

200936191A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

ゲノムインプリンティング異常症5疾患に関する
全国多施設共同研究に関する研究
(H22-難治-136)

平成21年度 総括研究報告書

研究代表者 有馬 隆博(東北大学未来医工学治療開発センター)

平成22 (2010) 年 5 月

目 次

I. 研究組織	1
II. 総括研究報告		
ゲノムインプリンティング異常症5疾患に関する全国多施設共同研究	3

I. 研究組織

	氏名	所属（職）
主任研究者	有馬 隆博	東北大学未来医工学治療開発センター（准教授）
分担研究者	松原 洋一	東北大学大学院医学系研究科臨床遺伝学（教授）
	八重樫伸生	東北大学大学院医学系研究科発生発達医学講座婦人科学（教授）
	栗山進一	東北大学大学院医学系研究科公衆衛生学（准教授）
	加藤 聖子	順天堂大学医学部産婦人科（准教授）
	秦 健一郎	国立成育医療センター周産期病態研究部（部長）

Ⅱ. 統括研究報告書

ゲノムインプリンティング異常症5疾患に関する全国多施設共同研究
課題番号：H21-難治-136

主任研究者：有馬隆博（東北大学未来工学治療開発センター・准教授）

研究分担者：東北大学大学院医学系研究科臨床遺伝学・教授 松原 洋一
東北大学大学院医学系研究科発生・発達医学講座婦人学・教授 八重樫 伸生
国立成育医療センター周産期病態研究部・部長 秦 健一郎
順天堂大学医学部産婦人科講座・准教授 加藤 聖子
東北大学大学院医学系研究科公衆衛生分野・准教授 栗山 進一

1.研究目的

先天性ゲノムインプリンティング異常症：Beckwith-Wiedemann 症候群（BWS）、Angelman 症候群（AS）、Prader-Willi 症候群（PWS）、Silver-Russell 症候群（SRS）、新生児一過性糖尿病（TNDM）は、いずれも発生頻度2～数十万人に1人で非常に稀な疾患と考えられている。その疾患の発症機序として、責任領域の片親性欠失、変異、重複、メチル化異常が確認されているが原因不明の症例も少なくない。また、影響を受ける遺伝子により、その病態や重症度は多彩である。さらに早期の適切な処置により、生涯長期ケアが必要となる症例が多い点も共通の特徴である。

注目すべきは、近年の生殖補助医療（ART）の普及率向上により、インプリント病の報告が世界中で増加している点である（Hansen. N Engl J Med. 2002 他）。米国の5万人規模の疫学調査では、約6倍（一般集団：0.76%、ART 出生児；4.1%）と高く（DeBarn. Am J Hum Genet. 2003）ほとんどがDNAメチル化異常であると報告されている。これには、ARTが、インプリンティングが確立する時期の配偶子を操作する事が原因であると推察されている。しかし、我が国では、その実態は明らかではない。少子化、晩婚化の社会情勢により、今後もART

患者の増加が見込まれるため、インプリント病との関連性は、次世代社会の最重要な問題として早急な対応が必要である。

本研究では、1）療育センターや重症心身障害者施設含む多施設の産科・小児科医の協力下に、全国規模の疫学調査を行い、インプリント病の発生頻度、病態、治療実態の把握を行う。さらに、試料の収集と遺伝子診断を行い、発症機序と影響を受ける遺伝子の解析を行う。2）ART治療法やメチル化異常との関連について実態を把握し、リスク要因について評価する事を目的とする。

これらの評価に基づき、臨床の現場には、各疾患の診断手順の作成と病態、予後に関する情報の提供を行う。また、簡易メチル化解析システムと遺伝子解析の結果を、迅速に報告出来る体制を構築する。さらに治療指針とART治療の見直しを行う。

2.研究方法

本調査は、受療患者数推計のための第1次調査と、臨床疫学像実態把握のための第2次調査に分けて実施した。

1) 調査対象施設・診療科および抽出率

全病院の小児科および産婦人科を対象として、大学病院／一般病院の別、病院の病床数で層別化した層化無作為抽出による抽出調査を実施した。全病院のリストは「病院要覧2007-2008

年版」を、大学病院は「医療機関名簿 2007 - 2008」を使用した。診療科・層ごとの対象科数・調査科数・抽出率を表1に示した。患者が特に集中すると予想される重症心身障害者施設（以下「特別病院」）については別の層とし、全数調査を行った。

2) 調査法

調査法は郵送法で行った。2009年8月に依頼状・診断基準・調査票を対象科に送付し、受療患者数（新患および再来）の報告を依頼した。期限（2009年9月10日）までに返送のなかった診療科には2009年9月末日に再度依頼を行った。第1次調査で「患者なし」と報告された診療科には礼状を送付し、「患者あり」と報告された診療科には依頼状・診断基準とともに第2次調査票（患者個人用）を随時送付した。

3) 倫理面への配慮

本調査は、東北大学大学院医学系研究科倫理委員会の承認を得ている。第1次調査の記入は受療患者数のみであり、第2次調査の集計解析は連結不可能匿名化された状況下で行い、プライバシー保護に万全の配慮を施している。

4) 解析

データの解析にあたり、(1)「該当科なし」の回答分削除、(2) 発送時の宛名と第1次調査報告時の診療科名が異なる場合、訂正後の診療科名を適用、(3) 第2次調査回答時などに患者数訂正の連絡があった場合には、訂正後のデータを使用、3つの処理を行った。

3. 研究結果及び考察

1) 第1次調査結果

表1に第1次調査の結果を示す。調査対象科3158科のうち、1602科から有効回答があり（有効回答率56.3%）、報告患者総数は1818人であった。その内訳は、BWSが216人、ASが415人、PWSが992人、SRSが161人、TNDMが34人である。

2) 第2次調査結果

第1次調査報告患者1818例のうち27.7%にあたる504例の第2次調査票が回収された。このうち不適格率はなかった。また、今回の第2次調査（表2）では、患者氏名の記入を求めているため、重複率の算出は行えなかった。

図1と図2に各疾患の疾患別の男女比ピーク、平均値を示した。AS以外の4疾患で、近年増加傾向にあることが示唆されている。特にBWS、SRSは最近5~10年間に急増していることが疑われる。

表3に発症年齢別症例数を示す。BWSにおいて9割近くの症例が2000年以降に発症していた。ASにおいて4割近くの症例が15年以上前に発症していた。一方、発症10年未満の症例も3割を超えていた。PWSにおいて3割近くの症例が15年以上前に発症していた。一方、発症10年未満の症例も4割を超えていた。SRSにおいての8割以上の症例が1995年以降に発症していた。TNDMにおいては全ての症例が1995年以降に発症していた。

