

遺伝子医療の基盤整備に関する研究班(主任研究者:古山順一)

分担研究課題:遺伝子診療部の活動状況とその問題点に関する研究

分担研究者:福嶋義光

研究協力者:川目 裕(長野県立こども病院遺伝科), 近藤達郎(長崎大学医学部小児科)

平原史樹(横浜市立大学医学部産婦人科学), 高田史男(北里大学大学院医療系研究科臨床遺伝医学), 中川正法(京都府立医科大学神経病態制御学), 菅野康吉(栃木県立がんセンター)

研究要旨:

医療においても遺伝情報が必須となってきたゲノム時代の今日,すでに大学病院を中心とする特定機能病院ではそのほとんどに遺伝子医療部門が設立されていることを本分担研究班の調査で明らかにし,昨年(2003年),第1回全国遺伝子医療部門連絡会議を開催した。本年度も第2回連絡会議を開催し,3省指針の改正および遺伝情報に関連する新しいガイドラインの制定についてなど遺伝子医療の発展に必要な種々の情報提供と意見交換を行った。我国の遺伝子医療の中核を担う81施設から143名が参加した。

A. 研究目的

2003年にUNESCOで「ヒト遺伝情報に関する国際宣言」が採択され,個人情報保護法が2005年4月から完全実施されるのに伴い,3省指針(ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針)が見直され,また遺伝情報に関連する新たなガイドラインが制定されるなど,遺伝情報の扱いに関する我国の指針は大きく変化し,適切な遺伝カウンセリングを行うことのできる診療体制の構築が求められている。

我国の遺伝子医療体制の構築のために,特定機能病院などの遺伝子医療の中核を担うべき施設の代表者に参加を呼びかけ,情報交換・意見交換を行い,それを記録に留めるとともに公表することとした。

B. 研究方法, C. 研究結果

我国の遺伝子医療の中核を担う81施設から

143名が参加し,下記の情報提供と意見交換を行った。

I. 3省指針の改正および遺伝情報に関連する新しいガイドラインの制定,

- 1) UNESCO (国際連合教育科学文化機構)「ヒト遺伝情報に関する国際宣言」(2003)
- 2) 3省指針の見直し(文部科学省,厚生労働省,経済産業省)「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」(2004.12.28告示)
- 3) 厚生労働省「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン」
- 4) 経済産業省「経済産業分野のうち個人遺伝情報を用いた事業分野における個人情報保護ガイドライン」

II. 新たに設置された遺伝子医療部門の現状

- 1) 京都府立医科大学附属病院遺伝子診療部
- 2) 大阪大学医学部附属病院 遺伝子診療部
- 3) 東京女子医科大学附属遺伝子医療センター
- 4) 千葉大学医学部附属病院 遺伝カウンセリング室

III. 遺伝医療における教育・研修システム

- 1) 臨床遺伝専門医制度
- 2) 認定遺伝カウンセラー制度)

IV. 遺伝医療における様々な情報リソース

- 1) いでんネット(京都大学)
- 2) GENETOPIA(信州大学)
- 3) メールングリスト GC-ML・GCWide(九州大学)

V. 遺伝学的検査におけるシステム

- 1) 稀少遺伝性疾患における遺伝学的検査の現状と臨床的有用性の評価
- 2) DHPLC を用いた系統的遺伝子解析システム
- 3) 検査の外注における匿名化システム
- 4) 保険適応外検査の外注システム

VI. 総合討論

- ・ 遺伝子医療部門の運営等について
- ・ ヒューマンリソースの制度設計等について
- ・ 遺伝学的検査等に関する情報リソースについて

D. 考察, E. 結論

研究, 診療, 産業における個人遺伝情報の適切な扱い方に関する指針・ガイドラインが制定されたことに伴い, 今後, 実質的な遺伝子医療(遺伝カウンセリング・遺伝学的検査)の充実が, 広く国民から要望されることが予想される。今後, 日本人類遺伝学会, 日本遺伝カウンセリング学会, 日本遺伝子診療学会をはじめとする遺伝子医療関連学会の活発な活動, 遺伝子医療部門を立ち上げた大学病院等の施設内での努力, 臨床

遺伝専門医制度や新設される認定遺伝カウンセラー制度の普及と充実など求められるが, 情報交換の場としての全国遺伝子医療部門連絡会議の役割は極めて大きい

評価

1) 達成度

昨年度は 50 施設のみであったが, 今年度は 81 施設から, しかも参加者は倍増するなど, 連絡会議の意義はますます大きくなっており, 年度当初計画した目標はほぼ達成できた。

2) 研究成果の学術的・社会的意義

遺伝情報の取扱いをめぐる国際的状況の変化, および立て続けにだされた我国の散々の倫理指針・ガイドラインについての情報提供および意見交換を行うことができ, 我国の遺伝子医療の基盤構築に果たした社会的意義は極めて大きい。

3) 今後の展望

全国遺伝子医療部門連絡会議を継続して開催する必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

Onouchi Y, Onoue S, Tamari M, Wakui K, Fukushima Y, Yashiro M, Nakamura Y, Yanagawa H, Kishi F, Ouchi K, Terai M, Hamamoto K, Kudo F, Aotsuka H, Sato Y, Nariai A, Kaburagi Y, Miura M, Saji T, Kawasaki T, Nakamura Y, Hata A: CD40 ligand gene and Kawasaki disease. *Eur J Hum Genet* 12:1062-1068, 2004

Shimizu Y, Yoshida K, Okano T, Ohara S, Hashimoto T, Fukushima Y, Ikeda S: Regional features of autosomal-dominant cerebellar ataxia in Nagano: clinical and molecular genetic analysis of 86 families. *J Hum Genet* 49:610-616, 2004

