

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

データベース機能の統合

研究分担者 小崎 里華
国立研究開発法人国立成育医療研究センター 生体防御系内科部遺伝子診療科 診療部長

研究要旨

稀少疾患についての情報源は医療者・患者家族のいずれにとっても限られているのが現状である。疾患については乳児期、幼児期、学童期、成人期と必要な医療的管理が年齢とともに変化してゆくという共通の特徴を有しており、年齢に応じた診療を適切に行うことが求められる。昨年度に引き続き、医師・患者家族に対して、診療の手引きの普及・啓発と、その問題点の抽出、年齢に応じた症状と合併症の把握、並びに策定した診療の手引きの改定と、成人独自の合併症を把握する目的で 51 の先天異常症候群について分担研究者と協力して情報収集を継続して行なった。

A. 研究目的

稀少疾患についての情報源は医療者・患者家族のいずれにとっても限られているのが現状である。一部の疾患については海外では医療者向け情報が存在するが、内外の医療制度の相違のために、海外の資料を国内にそのまま当てはめることは困難である。患者家族向けの情報については個人ウェブサイトやブログ等に散見されるものの、個別の事例や合併症に関するやや偏った記載が見られ、患者・家族が混乱している場合も少なくない。さらに新生児期に発症する疾患については乳児期、幼児期、学童期、成人期と必要な医療的管理が年齢とともに変化してゆくという共通の特徴を有しており、年齢に応じた診療の手引の作成が求められる。

本研究班では昨年度小児遺伝学会員に配布した「疾患特異的成長手帳」の普及・啓発活動を継続し、日常診療での活用を促す。また、問題点を抽出し、類型化する。また、非典型的な症状を呈する患者や成人の患者について情報収集を行い、合併症に関する情報を収集する。

B. 研究方法

2018 年 1 月に開催された日本小児遺伝学会において、大会長である長谷川奉延教授の了承を得て、参加した学会員全員に疾患の手引きを配布した。昨年度に引き続き、学会員である医師を中心に、実際の診療の場で使用した際の問題点を抽出してもらい、フィードバックを収集した。非典型的な症状を呈する症例については、昨年度同様に遺伝子解析を試みた。診断のついた症例については疾患ごとに表現型を抽出

し、類型化した。成人となった患者については他科の医師とも連携し、患者の情報収集を継続して行った。表現型を集積し、成人期特有の合併症について調査する。分担研究者間で連携し、診療ネットワークを構築して検討を重ねた。

(倫理面への配慮)

遺伝学的検査については、関連ガイドラインを遵守して行った

C. 研究結果

昨年度までに配布した疾患特異的成長手帳についてその存在が徐々に小児遺伝学会員に周知されてきたことがわかった。Web 公開についても (<https://raredis.nibiohn.go.jp/malformation/>) その存在を知る会員が徐々に増えてきた。学会場で手帳の配布が有効であったと考えられた。配布から 1 年経過したことから、少しずつではあるが、フィードバックが集積されつつある。次年度に集計し、修正に反映させる予定である。

成人患者における合併症については分担研究者及び他科の医師とも協力し、情報を集めることができた。疾患によっては小児期からの合併症のみならず成人期特有の合併症が問題となる可能性が示唆された。今後もさらに情報を収集し、診療の手引きを改定する必要があると示唆された。

D. 考察

疾患特異的成育手帳の有用性を再認識することができた。一方でこれまで気づかれにくか

った合併症や成人期特養の問題点などについても明らかとなった。継続した情報収集と基準の改定が必要であることが示唆された。

E. 結論

疾患特異的成育手帳の有用性について臨床遺伝専門医からのフォードバックを蓄積している。成人期における合併症についても情報を集めている。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) R. Kosaki, H. Ono, H. Terashima, and K. Kosaki, “Timothy syndrome-like condition with syndactyly but without prolongation of the QT interval,” *Am J Med Genet A*, vol. 176, no. 7, pp. 1657-1661, Jul, 2018.
- 2) T. Uehara, T. Takenouchi, R. Kosaki, K. Kurosawa, S. Mizuno, and K. Kosaki, “Redefining the phenotypic spectrum of de novo heterozygous CDK13 variants: Three patients without cardiac defects,” *Eur J Med Genet*, vol. 61, no. 5, pp. 243-247, May, 3) C. Kusano, N. Hori, K. Izawa, R. Kosaki, G. Nishimura, and T. Hasegawa, “Trismus-pseudocamptodactyly syndrome with bilateral hypoplastic mandibular condyles and shallow mandibular fossa: A case report,” *Oral Science International*, vol. 15, no. 2, pp. 90-92, Jul, 2018.
- 4) 占部良介, 早川格, 上田菜穂子, 武井剛, 鈴木智, 神岡哲治, 寺嶋宙, 久保田雅也, 小崎里華, and 加藤光広, “新生児期発症の難治性てんかん性脳症をきたした SCN2A 変異の男児例,” *てんかん研究*, vol. 36, no. 2, pp. 501, 2018.09, 2018.
- 5) 三浦真理子, 村本美香, 益田博司, 小崎里華, 伊藤裕司, 鏡雅代, and 和田友香, “Prader-Willi 症候群との鑑別が困難であった Temple 症候群の新生児例,” *小児科臨床*, vol. 71, no. 6, pp. 1121-1126, 2018.06, 2018.
- 6) 早川格, 寺嶋宙, 小崎里華, and 久保田雅也, “大頭と発達遅滞を呈し PTEN 遺伝子変異を認めた 2 例,” *脳と発達*, vol. 50, no. 5, pp. 372, 2018.09, 2018.