表1 ゲノムインプリンティング異常症全国調査 過去5年間における患者数 第一次調査結果

層	対象機関数	有効回答機 関数	有効回答率 (%)	報告患者数					
				BWS	AS	PWS	SRS	TNDM	
小児科	大学病院	131	59	45	43	39	310	43	7
	500床～	227	158	69.6	50	66	213	45	8
	400～499床	215	126	58.6	24	39	127	27	3
	300～399床	389	225	57.8	29	100	85	8	3
	200～299床	348	175	50.3	12	23	63	10	0
	100～199床	698	341	48.9	17	73	83	13	0
	99床以下	819	345	42.1	14	40	60	9	9
小計	2827	1429	53.2	189	380	941	155	30	
産婦人科	大学病院	126	72	57.1	16	6	11	3	4
	不妊専門 機関	21	18	85.7	0	0	1	0	0
	小計	147	90	71.4	16	6	12	3	4
重症障害者 施設		187	83	44.4	11	29	39	3	0
小計		187	83	44.4	11	29	39	3	0
計		3161	1602	56.3	216	415	992	161	34

表2 ゲノムインプリンティング異常症全国調査 過去5年間における患者数 第二次調査結果

層	対象機関数	有効回答機 関数	有効回答率 (%)	報告患者数					
				BWS	AS	PWS	SRS	TNDM	
小児科	大学病院	29	14	48.3	20	23	70	17	20
	500床～	60	30	50	16	22	60	12	3
	400～499床	79	47	59.5	4	18	32	2	1
	300～399床	56	26	46.4	10	11	24	0	0
	200～299床	27	12	44.4	4	8	13	0	0
	100～199床	46	23	50	5	20	35	4	0
	99床以下	44	16	36.4	2	6	10	3	1
小計	341	168	47.9	61	108	244	38	25	
産婦人科	大学病院	11	5	45.5	9	4	5	1	0
	不妊専門 機関	1	1	100	0	0	1	0	0
	小計	12	6	72.7	9	4	6	1	0
重症障害者 施設		27	14	51.9	0	11	11	3	0
小計		27	14	51.9	0	11	11	3	0
合計		380	188	49.5	70	123	261	42	25

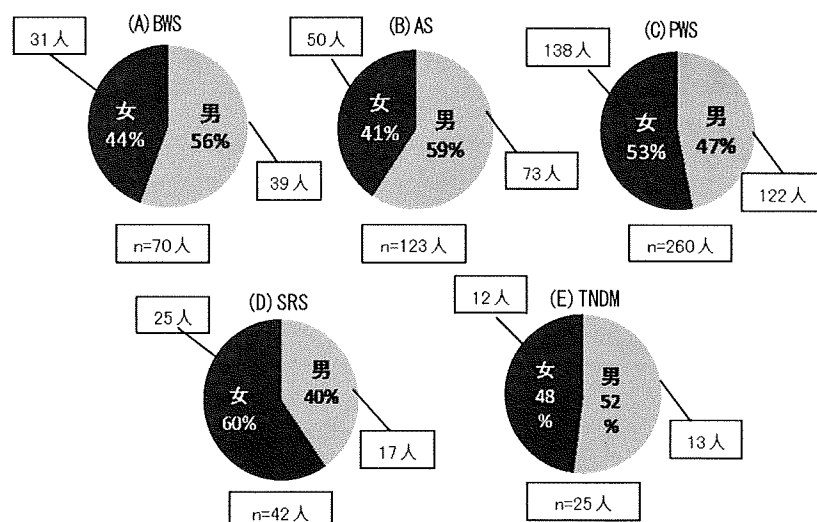


図1 ゲノムインプリンティング異常症の性比（男女の割合）

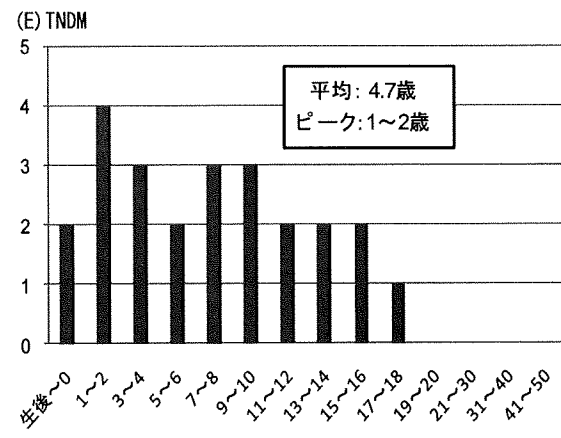
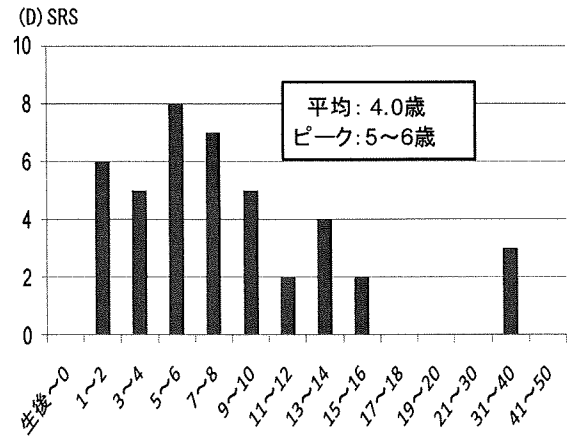
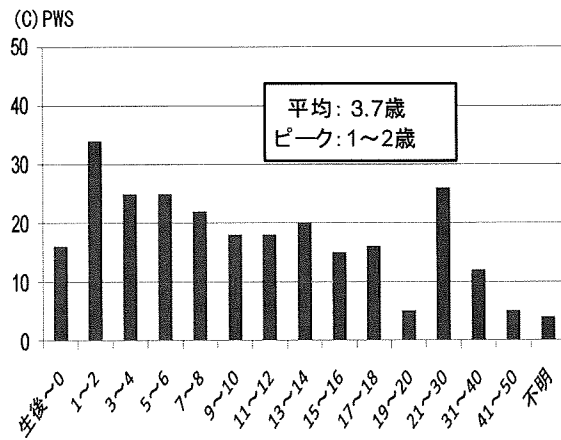
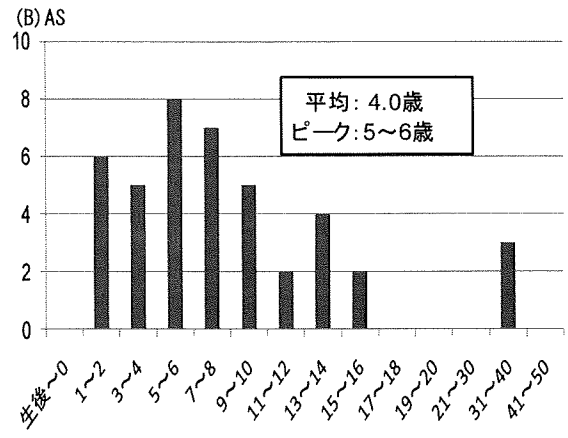
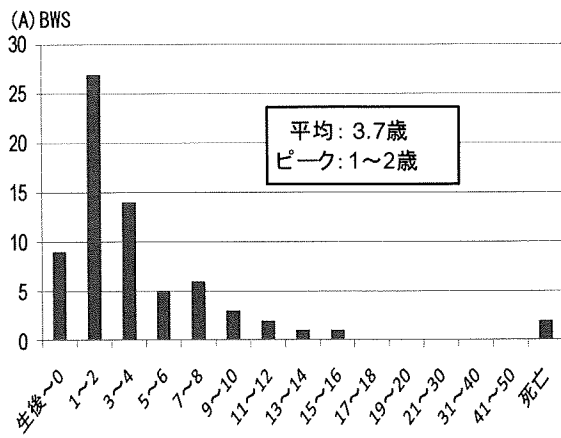


