

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

**厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患等克服研究事業  
（難治性疾患克服研究事業）**

**致死性骨異形成症の診断と予後に  
関する研究**

**平成24年度 総括・分担研究報告書**

**研究代表者 澤井英明**

**平成25（2013）年3月**

# 厚生労働科学研究費補助金研究報告書目次

## ・ 総括研究報告

- 致死性骨異形成症の診断と予後に関する研究・・・・・・・・・・・・・・ 3  
研究代表者 澤井英明

## ・ 分担研究報告

- 1 . 重度胸郭形成不全を伴う第 14 染色体父性ダイソミー症候群の発症機序解明・・・・・・・・・・・・・・ 9  
研究分担者 緒方勤
- 2 . 致死性骨異形成症関連疾患の遺伝子解析・・・・・・・・・・・・・・ 14  
研究分担者 池川志郎
- 3 . 胎児超音波計測による長管骨長の基準値作成・・・・・・・・・・・・ 18  
研究分担者 室月淳、澤井英明、山田崇弘、堤誠司、佐藤秀平  
篠塚憲男、高橋雄一郎、佐世正勝
- 4 . 致死性骨異形成症の iPS 細胞作成に関する研究・・・・・・・・・・・・ 25  
研究分担者 妻木範行
- 5 . 致死性骨異形成症の診断と予後に関する研究～  
2010 年骨系統疾患国際分類の和訳に関する検討・・・・・・・・ 27  
研究分担者 芳賀信彦
- 6 . 症例の収集と診断の支援システム構築・・・・・・・・・・・・・・ 31  
研究分担者 室月 淳、澤井英明、山田崇弘、堤 誠司、  
佐藤秀平、林 聡、篠塚憲男、高橋雄一郎、佐世正勝、鬼頭浩史、  
沼部博直、宮崎 治、緒方 勤、池川志郎、妻木範行、芳賀信彦  
研究協力者 西村 玄

- 7 . 胎児骨系統疾患の出生前診断と周産期ケアのガイドライン  
作成に関する小委員会 平成 24 年度活動報告 . . . . . 3  
3  
研究分担者 室月 淳、篠塚憲男、佐世正勝、林聡、山田崇  
弘  
研究代表者 澤井英明、
- 8 . 致死性骨異形成症の発達調査 . . . . . 3 5  
研究代表者 澤井英明 研究協力者 潮田まり子 守井見奈

- . 研究成果の刊行に関する一覧表 . . . . . 4 9

- . 研究成果の刊行物・別冊 . . . . . 5 1

## . 總括研究報告

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)  
総括研究報告書

致死性骨異形成症の診断と予後に関する研究

研究代表者 澤井英明 兵庫医科大学産科婦人科准教授

研究要旨 致死性骨異形成症(疾患区分(17)奇形症候群)は稀な先天性骨系統疾患で、2人/10万分娩程度とされるが、正確な統計はなく、日本の症例数の概略も不明であった。本研究事業のH22年度 feasibility studyで、全国1次調査として症例数と概要を明らかにし、73例(うち生産51例、死産4例、流産15例)を把握した。結果は致死性という名称にもかかわらず、周産期死亡率は56%であった。周産期死亡を起こさなかった24例のうち16例は1年以上生存しており、これは生産児の31%にあたる。H23年度は長期生存例の発達や経過を明らかにする2次調査を開始し平成24年度にデータ収集を終了した。この結果によると致死性骨異形成症はその名称とは異なり、周産期致死性とは必ずしも言えず、またこの疾患名が患児を育てている家族にとって違和感のある名称であることが明らかとなった。平成23年度に致死性骨異形成症という名称が実情に合わないとして名称の変更を提起し、平成24年度にタナトフォリック骨異形成症への変更が日本整形外科学会において承認された。本疾患は妊娠中の胎児の四肢長幹骨の著明な短縮が特徴で、早期診断は妊娠管理や分娩形式の決定など周産期管理に重要である。しかし現在は四肢長幹骨の正常値のデータがないため、超音波検査での四肢長幹骨の標準値作成プロジェクトを開始し、データ収集を完了し、平成24年度に一部の超音波断層装置に装備できる状態にすることができた。診断方法として近年は3次元胎児ヘリカルCTが導入されたが、胎児被爆、撮影条件、確定診断で重視すべき所見など、未解決の問題が山積しているため、放射線科医と技師による胎児CTサブグループを結成し、撮影条件や症例数などの全国で調査し、2次調査として、適応や撮影ガイドラインの作成を開始した。胎児骨系統疾患に詳しい各領域専門医の集まり「胎児骨系統疾患フォーラム」を基盤として、効率的な疾患の診断・登録を行い、臨床医を支援する仕組みを開始した。また平成24年度には文部科学省と厚生労働省の共同プロジェクトである「疾患特異的iPS細胞を活用した難病研究」に研究班として参画することで、今後の治療に貢献すべく、倫理的な課題を克服し、骨の再生医療や細胞バンクへの取組を開始した。すでに致死性骨異形成症やⅠ型コラーゲン異常症の検体の提供を行った。

研究分担者氏名 所属機関名及び所属機関における職名

室月 淳 宮城県立こども病院産科・部長

山田崇弘 北海道大学病院産科・助教

堤 誠司 山形大学医学部産科婦人科・講師

佐藤秀平 青森県立中央病院総合周産期母子医療センター産科・センター長

林 聡 東京マザークリニック・院長

篠塚憲男 胎児医学研究所臨床研究・代表

高橋雄一郎 独立行政法人国立病院機構長良医療センター産科・医長

佐世正勝 山口県立総合医療センター総合周産期母子医療センター・センター長

沼部博直 京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻医療倫理学・准教授

鬼頭浩史 名古屋大学医学部附属病院整形外科・講師

宮崎 治 国立成育医療研究センター放射線診療部・医長

緒方 勤 国立成育医療研究センター研究所小児思春期発育研究部臨床・分子遺伝学・部長

池川志郎 理化学研究所ゲノム医科学研究センター・チームリーダー

妻木範行 京都大学 iPS 細胞研究所 (CiRA)・教授

芳賀信彦 東京大学医学部附属病院リハビリテーション科・教授

#### A. 研究目的

致死性骨異形成症 thanatophoric dysplasia: TD は線維芽細胞増殖因子受容体 3 (Fibroblast growth factor receptor 3: FGFR3) 遺伝子変異によって生じる先天性骨系統疾患で、胎児は出生後早期に死亡するとされている。周産期致死性とされる骨系統疾患ではもっとも頻度が高いとされているが、日本では実際の患者数や出生頻度は不明である。また、その名称にもかかわらず実際には長期生存例の症例報告も散見される。

(1) 全国調査による致死性骨異形成症の出生後の経過についてのデータの収集:

全国の医療機関の産科、小児科、整形外科のうち骨系統疾患の管理が可能と考えられる施設を対象に、全国調査(一次調査)として症例数とその予後についての概要の調査を実施し、患者数、周産期死亡率や出生後の児の生存の状況、そして長期生存の可能性を把握した。ついで二次調査として、児の身体的および精神的な発達の状況を把握する目的で、これらの調査を一次調査で協力を取り付けた施設に依頼して実施する。

致死性骨異形成症の分娩形式を決定するための正確な出生前診断の手法の確立と新生児管理に重要な予後の実際の情報の取得を目的として、以下の研究も行う。

(2) インターネット利用による胎児の骨系統疾患を診断支援するための症例検討システムの構築:

セキュリティの充実したウェブ閲覧型システムを構築して臨床医の診断の支援を行う。

(3) 過去の症例検討のとりまとめ:

胎児骨系統疾患に詳しい各領域横断的専門医のグループ「胎児骨系統疾患フォーラム」でメールによる検討を行った骨系統疾患症例の整理と分析を行い、診断の指針の作成に役立つようにとりまとめる。

(4) 妊娠期間中の胎児の診断指針の作成:

致死性骨異形成症の診断は出生後については、レントゲン所見と遺伝子診断による診断がほぼ確立している。したがって妊娠期間中に判明した骨格異常の胎児診断としてどのような所見に注目してどのような検査を行うべきかという指針の作成を行うために下記の事業を行う。

(ア) 超音波検査: 正常の胎児の四肢長幹骨の標準値作成プロジェクトを行って、日本人での標準値を得る。

(イ) 胎児CT: 全国調査を行って、胎児CTの症例数の把握と、標準的な撮影方法と見方の指

針の作成を行う。

(ウ) 遺伝子診断：遺伝子診断により確定診断をできる体制づくりを支援する。

(5) 地域診断支援システムの構築：

日本全国を一定地域ごとに分担して胎児骨系統疾患の妊娠例に遭遇した産婦人科医から相談を受けられるような体制づくりを行い、臨床医療に成果を還元する。

(6) 臨床医への情報提供：

所定の研究報告書を作成するのみならず、胎児骨系統疾患をまとめた書物を発刊して、臨床医に情報提供を行う。

(7) 社会への還元：

公開シンポジウムの開催や致死性骨異形成症についてホームページによる情報発信を行って成果を社会に還元する。

(8) 再生医療と細胞バンク：

現在は致死性骨異形成症の治療は呼吸管理以外にはほとんど方法がない。また一般に骨系統疾患には根治的治療法はなく、骨延長術などの対症療法に限られる。そこで平成24年度には文部科学省と厚生労働省の共同プロジェクトである「疾患特異的 iPS 細胞を活用した難病研究」に研究班として参画することで、根治的治療を目的として iPS 細胞をはじめとした再生医療の実現のために患者細胞を提供することとした。

## B. 研究方法

(1) 全国調査による患者数等の疾患に関する基本的なデータの収集：

骨系統疾患の診断、児や母の管理が可能と考えられる施設として、総合周産期母子センターと地域周産期母子センター、大学病院の産科 381 施設、小児科 394 施設、整形外科 381 施設を対象にアンケート調査を行った。産科に対しては人工妊娠中絶を含めて、周産期の死産や生産の患児の状況を調査した。小児科に対しては出生児の予後の調査を重視して、出生直後の呼吸管理を中心とした介

入的な処置により、その後の生命予後が改善されるかどうかを検討するために、より詳細な記録をとることとした。そして小児科については1年以上の長期生存例を経験している医師についてはインタビュー調査のための2次調査の依頼を行った。また整形外科については、本疾患が整形外科的管理を必要とするまで成長するかどうかを調査した。(2)(3)(5)(6)(7)(8)詳細はC. 研究結果に記載した。

(4) 妊娠期間中の胎児の診断指針の作成：

(ア) 超音波検査：正常の胎児の四肢長幹骨の標準値作成プロジェクトとして研究分担者の産科医の所属する施設が中心となって、超音波検査の際に胎児の大腿骨、脛骨・腓骨、上腕骨、橈骨・尺骨の測定を行い、標準値を算出する。

(イ) 胎児CT：全国調査として胎児CTの撮影経験のある3施設の放射線科医・技師を中心に胎児CTサブグループを結成し、撮影条件の調査用紙を作成し、全国の施設でこれまで胎児CTの学会報告のある施設に対して、症例数の把握と撮影条件の調査を行う。

(ウ) 遺伝子診断：関西と関東に各1施設の遺伝子診断が実施可能な施設を整備する。

(倫理面への配慮)

本研究においては、全体の研究計画について、研究代表者の所属する兵庫医科大学において倫理委員会の承認を得ている。また個別の研究分担者が行う研究については、診断指針の作成など全体の研究計画に承認されたことで十分と見なされる研究を除いて、各施設において倫理委員会の承認を得ている。

## C. 研究結果

(1) 全国調査による患者数等の疾患に関する基本的なデータの収集：

産科 127 施設 (33.2%)、小児科 186 施設 (47.2%)、整形外科 115 施設 (30.2%) より回答

を得た。報告された TD の症例数は合計 85 例で、うち産科から 53 例、小児科から 30 例、整形外科から 2 例であった。重複しない 73 例についてデータの解析を行った。このうち流産が 15 例、死産が 4 例、生産が 51 例、不明が 3 例であった。生産児 51 例中 27 例は 7 日以内に死亡しており、周産期死亡率は 56% であった。一方で周産期死亡を起こさなかった 24 例中には 1 年以上の生存も 16 例あり、生産児 51 例の 31% に達した。なお、生産児のうち呼吸管理実施例 (24 例) では全例周産期死亡を起こさなかった。一方で呼吸管理非実施例 (25 例) では全例 2 日以内に死亡していた。

これらの情報を提供していただいた施設に対して、さらに詳しい身体的・精神的な発達のデータを依頼すべく現在調査用紙を作成中である。

(2) インターネット利用による胎児の骨系統疾患を診断支援するための症例登録・検討システムの構築：

システムは兵庫医科大学の協力により同大学にサーバーを設置して、運営することとし、システムの構築をすでに完了し、ウェブ上に匿名化して症例の経過と画像をアップして、専門家グループで討議して症例を登録して、診断を支援するシステムを構築した。

(3) 過去の症例検討のとりまとめ：

上記のウェブ上のシステム構築までの段階で全国の症例を検討した 3,500 通のメールの内容の解析と症例 (108 症例以上) の分析を行っている。

(4) 妊娠期間中の胎児の診断指針の作成：

(ア) 超音波検査については胎児の四肢長幹骨の標準値作成のためのデータ収集を目的として、宮城県立こども病院を中心に 9 施設で実施し 700 例以上の症例を集めて分析中した。

(イ) 胎児 CT については全国で胎児 CT を実施している施設 17 施設を対象に、詳細な胎児 CT の撮影条件とこれまでの撮影対象疾患を調査して胎児 CT の撮影条件特に被曝量との関係から我が国の現状を把握した。

(ウ) 遺伝子診断は慶応大学と大阪市立総合医療センターにて FGFR3 遺伝子診断が実施できるような体制を構築した。また全国規模で遺伝子診断のできるラボや研究施設のリストアップをおこなった。

(5) 地域診断支援システムの構築：

研究班の研究分担者の属する施設を中心に、北海道、東北、東京、神奈川、東海、近畿、中国、四国、九州において中心的なセンター施設を選定した。

(6) 臨床医への情報提供：

研究班でホームページ [www.thanatophoric.com](http://www.thanatophoric.com) を作成し骨系統疾患の情報を提供し、診断や治療に取り組む産科医や小児科医などからの問い合わせを受け付ける体制を作った。すでに地域の病院や患者家族から数件の問い合わせがあり、上記の地域診断支援システムに紹介して対応した。また平成 24 年 12 月 2 日 (日) に本研究班会議と共催して、これらの医師を対象に第 5 回胎児骨系統疾患フォーラムを開催し、致死性骨異形成症を含めた胎児骨系統疾患の新生児管理について集中的な情報提供と討議を行った。

(7) 社会への還元：

上記ホームページに患者家族向けの情報を提供している。

(8) 致死性骨異形成症の 2 名の患者から線維芽細胞を埼玉県立小児医療センターの細胞バンクに寄贈し、ここを通じて細胞株を樹立し京都大学 iPS 細胞研究所に送付することとした。また 型コラーゲン異常症についても提供した。

#### D. 考察

(1) 全国調査による患者数等の疾患に関する基本的なデータの収集：現在研究実施中である。

(2) インターネット利用による胎児の骨系統疾患を診断支援するための症例登録・検討システムの構築：従来から行っているメーリングリストによる症例検討システムに加えて、日本産科婦人科



学会周産期委員会の胎児骨系統疾患小委員会と協力して、全国の拠点となる県を選定して、症例登録事業を開始している。

(3) 過去の症例検討のとりまとめ：前記の症例検討の結果をとりまとめる作業を並行して実施している。

(4) 妊娠期間中の胎児の診断指針の作成：

(ア) 超音波のデータについては解析が終了しており、結果がまとまっている。現在投稿論文を作成中であるが、データはすでに一部の超音波機器メーカーのプログラムに組み込んでもらっている。

(イ) 胎児CTについては各施設の標準的な照射線量についてのデータが揃ったため、今後は胎児CTの標準的な撮影条件の提示を行うと同時に、今後は撮影条件だけではなくて、どのような疾患が疑われる場合やどのような週数で実施するかを含めたガイドラインを作成したい。

(ウ) 遺伝子診断については全国規模の遺伝子検査解析ラボ一覧を積極的に活用していきたい。

(5) 地域診断支援システムの構築：

日本産科婦人科学会の胎児骨系統疾患小委員会とも協力して体制整備を進めている。

(6) 臨床医への情報提供 (7) 社会への還元：

ホームページの利用と講演会等を通じてこうした機会を提供していることが必要である。

## E. 結論

平成24年度は日本で初めての致死性骨異形成症の全国調査を行い、引き続き二次調査として出生後の身体的および精神的な発達の状態を調べてデータを収集した。他のプロジェクトについても上記のように概ね完了した。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Tsutsumi S, Maekawa A, Obata M, Morgan T, Robertson SP, Kurachi H. A Case of Boomerang Dysplasia with a Novel Causative Mutation in Filamin B: Identification of Typical Imaging Findings on Ultrasonography and 3D-CT Imaging. *Fetal Diagn Ther.* 2012

Yamada T, Takagi M, Nishimura G, Akaishi R, Furuta I, Morikawa M, Yamada T, Cho K, Sawai H, Ikegawa S, Hasegawa T, Minakami H. Recurrence of osteogenesis imperfecta due to maternal mosaicism of a novel COL1A1 mutation. *Am J Med Genet A.* 2012 Nov;158A(11):2969-71.

