

201128278A

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患克服研究事業

致死性骨異形成症の診断と予後に  
関する研究

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 澤井英明

平成24（2012）年3月

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患克服研究事業

致死性骨異形成症の診断と予後に  
関する研究

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 澤井英明

平成24（2012）年3月

# 厚生労働科学研究費補助金研究報告書目次

## I. 総括研究報告

- 致死性骨異形成症の診断と予後に関する研究・・・・・・・・・・ 2  
研究代表者 澤井英明

## II. 分担研究報告

1. 重度胸郭形成不全を伴う第 14 染色体父性ダイソミー症候群の遺  
伝子診断・・・・・・・・・・ 10  
研究分担者 緒方 勤
2. 致死性骨異形成症関連疾患の遺伝子解析・・・・・・・・・・ 13  
研究分担者 池川志郎
3. 胎児超音波計測による長管骨長の基準値作成・・・・・・・・ 16  
研究分担者 室月 淳、澤井英明、山田崇弘、堤 誠司  
佐藤秀平、篠塚憲男、高橋雄一郎、佐世正勝
4. 症例の収集と診断の支援システム構築・・・・・・・・・・ 24  
研究分担者 室月 淳、澤井英明、山田崇弘、堤 誠司  
林 聡、佐藤秀平、篠塚憲男、高橋雄一郎  
鬼頭浩史、佐世正勝、沼部博直、宮崎 治  
妻木範行、緒方 勤、池川志郎  
研究協力者 西村 玄
5. 胎児CTの実施のための撮影基準の作成・・・・・・・・・・ 26  
研究分担者 宮崎 治、澤井英明、室月 淳
6. 胎児CTを実施する上で把握しておくべき被曝線量についての  
レビュー・・・・・・・・・・ 30  
研究分担者 佐世正勝、澤井英明、室月 淳、山田崇弘  
林 聡、篠塚憲男

7. 致死性骨異形成症患者の皮膚線維芽細胞からの軟骨細胞誘導の  
試み . . . . . 4 0  
研究分担者 妻木範行
8. 骨系統疾患の疾患遺伝子及び解析可能施設の情報収集について  
. . . . . 4 3  
研究分担者 山田崇弘、佐世正勝、澤井英明、室月 淳  
林 聡、篠塚憲男

III. 研究成果の刊行に関する一覧表  
. . . . . 4 5

IV. 研究成果の刊行物・別冊  
. . . . . 5 1

# I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)  
総括研究報告書

致死性骨異形成症の診断と予後に関する研究

研究代表者 澤井英明 兵庫医科大学産科婦人科准教授

研究要旨 致死性骨異形成症(疾患区分(17)奇形症候群)は稀な先天性骨系統疾患で、2人/10万分娩程度とされるが、正確な統計はなく、日本の症例数の概略も不明であった。本研究事業のH22年度 feasibility studyで、全国1次調査として症例数と概要を明らかにし、73例(うち生産51例、死産4例、流産15例)を把握した。結果は致死性という名称にもかかわらず、周産期死亡率は56%であった。周産期死亡を起こさなかった24例のうち16例は1年以上生存しており、これは生産児の31%にあたる。H23年度は長期生存例の発達や経過を明らかにする2次調査を開始した。またこの結果によると周産期致死性とは必ずしも言えず、致死性骨異形成症という名称が実情に合わない名称の変更を提起した。本疾患は妊娠中の胎児の四肢長幹骨の著明な短縮が特徴で、早期診断は妊娠管理や分娩形式の決定など周産期管理に重要である。しかし現在は四肢長幹骨の正常値のデータがないため、超音波検査での四肢長幹骨の標準値作成プロジェクトを開始し、データ収集を完了した。診断方法として近年は3次元胎児ヘリカルCTが導入されたが、胎児被曝、撮影条件、確定診断で重視すべき所見など、未解決の問題が山積しているため、放射線科医と技師による胎児CTサブグループを結成し、撮影条件や症例数などの全国で調査し、2次調査として、適応や撮影ガイドラインの作成を開始した。胎児骨系統疾患に詳しい各領域専門医の集まり「胎児骨系統疾患フォーラム」を基盤として、効率的な疾患の診断・登録を行い、臨床医を支援する仕組みを開始した。また今後の治療に貢献すべく、倫理的な課題を克服し、骨の再生医療や細胞バンクへの取組を開始した。

研究分担者氏名 所属機関名及び所属機関における職名

室月 淳 宮城県立こども病院産科・部長  
山田崇弘 北海道大学病院産科・助教  
堤 誠司 山形大学医学部産科婦人科・講師  
佐藤秀平 青森県立中央病院総合周産期母子医療センター産科・センター長  
林 聡 国立成育医療研究センター・医長  
篠塚憲男 胎児医学研究所臨床研究・代表  
高橋雄一郎 独立行政法人国立病院機構長良医療センター産科・医長  
佐世正勝 山口県立総合医療センター総合周産期母子医療センター・センター長  
沼部博直 京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻医療倫理学・准教授  
鬼頭浩史 名古屋大学医学部附属病院整形外科・講師  
宮寄 治 国立成育医療研究センター放射線診療部・医長  
緒方 勤 国立成育医療研究センター研究所小児思春期発育研究部臨床・分子遺伝学・部長  
池川志郎 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  
妻木範行 京都大学 iPS 細胞研究所 (CiRA)・教授

