

度との関連性について明らかにし、患者により良い医療とケアのため、治療実態や合併症に関する情報を提供する。ART とインプリント病の関連性、それに基づくリスク要因の特定は、今後の ART 技術の向上に繋がり、比較的高額な不妊治療に加え、児の健康問題に不安を抱える患者に高度な医療を提供し、身体的・精神的負担の軽減となる等社会的にも意義は大きい。

また研究終了後は、疾患の予防、早期診断に応用できる新規メチル化解析システム（特許出願）を活用し、遺伝子診断を受託解析を行う。貴重な試料情報は、今後正常なインプリントの分子機構やその破綻の解明、また新規薬剤の開発に活用する。特にメチル化は可塑性を有し、メチル化基質の投与等で治療できる可能性が十分ある。

本調査では、追跡調査も行いうる基盤整備と同時に、両親のカウンセリング体制基盤の強化にも繋がり、長期的に見極める事が出来る体制を構築する。東北大学ではカウンセリング活動に取り組んでおり、今回の調査への参加に際し、患者家族に、正しい情報を提供し、社会から孤立することなく健全な子育ての環境を提供することを可能にする。医師や看護師を加えた活動の活性化と心理カウンセラーの人材養成に積極的に協力し、子育て支援の行政の取り組みにも貢献する。

4) 研究内容の効率性について：

アンケートの回収：倫理委員会の申請を2回に分けて行なった。効率よく手順を踏んでほぼ計画通りに進んだ。

遺伝子解析：遺伝子診断が行われていない症例がおよそ半数で、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）している。最近の調査でも希望が多い。遺伝子解析には、既に実績があり、解析には長期間はかからない。

他の研究班との交流：一部情報交換は行なえたが、さらにインプリント異常疾患に限らず、特に ART 治療との関連について広く情報交換が

できれば、さらに深い研究成果が挙げられると予想される。

5. 結論

全国 3158 施設の実態調査を行い、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 項目についての特徴や実態が明らかとなった。現在 454 名の患者の遺伝子解析を行っており、その結果を加えて結論づけたい。

参考文献

- 1) Michael R. DeBaun, Emily L. Niemitz and Andrew P. Feinberg. Association of In Vitro Fertilization with Beckwith-Wiedemann Syndrome and Epigenetic Alterations of LIT1 and H19. *Am. J. Hum. Genet.* 2003, 72: 156-160.
- 2) E R Maher, L A Brueton, S C Bowdin, A Luharia, W Cooper, T R Cole, F Macdonald, J R Sampson, C L Barratt, W Reik and M M Hawkins. Beckwith-Wiedemann syndrome and assisted reproduction technology (ART). *J. Med. Genet.* 2003, 40: 62-64, 304.
- 3) Christine Gicquel, Véronique Gaston, Jacqueline Mandelbaum, Jean-Pierre Siffroi, Antoine Flahault, and Yves Le Bouc. In Vitro Fertilization May Increase the Risk of Beckwith-Wiedemann Syndrome Related to the Abnormal Imprinting of the KCNQ10T Gene. *Am. J. Hum. Genet.* 2003, 72:1338-1341.
- 4) S Rossignol, V Steunou, C Chalas, A Kerjean, M Rigolet, E Viegas-Pequignot, P Jouannet, Y Le Bouc, C Gicquel. The epigenetic imprinting defect of patients with Beckwith-Wiedemann syndrome born after assisted reproductive technology is not restricted to the 11p15 region. *J Med Genet* 2006, 43: 902-907.

- 5) Sarah Bowdin, Cathy Allen, Gail Kirby, Louise Brueton, Masoud Afnan, Christopher Barratt, Jackson Kirkman-Brown, Robert Harrison, Eamonn R. Maher and William Reardon. A survey of assisted reproductive technology births and imprinting disorders. *Hum Reprod.* 2007 Dec, 22 (12) : 3237-3340.
- 6) Gerald F. Cox, Joachim Bürger, Va Lip, Ulrike A. Mau, Karl Sperling, Bai-Lin Wu, and Bernhard Horsthemke. Intracytoplasmic Sperm Injection May Increase the Risk of Imprinting Defects. *Am. J. Hum. Genet.*, 2002, 71: 162-164.
- 7) Ørstavik KH, Eiklid K, van der Hagen CB, Spetalen S, Kierulf K, Skjeldal O, Buiting K. Another Case of Imprinting Defect in a Girl with Angelman Syndrome Who Was Conceived by Intracytoplasmic Sperm Injection. *Am. J. Hum. Genet.* 2003, 72: 218–219.
- 8) M Ludwig, A Katalinic, S Groß, A Sutcliffe, R Varon, and B Horsthemke. Increased prevalence of imprinting defects in patients with Angelman syndrome born to subfertile couples. *J Med Genet* 2005, 42: 289-291.
- 9) Masayo Kagami, Toshiro Nagai, Maki Fukami, Kazuki Yamazawa and Tsutomu Ogata. Silver-Russell syndrome in a girl born after in vitro fertilization: partial hypermethylation at the differentially methylated region of PEG1/MEST. *J Assist Reprod Genet*, 2007, 24: 131-136.
- 10) Annette C Moll, Saskia M Imhof, Johannes R M Cruysberg, Antoinette Y N Schouten-van Meeteren, Maarten Boers and Flora E van Leeuwen. Incidence of retinoblastoma in children born after in-vitro fertilization. *Lancet* 2003, 361: 309-310.
- 11) Michael Goldman, Cheryl Shuman, Rosannaweksberg, and Norman D. Rosenblum. Hypercalciuria in Beckwith-Wiedemann Syndrome. *J Pediatr* 2003, 142: 206-208.
- 12) Kette D. Valente, Célia P. Koiffmann, Cíntia Fridman, Mônica Varela, Fernando Kok, Joaquina Queiroz Andrade, Rosi M. Grossmann, and Maria Joaquina Marques-Dias. Epilepsy in Patients With Angelman Syndrome Caused by Deletion of the Chromosome 15q11-13. *Arch Neurol*, Jan 2006, 63:122-128.
- 13) Charlotte Höybye, Agneta Hilding, Hans Jacobsson, and Marja Thorén. Metabolic Profile and Body Composition in Adults with Prader-Willi Syndrome and Severe Obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87: 3590–3597.
- 14) Harriette R. Mogul, Phillip D. K. Lee, Barbara Y. Whitman, William B. Zipf, Michael Frey, Susan Myers, Mindy Cahan, Belinda Pinyerd, and A. Louis Southren. Growth Hormone Treatment of Adults with Prader-Willi Syndrome and Growth Hormone Deficiency Improves Lean Body Mass, Fractional Body Fat, and Serum Triiodothyronine without Glucose Impairment: Results from the United States Multicenter Trial. *Clin Endocrinol Metab* 2008, 93: 1238–1245.
- 15) S M Price, R Stanhope, C Garrett, M A Preece, and R C Trembath. The spectrum of Silver-Russell syndrome: a clinical and molecular genetic study and new diagnostic criteria. *J Med Genet* 1999, 36: 837–842.
- 16) Jeff Anderson, David Viskochil, Molly O’Gorman, and Chad Gonzales. Gastrointestinal Complications of Russell-Silver Syndrome: A Pilot Study. *Am*

