

## 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昨年度に引き続き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。また、本年度は遺伝子診断だけではなく画像診断も含めたコーディネートと診断支援も合わせて行った。

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ために、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きた。しかし、研究室の人的経済的基盤は非常に脆弱である上、研究費を使用するにあたりその意義づけなども重要となる。そこで分担研究者は本研究当初より臨床情報画像情報を確認した上でコーディネートしてきたが、特に代表的な疾患（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重視して整えてきた。

本年度は骨系統疾患の国際分類に従い、従来のデータベースを整理したことに加えて、本年度大幅に増えた商業ベースで可能な遺伝子診断項目を収載し、利便性を高めた。また、本年度から遺伝子診断だけではない画像診断も含めたコーディネートと診断支援も実施を開始した。

#### A．研究目的

骨系統疾患の遺伝子診断リストのアップデートと実施体制の整備を継続すると同時に遺伝子診断だけではない画像診断も含めたコーディネートと診断支援体制も確立する

#### B．研究方法

平成29年度は前年度までに作成したこつ

系統疾患の遺伝学的検査についてのデータベースのアップデートをまず実施する。そのために、昨年度までに問い合わせた研究ベースのラボへ情報の再確認を行うと同時に本年度大幅に増えた商業ベース（有料の大学/病院ラボなどを含む）で実施可能な遺伝学的検査の情報を収集して合わせて情

報のアップデートを行う。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 ) に出席し世界中の最新情報を得る。

指定難病が疑われる疾患の照会に対してその遺伝学的検査に関する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。また、遺伝学的検査だけでなく画像診断も含めたコーディネートと診断支援体制も確立することも合わせて行う。

(倫理面への配慮)

個人情報などを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

2015 年の新分類をもとにデータベースを整理した。

42 疾患群についてデータベースを整理した。対象は 364 遺伝子、436 疾患とした。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、短肋骨骨異常形成症グループを含む骨異常を伴うシリオパチー、点状軟骨異常形成症、骨形成不全症、低ホスファターゼ症を含む Abnormal mineralization group、については以下のような体制を構築した。

疾患： FGFR3 group ( Achondroplasia, Hypochondroplasia, Thanatophoric Dysplasia 1/2, Crouzon-like craniosynostosis with acanthosis

nigricans (Crouzonodermoskeletal syndrome)など)

遺伝子：FGFR3

商業ベース：1施設

研究ベース：4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

商業ベース：1施設

研究ベース：1研究室

疾患：Cilliopathies with major skeletal involvement

Chondroectodermal dysplasia (Ellis-van Creveld)

遺伝子：EVC, EVC2

商業ベース：なし

研究ベース：1研究室

SRP type 1/3 (Saldino-Noonan/Verma-Naumoff)

遺伝子：DYNC2H1, IFT80

商業ベース：なし

研究ベース：なし

Asphyxiating thoracic dysplasia (ATD; Jeune)

遺伝子：DYNC2H1, IFT80, WDR34, TTC21B, WDR19, IFT172, IFT140

商業ベース：なし

研究ベース：なし

SRP type 2 (Majewski)

遺伝子：DYNC2H1

商業ベース：なし

|  |  |
|--|--|
| 研究ベース：なし   | 商業ベース：なし   |
| SRP type 4 (Beemer)  | 研究ベース：なし   |
| 遺伝子：不明   | Keutel Syndrome  |
| SRP type 5   | 遺伝子：MGP  |
| 遺伝子：WDR35  | 商業ベース：なし   |
| 商業ベース：なし   | 研究ベース：なし   |
| 研究ベース：なし   | Greenberg dysplasia  |
| Oral-Facial-Digital syndrome type 4 (Mohr-Majewski)        | 遺伝子：LBR  |
| 遺伝子：TCTN3  | 商業ベース：なし   |
| 商業ベース：なし   | 研究ベース：なし   |
| 研究ベース：なし   | Rhizomelic CDP type 1  |
| Cranioectodermal dysplasia (Levin-Sensenbrenner) type 1,2  | 遺伝子：PEX7   |
| 遺伝子：IFT122 ,WDR35 ,WDR19 ,IFT43                            | 商業ベース：1施設  |
| 商業ベース：なし   | 研究ベース：なし   |
| 研究ベース：なし   | 疾患：Osteogenesis Imperfecta and decreased bone density group  |
| Thoracolaryngopelvic dysplasia (Barnes)                    | 遺伝子：COL1A1, COL1A2   |
| 遺伝子：不明   | 商業ベース：1施設  |
| 疾患：Chondrodysplasia punctata (CDP) Group                   | 研究ベース：4施設  |
| CDP, X-linked dominant, Conradi-Hünemann type (CDPX2)      | 遺伝子：CRTAP , LEPRE1 , PPIB , SERPINH1 , BMP1 , FKBP10 , PLOD2 , SERPINF1 , SP7 , WNT1 , TMEM38B , CREBL1 , SEC24D |
| 遺伝子：EBP  | 商業ベース：なし   |
| 商業ベース：なし   | 研究ベース：2施設  |
| 研究ベース：なし   | 遺伝子：IFITM5 (OI 5)  |
| CDP, X-linked recessive, brachytelephalangic type (CDPX1)  | 商業ベース：なし   |
| 遺伝子：ARSE   | 研究ベース：2施設  |
| 商業ベース：1施設  | 遺伝子：PLS3, PLOD2, P4HB, XYLT2, B4GALT7, GORAB, PYCR1, ATP6V0A2  |
| 研究ベース：なし   | 商業ベース：なし   |
| CHILD (congenital hemidysplasia, ichthyosis, limb defects) | 研究ベース：2施設  |
| 遺伝子：NSDHL  | 遺伝子：LRP5   |
|  | 商業ベース：なし   |
|  | 研究ベース：1施設  |

