

200822004A・B

厚生労働科学研究費補助金

子ども家庭総合研究事業

小児先天性疾患および難治性疾患における  
遺伝子診断法の標準化と  
国内実施施設の整備に関する研究

平成18年度～20年度 総合研究報告書

平成20年度 総括・分担報告書

平成21(2009)年 3月

研究代表者 緒方 勤

厚生労働科学研究費補助金

子ども家庭総合研究事業

小児先天性疾患および難治性疾患における  
遺伝子診断法の標準化と  
国内実施施設の整備に関する研究

平成18年度～20年度 総合研究報告書

平成20年度 総括・分担報告書

平成21(2009)年 3月

研究代表者 緒方 勤

# 目 次

## I 総合研究報告

小児先天性疾患および難治性疾患における遺伝子診断法の標準化と国内実施施設の整備に関する研究 平成18年度～20年度 まとめ

・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 1  
研究代表者 国立成育医療センター研究所 緒方勤

## II 総括研究報告

小児先天性疾患および難治性疾患における遺伝子診断法の標準化と国内実施施設の整備に関する研究 平成20年度 まとめ

・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 17  
研究代表者 国立成育医療センター研究所 緒方勤

## III 研究分担報告

- 1 高速遺伝子変異スクリーニング法の開発に関する研究  
・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 21  
慶應義塾大学 小崎健次郎
- 2 遺伝子変異診断法の精度管理に関する研究  
・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 26  
理化学研究所 池川志郎
- 3 分子細胞遺伝学的診断に必要なプローブの開発と精度管理に関する研究  
・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 28  
埼玉県立小児医療センター 大橋博文
- 4 小児固形腫瘍および腫瘍関連先天性疾患における遺伝子診断法の標準化と精度管理に関する研究  
・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 30  
国立成育医療センター研究所 清河 信敬
- 5 小児血液系腫瘍における遺伝子診断法の標準化と精度管理に関する研究  
・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 34  
群馬県立小児医療センター 林 泰秀
- 6 難治性先天異常症の遺伝子診断の支払い意思額 (willingness to pay 値) に関わる研究  
・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 40  
国立国際医療センター研究所 新保卓郎
- 7 遺伝カウンセリング体制の基盤の整備についての研究  
・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 44  
京都大学 小杉真司

8	遺伝子診断の拠点化に伴う倫理的基盤の確立に関する研究 —小児稀少遺伝性疾患の診療情報ネットワークにおける個人情報保護に関する研究— .....	48
	国立成育医療センター研究所 掛江直子	
9	小児先天性疾患遺伝子診断チップの開発と標準的遺伝子診断法の確立 .....	52
	国立成育医療センター研究所 緒方勤	
IV	研究成果の刊行一覧表 .....	55
V	研究成果の刊行物・別刷り .....	63

總 合 研 究 報 告

厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）  
総合研究報告書

小児先天性疾患および難治性疾患における遺伝子診断法の標準化と  
国内実施施設の整備に関する研究

研究代表者 緒方 勤  
国立成育医療センター研究所

研究要旨

遺伝子検査は、多くの小児先天性疾患や難治性疾患の診断・治療を行う上で重要な役割を果たしているが、その臨床的基盤は極めて脆弱である。本研究では、新しい変異検出技術を取り入れた標準的遺伝子診断法の確立と、長期的に遺伝子診断を継続できる国内中核施設の拠点化により、遺伝子診断研究の成果を医療に還元する体制を整備する。また、その遂行に必要な遺伝カウンセリング、倫理基盤、医療経済的支援体制の確立を目指す。本年度では、遺伝子診断チップの応用、インプリンティング疾患の迅速診断法の開発、高速変異スクリーニング法の開発、遺伝子診断プローブの作製、標準化のための変異パターン同定、腫瘍性疾患の解析システム、小児遺伝学会および小児内分泌学会における遺伝子診断委員会の設置、NPO法人オーファンネットジャパンとの連携、遺伝カウンセラーの実態調査、医療経済的基盤の検討、成育疾患遺伝子医療システムの構築が行われた。

小崎 健次郎 慶應義塾大学医学部 准教授  
池川 志郎 立行政法人理化学研究所・ゲノム医科学研究センター チームリーダー  
大橋 博文 埼玉県立小児医療センター遺伝科 科長  
清河 信敬 国立成育医療センター研究所 部長  
林 泰秀 群馬県立小児医療センター 院長  
新保 卓郎 国立国際医療センター研究所 部長  
小杉 眞司 京都大学医学研究科、医療倫理学・遺伝子診療部 教授  
掛江 直子 国立成育医療センター研究所 室長

A. 研究目的

遺伝子検査は、多くの小児先天性疾患や難治性疾患の診断・治療を行う上で重要な役割を果たしているが、その臨床的基盤は極めて脆弱である。本研究の目的は、新しい変異検出技術を取り入れた標準的遺伝子診断法の確立と、長期的に遺伝子診断を継続できる国内中核施設の拠点化により、遺伝子診断研究の成果を医療に還元する体制を整備することである。

B. 研究方法および結果

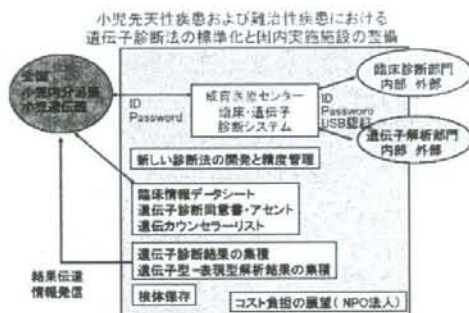
（倫理面への配慮）

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（平成13年3月29日文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号）に従っている。検体の収集を含

めた研究計画については、国立成育医療センター、および各検体の収集施設において予め倫理委員会の承認を得ている。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ている。

### 1. 診断拠点の整備：成育疾患遺伝子医療システムの構築。

全国の小児内分泌医師、小児遺伝医師、小児泌尿器医師を対象として、臨床診断および遺伝子診断のディスカッションができるインターネットサイトの設計を、セキュリティ、利便性、将来の臨床および研究への波及効果を勘案しながら、小児内分泌学会、小児遺伝学会、小児泌尿器科学会との連携の下に設計をすすめた。そして、成育疾患遺伝子医療システムと命名したインターネットサイトを成育医療センター内に設置した。これにより、ネットワークシステム構築の基盤が確立した。また、関連学会と連携し、臨床診断コンサクトンとして活動する専門医の登録を開始した。臨床診断および遺伝子診断の専門家、臨床情報データベース、同意書などの掲載、および、DNA検体データベースの作製も視野に入れて、設計を進めている。



