群の全国調査と遺伝子解析に基づく診断基準の作成」におきまして、Beckwith-Wiedemann 症候群 (BWS) の患者数把握の調査を行うこととなりました。

BWSは臍帯ヘルニア(Exomphalos)、巨舌(Macroglossia)、巨体(Giantism)を三主徴とする先天異常症候群です。症状の頭文字を合わせてEMG症候群ともいわれ、約10%の症例でWilms腫瘍、肝芽種、横紋筋肉腫など胎児性腫瘍が発生します。責任遺伝子座は11番染色体短腕15.5領域であり、本領域に存在するゲノム刷り込み遺伝子(インプリント遺伝子)の異常が原因と考えられていますが、ゲノム刷り込み機構の詳細についてはまだ明らかになっておりません。本研究は、本邦におけるBWSの把握と遺伝子解析に基づく診断基準の作成、および本症に関わるゲノム刷り込み機構を明らかにすることを目的としており、BWSを対象とした初めての全国的な調査となります。

つきましては、本研究の主旨をご理解いただき、以下の要領で調査にご協力いただきますようお願い申し上げます。誠に勝手ながら、同封のはがきにご記入の上、ご返送いただきますようお願い申し上げます。ご多忙のところお手数をおかけいたしますが、ご協力のほど何卒よろしくお願い申し上げます。

調査対象：2009年8月1日現在の貴施設におけるBWS患者数(入院・外来を問いません)

※次ページに診断基準を記載しておりますのでご参照ください。なお、診断基準に合致しない臨床的疑い例がありましたらその症例数も別途ご記入ください。

返信締切：2009年9月15日

BWS診断基準 (DeBaun & Tucker (1998)らによる)	
主症状	<ul style="list-style-type: none"> ・巨舌 ・出生児体重90パーセントイル超 ・生後1ヶ月以内の低血糖 ・耳垂の線状溝・耳輪後縁の小窩 ・腹壁欠損(臍帯ヘルニア、腹直筋解離、臍ヘルニア)
診断	主症状2つ以上

該当する患者さんがいらっしゃる場合は、後日、二次調査票（臨床症状等）をお送りさせていただきますので、ご協力くださいますようお願い申し上げます。また、本研究については佐賀大学医学部倫理委員会およびヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理委員会の承認を受けています。

なお、佐賀大学医学部分子生命科学講座では BWS 症例の遺伝子解析を無償で行っております。解析をご希望される際は、下記事務局までご連絡ください。詳細について折り返しご連絡いたします。

最後になりましたが、暑さ厳しき折柄、皆様のご活躍をお祈り申し上げます。

謹白

問い合わせ先

厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業
「ゲノム刷り込み疾患 Beckwith-Wiedemann 症候群の全国調査と遺伝子解析
に基づく診断基準の作成」研究班事務局
佐賀大学医学部分子生命科学講座分子遺伝学・エピジェネティクス分野
〒849-8501 佐賀市鍋島 5-1-1
Tel: 0952-34-2264/2260
Fax: 0952-34-2067
e-mail: bwsh21@ml.med.saga-u.ac.jp

〒849-8501



佐賀市鍋島5-1-1
 佐賀大学医学部分子生命科学講座
 分子遺伝学・エピジェネティクス分野内
 厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業
 「ゲノム刷り込み疾患 Beckwith-Wiedemann 症候群の
 全国調査と遺伝子解析に基づく診断基準の作成」研究班
 代表 副島英伸 行

Beckwith-Wiedemann 症候群 (BWS) 一次調査

記載日	2009 年	月	日
診療科名			
記載者氏名			
診断基準に合致する BWS 患者数			名
臨床的に BWS が 疑われる患者数			名

※BWS 患者さんがいない場合は、0 (ゼロ) とご記入ください。

35 mm x 74.2mm

※住所、施設名、診療科名等に誤りがありましたら訂正をお願いいたします。
 2009 年 9 月 15 日までにご返信いただければ幸いです。

問合わせ先：佐賀大学医学部分子生命科学講座
 Tel: 0952-34-2264/2260 (ダイヤルイン)
 E-mail: bwsh21@mi.med.saga-u.ac.jp

