

201024220A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

Prader-Willi 症候群の診断・治療指針の作成

平成22年度 総括・分担報告書

研究代表者 永井 敏郎

平成23(2011)年 3月

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

Prader-Willi 症候群の診断・治療指針の作成

平成22年度 総括・分担報告書

研究代表者 永井 敏郎

平成23 (2011) 年 3月

目 次

I 総括研究報告

Prader-willi症候群の実態把握と治療指針の作成	1
研究代表者 獨協医科大学 永井敏郎	

II 分担研究報告

1 治療指針の作成（エビ）遺伝子型-表現型解析	5
獨協医科大学 永井敏郎	

2 高齢出産は減数第一分裂の不分離に起因する母性片親性ダイソミーの発症リスクであるPrader-Willi症候群138例の分子遺伝学的解析	10
国立成育医療研究センター研究所 緒方勤	

3 成長ホルモン治療効果および性腺機能不全における治療効果の判定	14
国立成育医療研究センター 堀川玲子	

4 Prader-Willi症候群における諸症状の評価と治療効果の判定	17
獨協医科大学 村上信行	

III 研究成果の刊行一覧表

23

IV 研究成果の刊行物・別刷り

25

總 括 研 究 報 告

Prader-Willi 症候群の診断・治療指針の作成

研究代表者 永井 敏郎 小児科 教授

研究要旨

本研究の目的は、Prader-Willi 症候群の診断・治療指針の作成である。本年度は、全国患者会連合大会の開催と全国患者会を対象とする詳細な実態調査、遺伝子診断法の確立、詳細な（エピ）遺伝子型-表現型解析（成長ホルモン分泌動態、性腺機能不全、精神症状、側弯症、脂質代謝異常）、情報発信の基盤整備がなされた。この成果は、疑いなく、PWS の診断・治療指針の作成に結実する筈である。さらに、高齢出産が第一減数分裂不分離後のトリソミーレスキューを介した片親性ダイソミー発症のリスクファクターであることが示され、この成果は、PWS 発症における交絡因子を明確にすると共に、生殖補助医療を受ける母親が通常高齢であることから、今後の生殖補助医療における PWS を含むインプリンティング疾患発症の評価において有用と考えられる。

研究分担者

緒方勤、国立成育医療研究センター研究所
堀川玲子、国立成育医療研究センター
村上信行 獨協医大越谷病院

A. 研究目的

本研究の目的は、Prader-Willi 症候群（PWS）の実態把握と、それに基づく治療指針の作成である。その必要性は、本症候群が、乳児期早期の筋緊張低下、乳児期以降の過食と高度の肥満傾向およびその結果としての糖・脂質代謝異常、中枢性（および続発性）性腺機能低下、成長障害、精神発達遅延など、生涯にわたり QOL の低下を招く難病であるにもかかわらず、現行治療法の評価、遺伝的異質性による症状や治療反応性の解析、長期予後の解明がなされていないことにある。

B. 研究方法

倫理面への配慮

本研究に当たって、患者もしくは家族から研究の内容、臨床データの使用について同意を得た。臨床データより、個人情報特定することはできない。また、本研究の遂行にあたっては、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針を遵守し、検体の収集を含めた研究計画については、国立成育医療センター、および各検体の収集施設において予め倫理委員会の承認を得ている。検体は、書面によるインフォームド・コンセントを取得後に収集している。

C. 研究結果

全国患者会連合大会の開催と全国患者会を対象とする詳細な実態調査：本研究班では、昨年度、全国病院医師を対象とする実態調査を行い、患者数、診断根拠、治療内容、合併症などについて、全国の小児遺伝学会会員、小児内分泌学会会員、全国重症心身障害児施設神経科医など、計 692 名の医師から回答を得た。その結果、把握できた患者数

が 1,147 名（男性 604 名、女性 543 名）であり、さらに 0-55 歳まで、5 歳間隔で患者数を把握しえた。本年度は、患者会を開催し、その同意のもとに患者会をベースとする詳細なアンケート調査を実施した。現在これを集積し、解析中である。遺伝子診断法の確立：昨年度に引き続き実施した。現在、第 15 染色体の Prader-Willi 症候群インプリンティング領域を解析するための FISH probe, MLPA probe, メチル化解析プライマー、マイクロサテライトプライマー、さらに、snRNA 欠失を同定するための高密度オリゴアレイ CGH プローブを作成しえた。1 これにより、理論的にすべての第 14 染色体インプリンティング領域の異常を同定できることになった。さらに、昨年度、われわれは、第 14 染色体インプリンティング領域の異常（母性ダイソミー、微小欠失、エピ変異）が PES 類似疾患を生じることを見いだしており、これに基づき、第 14 染色体インプリンティング領域を解析するための FISH probe, メチル化解析プライマー、マイクロサテライトプライマー、高密度オリゴアレイ CGH プローブも作成しえた。これにより、PWS 様表現型陽性患者の遺伝子診断アルゴリズムを決定できた。

（エピ）遺伝子型-表現型解析：ほぼ全例の患者（約 170 例）において上記のように発症原因を特定し（欠失群、母性ダイソミー群、その他）、種々の症状や治療効果との関連性を検討した。

成長ホルモン分泌動態の検討：PWS の成長ホルモン分泌能について欠失群（n=63）と、UPD（n=22）について比較検討を行なった。その結果、UPD 群でインスリン刺激後の GH 頂値が低値であり、また UPD 群でインスリン刺激後およびアルギニン刺激後ともに GH 分泌不全基準（ $< 6 \text{ ng/ml}$ ）を満たすものの割合が多いことが判明した。GH 治療の反応性は、欠失と UPD 全体では同等であったが、GHD の基準を満たす群では、UPD 群の方が GH 使用開始 1 年後の身長伸びは良かった。

男性ホルモン補充に関する検討：性 PWS 患者に対するテストステロン補充の効果と有害事象について検討した。検討項目は、BMI (body mass index)、%Fat、BMD (bone mineral density)、筋肉量を測定した。他に、臨床症状は、身体的二次性徴の発現、精神的効用について検討した。BMD と筋肉量は有意差をもて改善した。精神的効果は本人の QOL を改善した。有害事象の発現はなく、性ホルモン治療は PWS 成人患者に積極的に行うべき治療法と結論づけられた。

精神症状に関する検討；精神症状では、セロトニン再吸収阻害剤、プチロフェノン系剤、セロトニン・ドーパミン拮抗薬 (SDA) の有用性が示唆された。

側弯症に関する検討；傍脊柱筋の増大率・左右差を検討することで側弯症の増悪を予測することができることが判明した。

脂質代謝異常症に関する検討；GH 療法の良好な効果が示唆された。

高齢出産と母性ダイソミー：Prader-Willi 症候群 (PWS) の約 25%は、15 番染色体母性片親性ダイソミー (upd(15)mat) により発症する。この upd(15)mat を引き起こすメカニズムのひとつに trisomy rescue が知られており、trisomy rescue タイプの upd(15)mat は、減第一分裂あるいは第二減数分裂時の不分離により生じた異数性を有する卵子が正常な精子と受精した後、父性由来の 15 番染色体が脱落することで生じる。そして、高齢出産が卵子における減数第一分裂不分離のリスクファクターであることから、減数第一分裂時の不分離を介する trisomy rescue タイプの upd(15)mat は、近年の高齢出産傾向を反映して、増加傾向にあると推察される。本研究では、PWS138 例の分子遺伝学的解析を通じ、高齢出産が第一減数分裂不分離後の trisomy rescue を介した 15 番染色体母性片親性ダイソミー発症のリスクファクターであることを明らかにした。