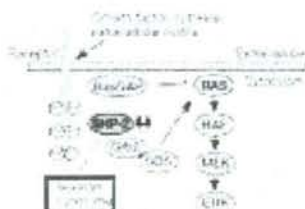
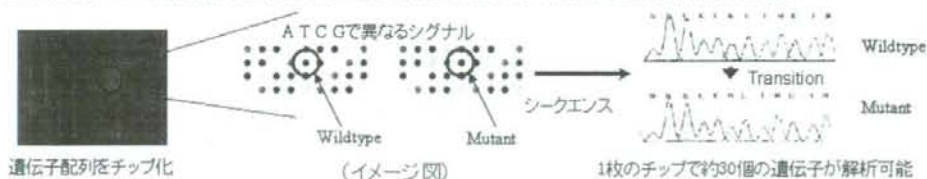
小児内分泌学会、小児遺伝学会、先天性異常学会、小児泌尿器学会と連携

### 成育疾患遺伝子医療システム

### 2. 遺伝子診断チップの作製

遺伝的異質性に富む疾患のなかで、易腫瘍発症型を有する先天奇形症候群、治療可能であると共にゴナドトロピン分泌不全をとまうときに次世代へ変異遺伝子伝達リスクを伴う下垂体疾患、medical emergencyである性分化異常症を選択し、既知および候補遺伝子のコード領域、プロモーター領域、エンハンサー領域のデータを集積した。そして、易腫瘍発症型を有する先天奇形症候群、治療可能であると共にゴナドトロピン分泌不全をとまうときに次世代へ変異遺伝子伝達リスクを伴う下垂体疾患、medical emergencyである性分化異常症を選択し、既知および候補遺伝子のコード領域、プロモーター領域、エンハンサー領域のデータを集積した。そして、まず、易腫瘍発症型を有する先天奇形症候群であるヌーナン症候群およびその類縁疾患を対象として、遺伝子診断チップを作製した。また、下垂体疾患および性分化異常症において設計を終了した。易腫瘍発症型を有する先天奇形症候群であるヌーナン症候群およびその類縁疾患を対象として、遺伝子診断チップを作製した。これを使って、PTPN11変異が診断できることを多くの患者において確認した。

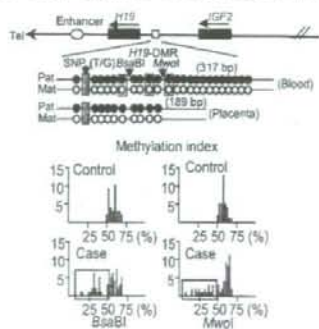
遺伝子診断チップの開発: 遺伝的異質性に富む網羅的遺伝子解析を要する先天性疾患を対象



遺伝子診断チップの概要とヌーナン症候群関連遺伝子群

### 3. インプリンティング疾患迅速診断法の開発:

現在判明しているインプリンティング領域から、メチル化可変領域 (DMR) を同定し、27のDMRにおいてBio-COBRAという方法を用いて迅速診断法を開発した。その後、個々のクローンのシーケンス(bisulfite sequencing)により、Bio-COBRA法による判定が正確なものであることを確認した。そして、インプリンティング疾患の代表であるシルバーラッセル症候群患者60例を解析し、20例においてH19-DMRの低メチル化を見出した。さらに、様々な疾患を解析する過程で、世界初の全染色体母親性ダイソミー患者と、世界で6例目となる全染色体父親性ダイソミー患者を同定した。

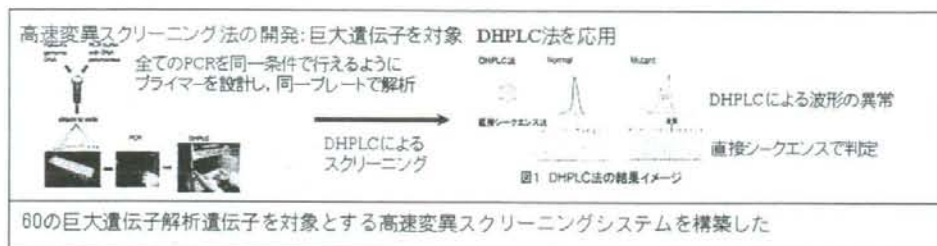


Bio-COBRA法によるH19-DMRのメチル化解析。メチル化係数を、患者と正常集団で比較することで、1回のPCRで診断可能である。

### 4. 高速遺伝子変異スクリーニング法の開発

熱変性高速液体クロマトグラフィーを応用したDHPLC・COPPERプレート法による高速遺伝子変異スクリーニング法を開発し、平成18年度に計30遺伝子、平成19年度に計30遺伝子において設計した。その後、平成20年度において、約100件の遺伝子検査を実施した。検体の収受・検査前後の遺伝カウンセリングも含め、実施に際して特段の問題は発生していない。平成20年12月に、厚生労働省に対して先進医療としての認可を申請した。その後、記載内容について修正すべき点についての指摘を受け、現在、修正を行っているところである。





高速変異スクリーニング法

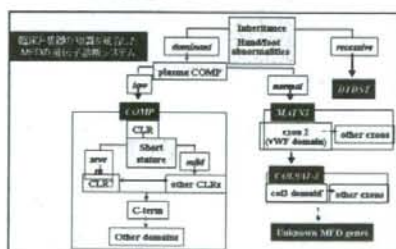
DHPLC・COPPERプレート法対象の例：

- ・ EVC (Ellis-van Creveld症候群)
- ・ LMNA (Progeria)
- ・ ALDH3A2 (Sjogren-Larsson症候群)
- ・ SGOL1
- ・ RAD21
- ・ MRPL23
- ・ RSK2 (Coffin-Lowry症候群)
- ・ FGF10 (LADD症候群)
- ・ ENG (遺伝性毛細血管拡張症)
- ・ ACVRL1 (遺伝性毛細血管拡張症)