Fukushima Y, Sakurai A: Comprehensive

- genetics clinic for familial tumors: proposal for a suitable system in Japan. *Int J Clin Oncol* 9:304-307, 2004
- Miyake N, Harada N, Shimokawa O, Ohashi H, Kurosawa K, Matsumoto T, Fukushima Y, Nagai T, Shotelersuk V, Yoshiura K, Ohta T, Kishino T, Niikawa N, Matsumoto N: On the reported 8p22-p23.1 duplication in Kabuki make-up syndrome (KMS) and its absence in patients with typical KMS. *AJMG* 128A:170-172, 2004
- Kamimura J, Wakui K, Kadowaki H, Watanabe Y, Miyake K, Harada N, Sakamoto M, Kinoshita A, Yoshiura K, Ohta T, Kishino T, Ishikawa M, Kasuga M, Fukushima Y, Niikawa N, Matsumoto N: The *IHPK1* gene is disrupted at the 3p21.31 breakpoint of t(3;9) in a family with type 2 diabetes mellitus. *J Hum Genet* 49:360-365, 2004
- The International HapMap Consortium (173 persons including Fukushima Y): Integrating ethics and science in the International HapMap Project. *Nature Reviews/Genetics* 5: 467-475, 2004
- 福嶋鶴光:臨床遺伝専門医制度とゲノム診療部門のあり方(特集:ゲノム医療の現在). *新医療* 31:140-143, 2004
- 福嶋鶴光, 小池健一:長野県小児保健協会の16年間の活動. *小児保健研究* 63:230-232, 2004
- 福嶋鶴光:遺伝子診断とガイドライン(特集 母と子の病気や健康と遺伝子). *母子保健情報* 49: 89-92, 2004
- 吉田邦広, 福嶋鶴光:遺伝子医療の現状と将来展望.(特集 遺伝子診断と倫理) *科学* 74: 615-620, 2004
- 福嶋鶴光:ゲノム診療における倫理 — 遺伝医学関連 10 学会「遺伝学的検査に関するガイドライン」を中心に— *現代医療* 36: 1151-1158, 2004
- 福嶋鶴光:ゲノム・遺伝子に関する倫理的側面(特集: 知っておきたいゲノムの知識). *JIM (Journal of Integrated Medicine)* 14: 138-141, 2004
- 福嶋鶴光:遺伝カウンセリングの留意点. *産婦人科治療* 88:235-239, 2004
- 梶井晃洋, 福嶋鶴光:遺伝子検査の施行条件(質疑応答). *日本医事新報* 4159: 130-131, 2004
- 市原慶和, 菅野純夫, 武部啓, 新川詔夫, 福嶋鶴光:座談会 遺伝子診断と倫理. *科学* 74: 602-608, 2004
- 福嶋鶴光:ゲノム医学における倫理的課題:遺伝学的検査の意義と遺伝カウンセリングの重要性. *ゲノムと疾患*(村松正實編). 南山堂 pp.187-194, 2004
- 古庄知己, 福嶋鶴光:遺伝カウンセリング. *小児整形外科テキスト*(日本小児整形外科学会教育研修委員会編). メジカルビュー社 pp.5-8, 2004

厚生科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）

分担研究報告書

遺伝子医療の基盤整備に関する研究

分担研究課題：産科診療における遺伝カウンセリング体制の構築に関する研究

分担研究者 左合治彦 国立成育医療センター 胎児診療科

研究協力者：鈴木薫（名古屋市立大学）、平原史樹（横浜市立大学）、片山進（高木病院）、上原茂樹（東北公済病院）、奥山和彦（札幌市立病院）、三春範夫（広島大学）、種村光代（名古屋市立大学）、山中美智子（神奈川県立こども医療センター）

研究要旨：産婦人科専門医でかつ臨床遺伝専門医を有するものを対象としてアンケート調査を行い、産科診療における遺伝カウンセリング外来・施設の現状を明らかにした。この過程で遺伝カウンセリングの全国ネットワーク作りの推進ができた。これらの情報は産科診療における遺伝カウンセリング体制の構築の基礎となる。

A. 研究目的

遺伝カウンセリングのうち特に産婦人科医と深い関わりがあり、産科診療において直面する遺伝的な問題を取り扱うカウンセリング、すなわち妊娠中の胎児や将来の妊娠（妊娠前）についての遺伝カウンセリングを「産科診療における遺伝カウンセリング」という。近年、超音波診断技術などの出生前診断技術の進歩に伴い、日常産科診療において遺伝カウンセリングの必要性は年々高くなっている。

我国における産科診療における遺伝カウンセリング体制の確立にあたって、産科臨床医から専門医へ患者さんを紹介しやすいシステム作りが重要である。昨年度の調査において産婦人科専門医でかつ臨床遺伝専門医が産科診療における遺伝カウンセリングの担い手であることが明らかになった。産婦人科専門医でかつ臨床遺伝専門医の施設・外来の現状を明らかにし、産科臨床医

が患者さんを紹介しやすいシステムすなわち国民が産科診療における遺伝カウンセリングを受けやすい体制の構築を行う。

B. 研究方法

日本産科婦人科学会専門医でありかつ臨床遺伝専門医である 101 名にアンケート調査表（資料 1）を郵送した。主な質問事項は回答者の 1) 遺伝カウンセリングの活動 2) 遺伝カウンセリング外来の詳細 3) 施設公開 4) その他である。返送がない場合は各地域の担当者を決めて電話や FAX で直接問い合わせをした。調査結果を各地域別に整理・解析した。

C. 結果

アンケート対象者 101 名に郵送し、返送がない場合は電話や FAX で問い合わせをして 92 名（91.1%）より回答を得た。9 名（8.9%）は連絡不通であった。

92名のうち、実際に遺伝カウンセリングを行っており施設公開にも協力できると答えたものが74名(80.4%)であった。実際に遺伝カウンセリングを行っていないかまたは施設公開に協力できないと答えたものが18名(19.6%)であった。

また施設公開に協力できると答えた74名は57施設で遺伝カウンセリングを行っていた。地域別施設数を表1に示す。関東が22施設(39%)と圧倒的に多く、特に東京都10施設、神奈川県6施設と首都圏に集中していた。その他福岡県5施設、茨城

県4施設、宮城県3施設、愛知県3施設と多かった。1施設もない県が20府県あり、東北地方では青森県、秋田県、関東地方では群馬県、栃木県、甲信越地方では山梨県、中部地方では富山県、福井県、三重県、近畿地方では京都府、滋賀県、奈良県、和歌山県、中四国地方では島根県、鳥取県、愛媛県、高知県、香川県、九州地方では佐賀県、熊本県、また沖縄県であった。

また産科診療における遺伝カウンセリング施設と担当医一覧を資料2に示す。

表1 地域別施設数

地方	県
北海道	2
東北	7 岩手：1、宮城：3、山形：1、福島：2
関東	22 東京：10、神奈川：6、千葉：1、茨城：4、埼玉：1
甲信越	2 長野：1、新潟：1
中部	6 愛知：3、静岡：1、岐阜：1、石川：1
近畿	4 大阪：2、兵庫：2
中四国	5 広島：2、岡山：1、山口：1、徳島：1
九州	9 福岡：5、長崎：1、大分：1、宮崎：1、鹿児島：1

D. 考察

産婦人科専門医でかつ臨床遺伝専門医を有する者が実際に遺伝カウンセリングを行なっている施設・外来が明らかになった。現在遺伝カウンセリング施設の情報は「いでんねっと」で入手できるが、小児科や遺伝子研究施設が多く、「産科診療における遺伝カウンセリング」を目的に産科臨床医が利用するには実際的ではなかった。今回明らかになった情報を利用することにより産科臨床医が患者さんを紹介しやすくなり、