Wada R, Sawai H, Nishimura G, Isono K, Minagawa K, Takenobu T, Harada K, Tanaka H, Ishikura R, Komori S. Prenatal diagnosis of Kniest dysplasia with three-dimensional helical computed tomography. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 24:1181-1184.2011

Numabe H, Sawai H, Yamagata Z, Muto K, Kosaki R, Yuki K, Kosaki K. Reproductive success in patients with Hallermann-Streiff syndrome. *Am J Med Genet A.* 2011 Sep;155A(9):2311-3.

Watanabe A, Karasugi T, Sawai H, Naing BT, Ikegawa S, Orimo H, Shimada T. Prevalence of c.1559delT in ALPL, a common mutation resulting in the perinatal (lethal) form of hypophosphatasia in Japanese and effects of the mutation on heterozygous carriers. *J Hum Genet.* 2011 56:166-168

Yamada T, Nishimura G, Nishida K, Sawai H,

Omatsu T, Kimura T, Nishihara H, Shono R, Shimada S, Morikawa M, Mizushima M, Yamada T, Cho K, Tanaka S, Shirato H, Minakami H. Prenatal diagnosis of short-rib polydactyly syndrome type 3 (Verma-Naumoff type) by three-dimensional helical computed tomography. J Obstet Gynaecol Res. 2011 37:151-155

Daniel PB, Morgan T, Alanay Y, Bijlsma E, Cho TJ, Cole T, Collins F, David A, Devriendt K, Faivre L, Ikegawa S, Jacquemont S, Jesic M, Krakow D, Liebrecht D, Maitz S, Marlin S, Morin G, Nishikubo T, Nishimura G, Prescott T, Scarano G, Shafeghati Y, Skovby F, Tsutsumi S, Whiteford M, Zenker M, Robertson SP. Disease-associated mutations in the actin-binding domain of filamin B cause cytoplasmic focal accumulations correlating with disease severity. Hum Mutat. 2011 [Epub ahead of print]

Sasaki A, Sawai H, Masuzaki H, Hirahara F, Sago H. Low prevalence of genetic prenatal diagnosis in Japan. Prenat Diagn. 2011 Oct;31(10):1007-9.

西村玄、室月淳、澤井英明 編 骨系統疾患 出生前診断と周産期管理 メジカルビュー

## 2. 学会発表

澤井英明 致死性骨異形成症の全国調査から 第56回日本人類遺伝学会 平成23年11月9日～12日 幕張

西山深雪、澤井英明、小杉眞司 羊水染色体分析の検査前後の妊婦への情報提供に関する調査 第56回日本人類遺伝学会 平成23年11月9日～12日 幕張

山田崇弘、高木優樹、西村玄、赤石理奈、古田伊都子、小嶋崇史、石川聡司、武田真光、西田竜太郎、森川守、山田俊、長和俊、澤井英明、池川志郎、長谷川奉延、水上尚典 COL1A1 のモザイク変異による II 型骨形成不全症の再発例

胎児骨系統疾患における II 型コラーゲン異常症の遺伝子変異の解析 澤井英明、和田龍、武信尚史、原田佳世子、岡本陽子、三村博子、菅原由恵 第56回日本人類遺伝学会 平成23年11月9日～12日 幕張

## H. 知的所有権の取得状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし



## . 分担研究報告

致死性骨異形成症の診断と予後に関する研究  
重度胸郭形成不全を伴う第 14 染色体父性ダイソミー症候群の発症機序解明

研究分担者 緒方勤  
浜松医科大学 小児科 教授

研究要旨

本年度は、昨年度に引き続き、周産期致死性骨系統疾患の 1 つである第 14 染色体父性ダイソミー症候群について以下研究を行い、(1) 母性発現遺伝子 RTL1as が microRNA として RTL1 発現を抑制すること、(2) ヒト DIO3 がインプリンティングされないこと、(3) 胎盤組織の特徴が遺伝子発現パターンを反映すること、(4) 出産年齢解析が第一減数分裂時の不分離を介する R/PE type-upd(14)pat 発症のリスクファクターであることが示された。これらのデータは、microRNA を用いた本症候群の治療や、高齢出産を避けることで upd(14)pat 発症を予防しうることを示唆するものである。

A. 研究目的

第 14 染色体父性ダイソミー症候群は、ベル型・コートハンガー型と形容される胸郭形成不全、臍帯ヘルニア・腹直筋離開などの腹壁異常、前額部突出・長い人中などの特徴的顔貌などの個体症状と共に、羊水過多、胎盤過形成などの胎盤症状を示す稀な疾患である。本症候群は、胸郭形成不全が重度の呼吸障害を生じる新生児期の致死性骨系統疾患の一つである。

本症候群の存在は、まず第 14 染色体父性ダイソミー(upd(14)pat)の同定に由来する。すなわち、第 14 染色体長腕遠位部にはインプリンティング領域が存在し、父親由来アレルからのみ発現する父性発現遺伝子、母親由来アレルからのみ発現する母性発現遺伝子が存在し、これらのインプリンティング遺伝子の発現異常が本症候群を招くことが判明した。われわれは、このインプリンティング領域について、世界で初めて以下のことを明らかとしている。(1) このインプリンティング領域にはメチル化可変領域 (Differentially Methylated Region: DMR)が存在すること、(2) 生殖細胞形成期に確立される IG-DMR が胎盤におけるインプリンティングセンターとして機能すること、(3) 受精後初期発生段階に確立される MEG3-DMR が個体におけるインプリンティ

ングセンターとして機能すること、(4) IG-DMR のメチル化パターンが MEG3-DMR のメチル化パターンを制御すること、(5) 臨床症状を招く主因が、父性発現遺伝子 RTL1 の過剰発現である。これらの成果は、世界的に高く評価されている。

そして、昨年度、われわれは、この(upd(14)pat)について、(1) レントゲン画像診断基準の作成、(2) 胎児診断の可能性とそれに基づく適切な早期申請時からの治療介入、(3) 現在までに遺伝子診断された患者 26 例の分子遺伝学的データに基づく遺伝子診断法フローチャートの構築、という成果を挙げた。この研究過程において、われわれは本邦において 35 例の同様の症状を呈する患者を集積している。そして、同様の表現型が、upd(14)pat のみならず、インプリンティング領域の微小欠失やエピ変異でも生じることを見出し、このような表現型を第 14 染色体父性ダイソミー症候群と命名した。

本研究年度においては、この第 14 染色体父性ダイソミー症候群において、(1) 母性発現遺伝子 RTL1as が microRNA として RTL1 発現を抑制するか否か、(2) DIO3 がインプリンティング遺伝子であるか否か、(3) 胎盤組織像の特徴、(4) 高齢出産が upd(14)pat の発症リスクとなるか否か、という未解明の課題について取り組んだ。

## B. 研究方法

出生前診断により新鮮な胎盤を入手できた本症候群の2例と、既に胎便を集積されている症例を主に解析した。

(倫理面への配慮)

遺伝子解析にあたっては、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針を遵守し、検体の収集を含めた研究計画については、国立成育医療センター、および各検体の収集施設において予め倫理委員会の承認を得ている。検体は、書面によるインフォームド・コンセントを取得後に収集している。

## C. 研究結果

### (1) 母性発現遺伝子 RTL1as が microRNA として RTL1 発現を抑制するか否か

Upd(14)pat 患者2例とコントロール3例の新鮮胎盤を用いて定量的発現解析を行った。生データでは、父性発現遺伝子 DLK1 と RTL1 はコントロール胎盤よりも過剰発現を示し、母性発現遺伝子は RTL1as にコードされる miR433 と miR127 を含めて発現消失を示した(図1A)。そして、DLK1 発現量と組織所見に基づき、各遺伝子発現細胞あたりの父性発現遺伝子を補正して算出した結果、DLK1 は父性ダイソミー状態に一致して2倍の発現量を呈したが、RTL1 は父性ダイソミー状態では説明できない約5倍の発現量を示した。

### (2) DIO3 がインプリンティング遺伝子であるか否か

上記の解析において、父性発現遺伝子 DIO3 発現量は、生データではコントロール胎盤よりも過剰であったが、補正後はコントロール胎盤と同じく1倍であった(図1A, B)。

### (3) 胎盤組織像の特徴

Upd(14)pat 患者2例の新鮮胎盤、既報のインプリンティング領域の欠失による第14染色体父親性ダイソミー症候群患者のフルマリン処理胎盤、コントロールの新鮮胎盤を用いて検討した。光顕と電顕では末梢絨毛の血管内皮細胞の腫大と血管壁細胞の肥大化が、免疫染色では末梢絨毛の血管内皮細胞の

腫大と血管壁細胞に限する DLK1、RTL1、DIO3 タンパク発現と遺伝子発現量に比例した DLK1 と RTL1、特に RTL1 タンパクの発現増加が認められた(図2)。

### (4) 高齢出産が upd(14)pat の発症リスクとなるか否か

● Upd(14)pat は、trisomy rescue (TR)、monosomy rescue (MR)、gamete complementation (GC)、post-zygotic mitotic error (PE) により発症し、このうち高齢出産は、減数第一分裂時の不分離により産生される nullisomic oocyte を介する MR と GC に影響すると考えられる(図3)。すなわち、父性ダイソミーのうち、MR/PE type-upd(14)pat の発症に高齢出産が関わりうると考えられる。このため、われわれは、既に遺伝的発症原因を明らかとした26例中、IG-DMR と MEG3-DMR を含む微小欠失患者3例、IG-DMR のみの欠失患者1例、MEG3-DMR のみの欠失患者1例、TR/GC type-upd(14)pat 患者5例、MR/PE type-upd(14)pat 患者11例、PE 特異的部分的ホモダイソミー患者1例、エピ変異患者4例において、出産年齢を比較した。その結果、35歳以上の高齢出産は、MR/PE type-upd(14)pat に集中して認められた(図4)。さらに、高齢出産の頻度は、MR/PE type-upd(14)pat で6/11、それ以外の原因で2/15と、MR/PE type-upd(14)pat において有意に高く(P=0.034)。出産年齢中央値は、MR/PE type-upd(14)pat で36.0、それ以外の原因で29.5と、MR/PE type-upd(14)pat において有意に高かった(P=0.045)。

## D. 考察

本研究の遺伝子発現解析と組織学的解析データは、以下のことを示唆する。(1) 母性発現遺伝子 RTL1as が microRNA として RTL1 発現を抑制することを示す。(2) マウス Dio3 が部分的にインプリンティングされることと異なり、ヒト DIO3 はインプリンティングされない。(3) 胎盤組織の特徴は遺伝子発現パターンを反映し、絨毛末端に本症候群の異常が存在する。これは、世界で初めてのデータであり、microRNA を用いた本症候群の治療の道を示すものである。

さらに、出産年齢解析は、第一減数分裂時の不分離を伴い易い高齢出産が R/PE type-upd(14)pat 発症のリスクファクターであることを示すものである。これは、既にわれわれが報告した disomic oocyte を

介する TR/GC[M1] type-upd(15)mat が、高齢出産により有意に増加していることに一致するものであり、高齢出産を避けることが upd(14)pat 発症の予防になりうることを示唆するものである。なお、upd(14)pat 症候群では、nullisomic oocyte が第一減数分裂時の不分離と第二減数分裂時の不分離のいずれの時期に形成されたかを鑑別することは不可能である（図3）。したがって、今回の MR/PE type-upd(14)pat グループには、高齢出産が影響する第一減数分裂時の不分離に起因する upd(14)pat のみならず、高齢出産が影響しない第二減数分裂時の不分離に起因する upd(14)pat や PE による upd(14)pat が含まれていると考えられる。

## E . 結論

本研究により、(1) 母性発現遺伝子 RTL1as が microRNA として RTL1 発現を抑制すること、(2) ヒト DIO3 がインプリンティングされないこと、(3) 胎盤組織の特徴が遺伝子発現パターンを反映すること、(4) 出産年齢解析が第一減数分裂時の不分離を介する R/PE type-upd(14)pat 発症のリスクファクターであること示すものである。これらのデータは、microRNA を用いた本症候群の治療や、高齢出産を避けることで upd(14)pat 発症を予防しうることを示唆するものである。

## F . 健康危険情報

なし

## G . 研究発表

### 1 . 論文発表

1. Kagami M, Kato F, Matsubara K, Sato T, Nishimura G, Ogata T\*: Relative frequency of underlying genetic causes for the development of UPD(14)pat-like phenotype. *Eur J Hum Genet* 20 (9): 928–932, 2012.
2. Fuke-Sato T, Yamazawa K, Nakabayashi K, Matsubara K, Matsuoka K, Hasegawa T, Dobashi K, Ogata T\*: Mosaic upd(7)mat in a patient with Silver-Russell syndrome: correlation between

phenotype and mosaic ratio in the body and the placenta. *Am J Med Genet A* 158A (2): 465–468, 2012.

3. Hiura H, Okae H, Miyauchi N, Sato F, Sato A, Van De Pette M, John RM, Kagami M, Nakai K, Soejima H, Ogata T, Arima T\*: Characterization of DNA methylation errors in patients with imprinting disorders conceived by assisted reproduction technologies. *Hum Reprod* 27 (8): 2541–2548, 2012.
4. Kagami M, Matsuoka K, Nagai T, Yamanaka M, Kurosawa K, Suzumori N, Sekita Y, Miyado M, Matsubara K, Fuke T, Kato F, Fukami M, Ogata T\*: Paternal uniparental disomy 14 and related disorders: placental gene expression analyses and histological examinations. *Epigenetics* 7 (10): 1142–1150, 2012.
5. Nagasaki K\*, Tsuchuya S, Saitoh A, Ogata T, Fukami M: [Neuromuscular symptoms in a patient with familial pseudohypoparathyroidism type Ib diagnosed by methylation-specific multiplex ligation-dependent probe amplification.](#) *Endocr J* (accepted).
6. Fuke T, Mizuno S, Nagai T, Hasegawa T, Horikawa R, Miyoshi Y, Muroya K, Kondoh T, Numakura C, Sato S, Nakabayashi K, Tayama C, Hata K, Sano S, Matsubara K, Kagami M, Tamazawa K, Ogata T\*: Molecular and clinical studies in 138 Japanese patients with Silver-Russell syndrome. *PLoS One* (accepted).
7. Ayabe T, Matsubara K, Ogata T, Ayabe A, Murakami N, Nagai T, Fukami M\*: Birth seasonality in Prader-Willi syndrome resulting from chromosome 15 microdeletion. *Am J Med Genet A* (accepted).
8. Matsubara K, Ogata T\*: [Advanced maternal age at childbirth and the development of uniparental disomy. A commentary on the proportion of uniparental disomy is increased in Prader-Willi syndrome due to an advanced maternal childbearing age in Korea.](#) *J Hum Genet.* 2013 Jan 31. doi: 10.1038/jhg.2013.4. [Epub ahead of print]

