

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）  
総合研究報告書

Prader-Willi 症候群と Angelman 症候群との  
診断基準と健康チェックの手引き作成に関する研究

研究分担者 齋藤伸治  
名古屋市立大学大学院医学研究科新生児・小児医学分野・教授

**研究要旨**

Prader-Willi 症候群（PWS）と Angelman 症候群（AS）とはゲノム刷り込み現象に関連し、中枢神経症状を主体とする疾患である。いずれも遺伝学的診断によりそれぞれ98%、90%の診断が可能である。しかし、適切に遺伝学的診断を実施するためには、臨床的な診断基準が必要である。さらに、遺伝学的診断法の導入により、早期診断が可能になったため、見通しをもった健康管理を示すことが望まれる。本研究では、欧米で用いられている診断基準をもとに本邦におけるPWSとASとの診断基準（案）を作成した。さらに、それぞれの健康チェックの手引きおよび年齢別診療の手引きの作成を行った。これらの作成により、PWSおよびASの診療の標準化と均てん化を目指した。今後の研究において、本邦におけるこれらの診断基準および健康チェックの手引きおよび年齢別診療の手引きの有用性の検討が課題である。

**A . 研究目的**

Prader-Willi 症候群（PWS）と Angelman 症候群（AS）とはゲノム刷り込み現象に関連する代表的な疾患である。ともに中枢神経症状を主要な症状とし、発達の遅れなどにより新生児期から乳児期に疑われる。発生頻度は両疾患ともに、出生15,000に1人と比較的頻度が高い。いずれも遺伝学的診断により確定診断が可能であり、PWSでは98%とほぼ全例の診断が可能である。ASでは90%が遺伝学的に確定診断が可能と考えられている。しかし、適切に遺伝学的診断を実施するためには、臨床的な診断基準が必要である。また、遺伝学的診断法の導入により、早期診断が可能となったため、長期的にわたる見通しをもった健康管理を行うことが重要である。そこで、本研究においては、欧米で用いられている診断基準をもとに本邦におけるPWSとASとの診断基準（案）の作成と、それぞれの疾患における健康チェックの手引きおよび疾患別診療の手引きの作成を目的とした。

**B . 研究方法**

診断基準（案）の作成においては、欧米で広く使用されている診断基準を参考にした。具体的には、PWSではGunay-Augun et al. Pediatrics 2001;108:e92のDNA診断の適応基準を参考にした。ASではWilliams et al. Am J Med Genet 2006;140A:413-418.を参考にした。PWSは原則として遺伝学的に診断が可能な疾患であるので、遺伝学的診断の適応基準をもって、診断基準（案）とした。

健康チェックの手引き作成にあたっては、Cassidy and Allanson. Management of Genetic Syndrome. 第3版およびWilson and Cooley. Preventive Management of Children with Congenital Anomalies and Syndromes. Cambridge University Press, 2000を参考にした。

**C . 研究結果**

1) PWS 診断基準（案）

診断時年齢	DNA 診断の適応基準
出生～2 歳	1. 哺乳障害を伴う筋緊張低下
2～6 歳	1. 哺乳障害の既往と筋緊張低下 2. 全般的な発達遅延
6～12 歳	1. 筋緊張低下と哺乳障害の既往 （筋緊張低下はしばしば持続） 2. 全般的な発達遅延 3. 過食（食欲亢進、食べ物への異常なこだわり）と中心性肥満 （適切な管理がなされない場合）
13 歳～成人	1. 知的障害、通常は軽度精神遅滞 2. 過食（食欲亢進、食べ物への異常なこだわり）と中心性肥満 （適切な管理がなされない場合） 3. 視床下部性腺機能低下、そして / もしくは、典型的な行動の問題（易怒性や強迫症状など）

