

NHS Gene Dossier における遺伝学的検査評価のための申請書

検査－疾患－対象者

疾患－疾患名	ルビンシュタイン－テイビ症候群
疾患の OMIM 番号	180849
疾患－他の疾患名 (もしリストに加えた い別名があれば提供し てください)	ルビンシュタイン症候群 RSTS
疾患－疾患の特徴を簡 潔に説明して下さい	ルビンシュタイン－テイビ症候群 (Rubinstein-Taybi Syndrome ; RTS) は、特異顔貌、偏位した幅広い母指・母趾、低身長、中～重度な精神発達遅滞によって特徴づけられる。特徴的な頭蓋および顔面徴候は、眼瞼裂斜下、鼻翼より下方に伸びた鼻柱 (鼻中隔下端)、高口蓋、しかめ面をした笑い、上顎切歯、過剰結節である。出生前の成長はしばしば正常である ; しかし、身長・体重・頭囲のパーセンタイルはともに生後数か月で急速に遅れる。肥満は児童期もしくは思春期に起こるかもしれない。IQ スコアは 25～79 の範囲である ; IQ の平均は 36～51 である。他のさまざまな所見はコロボーマ、白内障、先天性心疾患、腎奇形、停留睪丸である。
疾患－遺伝形式	常染色体優性遺伝
遺伝子－遺伝子名	(i) <i>CREBBP</i> (ii) <i>EP300</i>
遺伝子の OMIM 番号	(i) <i>CREBBP</i> :-600140 (ii) <i>EP300</i> :- 602700
遺伝子－他の遺伝子名 (もしリストに加えた い別名があれば提供し てください)	(i) CREB-Binding Protein; <i>CBP</i> (ii) E1A-Binding Protein; <i>P300</i>
遺伝子－概要 (アンプリ コンの数も含めて)	(i) <i>CREBBP</i> 遺伝子は染色体 16p13.3 上にあり、核翻訳共同タンパク質をコードする。 <i>CREBBP</i> 遺伝子は 31 エクソン (38 アンプリコン) をもつ。 (ii) <i>EP300</i> 遺伝子は染色体 22q31 上にあり、ヒストンアセチル転移酵素をコードする。 <i>EP300</i> 遺伝子は 31 エクソン (40 アンプリコン) をもつ。
変異スペクトル (起こり やすい変異の詳細も含 め、どの検査を行うか)	点変異、数塩基の小さな欠失および重複 エクソン全体もしくは遺伝子全体の大きな欠失
技術的な方法	dHPLC およびシーケンシング、MLPA
妥当性検証のプロセス 注 : 自施設において、ど	2003 年、UKGTN はルビンシュタイン－テイビ症候 群患者の <i>CREBBP</i> 遺伝子分析を GeneDossier に承諾

<p>のようにこの検査の妥当性を検証したか説明してください</p>	<p>した。現在、本施設は Dossier に <i>EP300</i> 遺伝子の追加を思案中である。ルビンシュタイン-テイビ症候群疑いの患者から得た DNA120 検体を、dHPLC を用いて <i>CREBBP</i> 遺伝子を分析し、シーケンスにより確認し、そして、MLPA 法で欠失を分析している。本施設では、31 個の点変異もしくは小さな変異および 13 個の欠失を同定し、37% の症例では公表データと一致した (Roelfsema <i>et al</i> 2005 <i>Am J Hum Genet</i> 76 572-580)。 <i>EP300</i> 遺伝子は同じ方法を用いて分析する予定である。<i>EP300</i> 遺伝子のアンプリコンの設計されたプライマーは正常コントロールで検証された。プライマーは正しい塩基配列を増幅し、健常集団での SNP を同定した。</p>
<p>この検査をすでに提供していますか？もし提供しているならば、いくつか報告書を作成しましたか？すでに報告した陽性例・陰性例の数を教えてください。</p>	<p>はい (<i>CREBBP</i> 遺伝子に関しては、UKGTN は 2003 年に Dossier に承認した。現在、<i>EP300</i> 遺伝子の追加を思案中。) 提供している場合： 報告書作成数： 120 陽性例： 44 陰性例： 76</p>