### 2 . 学会発表

省略

## H . 知的財産権の出願・登録状況

### 1 . 特許取得

なし

### 2 . 実用新案登録

なし

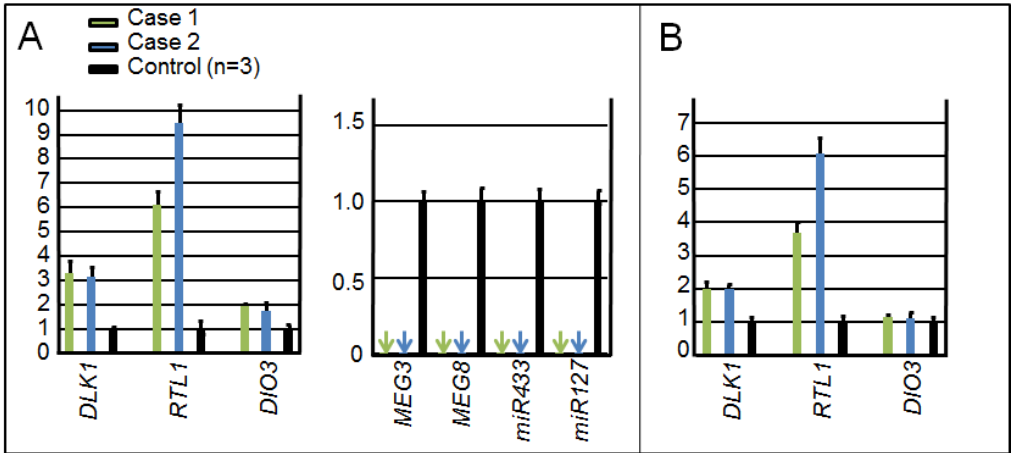


図 1. 胎盤を用いた  
遺伝子発現量解析

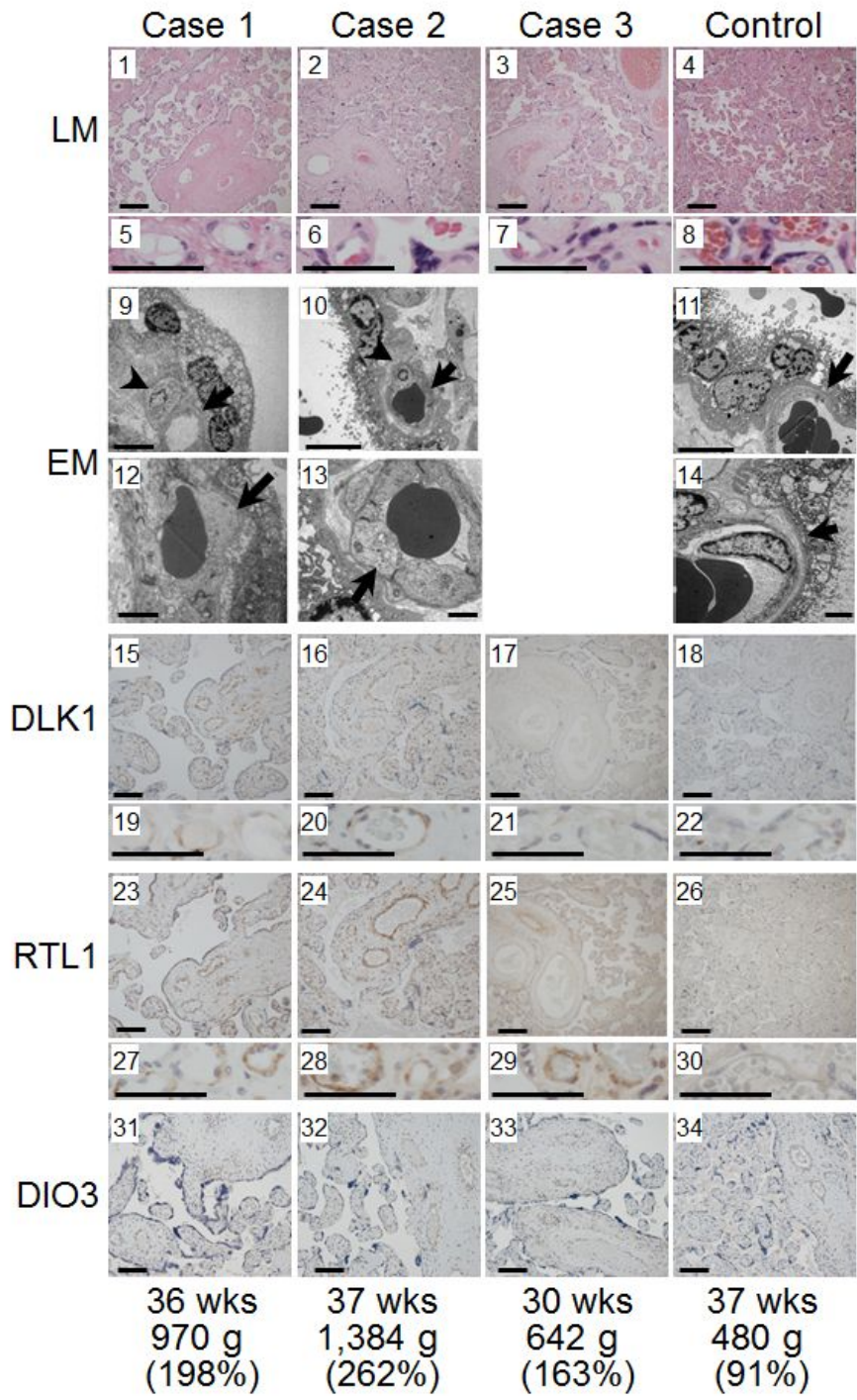


図 2. 胎盤を用いた  
組織学的解析



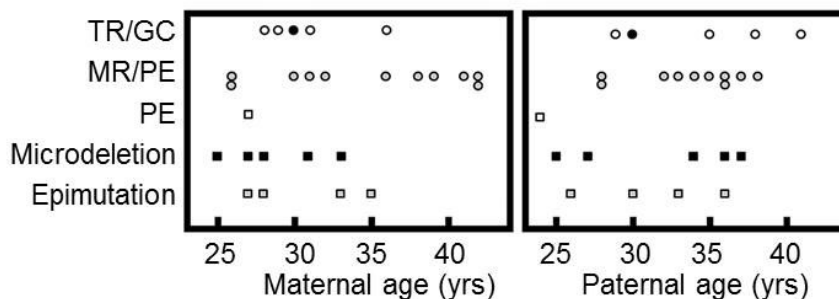
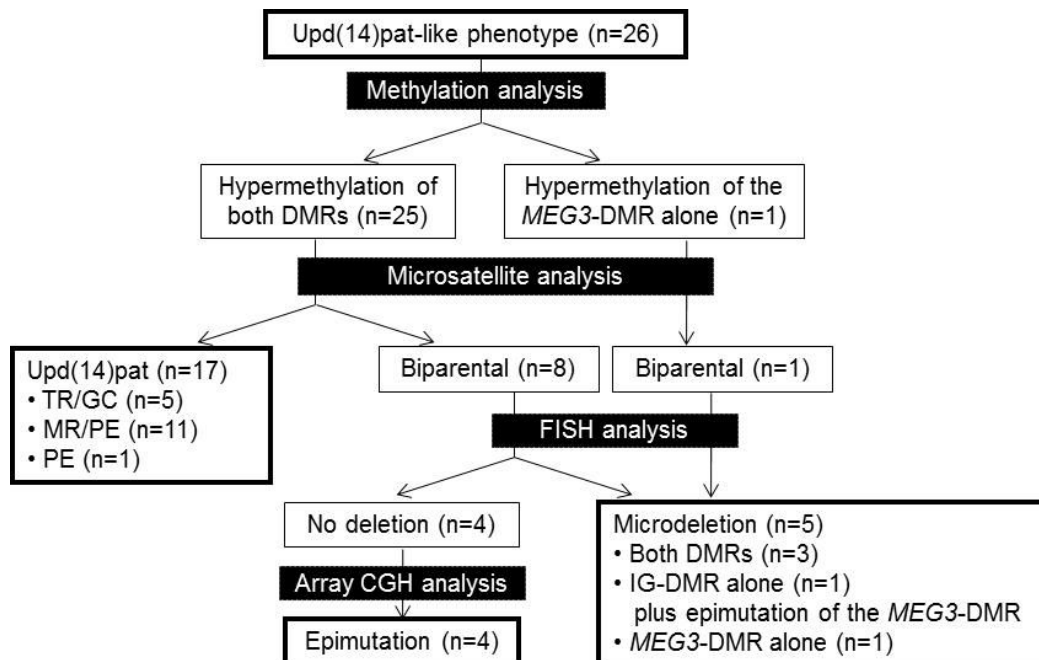
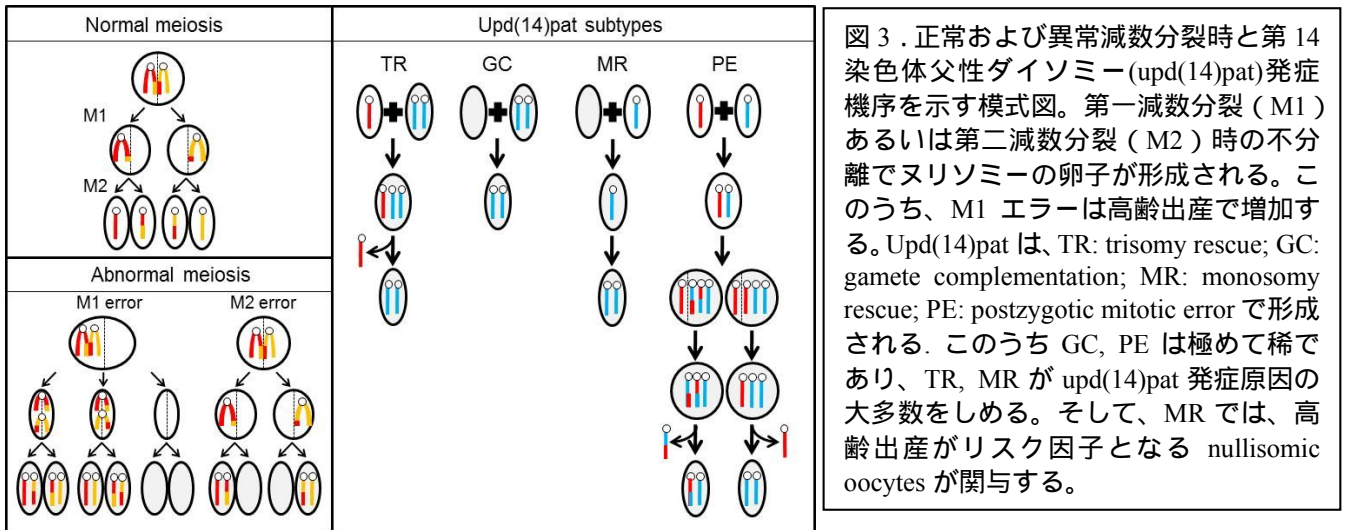


図4. 第14染色体父性ダイソミー症候群患者26例における発症原因の分類(上)と出生時両親年齢の分布(下)。

## 致死性骨異形成症の診断と予後に関する研究

研究分担者 池川 志郎

理化学研究所・ゲノム医科学研究センター

骨関節疾患研究チーム・チームリーダー

### 研究要旨

致死性骨異形成症は頻度の高い骨系統疾患で、その正確な診断と、それに基づく確かな治療は、新生時期の遺伝性骨関節疾患の医療上の大きな課題である。しかし、致死性骨異形成症には多くの類似疾患が存在し、従来の臨床所見、X線所見に頼った方法では、診断は非常に困難である。診断能の向上のためには、類似疾患を含めた包括的な遺伝子レベルでの診断システムを確立する必要がある。そのような遺伝子診断システムの構築のために、致死性骨異形成症、及びその類似疾患のDNA解析を行なった。臨床家の協力の下に、致死性骨異形成症、及びその類似疾患の表現型の詳細なデータ(臨床像、X線像)とDNAを収集した。FGFR3を含む既知の疾患遺伝子に変異が疑われる場合は、それらの変異解析を行ない、変異が同定された患者については、表現型データとの対応を検討した。その結果、1) 致死性骨異形成症類似疾患のひとつ opsismodysplasia の原因遺伝子が INPPL1 であることを明らかにした。2) 短体幹症の原因遺伝子の PAPSS2 であることを明らかにした。これらの新規の疾患遺伝子を加えた致死性骨異形成症の遺伝子診断システムを構築中である。

### 共同研究者

Dai Jin (理化学研究所・ゲノム医科学研究センター・骨関節疾患研究チーム)

胎児骨系統疾患フォーラムを中心とする臨床家の協力の下に、致死性骨異形成症、及びその類似疾患の表現型の詳細なデータ(臨床像、X線像)と genomic DNA を収集した。FGFR3 を含む既知の疾患遺伝子に変異が疑われる場合は、DNA sequence 解析をはじめとする遺伝子解析を行ない、変異の同定を試みた。変異が同定された患者については、表現型のデータとの対応を検討した。

### A. 研究目的

致死性骨異形成症は多くの類似疾患が存在するため、正確な診断が困難である。その確定診断のためには、遺伝子レベルでの診断システムを構築する必要がある。致死性骨異形成症の遺伝子診断法の確立のために、致死性骨異形成症、及びその類似疾患のDNA解析を行う。

### B. 研究方法

(倫理面への配慮)

本研究の遂行にあたっては、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成13年3月29日文科省・厚生労働省・経済産業省告示第1号）に従っている。検体の収集を含めた研究計画については、理化学研究所、及び各検体の収集施設において予め倫理委員会の承認を得ている。検体は、書面によるインフォームド・コンセントを取得後に収集している。

#### C. 研究結果

1) 致死性骨異形成症類似疾患のひとつ opsismodysplasia の原因遺伝子が INPPL1(1)であることを明らかにした。新規の遺伝子の欠出変異を同定した。(Iida *et al.* J Hum Genet, 2013)。

2) 常染色体劣性型の短体幹症 (brachyolmia) の原因遺伝子が PAPSS2 であることを明らかにした (Miyake *et al.* J Med Genet, 2012)。この疾患の詳細な臨床像、X線像を明らかにした (Hum Mutat、投稿中)。

#### D. 考察

致死性骨異形成症には多くの類似疾患が存在する。変異を同定した例について、表現型の再評価を行ったが、胎児期、新生児時期の表現型の臨床像、X線像のデータからは、それがいかに詳細なものであっても、致死性骨異形成症の診断、鑑別診断には多くの困難が伴い、類似疾患を正確に鑑別する事は困難であると考えられる。包括的な遺伝子診断が、その解決のための最も現実的な方法であると考えられる。

#### E. 結論

致死性骨異形成症の正確な診断のためには、類似疾患を含めた遺伝子レベルでの診断法を確立する必要がある。

F. 健康危険情報  
なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Iida A, Okamoto N, Miyake N, Nishimura G, Minami S, Sugimoto T, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saitsu H, Shiina M, Ogata K, Watanabe S, Ohashi H, Matsumoto N, Ikegawa S. Exome sequencing identifies a novel INPPL1 mutation in opsismodysplasia. J Hum Genet. 2013 Apr 4. doi: 10.1038/jhg.2013.25. [Epub ahead of print]
2. Semba K, Araki K, Matsumoto K, Suda H, Ando T, Sei A, Mizuta H, Takagi K, Nakahara M, Muta M, Yamada G, Nakagata N, Iida A, Ikegawa S, Nakamura Y, Araki M, Abe K, Yamamura K. Ectopic expression of Ptf1a induces spinal defects, urogenital defects, and anorectal malformations in Danforth's short tail mice. PLoS Genet. 2013 9(2):e1003204
3. Yamada T, Takagi M, Nishimura G, Akaishi R, Furuta I, Morikawa M, Yamada T, Cho K, Sawai H, Ikegawa S, Hasegawa T, Minakami H. Recurrence of osteogenesis imperfecta due to maternal mosaicism of a novel COL1A1 mutation. Am J Med Genet A. 158A(11):2969-71, 2012.
4. Cho TJ, Lee KE, Lee SK, Song SJ, Kim KJ, Jeon D, Lee G, Kim HN, Lee HR, Eom HH, Lee ZH, Kim OH, Park WY, Park SS, Ikegawa S, Yoo WJ, Choi IH, Kim JW. A single recurrent mutation in the 5'-UTR of IFITM5 causes osteogenesis imperfecta Type V. Am J