## 2) AS 診断基準 (案)

### A. 常に存在 (100%)

- ・ 発達遅滞、重度
- ・ 運動もしくはバランスの障害、通常は失調性歩行、もしくは四肢の振戦運動、時に短い急速な動きや鈍い運動
- ・ 特徴的な行動、容易に引き起こされる笑い、易興奮制、上肢の常動運動
- ・ 言語遅滞、有意語はほとんど存在しない、表出性言語は言語理解や非言語性コミュニケーションより劣る。

### B. しばしば存在 (80%)

- ・ 頭囲の成長障害、一般的には2歳までに-2SD以下となる。小頭症は15q11-q13欠失例に多い。
- ・ てんかん発作、一般的に3歳未満で発症する。てんかん発作の程度は年齢とともに減少するが、生涯持続する。
- ・ 脳波異常、特徴的なパターンを示す。脳波異常は2歳前から出現し、臨床的な発作に先行し、時に発作の有無と関連しない。

### C. 時に出現 (20-80%)

- ・ 平坦な後頭部
- ・ 後頭部の溝
- ・ 舌の突出
- ・ 舌の突出；哺乳/嚥下障害
- ・ 哺乳障害、乳児期の体幹の筋緊張低下
- ・ 下顎突出
- ・ 大きな口、歯間のすきま
- ・ 流涎
- ・ 口にもものを入れる動作
- ・ 斜視
- ・ 家族と比べて皮膚の低色素症、薄い色の髪の毛、薄い色の虹彩 (欠失型の患者のみ)
- ・ 下肢の腱反射亢進
- ・ 歩行時に上肢を拳上し屈曲する
- ・ 歩行時に足を開き、足首を外転する
- ・ 熱に感受性が高い
- ・ 睡眠障害、睡眠時間が短い
- ・ 水が好き、ある種の紙やプラスチックのような縮れた感触を好む。
- ・ 食行動の異常
- ・ 肥満 (年長児)
- ・ 側彎
- ・ 便秘

### 3) PWS の健康チェックの手引き 別紙添付 (表 1)

### 4) AS の健康チェックの手引き 別紙添付 (表 2)

### 5) PWS 年齢別診療の手引き (資料 2)

### 6) AS 年齢別診療の手引き (資料 2)

## D. 考察

PWSはほとんどの診断が遺伝学的に可能である。そのため、診断基準の役割は、いかに早期に適切な遺伝学的診断に結びつくかが重視されている。今回の検討では、2001年のGunay-Augunらの報告に基づき、診断基準(案)を作成した。この基準では、確実な診断である遺伝学的診断が遅滞なく実施されることを目的としているため、一般的な臨床診断基準よりは甘い基準である。たとえば、2歳までの基準は筋緊張低下のみとなっている。その意味で、PWSは遺伝学的診断が可能である以上、見逃してはいけない疾患として位置づけられる。実際、私たちがこれまでに遺伝学的診断を依頼された200名を超える患者においては、全例でこの基準を満たしていた。しかし、実際にPWSと遺伝学的に診断された例は半数程度に過ぎない。残りの患者の中に、PWS以外の染色体微細コピー数異常などが少なからず存在することを報告してきている。このように、今回の診断基準(案)を満たすなかには、PWS以外の患者が多く含まれることを理解することが重要である。

ASの診断基準として欧米において一般的に用いられているWilliamsの基準は、PWSと比較するとより一般的な臨床診断基準といえる。しかし、ASにおいても90%が遺伝学的に確定診断されるために、臨床のみの診断基準の意味は必ずしも高くない。PWS同様にどのような場合に遺伝学的診断を行うかの判断が重要である。そのため、欧米においても、臨床のみから確定診断するための診断基準の作成を行う方向性は示されていない。実際、Williamsの基準の満たした症例のなかに、TCF4やSLC9A6などのASとは異なる遺伝子異常が存在することは明らかである。