図2 年齢推移

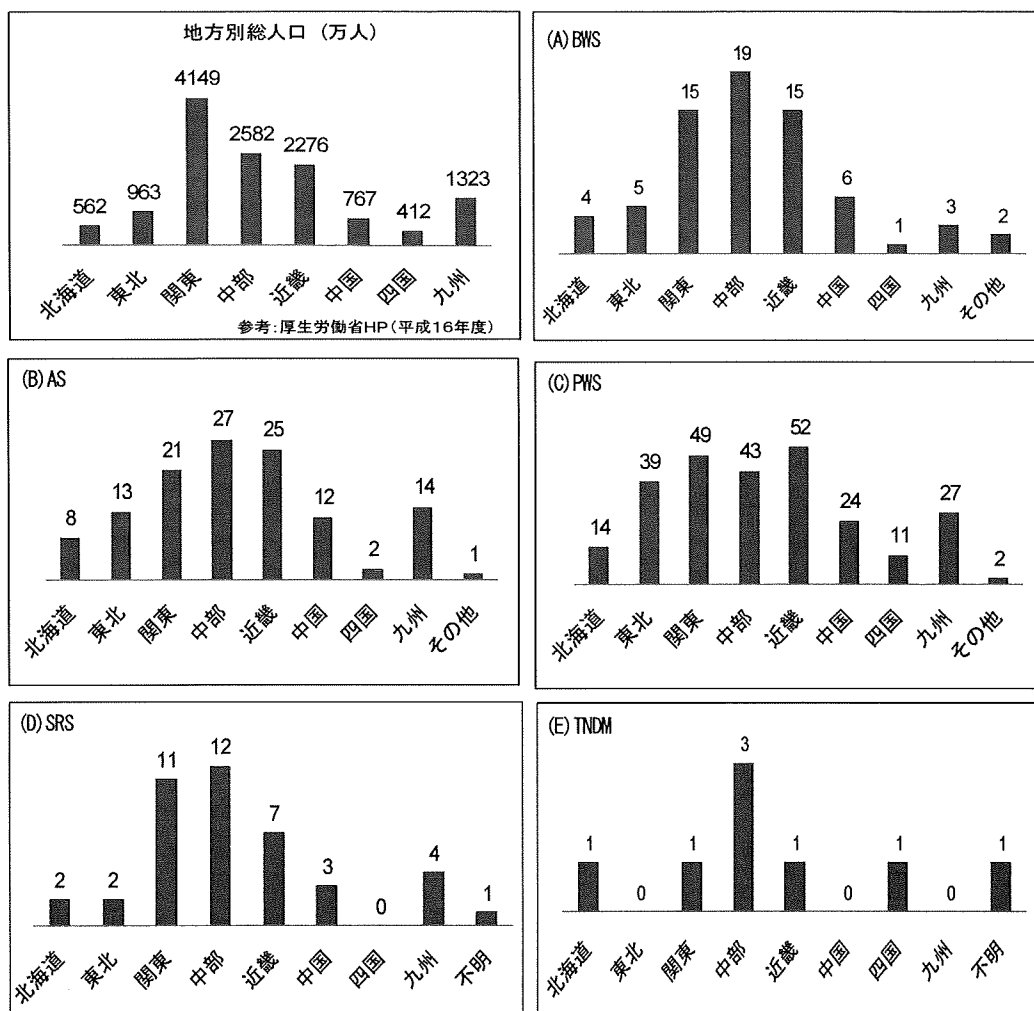


図3 地域別疾患数

表3 疾患の発症年齢

発症年	～1979	～1989	1990～1995	1996～2000	2001～2005	2006～	不明	死亡
(A) BWS	男		1人(1.4%)	1人(1.4%)	10人(14.3%)	25人(35.7%)		2人(2.9%)
	女			5人(7.1%)	8人(11.4%)	18人(25.7%)		
(B) AS	男	7人(5.7%)	15人(12.2%)	15人(12.2%)	10人(8.1%)	20人(16.3%)	6人(4.9%)	
	女	2人(1.6%)	8人(6.5%)	5人(4.1%)	17人(13.8%)	13人(10.6%)	5人(4.1%)	
(C) PWS	男	7人(2.7%)	19人(7.3%)	22人(8.4%)	22人(8.4%)	24人(9.2%)	26人(10.0%)	2人(0.8%)
	女	11人(4.2%)	10人(3.8%)	18人(6.9%)	25人(9.6%)	34人(13.0%)	38人(14.6%)	2人(0.8%)
(D) SRS	男			2人(4.8%)	3人(7.1%)	11人(26.2%)	1人(2.4%)	
	女	3人(7.1%)		2人(4.8%)	5人(11.9%)	10人(23.8%)	5人(11.9%)	
(E) TNDM	男			1人(12.5%)		3人(37.5%)		
	女			1人(12.5%)	1人(12.5%)	2人(25.0%)		

表4に家族歴と近親婚の有無を示す。PWSにおいて1.5%、BWSにおいて1.4%、ASにおいて0.8%、SRSにおいて1.4%、TNDMにおいて25%の症例に家族歴が認められた。しかし、ほとんどが孤発例だった。ASにおいてのみ1.6%の症例に近親婚が認められた。

表5に不妊治療をうけたかどうか、また受けた場合はその内容について示す。不妊治療を受けた親は0~9.5%で、一般に不妊治療を受けている割合が10~15%なので、多いとはいえない。しかし、PWS、BWS、AS、SRSの疾患のそれぞれ1.5%、8.6%、1.6%、9.5%が不妊治療を受けていた。またほとんどの症例は体外受精(IVF)あるいは顕微授精(ICSI)によるものであった。平成17年度のIVF+ICSIの出生児は年間10338人で前出生児の0.86%となる。いずれの4疾患も発症率は高く、特にSRSでは11.2倍、BWSでは10倍と圧倒的な高リスクが判明した。

表6に妊娠中の異常の有無とその内容を示す。妊娠中に異常を認めた割合は25~47%であるが、異常を認めなかった割合も26~42%で、出生後にしか疾患を疑われないことが多いことが判明した。

表7に分娩時の異常の有無とその内容を示す。分娩時に異常を認めなかった割合は12~33%であった。

表8に各疾患の臨床症状を示す。

A. BWS:

(1) 出生平均体重3338gで、体重の増加がみられた。また、胎盤重量も平均948.2gで腫大がみられた。(2) 頭蓋顔面の異常: 巨舌症は最も多く(94.3%)以下耳介の溝(50.0%)ギョロ眼(25.7%)であった。(3) 胸・腹部・四肢の異常: 臍帯ヘルニア(44.1%)臍ヘルニア(32.9%)半身肥大(25.7%)腎腫大(22.9%)であった。半身肥大の頻度が高いことが、特徴的であった。

