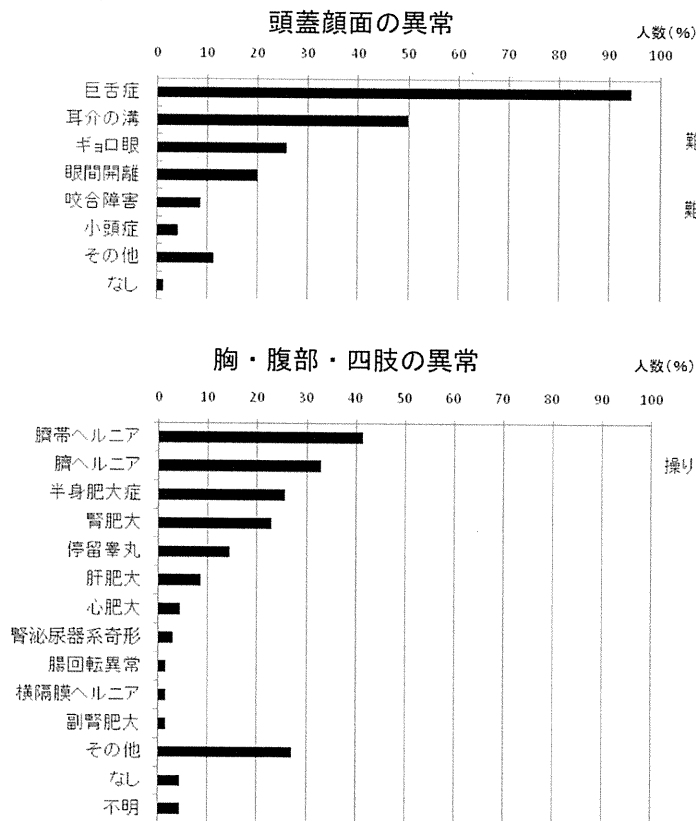
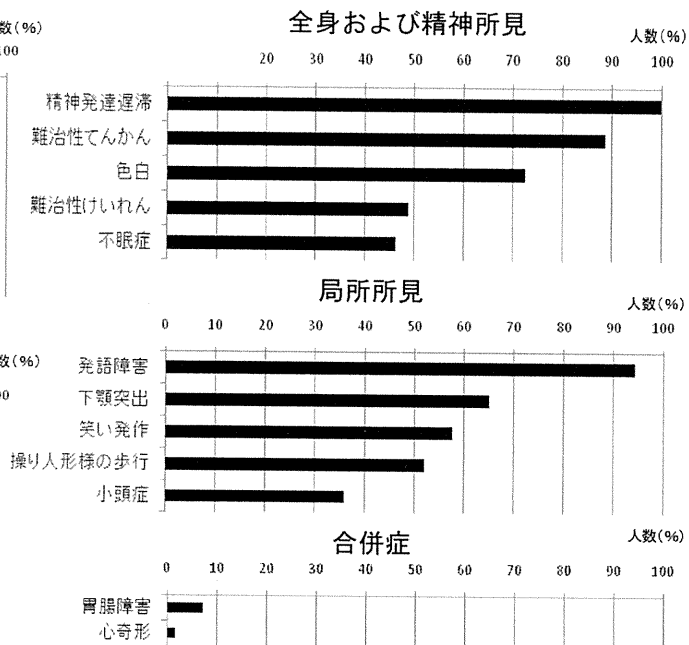


