

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） 総合研究報告書 分担研究報告

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 京都大学特定准教授

本分担研究者は本研究において一昨年度および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。さらに、遺伝子診断に加えて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、近年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、遺伝子診断に加えて画像診断も含めたコーディネートと診断支援も継続的に行ってきた。

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に加えて画像診断を含めたコーディネートと診断支援体制を確立する

B．研究方法
平成30年度はこれまでに作成した骨系統疾患の遺伝学的検査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、これまでに整備し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新たに開始された商業ベース（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 (Crouzodermoskeletal syndrome)など)

遺伝子：FGFR3

商業ベース：2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：2施設

研究ベース：1研究室

疾患：Ciliopathies 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

SRP type 4 (Beemer)

遺伝子：不明

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：2 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：1 施設
商業ベース：1 施設	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：1 施設
遺伝子：ARSE	研究ベース：なし
商業ベース：1 施設	遺伝子：PLS3, PLOD2, GORAB
研究ベース：なし	商業ベース：1 施設
CHILD (congenital hemidysplasia, ichthyosis, limb defects)	研究ベース：なし
遺伝子：NSDHL	遺伝子：P4HB, XYLT2, B4GALT7, PYCR1, ATP6V0A2
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
Keutel Syndrome	遺伝子：PLS3, PLOD2, P4HB, XYLT2, B4GALT7, GORAB, PYCR1, ATP6V0A2
	商業ベース：1 施設
	研究ベース：1 施設

遺伝子：LRP5	hypercalciuria, autosomal recessive (HHRH)
商業ベース：なし	遺伝子：SLC34A2
研究ベース：1施設	商業ベース：なし
疾患：Abnormal mineralization group	研究ベース：なし
Hypophosphatasia(perinatal lethal and infantile forms, adult form,)	Neonatal hyperparathyroidism, severe form
遺伝子：ALPL(TNSALP)	遺伝子：CASR
商業ベース：3施設	商業ベース：1施設
研究ベース：1施設	研究ベース：1施設
Hypophosphatemic rickets, X-linked dominant	Familial hypocalciuric hypercalcemia with transient neonatal hyperparathyroidism
遺伝子：PHEX	遺伝子：CASR
商業ベース：1施設	商業ベース：1施設
研究ベース：なし	研究ベース：1施設
Hypophosphatemic rickets, autosomal dominant	Calcium pyrophosphate deposition disease (familial chondrocalcinosis) type 2
遺伝子：FGF23	遺伝子：ANKH
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
Hypophosphatemic rickets, autosomal recessive, type 1 (ARHR1)	疾患：Craniosynostosis syndromes
遺伝子：DMP1	Pfeiffer syndrome (FGFR1-related)
商業ベース：1施設	遺伝子：FGFR1
研究ベース：なし	商業ベース：1施設
Hypophosphatemic rickets, autosomal recessive, type 2 (ARHR2)	研究ベース：1施設
遺伝子：ENPP1	Pfeiffer syndrome (FGFR12-related), Apert syndrome, Craniosynostosis with cutis gyrata (Beare-Stevenson), Crouzon syndrome, Antley-Bixler syndrome (ABS2)
商業ベース：1施設	遺伝子：FGFR2
研究ベース：なし	商業ベース：2施設
Hypophosphatemic rickets with hypercalciuria, X-linked recessive	研究ベース：2施設
遺伝子：CICN5	Antley-Bixler syndrome (ABS1)
商業ベース：なし	
研究ベース：なし	

