

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
総括研究報告書

染色体微細欠失重複症候群の包括的診療体制の構築

研究代表者 倉橋 浩樹
藤田医科大学・総合医科学研究所・分子遺伝学・教授

研究要旨

本研究では、マイクロアレイ染色体検査により診断される、多発奇形・発達遅滞を主症状とする染色体微細欠失重複症候群の包括的診療体制の構築を目的として、代表的な疾患群に関して、全国調査による国内患者の把握や、診療情報の収集と分析、診断基準、診療ガイドラインの策定を実施する。エマヌエル症候群（11/22 混合トリソミー）に関して、昨年度は地方の主要都市において小規模の患者会を開催し、医療情報の提供を行うとともに、成人期と小児期の患者をつなぐことができた。本年度は、オンラインの患者会を開催し、医療情報の提供を行うとともに、患者の家族の本研究への積極的な参加を促進し、個々の患者の臨床情報を得ることができた。また、その他の疾患に関しては、継続してマイクロアレイ染色体検査により診断を行った。マイクロアレイ染色体検査の保険収載に向けて、研究班の班員の経験を生かして、一般診療における診療ガイドラインを策定することができた。

研究分担者

大橋博文 埼玉県立小児医療センター・遺伝科・科長兼部長
黒澤健司 地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立こども医療センター・遺伝科・部長
山本俊至 東京女子医科大学・遺伝子医療センター・教授
涌井敬子 信州大学医学部・遺伝医学教室・講師

化するため、症状は複数の遺伝子の量的変化の効果の合算として現れ（隣接遺伝子症候群）、単一遺伝子病よりも重症となることが多い。従来は G 分染法による染色体検査によるスクリーニングや、特定の疾患に関しては FISH 法での診断が行われてきたが、近年、マイクロアレイ染色体検査が臨床応用され、検出感度が飛躍的に向上した。欧米では 2005 年頃から臨床応用され、多発奇形・発達遅滞の患者で G 分染法では 3%であった異常検出率が、マイクロアレイ染色体検査の導入により、15-20%の患者で責任変異を同定できるとされ、すでに欧米では多発奇形・発達遅滞の原因の精査としては従来の染色体検査にかわる第 1 選択の診断ツールとされている。日本でも、マイクロアレイ染色体検査が診断に必須な疾患が指定難病や小児慢性特定疾患に認定されはじめ、その臨床的有用性は高いという認識は拡大しているものの、一方で、高コストという問題があり、まだ保険収載されていない。

A. 研究目的

染色体の欠失や重複のような微細構造異常によるコピー数の変化（copy number variation: CNV）は、量的効果により遺伝子機能に直接影響するため、先天性疾患や知的障害の原因となることが多い。CNV のある染色体領域に依存して含まれる遺伝子の種類が異なるので、症状にはバリエーションがある。ただ、CNV に含まれる数多くの遺伝子量が同時に変

研究代表者を含む本研究班員はこれまで、厚生労働省難治性疾患克服研究事業の支援も受け、マイクロアレイ染色体検査で診断されるような多発奇形・発達遅滞の患者の診療をおこなう中で、個々の疾患の診断基準や重症度基準、診療ガイドライン作成を行ってきた。一部の代表的な疾患に関してはすでに先行研究班で臨床的実態調査がなされており、小児期の疾患の自然歴に関しては十分な情報が集まった。一方で、患者さんの多くは小児期の医療管理の充実化により疾患の予後が改善し長期生存が可能となっており、成人期治療へのトランジションが重要となってきたが、これら稀少疾患の成人期の臨床情報は皆無に等しい。直面している患者さんやご家族は移行期や成人期の疾患の臨床情報を必要としており、また、小児期の患者さんのご家族も安心材料としての長期的な情報を欲している。そこで、本研究では先行研究を継続する形で、3年間を通じて、現在すでに作成している患者レジストリーを利用して、長期生存例の直近の情報を入手し、疫学的調査を行うことを第一の目的とする。1年目には、代表的な5疾患（1p36欠失症候群、4p欠失症候群、5p欠失症候群、スミスマゲニス症候群、エマヌエル症候群）に関して、成人期患者の情報収集を行う。2年目は、収集した情報を分析して、当該疾患の症状の特徴を抽出し、その対処法や合併症の予防法をリスト化する。そして、3年目には、代表的な5疾患に関して、成人期移行も踏まえた新たな診療ガイドラインの作成を行う。そして、その他の染色体微細欠失・重複症候群に関しては、頻度の低い疾患群なので、引き続き患者サンプルの収集とマイクロアレイ染色体検査を行い、ある程度の情報が集積したら、マイクロアレイ染色体検査の保険診療に向けてその準備の一環として、一般の医療従事者に向けたマイクロアレイ染色体検査の診療ガイドランスの策定を行うことを目的とする。

B. 研究方法

代表的な5疾患に関しては、先行研究ですでに作成している患者レジストリーを利用して、患者情報を、とくに長期生存例の直近の情報を入手し、疫学的調査を行う。研究代表者倉橋浩樹がエマヌエル症候群（指定難病204）、大橋博文（以下、敬称略）が5p欠失症候群（指定難病109）、黒澤健司がスミスマゲニス症候群（指定難病202）、山本俊至が1p36欠失症候群（指定難病197）、涌井敬子が4p欠失症候群（指定難病198）を担当する。また、その他の染色体微細欠失・重複症候群に関しては、患者数の少ない稀少疾患であるので、さらに多くの診断未確定患者の発掘のために、日本全国の主な診療施設の小児科もしくは遺伝診療科に連絡を取り、染色体微細構造異常が疑われるような多発奇形・発達遅滞の患者の情報を得て、研究代表者を含む各研究分担者が個々の施設でマイクロアレイ染色体検査、必要に応じてFISH解析にて診断を確定させ、詳細な臨床情報との関連を検討する。また、マイクロアレイ染色体検査の保険診療に向けてその準備の一環として、一般の医療従事者に向けたマイクロアレイ染色体検査の診療ガイドランスの策定を行う。この策定には、日本小児遺伝学会（黒澤健司理事長、本研究の研究分担者）との連携のもとに行う。

