

別添 3

I . 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策（難治性疾患政策研究事業） 総括研究報告書

指定難病に該当する胎児・新生児骨系統疾患の現状調査と診療ガイ

ドラインの改訂に関する研究

研究代表者 澤井英明

研究要旨

客観的な指標に基づく疾患概念が確立されている胎児・新生児の骨系統疾患として、1タナトフォリック骨異形成症、2軟骨無形成症、3低フォスファターゼ症、4骨形成不全症がすでに指定難病に選定されており、全国共通の診断基準・重症度分類が定められている。現行の指定難病の診断基準や重症度分類などの診療ガイドラインの適正化や普及活動を行い、胎児・新生児の難病である骨系統疾患の医療水準の向上に貢献する。

指定難病に選定されている、上記1、2、3、4の疾患の診断基準と重症度分類は、今後はより客観的な指標として改訂作業を行い適正化していく必要がある。そのために構成した本研究班の特徴は、指定難病に選定されたすべての胎児・新生児骨系統疾患の診断基準を作成した研究班を含んでおり、研究分担者が、産科・小児科・放射線科・整形外科と関連する全診療科を網羅している対応した。

平成28年度は以下の項目を実施した、または平成29年度に継続中である。

- 1) 診断基準と重症度分類の改訂や小児慢性特定疾病との整合性検証作業。
- 2) AMED大園班と協力して、集積したエビデンス等も用いて、現行の指定難病の診断基準や重症度分類などの診療ガイドラインの適正化や普及活動。
- 3) 対象疾患が全国でどの程度の人数が診療されており、重症度がどの程度であるのかなどの調査。
- 4) 重症骨系統疾患については、長期生存患者の発育状況調査を行って、長期生存例の人数や発育状況などの訪問調査を行い、発育状況を解明。
- 5) 2015年に骨系統疾患の国際分類が改訂された。指定難病の疾患分類に関わることであり、この和訳作業を実施。
- 6) 旧厚労科研研究班の作成したホームページ等を用いた一般の医師や妊婦、患者、家族が情報を得るシステムを継続。
- 7) 骨系統疾患の医療水準の向上のために、医療機関に対して指定難病や小児慢性特定疾病に選定された骨系統疾患の診断支援を行い、ホームページを通じた医師や妊婦、患者、家族への情報提供。

研究分担者
 芳賀 信彦・東京大学・教授
 大藪 恵一・大阪大学・教授
 宮崎 治・国立成育医療研究センター・
 医長
 室月 淳・東北大学・客員教授
 山田 崇弘・北海道大学・特任准教授
 高橋 雄一郎・長良医療センター・産科
 医長
 鬼頭 浩史・名古屋大学・准教授
 大森 崇・神戸大学・特命教授

A．研究目的

客観的な指標に基づく疾患概念が確立されている胎児・新生児の骨系統疾患として、タナトフォリック骨異形成症、軟骨無形成症、低ホスファターゼ症、骨形成不全症がすでに指定難病に選定されており、全国共通の診断基準・重症度分類が定められている。本研究ではその改訂や小児慢性特定疾病との整合性検証作業、難治性疾患実用化研究事業の診療の質を高める研究(「診療ガイドライン策定を目指した骨系統疾患の診療ネットワークの構築班」(AMED 大藪班))で集積したエビデンス等も用いて、現行の指定難病の診断基準や重症度分類などの診療ガイドラインの適正化や普及活動を行い、指定難病や小児慢性特定疾病を中心とした胎児・新生児の難病である骨系統疾患の医療水準の向上に貢献することが目的である。

これまでに H27 年度に 1 は「旧：致死性骨異形成症の診断と予後に関する研究班(澤井班)」と「旧：胎児・新生児骨系統疾患の診断と予後に関する研究班(澤井班)」と 234 は「旧：重症骨系統疾患の予後改善に向けての集学的研究班(大藪班)」により診断基準と重症度分類が作成され、指定難病に選定された経緯がある。

現状から今後については H27 年度から前項の AMED 大藪班で難病の病因や病態解明を行う研究、医薬品・医療機器等の実用化を視野に入れた画期的な診断法や治療法及び予防法の開発をめざした研究を進めており、全面的な連携を行う。