## A. 研究目的

致死性骨異形成症 thanatophoric dysplasia: TD は線維芽細胞増殖因子受容体 3 (Fibroblast growth factor receptor 3: FGFR3) 遺伝子変異によって生じる先天性骨系統疾患で、胎児は出生後早期に死亡するとされている。周産期致死性とされる骨系統疾患ではもっとも頻度が高いとされているが、日本では実際の患者数や出生頻度は不明である。また、その名称にもかかわらず実際には長期生存例の症例報告も散見される。

(1) 全国調査による致死性骨異形成症の出生後の経過についてのデータの収集：

全国の医療機関の産科、小児科、整形外科のうち骨系統疾患の管理が可能と考えられる施設を対象に、全国調査（一次調査）として症例数とその予後についての概要の調査を実施し、患者数、周産期死亡率や出生後の児の生存の状況、そして長期生存の可能性を把握した。ついで二次調査として、児の身体的および精神的な発達の状況を把握する目的で、これらの調査を一次調査で協力を取り付けた施設に依頼して行っている。

致死性骨異形成症の分娩形式を決定するための正確な出生前診断の手法の確立と新生児管理に重要な予後の実際の情報の取得を目的として、本年度には次のような研究も開始している。

(2) インターネット利用による胎児の骨系統疾患を診断支援するための症例検討システムの構築：

セキュリティの充実したウェブ閲覧型システムを構築して臨床医の診断の支援を行う。

(3) 過去の症例検討のとりまとめ：

胎児骨系統疾患に詳しい各領域横断的専門医のグループ「胎児骨系統疾患フォーラム」でメールによる検討を行った骨系統疾患症例の整理と分析を行い、診断の指針の作成に役立つようにとりまとめる。

(4) 妊娠期間中の胎児の診断指針の作成：

致死性骨異形成症の診断は出生後については、レントゲン所見と遺伝子診断による診断がほぼ確立している。したがって妊娠期間中に判明した骨格異常の胎児診断としてどのような所見に注目してどのような検査を行うべきかという指針の作成を行うために下記の事業を行う。

(ア) 超音波検査：正常の胎児の四肢長幹骨の標準値作成プロジェクトを行って、日本人での標準値を得る。

(イ) 胎児CT：全国調査を行って、胎児CTの症例数の把握と、標準的な撮影方法と見方の指

針の作成を行う。

(ウ) 遺伝子診断：遺伝子診断により確定診断をできる体制づくりを支援する。

(5) 地域診断支援システムの構築：

日本全国を一定地域ごとに分担して胎児骨系統疾患の妊娠例に遭遇した産婦人科医から相談を受けられるような体制づくりを行い、臨床医療に成果を還元する。

(6) 臨床医への情報提供：

所定の研究報告書を作成するのみならず、胎児骨系統疾患をまとめた書物を発刊して、臨床医に情報提供を行う。

(7) 社会への還元：

公開シンポジウムの開催や致死性骨異形成症についてホームページによる情報発信を行って成果を社会に還元する。

(8) 再生医療と細胞バンク：

現在は致死性骨異形成症の治療は呼吸管理以外にはほとんど方法がない。また一般に骨系統疾患には根治的治療法はなく、骨延長術などの対症療法に限られる。そこで根治的治療を目的として iPS 細胞をはじめとした再生医療の実現のために患者細胞を提供することとした。

## B. 研究方法

(1) 全国調査による患者数等の疾患に関する基本的なデータの収集：

骨系統疾患の診断、児や母の管理が可能と考えられる施設として、総合周産期母子センターと地域周産期母子センター、大学病院の産科 381 施設、小児科 394 施設、整形外科 381 施設を対象にアンケート調査を行った。産科に対しては人工妊娠中絶を含めて、周産期の死産や生産の患児の状況を調査した。小児科に対しては出生児の予後の調査を重視して、出生直後の呼吸管理を中心とした介入的な処置により、その後の生命予後が改善されるかどうかを検討するために、より詳細な記録をとることとした。そして小児科については1年以

上の長期生存例を経験している医師についてはインタビュー調査のための2次調査の依頼を行った。また整形外科については、本疾患が整形外科的管理を必要とするまで成長するかどうかを調査した。

(2) (3) (5) (6) (7) (8) 詳細はC. 研究結果に記載した。

(4) 妊娠期間中の胎児の診断指針の作成：

(ア) 超音波検査：正常の胎児の四肢長幹骨の標準値作成プロジェクトとして研究分担者の産科医の所属する施設が中心となって、超音波検査の際に胎児の大腿骨、脛骨・腓骨、上腕骨、橈骨・尺骨の測定を行い、標準値を算出する。

(イ) 胎児CT：全国調査として胎児CTの撮影経験のある3施設の放射線科医・技師を中心に胎児CTサブグループを結成し、撮影条件の調査用紙を作成し、全国の施設でこれまで胎児CTの学会報告のある施設に対して、症例数の把握と撮影条件の調査を行う。

(ウ) 遺伝子診断：関西と関東に各1施設の遺伝子診断が実施可能な施設を整備する。

(倫理面への配慮)

本研究においては、全体の研究計画について、研究代表者の所属する兵庫医科大学において倫理委員会の承認を得ている。また個別の研究分担者が行う研究については、診断指針の作成など全体の研究計画に承認されたことで十分と見なされる研究を除いて、各施設において倫理委員会の承認を得ている。

## C. 研究結果

(1) 全国調査による患者数等の疾患に関する基本的なデータの収集：

産科 127 施設 (33.2%)、小児科 186 施設 (47.2%)、整形外科 115 施設 (30.2%) より回答を得た。報告された TD の症例数は合計 85 例で、うち産科から 53 例、小児科から 30 例、整形外科から 2 例であった。重複しない 73 例についてデー