- Hum Genet. 91(2):343-8, 2012.
5. Miyake N, Elcioglu NH, Iida A, Isguven P, Dai J, Murakami N, Takamura K, Cho TJ, Kim OH, Hasegawa T, Nagai T, Ohashi H, Nishimura G, Matsumoto N, Ikegawa S. PAPS2 mutations cause autosomal recessive brachyolmia. J Med Genet. 49(8):533-8, 2012.
  6. Cho TJ, Matsumoto K, Fano V, Dai J, Kim OH, Chae JH, Yoo WJ, Tanaka Y, Matsui Y, Takigami I, Monges S, Zabel B, Shimizu K, Nishimura G, Lausch E, Ikegawa S. TRPV4-pathway manifesting both skeletal dysplasia and peripheral neuropathy: A report of three patients. Am J Med Genet A. 158A(4):795-802, 2012.
  7. Daniel PB, Morgan T, Alanay Y, Bijlsma E, Cho TJ, Cole T, Collins F, David A, Devriendt K, Faivre L, Ikegawa S, Jacquemont S, Jesic M, Krakow D, Liebrecht D, Maitz S, Marlin S, Morin G, Nishikubo T, Nishimura G, Prescott T, Scarano G, Shafeghati Y, Skovby F, Tsutsumi S, Whiteford M, Zenker M, Robertson SP. Disease-associated mutations in the actin-binding domain of filamin B cause cytoplasmic focal accumulations correlating with disease severity. Hum Mutat. 33(4):665-73, 2012.
  8. Sasagawa S, Takemori H, Uebi T, Ikegami D, Hiramatsu K, Ikegawa S, Yoshikawa H, Tsumaki N. SIK3 is essential for chondrocyte hypertrophy during skeletal development in mice. Development. 139(6):1153-63, 2012.
2. 学会発表
- (招待講演のみ)
1. 池川志郎. 遺伝性疾患の原因遺伝子を見つけるには:骨の病気を例に. 遺伝医学研究会協賛セミナー. 東京. 2012年5月10日.
  2. Ikegawa S. Genomic study of Bone and joint diseases - Where we were, and where we are going. Nature Genetics China. Hangzhou. May 19, 2012
  3. Ikegawa S. Rare Diseases and Common Problems: Lessons from One to the other. 6th Annual Introductory Course on Skeletal Dysplasias. Lousanne. Jul. 5, 2012
  4. 池川志郎. 股関節疾患と遺伝 - 大腿骨頭壊死症を中心に -. 第4回股関節疾患研究会. 福岡. 2012年8月10日.
  5. Ikegawa S. Skeletal Dysplasia in Mice and Human. 22nd Annual Scientific Meeting/1st Asia-Pacific Bone and Mineral Research Meeting. Perth. Sep 3, 2012
  6. 池川志郎. 骨・関節疾患のゲノム解析: パーソナルゲノム時代の疾患研究. 日本人類遺伝学会 第57回大会. 東京. 2012年10月26日.
  7. 池川志郎. 小児整形外科疾患の遺伝子解析. 第27回日本整形外科学会基礎学術集会. 名古屋. 2012年10月27日.
  8. Ikegawa S. Genomic study of bone and joint diseases - where we were, and where we are going. 12th Annual Meeting of East Asian Union of Human Genetics Societies. Seoul. Nov 29, 2012
  9. 池川志郎. 運動器疾患のゲノム解析 - 遺伝子から分子病態へ. 京都大学再生医科学研究所・生体分子設計学分野セミナー. 京都. 2013年1月31日.
  10. 池川志郎. 日常の臨床の現場で遭遇す

る関節の遺伝病:家族歴、聞いていますか? 第 12 回 久留米関節セミナー. 久留米. 2013 年 2 月 10 日.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

B3GALT6 異常症の遺伝子診断(出願)

2. 実用新案登録

なし

3. その他

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

研究分担報告書

致死性骨異形成症の診断と予後に関する研究

胎児超音波計測による長管骨長の基準値作成

（多施設共同観察研究）

研究分担者	室月 淳	宮城県立こども病院 部長
	澤井英明	兵庫医科大学 准教授
	山田崇弘	北海道大学 助教
	堤 誠司	山形大学 講師
	佐藤秀平	青森県立中央病院 センター長
	篠塚憲男	胎児医学研究所 代表
	高橋雄一郎	長良医療センター 医長
	佐世正勝	山口県立総合医療センター センター長

研究要旨 超音波断層法による胎児の長管骨（すなわち大腿骨 femur、脛骨 tibia、腓骨 fibula、上腕骨 humerus、尺骨 ulna、橈骨 radius）の長さについての日本人の基準値をつくり、胎児骨系統疾患などの骨病変の診断に有用な基礎資料を作成する多施設共同研究である。なお大腿骨長については日本超音波医学会によりすでに基準値がつけられているが、それ以外の胎児の脛骨、腓骨、上腕骨、尺骨、橈骨の長さの基準値は、過去に海外では発表されており、本邦ではそれらが参考にされている。しかし長管骨の発達には人種差があり、日本人で決められた大腿骨長と欧米のそれを比べると、妊娠末期となると 10mm 近い差が認められている。

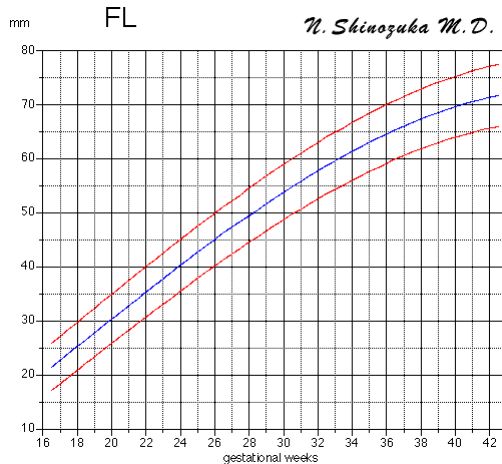
胎児骨系統疾患は骨の全身の発達成熟に何らかの異常を呈する遺伝子病である。胎児骨系統疾患は、ほとんどが子宮内か出生直後に死亡する生命予後がきわめて悪いものから、成長後の低身長が唯一の症状である予後良好のものまで非常に多彩である。胎児期に骨短縮を認める疾患は 100 種類以上あるといわれているが、ひとつひとつの疾患の発症頻度が低いため、胎児期に長管骨の短縮を認める場合、その診断に難渋することが多い。日本人胎児の長管骨の基準値を作成することにより、骨系統疾患の正確な診断の一助とする。

#### A. 研究目的

胎児の長管骨、すなわち大腿骨 femur、脛骨 tibia、腓骨 fibula、上腕骨 humerus、尺骨 ulna、橈骨 radius の長さについての日本人

の基準値をつくり、胎児骨系統疾患などの骨病変の診断の基礎資料を作成する。

大腿骨長（以下の図 FL）については日本超音波医学会によりすでに基準値がつけら



れている。

それ以外の胎児の脛骨、腓骨、上腕骨、尺骨、橈骨の長さの基準値は、過去に Queenan (1980)、Farrant (1981)、Jeanty (1984)、Merz (1987)などが発表しており、本邦では今でも Jeanty や Merz の値が用いられている。しかし長管骨の発達には人種差があるのは自然であり、日本人で決められた大腿骨長と欧米のそれを比べると、妊娠末期となると 10mm 近い差が認められている。実際に Jeanty や Merz の基準値は、臨床上の印象よりかけ離れた評価が出てくることがしばしばである。

胎児骨系統疾患は骨の全身の発達成熟に何らかの異常を呈する遺伝子病である。胎児骨系統疾患は、ほとんどが子宮内か出生直後に死亡する生命予後がきわめて悪いものから、成長後の低身長が唯一の症状である予後良好のものまで非常に多彩である。胎児期に骨短縮を認める疾患は 100 種類以上あるといわれているが、ひとつひとつの疾患の発症頻度が低いいため、胎児期に長管骨の短縮を認める場合、その診断に難渋することが多い。日本人胎児の長管骨の基準値を作成することにより、骨系統疾患の正確な診断の一助とする。

## B. 研究方法

試験タイプ：多施設共同観察試験

## 【対象】

1. 妊娠16週0日より妊娠40週6日まで
2. 16歳以上45歳未満
3. 単胎である
4. 妊娠初期にCRL計測により分娩予定日が決められている
5. 明らかな胎児奇形や発育遅延を認めない
6. 妊娠高血圧症や妊娠糖尿病などの母体合併症を認めない
7. 試験参加について本人から文書で同意が得られている

## 【方法】

1. 妊婦健康診査時に胎児の長管骨（大腿骨、脛骨、腓骨、上腕骨、尺骨、橈骨）の長さを計測して記録する。
2. 胎児期の長管骨はしばしば骨幹の部分しか骨化していない。その骨化部分を両端まで画面上に描出し、いちばん長いところを計測する。
3. 下腿の脛骨、腓骨、前腕の尺骨、橈骨は、それぞれ混同されて計測されることがあるので注意する。区別するために、最初に同一画面上に両方の骨と一緒に描出する。
4. 下腿では脛骨は腓骨より常に長い。腓骨は脛骨より外側に位置し、脛骨より若干薄く描出される。脛骨がより近位側に位置し、遠位側では脛骨、腓骨ともほぼ同じレベルにある。
5. 前腕では尺骨は橈骨より長い。尺骨はより近位側に位置し、より遠位側にあるのが橈骨である。
6. 長管骨の計測は画像に描出しやすい方で左右どちらでも構わない。胎児がうつ伏せか仰向けでない限り両側の長管骨をすべて描出することは難しいし、また時間的にも無駄である。

7. 胎児の計測データは、出生後に出生児の体重、身長、頭囲、腹囲のデータをあわせて事務局の宮城県立こども病院（室月 淳）に報告する。

（胎児）
妊婦
IC（研究分担者）
<b>計測</b>
データ
匿名化、本学のとりまとめ 澤井
登録事務局 ～宮城県立こども病院～
統計処理 ～胎児医学研究所～
公表

予定研究期間：平成22年年6月（倫理委員会承認後）より平成23年3月31日。

宮城県立こども病院を中心に9施設で実施した。

**【問い合わせ先】**

適格基準など臨床的判断を要するもの：事務局（宮城県立こども病院 室月 淳）

記録用紙（CRF）記入など：胎児医学研究所（篠塚憲男）。

研究者などの登録など：事務局 宮城県立こども病院（室月 淳）。

8. 統計処理などは共同研究者である胎児医学研究所・篠塚憲男に委託する。

**【登録数と研究期間】**

登録数：一施設100計測で合計1,000計測を目標とした。



## C. 研究結果

超音波計測をおこなった正期産正常体重出生児のデータ。

分布の正規性を検討

平均  $f(x) \pm$  標準偏差  $g(x)$  で 基準化する。

症例

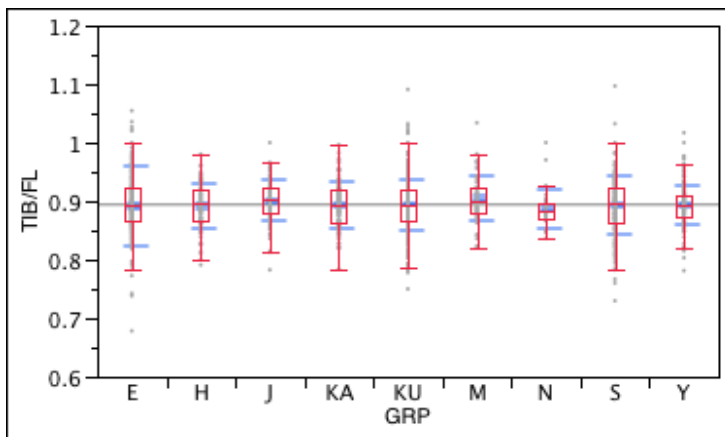
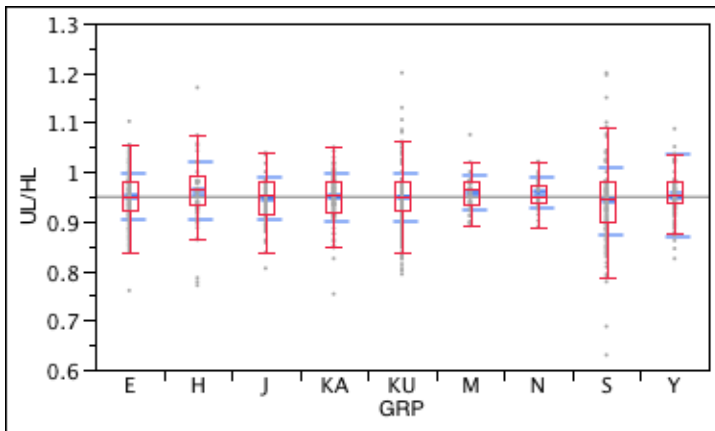
	計測数	AFD	出生	$\pm$	体重	$\pm$	症例数	計測/症例
山口医療	183	167	39w2d	8.2	2989	343	89	
久留米大	468	462	39w4d	10	3046	338	108	
瀬戸	289	283	39w1d	7.2	2961	333	264	
春日井市民	107	103	39w6d	9.7	3062	276	103	
北大	99	96	39w0d	9.7	2972	333	32	
長良医療	31	31	37w6d	12.3	2924	428	31	
順天浦安	111	111	38w4d	10.8	2889	247	15	
宮城こども	61	54	39w2d	7.1	3067	278	38	
愛媛県中	328	326	39W3D	13.7	3047	416	51	
全体	1677	1633	39w1d	9.3	2995	344	731	2.29

施設間の計測値の解析

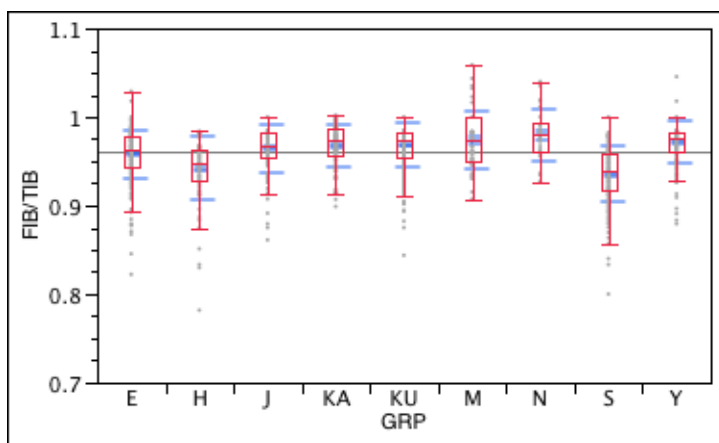
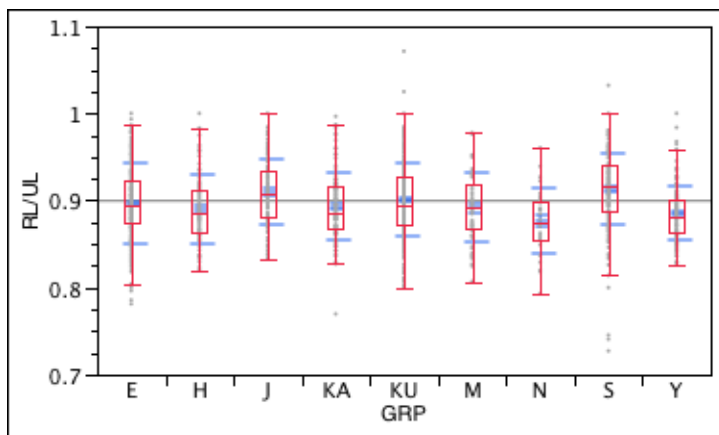
施設間（測定者間のばらつき）FL計測で解析

	25w	30w	36w
愛媛県中	44.4 $\pm$ 2.5	53.9 $\pm$ 2.5	65.8 $\pm$ 2.7
北大		55.0 $\pm$ 3.4	65.6 $\pm$ 2.1
順天浦安	43.3 $\pm$ 2.6	54.8 $\pm$ 1.9	65.2 $\pm$ 1.9
春日井	43.9 $\pm$ 2.5		66.6 $\pm$ 3.4
久留米大	43.9 $\pm$ 1.4	55.1 $\pm$ 2.3	65.7 $\pm$ 2.3
宮城こども	45.5 $\pm$ 0.7	54.3 $\pm$ 2.1	63.0 $\pm$ 3.5
長良	55.0 $\pm$ 1.0	65.3 $\pm$ 3.0	
瀬戸	42.8 $\pm$ 2.21	54.6 $\pm$ 1.7	64.0 $\pm$ 2.6
山口医療	43.7 $\pm$ 2.4	52.8 $\pm$ 3.4	64.1 $\pm$ 2.5

	ulna/HL	tibia/FL
愛媛県中	$0.95 \pm 0.05$	$0.89 \pm 0.07$
北大	$0.96 \pm 0.06$	$0.89 \pm 0.04$
順天浦安	$0.95 \pm 0.05$	$0.90 \pm 0.04$
春日井	$0.95 \pm 0.05$	$0.89 \pm 0.04$
久留米	$0.95 \pm 0.05$	$0.89 \pm 0.04$
宮城こども	$0.96 \pm 0.04$	$0.90 \pm 0.04$
長良医療	$0.96 \pm 0.03$	$0.88 \pm 0.03$
瀬戸	$0.94 \pm 0.07$	$0.89 \pm 0.05$
山口医療	$0.95 \pm 0.09$	$0.89 \pm 0.03$