J Med Genet 2002, 113: 15-19.

17) Shigeru Suzuki, Yoshio Makita, Tokuo Mukai, Kumihiro Matsuo, Osamu Ueda, and Kenji Fujieda. Molecular Basis of Neonatal Diabetes in Japanese Patients. J Clin Endocrinol Metab 2007, 92 (10) : 3979-3985.

18) Julian P.H. Shield. Neonatal Diabetes: New Insights into Aetiology and Implications. Horm Res 2000, 53 (suppl 1) : 7-11.

| | |
|----------|---|
| (タイトル) | Association of In Vitro Fertilization with Beckwith-Wiedemann Syndrome and Epigenetic Alterations of LIT1 and H19 |
| (タイトル翻訳) | 体外受精出生児発症した Beckwith-Wiedemann 症候群 (LIT1 と H19 のエピジェネティックな変化) |
| (著者) | Michael R. DeBaun, Emily L. Niemitz and Andrew P. Feinberg |
| (書誌事項) | Am. J. Hum. Genet. 2003, 72: 156-160 |
| (背景) | 最近、生殖補助技術 (ART) は、初期胚の形成期にエピジェネティクスに影響を及ぼし、先天性インプリンティング異常症を引き起こす可能性があることが示唆されている。 |
| (目的) | ART と出生児の過成長について検討する。 |
| (対象と方法) | 1994 年から NCI の BWS 登録機関で、2001 年からは Washington 大学に移し、妊娠方法 (自然か ART か)、ART 種類についてを調査した。末梢血リンパ球あるいは生検サンプルより DNA を抽出した。H19 と LIT1 遺伝子について解析した。 |
| (結果) | <p>ART により 7 名の BWS 患児が出生した、すべて散発例で、家族歴はなかった。うち 6 名が実母の卵細胞と実父の精子を用い、体外受精 (IVF) で、1 名はドナーの卵細胞と実父の精子を用い IVF で出生した。7 例のうち 4 例は ICSI、1 例は精巣内精子採取法を使った ICSI、2 例は IVF を施行した。Washington 大学の BWS 登録のうち、ART 児は 4.6%であった。1999 年のデータでは BWS は 0.76%が ART 児であった。</p> <p>ART 児の BWS 患者と全体の BWS 登録患者で、臨床症状に違いはみられなかった。</p> <p>7 名の BWS 患者のうち 6 名の DNA 解析では、5 名は LIT1 のインプリンティング異常 (LIT1 DMR の低メチル化) があり、1 名は H19 のインプリンティング異常 (H19 DMR の高メチル化) も認めた。ART によって出生した BWS 患児 6 名のうちわずか 1 名のみ、LIT1 と H19 の正常なメチル化パターンを示した。</p> |
| (結論) | この研究では、ART により BWS が発症することを示している。しかし、臨床的特徴が明らかでないため、更なる研究が必要である。 |

| | |
|----------|--|
| (タイトル) | Beckwith-Wiedemann syndrome and assisted reproduction technology (ART) |
| (タイトル翻訳) | Beckwith-Wiedemann 症候群と生殖補助技術 (ART) |
| (著者) | E R Maher, L A Brueton, S C Bowdin, A Luharia, W Cooper, T R Cole, F Macdonald, J R Sampson, C L Barratt, W Reik and M M Hawkins |
| (書誌事項) | J. Med. Genet. 2003, 40: 62-64, 304 |
| (背景) | 近年 Angelman 症候群と ICSI との関連が報告された。報告された 2 例はともにインプリンティングの欠損であった。これは ICSI によりインプリンティング・エラーが増加していることを示唆するのかもしれない。 |
| (目的) | ICSI とインプリンティング欠損の関連性を評価するため、ART と BWS について調査する。 |
| (対象と方法) | 149 名の BWS 患者の臨床症状と ART について調査した。 |
| (結果) | <p>149 名の BWS 患者のうち、6 名 (4%) は ART によって出生した。1995-2000 年の英国の IVF または ICSI 出生児は全体の 0.997% であった。</p> <p>6 名中 3 名は IVF、3 名は ICSI により出生した。6 名中 4 名は、遺伝子検査を行った。その結果、片親性ダイソミー (UPD) はみられなかった。2 名は母親由来アレルの KvDMR1 メチル化の欠失を示した。IVF 出生児のうち、1 人は一卵性双生児で、別の兄弟は影響を受けていなかった。</p> |
| (結論) | <p>これらのデータは Cox らのデータを補足している。KvDMR1 での母親由来アレルのメチル化欠失は、ART 出生児で Angelman 症候群 (AS) でみられる SNRPN での母親由来アレルのメチル化欠失と同じであった。AS では SNRPN のメチル化の欠失は稀であるが、BWS では KvDMR1 メチル化の欠失は最も多くみられる分子機構である。</p> <p>Cox らが AS と ICSI の関連性に注目したのとは異なり、本研究結果は、ICSI と IVF の共通の特徴がインプリンティング異常をもたらすと考えられる。したがって、胚培養そのものが、母親由来アレルのメチル化欠失とインプリンティング・エラーを引き起こすかもしれない。更に追加研究が必要である。</p> |