本研究において H28 年度と H29 年度は指定難病の診断基準や重症度分類などの診療ガイドラインの適正化や普及活動、患者数の調査とその病状の把握、実際の指定難病の申請状況の調査などを行い、H30 年度に指定難病として適切であるかどうかを含めて診療ガイドラインを改訂し確定する。

B．研究方法

具体的な疾患の担当は、これまでの厚労科研究班の分担の経緯から、は研究代表者の澤井が は研究分担者の窪田が(研究協力者：大阪大学・大藪恵一)担当した。

本研究において H28 年度と H29 年度は指定難病の診断基準や重症度分類などの診療ガイドラインの適正化や普及活動、患者数の調査とその病状の把握、実際の指定難病の申請状況の調査などを行った。(または H29 年度にかけて実施中である)

- 1) 診断基準と重症度分類の改訂や小児慢性特定疾病との整合性検証作業を行う。平成 28 年度～29 年度には以下の計画を含めて、解析計画を立て、計画書を作成し、実施している。(澤井、大森)。
- 2) AMED の難治性疾患実用化研究事業の診療の質を高める研究(「診療ガイドライン策定を目指した骨系統疾患の診療ネットワークの構築班」(AMED 大藪班))と協力して、そこで集積したエビデンス等も用いて、現行の指定難病の診断基準や重症度分類などの診療ガイドラインの適正化や普及活動を行っている(澤井、窪田)。
- 3) 胎児・新生児の難病である骨系統疾患の医療水準の向上のために、指定難病や小児慢性特定疾病に選定された骨系統疾患の診断支援を行っている。

出生時からの適切な診断を目的として、すでに平成 27 年度から研究グループ「胎児骨系統疾患フォーラム」が実施している、「本邦における骨系統疾患の発症疫学コホート研究」に協力して、出生後の早期に対象となる骨系統疾患を把握し、支援を行う体制を確立する作業を行っている(高橋、山田)。また、全国の指定難病の骨系統疾患の患者数の調査と重症度の把握を行っている(澤井、研究協力者：兵庫医科大学・潮

田まり子、村上優美、上東真理子)。

ネット上の支援として全国の医療機関で胎児や新生児の骨系統疾患疑い症例に遭遇した担当医師が本研究班に Web からアクセスし、胎児の超音波検査の写真や胎児 CT の画像を本研究班の専門家チームが解析し、精度の高い診断を行って担当医師に提示する。担当医師はその意見を参考にして、妊娠管理や新生児管理を行い、追跡データを研究班に還元する。最終診断の妥当性を検討し、担当医師は該当すれば指定難病に申請し、研究班は胎児の骨系統疾患の診断基準、疾患絞り込みや予後の診断手法を確立する(全員・研究協力者:東京都立小児総合医療センター・西村玄)。

全国各地域に診断拠点施設を整備し、実際の診療を支援する。全国の各地域で胎児や新生児の骨系統疾患を診療できる施設を選定し、研究班と連携しつつ診療レベルの向上を目指す。診断の確定などの重要な点は研究班で支援し、実際の診療は各拠点施設で行い、最適な疾患管理を行う支援をしている(澤井、宮崎)。

4) 対象疾患のうち、重症骨系統疾患(を想定 についても検討)については、長期生存患者の発育状況調査を行って、長期生存例の人数や発育状況などの訪問調査を行い、発育状況を明らかにしている(澤井、研究協力者:潮田、村上、上東)。タナトフォリック骨異形成症については先行して終了した。

5) 骨系統疾患の疾患名は国際分類によって改訂されるごとに、本邦で和訳作業が行われる。2010年改訂では厚労科研究班(旧:致死性骨異形成症の診断と予後に関する研究班(澤井班))も協力して本邦で和訳作業を行ったが、昨年 Am J Med Genet A. 2015 Sep 23 に次の改訂版が掲載された。指定難病の疾患分類に関わることであり、この和訳作業を早急に行う必要があるため、本研究でも日本整形外科学会が行う和訳作業に協力して積極的に取り組んでいる(芳賀、室月)。

