

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患等克服研究事業）
遺伝学的検査の実施拠点の在り方に関する研究

分担研究報告書

国立高度専門医療研究センターにおける遺伝学的検査提供に関する検討

研究分担者 松原 洋一 国立成育医療研究センター研究所長

研究要旨

遺伝性疾患に対する遺伝子検査を継続的に提供する研究機関として、国立高度専門医療研究センターを候補の一つに挙げることができる。本年度の分担研究では、小児・周産期医療を担う国立成育医療研究センターにおける遺伝子検査の実態について調査を行った。

A．研究目的

遺伝性疾患の診療においては、その診断確定や治療方針の決定、さらに家族への遺伝カウンセリングをおこなうために、遺伝学的検査が重要である。しかしながらわが国ではその提供体制が整備されていない。本研究班ではわが国全体を俯瞰する視点から、遺伝学的検査の実施拠点の在り方について検討がなされているが、その実施拠点の候補の一つとして国立高度専門医療研究センターがあげられている。

国立高度専門医療研究センターは、厚生労働省の施設等機関であった国立高度専門医療センター（略称：ナショナルセンター）の各組織が独立行政法人に移行したもので、6法人が存在している（国立がん研究センター、国立循環器病研究センター、国立精神・神経医療研究センター、国立国際医療研究センター、国立成育医療研究センター、国立長寿医療研究センター）。各法人は、国民の健康に重大な影響のある特定の疾患等に係る医療に関して、調査、研究及び技術の開発並びにこれらの業務に密接に関連する医療の提供、技術者の研修等を行うことを目的としている。

今年度の分担研究では、小児・周産期医療を担う国立成育医療研究センターにおける遺伝学的

検査の実施／提供の現状を把握するために調査を行った。

B．研究方法

国立成育医療研究センターの病院各診療科及び研究所各研究部に調査質問票を配布し、回収された質問票について集計をおこなった。回答のない部署に対しては個別に直接依頼をし、最終的な回収率は100%であった。

（倫理面への配慮）

本研究は直接遺伝子解析を行うものではなく、遺伝子解析関連の各種ガイドラインには抵触しない。

C．研究結果

調査結果の集計を表1に示す。

のべ250項目の遺伝学的検査が実施されていた。疾患名の重複があるものについてサンプル調査をしたところ、複数科で互いの連絡がなくそれぞれ独自に遺伝学的検査を実施（依頼）しているものが認められた。

各検査の年間の検体数はごく一部を除き極めて少数（10以下）であった。小児・産科領域における遺伝学的検査の多くは希少疾患対象であり、

種類が多く数が少ないということを裏付けるものであった。

検査の実施場所については病院の診療科では研究所関連部門への依頼またはセンター外部への委託が多く、一方、研究所では自らの研究室で実施するものがほとんどであった。病院各診療科と研究所の連携については、内分泌疾患、血液腫瘍、周産期胎児異常、感染症などでは緊密な研究連携が行われていたが、その他の疾患では交流が乏しかった。

センター外部への遺伝子検査提供については、分子内分泌による内分泌疾患・インプリンティング疾患、周産期病態研究部による周産期疾患のほか、臨床検査部によるリソソーム病などについて行われていた。

D．考察

本調査により、国立成育医療研究センターでは研究的な側面を有する一部の疾患について遺伝学的検査を実施しており、施設内外への検査提供を行っていることが明らかにされた。次世代シーケンサーの研究拠点としてエクソーム解析の提供も行っている。これらのサービス提供にあたっては、様々な研究費が財政基盤となっていた。一方、相当数の検査については検査提供側ではなくむしろユーザーとして外部への依頼／委託も行っていた。その理由としては、遺伝学的検査の提供を主とする部門がセンター内に存在せず、個々の診療／研究部門が、研究の一環として実施している項目についてのみ検査を実施していることがあげられる。部門相互の連携も十分ではなく、同じ検査を各部門で異なる施設に依頼しているケースもみられた。