ひいては国民が「産科診療における遺伝カウンセリング」を適切にうけることが可能になる。実際に産科診療における遺伝カウンセリングを行なっている施設と担当医の一覧は日本産婦人科学会や日本産婦人科医学会にも働きかけホームページに公表し、産婦人科医のもこの情報を広める予定である。

74名が全国56施設で産科診療における遺伝カウンセリングを行なっているが、地域的偏りが大きかった。首都圏と一部の県に多かったが、1施設もない所が20府県あ

った。今回産科診療における臨床遺伝カウンセリング施設の要件として 1) 産婦人科専門医でかつ臨床遺伝専門医がいる 2) 実際に遺伝カウンセリングを行なっている 3) 施設公開に協力できるとした。したがって実際には遺伝カウンセリングを行なっているが、臨床遺伝専門医の資格を有する者がいない施設は含まれなかった。施設の遺伝カウンセリングレベルを担保するためにこのような厳しい基準としたが、1 施設もない所が 20 府県あった。今後は臨床遺伝専門医の資格を有する者はいないが実際に遺伝カウンセリングを行なっている施設の調査が必要である。

今回の調査を進めるにあたっては多くの産婦人科専門医でかつ臨床遺伝専門医のご協力をいただき、その過程で相互の連携が強化された。産科診療における遺伝カウンセリングの全国ネットワークができつつある。今後は他科の臨床遺伝専門医との連携、一般市民や医師への遺伝カウンセリングの啓蒙、地域格差の解消などを推進することが重要である。

E. 結論

実際に産科診療における遺伝カウンセリングを行なっている施設と担当医を明らかにするとともに、遺伝カウンセリングの全国ネットワーク作りを推進した。産科診療における遺伝カウンセリング体制の基礎を構築した。

F. 健康危険情報

該当するものはない

G. 研究発表

- 1) Sago H: Prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities through amniocentesis. *J Mamm Ova Res*, 2004, 21:18-21.
- 2) Amano K, Sago H, Uchikawa C, Suzuki T, Kotliarova SE, Nukina N, Epstein CJ, Yamakawa K: Dose-dependent over-expression of genes in the trisomic region of Ts1Cje mouse model for Down syndrome. *Hum Mol Genet*, 2004, 13:1333-1340.
- 3) Shinya M, Okamoto A, Sago H, Saito M, Akiyama Y, Kitagawa M, Tanaka T: Analysis of fetal DNA from maternal peripheral blood by lectin-polymerase chain reaction -single strand conformation polymorphism. *Congenital Anomalies*, 2004, 44:142-146.
- 4) Hayashi S, Sago H, Hayashi R, Nakagawa S, Kitagawa M, Miyasaka K, Chiba T, Natori M: Manifestation of Mirror syndrome after fetoscopic laser photocoagulation in severe twin-twin syndrome. *Fetal Diagn Ther* (in press)
- 5) 和田誠司、左合治彦、松本隆万、川口里恵、杉本公平、尾見裕子、林聡、小澤伸晃、藤井絵里子、塚原優己、久保隆彦、北川道弘、田中忠夫、名取道也：妊娠中期胎児超音波スクリーニング検査による胎児異常検出率。日本周産期・新生児学会雑誌 2004, 40:24-27.
- 6) 伊藤めぐむ、和知敏樹、林聡、左合治彦、木村香織、望月昭彦、櫻井美樹、山本阿紀子、鈴木泉、渡辺紀子、和田誠司、渡邊典芳、尾見祐子、牧野郁美、塚原優己、久保隆彦、北川道弘、名取

- 道也：胎児治療を施行した胎児卵巣嚢腫の1例。日産婦東京地方部会誌 2004; 53: 234-237.
- 1) 左合治彦、林聡、和田誠司、北川道弘、名取道也：非免疫性胎児水腫の原因別病態、治療、予後 CCAM. 周産期医学 2004,34:195-200.
 - 2) 左合治彦、林聡、北川道弘、名取道也：胎児外科治療の現在と未来. 周産期医学 2004,34:101-107.
 - 3) 左合治彦：胎児異常の告知を受けた父母のケア. 東京母性衛生学会誌 2004,20:9-15.
 - 4) 林 聡、和田誠司、山口晃史、左合治彦、名取道也：免疫性（血液不適合による）胎児水腫の病態、診断および治療. 周産期医学 2004,34:149-154.
 - 5) 和知敏樹、林聡、左合治彦、北川道弘、名取道也：子宮頸管縫縮術. 産婦人科治療 2004,88:936-938.
 - 6) 左合治彦、林聡、和田誠司、北川道弘、千葉敏雄、名取道也：双胎間輸血症候群に対する胎児鏡下の胎盤吻合血管レーザー凝固術. 産婦人科の実際 2004,53:1063-1067.
 - 7) 左合治彦：染色体異常と出生前診断集中講座 生殖遺伝カウンセリング. 日本医師会雑誌 2004, 131:1571-1575.
 - 8) 左合治彦：妊婦と喫煙. 日産婦医会報 2004,56(3):10-11.
 - 9) 左合治彦、林聡、和知敏樹、北川道弘、千葉敏雄、名取道也：双胎間輸血症候群（TTTS）. 産婦人科の実際 2004,53:1323-1331.
 - 10) 左合治彦：胎児超音波スクリーニング検査の実際 卒後研修プログラム 5. 日産婦誌 2004, 56:N638-644.
 - 11) 左合治彦、湊川靖之、林聡、新家秀、北川道弘、名取道也：胎児超音波スクリーニング検査の実際. 産婦人科治療 2004,89:523-530.
 - 12) 左合治彦、林聡、細川真一、新家秀、北川道弘、名取道也：胎児水腫 ハイリスク症例における胎児診断と医療介入のタイミング. 産科と婦人科 2004,12:1873-1879.
 - 13) 千葉敏雄、北川道弘、左合治彦、林聡、松岡健太郎：一絨毛膜双胎と胎児外科治療(1) 周産期外科 9. 産科と婦人科 2004,71:1359-1366.
 - 14) 千葉敏雄、北川道弘、左合治彦、林聡：一絨毛膜双胎と胎児外科治療(2) 周産期外科 10. 産科と婦人科 2004,71:1766-1771.
 - 15) 千葉敏雄、北川道弘、左合治彦、林聡：一絨毛膜双胎と胎児外科治療(3) 周産期外科 11. 産科と婦人科 2004,71:1886-1893.