タの解析を行った。このうち流産が15例、死産が4例、生産が51例、不明が3例であった。生産児51例中27例は7日以内に死亡しており、周産期死亡率は56%であった。一方で周産期死亡を起さなかった24例中には1年以上の生存も16例あり、生産児51例の31%に達した。なお、生産児のうち呼吸管理実施例(24例)では全例周産期死亡を起さなかった。一方で呼吸管理非実施例(25例)では全例2日以内に死亡していた。

これらの情報を提供していただいた施設に対して、さらに詳しい身体的・精神的な発達のデータを依頼すべく現在調査用紙を作成中である。

(2) インターネット利用による胎児の骨系統疾患を診断支援するための症例登録・検討システムの構築：

システムは兵庫医科大学の協力により同大学にサーバーを設置して、運営することとし、システムの構築をすでに完了し、ウェブ上に匿名化して症例の経過と画像をアップして、専門家グループで討議して症例を登録して、診断を支援するシステムを構築した。

(3) 過去の症例検討のとりまとめ：

上記のウェブ上のシステム構築までの段階で全国の症例を検討した2,800通以上のメールの内容の解析と症例(108症例以上)の分析を行っている。

(4) 妊娠期間中の胎児の診断指針の作成：

(ア) 超音波検査については胎児の四肢長幹骨の標準値作成のためのデータ収集を目的として、宮城県立こども病院を中心に9施設で実施し700例以上の症例を集めて分析中である。

(イ) 胎児CTについては全国で胎児CTを実施している施設17施設を対象に、詳細な胎児CTの撮影条件とこれまでの撮影対象疾患を調査して胎児CTの撮影条件特に被曝量との関係から我が国の現状を把握した。

(ウ) 遺伝子診断は慶応大学と大阪市立総合医

療センターにてFGFR3遺伝子診断が実施できるような体制を構築した。また全国規模で遺伝子診断のできるラボや研究施設のリストアップをおこなった。

(5) 地域診断支援システムの構築：

研究班の研究分担者の属する施設を中心に、北海道、東北、東京、神奈川、東海、近畿、中国、四国、九州において中心的なセンター施設を選定した。

(6) 臨床医への情報提供：

研究班でホームページ [www.thanatophoric.com](http://www.thanatophoric.com) を作成し骨系統疾患の情報を提供し、診断や治療に取り組む産科医や小児科医などからの問い合わせを受け付ける体制を作った。すでに地域の病院や患者家族から数件の問い合わせがあり、上記の地域診断支援システムに紹介して対応した。また11月13日(日)に本研究班会議と共催して、これらの医師を対象に第4回胎児骨系統疾患フォーラムを開催し、致死性骨異形成症を含めた胎児骨系統疾患の新生児管理について集中的な情報提供と討議を行った。

(7) 社会への還元：

上記ホームページに患者家族向けの情報を提供している。

(8) 致死性骨異形成症の2名の患者から線維芽細胞を埼玉県立小児医療センターの細胞バンクに寄贈し、ここを通じて細胞株を樹立し京都大学iPS細胞研究所に送付することとした。

## D. 考察

(1) 全国調査による患者数等の疾患に関する基本的なデータの収集：現在研究実施中である。

(2) インターネット利用による胎児の骨系統疾患を診断支援するための症例登録・検討システムの構築：従来から行っているメーリングリストによる症例検討システムに加えて、日本産科婦人科学会周産期委員会の胎児骨系統疾患小委員会と協力して、全国の拠点となる県を選定して、症例登

録事業を開始している。

(3) 過去の症例検討のとりまとめ：前記の症例検討の結果をとりまとめる作業を並行して実施している。

(4) 妊娠期間中の胎児の診断指針の作成：

(ア) 超音波のデータについては解析を進めており、早期に結果がまとまる予定であるが、そのあとはデータを各超音波機器メーカーのプログラムに組み込んでもらうことを要望していく予定である。

(イ) 胎児CTについては各施設の標準的な照射線量についてのデータが揃ったため、今後は胎児CTの標準的な撮影条件の提示を行うと同時に、今後は撮影条件だけではなくて、どのような疾患が疑われる場合やどのような週数で実施するかを含めたガイドラインを作成したい。

(ウ) 遺伝子診断については全国規模の遺伝子検査解析ラボ一覧を積極的に活用していきたい。

(5) 地域診断支援システムの構築：

日本産科婦人科学会の胎児骨系統疾患小委員会とも協力して体制整備を進めている。

(6) 臨床医への情報提供 (7) 社会への還元：

ホームページの利用と講演会等を通じてこうした機会を提供していることが必要である。

## E. 結論

日本で初めての致死性骨異形成症の全国調査を行い、引き続き二次調査として出生後の身体的および精神的な発達の状態を調べている。他のプロジェクトについても平成24年度に完了するように進めている。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Wada R, Sawai H, Nishimura G, Isono K, Minagawa K, Takenobu T, Harada K, Tanaka H, Ishikura R, Komori S. Prenatal diagnosis of Kniest dysplasia with three-dimensional helical computed tomography. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 24:1181-1184. 2011

Watanabe A, Karasugi T, Sawai H, Naing BT, Ikegawa S, Orimo H, Shimada T. Prevalence of c.1559delT in ALPL, a common mutation resulting in the perinatal (lethal) form of hypophosphatasia in Japanese and effects of the mutation on heterozygous carriers. *J Hum Genet.* 2011 56:166-168