B. AS:

(1) 全身・精神所見では、精神発達遅延は必発で、難治性てんかんや色白の頻度も特徴的である。(2) 発語障害もほぼ必発で、下顎突出、

操り人情様歩行、笑い発作は半数以上に認められた。(3) 合併症の中では、胃腸障害(7.3%)が多いが、予想していた程多くはなかった。

C. PWS:

(1) 全身・精神所見では、筋緊張低下、精神発達遅延はほぼ必発で、色白、低身長、過食も半数以上で認められた。(2) 局所症状では、乳幼児の哺乳不良、小さな手足、アーモンド様眼瞼が7割以上認められた。(3) 合併症では、圧倒的に肥満がみられ、糖尿病も17.6%に認められた。

D. SRS:

(1) 全身・精神所見では、低身長はほぼ必発で、身体非対称、成長障害もかなりの頻度でみられた。精神発達遅延が比較的少ない点も特徴である。(2) 局所症状では、相対的大頭を伴う逆三角形の顔貌は、ほぼ必発で指趾の奇形の頻度も高かった。(3) 合併症では、低血糖や心奇形がみられたが、頻度はさほど高くなかった。

E. TNDM:

(1) 全身・精神所見では、生直後の高血糖が多く、精神発達遅延や発熱もみられたが、脱水、嘔吐の症状は見られなかった。(2) 局所症状では、巨舌症がみられ、BWSとの鑑別が必要である。(3) 合併症では、胃腸障害がみられた。

表9に小児癌との関連を示す。BWSは8例(11.4%)に小児癌が認められ、PWS、SRSにも1例認められた。

表10に各疾患の診断方法を示す。各疾患の診断に臨床症状に加え、染色体およびDNA検査全てを行っている割合は3.8~4.7%で、PWSとSRSにしか認められなかった。染色体およびDNA検査を行っていない割合は6~80%で、特にBWSでは高率であった。また、遺伝子診断の希望者は医師側で37%~70%、家族側は12%~50%にみられた。(表2)

表11にこれまでに受けた治療と最近1年間の受療状況を示す。「主に通院」が過半数を占めていた。死亡例はBWSに2例みられた。

表12に現在の日常生活関連動作と介助指導を示す。

表4 家族歴と近親婚について

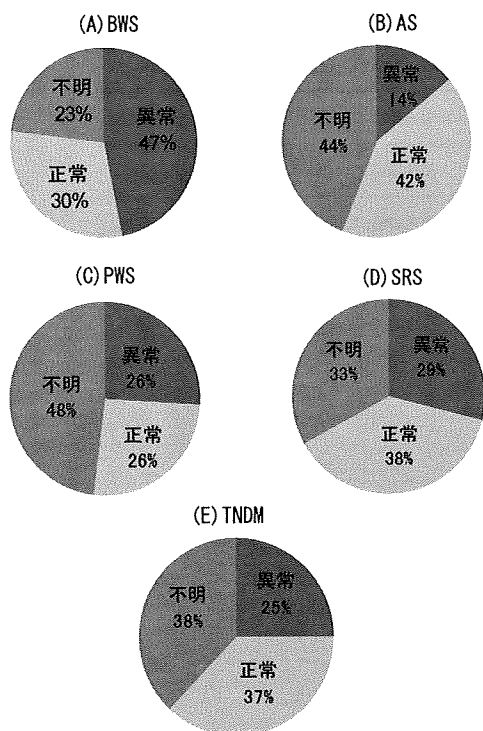
家族歴	あり	なし	不明	近親婚	あり	なし	不明
(A)BWS	1人(1.4%)	63人(90.0%)	6人(8.6%)	(A)BWS	0人(0%)	62人(88.6%)	8人(11.4%)
(B)AS	1人(0.8%)	116人(94.3%)	6人(4.9%)	(B)AS	2人(1.6%)	108人(87.8%)	13人(10.6%)
(C)PWS	4人(1.5%)	231人(88.9%)	25人(9.6%)	(C)PWS	0人(0%)	211人(80.8%)	50人(19.2%)
(D)SRS	1人(2.4%)	38人(90.5%)	3人(7.1%)	(D)SRS	0人(0%)	33人(78.6%)	9人(21.4%)
(E)TNDM	2人(8.0%)	4人(16.0%)	19人(76.0%)	(E)TNDM	0人(0%)	6人(24.0%)	19人(76.0%)

表5 不妊治療との関連性について

不妊治療	あり	なし	不明
(A)BWS	6人(8.6%)	39人(55.7%)	25人(35.7%)
(B)AS	2人(1.6%)	77人(62.6%)	44人(35.8%)
(C)PWS	4人(1.5%)	145人(55.6%)	111人(42.9%)
(D)SRS	4人(9.5%)	20人(47.6%)	18人(42.9%)
(E)TNDM	0人(0%)	5人(20.0%)	20人(80.0%)

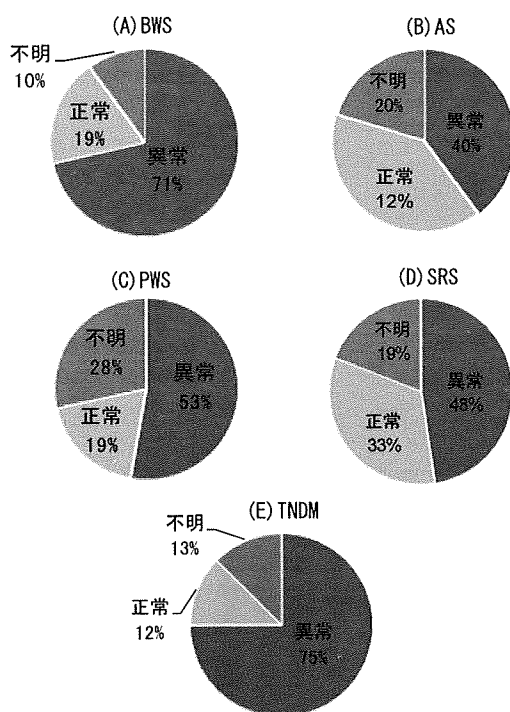
疾患名	症例	年齢	性別	治療歴
(A)BWS	Case1	4	女	夫リンパ球免疫治療法、体外受精(IVF-ET)
	Case2	4	男	体外受精(IVF-ET)、人工授精(AIH)、排卵誘発
	Case3	4	男	体外受精(IVF-ET)
	Case4	3	女	体外受精(IVF-ET)
	Case5	2	男	体外受精(IVF-ET)
	Case6	2	女	顕微授精(ICS)
(B)AS	Case1	11	女	排卵誘発
	Case2	2	女	人工授精(AIH)
(C)PWS	Case1	15	女	人工授精(AIH)、凍結精子使用
	Case2	6	女	顕微授精(ICS)
	Case3	2	女	顕微授精(ICS)
	Case4	1	男	顕微授精(ICS)
(D)SRS	Case1	4	女	体外受精(IVF-ET)
	Case2	2	男	体外受精(IVF-ET)
	Case3	8	男	顕微授精(ICS)
	Case4	5	男	体外受精(IVF-ET)、凍結卵使用