| | |
|----------|---|
| (タイトル) | In Vitro Fertilization May Increase the Risk of Beckwith-Wiedemann Syndrome Related to the Abnormal Imprinting of the KCNQ1OT Gene |
| (タイトル翻訳) | 体外受精が KCNQ1OT 遺伝子のインプリンティング異常を原因とする Beckwith-Wiedemann 症候群の発症リスクを増加させるかもしれない |
| (著者) | Christine Gicquel, Véronique Gaston, Jacqueline Mandelbaum, Jean-Pierre Siffroi, Antoine Flahault, and Yves Le Bouc |
| (書誌事項) | Am. J. Hum. Genet. 2003, 72:1338-1341 |
| (目的) | 生殖補助技術 (ART) により出生した BWS 患者とインプリンティング異常の関連について検討する。 |
| (対象と方法) | 過成長症状と 11p15 の遺伝子またはエピジェネティックな異常があり、BWS と診断された患者 149 名を対象にした。 |
| (結果) | <p>149 名の患者のうち、104 名 (70%) にエピジェネティックな異常があり、その大部分 (n=90) は KvDMR1 のメチル化の異常であった。14 名 (9.4%) は H19 遺伝子の高メチル化を示した。42 名は遺伝子欠損: 染色体 11p15 領域の片親性ダイソミー (n=35; 23.5%) と germ line CDKN1C 遺伝子の変異 (n=7; 4.7%) がみられた。3 名 (2%) は染色体転座であった。</p> <p>149 名のうち、6 名 (4%) は ART 出生児であった。6 名はいずれも同じエピジェネティックな異常 (非メチル化の割合 72%-100%) を示した。すべて孤発例だった。ART 出生児の表現型と非 ART 出生児の (KvDMR1 の独立した非メチル化を持った患者 (n=84)) の表現型は同一であった (ただし 1 名は例外)。</p> |
| (結論) | 本研究により、BWS の ART 出生児は 4% で、フランス厚生省の報告した一般人口に占める ART の比率の 1.3% より高かった。BWS は、ART によりインプリンティングを受ける染色体 11p15 領域のインプリンティング異常を導き、その結果、BWS の発症を招くことも示唆する。今後 ART 出生児に対して、BWS を含むインプリンティング領域に関連する疾患について、フォローする必要性を強調する。 |

| | |
|----------|---|
| (タイトル) | The epigenetic imprinting defect of patients with Beckwith-Wiedemann syndrome born after assisted reproductive technology is not restricted to the 11p15 region |
| (タイトル翻訳) | ARTにより出生したBWS患者のエピジェネティック・インプリンティング異常は染色体11p15領域に限らない |
| (著者) | S Rossignol, V Steunou, C Chalas, A Kerjean, M Rigolet, E Viegas-Pequignot, P Jouannet, Y Le Bouc, C Gicquel |
| (書誌事項) | J Med Genet 2006, 43: 902-907 |
| (背景) | 最近様々なインプリンティング疾患が、ARTによって出生児で報告されている。報告例ではエピジェネティックな変異は母親由来アレルのメチル化の欠失である。これはARTが母親由来遺伝子のメチル化マークの獲得あるいは維持に異常をもたらすことを示唆する。しかし、このインプリンティングの異常はランダムか、あるいは特定のインプリント領域に限定されるかはまだわかっていない。 |
| (目的と対象) | 40名のKCNQ1OT1のメチル化欠失を示すBWS患者について、様々なインプリント遺伝子のメチル化状態を解析した。(11名はART出生児、29名は非ART) |
| (方法) | 染色体11p15.5領域(KCNQ1OT1, H19遺伝子)、染色体6q26領域(IGF2R DMR2)、染色体15q11-13領域(SNRPN CpG island)及び染色体7q32領域(PEG1/MEST)について、Southern-blot解析を行った。IGF2R DMR2とPEG1/MEST DMRは、Bisulphite sequencingを行った。11名のART児のうち7名は、1番、16番染色体のclassical satellitesと6番、11番染色体の α -satellites領域のSouthern blotting解析を行った。 |
| (結果) | 解析したBWS患者は11名のART出生児、うち3名(27%)、29名の非ARTのうち7名(24%)が、KCNQ1OT1以外の領域のメチル化異常を示した。 |
| (結論) | BWS患者のうち、染色体11p15領域以外の遺伝子座にメチル化異常を示した症例を認めた。これは、ART出生児に限らなかった。エピジェネティックな変異のモザイク分布は、受精後、着床期にインプリンティングのメチル化マークの維持が機能しなかったことを示唆している。 |

