

201024250A

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患克服研究事業

軟骨無形成症の病態解明と治療法の開発

平成22年度 総括・分担研究報告書

平成23年3月

研究代表者 安井 夏生

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患克服研究事業

軟骨無形成症の病態解明と治療法の開発

平成22年度 総括・分担研究報告書

平成23年 3月

研究代表者 安井 夏生

# 目 次

1. 研究者名簿	1
2. 総括研究報告	
軟骨無形成症の遺伝子型と表現型非定型例の解析	3
研究代表者 安井夏生 (徳島大学運動機能外科学)	
研究分担者 芳賀信彦 (東京大学リハビリテーション科)	
松井好人 (富山大学大学院医学薬学研究部 (医学))	
鬼頭浩史 (名古屋大学大学院医学系研究科整形外科)	
奥住成晴 (神奈川県立こども医療センター肢体不自由児施設)	
高村和幸 (福岡市立こども病院・感染症センター整形外科)	
長谷川奉延 (慶應義塾大学医学部小児科)	
親泊政一 (徳島大学疾患ゲノム研究センター生体機能分野)	
3. 分担研究報告	
1. 骨系統疾患における胎児超音波所見と出生後の成長	9
芳賀信彦 (東京大学リハビリテーション科)	
田中弘志 (研究協力者 心身障害児総合医療療育センター整形外科)	
2. FGFR3 遺伝子診断の問題点	12
松井好人 (富山大学大学院医学薬学研究部 (医学))	
3. 軟骨無 (低) 形成症の下肢骨延長術における細胞治療の試み	15
鬼頭浩史 (名古屋大学大学院医学系研究科整形外科)	
4. X線で観察される骨形態の特徴と年齢的变化について	20
奥住成晴 (神奈川県立こども医療センター肢体不自由児施設)	
5. 軟骨無形成症に対する単支柱型創外固定器による 下肢延長の治療について	24
高村和幸 (福岡市立こども病院・感染症センター整形外科)	

6. 軟骨無形成症・軟骨低形成症の <i>FGFR3</i> 遺伝子全翻訳領域解析 .....	27
長谷川 奉 延 (慶應義塾大学医学部小児科)	
高 木 優 樹 (共同研究者 慶應義塾大学医学部小児科)	
7. 軟骨無形成症の病態解明 .....	29
親 泊 政 一 (徳島大学疾患ゲノム研究センター生体機能分野)	
佐 藤 亮 祐 (研究協力者 徳島大学運動機能外科学)	
4. 研究成果の刊行に関する一覧 .....	33

研究者名簿

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業

軟骨無形成症の病態解明と治療法の開発

平成22年度研究者名簿

区 分	氏 名	所 属 等	役 職
研究代表者	安 井 夏 生	徳島大学運動機能外科学	教 授
研究分担者	芳 賀 信 彦	東京大学リハビリテーション科	教 授
	松 井 好 人	富山大学大学院医学薬学研究部（医学）	助 教
	鬼 頭 浩 史	名古屋大学大学院医学系研究科整形外科	講 師
	奥 住 成 晴	神奈川県立こども医療センター肢体不自由児施設	施設長
	高 村 和 幸	福岡市立こども病院・感染症センター整形外科	科 長
	長谷川 奉 延	慶應義塾大学医学部小児科	准教授
	親 泊 政 一	徳島大学疾患ゲノム研究センター生体機能分野	教 授
研究協力者	高 橋 光 彦	徳島大学運動機能外科学	講 師
	佐 藤 亮 祐	徳島大学運動機能外科学	医 員
	田 中 弘 志	心身障害児総合医療療育センター整形外科	医 師
	高 木 優 樹	慶應義塾大学医学部小児科	助 教