現時点でセンターがある程度の遺伝学的検査を実施し施設内外に提供していることが明らかにされたものの、遺伝学的検査の実施拠点として全国的に広くサービスを提供することは難しいと考えられる。今後、センター内での部門相互連携を進めるとともに、研究的遺伝学的検査への依存度を減らし、臨床サービスのための遺伝子検査部門を設立して運営を行い、検査項目の拡充を図

ることが望まれる。また、このような検査提供を継続的に行うためには、人員配置と予算確保が必要である。国からの運営交付金が毎年10%削減されていく中でこの費用をセンター内部で賄うことは不可能であり、何らかの別の財源が求められる。

E．結論

小児科・産科医療における国立高度専門医療研究センターの役割を担う国立成育医療研究センターでの遺伝学的検査の実態を調査した。今後、国内医療機関への遺伝学的検査を継続的に提供するためには、センター内での抜本的な体制構築と整備、また財政基盤の確立が必要と思われる。

F．健康危険情報

特になし

G．研究発表

1．論文発表

- 1) Enosawa S, Horikawa R, Yamamoto A, Sakamoto S, Shigeta T, Nosaka S, Fujimoto J, Tanoue A, Nakamura K, Umezawa A, Matsubara Y, Matsui A, Kasahara M. Hepatocyte transplantation using the living donor reduced-graft in a baby with ornithine transcarbamylase deficiency: A novel source for hepatocytes. *Liver Transpl*. 2013 Nov 23. doi: 10.1002/lt.23800. [Epub ahead of print]
- 2) Sekiguchi K, Maeda T, Suenobu S, Kunisaki N, Shimizu M, Kiyota K, Handa YS, Akiyoshi K, Korematsu S, Aoki Y, Matsubara Y, Izumi T. A transient myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm in a patient with cardio-facio-cutaneous syndrome and a germline BRAF mutation. *Am J Med Genet A*. 161(10):2600-3, 2013.
- 3) Miyake N, Koshimizu E, Okamoto N, Mizuno S, Ogata T, Nagai T, Kosho T, Ohashi H, Kato M, Sasaki G, Mabe H, Watanabe Y, Yoshino M, Matsuishi T, Takanashi J, Shotelersuk V, Tekin M, Ochi N, Kubota M, Ito N, Ihara K, Hara T, Tonoki H, Ohta T, Saito K, Matsuo M, Urano M, Enokizono T,

Sato A, Tanaka H, Ogawa A, Fujita T, Hiraki Y, Kitanaka S, Matsubara Y, Makita T, Taguri M, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saitsu H, Yoshiura K, Matsumoto N, Niikawa N. MLL2 and KDM6A mutations in patients with Kabuki syndrome. *Am J Med Genet A*. 161(9):2234-43, 2013.

4) Aoki Y, Niihori T, Banjo T, Okamoto N, Mizuno S, Kurosawa K, Ogata T, Takada F, Yano M, Ando T, Hoshika T, Barnett C, Ohashi H, Kawame H, Hasegawa T, Okutani T, Nagashima T, Hasegawa S, Funayama R, Nagashima T, Nakayama K, Inoue S, Watanabe Y, Ogura T, Matsubara Y. Gain-of-function mutations in *RIT1* cause Noonan syndrome, a RAS/MAPK pathway syndrome. *Am J Hum Genet* 93(1):173-80, 2013.

5) Izumi R, Niihori T, Aoki Y, Suzuki N, Kato M, Warita H, Takahashi T, Tateyama M, Nagashima T, Funayama R, Abe K, Nakayama K, Aoki M, Matsubara Y. Exome sequencing identifies a novel TTN mutation in a family with hereditary myopathy with early respiratory failure. *J Hum Genet*. 58(5):259-66, 2013.

6) Aoki Y, Matsubara Y. Ras/MAPK syndromes and childhood hemato-oncological diseases. *Int J Hematol*. 97(1):30-6, 2013.

7) Asano M, Fujimura T, Wakusawa C, Aoki Y, Matsubara Y, Aiba S. A case of almost unilateral focal dermal hypoplasia resulting from a novel mutation in the PORCN gene. *Acta Derm Venereol*. 93(1):120-1, 2013.

