

厚生労働科学研究費補助金（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遺伝子診断の実施体

制調査及び整備

研究分担者 山田 崇弘

研究要旨

本分担研究者は本研究において一貫し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てきた。

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改定に合わせて、従来のデータベースを整理したことに加えて、近年の遺伝学的検査の保険収載の増加に合わせて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

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）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

2019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461疾患のうち責任遺伝子が確認されている425疾患の437遺伝子とした(2020年4月の時点で保険収載は10疾患)。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。

疾患群：1. FGFR3 group (Thanatophoric dysplasia type 1 (TD1), Thanatophoric dysplasia type 2 (TD2), Severe achondroplasia with developmental delay and acanthosis nigricans (SADDAN), Achondroplasia, Hypochondroplasia, Camptodactyly, tall stature and hearing loss syndrome (CATSHL))

遺伝子：FGFR3

商業ベース：2施設

研究ベース：4研究室

疾患群：2. Type 2 collagen Group and similar disorders (Achondrogenesis type 2 (ACG2; Langer-Saldino), Hypochondrogenesis, Platyspondylic dysplasia Torrance type, Spondyloepiphyseal dysplasia congenital (SEDC), Spondyloepimetaphyseal dysplasia (SEMD) Strudwick type, Kniest dysplasia, Spondyloperipheral dysplasia, SED with metatarsal shortening (formerly Czech dysplasia), Stickler syndrome type 1, Dysplasia of the proximal femoral epiphyses など)

遺伝子：COL2A1

商業ベース：2施設

研究ベース：1研究室

疾患群：9. Cillliopathies 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

遺伝子：WDR35, DYNC2L11

商業ベース：なし

研究ベース：なし

SRP type 1/3

(Saldino-Noonan/Verma-Naumoff)

遺伝子：DYNC2H1, IFT80, WDR34, WDR60,

DYNC2L11

商業ベース：なし

研究ベース：なし

Asphyxiating thoracic dysplasia (ATD;
Jeune)

遺伝子：

DYNC2H1, DYNC2L11, WDR34, TCTEX1D2, WDR60,

WDR19, IFT140, TTC21B, IFT80, IFT172, IFT81

, IFT52, TRAF3IP1, CFAP410, CEP120, KIAA058

6, KIAA0753

商業ベース：なし

研究ベース：なし

SRP type 2 (Majewski)

遺伝子：DYNC2H1, NEK1, IFT81, TRAF3IP1

商業ベース：なし

研究ベース：なし

SRP type 4 (Beemer)

遺伝子：IFT122, IFT80

商業ベース：なし

研究ベース：なし

SRP type 5

遺伝子：WDR35

商業ベース：なし

研究ベース：なし

SRPS unclassified

遺伝子：ICK, INTU, FUZ, IFT43, WDR35

商業ベース：なし

研究ベース：なし

Orofaciodigital syndrome type 4

(Mohr-Majewski)

遺伝子：TCTN3

商業ベース：なし

研究ベース：なし

Orofaciodigital syndrome type 2 (Mohr
syndrome)

遺伝子：NEK1

商業ベース：なし

研究ベース：なし

Cranioectodermal dysplasia

(Levin-Sensenbrenner) type 1,2

遺伝子：IFT122, WDR35, WDR19, IFT43, IFT52

商業ベース：なし

研究ベース：なし

Mainzer- Saldino syndrome

遺伝子：IFT140, IFT172

商業ベース：なし

研究ベース：なし

Axial spondylometaphyseal dysplasia

遺伝子：CFAP410, NEK1

Thoracolumbar pelvic dysplasia

(Barnes)

遺伝子：不明

疾患群：21. Chondrodysplasia punctata (CDP) Group

CDP, X-linked dominant,

Conradi-Hünermann type (CDPX2)

遺伝子：EBP

商業ベース：1 施設

研究ベース：なし

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

遺伝子：ARSE

商業ベース：1施設

研究ベース：なし

CHILD (congenital hemidysplasia,
ichthyosis, limb defects)

