

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） 分担研究報告書

指定難病に該当する胎児・新生児骨系統疾患の現状調査における遺

伝子診断の実施体制整備

研究分担者 山田 崇弘

本分担研究者は本研究において骨系統疾患の遺伝子診断に関する情報収集とその整備を行った。骨系統疾患は非常に数が多くその遺伝子診断の情報を整理すること自体が困難である。また、本邦では遺伝子診断を商業ベースで行なっている施設が非常に限られている上に対応可能な遺伝子も非常に少ない。そこで実際は研究ベースで実施している研究室のボランティアに依存している現実がある。しかし、ボランティアであるため人的経済的基盤は非常に脆弱であり、研究である以上その意義づけなども重要となる。そこで分担研究者は臨床情報画像情報を確認した上でコーディネートするために代表的な疾患（軟骨無形成症、2型コラーゲン異常症、短肋骨骨異形成症グループ、点状軟骨異形成症、骨形成不全症、低ホスファターゼ症など）についての検査体制を整えた。

A．研究目的

骨系統疾患の遺伝子診断実施体制の現状調査を行いその実施体制整備を行う

B．研究方法

骨系統疾患の分類を元にそれぞれの疾患に対する責任遺伝子が確立している疾患について商業ベース、研究ベースを問わず実施状況を各企業、研究室に問い合わせ協力が得られたラボの情報を収集し、データベースを作成する。情報収集には文献検索のほ

か、国際出生前診断学会（ISPD）やアメリカ人類遺伝学会（ASHG）、国際遺伝学会（ICHG）に出席し世界中の最新お情報を得る。

そして指定難病が疑われる疾患の照会に対してその情報を用いて適切なコンサルトが可能な体制を構築する。

（倫理面への配慮）

個人情報などと直接扱うわけではないため患者・クライアントに関する特別な配慮は必要ではないが、それぞれの研究室の情報

は照会者に直接伝えることはせず診断的妥当性, 研究的意義を評価したのちに照会者, 解析ラボの同意を得てコンサルト可能な情報を伝える.

C. 研究結果

研究ベースで 161 疾患, 国内商業ベースで 7 疾患, 国外商業ベースで 260 疾患の情報を収集し, データベースを構築した. 特に代表的な疾患である軟骨無形成症, 2 型コラーゲン異常症, 短肋骨骨異形成症グループ, 点状軟骨異形成症, 骨形成不全症, 低ホスファターゼ症については以下のように比較的安定して実施できる体制を構築した.

疾患: FGFR3 group (Achondroplasia, Hypochondroplasia, Thanatophoric Dysplasia 1/2, Crouzon-like craniosynostosis with acanthosis nigricans (Crouzonodermoskeletal syndrome)など)

遺伝子: FGFR3

3 研究室 (うち 1 研究室は検査部として安定して実施)

疾患: Type 2 collagen Group and similar disorders (SEDC, Achondrogenesis type 2, Hypochondrogenesis, PLSD Torrance type, Kniest 症候群, Stickler 症候群など)

遺伝子: COL2A1

3 研究室 (うち 1 研究室は商業ベースとして安定して実施)

疾患: Short-rib dysplasias (with or without polydactyly) Group (SRP 1-4, EVC, ATD など)

遺伝子: DYNC2H1, IFT80, EVC, EVC2 など

1 研究室

疾患: Chondrodysplasia punctata (CDP) Group

CDP, X-linked dominant, Conradi-Hünemann type (CDPX2)

遺伝子: EBP

1 研究室で商業ベースとして安定して実施

CDP, X-linked recessive, brachytelephalangi type (CDPX1)

遺伝子: ARSE

1 研究室

Rhizomelic CDP type 1

遺伝子: PEX7

1 研究室で商業ベースとして安定して実施

疾患: Osteogenesis Imperfecta and decreased bone density group

遺伝子: COL1A1, COL1A2

3 研究室 (うち 1 研究室は商業ベースとして安定して実施)

遺伝子: CRTAP, FKBP10, LEPRE1, PPIB, LRP5

1 研究室

遺伝子: IFITM5 (OI 5)

2 研究室

疾患: Defective mineralization group

Hypophosphatasia(perinatal lethal and infantile forms, adult form,)

遺伝子: ALPL(TNSALP)

3 研究室

疾患: Craniosynostosis syndromes

Pfeiffer syndrome (FGFR1-related)