6) 旧厚労科研究班の作成したホームページ等を用いた一般の医師や妊婦、患者、家族が情報を得るシステムを継続する(澤井)。

C. 研究結果

H28年度に実施して結果が明確なものを示す。H29年度にかけて実施中のものは記載せず。また各分担研究者が主導しているものは各項目を参照。

1) 疾患別の診断基準と重症度分類
・軟骨無形成症、骨形成不全症、低ホスファターゼ症、タナトフォリック骨異形成症の診断基準と分類について

軟骨無形成症、骨形成不全症、低ホスファターゼ症については大阪大学窪田が、タナトフォリック骨異形成症については兵庫医大澤井が調査結果した。(報告別途)

2) 疾患頻度の調査

胎児骨系統疾患フォーラム(産科約30施設の相互診断ネットワーク)から報告されたデータの後向き調査と特定道府県での骨系統疾患妊娠(流産・出生)前向き調査(コホート調査)を実施した。

胎児骨系統疾患フォーラムでは、2007年から胎児・新生児の診断支援を行っている。報告された総症例数337症例(2015年3月まで)のデータ(分析未完了)から患者数を推定し、どの程度の頻度であるかを算出した。

推定は軟骨無形成症の疾患頻度1人/2万人を基準とした。これは軟骨無形成症は診断が確実で、その疾患頻度は多くの報告から推定して、妥当な頻度であると示されていることが根拠である。

骨形成不全症の疾患頻度は疾患頻度としては軟骨無形成症と同じ1人/2万人が一般的であるが、胎児骨系統疾患フォーラムの報告は妊娠中期までの症例(2型)が約半数含まれており、それを含めると1人/1万人にひとりと推定し頻度は多くなる。

タナトフォリック骨異形成症についても同様で、1人/2~4万人とされているが、妊娠中期までに診断されて人工妊娠中絶になっている症例が約半数程度あり、出生しない症例を含むと1人/1万人となる。

低ホスファターゼ症(サブクラス全部)は1人/2万人となった。一般的にはもっと少ないとされているが、これも重症例で出生前や周産期死亡を起こすことで長期生存例が少なくなっているためと推定する。2型コラーゲン異常症(サブクラス全部)

は1人/2万人となった。一般的にはもっと少ないとされているが、これも重症例で出生前や周産期死亡を起こすことで長期生存例が少なくなっているためと推定する。これ以外の短肋骨多指症候群、点状軟骨異形成症、屈曲肢異形成症、軟骨無発生症IB型、分節異常骨異形成症などは頻度は従来の報告通り極めて少なかった。

3) コホート研究

対象施設：北海道、山形県、宮城県、岐阜県、兵庫県、山口県で出産、流産を取り扱う全産婦人科施設 (注)この地域で合計約14万8502出生(平成24年、人口動態調査)/1037231(全国)。約14.3%の出生割合地域でのコホートとなっている。

患者対象：成人妊婦のうち以下の(1)

(2)に該当する患者で、各指定地域で出生した症例としている。

(1)各道県で妊娠中絶した症例において、胎児に骨系統疾患が疑われる場合

(2)各道県で妊娠22週以降の出生児において骨系統疾患が疑われる場合

実施医療機関：北海道・北海道大学、山形県・山形大学、宮城県・宮城県立こども病院、岐阜県・長良医療センター、兵庫県・兵庫医科大学、山口県・山口県立総合医療センター

期間：2015年4月からの2年間は症例登録期間として実施中。

登録症例：

岐阜県：低フォスファターゼ症 出生1例

骨形成不全症2型 流産2例

タナトフォリック骨異形成症 流産1例

山形県：該当なし

北海道：軟骨無形成症 出生1例

宮城県：該当なし

兵庫県：型コラーゲン異常症 出生1例

骨形成不全症1か4か5型 出生1例

山口県：該当なし

考察：4月から症例登録を開始しており、現在で半年程度経過時点でのデータである。現時点ではまだ登録事業を開始したところ

であり、頻度の推定は困難である。引き続き登録事業を継続する。

4) 胎児CTの被曝線量に関する全国調査結果

宮崎より報告書別途。残る課題が胎児CTのガイドラインであり、今年度中に完成させる予定である。

5) 骨系統疾患の遺伝子診断の実施状況

北海道大学の山田から、遺伝子診断は軟骨無形成症が大阪市立総合医療センター、骨形成不全症が日本大学板橋病院、低ホスファターゼ症が大阪府立母子保健総合医療センター、タナトフォリック骨異形成症が大阪市立総合医療センター、型コラーゲン異常症が(株)SRLで実施可能になった。なお骨形成不全症については最終決定には至っていないがほぼ実施可能。