情報発信：ホームページの設置を行い、その更新を行った。

D. 考察

全国患者会連合大会の開催と全国患者会を対象とする詳細な実態調査：この全国患者会の開催は、全国患者会間の連携および患者会と医療者間の連携強化に基盤を確固とするものである。また、患者会でなければできない詳細な調査がなされたことは、プラダー・ウイリ症候群の研究を大きく進展させるものである。患者会の同意を得て、生殖補助医療の有無までを含む詳細な調査がなされたことは、今後、(エピ) 遺伝子型-表現型解析に基づく、治療効果の判定、長期予後や合併症の評価に大きく貢献すると考えられる。

遺伝子診断法の確立：昨年度と本年度の研究から、PWS 様表現型を有する患者の確定診断や鑑別診断の

ツールが完成し、さらに、遺伝子診断フローチャートも完成しえた。これらのいくつかは現在では限られた研究施設でしか実施しえないものであるが、今後の正確な PWS 診断に必須のものとなると期待される。

(エピ) 遺伝子型-表現型解析：上記の遺伝子診断法が確立し、われわれが検体入手できた全員の患者の遺伝的発症原因が決定したことで、大きく進展した。これは、他の研究分担者報告にあるように、今後の PWS の診断・治療指針の確立に重要な役割を果たすことに疑いがない。

各臨床症状および治療効果の判定：成長ホルモン分泌動態、性腺機能不全、精神症状、側弯症、脂質代謝異常と、PWS における様々な合併症に関する詳細なデータが得られたことは、今後の、治療指針の作成に極めて有用と考えられる。

高齢出産と母性ダイソミー：PWS 発症における交絡因子を明確にすると共に、生殖補助医療を受ける母親が通常高齢であることから、今後の生殖補助医療における PWS を含むインプリンティング疾患発症の評価において有用と考えられる。

情報発信：ホームページの設置を行い、その更新を行った。

E. 結論

全国患者会連合大会の開催と全国患者会を対象とする詳細な実態調査、遺伝子診断法の確立、詳細な (エピ) 遺伝子型-表現型解析 (成長ホルモン分泌動態、性腺機能不全、精神症状、側弯症、脂質代謝異常)、情報発信の基盤整備がなされた。この成果は、疑いなく、PWS の診断・治療指針の作成に結実する筈である。さらに、高齢出産が第一減数分裂不分離後のトリソミーレスキューを介した片親性ダイソミー発症のリスクファクターであることが示され、この成果は、PWS 発症における交絡因子を明確にすると共に、生殖補助医療を受ける母親が通常高齢であることから、今後の生殖補助医療における PWS を含むインプリンティング疾患発症の評価において有用と考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. Matsubara K, Murakami N, Nagai T, Ogata T*. Maternal age effect on the development of Prader-Willi syndrome resulting from upd(15)mat through meiosis I errors. *Hum Reprod* (submitted).
2. Kagami M, O'Sullivan MJ, Green AJ, Watabe Y, Arisaka O, Masawa N, Matsuoka K, Fukami M, Matsubara K, Kato F, Ferguson-Smith AC, Ogata T*. The IG-DMR and the MEG3-DMR at human chromosome 14q32.2: hierarchical interaction and distinct functional properties as imprinting control

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

- centers. *PLoS Genet* 6 (6): e1000992, 2010. (IF = 9.532)
3. Yamazawa K, Nakabayashi K, Kagami M, Sato T, Saitoh S, Horikawa R, Hizuka N, Ogata T*. Parthenogenetic chimaerism/mosaicism with a Silver-Russell Syndrome-like Phenotype. *J Med Genet* 47 (11): 782–785, 2010.
 4. Suzumori N*, Ogata T, Mizutani E, Hattori Y, Matsubara K, Kagami M, Suguhara-Ogasawara M. Prenatal diagnosis of paternal uniparental disomy 14: delineation of further patient. *Am J Med Genet A* 152A (12): 3189–3192, 2010.
 5. Yamazawa K, Nakabayashi K, Matsuoka K, Matsubara K, Hata K, Horikawa R, Ogata T*: Androgenetic/biparental mosaicism in a girl with Beckwith-Wiedemann syndrome-like and upd(14)pat-like phenotypes. *J Hum Genet* 56 (1): 91–93, 2011.
 6. Yamazawa K, Ogata T, Ferguson-Smith AC*: Uniparental disomy and human disease: an overview. *Am J Med Genet C (Seminars in Medical Genetics)* 154C (3): 329–334, 2010.
 7. Fukami M, Nagai T, Mochizuki H, Muroya K, Yamada G, Takitani K, Ogata T. Anorectal and urinary anomalies and aberrant retinoic acid metabolism in cytochrome P450 oxidoreductase deficiency. *Mol Genet Metab* 100 (3): 269–273, 2010. (IF = 2.897)
 8. Association of primary ovarian insufficiency with a specific HLA haplotype (A*24:02-C*03:03-B*35:01) in Japanese patients. *Fertil Steril* (submitted).
2. 学会発表
1. 第33回小児遺伝学会（仙台）「女性晩婚化に伴うプラダー・ウィリー症候群の発症病因の変化—片親性ダイソミーの増加—」松原圭子、坂爪悟、城戸康宏、緒方勤、永井敏郎
 2. 第4回日本エピジェネティクス研究会（鳥取）2010 「日本女性の出産年齢上昇に伴う Prader-Willi 症候群の発症病因の変化」松原圭子、佐藤智子、鏡雅代、永井敏郎、緒方勤
 3. 第14回小児分子内分泌研究会（北海道）、2010 「高齢出産は trisomy rescue に起因する母性片親性ダイソミーの発症リスクである：Prader-Willi 症候群 154 例の分子遺伝学的解析」松原圭子、佐藤智子、鏡雅代、永井敏郎、緒方勤
 4. 第44回小児内分泌学会（大阪）2010 「高齢出産は trisomy rescue に起因する母性片親性ダイソミーの発症リスクである：Prader-Willi 症候群 154 例の分子遺伝学的解析」松原圭子、佐藤智子、鏡雅代、永井敏郎、緒方勤
 5. 第55回人類遺伝学会（大宮）2010 「高齢出産は trisomy rescue に起因する母性片親性ダイソミーの発症リスクである：Prader-Willi 症候群 154 例の分子遺伝学的解析」松原圭子、佐藤智子、鏡雅代、永井敏郎、緒方勤
 6. 第16回生殖内分泌学会（大阪）2010 「高齢出
- 産は trisomy rescue に起因する母性片親性ダイソミーの発症リスクである：Prader-Willi 症候群 117 例の分子遺伝学的解析」松原圭子、村上信行、佐藤智子、鏡雅代、永井敏郎、緒方勤
7. 7th International PWS Conference (Taipei) 2010 “MATERNAL AGE EFFECTS ON THE CHANGING PROPORTION OF GENETIC CAUSES OF PRADER-WILLI SYNDROME IN JAPAN”. Keiko Matsubara, Yuki Kozu, Satoru Sakazume, Nobuyuki Murakami, Tsutomu Ogata, Toshiro Nagai
 8. 14th International Congress of Endocrinology, (Tokyo) 2010 “MATERNAL AGE EFFECTS ON THE CHANGING PROPORTION OF GENETIC CAUSES OF PRADER-WILLI SYNDROME IN JAPAN”. Keiko Matsubara, Yuki Kozu, Kazuo Obata, Nobuyuki Murakami, Shinji Saito, Tsutomu Ogata, Toshiro Nagai,
 9. Annual meeting of American society of human genetics (Washington D.C.) 2010 “Advanced maternal age increases the UPD proportion of PWS.” Nobuyuki Murakami, Keiko Matsubara, Kazuo Obata, Satoru Sakazume, Yasuhiro Kido, Tsutomu Ogata, Toshiro Nagai
 10. International Symposium on epigenome network, development and reprogramming of germ cells (Fukuoka) 2010 “Maternal age effect on the development of Prader-Willi syndrome resulting from upd(15)mat through meiosis 1 errors.” Keiko Matsubara, Tomoko Sato, Masayo Kagami, Toshiro Nagai and Tsutomu Ogata
- H. 知的財産権の出願・登録状況
（予定を含む。）
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