Yamada T, Nishimura G, Nishida K, Sawai H, Omatsu T, Kimura T, Nishihara H, Shono R, Shimada S, Morikawa M, Mizushima M, Yamada T, Cho K, Tanaka S, Shirato H, Minakami H. Prenatal diagnosis of short-rib polydactyly syndrome type 3 (Verma-Naumoff type) by three-dimensional helical computed tomography. *J Obstet Gynaecol Res.* 2011 37:151-155

Daniel PB, Morgan T, Alanay Y, Bijlsma E, Cho TJ, Cole T, Collins F, David A, Devriendt K, Faivre L, Ikegawa S, Jacquemont S, Jesic M, Krakow D, Liebrecht D, Maitz S, Marlin S, Morin G, Nishikubo T, Nishimura G, Prescott T, Scarano G, Shafeghati Y, Skovby F, Tsutsumi S, Whiteford M, Zenker M, Robertson SP. Disease-associated mutations in the actin-binding domain of filamin B cause cytoplasmic focal accumulations correlating with disease severity. *Hum Mutat.* 2011 [Epub ahead of print]

Tsutsumi S, Maekawa A, Obata M, Morgan T, Robertson SP, Kurachi H. A Case of Boomerang Dysplasia with a Novel Causative Mutation in Filamin B: Identification of Typical Imaging Findings on Ultrasonography and 3D-CT Imaging. Fetal Diagn Ther. 2012 [Epub ahead of print]

Sasaki A, Sawai H, Masuzaki H, Hirahara F, Sago H. Low prevalence of genetic prenatal diagnosis in Japan. Prenat Diagn. 2011 Oct;31(10):1007-9.

西村玄、室月淳、澤井英明 編 骨系統疾患 出生前診断と周産期管理 メジカルレビュー

## 2. 学会発表

澤井英明 致死性骨異形成症の全国調査から 第56回日本人類遺伝学会 平成23年11月9日～12日 幕張

西山深雪、澤井英明、小杉眞司 羊水染色体分析の検査前後の妊婦への情報提供に関する調査 第56回日本人類遺伝学会 平成23年11月9日～12日 幕張

山田崇弘、高木優樹、西村玄、赤石理奈、古田伊都子、小嶋崇史、石川聡司、武田真光、西田竜太郎、森川守、山田俊、長和俊、澤井英明、池川志郎、長谷川奉延、水上尚典 COL1A1 のモザイク変異による II 型骨形成不全症の再発例

胎児骨系統疾患における II 型コラーゲン異常症の遺伝子変異の解析 澤井英明、和田龍、武信尚史、原田佳世子、岡本陽子、三村博子、菅原由恵 第56回日本人類遺伝学会 平成23年11月9日～12日 幕張

## H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

## II. 分担研究報告

致死性骨異形成症の診断と予後に関する研究  
重度胸郭形成不全を伴う第 14 染色体父性ダイソミー症候群の遺伝子診断

研究分担者 緒方勤  
浜松医科大学 小児科 教授

研究要旨

本年度は、周産期致死性骨系統疾患の 1 つである第 14 染色体父性ダイソミー症候群について以下研究を行い、以下の成果が得られた。第 1 に、胸郭形成不全のレントゲン像を詳細に検討し、画像診断基準を作成した。すなわち、本症候群に特徴的なベル型・コートハンガー型胸郭形成不全のうち、コートハンガー型を反映する肋骨 CHA 角は経時的には不変であり、年齢を経ても改善しないが、ベル型を反映する m/w ratio は経時的に改善することが判明した。第 2 に、胎児診断の可能性を明確とした。すなわち、羊水過多を示した患者 2 例において、明瞭なベル型・コートハンガー型胸郭形成不全、臍帯ヘルニア、特徴的顔貌が見出され、これらの 2 例は、新生児期の集中管理が整備された状態で娩出され、適切な管理がなされた。第 3 に、現在までに遺伝子診断された患者 26 例の分子遺伝学的データをもとに、遺伝子診断法を構築しえた。本研究の成果は、新生児期に見過ごされていた患者の同定、出生前診断による新生児期の集中管理の円滑な施行、正確な遺伝子診断による再発率の評価(ダイソミーとエピ変異の再発率は無視しうるが、微小欠失の再発率は 50% である) など、極めて有用な情報を提供すると考えられる。

A. 研究目的

第 14 染色体父性ダイソミー症候群は、ベル型・コートハンガー型と形容される胸郭形成不全、臍帯ヘルニア・腹直筋離開などの腹壁異常、前額部突出・長い人中などの特徴的顔貌などの個体症状と共に、羊水過多、胎盤過形成などの胎盤症状を示す稀な疾患である。本症候群は、胸郭形成不全が重度の呼吸障害を生じることから、新生児期の致死性骨系統疾患の一つと見做されている。

本症候群の存在は、まず第 14 染色体父性ダイソミー(upd(14)pat)の同定に由来する。すなわち、第 14 染色体長腕遠位部にはインプリンティング領域が存在し、父親由来アレルからのみ発現する父性発現遺伝子、母親由来アレルからのみ発現する母性発現遺伝子が存在し、これらのインプリンティング遺伝子の発現異常が本症候群を招くことが判明した。

われわれは、この領域の研究に従事し、世界で初めて以下のことを明らかとした。(1)このインプリンティング領域にはメチル化可変領域 (Differentially Methylated Region: DMR)が存在すること、(2) 生殖細