遺伝子：NSDHL

商業ベース：なし

研究ベース：なし

Keutel Syndrome

遺伝子：MGP

商業ベース：なし

研究ベース：なし

Greenberg dysplasia

遺伝子：LBR

商業ベース：なし

研究ベース：なし

Rhizomelic CDP type 1

遺伝子：PEX7

商業ベース：1施設

研究ベース：なし

疾患群：25. Osteogenesis Imperfecta and decreased bone density group

Osteogenesis imperfecta, nondeforming
with persistently blue sclerae (OI type
1)

遺伝子：COL1A1, COL1A2

商業ベース：2施設

研究ベース：4施設

Osteogenesis imperfecta, perinatal
lethal form (OI type 2)

遺伝子：COL1A1, COL1A2

商業ベース：2施設

研究ベース：4施設

遺伝子：CRTAP, LEPRE1, PPIB

商業ベース：1施設

研究ベース：2施設

Osteogenesis imperfecta,
progressively deforming type (OI type 3)

遺伝子：COL1A1, COL1A2

商業ベース：2施設

研究ベース：4施設

遺伝子：

IFITM5, CRTAP, LEPRE1, PPIB, SERPINH1, FKBP
10, TMEM38B, BMP1, WNT1, CREB3L1

商業ベース：1施設

研究ベース：2施設

遺伝子：SERPINF1, SPARC, TENT5A

商業ベース：なし

研究ベース：2施設

Osteogenesis imperfecta, moderate
form (OI type 4) (Note: In adults always,
normal sclerae)

遺伝子：COL1A1, COL1A2

商業ベース：2施設

研究ベース：4施設

遺伝子：

WNT1, IFITM5, CRTAP, PPIB, FKBP10, SP7

商業ベース：1施設

研究ベース：2施設

Osteogenesis imperfecta with
calcification of the interosseous

遺伝子：IFITM5

商業ベース：1施設

研究ベース：2施設

Osteoporosis- X-linked form

遺伝子：PLS3

商業ベース：1施設

研究ベース：2施設

遺伝子：MBTPS2

商業ベース：なし	遺伝子：SEC24D
研究ベース：なし	商業ベース：なし
Osteoporosis- AD form	研究ベース：なし
遺伝子：WNT1	Spondylo-ocular dysplasia
商業ベース：1施設	遺伝子：XYLT2
研究ベース：2施設	商業ベース：なし
遺伝子：LRP5	研究ベース：なし
商業ベース：なし	Gnathodiaphyseal dysplasia
研究ベース：なし	遺伝子：ANO5
Osteogenesis imperfecta, other types	商業ベース：なし
遺伝子：CRTAP, FKBP10, LEPRE1, PPIB	研究ベース：なし
商業ベース：1施設	Ehlers- Danlos syndrome, spondylodysplastic type
研究ベース：2施設	遺伝子：B4GALT7
Bruck syndrome type 1 (BS1)	商業ベース：なし
遺伝子：FKBP10	研究ベース：なし
商業ベース：1施設	Geroderma osteodysplasticum
研究ベース：2施設	遺伝子：GORAB
Bruck syndrome type 2 (BS2)	商業ベース：1施設
遺伝子：PROD2	研究ベース：なし
商業ベース：1施設	Cutis laxa, autosomal recessive form, type 2B (ARCL2B)
研究ベース：なし	遺伝子：PYCR1
Osteoporosis-pseudoglioma syndrome	商業ベース：なし
遺伝子：LRP5	研究ベース：なし
商業ベース：なし	Cutis laxa, autosomal recessive form, type 2A (ARCL2A) (Wrinkly skin syndrome)
研究ベース：1施設	遺伝子：ATP6VOA2
Calvarial doughnut lesions with bone fragility	商業ベース：なし
遺伝子：SGMS2	研究ベース：なし
商業ベース：なし	Wiedemann- Rautenstrauch syndrome
研究ベース：なし	遺伝子：POLR3A
Cole-Carpenter dysplasia (bone fragility with craniosynostosis)	商業ベース：なし
遺伝子：P4HB	研究ベース：なし
商業ベース：なし	Singleton- Merten dysplasia type 1
研究ベース：なし	遺伝子：IFIH1
Cole- Carpenter like dysplasia	