# 総括研究報告書

# 軟骨無形成症の遺伝子型と表現型 非定型例の解析

研究代表者 安 井 夏 生 徳島大学運動機能外科学  
研究分担者 芳 賀 信 彦 東京大学リハビリテーション科  
松 井 好 人 富山大学大学院医学薬学研究部（医学）  
鬼 頭 浩 史 名古屋大学大学院医学系研究科整形外科  
奥 住 成 晴 神奈川県立こども医療センター肢体不自由児施設  
高 村 和 幸 福岡市立こども病院・感染症センター整形外科  
長谷川 奉 延 慶應義塾大学医学部小児科  
親 泊 政 一 徳島大学疾患ゲノム研究センター生体機能分野

**研究要旨** 前年度に症例を追加して軟骨無形成症（Achondroplasia：以下 ACH）の身体所見と X 線所見を解析した。その結果、計160例の ACH のうち診断規準を満たさない ACH が27例（17%）存在することがわかった。そのうち鞍鼻を呈さないものが8例（5%）、三尖手を呈さないものが27例（17%）あった。三尖手を呈する症例はそれ以外の ACH 診断規準を全て満たしていた。X 線計測は骨端核の出現時期により変化するため、年齢の要素を考慮する必要があると考えられた。ACH 診断規準を満たさない非定型例でも、遺伝子検査の結果 ACH と診断すべきと考えられる症例が6例あった。

## A. 研究目的

軟骨無形成症（Achondroplasia 以下 ACH）は四肢短縮型低身長を呈する骨系統疾患の中で最も多く、全国に約6000人の患者がいると推定される。成人身長は125–130cm と低く、特に手足が短いが座高は比較的保たれている。大きな頭蓋、鞍鼻、下顎の突出などを伴う独特の顔貌を呈し、三尖手や腰椎過進展などの身体所見を有する。表現型は極めて均質であり X 線所見も特徴的であるため、定型例では臨床診断は難しくない。ACH の原因遺伝子は FGFR 3（Fibroblast Growth Factor Receptor 3）であり、患者の95%以上に G380R 点変異を認める。

軟骨低形成症（Hypochondroplasia 以下 HCH）は ACH の軽症型と考えられるが、重症度は様々である。軽症例では低身長の正常人区別がつかないほどであり、重症例は ACH との鑑別が容易ではない。HCH の定型例では FGFR 3 の N540K 変異がみられるが、FGFR 3 のどこにも異常が見つからない HCH も存在することから、疾患概念の

見直しが求められている。

我々は ACH の臨床診断規準を作成する目的で本研究班を立ち上げ、骨系統疾患の専門家6人が自験例を持ち寄り、身体所見と X 線像の解析を行った。その結果、ACH の診断基準に含めるべき身体所見として①身長が正常の $-5SD$  以下、②指極/身長比が0.96以下、③鞍鼻あり、④三尖手あり、の4項目があげられた。また X 線所見としては⑤腓骨長/脛骨長 $>1.1$ 、⑥大腿頸部長/転子間距離 $<0.8$ 、⑦椎弓根間距離 L4 /L1  $<1.0$ 、⑧椎体後方陥凹（posterior scalloping）あり、⑨水平の白蓋あり、の5項目が ACH に特徴的と言えることもわかった。

本年度は症例を追加して上記診断基準の妥当性につき検討したが、非定型例には遺伝子診断も追加し、遺伝子型と表現型の関連につき解析を行った。ACH の中には FGFR 3 遺伝子の G380R 変異を認める症例でも上記診断基準を満たさない非定型例が含まれることが明らかとなった。



## B. 研究方法

骨系統疾患の専門家6名が自験例を持ち寄り、身体所見とX線所見につき解析した。前年度に比べ症例数が増加したが、解析方法は同じで解析項目も同じである。症例の内訳はACHが160例、HCHが20例、その他の骨系統疾患が24例、対照（正常者）が50例であった。臨床的にはACHが疑われるが、前述の臨床診断基準を満たさない症例には遺伝子検査を追加した。FGFR3遺伝子のG380R変異を確認したACHは計35例、N540K変異が確認されたHCHは計8例であった。その他の骨系統疾患で別の原因遺伝子が確定されたものは6例であった。

