

総括研究報告書

プラダー・ウィリ症候群における診療ガイドラインの作成に関する研究
総括、成長に関する調査研究、実態調査、患者会との連携、データベース登録

研究分担者 氏名 緒方 勤
所属・職位 浜松医科大学小児科教授

研究要旨

プラダー・ウィリ症候群（PWS）は、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、性腺機能低下、成長障害、行動異常など、生涯にわたり QOL の低下を招く難病である。本年度は、「プラダー・ウィリ症候群の診療ガイドライン」の作成に向けて、(1) 診療ガイドラインにおけるスコープの確立（主たる対象は、成長、体組成異常、側彎症、糖尿病、高血圧、睡眠時無呼吸、内分泌異常、行動症状、トランジション、遺伝子診断である）、(2) 重要臨床課題ならびに臨床カルクエスチョンの設定、(3) システマティックレビューの実施、(4) 推奨レベルの検討、(5) トランジションのあり方の提言、(6) 鑑別診断としての Temple 症候群の診断基準の作成、(7) 患者会を対象とする約 100 項目からなるアンケートの実施（425/641 家系、回収率：66.3%）とその分析、(8) 難病プラットフォームとの連携に対する患者会の承認の取得を行った。これらの成果は、患者を主体とする診療ガイドラインの作成に反映され、結実すると期待される。

さらに、プラダー・ウィリ症候群研究班の申請にあたり、評価委員から対象疾患を広げるようにとの指摘があったことを踏まえて、プラダー・ウィリ症候群の類縁性分化疾患も対象疾患として研究する必要がある。このため、研究開始当初は性分化疾患を研究対象疾患として予定していなかったが、領域別分野の研究班として、指定難病であるプラダー・ウィリ症候群のみならず、類縁の性分化疾患である Turner 症候群、McCune-Albright 症候群、Bardet-Biedl 症候群、多嚢胞性卵巣症候群、IMAGe 症候群を対象疾患として取り組んだ。

候群、IMAGe 症候群を対象疾患として取り組んだ。

A. 研究目的

プラダー・ウィリ症候群（PWS）は、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、性腺機能低下、成長障害、行動異常など、生涯にわたり QOL の低下を招く難病である。研究代表者は、これまでに日本小児内分泌学会前理事長および性分化・性成熟疾患群を対象とする厚生労働科研究費研究班代表として、PWS を含む 100 以上の内分泌疾患の小児慢性特定疾病や指定難病制度の確立に直接的に携わり、概要・診断基準・重症度分類を作成してきた。しかし、PWS において助成対象となる症状は限定的であり、小児科から成人診療科へのトランジションも円滑になされてはいない。

本研究の目的は、「プラダー・ウィリ症候群の診療ガイドライン」を「Minds：診療ガイドライン作成の手引き 2014」に準拠して作成することである。これにより、PWS 患者・家族の QOL 改善に貢献する。

さらに、プラダー・ウィリ症候群研究班の申請にあたり、評価委員から対象疾患を広げるようにとの指摘があったことを踏まえて、プラダー・ウィリ症候群の類縁性分化疾患として Turner 症候群、McCune-Albright 症候群、Bardet-Biedl 症候群、多嚢胞性卵巣症

B. 研究方法

「プラダー・ウィリ症候群の診療ガイドライン」に必要な臨床カルクエスチョンの設定、システマティックレビューの実施、推奨レベルの検討は、項目を分担して行った。トランジションは、文献検索と、日本内分泌学会移行期委員会委員長ならびに日本小児内分泌学会移行期委員として学会承認の指針作成を行った。鑑別診断としては、プラダー・ウィリ症候群と類似する表現型を呈する Temple 症候群 32 例の臨床像を解析した。患者会アンケートは、患者会との連携で、浜松医科大学の倫理委員会承認のもと、約 100 項目からなるアンケートを実施した。難病プラットフォームとの連携：難病プラットフォーム事務局ならびに患者会と話し合いを行った。

(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て行い、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た。なお、下記の研究課題が、浜松医科大学倫理委員会で承認されていることを付記する。

- プラダー・ウィリ症候群における診療ガイドラインの作成（浜松医科大学 18-119、2018年8月30日承認）
- 成長障害における遺伝的原因の探索
- 先天性奇形症候群における遺伝的原因の探索

C. 研究結果

「プラダー・ウィリ症候群の診療ガイドライン」に必要なクリニカルクエスションの設定、システムティックレビューの実施、推奨レベルの検討
添付の資料に示す内容を行った。