表 8 臨床症状

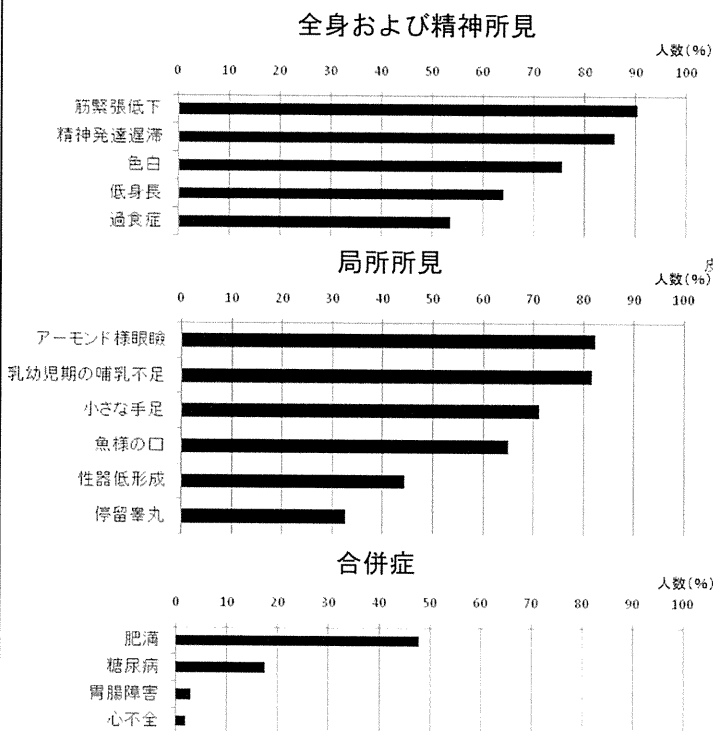
(A) BWS



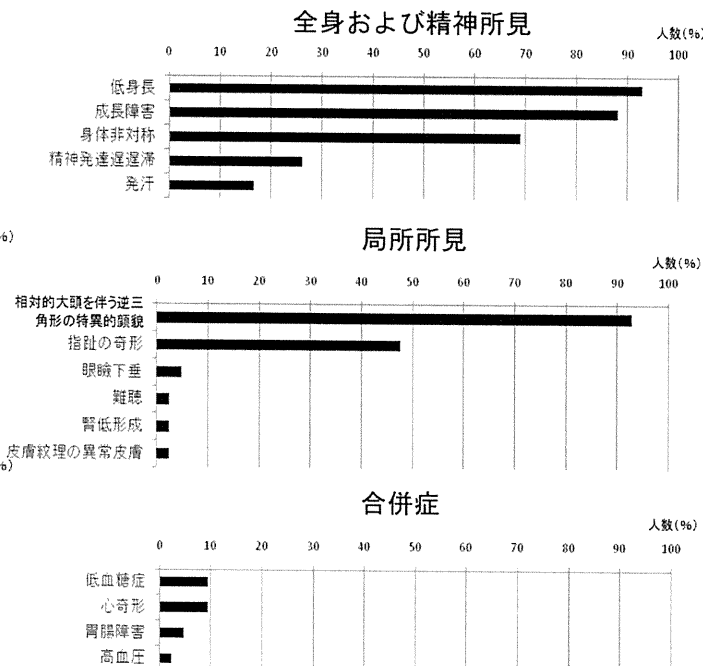
(B) AS



(C) PWS



(D) SRS



(E) TNDM

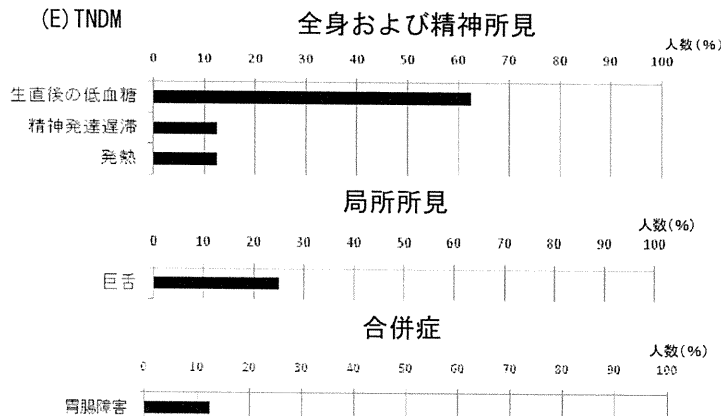


表 9 小児癌との関連

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(stage IV、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	抗痙攣薬	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