## C. 研究結果

### 1. 臨床診断基準の妥当性

ACHの臨床診断基準に含めた身体所見4項目とX線所見5項目の陽性率を表1に示す。

ACHと診断した患者160例のうち128例（80%）に三尖手を認めた。三尖手や鞍鼻の有無の判断は主観的であり、専門家の間でも不一致がみられた。ACHの身体所見としては鞍鼻

表1：臨床診断基準の陽性率

身体所見		X線所見	
身長<-5SD (2才以上)	100.0%	腓骨長/脛骨長>1.1	96.9% (10才以上)
	(2才以上)	大腿頸部長/転子間距離<0.8	100% (10才以上)
指極/身長<0.96	100.0%	椎弓根間距離L4/L1<1.0	98.1%
鞍鼻あり	95.0%	椎体後方陥凹あり	94.4%
三尖手あり	83.1%	水平の白蓋あり	82.5%

表3：非定型例の解析

	年齢	性	FGFR3	身長	指極/身長	鞍鼻	三尖手	F/T	N/T	L4/L1	水平白蓋	椎体後面陥凹
1	0y0m	女	ND	43.0	ND	±	±	ND	ND	1.04	あり	あり
2	2y9m	男	ND	81.5	ND	あり	なし	0.97	0.96	ND	ND	ND
3	3y5m	男	G380R	75.0	0.96	なし	なし	1.02	0.82	0.90	あり	あり
4	4y2m	男	G380R	77.4	0.95	なし	なし	ND	ND	ND	ND	ND
5	4y10m	女	G380R	80.9	ND	あり	あり	1.09	0.94	0.83	なし	あり
6	13y	女	G380R	119.0	0.98	なし	なし	1.09	0.72	1.00	なし	あり
7	24y	女	G380R	148.0	ND	あり	なし	ND	0.58	0.91	±	あり
8	26y	女	ND	124.0	0.97	あり	あり	1.10	0.62	1.11	なし	あり
9	58y	男	G380R	138.2	ND	±	なし	1.06	0.61	0.82	なし	あり

症例7の身長は両下肢延長術施行後のもの

のほうが三尖手より陽性率が高かった。三尖手を認めた128例全例がそれ以外の身体所見を備えていた。

X線計測は骨端核の出現時期により変化するため、年齢の要素を考慮する必要がある。たとえば腓骨の骨端核出現は脛骨よりも遅れるため、低年齢児では見かけ上、脛骨長/腓骨長比が小さくなる。また水平の白蓋は低年齢児には高率に見られるが、思春期以降の患者では認められなくなる。

### 2. 非定型例の検討

臨床診断基準を満たしてACHと診断された患者で遺伝子検査を実施したものは36例であった。その全例にFGFR3のG380R変異を認めた。三尖手や鞍鼻を認めない非定型例でも遺伝子診断でFGFR3のG380R変異が確認されたものが6例存在した。