遺伝子：POR	(SEDC)	2
商業ベース：1施設	Cleidocranial Dysplasia	1
研究ベース：3施設	SADDAN or 非典型 TD	1
Craniosynostosis Boston type	Spondyloperipheral Dysplasia or SED	
遺伝子：MSX2	Maroteaux	1
商業ベース：なし	Multiple epiphyseal dysplasia (MED)	
研究ベース：なし		1
Saethre-Chotzen syndrome	3M syndrome	1
遺伝子：TWIST1	Shintzes-Giedion syndrome	1
商業ベース：1施設	Osteopetrosis (s/o)	1
研究ベース：なし	Osteogenesis imperfecta (FKBP10-related or WNT-1 related)	1
Shprintzen-Goldberg syndrome	Multiple synostosis + type B	
遺伝子：SKI	brachydactyly	1
商業ベース：なし	Osteopetrosis	1
研究ベース：なし	Kenny-Caffey	1
Baller-Gerold syndrome	Saul-Wilson syndrome	1
遺伝子：RECQL4	Longitudinal limb deficiency	1
商業ベース：1施設	Achondrogenesis IB	1
研究ベース：1施設	Stickler syndrome	3
Carpenter 症候群	Genetic Perthes (likely due COL2A1 related)	1
遺伝子：RAB23, MEGF8, TCF12, ERF	Campomelic Dysplasia	1
商業ベース：なし	Pseudoachondroplasia	1
研究ベース：なし	Chondrodysplasia Punctata X2	1
平成 30 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 44 件	Axial Spondylometaphyseal Dysplasia	1
Achondroplasia	2	Calvarial doughnut lesions-osteoporosis syndrome
Muenke syndrome or Sathre-Chotzen syndrome	1	Acrodysostosis or Acromicric dysplasia
Diastrophic dysplasia	1	
Hypophosphatasia or Osteogenesis Imperfecta	1	Chondrodysplasia Punctata mild Sheffield type
Metaphyseal Chondrodysplasia, Schmid type	2	Distal arthrogyrosis with trismus, small mouth, micrognathia
Spondyloepiphyseal dysplasia Congenita	不明	8

D．考察

指定難病に該当するあるいは今後の候補である胎児・新生児骨系統疾患の診断において遺伝学的検査による診断は非常に重要である。しかし、骨系統疾患は非常に数が多くその遺伝子診断の情報の整理は非常に困難である。しかし、臨床検査としては平成30年12月から施行された改正医療法に基づいて適切に精度管理された衛生検査所あるいは医療機関の検査室において行われる遺伝学的検査が必要とされている。しかしながら、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に依存している現実がある（当然ながら臨床検査として精度管理されていないためあくまで臨床においては参考としての扱いになる）。しかし、現実的に他に選択肢は限られている上、研究室においては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る。さらには、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が一律に3880点であったが、平成30年度に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、その一方で研究ベースで可能であった項目の中止など研究ベースの脆弱さを実感する場面もあった。全ての項目が精度管理された臨床

検査として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。

本年度は昨年度に引き続き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タと診断支援体制も確立すべくコーディネータを積極的に行った。

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

なし

G．研究発表

1．論文発表

1. Shibata Y, Yabe I, Matsushima M, Hashimoto M, Yamada T, Sasaki H. Investigating the role of genetic counseling in neuromuscular disease considering life events. *J Hum Genet.* 2019 Mar 13. doi: 10.1038/s10038-019-0590-8.
2. Suzumori N, Sekizawa A, Takeda E, 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, Kamei Y, Nanba 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, Endo M, 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, Nishikawa N, Hamajima N, Shirato N, Yotsumoto J, Nishiyama M, Hirose T, Sago H. Classification of factors involved in nonreportable results of noninvasive prenatal testing (NIPT) and prediction of success rate of second NIPT. *Prenat Diagn.* 39:100-106,2019.
3. Kikui T, Mishima H, Imura H, Suzuki S, Matsuzawa Y, Nakamura T, Fukumoto S, Yoshimura Y, Watanabe S, Kinoshita A, Yamada T, Shindoh M, Sugita Y, Maeda H, Yawaka Y, Mikoya T, Natsume N, Yoshiura K. Patients with SATB2-associated syndrome exhibiting multiple odontomas. *American Journal of Medical Genetics Part A Am J Med Genet A.* 176:2614-2622,2018.
4. Umazume T, Yamada S, Yamada T, Ishikawa S, Furuta I, Iwano H, Murai D, Hayashi T, Okada K, Morikawa M, Tsutsui H, Minakami H. Association of peripartum troponin I levels with left ventricular relaxation in women with hypertensive disorders of pregnancy. *Open Heart.* 5:e000829,2018
5. Umazume T, Yamada T, Yamada S, Ishikawa S, Furuta I, Iwano H, Murai D, Hayashi T, Okada K, Morikawa M, Yamada T, Ono K, Tsutsui H, Minakami H. Morphofunctional cardiac changes in pregnant women: associations with biomarkers. *Open Heart.* 5:e000850,2018
6. 近藤知大, 山田崇弘. がんクリニカルシーケンスにおける遺伝カウンセリング. *産婦人科の実際* 68:207-213,2019
7. 山田崇弘. NIPTの対象として母体年齢による制限は必要か? *臨床婦人科産科* 73:237-242, 2019
8. 山田 崇弘 出生前診断の進歩と遺伝カウンセリングの役割 出生前遺伝学的検査の進歩 *日本遺伝カウンセリング学会誌* 39 巻:9-14,2018
9. 柴田有花, 山田崇弘, 小島崇史, 河口哲, 赤石理奈, 矢部一郎. 無侵襲的出生前遺伝学的検査 (NIPT) の導入により遺伝カウンセリングに来談するクライアントの特徴は変化した. *日本遺伝カウンセリング学会誌* 39:61-72,2018
10. 山田崇弘. 文献紹介: 低ホスファターゼ症の原因となる ALPL 遺伝子のレアバリエーションは卵巣および子宮疾患と強く関連する. *HPP Frontier* 2:38-329, 2019
2. 書籍
1. 山田崇弘. II Advanced 篇 第11 講義 出生前診断 138-146 (日本人類遺伝学会 編:コアカリ準拠 臨床遺伝学テキスト)