5. 遺伝子変異診断法の精度管理

難治性先天異常症の包括的遺伝子医療体制の確立のために、骨格系における代表的な難治性先天異常症である骨系統疾患について、遺伝子診断の基盤を構築した。疾患遺伝子の変異をスクリーニングするシステムを設計し、その至適化を行なった。すなわち、同定した各種の遺伝子変異（ナンセンス、ミスセンス、フレームシフトなど）を解析法の標準化のコントロールとして、整理・確認した。その過程で、遺伝子診断の条件設定、標準的な遺伝子の変異解析技術の評価法を開発した。これにより、遺伝子診断初心者の技量評価が可能となった。また、この過程において、骨系統疾患の診断フローチャートを作成し、複数の疾患において新規変異の同定がなされた。

遺伝子解析フローチャート作製と精度管理  
(骨系統疾患をモデル)



精度管理と診断フロー  
チャート

PCRプライマー、反応条件のデータベース作製  
精度管理のコントロールとなる様々な変異のデータベース化  
(手技の未熟さによる変異偽陽性、偽陰性の回避)

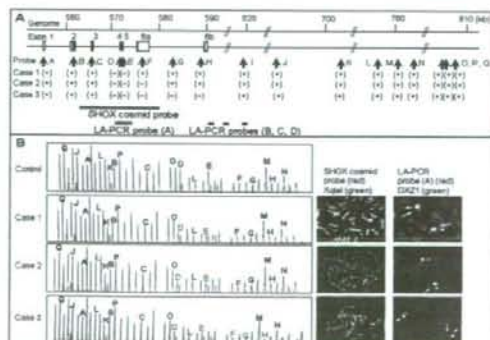
担当：池川志郎

## 6. 分子細胞遺伝学的診断に必要なプローブの開発と精度管理

遺伝性疾患における染色体微細欠失の包括的なFISH診断体制の整備のために、ハプロ不全で発症する可能性があるFISH診断対象疾患をリストアップし(76疾患・遺伝子座)、昨年度までに代表的疾患として31疾患のプローブを調整した。さらに、染色体端部(サブテロメア)領域の微細構造異常スクリーニングの精度管理も検討した。原因不明の発達障害・多発奇形の46例中6例(13%)にサブテロメア領域の不均衡を検出した。しかし、そのうちの少なくとも2例は正常変異であると判定した。サブテロメア領域の微細異常スクリーニングはあくまで一次スクリーニングであり、BAC-FISH・CGH-arrayでの異常領域の範囲評価に加え、CNVデータベース参照と両親の解析を含めた総合判断が診断精度管理上必須であることが示された。また、正確な臨床情報集積のために、臨床情報の把握、蓄積、解析のための疾患データシートの原案作成を進めた。

### FISH診断プローブの一覧表DHPLC・COPPERプレート法

Van der Woude症候群: IRF6(1q32-q41); Mowat-Wilson症候群: ZFX1B(2q22); 全前脳胎症: SIX3(2p21)、GLI2(2q14)、SHH(7q35)、PITCH(9q22.3)、ZIC2(13q32)、TGIF(18p11.3); Waardenburg症候群-type IIA: MITF(3p14.1-p12.3); Blepharophimosis-Pto시스-Epicanthus Inversus症候群: FOXL2(3q23); Brachmann-De Lange症候群: NIPBL(5p13); Sotos症候群: NSD1(5q35); Weaver症候群: NSD1(5q36); Cleidocranial dysostosis: RUNX2(6p21); Pallister-Hall 症候群: GLI3(7p13); Saethre-Chotzen症候群: TWIST(7p21-p22); CHARGE症候群: CDH7(8q12.1); Melnick-Fraser症候群: EYA1(8q13.3); 多発性外骨腫症-type I: EXT1(8q23-q24); Tricho-Rhino-Phalangeal症候群-I: TRPS1(8q24.12); Tricho-Rhino-Phalangeal症候群-III: TRPS1(8q24.12); Langer-Giedion症候群: EXT1(8q24.11-q24.13)/TRPS1(8q24.12); Gorlin症候群: PCTH(9q22.3-q31); 多発性外骨腫II型: EXT2(11p11-p12); WAGR症候群: WT1(11p13)/PAX6(11p13); Stickler症候群/先天性脊椎骨端異形成症: COL2A1(12q13); Rubinstein-Taybi症候群: CBP(16p13.3); Townes-Brocks症候群: SALL1(16q12.1); 神経線維腫症I型: NF1(17q11.2); 多発性骨癒合症: NOG(17q21-q22); Campomelic Dysplasia: SOX9(17q24.3-q25.1); Alagille症候群: JAG1(20p12); Waardenburg症候群IV型: SOX10(22q13); Leri-Weill Dyschondrosteosis: SHOX(Yp/Xp)。



MLPA 法による微小欠失の同定

7. 小児固形腫瘍および腫瘍関連先天性疾患における遺伝子診断法の標準化と制度管理  
固形腫瘍を中心とした小児難治性腫瘍疾患のうち、遺伝子解析が診断や治療に有用なものを選定した。このうち、主要な疾患については、その解析法を確立し、実際に遺伝子中央診断/検体保存施設として活動した他、一部の疾患について今後遺伝子中央診断を実施する体制を整えた。新規遺伝子診断法開発を目的として、一部の小児難治性腫瘍疾患のゲノム構造解析に着手した。

#### 8. 小児血液系腫瘍における遺伝子診断法の標準化と精度管理

これまでに小児血液の染色体・遺伝子解析の専門家により分子細胞遺伝学的診断の基準の作成を行ってきたが、本研究においては、これまでに行われた急性骨髄性白血病(AML)のAML99プロトコールにおける遺伝子解析を通じて、全国統一プロトコールの遺伝子解析システムを確立し、これから始まるAML-05プロトコールには前方視的研究を可能とした。実際の*FLT3*、*KIT*、*MLL*、*RAS*、*JAK2*遺伝子の解析結果と予後の相関を検討して、治療の層別化に用いる遺伝子を抽出した。また、一部でその精度管理を検討した。本邦において検査体制の整っていない希少な小児固形腫瘍に対するキメラ遺伝子検出の検査技術を整備し、特に小児腎臓がんについてその有用性を確認した。ほとんどの小児固形腫瘍疾患に対するキメラ遺伝子検出の検査技術が整い、症例数が多い主要疾患については、実際に中央診断が実施されている。その後、さらに*WT1*遺伝子の発現と変異および*NPM1*遺伝子変異解析の結果と予後との関係を明らかにし、治療成績の向上に役立っている。