図1：定型的 ACH における三尖手（3才女子）。示指、中指の橈側変位と環指、小指の尺側変位を認める。

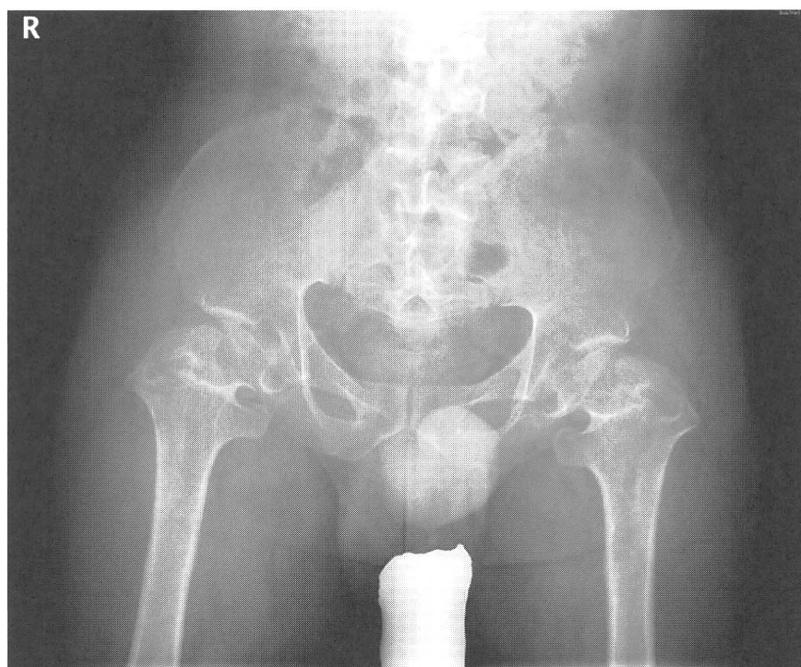


図2：定型的 ACH の骨盤正面 X 線像（18才男子）

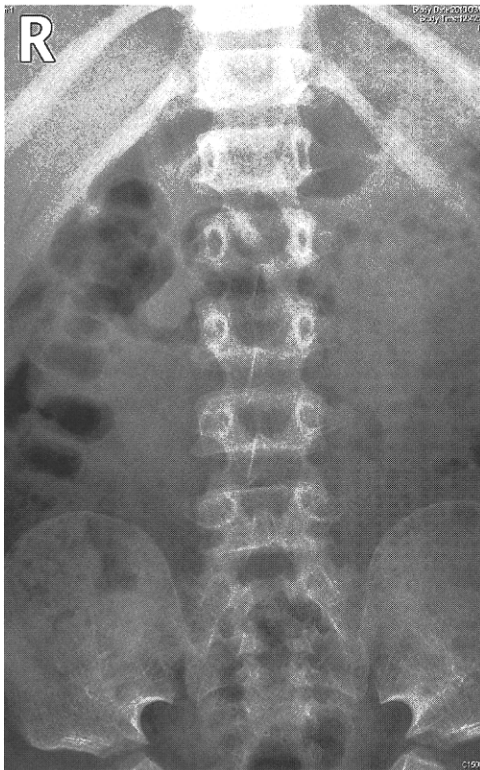
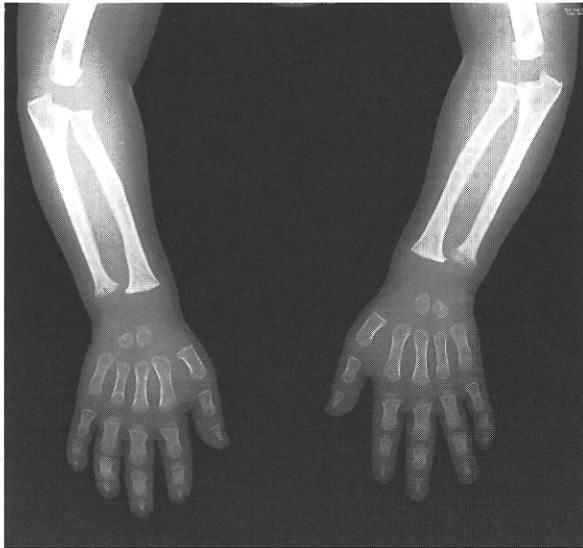


図2：ACH 非定型例（症例3：3才男子）：三尖手、鞍鼻を認めないが遺伝子診断で G380R 変異が認められた症例。低年齢のため腓骨長/脛骨長が1.1以下であるが、それ以外の X 線所見は診断基準を満たしている。



図3：ACH 非定型例（症例6：13才女子）：三尖手も鞍鼻もなくHCHとの鑑別が必要であった症例であるがFGFR3にG380R変異を認めた。すでにY軟骨が閉鎖しているため水平白蓋は認められない。椎弓根間距離の狭小化はみられるがL4/L1比は1.0であった。椎体後方の陥凹も程度は軽い。