このようにPWSとASとにおける診断基準は遺伝学的診断の実施を前提とする状況となっている。PWSとASとの遺伝学的背景は複雑であり、確定診断のためには体系的な遺伝学的解析が必要である。しかし、日本においては、欠失を同定するFISH法のみが保険収載されており、その他の解析は保険診療で行うことはできない。私たちの研究室で未だに多くの症例の確定診断を行っている状況である。DNAメチル化テストは欠失以外の片親性ダイソミーや刷り込み変異を同定することができ、PWSでは98%の検出率であるため、早急な保険収載が望まれる。

PWSおよびASでは適切な遺伝学的診断が行われることで、1歳前に確定診断を得ることができ、早期診断を健康管理に生かすためには、年齢に応じた健康チェックが欠かせない。そこで、それぞれの疾患についての健康チェックの手引きの作成を行った。いずれの疾患も症状の幅が広く、また、年齢における重要な症状が変化する。健康チェックの手引きについては、多くの関係者との

意見交換を行い、アップデートすることで充実した内容にすることが重要である。

さらに、年齢別診療の手引きの作成を行った。この年齢別診療の手引きは、各年齢における診療のうえでの重点を示すことで、必ずしも遺伝専門医でなくとも一定レベルの診療ができることを目指した。そして、その成果を日本小児遺伝学会のホームページを通して会員に公開した。そうすることで、本邦におけるPWSおよびAS診療の標準かと均てん化に寄与することが期待される。

PWSは特に、年齢による症状の変化が著しい。そして、それぞれの年齢ごとにもっとも気をつけない症状が変化する。そのため、PWSの診療においては、今現在存在する症状のみでなく、今後出現することが予想される症状に対して備えておく必要がある。本診療の手引きはそのような意味で重要な役割を果たすことができると考える。

ASにおける診療の手引きもPWSと同様に、見通しを持って診療を進めるために有益である。特に、けいれんやてんかんに対して発症前から注意を行うことができると、家族は慌てることなく、対応ができるようになる。また、稀な合併症を知ること、適切な時期に、他の専門科を受診することができる。

このようにこれらの診療の手引きは臨床的に有用と考えられる。しかし、広く使用されるためには、アクセス良く、入手できることが重要である。本診療の手引きは日本小児遺伝学会のホームページから、ダウンロードが可能である。このような有用性は研究班と関連学会との連携の重要性を示していると考えられる。

## E . 結論

PWSとASとの診断基準の作成を行った。両疾患とも遺伝学的診断の占める位置が高いため、早期に遺伝学的診断に結びつける役割が診断基準の主要な働きである。さらに、健康チェックの手引きおよび年齢別診断と手引きの作成を行った。広く意見を求めて、完成版の作成を目指している。

## F . 研究発表

### 1. 論文発表

1. Hayashi S, et al. Clinical application of array-based comparative genomic hybridization by two-stage screening for 536 patients with mental retardation and multiple congenital anomalies. *J Hum Genet* 56:110-124, 2011.
2. Sato K, et al. Genetic analysis of two Japanese families with progressive external ophthalmoplegia and parkinsonism. *J Neurol* 258:1327-1332, 2011.
3. Takahashi Y, et al. A loss-of-function mutation in the SLC9A6 gene causes X-linked mental retardation resembling Angelman syndrome. *Am*

*J Med Genet Part B: Neuropsychiatric Genetics* 156:799-807, 2011.