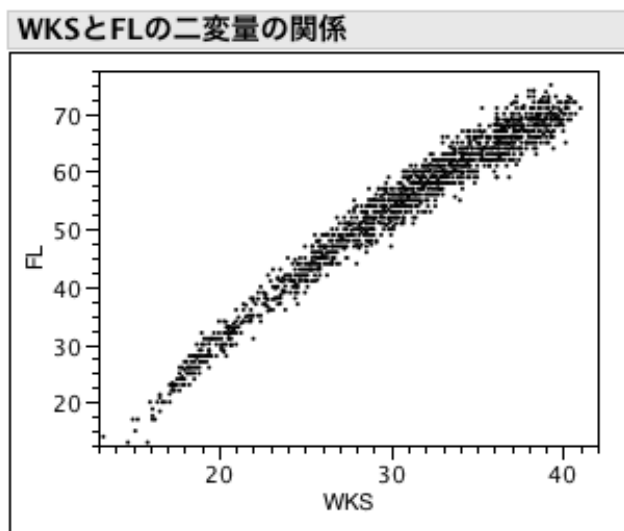
	RL/UL	tibia/FL
愛媛県中	$0.89 \pm 0.05$	$0.96 \pm 0.03$
北大	$0.89 \pm 0.04$	$0.94 \pm 0.04$
順天浦安	$0.91 \pm 0.04$	$0.96 \pm 0.03$
春日井	$0.89 \pm 0.04$	$0.97 \pm 0.02$
久留米	$0.90 \pm 0.05$	$0.97 \pm 0.03$
宮城こども	$0.89 \pm 0.04$	$0.97 \pm 0.03$
長良医療	$0.88 \pm 0.04$	$0.98 \pm 0.03$
瀬戸	$0.91 \pm 0.04$	$0.94 \pm 0.03$
山口医療	$0.88 \pm 0.03$	$0.97 \pm 0.02$



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

Ulna/radius と fibula/tibia の計測に関しては施設間にややばらつきがみられるが、FL や HL にくらべて計測がやや煩雑なことを表していると思われる。超音波の計測精度を含め、統計的には無視しうる範囲のばらつきと考える。

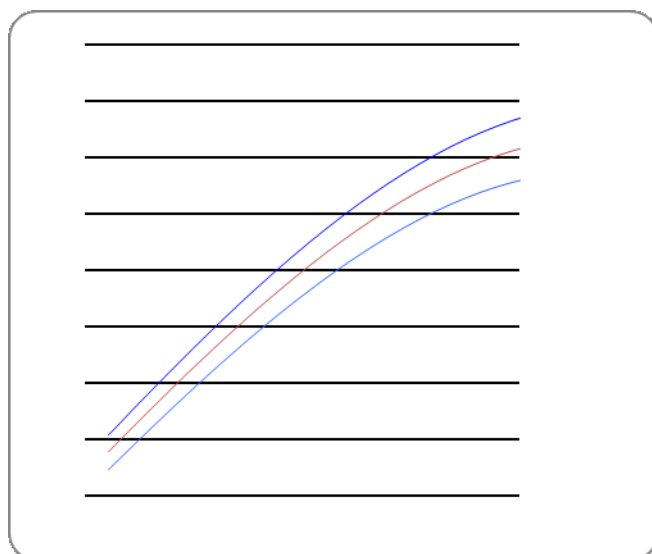
FL



$$FL(\text{Mean}) = -25.89 + 0.37899 * g + 4.3304 * g * g * 0.0001 - 2.0255 * g * g * g * 0.000001$$

$$FL(\text{SD}) = 0.795 + 0.006658 * g$$

g = day



## 致死性骨異形成症の iPS 細胞作成に関する研究

研究分担者 京都大学 iPS 細胞研究所 細胞誘導制御学分野 教授 妻木範行

### 研究要旨

多くの骨系統疾患では病態が不明で、治療薬は存在しない。その理由の一つは、骨系統疾患の病変部、すなわち骨、軟骨が入手困難で、これらを用いた研究が行えないことによる。そこで将来の病態解明と治療薬探索に資することを目標に、患者皮膚線維芽細胞から等を作製し軟骨細胞を培養にて誘導することをを行った。

### 共同研究者

澤井英明（兵庫医科大学 産科婦人科学）

室月淳（東北大学 発達成育医学講座胎児医学分野）

池川志郎（理化学研究所 統合生命医科学研究センター 骨関節疾患研究チーム）

### A. 研究目的

最近の研究により、いくつかの骨系統疾患については、原因遺伝子変異が明らかにされてきた。例えば、軟骨細胞外マトリックスである II 型コラーゲンの遺伝子や、軟骨細胞分化にかかわる増殖因子のレセプターである線維芽細胞増殖因子（FGF）受容体の遺伝子の変異が見つかっている。しかし、原因遺伝子がわかったとしても、多くの骨系統疾患では病態が不明で、治療薬は存在しない。ヒトの疾患細胞の中でどのような機序が働くことによって、症状が現れているかは、殆どわかっていない。その理由の一つは、骨系統疾患の病変部、すなわち骨、軟骨が入手困難で、これらを用いた研究が行えないことによる。そこで、本研究ではこれらの疾患に対して、疾患 iPS 細胞を用いたアプローチを行う。即ち、骨系統疾患患者の皮膚細胞から iPS 細胞を作成し、iPS 細胞から軟骨細胞を分化誘導する。その細胞を用いて、病態の解析を試み、

治療薬の探索に役立てることを目標に研究を行う。

### B. 研究方法

致死性骨異形成症および II 型コラーゲン病患者の皮膚を採取し、埼玉県立小児医療センターへ送付して線維芽細胞を樹立する。その線維芽細胞を京都大学 iPS 細胞研究所に導入し、iPS 細胞および軟骨細胞様細胞を直接誘導によって作製する。iPS 細胞は、エピソードベクターを用いて作成し、軟骨細胞様細胞への誘導はレトロウイルスを用いて行う。

（倫理面への配慮）

骨系統疾患患者から皮膚細胞を入手して iPS 細胞を作製、または軟骨細胞様細胞を直接誘導することについて、京都大学および埼玉県立小児医療センターの倫理委員会の審査を受け、承認を得た。

### C. 研究結果

致死性骨異形成症 3 症例と II 型コラーゲン病 6 症例から線維芽細胞を入手した。う

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

ち、致死性骨異形成症 2 症例と II 型コラーゲン病 3 症例について、iPS 細胞を樹立している。また、II 型コラーゲン病 2 症例について、軟骨細胞様細胞を直接誘導している。

D. 考察

致死性骨異形成症および II 型コラーゲン病において、iPS 細胞技術を用いて患者の線維芽細胞由来の iPS 細胞及び軟骨細胞様細胞を培養にて誘導することが可能になった。このことは今後、病態の解析と治療薬の探索に貢献すると考える。

E. 結論

致死性骨異形成症および II 型コラーゲン病において、患者の線維芽細胞由来の iPS 細胞及び軟骨細胞様細胞を培養にて誘導した。

F. 健康危険情報

無し

G. 研究発表

1. 論文発表

無し

2. 学会発表

1. 妻木範行、皮膚線維芽細胞から軟骨細胞様細胞へのダイレクト・リプログラミング、第 33 回日本炎症・再生医学会、博多、7/5-6
2. 妻木範行、カレントコンセプト：軟骨細胞リプログラミングによる関節軟骨疾患の治療戦略、第 30 回日本骨代謝学会、東京
3. 妻木範行、Meet the Expert: 軟骨マトリックス転写活性を指標にした、細胞リプログラミングによる軟骨細胞誘導、第 30 回日本骨代謝学会、東京、7/19-21
4. Tsumaki N, Regulation of differentiation and cell reprogramming of chondrocytes, Cold Spring Harbor Asia Conference, Bone and Cartilage, Suzhou Dushu,

China, 6/11-15

5. Tsumaki N, Generation of induced chondrogenic cells directly from dermal fibroblast culture by defined factors, Internatinal Conference on Bone Morphogenetic Protein, Lake Tahoe, CA, USA, 6/19-23
6. 妻木範行、再生医療の最前線－軟骨疾患をターゲットとして－、第 46 回日本小児内分泌学会 学術集会、大阪、2012/9/27-29
7. 岡田稔、In vivo and In vitro Modeling of Type II Collagenopathy using Cell Reprogramming Technologies、第 13 回運動器科学研究会、京都市、2012/9/14-15
8. 妻木範行、細胞リプログラミング技術による軟骨疾患治療、日本整形外科学会 基礎学術集会 シンポジウム、名古屋市、2012/10/26-27
9. 岡田稔、妻木範行、細胞リプログラミング技術を用いた II 型コラーゲン病疾患モデルの解析、第 9 回 Skeletal Research Meeting、京都市、2012/11/10
10. 妻木範行、細胞リプログラミング技術を用いた軟骨疾患モデリング、第 5 回胎児骨系統疾患フォーラム、仙台市、2012/12/2
11. Okada, M.; Tsumaki, N.; Chondrogenic differentiation of human induced pluripotent stem cells, International Society for Stem Cell Research 10th annual meeting, Yokohama, 6/13-16

H. 知的財産権の出願・登録状況

無し

3. 特許取得

無し

4. 実用新案登録

無し

3. その他

無し

## 致死性骨異形成症の診断と予後に関する研究

研究分担者 芳賀 信彦 東京大学リハビリテーション科教授

### 研究要旨

2010年版骨系統疾患国際分類の和訳に関する検討経過を振り返った。関連3学会から構成されるWGで検討した結果、「致死性骨異形成症」を「タナトフォリック骨異形成症」、「窒息性胸郭異形成症」を「呼吸不全性胸郭異形成症」に変更した。

### 研究分担者

鬼頭 浩史（名古屋大学医学系研究科整形外科）  
室月 淳（宮城県立こども病院産科）

### 研究協力者

西村 玄（東京都立小児総合医療センター診療放射線科）

### A．研究目的

骨系統疾患には数多くの疾患が含まれ、その表現型、病態は多様である。これら多くの疾患を整理する目的で、1969年に世界各国の専門家が集まり命名法、分類に関する話し合いが行われ、公表された。以後新しい疾患が加わり、また病態が解明されるに従い数回の改定を重ね、前回2006年の分類では疾患数は約370に上った。一方、日本整形外科学会の骨系統疾患委員会（2007年より身障福祉・義肢装具等委員会と統合し小児整形外科委員会に改組）では1983年版の国際分類から和訳作業を続け、2006年版の和訳は日整会誌、日本小児科学会雑誌に報告した。最新の2010年版国際分類は2011年に公表された。この間、産科医療の進歩により骨系統疾患の出生前診断が広く

行われるようになってきたこと、また小児医療の進歩により全身管理を含めた小児科医による骨系統疾患の診療の幅が広がってきたことから、今回は日本整形外科学会小児整形外科委員会のもとに骨系統疾患国際分類和訳作業ワーキンググループ（WG）を立ち上げ、日本産科婦人科学会、日本小児科学会からもメンバーを推薦していただき和訳作業を行った。本研究の目的は、その和訳作業の経過を報告し、特に従来致死性・重症とされていた疾患の和訳に関する検討経過を明らかにすることである。

### B．研究方法

平成24年3月21日に開催された第1回WG会合の議事録、ならびにその後のメール審議の経過を振り返った。

（倫理面への配慮）

本研究は患者の臨床情報を扱わない研究であり、倫理委員会への申請等は不要と考えた。

### C．研究結果

2010年版国際分類には40グループ456疾患が収められており、2006年版の37グループ372疾患から大きく増えているが、

対象疾患の考え方は 2006 年版と同じである。316 の疾患（全体の 69%）で 226 の遺伝子との関連が明らかになっている。

和訳作業を行うことに関しては、平成 23 年 11 月に来日していた Andrea Superti-Furga（2010 年版国際分類の last author）に和訳作業の意義に関して芳賀が説明し、口頭で承諾を得た。その後日本産科婦人科学会、日本小児科学会に協力を呼びかけて WG に参加する会員の推薦を受け、7 名から構成される WG を立ち上げた。

平成 24 年 3 月に第 1 回 WG 会合を行い、その後はメールを用いて作業を進めた。この中でまず、基本的に 2006 年版までの和訳作業の方針を踏襲することとした。これを箇条書きにすると以下ようになる。

直訳を心掛ける。

日整会用語集に従うが、小児科用語集（日本小児科学会）、日本医学会医学用語辞典（日本医学会）等も参考にする。

dysplasia の和訳については、Stickler 骨異形成症のように Stickler 異形成症とすると骨疾患であることが分らなくなる場合には「骨異形成症」とし、多発性骨端異形成症のように骨疾患であることが明らかでない場合には「異形成症」とする。malformation を「奇形」ではなく「形態異常」、anomaly を「奇形」ではなく「異常」と訳す。

polydactyly など手指と足趾を合わせて指す用語の場合、日整会用語集のように「多指（趾）症」とせず「多指症」と訳す。

人名の表記は原文のままとする。

以上に加えて、従来致死性・重症とされていた疾患の和訳を検討した。これは本研究班から thanatophoric dysplasia のこれ

までの和訳である「致死性骨異形成症」について、以下の理由から再検討して欲しいとの要望が寄せられたためである。

医学的には必ずしも致死性ではなく、疾患名が実情を反映していないこと。妊娠中に胎児が「致死性骨異形成症」の診断または疑いとされた場合に、両親がまだ生まれていない我が子に対して妊娠中から否定的な印象を抱く懸念があること。

長期生存児の家族にとって、日々接している我が子の病名が「致死性・・・」ではやりきれない思いを抱かせること。

thanatophoric は古代ギリシア語を語源とし英語の意味は death bearing や lethal とされているが、米国では疾患名はあくまで thanatophoric dysplasia であり、古代ギリシア語を英語に翻訳しているわけではない。日本のように「致死性」と自国語に翻訳すると、その意味が患者家族に外国語のままよりも直裁的で強く伝わること。

以上を慎重に検討した結果、thanatophoric dysplasia については「タナトフォリック骨異形成症」の和訳を当てはめることに決定した。一方で、低フォスファターゼ症や骨形成不全症の分類の中にある lethal については、純粋な英単語であるとの認識から「致死性」の訳語を残すことにした。また、2006 年版まで窒息性胸郭異形成症と訳していた asphyxiating thoracic dysplasia については、「窒息性」という言葉の持つイメージを考慮し、今回は「呼吸不全性胸郭異形成症」の訳語を当てはめることにした。なお、やはり古代ギリシア語を語源とする言葉が用いられている疾患、例えば diastrophic dysplasia（捻



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

曲性骨異形成症）や metatropic dysplasia（変容性骨異形成症）については、和文の疾患名になじみが深いことから今回は訳語を変更しないことにした。

以上の方針に従い最終決定した和訳を別表に示す。（巻末に添付）

#### D．考察

今回の和訳作業は、初めて日本整形外科学会、日本産科婦人科学会、日本小児科学会のメンバーから構成されるWGで行った。これにより、疾患数が前回の国際分類より大きく増えたものの、順調に作業を行うことができた。

中でも、従来致死性・重症とされていた疾患の和訳に関して十分な検討を行い、その結果、「致死性骨異形成症」を「タナトフォリック骨異形成症」、「窒息性胸郭異形成症」を「呼吸不全性胸郭異形成症」に変更した。これはこれまでに行われてきた国際分類の和訳作業の中ではきわめてまれな対応であり、学術的な意義のみならず、社会的なインパクトも大きいものと考えられる。

#### E．結論

2010年版骨系統疾患国際分類の和訳に関する検討経過を報告した。この中で、従来致死性・重症とされていた疾患の和訳を検討した。その結果、「致死性骨異形成症」を「タナトフォリック骨異形成症」、「窒息性胸郭異形成症」を「呼吸不全性胸郭異形成症」に変更した。

#### F．健康危険情報

該当なし

#### G．研究発表

##### 1．論文発表

1) Taketomi S, Hiraoka H, Nakagawa T,

Miyamoto Y, Kuribayashi S, Fukuda A, Takeda H, Fukai A, Hirota J, Nakajima K, Haga N, Nakamura K: Osteochondral autograft for medial femoral condyle chondral lesions in a patient with multiple epiphyseal dysplasia: long-term result. J Orthop Sci 17: 507-511, 2012