図4：HCH 定型例（N540R 変異）の骨盤と腰椎の X 線像。

#### D. 考察

ACH の表現型は均質性が高く、身体所見と X 線所見を組み合わせれば臨床診断は難しくない。ここに診断規準としてあげた 9 項目を全て満たせば間違いなく ACH と診断してよいと考える。一方 HCH の重症度は様々であり、軽症例では正常の低身長との鑑別が、重症例では ACH との鑑別が問題となる。今回調査した HCH 患者には鞍鼻や三尖手を呈した例はなかった。しかし ACH の非定型例にも三尖手や鞍鼻を呈さないものがあることが判明し、中には X 線計測でも診断基準を満たさないものがある。臨床的には非定型例でも FGFR3 遺伝子に G380R 変異が認められれば ACH と診断すべきと考えている。

#### E. 結論

前年度に症例を追加して軟骨無形成症（Achondroplasia：以下 ACH）の身体所見と X 線所見を解析した。その結果、計160例の ACH のうち診断規準を満たさない ACH が27例（17%）存在することがわかった。そのうち鞍鼻を呈さないものが8例（5%）、三尖手を呈さないものが27例（17%）あった。三尖手を呈する症例はそれ以外

の ACH 診断規準を全て満たしていた。X 線計測は骨端核の出現時期により変化するため、年齢の要素を考慮する必要があると考えられた。ACH 診断規準を満たさない非定型例でも、遺伝子検査の結果 ACH と診断すべきと考えられる症例が6例あった。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

1. 安井夏生、芳賀信彦、鬼頭浩史、松井好人、奥住成晴．軟骨無形成症の診断規準の作成．2010.11.27（徳島）

#### H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし

# 分担研究報告

## 骨系統疾患における胎児超音波所見と出生後の成長

研究分担者 芳賀信彦 東京大学リハビリテーション科 教授

研究協力者 田中弘志 心身障害児総合医療療育センター整形外科

**研究要旨** 四肢短縮型を示す骨系統疾患において胎児期の大腿骨長と出生後の身長や移動能力の相関関係を調査するために本研究を行った。四肢短縮型低身長を示す骨系統疾患の診断を受けている6例を対象として、胎児期の大腿骨長比、出生後の身長比、最終観察時の移動能力を調査した。妊娠後期の大腿骨長比は、出生後の身長比と最終観察時の移動能力と正の相関があったが、妊娠早期の大腿骨長比は出生後の身長比と最終観察時の移動能力の相関関係はなかった。

### A. 研究目的

四肢短縮型低身長を示す骨系統疾患には、軟骨無形成症のようにほとんどが歩行可能となるような重症度が低い疾患から、Thanatophoric dysplasia の様に移動不能で生命予後も不良な重症度が高い疾患までが存在する。近年までは出生後の身長やX線所見によりそれらの診断や予後予測を行っていたが、胎児期の超音波検査の精度向上により胎児期に重症度の予後予測が可能となる可能性がある。本研究の目的は四肢短縮型の骨系統疾患において、胎児期の大腿骨長と出生後の身長や移動能力との相関関係を調査することである。

### B. 研究方法

既に四肢短縮型低身長を示す骨系統疾患の診断を受けている6例を対象として調査を行った。妊娠後期の大腿骨長を正常胎児の大腿骨長の基準値<sup>2)</sup>で除した大腿骨長比（%、 $\text{大腿骨長} / \text{正常胎児の大腿骨長} \times 100$ ）と、出生後の最終観察時の身長を正常小児の身長の基準値<sup>1)</sup>で除した最終身長比（ $\text{身長} / \text{正常小児の身長} \times 100\%$ ）、及び最終観察時の移動能力の相関関係を調査した。最終観察時の年齢は平均3歳6カ月（1歳0カ月～6歳5カ月）であった。そして、妊娠中期（20週）の大腿骨長比が判明している3例の胎児期早期大腿骨長比（%）と、最終観察時の身長比（%）、最

終観察時の移動能力の相関関係を調査した。

### C. 研究結果

四肢短縮型低身長を示す骨系統疾患の診断は2例が軟骨無形成症であった。

1例が chondrodysplasia punctata、1例が hypochondrogenesis、1例が thanatophoric dysplasia、残る一例は診断未確定であった。Thanatophoric dysplasia の一例は2歳1カ月の時点で死亡していた（表1）。