4. Tohyama J, et al. West Syndrome Associated with Mosaic Duplication of FOXP1 in a Patient with Maternal Uniparental Disomy of Chromosome 14. *Am J Med Genet Part A* 155A:2584-2588, 2011.
5. Sudo A, et al. Successful cochlear implantation in a patient with mitochondrial hearing loss and m.625G > A transition. *J Laryngol Otol* 125:1282-1285, 2011.
6. Hosoki K et al. Hand-foot-genital syndrome with a 7p15 deletion demonstrates a clinically recognizable syndrome. *Pediatr Int* 54:e22-25, 2012.
7. Hosoki K et al. Clinical Phenotype and Candidate Genes for the 5q31.3 Microdeletion Syndrome. *Am J Med Genet A* 158A:1891-1896, 2012.
8. Kawamura R et al. Visualization of the spatial positioning of the *SNRPN*, *UBE3A*, and *GABRB3* genes in the normal human nucleus by three-color 3D-fluorescence in situ hybridization. *Chromosome Res* 20:659-672, 2012.
9. Tsurusaki Y et al. A *DYNCH1* mutation causes a dominant spinal muscular atrophy with lower extremity predominance. *Neurogenetics* 13:327-332, 2012.
10. Takenouchi T et al. Tissue-limited ring chromosome 18 mosaicism as a cause of Pitt-Hopkins syndrome. *Am J Med Genet A* 158A:2621-3, 2012.
11. Egawa K et al. Decreased tonic inhibition in cerebellar granule cells causes motor dysfunction in a mouse model of Angelman syndrome. *Sci Transl Med* 4:163ra157, 2012.
12. Ueda H, et al. Combination of Miller-Dieker syndrome and VACTERL association causes extremely severe clinical presentation. *Eur J Pediatr* (in press)
13. Suzumori N, et al. Prenatal diagnosis of X-linked recessive Lenz microphthalmia syndrome. *J Obstet Gynaecol Res* 39:1545-7, 2013.
14. Hamajima N, et al. Increased protein stability of CDKN1C causes a gain-of-function phenotype in patients with IMAGE syndrome. *PLoS One* 8:e75137, 2013.
15. Yoneda Y, et al. Phenotypic spectrum of *COL4A1* mutations: porencephaly to schizencephaly. *Ann Neurol* 73:48-57, 2013.

### 2. 学会発表

- 1) 齋藤伸治ら. 5q31 微細欠失は乳児期の筋緊張低下と重度精神遅滞を示す新しい症候群である、第 53 回日本小児神経学会総会 平成 23 年 5 月 26-28 日 (東京)
- 2) 高野亨子ら. Prader-Willi 症候群の摂食の改善について 第 53 回日本小児神経学会総会、平成 23 年 5 月 26-28 日 (東京)

- 3) 細木華奈ら. PWS 様表現型を示す微細染色体異常、第 56 回日本人類遺伝学会 平成 23 年 11 月 10-12 日 (幕張)
- 4) Hosoki K, et al. 5q31.3 microdeletion syndrome is a clinically discernible new syndrome characterized by severe neonatal hypotonia, feeding difficulties, respiratory distress, and severe developmental delay. 61th Annual Meeting of American Society of Human Genetics, Montreal, Canada, 10/12-15/2011
- 5) 根岸豊ら. Three siblings of Leigh syndrome associated with a mitochondrial m.3697G>A mutation. 第 54 回日本小児神経学会 平成 24 年 5 月 17-19 日 (札幌)
- 6) 齋藤伸治ら. *DYNC1H1* 変異は特異な大腿四頭筋優位神経原性筋萎縮症の原因となる、第 57 回日本人類遺伝学会 平成 24 年 10 月 25-27 日 (東京)
- 7) Hosoki K et al. Submicroscopic chromosomal rearrangements in patients with an Angelman syndrome-like phenotype. 62th Annual Meeting of American Society of Human Genetics, San Francisco, USA, 11/7-10/2012
- 8) Saitoh S et al. A *DYNC1H1* mutation causes a quadriceps-dominant neurogenic muscular atrophy. 62th Annual Meeting of American Society of Human Genetics, San Francisco, USA, 11/7-10/2012
- 9) Saitoh S et al. Molecular genetic investigation on patients with Angelman syndrome in Japan: experience on 168 deletion-negative cases. 2012 Meeting of Angelman syndrome Foundation. Washington DC, USA, 6/26-17, 2012.
- 10) Togawa T, et al. Comprehensive mutation analysis by next generation sequencing in patients with neonatal intrahepatic cholestasis. 63rd Annual Meeting of American Society of Human Genetics, Boston, USA, 10/22-26/2013
- 11) Hosoki K, Saitoh S. Molecular and clinical study of 30 Angelman syndrome patients with *UBE3A* mutations. 63rd Annual Meeting of American Society of Human Genetics, Boston, USA, 10/22-26/2013
- 12) Negishi Y, et al. Homoplasmy of a mitochondrial 3697G>A mutation causes Leigh syndrome. 63rd Annual Meeting of American Society of Human Genetics, Boston, USA, 10/22-26/2013
- 13) 青山幸平ら. Greig cephalopolysyndactyly 症候群と *MODY2* を伴う隣接遺伝子症候群の 1 例. 第 36 回日本小児遺伝学会学術集会 平成 25 年 4 月 18 日
- 14) 根岸豊ら. ミトコンドリア DNA 3697G>A ホモプラスミー変異は Leigh 脳症の原因となる. 第 58 回日本人類遺伝学会 平成 25 年 11 月 20-23 日 (仙台)