このサービスをどのくらいの間提供していますか？	7年間 (<i>CREBBP</i> 遺伝子に関する Dossier 自体は 2003 年 UKGTN に提出された。)
この疾患に特化した臨床的／研究的な専門知識がありますか？	はい／いいえ 詳細を提供してください。 Southampton 地方、Princess Anne Hospital における Wessex 臨床遺伝サービス
今回のものと関連している他の遺伝子や疾患について検査していますか？詳細を教えてください。	いいえ。 <i>CREBBP</i> 遺伝子および <i>EP300</i> 遺伝子はルビンシュタイン-テイビ症候群と関連することが知られる唯一の遺伝子である。
現在の活動 もし適当できるのであれば—自施設では、年間何件の検査を現時点では提供していますか？	17 件 発端者症例＝年間 13 件 血縁者の変異が同定されている家系員＝年間 4 件
Gene Dossier に認可された際の許容件数 あなたの検査実施施設では、年間何件の検査を提供できますか。	75 件
経験も基づいて、何件くらいの検査が全国で必要とされますか？ どの情報に基づいているかも明記してください。	<p>英国国内精査の推定最大数＝年間 75 件（下記の情報参照）</p> <p>検査実施施設での実際の精査割合（ルビンシュタイン-テイビ症候群の患者を分析するためにリストされている英国の遺伝子検査実施施設のみ）＝年間 17 件（13 人の発端者と 4 人の血縁者）</p> <p>英国精査の最大数は下記のように推定されている：</p> <p>(i) 新生児：12 人 100,000 人出生に 1 人の有病割合で (Hennekam, <i>et al</i> 2005)、2008 年、英国では 791,000 人出生に 1 人の出生率であった（英国による国の統計）。これは年間罹患者 8 人の出生および非罹患者だが本罹患者が疑われる 4 件の精査の推定数と等しい。</p> <p>(ii) 成人および青年期：60 件 次の項目から推定される： a) 100,000 人出生に 1 人の有病割合 b) 患者が通常の寿命をもつというエビデンス c) 英国の人口を 6000 万人とする</p>

	<p>したがって、英国における症例の総計は 600 症例であり、そのうち、推定最大 60 人はいずれかの 1 年で遺伝学検査が施行される。</p> <p>(ii) 変異がわかっている血縁者：3 件 変異は年間罹患者 8 人中 3 人で同定され、各症例で推定平均 1 人の血縁者（罹患者の両親、ついで妊娠した場合）が追加で遺伝学的検査の実施施設に到達するだろう。</p> <p><i>EP300</i> 遺伝子の追加解析リクエストの推定数（例：現在行われている <i>CREBBP</i> 遺伝子解析の追加で） ＝年間 4 件</p> <p>この推定数は <i>CREBBP</i> 遺伝子が同定されていない 8 件を含む年間 13 件の発端者数に基づいている（変異検出率は 37%）。8 件中 4 件は、<i>EP300</i> 遺伝子の追加解析の要求があるだろうと推定している。</p>
<p>国での活動（イングランド、スコットランド、ウェールズ&北アイルランド） もし自施設が国全体のニーズ全ては満たすことができないならば、どのように国の要求にあうか情報を提供して下さい。</p>	<p>Wessex 地域の遺伝学的検査実施施設が国全体のニーズを満たすことができる。</p>

疫学

<p>【英国での有病率】 この値を基準として情報を判断</p>	<p>100,000 人に一人 Henekam et al 1990 Am J Med Genet Suppl.6,17-29.</p>
<p>【遺伝子変異の頻度】 保因者やアレルの頻度</p>	<p>とても低い。変異を持った患者は子供を持つ機会が減ったはなく、ほぼ de novo(両親は正常)の症例である。両親がモザイクである可能性はまれにある。平均余命は正常である。(Henekem et al 2006 Eur J Hum Genet.14:981-985) 上記により、遺伝子頻度は 100,000 に一人である。</p>
<p>【浸透率】</p>	<p>どの変異でも 100%の浸透度である(Gene tests web site http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/Gene_Tests/)</p>
<p>【標的集団】 規定された臨床的・家族歴を満たすものを標的集団とする</p>	<p>特有の幅広い、時折角張った母指、幅白い足趾、低身長、中等度から重度の精神発達遅滞、特徴的な顔貌(鼻翼より下までのびた鼻中隔、高口蓋、おこったような笑顔、距錐咬頭など)</p>

【標的集団における有病率】	CREBBP 遺伝子の変異は 30-50%に認める。EP300 の変異はさらに 3-4%で認める。
---------------	---

使用計画書（回答には付録 A を使用して下さい。）

該当項目にチェックをしてください	はい	いいえ
診断	✓	
治療	✓	
予後&マネージメント	✓	
発症前検査		✓
血縁者のリスクアセスメント	✓	
リスクアセスメントー出生前検査	✓	