分 担 研 究 報 告

治療指針の作成と（エピ）遺伝子型-表現型解析

研究分担者 永井 敏郎 小児科 教授

研究要旨

Prader-Willi 症候群の全国患者会連合大会の開催と全国患者会を対象とする詳細な実態調査、遺伝子診断法の確立、詳細な（エピ）遺伝子型-表現型解析、情報発信の基盤整備がなされた。この成果は、PWS の診断・治療指針の作成に結実すると期待される。

共同研究者

土屋 貴義 獨協医大越谷病院小児科 助教
松原圭子 国立成育医療研究センター研究所

情報発信：ホームページの設置などを行った：

（倫理面への配慮）

本研究に当たって、患者もしくは家族から研究の内容、臨床データの使用について同意を得た。臨床データより、個人情報特定することはできない。また、本研究の遂行にあたっては、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針を遵守し、検体の収集を含めた研究計画については、国立成育医療センター、および各検体の収集施設において予め倫理委員会の承認を得ている。検体は、書面によるインフォームド・コンセントを取得後に収集している。

A. 研究目的

本研究の目的は、Prader-Willi 症候群（PWS）の実態把握と、それに基づく治療指針の作成である。その必要性は、本症候群が、乳児期早期の筋緊張低下、乳児期以降の過食と高度の肥満傾向およびその結果としての糖・脂質代謝異常、中枢性（および続発性）性腺機能低下、成長障害、精神発達遅延など、生涯にわたり QOL の低下を招く難病であるにもかかわらず、現行治療法の評価、遺伝的異質性による症状や治療反応性の解析、長期予後の解明がなされていないことにある。

本分担研究では、治療指針の作成と（エピ）遺伝子型-表現型解析について解析を行った。

B. 研究方法

全国患者会連合大会の開催と全国患者会を対象とする詳細な実態調査：食生活、活動性、合併症、治療内容とその効果および副作用、生殖補助医療の有無など、多岐にわたる詳細な調査を実施した。遺伝子診断法の確立：昨年度に引き続き、PWS 表現型陽性患者の詳細な分子遺伝学的解析により、フローチャートを作成した。

（エピ）遺伝子型-表現型解析：上記のように発症原因を特定し、種々の症状や治療効果との関連性を、研究分担者と共に、検討した。

C. 研究結果

全国患者会連合大会の開催と全国患者会を対象とする詳細な実態調査：本研究班では、昨年度、全国病院医師を対象とする実態調査を行い、患者数、診断根拠、治療内容、合併症などについて、全国の小児遺伝学会会員、小児内分泌学会会員、全国重症心身障害児施設神経科医など、計 692 名の医師から回答を得た。その結果、把握できた患者数が 1,147 名（男性 604 名、女性 543 名）であり、さらに 0-55 歳まで、5 歳間隔で患者数を把握しえた。本年度は、患者会を開催し、その同意のもとに患者会をベースとする詳細なアンケート調査を実施した。その質問項目は表 1 の通りである。現在これを集積し、解析中である。

遺伝子診断法の確立：昨年度に引き続き実施した。現在、第 15 染色体の Prader-Willi 症候群インプリンティング領域を解析するための FISH probe, MLPA probe, メチル化解析プライマー、マイクロサテライトプライマー、さらに、snRNA 欠失を同

定するための高密度オリゴレイCGHプローブを作成しえた。これにより、理論的にすべての第14染色体インプリンティング領域の異常を同定できることになった。さらに、昨年度、われわれは、第14染色体インプリンティング領域の異常（母性ダイソミー、微小欠失、エピ変異）がPES類似疾患を生じることを見いだしており、これに基づき、第14染色体インプリンティング領域を解析するためのFISH probe、メチル化解析プライマー、マイクロサテライトプライマー、高密度オリゴレイCGHプローブも作成しえた。これにより、PWS様表現型陽性患者の遺伝子診断アルゴリズムを図のように決定できた。

（エピ）遺伝子型－表現型解析：ほぼ全例の患者（約170例）において上記のように発症原因を特定し（欠失群、母性ダイソミー群、その他）、種々の症状や治療効果との関連性を検討した。その詳細は、各研究分担者の報告書にある通りである。

情報発信：ホームページの設置を行い、その更新を行った。

D. 考察

全国患者会連合大会の開催と全国患者会を対象とする詳細な実態調査：この全国患者会の開催は、全国患者会間の連携および患者会と医療者間の連携強化に基盤を確固とするものである。また、患者会でなければできない詳細な調査がなされたことは、プラダーウイリ症候群の研究を大きく進展させるものである。患者会の同意を得て、生殖補助医療の有無までを含む詳細な調査がなされたことは、今後、（エピ）遺伝子型－表現型解析に基づく、治療効果の判定、長期予後や合併症の評価に大きく貢献すると考えられる。

遺伝子診断法の確立：昨年度と本年度の研究から、PWS様表現型を有する患者の確定診断や鑑別診断のツールが完成し、さらに、遺伝子診断フローチャートも完成しえた。これらのいくつかは現在では限られた研究施設でしか実施しえないものであるが、今後の正確なPWS診断に必須のものとなると期待される。

（エピ）遺伝子型－表現型解析：上記の遺伝子診断法

が確立し、われわれが検体入手できた全員の患者の遺伝的発症原因が決定したことで、大きく進展した。これは、他の研究分担者報告にあるように、今後のPWSの診断・治療指針の確立に重要な役割を果たすことに疑いがない。

