

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。「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、本年度は、遺伝子診断、鑑別診断、成長ホルモン効果について取り組んだ。

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。

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。本年度は、遺伝子診断、鑑別診断、成長ホルモン効果について取り組んだ。

B. 研究方法

文献検索とわれわれの遺伝子診断成果をもとに研究を遂行した。

（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・ウィリ症候群の遺伝子診断と鑑別診断：下記の CQ を設定しその CQ に関わる論文を抽出、システマティックレビューを行い、推奨レベルの検討を実施した。

CQ-1: プラダー・ウィリ症候群の遺伝学的解析はなされるべきか？
推奨度 1

エビデンスレベル A

解説：プラダー・ウィリ症候群は、発症責任領域染色体 15q11-13 インプリンティング領域の父性発現遺伝子（特に SNORD116）が発現しなくなる状態に起因する疾患と定義づけられる。事実、この遺伝的背景を持つ患者は、例外なく典型的なプラダー・ウィリ症候群症状を呈する。

一方、プラダー・ウィリ症候群では、極めて詳細な表現型解析に基づいて臨床診断された患者の少なくとも 17% でプラダー・ウィリ症候群インプリンティング領域の異常が見つかっていない。さらに、プラダー・ウィリ症候群を臨床診断された患者からは下記のプラダー・ウィリ症候群とは異なる疾患の異常が同定されている。

Angelman syndrome

47,XYY confirmed by karyotype and Fragile-X confirmed

Paracentric inversion (X)(q26q28) by chromosomal analysis and FISH

Fragile X confirmed by the presence of FMR1 mutation 10q26 deletion

12q subtelomere deletions by array CGH

Duplication of X(q21.1-q21.31) by G-banded karyotyping and array CGH

M paternal uniparental disomy of chromosome 14 (Temple 症候群)

Positive FISH for 1p36 deletion. 1p36 deletions

Klinefelter syndrome karyotype by karyotyping and Xq duplication

Chromosomal microarray analysis of functional Xq27-qter disomy

Copy number imbalance in chromosome 2, 3, 6, 7, 10, 12, 14 and X

2pter deletion

6q16.1-q21 deletion

特に、第 14 染色体母性ダイソミーおよび父由来第 14 染色体のエピ変異や DLK1/RTL1 欠失に由

来する Temple 症候群は、乳児期にはプラダー・ウイリ症候群をわめて類似する症状を呈することがある。しかし、幼児期からはプラダー・ウイリ症候群と鑑別しうる。

また、国内では、成育医療研究センターにおいて PWS が臨床的に疑われた約 300 症例以上で MS-MLPA 法によるメチル化解析を実施し、そのうち約 100 症例でメチル化異常が認められている。

CQ-2: 遺伝子診断の精度は十分に担保されるか?

推奨度 1

エビデンスレベル A

プラダー・ウイリ症候群は、父由来染色体 15q11-13 インプリンティング領域の欠失 (low-copy repeats に介在される 2 つのパターンの欠失が 99%以上を占める)、母性ダイソミー、父由来染色体 15q11-13 インプリンティング領域 (メチル化可変領域 DMR) のエピ変異 (高メチル化) に起因する。これらは、すべてメチル化解析により確定診断が可能である。その方法はいくつか存在するが、bisulfite 処理後のゲノム DNA を用いたメチル化解析 (メチル化 DMR と非メチル化 DMR を特異的に増幅する PCR 解析で、保険適応で SRL で実施している)、MLPA (キット可されて販売されている)、パイロシークエンス (研究室レベル) が代表的である。これらの結果は明瞭であり、プラダー・ウイリ症候群の診断に迷うような結果は、体細胞モザイクを除いて見られない。また、100 例以上の患者で異なる検査法を実施したとき、結果に不一致はみられない。欠失に関しては FISH (保険適応あり) でも診断可能であるが、FISH の場合、父由来第 15 染色体のインプリンティング領域が欠失しているかどうかは確定できない。また、極めて例外的な患者 (現在までに 8 例) では、コモンな欠失ではなく、SNOD116 を含み、DNR を含まない微細欠失が報告されており、これらの症例では、アレイ CGH が必要である。

メチル化解析のコスト

1. メチル化特異的 PCR : 1000-2000 円/検体
2. MS-MLPA : 9000-10000 円/検体
3. パイロシークエンス法 : 2000-3000 円/検体

CQ-3: プラダー・ウイリ症候群の遺伝子診断を実施すべき臨床所見は存在するか?

推奨度 1

エビデンスレベル A

上記の背景から、プラダー・ウイリ症候群の遺伝子診断の適応基準が提唱され、現在広く使用されている。

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)

-古典的な臨床診断基準

Holm VA, Cassidy SB, Butler MG, Hanchett JM, Greenswag LR, Whitman BY, Greenberg F. Prader-Willi syndrome: consensus diagnostic criteria. *Pediatrics*. 1993 Feb;91(2):398-402.

-Holm の基準が厳しすぎることを指摘した研究
Gunay-Aygun M, Schwartz S, Heeger S, O'Riordan MA, Cassidy SB. The changing purpose of Prader-Willi syndrome clinical diagnostic criteria and proposed revised criteria. *Pediatrics*. 2001 Nov;108(5):E92.

16.7% of patients with molecular diagnosis did not meet the 1993 clinical diagnostic criteria retrospectively, suggesting that the published criteria may be too exclusive.

-これらを踏まえて、PWS の遺伝学的解析を考慮すべき臨床症状が年代別に提示

Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. *Genet Med*. 2012 Jan;14(1):10-26. doi: 10.1038/gim.0b013e31822bead0.

Temple 症候群とプラダー・ウイリ症候群の鑑別
Kagami M*, Nagasaki K, Kosaki R, Horikawa R, Naiki Y, Saito S, Tajima T, Yorifuji T, Numakura C, Mizuno S, Nakamura A, Matsubara K, Fukami M, **Ogata T***: Temple syndrome: comprehensive molecular and clinical findings in 32 Japanese patients. *Genet Med* 19 (12): 1356-1366, 2017. doi: 10.1038/gim.2017.53.

PWS の臨床診断の精度

Holm VA, Cassidy SB, Butler MG, Hanchett JM, Greenswag LR, Whitman BY, Greenberg F. Prader-Willi syndrome: consensus diagnostic criteria. *Pediatrics*. 1993 Feb;91(2):398-402.