商業ベース：なし

研究ベース：なし

Singleton- Merten dysplasia type 2

遺伝子：DDX58

商業ベース：なし

研究ベース：なし

Short stature, optic nerve atrophy and Pelger- Huet anomaly (SOPH syndrome)

遺伝子：NBAS

商業ベース：1 施設

研究ベース：なし

疾患群：26. Abnormal mineralization group

Hypophosphatasia, perinatal lethal, infantile and juvenile forms

遺伝子：ALPL(TNSALP)

商業ベース：3 施設

研究ベース：1 施設

Hypophosphatasia, juvenile and adult form

遺伝子：ALPL(TNSALP)

商業ベース：3 施設

研究ベース：1 施設

Hypophosphatemic rickets, X-linked

遺伝子：PHEX

商業ベース：1 施設

研究ベース：なし

Hypophosphatemic rickets, autosomal dominant

遺伝子：FGF23

商業ベース：1 施設

研究ベース：なし

Hypophosphatemic rickets, autosomal recessive, type 1(ARHR1)

遺伝子：DMP1

商業ベース：1 施設

研究ベース：なし

Hypophosphatemic rickets, autosomal recessive, type 2(ARHR2)

遺伝子：ENPP1

商業ベース：1 施設

研究ベース：なし

Hypophosphatemic rickets with hypercalciuria, X-linked recessive

遺伝子：CICN5

商業ベース：なし

研究ベース：なし

Hypophosphatemic rickets with hypercalciuria, autosomal recessive (HHRH)

遺伝子：SLC34A2

商業ベース：なし

研究ベース：なし

Vitamin D-dependent rickets, type 1A

遺伝子：CYP27B1

商業ベース：なし

研究ベース：なし

Vitamin D-dependent rickets, type 1B

遺伝子：CYP2R1

商業ベース：なし

研究ベース：なし

Vitamin D-dependent rickets, type 2A

遺伝子：VDR

商業ベース：なし

研究ベース：なし

Vitamin D-dependent rickets, type 2B

遺伝子：不明

Familial hyperparathyroidism, types 1- 4

遺伝子：CDC73, GCM2

Neonatal hyperparathyroidism, severe

form
 遺伝子：CASR
 商業ベース：1 施設
 研究ベース：1 施設
 Neonatal
 hyperparathyroidism,transient form
 遺伝子：TRPV6
 商業ベース：なし
 研究ベース：なし
 Familial hypocalciuric hypercalcemia
 with transient neonatal
 hyperparathyroidism
 遺伝子：CASR
 商業ベース：1 施設
 研究ベース：1 施設
 Calcium pyrophosphate
 depositiondisease (familial
 chondrocalcinosis) type 2
 遺伝子：ANKH
 商業ベース：なし
 研究ベース：なし
 Cutaneous skeletal hypophosphatemia
 syndrome
 遺伝子：HRAS,NRAS
 商業ベース：なし
 研究ベース：なし

疾患群：33. Craniosynostosis syndromes
 Pfeiffer syndrome
 遺伝子：FGFR1
 商業ベース：1 施設
 研究ベース：1 施設
 遺伝子：FGFR2
 商業ベース：3 施設
 研究ベース：2 施設
 Apert syndrome
 遺伝子：FGFR2
 商業ベース：3 施設
 研究ベース：2 施設
 Craniosynostosis with cutis gyrate
 (Beare-Stevenson)
 遺伝子：FGFR2
 商業ベース：3 施設
 研究ベース：2 施設
 Crouzon syndrome
 遺伝子：FGFR2
 商業ベース：3 施設
 研究ベース：2 施設
 Crouzon-like craniosynostosis with
 acanthosis nigricans
 (Crouzonodermoskeletal syndrome)
 遺伝子：FGFR3
 商業ベース：2 施設
 研究ベース：4 研究室
 Craniosynostosis, Muenke type
 遺伝子：FGFR3
 商業ベース：2 施設
 研究ベース：4 研究室
 Antley-Bixler syndrome
 遺伝子：POR
 商業ベース：1 施設
 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：1施設