| | |
|----------|--|
| (タイトル) | A survey of assisted reproductive technology births and imprinting disorders |
| (タイトル翻訳) | ART 出生児とインプリンティング異常疾患の調査 |
| (著者) | Sarah Bowdin, Cathy Allen, Gail Kirby, Louise Brueton, Masoud Afnan, Christopher Barratt, Jackson Kirkman-Brown, Robert Harrison, Eamonn R. Maher and William Reardon |
| (書誌事項) | <u>Hum Reprod.</u> 2007 Dec, 22 (12) : 3237-3340 |
| (背景) | Angelman 症候群 (AS) と Beckwith-Wiedemann 症候群 (BWS) はインプリンティング異常で発症する。最近、生殖補助技術 (ART) で生まれた子供で BWS と AS が高い頻度で発症することが報告されたが、ART 児でのインプリンティング異常疾患のリスクについてはわかっていない。 |
| (目的) | ART 児のインプリンティング異常疾患のリスクを評価する。 |
| (対象と方法) | アイルランド共和国と中部イングランドの ART 出生児 2492 名を対象とし、AS と BWS の存在を把握するためにアンケート調査を実施した。回答率は 61% (1524 名) であった。70 名に臨床検査を依頼し、47 名 (67%) が受診した。 |
| (結果) | ART 出生児の解析では、1 名の BWS 患者が確診され、AS 患者はみられなかった。また、軽症で認識されていない AS や BWS 患者はみつからなかった。 |
| (結論) | これまでの研究では ART により BWS と AS の相対リスクが増加することを示したが、我々の研究では ART 児のインプリンティング異常疾患の絶対リスクが低い (<1%) ことを示している。アンケート調査と臨床検査への受諾率が低かったため、正確なリスクを評価することは難しかった。したがって、(1) ART 出生児の BWS と AS の絶対リスクと相対リスクを正確に評価すること (2) ART プロトコールの変化が ART 出生児でのエピジェネティックな変化やインプリンティング異常と無関係であることを確認するために、更なる研究が必要である。 |

| | |
|----------|---|
| (タイトル) | Intracytoplasmic Sperm Injection May Increase the Risk of Imprinting Defects |
| (タイトル翻訳) | 卵細胞質内精子注入法 (ICSI) はインプリンティング欠損 (異常) のリスクを増加させるかもしれない |
| (著者) | Gerald F. Cox, Joachim Bürger, Va Lip, Ulrike A. Mau, Karl Sperling, Bai-Lin Wu, and Bernhard Horsthemke |
| (書誌事項) | Am. J. Hum. Genet, 2002, 71: 162-164 |
| (目的) | ICSI が卵子細胞または初期胚の母方インプリンティングの確立を妨げる可能性について検討する。 |
| (対象) | ICSI を用いて出生した Angelman 症候群 (AS) の子供 2 名。 |
| (方法) | 臨床所見及び遺伝子解析 (15番染色体) を行った。 |
| (結果) | <p>症例 1 は 3 歳の女兒で、臨床症状は、microbrachycephaly、巨人症、肥満、ASらしい顔と曲がった腕が見られた。15 番染色体の FISH と UPD 解析は、血リンパ球で正常な結果を示した。しかし、SNRPN プローブを用いて Southern 解析を行った結果、15 番染色体のメチル化パターンは異常で、強い非メチル化バンドと、弱いメチル化バンドパターンを示した。線維芽細胞でも同様の結果を示した。SNRPN 遺伝子の exon 1 のメチル化特異性 PCR でも、強い非メチル化バンドと、弱いメチル化バンドパターンを示した。両親の染色体分析は正常であった。Southern blot と、880-bp AS-IC 領域の sequence 解析では、塩基変異を示さなかった。</p> <p>症例 2 は 32 か月の女兒で、臨床症状は、広い口、上顎前突出症、色素沈着、失調性歩行と低血圧が見られた。脳波は、全般に遅い活動とてんかん様活動期を現した。FISH 検査と microsatellite 検査では、両親由来の正常な染色体を示した。SNRPN プローブを用いた Southern blotting とメチル化特異性 PCR のメチル化解析では、非メチル化バンドを示した。IC の変異も見つからなかった。</p> |
| (結論) | 2 名の AS 患者は孤発性の SNRPN 遺伝子座の低メチル化 (インプリンティング欠損) を示していた。これは ICSI が原因ではなく、環境要素や父親の男性不妊要因に関連するかもしれないが、AS のいくつかの特徴を考えに入れると、ICSI とインプリンティング欠損の因果関係があるのかもしれない。 |

| | |
|----------|--|
| (タイトル) | Another Case of Imprinting Defect in a Girl with Angelman Syndrome Who Was Conceived by Intracytoplasmic Sperm Injection |
| (タイトル翻訳) | 卵細胞質内精子注入法 (ICSI) により生まれた Angelman 症候群の女児のインプリンティング欠損症例 |
| (著者) | Ørstavik KH, Eiklid K, van der Hagen CB, Spetalen S, Kierulf K, Skjeldal O, Buiting K. |
| (書誌事項) | Am. J. Hum. Genet. 2003, 72: 218–219 |
| (背景) | Cox et al. (2002) は、ICSI により出生した 2 名の女児がインプリンティング欠損を伴う Angelman 症候群 (AS) であることを示し、ICSI のリスクについて評価した。その結果、ICSI によりインプリンティング欠損のリスクが上昇する可能性が指摘された。 |
| (目的) | ICSI がインプリンティング欠損のリスクを上昇させるという仮説を、証明する。 |
| (対象と方法) | ICSI により出生した孤発性のインプリンティング欠損である AS 患者 (3.5 歳の女児) の既往歴、臨床症状、遺伝子解析 (15 番染色体) を行った。 |
| (結果) | <p>出生時体重は 3.76kg、身長 54cm、頭囲 36cm (75%タイル)。3-4 か月までの発育は正常で、その後感染が始まった。癲癇はなく、脳波検査では大振幅の slow spike waves という異常なパターンがみられた。言語発達は不良であった。3 歳の時点で身長と体重は 50%タイルで、頭囲が 2.5%タイルよりも 1cm 低かった。精神発達遅延、協調能力低下、四角い顔、深い目と突き出す舌を特徴とする奇形がみられた。</p> <p>SNRPN プローブを用いた FISH と microsatellite 解析では両親由来の正常な 15 番染色体を示した。SNRPN 領域のメチル化特異的 Southern blot とメチル化特異的 PCR 解析では、メチル化される母方バンドがみられず、インプリンティング欠損を示した。AS 領域のインプリンティング・センター (IC) の Quantitative Southern blot 領域の解析は正常で IC の欠失はみられなかった。</p> <p>両親はともに正常な染色体とメチル化パターンを示し、この患児は孤発性のインプリンティング欠損であった。</p> |
| (結論) | 孤発性のインプリンティング欠損は AS の原因として稀であり、これら 3 例は、ICSI がインプリンティング欠損のリスクを増加させるという仮説を支持する。 |