胞形成期に確立される IG-DMR が胎盤におけるインプリンティングセンターとして機能すること、(3) 受精後初期発生段階に確立される MEG3-DMR が個体におけるインプリンティングセンターとして機能すること、(4) IG-DMR のメチル化パターンが MEG3-DMR のメチル化パターンを制御すること(5) 臨床症状を招く主因が、父性発現遺伝子 RTL1 の過剰発現であること。これらの成果は、世界的に高く評価されている。

この研究過程において、われわれは本邦において 35 例の同様の症状を呈する患者を集積している。そして、同様の表現型が、upd(14)pat のみならず、インプリンティング領域の微小欠失やエピ変異でも生じることを見出し、このような表現型を第 14 染色体父性ダイソミー症候群と命名した。

本研究年度においては、この第 14 染色体父性ダイソミー症候群における現在までのデータを再検討し、胸郭形成不全のレントゲン診断基準、胎児診断の可能性、効率的な遺伝子診断法について検討した。

## B. 研究方法

胸郭形成不全のレントゲン診断基準は、長期的経過観察が可能であった症例に基づいて作成した。胎児診断の可能性は、羊水過多を示した患者を対象として検討した。効率的遺伝子診断法は、マイクロサテライト解析、メチル化解析、FISH 解析、アレイ CGH 解析に基づいて検討した。

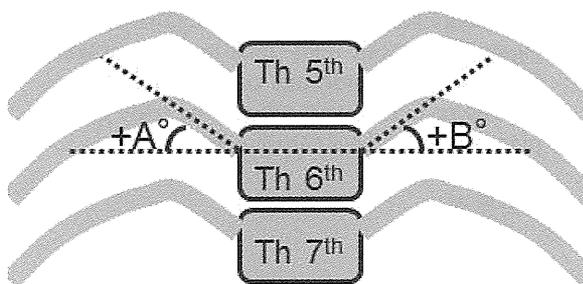
(倫理面への配慮)

遺伝子解析にあたっては、ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針を遵守し、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。

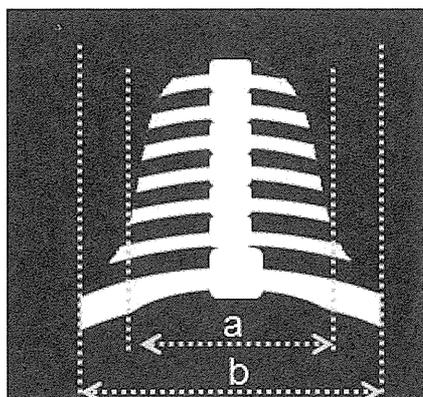
## C. 研究結果

胸郭形成不全のレントゲン診断基準：

本症候群に特徴的なベル型・コートハンガー型胸郭形成不全は、生下時においては全例において認められたが、ベル型胸郭は幼児期（5歳以降）には明瞭ではなくなった。このため、コートハンガー型を反映する肋骨CHA角と、ベル型を反映する m/w ratio の経時的变化を他の胸郭低形成をきたす疾患と比較検討した（図1）。

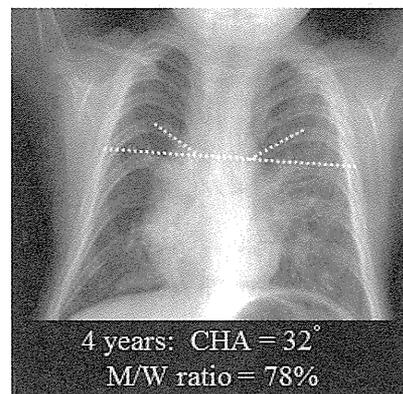
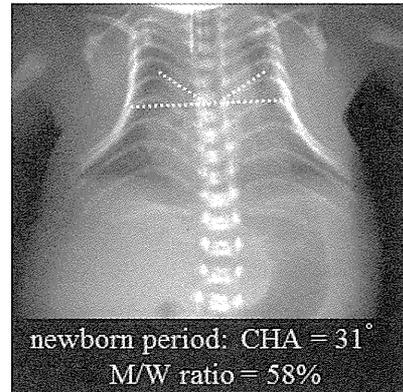