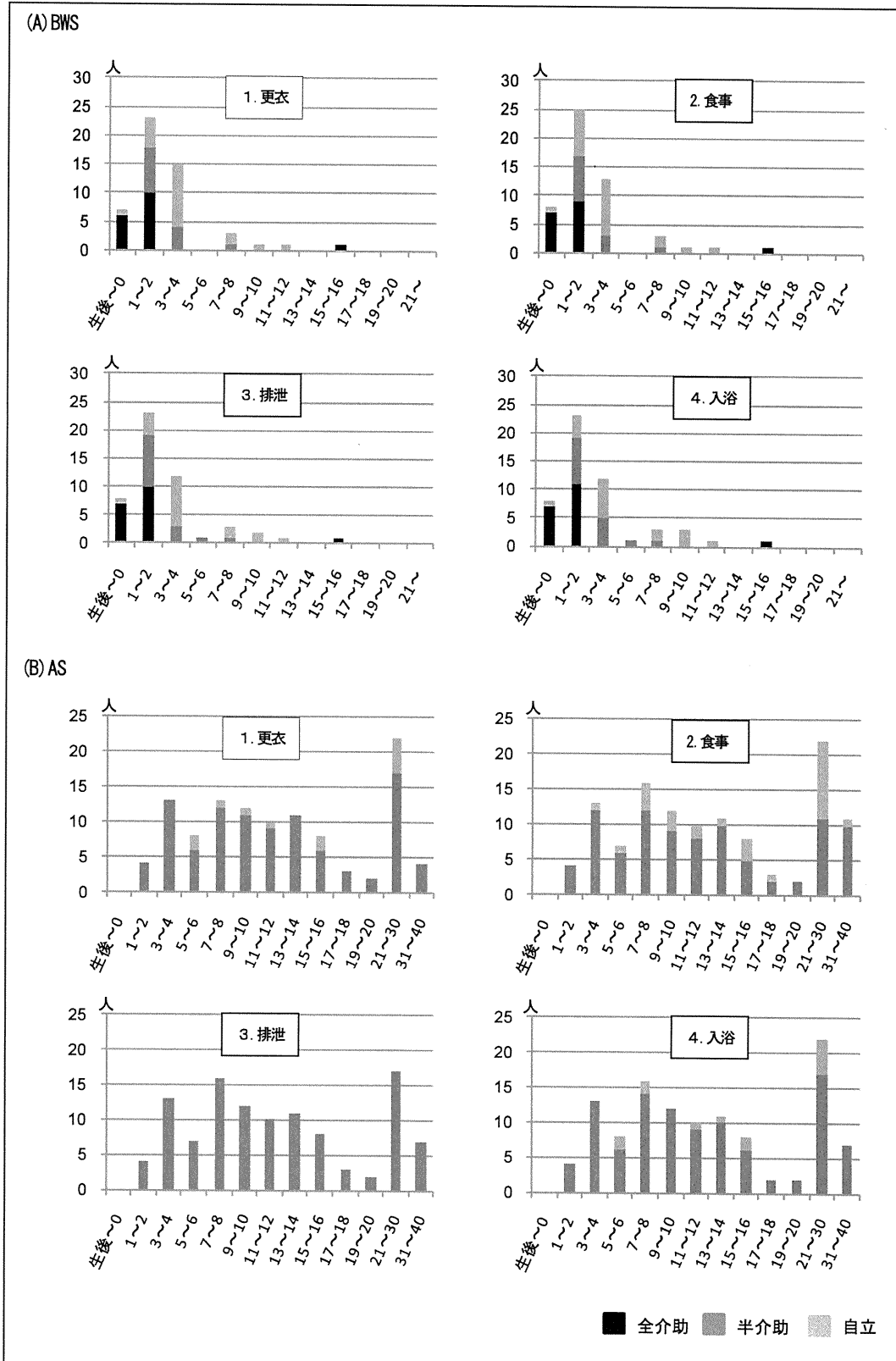
(A) BWS		(B) AS		(C) PWS	
項目	%	項目	%	項目	%
臍帯ヘルニア修復術	42.8	扁桃摘出術	3.3	精巣固定術	13.2
舌部分切除術	15.7	十二指腸空腸側々勾合術	2.4	扁桃摘出術	3.8
精巣固定術	8.6	鼠径ヘルニア修復術	0.8	心血管修復術	2.5
鼠径ヘルニア修復術	5.7	精巣固定術	0.8	鼠径ヘルニア修復術	1.5
気管切開術	5.7	胃ろう造設術	0.8	包茎	0.5
腫瘍切除術	4.3	股関節手術	0.8	内反足	0.5
腸回転異常修復術	2.8	その他	4.8	その他	4
人工肛門造設術	2.8				
脚延長術	1.4				
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	高圧洗腸整腹術	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		