研究ベース：1施設

Carpenter 症候群

遺伝子：RAB23, MEGF8

商業ベース：なし

研究ベース：なし

Coronal craniosynostosis

遺伝子：TCF12

商業ベース：なし

研究ベース：なし

Complex craniosynostosis

遺伝子：ERF

商業ベース：なし

研究ベース：なし

平成 31 年度/令和元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 69 件

Acromicric dysplasia: 1

Thanatophoric dysplasia 1: 2

Thanatophoric dysplasia type 2: 1

Achondroplasia: 2

Hypochondroplasia: 5

Cleidocranial dysplasia: 3

SEDC: 2

Stickler syndrome: 1

Dyssegmental Dysplasia: 1

CDP: 5

Ciliopathy: 2

SEMDJL type 1 (Beighton): 2

Cerebrocostomandibular syndrome

Campomelic dysplasia: 2

Osteogenesis imperfecta: 6

Atelosteogenesis type 3

Coffin-Siris or fetal alcohol syndrome: 1

Kyphomelic dysplasia 疑い: 1

OSMED (otospondylomegaepiphyseal dysplasia) 疑い

AR-brachyolmia または type 11

collagenopathy , Czech dysplasia, COL2A1-related Stanescu dysplasia: 1 axial SMD: 1

Pyknodysostosis: 1

Saul-Wilson syndrome: 1

AR-Larsen (CHST3 mutations): 1

Metaphyseal dysplasias: 2

pseudo(pseudo)hypoparathyroidism syndactyly type IV: 1

Fetal hypokinesia sequence: 3

正常～不明 (虐待含む) : 17

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。平成30年度に保険点数の見直し、令和元年度に項目の大幅拡充が実施され、令和2年春の診療報酬改定では保険収載された遺伝学的検査はD006-4全部で140疾患あり、骨系統疾患の遺伝学的検査はそのうち10疾患と商業ベースで実施可能な項目が増えた。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ーと診断支援体制も確立すべくコーディネーターを積極的に行った。

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 . 山田崇弘 . 質疑応答 プロからプロへ . 骨系統疾患の出生前診断の行方は？日本医事新報 4995:53,2020
- 2 . Kawabata K, Morikawa M, Ishikawa S, Nakagawa K, Chiba K, Yamada T, Saito Y, Akimoto T, Cho K, Minakami H. Fetal middle cerebral artery peak systolic velocity as a predictor of fetal anemia in unselected women giving birth at or near term. Taiwan J Obstet Gynecol. 58:212-217,2019
- 3 . Taguchi I, Yamada T*, Akaishi R, Imoto I, Kurosawa K, Nakatani K, Nomura F, Hamanoue H, Hyodo M, Murakami H, Yoshihashi H, Yotsumoto J, Kosugi S. Attitudes of clinical geneticists and certified genetic counselors to genome editing and its clinical applications: A nation-wide questionnaire survey in Japan. J Hum Genet. 64:945-954,2019
- 4 . Yamaguchi Y, Tayama C, Tomikawa J, Akaishi R, Kamura H, Matsuoka K, Wake N, Minakami H, Kato K, Yamada T, Nakabayashi K, Hata K. Placenta-specific epimutation at H19-DMR among common pregnancy complications: its frequency and effect on the expression patterns of