-Holm の基準が厳しすぎることを指摘した研究
Gunay-Aygun M, Schwartz S, Heeger S, O'Riordan MA, Cassidy SB. The changing purpose of Prader-Willi syndrome clinical diagnostic criteria and proposed revised criteria. *Pediatrics*. 2001 Nov;108(5):E92.

16.7% of patients with molecular diagnosis did not meet the 1993 clinical diagnostic criteria retrospectively, suggesting that the published criteria may be too exclusive.

-これらを踏まえて、PWS の遺伝学的解析を考慮すべき臨床症状が年代別に提示

Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. *Genet Med*. 2012 Jan;14(1):10-26. doi: 10.1038/gim.0b013e31822bead0.

PWS の遺伝学的検査における MS-MLPA の有用性を述べた最初の論文

Procter M, Chou LS, Tang W, Jama M, Mao R. Molecular diagnosis of Prader-Willi and Angelman syndromes by methylation-specific melting analysis and methylation-specific multiplex ligation-dependent probe amplification. *Clin Chem*. 2006 Jul;52(7):1276-83.

-PWS の遺伝学的診断の方法や問題などがまとまっている review

Smith A, Hung D. The dilemma of diagnostic testing for Prader-Willi syndrome. *Transl Pediatr*. 2017 Jan;6(1):46-56. doi: 10.21037/tp.2016.07.04.

メチル化異常の認められない SNORD116 欠失症例報告

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*. 2019 Feb 28;11(1):36. doi: 10.1186/s13148-019-0633-1.

Sahoo T, del Gaudio D, German JR, et al. Prader-Willi phenotype caused by paternal deficiency for the HBII-85 C/D box small nucleolar RNA cluster. *Nat Genet*. 2008; 40(6): 719- 721.

de Smith AJ, Purmann C, Walters RG, et al. A deletion of the HBII-85 class of small nucleolar RNAs (snoRNAs) is associated with hyperphagia, obesity and hypogonadism. *Hum Mol Genet*. 2009; 18(17): 3257-3265.

Duker AL, Ballif BC, Bawle EV, et al. Paternally inherited microdeletion at 15q11.2 confirms a significant role for the SNORD116 C/D box snoRNA cluster in Prader-Willi syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2010; 18(11): 1196- 1201.

Bieth E, Eddiry S, Gaston V, et al. Highly restricted deletion of the SNORD116 region is implicated in Prader-Willi Syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2015; 23(2): 252- 255.

Hassan M, Butler MG. Prader-Willi syndrome and atypical submicroscopic 15q11-q13 deletions with or without imprinting defects. *Eur J Med Genet*. 2016; 59(11): 584- 589.

Anderlid BM, Lundin J, Malmgren H, Lehtihet M, Nordgren A. Small mosaic deletion encompassing the

snoRNAs and SNURF-SNRPN results in an atypical Prader-Willi syndrome phenotype. *Am J Med Genet A*. 2014; 164A(2): 425- 431.

Fontana P, Grasso M, Acquaviva F, Gennaro E, Galli ML, Falco M, Scarano F, Scarano G, Lonardo F. SNORD116 deletions cause Prader-Willi syndrome with a mild phenotype and macrocephaly. *Clin Genet*. 2017 Oct;92(4):440-443.

-転座により 15q11-13 の連続性が保たれなくなったことで PWS 臨床症状を呈するが、メチル化異常が認められない 2 例の報告

Sun Y, Nicholls RD, Butler MG, Saitoh S, Hainline BE, Palmer CG. Breakage in the SNRPN locus in a balanced 46,XY,t(15;19) Prader-Willi syndrome patient. *Hum Mol Genet*. 1996 Apr;5(4):517-24.

Kuslich CD, Kobori JA, Mohapatra G, Gregorio-King C, Donlon TA. Prader-Willi syndrome is caused by disruption of the SNRPN gene. *Am J Hum Genet*. 1999 Jan;64(1):70-6.

単一遺伝子変異によるプラダー・ウイリ症候群はない

MAGEL2 遺伝子変異症例は Schaaf-Young 症候群と呼称される。

[MAGEL2-related disorders: A study and case series.](#)

Patak J, Gilfert J, Byler M, Neerukonda V, Thiffault I, Cross L, Amudhavalli S, Pacio-Miguez M, Palomares-Bralo M, Garcia-Minaur S, Santos-Simarro F, Powis Z, Alcaraz W, Tang S, Jurgens J, Barry B, England E, Engle E, Hess J, Lebel RR.

Clin Genet. 2019 Aug 9. doi: 10.1111/cge.13620.

[Epub ahead of print]

[Schaaf-Yang syndrome overview: Report of 78 individuals.](#)

McCarthy J, Lupo PJ, Kovar E, Rech M, Bostwick B, Scott D, Kraft K, Roscioli T, Charrow J, Schrier Vergano SA, Lose E, Smiegel R, Lacassie Y, Schaaf CP.

Am J Med Genet A. 2018 Dec;176(12):2564-2574. doi: 10.1002/ajmg.a.40650. Epub 2018 Oct 10.

Genetics of Prader-Willi syndrome and Prader-Willi-Like syndrome.

Cheon CK.

Ann Pediatr Endocrinol Metab. 2016 Sep;21(3):126-135. Epub 2016 Sep 30. Review.

[Truncating mutations of MAGEL2 cause Prader-Willi phenotypes and autism.](#)

Schaaf CP, Gonzalez-Garay ML, Xia F, Potocki L, Gripp KW, Zhang B, Peters BA, McElwain MA, Drmanac R, Beaudet AL, Caskey CT, Yang Y.

Nat Genet. 2013 Nov;45(11):1405-8. doi:

10.1038/ng.2776. Epub 2013 Sep 29.

Pediatrics. 1993 Feb;91(2):398-402.
Prader-Willi syndrome: consensus diagnostic criteria.
Holm VA¹, Cassidy SB, Butler MG, Hanchett JM,
Greenswag LR, Whitman BY, Greenberg F.

Pediatrics. 2001 Nov;108(5):E92.
The changing purpose of Prader-Willi syndrome
clinical diagnostic criteria and proposed revised
criteria.
Gunay-Aygun M¹, Schwartz S, Heeger S, O'Riordan
MA, Cassidy SB.