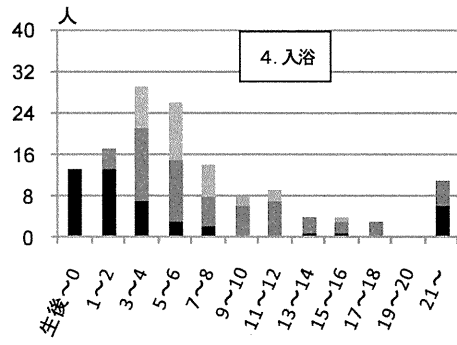
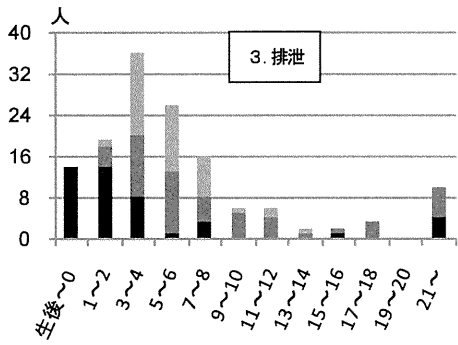
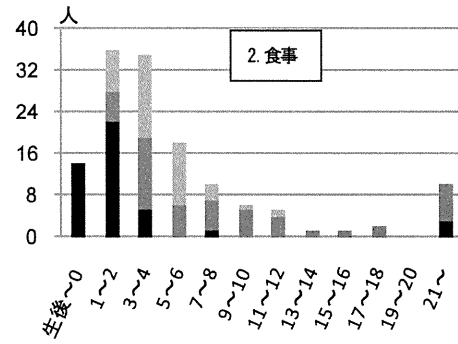
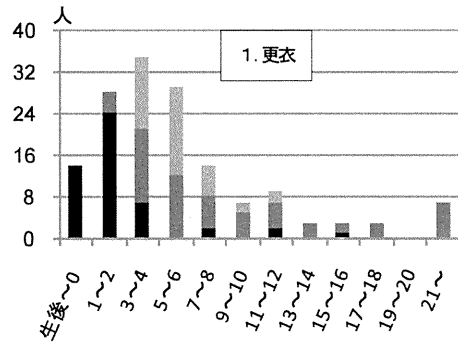
C. 受療状況

		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%)	-

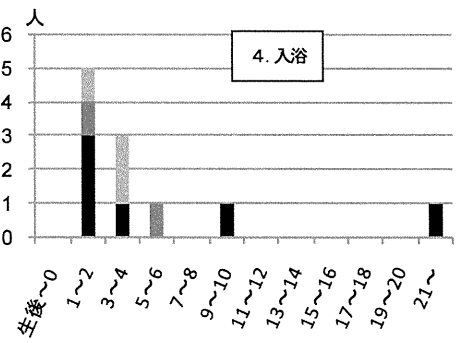
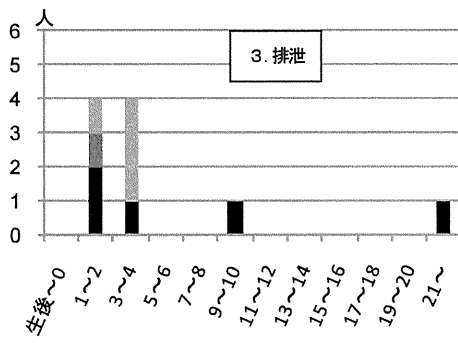
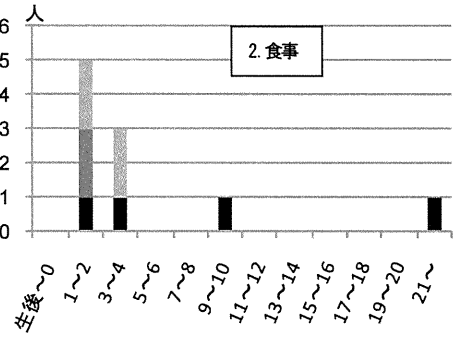
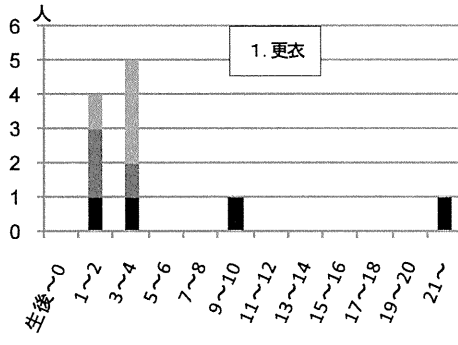
表 12-1 現在の年齢別日常動作