表6 妊娠中の異常について



疾患名	異常の種類	(%)
(A) BWS	羊水過多	42.5
	妊娠中毒症	20.0
	切迫流産	17.5
	高血圧	2.5
	その他	30.0
(B) AS	切迫流産	24.0
	妊娠中毒症	17.6
	糖尿病	6.0
	羊水過多	6.0
	肝機能障害	6.0
(C) PWS	その他	30.0
	羊水過多	26.3
	胎盤機能不全	12.0
	妊娠中毒症	6.5
	糖尿病	2.6
(D) SRS	高血圧	2.6
	その他	14.6
	肝機能不全	38.4
	妊娠中毒症	15.3
	羊水過少	15.3
(E) TNDM	高血圧	7.6
	前期破水	7.6
	その他	7.6
	その他	7.6

表7 分娩時の異常について



疾患名	異常の種類	(%)
(A) BWS	早産	32.4
	仮死	10
	帝王切開	45.1
	その他	12.5
(B) AS	仮死	21.2
	吸引分娩	13.7
	早産	11.8
	帝王切開	29.4
(C) PWS	その他	13.8
	仮死	18.5
	早産	11
	羊水混濁	5
(D) SRS	吸引	2
	帝王切開	42.8
	その他	21.7
	仮死	17.2
(E) TNDM	早産	17.2
	低体重出生児	3.4
	帝王切開	51.7
	その他	6.9

表 8 臨床症状

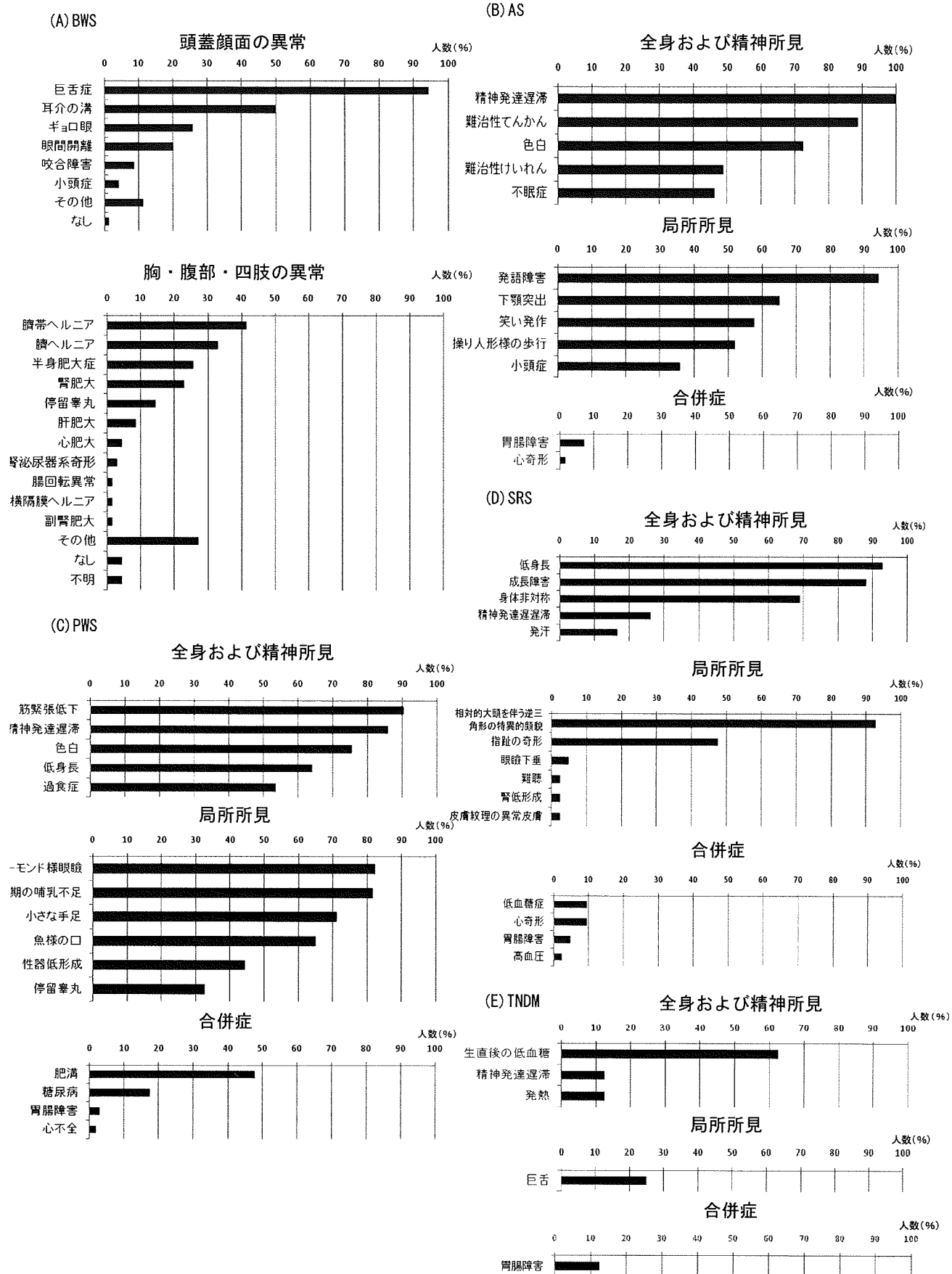


表9 小児癌との関連

疾患名	症例	年齢	性別	治療歴
(A)BWS	Case1	5	男	肝芽腫(well differentiated type)JPLT-2による化学療法。腫瘍主検のみ。再発、化学療法と手術を施行。二次性白血病。
	Case2	8	女	右ウィルムス腫瘍、2歳で化学療法と手術を施行。
	Case3	死亡	男	急性骨髄性白血病(M7)
	Case4	3	男	腎腫瘍
	Case5	2	女	詳細不明
	Case6	2	男	腹部腫瘍
	Case7	13	女	肝芽腫(stageIV、s3-s4領域、5.7×6.0cm) AFP37万
	Case8	3	女	肝芽腫、肝移植
(C)PWS	Case1	13	女	前胸部腫瘍
(D)SRS	Case1	8	男	悪性腹部腫瘍

表10-1 診断方法

診断方法	臨床症状		染色体検査 (FISH法も含む)		DNA検査 (メチル化も含む)		その他	不明
	有	無	有	無	有	無		
(A)BWS	61人 (87.1%)	9人 (12.9%)	3人 (4.3%)	67人 (95.7%)	6人 (8.6%)	64人 (91.4%)	1人 (1.4%)	3人 (4.3%)
(B)AS	54人 (43.9%)	69人 (56.1%)	96人 (78%)	27人 (22%)	6人 (4.9%)	117人 (95.1%)	8人 (6.5%)	3人 (2.4%)
(C)PWS	110人 (42.1%)	151人 (57.9%)	196人 (75.1%)	65人 (24.9%)	46人 (17.6%)	215人 (82.4%)	4人 (1.5%)	12人 (4.6%)
(D)SRS	37人 (88.1%)	5人 (11.9%)	2人 (4.8%)	40人 (95.2%)	12人 (28.6%)	30人 (71.4%)	1人 (2.4%)	0人 (0%)
(E)TNDM	4人 (50%)	4人 (50%)	2人 (25%)	6人 (75%)	4人 (50%)	4人 (50%)	1人 (12.5%)	0人 (0%)