Transl Pediatr. 2017 Jan;6(1):46-56. doi:
10.21037/tp.2016.07.04.
The dilemma of diagnostic testing for Prader-Willi
syndrome.
Smith A¹, Hung D².

Genet Med. 2012 Jan;14(1):10-26. doi:
10.1038/gim.0b013e31822bead0. Epub 2011 Sep 26.
Prader-Willi syndrome.
Cassidy SB¹, Schwartz S, Miller JL, Driscoll DJ.

Nat Genet. 2013 Nov;45(11):1405-8. doi:
10.1038/ng.2776. Epub 2013 Sep 29.
Truncating mutations of MAGEL2 cause Prader-Willi
phenotypes and autism.
Schaaf CP¹, Gonzalez-Garay ML, Xia F, Potocki L,
Gripp KW, Zhang B, Peters BA, McElwain MA,
Drmanac R, Beaudet AL, Caskey CT, Yang Y.

Eur J Med Genet. 2016 Nov;59(11):584-589. doi:
10.1016/j.ejmg.2016.09.017. Epub 2016 Sep 19.
Prader-Willi syndrome and atypical submicroscopic
15q11-q13 deletions with or without imprinting defects.
Hassan M¹, Butler MG

プラダー・ウイリ症候群における成長ホルモン 治療

CQ-1: 成長ホルモン (GH) 治療は有用か?
推奨度 1

エビデンスレベル A

解説: プラダー・ウイリ症候群における GH 効果は、
下記のように臨床治験、学会コンセンサス、総説な
ど、すべての領域で承認され、推薦されている。な
お、GH 欠乏については、まだ最終結論は出ていな
い。以下の各々の論文についてエッセンスを記載
する。

**Prevalence of growth hormone (GH) deficiency in
previously GH-treated young adults with Prader-
Willi syndrome. Donze SH, et al. Clin Endocrinol
(Oxf). 2019;91(1):118-123.**

エビデンスレベル 該当なし

遺伝学的に PWS と診断され、少なくとも 2 年間の
GH 治療歴があり、さらに成人身長に達した PWS 患

者 60 例において、GH 分泌不全の有病率を検討し
た対照群を伴わない研究である。血清 IGF-I および
IGFBP-3、GHRH (1 µg/kg)-アルギニン (0.5 g/kg) 負
荷時の GH を検討した。IGF-I は、2 例 (3%) にお
いて -2 SD 未満で、IGFBP-3 は正常範囲であった。
GH 頂値は、中央値 17.8 µg/L [12.2 ~ 29.7] で、9
例 (15%) において 9 µg/L 未満であった。成人
GHD の基準 (GH 頂値 < 9 µg/L かつ IGF-I < -2
SD) を満たす例は認められなかった。GH 頂値にお
いては、染色体欠失症例と母性ダイソミー症例間で有
意差はなかった。

**Long-term safety and efficacy of Omnitrope®, a
somatotropin biosimilar, in children requiring growth
hormone treatment: Italian interim analysis of the
PATRO Children study. Lorenzo Iughetti, et al. Ital J
Pediatr. 2016;42(1):93.**

エビデンスレベル 2a

Omnitrope® (Genotropin® のバイオシミラー製剤)
の有効性と安全性を検討した多施設共同縦断観察研
究である PATRO (Patients Treated with Omnitrope)
のうち、イタリア症例 186 例を報告した論文である。
GH 投与により身長 SDS は、 -2.29 ± 0.84 (ベースラ
イン) から -1.13 ± 1.15 (4 年後) へと改善が認められ
た。186 例中 7 例 (3.8%) が PWS であったが、
PWS に絞った統計解析は行われていない。

**Growth Charts for Prader-Willi Syndrome During
Growth Hormone Treatment. Merlin G. Butler, et al.
Clin Pediatr (Phila). 2016;55(10):957-974.**

エビデンスレベル 3

GH 治療中の PWS 患者の成長曲線を作成するた
めの症例対照研究である。対象は 0 ~ 18 歳の GH 治
療歴のある遺伝学的に PWS と診断された 171 症
例である。対照である GH 無治療 PWS 患者のデー
タは、文献とデータベースから引用された。GH 治療
は、PWS 患者における 3 歳以降の身長改善をもたら
した (男性では 4 ~ 12 歳、女性では 4 ~ 11 歳に
おいて、無治療群の 97 パーセントイルが治療群の
90 パーセントイルに相当した)。

**Effects of Growth Hormone Treatment on Height,
Weight, and Obesity in Taiwanese Patients with
Prader-Willi Syndrome. Hsiang-Yu Lin, et al. J Chin
Med Assoc. 2008;71(6):305-9.**

エビデンスレベル 4

アジア人 PWS における GH 治療の有効性を検討
するための後ろ向き研究である。対象は台湾人 PWS
患者 46 例 (男性 27 例、女性 19 例) で、GH 治療
開始前と開始後の身長、体重、BMI、Rohrer 指数を
比較した。身長は、治療開始前 -1.24 SD、開始後 1
年後 -0.31 SD ($p < 0.01$)、2 年後 0.00 SD ($p < 0.001$)、
3 年後 -0.26 SD ($p < 0.001$) と有意に改善した。
Rohrer 指数も、治療開始前 224.2、1 年後 186.6 (p
< 0.001)、2 年後 178.9 ($p < 0.001$)、3 年後 169.3 (p

<0.001) と有意に改善した。

Eight Years of Growth Hormone Treatment in Children With Prader-Willi Syndrome: Maintaining the Positive Effects. N. E. Bakker, et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(10):4013-22.

エビデンスレベル 4 (コントロール群が存在しないので4)

PWS における GH 長期投与の有効性を検討した多施設共同前向きコホート研究である。対象は 8 年間の GH (0.035 mg/kg/day) 治療を受けた PWS 患者 60 例において、治療開始後 1 年おきに除脂肪体重と体脂肪率を計測した。除脂肪体重は最初の 1 年間で有意に増加し、その後 7 年間維持された。体脂肪率と BMI も最初の 1 年間で有意に減少した。身長 SDS は、 -2.24 ± 0.15 SD (治療開始前) から、 -0.08 ± 0.15 SD (治療開始 4 年後) へと改善し、開始後 8 年にはオランダ人正常基準との間に有意差は認められなくなった。

EFFECT OF GROWTH HORMONE THERAPY IN CHILDREN WITH PRADER-WILLI SYNDROME – OUR FIRST EXPERIENCES. *Acta Clin Croat.* 2018;57:744-755.