資料1. 遺伝カウンセリング施設（産科診療における）調査

回答者氏名： _____

所属名： _____

連絡先： tel _____ fax _____ e-mail _____

1. 現在遺伝カウンセリングを行なっていますか

- a. 現在行なっている
- b. 以前行なっていたが現在は行なっていない
- c. 行なったことがない

2. 1.でa.とお答えの方にお尋ねします。先生が遺伝カウンセリングを行なっている施設と外来をお教えてください

施設名： _____

部署名：診療科，遺伝子診療部門等の名称 _____

担当する外来名： _____

外来担当責任者： _____

外来担当者： _____

外来日： _____

住所： _____

電話： _____

外来予約法： _____

その他： _____

注：施設、外来が複数あれば複数お答えください。また一般外来で行なっている場合は一般外来名をお答えください。外来担当者はわかる範囲でお答えください。上記の内容が入っていればパンフレット，HPのアクセス法などで代用していただいて結構です。

3. 施設公開に関してお答えください

- a. 施設公開に協力する（日本産婦人科医会 HP、日本産科婦人科学会 HP に掲載予定）
- b. 施設公開に協力しない

その理由： _____

4. その他ご意見をお聞かせ下さい。

資料2 産科診療における遺伝カウンセリング施設と担当医一覧

地方	都道府県	氏名	所属施設名	
北海道	北海道	山田 秀人	北海道大学医学部産婦人科	
		藤本 征一郎	医療法人社団カレスアライアンス天狗病院	
東北	岩手	福島 明宗	岩手医科大学産婦人科	
		室月 淳	岩手医科大学産婦人科	
	福島	渡辺 尚文	福島県立医科大学産婦人科	
		小野木 哲	小野木病院産婦人科	
	宮城	上原 茂樹	東北公海病院産婦人科	
		高林 俊文	東北大学産婦人科	
		武山 陽一	仙台赤十字病院産婦人科	
山形	阪西 通夫	済生会山形済生病院産婦人科		
関東	東京	佐藤 孝道	聖路加国際病院産婦人科	
		黒瀬 圭輔	日本医科大学付属病院産婦人科	
		神山 一郎	まつしま産婦人科・小児科病院	
		大鷹 美子	NTT 東日本関東病院産婦人科	
		久保 晴海	東京大学医学部産婦人科学第一講座	
		竹下 直樹	東京大学医学部附属大塚病院産婦人科	
		片山 進	高木病院産婦人科	
		笠井 靖代	日本赤十字社医療センター産婦人科	
		名取 道也	国立成育医療センター周産期医療部	
		左合 治彦	国立成育医療センター周産期医療部	
		小澤 伸晃	国立成育医療センター周産期医療部	
		林 聡	国立成育医療センター周産期医療部	
		橋本 剛士	慶応義塾大学医学部産婦人科	
		吉村 泰典	慶応義塾大学医学部産婦人科	
		末岡 浩	慶応義塾大学医学部産婦人科	
		佐々木 茂	日本医科大学多摩永山病院産婦人科	
		神奈川	安藤 紀子	横浜市立大学医学部産婦人科
			奥田 美加	横浜市立大学医学部産婦人科
			平原 史樹	横浜市立大学医学部産婦人科
			山中 美智子	神奈川県立こども医療センター産婦人科
			平次 知雄	神奈川県立こども医療センター産婦人科
			林 和彦	聖マリアンナ医科大学横浜西都病院産婦人科
			岩崎 克彦	平塚共済病院産婦人科
関 隆	せき藤沢レディースクリニック			
和泉 俊一郎	東海大学医学部産婦人科			
千葉	長田 久夫	千葉大学医学部附属病院産婦人科		
茨城	又吉 國雄	東京医科大学霞ヶ浦病院 産婦人科		
	濱田 洋実	筑波大学臨床医学系産婦人科		
	渡邊 秀樹	筑波大学臨床医学系産婦人科		
	宗田 聡	水戸済生会総合病院		
	山田 直樹	茨城西南医療センター病院産婦人科		
埼玉	高井 泰	埼玉医大総合医療センター産婦人科		

甲信越	長野	金井 誠	信州大学医学部産婦人科
	新潟	石田 道雄	新潟県立病院産婦人科
中部	静岡	籠田 文夫	静岡県立総合病院産婦人科
	愛知	鈴木 薫	名古屋市立大学医学部産婦人科
		鈴木 伸宏	名古屋市立大学医学部産婦人科
		種村 光代	名古屋市立大学医学部産婦人科
		岡田 節男	公立衛生病院 産婦人科
	岐阜	片平 智行	ブラザー病院 松波病院(岐阜)
	石川	朝本 明弘	石川県立中央病院産婦人科
近畿	大阪	志村 研太郎	住友病院産婦人科
		中岡 義清	MF 大阪クリニック
	兵庫	澤井 英明	兵庫医科大学産婦人科
		霞 弘之	兵庫医科大学産婦人科
		伊田 昌功	神戸アドベチスト病院産婦人科
中四国	岡山	藤原 道久	川崎医科大学附属川崎病院産婦人科
	広島	水之江 知哉	国立病院機構徳山中央病院
		三春 範夫	広島大学医学部産婦人科
		佐村 修	広島大学医学部産婦人科
		前田 和寿	徳島大学医学部産婦人科
	山口	佐世 正勝	山口大学周産母子センター
九州	福岡	田中 温	セントマザー産婦人科医院
		永田 新	愛成会東郷産婦人科
		小川 昌宣	国立病院九州医療センター産婦人科
		高藤 伸道	医療法人天神会新古賀産婦人科
		野坂 啓介	長野産婦人科クリニック
	長崎	増崎 英明	長崎大学医学部産婦人科
		増崎 雅子	長崎大学医学部産婦人科
		三浦 清徳	長崎大学医学部産婦人科
	大分	松田 貴雄	九州大学産科胎児科先進医療センター
	宮崎	山口 昌俊	宮崎医科大学産婦人科
	鹿児島	池田 敏郎	鹿児島大学医学部産婦人科
		今村 利朗	今井病院

平成16年度厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）
分担研究報告書

遺伝子医療の基盤整備に関する研究

分担研究課題：わが国における稀少遺伝性疾患診断システムの構築

分担研究者 松原洋一 東北大学大学院医学系研究科教授

研究協力者：乾 幸治（いぬいこどもクリニック院長）、遠藤文夫（熊本大学医学部教授）、岡野善行（大阪市立大学大学院医学系研究科講師）、奥山虎之（国立成育医療センター医長）、小崎健次郎（慶應義塾大学医学部助教授）、小杉眞司（京都大学大学院医学研究科教授）、下澤伸行（岐阜大学医学部教授）、難波栄二（鳥取大学医学部助教授）、山口清次（島根大学医学部教授）