検査の特性

<p>分析的感度および特異度 (Analytical sensitivity and specificity)</p> <p>特定の検査を適応するためのデータがない場合、もしくは、まだ検査が確立されていない場合、使用される方法や技術の分析的感度・特異度のデータは自施設ラボのデータに基づくべきである。</p>	<p>ルビンシュタイン-テイビ症候群の特徴を示す患者の DNA・120 検体において <i>CREBBP</i> 遺伝子を分析した。<i>CREBBP</i> 遺伝子の分析は点変異もしくは小さな変異にはシーケンス法、欠失には MLPA 法を用いた。31 の点変異もしくは小さな変異および 13 の欠失を同定した。37% の症例では変異が同定され、公表されているデータと一致していた (Roelsema et al 2005 Am J Hum Genet 76 572-580)。EP300 遺伝子は同じ方法を用いて分析され、さらに 3~4% のケースで変異が同定されると予想される (Gene tests web site http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/GeneTests/ および Bartholdi et al J Med Genet 2007;44:327-333)。</p> <p>dHPLC および DNA シーケンシングを用いた点変異および小さな変異の同定は、Wagner らによると感度 95% 以上 (Genomics 1999, 62, 369-376)、Taliana らによると 100% と推定されている (Genetic Testing 2001, 5, 1, 39-42)。全遺伝子もしくは全エクソンの欠失および重複のための MLPA 法は感度 99% と推定されている (Schouten et al Nucleic Acids Res 2002, 30 e57)。</p>
<p>対象者における臨床的感度・特異度</p> <p>臨床的感度 (Clinical sensitivity) は、病気であるとわかっている時に、陽性の検査結果が出る確率のことである。臨床的特異度 (Clinical specificity) は、病気でないわかっている時に、陰性の検査結果が出る確率である。このケースの分母は、感度においては病気である人数、特異度においては病気でない人数である。</p>	<p>臨床的感度 (Clinical sensitivity) は 40% である。 (Gene tests web site http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/GeneTests/)</p> <p>臨床的特異度はほぼ 100% である。(発端者の非罹患の両親は <i>CREBBP</i> 遺伝子もしくは <i>EP300</i> 遺伝子のモザイクである可能性がある。両親が臨床的に非罹患である時の生殖細胞系列のモザイクの確率やきょうだいの経験的再発率は 0.1% と推定される (Gene tests web site http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/GeneTests/))。</p>
<p>臨床的妥当性 (対象集団での陽性的中率と陰性的中率)</p> <p>遺伝学的検査における臨床的妥当性は、その検査がどの程度、表現型、臨床的疾患、体質の有無 (易罹患性) の有無を予測できるかである。これは陽性的中率(疾患であった場合に陽性に出る確率)と陰性的中率(疾患でなかった場合に陰性に出る確率)で示される。</p>	<p>発端者の分析 検査陽性は 100% の症例で疾患の表現型と関連していると予測される (モザイクによる非浸透の理論的確率はあるが)。</p> <p>発端者はすでに表現型を呈しているため、陰性的中率はこのコホートに適切でない。</p> <p>出生前診断 血縁者ですでに同定された変異を診断するための出生前診断として、検査陽性で病気である確率は 100% および陰性ではほぼ 0% である (家族の変異が遺伝していない場合、<i>de novo</i> 変異が生じる可能性は非常に低い)。</p>

<p>検査手順 もし1つ以上の遺伝子を検査する場合、またその過程における各パートの陽性結果の予測割合のデータについて、検査計画に含めて下さい。フローチャートで示して下さい。これはもし必要ならば別紙に追加することも可能です。</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. dHPLC およびシーケンシングを用いた点変異および小さな変異の <i>CREBBP</i> 遺伝子の解析 (変異は約25%の症例で同定される) ↓ 2. MLPA 法による <i>CREBBP</i> 遺伝子および <i>EP300</i> 遺伝子の解析 (変異は約12%の症例で同定される) ↓ 3. dHPLC およびシーケンシングを用いた点変異および小さな変異の <i>EP300</i> 遺伝子の解析 (変異は合計約3~4%のケースで同定され、<i>CREBBP</i> 遺伝子陰性の症例では5~6%で同定されるだろう)
<p>対象集団での臨床的有用性 (注釈 A 参照)</p> <p>検査を受けた患者の臨床的治療経過は詳細にすべて記載するように。</p>	<p><i>CREBBP</i> 遺伝子変異もしくは <i>EP300</i> 遺伝子変異の同定は下記を可能にする：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 確定診断 2. 予後の予測 3. 次世代における再発率の評価 4. 両親や他の血縁者の遺伝カウンセリング 5. 出生前診断の可能性 <p>臨床的ケアの手順 ルビンシュタイン-テイビ症候群 (RSTS) と診断された患者において、下記の評価を用いて疾患の程度を評価する。 [Wiley et al 2003 Am J Med Genet A, 119A: 101-110]：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・成長のマネージメントおよび公表されている症候群特異的成長曲線の記録 ・粗大運動および微細運動、スピーチ/言語、認知能力および語彙を含む多領域の発達評価 ・眼科的診察 ・ABR (Auditory Brain stem evoked Response) を用いた聴力評価 (詳細な評価に関しては、<u>難聴および遺伝性聴覚障害のオーバービュー</u>も参照) ・歯科および歯科矯正の評価 ・心臓病専門医による心奇形の心エコーもしくは評価 ・根拠のある胃・食道逆流の精査 ・便秘の精査 ・腎臓の超音波による診察 ・男性における停留睾丸の精査 ・母指および母趾、関節および背骨の整形外科的精査 ・いびき、特に睡眠時の姿勢、夜間の覚醒、および日中の過度の眠気が見られる場合、閉塞性睡眠時無呼吸症候群の評価