エビデンスレベル 4

遺伝学的に PWS と診断された女性 1 例と男性 3 例における GH の効果・副作用について治療開始前後で比較検討した研究である。rhGH は 0.035 mg/kg/day で開始され、IGF-I 値を参考に増量された。身長 SDS は治療開始時と比較して上昇し、2 年以上の治療開始後には一般集団の正常範囲にまで改善した。BMI は最初の 1 年で低下したが、その後再上昇した。糖代謝および脂質代謝への影響は認められず、その他の有害反応も認められなかった。

Growth hormone treatment in non-growth hormone deficient children. Loche S., et al. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2014;19(1):1-7.

エビデンスレベル 1b (少なくとも 1 つのランダム化比較試験を含むレビュー)

Non-GHD における GH 治療についての総説である。PWS 患者の約 80% が GH 分泌不全を合併する。これまでの対照研究は、PWS に対する GH 治療が、身長、体組成、筋力の改善をもたらすことを示している。PWS 患者に対する GH 治療のコンセンサスガイドラインが近年発行された。治療開始量としては、通常推奨量 0.035 mg/kg/day の半分量が推奨されている。

Beneficial effects of long-term growth hormone treatment on adaptive functioning in infants with Prader-Willi syndrome. Lo ST, et al. *Am J Intellect Dev Disabil.* 2015;120(4):315-27.

エビデンスレベル 1b

PWS の適応能力における GH 長期間投与の有効性を検討する多施設共同ランダム化比較試験である。

対象は遺伝学的に診断された PWS 患者 75 例 (幼児 42 例、思春期前小児 33 例) である。早期に GH 治療を開始した方が、適応能力が高かった。身長に関する記載はない。

Impact of genetic subtype of Prader-Willi syndrome with growth hormone therapy on intelligence and body mass index. Butler M. G., et al. *Am J Med Genet A.* 2019;179(9):1826-1835.

エビデンスレベル 2b (過去のコホート症例との比較、身長に関するデータは乏しい)

PWS の知能と BMI における GH 治療の有効性について検討した研究である。対象は遺伝学的に診断された PWS 患者 103 例 (University of California, Irvine の 56 例と Vanderbilt University の 47 例の 2 つのコホート研究の合計) において、GH 治療、PWS の遺伝学的分類、身長、体重を比較した。片親性ダイソミー (UPD (15)) では、GH 治療群における言語性 IQ が、非治療群と比較して有意に高かった。また、15q11-13 欠失症例の言語性 IQ は、UPD (15) と比較して有意に低かった。身長に関するデータはなかった。

Growth hormone secretion decreases with age in paediatric Prader-Willi syndrome. Cohen M., et al. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015;83(2):212-5.

エビデンスレベル 3

PWS 小児患者における GH 分泌不全の年齢と有病率の関係を検討した研究である。0.4 ~ 15.5 歳の PWS 47 例における GH 分泌負荷試験の結果が統計解析された。このうち、32 例 (68%) に GH 分泌不全が認められた。低年齢 (18 ヶ月未満) の GH 分泌不全の有病率 (27%) は、高年齢の有病率 (81%) と比べて有意に低かった ($p = 0.001$)。肥満群における GH 分泌不全の有病率 (88%) は、非肥満群の有病率 (58%) に比べ、有意に高かった ($p = 0.04$)。GH の治療有効性については論じられていない。

【PWS 患者における GH 治療中断による認知機能への影響を報告した論文の要約】

Effect of cessation of GH treatment on cognition during transition phase in Prader-Willi syndrome: results of a 2-year crossover GH trial. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2016;11:153.

エビデンスレベル 1b

25 例の PWS 若年患者における無作為化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験である。プラセボと GH (0.67 mg/m²/day) をそれぞれ 1 年間ずつ (計 2 年間) 投与し、IQ の変化を調べた。GH 投与時と比較して、1 年間のプラセボ投与後の認知機能は低下していなかった。しかし、長期休薬による認知機能低下の可能性は否定できない。

【PWS 患者の成長曲線を作成した論文の要約】

Growth Charts for Non-Growth Hormone Treated

Prader-Willi Syndrome. PEDIATRICS. 2015;135(1):e126-35.

エビデンスレベル 該当なし (成長曲線を作成した論文)

GH 投与を受けていない PWS 患者 120 例 (男性 63 例、女性 57 例) の身体計測結果から、体重、身長、頭囲、BMI について 7 つのパーセンタイル (3rd, 10th, 25th, 50th, 75th, 90th, 97th) における標準成長曲線 (3 歳から 18 歳) を、歪度、中央値、変動係数をパラメータとした LMS 法により作成した。

【PWS 患者における GH 治療の体組成に対する効果を報告した学会報告の要約】

Growth Hormone Treatment in Adults with Prader-Willi Syndrome has Sustained Positive Effects on Body Composition. ESPE Abstracts. 2019;92:FC12.3.
エビデンスレベル 2a

PWS 若年成人患者 48 例における前向きオープンラベル試験である。成人身長到達後も GH 治療を 2 年間継続した群と、成人身長到達時に GH 治療をいったん中断した後に (平均 1 年間の休薬) GH 治療を 2 年間行った群において、体組成の変化を調べた。成人身長到達後も GH 治療を継続した 22 例では、体脂肪率 (FM%) は 2.2 SD (1.9 ~ 2.4) → 2.2 (2.0 ~ 2.4) ($p = 0.42$)、除脂肪体重 (LBM) は -2.0 SD (-2.6 ~ -1.5) → 2.0 (-2.5 ~ -1.5) ($p = 0.94$) と有意な変化はなかった。GH 投与中断後に再開した 26 例では、FM% は 2.2 SD (2.0 ~ 2.4) → 1.9 (1.7 ~ 2.1) ($p < 0.001$) と有意に低下し、LBM は -2.3 SD (-2.7 ~ -2.0) → 1.9 (-2.2 ~ -1.5) ($p < 0.001$) と有意に上昇した。PWS 成人患者においても GH 治療は有用であり (GH 治療継続群では小児期の体組成を維持し、GH 中断群では体組成の改善がみられた)、主要な有害事象は認められなかった。

【1 型糖尿病を併発した成長ホルモン分泌不全小児例に対する GH の効果を報告した論文の要約】

Efficacy of Growth Hormone Treatment in Children with Type 1 Diabetes Mellitus and Growth Hormone Deficiency—An Analysis of KIGS Data. J Pediatr. 2018;198:260-264.