情報発信：ホームページの設置と充実により、情報発信の基盤が確立したと考えられる。今後、患者・家族との双方向性を模索する予定である。

E. 結論

全国患者会連合大会の開催と全国患者会を対象とする詳細な実態調査、遺伝子診断法の確立、詳細な（エピ）遺伝子型－表現型解析、情報発信の基盤整備がなされた。この成果は、疑いなく、PWSの診断・治療指針の作成に結実する筈である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. Fukami M, Nagai T, Mochizuki H, Muroya K, Yamada G, Takitani K, Ogata T. Anorectal and urinary anomalies and aberrant retinoic acid metabolism in cytochrome P450 oxidoreductase deficiency. *Mol Genet Metab* 100 (3): 269–273, 2010. (IF = 2.897)
2. Matsubara K, Murakami N, Nagai T, Ogata T: Maternal age effect on the development of Prader-Willi syndrome resulting from upd(15)mat through meiosis 1 errors. *J Hum Genet* (submitted).
3. Ayabe T, Ishizuka B, Maruyama T, Uchida H, Yoshimura Y, Yoshida R, Fukami M, Nagai T, Ogata T. Association of primary ovarian insufficiency with a specific HLA haplotype (A*24:02-C*03:03-B*35:01) in Japanese patients. *Fertil Steril* (submitted).

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

通院頻度 1. 毎月 2. 年数回 3. その他（ ）
治療費用

9. PWS 児者の生活に関して

1. 生活の場 1. 自宅（家族と同居） 2. 施設・グループホーム
 3. その他（ ）

2. 日中活動の場

・乳幼児の方 1. 保育園 2. 幼稚園 3. その他（ ）

・小学生の方 1. 普通学級 2. 特別支援学級 3. 特別支援学校
 4. その他（ ）

・中学生の方 1. 普通学級 2. 特別支援学級 3. 特別支援学校
 4. その他（ ）

・高校生の方 1. 普通学級 2. 特別支援学級 3. 特別支援学校
 4. その他（ ）

・成人の方 1. 企業就労 2. 福祉的就労（作業所等）
 3. その他（ ）

10. PWS 患者を妊娠した時

1. 生殖補助医療を受けた 1. はい、 2. いいえ

2. 排卵誘発剤を使用した 1. はい、 2. いいえ

3. 生殖補助医療の方法 1. ICSI(卵子へ精子注入法) 2. IVF(いわゆる試験管ベビー)

4. 出生時の 体重.....gm 身長.....cm

5. 患児出生時の年令 母.....歳、父.....歳

6. 結婚後何年目の出産.....年

7. 両親の身長 母.....cm、父.....cm

その他、意見

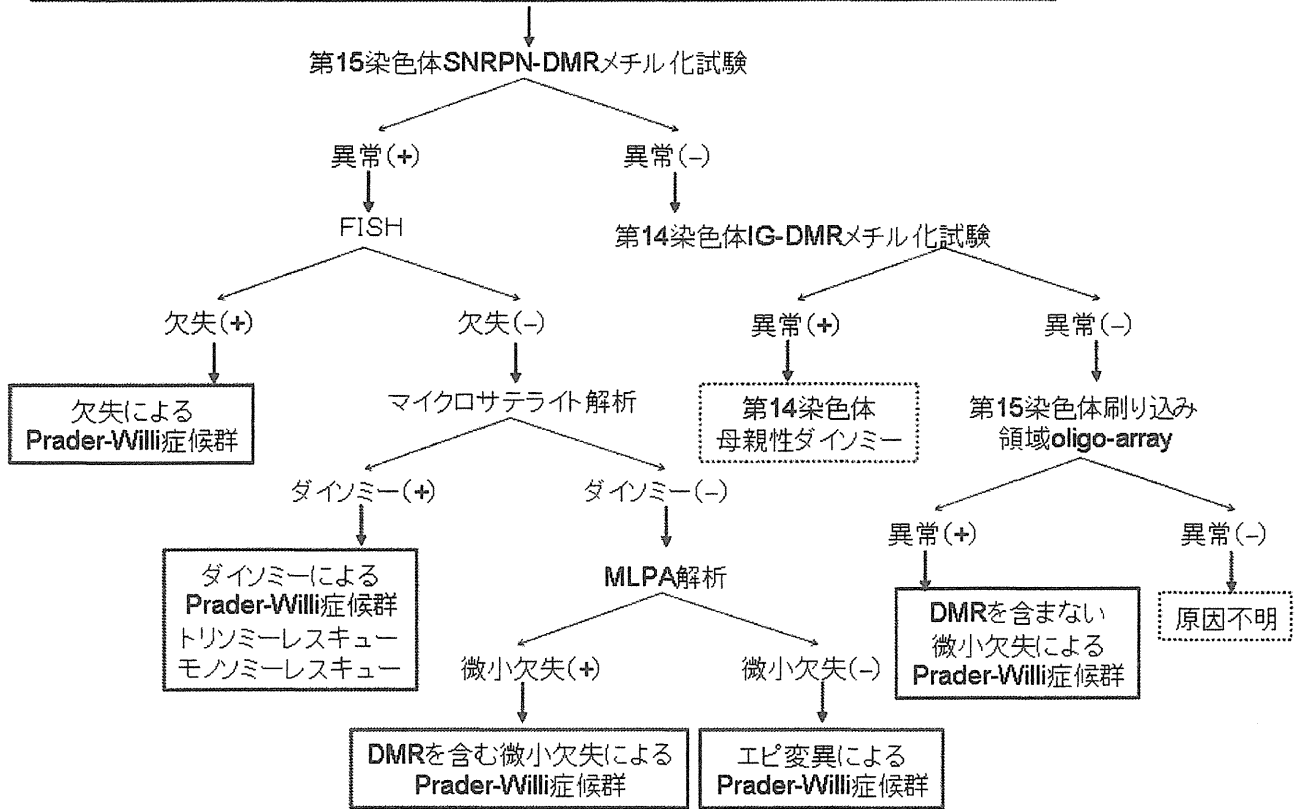
★現在成長ホルモン治療は、低身長でのみ認可されています。そのため、約半数の患者さんが成長ホルモン治療適応からはずれます。今後、体組成改善を含め PWS 児者全員が成長ホルモン治療を受けられることを希望されますか。

1. 希望する 2. 希望しない

アンケートへのご協力ありがとうございました。

遺伝学的検査アルゴリズム

臨床症状: 特徴的顔貌、小さい手足、成長障害、筋緊張低下、高度の肥満傾向およびその結果としての糖・脂質代謝異常、側彎症、呼吸不全、性腺機能低下、精神発達遅延



高齢出産は減数第一分裂の不分離に起因する母性片親性ダイソミーの発症リスクである Prader-Willi 症候群 138 例の分子遺伝学的解析

研究分担者 緒方勤

(独)国立成育医療研究センター研究所 分子内分泌研究部 部長

研究要旨

Prader-Willi 症候群 (PWS) の約 25%は、15 番染色体母性片親性ダイソミー(upd(15)mat)により発症する。この upd(15)mat を引き起こすメカニズムのひとつに trisomy rescue が知られており、trisomy rescue タイプの upd(15)mat は、減数第一分裂あるいは第二減数分裂時の不分離により生じた異数性を有する卵子が正常な精子と受精した後、父性由来の 15 番染色体が脱落することで生じる。そして、高齢出産が卵子における減数第一分裂不分離のリスクファクターであることから、減数第一分裂時の不分離を介する trisomy rescue タイプの upd(15)mat は、近年の高齢出産傾向を反映して、増加傾向にあると推察される。本研究では、PWS138 例の分子遺伝学的解析を通じ、高齢出産が第一減数分裂不分離後の trisomy rescue を介した 15 番染色体母性片親性ダイソミー発症のリスクファクターであることを明らかとした。この成果は、PWS 発症における交絡因子を明確にすると共に、生殖補助医療を受ける母親が通常高齢であることから、今後の生殖補助医療における PWS を含むインプリンティング疾患発症の評価において有用と考えられる。