（倫理面への配慮）

本研究は、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針を遵守して行った。解析試料の取得は書面でのインフォームドコンセントの上でおこない、研究対象者に対するプライバシーの保護など、人権擁護上の問題については十分に配慮したうえで行った。各関連施設から送付される試料は、試料提供機関において連結可能匿名化が行われ、研究代表者や研究分担者の所属機関には匿名化された試料と、予めチェックリストとして作成した臨床

データのみが送付されることとした。試料は研究代表者や研究分担者の所属機関にて保管し、研究期間終了後に同意書に基づき破棄を行う予定である。データは研究代表者や研究分担者の所属機関内の鍵のかかるキャビネットに研究期間内、保管する。報告又は発表に際しては、被験者のプライバシー保護に十分配慮する。偶発的所見を含めた、発生しうる諸問題には、各施設の遺伝カウンセリング部門が対応する。マイクロアレイ染色体検査や、アンケートによる疾患情報収集に関する研究は、すでに研究代表者や研究分担者の所属機関の倫理審査委員会の承認を得ている(「染色体コピー数異常症に関する研究」藤田医科大学・ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会、HG13-003。「日本における t(11;22)染色体転座保因者およびエマヌエル症候群患者の疫学調査」藤田医科大学・医学研究倫理審査委員会、HM15-157。)

C. 研究結果

(1) エマヌエル症候群について

エマヌエル症候群については、7年前に完了した先行研究で国内35名の患者登録を行った。20名にアンケート調査ができ、年長者は15歳以上が5名であった。その内訳は、15歳、20歳2名、27歳、31歳であった。身長は男性が-3SD以下、女性は-1.5SD以下、体重は男性、約-2.5SD以下、女性は約-0.5SD以下となり、成長障害がみられた。15歳以下に比べるとミキサー食等の無形食から有形食への変化はあるものの、完全な普通食の摂取は難しく、成長期の栄養不足が原因であると考えられた。歩行は、補助者、補助具を用いて可能であったが、トイレの自立は難しい。聴覚は中耳炎に起因する軽度から中等度の問題が残っていたが、概ね聞こえており、家族の言葉を理解しているようであった。有意語は難しいが、指によるサイン等を獲得し、家族とコミュニケーションをとっている。患者が描いた絵や粘土細工による個展を開いた

家族もある。エマヌエル症候群の患者は、様々な臨床症状を呈するが、成長とともに安定し、生命予後はよいと考えられた。また、重度の精神発達遅滞、運動発達遅滞を呈するが、個々にあったコミュニケーション法を獲得することで、患者、家族のQOLが向上すると考えられた。

先行研究の終了後、徐々に把握している患者は加齢し成人期に達する患者が増えている。また、追加で把握している患者の数も増加している。本研究においては、把握している成人患者に対するアンケート調査において成人期の情報を集めるために、成人例に焦点を当てた質問表作成に取り組んでいる。まずは、若年患者の家族が成人例の何を知りたいのかを事前に調査することとした。

藤田医科大学病院・臨床遺伝科(遺伝カウンセリング室)には、全国から新規に診断されたエマヌエル症候群の患者が来談される。その面談の中で、成人期の患者の家族に何を聞きたいのか、質問リストを作成してもらっている。昨年度は福岡(2018年4月21日)と仙台(2018年5月12日)で数組みの患者家族が集まる小規模な患者会を開催し、そこで成人期患者の情報や、小児期患者の家族が何を知らなければならないのかの情報を収集した。また、今後もこのような小規模の集まりができるよう、患者の居住地がわかるような「友だちマップ」というシステムを作成し、研究代表者が運営するエマヌエル症候群の患者と家族の支援サイトの上で運用している(資料1)。現時点で13名が登録している(宮城5、大阪2、群馬、神奈川、岡山、山口、高知、熊本が各1名)、患者の家族も、近隣で同じ疾患の家族がお互いの存在を認識できるようにするためのポスターを作成し、医療機関に配布した。

地域ごとの患者会はそれなりに家族同士をつなぐ役割を果たしたが、情報収集には患者数を増やす必要がある。しかし、移動が困難な患者さん同士が地域を越えてコミュニケー

ションを取るのは困難を伴う。そこで、2年目は、オンライン会議システム Zoom を用いてオンライン患者会を企画した(資料2)。まずは、定例の班会議を Zoom システムを用いて開催しセットアップを行った。そして、t(11;22)転座にちなんで、11月22日をエマヌエル症候群の日とし、2019年11月22日に第1回のオンライン患者会を開催した。首都圏、関西、四国、九州の患者さんとそのご家族が参加し、移動が困難である患者さん同士をつなぐことができた。毎年11月22日をエマヌエル症候群の日とし、その日にオンライン患者会を開催することとした。このオンライン患者会で、本事業に関してもご家族にアナウンスし、情報収集が可能となった。得られた患者情報を分析中である。

(2) その他の疾患について

マイクロアレイ染色体検査はこれらの疾患の診断に必須であり、保険診療化を目指すため、多くの診断経験を踏まえて、日本小児遺伝学会の有志、日本人類遺伝学会・臨床細胞遺伝学認定士制度委員会のメンバーなどが中心となり、マイクロアレイ染色体検査の診療ガイドランスの策定を行った(資料3)。日本小児遺伝学会、日本先天異常学会、日本人類遺伝学会、そして、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「先天異常症候群領域の指定難病等のQOLの向上を目指す包括的研究」研究班、「染色体微細欠失重複症候群の包括的診療体制の構築」研究班の名の下に発出した。

D. 考察

染色体微細欠失重複症候群のような稀少難病は小児期に診断されるため、診断時に症例報告がなされ、小児期の臨床情報は容易に入手可能であるが、予後の改善により長期生存例が増え、シームレスな移行期・成人期治療へのトランジションが重要となってきた。本研究では、代表的疾患の成人期情報を