<p>検査がどのように患者のマネージメントもしくは臨床的アウトカムに影響を与えるか。</p>	<p>病気の徴候の治療：早期介入プログラム、特別支援教育、発達障害に焦点をあてた職業訓練、および行動面の専門家/心理学者への精査および家族へのサポートグループ/サポート資源；眼科的異常、聴覚障害、心奇形、停留睾丸、および睡眠時無呼吸への標準的治療；顕著に偏位した母指もしくは母趾重複の手術；胃・食道逆流および便秘への積極的マネージメント</p> <p>サーベランス：成長および摂食のモニタリング、特に最初の1年間；1年毎の眼および聴覚の評価；および心臓、歯科および眼の異常に対する定期的なモニタリング</p> <p>遺伝カウンセリング：RSTSは通常常染色体優性遺伝形式で遺伝する。RSTSは家族内の <i>de novo</i> 変異として起こる。；ほとんどの患者は孤発例である。ほとんどの例で、RSTSの両親は罹患していない。両親が臨床的に罹患していない時、きょうだいの経験的再発率は約0.1%である。RSTSの患者はほとんど生殖能力がない。家系内で <i>CREBBP</i> 遺伝子または <i>EP300</i> 遺伝子の変異もしくは欠失が同定されている場合には、罹患の可能性のある妊娠に対して出生前診断が可能である。</p>
<p>この検査はNHSにどんな影響を与えますか。 例：この検査によって、この疾患の集団において代替となるような管理や検査の必要性を除外できるか？（不必要な検査を除外できるか） 自施設のサービスからエビデンスを提供して下さい。</p>	<p>検査陽性はさらなる臨床検査の必要性を取り除くだろう。心臓や腎臓の異常のような、関連する症状の早期検出をするだろう。これらの潜在的な障害の知識は、すべての関連した疾患の早期スクリーニング、検出および治療、患者や家族へのよりよい説明により、適切なケアをもたらすだろう。</p>
<p>この遺伝学的検査をしていない結果はどのようになるか。 監査官は検査の導入をサポートするために、特定の情報を求めています。</p>	<p>NHSの費用や患者・家族のストレスを考慮しつつ、ルビンシュタイン-テイビの症例はさらなる遺伝学的検査や他の検査の対象となりうる。もし臨床診断がはっきりしなければ、ルビンシュタイン-テイビと関連した症状（例：心臓や腎臓の異常）が最適な治療のために十分早期に同定されないかもしれない。両親は、子どもの診断、疾患の経過および次回の妊娠のリスクがはっきりしないことで社会的および心理的な影響を受けるかもしれない。</p>

<p>NHSにおける検査の有用性 疾患に対する検査の有用性 について数センテンスで説 明して下さい。</p>	<p>検査は30~40%のケースで診断を確定することができるだ ろう。これは最適な治療の手順および疾患の重症度および 再発の可能性に関して患者・家族の適切なカウンセリング を可能にする。 検査陽性は疾患原因のさらなる精査の必要性を取り除く。</p>
<p>代替となるような診断や分 子学的診断ではなく予測す る方法があるか？ もしあるならば(もしくは生 化学的検査があるならば)、分 子学的検査の利点を記述せ よ。</p>	<p>いいえ</p>
<p>この検査に特異的な倫理的、 法的、社会的問題はないか？</p>	

英国 NHS・UKGTN における検査適応基準

【疾患名】 シルバーラッセル症候群 (SRS 180860)

【遺伝子名】 H19 imprinted maternally expressed transcript –H19(1303280)
cyclin-dependent kinase inhibitor 1C (p57, Kip2) –CDKN1C(600856)

【患者名】	【患者生年月日】
【患者コード】	【NHS 番号】
【申請医氏名】	
【職名】	
【検査施設 ID】	

【申請医資格】 以下のいずれかを満たすものでなければならない。 (以下の該当するものにチェックを記載)	
	下記にチェックを記載
臨床遺伝専門医	
小児科専門医	

【遺伝子解析するにあたり最低限満たさなければならない診断基準】	
診断基準項目	チェック記入欄
2. RSS 診断基準：1&2&3, かつ 4-8 の 2 項目	
1. 出生前からの成長障害／IUGR：出生体重が-2SD 未満	
2. 出生後からの成長障害／均衡な低身長：身長が-2SD 未満、骨格の構造異常はなく、高頻度に骨年齢の遅延を認める	
3. 正常(もしくは比較的正常範囲内の)頭囲、このため「偽性水頭症」の外観を呈する	
4. 第 5 指の内弯	
5. 上肢の左右差	
6. 典型的な顔貌：突出した前頭部と小三角形の顔、小下顎、下がった口角	
7. 低血糖	
8. カフェオレ斑	