遺伝子：FGFR1

1 研究室

Pfeiffer syndrome (FGFR12-related),
Apert syndrome, Craniosynostosis with
cutis gyrata (Beare-Stevenson), Crouzon
syndrome, Antley-Bixler syndrome
(ABS2)

遺伝子：FGFR2

3 研究室

Antley-Bixler syndrome (ABS1)

遺伝子：POR

2 研究室

Saethre-Chotzen syndrome

遺伝子：TWIST1

1 研究室

Baller-Gerold syndrome

遺伝子：RECQL4

1 研究室

D．考察

指定難病に該当するあるいは今後候補になってくる胎児・新生児骨系統疾患の診断において遺伝子診断は非常に重要である。骨系統疾患は非常に数が多くその遺伝子診断の情報を整理すること自体が困難である。また、本邦では遺伝子診断を商業ベースで行なっている施設が非常に限られている上に対応可能な遺伝子も非常に少ない。そこで実際は研究ベースで実施している研究室のボランティアに依存している現実がある。しかし、ボランティアであるため人的経済的基盤は非常に脆弱であり、研究である以上その意義づけなども重要となる。そこで国内国外の遺伝子解析に関わる情報収集を網羅的に行うことで遺伝子解析体制の現状を把握すること

が可能となった。それとともに今後安定して遺伝子診断が実施して行けるような体制を作っていくための基礎的基盤を構築することが可能となった。しかしながら、現状では上記のように研究ベースのラボのボランティアに頼っている現状は変わっていない。いまだ数少ないが保険点数として認められている遺伝子診断はその疾患や遺伝子の違いにかかわらず 3880 点であり、実施するだけで赤字になることを考慮すると多くの希少な疾患では到底商業ベースの検査は実現できない。保険点数の見直しやその実施環境を含めた対策が必要である。

E．結論

指定難病に該当するあるいは今後候補になってくる胎児・新生児骨系統疾患の遺伝子診断のために代表的な疾患についての情報を収集し検査体制データベースを構築した。

F．健康危険情報

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

なし

G．研究発表

1. 論文発表

1. 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
2. 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
3. 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
4. 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
5. 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. doi: 10.1111/jog.12948. [Epub ahead of print]
- 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
6. 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. doi: 10.1038/jhg.2016.25. [Epub ahead of print] PMID: 26984559
7. 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
8. 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

9. 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.

10. 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]

11. 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.

12. 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. 書籍

なし

3. 学会発表 主なもの 10 演題程度

1. The 66th annual meeting of the American Society of Human Genetics Oct.18th-22nd, 2016 (Vancouver, Canada) Yamada T, Sameshima K, Sawai H, Sekizawa A, Nakagomi S, Hayata K, Yamanouchi Y, Fujii Y, Miyake H, Yamada S, Fukushima Y, Konishi I. The establishment of a new leaflet for prenatal diagnosis as an approach to prenatal genetic counseling.
2. 福岡臨床遺伝研究会 山田崇弘 「出生前診断の北海道の現状と地域の先生方との連携について」平成 28 年 9 月 23 日 福岡 古賀文敏レディースクリニック
3. 第 23 回遺伝性疾患に関する出生前診断研究会 山田崇弘 「多様な非確定検査を提案する出生前染色体検査の遺伝カウンセリング」平成 28 年 9 月 24 日 長崎 長崎大学良順会館 2 階 ボードインホール
4. 第 9 回胎児骨系統疾患フォーラム 山田崇弘 「骨系統疾患の遺伝子診断の実施状況：代表的な疾患について」平成 28 年 12 月 3 日 仙台 仙台国際センター
5. 第 2 回日本産科婦人科遺伝診療学会 山田崇弘 教育シンポジウム 2 出生前診断の診療レベル向上を目指して平成 29 年 12 月 16 日～17 日 京都メルパルク京都
6. 第 8 回遺伝カウンセリングアドバンス

トセミナー 山田崇弘 「骨系統疾患の出生前診断」 平成 29 年 1 月 28 日
東京 慈恵会医科大学

7. 日医家族計画・母体保護法指導者講習会 山田崇弘 「改正母体保護法下の研修会のあり方 生命倫理」 平成 29 年 2 月 26 日 札幌 北海道医師会館
8. 「世界ダウン症の日」啓発キャンペーン, 山田崇弘 世界に一人だけの私～遺伝と多様性について考える～. 平成 29 年 2 月 26 日 札幌

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

なし