収集し、診療ガイドラインに反映させる形で公開することを目指している。

代表的疾患の解析から進めているが、患者会のようなフェイストゥーフェイスの機会が、患者の家族は先輩方から直接に情報を聞くことができるし、じかに成人期の患者と接触することでイメージが湧きやすい。また、底に参加した医療従事者も効率的に情報収集ができる。エマヌエル症候群の場合、長時間の移動が難しい患者が多いため、大都市で行われるような大規模な患者会では参加しにくいという問題がある。そこで、小規模ながらも各地方の主要都市で患者会を開催することができれば、短時間の移動で目的地に着くことができ、いろいろな年齢層の患者の家族が患者の家族が集まる場ができ、そこで種々の情報を得ることができる。さらにはその小規模の患者会同士を繋ぐ目的で、オンライン患者会を試みた。本年度は第1回ということもあり、参加者はほとんどが個人参加であったが、自宅でパーソナルコンピューターやスマートフォンを利用して参加し、特にトラブル無く、また大変満足して頂いた。またわたしたちも研究の概要のアナウンスと情報収集を行うことができた。来年度は、地域の患者会で集まって頂き、拠点同士を繋ぐことができると考えている。

最後に、本研究のもう一つのゴールである、染色体微細欠失重複症候群の遺伝学的診断として必須のマイクロアレイ染色体検査の一般診療への普及がある。マイクロアレイ染色体検査のような網羅的解析法の保険診療化は種々の問題点があるが、機器承認などようやくその可能性が見えてきたため、診療において実施するマイクロアレイ染色体検査ガイドランス」として一般診療でのガイドラインを策定した。これらが今後のマイクロアレイ染色体検査の保険適応への後押しになれば良いと考えている。

E. 結論

本研究では、多発奇形・発達遅滞を主症状とする染色体微細欠失重複症候群の成人期移行を見据えた診療ガイドラインの確立を目的として、国内の多施設共同研究により、代表的な5疾患に関して、とくにエマヌエル症候群について全国調査による国内成人患者の実態調査を開始した。地域ごとの小規模患者会とそれらを繋ぐオンラインシステムが充実すれば、医療サイドの対応に先行して、患者の家族が自ら対応して行ける体制が整うことが期待され、平行して進めてゆく。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Sato T, Sugiura-Ogasawara M, Ozawa F, Yamamoto T, Kato T, [Kurahashi H](#), Kuroda T, Aoyama N, Kato K, Kobayashi R, Fukuda A, Utsunomiya T, Kuwahara A, Saito H, Takeshita T, Irahara M. Preimplantation genetic testing for aneuploidy: a comparison of live birth rates in patients with recurrent pregnancy loss due to embryonic aneuploidy or recurrent implantation failure. **Hum Reprod.** 2019; 34(12): 2340-2348.
- (2) Terasawa S, Kato A, Nishizawa H, Kato T, Yoshizawa H, Noda Y, Miyazaki J, Ito M, Sekiya T, Fujii T, [Kurahashi H](#). Multiplex PCR in noninvasive prenatal diagnosis for FGFR3-related disorders. **Congenit Anom (Kyoto)**. 2019; 59(1): 4-10.
- (3) Noda Y, Kato T, Kato A, Nishizawa H, Miyazaki J, Ito M, Terasawa S, Sekiya T, Fujii T, [Kurahashi H](#). Potentially effective method for fetal gender determination by non-invasive prenatal testing for X-linked disease. **Congenit Anom (Kyoto)**. 2019; 59(3): 88-92.
- (4) Yokoi K, Nakajima Y, Ohye T, Inagaki H,

Wada Y, Fukuda T, Sugie H, Yuasa I, Ito T, [Kurahashi H](#). Disruption of the responsible gene in a phosphoglucomutase 1 deficiency patient by homozygous chromosomal inversion. **JIMD Rep.** 2019; 43: 85-90.

(5) Tahara S, Tahara T, Horiguchi N, Kato T, Shinkai Y, Yamashita H, Yamada H, Kawamura T, Terada T, Okubo M, Nagasaka M, Nakagawa Y, Shibata T, Yamada S, Urano M, Tsukamoto T, [Kurahashi H](#), Kuroda M, Ohmiya N. DNA methylation accumulation in gastric mucosa adjacent to cancer after Helicobacter pylori eradication. **Int J Cancer.** 2019; 144(1): 80-88.

(6) Kawai M, Tsutsumi M, Suzuki F, Sameshima K, Dowa Y, Kyoya T, Inagaki H, [Kurahashi H](#). Two siblings with 11qter deletion syndrome that had been rescued in their mother by uniparental disomy. **Eur J Med Genet.** 2019; 62(3): 224-228.

(7) Hayano S, Okuno Y, Tsutsumi M, Inagaki H, Fukasawa Y, [Kurahashi H](#), Kojima S, Takahashi Y, Kato T. Frequent intragenic microdeletions of elastin in familial supraaortic stenosis. **Int J Cardiol.** 2019; 274: 290-295.

(8) Tsuchiya H, Akiyama T, Kuhara T, Nakajima Y, Ohse M, [Kurahashi H](#), Kato T, Maeda Y, Yoshinaga H, Kobayashi K. A case of dihydropyrimidinase deficiency incidentally detected by urine metabolome analysis. **Brain Dev.** 2019; 41(3): 280-284.

(9) Ishihara N, Inagaki H, Miyake M, Kawamura Y, Yoshikawa T, [Kurahashi H](#). A case of early onset life-threatening epilepsy associated with a novel ATP1A3 gene variant. **Brain Dev.** 2019; 41(3): 285-291.

(10) Boda H, Miyata M, Inagaki H, Shinkai Y, Kato T, Yoshikawa T, [Kurahashi H](#). FOXA2 gene mutation in a patient with congenital complex pituitary hormone deficiency. **Eur J Med Genet.** 2019; 62(11): 103570.