#### 9. 遺伝子診断における費用対効果の評価と医療経済的支援体制の確立

難治性先天異常症の診断のための遺伝子診断技術に関して、医療経済的検討を行うために、まず、一般健常成人118名を対象として、contingent valuation methodにより、willingness to pay (WTP) 値を測定した。多発奇形症候群・骨系統疾患を診断する遺伝子検査と、小児白血病の治療支援のための遺伝子検査の価値(便益)を求めたところ、利用可能性(オプション価値)の測定では、WTP値はそれぞれ年間629円、854円であった。診療現場での利用に関わるWTP値は、それぞれ24.7万円、28.0万円であった。難治性先天異常症の遺伝子診断技術に関して、医療経済的検討は従来から十分には行われていない。ついで、より詳細に、一般健常成人324名を対象として、contingent valuation method法によりWTP値を測定した。初期提示額を1,000円、10,000円、100,000円とするダブルバウンド法を用いた。合わせて比較のために他の医療技術についてもWTP値も求めた。WTP値は頭きり裾きり平均値で、約38万円であった。年収との相関もあり、妥当性は昨年度のパイロット調査時より改善していた。

さらに、解析コスト負担の窓口として、本年8月から稼働しているNPO法人オーファンネットジャパンと連携することを確認した。

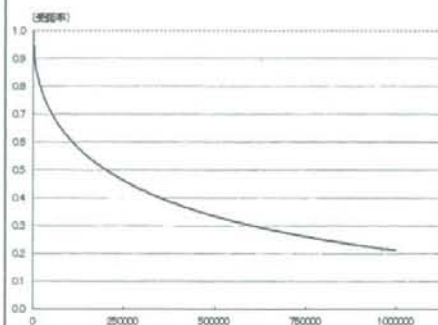
表1：調査で用いた質問例

Q17 生まれたお子様は多発奇形症候群にかかっていたと仮定してください。お子様は身体的にも知的にも障害を負っています。あなたの担当医が、新しい遺伝子検査の説明をしました。この検査により、おおむね正確に病名を決定できます。うまく病名が決定できれば、病気の今後の見通しが分かり、より適切に診療を進めることができます。また、次に生まれるお子様が同じ病気にかかる危険性などについて適切なアドバイスができる可能性があります。ただ病名が分かっても病気を治すような治療法がない場合が多いです。このような検査を受けなくても、ある程度は病名の目途はたちますが、不確実です。担当医は、「この遺伝子検査の実施には10,000円かかるのですが、検査を受けますか?」とあなたに質問しました。あなたはこの金額を払って検査を受けますか。

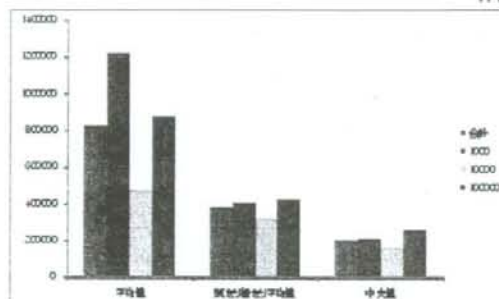
1. はい → それでは100,000円なら検査を受けますか?

2. いいえ → それでは1,000円なら検査を受けますか?

性別	男性	161
	女性	163
年齢	(平均±標準偏差)	40.5±7.5
教育歴	高校卒以下	31.8%
	高専・専門学校・短大卒	28.9%
	大学卒以上	37.7%
	その他	1.5%
年収	400万円未満	21.3%
	400-800万円	55.5%
	800-1200万円	15.7%
	1200万円以上	7.3%



難治性先天異常症の遺伝子診断検査に対するWTP値(支払い意思額):(ワイブル分布)



難治性先天異常症の遺伝子診断検査に対するWTP値(初期提示額による)



オーファンネットジャパンのホームページ

## 10. 遺伝子診断の拠点化に必要な全国的遺伝カウンセリング体制の整備

小児先天性疾患および難治性疾患における遺伝子診断を実施する上で、必須となっている遺伝カウンセリング体制の基盤整備のために、本分担研究では、日本国内における遺伝カウンセリング体制の基盤の整備状況に関して調査を行った。その結果、遺伝子診療部門を設置する医療施設ならびに臨床遺伝専門医の増加、ならびに認定遺伝カウンセラー養成施設の増加が見られたが、遺伝カウンセリング登録施設の存在しない県が10存在することが判明した。今後、楽器横断型の実態調査と、遺伝カウンセラーリストの公開が必須と考えられた。

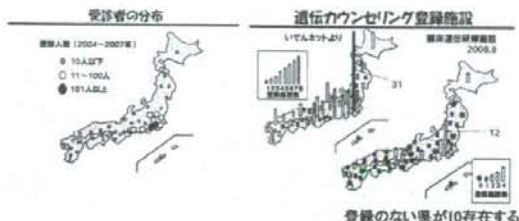
### 認定遺伝カウンセラー養成専門課程

- 1) お茶の水女子大学大学院 人間文化研究科 特設遺伝カウンセリングコース
- 2) 川崎医療福祉大学大学院 医療福祉学研究所 保健看護学専攻修士課程 遺伝カウンセリングコース
- 3) 北里大学大学院 医療系研究科 医科学専攻修士課程 遺伝カウンセリング養成プログラム
- 4) 京都大学大学院 医学研究科 社会健康医学系専攻 専門職学位課程 遺伝カウンセラー・コーディネーターユニット
- 5) 近畿大学大学院 総合理工学研究科 理学専攻 遺伝カウンセラー養成課程
- 6) 信州大学大学院 医学研究科 医科学修士課程(医科学専攻) 遺伝カウンセリングコース
- 7) 千葉大学大学院 医学薬学府 医学系修士課程医科学専攻 応用医学医科学コース