#### **G 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

表 1. Prader-Willi 症候群の健康チェックの手引き

	新生児期・乳児期	幼児期
総合的	遺伝学的診断(DNA メチル化テスト・FISH 法) 遺伝カウンセリング 家族支援(患者会の紹介)	栄養指導・肥満防止 成長ホルモン適応の検討
成長	経管栄養により栄養の保障	PWS 成長曲線での評価 成長ホルモン適応の検討
発達と行動	適切な療育に繋げる	知的発達評価 適切な療育
肥満		栄養指導による肥満の予防
内分泌	停留精巣の評価(男児) 甲状腺ホルモンの評価	成長ホルモンの評価 甲状腺ホルモンの評価
筋骨格	筋緊張低下の評価	側彎の評価
その他	斜視の評価	

	学童期	成人期
総合的	肥満の予防と self esteem の確立。	適切な生活の場の確保 精神症状の出現に注意する。
成長	成長の評価。	
発達と行動	発達に応じた教育。	精神症状(抑うつや強い衝動性)が出現する場合は精神科相談。
肥満	栄養管理と GH 療法。	生涯にわたる栄養管理。 GH 療法中止によるリバウンドに注意。
内分泌	二次性徴評価。 性ホルモン評価と補充療法の検討。	性ホルモン補充療法の検討。
筋骨格	側彎の出現に注意。	側彎と骨粗しょう症の管理
その他	肥満合併症(糖尿病、閉塞性無呼吸)に注意。	肥満合併症(糖尿病、閉塞性無呼吸)に注意。

表 2. Angelman 症候群の健康チェックの手引き

	乳児期	幼児期
総合的	遺伝学的診断と遺伝カウンセリング（80%以上は診断できる）。 家族支援（患者会の紹介）	発達支援とてんかんの管理。
発達	4 か月健診では気づかれないことが多いが、10 か月健診は通過しない。 適切な療育を考慮。	歩行開始の平均は5歳であるが、歩行を獲得しない場合もある。 有意語の獲得は困難。 適切な療育環境の整備。
けいれん・てんかん	発熱時のけいれんに注意。 てんかんの評価と抗てんかん薬の適応評価。	抗てんかん薬の適応評価。
行動	睡眠障害の評価と対応。	多動、自閉傾向に対する理解と対応。 睡眠障害の評価と対応。
その他	斜視の評価	

	学童期	成人期
総合的	適切な支援教育。 継続的なりハビリテーション。	生活の場の確保。 継続的なりハビリテーション。
発達	言語理解より言語表出が強く障害される。 病態を熟知した療育・教育。	能力の退行に注意。
けいれん・てんかん	抗てんかん薬の継続。 振戦の評価と対応。	抗てんかん薬の継続。 振戦の評価と対応。
行動	多動、自閉傾向に対する理解と対応。 睡眠障害の評価と対応。	加齢に伴う運動能力の減退に注意。
その他		肥満に注意。