2009 年 9 月 15 日までにご返信いただければ幸いです。

Beckwith-Wiedemann 症候群 (BWS) に関する二次調査のお願い

診療科責任者様

厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業
「ゲノム刷り込み疾患 Beckwith-Wiedemann 症候群の全
国調査と遺伝子解析に基づく診断基準の作成」班
研究代表者 副島英伸 (佐賀大学医学部分子生命科学講座)

謹啓

時下ますますご清祥のこととお慶び申し上げます。

先日は厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「ゲノム刷り込み疾患 Beckwith-Wiedemann 症候群の全国調査と遺伝子解析に基づく診断基準の作成」の一次アンケート調査にご協力いただきありがとうございました。

この二次調査では、一次調査で BWS 症例を診療されていると回答された施設に対し、患者さんの臨床症状等についてうかがいます。本研究は、本邦における BWS 患者の把握と遺伝子解析に基づく診断基準の作成、および本症に関わるゲノム刷り込み機構を明らかにすることを目的としており、BWS を対象とした初めての全国的な調査です。

つきましては、本研究の主旨をご理解いただき、以下の要領で調査にご協力いただきますようお願い申し上げます。誠に勝手ながら、二次調査票にご記入の上、同封の封筒にてご返送いただきますようお願い申し上げます。ご多忙のところお手数をおかけいたしますが、ご協力のほど何卒よろしくお願い申し上げます。

調査対象： 一次調査でご回答いただいた BWS 患者さん (入院・外来を問いません)

※臨床的疑い例も含みます。

返信締切：2009 年 12 月 31 日

また、本研究については佐賀大学医学部倫理委員会およびヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理委員会の承認を受けています。

なお、佐賀大学医学部分子生命科学講座では BWS 症例の包括的遺伝子解析を無償で行っております。解析は、BWS の原因となるすべての異常 (CDKN1C 遺伝子変異、メチル化異常、父性ダイソミー) について行います。解析解析をご希望される際は、二次調査票にご記入いただくか下記事務局までご連絡ください。詳細について折り返しご連絡いたします。

最後になりましたが、皆様のご発展をお祈り申し上げます。

謹白

問い合わせ先

厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業

「ゲノム刷り込み疾患 Beckwith-Wiedemann 症候群の全国調査と遺伝子解析
に基づく診断基準の作成」研究班事務局

佐賀大学医学部分子生命科学講座分子遺伝学・エピジェネティクス分野

〒849-8501 佐賀市鍋島 5-1-1

Tel: 0952-34-2264/2260

Fax: 0952-34-2067

e-mail: bwsh21@ml.med.saga-u.ac.jp

厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業

「ゲノム刷り込み疾患 Beckwith-Wiedemann 症候群の全国調査と
遺伝子解析に基づく診断基準の作成班」

二次調査票

研究代表者 副 島 英 伸

事務局 〒849-8501 佐賀市鍋島5-1-1
佐賀大学医学部分子生命科学講座
分子遺伝学・エピジェネティクス分野
TEL：0952-34-2264/2260（ダイヤルイン）
FAX：0952-34-2067
E-mail：bwsh21@ml.med.saga-u.ac.jp

施設名称	
診療科名	
記載医師氏名	
回答日	西暦 年 月 日

※2009年12月31日までに同封の返信用封筒にてご返送ください。

- ※ 次ページより個々のBWS患者さんの臨床症状等についてうかがいます。一症例につき見開き2ページの回答用紙となっており、10症例まで記入できます。各質問について、該当する項目を○で囲むか記入してご回答ください。
- ※ 連結可能匿名化のため、患者イニシャルとIDをご記入ください。IDはどのようなものでも結構ですが、事務局からの問い合わせに対応できるものをご使用ください。
- ※ 本研究については佐賀大学医学部倫理委員会およびヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理委員会の承認を受けています。また、調査票は本研究のためにのみ使用し、個人の秘密は厳守します。