- ストノート . 診断と治療社 , 東京) 2018
2. 成瀬勝彦 , 山田崇弘 . (第 1 部) 妊娠中の
クリニカル・ギモン 妊娠管理のギモン
高年妊婦そんなにリスク? 25-30(長谷
川潤一編著: はせじゅん先生のおもしろ
セレクション 助産師が今更聞けない
臨床の疑問 ペリネイタルケア 2018 夏
季増刊 . メディカ出版 , 東京) 2018
 3. 学会発表 主なもの 10 演題程度
 1. 山田崇弘 「遺伝医療における倫理的
課題～ゲノム医療の時代を迎えて～」
第 265 回泌尿器科 Monthly Meeting 京
都 ハートンホテル 2018
 2. 山田崇弘 「骨系統疾患の診断と遺伝
カウンセリング～出生前から出生後ま
で～」 第 216 回熊本産期懇話会 熊
本 熊本県市医師会館 2018
 3. 山田崇弘 「遺伝してもしなくても～
がんは遺伝子の病気?」 癌診療の標準
化と先制医療実装に向けたエビデンス
構築に関する研究」班 市民公開講座
大阪 北野病院 2018
 4. 山田崇弘 「がん Clinical Sequence
における secondary findings としての
生殖細胞系列変異の取り扱い」 第 9
回 HBOC コンソーシアム教育セミナー
東京 TKP 品川カンファレンスセンタ
ー-ANNEX 2018
 5. 山田崇弘 「治療可能になった先天性
骨系統疾患の診断と遺伝カウンセリング」 第 63 回日本人類遺伝学会学術集
会 横浜 パシフィコ横浜 2018
 6. 山田崇弘 「がん Clinical Sequence
における secondary findings としての
生殖細胞系列変異の取り扱い」 第 8
回 HBOC コンソーシアム教育セミナー
東京 TKP 品川カンファレンスセンタ
ー-ANNEX 2018
 7. 山田崇弘 「日本における NIPT の年齢
適応見直しへ向けての課題: 高い経験
的陽性的中率についての知見」 シン
ポジウム 20 「5 年間の臨床研究から見
えてきた NIPT の現状と将来への提言」
第 63 回日本人類遺伝学会学術集会 横
浜 パシフィコ横浜 2018
 8. 山田崇弘 「がんゲノム医療における
二次的所見の取扱について」 特別企
画 人類遺伝学会・遺伝カウンセリング
学会・家族性腫瘍学会合同シンポジ
ウム 「ゲノム医療時代における遺伝
カウンセリング」 第 77 回日本癌学会
大阪 グランキューブ大阪 2018
 9. 山田崇弘 ミニシンポジウム 1 「遺伝性
乳癌の診療」 がん診療における遺伝
子関連検査～家族性腫瘍とがんゲノム
医療における Secondary Findings 第
26 回日本乳癌学会学術集会 京都 国
立京都国際会館 2018
 10. 山田崇弘 「産科一次施設において出
生前診断の相談を受ける際の問題点」
第 54 回日本産科新生児医学会学術集
会 東京 東京国際フォーラム 2018
 11. Yamada T, Sekizawa A, Kanai M, Saito
K, Samura O, Sawai H, Takada F, Urano
M, Nakagomi S, Yoshihashi H, Ito S,
Miyake H, Yamada S, Konishi I. The
extracted problems to manage the
demands of prenatal genetic testing
in the primary maternity clinics,
2018 International Joint Conference
on Genetics and Medicine (IJCGM 2018),

Seoul, Korea, 2018

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