研究要旨

稀少遺伝性疾患の診断には生化学検査、細胞遺伝学検査、DNA検査などの特殊な遺伝子検査が不可欠である。これらの遺伝子検査は、現在のわが国の医療制度の中では適切に体系づけられておらず、その結果、臨床医療に十分活用されていない。本分担研究では、50種類の稀少遺伝性疾患に対する遺伝子検査の臨床的有用性を、専門的な視点からエビデンスに基づいて評価し、「遺伝子検査評価表：エビデンスに基づいた日本人のための遺伝子診断ガイド」を作成した。このようなガイド作成はわが国初の試みであり、今後、一般臨床家にとって有用な指針になるものと考えられる。

A. 研究目的

わが国の乳幼児の精神身体発達障害において、稀少遺伝性疾患は少なからぬ比重を占めている。しかしながら、稀少遺伝性疾患の診断は、各疾患の頻度の低さ・経済的な観点・診断手技の特殊性などから、商業ベースには乗りにくく、一方これらを研究対象とする研究室が無料で検査提供を行うことにも限界がある。米国では、稀少疾患に対する遺伝子検査の存続と「質」の確保が遺伝子検査特別委員会最終報告書でも大きく取り上げられており、様々な提案と連邦政府としての支援の必要性が勧告されている。

本研究の目的は、わが国における稀少遺伝性疾患にたいする診断サービスを将来にわたって継続して提供するためのシステム構築を提案するとともに、診断支援のための資源の整備を行おうとするものである。

今年度は、各種の遺伝性疾患における遺伝子検査について、日本人集団における臨床的有用性を評価し、一般臨床家のためのガイドを作成した。

B. 研究方法

昨年度の研究では、稀少遺伝性疾患の中から、現在臨床的に遺伝子検査が用いられている疾患、疾患関連遺伝子が同定され遺伝子診断の臨床応用が検討されている疾患 81 種類を選定した。本年度は、これらの疾患に奇形症候群などを追加した上で、比較的頻度が高くよく知られているもの、遺伝子診断の臨床的有用性が高いと考えられるものなどを中心に取捨選択を行い、最終的に 50 疾患を選定した。

つぎに、各疾患についてこれまでに報告された研究発表（論文、学会発表）を悉皆的に渉猟し、それぞれの診断・研究に精通した専門家によってエビデンスに基づいた評価を行った。評価に当たっては、日本人にとっての有用性を主眼とした。

評価の記載項目は、以下のとおりである：

- 1) 疾患名・関連する病態
- 2) 遺伝子名（遺伝子記号）
- 3) 遺伝子座位

- 4) 疾患概念
- 5) 検査法
 - (a) 生化学的遺伝子検査
 - (1) 化学診断
 - (2) 酵素診断
 - (b) DNA 検査
 - (1) 既知の病因遺伝子変異の同定
 - (2) 新しい遺伝子変異の同定
- 6) 遺伝子検査の妥当性・有用性に関するコメント
- 7) 国内における商業的検査の有無
- 8) 治療法の有無
- 9) 文献

評価に際しては、評価者の主観によって判断をおこなうのではなく、これまでに発表された主な文献を網羅的に検討することによって、エビデンスに基づいた判定を行うこととした。

なお、今回の研究は個人を対象としたものではなく、また遺伝子解析研究の倫理指針に抵触する内容はなかった。

C. 研究結果

50種類の遺伝性疾患について評価を行い、その結果を添付資料に示すように「遺伝子検査評価表：エビデンスに基づいた日本人のための遺伝子診断ガイド」としてまとめた。

D. 考察

わが国における稀少遺伝性疾患に対する遺伝子検査の有用性について、エビデンスに基づいた評価はこれまでになされたことがない。学術雑誌の総論、遺伝子検査特集号などではしばしば遺伝子検査が取り上げられてきたが、当該分野の研究紹介が中心を占め、臨床的な有用性の面からの記載はされていない。

また、遺伝性疾患は、その頻度や遺伝子変異について民族差が大きい。したがって、GeneReviewなどの欧米人のデータをそのまま日本人症例の遺伝子検査にあてはめることは出来ない。

以上の様な観点から、本研究の成果として得られた「日本人のための遺伝子診断ガイド」は、わが国における遺伝子検査の適正な普及にとって重要な指針になるものと思われる。このガイドの有効利用を促進するために、ウェブサイトの「いでんネット」に掲載を予定している。

今後、本研究で取り上げることができなかったその他の多くの単一遺伝子病についても、

同様な評価を行っていく必要があると思われる。また、日進月歩の研究に伴い、リアルタイムに評価内容をアップデートしていくことが望まれる。

E. 結論

わが国における稀少遺伝性疾患に対する遺伝子検査の有用性をエビデンスに基づいて評価した。この手引きによる遺伝子検査の臨床への適切な導入が、疾患の早期診断・早期治療につながり、わが国における乳幼児の障害予防と治療に貢献することを願ってやまない。

F. 健康危険情報

該当するものはない。

G. 研究発表

論文発表

1. Ichinohe A, Kure S, Mikawa S, Ueki T, Kojima K, Fujiwara K, Iinuma K, Matsubara Y, Sato K.: Glycine cleavage system in neurogenic regions. *Eur J Neurosci* 19: 2365-2370, 2004.
2. Shintaku H, Kure S, Ohura T, Okano Y, Ohwada M, Sugiyama N, Sakura N, Yoshida I, Yoshino M, Matsubara Y, Suzuki K, Aoki K, Kitagawa T. Long-term treatment and diagnosis of tetrahydrobiopterin-responsive hyperphenylalaninemia with a mutant phenylalanine hydroxylase gene. *Pediatr Res.* 55:425-30, 2004.
3. Kojima K, Kure S, Kamada A, Hao K, Ichinohe A, Aoki Y, Suzuki Y, Kubota M, Horikawa R, Utumi A, Miura M, Ogawa S, Kanazawa M, Inoguchi M, Hasegawa Y, Narisawa K, Matsubara Y.: Genetic testing of glycogen storage disease type Ib in Japan: mutation spectrum in the *GGPT1* gene and a rapid detection method for a prevalent W118R mutation. *Mol Genet Metab* 81:343-346, 2004
4. Shao C, Suzuki Y, Kamada F, Kanno K, Tamari M, Hasegawa K, Aoki Y, Kure S, Yang X, Endo H, Takayanagi R, Nakazawa C, Morikawa T, Morikawa M, Miyabayashi S, Chiba Y, Karahashi M, Saito S, Tamura G, Shirakawa T, Matsubara Y.: Linkage and association of childhood asthma with the chromosome 12 genes. *J Hum Genet.* 49:115-122, 2004.