妊娠後期の平均大腿骨長比は61%、平均最終身長比は60%、最終観察時の移動能力は3例が独歩可能、2例が寝返り可能、1例が移動不能だった。妊娠後期の大腿骨長比と最終観察時の身長比、移動能力について正の相関があった。妊娠後期の大腿骨長比が60%以上の4例は最終身長比、移動能力ともに高い傾向にあり、胎児期大腿骨長比が

表1. 6症例の診断

症例	診断名
症例1	achondroplasia
症例2	achondroplasia
症例3	未確定
症例4	chondrodysplasia punctata
症例5	hypochondrogenesis
症例6	thanatophoric dysplasia (2歳1カ月で死亡)

表2. 妊娠後期の大腿骨長比と最終身長比、最終観察時の移動能力

	大腿骨長比 (%)	最終身長比 (%)	最終移動能力
症例1	75 (38週)	82 (2歳)	独歩
症例2	67 (37週)	85 (1歳)	寝返り
症例3	64 (31週)	78 (3歳)	独歩
症例4	61 (32週)	72 (6歳)	独歩
症例5	56 (37週)	55 (2歳)	寝返り
症例6	42 (37週)	55 (2歳)	移動不能
平均	61	60	

表3. 妊娠中期の大腿骨長比と最終身長比、最終観察時の移動能力

	大腿骨長比 (%)	最終身長比 (%)	最終移動能力
症例3	65 (20週)	78 (3歳)	独歩
症例5	100 (20週)	55 (2歳)	寝返り
症例6	65 (20週)	55 (2歳)	移動不能

60%未満の2例では最終身長比、移動能力ともに低い傾向にあった(表2)。

そして、妊娠中期(20週)の時点で大腿骨長比が判明している3例の妊娠中期の大腿骨長比と最終身長比、最終移動能力は相関関係がなかった(表3)。

## D. 考察

一般的に胎児期の大腿骨長比が $-3SD$ 以下、あるいは1%タイル未満の場合、四肢短縮型の骨系統疾患が疑われる<sup>3)</sup>。今回妊娠後期の胎児期大腿骨長比は出生後の最終身長や移動能力と正の相関があったことから、妊娠後期では出生後の整形外科的な予後予測が可能な可能性がある。

ただ、妊娠20週の胎児期早期大腿骨長は出生後の最終身長や移動能力と相関関係はなく、妊娠中期の時点では整形外科的な予後予測が困難な可能性がある。小児整形外科医は近年の胎児超音波の精度向上により胎児期に四肢短縮型低身長を示す骨系統疾患が疑われた場合、患者に説明を行わなければならない状況に直面する。その際、四肢短縮型低身長を示す骨系統疾患の重症度の幅が広すぎて患者にどのような説明を行うべきか苦慮することが多い。今回の調査結果は妊娠20週の時点で

は身長と移動能力の予後予測は困難だが、30週以降では予後予測が出来る可能性を示唆している。今後症例数を増やして予後予測が出来る時期についてより検討する必要がある。大腿骨長だけでなく、他の胎児期の超音波の測定項目が出生後の成長に影響を与える可能性もあり、他の測定項目も今後検討する必要があると考えている。

## E. 結論

妊娠後期の大腿骨長と出生後の最終身長、移動能力は正の相関があるが、妊娠中期での胎児期の大腿骨長と出生後の最終身長、移動能力には相関関係がない。

### 【参考文献等】

- 1) 伊藤善也、ほか：「標準身長表」及び「標準成長曲線」. 小児科診療 68：1343-1351、2005.
- 2) 日本超音波医学界会：超音波胎児所見の標準化とに本人の基準値(案)の公示について. J Med Ultrasonics28：844-871、2001.
- 3) 佐藤昌司：妊娠中期・末期の超音波診断. 産婦人科診療 94：24-28、2007.