表10-2 遺伝子診断の希望

遺伝子診断の希望(医師側)	あり	なし	不明	遺伝子診断の希望(家族側)	あり	なし	不明
	(A)BWS	27人(38.6%)	16人(22.8%)		27人(38.6%)	(A)BWS	21人(30%)
(B)AS	87人(70.7%)	13人(10.6%)	23人(18.7%)	(B)AS	62人(50.4%)	7人(5.7%)	54人(43.9%)
(C)PWS	184人(70.5%)	29人(11.1%)	47人(18.4%)	(C)PWS	106人(40.6%)	14人(5.4%)	140人(54%)
(D)SRS	27人(64.3%)	6人(14.3%)	9人(21.4%)	(D)SRS	19人(45.2%)	4人(9.6%)	19人(45.2%)
(E)TNDM	3人(12.0%)	2人(8.0%)	20人(80.0%)	(E)TNDM	1人(4.0%)	2人(8.0%)	22人(88.0%)

表 1 1 これまでに受けた治療と最近 1 年間の受療状況

A. 治療内容

(A) BWS

対症療法	(%)	薬物療法	(%)	放射線療法	(%)
リハビリ(PT,ST)	1.4	甲状腺ホルモン剤	4.2	外照射	1.4
理学療法	1.4	甲状腺機能抑制剤	1.4		
左室酸素療法(巨舌による上気道狭窄に対し)	1.4	抗うつ剤	1.4		
反対咬合→歯科矯正、弱視斜視遠視→眼鏡	1.4	抗てんかん剤	1.4		
側弯症に対してコルセット使用	1.4	低血糖治療薬	1.4		
人工呼吸管理	1.4	抗ガン剤(シスプラチン)	1.4		
その他	5.8	その他	1.4		

(B) AS

対症療法	(%)	薬物療法	(%)
リハビリ(PT, ST, OT)	46.4	抗癌薬	48.5
その他	1.6	抗てんかん薬	28.4
		抗不安薬	25.1
		ビタミン剤	1.6
		エルカルニチン	0.8
		その他	7.2

(C) PWS

対症療法	(%)	薬物療法	(%)
リハビリ(PT, ST, OT)	33.9	成長ホルモン剤	43.4
食事療法	11.1	インスリン治療	8.1
経管栄養	4.6	抗てんかん薬	4
人工呼吸器	3.7	抗精神剤	3.5
脊椎装置療法	1.4	抗心不全薬	2.5
輸液	0.8	降圧剤	2.1
心理療法	0.8	利尿薬	1.5
その他	2	血管拡張薬	1
		その他	3.5

(D) SRS

対症療法	(%)	薬物療法	(%)
リハビリ(PT, ST, OT)	7.5	成長ホルモン剤	50.7
経管栄養	5	抗てんかん薬	12.5
自己導尿	2.5	甲状腺ホルモン剤	5
その他	5	降圧剤	2.5

(E) TNDM

対症療法	(%)	薬物療法	(%)
その他	20	インスリン治療	60

B. 手術内容

(A) BWS		(B) AS		(C) PWS	
項目	%	項目	%	項目	%
臍帯ヘルニア修復術	42.8	扁桃摘出術	3.3	精巣固定術	13.2
舌部分切除術	15.7	十二指腸空腸側々勾合術	2.4	扁桃摘出術	3.8
精巣固定術	8.6	鼠径ヘルニア修復術	0.8	心血管修復術	2.5
鼠径ヘルニア修復術	5.7	精巣固定術	0.8	鼠径ヘルニア修復術	1.5
気管切開術	5.7	胃ろう造設術	0.8	包茎	0.5
腫瘍切除術	4.3	股関節手術	0.8	内反足	0.5
腸回転異常修復術	2.8	その他	4.8	その他	4
人工肛門造設術	2.8				
脚延長術	1.4				
顔面血管腫レーザー治療	1.4				
幽門形成術	1.4				
副耳切除術	1.4				
肝移植術	1.4				
その他	1.4				

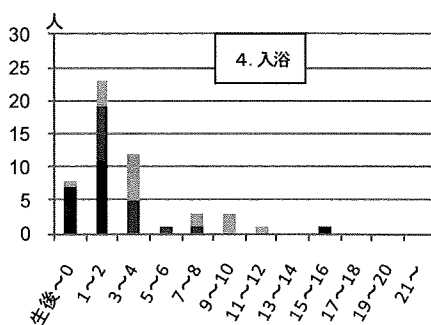
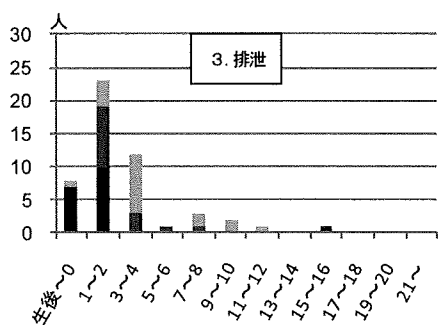
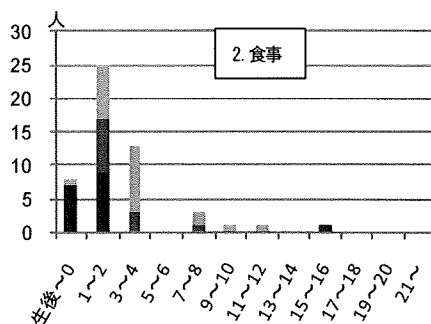
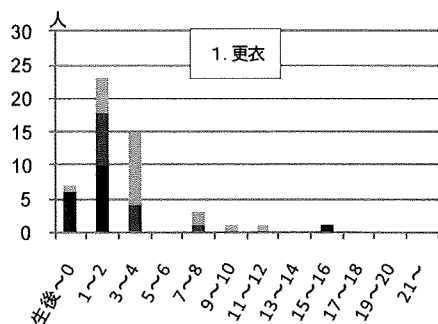
(D) SRS		(E) TNDM	
項目	%	項目	%
精巣固定術	11.9	高圧浣腸整腹術	20
脊髄脂肪腫除去形成術	4.8		
尿道下裂	4.7		
鼠径ヘルニア	4.7		
拇指内反変形矯正術	2.4		
多指症除去	2.4		
口蓋裂	2.4		
ASD閉鎖術	2.4		
足趾骨移植	2.4		
指間形成植皮術	2.4		
その他	4.8		