5. Yang X, Sakamoto O, Matsubara Y, Kure S, Suzuki Y, Aoki Y, Yamaguchi S, Takahashi Y, Nishikubo T, Kawaguchi C, Yoshioka A, Kimura T, Hayasaka K, Kohno Y, Iinuma K, Ohura T. : Mutation spectrum of the PCCA and PCCB genes in Japanese patients with propionic acidemia. *Mol Genet Metab.* 81:335-342, 2004.
6. Kure S, Ichinohe A, Kojima K, Sato K, Kizaki Z, Inoue F, Yamanaka C, Matsubara Y. : Mild variant of nonketotic hyperglycinemia with typical neonatal presentations: mutational and in vitro expression analyses in two patients. *J Pediatr.* 144:827-829, 2004
7. Mochizuki S, Mizukami H, Ogura T, Kure S, Ichinohe A, Kojima K, Matsubara Y, Kobayahi E, Okada T, Hoshika A, Ozawa K, Kume A. : Long-term correction of hyperphenylalaninemia by AAV-mediated gene transfer leads to behavioral recovery in phenylketonuria mice. *Gene Ther* 11:1081-1086, 2004.
8. Takeda M, Ishida T, Ohnuki K, Suzuki A, Sakayori M, Ishioka C, Nomizu T, Noguchi S, Matsubara Y, Ohuchi N. : Collaboration of breast cancer clinic and genetic counseling division for BRCA1 and BRCA2 mutation family in Japan. *Breast Cancer* 11:30-32, 2004.
9. Kayano S, Suzuki Y, Kanno K, Aoki Y, Kure S, Yamada A, Matsubara Y. : A significant association between nonsyndromic oral clefts and arylhydrocarbon receptor nuclear translocator (ARNT). *Am J Med Genet* 130A:40-44, 2004.
10. Kanno K, Suzuki Y, Yamada A, Aoki Y, Kure S, Matsubara Y. : Association between nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate and the glutamic acid decarboxylase 67 gene in the Japanese population. *Am J Med Genet* 127A:11-16, 2004.
11. Hasegawa K, Tamari M, Shao C, Shimizu M, Takahashi N, Mao XQ, Kamada F, Doi S, Fujiwara H, Miyatake A, Fujita K, Tamura G, Matsubara Y, Shirakawa T, Suzuki Y: Variations in C3, C3a receptor, and C5 genes affect susceptibility to bronchial asthma. *Hum Genet* 115:295-301, 2004.
12. Hiratsuka M, Ebisawa A, Matsubara Y, Kure S, Konno Y, Sasaki T, Mizugaki M. Genotyping of single nucleotide polymorphisms (SNPs) influencing drug response by competitive allele-specific short oligonucleotide hybridization (CASSOH) with immunochromatographic strip. *Drug Metabol Pharmacokin* 19:303-307, 2004
13. Otomo J, Kure S, Shiba T, Karibe A, Shinozaki T, Yagi T, Naganuma H, Tezuka F, Miura M, Ito M, Watanabe J, Matsubara Y, Shirato K: Electrophysiological and Histopathological Characteristics of Progressive Atrioventricular Block Accompanied by Familial Dilated Cardiomyopathy Caused by a Novel Mutation of Lamin A/C Gene. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* (in press)
14. Kamada F, Suzuki Y, Shao C, Tamari M, Hasegawa K, Hirota T, Shimizu M, Takahashi N, Mao XQ, Doi S, Fujiwara H, Miyatake A, Fujita K, Chiba Y, Aoki Y, Kure S, Tamura G, Shirakawa T, Matsubara Y: Association of the hCLCA1 gene with childhood and adult asthma. *Genes Immun.* 5(7):540-547, 2004
15. Yang X, Sakamoto O, Matsubara Y, Kure S, Suzuki Y, Aoki Y, Suzuki Y, Sakura N, Takayanagi M, Iinuma K, Ohura T. : Mutation analysis of the MMAA and MMAB genes in Japanese patients with vitamin B(12)-responsive methylmalonic acidemia: identification of a prevalent MMAA mutation. *Mol Genet Metab.* 82:329-333, 2004.
16. Kure S, Sato K, Fujii K, Aoki Y, Suzuki Y, Kato S, Matsubara Y. : Wild-type phenylalanine hydroxylase activity is enhanced by tetrahydrobiopterin supplementation in vivo: an implication for therapeutic basis of tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. *Mol Genet Metab.* 83:150-156, 2004.
17. Dinopoulos A, Kure S, Chuck G, Sato S, Gilbert D, Matsubara Y, DeGrauw T. : Glycine decarboxylase mutations: A

distinctive phenotype of nonketotic hyperglycinemia in adults. *Neurol* (in press)

18. Flusser H, Korman SH, Boneh A, Sato K, Matsubara Y, Kure S.: A large kindred with mild glycine encephalopathy (NKH) due to a silent exonic GLDC splice mutation. *Neurol* (in press)
19. Niihori T, Aoki Y, Ohashi H, Kurosawa K, Kondoh T, Ishikiriyama S, Kawame H, Kamasaki H, Yamanaka T, Takada F, Nishio K, Sakurai M, Tamai H, Nagashima T, Suzuki Y, Kure S, Fujii K, Imaizumi M, Matsubara Y.: Functional analysis of PTPN11/SHP-2 mutants identified in Noonan syndrome and childhood leukemia. *J Hum Genet* (in press)
20. Boneh A, Korman SH, Sato K, Kanno J, Matsubara Y, Lerer I, Ben-Neriah Z, Kure S.: A single nucleotide substitution that abolishes the initiator methionine codon of the *GLDC* gene is prevalent among patients with glycine encephalopathy in Jerusalem. *J Hum Genet* (in press)

学会発表

1. 松原洋一: ベッドサイド遺伝子診断のための簡便な遺伝子多型・変異検出法の開発 第107回日本小児科学会学術集会ワークショップ (平成16年4月9日、岡山)
2. 新堀哲也、松原洋一ほか: ヌーナン症候群

と小児白血病の遺伝子解析と変異蛋白の生化学的解析 日本人類遺伝学会第49回大会 (平成16年10月13日、東京)

3. 呉繁夫、松原洋一ほか: テトラヒドロbioプテリン反応性フェニルアラニン水酸化酵素欠損症: 正常マウスのBH4反応性に基づく発症機序の仮説 日本人類遺伝学会第49回大会 (平成16年10月13日、東京)
4. 鈴木洋一、松原洋一ほか: 喘息発症における receiver-operating characteristic curve を用いた遺伝子検査の有用性 日本人類遺伝学会第49回大会 (平成16年10月14日、東京)
5. Matsubara Y, et al: A novel DNA diagnostic method for point-of-care genetic testing: competitive allele-specific short oligonucleotide hybridization with enzyme-linked immunosorbent assay. 54th annual meeting of the American Society of Human Genetics, October 27, 2004, Toronto.
6. 久米晃啓、松原洋一ほか: アデノ随伴性ウイルス8型ベクターを用いたフェニルケトン尿症遺伝子治療の前臨床研究 第47回日本先天代謝異常学会 (平成16年11月11日、宇都宮)
7. 坂本修、松原洋一ほか: 日本人ビタミンB12反応性メチルマロン酸血症の遺伝子解析 第47回日本先天代謝異常学会 (平成16年11月12日、宇都宮)