エビデンスレベル 3

KIGS (Pfizer International Growth Database) に登録されている 1 型糖尿病 (T1DM) と成長ホルモン分泌不全 (GHD) を併発した症例のうち、GHD より先に前思春期に T1DM を発症した 24 例を対象としたコホート研究である。GH 治療開始 1 年間の成長率を GHD 単独発症児と比較した。T1DM と GHD の併発児は、GHD 単独発症児と同様の臨床像を呈し、治療開始時年齢 (10.2 ± 3.13 vs 8.42 ± 3.46 years, $p = 0.14$)、治療開始時身長 SDS (-1.62 ± 1.38 vs -1.61 ± 1.51 , $p = 0.80$)、GH 投与量 (0.24 ± 0.08 mg/kg/week vs 0.20 ± 0.04 mg/kg/week, $p = 0.09$) に違いはみられなかった。治療開始 1 年間の成長率も GHD 単独

発症児と同等であった (身長 SDS: 7.54 ± 3.11 cm/year vs 8.35 ± 2.54 cm/year, $p=0.38$)。T1DM は GH 治療に対して影響を及ぼさないようであり、T1DM と GHD の併発児においても、GH 治療を除外すべきではない。

【PWS 患者における GH 治療についてレビューした論文の要約】

Prader-Willi Syndrome and Growth Hormone Deficiency. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2014;6(2):62-67.

エビデンスレベル 1b?? (レビューの扱い)

GH 治療は PWS 患者に対して、成長、体組成、精神運動発達など多面的に有益な作用がある。推奨される GH 投与量は $0.5 \sim 1$ mg/m²/day であり、閉塞性睡眠時無呼吸症候群、アデノイド・口蓋扁桃肥大、高度肥満や糖尿病発症の状態では開始すべきではない。遺伝学的に確定した PWS 症例においてのみ、食事・運動療法、生活様式などの環境整備とともに GH 治療を考慮するべきである。

【PWS 患者の診断・管理で推奨されることをレビューした論文の要約】

Recommendations for the Diagnosis and Management of Prader-Willi Syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(11):4183-4197.

エビデンスレベル 1b?? (レビューの扱いを確認)

PWS 患者における診断・管理で推奨されることを報告した論文である。適切な遺伝学的診断による早期診断、小児期早期からの GH 治療、食事環境のコントロールと定期的な運動、適切な成人期医療への移行、成人期のグループホームの考慮、行動上の問題への理解など多面的なアプローチが必要である。

【PWS 患者における GH 治療のコンセンサスガイドラインに関する論文の要約】

Growth Hormone Research Society Workshop Summary: Consensus Guidelines for Recombinant Human Growth Hormone Therapy in Prader-Willi Syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(6):E1072-E1087.

エビデンスレベル 1b?? (レビューの扱いを確認)

遺伝学的に確定した PWS 患者に対する GH 治療は、できれば専門家たちによる多面的な評価に従って考慮されるべきであり、食事・環境・生活様式への介入も必要である。知能障害があっても治療はされるべきであり、インフォームドコンセントには有益性と危険性に関する情報も含まなければならない。GH 治療の除外基準には、高度肥満、コントロール不良の糖尿病、無治療の重度睡眠時無呼吸、進行癌、精神異常などが含まれる。治療効果の優先順位は、年齢や身体的・精神的・社会的障害の有無により変化し、危険性よりも有益性の方が上回る限り、治療は続けられるべきである。

【PWS の診断、治療・管理についてまとめた論文の要約】

Prader-Willi Syndrome: Clinical Genetics and Diagnostic Aspects with Treatment Approaches. *Curr Pediatr Rev.* 2016;12(2):136-66.

エビデンスレベル 1b?? (レビューの扱いを確認)

PWS 患者では、合併症を伴う肥満と過食が主な死亡原因となるので、適切な診断・管理・治療が必要である。臨床医に限らず、他のヘルスケア提供者も利用できるように、臨床・遺伝・治療についての要約が診療の流れに沿って分類されており、臨床医や家族、他の関係者からよく受ける質問についても言及されている。

【PWS 小児患者における Norditropin® 長期投与の効果と安全性に関する論文の要約】

The Efficacy and Safety of Long-term Norditropin® Treatment in Children with Prader-Willi Syndrome. *Horm Metab Res.* 2013;45:532-536.

エビデンスレベル 3

遺伝学的に PSW と診断され、GH 治療 (0.03 ~ 0.06 mg/kg/day) を 12 ヶ月以上 [平均 4.1 年 (0.9 ~ 9.5 年)] 受けた前思春期患児 41 例における後ろ向き観察研究である。治療開始 12 ヶ月後の時点での平均獲得身長は 0.9 SD ($p < 0.0001$)、最終観察時点 (およそ 6 年後) での平均獲得身長は 1.3 SD ($p = 0.0001$) であり、85% の患児が -2 SDS 以上の身長に達した。除脂肪体重は 9.1% 増加し、脂肪容積は 9.1% 減少した ($p = 0.019$)。重篤な有害事象は認められなかった。前思春期の PWS 患児では、長期 GH 治療により身長と体組成の有意な改善がみられ、治療の忍容性は良好だった。

【PWS 成人患者における GH 治療効果に関する論文の要約】

Effects of recombinant human growth hormone therapy in adults with Prader-Willi syndrome: a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;77(1):86-93.

エビデンスレベル 1a

PWS 成人患者に対する GH 治療のコホート研究を報告した 8 報の論文を用いたメタアナリシスである。成人 PWS 患者 134 例 (男性 75 例、女性 59 例) において、GH 治療の効果・安全性について検討した。12 ヶ月の GH 治療により、体脂肪の減少 [-2.91% ($-3.90 \sim -1.91$)]、内臓脂肪の減少 [-32.97 cm^2 ($-55.67 \sim -10.26$)]、皮下脂肪の減少 [-55.24 cm^2 ($-89.05 \sim -21.44$)] が認められ、より長期の研究では除脂肪体重 (LBM) の増加 [2.82 kg (1.31 ~ 4.33)] が認められた。Body mass index (BMI) や血清脂質の変化はなかった。12 ヶ月間の GH 治療により、空腹時血糖のわずかな上昇 [0.27 mmol/l (0.05 ~ 0.49)]、空腹時インスリンの上昇 [20.24 pmol/l ($-0.55 \sim 41.02$)] とインスリン抵抗性の上昇 [HOMA: 0.60 ($-0.04 \sim 1.24$)] が認められた。GH 治療により、PWS 成人患

者では体組成の改善が認められたが、耐糖能の悪化が少なくとも一過性にあるかもしれない。

【PWS 成人患者における GH 治療効果に関する論文の要約】

Growth hormone treatment in adults with Prader-Willi syndrome: the Scandinavian study. *Clin Endocrine.* 2012;41(2):191-199.