2. 学会発表

- 1) R. Kosaki, M. Kubota, T. Uehara, H. Suzuki, T. Takenouchi, K. Kosaki. Consecutive medical exome analysis at a tertiary center: Diagnostic and health-economic outcomes. *American Society of Human Genetics*, 2018 10.16
- 2) 和田友香, 生田泰久, 長澤純子, 甘利昭一郎, 丸山秀彦, 塚本桂子, 井上毅信, 小崎

里華, 松原圭子, 鏡雅代, 深見真紀, 諫山哲哉, 伊藤裕司: 新生児期・乳児期に筋緊張低下, 哺乳不良を認めた児に対するインプリンティング異常症の検索 第 121 回 日本小児科学会学術集会 2018 4.2

- 3) 鈴木寿人, 上原朋子, 武内俊樹, 小崎里華, 大橋博文, 緒方勤, 岡本伸彦, 倉橋浩樹, 黒澤健司, 齋藤伸治, 長谷川奉延, 小崎健次郎: 日本人稀少疾患患者文献データ由来の病的バリエーションデータベースの構築と展望 第 121 回 日本小児科学会学術集会 2018 4.21
- 4) 柏井洋文, 早坂格, 寺嶋宙, 小崎里華, 小崎健次郎, 渡辺博, 久保田雅也: 孤発性 CAPOS 症候群の一例 A sporadic case of CAPOS syndrome 第 60 回日本小児神経学会学術集会 2018.6.1
- 5) 小崎里華: Rubinstein-Taybi 症候群: 第 58 回 日本先天異常学会 2018.7.29
- 6) 小崎里華, 久保田雅也, 上原朋子, 鈴木寿人, 武内俊樹, 小崎健次郎: 三次小児医療センター臨床遺伝診療部門におけるメディカルエクソーム解析の臨床的有用性と医療経済の評価 第 62 回日本人類遺伝学会 201.10.12
- 7) 山崎成敏, 福原康之, 佐藤奈保子, 井上毅信, 蘇哲民, Seo, Joo-Hyun, 津島智子, 真嶋隆一, 吉田和恵, 小須賀基通, 石黒精, 窪田満, 小崎里華, 奥山虎之: 末梢血アレイ CGH 検査でコピー数異常を検出した Pallister-Killian 症候群の男児例 第 62 回日本人類遺伝学会 2018.10.12
- 8) 鈴木寿人, 上原朋子, 吉橋博史, 福島絢子, 須磨崎亮, 山口有, 武内俊樹, 小崎里華, 小崎健次郎: エクソームデータを元にした新しい CNV 検出アルゴリズムの評価; 325 人の未診断患者での検討 第 62 回日本人類遺伝学会 2018.10.12
- 9) 矢本香織, 才津浩智, 小崎里華, 芳賀信彦, 外木秀文, 永田絵子, 加藤芙弥子, 大高幸之助, 藤澤泰子, 西村玄, 池川志郎, 高田修治, 深見真紀, 緒方勤: 裂手・裂足症 95 家系における分子遺伝学的解析 第 62 回日本人類遺伝学会 2018.10.12
- 10) 阿部裕一, 小崎里華, 久保田雅也: A novel mutation in GRIN1 gene associated encephalopathy. 第 52 回日本てんかん学会 2018.10. 26
- 11) 占部良介, 早川格, 上田菜穂子, 武井剛, 鈴木智, 神岡哲治, 寺嶋宙, 久保田雅也, 小崎里華, 加藤光広: 新生児期発症の難

治性てんかん性脳症をきたした SCN2A 変異の男児例 第 52 回日本てんかん学会
2018.10. 27

- 12) 小崎里華、阿部裕一、久保田雅也、小崎健次郎： Bohring-Opitz 症候群の 3 症例 第 41 回日本小児遺伝学会学術集会
2019.1.11
- 13) 横川涼介、原田直樹、上原朋子、小崎健次郎、安藤亮、小崎里華、佐藤敦志、高橋伸浩、外木秀文： Axenfeld-Rieger 症候群 4 例のゲノム病変の細胞遺伝学的、分子遺伝学的検討 第 41 回日本小児遺伝学会学術集会 2019.1.11

G. 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