|  |   |
|--|---|
| 疾患：Abnormal mineralization group   | 商業ベース：なし  |
| Hypophosphatasia(perinatal lethal and infantile forms, adult form, )     | 研究ベース：なし  |
| 遺伝子：ALPL(TNSALP)   | Neonatal hyperparathyroidism, severe form   |
| 商業ベース：2施設  | 遺伝子：CASR  |
| 研究ベース：1施設  | 商業ベース：なし  |
| Hypophosphatemic rickets, X-linked dominant                              | 研究ベース：1施設   |
| 遺伝子：PHEX   | Familial hypocalciuric hypercalcemia with transient neonatal hyperparathyroidism  |
| 商業ベース：なし   | 遺伝子：CASR  |
| 研究ベース：なし   | 商業ベース：なし  |
| Hypophosphatemic rickets, autosomal dominant                             | 研究ベース：1施設   |
| 遺伝子：FGF23  | Calcium pyrophosphate deposition disease (familial chondrocalcinosis) type 2  |
| 商業ベース：なし   | 遺伝子：ANKH  |
| 研究ベース：なし   | 商業ベース：なし  |
| Hypophosphatemic rickets, autosomal recessive, type 1(ARHR1)             | 研究ベース：なし  |
| 遺伝子：DMP1   | 疾患：Craniosynostosis syndromes   |
| 商業ベース：なし   | Pfeiffer syndrome (FGFR1-related)   |
| 研究ベース：なし   | 遺伝子：FGFR1   |
| Hypophosphatemic rickets, autosomal recessive, type 2(ARHR2)             | 商業ベース：なし  |
| 遺伝子：ENPP1  | 研究ベース：1施設   |
| 商業ベース：なし   | Pfeiffer syndrome (FGFR12-related), Apert syndrome, Craniosynostosis with cutis gyrate (Beare-Stevenson), Crouzon syndrome, Antley-Bixler syndrome (ABS2) |
| 研究ベース：なし   | 遺伝子：FGFR2   |
| Hypophosphatemic rickets with hypercalciuria, X-linked recessive         | 商業ベース：2施設   |
| 遺伝子：COCN5  | 研究ベース：2施設   |
| 商業ベース：なし   | Antley-Bixler syndrome (ABS1)   |
| 研究ベース：なし   | 遺伝子：POR   |
| Hypophosphatemic rickets with hypercalciuria, autosomal recessive (HHRH) | 商業ベース：なし  |
| 遺伝子：SLC34A2  |   |

研究ベース：3施設

Craniosynostosis Boston type

遺伝子：MSX2

商業ベース：なし

研究ベース：なし

Saethre-Chotzen syndrome

遺伝子：TWIST1

商業ベース：1施設

研究ベース：なし

Shprintzen-Goldberg syndrome

遺伝子：SKI

商業ベース：なし

研究ベース：なし

Baller-Gerold syndrome

遺伝子：RECQL4

商業ベース：なし

研究ベース：1施設

Carpenter 症候群

遺伝子：RAB23, MEGF8, TCF12, ERF

商業ベース：なし

研究ベース：なし

本年度は以下の遺伝子の解析が商業ベースで可能となった。

FGFR3, COL2A1, CHST14, FLNA, FLNB, TRPV4, COMP, FBN1, GDF5, ROR2, SOX9, ARSE, PEX7, COL1A1, COL1A2, CLCN7, RANKL(TNFSF11), LRP5, IKBKG(NEMO), CTSK, WTX, OPG, ALPL(TNSAFP), IDS, NAGLU, HGSNAT, GNS, GALNS, GLB1, ARSB, GUSB, AGA, GLB1, NEU1, SLC17A5, SUMF1, GNPTAB, GNPTG, EXT1, EXT2, PTPN11, ACVR1, NF1, FBN1, TGFBR1, TGFBR2, SMAD3, TGFB2, CIAS1, IL1RN, FGFR2, TWIST1, BMPER,