イニシャル		BWS の家族歴	母方祖父 母方祖母 母	父方祖父 父方祖母 父
ID (後日の問合せに対応できるもの)			同胞 (同胞 人中本症例含めて 人が BWS) その他 (本症例との続柄)	
入院・外来	入院中 (目的) 外来フォロー中	遺伝子解析	あり (結果) なし 佐賀大学での解析を希望する	
性別	男 女	近親婚の有無	あり (内容) なし 不明	
生年月 (西暦)	西暦 年 月生まれ	◎本症例の妊娠についてうかがいます。		
臨床診断	臨床診断確定 臨床的疑い	生殖補助医療 について	自然妊娠 体外受精 その他 ()	排卵誘発のみ 顕微授精 不明
臨床診断時あるいは疑い時の年齢	妊娠中 出生 3 日以内 才 ヶ月	妊娠週数	週 日	
出生時体重	g	羊水過多	あり なし 不明	
出生時身長	cm	胎 盤	重 量	g
染色体検査 (核 型)	異常なし 異常あり (内容) 未検査	胎盤病理検査	異常あり (所見) 異常なし 未検査	

◎以下の項目については診断確定時のころの症状について記載してください。なお、症例が現在満 12 才以上の場合は現在の症状についても記載してください。

	臨床診断確定時のころ	現在満 12 才以上の場合のみ記入 現年齢 才 ヶ月
巨体	あり なし 不明	あり なし 不明
臍ヘルニアまたは腹壁欠損等の腹壁異常	あり なし 不明	あり なし 不明
巨舌	あり なし 不明	あり なし 不明
新生児期低血糖	あり なし 不明	
耳垂の線状溝 耳輪後縁の小窩	線状溝あり (右 左) 小窩あり (右 左) なし 不明	線状溝あり (右 左) 小窩あり (右 左) なし 不明
火焰状母斑 (nevus flammeus)	あり (部位) なし 不明	あり (部位) なし 不明
片側肥大	あり (左側肥大 右側肥大) なし 不明	あり (左側肥大 右側肥大) なし 不明

	臨床診断確定時のころ	現在（満12才以上の場合のみ記入）
腎奇形	あり（左側 右側 両側） なし 不明	あり（左側 右側 両側） なし 不明
腎腫大	あり（左側 右側 両側） なし 不明	あり（左側 右側 両側） なし 不明
副腎腫大	あり（左側 右側 両側） なし 不明	あり（左側 右側 両側） なし 不明
肝腫大	あり なし 不明	あり なし 不明
脾腫	あり なし 不明	あり なし 不明
脾腫大	あり（ラ氏島過形成 その他：） なし 不明	あり（ラ氏島過形成 その他：） なし 不明
外性器・内性器の異常	あり（症状：） なし 不明	あり（症状：） なし 不明
骨年齢の亢進	あり（才 ヲ月時の骨年齢が 才） なし 不明	あり（才 ヲ月時の骨年齢が 才） なし 不明
心臓の異常	あり（症状：） なし 不明	あり（症状：） なし 不明
精神運動発達の異常	あり（症状：） なし 不明	あり（症状：） なし 不明
その他の臨床症状	あり（症状：） なし	あり（症状：） なし

◎腫瘍合併についてうかがいます

腫瘍合併	あり（腫瘍の種類 or 診断名） （発生部位） なし
腫瘍発見時の年齢	
手術の有無・術式・手術日の患児年齢	
化学療法の有無と種類・総投与量	
腫瘍以外の手術歴と手術時の年齢	臍ヘルニア手術（ 才） 鼠径ヘルニア手術（ 才） 舌部分切除術（ 才） 骨端線閉鎖術（ 才） その他の手術（ ）（ 才）
その他の特記事項	