$$CHA = (A + B) \div 2$$



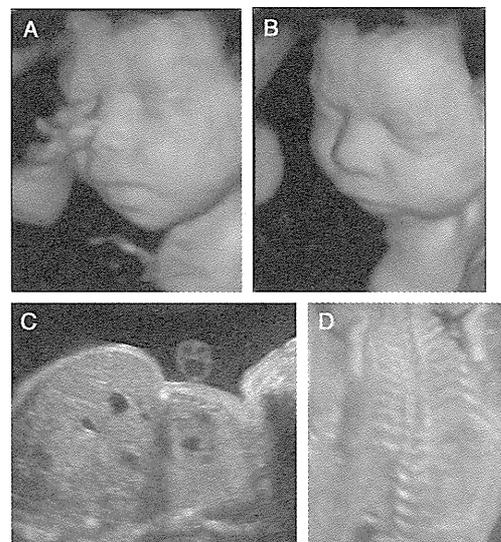
$$M/W \text{ ratio} = a / b$$

その結果、upd(14)pat 患者の CH 角は経時的には不変であり、年齢を経ても改善しないが、m/w ratio は経時的に改善することが判明した（図2）。



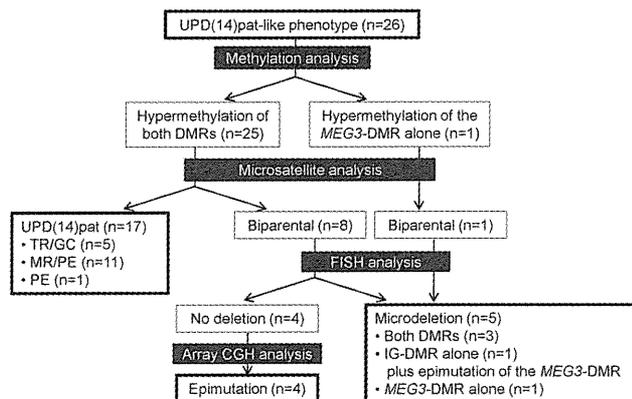
## 胎児診断の可能性

羊水過多を示した患者のエコー所見から、2例において、明瞭なベル型・コートハンガー型胸郭形成不全、臍帯ヘルニア、特徴的顔貌が見出された（図3）。これらの2例は、新生児期の集中管理が整備された状態で娩出され、適切な管理がなされた。また、生後の遺伝子診断により、upd(14)pat と確定診断された。



## 効率的遺伝子診断法の構築

現在までに遺伝子診断された患者 26 例の分子遺伝学的データをもとに、遺伝子診断法の進め方を図 4 のようにまとめることができた。



## D. 考察

本研究は、以下の点で極めて有用であると考えられる。第 1 に、胸郭形成不全のレントゲン診断基準が作成された。これは、新生児期に見過ごされていた患者の同定に有用であると考えられる。事実、今回の解析により、ベル型胸郭は、経時的に異常所見は改善し、新生時期を過ぎると診断的価値は低下するが、コートハンガー型肋骨変形は経時的に改善傾向がなく、新生時期を過ぎても診断的価値が高いことが明らかとなった。第 2 に、胸郭形成不全が胎児期においても画像診断可能であることが判明した。これは、羊水過多を示す胎児において慎重に画像診断を行うことで、出生前診断がなされ、新生児期の集中管理が容易となることを示すデータである。第 3 に、第 14 染色体父親性ダイソミー症候群の効率的な遺伝子診断法が確立した。これは、ダイソミーの再発率がないこと（一般集団のそれと同等）、エピ変異に再発率がおそらくないこと（現在までにすべてのインプリンティング疾患においてエピ変異の家系例は存在しない）、微小欠失の再発率が 50% であることから、遺伝相談のうえで決定的な情報を提供する。

## E. 結論

胸郭形成不全により重度の呼吸障害を生じる第 14 染色体父親性ダイソミー症候群において、レントゲン診断基準の作成、胎児診断の可能性の実証、遺伝子診断法の確立をおこなった。これらの成果は、致死性骨

系統疾患のひとつである本症候群の診断、治療の進展に大きく貢献すると期待される。

## F. 健康危険情報 なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Yamazawa K, Nakabayashi K, Matsuoka K, Matsubara K, Hata K, Horikawa R, Ogata T\*: Androgenetic/biparental mosaicism in a girl with Beckwith-Wiedemann syndrome-like and upd(14)pat-like phenotypes. *J Hum Genet* 56 (1): 91–93, 2011. (IF = 2.547)
2. Miyazaki O\*, Nishimura G, Kagami M, Ogata T\*: Radiological evaluation of dysmorphic thorax in paternal uniparental disomy for chromosome 14. *Ped Radiol* 41 (8): 1013–1019, 2011.
3. Matsubara K, Murakami N, Nagai T, Ogata T\*: Maternal age effect on the development of Prader-Willi syndrome resulting from upd(15)mat through meiosis 1 errors. *J Hum Genet* 56 (8): 566–71, 2011.
4. Nakabayashi K\*, Trujillo AM, Tayama C, Camprubi C, Yoshida W, Lapunzina P, Sanchez A, Soejima H, Aburatani H, Nagae G, Ogata T, Hata K, David Monk D: Methylation screening of reciprocal genome-wide UPDs identifies novel human specific imprinted genes. *Hum Mol Genet* 20 (16): 3188–97, 2011.
5. Kagami M, Kato F, Matsubara K, Sato T, Nishimura G, Ogata T\*: Relative frequency of underlying genetic causes for the development of UPD(14)pat-like phenotype. *Eur J Hum Genet* (accepted).
6. Fuke-Sato T, Yamazawa K, Nakabayashi K, Matsubara K, Matsuoka K, Hasegawa T, Dobashi K, Ogata T\*: Mosaic upd(7)mat in a patient with Silver-Russell syndrome: correlation between phenotype and mosaic ratio in the body and the placenta. *Am J Med Genet A* (accepted).

### 2. 学会発表

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

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）

研究分担報告書

致死性骨異形成症の診断と予後に関する研究

## 致死性骨異形成症関連疾患の遺伝子解析

研究分担者 池川 志郎

理化学研究所・ゲノム医科学研究センター

骨関節疾患研究チーム・チームリーダー

### 研究要旨

致死性骨異形成症には変容性骨異形成症をはじめとして、多くの類似疾患が存在し、正確な診断が困難で、確定診断のためには、これらの疾患の遺伝子レベルでの診断システムを確立する必要がある。遺伝子診断システムの構築のために、致死性骨異形成症、及びその類似疾患の DNA 解析を行なった。臨床家の協力の下に、致死性骨異形成症、及びその類似疾患の表現型の詳細なデータ(臨床像、X 線像)と DNA を収集した。*FGFR3*を含む既知の疾患遺伝子に変異が疑われる場合は、それらの変異解析を行ない、変異が同定された患者については、表現型データとの対応を検討した。その結果、1) 致死性骨異形成症類似疾患のひとつ axial spondylometaphyseal dysplasia の臨床像を明らかにした。2) 致死性骨異形成症類似疾患のひとつ Desbuquois 骨異形成症の原因遺伝子 *CANT1* には日本人特有の変異があることを発見した。3) 変容性骨異形成症の表現型は多様で、中には、末梢神経の変性疾患を合併するものがあることを発見した。胎児・新生児時の表現型データからは、鑑別診断は難しく、致死性骨異形成症の正確な診断のためには、類似疾患を含めた遺伝子診断法を確立する必要がある。