対象が臨床の診断基準を満たさなかった場合や申請医の資格を満たさなかった場合において、検査が必要と考えられる場合は検査施設まで問い合わせをお願いします。

NHS Gene Dossier における遺伝学的検査評価のための申請書

検査－疾患－対象者

<p>疾患－疾患名 (もしリストに加えない別名があれば提供してください) (A)－検査の基準</p>	<p>シルバーラッセル症候群 (Silver Russell Syndrome; SRS) シルバーラッセル症候群は正常な頭囲 (典型的には25パーセントイル以上) を伴う出生前からの発育遅延 (典型的には0.4パーセントイル以下) を有する疾患。罹患者は四肢の非対称および弯指症を有することもあるが他の臨床的な問題は通常ない。知能は一般的に正常と考えられる。</p>
<p>疾患の OMIM 番号</p>	<p>SRS- OMIM 180860</p>
<p>疾患－他の疾患名 (もしリストに加えない別名があれば提供してください)</p>	<p><i>H19</i> (ASM1) <i>CDKN1C</i> (p57; KIP2)</p>
<p>遺伝子の OMIM 番号</p>	<p><i>H19</i> - 103280 <i>CDKN1C</i> - 600856</p>
<p>変異スペクトル (どの検査を行うか)</p>	<p><i>H19</i> 遺伝子のメチル化喪失 母由来の 11p15 の重複</p>
<p>技術的な方法</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. メチル化特異的多重ライゲーション依存的プローブ増幅 (MS-MLPA 法) 2. MS-MLPA 法によって同定された陽性例において、片親性ダイソミーと確定するための 11p15 マイクロサテライト分析 3. MS-MLPA 法の裏付けとして、高解像度のメチル化特異的融解分析
<p>妥当性検証のプロセス 注：自施設において、どのようにこの検査の妥当性を検証したか説明してください</p>	<p>盲検化した 51 サンプル (24 人の健常者と 27 人の罹患者) を 1 つの「テストセット」として、この分析方法の妥当性を検証した。全てのサンプルは正確に同定された (Scott et al 2007, 添付資料参照)。 次いで、解析は健常コントロール 200 人を行い、いまだ偽陽性となる結果は認めなかった。この妥当性検証はサットン・がん研究所の Rahman 教授のラボにおいて実施された。</p> <p>単一実験において、MS-MLPA 法は、過成長や成長障害における 11p15 領域のエピジェネティックな変化やコピー数異常を全て検出するのに有効である。その領域における現存のメチル化アッセイとは違って、このアッセイは孤発性のメチル化異常から遺伝性のコピー数異常を区別する。加えて、MS-MLPA 法を第一選択のアッセイとして使用することにより、マイクロサテライト分析は少数の UPD 例となる。</p>

	したがって、現存する診断的検査のアプローチ方法を比較すると、このアプローチ方法 (MS-MLPA 法) は検出できる 11p15 異常の範囲を広げ、この領域の分析の複雑さとコストを軽減する。
この検査をすでに提供していますか？もし提供しているならば、いくつか報告書を作成しましたか？すでに報告した陽性例・陰性例の数を教えてください。	いいえ
このサービスをどのくらいの間提供していますか？	非該当
この疾患に特化した地域の臨床的／研究的な専門家がいますか？	<input checked="" type="checkbox"/> はい / <input type="checkbox"/> いいえ 詳細を提供してください。 Rahman 教授に臨床的および研究的専門知識があり、聖ジョージ (大学？病院？) の名誉顧問でもある。がん研究所付近にある彼の研究グループ (子どもの過成長研究, the Childhood Overgrowth (COG) study) は 11p15 領域の MS-MPLA 法を最適化した。また、Kate Tatton Brown 医師も過成長の分野における広範囲な臨床および研究の専門家である。
今回のものと関連している他の遺伝子や疾患について検査していますか？詳細を教えてください。	南ウェールズのテムズ川地域の分子遺伝学的診断のラボはベックウィズ・ヴィーデマン症候群、胎児期の臍帯ヘルニア、ウィルムス腫瘍および孤発性片側肥大症に対して同じ 11p15 MS-MLPA 法を提供しているだろう。現在他の過成長症疾患・ソトス症候群に <i>NSDI</i> 遺伝子検査を提供している。加えて、COG 研究グループは新規の過成長遺伝子と表現型との関連を同定しようと試みている。
現在の活動 自施設では、年間何件の検査を現時点では提供 (または予定) していますか？	約 100 件
経験も基づいて、何件くらいの検査が全国で必要とされますか？ どの情報に基づいているかも明記してください。	約 200 件。異なる技術により、これらの疾患に提供される検査実施件数に、この情報は基づいている。