8) 東京女子医科大学大学院 先端生命医科学専攻 遺伝子医学分野 遺伝カウンセリング専門課程

9校目として長崎大学大学院医歯薬学総合研究科保健学専攻看護学講座が認定遺伝カウンセラー養成専門課程として2008年に認定され、2009年より発足する予定である。

遺伝カウンセリングの体制整備



1.1. 遺伝子診断の拠点化に伴う倫理的基盤の確立

IRBが存在しない施設も含めて、多施設が使用できる遺伝子診断同意書の雛形を、患者本人、保護者、同胞を対象として作製した。また、臨床情報集積において、データシートを作製した。

資料：患者用同意文書

小児1 診断・治療の決定とあなたへ

わたしたちは、小児1 診断・治療 (あなたのご親類) を研究するために、あなたの同意を求めたいと思っています。この説明を聞いて、お母さん (お父さんやお母さん) とよく話し合ってください。この研究について、あなたが「方」をするかどうかを決めてください。この研究について、わからないことや心配なことがあったら、なんでも質問してください。また、質問を求めないときもいつでも大丈夫です。

小児1 診断・治療ってどんな病気?

小児1 診断・治療 (あなたのご親類) は、お腹の中の臓器とつながっているインスリンというホルモンの働きを弱める遺伝子が原因で起こる病気です。この病気は、成長期 (この病気の発症時期) が遅くなり、その結果、骨格異常 (骨の形や長さ) に異常が現れ、骨格異常 (骨の形や長さ) が起こります。また、骨格異常 (骨の形や長さ) が起こると、骨が弱くなるので、骨が折れやすくなります。また、骨格異常 (骨の形や長さ) が起こると、骨が折れやすくなります。また、骨格異常 (骨の形や長さ) が起こると、骨が折れやすくなります。

研究とは?

研究とは、病気の原因や治療法を探るためのことです。人の遺伝子やたんぱく質を調べることで、病気の原因や治療法を探ります。研究には、遺伝子検査や血液検査などがあります。研究には、遺伝子検査や血液検査などがあります。研究には、遺伝子検査や血液検査などがあります。

遺伝子診断の臨床情報集積 (研究員、患者、保護者、目的)

匿名コード	性別	調査	年月			
性別 (該当するものを○)	男	女				
年齢						
15歳						
年齢						
病名 (該当するものを○)	Genitalia (男)	1	2	3	4	5
	Pubic hair (男、女)	1	2	3	4	5
	Breast (女)	1	2	3	4	5
上下半身						
上下半身						
上下半身						
研究の評価 (数値的、非数値的) (いずれかに○)						
研究 (該当するものを○)						
Course appearance						
Large hand						
Prominent forehead						
Prominent frontal hair line						
Hypertelorism						
Dominant fissure						
Large ears						
High arched palate						
Scoliosis						
Large hands and feet						
Large ventricle/brain atrophy						
Anemism/hypoplasia of LV						
Hypoplastic kidney						
Hydrocephalus						
Hydrocephalus and VUR						
VUR						
Neonatal asphyxia						
Neonatal hypokalemia						
Neonatal jaundice						
Recurrent afebrile convulsion						
Malnutrition						

臨床情報データシートの1例

同胞用の同意所得文書の1例

1.2. 関連学会との連携

小児遺伝学会と連携して遺伝子診断委員会を、小児内分泌学会と連携して性分化委員会、遺伝子診断予備委員会、希少疾患研究予備委員会を設置した。これにより、学会と協調して臨床的遺伝子診断を進める基盤が整備された。また、委員会として、学会指針の原

案を提出した。さらに、日本人類遺伝学会 標準化準備委員会委員として、診療利用を前提として遺伝学的検査を実施する場合に留意すべき点を、米国学会のガイドライン American College of Medical Geneticsを参考にして取りまとめた。日本人類遺伝学会から公式文書として公表する予定である。

「小児遺伝学領域において医学的に臨床的有用性が確立されている疾患・遺伝学的検査」についての小児遺伝学会の見解(案)

見解案

GeneReviewsは原因遺伝子が明らかにされている単一遺伝子病の、疾患概念・確定診断のための遺伝学的検査・治療、遺伝カウンセリングについての総説のデータベースである。GeneReviewsの各疾患項目は当該疾患の専門家により執筆され、ピア・レビューをうけており、単一遺伝子疾患の診断・治療に関する事実上の国際標準として認知される。GeneReviewsに掲載されている疾患の遺伝学的検査については、その医学的有用性が国際的に認められていると解釈することが妥当であると判断する。

以下続く

C. 考察

1. 成育疾患遺伝子医療システムの構築：

この設置は、臨床診断と遺伝子診断に大きく寄与し、全国の患者および医師に有用な情報を発信する拠点となる。今後、関連学会と密接な連携を組み、このシステムを円滑に運営することが重要である。そのための基盤整備が進んでいると考えられる。

2. 遺伝子診断法の開発

遺伝子診断チップの作製、インプリンティング疾患の解析、高速変異スクリーニング法の開発、FISHプローブの開発、腫瘍性疾患の診断法の開発など、この領域は初期の目標を凌駕する成果が挙げられたと考えられる。また、精度管理の体制も確立したと考えられる。

4. 遺伝子診断の支持基盤の整備

医療経済的評価において、昨年よりも正確なデータが得られ、このコストは現実の遺伝子診断を進めるうえで充分維持可能なものである。また、NPO法人オープンネットジャパンとの連携は、具体的なコスト負担への窓口として期待される。

遺伝カウンセリングでは、現在、遺伝子診療部門を設置している医療施設が増加しており、臨床遺伝専門医の研修に必要な要件を満たす医療機関も60近く存在する。しかし、遺伝カウンセリング登録施設の存在しない県が10存在する大きなばらつきが存在が明確となってきた。臨床遺伝専門医ならびに遺伝子診療部門担当の看護師などは、ほとんどの施設では、専任ではなく兼任であることから、遺伝子医療の進歩に伴い増加が予想される遺伝カウンセリングなどの遺伝医療には時間的な制約等から対応が困難となるものと考えられる。この事態に対応すべく、遺伝カウンセラーリストの公開が必要と考えられる。倫理基盤では、代諾が主なる小児領域における問題や同胞発症などに配慮した書式の整備が必要である。学会との連携が進み、試案を提出できたことは、今後の全国規模の遺伝子診断を大きく推進すると期待される。