### 共同研究者

Dai Jin (理化学研究所・ゲノム医科学研究センター:骨関節疾患研究チーム)

### A. 研究目的

致死性骨異形成症は、多くの類似疾患が存在するため、正確な診断が困難である。確定診断のためには、遺伝子レベルでの診断システムを構築する必要がある。致死性骨異形成症の遺伝子診断法の確立のために、致死性骨異形成症、及びその類似疾患の DNA 解析を行う。

### B. 研究方法

胎児骨系統疾患フォーラムを中心とする、臨床家の協力の下に、致死性骨異形成症、及びその類似疾患の表現型の詳細なデータ(臨床像、X 線像)と genomic DNA を収集した。*FGFR3*を含む既知の疾患遺伝子に変異が疑われる場合は、DNA sequence 解析をはじめとする遺伝子解析を行ない、変異の同定を試みた。変異が同定された患者については、表現型のデータとの対応を検討した。

### (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、理化学研究所、及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。

### C. 研究結果

1) 致死性骨異形成症の類似疾患のひとつである、Desbuquois 骨異形成症の II 型とその亜系である Kim 型で、*CANT1* (calcium activated nucleotidase 1) 遺伝子の新規の遺伝子変異を同定した。更に、日本人には、韓国由来で伝達したと考えられる founder mutation があることがわかった(Dai *et al.* J Hum Genet, 2011)。

2) 致死性骨異形成症類似疾患のひとつである axial spondylometaphyseal dysplasia の詳細な臨床像、X 線像を明らかにした。

3) 変容性骨異形成症の新規の遺伝子変異を同定した。更に、この疾患の表現型は多様で、中には、末梢神経の変性疾患を合併するものがあることを発見した。

### D. 考察

致死性骨異形成症には多くの類似疾患が存在する。胎児期、新生児時期の表現型の臨床像、X 線像のデータからは、それがいかに詳細なものであっても、致死性骨異形成症の診断、鑑別診断には多くの困難が伴い、類似疾患を正確に鑑別する事は困難であると考えられる。

### E. 結論

致死性骨異形成症、変容性骨異形成症の正確な診断のためには、類似疾患を含めた遺伝子レベルでの診断法を確立する必要がある。

### F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Dai J, Kim OH, Cho TJ, Miyake N, Song HR, Karasugi T, Sakazume S, Ikema M, Matsui Y, Nagai T, Matsumoto N, Ohashi H, Kamatani N, Nishimura G, Furuichi T, Takahashi A, Ikegawa S. A founder mutation of *CANT1* common in Korean and Japanese Desbuquois dysplasia. J Hum Genet. 56(5):398-400.2011.

Suzuki S, Kim OH, Makita Y, Saito T, Lim GY, Cho TJ, Al-Swaid A, Alrasheed S, Sadoon E, Miyazaki O, Nishina S, Superti-Furga A, Unger S, Fujieda K, Ikegawa S, Nishimura G. Axial spondylometaphyseal dysplasia: Additional reports. Am J Med Genet A. 155A(10): 2521-8.2011.

Cho TJ, Matsumoto K, Fano V, Dai J, Kim OH, Chae JH, Yoo WJ, Tanaka Y, Matsui Y, Takigami I, Monges S, Zabel B, Shimizu K, Nishimura G, Lausch E, Ikegawa S.

TRPV4-pathway manifesting both skeletal dysplasia and peripheral neuropathy: a report of three cases. Am J Med Genet A. In press. 2011.

### 2. 学会発表

(招待講演のみ)

Ikegawa S. Rare Diseases and Common Problems: Lessons from One to Another. 5th Annual Introductory Course on Skeletal Dysplasias. Freiburg. Jul.17, 2011.

池川志郎. 疾患遺伝子研究の現状と未来: 骨・関節疾患を例に. 徳島大学「次世代シーケンサーを用いた最先端研究」. 徳島大学医学部. 2011年8月26日.

池川志郎. ゲノム時代の骨系統疾患の臨床と研究. 第23回日本整形外科学会 骨系統疾患研究会. 京都. 2011年12月9日.