(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

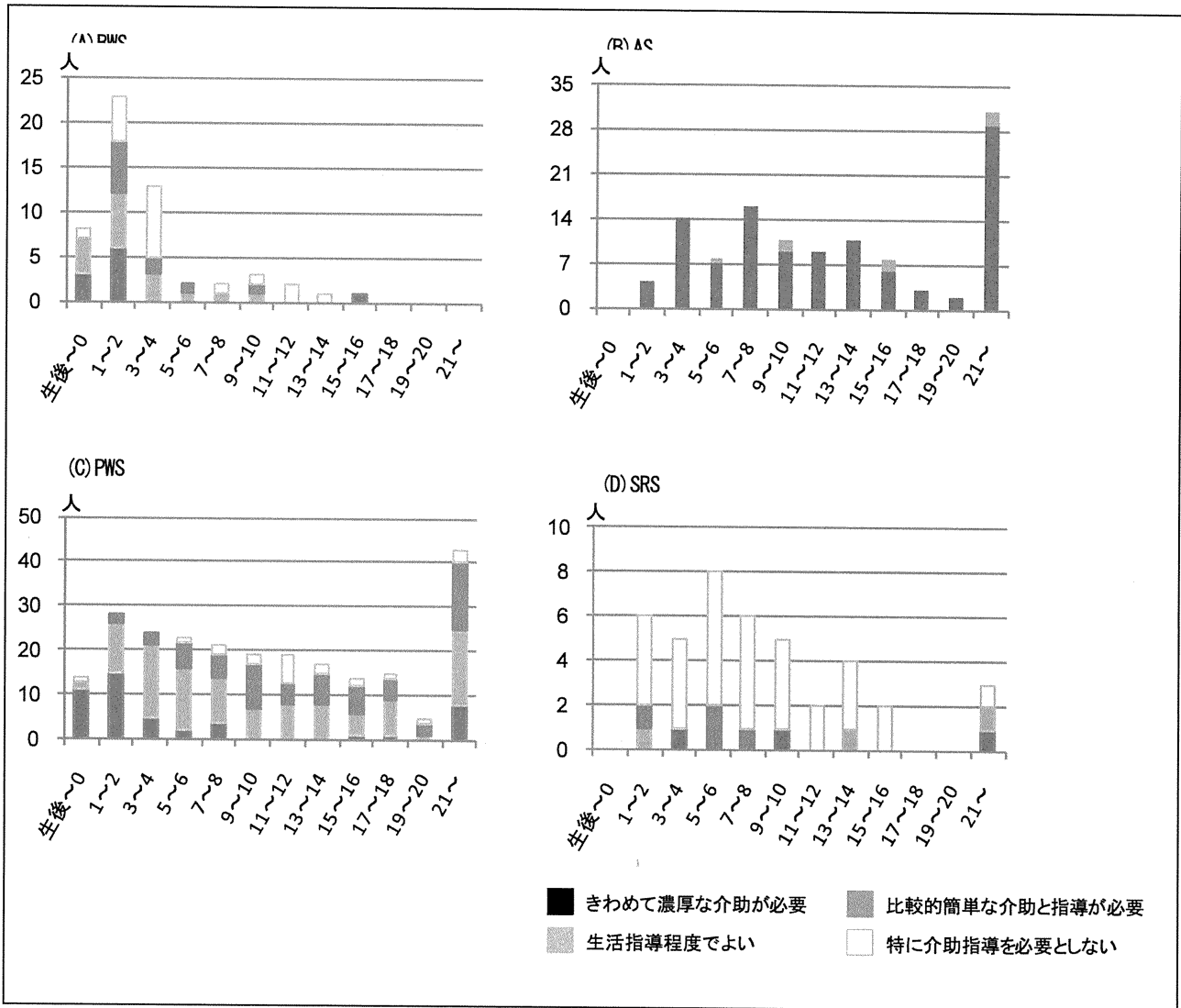


表13 インプリント異常症の全インプリント領域のメチル化異常のまとめ

(1) ART治療後に発症した症例						
症例	ART	メチル化異常				
SRS-1	IVF-ET	H19 partial-LOM (モザイク型)				
SRS-2	IVF-ET	H19 partial-LOM (モザイク型)	PEG10 GOM (モザイク型)	GRB10 GOM (モザイク型)	ZNF597 LOM	
SRS-3	IVF-ET	H19 partial-LOM (モザイク型) PEG1 partial-GOM (モザイク型)				
SRS-4	IVF-ET	H19 LOM (モザイク型) GRB10 GOM (モザイク型)				
SRS-5	IVF-ET	H19 partial-LOM (モザイク型) INPP5F GOM (モザイク型)				
BWS-1	ICSI	LIT1 LOM (モザイク型)	ZDBF2 GOM (モザイク型)	PEG1 GOM (モザイク型)	NESPAS partial-LOM (モザイク型)	
(2) 自然に発症した症例						
SRS-6	-	H19 LOM (モザイク型)				
SRS-7	-	H19 LOM (モザイク型)	ZNF597 partial-GOM (モザイク型) ZNF331 partial-LOM (モザイク型)			
SRS-8	-	H19 partial-LOM (モザイク型)				
SRS-9	-	H19 partial-LOM (モザイク型)				
SRS-10	-	H19 LOM (モザイク型)				
SRS-11	-	H19 partial-LOM (モザイク型) PEG1 GOM (モザイク型)				
SRS-12	-	H19 LOM (モザイク型)				
SRS-13	-	H19 partial-LOM (モザイク型) FAM50B LOM (モザイク型)				
SRS-14	-	H19 partial-LOM (モザイク型)				
SRS-15	-	H19 partial-LOM (モザイク型)				
BWS-2	-	LIT1 LOM				
BWS-3	-	LIT1 LOM				
BWS-4	-	LIT1 LOM (モザイク型)				
BWS-5	-	LIT1 LOM				
BWS-6	-	LIT1 LOM (モザイク型)	ZDBF2 GOM (モザイク型)	ZNF331 partial-LOM (モザイク型)		
BWS-7	-	LIT1 LOM				

表14 ART と非 ART 出生児の臨床症状の相違点

BWS																
	耳介の溝	眼間開離		巨舌症		ギョロ眼		咬合障害		臍ヘルニア		半身肥大症		停留嚔丸		
全体	48/89	53.9	19/89	21.3	81/89	91	24/89	27.0	7/89	7.9	67/89	75.3	22/89	24.7	12/89	13.5
非ART	44/89	49.4	18/89	20.2	74/89	83.1	21/89	23.6	7/89	7.9	61/89	68.5	20/89	22.5	11/89	12.4
ART	4/7	57.1	1/7	14.3	7/7	100	3/7	42.9	0/7	0.0	6/7	85.7	2/7	28.6	1/7	14.3
腎腫大		肝腫大														
全体	20/89	22.5	8/89	9.0												
非ART	18/89	20.2	7/89	7.9												
ART	2/7	28.6	1/7	14.3												
AS																
	精神発達遅滞	難治性てんかん	色白		不眠症		小頭症		発語障害		下顎突出		操り人形様の歩行			