#### D. 結論

新しい変異検出技術を取り入れた標準的遺伝子診断法の確立と、長期的に遺伝子診断を継続できる国内中核施設の拠点化により、遺伝子診断研究の成果を医療に還元する体制を整備する基盤が、成育疾患遺伝子医療システムの構築遺伝子診断チップの開発、高速変異スクリーニング法の開発、遺伝子診断プローブの作製、標準化のための変異パターン同定、腫瘍性疾患の解析システム、多施設で使用できる同意書雛形、遺伝カウンセラーの育成、医療経済的基盤の検討、学会との連携により進められた。

#### E. 研究発表

英文論文72編（別シート）

和文論文5編

その他：

1. 日経新聞、日経産業新聞（新規性分化異常症責任遺伝子CXorf6の同定について）2006年11月6日、緒方勤
2. 日経新聞（尿道下裂の治療について）2006年11月6日、緒方勤
3. 読売新聞、日経新聞（内分泌攪乱物質感受性ハプロタイプの同定について）掲載予定（取材済）緒方勤
4. 科学雑誌Newton（X, Y染色体）2006年2月、および、別冊号（性を決めるXとY）2006年11月、緒方勤
5. 共同通信Medical News（ターナー症候群）、緒方勤
6. TBSテレビ「イブニング・ファイブ」（XY女性についてコメント）2006年12月19日、緒方勤
7. 読売新聞朝刊：内分泌攪乱物質感受性ハプロタイプの同定について。2007年2月8日。緒方勤
8. 読売新聞朝刊朝日新聞朝刊：第14染色体インプリンティング領域の異常による疾患。2008年1月6日。緒方勤
9. 性分化異常症ケアチームによる管理体制試案を公開（小児科学会雑誌）。緒方勤

#### F. 知的財産権の出願・登録状況

5件

1. 尿道下裂および他のエストロゲン依存性疾患発症のリスクとエストロゲン製剤効果の評価法としてのエストロゲン受容体 $\alpha$ 遺伝子のSNP解析法の開発（2006年4月7日、国立成育医療センター職務発明認定および特許出願）
2. 新規性分化異常症責任遺伝子MHX（Cxorf6）によるNotchリポーター遺伝子転写活性化の同定（2006年4月7日、国立成育医療センター職務発明認定および特許出願）
3. 骨・関節疾患感受性遺伝子およびその用途（EDG2 遺伝子による変形性関節症の疾患感受性の診断と治療）。特願2007-155792、平成19年6月12日出願 池川志郎
4. 変形性関節症疾患感受性遺伝子（DIVA遺伝子による変形性関節症の疾患感受性の診断と治療）。平成19年7月27日出願 池川志郎
5. 椎間板変性関連疾患感受性遺伝子およびその用途（トロンボスポンディン2 遺伝子、マトリックスメタロプロテアーゼ2 遺伝子、及びマトリックスメタロプロテアーゼ9 遺伝子による椎間板変性症、及び椎間板ヘルニアの疾患感受性の診断と治療）。特願2007-257345、平成19年10月1日出願 池川志郎

研究成果の刊行物一覧表

研究者名	著者名(3名まで)	タイトル	雑誌名	号:開始ページ-終了ページ	年
緒方勤	Fukami M, Wada Y, Miyabayashi K, et al.	CXorf6 is a causative gene for hypospadias	Nature Genetics	38 (12): 1369-1371	2006
	Fukami M, Kato F, Tajima T, et al.	Transactivation function of a ~800 bp evolutionally conserved sequence at the SHOX 3' region: implication for the downstream enhancer	Am J Hum Genet	78 (1): 167-170	2006
	Homma K, Hasegawa T, Nagai T, et al.	Urine steroid hormone profile analysis in cytochrome P450 oxidoreductase deficiency: implication for the backdoor pathway to dihydrotestosterone	J Clin Endocrinol Metab	91 (7): 2643-2649	2006
	Kagami M, Nagai T, Fukami M, et al.	Silver-Russell syndrome in a girl born after in vitro fertilization: partial hypermethylation at the differentially methylated region of PEG1/MEST	Journal of Assisted Reproduction and Genetics	4: 131-136	2007
	Watanabe M, Yoshida R, Ueoka K, et al.	Haplotype analysis of the estrogen receptor a gene in male genital and reproductive abnormalities	Human Reproduction	5:1279-1284	2007
	Sato N, Kamachi Y, Kondoh H, et al.	Hypogonadotropic hypogonadism in an adult female with heterozygous hypomorphic mutation of SOX2	European Journal of Endocrinology	2:167-171	2007
	Seishima M, Mizutani Y, Shibuya Y, et al.	Hepatoblastoma in a patient with PTPN11 mutation positive Noonan syndrome	Pediatric Blood & Cancer	50 (6):1274-1276	2007
	Kagami M, Sekita Y, Nishimura G, et al.	Deletions and epimutations affecting the human chromosome 14q32.2 imprinted region: implications for the phenotypic development in paternal and maternal uniparental disomy for chromosome 14	Nature Genetics	40 (2): 237-242	2008
	Fukami M, Wada Y, Okada M, et al.	CXorf6 (MAMR1: mastermind-related 1) transactivates the Hes3 promoter, augments testosterone production, and contains the target	Journal of Biological Chemistry	283 (9): 5525-5532	2008
	Fukami M, Dateki S, Kato F, Hasegawa Y, et al.	Identification and characterization of cryptic SHOX intragenic deletions in three patients with Leri-Weill dyschondrosteosis	Journal of Human Genetics	53 (5): 454-459	2008
	Hosoki K, Ogata T, Kagami M, et al.	Epimutation (hypomethylation) affecting the chromosome 14q32.2 imprinted region in a girl with upd(14)mat-like phenotype	European Journal of Human Genetics	16 (8): 1019-1023	2008