LMX1B, GDF5, ROR2, NOG

平成29年度の遺伝学的検査だけでなく画像診断も含めたコーディネートと診断支援の実績：合計 67件

|                              |   |
|------------------------------|---|
| COL1A1/2                     | 5 |
| Osteogenesis Imperfecta      | 5 |
| COL2A1                       | 7 |
| SEDC                         | 3 |
| Kniest dysplasia             | 2 |
| achondrogenesis type 2       | 1 |
| Spondyloperipheral dysplasia | 1 |
| FGFR3                        | 6 |
| Achondroplasia               | 3 |
| Hypochondroplasia            | 3 |
| FGFR2                        | 1 |
| Pfeiffer syndrome            | 1 |
| EBP,ARSE                     | 3 |
| Chondrodysplasia punctata    | 3 |
| RUNX2                        | 2 |
| Cleidocranial dysplasia      | 2 |
| PRKAR1A, PDE4D               | 1 |
| Acrodysostosis               | 1 |
| SOX9                         | 2 |
| Campomelic Dysplasia         | 1 |
| Ischiopatellar dysplasia     | 1 |
| ANKH                         | 1 |
| Craniometaphyseal dysplasia  | 1 |
| BMPER                        | 1 |
| Diaphanospondylodysostosis   | 1 |
| TNSALP                       | 1 |
| Hypophosphatasia             | 1 |
| COMP                         | 1 |
| pseudoachondroplasia         | 1 |
| SMAD4                        | 1 |
| Myhre syndrome               | 1 |

|                         |    |
|-------------------------|----|
| EXT1, EXT2              | 1  |
| Multiple exostoses      | 1  |
| FLNB                    | 1  |
| Larsen syndrome         | 1  |
| NFIX                    | 1  |
| Marshall-Smith syndrome | 1  |
| TRPV4                   | 1  |
| Metatropic dysplasia    | 1  |
| Muenke syndrome         | 1  |
| 3M syndrome             | 2  |
| Vit. K 欠乏               | 1  |
| ALL                     | 1  |
| 不明                      | 26 |

#### 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とともにその整備を行ってきた。これまで遺伝学的検査で保険点数として認められていた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ってしまい、多くの希少な疾患では商業ベースの検査は実現でき

なかった。しかし、本年度は保険点数の見直しが行われ、遺伝学的検査を商業ベースで実施可能な項目が非常に増えた。また、保険だけでなく自費診療としての遺伝学的検査も増える傾向にある。しかし、その一方で昨年まで研究ベースで可能であった項目が実施不能になったりという研究ベースの脆弱さを実感する場面もあった。全ての項目が安定的に商業ベースで可能となるのが理想であり、引き続き実施体制の充実を目指してゆくことが重要と考える。

本年度は昨年度の内容にとどまらず遺伝学的検査だけでなく画像診断も含めたコーディネートと診断支援体制も確立すべくコーディネートを積極的に行った。

#### 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構築した検査体制データベースをアップデートし、活用した。また、診断支援体制の確立を目指し実施した。

#### 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, Sekizawa A, Fujii Y, Hirose T, Samura O, Suzumori N, Miura K, Sawai H, Hirahara F, Sago H. Maternal age-specific risk for trisomy 21 based on the clinical