| | |
|----------|---|
| (タイトル) | Increased prevalence of imprinting defects in patients with Angelman syndrome born to subfertile couples |
| (タイトル翻訳) | 不妊症カップルから出生した Angelman 症候群 (AS) 患者ではインプリンティング欠損が増加している |
| (著者) | M Ludwig, A Katalinic, S Groß, A Sutcliffe, R Varon, and B Horsthemke |
| (書誌事項) | J Med Genet 2005, 42: 289-291 |
| (背景) | 最近の研究論文では、卵細胞質内精子注入法 (ICSI) による不妊治療が AS の原因となるインプリンティング欠損のリスクを増加させることを示している。 |
| (目的) | 不妊治療とインプリンティング欠損の関係を調べる。 |
| (対象と方法) | ドイツ AS 支援グループにより、AS 患者 270 名のうち、79 名から受精方法と不妊治療期間 (TTP) を含む既往歴のデータを収集した。TTP が 2 年以上の両親と児から血液あるいは、頬粘膜塗抹細胞を収集した。ゲノム DNA を Bisulphite 処理及びメチル化特異的 PCR 法 (MSP) により、SNURF-SNRPN 遺伝子のメチル化状態を決定した。15 番染色体の microsatellite 解析を行った。母方 SNURF-SNRPN 対立遺伝子座が非メチル化である患者は、インプリンティング・センターの欠失についてリアルタイム PCR によって解析した。 |
| (結果) | 79 名のうち、16 名の子供が不妊症の親 (TTP が 2 年以上か、不妊治療を受けたか) から出生していた。16 名のうち 4 人 (25%) は孤発性のインプリンティング欠損 (ID) であった。この相対リスクはかなり大きい (ID が AS 患者の 4% を占める)。ID の子供は、ICSI (n=3) 1 人とホルモン療法 (n=5) 1 人を受けていた。ID の他の 2 人は TTP 2 年以上で何らかの不妊治療を受けていた。 |
| (結論) | 不妊症カップルから出生した AS 患者には、ID の可能性がかなり高いことが示された。ID と不妊症には共通の原因があるかもしれない。ICSI ではなく、過排卵治療が ID の子供を産むリスクをもっと高めるかもしれない。 |

| | |
|----------|---|
| (タイトル) | Silver-Russell syndrome in a girl born after in vitro fertilization: partial hypermethylation at the differentially methylated region of PEG1/MEST |
| (タイトル翻訳) | 体外受精により出生したSRS女性患児: PEG1/MEST DMRの部分的な高メチル化 |
| (著者) | Masayo Kagami, Toshiro Nagai, Maki Fukami, Kazuki Yamazawa and Tsutomu Ogata |
| (書誌事項) | J Assist Reprod Genet, 2007, 24: 131-136 |
| (背景) | 近年、生殖補助技術 (ART) により出生した子供の低出生体重 (LBW) の比率が上昇し、インプリンティング異常を伴う AS、BWS 患者が頻繁に報告されている。 |
| (目的) | SRS と ART の関連性、さらに LBW と関連性について検討する。 |
| (対象と方法) | 体外受精 (IVF) により出生した一卵性双生児のうち1名 (女兒) が SRS と診断した。患児と兄弟、両親の染色体 7q32.2 領域の PEG1/MEST-DMR の DNA メチル化と染色体 11p15 領域の H19-DMR の DNA メチル化について、血液 DNA を用いて解析した。 |
| (結果) | PEG1/MEST-DMR において、患児は 31 ヶ所の cytosine のうち 8 ヶ所、父親の 31 ヶ所の cytosine のうち 4 ヶ所で高メチル化を示した。H19-DMR においては患者の異常なメチル化パターンがみられなかった。 |
| (結論) | PEG1/MEST を含む父親性発現を示す遺伝子群が成長促進の作用を持っているため、ART により出生した子供のメチル化の異常は LBW に関連すると示唆した。 |

| | |
|----------|--|
| (タイトル) | Incidence of retinoblastoma in children born after in-vitro fertilisation |
| (タイトル翻訳) | 体外受精出生児子供の網膜芽細胞腫の発生頻度 |
| (著者) | Annette C Moll, Saskia M Imhof, Johannes R M Cruysberg, Antoinette Y N Schouten-van Meeteren, Maarten Boers and Flora E van Leeuwen |
| (書誌事項) | Lancet 2003, 361: 309-310 |
| (背景) | 毎年オランダでは約 3000 名の女性が体外受精 (IVF) を受けている。これまでの IVF 児の癌の発症リスクについて報告されていない。我々は 2000 年 11 月から 2002 年 2 月まで、IVF 出生児の網膜芽細胞腫を 5 名診断した。 |
| (目的) | IVF で生まれた子供における網膜芽細胞腫 (RB) の相対リスクについて評価する。 |
| (対象と方法) | 診断された 5 名の病歴をレビューし、IVF 出生児の RB の危険率 (RR) を計算した。 |
| (結果) | オランダでは、1.0-1.5%の子供が IVF で生まれている。我々が診断した 5 名の症例が 1995 年 1 月 1 日から 2001 年 12 月 31 日まで、オランダの RB のすべての症例とした場合、RR は 7.2 (IVF 児が 1.0%とした場合)、または 4.9 (IVF 児が 1.5%とした場合) であった。 5 名 RB 患者の染色体 11q14 領域について解析した結果、3 名は正常で、1 名はエクソン 8 が点突然変異を起こし、1 名はイントロン 3 に変異がみられた。 |
| (結論) | 1980-1995 年の間 IVF も実施されていたが、RB 症例がみられなかった点が重要である。IVF の操作 (特に胚培養) の変化、または排卵誘発剤がこのリスクを高めたかを確認するのが大切である。 |