2) Susami T, Mori Y, Tamura K, Ohkubo K, Nagahara K, Takahashi N, Uchino N, Uwatoko K, Haga N, Takato T: Facial morphology and occlusion of a patient with fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP): Follow-up from 8 to 21 years of age. Spec Care Dentist 32: 165-170, 2012

3) Jiao S, Zhang Y, Ma W, Haga N: FOP in China and Japan: an overview from domestic literatures. Am J Med Genet Part A 161A: 892-893, 2013

##### 2．学会発表

1) 山川陽子、鈴木竜洋、工藤孝弘、染谷朋之介、春名英典、鈴木光幸、青柳陽、清水俊明、片桐岳信、芳賀信彦：本邦初の遺伝子異常を認めた進行性骨化性線維異形成症（FOP）の一児例．第115回日本小児科学会学術集会，2012.4.20-22，福岡

2) 滝川一晴、矢吹さゆみ、松岡夏子、芳賀信彦：多発性軟骨性外骨腫症の足関節外反に対するスクリューを用いた脛骨遠位内側部分骨端線閉鎖術の治療成績．第85回日本整形外科学会，2012.5.17-20，京都

3) 芳賀信彦：2010 国際分類和訳作業を通して（講演）．第24回日本整形外科学会骨系統疾患研究会，2012.12.1，福岡

4) Haga N, Nakahara Y, Ogata N: Ambulation and its Support in Patients with Fibrodysplasia Ossificans

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

Progressiva. The 14th Congress of the  
International Society for Prosthetics  
and Orthotics, 2013.2.4-7, Hyderabad  
(India)

H . 知的財産権の出願・登録状況  
該当なし

## 症例の収集と診断の支援システム構築

研究分担者	室月 淳	宮城県立こども病院 部長
	澤井英明	兵庫医科大学 准教授
	山田崇弘	北海道大学 助教
	堤 誠司	山形大学 講師
	佐藤秀平	青森県立中央病院 センター長
	林 聡	国立成育医療研究センター 医長
	篠塚憲男	胎児医学研究所 代表
	高橋雄一郎	長良医療センター 医長
	佐世正勝	山口県立総合医療センター センター長
	鬼頭浩史	名古屋大学 講師
	沼部博直	京都大学 准教授
	宮崎 治	国立成育医療研究センター 医長
	緒方 勤	浜松医科大学 教授
	池川志郎	理化学研究所ゲノム医科学研究センター チームリーダー
	妻木範行	京都大学 iPS 細胞研究所 (CiRA) 教授
	芳賀信彦	東京大学 教授
研究協力者	西村 玄	東京都立小児総合医療センター 部長

研究要旨 本研究は出生前に超音波検査で指摘された骨系統疾患疑いの胎児に対してどのように診断をアプローチし、その後の妊娠管理をどのように行い、分娩方式はどのようにして決定し、新生児管理に結びつけるかについて広範な専門集団が支援するシステムを構築するものである。具体的には1) インターネット利用による胎児の骨系統疾患を診断支援するための症例検討システムの構築、2) セキュリティの充実したウェブ閲覧型システムを構築して臨床医の診断の支援、3) 過去の症例検討のとりまとめ、4) 地域ごとの診断支援システムの構築、5) 臨床医への情報提供、6) 一般の妊婦や罹患児を持つ家族への情報提供といったシステム化されたフローを構築することである。

### A. 研究目的

本研究は出生前に超音波検査で指摘された骨系統疾患疑いの胎児に対してどのように診断をアプローチし、その後の妊娠管理をどのように行い、分娩方式はどのようにして決定し、新生児管理に結びつけるかについて広範な専門集団が支援するシステムを構築するものである。

### B. 研究方法

1) インターネット利用による胎児の骨系統疾患を診断支援するための症例検討システムの構築は、システムを兵庫医科大学の協力により同大学にサーバーを設置して、運営する。また専門システム開発業者とともにシステムの設計を行う。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

2) 上記システムを用いて、実際に臨床医から問合せのあった症例の検討を行う。

3) 過去の症例検討のとりまとめは、「上記のウェブ上のシステム構築までの段階で全国の症例を検討した2,800通以上のメールの内容の解析と症例の分析を行う。

4) 地域ごとに胎児骨系統疾患に詳しい産科の専門家を配置し、地域の医療機関からの相談に乗る体制を構築する。

5) 胎児骨系統疾患フォーラムと共同で臨床医への情報提供を目的に、講演会を開催し、またホームページでの情報提供を行う。

6) 一般の妊婦や罹患者を持つ家族への情報提供をホームページを作成して行う。

#### C. 研究結果

1) システムの構築をすでに完了して、試行したが、一部改変を必要とするため現在は作業中である。今年度中にはウェブ上に匿名化して症例の経過と画像をアップして症例登録を行い、専門家グループで討議して診断を支援するシステムが運用開始できる予定である。

2) 来年度から完全な形での運用を開始予定である。

3) 過去の症例をとりまとめて日本周産期学会にて発表した。

4) 研究班の研究分担者の属する施設を中心に、北海道、東北、東京、神奈川、東海、近畿、中国、四国、九州においてセンター施設を選定した。

5) 平成23年11月13日(日)と平成24年12月2日(日)に本研究班会議と胎児骨系統疾患フォーラムが共催して、一般臨床医を含めた医師を対象に第4回胎児骨系統疾患フォーラムを開催し、致死性骨異形成症を含めた胎児骨系統疾患の新生児管理について集中的な情報提供と討議を行っ

た。

また、本研究班で致死性骨異形成症のホームページ [www.thanatophoric.com](http://www.thanatophoric.com) を作成し骨系統疾患の情報を提供し、診断や治療に取り組む産科医や小児科医などからの問い合わせを受け付ける体制を作った。すでに地域の病院(産科)や患者家族から複数件の問い合わせがあり、上記の地域診断支援システムに紹介して対応した。

6) ホームページにおいて情報発信を行っている。

#### D. 考察

本研究においては今年度で個別に体制はほぼ完成した。引き続き情報を更新して行きたいと考えている。

#### E. 結論

出生前に超音波検査で指摘された骨系統疾患疑いの胎児に対してどのように診断をアプローチし、その後の妊娠管理をどのように行い、分娩方式はどのようにして決定し、新生児管理に結びつけるかについて広範な専門集団が支援するシステムを構築した。また患者家族が情報を得ることができるとも構築した。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

胎児骨系統疾患の出生前診断と周産期ケアのガイドライン  
作成に関する小委員会 平成 24 年度活動報告

研究分担者 室月 淳、篠塚憲男、佐世正勝、林聡、山田崇弘  
研究代表者 澤井英明、

日本産科婦人科学会周産期委員会（平成 25 年 2 月 1 日，砂防会館）

1. メンバー

室月淳（小委員長），澤井英明，篠塚憲男，佐世正勝，林聡，山田崇弘，望月純子

2. 1 年間の活動

3 月 21 日（水） 骨系統疾患国際分類和訳作業ワーキンググループ会議（日整会事務局，東京）

5 月 25 日（金） 第 1 回小委員会（日産婦周産期委員会，東京ステーションコンファランス）

12 月 1 日（日） 第 2 回小委員会（第 5 回胎児骨系統疾患フォーラム，仙台市情報産業プラザ）

厚生労働科学研究費補助金（澤井班）班会議

2 月 2 日（金） 第 3 回小委員会（日産婦周産期委員会，砂防会館）

3. 報告・承認事項

(1) 「産科婦人科用語集・用語解説集」における骨系統疾患関連の改訂（資料 1） 【終了】

(2) 骨系統疾患国際分類（2010 年版）の和訳作業 【ほぼ終了】

・3 月 21 日和訳作業ワーキンググルー

プ打ち合わせ会（日本整形外科学会事務局），以後，メールでの検討作業

・ thanatophoric dysplasia タナトフォリック骨異形成症

・ hypophosphatasia perinatal lethal type 低フォスファターゼ症周産期型 従来のとおり

・ asphyxiating thoracic dysplasia 呼吸不全性胸郭異形成症

・「2010 年版骨系統疾患国際分類の和訳」ができあがったら論文として日本整形外科学会誌に発表（資料 2），日産婦理事会の承認の上で日産婦誌でも公表をめざす

・「産科婦人科用語集・用語解説集」を初め，「日本医学会医学用語辞典」（日本医学会），「先天異常用語集」（日本先天異常学会）などにも用語統一の働きかけを行う

(3) 長管骨基準値作成 【ほぼ終了】

・ Dr 篠塚の解析報告（資料 3）

・ 日本人の超音波基本計測値の基準化において報告された方法を用い，胎児長管骨の基準値を作成した．具体的には正期産・正常体重出生児（AFD）のデータを用い，理想的な子宮内環境において発育は正規分布するという仮定に基づき，基準値を平均  $f(x)$  ± 標準偏差  $g(x)$  で数値化した．平均値の回帰式は妊娠日数  $g$  を変数とし，stepwise を用い 3 次までの変数に対

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

して，Mallows の CP index および AIC を変数選択の基準とし，回帰式を作成、基準値を設定した

・研究データ協力施設（宮城県立こども病院，北海道大学，順天堂大学浦安病院，長良医療センター，山口県立総合医療センター，愛媛県立病院，春日井市民病院，久留米大学，兵庫医科大学）

・作成終了し公表，論文化，超音波機器へのプログラム搭載をめざす

(4) 骨系統疾患の疾患遺伝子および解説可能施設の情報収集 【継続】

・データベースの作成およびコンサルテーションシステムの確立

・胎児骨系統疾患フォーラムが受け皿？

(5) 骨系統疾患症例登録システム

【ほぼ手つかず】

・厚労科研澤井班の症例登録システムの導入

(6) 胎児 CT の適応ガイドライン作成

【継続】

・日本産科婦人科学会と日本医学放射線学会によるワーキンググループ

理事会承認

・胎児 CT の適応の検討，推奨プロトコールの作成などを検討する

-----  
-----  
-----  
-----

【資料 2】論文の表紙

表題) 2010 年版骨系統疾患国際分類の和訳

The Japanese Translation of “Nosology and Classification of Genetic Skeletal Disorders: 2010 Revision”

著者所属)

1)日本整形外科学会 小児整形外科委員会，2)東京大学大学院医学系研究科リハビリテーション医学分野，3)札幌医科大学医学部整形外科，4)名古屋大学大学院医学系研究科整形外科学教室，5)静岡県立こども病院整形外科，6)日本小児科学会，7)岡山済生会総合病院小児科，8)東京都立小児総合医療センター診療放射線科，9)日本産科婦人科学会，10)宮城県立こども病院産科，11)東北大学大学院医学系研究科胎児医学分野

著者氏名)

日本整形外科学会 小児整形外科委員会 骨系統疾患和訳作業ワーキンググループ

芳賀信彦 1,2、射場浩介 1,3、鬼頭浩史 1,4、滝川一晴 1,5、田中弘之 6,7、西村玄 1,8、室月淳 9,10,11、

キーワード) 和訳、遺伝性骨疾患、骨系統疾患、国際分類

Japanese Translation, Genetic skeletal disorders, Skeletal dysplasia, Nosology and classification

（資料1）「産科婦人科用語集・用語解説集」における骨系統疾患関連の改訂

1. 不適切な用語の削除

- ・「小人症」,「侏儒」を削除（差別的なニュアンスがあるため現在では使用されない）
- ・「胎児軟骨発育不全[症]」,「軟骨異栄養症」,「軟骨発育不全[症]」を削除（chondrodystrophy という語が現在では使用されないため）
- ・p236「胎児軟骨発育不全[症]」とその解説を削除する（chondrodystrophy という概念がすでにないこと, achondroplasia との混同が認められること）

2. 用語の一部修正

- ・「骨形成不全[症] (E)osteogenesis imperfecta, dysosteogenesis, dystosis (D)Osteopsathyrose, Osteogenesis imperfecta」 「骨形成不全症 (E)osteogenesis imperfecta」
- ・「骨軟骨異形成 (E)osteochondrodysplasia」 「骨軟骨異形成症 (E)osteochondrodysplasia」
- ・「achondroplasia 軟骨発育不全[症]」 「achondroplasia 軟骨無形成症」
- ・「osteochondrodysplasia 骨軟骨異形成」 「osteochondrodysplasia 骨軟骨異形成症」
- ・「osteogenesis imperfecta 骨形成不全[症]」 「osteogenesis imperfecta 骨形成不全症」

3. 新たな用語の追加

- ・「用語解説」に追加する用語とその解説

骨形成不全症 osteogenesis imperfecta

易骨折性,青色強膜,歯牙形成不全症,難聴,関節弛緩などを示す一群の骨系統疾患である。骨系統疾患の中では最も頻度の高いものの一つである。骨折はしばしば胎児期から発症する。成人期

以降に X 線検査等で偶然発見されるような軽症型から,周産期に死亡する重症型までさまざまな予後を示す。多くは I 型コラーゲン遺伝子(COL1A1, COL1A2 の 2 つが存在する)の優性変異によって発症する。別の原因遺伝子による常染色体劣性遺伝も存在する。非罹患両親からの同胞再発例がしばしば認められたため遺伝カウンセリング上の問題となるが,両親が上記の常染色体劣性の遺伝子異常の保因者の場合や,両親のどちらかが I 型コラーゲン遺伝子変異の性腺モザイクの場合などが知られている。画像診断上の特徴としては,長管骨の骨折や彎曲像,肋骨の数珠様変形,頭蓋骨の膜性骨化不全などが重要である。

### 骨系統疾患 skeletal dysplasia, bone dysplasia

骨系統疾患は骨格の成長・発達・分化の異常をきたす疾患の総称である。主病変は骨や軟骨にあり、X線上の形態変化を伴う。全身性の異常で、発達とともに病変の進行が認められる骨軟骨異形成症 osteochondrodysplasia と、頭蓋、四肢、脊椎など骨格の特定の部位に形態異常が限局する異骨症 dysostosis のふたつに大別される。最新の骨系統疾患国際分類（2010年）では、40グループ456疾患名が挙げられている。骨系統疾患はひとつひとつはきわめてまれであるが、全体としては千人にひとりの発生率で頻度は高い。胎児骨系統疾患 fetal skeletal dysplasia は、出生時にすでに症状が出現している骨系統疾患である。骨系統疾患の全体の半数以上を占めると推定され、出生前診断や周産期管理の対象となっている。なお過去には dwarfism の訳として小人症、侏儒ということばが臨床で使われてきたが、差別的な印象を与えるので現在は使用されない。

### 致死性骨異形成症 thanatophoric dysplasia

胎児期から発症する重症型の骨系統疾患である。4番染色体短腕上にある線維芽細胞増殖因子受容体3（FGFR3）遺伝子の変異が原因である。変異は優性で、FGFR3の機能が過剰に亢進し、成長軟骨の形成が阻害される。出生児（死産を含む）の1/20,000～1/50,000程度で認められる。主な特徴は長管骨（特に上腕骨と大腿骨）の著明な短縮で、肋骨の短縮による胸郭低形成により出生前は羊水過多、出生後は重度の呼吸障害を来す。巨大頭蓋と前頭部突出を示し、顔面は比較的low形成である。出生後のX線所見から、大腿骨が彎曲（受話器様変形）し頭蓋骨の変形のない1型と、大腿骨の彎曲は少なく頭蓋骨がクローバー葉様に変形した2型に分類される。従来は周産期致死性とされてきたが、近年の呼吸管理の進歩により数多くの長期生存例が報告されており、もはや致死性ということばはすぐわなくなっている。

### 軟骨無形成症 achondroplasia

四肢短縮型の骨系統疾患で、頻度は約1～2万出生に1人程度とされる。知的障害はなく生命予後も良好である。低身長や、前額部の突出、鼻根部の陥凹、顔面正中部の低形成などによる特徴的な顔貌といった臨床像を呈する。出生時の低身長は目立たないこともあり出生前後にはしばしば見逃されるが、生後1年以内に低身長を初めとした特徴的所見が明らかになる。超音波検査による非特異的な所見として妊娠22週以降の長幹骨短縮、大きめな児頭大横径（BPD）、三尖手（trident hand）がある。胎児CTを併用することにより診断的所見である大腿骨近位部の帯状透亮像が確認できる。原因は4番染色体短腕上にある線維芽細胞増殖因子受容体3（FGFR3）遺伝子の変異である。常染色体優性の遺伝形式をとるが、約80%は散発性で、父親側の精子の突然変異がほとんどである。軟骨無形成症の患者同士の子ども25%に生じるホモ接合体は重症型で出生後早期に死亡することが多い。