C. 受療状況

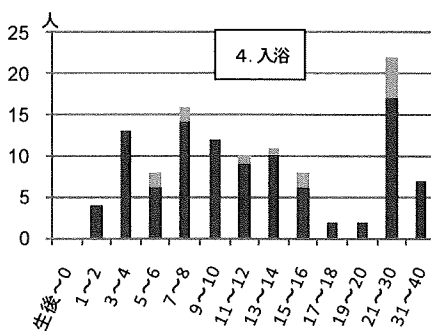
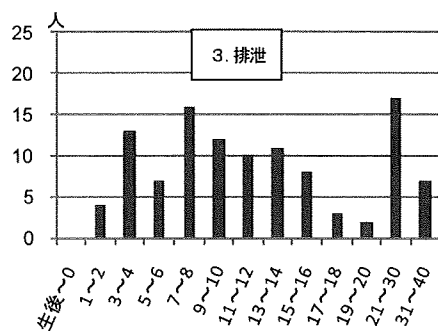
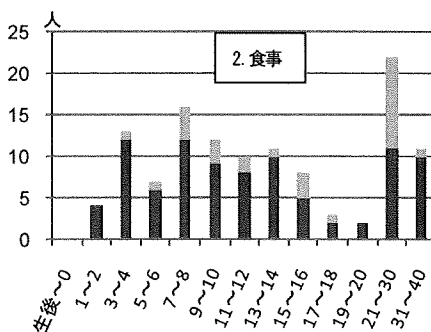
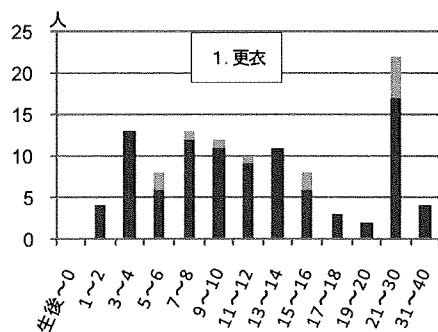
		主に入院	主に通院	入院と通院	転院	その他	不明	死亡
(A) BWS	男	-	27 (69.2%)	4 (10.3%)	3 (7.7%)	2 (5.1%)	1 (2.6%)	2 (5.1%)
	女	-	25 (80.6%)	3 (9.7%)	2 (6.5%)	-	1 (3.2%)	-
(B) AS	男	16 (21.9%)	46 (63.0%)	5 (6.8%)	3 (4.1%)	4 (5.5%)	1 (1.4%)	-
	女	5 (10.0%)	34 (68.0%)	6 (12.0%)	1 (2.0%)	3 (6.0%)	1 (2.4%)	-
(C) PWS	男	4 (2.9%)	100 (72.5%)	7 (5.1%)	7 (5.1%)	3 (2.2%)	1 (0.7%)	-
	女	4 (3.3%)	109 (89.3%)	10 (8.2%)	7 (5.7%)	4 (3.3%)	4 (3.3%)	1 (0.8%)
(D) SRS	男	-	14 (82.4%)	-	-	1 (5.9%)	2 (11.8%)	-
	女	-	21 (84.0%)	1 (4.0%)	1 (4.0%)	-	2 (8.0%)	-
(E) TNDM	男	-	2 (8.0%)	1 (4.0%)	1 (4.0%)	-	-	-
	女	-	2 (8.0%)	1 (4.0%)	-	-	18 (72.0%)	-

表12-1 現在の年齢別日常動作

(A) BWS

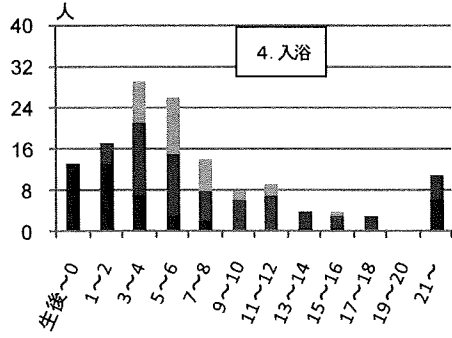
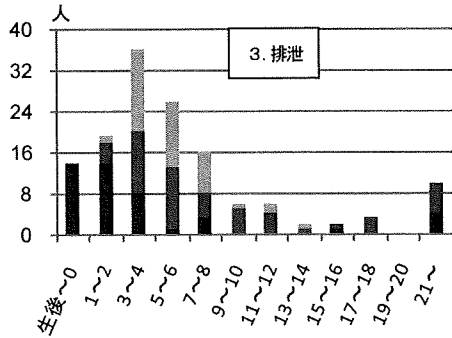
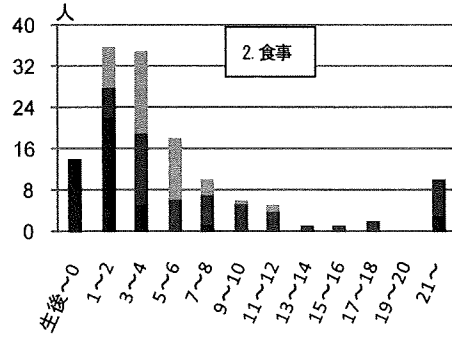
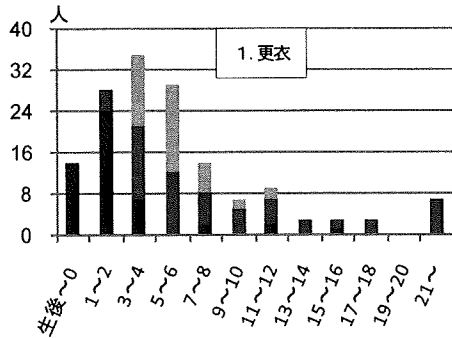


(B) AS

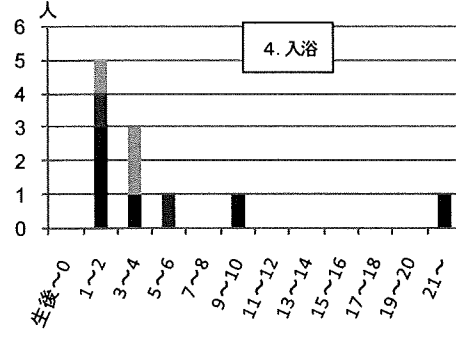
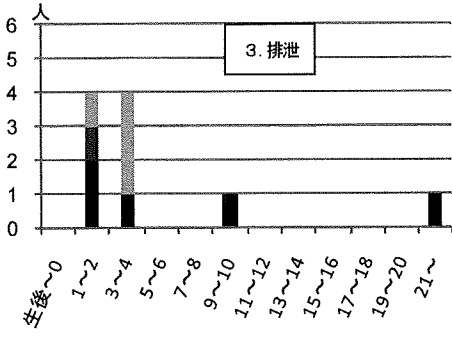
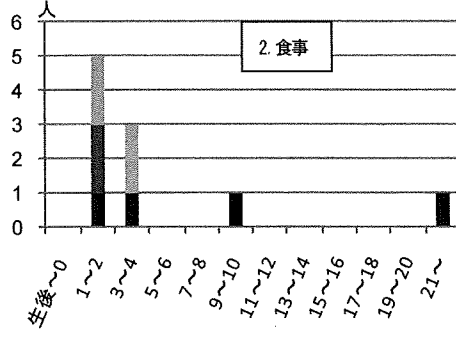
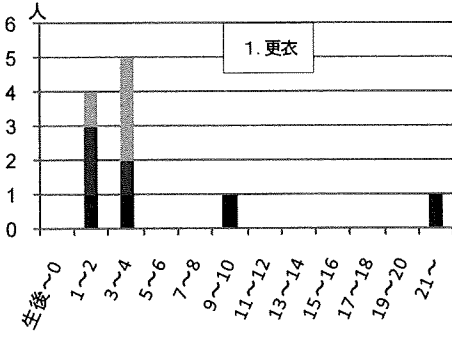