6) 骨系統疾患の最新の国際分類2015の和訳状況

日本整形外科学会が主導で実施中で、今年度中に報告可能と思われる。

7) 低ホスファターゼ症の胎児期からの早期診断のためのALP値の指標

長良医療センターの高橋がアレクシオンファーマ社との共同研究を進めている。

D. 考察

骨系統疾患は重症型の場合には胎児期に死亡することがあるため、出生後の統計である日本整形外科学会のデータベースでは正確な把握が困難なことが知られてきた。今回の胎児期～新生児期の疾患データにより、正確な頻度が把握できると考える。

またコホートの研究については骨系統疾患の発生頻度が少ないことから、継続的な疾患把握が必要と考える。

指定難病の遺伝性検査体制は、骨系統疾患についてはほぼ確立できたので、保険診療として実施できるかどうかによって実施頻度が変わると推定されるので、引き続き実施体制の整備に努める。

F . 健康危険情報
なし

G . 研究発表

1. 論文発表

研究成果の刊行に関する一覧表：刊行書籍
又は雑誌名（雑誌の時は、雑誌名、巻数、
論文名）、刊行年月日、刊行書店名、執筆者
氏名

Takahashi Y, Sawai H, Murotsuki J, Satoh S, Yamada T, Hayakawa H, Kouduma Y, Sase M, Watanabe A, Miyazaki O, Nishimura G. Parental serum alkaline phosphatase activity as an auxiliary tool for prenatal diagnosis of hypophosphatasia. *Prenat Diagn.* 2017 May;37(5):491-496.

Miyazaki O, Sawai H, Yamada T, Murotsuki J, Nishimura G. Follow-Up Study on Fetal CT Radiation Dose in Japan: Validating the Decrease in Radiation Dose. *AJR Am J Roentgenol.* 2017 Apr;208(4):862-867.

Saito T, Nagasaki K, Nishimura G, Wada M, Nyuzuki H, Takagi M, Hasegawa T, Amano N, Murotsuki J, Sawai H, Yamada T, Sato S, Saitoh A. Criteria for radiologic diagnosis of hypochondroplasia in neonates. *Pediatr Radiol.* 2016 Apr;46(4):513-8.

Calongos G, Hori M, Ogino M, Sawai H. A Case of Thanatophoric Dysplasia Type I with Fetal Hydrops in the First Trimester. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2016;2016:1821230.

大園恵一, 大理石骨病, 今日の整形外科治療指針, 2016, P251.

Ohata Y, Ozono K, Michigami T. Current concepts in perinatal mineral metabolism. *Clin Pediatr Endocrinol* 2016, 25(1):9-17.

大園恵一, 低ホスファターゼ症, 小児科, 2016, 57(3):225-261.

大園恵一, 低ホスファターゼ症の治療薬開発, 内分泌・糖尿病・代謝内科, 2016, 42(3):203-207.

Bishop N, Munns CF, Ozono K. Transformative therapy in hypophosphatasia. *Arch Dis Child.* 2016, 101(6):514-5.

大園恵一, 低ホスファターゼ症, 最新医学,

2016, 71(10):57-62.

大園恵一, 骨発育, 小児疾患診療のための病態生理, 2016, 48(601):584-588.

河野智敬, 鈴木秀一, 小澤綾子, 会津克哉, 道上敏美, 大園恵一, 望月弘, 経過良好な低ホスファターゼ症の臨床像と遺伝学的診断, 日本小児科学会雑誌 2016, 120(7):1066-1071.

Okazaki Y, Kitajima H, Mochizuki N, Kitaoka T, Michigami T, Ozono K. Lethal hypophosphatasia successfully treated with enzyme replacement from day 1 after birth. *Eur J Pediatr.* 2016, 175:433-437.