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 芳賀信彦：骨系統疾患(骨関節X線像のみかた). J Clin Rehabil19：1158-1163、2010.

### 2. 学会発表

- 1) 田中弘志、芳賀信彦、岡田慶太、五石圭司、小崎慶介、滝川一晴：骨系統疾患における胎児超音波所見と出生後の成長. 第21回日本成長学会、2010.11.13、東京.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

該当なし



2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

軟骨無形成症の病態解明と治療法の確立  
FGFR 3 遺伝子診断の問題点

分担研究者 松 井 好 人 富山大学大学院医学薬学研究部（医学） 助教

**研究要旨** 軟骨無形成症では G380R 変異の検出が感度にすぐれ（98%）、有用な診断マーカーとなる。軟骨低形成症における N540K 変異は感度に問題がある（50%）ものの、その検出は鑑別診断上有用である。G380R、N540K 以外の変異については、遺伝子全体をシーケンスして事実上は個々の変異を同定していくことになるため、実行するには検査体制の確立が必要である。

### A. 研究目的

FGFR 3 の遺伝子解析により軟骨無形成症および軟骨低形成症を診断する際の問題点を明らかにすること。

### B. 研究方法

軟骨無形成症、低形成症に対する FGFR 3 遺伝子解析に関する医学文献をレビューして、遺伝子診断上の情報を収集して考察を加えた。

### C. 研究結果

軟骨無形成症（OMIM100800）は四肢短縮型低身長を呈する軟骨異形成症の代表<sup>1-4)</sup>であり、米国では出生 1 万人あたり 0.36-0.60 人の発生頻度である<sup>5)</sup>。軟骨低形成症（OMIM146000）は、軟骨無形成症に類似した身体所見、X 線所見を呈するが、より軽度である。国際分類<sup>6)</sup>では「1. FGFR 3 グループ」として 1 つにまとめられており、遺伝子座 4 p16.3 の FGFR 3 遺伝子の異常が原因である。

日本人の軟骨無形成症患者では、FGFR 3 遺伝子の G380R 変異が高率にみつかることや、日本人の軟骨低形成症患者の半数近くに FGFR 3 遺伝子の N540K 変異がみつかることが報告されている<sup>6)</sup>。FGFR 3 遺伝子の G380R 変異と N540K 変異を診断マーカーとして遺伝子診断を実施し、軟骨

無形成症と軟骨低形成症の遺伝子型と表現型を解析した研究によれば、身体的特徴としては低身長<sup>7)</sup>の程度、ならびに指極と身長<sup>8)</sup>の比（四肢短縮の程度を反映）が、X 線上は第 4 腰椎と第 1 腰椎の椎弓根間距離の比（尾側ほど顕著になる脊柱管狭窄の程度を反映）、ならびに腓骨長と脛骨長の比（下腿の O 脚変形を反映）などが、軟骨無形成症と健常者、あるいは軟骨低形成症と健常者との間で有意に異なっていたとされる<sup>7)</sup>。しかしながら、低身長の程度、指極と身長<sup>8)</sup>の比、X 線上の第 4 腰椎と第 1 腰椎の椎弓根間距離の比、腓骨長と脛骨長の比、といった表現型は、年齢による修飾を大きく受けることも報告されているため、軟骨無形成症や軟骨低形成症を疑わせる表現型は年齢を考慮するなど慎重に判断することが求められる<sup>8)</sup>。一方では、軟骨無形成症の軽症例と軟骨低形成症の重症例では上記の表現型が全くオーバーラップするため、遺伝子診断以外の方法ではその鑑別は困難である可能性も指摘されている<sup>7)</sup>。加えて、文献 6) によれば、体細胞がモザイク的に G380R 変異を有しているが故に、軟骨無形成症としては軽症な、軟骨低形成症としては重症な、両者の中間的な表現型を呈した可能性を示唆する症例も報告されている。