疫学

<p>【UK での有病率】 この値を基準として情報を判断</p>	<p>SRS 100,000 人に一人(Christoforidis et al, 2005). 11p15 異常は 35-60%において認められる。(Gicquwl et al 2005, Eggerman et al 2006).</p> <p>その他の表現型 11p15 異常は、臨床的特徴は合致するが診断基準を満たすには至らない表現型の患者にも認められている(Tatton Brown et al 2007). これらの表現型の有病率は不明であるが、5,000-20,000 と考えられている。</p>
<p>【遺伝子変異の頻度】 保因者やアレルの頻度</p>	<p>総人口に基づくデータはないが、疾患群に基づく研究におけるデータでは、11p15 異常は一般人口の 10,000-20,000 人に 1 人で認めると推測される。</p>
<p>【浸透率】</p>	<p>11p15 異常は最近になり、成長障害に関連し報告されるようになった。現在まで、異常があるにも関わらず影響のいない症例は報告されていない。</p>
<p>【標的集団】 規定された臨床的・家族歴を満たすものを標的集団とする</p>	<p>1. シルバーラッセル症候群の特徴的な顔貌(逆三角形の顔)、比較的頭囲の成長は維持した出生前後の成長障害、認知発達に関しては通常正常である。 2. シルバーラッセル症候群の診断基準は完全には満たさないが、11p15 異常を臨床的に示唆する患者</p>
<p>【標的集団における有病率】</p>	<p>一般的有病率の項目を参照。</p>

使用計画書 (回答には付録 A を使用して下さい。)

該当項目にチェックをしてください	はい	いいえ
診断	✓	
治療		✓
予後&マネージメント	✓	
発症前検査	✓	
血縁者のリスクアセスメント	✓	

検査の特性

<p>分析的感度および特異度 (Analytical sensitivity and specificity) 特定の検査を適応するためのデータがない場合、もしくは、まだ検査が確立されていない場合、使用される方法や技術の分析的感度・特異度のデータは自施設ラボのデータに基づくべきである。</p>	<p>上記に記載された妥当性のデータ (妥当性を検証したデータ) によると、MS-MLPA 法は分析的感度・特異度がほぼ 100%と示されている。</p>
<p>対象者における臨床的感度・特異度 臨床的感度 (Clinical sensitivity) は、病気であるとわかっている時に、陽性の検査結果が出る確率のことである。臨床的特異度 (Clinical specificity) は、病気でないわかっている時に、陰性の検査結果が出る確率である。このケースの分母は、感度においては病気である人数、特異度においては病気でない人数である。</p> <p>陽性的中率および浸透率は概念上どの単一アレルでも同様である。つまり、陽性の検査結果の発症確率は陽性的中率および浸透率と一致している。しかし、疾患責任遺伝子が1つ以上の遺伝子の場合、より複雑になる(遺伝子座異質性：染色体の異なる遺伝子座における遺伝子変異が同一の表現型を示す場合)。また、1つの遺伝子でも複数のアレルをもつ場合 (アレル異質性)、全てのアレルを検査しない限り、同様の分析が複数のアレル上の遺伝子に適応されるかもしれない。これらのケースでは、臨床的感度および陰性的中率に含意がある。</p> <p>例えば、2つの異なる遺伝子によって引き起こされると考えられる病気 (例：APKD) は、たとえ浸透率が 100%であっても、臨床的感度および陰性的中率 (加えて臨床的妥当性) はどちらも減少する。臨床的感度は、その最大値が特定の遺伝子によって病気が引き起こされる割合を超えないと考えられ (臨床的感度は特定の単一遺伝子によって引き起こされる疾患においてもっとも信頼できる)。また、陰性的中率においても、遺伝子 A の陰性の結果は、遺伝子 B がその病気を引き起こすかもしれないため、患者が表現型 (臨床症状) を呈さないことを保証するわけではない。複数のアレルを持つ遺伝子の解析においても、全てのアレルを検査しない限り、同様の分析が複数のアレル上の遺伝子に適応されるかもしれない。</p>	<p><u>臨床的感度 (Clinical sensitivity)</u> この検査は、SRS で認められる 11p15 上のすべての異常を検出することができる。したがって、臨床的感度は、全 SRS 症例で異常の同定は 35～60%と推定される。臨床的感度は 11p15 異常症例では 100%に達するかもしれない。</p> <p><u>臨床的特異度</u> 上記に記載された妥当性のデータ (妥当性を検証したデータ) によると、この検査の特異度はほぼ 100%と示されている。</p>
<p>臨床的妥当性 (対象集団での陽性的中率と陰性的中率) 遺伝学的検査における臨床的妥当性は、その検査がどの程度、表現型、臨床的疾患、</p>	<p>陽性的中率／浸透率 公表されたデータでは、検査で検出できる 11p15 異常は十分に浸透率があると考えられ、陽性的中率はほぼ 100%である。</p>

体質の有無（易罹患性）の有無を予測できるかである。これは陽性的中率(疾患であった場合に陽性に出る確率)と陰性的中率(疾患でなかった場合に陰性に出る確率)で示される。