エビデンスレベル 2a

PWS 成人患者 46 例 (男性 21 例、女性 25 例) におけるランダム化二重盲検試験であり、最初の 1 年はプラセボまたは GH 投与を行い、その後 2 年間はオープンラベル化して GH 投与をおこなった。1 年目の評価では、GH 投与群において IGF-I が 1.51 SD 上昇し ($p < 0.001$)、体組成の改善がみられた。内臓脂肪は 22.9 mL 減少し ($p = 0.004$)、腹部皮下脂肪は 70.9 mL 減少 ($p = 0.003$)、大腿部脂肪は 21.3 mL 減少した ($p = 0.013$)。一方で、大腿部の筋肉は 6.0 mL 増加した ($p = 0.005$)。除脂肪体重は 2.5 kg 増加し ($p = 0.005$)、全脂肪量は 4.20 kg 減少した ($p < 0.001$)。体組成に対する治療効果は、2 年間の GH 治療後も維持されていた。GH 治療は、体組成異常に対する有益な効果を示し、重篤な有害事象を示さなかったことから、PWS 成人患者における治療オプションとなる。

【PWS 患者の栄養管理に関する論文の要約】

Prader-Willi Syndrome-nutritional management in children, adolescents and adults. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.* 2017;23(2):101-106.

エビデンスレベル 1b?? (レビューの扱いを確認)

PWS 患者の治療は、リハビリテーション、心理的ケア、言語障害治療から成り、クライテリアを満たす場合には GH 治療も適応となる。特に重要なのは適切な栄養管理であり、生後の栄養失調とその後の過体重を防ぐことである。小児期、思春期、成人期の PSW 患者と関わる臨床医と栄養士に向けて栄養管理と食事療法について述べられている。

【低身長もしくは GH 分泌不全を呈した PWS 患者と遺伝学的に診断された PWS 患者における GH 治療の効果を検討した論文の要約】

Response to growth hormone treatment in Prader-Willi syndrome: auxological criteria versus genetic diagnosis. *J Paediatr Child Health.* 2013;49(12):1045-1051.

エビデンスレベル 2b

低身長もしくは GH 分泌不全を呈した PWS 患者 (PWS-SS) 72 例と遺伝学的に診断された PWS 患者 (PWS-Dx) 94 例において、GH 治療前後の身長、BMI、骨年齢/暦年齢比、有害事象を比較した。治療開始時点で、PWS-SS は PWS-Dx と比較して低身長 (-2.6 SD vs -1.1 SD, $p < 0.001$)、低 BMI (0.6 SD vs 1.5 SD, $p < 0.05$) で、骨年齢の遅延 (骨年齢/暦年齢比: 0.7 vs. 0.9, $p < 0.05$) がみられた。両親の身長も

PWS-SSの方が低かった (-0.13 SD vs -0.28 SD, $p < 0.005$)。2年間のGH治療による平均身長増加は0.9 SDであった(2年後の身長: PWS-SS -1.7 SD, PWS-Dx -0.1 SD; BMI: PWS-SS -1.0 SD, PWS-Dx -0.6 SD)。ウエスト/身長比は減少(PWS-SS 0.60 vs PWS-Dx 0.56)、骨年齢の遅延に変化はなかった。重篤な有害事象は報告されなかった。

【PWS患者におけるエピゲノム治療について検討した論文の要約】

Epigenetic therapy of Prader-Willi syndrome. *Transl Res.* 2019;208:105-118.

エビデンスレベル 該当なし

PWS患者由来iPS細胞およびiPS由来神経細胞におけるSETDB1 (H3K9m3 methyltransferase)とZNF274 (zinc finger protein)の不活性化は、母由来染色体由来SNRPNおよびSNORD116クラスターの再活性化をもたらした。Histone 3 lysine 9 methyltransferaseであるEHMT2/G9a阻害剤は、PWS患者由来線維芽細胞とPWSマウスモデルにおいて、母由来染色体上の父性発現遺伝子であるSNRPNおよびSNORD116の発現を可能とした。さらにEHMT2/G9a阻害剤処置により、周産期致死となるPWSマウスモデルを救命できる。これらの結果は、ヒトPWS患者に対するエピゲノム治療が実用可能であることを支持する証拠である。

【PWSの特徴・診断・管理についてレビューした文献の要約】

Prader-Willi Syndrome. *GeneReviews*® [Internet]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>

エビデンスレベル 1b?? (レビューの扱いを確認)

PWSは乳児早期の低緊張と哺乳不良、乳児後期から小児期の過食・肥満が特徴的である。運動発達と言語発達の遅滞もあり、様々な程度の知能障害をもつ。行動特徴(かんしゃく、頑固な性格)、性腺機能低下、低身長などを認める。乳児期には、十分に栄養摂取するために経管栄養などが必要で、小児期には、体重増加制限(BMI < 30)のため食事管理が必要である。成長ホルモン補充療法は、身長の正常化、除脂肪量(LBM)の増加、脂肪量低下をもたらす。行動上の問題に対して、セロトニン再吸収抑制薬は多くの患者に有効である。成人期には、PWS患者専用のグループホームでの行動療法や体重管理を調整することで、病的肥満を予防する。PWSの原因は、父由来15q11.2-q13領域のインプリンティング遺伝子発現の欠失であり、いくつかのメカニズムがある。事家系での遺伝的原因がわかれば、出生前診断が可能である。

Sleep-Related Breathing Disorders in Young Adults With Prader-Willi Syndrome: A Placebo-Controlled, Crossover GH Trial.