- H19 and IGF2. *Clinical Epigenetics* 11:113,2019
- 5 . Yamamoto Y, Kanai M, Kou T, Sugiyama A, Nakamura E, Miyake H, Yamada T, Nishigaki M, Kondo T, Murakami H, Torishima M, Matsumoto S, Kosugi S, Muto M. Clinical significance of TP53 variants as possible secondary findings in tumor-only next-generation sequencing. *J Hum Genet* 65:125-132,2020 (IF=2.912)
 - 6 . Nagata M, Setoh K, Takahashi M, Higasa K, Kawaguchi T, Kawasaki H, Wada T, Watanabe A, Sawai H, Tabara Y, Yamada T*, Matsuda F, Kosugi S. Association of ALPL variants with serum alkaline phosphatase and bone traits in the general Japanese population: The Nagahama Study. *J Hum Genet* 65:337-343,2020
 - 7 . Sato T, Kojima T, Samura O, Kawaguchi S, Nakamura A, Nakajima M, Tanuma-Takahashi A, Nakabayashi K, Hata K, Ikegawa S, Nishimura G, Okamoto A, Yamada T*. Two Unrelated Pedigrees with Achondrogenesis Type 1b Carrying a Japan-specific Pathogenic Variant in SLC26A2. *Am J Med Genet A* 182:735-739,2020
 - 8 . Yotsumoto J, Sekizawa A, Inoue S, Suzumori N, Samura O, Yamada T, Miura K, Masuzaki H, Sawai H, Murotsuki J, Hamanoue H, Kamei Y, Endo T, Fukushima A, Katagiri Y, Takeshita N, Ogawa M, Nishizawa H, Okamoto Y, Tairaku S, Kaji T, Maeda K, Matsubara K, Ogawa M, Osada H, Ohba T, Kawano Y, Sasaki A, Sago H. Qualitative investigation of the factors that generate ambivalent feelings in women who give birth after receiving negative results from non-invasive prenatal testing. *BMC Pregnancy and Childbirth* 20:112,2020
 - 9 . Ito S, Watanabe A, Yamada S, Mandai M, Yamada T. Perinatal benign hypophosphatasia antenatally diagnosed through measurements of parental serum alkaline phosphatase and ultrasonography. *Congenit Anom (Kyoto)* 2020 in press
 - 10 . Kitano A, Nakaguro M, Tomotaki S, Hanaoka S, Kawai M, Saito A, Hayakawa M, Takahashi Y, Kawasaki H, Yamada T, Ikeda M, Onda T, Cho K, Haga H, Nakazawa A, Minamiguchi S. A familial case of alveolar capillary dysplasia with misalignment of the pulmonary veins: The clinicopathological features and unusual glomeruloid endothelial proliferation. *Diagnostic Pathology* 15:48,2020
2. 学会発表
 1. 山田崇弘 「遺伝カウンセリングから見た遺伝性疾患の考え方」 第36回小児肝臓研究会 京都 京都大学 2019
 2. 山田崇弘 「生殖医療・出生前診断」教育セッション5 第64回日本人類遺

伝学会学術集会 長崎 長崎ブリック
ホール 2019

3. 山田崇弘 「周産期講義(6)出生前遺
伝学的検査異常に対する実臨床でのア
プローチ法- 超音波検査の活用-」
第5回日本産科婦人科遺伝診療学会学
術集会 東京 国際医療福祉大学大学
院 東京赤坂キャンパス 2019
4. 山田崇弘 「がんゲノム医療における
遺伝カウンセリング体制」合同シンポ
ジウム4(日本癌学会/日本癌治療学
会/日本臨床腫瘍学会)がんゲノム医
療の臨床実装 第17回日本臨床腫瘍
学会 京都 京都国際会館 2019
5. 山田崇弘 「適切な遺伝カウンセリン
グを実施できる出生前遺伝学検査供給
体制の均てん化への取り組み」シンポ
ジウム「出生前遺伝学的検査の検査体
制はどうあるべきか」第64回日本人
類遺伝学会学術集会 長崎 長崎ブリ
ックホール 2019
6. 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ための研修マ
ニュアル作成にあたっての調査」第59
回日本先天異常学会 愛知学院大学
名古屋 2019

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