Whyte MP, Rockman-Greenberg C, Ozono K, Riese R, Moseley S, Melian A, Thompson DD, Bishop N, Hofmann C. Asfotase alfa treatment improves survival for perinatal and infantile hypophosphatasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016

Kimura T, Yamashita A, Ozono K, Tsumaki N. Limited immunogenicity of human induced pluripotent stem cell-derived cartilages. *Tissue Eng Part A.* 2016 Oct 31.

芳賀信彦: 骨系統疾患のリハビリテーション(特集: 小児リハビリテーション - その歴史と各疾患への対応, 未来への展望について -). *Jpn J Rehabil Med* 53(5):374-378, 2016

Nishimura G, Nakajima M, Takikawa K, Haga N, Ikegawa S. Distinctive skeletal phenotype in high bone mass osteogenesis imperfecta due to a COL1A2 cleavage site mutation. *Am J Med Genet A* 170(8):2212-2214, 2016

Hasegawa S, Nishimura G, Victoria T, Zackai E, Kayserili H, Haga N, Nakashima Y, Miyazaki O, Kitoh H. Characteristic calcaneal ossification: an additional early radiographic finding in infants with fibrodysplasia ossificans progressiva. *Pediatric Radiology* 46(11):1568-1572, 2016

芳賀信彦: 骨系統疾患の臨床診断、骨系統疾患国際命名・分類 2010、Pyle 病。今日の整形外科治療指針、第7版(土屋弘行、紺野慎一、田中康仁、田中栄、松田秀一、編集) 医学書院、東京、220-222、222-225、

255-256、2016

- 芳賀信彦:FGFR3 異常症(軟骨無形成症、軟骨低形成症、タナトフォリック骨異形成症), II 型コラーゲン異常症(先天性脊椎骨端異形成症、Kniest 骨異形成症、Stickler 症候群 1 型). 小児整形外科テキスト、第 2 版(日本小児整形外科学会、監修)メジカルビュー社、東京、246-251, 262-265、2016
- 芳賀信彦:先天性骨系統疾患、先天異常症候群. 標準整形外科学、第 13 版(中村利孝、松野丈夫、総編集)医学書院、東京、291-306、307-316、2017
- 芳賀信彦:骨系統疾患. 整形外科学テキスト、改訂第 4 版(高橋邦泰、芳賀信彦、編集)南江堂、東京、341-345、2017
- 鬼頭浩史 FGFR3 グループ概説 今日の整形外科治療指針 7 版(医学書院)第 7 版 231-232、2016
- 鬼頭浩史 軟骨無形成症 今日の整形外科治療指針 7 版(医学書院)第 7 版 232-233、2016
- 鬼頭浩史 軟骨低形成症 今日の整形外科治療指針 7 版(医学書院)第 7 版 233-234、2016
- 鬼頭浩史 濃化異骨症 今日の整形外科治療指針 7 版(医学書院)第 7 版 252-253、2016
- 鬼頭浩史 弯曲骨異形成症概説 今日の整形外科治療指針 7 版(医学書院)第 7 版 249-250、2016
- 鬼頭浩史 培養骨髄細胞移植による骨延長術 骨系統疾患 今日の整形外科治療指針 7 版(医学書院) 242、2016
- 鬼頭浩史 画像診断のピットフォール 小児整形外科テキスト改訂第 2 版(メジカルビュー社) 58-63、2016
- Osamu Miyazaki, Hideaki Sawai, Takahiro Yamada, Jun Murotsuki, Gen Nishimura. Follow-Up Study on Fetal CT Radiation Dose in Japan: Validating the Decrease in Radiation Dose. American Journal of Roentgenology AJR 208:862-867; 2017
- Yamada T*, Obata-Yasuoka M, Hamada H, Baba Y, Ohkuchi A, Yasuda S, Kawabata K, Minakawa S, Hirai C, Kusaka H, Murabayashi N, Inde Y, Nagura M, Umazume T, Itakura A, Maeda M, Sagawa N, Ohno Y, Kataoka S,

Fujimori K, Kudo Y, Ikeda T, Nakai A, Minakami H. Isolated gestational proteinuria preceding the diagnosis of preeclampsia - an observational study. Acta Obstet Gynecol Scand. 95:1048-54,2016