### D. 考察

軟骨無形成症における G380R 変異は、報告例のほぼ 98% で検出されることから、すぐれた診断

マーカーになりうると考えられた<sup>4)</sup>。他方、軟骨低形成症と診断された症例の50%以上ではN540K変異が同定されないため、N540K変異を検出すれば軟骨低形成症であると診断することはできても、N540K変異を検出しないからといって軟骨低形成症でないとはいえないことになる。N540K変異を検出しない軟骨低形成症例の約半数においては、FGFR3遺伝子上に頻度のまれな変異が同定されている。これらの検出は、実質上FGFR3遺伝子の全体をシーケンスして決定していくことになるうえ、検出しなかったからといって軟骨低形成症を否定できないというジレンマを抱えている。以上から、軟骨無形成症と健常人の鑑別は臨床的にも可能となるであろうが、G380R変異をマーカーに軟骨無形成症の遺伝子診断を行なうことは合理的であると考えられる。実際には、軟骨無形成症と軟骨低形成症の境界的な表現型を示す症例の鑑別、および軟骨低形成症と健常人の鑑別が問題になるものと思われる。前者においては軟骨無形成症の確定にG380R変異の同定が有用であると同時に、比較的頻度の高いN540K変異の同定をまずは試みるべきであろう。後者、すなわち軟骨低形成症と健常人の鑑別においても、まずは比較的頻度の高いN540K変異の同定を試みるべきであると思われる。上記のいずれにおいても、G380R変異やN540K変異が検出されなかった場合には、FGFR3遺伝子の全体をシーケンスして個別の変異を検索することが、遺伝子診断としての鑑別には必要となる。そのような症例の遺伝子解析は、実際には個々の施設で症例ごとに行なうことが困難であると考えられる。検査体制の確立、すなわち全国の医療機関において経験する鑑別診断の困難な症例について、一括して遺伝子解析する機関を指定することは、効率の面ですぐれていると同時に、そこから得られる情報は軟骨無形成症と軟骨低形成症の遺伝子診断の確立に大きく貢献するものと思われる。

## E. 結論

軟骨無形成症ではG380R変異の検出が有用な診断マーカーとなる。軟骨低形成症におけるN540K変異の検出は鑑別診断上有用であるが、感度の問題がある。

## 【参考文献等】

- 1) 安井夏生：遺伝子診断に基づく骨系統疾患国際分類. 日整会誌. 75 : 3 - 17, 2001.
- 2) Spranger JW, Brill PW, Poznanski AK : Bone Dysplasias : An Atlas of Genetic Disorders of Skeletal Development, Oxford, Oxford University Press, 2002.
- 3) Superti-Furga A, Ungar S, the Nosology Group of the International Skeletal Dysplasia Society : Nosology and Classification of Genetic Skeletal Disorders : 2006 Revision. Am J Med Genet Part A 143A : 1 - 18, 2007.
- 4) Horton WA, Hall JG, Hecht J : Achondroplasia. Lancet 370 : 162 - 172, 2007.
- 5) Waller DK, Correa A, Vo TM, et al : The population-based prevalence of achondroplasia and thanatophoric dysplasia in selected regions of the US. Am J Med Genet Part A 146A : 2385 - 2389, 2008.
- 6) Matsui Y, Kimura T, Tsumaki N, et al : A common FGFR3 mutation functions as a diagnostic marker for achondroplasia-group disorders in the Japanese population. J Orthop Sci 1 : 130 - 135, 1996.
- 7) Matsui Y, Yasui N, Kimura T, et al : Genotype phenotype correlation in achondroplasia and hypochondroplasia. J Bone Joint Surg [Br] 80 : 1052 - 1056, 1998.
- 8) Matsui Y, Kawabata H, Ozono K, et al : Skeletal development of achondroplasia : analysis of genotyped patients. Pediatrics Int 43 : 361 - 363, 2001.

## F. 健康危険情報

なし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 松井好人. 軟骨異形成症と遺伝子異常. CLINICAL CALCIUM 20 : 34 - 41, 2010.

## H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

### 1. 特許取得

該当なし。

### 2. 実用新案登録

該当なし。

### 3. その他

該当なし。