トランジション：日本小児内分泌学会移行期委員会と連携し、プラダー・ウィリ症候群患者の年齢別の特性をまとめ、本症候群におけるトランジションの指針（案）を作成した（本報告書の最後に添付）。現在、日本内分泌学会移行期委員会の承認を待っているところである。

鑑別診断：プラダー・ウィリ症候群は、乳児期の著明な筋力低下や顔貌の特徴から比較的、臨床診断が容易な先天奇形症候群である。しかし、近年、プラダー・ウィリ症候群疑いで紹介される患者の中に、同じインプリンティング疾患の1つである Temple 症候群患者が含まれることが判明した。事実、乳児期の詳細な臨床像を把握できた Temple 症候群30例において、15例が Prader-Willi 症候群様の重度筋緊張低下と Silver-Russell 症候群表現型の両者を、6例が Prader-Willi 症候群様の重度筋緊張低下のみを、6例が Silver-Russell 症候群表現型を、残る3例が生下時から継続する成長障害のみを呈していることが判明した。また、思春期年齢患者17例において13例が生下時から継続する成長障害と思春期早発を示していた。さらに、欠失型 Kagami-Ogata 症候群患者の家系で低身長を呈する患者3例は全例 Temple 症候群を有していた。

患者会アンケート：プラダー・ウィリ症候群患者・家族の現状や要望、現在の治療や主治医など、本ガイドライン作成に必須の項目約100についてアンケートを実施した（本報告書の最後に添付）。その結果、425/641家系（回収率：66.3%）から返事を頂き、全項目について要約した（本報告書の最後に添付）。これは、次年度のガイドライン作成において重要な参考となる成果である。

難病プラットフォームとの連携：難病プラットフォーム事務局との個別面談を受け、その後、2019年3月にプラダー・ウィリ症候群患者会の全国大会に出席し、研究経過を説明するとともに、難病プラットフォームの意義について説明した。その結果、難病プラットフォーム参加の同意が得られた。

性分化疾患のガイドライン作成：添付の資料に示すように、プラダー・ウィリ症候群において遂行中であるクリニカルクエスションの作成、文献チェック、診断基準の作成、重症度分類、トランジションの在り方の案などの作成を行った。

D. 考察

以上、本年度では、十分な成果を達したと考えられる。来年度、ガイドライン作成を目指す基盤が整備されたと期待される。

E. 結論

「プラダー・ウィリ症候群の診療ガイドライン」作成に向けて、トランジション、鑑別診断、患者会アンケート、難病プラットフォームとの連携に取り組んだ。また、性分化疾患においても同様の検討を行った。

F. 研究発表

1. Suzuki E, Bo R, Sue K, Awano H, **Ogata T**, Narumi S, Kagami M, Sano S, Fukami M*: *De Novo 50-bp GNAS (Gs-alpha) Intragenic Duplication in a Patient with Pseudohypoparathyroidism Type 1a. Cytogenet Genome Res* 153 (3): 125–130, 2017. doi: 10.1159/000485644. Epub 2018 Jan 11
2. Takasawa K, Gau M, Sutani A, Igarashi M, Ono M, Takemoto A, Takada S, Yamataka A, **Ogata T**, Morio T, Fukami M, Kashimada K*: Phenotypic variation in 46,XX disorders of sex development due to the NR5A1 p.R92W variant: a sibling case report and literature review. *Sex Dev* 11 (5–6): 284–288, 2017. doi: 10.1159/000485868. Epub 2018 Jan 24.
3. Haug MG, Brendehaug A, Houge G, Kagami M, **Ogata T***: Mosaic UPD(14)pat in a Patient with Mild Features of Kagami-Ogata Syndrome. *Clin Case Rep* 6 (1): 91–95, 2017. doi: 10.1002/ccr3.1300. eCollection 2018 Jan.
4. Ushijima K, Fukami M, Ayabe T, Narumi S, Okuno M, Nakamura A, Takahashi T, Ihara K, Ohkubo K, Tachikawa E, Nakayama S, Arai J, Kikuchi N, Kikuchi T, Kawamura T, Urakami T, Hata K, Nakabayashi K, Matsubara Y, Amemiya S, **Ogata T**, Yokota I, Sugihara S, The Japanese Study Group of Insulin Therapy for Childhood and Adolescent Diabetes. Comprehensive screening for monogenic diabetes in 89 Japanese children with insulin-requiring antibody-negative type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 19 (2): 243–250, 2018. doi: 10.1111/pedi.12544. [Epub ahead of print]
5. Ohsako S*, Aiba T, Miyado M, Fukami M, **Ogata T**, Hayashi Y, Mizuno K, Kojima Y:

- Expression of Xenobiotic Biomarkers CYP1 Family in Preputial Tissue of Patients with Hypospadias and Phimosis and Its Association with DNA Methylation Level of SRD5A2 Minimal Promoter. *Arch Environ Contam Toxicol* 74 (2): 240–247, 2018. doi: 10.1007/s00244-017-0466-x. Epub 2017 Oct 27.
6. Ozono K, **Ogata T**, Horikawa R, Matsubara Y, Ogata Y, Nishijima K, Yokoya S: Efficacy and safety of two doses of Norditropin® (somatropin) in short stature due to Noonan syndrome: a 2-year randomized, double-blind, multicenter trial in Japanese patients. *Endocr J* (accepted) 65 (2): 159–174, 2018. doi: 10.1507/endocrj.EJ17-0313. Epub 2017 Nov 7.
 7. Yamoto K, Okamoto S, Fujisawa Y, Fukami M, Saitsu H, **Ogata T***: *FGFR1* Disruption Identified by Whole Genome Sequencing in a Male With a Complex Chromosomal Rearrangement and Hypogonadotropic Hypogonadism. *Am J Med Genet A* 176 (1): 139–143, 2018. doi: 10.1002/ajmg.a.38535. Epub 2017 Nov 21.
 8. Shima H, MD*, Koehler K*, Nomura Y, Sugimoto K, Satoh A, **Ogata T**, Fukami M, Schuelke M, Huebner A, Narum S: Two patients with MIRAGE syndrome lacking haematological features: role of somatic second-site reversion SAMD9 mutations. *J Med Genet* 55 (2): 81–85, 2018. doi: 10.1136/jmedgenet-2017-105020. Epub 2017 Nov 24.
 9. Okuno M, Ayabe T, Yokota I, Musya I, Shiga K, Kikuchi T, Kikuchi N, Ohtake A, Nakamura A, Nakabayashi K, Okamura K, Momozawa Y, Suzuki J, Urakami T, Kawamura T, Amemiya S, **Ogata T**, Sugihara S, Fukami M*, The Japanese Study Group of Insulin Therapy for Childhood and Adolescent Diabetes. Protein-Altering Variants of PTPN2 in Childhood-onset Type 1A Diabetes. *Diabet Med* 35 (3): 376–380, 2018. doi: 10.1111/dme.13566. Epub 2018 Jan 3.
 10. Ono H, Numakura C, Homma K, Hasegawa T, Tsutsumi S, Kato F, Fujisawa Y, Fukami M, **Ogata T***: Longitudinal Serum and Urine Steroid Metabolite Profiling in a 46,XY Infant with Prenatally Identified POR Deficiency. *J Steroid Biochem Mol Biol* 178: 177–184, 2018. doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.12.008. Epub 2017 Dec 28.
 11. Nakashima M, Hiraide T, Yamoto K, Fukuda T, Kato M, Ikeda H, Sugie Y, Aoto K, Kaname T, Nakabayashi K, **Ogata T**, Matsumoto N, Saitsu H*: *De novo* variants in SETD1B are associated with intellectual disability, epilepsy and autism. *Hum Genet* 137 (1): 95–104, 2018. doi: 10.1007/s00439-017-1863-y. Epub 2018 Jan 10.