厚生労働省科学研究費補助金

「遺伝子医療の基盤整備に関する研究（古山班）」

分担研究：わが国における稀少遺伝性疾患診断システムの構築

遺伝子検査評価表：
エビデンスに基づいた日本人のための
遺伝子診断ガイド

平成17年2月

編集・執筆：

松原洋一、乾 幸治、遠藤文夫・三淵 浩、岡野善行
奥山虎之、小崎健次郎、小杉眞司、下澤伸行、難波栄二、山口清次

厚生労働省科学研究費補助金「遺伝子医療の基盤整備に関する研究（古山班）」

分担研究：わが国における稀少遺伝性疾患診断システムの構築

「遺伝子検査評価表：エビデンスに基づいた日本人のための遺伝子診断ガイド」

- 1) 疾患名・関連する病態：アラジル症候群（英文名：Alagille syndrome）
- 2) 遺伝子名（遺伝子記号）：JAGGED1
- 3) 遺伝子座位：20p12
- 4) 疾患概念：
肝内胆管減少による胆汁うっ滞、特異顔貌（落ちくぼんだ目、尖った下顎）、先天性心疾患（特に末梢性の肺動脈狭窄）、後部胎生環を初めとする前眼房病変、椎体の異常を主徴とする多発奇形症候群。常染色体優性疾患。
- 5) 検査法：
 - (a) 病理学的検査。
肝生検により肝内胆管の減少を証明する。
 - (b) DNA 検査
まれに、染色体欠失や転座例があるので染色体検査は必須である。
 - (1) 既知の病因遺伝子変異の同定
日本人 25 例中、15 例に遺伝子変異、1 例に染色体欠失が認められている。
日本人において特に頻度の高い変異は知られていない。
 - (2) 新しい遺伝子変異の同定
各エキソンの解析（DHPLC 法→シーケンス等）が必要
- 6) 遺伝子検査の妥当性・有用性に関するコメント
病理学的診断（肝生検）は乳幼児にとって侵襲が大きく、ときに危険。
ときに親からの生体肝移植が行われるが、本症の表現度の差が大きいため、ドナー候補者が JAGGED1 変異を持つかどうか問題になることがある。
- 7) 国内における商業的検査の有無
なし。慶應義塾大学小児科において DHPLC 法による遺伝子診断を実施している。
- 8) 本疾患に対する治療法の有無
肝移植を行う場合がある（海外文献では 25%程度）。
- 9) 文献
Li L et al. Alagille syndrome is caused by mutations in human Jagged1, which encodes a ligand for Notch1. Nature Genet. 16: 243-251, 1997.
Oda T et al. Mutations in the human Jagged1 gene are responsible for Alagille syndrome. Nature Genet. 16: 235-242, 1997.
Yuan Z et al. Mutational analysis of the Jagged 1 gene in Alagille syndrome families. Hum. Mol. Genet. 7: 1363-1369, 1998.
Kamath, B et al. Consequences of JAG1 mutations. J. Med. Genet. 40: 891-895, 2003.

厚生労働省科学研究費補助金「遺伝子医療の基盤整備に関する研究（古山班）」

分担研究：わが国における稀少遺伝性疾患診断システムの構築

「遺伝子検査評価表：エビデンスに基づいた日本人のための遺伝子診断ガイド」

- 1) 疾患名・関連する病態：副腎白質ジストロフィー（英文名：adrenoleukodystrophy, ALD)
- 2) 遺伝子名（遺伝子記号）：adrenoleukodystrophy protein; ALDP (ABCD1 gene)
- 3) 遺伝子座位：Xq28
- 4) 疾患概念：

ペルオキシソーム膜タンパクのALDPの遺伝子異常により全身の組織に極長鎖脂肪酸の蓄積を認め、脳や脊髄の脱髄と副腎不全を呈する伴性劣性遺伝性疾患で、10歳以下で発症し中枢神経症状や視力障害、副腎不全を来して数年で寝たきりになる小児型、歩行障害や自律神経症状を主体とする adrenomyeloneuropathy など様々な臨床型を有しているが、遺伝子型との相関はなく、臨床像を規定する因子も不明である。

- 5) 検査法（臨床的妥当性・有用性が高いものに○印）：

○(a) 脳MRI検査

T2強調画像で高信号域を示す脱髄所見

(b) 生化学的遺伝子検査

○(1) 血清脂肪酸分析

GC/MSを用いた極長鎖脂肪酸分析

（ペルオキシソーム病のスクリーニングに有用、ALDであれば100%異常）

(2) 抗体によるALDPの検出

組織や培養細胞を用いたイムノブロットや蛍光染色は可能だが患者でもタンパクが検出される場合がある。

(c) DNA検査

共通変異は認めず、10個のエキシソンのシークエンスが必要

- 6) 遺伝子検査の妥当性・有用性に関するコメント

脳MRI、脂肪酸分析にて診断は可能であるが、臨床像が多岐に渡っており確定診断には遺伝子検査が有用である。また保因者発症例の存在や伴性劣性の遺伝形式より保因者診断は重要であるが、脂肪酸分析のみでは不確実であり、遺伝子診断が極めて有用となる。ただ共通変異が少なく様々な遺伝子変異が存在しており、少なくとも日本人変異を網羅したより簡便な遺伝子検査法の開発が望まれる。さらに本症では遺伝子型と臨床型に相関はなく、同一家系内でも臨床型が異なる場合があり、治療法の選択や予後を判断する上で臨床型を規定する因子の発見が望まれる。

- 7) 国内における商業的検査の有無

なし。ただし血清極長鎖脂肪酸分析は行われているが保険適応外

- 8) 本疾患に対する治療法の有無

造血幹細胞移植が神経症状に対して有効とされる。副腎不全症状にはステロイドが有効であるが、食事療法やロレンゾ油の効果は明らかではない。

- 9) 文献

Mosser, J et al. Putative X-linked adrenoleukodystrophy gene shares unexpected homology with ABC transporters. *Nature* 361: 726-730, 1993

Shapiro E et al. Long-term effect of bone-marrow transplantation for childhood-onset cerebral X-linked adrenoleukodystrophy. *Lancet* 356: 713-714, 2000.