低フォスファターゼ症 hypophosphatasia

組織非特異的（骨，肝臓，腎臓由来）アルカリフォスファターゼ tissue nonspecific alkaline phosphatase（TNSALP）の機能低下により骨化不全や歯のミネラル化異常を来す疾患である．1番染色体短腕上にある TNSALP 遺伝子変異が原因である．遺伝形式の多くは常染色体劣性，一部は常染色体優性を示す．症状の程度はさまざまで，重症度により周産期型，乳児型，小児型，成人型，歯限局型に区別される．最重症型の周産期型では骨化がほとんど認められず，四肢短縮と柔らかく容易に変形する比較的大きな頭蓋，胸郭低形成が特徴であり，出生直後より呼吸不全をきたし早期に死亡することも多い．臍帯血や末梢血の血清 ALP 値は極めて低い．周産期型は欧米に比べ日本人の発症頻度は高く，日本人のみ報告されている特異的な遺伝子変異（1559delT）によるものであり，両親が近親婚でなくてもホモ接合体の罹患者もまれではない．

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

GW	HL	HL-SD	UL	UL-SD	RL	RL-SD	TIB	TIB-SD	FIB	FIB-SD
16-0	18.5	1.8	16.3	1.8	14.3	1.5	15.6	1.6	13.9	1.6
17-0	21.3	1.9	19.3	1.9	17.2	1.6	18.6	1.7	17.0	1.7
18-0	23.9	1.9	22.1	1.9	19.9	1.7	21.5	1.7	20.0	1.7
19-0	26.5	2.0	24.7	2.0	22.4	1.7	24.3	1.8	22.9	1.8
20-0	29.0	2.0	27.2	2.0	24.7	1.8	27.0	1.9	25.6	1.9
21-0	31.3	2.1	29.6	2.1	26.9	1.9	29.6	1.9	28.1	1.9
22-0	33.6	2.1	31.8	2.1	29.0	2.0	32.0	2.0	30.6	2.0
23-0	35.8	2.1	34.0	2.2	30.9	2.1	34.4	2.0	32.9	2.0
24-0	37.9	2.2	36.0	2.3	32.7	2.1	36.7	2.1	35.1	2.1
25-0	39.9	2.2	37.9	2.3	34.4	2.2	38.9	2.2	37.3	2.2
26-0	41.8	2.3	39.7	2.4	35.9	2.3	40.9	2.2	39.3	2.2
27-0	43.6	2.3	41.4	2.4	37.4	2.4	42.9	2.3	41.2	2.3
28-0	45.3	2.4	43.1	2.5	38.8	2.5	44.8	2.4	43.0	2.4
29-0	47.0	2.4	44.6	2.5	40.1	2.5	46.7	2.4	44.8	2.4
30-0	48.6	2.5	46.1	2.6	41.4	2.6	48.4	2.5	46.5	2.5
31-0	50.1	2.5	47.5	2.7	42.6	2.7	50.1	2.5	48.1	2.5
32-0	51.5	2.6	48.9	2.7	43.8	2.8	51.7	2.6	49.6	2.6
33-0	52.9	2.6	50.3	2.8	44.9	2.8	53.2	2.7	51.1	2.7
34-0	54.2	2.6	51.5	2.8	46.0	2.9	54.7	2.7	52.5	2.7
35-0	55.4	2.7	52.8	2.9	47.1	3.0	56.0	2.8	53.9	2.8
36-0	56.6	2.7	54.1	2.9	48.2	3.1	57.4	2.8	55.2	2.8
37-0	57.7	2.8	55.3	3.0	49.3	3.2	58.6	2.9	56.5	2.9
38-0	58.8	2.8	56.5	3.0	50.5	3.2	59.8	3.0	57.7	3.0
39-0	59.8	2.9	57.7	3.1	51.6	3.3	61.0	3.0	59.0	3.0
40-0	60.7	2.9	58.9	3.2	52.8	3.4	62.1	3.1	60.2	3.1
41-0	61.6	3.0	60.2	3.2	54.1	3.5	63.2	3.2	61.3	3.2

## 致死性骨異形成症の発達調査

研究代表者 兵庫医科大学 准教授 澤井英明  
研究協力者 兵庫医科大学 大学院生 潮田まり子  
兵庫医科大学 認定遺伝カウンセラー 守井見奈

研究要旨 全国1次調査として症例数と概要を明らかにし、73例（うち生産51例、死産4例、流産15例）を把握した。結果は致死性という名称にもかかわらず、周産期死亡率は56%であった。周産期死亡を起こさなかった24例のうち16例は1年以上生存しており、これは生産児の31%にあたる。H23年度は長期生存例の発達や経過を明らかにする2次調査を開始し平成24年度にデータ収集を終了した。この結果によると致死性骨異形成症はその名称とは異なり、周産期致死性とは必ずしも言えず、またこの疾患名が患児を育てている家族にとって違和感のある名称であることが明らかとなった。

### 症例1 TD

調査協力者 担当医師・母親

遺伝子変異 742C>T

生年月日 H2.5.28

調査時年齢 22歳4か月

性別 男

出生時父親年齢 31歳/母親年齢 29歳

出生時週数 36週5日

出生前診断 超音波のみ

四肢短縮・胸郭低形成・羊水

過多

分娩方法 帝王切開

アプガースコア 4点/1分、6点/5分

体重 2798g

身長・頭周囲長 不明

レントゲン所見 TD所見

蘇生処置 有（詳細不明）

合併奇形 裂手

<呼吸管理法>

出生直後は不明

出生後2時間より人工換気（SIMV）

生後6か月までは啼泣の度にチアノーゼあり bagging が頻回に必要

月齢8に気管切開施行

1歳1か月 長時間の自己抜管にて心停止および低酸素状態

現在もレスピレーターに依存し、自発呼吸は認めず

<栄養方法>

完全経管栄養管理（経鼻胃チューブ）

月齢8の時に離乳食を始めたが、咀嚼・嚥下ともうまくいかず。

卵アレルギーあり

最終的に離乳食はうまくいかず、中止となる。

<合併症>

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

無酸素脳症（自己抜管による）	出生前より異常を指摘され、非常に動揺した。
四肢麻痺（低酸素脳症に起因するものと考えられる）	生存の可能性は低いといわれ、人工呼吸器の使用をするかを聞かれた。
痙攣（足クローヌス、目の上転、舌をだす）	しかし、二人の間に生まれてくる子供であり、出生前に出生後の方針を決める事はできなかった。出生後に何もしないのは見殺しにするような気持ちになると思った。
てんかん（脳波異常あり）	最終的には死ぬために生まれてきたわけではないから、挿管を希望した。
呼吸器感染症	蘇生を希望した事が正しい選択であったかはわからないが、ほっとした。
気管部肉芽形成（カニューラのサイズアップにより対応）	> 出生後
便秘	病名を聞いたときは致死性に加えて、手足も短いということでショックであった。
黒色表皮腫（全身）1歳ころより認めていた	致死性という名前から、常にタイムリミットを感じながら過ごしている。
褥瘡	しかし22年が経過し、病名に違和感を感じている。
胃潰瘍（NICU在室時のみ）	> その他
浮腫（1歳時）原因不明。水分制限およびラシックスにて改善	入院中に院内学級に参加して、卒業までできた。
ITP（7歳児）プレドニン著効し1か月で治癒	学校に行くときは表情が変化していき、楽しい時間もある。
<精神・運動発達>	致死性という名前は生きている事自体が悪いといわれているみたいであり、チャンスがないような感じがする。
発達遅延あり	病気だからあきらめるわけではなく、チャンスも与えてほしい。
四肢麻痺あり寝たきり	生きていく中で、この子も成長しているのです。
人に向かってにこにこ笑いかける	> 遺伝子検査を受けるにあたって
人を求めて泣く	自分がうつしてしまった病気ではないかと心配であった。
嫌な時は表情が変化しているようにも感じ取れる	遺伝子検査をしてはっきりとした病名を知ることができ、逆に安心した。
有意語ではないあーあーという発語のみ（11歳時に声変わりあり）	
<歯牙>	
正常な発達	
永久歯あり	
<身体発育>	
<両親の心情>	
> 出生前	

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

何か解決するわけではなかったが、心が楽になった。

自分の子供だけが特殊な病気になったのではなく、他にも同じ病気の人がいるんだと知ることができてよかった。

**症例2** TD

調査協力者 担当医師

遺伝子変異 検査未

生年月日 H17.3.30

調査時年齢 7歳7か月

性別 女

出生時父親年齢 35歳/母親年齢 34歳

出生時週数 40週3日

出生前診断 有

分娩方法 経膈分娩（吸引分娩）

アプガースコア 8点/1分、4点/5分 啼泣あり

体重 2978g

身長 38cm

頭周囲長 38cm

身長・頭周囲長 不明

レントゲン所見 TD所見

蘇生処置 有（出生直後から吸引 マスク換気 挿管）

合併奇形 無

<呼吸管理>

出生時 HFO

生後12日 IMV

生後2.5か月 SIMV(LTV)

日齢51 気管切開（肺低形成で抜管困難であるため）

3.5歳より在宅に向けて準備

2011.3月に退院

自己抜管なし

<栄養方法>

普通食摂取

食欲もあり、咀嚼も問題なし

食べ物の好き嫌いあり

誤嚥のエピソードもなし

<合併症>

痙攣（年1回程度の短時間の強直性痙攣、治療は行っていない）

脳波異常なし

急性呼吸窮迫症候群

便秘

黒色表皮腫 年月とともに増加

全体的に浅黒いが、関節部が

目立つ

大後頭孔狭窄（1歳児に解除術施行）

水頭症（脳実質委縮、脳室拡大）

<精神・運動発達>

車いす（補助具あり）使用にて移動可

運動面 3歳頃から動きが活発になってきた

手足をよく動かす

背中ですりばいで移動（体が回転する）

精神面 笑う

簡単な指示がわかる

簡単なルールがわかる（我慢をしている様子がある）

音楽に合わせてタンバリンを鳴らす

人の区別をしている（お気に入り

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

の看護師さんだと表情が違う）  
欲求（空腹時）をあーあーという  
言葉で表現する  
食事が楽しみである

< 歯芽 >  
正常発育  
乳歯および永久歯あり

< リハビリテーション >  
月 2 回

**症例 3**

調査協力者 母親

遺伝子検査 未  
生年月日 H16.5.8  
調査時年齢 8 歳 7 か月  
性別 男  
出生時父親年齢 34 歳/母親年齢 31 歳  
出生時週数 35 週 2 日  
出生前診断 超音波のみ（27 週時）  
四肢短縮・胸郭低形成・羊水

過多

分娩方法 帝王切開（胎児適応）  
アプガースコア 1 点/1 分、2 点/5 分  
体重 2783g

身長 35 cm  
頭周囲長 32.3 cm  
胸囲 27.9 cm

レントゲン所見 情報なし  
蘇生処置 有（出生直後より気管内挿管）  
合併奇形 無

< 呼吸管理 >

出生直後より著しい呼吸障害の為、気管内  
挿管の上人工換気開始。肺低形成、遷延性  
肺高血圧のため HFO 管理開始。酸素化が  
悪いので NO 吸入療法開始（3 日間）  
生後一か月で自発呼吸は安定するも、呼気  
陽圧が必要であり、終末呼気陽圧人工換気  
を使用。  
日齢 131 気管切開  
現在在宅にてレジェンドエア使用中

< 栄養管理 >

日齢 144 経口哺乳開始  
2 歳時に喘息症状出現し、その後哺乳意欲  
消失となり経口哺乳は中止となる。  
経鼻胃チューブでの経管栄養を行っていた  
が、誤嚥性肺炎を認めたため、胃瘻造設。

< 合併症 >

痙攣（熱上昇があるとおこりやすい、強直  
性痙攣）  
脳波異常なし  
呼吸器感染症  
便秘  
黒色表皮腫（全体的に浅黒いが、額および  
足が特に著明）  
大後頭孔狭窄（手術は脳外科に不可能と言  
われている）

< その他 >

猿線あり

< リハビリテーション >

現在は施行せず  
入院中は関節リハを行っていた。  
リハビリで手足の動きはました

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

<精神・運動発達>  
手足の動きあり  
あやすと笑う  
顔をしかめる  
人の区別はできている印象（家族）

<歯芽>  
乳歯と永久歯あり

<在宅療法>  
訪問看護 5回/週  
往診 1回/週

**症例 4**

調査協力者 担当医師・両親

遺伝子変異 Arg248Cys  
生年月日 H22.11.2  
調査時年齢 2歳  
性別 男  
出生時父親年齢 37歳/母親年齢 37歳  
出生時週数 37週5日  
出生前診断 有（CT）  
分娩方法 帝王切開（胎児適応）  
アプガースコア 6点/1分、8点/5分  
体重 2800g  
身長 39cm  
頭周囲長 37.5cm  
レントゲン所見 TD所見  
蘇生処置 有（出生直後から）  
合併奇形 無

<呼吸管理>  
HFOおよびSIMVを交互に  
日齢97 気管切開

日齢131 在宅用呼吸器（トリロジー）  
無気肺のエピソードあり  
日齢479 院内用呼吸器  
自発呼吸と人工呼吸器の換気が合いにくい  
ため、現在はトリロジーXにて管理中

<栄養方法>  
離乳食摂取  
呼吸機能の事を考慮して、水分制限を行っている

<リハビリテーション>  
生後1か月より呼吸リハ開始  
7か月～1歳6か月 ミルク経口量アップと  
離乳食の導入目的でST開始

ST 言語聴覚りは、

嚥下状態の把握  
現在作業療法開始  
<合併症>  
痙攣（4か月より顔面半側痙攣）  
脳波異常  
てんかん  
呼吸器感染症  
洞性除脈  
便秘  
黒色表皮腫  
甲状腺機能低下（治療はなし）  
無気肺（H24,2月）  
大後頭孔狭窄  
水頭症経過