共同研究者

松原圭子（国立成育医療研究センター）

村上 信行（獨協大学越谷病院）

A. 研究目的

Prader-Willi 症候群 (PWS) は、約 15,000 人に 1 人の頻度で発症する先天疾患であり、成長障害、筋緊張低下、精神運動発達遅滞、過食・肥満などを特徴とする。PWS は、インプリンティング疾患の代表であり、染色体 15q11-13 のインプリンティング領域の異常により発症する。現在、患者の約 70%が父由来インプリンティング領域の欠失 (deletion type) を、約 25%が 15 番染色体母性片親性ダイソミー (upd(15)mat) を、約 5%がこの領域のインプリント調節機構などの異常を有することが知られている。ここで upd(15)mat とは、一对の染色体を共に母親から受け継ぐ状態を指し、Trisomy rescue (TR)、Monosomy rescue (MR)、Gamete complementation (GC)、Post-zygotic mitotic error (PE) により発症する。さらに、TR/GC は、減数第一分裂の不分離 (TR/GC[M1]) と減数第二分裂の不分離 (TR/GC[M2]) に起因するものに分類され、このうち、TR/GC[M1]は、母親の高年齢が減数第一分裂時における不分離のリスクファクターとなることから、近年の高齢出産傾向を反映して、増加傾向にあると推察される。本年度は、これを検討した。

B. 研究方法

- 対象：正常核型かつ SNRPN-DMR (differentially methylated region ; メチル化可変領域) の過剰メチル化を有する PWS 患者 138 例である。SNRPN-DMR は、15q11-13 のインプリンティング領域における母由来染色体のイ

ンプリンティングセンターとして機能する領域であり、父由来のとき非メチル化状態で母由来のときメチル化状態で存在する。したがって、SNRPN-DMR の過剰メチル化状態は、機能する父由来インプリンティング遺伝子が存在しないことを意味する。

- 分子遺伝学的解析：FISH、マイクロサテライト解析、MLPA 法により発症原因を同定した。Upd(15)mat については、第 15 染色体動原体周辺のマイクロサテライト座位がヘテロで存在するとき TR/GC[M1]、第 15 染色体動原体周辺のマイクロサテライト座位がホモで存在し中部・遠位部の座位がヘテロで存在するとき TR/GC[M2]、すべての座位がホモで存在するとき MR/PE と分類した。なお、TR と GC、および、MR と PE の正確な鑑別は不可能であるが、GC は実際にはほとんど存在しないこと、PE は親因子に無関係であることを付記する。

(倫理面への配慮)

本研究の遂行にあたっては、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針を遵守し、検体の収集を含めた研究計画については、国立成育医療センター、および各検体の収集施設において予め倫理委員会の承認を得ている。検体は、書面によるインフォームド・コンセントを取得後に収集している。

C. 研究結果

- 発症原因：138 例中、欠失が 99 例、TR/GC[M1] が 19 例、TR/GC[M2] が 9 例、MR/PE が 3 例、エピ変異が 2 例において同定された。6 例では FISH のみ行い、欠失は認められなかった (non-deletion) (図 1)。

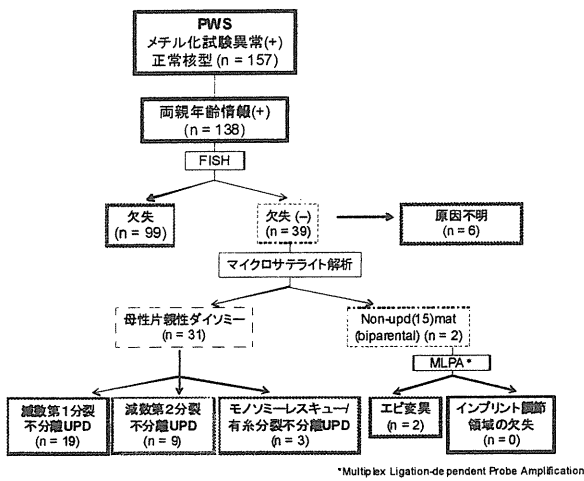


図1. 日本人 PWS 患者の発症原因。

- PWS 患者の両親年齢：母親の出産年齢は、TR/GC[M1] 群で、欠失患者群に比し、有意に上昇していた ($P=1.0 \times 10^{-7}$) (図2、表1)。父親の年齢も、同様の傾向を認めた ($P=0.00023$)。また、母親の年齢が上昇するにつれ、欠失患者の頻度が減少し、TR/GC[M1]群の頻度が上昇していた。

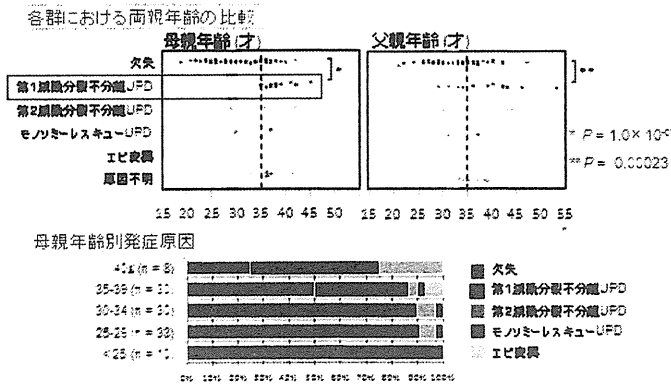


図2. 発症原因別の両親年齢分布。

表1 各発症原因の両親年齢

	Deletion	TR/GC [M1]	TR/GC [M2]	MR/P E	Epi-mutation	Non-Deletion	All patients	一般集団
母親年齢	30	37	31	30	38.5	36	32	27.5-30.9
全体	19-42	35-45	29-42	29-37	38-39	30-48	19-48	
2002年以前	29	37	32	29	-	36	30*	
2003年以降	32.5	38.5	35.5	33.5	38.5	-	35*	
父親年齢	32.5	40	35.5	31	41.5	36	33	30.6-33.0
全体	21-47	29-53	28-44	28-37	38-45	33-39	21-53	
2002年以前	21-47	33-43	28-44	-	-	33-39	21-47	
2003年以降	22-40	29-53	30-41	31-37	38-45	-	22-53	