Takemoto, Y et al. Epidemiology of X-linked adrenoleukodystrophy in Japan. *J Hum Genet* 47: 590-3, 2002

厚生労働省科学研究費補助金「遺伝子医療の基盤整備に関する研究（古山班）」
分担研究：わが国における稀少遺伝性疾患診断システムの構築
「遺伝子検査評価表：エビデンスに基づいた日本人のための遺伝子診断ガイド」

1) 疾患名・関連する病態：コルネリア・デラング症候群（英文名：Cornelia de Lange syndrome）

2) 遺伝子名（遺伝子記号）：NIPBL

3) 遺伝子座位：5p13.1

4) 疾患概念：

重度の子宮内発育遅延、小頭症、発達遅滞に多毛・合眉毛症、上肢の異常を主徴とする多発奇形症候群。常染色体優性遺伝性疾患。

5) 検査法：

(a) 生化学的遺伝子検査

なし

(b) DNA 検査

まれに、染色体欠失や転座例があるので染色体検査は必須である。

(1) 既知の病因遺伝子変異の同定

日本人において特に頻度の高い変異は知られていない。

(2) 新しい遺伝子変異の同定

各エクソンの解析（DHPLC 法→シーケンス等）が必要

6) 遺伝子検査の妥当性・有用性に関するコメント

合眉毛症のみで安易に診断すべきでない。DNA 検査により診断を確定しうる。

海外での報告では、約半数の症例において、NIPBL 変異が同定されている。3q 欠失ないし 3q 重複において NIPBL 変異陽性例と同様な臨床症状を来すことから、locus heterogeneity が存在すると考えられている。診断を確定し得た場合、次子の recurrence risk は低い旨を両親に説明しうる。

7) 国内における商業的検査の有無

なし。慶應義塾大学小児科において DHPLC 法による遺伝子診断を実施している。

8) 本疾患に対する治療法の有無

療育を進める。

9) 文献

Jackson, L et al. De Lange syndrome: a clinical review of 310 individuals. *Am. J. Med. Genet.* 47: 940-946, 1993.

Krantz, I et al. Cornelia de Lange syndrome is caused by mutations in NIPBL, the human homolog of *Drosophila melanogaster* Nipped-B. *Nature Genet.* 36: 631-635, 2004.

Tonkin, E et al. NIPBL, encoding a homolog of fungal Scc2-type sister chromatid cohesion proteins and fly Nipped-B, is mutated in Cornelia de Lange syndrome. *Nature Genet.* 36: 636-641, 2004.

厚生労働省科学研究費補助金「遺伝子医療の基盤整備に関する研究（古山班）」
分担研究：わが国における稀少遺伝性疾患診断システムの構築
「遺伝子検査評価表：エビデンスに基づいた日本人のための遺伝子診断ガイド」

- 1) 疾患名・関連する病態：CHARGE 症候群（英文名：CHARGE syndrome）
- 2) 遺伝子名（遺伝子記号）：CHD7
- 3) 遺伝子座位：8q12.1
- 4) 疾患概念：
COLOBOMA（脈絡膜または虹彩のコロボーマ），HEART ANOMALY（心奇形），CHOANAL ATRESIA（後鼻孔閉鎖），RETARDATION（発育障害・発達遅滞），GENITAL（外陰部異常）AND EAR ANOMALIES（聴力障害・耳の異常）
- 5) 検査法：
 - (a) 生化学的遺伝子検査
なし
 - (b) DNA 検査
まれに、染色体欠失や転座例があるので染色体検査は必須である。
 - (1) 既知の病因遺伝子変異の同定
日本人において特に頻度の高い変異は知られていない。
 - (2) 新しい遺伝子変異の同定
各エクソンの解析（DHPLC 法→シーケンス等）が必要。
日本人において CHD7 変異を有する症例が 10 症例以上同定されている。
- 6) 遺伝子検査の妥当性・有用性に関するコメント
従来、コロボーマの存在が診断のために非常に重要と考えられていたが、DNA 検査により診断を確定しうる。
海外での報告では、約半数の症例において、CHD7 変異が同定されている。22q11.2 欠失を示した症例が報告されており、注意を要する。診断を確定し得た場合、次子の recurrence risk は低い旨を両親に説明しうる。
- 7) 国内における商業的検査の有無
なし。慶應義塾大学小児科において DHPLC 法による遺伝子診断を実施している。
- 8) 本疾患に対する治療法の有無
療育を進める。
- 9) 文献
Devriendt, K et al. Deletion in chromosome region 22q11 in a child with CHARGE association. Clin. Genet. 53: 408-410, 1998.
Hurst, J et al. Balanced t(6;8) (6p8p;6q8q) and the CHARGE association. J. Med. Genet. 28: 54-55, 1991.
Pagon, R et al. Coloboma, congenital heart disease, and choanal atresia with multiple anomalies: CHARGE association. J. Pediat. 99: 223-227, 1981.
Vissers, L et al. Mutations in a new member of the chromodomain gene family cause CHARGE syndrome. Nature Genet. 36: 955-957, 2004.

厚生労働省科学研究費補助金「遺伝子医療の基盤整備に関する研究（古山班）」
分担研究：わが国における稀少遺伝性疾患診断システムの構築
「遺伝子検査評価表：エビデンスに基づいた日本人のための遺伝子診断ガイド」

- 1) 疾患名・関連する病態：脆弱 X 症候群（英文名：fragile X syndrome）
- 2) 遺伝子名（遺伝子記号）：FRAGILE SITE MENTAL RETARDATION 1 GENE (FMR1)
- 3) 遺伝子座位：Xq27.3
- 4) 疾患概念：
精神遅滞、大きな耳、長い顔、巨大睾丸などを特徴とする疾患。
- 5) 検査法（臨床的妥当性・有用性が高いものに○印）：
 - (a) 生化学的遺伝子検査
 - (1) 化学診断
なし
 - (2) 酵素診断
なし
 - (b) DNA 検査
 - (1) 既知の病因遺伝子変異の同定
エクソン 1 の非翻訳領域の CGG 繰り返し配列が著しく延長する (99%以上)。
 - (2) 新しい遺伝子変異の同定
まれ (FMR1 遺伝子内の変異が稀にある)
 - (c) 染色体検査
葉酸欠乏培地を用いた染色体検査で X q 27.3 に異常を認める。
- 6) 遺伝子検査の妥当性・有用性に関するコメント
染色体検査は 100%の患者で陽性に出ないことがあり、遺伝子診断の有用性は高い。DNA 診断（既知の病因遺伝子変異の同定）を第 1 選択とすべきである。
- 7) 国内における商業的検査の有無
あり
- 8) 本疾患に対する治療法の有無
なし
- 9) 文献
Nanba E, et al. Non-radioactive DNA diagnosis for the fragile X syndrome in mentally retarded Japanese males. Brain Dev. 17:317-321, 1995.