 12. Montalbano A, Juergensen L, Fukami M, Thiel, CT, Hauer NH, Roeth R, Weiss B, Naiki Y, **Ogata T**, Hassel D, Rappold GA*: Functional missense and splicing variants in the retinoic acid catabolizing enzyme CYP26C1 in idiopathic short stature. *Eur J Hum Genet* 26 (8): 1113–1120, 2018. doi: 10.1038/s41431-018-0148-9. Epub 2018 Apr 30.
 13. Nakamura A, Muroya K, **Ogata-Kawata H**, Nakabayashi K, Matsubara K, **Ogata T**, Kurosawa K, Fukami M, Kagami M*: A case of paternal uniparental isodisomy for chromosome 7 associated with overgrowth. *J Med Genet* 55 (8): 567–570, 2018. doi: 10.1136/jmedgenet-2017-104986. Epub 2018 Feb 17.
 14. Nakamura S, Kobori Y, Ueda Y, Tanaka Y, Ishikawa H, Yoshida A, Katsumi M, Saito K, Nakamura A, **Ogata T**, Okada H, Nakai H, Miyado M, Fukami M*: STX2 is a causative gene for nonobstructive azoospermia. *Hum Mutat* 39 (6): 830–833, 2018. doi: 10.1002/humu.23423. Epub 2018 Apr 10.
 15. Ono H, Saitsu H, Horikawa R, Nakashima S, Ohkubo Y, Yanagi K, Nakabayashi K, Fukami M, Fujisawa Y, **Ogata T***: Partial androgen insensitivity syndrome caused by a deep intronic mutation creating an alternative splice acceptor site of the AR gene. *Sci Rep* 8 (1): 2287, 2018. doi: 10.1038/s41598-018-20691-9.
 16. Kawashima S, Nakamura A, Inoue T, Matsubara K, Horikawa R, Wakui K, Tkano K, Fukushima Y, Tatematsu T, Mizuno S, Tsubaki J, Kure S, Matsubara Y, **Ogata T**, Fukami M, Kagami M*: Maternal uniparental disomy for chromosome 20: physical and endocrinological characteristics of five patients. *J Clin Endocrinol Metab* 103 (6): 2083–2088, 2018. doi: 10.1210/jc.2017-02780.
 17. Hernandez Mora JR, Tayama C, Sánchez-Delgado M, Monteagudo-Sánchez A, Hata K, **Ogata T**, Medrano J, Poo-Llanillo ME, Simón C, Moran S, Esteller M, Tenorio J, Pablo Lapunzina P, Kagami M, Monk D, Nakabayashi K*: Characterization of parent-of-origin methylation using the Illumina Infinium MethylationEPIC array platform. *Epigenomics* 10 (7): 941–954, 2018. doi: 10.2217/epi-2017-0172. Epub 2018 Jul 2.
 18. Kurata K, Hosono K, Hikoya A, Kato A, Saitsu H, Minoshima S, **Ogata T**, Hotta Y*: Clinical characteristics of a Japanese patient with Bardet-Biedl syndrome caused by BBS10 mutations. *Jpn J Ophthalmol* 62 (4): 458–466, 2018. doi: 10.1007/s10384-018-0591-8. Epub 2018 Apr 17.
 19. Mano H, Fujiwara S, Takamura K, Kitoh H, Takayama S, **Ogata T**, Hashimoto S, Haga N*: Congenital limb deficiency in Japan: A cross-sectional nationwide survey on its epidemiology. *BMC Musculoskelet Disord* 2018 Jul 27;19(1):262. doi: 10.1186/s12891-018-2195-3.
 20. Yoshida T, Matsuzaki T, Miyado M, Saito K, Iwasa T, Matsubara Y, **Ogata T**, Irahara M, Fukami M*: 11-oxygenated C19 steroids as