エビデンスレベル 1b

小児期にGH治療を行い成人身長に達したPWS

患者27人を対象にした無作為割り付け二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験である。GH (0.67 mg/m²/d)とプラセボをそれぞれ1年間投与し、睡眠関連呼吸障害(SRBD)に対する効果を評価した。プラセボ群と比較して、GH群では無呼吸低呼吸指数(AHI)、中枢型無呼吸指数(CAI)、閉塞型無呼吸指数(OAI)のいずれも上昇しなかった。

Growth hormone therapy for Prader-Willi syndrome: challenges and solutions.

エビデンスレベル 1b?? (レビューの扱いを確認)

PWSに対するGH治療についてのレビューである。GH治療は体組成や身体的強度、認知レベルを改善する。PWSの患者に思春期以降もGH治療を継続することで有益な影響があると示唆する情報がたくさんあるため、成人身長到達後もGH治療の継続を考慮すべきである。PWSに対するGH治療のリスクとベネフィットを長期に観察する必要がある。

Diagnosis and treatment of GH deficiency in Prader-Willi syndrome. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2016;30:785-794.

エビデンスレベル 1b?? (レビューの扱いを確認)

PWSに対するGH治療のレビューである。PWS小児患者にGH治療を行うと、身長の伸び、体組成、代謝、神経認知機能に対してプラスの影響があることは既に報告されている。PWS小児患者と同様に、PWS成人患者に対しても、GH治療を行うことで体脂肪や運動耐容能、QOLの面で有益な効果がある。

Growth Hormone Treatment in Children With Prader-Willi Syndrome: Three Years of Longitudinal Data in Prepubertal Children and Adult Height Data From the KIGS Database.

エビデンスレベル 3 (前思春期群と思春期群の比較)

ジェノトロピンで治療されたPWS小児患者の縦断的データを用いて、PWSに対するGH治療の有効性と安全性を評価した後ろ向きコホート研究である。3年間GH治療を行った前思春期患者522例と成人身長に達した173例を対象とした。前思春期群では身長SDSがMean (SD)で-0.31 (1.34)改善した($p < 0.05$)。前思春期群では、BMI-SDSがMean (SD)で1.11 (2.09)から1.53 (1.43)に増加したが($p < 0.05$)、思春期群では有意な変化がなかった。

Review of Prader-Willi syndrome: the endocrine approach.

エビデンスレベル 1b?? (レビューの扱いを確認)

PWSの内分泌的問題と、そのスクリーニングや管理方法について書かれた論文のレビューである。PWS患者は視床下部疾患を有し、成長ホルモン分泌不全や性腺機能低下、甲状腺機能低下、副腎不全、骨密度低下が引き起こされる。また、メタボリックシンドロームや2型糖尿病、肥満のリスクが上昇する。

Prader-Willi syndrome. *GENETICS in MEDICINE*. 2012;14:10-26

エビデンスレベル 1b?? (レビューの扱いを確認)

PWS のレビューである。臨床的な診断クライテリアは存在するが、確定診断は遺伝学的検査で行うべきである。15q11.2-q13 領域の父性欠失が 65-75%、15番染色体の母性 UPD が 20-30%、インプリンティング欠損が 1-3% を占める。親特異的 DNA メチル化解析により 99% 以上の症例を検出できる。

Prader-Willi syndrome: a review of clinical, genetic, and endocrine findings.

エビデンスレベル 1b?? (レビューの扱いを確認)

PWS について広範囲にまとめた論文レビューである。主な原因は父由来 15q11-q13 の欠失 (65-75%)、15番染色体の母性ダイソミー (20-30%)、インプリンティング異常 (1-3%) であり、DNA メチル化解析により診断ができる。臨床所見は年齢と共に変化し、乳児期には低緊張と哺乳不良である。その後、低身長、過体重、発達遅滞、問題行動が明らかとなる。視床下部障害により、過食、体温調節障害、痛覚過敏、過眠、複数の内分泌異常が引き起こされる。PWS の早期診断と管理についての最新情報は、すべての内科医にとって重要であり、肥満に関連した障害と関連する合併症の予測や合併症の管理・緩和に役に立つ。

The Efficacy and Safety of Long-term Norditropin® Treatment in Children with Prader-Willi Syndrome. *Horm Metab Res*. 2013;45(7):532-536.

エビデンスレベル 4

遺伝学的に PWS と診断され、GH (0.03-0.06 mg/kg/day) を 12 か月以上 [平均 4.1 年 (0.9 ~ 9.5 年)] 投与された 41 例の前思春期の患者を対象とした後ろ向き観察研究である。最終観察時に、85% の患者が -2.0 SD 以上の身長に到達し、除脂肪体重の増加 (9.1%) と脂肪減少 (9.1%) がみられた。8 例の患者で側弯、3 例の患者で睡眠時無呼吸が報告されたが、重篤な有害事象は報告されなかった。

Effect of Genotype and Previous GH Treatment on Adiposity in Adults With Prader-Willi Syndrome.

エビデンスレベル 3 (染色体欠失群と片親性ダイソミー群のケースコントロール)

16 歳以上の 72 例の成人 PWS 患者 (25.5 ± 8.9 歳) を対象として、遺伝学的サブタイプ別に (染色体欠失群 ($n = 47$) と片親性ダイソミー (UPD) 群 ($n = 26$))、小児期の GH 治療歴を考慮しながら体組成と代謝プロファイルと比較した。UPD 群と比較して、染色体欠失群は BMI が高かったが (40.9 ± 11.5 vs 34.6 ± 9.6 kg/m², $p = 0.02$)、体脂肪率や代謝プロファイル、脂肪細胞のサイズ、安静時エネルギー消費率、過食スコア、グレリン値に差はなかった。GH 治療歴のある患者で比較すると、染色体欠失群と UPD 群間で BMI の差はなかった (33.0 ± 9.7 vs 33.5 ± 11.1 kg/m²)。

染色体欠失群でのみ、小児期の GH 治療が体脂肪および脂肪細胞の減少と関連していた。

D. 考察

以上の成果は、遺伝子診断の重要性と成長ホルモンの効果を示すもので、ガイドライン作成に有用なデータである。

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、遺伝子診断・鑑別診断、成長ホルモン効果について分析した。