- (11) Hitachi K, Nakatani M, Takasaki A, Ouchi Y, Uezumi A, Ageta H, Inagaki H, Kurahashi H, Tsuchida K. Myogenin promoter-associated lncRNA Myoparr is essential for myogenic differentiation. **EMBO Rep.** 2019; 20(3): e47468.
- (12) Inagaki H, Ota S, Nishizawa H, Miyamura H, Nakahira K, Suzuki M, Nishiyama S, Kato T, Yanagihara I, Kurahashi H. Obstetric complication-associated ANXA5 promoter polymorphisms may affect gene expression via DNA secondary structures. **J Hum Genet.** 2019; 64(5): 459-466.
- (13) Tahara T, Tahara S, Horiguchi N, Kato T, Shinkai Y, Okubo M, Terada T, Yoshida D, Funasaka K, Nagasaka M, Nakagawa Y, Kurahashi H, Shibata T, Tsukamoto T, Ohmiya N. Prostate stem cell antigen gene polymorphism is associated with H. pylori-related promoter DNA methylation in nonneoplastic gastric epithelium. **Cancer Prev Res (Phila).** 2019; 12(9): 579-584.
- (14) Hitachi K, Inagaki H, Kurahashi H, Okada H, Tsuchida K, Honda M. Deficiency of Vgll2 gene alters the gene expression profiling of skeletal muscle subjected to mechanical overload. **Front Sports Act Living** 2019; 1; 41.
- (15) Yokoi K, Nakajima Y, Shinkai Y, Sano Y, Imamura M, Akiyama T, Yoshikawa T, Ito T, Kurahashi H. Clinical and genetic aspects of mild hypophosphatasia in Japanese patients. **Mol Genet Metab Rep.** 2019; 21: 100515.
- (16) Toshimitsu M, Nagaoka S, Kobori S, Ogawa M, Suzuki F, Kato T, Miyai S, Kawamura R, Inagaki H, Kurahashi H, Murotsuki J. Exome-First Approach in Fetal Akinesia Reveals Chromosome 1p36 Deletion Syndrome. **Case Rep Obstet Gynecol.** 2019; 2019: 6753184.
- (17) Tsutsumi M, Hattori H, Akita N, Maeda N, Kubota T, Horibe K, Fujita N, Kawai M, Shinkai Y, Kato M, Kato T, Kawamura R, Suzuki F, Kurahashi H. A female patient with retinoblastoma and severe intellectual disability carrying an X;13 balanced translocation without rearrangement in the RB1 gene: a case report. **BMC Med Genomics.** 2019; 12(1): 182.
- (18) Miura H, Ohye T, Kozawa K, Hattori F, Kawamura Y, Ihira M, Kurahashi H, Yoshikawa T. Coinfection with human herpesvirus (HHV)-6B in immunocompetent, healthy individuals with chromosomally integrated HHV-6A. **J Pediatric Infect Dis Soc.** 2020; p1aa009.
- (19) Kato M, Yagami A, Tsukamoto T, Shinkai Y, Kato T, Kurahashi H. Novel mutation in the KITLG gene in familial progressive hyperpigmentation with or without hypopigmentation. **J Dermatol.** 2020, in press.
- (20) Kato T, Kawai M, Miyai S, Suzuki F, Tsutsumi M, Mizuno S, Ikeda T, Kurahashi H. Analysis of the origin of double mosaic aneuploidy in two cases. **Cytogenet Genome Res.** 202; in press..
- (21) Kawamura R, Kato T, Miyai S, Suzuki F, Naru Y, Kato M, Tanaka K, Nagasaka M, Tsutsumi M, Inagaki H, Ioroi T, Yoshida M, Nao T, Conlin LK, Iijima K, Kurahashi H, Taniguchi-Ikeda M. A case of a parthenogenetic 46,XX/46,XY chimera presenting ambiguous genitalia. **J Hum Genet.** 202; in press.
- (22) Ikeda M, Taniguchi-Ikeda M, Kato T, Shinkai Y, Hagiwara H, Sasaki N, Masaki T, Matsumura K, Sonoo M, Kurahashi H, Saito F. Unexpected mutations by CRISPR/Cas9 CTG repeat excision in myotonic dystrophy and use of CRISPR interference as an alternative approach. **Mol Ther.** 2020: in press.
- (23) Kato T, Inagaki H, Miyai S, Suzuki F, Naru Y, Shinkai Y, Kato A, Kanyama K, Mizuno S, Muramatsu Y, Yamamoto T, Shinya M, Tazaki Y, Hiwatashi S, Ikeda T, Ozaki M, Kurahashi H. The involvement of U-type dicentric chromosomes in

the formation of terminal deletions with or without adjacent inverted duplications. **Hum Genet.** 2020: in press.

- (24) 宮井俊輔、鈴木史彦、加藤武馬、西澤春紀、倉橋浩樹、胎児異常に対する遺伝学的アプローチ、*遺伝子医学* 28 号, 9(2), 38-43, 2019.
- (25) 大江瑞恵、倉橋浩樹、エマヌエル症候群、*日本医師会雑誌特別号、指定難病ペディア* 2019.
- (26) 倉橋浩樹、小児腎疾患と精密医療、*日本小児体液研究会誌* 11, 3-6, 2019.
- (27) 河合美紀、倉橋浩樹、染色体異常解析の最前線と遺伝カウンセリング、*遺伝子医学* 30 号, 9(4), 103-108, 2019.
- (28) 倉橋浩樹、胚生検によるゲノム解析、*Hormone Frontier in Gynecology* 26(2), 97-102, 2019.
- (29) 河村理恵、倉橋浩樹、染色体異常の発生機序、*遺伝子医学 MOOK 別冊 最新小児・周産期遺伝医学研究と遺伝カウンセリング*, 120-125, 2019.
- (30) 森山育実、倉橋浩樹、着床前診断の展開、*小児内科* 52(8), 2020.