全体	133/146	91	69/146	47.2	101/146	69.1	65/146	44.5	54/146	36.9	129/146	88.3	91/146	62.3	71/146	48.6
非ART	133/146	91	68/146	46.5	101/146	69.1	64/146	43.8	53/146	36.3	127/146	86.9	89/146	60.9	69/146	47.2
ART	0/2	0	1/2	50.0	0/2	0	1/2	50.0	1/2	50.0	2/2	100.0	2/2	100.0	2/2	100.0
PWS																
	筋緊張低下	過食症		色白		精神発達遅滞		低身長		性器低形成		哺乳不良				
全体	259/297	87.2	155/297	52.1	215/297	72.3	249/297	84.0	186/297	62.6	125/297	42	236/297	79.4		
非ART	256/297	86.1	153/297	51.5	211/297	71.0	245/297	82.0	183/297	61.6	124/297	41.7	232/297	78.1		
ART	3/7	42.9	2/7	28.6	4/7	57.1	4/7	57.1	3/7	42.9	1/7	14.3	4/7	57.1		
停留嚔丸		小さな手足		特異な顔貌		魚様の三角の口										
全体	100/297	33.6	207/297	69.6	238/297	80.1	192/297	64.4								
非ART	99/297	33.3	204/297	68.6	234/297	78.7	188/297	63.2								
ART	1/7	14.3	3/7	42.9	4/7	57.1	4/7	57.1								
SRS																
	身体非対称	成長障害		発汗		低身長		精神発達遅滞		指の奇形		相対的大頭を伴う逆三角形の特異的顔貌				
全体	37/54	68.5	53/54	98.1	11/54	20.3	54/54	100	17/54	31.4	29/54	53.7	54/54	100		
非ART	30/54	55.5	49/54	90.7	10/54	18.5	50/54	92.5	17/54	31.4	26/54	48.1	51/54	94.4		
ART	7/7	100	4/7	57.1	1/7	14.3	4/7	57.1	0/7	0.0	3/7	42.9	4/7	57.1		

(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 患者が確認され、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 患者はみつけられなかった。
(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女性患儿：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 (女児) が SRS と診断した。患儿と兄弟、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、患儿は 31 ケ所の cytosine のうち 8 ケ所、父親の 31 ケ所の cytosine のうち 4 ケ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)	<p>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。</p> <p>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。</p>
(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。