Yamada T*, Kawakami S, Yoshida Y, Kawamura H, Ohta S, Abe K, Hamada H, Dohi S, Ichizuka K, Takita H, Baba Y, Matsubara S, Mochizuki J, Unno N, Maegawa Y, Maeda M, Inubashiri E, Akutagawa N, Kubo T, Shirota T, Oda Y, Yamada T, Yamagishi E, Nakai A, Fuchi N, Masuzaki H, Urabe S, Kudo Y, Nomizo M, Sagawa N, Maeda T, Kamitomo M, Kawabata K, Kataoka S, Shiozaki A, Saito S, Sekizawa A, Minakami H. Influenza 2014-2015 among pregnant Japanese women: primiparous vs multiparous women. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 35:665-71,2016

Umazume T, Yamada T*, Morikawa M, Ishikawa S, Furuta I, Koyama T, Maysuno K, Minakami H. Platelet reactivity in twin pregnancies. Thromb Res 138:43-8,2016

Umazume T, Yamada T*, Morikawa M, Ishikawa S, Kojima T, Cho K, Masauzi N, Minakami H. Occult fetomaternal hemorrhage in women with pathological placenta with respect to permeability. J Obstet Gynecol Res. 42:632-9,2016

Saito T, Nagasaki K, Nyuzaki H, Wada M, Takagi M, Hasegawa T, Amano N, Murotsuki J, Sawai H, Yamada T, Sato S, Saitoh A, Nishimura G. Criteria for Radiological Diagnosis of Hypochondroplasia in Neonates. Pediatr Radiol. 46:513-8,2016

Nobuzane T, Yamada T, Miura K, Sawai H, Masuzaki H, Kudo Y. Survey of prenatal testing for genetic disorders in Japan: Recent report. J Obstet Gynaecol Res. 2016 Feb 18.

Zhai T, Furuta I, Akaishi R, Ishikawa S, Morikawa M, Yamada T, Koyama T, Minakami H. Alteration of podocyte phenotype in the urine of women with preeclampsia. Sci Rep. 6:24258,2016

Suzumori N, Ebara T, Yamada T, Samura O, Yotsumoto J, Nishiyama M,

Miura K, Sawai H, Murotsuki J, Kitagawa M, Kamei Y, Masuzaki H, Hirahara F, Saldivar JS, Dharajiya N, Sago H, Sekizawa A; Japan NIPT Consortium. Fetal cell-free DNA fraction in maternal plasma is affected by fetal trisomy. *J Hum Genet.* 2016 Mar 17.

Dong P, Xiong Y, Watari H, Hanley SJ, Konno Y, Ihira K, Yamada T, Kudo M, Yue J, Sakuragi N. MiR-137 and miR-34a directly target Snail and inhibit EMT, invasion and sphere-forming ability of ovarian cancer cells. *J Exp Clin Cancer Res.* 35:132,2016

Dong P, Ihira K, Xiong Y, Watari H, Hanley SJ, Yamada T, Hosaka M, Kudo M, Yue J, Sakuragi N. Reactivation of epigenetically silenced miR-124 reverses the epithelial-to-mesenchymal transition and inhibits invasion in endometrial cancer cells via the direct repression of IQGAP1 expression. *Oncotarget.* 7:20260-70,2016

Zhai T, Furuta I, Akaishi R, Kawabata K, Chiba K, Umazume T, Ishikawa S, Yamada T, Morikawa M, Minakami H. Feasibility of nephrinuria as a screening tool for the risk of pre-eclampsia: prospective observational study. *BMJ Open.* 6:e011229,2016

Nishiyama M, Sekizawa A, Ogawa K, Sawai H, Nakamura H, Samura O, Suzumori N, Nakayama S, Yamada T, Ogawa M, Katagiri Y, Murotsuki J, Okamoto Y, Namba A, Hamanoue H, Ogawa M, Miura K, Izumi S, Kamei Y, Sago H. Factors affecting parental decisions to terminate pregnancy in the presence of chromosome abnormalities: A Japanese multicenter study. *Prenat Diagn.* 2016 Oct 19. doi: 10.1002/pd.4947.