8) Ninomiya M, Kondo Y, Niihori T, Nagashima T, Kogure T, Kakazu E, Kimura O, Aoki Y, Matsubara Y, Shimosegawa T. Sequential analysis of amino acid substitutions with hepatitis B virus in association with nucleos(t)ide analogue treatment detecting by deep sequencing. *Hepatol Res*. 2013 [Epub ahead of print]

2 . 学会発表

1) 松原洋一 次世代シーケンサーによる遺伝性疾患研究・診療のパラダイムシフト 日本人類遺伝学会第 58 回大会、仙台、平成 25 年 11 月

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 |
| 3 . その他 | なし |

表 1 国立成育医療研究センターで行われている遺伝学的検査

(*) 実施場所：1.自分の研究室で 2.センター内の他の部署に依頼 3.検査会社
4.外部(国内)の学術機関・医療施設 5.海外の検査会社・学術機関

<病院>			
所属	疾患名(または遺伝子名)	年間検査数	実施場所(*)
肝臓内科	Alagille 症候群 (JAG1,Notch2)	1~2	4
	PFIC(FIC,BSEP)	1~2	
	胆汁酸代謝異常	<1	
	Wilson 病	<1	
	ヘモクロマトーシス	<1	
総合診療部	血友病 A(第 因子)	7	4
	血友病 B(第 因子)	5	
	DBA(ダイヤモンドブラックファン貧血)	1	
総合診療部	ブラダーウィリー症候群		2
	RAS/MAPK 症候群 など		
循環器科	マルファン症候群	1~2	4
消化器科	Gilbert 症候群	1	2, 4
	Alagille 症候群	1~2	
	PFIC	1~2	
呼吸器科	間質性肺炎	1	4
	細胞たんぱく症	1	
神経内科	大田原症候群	10~20	4
	West 症候群		
	乳児重症ミオクロニーてんかん		
	Charcot - Marie-Tooth 病		
	無痛無汗症		
	発作性運動誘発性ジスキネジア		
	DYT1(ジストニア)		
	瀬川病		
	急性脳症		
	ミトコンドリア病		
	Rett 症候群		
Kabuki 症候群			
腎・リウマチ科	先天性ネフローゼ	10	2, 4, 5
	補体異常症		
	のう胞性腎疾患		
遺伝診療科	21-hydroxylase deficiency (210HD)	15	1, 2, 4
	Achondroplasia	5	
	ADULT syndrome	1	

Alagille syndrome	6
Adrenoleukodystrophy (ALD)	5
alveolar capillary dysplasia	1
Beckwith-Wiedemann syndrome	1
CHARGE	2
CHILD syndrome	2
chondroplasia punctata	5
CPS1 欠損症	3
EEC syndrome	1
Fukuyama congenital muscular dystrophy (FCMS)	8
Focal dermal hypoplasia	1
Fraser syndrome	3
Freeman-Sheldon	1
Gorlin syndrome	2
Galen 靜脈瘤	1
Kabuki syndrome	4
LEOPARD syndrome	1
MCT8 (<i>SLC16A2</i>)	5
Metachondromatosis	3
Metachromatic leukodystrophy (MLD)	1
Nager syndrome	1
NICCD	2
oculocutaneous albinism (OCA)	3
Osteogenesis imperfect (OI)	5
Pfeiffer syndrome type 3	1
PFIC	1
polydactyly	4
Prader-Willi syndrome (PWS)	2
Rapp-Hodgkin syndrome	1
Russell-Silver syndrome (RSS)	3
Spondyloepimetaphyseal dysplasia (SEMD)	1
SGS	1
split hand/foot malformation (SHFM)	3
Stickler syndrome	1
Tay-Sachs disease	4
Trichorhinophalangeal Syndrome (TRPS)	1
Wiscott-Aldrich syndrome	1
X-linked hydrocephaly	5
X-linked severe combined immunodeficiency (XSCID)	2
Wilson disease	3