■ 全介助 ■ 半介助 ■ 自立

(C) PWS

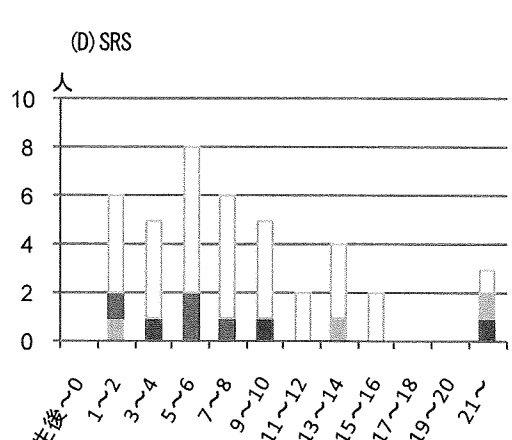
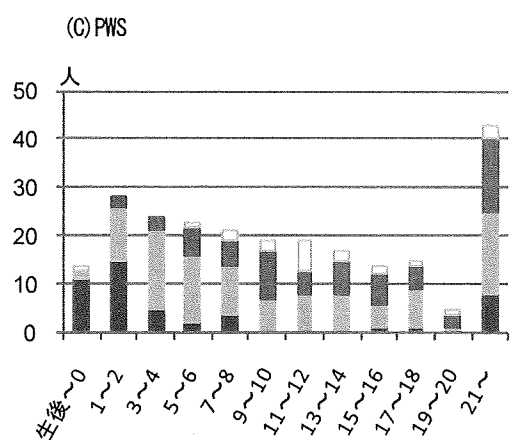
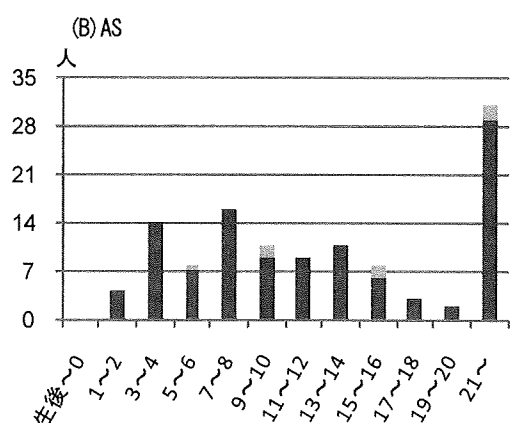
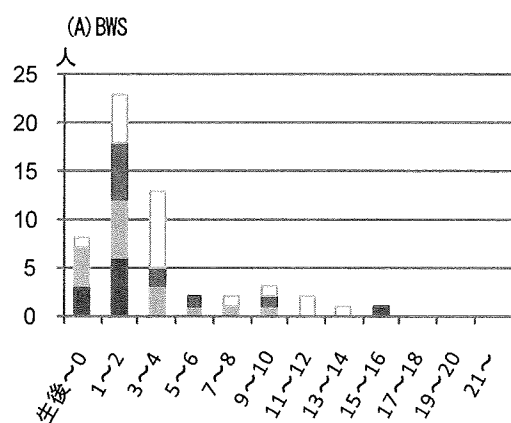


(D) SRS



■ 全介助 ■ 半介助 ■ 自立

表 1 2 - 2 現在の年齢別日常生活介助指導



きわめて濃厚な介助が必要
 比較的簡単な介助と指導が必要
 生活指導程度でよい
 特に介助指導を必要としない

4. 評価

1) 達成度について

アンケート調査の回収状況：1次アンケート調査では、全国 3158 施設の実態調査を行い、1602 施設(有効回収率 56.2%)より回答を得た。次に2次アンケート調査では、対象5疾患を治療している 380 施設のうち 171 施設より、臨床像や治療法等 14 項目についての回答を得た(総患者数は 454 名、12 月末現在)。60%の回収率を予想していたので、ほぼ満足のいく症例数と考えられる。

遺伝子解析：倫理委員会の無い施設や希望があれば利用可能な患者同意書、説明文を作成し、東北大学研究科倫理委員会に申請し、承認された。本内容を記載し、遺伝子診断が行われていない症例、担当医・家族は正確な診断や予後に関する情報を希望 (254/454) する方に文書で試料の送付を依頼している。また、全症例の主治医に対して、遺伝子診断とバンク登録の依頼を行なっている。

評価、解析：疫学調査に関しては、前述の結果、考察の項で示すように、各疾患の特徴や実態の把握(発生頻度、治療法、治療経過、合併症)と ART 治療との関連性について評価することができた。しかし、本研究の目的の一つは正確な遺伝子診断を行い、発症機序と影響を受ける遺伝子の解析を行い、病型との関連性を見出す事である。そのため、できるだけ多くの症例に関し、遺伝子解析を行なう必要がある。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

ART 治療との関連：インプリント遺伝子の DNA メチル化は、エピジェネティックな修飾として変化を受けやすい特徴があり、先天性疾患に限らず、小児期の性格、行動異常や癌、生活習慣病などの成人性疾患の原因にもなる事で、注目を集めている。配偶子操作を行う ART は不妊症患者に多大な恩恵をもたらすが、インプリントが獲得・維持される時期の配偶子を操作するため、その影響について懸念されている。BWS や

AS 等の先天性疾患の発症頻度が増加しているとの報告が数多くみられるが、今回の解析した症例数はこれまでの報告例では最も多く、PWS の報告は世界ではじめてである。これら疾患が増加傾向にあり、ART 治療と関連する事が示唆される。少子化、晩婚化の社会情勢により、今後も ART 患者の増加が見込まれるため、インプリント病との関連性は、次世代社会の最重要な問題として喫緊の課題である。

新規メチル化解析システムの開発：我々は独自にゲノムインプリンティングを標的とした DNA メチル化解析システムとして、インプリンティング異常の実態を正確に評価する PCR-Luminex 法を用いた新規メチル化解析システムを開発している。東北大学より特許出願(特願：代表者)。PCR-Luminex 法はフローサイトメトリーを利用したマイクロビーズアレイ技術である蛍光ルミネックス法を用いた技術でこれまでに、一塩基置換を検出可能なことから SNP 検査等に応用されてきた。

この技術を用い、本法ではバイサルファイト(BS:亜硫酸水素塩)処理で塩基置換した非メチル化をメチル化アレルと区別し、定量化を行う。BS は DNA の非メチル化 CpG 部位は TpG に置換し、非メチル化 CpG 部位は CpG のまま置換しない事を応用した方法である。臨床の現場に応用するためには、簡便・迅速・信頼性のある安価な診断システムの構築の必然性が要求され、本法は有効である。

3) 今後の展望について

遺伝子解析と病型との関連性：患者検体の遺伝子診断を行い、発症機序と影響を受ける遺伝子の解析を行い、遺伝子型と臨床型の関連を明らかにする必要がある。その結果を基に新規メチル化解析システムの構築と診断手順を作成する必要がある。

ART 治療との関連性：ART 治療法やメチル化異常との関連について実態を把握し、リスク要因について評価する必要がある。

その結果を基に臨床の現場に役立つ遺伝子診断と発症機序の頻度に基づいたフローチャートを作成する。また遺伝子型と臨床型の病態や重症