Hayasaka I, Cho K, Uzuki Y, Morioka K, Akimoto T, Ishikawa S, Takei K, Yamada T, Morikawa M, Yamada T, Ariga T, Minakami H. Frequency of malformed infants in a tertiary center in Hokkaido, Japan over a period of 10 years. *J Obstet Gynaecol Res.* 2016 Dec 17. doi: 10.1111/jog.13229. [Epub ahead of print]

Miyazaki O, Sawai H, Yamada T, Murotsuki J, Nishimura G. Follow-Up Study on Fetal CT Radiation Dose in

Japan: Validating the Decrease in Radiation Dose. *AJR Am J Roentgenol.* 2017 Apr;208(4):862-867. doi: 10.2214/AJR.16.17316.

Takahashi Y, Sawai H, Murotsuki J, Satoh S, Yamada T, Hayakawa H, Kouduma Y, Sase M, Watanabe A, Miyazaki O, Nishimura G. Parental serum alkaline phosphatase activity as an auxiliary tool for prenatal diagnosis of hypophosphatasia. *Prenat Diagn.* 2017 Mar 22. doi: 10.1002/pd.5040.

2. 学会発表

Sawai H et., al. Survey of long survival cases of thanatophoric dysplasias.(General Lecture) 20th International Conference on Prenatal Diagnosis and Therapy 2016.7 Berlin
Hiroshi Kitoh, Kenichi Mishima, Masaki Matsushita. Treatment strategies for short stature in achondroplasia. 13th International Congress of Human Genetics 2016.4.3-7 (Kyoto)

Hiroshi Kitoh, Kenichi Mishima, Masaki Matsushita. Hiroshi Sugiura, Sachi Hasegawa, Naoki Ishiguro. Genu varum in achondroplasia and hypochondroplasia Annual meeting of Pediatric Orthopedic Society of North America 2016.4.27-30 (Indianapolis)

Matsushita M, Kitoh H, Mishima K, Nishida Y, Ishiguro N, Ohno K. Clinically attainable concentration of meclozine promotes bone growth in transgenic mice with achondroplasia. Gordon Research Conference 2016.6.5-10 (Hong Kong)

Masaki Matsushita, Hiroshi Kitoh, Kenichi Mishima, Naoki Ishiguro, Kinji Ohno. Clinically attainable concentration of meclozine has a potent effect on promoting bone growth in achondroplasia. The annual scientific meeting of the endocrine society of Australia, the Society for Reproductive Biology and the Australia and New Zealand Bone and Mineral Society. 2016.8.21-24 (Gold Coast)

Kenichi Mishima, Hiroshi Kitoh, Masaki Matsushita, Hiroshi Sugiura, Sachi Hasegawa, Yoshihiro Nishida, Naoki Ishiguro. Early radiographic parameters predictive of surgery-required relapse in idiopathic clubfoot treated using the Ponseti method. 37th SICOT Orthopaedic World Congress. 2016.9.8-10 (Rome)

なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

Masaki Matsushita, Hiroshi Kitoh, Kenichi Mishima, Naoki Ishiguro, Kinji Ohno. Clinical feasibility of oral administration of meclozine for the treatment of short stature in achondroplasia. Annual meeting of the American Society for Bone and Mineral Research. 2016.9.16-19 (Atlanta)

Hiroshi Kitoh, Masaki Matsushita, Kenichi Mishima, Naoki Ishiguro. FGFR3-targetted therapy for short stature in achondroplasia. 60th Korean Orthopaedic Association 2016.10.19-22 (Incheon)

Hiroshi Kitoh, Kenichi Mishima, Masaki Matsushita, Naoki Ishiguro. Transplantation of culture-expanded bone marrow cells and platelet rich plasma in limb lengthening –Clinical trial and further improvement. 60th Korean Orthopaedic Association 2016.10.19-22 (Incheon)

Hiroshi Kitoh. Treatment strategies for short stature in achondroplasia. 第50回日本小児内分泌学会・第9回アジア太平洋小児内分泌学会 2016.11.16-20 (東京)

Matsushita M, Kitoh H, Mishima K, Sugiura H, Hasegawa S, Kitamura A, Ishiguro N, Ohno K. Clinically feasible dose of meclozine promotes bone growth in mouse model with achondroplasia. Annual meeting of Orthopaedic Research Society 2017.3.19-22 (San Diego)

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得