| | |
|----------|--|
| (タイトル) | Hypercalciuria in Beckwith-Wiedemann Syndrome |
| (タイトル翻訳) | Beckwith-Wiedemann 症候群における高カルシウム尿症 |
| (著者) | Michael Goldman, Cheryl Shuman, Rosannaweksberg, and Norman D. Rosenblum |
| (書誌事項) | J Pediatr 2003, 142: 206-208 |
| (目的) | BWS と高カルシウム尿症 (HC) の関連性について検討する。 |
| (対象と方法) | 18名のBWS患者(男性11名、年齢22か月-18歳)の非空腹時の尿検査と、腹部超音波検査を行い、HCの診断を行った。 |
| (結果) | 4名(22%)をHCと診断した。この割合は対照年齢の児に比べ、異常に高値であった。また、4名は血中カルシウム濃度が正常だった。超音波検査では1名の患者は正常な腎臓を呈し、2名は腎石灰沈着症がみられた。また、1名は明らかな腎石灰沈着症はみられないが、腎臓に高エコー像がみられた。 |
| (結論) | BWS患者は8歳まで、腫瘍形成のリスクが高いため、定期的な腹部超音波検査が推奨されている。この検査はBWS患者におけるHCの発生を診断するために有効である。BWS患者の中で、HCがあり、特に腎石灰沈着症のある患者は、尿中カルシウムを減少させることに注目すべきである。BWS患者のHCに関する臨床データを解析し、治療効果の評価に、更なる研究が必要である。 |

| | |
|-----------|---|
| (タイトル) | Epilepsy in Patients With Angelman Syndrome Caused by Deletion of the Chromosome 15q11-13 |
| (タイトル翻訳) | 染色体 15q11-13 欠失を発症原因とする Angelman 症候群の患者におけるてんかん発作 |
| (著者) | Kette D. Valente, Célia P. Koiffmann, Cíntia Fridman, Mônica Varella, Fernando Kok, Joaquina Queiroz Andrade, Rosi M. Grossmann, and Maria Joaquina Marques-Dias |
| (書誌事項) | Arch Neurol, Jan 2006, 63:122-128 |
| (背景) | ほとんどの AS 患者はてんかんと特徴的な脳波パターンを示す。これらの特徴は、診断基準に有用であるかもしれない。 |
| (目的) | 染色体 15q11-13 欠失を発症原因とする AS の患者を対象とし、治療に対する反応性やてんかん発作について検討する。 |
| (研究デザイン) | 親と介護者への疫学調査と臨床データ |
| (対象) | 染色体 15q11-13 欠失を伴う AS の患者 19 名 |
| (メインな判定法) | てんかんの重症度、予後および抗てんかん薬治療の効果 |
| (結果) | すべての AS 患者には全身性てんかんがみられ、10 名 (53%) に部分てんかんがみられた。主な発作型は欠神発作、ミオクロニー発作および強直間代発作であった。発症年齢は平均 1 歳 1 か月だった。発熱により悪化したのは 10 名 (53%)、16 名 (84%) がてんかん重積症であった。18 名 (95%) の患者は、連続性発作の病歴を持っていて、そのうち 14 名 (64%) に disabling seizures があつた。複合型の発作が 13 人の患者 (53%) で観察された。難治性てんかんの病歴が 16 名 (84%) で報告された。平均 5.3 歳のとき、発作頻度の減少や発作の改善をみとめた。これらの患者の多数例には、難治性てんかんの期間があつた。しかしながら、改善が小児期後期と思春期にみられた。最も良い治療薬はバルプロ酸単独、バルプロ酸とフェノバルビタールまたはクロナゼパムの併用投与であつた。また、てんかんは carbamazepine、oxcarbazepine および vigabatrin によって悪化した。 |
| (結論) | 染色体 15q11-13 欠失を発症原因とする AS 患者は早期にてんかん発作を発症する。発作の種類、重症度と抗てんかん薬物における治療効果は、典型的な臨床経過を示す。AS のもう一つの特徴は、小児期後期と思春期におけるてんかんの改善である。難治例でも見られるこれらの特徴は、この症候群に特定ではないが、診断に有用である。重症全身性てんかん発作があり、身体発育遅延の幼児は、AS を、鑑別診断に加えるべきだと考える。 |

| | |
|----------|---|
| (タイトル) | Metabolic Profile and Body Composition in Adults with Prader-Willi Syndrome and Severe Obesity |
| (タイトル翻訳) | Prader-Willi 症候群と重症肥満を有する成人患者の代謝プロファイルと身体組成 |
| (著者) | Charlotte Höybye, Agneta Hilding, Hans Jacobsson, and Marja Thorén |
| (書誌事項) | J Clin Endocrinol Metab 2002, 87: 3590–3597 |
| (背景) | Prader-Willi 症候群 (PWS)患者の成人に関する調査では、心血管疾患と重症肥満の罹患率と死亡率の増加について指摘されている。 |
| (目的) | PWS 患者で心血管疾患の罹患率と死亡率の増加の危険因子を特定する。 |
| (対象と方法) | PWS の成人患者 19 名 (男性 10 名、平均年齢 25 歳) の臨床所見、遺伝、内分泌および代謝検査について検討した。また、身長、体重、血圧、BMI などの測定を行った。体脂肪率の測定と空腹時糖負荷試験 (OGTT) も行った。 |
| (結果) | <p>平均 BMI は 35.6kg/m^2 で、男性 3 名以外すべての患者が高い BMI を示した。全例の骨密度 (BMD) は性別、年齢別の正常値より低かった。4 名が骨粗鬆症、11 名が骨密度減少症であった。</p> <p>平均の IGF-I は低かった。18 名のうち 9 名の GH 負荷試験ではピーク値が最低限の $3\mu\text{g/l}$ よりも低く、9 名は $3.7\text{--}16.0\mu\text{g/l}$ の間の値を示した。すべての患者の陰毛成長は Tanner stage V であった。12 名が性腺機能低下症であった。レプチン濃度と体脂肪率の相関がみられた。血中インスリン濃度は $29\text{--}151\text{pmol/l}$ の間であった。IGFBP-1 濃度は $3\text{--}88\mu\text{g/l}$ で、糖尿病を有していた患者 1 名は過高値を示した。OGTT で患者 1 名は糖尿病と診断し、心不全も認められた。</p> <p>全患者は Holm's の PWS 診断基準を満たし、そのうち 13 名は、メチル化テストで陽性を示し、残り 6 名は陰性であった。この二つのグループを比較した場合、陰性グループには IGF-I 血清濃度が低く、より高い身長 SD 点数を示す傾向があった。血圧、インスリン、ヘモグロビン A、レプチン、脂質レベルが両グループ間で類似していた。</p> |
| (結論) | PWS では、心血管疾患の罹患率と死亡率の増加がみられた。その危険因子の一つとして、異常な OGTT パターンと GH 欠乏 (GHD) がみられた。このため、成人の PWS 患者のホルモン療法の重要性を強調する。 |