2. 学会発表

- (1) Yokoi K, Nakajima Y, Inagaki H, Tsutsumi M, Ito T, Kurahashi H. Exonic duplication of the OTC gene by a complex rearrangement that likely occurred via a replication-based mechanism: a case report. 69th annual meeting of American Society of Human Genetics. Huston, TX, USA, October 16-19, 2019.
- (2) Ishihara N, Inagaki H, Kurahashi H. Phenotype variabilities of the patients with GABRB1 variants. 69th annual meeting of American Society of Human Genetics. Huston, TX, USA, October 16-19, 2019.
- (3) Furukawa G, Ishihara N, Kato M, Kato T, Kurahashi H. A case of tuberous sclerosis complex with pathological mutations in intron of TSC2 gene. 69th annual meeting of American Society of Human Genetics. Huston, TX, USA, October 16-19, 2019.
- (4) Kawamura R, Kurahashi H, Takano K, Fukushima Y, Wakui K. X inactivation analysis by RNA/DNA-FISH for females with chromosome Xp21 deletion. 69th annual meeting of American Society of Human Genetics. Huston, TX, USA, October 16-19, 2019.
- (5) 倉橋浩樹. Shwachman-Diamond 症候群の遺伝子診断と遺伝カウンセリング、第 40 回日本小児科学会、金沢、Apr 19, 2019.
- (6) 倉橋浩樹. ぼくのゲノム、わたしの未来、第 6 回メディカルサイエンスカフェ、豊明、Apr 20, 2019.
- (7) 倉橋浩樹. アクシオナブルの時代の遺伝カウンセリング、第 4 回遺伝カウンセリングコース、東京、May 11, 2019.
- (8) 倉橋浩樹. PGT-A の技術的進歩と限界。第 37 回日本受精着床学会、東京、Aug 1, 2019.
- (9) 倉橋浩樹. 模擬エキスパートパネル (難病の網羅的遺伝学的検査編)、第 29 回遺伝医学セミナー、千葉、Sep 6-8, 2019.
- (10) 倉橋浩樹. 網羅的手法による着床前診断の現状と問題点。第 10 回 三重県生殖・内分泌研究会、津、Sep 19, 2019.
- (11) 倉橋浩樹. ぼくのゲノム、わたしの未来、第 1 回愛知がんセンターメディカルサイエンスカフェ、名古屋、Sep 29, 2019.
- (12) 倉橋浩樹. 2 段階エキスパートパネルによる希少未診断疾患に対する診断プログラムの開発に関する研究. IRUD 第 3 回班会議、東京、Dec 19, 2019.
- (13) 倉橋浩樹. 着床前診断の技術的進歩と限界。第 5 回日本産科婦人科遺伝診療学会学術講演会、東京、Dec 21, 2019.
- (14) 倉橋浩樹. 網羅的手法による着床前診断の技術的進歩と問題点. YOKOHAMA 遺伝カンファレンス 2020、横浜、Jan 13, 2020.
- (15) 倉橋浩樹、染色体異常の発生機序。第 12

- 回遺伝カウンセリングアドバンスセミナー、大阪、Jan 25, 2020.
- (16) 倉橋浩樹. 細胞遺伝学の基礎. 第 11 回 遺伝医学セミナー入門コース、吹田、Jan 26, 2020.
- (17) 倉橋浩樹. アクシオナブルの時代の遺伝カウンセリング. 地域連携を考える会 2020 in Aichi、名古屋、Feb 1, 2020.
- (18) 倉橋浩樹. NGS 染色体検査の解釈入門. 第 3 回 JAPCO 会議、東京、Feb 2, 2020.
- (19) 倉橋浩樹. 網羅的手法による着床前診断の現状と課題. 第 5 回とちぎ生殖医療研究会、宇都宮、Feb 13, 2020.
- (20) 倉橋浩樹. 網羅的手法による着床前診断入門. 第 17 回東海小児遺伝カンファランス、名古屋、Feb 15, 2020.
- (21) 倉橋浩樹. 網羅的遺伝子解析技術と出生前ゲノム医療. 徳島大学産科婦人科学講演会、徳島、Feb 19, 2020.
- (22) 倉橋浩樹. 網羅的手法による着床前診断の現状と課題. 第 23 回泉州小児科懇話会、堺、Mar 14, 2020.
- (23) 川井有里、小島有紗、藤野正之、帽田仁子、宮田昌史、吉川哲史、倉橋浩樹、FOXA2 遺伝子異常を伴う消化管奇形を合併した複合型下垂体機能低下症の 1 女児例、第 40 回日本小児科学会、金沢、Apr 19, 2019.
- (24) Kato T, Inagaki H, Shinkai Y, Kato A, Kawamura R, Tsutsumi M, Taniguchi-Ikeda M, Mizuno S, Makita Y, Saito N, Ochi N, Yamaguchi M, Murotsuki J, Kurahashi H. Breakage-fusion-bridge cycle による胎児胎盤のモザイク染色体構造異常、日本人類遺伝学会第 64 回大会、長崎、Nov 6-9, 2019.
- (25) Taniguchi-Ikeda M, Tsutsumi M, Uchino S, Morioka I, Kawai M, Kato T, Enkhjargal S, Inagaki H, Iijima K, Mimaki M, Kurahashi H. Severe mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy caused by DNA ligase enzyme deficiency. 日本人類遺伝学会第 64 回大会、長崎、Nov 6-9, 2019.
- (26) 中島葉子、横井克幸、佐野祥美、新海保子、今村基尊、秋山倫之、吉川哲史、伊藤哲哉、倉橋浩樹. 軽症型低フォスファターゼ症における臨床的・遺伝学的検討. 日本人類遺伝学会第 64 回大会、長崎、Nov 6-9, 2019.
- (27) 河村理恵、稲垣秀人、山田緑、鈴木史彦、成悠希、倉橋浩樹. dic(Y;22)と 45,X の核型をもつターナー症候群の一例. 日本人類遺伝学会第 64 回大会、長崎、Nov 6-9, 2019.
- (28) 尾崎守、池田敏郎、遠藤俊明、浦大樹、剛澄仁、岩田由美子、高瀬悦子、倉橋浩樹、新井田要、相互転座保因者パキテン図作成アプリ開発中に派生した Daniel の三角形作成アプリについて、日本人類遺伝学会第 64 回大会、長崎、Nov 6-9, 2019.
- (29) 堤真紀子、三浦浩樹、工藤寿子、田中真己人、加藤あす香、稲垣秀人、倉橋浩樹. 卵巣未分化胚細胞腫の後に侵襲的全身性肥満細胞症を発症した 1 症例. 日本人類遺伝学会第 64 回大会、長崎、Nov 6-9, 2019.
- (30) 服部幸雄、吉岡陽子、井上大地、池田桂子、小野史子、稲嶺真紀子、鎌田美佳、石田千晴、前山哲朗、水野理恵、羽柴良樹、浅田義正、加藤武馬、倉橋浩樹. X 連鎖性ミオチューブラーミオパチー (XLMTM: X-linked Myotubular Myopathy) に対し着床前診断を実施した本邦初の 1 例. 日本人類遺伝学会第 64 回大会、長崎、Nov 6-9, 2019.
- (31) 横井克幸、中島葉子、加藤武馬、伊藤哲哉、倉橋浩樹. 血液細胞において X 染色体の極端な不活化の偏りを認めた OTC 欠損症の姉妹例. 日本人類遺伝学会第 64 回大会、長崎、Nov 6-9, 2019.
- (32) 太崎友紀子、林久雄、折田有史、倉橋浩樹、池田敏郎. 家族歴のないジストロフィン異常症保因妊婦に施行した出生前診断の一例. 日本人類遺伝学会第 64 回大会、長崎、Nov 6-9, 2019.
- (33) 石原尚子、宮崎純、宮田昌史、秋山倫之、