<精神・運動発達>  
介助をすれば一歩を手でつかみ、口元にもっていく  
対立動作は不可  
手足の動きあり

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

笑う  
簡単な指示はわかる  
自分の気持ちをジェスチャーで伝える（いやいや、ちょうだい）  
人見知りあり（人の区別ありそう）

< 歯芽 >

乳歯あり

< その他 >

移動時よりのバギーあり（補助具装着）

**症例 5**

調査協力者 担当医師

遺伝子検査 Arg248Cys

生年月日 H23.8.9

調査時年齢 1歳5か月

性別 男

出生時父親年齢 歳/母親年齢歳

出生時週数 38週2日

出生前診断 無

分娩方法 経膈分娩

アプガースコア 2点/1分、6点/5分

体重 2528g

身長 37 cm

頭周囲長 37 cm

レントゲン所見 TD様所見

蘇生処置 有（出生直後から酸素投与）

合併奇形 無

< 呼吸管理 >

HFO

生後 38 日 気管切開

生後 107 日 在宅呼吸器導入

生後 178 日 在宅へ

汎用人工呼吸器レジェンドエアー（エアロックス社）

努力呼吸があるのに 1 回換気量が増えるエピソードがあるので PIP 設定が難しい  
本人の呼吸 flow を器械が感知しにくい

< 栄養管理 >

経鼻栄養から開始

現在経鼻（ミルク、白湯）+離乳食（1~2回/日）+経口（ミルク、イオン飲料、果汁）

< リハビリテーション >

呼吸リハ 1回/週

保育士訪問 1~2回/月

歯科衛生士訪

< 合併症 >

痙攣（間代性、眼球変位）

脳波異常なし

呼吸器感染症

便秘

黒色表皮腫（全体的に浅黒いが、足が特に著明）

褥瘡

遷延性肺高血圧（出生後 7 日間 NO 使用）

気管支内肉芽

右鼠径ヘルニア

< 精神・運動発達 >

追視

音のする方を見る

なん語

笑う

泣く

顔をしかめる

人見知りあり



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

人に来てもらいたいときは鈴を鳴らす  
手ではらいのける

<その他>

猿線あり

<リハビリテーション>

現在は施行せず

入院中は関節リハを行っていた。

リハビリで手足の動きはました

<精神・運動発達>

手足の動きあり

あやすと笑う

顔をしかめる

人の区別はできている印象（家族）

<歯芽>

乳歯と永久歯あり

<在宅療法>

訪問看護 5回/週

往診 1回/週

### 症例6

調査協力者 担当医師・母親

遺伝子検査 未

生年月日 H21.10.30

調査時年齢 3歳2ヶ月

性別 男

出生時父親年齢 昭和54年生/母親年齢

昭和55年生

出生時週数 38週0日

出生前診断 超音波およびCT

四肢短縮・胸郭低形成・羊水

過多

分娩方法 経膈分娩（C/S のリスクよりも  
母体の安全性のため）

アプガースコア 8点/1分、9点/5分

体重 2362g

身長 40cm

頭周囲長 36cm

胸囲 26cm

レントゲン所見 情報なし

蘇生処置 有（酸素投与）

合併奇形 無

<呼吸管理>

看取り予定であり、最初は酸素投与のみであつたが24時間経過後も自発呼吸および酸素投与にて生存していたため、積極的な医療介入となる。

nasalCPAP および酸素投与を行っていたが、急変時の気道維持が困難である事から気管切開を日齢187で施行（在宅療法に向けての意味合いもある）

生後320日に呼吸不全をおこしたため、呼吸器導入（フィリップスLTV1200）

現在在宅でクリーンエア VEILA 使用

<栄養管理>

VGチューブにて経管栄養

シリンジ・カップフィーディングでミルクや水分摂取は可能

経口での離乳食摂取も可能だが、本人が離乳食を嫌がる。

赤ちゃんせんべいは自分でつかんで摂取可能

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

<リハビリテーション>

H25.5.16 か訪問リハビリテーション開始

寝返りあり

あやすと笑う

顔をしかめる

<合併症>

難聴（補聴器装着）

脳波異常

てんかん（痙攣は不明）

浮腫（時々認める）

呼吸器感染症

便秘

水頭症

大後頭孔狭窄（手術は脳外科に不可能と言われている）

鼠径ヘルニア（手術施行）

人の区別はできている印象（家族）

自分の意思を伝える（母に来てほしいときの合図）

眠たくなると自分でガーゼを顔の上のせる

わざとチューブを抜く

お姉ちゃんが踊っていると、体全体を動かして真似をしている

足を上げてしばらくの間拳上したままにできる

<歯芽>

乳歯あり

<精神・運動発達>

手足の動きあり

発達状況のまとめ

歯牙	体幹運動	四肢	言語	有意語	笑う	嫌がる	指示理解	気持ちを伝える	ベビーサイン	人見知り	人の区別
永久歯	なし	なし	あ～	なし	あり		なし	なし	なし		
乳歯+永久歯	背尻ばい	あり	あ～	なし	あり	あり	±				あり
5番2本	尻もぞもぞ	あり	あ～	なし	あり	あり	±	あり	あり	あり	±
乳歯+永久歯(1本)	なし	あり(軽度)		なし	あり	あり	なし				
乳歯	寝返り	あり		なし	あり	あり	なし	あり	あり	あり	あり

出生児の状況

調査時年齢	性別	分娩様式	適応	出生時体重	身長	頭囲	胸囲	出生週数	出生前診断	診断方法	確定診断	AS	蘇生処置	蘇生時期
1) 22歳5か月	男	帝王切開	CPD	2798				36週6日	あり	エコー	なし	4点6点	あり	出生直後(挿管)
1) 7歳7か月	女	経産分娩		2978	38	38		40週3日	あり			8.4	あり	出生直後(挿管)
1) 2歳0ヶ月	男	帝王切開	胎児適応	2783g	35	32.3	27.9	35週2日	あり	CT	なし	6/6挿管あり	あり	出生直後(挿管)
1) 8歳7か月	男	帝王切開	胎児適応	2783g				35週2日	あり	US	なし	1点2点	あり	出生直後(挿管)
1) 3歳2か月	男	経産分娩		2362g	40	36		38週0日	あり	USCT	なし	8点9点	なし(酸素のみ)	生直後(酸素のみ)
1) 1歳5か月	男	経産分娩		2528g	37	37		38週2日	なし	なし	なし	2点6点	あり	出生直後(酸素)

合併症

膀胱機能	肝機能	腎機能	消化管機能	便秘	イレウス	糖尿病	褥瘡	骨折	甲状腺機能低下	無気肺	大孔頸狭窄	水頭症	四肢麻痺	奇形	鼠径ヘルニア	浮腫
なし	なし	なし	あり	なし	なし	あり	なし	なし	なし		あり	軽度	あり	裂手	なし	
なし	なし	なし	あり	なし	なし	なし	なし	なし	なし		あり(OPE)	軽度	なし	なし	なし	
なし	なし	なし	あり	なし	なし	なし	なし	なし	なし	あり	あり	軽度	なし	なし	なし	
なし	なし	なし	あり	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	あり	軽度	なし	なし	なし	
なし	なし	なし	あり	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	あり	軽度	なし	なし	あり	時々あり
なし	なし	なし	あり	なし	なし	なし	あり	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	あり	

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

家族状況

父年齢(出生時年齢)	母年齢	兄弟	家族歴	出生前対応	社会福祉サービス	愛情形成
	31	29 姉・妹	なし	医療者サイド	あり	あり
	35	34 姉	なし	医療者再度		あり
S48 (37)	S48 (38)	なし	なし	医療者サイド	あり	あり
	34	31 妹	なし	最善	あり	あり
s54	S55 (29)	姉	なし	看取り	あり	あり
			なし	出生前診断なし		あり

栄養状況

経鼻	直母	離乳食	普通食	アレルギー	おやつ	食欲求
あり		なし	なし	あり(小麦・卵・米)	なし	なし
			あり	なし		あり
あり	あり	あり(つぶし食)	未	なし	ぼーろ	
あり	なし	なし	なし	なし		なし
あり	なし	なし	なし	なし	せんべい	あり
あり		あり(つぶし食)	なし	なし	果汁、イオン飲料	

遺伝子検査

検査	検査の時期	変異	その他
あり	出生後	Arg248Cys	
なし	なし	なし	
あり	出生後	Arg248Cys	
なし			
なし			検査予定あり
あり		Arg248Cys	

リハビリテーション

リハビリテーション	内容
あり(現在はなし)	理学療法(関節)、呼吸リハ、現在は施行なし
あり	2回/回
あり	理学療法(関節・呼吸)、作業療法、嚥下リハ
なし	
あり	理学療法
あり	呼吸リハ、保育士訪問

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

計測値

生後日数	0	30	90	180	485	720	720									
体重 (g)	2362	2452	2816	3050	3594	4515	4515									
頭囲 (cm)	36	36.5	36.4	39.3	44	45.5	45.5									
身長 (cm)	40	40	43.5	45.7	45.8	51	51									
胸囲 (cm)	26	27.7	28.6	28.9	30.5	34.2	34.2									
生後日数	0	30	57	90	120	150	240	510								
体重 (g)	2528	2515	2776	3250	3481	3950	4510	4856								
右上肢								12.5								
右下肢								10								
左上肢								11.5								
左下肢								12								
頭位周囲	37	38		40.5	41.4	42.8	42	48.6								
身長	37	40														
胸囲	26	27						34.6								
生後月数	0	6	12	24	36	48	72	96								
体重	2783	3765	3755	4715	5120	4870	5280									
身長	35	44	45.7	52.1	49	53	52	55								
頭囲	32.3	43.5	45.3	49	49.5	51	53									
胸囲	27.9	30.5	30.5				29.5	33								
生後日数	0	55	56	198	237	245	273	304	406	461	580	598	612	644	675	725
体重	2800	3152		3332	3620			3946		4396		4410				4450
身長	39		40	44	44			47		49						50.5
頭囲	37.5		40.5	42.3	44.4					44			44	46		46.5
胸囲	28.5		28.5		28			30.5	30.5							30.5
右上肢						8.5	8.5	10.5		10	11.5			11		11
右下肢						9.5	10	11.5		12	13.5			14		14
左上肢						8.5	8.5	11.5		10	11			11		11
左下肢						9	10	11		13	13			14		14
生後日数	0	189	365	730	1095	2190	2555	2735								
体重	2978	4162	4450	5760	5930	8170	9470	9920								
身長	38	44.5	48	51.6		58.8	61.5	62.6								
頭囲	38	45	47.8	51		54.4	55.4	54.8								
胸囲		35	34													

## ．研究成果の刊行に関する一覧表

Japanese Congenital Cytomegalovirus Infection Immunoglobulin Fetal Therapy Study Group.  
Yamada H, Morizane M, Tanimura K, Morioka I, Ebina Y, Matsuda H, Yoshida M, Wakamatsu H,  
Furuya K, Murotsuki J, Saito S, Kawabata I, Takahashi Y, Ueda T, Sato Y, Kamitomo M, Maruyama  
Y, Hirano H, Yamada T, Minakami H, Yaegashi N, Minematsu T, Matsuoka R, Banzai M, Ikenoue  
T. A trial of immunoglobulin fetal therapy for symptomatic congenital cytomegalovirus  
infection. 2012 Sep;95(1-2):73-9. J Reprod Immunol

Taketomi S, Hiraoka H, Nakagawa T, Miyamoto Y, Kuribayashi S, Fukuda A, Takeda H,  
Fukai A, Hirota J, Nakajima K, Haga N, Nakamura K: Osteochondral autograft for medial  
femoral condyle chondral lesions in a patient with multiple epiphyseal dysplasia:  
long-term result. J Orthop Sci 17: 507-511, 2012

Susami T, Mori Y, Tamura K, Ohkubo K, Nagahara K, Takahashi N, Uchino N, Uwatoko K,  
Haga N, Takato T: Facial morphology and occlusion of a patient with fibrodysplasia  
ossificans progressiva (FOP): Follow-up from 8 to 21 years of age. Spec Care Dentist  
32: 165-170, 2012

Jiao S, Zhang Y, Ma W, Haga N: FOP in China and Japan: an overview from domestic  
literatures. Am J Med Genet Part A 161A: 892-893, 2013

Tsutsumi S, Maekawa A, Obata M, Morgan T, Robertson SP, Kurachi H. A Case of Boomerang  
Dysplasia with a Novel Causative Mutation in Filamin B: Identification of Typical  
Imaging Findings on Ultrasonography and 3D-CT Imaging. Fetal Diagn Ther. 2012

Yamada T, Takagi M, Nishimura G, Akaishi R, Furuta I, Morikawa M, Yamada T, Cho K,  
Sawai H, Ikegawa S, Hasegawa T, Minakami H. Recurrence of osteogenesis imperfecta  
due to maternal mosaicism of a novel COL1A1 mutation. Am J Med Genet A. 2012  
Nov;158A(11):2969-71.

Kagami M, Kato F, Matsubara K, Sato T, Nishimura G, Ogata T\*: Relative frequency of  
underlying genetic causes for the development of UPD(14)pat-like phenotype. Eur J

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

Hum Genet 20 (9): 928-932, 2012.

Fuke-Sato T, Yamazawa K, Nakabayashi K, Matsubara K, Matsuoka K, Hasegawa T, Dobashi K, Ogata T\*: Mosaic upd(7)mat in a patient with Silver-Russell syndrome: correlation between phenotype and mosaic ratio in the body and the placenta. Am J Med Genet A 158A (2): 465-468, 2012.

Hiura H, Okae H, Miyauchi N, Sato F, Sato A, Van De Pette M, John RM, Kagami M, Nakai K, Soejima H, Ogata T, Arima T\*: Characterization of DNA methylation errors in patients with imprinting disorders conceived by assisted reproduction technologies. Hum Reprod 27 (8): 2541-2548, 2012.

Kagami M, Matsuoka K, Nagai T, Yamanaka M, Kurosawa K, Suzumori N, Sekita Y, Miyado M, Matsubara K, Fuke T, Kato F, Fukami M, Ogata T\*: Paternal uniparental disomy 14 and related disorders: placental gene expression analyses and histological examinations. Epigenetics 7 (10): 1142-1150, 2012.

Nagasaki K\*, Tsuchuya S, Saitoh A, Ogata T, Fukami M: Neuromuscular symptoms in a patient with familial pseudohypoparathyroidism type 1b diagnosed by methylation-specific multiplex ligation-dependent probe amplification. Endocr J (accepted).

Fuke T, Mizuno S, Nagai T, Hasegawa T, Horikawa R, Miyoshi Y, Muroya K, Kondoh T, Numakura C, Sato S, Nakabayashi K, Tayama C, Hata K, Sano S, Matsubara K, Kagami M, Tamazawa K, Ogata T\*: Molecular and clinical studies in 138 Japanese patients with Silver-Russell syndrome. PLoS One (accepted).

Ayabe T, Matsubara K, Ogata T, Ayabe A, Murakami N, Nagai T, Fukami M\*: Birth seasonality in Prader-Willi syndrome resulting from chromosome 15 microdeletion. Am J Med Genet A (accepted).

Matsubara K, Ogata T\*: Advanced maternal age at childbirth and the development of uniparental disomy. A commentary on the proportion of uniparental disomy is increased in Prader-Willi syndrome due to an advanced maternal childbearing age in Korea. J Hum Genet. 2013 Jan 31. doi: 10.1038/jhg.2013.4.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

Iida A, Okamoto N, Miyake N, Nishimura G, Minami S, Sugimoto T, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saitsu H, Shiina M, Ogata K, Watanabe S, Ohashi H, Matsumoto N, Ikegawa S. Exome sequencing identifies a novel INPPL1 mutation in opsismodysplasia. *J Hum Genet*. 2013 Apr 4. doi: 10.1038/jhg.2013.25. [Epub ahead of print]

Semba K, Araki K, Matsumoto K, Suda H, Ando T, Sei A, Mizuta H, Takagi K, Nakahara M, Muta M, Yamada G, Nakagata N, Iida A, Ikegawa S, Nakamura Y, Araki M, Abe K, Yamamura K. Ectopic expression of Ptf1a induces spinal defects, urogenital defects, and anorectal malformations in Danforth's short tail mice. *PLoS Genet*. 2013 9(2):e1003204

Yamada T, Takagi M, Nishimura G, Akaishi R, Furuta I, Morikawa M, Yamada T, Cho K, Sawai H, Ikegawa S, Hasegawa T, Minakami H. Recurrence of osteogenesis imperfecta due to maternal mosaicism of a novel COL1A1 mutation. *Am J Med Genet A*. 158A(11):2969-71, 2012.

Cho TJ, Lee KE, Lee SK, Song SJ, Kim KJ, Jeon D, Lee G, Kim HN, Lee HR, Eom HH, Lee ZH, Kim OH, Park WY, Park SS, Ikegawa S, Yoo WJ, Choi IH, Kim JW. A single recurrent mutation in the 5' -UTR of IFITM5 causes osteogenesis imperfecta Type V. *Am J Hum Genet*. 91(2):343-8, 2012.

Miyake N, Elcioglu NH, Iida A, Isguven P, Dai J, Murakami N, Takamura K, Cho TJ, Kim OH, Hasegawa T, Nagai T, Ohashi H, Nishimura G, Matsumoto N, Ikegawa S. PAPSS2 mutations cause autosomal recessive brachyolmia. *J Med Genet*. 49(8):533-8, 2012.

Cho TJ, Matsumoto K, Fano V, Dai J, Kim OH, Chae JH, Yoo WJ, Tanaka Y, Matsui Y, Takigami I, Monges S, Zabel B, Shimizu K, Nishimura G, Lausch E, Ikegawa S. TRPV4-pathway manifesting both skeletal dysplasia and peripheral neuropathy: A report of three patients. *Am J Med Genet A*. 158A(4):795-802, 2012.

Daniel PB, Morgan T, Alanay Y, Bijlsma E, Cho TJ, Cole T, Collins F, David A, Devriendt K, Faivre L, Ikegawa S, Jacquemont S, Jesic M, Krakow D, Liebrecht D, Maitz S, Marlin S, Morin G, Nishikubo T, Nishimura G, Prescott T, Scarano G, Shafeghati Y, Skovby F, Tsutsumi S, Whiteford M, Zenker M, Robertson SP. Disease-associated mutations in the actin-binding domain of filamin B cause cytoplasmic focal accumulations correlating with disease severity. *Hum Mutat*. 33(4):665-73, 2012.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

Sasagawa S, Takemori H, Uebi T, Ikegami D, Hiramatsu K, Ikegawa S, Yoshikawa H, Tsumaki N. SIK3 is essential for chondrocyte hypertrophy during skeletal development in mice. *Development*. 139(6):1153-63, 2012.



## . 研究成果の刊行物・別冊