- performance of NIPT and empirically derived NIPT age-specific positive and negative predictive values in Japan. *J Hum Genet* in press
2. Suzumori N, Sekizawa A, Ebara T, Samura O, Sasaki A, Akaishi R, Wada S, Hamanoue H, Hirahara F, Izumi H, Sawai H, Nakamura H, Yamada T, Miura K, Masuzaki H, Yamashita T, Okai T, Kamei Y, Namba A, Murotsuki J, Tanemoto T, Fukushima A, Haino K, Tairaku S, Matsubara K, Maeda K, Kaji T, Ogawa M, Osada H, Nishizawa H, Okamoto Y, Kanagawa T, Kakigano A, Kitagawa M, Ogawa M, Izumi S, Katagiri Y, Takeshita N, Kasai Y, Naruse K, Neki R, Masuyama H, Hyodo M, Kawano Y, Ohba T, Ichizuka K, Nagamatsu T, Watanabe A, Shirato N, Yotsumoto J, Nishiyama M, Hirose T, Sago H. Fetal cell-free DNA fraction in maternal plasma for the prediction of hypertensive disorders of pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018 May;224:165-169. doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.03.048. Epub 2018 Mar 26.
  3. Samura O, Sekizawa A, Suzumori N, Sasaki A, Wada S, Hamanoue H, Hirahara F, Sawai H, Nakamura H, Yamada T, Miura K, Masuzaki H, Nakayama S, Okai T, Kamei Y, Namba A, Murotsuki J, Tanemoto T, Fukushima A, Haino K, Tairaku S, Matsubara K, Maeda K, Kaji T, Ogawa M, Osada H, Nishizawa H, Okamoto Y, Kanagawa T, Kakigano A, Kitagawa M, Ogawa M, Izumi S, Katagiri Y, Takeshita N, Kasai Y, Naruse K, Neki R, Masuyama H, Hyodo M, Kawano Y, Ohba T, Ichizuka K, Kido Y, Fukao T, Miharu N, Nagamatsu T, Watanabe A, Hamajima N, Hirose M, Sanui A, Shirato N, Yotsumoto J, Nishiyama M, Hirose T, Sago H. Current status of non-invasive prenatal testing in Japan. *J Obstet Gynaecol Res.* 2017 Aug;43(8):1245-1255. doi: 10.1111/jog.13373. Epub 2017 Jun 6.
  4. 小島 崇史, 赤石 理奈, 山田 崇弘 . 3分でわかる 周産期医療キーワード 2017(第 16 回) NIPT(解説) .ペリネイタルケア 2017;36 : 610-612
  5. 小島 崇史 , 赤石 理奈, 山田 崇弘 . 【出生前診断と遺伝カウンセリング】NIPT における遺伝カウンセリング(解説/特集) . 産婦人科の実際 2017;66:439-446.
  2. 書籍  
なし
  3. 学会発表 主なもの 10 演題程度
    1. The ISPD 21th International Conference . 9 - 12 July 2017(San Diego, CA, USA) YamadaT, Sekizawa A, Hirose T, Samura O, Suzumori N,

- Miura K, Sawai H, Hirahara F, Sago H and Japan NIPT consortium. Maternal age specific risk for trisomies based on clinical performance of NIPT and empirically derived NIPT age specific positive predictive value and negative predictive value in Japan.
2. 第 41 回日本遺伝カウンセリング学会 学術集会 山田崇弘 一般口演 NIPT から推定した本邦におけるトリソミー頻度と NIPT の経験的陽性的中率及び陰性的中率 平成 29 年 6 月 22 日～25 日 大阪 近畿大学
  3. 第 41 回日本遺伝カウンセリング学会 学術集会 山田崇弘 シンポジウム 「出生前診断の進歩と遺伝カウンセリングの役割」 平成 29 年 6 月 22 日～25 日 大阪 近畿大学
  4. 第 23 回家族性腫瘍学会 山田崇弘 要望講演 2 婦人科遺伝性腫瘍領域における新展開 「コンパニオン診断と germline mutation への対応」平成 29 年 8 月 4 日～5 日 札幌 ホテルさっぽろ芸文館
  5. 第 25 回日本胎盤学会 山田崇弘 ワークショップ 1「NIPT」「NIPT の可能性と問題点：トリソミー有病率と年齢別経験的陽性的中率の再評価」 平成 29 年 11 月 24 日～25 日 雲仙 ホテル東洋館
  6. 道南産婦人科医会の講演会 山田崇弘 「出生前診断の今～北海道大学の遺伝カウンセリング」 平成 29 年 6 月 9 日 函館 ホテルリソル函館
  7. Conference in Sequenom Inc., Sequenom Inc. USA. Yamada T. “ Maternal age specific risk for trisomies based on clinical performance of NIPT and empirically derived NIPT age specific positive predictive value and negative predictive value in Japan. ” July 12th, 2017. San Diego, CA, USA
  8. 課題解決型高度人材養成プログラム IT を活用した小児周産期の高度医療人養成講演 山田崇弘 「出生前遺伝学検査の過去と未来」 平成 29 年 9 月 27 日 東京 東京医科歯科大学
  9. 第 3 回日本産科婦人科遺伝診療学会 山田崇弘 . シンポジウム 1 婦人科腫瘍領域における Precision medicine 「がんクリニカルシーケンスにおける Secondary Findings としての生殖細胞系列変異の取り扱い」 平成 29 年 12 月 15 日～16 日 淡路市 淡路夢舞台国際会議場
  10. 第 70 回日本産科婦人科学会学術集会 山田崇弘 ポスター NIPT から推定した本邦におけるトリソミー頻度と NIPT の経験的陽性的中率及び陰性的中率 平成 30 年 5 月 10 日～13 日 仙台 仙台国際センター
- 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