倉橋浩樹. ALDH7A1 異常症の同胞を持つ超早産児への遺伝カウンセリング. 日本人類遺伝学会第 64 回大会、長崎、Nov 6-9, 2019.

(34) 岸野洋祐、倉橋 浩樹、佐藤芳、大江瑞恵. 大学生を対象とした不確実な結果である VUS が与える心理社会的な影響への調査. 日本人類遺伝学会第 64 回大会、長崎、Nov 6-9, 2019.

(35) 大貫雄司、佐藤芳、倉橋浩樹、大江瑞恵. 生殖補助医療の分野における「遺伝」に対する関心の調査. 日本人類遺伝学会第 64 回大会、長崎、Nov 6-9, 2019.

(36) 遠藤俊明、馬場剛、鷹巣祐子、木谷保、尾崎守、加藤武馬、倉橋浩樹、齋藤豪、男性均衡型相互転座保因者の体外受精胚の第一減数分裂で最も頻度の高い不均衡分離様式の予測は可能か？第 43 回遺伝カウンセリング学会、札幌、Aug 2-4, 2019.

(37) 尾崎守、池田敏郎、遠藤俊明、倉橋浩樹、浦大樹、硯澄仁、高瀬悦子、新井田要、相互転座保因者の四価染色体パキテン図描画アプリケーション作成の試み、第 43 回遺伝カウンセリング学会、札幌、Aug 2-4, 2019.

(38) 河合美紀、寺澤すみれ、西澤春紀、倉橋浩樹、色素失調症であり過去 2 度の流産歴のある妊婦の出生前診断の検討、第 43 回遺伝カウンセリング学会、札幌、Aug 2-4, 2019.

(39) 河村理恵、森山育実、加藤麻希、河合美紀、宮井俊輔、倉橋浩樹、着床前診断を希望して来談されたクライアントの想いと遺伝カウンセリング、第 43 回遺伝カウンセリング学会、札幌、Aug 2-4, 2019.

(40) 折田有史、池田敏郎、太崎友紀子、加藤麻希、倉橋浩樹、小林裕明、NPHP3 に遺伝子変異を認めた Fryns 症候群の両親への遺伝カウンセリングの経験、第 43 回遺伝カウンセリング学会、札幌、Aug 2-4, 2019.

(41) 西村夕美子、佐藤芳、大江瑞恵、倉橋浩樹. ダウン症児の赤ちゃん体操が運動発達に及ぼす影響～FFS 尺度を用いた家族機能との

関連について～. 第 43 回遺伝カウンセリング学会、札幌、Aug 2-4, 2019.

(42) 中山要、倉橋浩樹、佐藤芳、大江瑞恵. アンジェルマン症候群をもつ児におけるノーマライゼーションのための課題探索. 第 43 回遺伝カウンセリング学会、札幌、Aug 2-4, 2019.

(43) 山口昌俊、鮫島浩、倉橋浩樹、原発無月経のため受診し、染色体破砕を認めた 1 例、第 71 回日本産科婦人科学会学術集会、名古屋、Apr, 11-14, 2019.

(44) 遠藤俊明、馬場剛、尾崎守、加藤武馬、倉橋浩樹、齋藤豪、均衡型相互転座不育症例の配偶子分離様式の HC-Forum サイトによる検討の有用性について、第 71 回日本産科婦人科学会学術集会、名古屋、Apr, 11-14, 2019.

(45) 利光正岳、小堀周作、永岡晋一、倉橋浩樹、室月淳、エクソーム解析を契機に 1p36 欠失症候群と診断した胎児無動の一例、第 71 回日本産科婦人科学会学術集会、名古屋、Apr, 11-14, 2019.

(46) 水野雄介、宮崎純、西澤春紀、関谷隆夫、宮田昌史、倉橋浩樹、藤井多久磨、非古典型 21-水酸化酵素欠損症の保因者夫婦に対する遺伝カウンセリング、第 5 回産科婦人科遺伝診療学会、東京、Dec 20-21, 2019.

(47) 宮崎純、西澤春紀、吉澤ひかり、石原尚子、宮田昌史、秋山倫之、関谷隆夫、倉橋浩樹、藤井多久磨、ピリドキシン依存性てんかんの同胞を持つ超早産児の周産期管理、第 5 回産科婦人科遺伝診療学会、東京、Dec 20-21, 2019.

(48) 原鐵晃、頼英美、佐藤景子、三浦貴弘、渡邊陽子、加藤武馬、倉橋浩樹、不妊症、不育症の均衡型転座保因者で着床前遺伝学的検査の適応がある 3 症例からの考察、第 5 回産科婦人科遺伝診療学会、東京、Dec 20-21, 2019.