	Yamazawa K, Kagami M, Nagai T, et al.	Molecular and clinical findings and their correlations in Silver-Russell syndrome: implications for the critical role of IGF2 as the growth determinant and the differential imprinting regulation of the IGF2-H19 domain in bodies and placentas.	Journal of Molecular Medicine	86 (10): 1171-1181	2008
	Yamazawa K, Kagami M, Ogawa M, et al.	Placental hypoplasia in maternal uniparental disomy for chromosome 7	American Journal of Medical Genetics A	146 (4): 514-516	2008
	Ogata T, Kagami M, Ferguson-Smith AC	Molecular mechanisms regulating phenotypic outcome in paternal and maternal uniparental disomy for chromosome 14	Epigenetics	3 (4): 181-187	2008
	Iso M, Fumami M, Horikawa R, et al.	SOX10 Mutation in Waardenburg Syndrome Type II	American Journal of Medical Genetics A	146A (16): 2162-2163	2008
	Kagami M, Yamazawa K, Matsubara K, et al.	Placentomegaly in paternal uniparental disomy for human chromosome 14	Placenta	29 (8): 760-761	2008
	Yamazawa K, Kagami M, Fukami M, et al.	Monozygotic female twins discordant for Silver-Russell syndrome and hypomethylation of the H19-DMR	Journal of Human Genetics	53 (10): 950-955	2008
	Yoshida R, Ogata T	A novel A461S mutation of PTPN11 in a female with LEOPARD syndrome	Clinical Pediatric Endocrinology	17 (4): 121-122	2008
	Dateki S, Fukami M, Sato N, et al.	Mutation in a patient with anophthalmia, short stature, and partial GH deficiency: functional studies using the IRBP, HESX1, and POU1F1 promoters	Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism	93 (10): 3697-702	2008
	Sugawa F, Wada Y, Okada M, et al.	Premature ovarian failure and androgen receptor gene CAG repeat lengths weighted by X chromosome inactivation patterns	Fertility and Sterility	in press	
小崎健次郎	Udaka T, Kurosawa K, Kosaki K, et al.	Screening for partial deletions of CREBBP locus in Rubinstein-Taybi Syndrome patients using multiplex PCR / Liquid chromatography.	Genetic Testing	10:265-71	2006
	Aramaki M, Udaka T, Kosaki K, et al.	Comprehensive screening of CHD7 mutations among patients with CHARGE Syndrome using denaturing high-performance liquid chromatography.	Genetic Testing	10:244-251	2006
	Kosaki R, Okuyama T, Kosaki K, et al.	Monozygotic twins of Smith-Magenis syndrome.	American Journal of Medical Genetics	143:768-769	2007
	Torii C, Izumi K, Kosaki K, et al.	EFNB1 mutation at the ephrin ligand - ephrin receptor dimerization interface in a patient with craniofrontonasal syndrome.	Congenital Anomalies	47:49-52	2007
	Izumi K, Kuratsuji G, Kosaki K, et al.	Partial deletion of LIS1: A pitfall in molecular diagnosis of Miller-Dieker syndrome.	Pediatric Neurology	36:258-260	2007
	Kosaki R, Fujimaru R, Kosaki K, et al.	Wide phenotypic variations within a family with SALL1 mutations: Isolated external ear abnormalities to Goldenhar syndrome.	American Journal of Medical Genetics	143: 1087-1090	2007

	Naito Y, Higuchi M, Koskai K, et al.	Upper airway obstruction in neonates and infants with CHARGE syndrome.	American Journal of Medical Genetics	143:1815-1820	2007
	Izumi K, Aramaki M, Kosaki K, et al.	Identification of a prosencephalic-specific enhancer of <i>SALL1</i> : Comparative genomic approach using the chick embryo.	Pediatric Research	61:660-665	2007
	Samejima H, Torii C, Kosaki K, et al.	Screening for Alagille syndrome mutations in the <i>JAG1</i> and <i>NOTCH2</i> genes using denaturing high-performance liquid chromatography.	Genetic Testing	11:216-227	2007
	Izumi K, Nakano M, Kosaki K, et al.	Two distinctive mechanisms leading to disruption of the <i>SHOX</i> transcription unit in a single family.	American Journal of Medical Genetics	143:2838-2842	2007
	Shiga M, Saito M, Kosaki K, et al.	Characteristic phenotype of immortalized periodontal cells isolated from a Marfan syndrome type I patient.	Cell and Tissue Research	331:461-472	2008
	Izumi K, Kohta T, Kosaki K, et al.	Tietz syndrome: Unique phenotype specific to mutations of <i>MITF</i> nuclear localization signal.	Clinical Genetics	74:93-95	2008
	Izumi K, Yamashita Y, Kosaki K, et al.	Neocentromere marker chromosome of distal 3q mimicking dup(3q) syndrome phenotype.	American Journal of Medical Genetics	146:1967-1971	2008
	Asakura Y, Toyota Y, Kosaki K, et al.	Endocrine and radiological studies in patients with molecularly confirmed CHARGE syndrome.	Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism	93:920-924	2008
	Shimasaki N, Mori T, Kosaki K, et al.	Influence of Methylene tetrahydrofolate Reductase and Reduced Folate Carrier 1 Polymorphisms on Toxicities during Maintenance Chemotherapy for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia or	Journal of pediatric hematology oncology	30:347-352	2008
	Kosaki R, Naito Y, Kosaki K, et al.	Split hand foot malformation with whorl-like pigmentary pattern: Phenotypic expression of somatic mosaicism for the <i>p63</i> mutation. American	Journal of Medical Genetics	146:2574-2577	2008
	Yagihashi T, Kato M, Kosaki K, et al.	Case Report: Adult Phenotype of Mulvihill-Smith Syndrome.	American Journal of Medical Genetics	in press	2008
	Kosaki R, Migita O, Kosaki K, et al.	Two distinctive classic genetic syndromes, 22q11.2 deletion syndrome and Angelman syndrome, occurring within the same family.	American Journal of Medical Genetics	in press	2008
池川志郎	Hiraoka S, Furuichi T, Nishimura G, et al.	Nucleotide-sugar transporter <i>SLC35D1</i> is critical to chondroitin sulfate synthesis in cartilage and skeletal development in mouse and human	Nature Medicine	13(11):1363-1367	2007
	Miyamoto Y, Matsuda T, Kitoh H, et al.	A recurrent mutation in type II collagen gene causes Legg-Calve-Perthes disease in a Japanese family	Hum Genet	121(5):625-629	2007
	Nakashima E, Tran JR, Welting TJ, et al.	Cartilage hair hypoplasia mutations that lead to RMRP promoter inefficiency or RNA transcript instability	Am J Med Genet	A143(22):2675-2681	2007