* $P = 0.00017$

- 発症原因の相対的頻度：本邦では、2003年に、20歳代と30歳代の母親の数が逆転しており、高齢出産傾向がより顕著となった(図3)。これに基づき、2003年前後において発症原因の相対的頻度を比較した。欠失とTR/GC[M1]群の相対的頻度は、2002年以前(欠失79.3%、TR/GC[M1]5.7%)と2003年以降(欠失58.8%、TR/GC[M1]27.5%)の間で有意に変化していた ($P=0.00052$)。2002年以前出生群に non-deletion 症例6例が含まれるが、これらがすべてTR/GC[M1]であると仮定した場合にも、2003年前後においてTR/GC[M1]の頻度は、欠失群に比し有意に増加していた ($P=0.016$)。

各群の相対的頻度の年代間比較

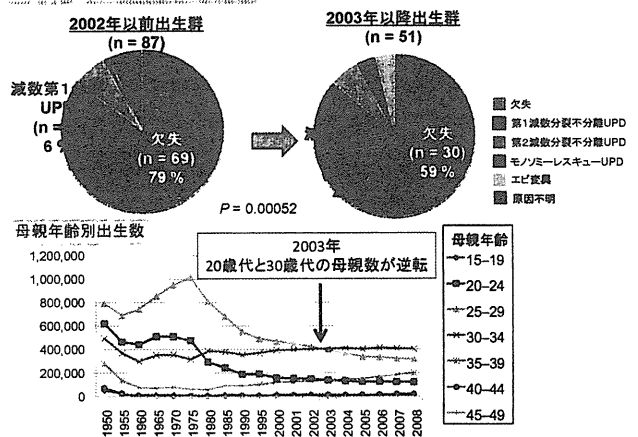


図3. 2003年前後の発症原因の相対頻度と母親年齢別出生数。

D. 考察

本研究により、PWS 患者 138 名中、15 番染色体 q11-13 領域の父性由来欠失が 99 名に、15 番染色体母性片親性ダイソミーが 31 名に (TR/GC[M1]19 名、TR/GC[M2]9 名、MR/PE3 名)、エピ変異が 2 名で認められた。6 名では、FISH 解析により欠失の存在は否定されたものの、マイクロサテライト解析以降の解析は未施行であるため非欠失群と分類されたが、既存の報告よりこの多くは TR/GC[M1]であることが推測される。これらの結果は、欧米人と日本人で、PWS の発症原因の比率に違いがないことを示す。

本研究結果は、高齢出産が TR/GC[M1] type upd(15)mat 発症のリスクファクターである可能性を示すものである。出産年齢は、TR/GC[M1]において欠失群と比較し有意に高年齢であり、2003 年以降に認められた TR/GC[M1]の相対的頻度の有意な増加は、母体の高齢化の影響を強く受けている現象であると推測される。

高齢出産以外に、発症原因の相対的比率の変化を及ぼしうる要因として、父性因子と環境因子を考慮する必要がある。父性因子としては、父親年齢の上昇に伴い、染色体の微小欠失や数的異常が生じる可能性が示

唆されており、父親の高年齢が、欠失、あるいは gamete complementation や monosomy rescue を介した upd(15)mat による PWS の発症リスクとなる可能性がある。しかし、父親年齢が上昇した 2003 年以降で、欠失群や MR/PE 群の相対的頻度は増加していなかった。また、gamete complementation の過程において、0 染色体性の精子と 2 倍体の卵子が同時に発生するのは非常にまれであると推測され、TR/GC[M1]群で gamete complementation によるものの頻度は低いと考えられる。環境因子としては、母体の加齢に伴い、環境化学物質への暴露期間が長くなることで、卵子の減数分裂の異常が起こりやすくなる可能性が示唆されている。しかし、母体の環境物質への暴露量増加のみで TR/GC[M1]の相対的増加を説明することは難しいと考えられる。また、化学物質の暴露を受けた父親の頻度は、コントロール集団に比し、PWS 患者集団で高いという報告が複数存在するが、父親の化学物質への暴露が、特定の PWS 発症原因に強く関与するという報告はない。これらのことから、母親の高齢出産以外の因子が、2003 年前後での発症原因の相対的頻度の変化に与える影響は、あまり大きくないと推察される。

本研究結果の解釈にあたっては、upd(15)mat は、減数第一分裂時の不分離のみならず、姉妹染色分体の早期分裂によっても発症しうる点を考慮する必要がある。姉妹染色分体の早期分裂は、減数分裂時の不分離と同様に、TR または GC における 2 倍体の卵子形成の原因であり、女性の高齢化がそのリスクファクターであると考えられている。姉妹染色分体の早期分裂により形成された 2 倍体の卵子は、ヘテロダイソミー/アイソダイソミーが様々なパターンで混在している可能性がある。そして、本研究で用いたマイクロサテライト解析では、upd(15)mat の原因が減数分裂の不分離と姉妹染色分体の早期分離を区別することは不可能である。したがって、TR/GC[M1]に分類された患者には、卵子の減数第一分裂の不分離と姉妹染色体早期分離により発症したものが混在していると考えられる。しかし、いずれの機序も母親の高年齢がその発症に関係しているため、TR/GC[M1]に分類された患者が全て減数第一分裂の不分離、または姉妹染色分体早期分裂のいずれかにより発症したと仮定しても、母親の年齢はこの群の発症に重要な役割を果たしているといえる。

本研究の成果は、現在進行中の PWS 発症における生殖補助医療の影響を評価する上で重要なデータである。すなわち、生殖補助医療は通常高齢のカップルを対象としているため、本研究で判明したように、年齢という交絡因子を勘案する必要がある。しかし、現在までに、このような交絡因子を勘案して行われた生殖補助医療のリスク評価はなされておらず、これを来年度、まとめて報告したい。

E. 結論

本研究成果は、高齢出産が第一減数分裂不分離後の TR を介した 15 番染色体母性片親性ダイソミー発症

のリスクファクターであることを示すものである。この成果は、PWS 発症における交絡因子を明確にすると共に、生殖補助医療を受ける母親が通常高齢であることから、今後の生殖補助医療における PWS を含むインプリンティング疾患発症の評価において有用と考えられる。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Matsubara K, Murakami N, Nagai T, Ogata T*. Maternal age effect on the development of Prader-Willi syndrome resulting from upd(15)mat through meiosis 1 errors. *Hum Reprod* (submitted).
2. Kagami M, O'Sullivan MJ, Green AJ, Watabe Y, Arisaka O, Masawa N, Matsuoka K, Fukami M, Matsubara K, Kato F, Ferguson-Smith AC, Ogata T*. The IG-DMR and the *MEG3* DMR at human chromosome 14q32.2: hierarchical interaction and distinct functional properties as imprinting control centers. *PLoS Genet* 6 (6): e1000992, 2010. (IF = 9.532)
3. Yamazawa K, Nakabayashi K, Kagami M, Sato T, Saitoh S, Horikawa R, Hizuka N, Ogata T*. Parthenogenetic chimaerism/mosaicism with a Silver-Russell Syndrome-like Phenotype. *J Med Genet* 47 (11): 782-785, 2010.
4. Suzumori N*, Ogata T, Mizutani E, Hattori Y, Matsubara K, Kagami M, Suguhara-Ogasawara M. Prenatal diagnosis of paternal uniparental disomy 14: delineation of further patient. *Am J Med Genet A* 152A (12): 3189-3192, 2010.
5. Yamazawa K, Nakabayashi K, Matsuoka K, Matsubara K, Hata K, Horikawa R, Ogata T*: Androgenetic/biparental mosaicism in a girl with Beckwith-Wiedemann syndrome-like and upd(14)pat-like phenotypes. *J Hum Genet* 56 (1): 91-93, 2011.
6. Yamazawa K, Ogata T, Ferguson-Smith AC*: Uniparental disomy and human disease: an overview. *Am J Med Genet C* (Seminars in Medical Genetics) 154C (3): 329-334, 2010.