(49) 尾崎守、池田敏郎、遠藤俊明、倉橋浩樹、浦大樹、硯澄仁、岩田由美子、高瀬悦子、新井田要、開発したアプリケーションを利用し

た Stengel-Rutkowski リスク算出法の実際、第 5 回産科婦人科遺伝診療学会、東京、Dec 20-21, 2019.

(50) 堤真紀子、倉橋浩樹、培養細胞モデル系を用いた卵母細胞の加齢依存性コヒーシオン減少機構の研究、第 1 回ダウン症基礎研究会、豊中、Jun 29, 2019.

(51) 吉貝香里、松田有希野、加藤武馬、宮井俊輔、新井千登勢、鈴木篤智、富田麻莉、中野英子、倉橋浩樹、澤田富夫、NGS 解析データより胚移植順位の基準を再構築する、第 64 回生殖医学会学術講演会、神戸、Nov 7-8, 2019.

(52) 鈴木篤智、吉貝香里、加藤武馬、宮井俊輔、松田有希野、新井千登勢、富田麻莉、中野英子、倉橋浩樹、澤田富夫、精子因子が異数性に与える影響、第 64 回生殖医学会学術講演会、神戸、Nov 7-8, 2019.

(53) 松田有希野、吉貝香里、加藤武馬、宮井俊輔、新井千登勢、鈴木篤智、富田麻莉、中野英子、倉橋浩樹、澤田富夫、凍結融解胚移植において異数胚を避けるための条件、第 64 回生殖医学会学術講演会、神戸、Nov 7-8, 2019.

(54) 松田有希野、吉貝香里、加藤武馬、宮井俊輔、新井千登勢、鈴木篤智、富田麻莉、中野英子、倉橋浩樹、澤田富夫、NGS 分析を用いた胚発育の後方視的解析、第 64 回生殖医学会学術講演会、神戸、Nov 7-8, 2019.

(55) 城戸京子、神田晶子、大津英子、熊迫陽子、甲斐由布子、古川雄一、伊東裕子、加藤武馬、倉橋浩樹、宇津宮隆史、培養上清中に含まれる遊離 DNA を用いた PGT-A の試み—栄養外胚葉の採取部位との比較—、第 64 回生殖医学会学術講演会、神戸、Nov 7-8, 2019.

(56) 渡邊みあ、瀬戸山遥、桑鶴ゆかり、黒木裕子、徳留茉里、福元由美子、橋元恵里奈、燃脇晴恵、岩川富貴子、竹内美穂、加藤武馬、倉橋浩樹、竹内一浩、当院における着床前遺

伝子診断 (PGT) の臨床成績、第 64 回生殖医学会学術講演会、神戸、Nov 7-8, 2019.

(57) 松田有希野、吉貝香里、加藤武馬、宮井俊輔、新井千登勢、鈴木篤智、富田麻莉、中野英子、倉橋浩樹、澤田富夫. 卵子の大きさと染色体異常の有無. 第 37 回日本受精着床学会総会学術講演会、東京、Aug 1-2, 2019.

(58) 大津英子、小池恵、神田晶子、城戸京子、後藤香里、長木美幸、熊迫陽子、甲斐由布子、加藤武馬、倉橋浩樹、宇津宮隆史. 凍結胚融解後移植不可能であった胚の背景と染色体異常率. 第 37 回日本受精着床学会総会学術講演会、東京、Aug 1-2, 2019.

H. 知的財産権の出願・登録状況
特になし

友だちマップ

ハートをクリックしてください。メッセージ
が開きます。



<メッセージ>

アーカイブを押すとすべての地域が表示されます。

[アーカイブ](#)

[全国](#)

[続きを読む...](#)

[北海道](#)

[続きを読む...](#)



エマヌエル症候群の日

『オンライン家族会』

11月22日（金）14時から16時まで

参加者、募集中

11月22日をt(11;22)に因んでエマヌエル症候群の日として、患者、ご家族の皆様がお住いの全国各地をノートパソコンで結んだオンライン家族会を開催することになりました。インターネットを通じて、楽しいひと時を過ごしましょう。

<プログラム>

- ご挨拶（プロジェクト代表・倉橋より）
- 参加ご家族の自己紹介
- 事前質問のお返事
- ご家族同士の交流

申込方法：事前の申し込みが必要です。

メールでご連絡ください。genome@fujita-hu.ac.jp

詳細は『t(11;22)とエマヌエル症候群』のウェブページをご覧ください。

<http://www.fujita-hu.ac.jp/~genome/11&22>



藤田医科大学

担当者：倉橋浩樹、大江瑞恵

事務担当：河村理恵

厚生労働科学研究費難治性疾患等政策研究事業「染色体微細欠失重複症候群の包括的診療体制の構築研究班」

診療において実施するマイクロアレイ染色体検査ガイドランス
(案 0329)

(資料 3)

日本小児遺伝学会
日本先天異常学会
日本人類遺伝学会
厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業
「先天異常症候群領域の指定難病等の QOL の向上を目指す包括的研究」
「染色体微細欠失重複症候群の包括的診療体制の構築」

はじめに

このガイドランスは、出生後の生殖細胞系列遺伝学的検査として実施するマイクロアレイ染色体検査が適切に用いられることを目的としている [注 1]。

マイクロアレイ染色体検査は、染色体ゲノムのコピー数変化 (Copy number variant: CNV) を評価する検査であり、生殖細胞系列の網羅的遺伝学的検査の一つでもあることから、その実施にあたっては関連学会等からのガイドライン [注 2] や種々の提言 [注 3] を遵守することが求められる。既に海外ではマイクロアレイ染色体検査は臨床検査として定着し、ガイドラインや提言が公表されている [注 4]。このガイドランスでは、マイクロアレイ染色体検査の基本原理や特性に留意した対応をまとめた。

1. マイクロアレイ染色体検査の基本原理 [注 5]