F. 研究発表

1. [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..
2. [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.
3. [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 (5): 474-479, 2019. pii: S0387-7604(18)30594-1. doi: 10.1016/j.braindev.2019.01.005. [Epub ahead of print]
4. 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..
5. 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* 30 (5): 877-889, 2019 Apr 8. pii: ASN.2018121268. doi: 10.1681/ASN.2018121268. [Epub ahead of print]
6. 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.
7. 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.
 8. 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).
 9. Hamanaka K, Takata A, Uchiyama Y, Miyatake S, Miyake N, Mitsuhashi 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].
 10. Uehara E, Hattori A, Shima H, Ishiguro A, Abe Y, **Ogata T**, Ogawa E, Fukami M*: Unbalanced Y;7 translocation between two low-similarity sequences leading to SRY-positive 45,X-testicular disorders of sex development. *Cytogenet Genome Res* 158 (3): 115–120, 2019. doi: 10.1159/000501378. Epub 2019 Jul 5.
 11. Ushijima K, Narumi S, **Ogata T**, Yokota I, Sugihara S, Kaname T, Horikawa Y, Matsubara Y, Fukami M*, Kawamura T; Japanese Study Group of Insulin Therapy for Childhood and Adolescent Diabetes.: *KLF11* (*MODY7*) variant in a family clinically diagnosed with early childhood-onset type 1B diabetes. *Pediatr Diabetes* 20 (6): 712–719, 2019. doi: 10.1111/pedi.12868. [Epub ahead of print]
 12. Yoshida T, Miyado M, Mikami M, Suzuki E, Kinjo K, Matsubara K, **Ogata T**, Akutsu H, Kagami M, Fukami M*: Aneuploid rescue precedes X chromosome inactivation and increases the incidence of its skewness by reducing the size of the embryonic progenitor cell pool. *Hum Reprod* 34 (9): 1762–1769. doi: 10.1093/humrep/dez117 [Epub ahead of print]
 13. Yamoto K, Saitsu H, Nishimura G, Kosaki R, Takayama S, Haga N, Tonoki H, Okumura A, Horii E, Okamoto N, Suzumura H, Ikegawa S, Kato F, Fujisawa Y, Nagata E, Takada S, Fukami M, **Ogata T***: Comprehensive clinical and molecular studies in split hand/foot malformation: identification of two plausible candidate genes (*LRP6* and *UBA2*). *Eur J Hum Genet* 27 (12): 1845–1857, 2019. doi: 10.1038/s41431-019-0473-7. Epub 2019 Jul 22.
 14. Shimizu D, Sakamoto R, Yamoto K, Saitsu H, Fukami M, Nishimura G, **Ogata T***: *De novo AFF3* variant in a patient with mesomelic dysplasia with foot malformation. *J Hum Genet* 64 (10):1041–1044, 2019. doi: 10.1038/s10038-019-0650-0. [Epub ahead of print]
 15. Masunaga Y, Inoue T, Yamoto K, Fujisawa Y, Sato Y, Kawashima-Sonoyama Y, Morisada N, Iijima K, Ohata Y, Namba N, Suzumura H, Kuribayashi R, Yamaguchi Y, Yoshihashi H, Fukami M, Saitsu H, Kagami M, **Ogata T***: *IGF2* Mutations: Report of Five Cases, Review of the Literature, and Comparison with H19/*IGF2:IG-DMR* Epimutations. *J Clin Endocrinol Metab* 2020 Jan 1;105(1). pii: dgz034. doi: 10.1210/clinem/dgz034.
 16. Ohishi A, Masunaga Y, Iijima S, Yamoto K, Kato F, Fukami M, Saitsu H, **Ogata T***: *De novo ZBTB7A* variant in a patient with macrocephaly, intellectual disability, and sleep apnea: implications for the phenotypic development in 19p13.3 microdeletions. *J Hum Genet* 65 (2): 181–186, 2020. doi: 10.1038/s10038-019-0690-5. [Epub ahead of print]
 17. Fukuda T*, Hiraide T, Yamoto K, Nakashima M, Kawai T, Yanagi K, **Ogata T**, Saitsu H: [Exome reports: A de novo GNB2 variant associated with global developmental delay, intellectual disability, and dysmorphic features.](#) *Eur J Med Genet* 2019 Nov 4:103804. doi: 10.1016/j.ejmg.2019.103804. [Epub ahead of print]
 18. Ushijima K, Okuno M, Ayabe T, Kikuchi N, Kawamura T, Urakami T, Yokota I, Amemiya S, Uchiyama T, Kikuchi T, **Ogata T**, Sugihara S, Fukami M; Japanese Study Group of Insulin Therapy for Childhood and Adolescent Diabetes: [Low prevalence of maternal microchimerism in peripheral blood of Japanese children with type 1 diabetes.](#) *Diabet Med* 2019 Dec 23. doi: 10.1111/dme.14221. [Epub ahead of print]
 19. Imura K, Ikeya S, **Ogata T**, Tokura Y: Erythrokeratoderma variabilis et progressiva with a rare *GJB3* mutation. *J Dermatol* 47 (4): e111–e113, 2020. doi: 10.1111/1346-8138.15206. Epub 2020 Jan 7.
 20. Hiraide T, Kobota K, Kono Y, Watanabe S, Matsubayashi T, Nakashima M, Kaname T, Fukao T, Shimozawa N, **Ogata T**, Saitsu H*: *POLR3A* variants in striatal involvement without diffuse hypomyelination. *Brain Dev* 2020 Apr;42(4):363–368. doi: 10.1016/j.braindev.2019.12.012. Epub 2020 Jan 10.

21. Kinjo K, Yoshida T, Kobori Y, Okada H, Suzuki E, **Ogata T**, Miyado M, Fukami M*: Random X chromosome inactivation in patients with Klinefelter syndrome. *Mol Cell Pediatr* (accepted). 2020 Jan 24;7(1):1. doi: 10.1186/s40348-020-0093-x.
22. Hiraide T, Watanabe S, Matsuybayashi T, Yanagi K, Nakashima M, **Ogata T**, Saitsu H*: A de novo TOP2B variant associated with global developmental delay and autism spectrum disorder. *Mol Genet Genomic Med* 2020;8:e1145. <https://doi.org/10.1002/mgg3.1145>
23. Hayashi T, Hosono K, Kubo A, Kurata K, Katagiri S, Mizobuchi K, Kurai M, Mamiya N, Kondo M, Tachibana T, Saitsu H, **Ogata T**, Nakano T, Hotta Y: Long-term observation of a Japanese mucopolidosis IV patient with a novel homozygous p.F313del variant of MCOLN1. *Am J Med Genet A* (accepted) 2020 Mar 27. doi: 10.1002/ajmg.a.61575.

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