- circulating androgens in women with polycystic ovary syndrome. *Endocr J* 65 (10): 979–990, 2018. doi: 10.1507/endocrj.EJ18-0212. [Epub ahead of print]
21. Inoue T, Yagasaki H, Nishioka J, Nakamura A, Matsubara K, Narumi S, Nakabayashi K, Yamazawa K, Fuke T, Oka A, **Ogata T**, Fukami M, Kagami M*: Molecular and clinical analyses of two patients with UPD(16)mat detected by screening 94 patients with Silver-Russell syndrome phenotype of unknown etiology. *J Med Genet* 2018 Sep 21. pii: jmedgenet-2018-105463. doi: 10.1136/jmedgenet-2018-105463. [Epub ahead of print].
 22. Shimizu D, Iwashima S, Sato K, Hayano S, Fukami M, Saitsu H, **Ogata T**: *GATA4* variant identified by whole exome sequencing in a Japanese family with atrial septal defect: implications for male sex development. *Clin Case Rep* 6 (11): 2229–2233, 2018. doi: 10.1002/ccr3.1851. eCollection 2018 Nov.
 23. Igarashi M, Mizuno K, Kon M, Narumi S, Kojima Y, Hayashi Y, **Ogata T**, Fukami M* *GATA4* mutations are uncommon in patients with 46,XY disorders of sex development without heart anomaly. *Asian J Androl* 20 (6): 629–631, 2018. doi: 10.4103/aja.aja_20_18. [Epub ahead of print]
 24. Suzuki E, Shima H, Kagami M, Soneda S, Tanaka T, Yatsuga S, Nishioka J, Oto Y, Kamiya T, Naiki Y, **Ogata T**, Fujisawa Y, Nakamura A, Kawashima S, Morikawa S, Horikawa R, Sano S, Fukami M*: (Epi)genetic defects of MKRN3 are rare in Asian patients with central precocious puberty. *Hum Genome Var* 2019 Jan 21;6:7. doi: 10.1038/s41439-019-0039-9. eCollection 2019..
 25. Nakashima M, Tohyama J, Nakagawa E, Watanabe Y, Siew CG, Kwong CS, Yamoto K, Hiraide T, Fukuda T, Kaname T, Nakabayashi K, Hata K, **Ogata T**, Saitsu H, Matsumoto N*: Identification of de novo CSNK2A1 and CSNK2B variants in cases of global developmental delay with seizures. *J Hum Genet* 64 (4): 313–322, 2019. doi: 10.1038/s10038-018-0559-z. Epub 2019 Jan 17.
 26. Hiraide T, **Ogata T**, Watanabe S, Nakashima M, Fukuda T, Saitsu H*: Coexistence of a CAV3 mutation and a DMD deletion in a family with complex muscular diseases. *Brain Dev* 41 (?): 474–479, 2019. pii: S0387-7604(18)30594-1. doi: 10.1016/j.braindev.2019.01.005. [Epub ahead of print]
 27. Hattori H, Hiura H, Kitamura A, Miyauchi N, Kobayashi N, Takahashi S, Okae H, Kyono K, Kagami M, **Ogata T**, Arima T*: Association of four imprinting disorders and ART. *Clin Epigenetics* 11 (1): 21, 2019. doi: 10.1186/s13148-019-0623-3..
 28. Miyado M, Fukami M, Takada S, Terao M, Nakabayashi K, Hata K, Matsubara Y, Tanaka Y, Sasaki G, Nagasaki K, Shiina M, Ogata K, Masunaga Y, Saitsu H, **Ogata T***: Germline-derived gain-of-function variants of Gs α -coding *GNAS* gene identified in nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis. *J Am Soc Nephrol* 2019 Apr 8. pii: ASN.2018121268. doi: 10.1681/ASN.2018121268. [Epub ahead of print]
 29. Matsubara K, Itoh M, Shimizu K, Saito S, Enomoto K, Nakabayashi K, Hata K, Kurosawa K, **Ogata T**, Fukami M, Kagami M. Exploring the unique function of imprinting control centers in the PWS/AS-responsible region: finding from array-based methylation analysis in cases with variously sized microdeletions. *Clin Epigenetics* 11 (1): 36, 2019. doi: 10.1186/s13148-019-0633-1.
 30. Kagami M, Yanagisawa A, Ota M, Matsuoka K, Nakamura A, Matsubara K, Nakabayashi K, Takada S, Fukami M, **Ogata T***: Temple syndrome in a patient with variably methylated CpGs at the primary MEG3/DLK1:IG-DMR and severely hypomethylated CpGs at the secondary MEG3:TSS-DMR. *Clin Epigenetics* 11 (1): 42, 2019. doi: 10.1186/s13148-019-0640-2.
 31. Matsushita R*, Nagasaki K, Ayabe T, Kinjo S, Haruna H, Ihara K, Hasegawa T, Ogata T, Ozono K, Minamitani K, Thyroid Committee of the Japanese Society for Pediatric Endocrinology: Early Calcitonin Level-Based Thyroidectomy May Reduce Postoperative Complications and Improve Prognosis in MEN2. *J Pediatr Endocrinol Metab* (accepted).
 32. Hamanaka K, Takata A, Uchiyama Y, Miyatake S, Miyake N, Mitsunashi S, Iwama K, Fujita A, Imagawa E, Alkanaq AN, Koshimizu E, Azuma Y, Nakashima M, Mizuguchi T, Saitsu H, Yuka Wada, Minami S, Katoh-Fukui Y, Masunaga Y, Fukami M, Hasegawa T, **Ogata T**, Matsumoto N*: *MYRF* haploinsufficiency causes 46,XY and 46,XX disorders of sex development. *Hum Mol Genet* 2019 Apr 1. pii: ddz066. doi: 10.1093/hmg/ddz066. [Epub ahead of print]. 印刷中
 33. Fukami M*, Suzuki E, Igarashi M, Miyado M, **Ogata T**: Gain-of-Function Mutations in G-protein Coupled Receptor Genes Associated with Human Endocrine Disorders. *Clin Endocrinol* 88 (3): 351–359, 2018 doi: 10.1111/cen.13496.
- G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）**
1. 特許取得
無
 2. 実用新案登録
無
 3. その他