	Miyake A, Nishimura G, Futami T, et al.	A compound heterozygote of novel and recurrent DTDST mutations results in a novel intermediate phenotype of Desbuquois dysplasia, diastrophic dysplasia, and recessive form of multiple epiphyseal dysplasia	J Hum Genet	53(8):764-768	2008
大橋博文	Hachiya R, Ohashi Y, Kamei Y et al.	Intact kinase homology domain of natriuretic peptide receptor-B is essential for skeletal development.	J Clin Endocrinol Metab	92:4009-14	2007
	Sakazume S, Okamoto N, Yamamoto T et al.	GPC3 mutations in seven patients with Simpson-Golabi-Behmel syndrome.	Am J Med Genet	143A:1703-7	2007
	Shimizu R, Mitsui N, Mori Y et al.	Cryptic 17q22 deletion in a boy with a t(10;17)(p15.3;q22) translocation, multiple synostosis syndrome 1, and hypogonadotropic hypogonadism.	Am J Med Genet.	146A(11):1458-61	2008
清河信敬	Taguchi T, Takenouchi H, Kiyokawa N, et al.	Involvement of insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor binding proteins in pro-B-cell development.	Exp Hematol	34:508-518,	2006
	Suzuki K, Kiyokawa N, Taguchi T, et al.	Characterization of monocyte-macrophage-lineage cells induced from CD34+ bone marrow cells in vitro.	Int J Hematol	85:384-389,	2007
	Taguchi T, Takenouchi H, Kiyokawa N, et al.	Interleukin-7 contributes to human pro-B-cell development in a mouse stromal cell-dependent culture system.	Exp Hematol	35:1398-1407	2007
	Miyagawa Y, Okita H, Kiyokawa N, et al.	Inducible expression of chimeric EWS/ETS proteins confers Ewing's family tumor-like phenotypes to human mesenchymal progenitor cells.	Mol Cell Biol.	28:2125-2137.	2008
	Shiozawa Y, Takenouchi H, Kiyokawa N, et al.	Human Osteoblasts Support Hematopoietic Cell Development in vitro.	Acta Haematologica.	in press	
	Saito Y, Miyagawa Y, Kiyokawa N, et al.	B-cell-activating factor inhibits CD20-mediated and B-cell receptor-mediated apoptosis in human B cells.	Immunology.	in press	
林泰秀	Shimada A, Taki T, Hayashi Y et al.	KIT mutations, and not FLT3 internal tandem duplication, are strongly associated with a poor prognosis in pediatric acute myeloid leukemia with t(8;21): a study of the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group.	Blood	107: 1806-1809.	2006
	Chen Y, Takita J, Hayashi Y, et al.	Mutations of the PTPN11 and RAS genes in rhabdomyosarcoma and pediatric hematological malignancies.	Genes Chromosomes Cancer.	45: 583-591.	2006

Park MJ, Shimada A, Hayashi Y, et al.	JAK2 mutation in a boy with polycythemia vera, but not in other pediatric hematologic disorders	Leukemia.	20 : 1453-1454.	2006
Ichikawa H, Tanabe K, Hayashi Y, et al.	Common gene expression signatures in t(8;21)- and inv(16)-acute myeloid leukaemia.	Br J Haematol	135 :336-347.	2006
Shimada A, Hayashi Y, Ogasawara M, et al.	Pro-inflammatory cytokinemia is frequently found in Down syndrome patients with hematological disorders.	Leuk Res	31:1207-1211.	2007
Tomizawa D, Koh K, Hayashi Y, et al.	Outcome of risk-based therapy for infant acute lymphoblastic leukemia with or without an MLL gene rearrangement, with emphasis on late effects: a final report of two consecutive studies, MLL96 and MLL98, of the Japan Infant Leukemia Study Group.	Leukemia.	21 : 2258-2263.	2007
Shimada A, Ichikawa H, Hayashi Y, et al.	Low Frequency of KIT Gene Mutation in Pediatric Acute Myeloid Leukemia with inv(16)(p13q22): A Study of the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group.	Int J Hematol.	86 : 289-290	2007
Chen Y, Takita J, Hayashi Y et al.	Mutation and expression analyses of the MET and CDKN2A genes in rhabdomyosarcoma with emphasis on MET overexpression.	Genes Chromosomes Cancer	46: 348-358,	2007
Matsuoka S, Oike Y, Hayashi Y, et al.	Fbxw7 acts as a critical fail-safe against premature loss of hematopoietic stem cells and development of T-ALL.	Genes Dev.	22 : 986-991.	2008
Tauchi H, Tomizawa D, Hayashi Y, et al.	Clinical features and outcome of MLL gene rearranged acute lymphoblastic leukemia in infants with additional chromosomal abnormalities other than 11q23 translocation.	Leuk Res.	32 : 1523-1529.	2008
Shimada A, Taki T, Hayashi Y, et al.	Tandem duplications of MLL and FLT3 are correlated with poor prognoses in pediatric acute myeloid leukemia: A study of the Japanese childhood AML Cooperative Study Group.	Pediatr Blood Cancer.	50 : 264-269.	2008
Chinen Y, Taki T, Hayashi Y, et al.	Taniwaki M. Identification of the novel AML1 fusion partner gene, LAF4, a fusion partner of MLL, in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia with t(2;21)(q11;q22) by bubble PCR method for cDNA.	Oncogene.	27 : 2249-2256.	2008
Suzuki M, Kato M, Hayashi Y, et al.	Whole genome profiling of chromosomal aberrations in hepatoblastoma using high-density single nucleotide polymorphism genotyping microarrays	Cancer Science.	99 : 564-570.	2008
Sawada T, Nishiyama C, Hayashi Y, et al.	Fusion of OTT to BSAC results in aberrant up-regulation of transcriptional activity.	J Biol Chem.	283:26820-8	2008
Chen Y, Takita J, Hayashi Y, et al.	Oncogenic mutations of ALK kinase in neuroblastoma.	Nature.	455:971-974.	2008