| | |
|-----------|--|
| (タイトル) | Growth Hormone Treatment of Adults with Prader-Willi Syndrome and Growth Hormone Deficiency Improves Lean Body Mass, Fractional Body Fat, and Serum Triiodothyronine without Glucose Impairment: Results from the United States Multicenter Trial |
| (タイトル翻訳) | 成長ホルモン欠乏を有する Prader-Willi 症候群の成人に対する成長ホルモン療法は、耐糖性障害はなく、体重、体脂肪率および血清トリヨードサイロニンを改善する：米国の多施設臨床試験の結果 |
| (著者) | Harriette R. Mogul, Phillip D. K. Lee, Barbara Y. Whitman, William B. Zipf, Michael Frey, Susan Myers, Mindy Cahan, Belinda Pinyerd, and A. Louis Southren |
| (書誌事項) | J Clin Endocrinol Metab 2008, 93: 1238–1245 |
| (背景) | 小児の Prader-Willi 症候群 (PWS) では GH 療法の有効性と副作用について広く知られている。PWS 成人患者への GH 療法の効果については明らかではない。 |
| (目的) | GH 遺伝子機能を欠如する PWS 成人患者に対し、GH 療法の有効性と安全性を評価する。 |
| (研究デザイン) | 6 か月間の至適投与とその後 6 か月間の維持投与によるオープン・ラベル多施設共同試験 |
| (対象) | 様々な認知技術、行動特性、および生活環境にある痩せと肥満の PWS 成人患者を対象とした。 |
| (介入) | ヒト・リコンビナント GH (Genotropin) を最初に 0.2mg/日投与して、毎月 0.2mg/日の増分で、許容量 (1.0mg/日を超えない) まで増量した。 |
| (メインな判定法) | 体重と体脂肪率は、二元的エネルギー-X 線吸光法で測定された。 |
| (結果) | 6-12 か月間 GH 投与を行い、最終投与量の平均値を 0.6mg/日とした 30 名の患者の体重は 42.65 ± 2.25 (SE) から 45.47 ± 2.31 kg ($P \leq 0.0001$) まで増加し、体脂肪率は 42.84 ± 1.12 から $39.95 \pm 1.34\%$ ($P = 0.025$) まで減少した。38 名の研究対象 (糖尿病患者 5 名を含む) の平均の空腹時血糖値は 85.3 ± 3.4 mg/dl、ヘモグロビン A1c は $5.5 \pm 0.2\%$ 、空腹時インスリン濃度は 5.3 ± 0.6 μ U/ml、インスリンの血中濃度曲線化面積 (AUC) が 60.4 ± 7.5 μ U/ml、HOMA-IR が 1.1 ± 0.2 で、正常範囲であった。 T_3 は、すべての患者で正常値で、 127.0 ± 7.8 から 150.5 ± 7.8 ng/dl ($P = 0.021$) まで、26.7%増加した。そのうち、6 名 (20%) は、2SD より低かった。緩進行性の足首浮腫は治療中にみられた最も重大な副作用であった (5 名)。 |
| (結論) | この多施設共同研究では、GH 療法が身体組成を改良し、 T_3 を正常化し、成人 PWS に対し耐糖性障害がなく、有効であることが証明された。 |

| | |
|----------|---|
| (タイトル) | The spectrum of Silver-Russell syndrome: a clinical and molecular genetic study and new diagnostic criteria |
| (タイトル翻訳) | Silver-Russell 症候群の臨床像：臨床経過と分子遺伝学解析による新しい診断基準 |
| (著者) | S M Price, R Stanhope, C Garrett, M A Preece, and R C Trembath |
| (書誌事項) | J Med Genet 1999, 36: 837-842 |
| (背景) | Silver-Russell 症候群 (SRS) は正常頭囲を保った重症子宮内発育遅延によって特徴づけられる。子宮内発育遅延は貧弱な体型と低い身長を特徴とする。顔面異形症と非対称は典型的な特徴と考えられる。 |
| (目的) | SRS の臨床経過と遺伝学的特徴を研究する。 |
| (対象と方法) | 57名のSRSの患者に対し、妊娠経過、分娩経過、出生後の診察記録を調査した。発育遅延や特別教育についても調査した。身長、体重、頭囲、四肢長と周囲長を測定した。遺伝子解析と染色体解析を行った。 |
| (結果) | <p>57名のうち、7名はSRSから除外された。50名は、男女それぞれ25名いた。31名は典型的な顔面特徴を示し、そのうち、出生時体重 (BW) が$-2SD$より低かったのが25名だった。19名が軽度の顔面特徴を示し、その内BWが$-2SD$より低かったのが11名であった。子宮内発育遅延は29名にみられた。すべての患者の平均BWは$-2.94SD$であった。56%に摂食障害がみられた。発汗と顔色の青白さは52%にみられた。13名(52%)の男性が生殖器手術を受けた。1名の女性は双角子宮であった。38名の就学年齢以上の患者のうち、14名(38%)が特別教育が必要であった。</p> <p>17名(34%)は身体非対称であり、典型的な顔面特徴も示した。斜指症と短い小指以外に、10名の典型的顔面特徴をもっていた患者では、終末指関節の関節拘縮症、屈指症をすべての症例でみられた。2名にカフエ・オレ斑と、1名に白斑がみられた。</p> <p>42例のうち、4名にUPD7がみられた。3名は$-2SD$より低いBWで、非対称の人はいなかった。1名に典型的な顔面表現型がみられた。</p> <p>出生時低体重、典型的顔面特徴および非対称の特徴を同時に持つ患者、1名を除いて、すべての患者は正常な核型がみられた。</p> |
| (結論) | 突出した額と三角形の顔を持つ低出生体重児では、小指の斜指症を合併した場合、SRSと診断される可能性が高い。UPD7で、摂食障害や、低血糖症がない患者は、摂食状態や発汗とかんしゃくについて詳しく検査するのが重要である。SRSではUPD7の頻度は高いが、厳密な診断基準を用いると少なくなるかもしれない。 |