1, 2, 4

	グルタル酸尿症 型	2	
	周期性発熱	2	
	先天性巨趾症	2	
	プロテインC 欠乏症	4	
	右 Peters 奇形、左小眼球	3	
	無虹彩症	2	
内分泌代謝科	性分化疾患	30~50	1, 2, 4
	成長障害		
	奇形症候群		
	代謝性疾患 (CPS1, MMA など)		
	糖尿病		
	低血糖症		
	副腎疾患		
	甲状腺疾患		
	ホルモン受容体異常症		
アレルギー科	アトピー性皮膚炎 (フィラグリンおよびプレオマイシン水 解酵素関連遺伝子)	10	3, 4
感染症科	微生物のリアルタイムPCRを用いた検出 対象は42種類の病原体(各種病原ウイルスおよび培養困難 な細菌や真菌)	1,000	1
臓器運動器病態外科	先天性多発性外骨種症	10~20	2
	指列誘導障害 (裂手症)	5~10	
脳神経外科	先天性水頭症、 頭蓋骨縫合早期癒合症 脳腫瘍		2, 4
整形外科	Leri-Weill dyschondrosteosis Hereditary multiple exostosis Metachondromatosis		2
耳鼻咽喉科	難聴遺伝子検査 (おもに GJB2 遺伝子、SLC26A4、ミトコン ドリア 1555A G)	75	4
眼科	先天性網膜形成異常 Leber 先天黒内障 第一次硝子体過形成遺残 大家系 無虹彩症 先天性白内障 先天性緑内障 視神経形成異常 小眼球症	10 5 1 5 10 5 10 5	1, 2, 3, 4
皮膚科	先天性皮膚形成異常 (先天性魚鱗癬、先天性毛髪疾患など) 色素性乾皮症	25 1	2, 4

	白皮症	1	
	肥厚性皮膚骨膜炎	4	
手術・集中治療部	Congenital central hypoventilation syndrome (PHOX2B)	1~2	4
集中治療科	代謝異常症の原因診断として高アンモニア血症、		2, 4
	高尿酸血症など		
周産期センター	Duchenne muscular dystrophy (DMD)	5	2, 4
	Spinal muscular atrophy (SMA)	5	
	FMD	5	
	21-hydroxylase deficiency (21OHD)	2~3	
	その他	5	
新生児科	多発奇形	20	2, 3
	Small for date の児		
臓器移植センター (移植外科)	Alagille syndrome	10	2, 4, 5
	FIC-1,2	3	
	Mitochondria dysfunction	10	
	胆汁酸異常	3	
	メチルマロン酸血症 (MMA)	3	
	オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症 (OTCD)	5	
	CPSI	3	
	プロピオン酸血症 (PA)	2	
	Oxalosis	1~2	
放射線診療部	中枢神経系血管奇形	0~2	4
	endoglin		
	ACVRL1		
	RASA1 など		
臨床検査部	ムコ多糖症 I 型	3	1
	ムコ多糖症 II 型	10	
	ムコ多糖症 III 型	1	
	ムコ多糖症 IV 型	2	
	ムコ多糖症 VI 型	1	
	ゴーシェ病	3	
	ファブリ病	50	
	テイサックス病	1	
	ポンペ病	50	
	フェニルケトン尿症	0-1	
	オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症	0-1	
	カルバミルリン酸合成酵素欠損症	0-1	
	N アセチルグルタミン酸酵素欠損症	0-1	
	メチルマロン酸血症	0-1	