この場合、母集団は各々のテストの陽性人口と陰性人口になり、疾患の罹患者と非罹患患者ではない。

臨床的妥当性は感度・特異度と対象集団での有病率で推定される。陽性的中率と陰性的中率は検査集団の有病率に依存する。

陽性的中率および浸透率は概念上どの単一アレルでも同様である。つまり、陽性の検査結果により与えられる疾患の発症の確率は陽性的中率および浸透率と一致している。陽性的中率と浸透度は概念的にどの単一アレルで同様である。つまり、陽性であった場合に疾患である確率は同等である。しかし、疾患責任遺伝子が1つ以上の遺伝子の場合、より複雑になる(遺伝子座異質性：染色体の異なる遺伝子座における遺伝子変異が同一の表現型を示す場合)。また、1つの遺伝子でも複数のアレルをもつ場合（アレル異質性）、全てのアレルを検査しない限り、同様の分析が複数のアレル上の遺伝子に適応されるかもしれない。これらのケースでは、臨床的感度および陰性的中率に含意がある。例えば、2つの異なる遺伝子によって引き起こされると考えられる病気（例：APKD）は、たとえ浸透率が100%であっても、臨床的感度および陰性的中率（加えて臨床的妥当性）はどちらも減少する。臨床的感度は、その最大値が特定の遺伝子によって病気が引き起こされる割合を超えないと考えられ（臨床的感度は特定の単一遺伝子によって引き起こされる疾患においてもっとも信頼できる）。また、陰性的中率においても、遺伝子Aの陰性の結果は、遺伝子Bがその病気を引き起こすかもしれないため、患者が表現型（臨床症状）を呈さないことを保証するわけではない。複数のアレルを持つ遺伝子の解析においても、全てのアレルを検査しない限り、同様の分析が複数のアレル上の遺伝子に適応されるかもしれない。

陰性的中率

適応できない。

11p15分析は、診断を除外するというよりは、原則的に確定診断に用いられ、再発率の情報提供することに用いられる（臨床的有用性のセクションも参照）。陰性の検査結果の場合、患者/家族は正常の11p15をもつ個人の経験的リスクによってカウンセリングされる。

SRSと関連する遺伝性の11p15異常がある稀な家族においては、遺伝子変異を受け継ぐ可能性のある個人に対して発症前検査を行うことができる。（例：母由来11p15の重複）この場合、陰性的中率は非常に高い（ほぼ100%）。

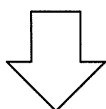
<p>対象集団での臨床的有用性 (注釈 A 参照)</p> <p>検査を受けた患者の臨床的治療経過は詳細にすべて記載するように。 検査のために医療専門家が参照できるように詳細も含んでいることが必要である。</p> <p>(B) 検査基準</p> <p>検査がどのように患者のマネジメントや臨床経過に影響を与えるか？</p> <p>この検査によって、この疾患の集団において代替となるような管理や検査の必要性を除外できるか？(不必要な検査を除外できるか)</p> <p>代替となるような診断や分子学的診断ではなく予測する方法があるか？ もしあるならば(もしくは生化学的検査があるならば)、分子学的検査の利点を記述せよ。</p> <p>この検査に特異的な倫理的、法的、社会的問題はないか？</p>	<p><u>検査の基準</u></p> <p>1. シルバーラッセル症候群と臨床診断がついている人 特徴的な顔貌(逆三角形の顔)、比較的頭囲の成長は維持した出生前後の成長障害。認知発達に関しては通常正常である。症候には第5指弯曲、四肢長の非対称、低血糖、カフェオレ斑も含むかもしれない。</p> <p><u>精査を行う臨床医</u> 臨床遺伝専門医 (顧問もしくは登録された専門医) 顧問小児科医</p> <p><u>アウトカム</u></p> <p>1. 11p15 異常の同定</p> <p>a. 分子学的確定診断</p> <p>b. MS-MLPA 法 MS-MLPA 法は、(遺伝性の) 母由来 11p15 重複から <i>H19</i> 遺伝子のメチル化喪失を区別し、再発率や児のリスクを正確に推定することを可能にする。</p> <p>c. 成長障害のある人において 11p15 異常を同定により表現型の原因となるさらなる検査が不要となる。(例：母由来の <i>UPD7</i> の検査、10%以下の症例)。</p> <p>2. 異常が何も認められない場合 家族に遺伝性の 11p15 異常があることがわかっている場合、アットリスクの血縁者における陰性の検査結果は、安心をもたらし、患者への適切なカウンセリングおよび不必要な精査を避けられる。</p> <p>この検査に特異的な倫理的、法的もしくは社会的問題はない。</p>
---	--

精査手順のテンプレート

注：このページをテンプレートとして使用してください。必要に応じてボックスを拡大してください。

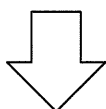
対象集団

1. シルバーラッセル症候群と臨床診断がついている人
相対的頭囲を有する出生前後の成長障害。 認知発達に関しては通常正常である。症候には第5指彎曲、四肢長の非対称、低血糖、カフェオレ斑も含むかもしれない。