| | |
|----------|---|
| (タイトル) | Gastrointestinal Complications of Russell-Silver Syndrome: A Pilot Study |
| (タイトル翻訳) | Silver-Russell 症候群の胃腸合併症：パイロット・スタディー |
| (著者) | Jeff Anderson, David Viskochil, Molly O’Gorman, and Chad Gonzales |
| (書誌事項) | Am J Med Genet 2002, 113: 15-19 |
| (背景) | Silver-Russell 症候群 (SRS) は子宮内と出生後の発育遅延、正常な頭囲、身体非対称と独特な顔面特徴という臨床症状を伴う。SRS と関連した胃腸障害についての報告はあるが、SRS に特異性なものとして明らかになっていない。 |
| (目的) | SRS 症例における胃腸合併症の特徴を明らかにする。 |
| (対象と方法) | SRS と診断された患者の疫学調査: (1) 頻度 (2) 胃腸 (GI) 障害 (3) 栄養摂取、三部構成によって行われた。 |
| (結果) | <p>約 500 部の疫学調査票のうち、135 部が回収された。そのうち 74%は 5%以下の低身長で、79%は子宮内発育遅延 (IUGR) を示した。SRS と GI 合併症の関連を評価するため、身長が 5% (平均より$-2SD$ 下) より高く、小頭症 (平均より$-2SD$ 下) の患者を除いた。除かれたのは 58 名だった。診断基準として、「低身長、正常頭囲、IUGR と非対称」を重要な所見とし、4つのうち 2つ以下を満たした患者は除かれた。3つ満たした患者は低血糖症、三角の顔などの所見より再評価した。</p> <p>65 名の患者は、GI 合併症の発生率が一般人口よりかなりの増加がしていた。最も頻度が高いものは胃食道逆流病 (GERD) であった。GERD の新生児の発生率は 300 人のうち 1 人だが、被調査者の比率は 34%であった。さらに、25%が逆流性食道炎、25%が食物嫌悪、18%が Nissen fundoplication であった。GI 合併症を有するグループは以下の症状の増加を示した：低血糖症 (36% vs. 25%) (P=0.2389)、青色強膜 (59% vs. 9%) (P=0.0006)、腎臓異常 (12% vs. 2%) (P=0.2810)。</p> |
| (結論) | この疫学結果では、GI障害がSRSにおいて重要であることを示している。特に、逆流性食道炎とその結果発症するNissen fundoplicationの比率が高かった。これはSRS患者の摂食障害の特徴を示す。GI合併症は、SRSの診断に役立つかもしれない。 |

| | |
|----------|--|
| (タイトル) | Molecular Basis of Neonatal Diabetes in Japanese Patients |
| (タイトル翻訳) | 日本の新生児糖尿病の遺伝子解析 |
| (著者) | Shigeru Suzuki, Yoshio Makita, Tokuo Mukai, Kumihiro Matsuo, Osamu Ueda, and Kenji Fujieda. |
| (書誌事項) | J Clin Endocrinol Metab 2007, 92 (10) : 3979-3985 |
| (背景) | 新生児糖尿病 (NDM) は臨床的に一過性の TNDM と永続性の PNDM に分類される。TNDM の場合、インスリンの分泌が生後数か月に自然回復する。一方、PNDM の場合、一生インスリン治療が必要である。この二つの病態の原因遺伝子が異なる。 |
| (目的) | 原因となる遺伝子の機能を明らかにし、臨床的特徴との関連性を調べる。 |
| (対象と方法) | 31名の日本人患者 (16名が TNDM、15名が PNDM) について、染色体 6q24 領域の異常と、KCNJ11 と ABCC8 の点突然変異を解析した。また、IPEX 症候群を合併する患者 1名と、膵臓非形成の患者 1名は、FOXP3 と IPF1 の点突然変異について解析した。 |
| (結果) | 23名において NDM 患者の遺伝子解析を行った：11名に 6q24、9名に KCNJ11、2名に ABCC8、1名に FOXP3 に異常がみられた。6q24 異常を示すすべての患者と KCNJ11 変異の患者 2名が TNDM であった。新生児の突然変異が 5つみられた：2名 (A174G と C166Y) に KCNJ11、2名 (A90V と N1122D) に ABCC8、1名 (P367L) に FOXP3。6q24 異常と KCNJ11 変異を比較して、いくつかの重要な臨床的な相違点がみられた。6q24 異常の患者の場合、糖尿病の発症が早期、糖尿病性ケトアシドーシスの頻度は低く、巨舌症も高率にみられた。一方、2名の KCNJ11 変異伴う患者はてんかんと発育遅延を示した。 |
| (結論) | 6q24 異常と KCNJ11 変異が日本の NDM 発症の主な原因である。臨床像の違いは、遺伝子解析に有用な情報を提供する |