	イソ吉草酸血症	0-1	
	メチルクロトニルグリシン尿症 (3-メチルクロトニル CoA カルボキシラーゼ欠損症)	0-1	
	プロピオン酸血症	0-1	
	MCAD 欠損症	0-1	
	VLCAD 欠損症	0-1	
	副腎白質ジストロフィー	3	
	異染色性白質変性症	0-1	1
	I-Cell 病(ムコリピドーシス II 型)	3	
	グルタル酸尿症 II 型	0-1	
	ニーマンピック病 C 型	2	
	軟骨無形成症 Achondroplasia	3	
	軟骨低形成症 Hypochondroplasia	0-1	
	Apert 症候群	0-1	
	Pfeiffer 症候群	0-1	
病理診断部	小児がん：横紋筋肉腫	40	2, 5
	神経芽腫		
	Ewing 肉腫		
	Burkitt リンパ腫		
	髄芽腫		
教育研修部	Diamond-Blackfan anemia	1~3	4
	Fanconi anemia	1~2	
	Transient myeloproliferative syndrome (TAM)	2~3	
	Thalassemia	1~2	
	先天性血小板異常症	1~3	
< 研究所 >			
周産期病態研究部	原因不明流産・死産 (センター他)	190	1
	早産 (センター他)	500	
	妊娠糖尿病 (センター他)	200	
	妊娠高血圧症候群 (センター他)	20	
	原因不明胎児異常・先天奇形・精神発達遅延 (センター他)	180	
	家族性早発閉経 (他施設)	20	
	他エピゲノム解析等	100	
	眼形成異常	6	
	家族性腎疾患	10	
	胆道閉鎖症兄弟例	6	
	先天性免疫異常	7	

	ベクター挿入部位固定	5	
	遺伝子治療用レトロウイルス	6	
	非定形的EBV感染症	15	
	小児白血病	100	
	川崎病	20	
	腎腫瘍	24	
	先天異常	20	
	先天性免疫異常	3	
	アレルギー疾患	3	
	肝細胞	8	
	サイトメガロウイルス	2	
	モデルマウス	2	
	iPS細胞	200	
	先天奇形症候群	70	
小児血液・腫瘍研究部	急性リンパ芽球性白血病	30	1
分子内分泌研究部	小児内分泌疾患	533	1
	先天性奇形症候群		
	成長障害		
	インプリンティング疾患（疑い例を含む）		
（ゲノムコピー数異常解析）	四肢短縮型低身長	（上記の内訳）	
	Campomelic dysplasia		
	Silver Russell 症候群		
	女性化乳房症・乳がん		
	性成熟疾患		
	NSIADH		
	対象遺伝子不明の疾患		
	レリーワイル症候群		
	先天性副腎過形成		
	性成熟疾患		
	下垂体機能低下症・眼球形成異常		
性分化疾患			
（変異スクリーニング）	先天性甲状腺機能低下症		
	成長障害		
	性成熟疾患		
	非閉塞性精子形成障害		
	1型糖尿病		
	性分化疾患		
	性成熟疾患		
	成長障害		

	性分化疾患		
	1 型糖尿病		
	POR 欠損症		
	偽性副甲状腺機能低下症		
	エクソーム解析 (対象遺伝子不明の疾患)		
	既知遺伝子が決定された単一遺伝子疾患 (多種類)		
分子内分泌研究部	Transient neonatal diabetes mellitus (TNDM)	100	1
	Beckwith-Wiedemann syndrome		
	Russell-Silver syndrome (RSS)		
	14 番染色体父親性ダイソミー症候群		
	14 番染色体母親性ダイソミー症候群		
	Prader-Willi syndrome (PWS)		
	Angelman syndrome (AS)		
	PHP		
	原因不明成長障害		
	IMAGe syndrome		
	染色体異常症		
分子内分泌研究部	先天性副腎機能低下症	25	1
	先天性甲状腺機能低下症	2	
成育遺伝研究部	無原発性免疫不全症 (Wiskot-Aldrich)	10 ~ 15	1, 2
	慢性肉芽腫症		
	分類不能型免疫不全		
	X連鎖重症複合免疫不全など...)		
	次世代シーケンス	1 ~ 2	1, 2
母子感染研究部	(a)乾燥臍帯におけるサイトメガロウイルスゲノムの有無に関する解析	20	1, 4
	(b)先天性サイトメガロウイルス感染児における自然免疫関連遺伝子の遺伝子多型に関する解析	5 ~ 10	1, 4
成育社会医学研究部	オキシトシン受容体関連遺伝子	300	2, 4