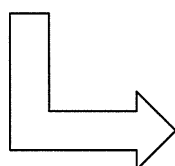
どの専門家もしくは臨床医から検体を受け取るか。

1. 臨床遺伝専門医（顧問もしくは登録された専門医）
2. 顧問小児科医



どのように精査医が妥当性をアセスメントしたか詳細を提供してください。
検査の基準は UKGTN のウェブサイト公表されている。

1年後に、このサービスは精査医に監査される。
精査される症例の種類を分析し、必要に応じて基準を改正することができる。



年間何件の検査を提供しますか？
100件

[V]

研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Matsunaga T	Etiology and Genes	Kaga K, Asato H	Microtia and Atresia - Combined Approach by Plastic and Otologic Surgery.	Karger	Basel	2014	2-8
松永達雄	Auditory Neuropathy Spectrum Disorders	加我君孝	新生児・幼小児の難聴－遺伝子診断から人工内耳手術、療育・教育まで－	診断と治療社	東京	2014	26-29
松永達雄	難聴遺伝子変異	加我君孝	新生児・幼小児の難聴－遺伝子診断から人工内耳手術、療育・教育まで－	診断と治療社	東京	2014	19-25
清水厚志	次世代シーケンサー入門	斎藤加代子、近藤恵里	いまさら聞けない『遺伝医学』	株式会社メディカルドゥ	大阪	2014	in press
清水厚志, 八谷剛史, 田原康玄	ヒトゲノム・オミックス情報のコホート研究への応用	二階堂愛	次世代シーケンズ解析スタンダード	株式会社羊土社	東京都	2014	in press
渡邊みお、仁科幸子	小児の診察、視反応、未熟児網膜症の診察	江口秀一郎	眼科外来処置・小手術クローズアップ	メジカルビュー	東京	2014	4-7
齋藤伸治	Prader-Willi 症候群と Angelman 症候群	佐々木裕之	エピジェネティクスと病気 (遺伝子医学 MOOK 25)	メディカルドゥ	東京	2013	189-94.
山崎麻美	先天性水頭症	新井一、伊達裕昭、西本博	小児脳神経外科診療ガイドブック	メジカルビュー社	東京	2013	68-81

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Takenouchi T, Sato W, Torii C, Kosaki K	Progressive Cognitive Decline in an Adult Patient with Cleidocranial Dysplasia.	<i>Eur J Med Genet</i>		In press	2014
Takenouchi T, Matsuzaki Y, Yamamoto K, Kosaki K, Torii C, Takahashi T, Kosaki K	SOX9 dimerization domain mutation mimicking type 2 collagen disorder phenotype.	<i>Eur J Med Genet</i>		In press	2014
Kosaki R, Takenouchi T, Takeda N, Kagami M, Nakabayashi K, Hata K, Kosaki K.	Somatic CTNNB1 mutation in hepatoblastoma from a patient with Simpson-Golabi-Behmel syndrome and germline GPC3 mutation.	<i>Am J Med Genet A</i>	164(4)	993-7	2014
Takenouchi T, Hashida N, Torii C, Kosaki R, Takahashi T, Kosaki K.	1p34.3 deletion involving GRIK3: Further clinical implication of GRIK family glutamate receptors in the pathogenesis of developmental delay.	<i>Am J Med Genet A.</i>	164(2)	456-60	2014
Okamoto Y, Mutai H, Nakano A, Arimoto Y, Sugiuchi T, Masuda S, Morimoto N, Sakamoto H, Ogahara N, Takagi A, Taiji H, Kaga K, Ogawa K, Matsunaga T	Subgroups of enlarged vestibular aqueduct in relation with SLC26A4 mutations and hearing loss.	<i>Laryngoscope</i>	124(4)	E134-40	2014
Arimoto Y, Namba K, Nakano A, Matsunaga T	Chronic constipation recognized as a sign of a SOX10 mutation in a patient with Waardenburg syndrome	<i>Gene</i>	540(2)	258-62	2014
松永達雄	Pendred症候群の診断と治療	<i>日耳鼻会報</i>	117	144-145	2014
Miyamoto K, Suzuki N, Sakai K, Asakawa S, Okazaki T, Kudoh J, Ikeno M, Shimizu N.	A novel mouse model for Down syndrome that harbor a single copy of human artificial chromosome (HAC) carrying a limited number of genes from human chromosome 21.	<i>Transgenic Res.</i>	23(2)	317-29	2014
Shimizu K, Wakui K, Kosho T, Okamoto N, Mizuno S, Itomi K, Hattori S, Nishio K, Samura O, Kobayashi Y, Kako Y, Arai T, Oh-Ishi T, Kawame H, Narumi Y, Ohashi H, Fukushima Y.	Microarray and FISH-based genotype-phenotype analysis of 22 Japanese patients with Wolf-Hirschhorn syndrome.	<i>Am J Med Genet A.</i>	164A(3)	597-609	2014