2. 学会発表

1. 第 33 回小児遺伝学会（仙台）「女性晩婚化に伴うプラダー・ウィリー症候群の発症病因の変化—片親性ダイソミーの増加—」松原圭子、坂爪悟、城戸康宏、緒方勤、永井敏郎
2. 第 4 回日本エピジェネティクス研究会（鳥取）2010 「日本女性の出産年齢上昇に伴う Prader-Willi 症候群の発症病因の変化」松原圭子、

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

- 佐藤智子、鏡雅代、永井敏郎、緒方勤
3. 第 14 回小児分子内分泌研究会（北海道）、2010
「高齢出産は trisomy rescue に起因する母性片親性ダイソミーの発症リスクである：
Prader-Willi 症候群 154 例の分子遺伝学的解析」
松原圭子、佐藤智子、鏡雅代、永井敏郎、緒方勤
 4. 第 44 回小児内分泌学会（大阪） 2010 「高齢出産は trisomy rescue に起因する母性片親性ダイソミーの発症リスクである：Prader-Willi 症候群 154 例の分子遺伝学的解析」松原圭子、佐藤智子、鏡雅代、永井敏郎、緒方勤
 5. 第 55 回人類遺伝学会（大宮） 2010 「高齢出産は trisomy rescue に起因する母性片親性ダイソミーの発症リスクである：Prader-Willi 症候群 154 例の分子遺伝学的解析」松原圭子、佐藤智子、鏡雅代、永井敏郎、緒方勤
 6. 第 16 回生殖内分泌学会（大阪） 2010 「高齢出産は trisomy rescue に起因する母性片親性ダイソミーの発症リスクである：Prader-Willi 症候群 117 例の分子遺伝学的解析」松原圭子、村上信行、佐藤智子、鏡雅代、永井敏郎、緒方勤
 7. 7th International PWS Conference (Taipei) 2010“MATERNAL AGE EFFECTS ON THE CHANGING PROPORTION OF GENETIC CAUSES OF PRADER-WILLI SYNDROME IN JAPAN”. Keiko Matsubara, Yuki Kozu, , Satoru Sakazume、Nobuyuki Murakami, Tsutomu Ogata, Toshiro Nagai
 8. 14th International Congress of Endocrinology, (Tokyo) 2010 “MATERNAL AGE EFFECTS ON THE CHANGING PROPORTION OF GENETIC CAUSES OF PRADER-WILLI SYNDROME IN JAPAN”. Keiko Matsubara, Yuki Kozu, Kazuo Obata, Nobuyuki Murakami, Shinji Saito, Tsutomu Ogata, Toshiro Nagai,
 9. Annual meeting of American society of human genetics (Washington D.C.) 2010“Advanced maternal age increases the UPD proportion of PWS.”Nobuyuki Murakami, Keiko Matsubara, Kazuo Obata, Satoru Sakazume、Yasuhiro Kido, Tsutomu Ogata, Toshiro Nagai
 10. International Symposium on epigenome network, development and reprogramming of germ cells (Fukuoka) 2010“Maternal age effect on the development of Prader-Willi syndrome resulting from upd(15)mat through meiosis 1 errors.”Keiko Matsubara, Tomoko Sato, Masayo Kagami, Toshiro Nagai and Tsutomu Ogata

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし

成長ホルモン治療効果および性腺機能不全における治療効果の判定

研究分担者 堀川 玲子

(独)国立成育医療研究センター 内分泌・代謝科 医長

研究要旨

Prader-Willi 症候群(PWS)の臨床的特徴の1つに内分泌学的異常が挙げられる。特に、成長ホルモン分泌低下の可能性と成長ホルモン治療の有用性ならびに性腺機能低下は広く知られている。本年度、第1に、PWSの成長ホルモン分泌能について欠失群(n=63)と、UPD(n=22)について比較検討を行なった。その結果、UPD群でインスリン刺激後のGH頂値が低値であり、またUPD群でインスリン刺激後およびアルギニン刺激後ともにGH分泌不全基準(<6 ng/ml)を満たすものの割合が多いことが判明した。GH治療の反応性は、欠失とUPD全体では同等であったが、GHDの基準を満たす群では、UPD群の方がGH使用開始1年後の身長伸びは良かった。第2に、PWSにおいて必発である性腺機能不全に関して、男性PWS患者に対するテストステロン補充の効果と有害事象について検討した。検討項目は、BMI(body mass index)、%Fat、BMD(bone mineral density)、筋肉量を測定した。他に、臨床症状は、身体的二次性徴の発現、精神的効用について検討した。BMDと筋肉量は有意差をもて改善した。精神的効果は本人のQOLを改善した。有害事象の発現はなく、性ホルモン治療はPWS成人患者に積極的に行うべき治療法と結論づけられた。

共同研究者

松原圭子(国立成育医療研究センター研究所)

分子内分泌研究部)

大戸佑二、城戸康宏、神津享(獨協越谷病院小児科)

A. 研究目的

Prader-Willi 症候群(PWS)の臨床的特徴の1つに内分泌学的異常が挙げられる。特に、成長ホルモン分泌低下の可能性と成長ホルモン治療の有用性、ならびに性腺機能低下は広く知られている。

本年度は、PWSの診断に至っている患児においてGH治療開始前に行なった各項目(出生身長、体重、GH開始年齢、開始時のBMI・身長・IGF-1・IGFBP-3)またGH分泌負荷試験(インスリン刺激試験、アルギニン刺激試験)の結果について検討を行なった。

また、性腺機能不全については、二次性徴発来不全、筋肉量低下、骨密度低下などが必発となるため、性ホルモン補充療法は、極めて妥当性が高い。しかし、本症では、独特の性格障害、行動異常の存在が知られており、男性ホルモン補充が、攻撃性を含め患者の行動異常を増悪することが寓話的に言われ、そのため学問的根拠がないまま性ホルモン補充が実施されていないのが現状である。本年度では、第2にこの男性における性ホルモン補充のありがとうございました。問う性を検討した。

B. 研究方法

- 成長ホルモン分泌動態の検討: GH治療を開始するに至った85名について各項目(出生身長、体重、GH開始年齢、開始時のBMI・身長・IGF-1・IGFBP-3)またGH分泌負荷試験(インスリン刺激試験、アルギニン刺激試験)の結果について検討を行なった。身長と体格評価には日本人PWS男女別身長SDSとBMI(体重(kg)/身長(m)²)を用いた。GH治療に対する内分泌学的評価と