マイクロアレイ染色体検査は、基本原理から 2 つのプラットフォームに分類される。一つはオリゴヌクレオチドプローブなどによる比較ゲノムハイブリダイゼーション (comparative genomic hybridization: CGH) アレイで、もうひとつは、1 塩基多型 (Single nucleotide polymorphism: SNP) アレイである。前者は基盤に固定されたオリゴヌクレオチドプローブに対し、患者検体と対照検体のゲノム DNA を競合的にハイブリダイゼーションさせることにより CNV を評価する [注 6]。後者は、SNP プローブに対する患者検体ゲノム DNA のハイブリダイゼーションによる単色シグナル強度を専用アルゴリズムで評価し CNV を算出する。いずれのプラットフォームでも CNV を評価することを基本としているが、SNP アレイではヘテロ接合性の喪失 (absence of heterozygosity: AOH) の連続性により、片親性ダイソミー (uniparental disomy: UPD)、家系同一性 (identity-by-descent: IBD) なども同定や推定が可能である。両プラットフォームとも、検出原理に合わせた解析アルゴリズムで評価する。検出感度は、設計されたプローブの座位・間隔・密度や、解析アルゴリズムの検出閾値にも依存する。

2. 検査の適応

マイクロアレイ染色体検査の適応には、出生後の原因不明の知的障害、先天性多発形態異常が含まれる。臨床的に特定の染色体異常症が強く疑われる場合 (ダウン症候群や 18 トリソミー症候群など) は、染色体 G 分染法の実施が勧奨される。

3. 検査の実施

マイクロアレイ染色体検査の実施に際しては、検査方法の原理や限界、適応、留意点を理解

し、得られたデータを正しく解釈し、追加すべき検査を含めて患者家族に適切に説明することが求められる。臨床遺伝専門医と連携するなど総合的な遺伝医療の体制が敷かれている施設で行うことが望ましい [注 7]。

4. 検査の限界 [注 8]

- 1) 均衡型染色体再構成（相互転座、逆位など）は検出できない。
- 2) 低頻度モザイクの検出が困難である。
- 3) ゲノムコピー数異常をもたらした染色体再構成は確認できない。CNV が検出された際に、その理由が単純な欠失（重複）か不均衡型転座等による欠失（重複）かの区別ができない。
- 4) 倍数性異常を検出することが困難である。
- 5) プローブが配置されていない領域（セントロメア、ヘテロクロマチン、テロメア領域等）の CNV は検出できない。
- 6) プローブの密度と設定閾値以下の微細な範囲の CNV は検出できない。また、臨床症状に影響を与える CNV 以外の遺伝子の点変異や発現状態、メチル化状態なども検出することはできない。
- 7) 目的とする CNV が検出できないことは、臨床診断を否定することにならない。

5. 検査前の説明事項

遺伝学的検査実施時に考慮される説明事項 [注 9] に加え、一定の頻度で、現在の症状と関連性がないものの、臨床的意義ある病的 CNV（二次的所見）が検出されうることや、二次的所見が発端者のみならず血縁者にも影響を与える可能性があることを伝える [注 10]。臨床的意義不明な CNV の解釈では血縁者の遺伝学的検査が発端者の診断に有用となることも伝える。

6. マイクロアレイ染色体検査後に検討される追加の遺伝学的検査

検出された CNV が親の染色体再構成（均衡型相互転座や逆位等）や低頻度モザイクの保因状態に起因したものであるかを評価するために、本人および両親の染色体 G 分染法、当該領域を検出するプローブを用いた FISH（fluorescence in situ hybridization）法、マイクロアレイ染色体検査、リアルタイム PCR 法等の遺伝学的検査が有用な場合がある。

7. マイクロアレイ染色体検査の結果解釈と報告に必要な事項

- 1) アレイプラットフォームごとに、基本原理や解析アルゴリズム（検出閾値設定など）に由来する限界を理解する。
- 2) ゲノムデータベース [注 11] やゲノムブラウザー [注 12] の使用方法を熟知する。表現型のない集団における CNV の範囲や頻度、欠失領域内に含まれる **Loss-of-function intolerant genes**（ハプロ不全により疾患発症が予測される遺伝子）の有無とヒト疾患関連遺伝子の情報を考慮する。
- 3) 検出されたテキスト情報をゲノムブラウザーで可視化し、CNV および隣接領域に含まれる遺伝子の量的効果と対象患者の臨床症状との相関を検討する。
- 4) マイクロアレイ染色体検査の結果解釈の留意点（家系内の浸透率、表現度、追加検査の適応、臨床的意義のない良性の CNV [注 13] 等）を理解する [注 14]。

- 5) 表現型の確実な評価が得られない状況下では、検査結果の解釈が困難である。
- 6) 診療科担当医が臨床遺伝の専門家でない場合は、臨床遺伝の専門家を含むカンファレンス等で検査結果と臨床症状との合致を確認し、総合的に解釈する [注 15]。

8. 結果開示における留意点 [注 15]

- 1) 検査後の結果の解釈は、診療科担当医と臨床遺伝専門医との連携のもとで行われることが望ましい。
- 2) 患者および家族・血縁者に対する結果の意義について丁寧な説明を行う。
- 3) 遺伝カウンセリングを通じて、疾患情報を整理し、患者、家族および血縁者に対する心理社会的支援を継続する。
- 4) 患者家族および血縁者に対する追加の遺伝学的検査（染色体 G 分染法、FISH 法、マイクロアレイ染色体検査、リアルタイム PCR 法等）が必要と判断された場合、臨床遺伝専門医との診断連携を考慮する。
- 5) 二次的所見の開示は、臨床的有用性や医療管理の実現性を考慮し、慎重に検討する。

おわりに

次世代シーケンサーによる生殖細胞系列網羅的遺伝学的解析においては、得られたデータをもとに全ゲノム領域の CNV 検出が技術的に可能で、その精度が高まっている [注 16]。そのため、マイクロアレイ染色体検査は、新しく開発されたゲノム解析技術により検出された CNV の確認として用いられることもあり、生殖細胞系列網羅的遺伝学的検査とみなすことができる。したがって、本ガイドランスは、今後、全ゲノムを対象とした網羅的遺伝学的検査のガイドラインや提言に沿って活用されることが望ましい。