Ikegawa S. Next steps for genetic study of skeletal diseases - problems and solutions from 10 years' experience. Symposium on

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

3. その他

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

研究分担報告書

致死性骨異形成症の診断と予後に関する研究

胎児超音波計測による長管骨長の基準値作成  
（多施設共同観察研究）

研究分担者	室月 淳	宮城県立こども病院 部長
	澤井英明	兵庫医科大学 准教授
	山田崇弘	北海道大学 助教
	堤 誠司	山形大学 講師
	佐藤秀平	青森県立中央病院 センター長
	篠塚憲男	胎児医学研究所 代表
	高橋雄一郎	長良医療センター 医長
	佐世正勝	山口県立総合医療センター センター長

研究要旨 超音波断層法による胎児の長管骨（すなわち大腿骨 femur、脛骨 tibia、腓骨 fibula、上腕骨 humerus、尺骨 ulna、橈骨 radius）の長さについての日本人の基準値をつくり、胎児骨系統疾患などの骨病変の診断に有用な基礎資料を作成する多施設共同研究である。なお大腿骨長については日本超音波医学会によりすでに基準値がつくられているが、それ以外の胎児の脛骨、腓骨、上腕骨、尺骨、橈骨の長さの基準値は、過去に海外では発表されており、本邦ではそれらが参考にされている。しかし長管骨の発達には人種差があり、日本人で決められた大腿骨長と欧米のそれを比べると、妊娠末期となると 10mm 近い差が認められている。

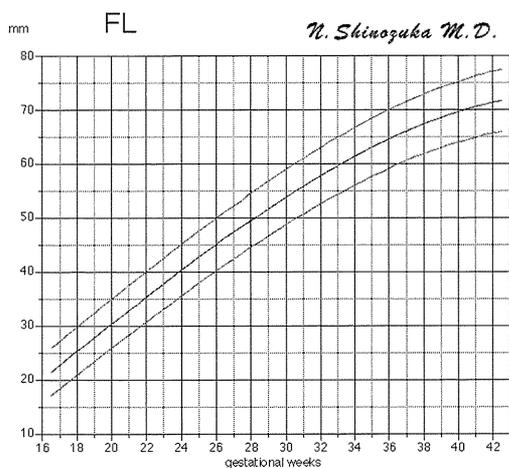
胎児骨系統疾患は骨の全身の発達成熟に何らかの異常を呈する遺伝子病である。胎児骨系統疾患は、ほとんどが子宮内か出生直後に死亡する生命予後がきわめて悪いものから、成長後の低身長が唯一の症状である予後良好のものまで非常に多彩である。胎児期に骨短縮を認める疾患は 100 種類以上あるといわれているが、ひとつひとつの疾患の発症頻度が低いため、胎児期に長管骨の短縮を認める場合、その診断に難渋することが多い。日本人胎児の長管骨の基準値を作成することにより、骨系統疾患の正確な診断の一助とする。

#### A. 研究目的

胎児の長管骨、すなわち大腿骨 femur、脛骨 tibia、腓骨 fibula、上腕骨 humerus、尺骨 ulna、橈骨 radius の長さについての日本人の基準値をつくり、胎児骨系統疾患

などの骨病変の診断の基礎資料を作成する。

大腿骨長（以下の図 FL）については日本超音波医学会によりすでに基準値がつくられている。



それ以外の胎児の脛骨、腓骨、上腕骨、尺骨、橈骨の長さの基準値は、過去に Queenan (1980)、Farrant (1981)、Jeanty (1984)、Merz (1987)などが発表しており、本邦では今でも Jeanty や Merz の値が用いられている。しかし長管骨の発達には人種差があるのは自然であり、日本人で決められた大腿骨長と欧米のそれを比べると、妊娠末期となると 10mm 近い差が認められている。実際に Jenaty や Merz の基準値は、臨床的印象よりかけ離れた評価が出てくることがしばしばである。

胎児骨系統疾患は骨の全身の発達成熟に何らかの異常を呈する遺伝子病である。胎児骨系統疾患は、ほとんどが子宮内か出生直後に死亡する生命予後がきわめて悪いものから、成長後の低身長が唯一の症状である予後良好のものまで非常に多彩である。胎児期に骨短縮を認める疾患は 100 種類以上あるといわれているが、ひとつひとつの疾患の発症頻度が低いため、胎児期に長管骨の短縮を認める場合、その診断に難渋することが多い。日本人胎児の長管骨の基準値を作成することにより、骨系統疾患の正確な診断の一助とする。

## B. 研究方法

試験タイプ：多施設共同観察試験

### 【対象】

1. 妊娠16週0日より妊娠40週6日まで

2. 16歳以上45歳未満
3. 単胎である
4. 妊娠初期にCRL計測により分娩予定日が決められている
5. 明らかな胎児奇形や発育遅延を認めない
6. 妊娠高血圧症や妊娠糖尿病などの母体合併症を認めない
7. 試験参加について本人から文書で同意が得られている

### 【方法】

1. 妊婦健康診査時に胎児の長管骨（大腿骨、脛骨、腓骨、上腕骨、尺骨、橈骨）の長さを計測して記録する。
2. 胎児期の長管骨はしばしば骨幹の部分しか骨化していない。その骨化部分を両端まで画面上に描出し、いちばん長いところを計測する。
3. 下腿の脛骨、腓骨、前腕の尺骨、橈骨は、それぞれ混同されて計測されることがあるので注意する。区別するために、最初に同一画面上に両方の骨を一緒に描出する。
4. 下腿では脛骨は腓骨より常に長い。腓骨は脛骨より外側に位置し、脛骨より若干薄く描出される。脛骨がより近位側に位置し、遠位側では脛骨、腓骨ともほぼ同じレベルにある。
5. 前腕では尺骨は橈骨より長い。尺骨はより近位側に位置し、より遠位側にあるのが橈骨である。
6. 長管骨の計測は画像に描出しやすい方で左右どちらでも構わない。胎児がうつ伏せか仰向けでない限り両側の長管骨をすべて描出することは難しいし、また時間的にも無駄である。
7. 胎児の計測データは、出生後に出生児の体重、身長、頭囲、腹囲のデータをあわせて事務局の宮城県立こども病院