してはIGF-1(ng/ml)を用いた。また患者背景として出生体重、身長は母子手帳を基に同一担当医が家族から聴取した。統計学的検定にはPaired t-test, Student t-test, Welch t-testを用いた。

- 男性ホルモン補充に関する検討: 19名の患者を対象に(表1)、テストステロン補充(125mg~250mg)月一回補充し、補充前後でのBMI(body mass index)、%Fat、BMD(bone mineral density)、筋肉量を測定するとともに、他の身体的、精神的効用と有害事象について検討した。

対象19名

核型	全例	欠失型
開始時年齢	22.2歳	(16~47歳)
治療期間	4.6年	(0.7~8.5年)

(倫理面への配慮)

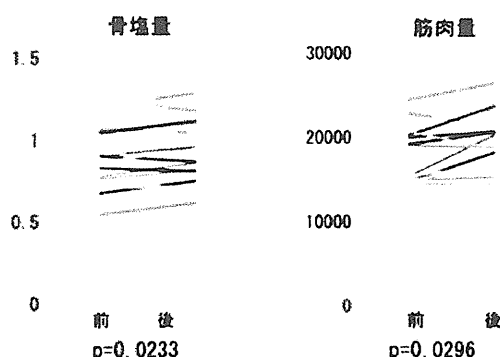
保護者患者に対して、本研究の目的、効果、有害事象の可能性について十分説明を行い、了解いただいた。又、対象患者の個人情報について特定不可のように十分配慮した。

C. 研究結果

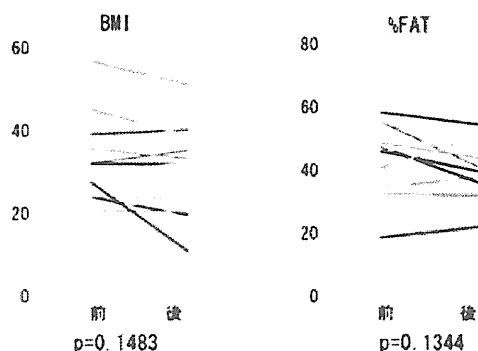
- 成長ホルモン分泌動態の検討: 患者背景として、性別は欠失群で男性35名、女性20名、UPD群で男性12名、女性9名であった。出生身長、GH開始年齢、開始時のBMI・身長・IGF-1・IGFBP-3に関しては有意差を認めなかったが、出生時身長のみUPD群で明らかに低く統計学的有意差を認

めた ($p=0.045$)。GH 分泌負荷試験の成績は、del 群、UPD 群でそれぞれインスリン刺激試験およびアルギニン刺激試験の数値を比較したところ、GH 分泌能はアルギニン刺激試験 del 群では 9.40 ± 6.8 、UPD 群では 6.32 ± 4.60 と明らかな有意差は認められなかったが ($p=0.092$)、インスリン刺激試験では del 群で 11.1 ± 8.6 、UPD 群で 3.60 ± 2.2 と有意差をもって UPD 群で低値であった。また UPD 群で、アルギニン刺激試験およびインスリン刺激試験ともに GH 分泌不全基準 ($<6\text{ng/ml}$) を満たす患者の割合が多かった ($p=0.0044$)。GH 治療の反応は、欠失群と UPD 群では、GH の身長に対する反応性の差は認められなかったが、成長ホルモン分泌不全の基準を満たす群では、UPD 群の方が GH 使用開始 1 年後の身長の伸びは良かった。

- 男性ホルモン補充に関する検討: 治療開始前後での比較では、骨密度、筋肉量共に有意差を持って改善した。



BMI と %Fat は、統計学上改善は見られなかった。しかし、本来なら肥満が増悪する疾患でありながら、少なからずの患者が BMI と %Fat の改善を示していることは、テストステロン治療の導入を否定するものではない。



テストステロンの身体的効果では、体毛の増加、色素増加、勃起機能獲得、射精の出現などについて

身体的効果

体毛の増加・色素沈着	19/19	100 %
勃起機能	8/19	42.1 %
射精の出現	3/19	15.8 %

て検討しているが、ほぼ満足いく結果である。これらは、患者の自信増加につながり、患者の日常生活での活動性が増加したと家族の発現がある。勃起機能や射精の出現に関しては、PWS 患者での性ホルモン治療の最終目標の設定場所の議論がある。従来、本症では妊孕性が望めないと言われていたが、これまで女性での出産が 5 例知られており、男性の妊孕性も今後認められる可能性もある。とりあえずは、PWS 患者にも性教育実施が必要と思われる。

精神的効果

問題行動・攻撃性の増悪	無し	0 %
自信・積極性の増加	7/19	36.8 %
パニック障害の改善	2/19	10.5 %

テストステロンの精神的効果では、問題行動・攻撃性増加はなく、自信・積極性増加、パニック障害の改善などが認められた。

D. 考察

- 成長ホルモン分泌動態の検討: PWS の多くの症例では低身長を伴い、その原因として 80% 近くで成長ホルモン分泌不全症の基準を満たすという報告もある。PWS の患児において GH 分泌能についての検討は多くされているが、欠失や UPD などの genetic subtypes での分泌能の違いを検討した小児例での報告は無い。Grugni らは、内分泌学的異常に関して遺伝子型の違いによる報告を成人例で行なっている。彼らの報告によると、出生時身長が UPD では欠失よりも小さく、GHRH 負荷試験、Argenin 負荷試験を成人の PWS で行った結果、GH 反応の平均ピークは UPD が

deletion に比較して明らかに低いものであった。

しかし遺伝子型の違いによる最終身長に関して言及したデータは無く、この論文では数が少なく最終身長と遺伝子型の関係を結論付けることはできずより規模の大きいスタディーが必要だと締めくくっている。我々が行なった小児例での検討においても同様の結果が得られた。まず、出生時身長に関しては UPD 群で小さかった。またインスリン刺激試験では有意差をもって UPD 群で低値であった。また UPD 群で、アルギニン刺激試験およびインスリン刺激試験ともに GH 分泌不全基準 (<6ng/ml) を満たす患者の割合が多かった。これらは Grugni らの結果と一致していた。

- 男性ホルモン補充に関する検討：PWS 患者への性ホルモン補充療法は、女性では反対意見は少なく補充療法が実施されているが、男性では学問的根拠のないまま、補充による攻撃性増加が危惧され積極的に実施されていない。そのため、PWS 男性患者では、筋力低下、骨粗鬆症、に加えて差別化での成長ホルモンの悩みに苦しんでいる。今回の検討では、骨密度改善、筋肉量増加など好ましい結果が得られた。身体的には、勃起機能、射精が見られた患者が見られ、今後補充療法の進展に伴い、妊孕性獲得まで望める可能性が出てきている。精神的には、攻撃性の増加はなく、パニックの回数が減少した。これらの結果は、PWS であら、男性ホルモン補充療法は、安全かつ有効な積極的に実施すべき治療法と思われた。

E. 結論

PWS の患児においては、その遺伝子型による違いにより成長ホルモン分泌能に差がみられ UPD 群で明らかに分泌能が低下していた。また、思春期以降の男性 PWS 患者への男性ホルモン補充療法は、安全かつ有効な治療法で、患者の QOL 改善に有効な治療法と思われる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし