

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総合研究報告書

**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23年度～24年度 総合研究報告書

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

. 総合研究報告書

致死性骨異形成症の診断と予後に関する研究 ······ 2
研究代表者 澤井英明

胎児C T の実施のための撮影基準の作成 ······ 8
研究分担者 宮崎 治、澤井英明、室月 淳

胎児C T を実施する上で把握しておくべき被曝線量についての
レビュー ······ 12
研究分担者 佐世正勝

骨系統疾患の疾患遺伝子及び解析可能施設の情報収集について ··· 22
研究分担者 山田崇弘

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 ··· 23
研究分担者 沼部博直、澤井英明
研究協力者 岡 要

致死性骨異形成症の遺伝子診断に関する研究 ······ 33
研究代表者 澤井英明
研究協力者 岡崎 伸、玉川信吉

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 ······ 43
研究分担者 緒方勤

致死性骨異形成症関連疾患の遺伝子解析 ······ 48
研究分担者 池川志郎

胎児超音波計測による長管骨長の基準値作成・・・・・・・・・・・・	52
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	
致死性骨異形成症の iPS 細胞作成に関する研究・・・・・・・・・・・・	59
研究分担者 妻木範行	
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・・・・・・・・	61
研究分担者 芳賀信彦	
症例の収集と診断の支援システム構築・・・・・・・・・・・・	65
研究分担者 室月 淳、澤井英明、山田崇弘、堤 誠司、 佐藤秀平、林 聰、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	
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・・・・	67
研究分担者 室月 淳、篠塚憲男、佐世正勝、林聰、山田崇弘	
研究代表者 澤井英明、	
致死性骨異形成症の発達調査・・・・・・・・・・・・	73
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	
.....	83
. 研究成果の刊行物・別冊	

• • • • • • • • • • • • • • 8 9

. 総合研究報告書

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)
総合研究報告書

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ので、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 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 聰	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
宮寄 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 C T : 全国調査を行って、胎児 C T 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も検討するために、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）遺伝子診断は慶應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 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に開催して、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ともに、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 メジカルレビュー

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、石川聰司、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、管原由恵 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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総合研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総合研究報告書

胎児 CT の実施のための撮影基準の作成

研究分担者	宮崎 治 澤井英明 室月 淳	国立成育医療研究センター 兵庫医科大学（研究代表者） 宮城県立こども病院
研究協力者	西村 玄 永松洋志 嶋田彩乃 堀内哲也 島貫義久 佐々木清昭 谷 千尋 木口雅夫	東京都立小児総合医療センター 国立成育医療研究センター 国立成育医療研究センター 国立成育医療研究センター 宮城県立こども病院 宮城県立こども病院 広島大学 広島大学

研究要旨 胎児骨格 CT はここ数年行われるようになった新しい診断方法であるが、昨今 CT の X 線被ばくに対する問題意識が高まっている。そこで胎児 CT 検査に関する調査を施行することとした。胎児骨格 CT について、その施行頻度、適応、撮影方法、胎児被ばく線量などを調査し、本邦での胎児 CT の動向を知る必要がある。またその結果から胎児 CT 撮影方法の標準化が設定できることを目指している。この調査は無作為に医療施設に送るのではなく、本研究班の研究者や、胎児骨系統疾患ネットワーク、過去に国内の学会の抄録等を頼りに抽出した施設（参考資料：調査協力施設一覧）に依頼することで効率的にデータを収集し、解析する。

A . 研究目的

胎児 CT の実施は得られる情報が多い反面、被曝の問題が避けられない。今後胎児 CT が適正に実施されるために、現状の調査を行い、分析する。近年胎児 CT は胎児骨系統疾患の診断方法として新たに臨床に導入されたが、その被ばく線量については調査がされていない。現在、低線量被ばくが問題視（小児 CT 被ばく）され、胎児期の被ばくは将来発がんのリスクがゼロではない（LNT 仮説）とされている。胎児は他の X

線検査以上に、“正当化と最適化”が必須 (ALARA 原則； As low as reasonably achievable) であることから現状を把握することは重要である。

アンケート調査により胎児 3D-CT が行われている本邦の CTDIVol DLP の現状を把握する。その結果から国内の診断参考レベルを設定することを目的とした。

B . 研究方法

胎児 CT サブグループの長期的目的是 2 つあり、まず胎児 CT 撮影の後方視調査（平

成 22 年)を行い、胎児 CT 撮影ガイドライン作成(平成 23 年)を行い、Diagnostic Reference Level(DRL)設定(平成 23 年)を行う。短期計画としては本年度に後方視サーベイ調査票を作成し、全国調査を実施する、回収、集計、解析を今年度中に行うこととした。

調査の対象医療機関は胎児骨系統疾患フォーラムと学会発表等から抽出した施設のうち調査協力に承諾が得られた 18 施設に対してアンケートを送付した。

調査内容は 3 つのカテゴリーに分け、1) 産科的総論: 適応、倫理、informed consent 関連(澤井、室月) 2) CT 撮影・3D プロトコル技術(永松、嶋田、佐々木、木口) 被ばく線量関連(堀内) 3) 放射線診断結果、診断的価値(宮崎、島貫、谷)と分担した。

アンケートの内容は前半部に CT 撮影プロトコル以外の産科的質問などを設定した。

今回は被ばくのパラメーターである CTDIvol 、 DLP 、管電圧、撮影範囲につき検討した。

C . 研究結果

16 施設、計 20 プロトコル、125 例のサンプルが得られた。同施設内の複数のプロトコルや、異なる 2 台の CT 使用は別のプロトコルとした。

不適切データは市販のソフト(CTExpo)で計算し補正したが、CTDI は 6 件、 DLP は 5 件は使用不可であった。

Fig.1 に個々のプロトコル(n=20) の中央値の比較を示した。 CTDI volume 最大と最小の施設間に 11 倍の開きがある。 5 mGy 以下の 5 つのプロトコルでは症例間のばらつきが少なく、低め安定中央値が高い施設ほど個々の撮影条件が一定でない。

Fig.2 に個々のプロトコル(n=20) の中央値の比較 DLP を示した。

D . 考察

本邦の胎児 CT の DRL は CTDIvol 11.3 mGy , DLP 382.6 mGy であった。線量の施設間の格差 : CTDIvol は 11 倍、 , DLP は 15 倍であった。半数の施設が経験を積みながら線量を下げていた。 CTDI と DLP が DRL を超過している施設は画質を維持しつつ軽減することが望まれる。

E . 結論

研究実施中

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

(予定を含む。)

1 . 特許取得

なし

2 . 実用新案登録

なし

3 . その他

なし

Table 1: 20 protocol / 16 施設の全結果

Institute	protocol	characteristics	GW (ave)	CTDI vol (Median) mGy	CTDIvol sample	DLP (Median) mGy.cm	DLP sample	length (ave) mm	date of initial study	interval change of CTDI vol
1		University hospital	31	12.7	7	359.8	7	357	2006/06/29	flat (med)
2		Regional Referral Hospital	32	13.3	4	583.9	4	401	2008/01/24	decreased
3		Perinatal Medical center	29	3.4	5	112.2	5	272	2010/01/20	flat (low)
4	A	University hospital	32.4	2.8	3	80	5	364	2005/07/14	flat (low)
	B			2.9	4	89.5	4	310	2007/08/01	
5		University hospital	31	9.3	4	339.5	4	328.5	2008/02/14	increased
6		University hospital	26	6.7	1	210	1	266	2007/06/06	NA
7		Regional Referral Hospital	24	13.6	2	280	2	245	2008/12/24	NA
8	A	Perinatal Medical center	30.6	7.7	33	277	33	314	2005/11/09	decreased
	B			3.3	11	107.8	11	314	2008/10/21	
	C			2.6	9	101.3	9	328.3	2010/03/03	
9		Perinatal Medical center	29	10.8	8	353	7	362	2009/09/15	decreased
10		University hospital	30	11.8	4	454.5	4	318	2008/11/28	decreased
11		University hospital	29	23.1	3	784	3	300	2008/09/03	flat (high)
12		Perinatal Medical center	32.8	10.1	3	403	3	440	2011/02/03	flat (med)
13	A	University hospital	29	10	10	372.2	10	309.5	2008/01/30	decreased
	B			17.7	3	887.2	3	390	2008/12/02	
14		Perinatal Medical center	30	10.6	1	323	1	320	2008/07/22	NA
15		University hospital	34	13.3	1	493.6	1	280	2010/04/30	NA
16		Regional Referral Hospital	34	8.1	3	270	3	333	2007/04/24	flat (med)

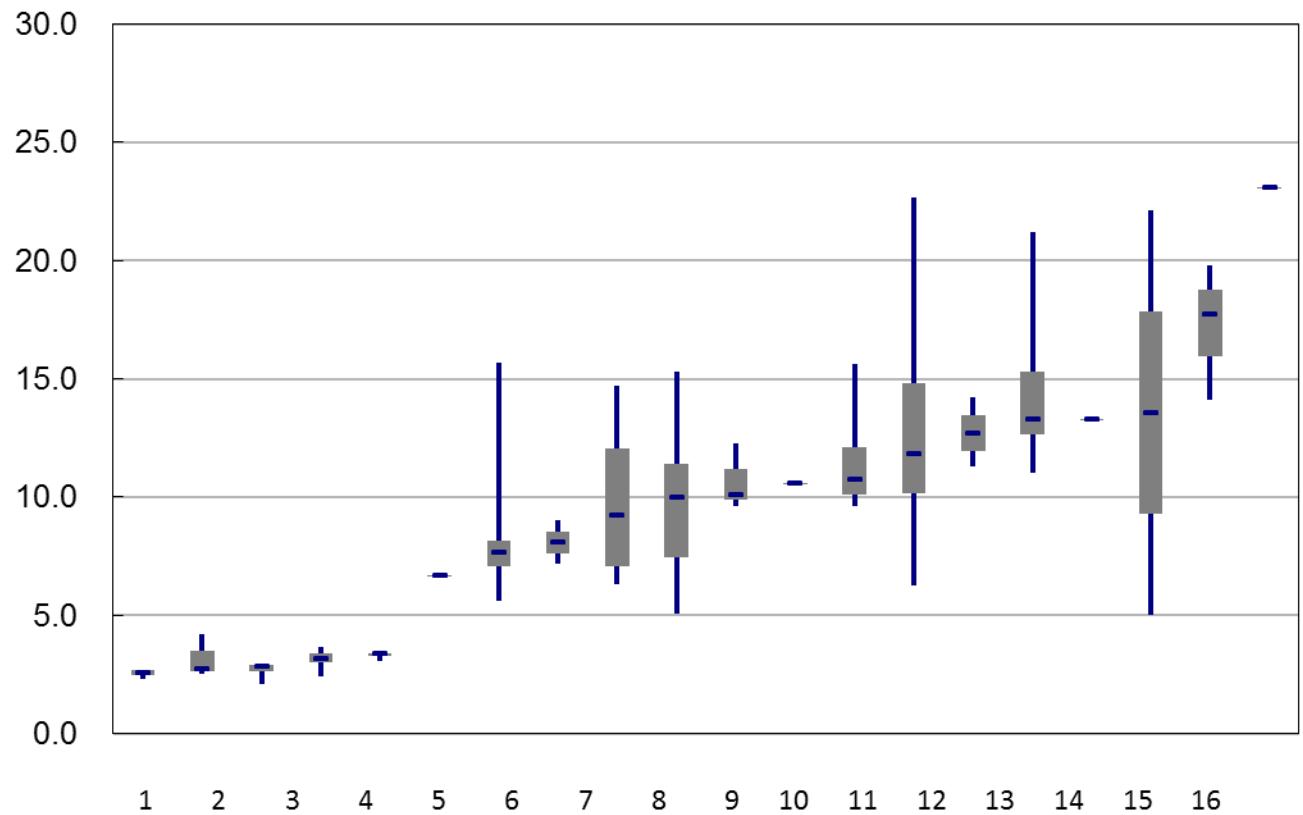


Fig.1 個々のプロトコル(n=20) の中央値の比較 CTDI volume

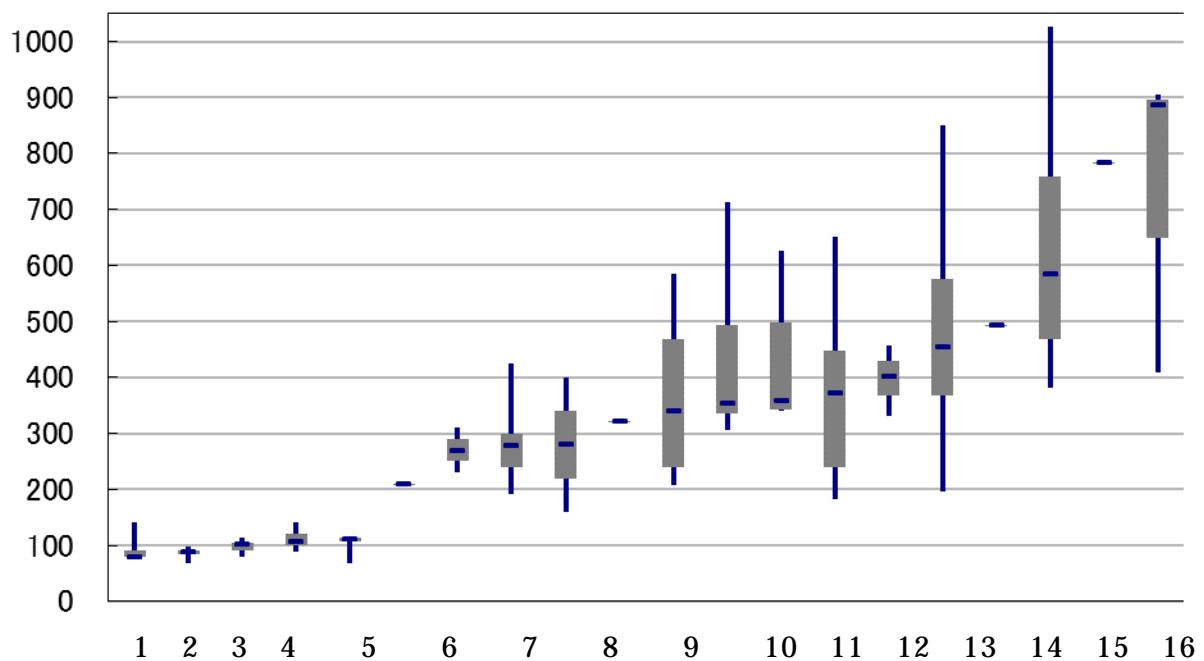


Fig.2 個々のプロトコル(n=20) の中央値の比較 DLP

	CTDI vol (mGy)	DLP (mGy.cm)
¾値	11.3	382.6
Maximum	23.1	1025.6
Minimum	2.1	69.0
¼値	3.7	116.2
Median	7.7	276.8

Table 2. CTDI volume , DLP 3/4 値、最大、最小、1/4 値、中央値

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

総合研究報告書

致死性骨異形成症の診断と予後に関する研究

胎児CTを実施する上で把握しておくべき
被曝線量についてのレビュー

研究分担者 佐世正勝 山口県立総合医療センター センター長

胎児CT検査と母体・胎児被曝のリスク

(もくじ)

1. 基礎知識

- 1) 放射線の種類
- 2) 放射線線量
- 3) 放射線被曝のタイプと障害の発現形式
- 4) 被曝経緯
- 5) 外部被曝・内部被曝
- 6) 高線量被曝・低線量被曝
- 7) LNT (Linear No Threshold) 仮説

2. 胎児被曝

- 1) 胎児の発達
 - a) 胎芽期
 - b) 胎児中枢神経の発達
- 2) 胎児被曝の影響
 - a) 致死的影響
 - b) 中枢神経系への影響
 - c) 遺伝的影響
 - d) 発ガンへの影響

3. 母体被曝

- 1) 生殖機能への影響
- 2) 発ガンへの影響

4. 胎児CT検査による被曝量

- 1) 胎児被曝線量
- 2) 母体被曝線量

5. 胎児CT検査の妥当性

- 1) 検査目的
- 2) 検査時期

胎児CT検査と母体・胎児被曝のリスク

1. 基礎知識

1) 放射線の種類

線（荷電粒子）はヘリウム（He）の原子核で、荷電+2e、質量 4u（陽子の質量を1uとする）を持つ。線は原子が崩壊（陽子が2減、質量数が4減）するときに放出される。線が物に衝突すると電離が起こる。荷電粒子は物質中の電子と直接的に電磁相互作用を起こすため、電離作用が大きい。すぐにエネルギーを失うため透過力は弱く、紙1枚程度で遮蔽ができる。空気中の飛程は数センチと短く、磁場の影響を受けにくい。外部からの被曝の影響は小さいが、内部被曝の影響は大きい。ラドン（気体）、ウラン、プルトニウムなどから放出される。

線（荷電粒子）は電子で、荷電-e、質量約 0.0005u を持つ。崩壊（中性子が陽子に変化する）の際に、高速で放出される電子が線である。空気中の飛程は数mmオーダーで、磁場の影響を強く受ける。厚さ数 mm のアルミニウム板やアクリル板で防ぐことができる。透過力は線より強いが、電離作用は線より弱い。原子炉の中でウラン 238 からプルトニウムが生成されるときなどに発生する。

線（電磁波）は電波と同じ電磁波で、

透過力が強い。崩壊や崩壊の時に不要となったエネルギーが線として放出される。荷電を持たないため、電離作用は小さい。遮蔽には密度の高いものの方が効果的に遮断でき、コンクリート 30 cm で 1/10、鉛 5 cm で 1/10 となる。

中性子線(中性子の流れ): 最も透過力が強く、荷電を持たない粒子(水素原子核)と直接衝突することでエネルギーを失う。水素原子などの軽元素と衝突すると反跳陽子を生じ、この陽子が電離作用を持つ。また中性子捕獲が起きた場合には光子が放出される。透過性が強いため、水やコンクリートに含まれる水素原子によって初めて遮断される

X 線(電磁波)は線と波長が一部重なっている。発生機構の違いにより、軌道電子の遷移を起源とするものを X 線、原子核内のエネルギー準位の遷移を起源とする物を線と呼ばれる。透過力が強く、電離作用が弱いため、人体に放射することができる。

c) 低 LET 放射線と高 LET 放射線

線エネルギー付与 (linear energy transfer: LET) とは、 $1 \mu\text{m}$ を放射線(例えば電子や光子)が進む間に物質に付与するエネルギー量 (keV) で、単位は keV / μm 。LET が高くなるほど DNA 分子中のイオン化密度が大きくなり、損傷密度も大きくなる。X 線、線、線は低 LET 放射線に、線、中性子線は高 LET 放射線に分類される。

2) 放射線線量

被曝の程度は、被曝した放射線の線量によって表すことができる。放射線線量の単位系は、吸収線量と線量当量に大別される。

a) 吸收線量 (absorbed dose)

放射線が物体に与えた(物体に吸収され

た) エネルギーの量(単位は Gy) 放射線が物体に照射されると、放射線のエネルギーの一部は物体に吸収される。被曝の程度を物体 1 kg に吸収されたエネルギーで表したもののが吸収線量である。単位は、 $1\text{J} (\text{ジュール}) / \text{kg}$ を 1Gy と定義する。放射線の種類によりエネルギーの吸収度は異なる。

b) 線量当量 (dose equivalent)

生物学的影響を共通の尺度で評価するために考案された。放射線が生体に与える生物学的影響は、放射線の特性により同一の吸収線量(エネルギー量)でも影響が異なる。線量当量は吸収線量に修正係数を掛けことで求められる。単位は Sv が使用される。

線量当量には、局所臓器を対象とする等価線量と全身を対象とする実行線量がある。

i) 等価線量 (equivalent dose)

修正係数として放射線荷重係数を使用することで算出される線量当量であり、各臓器への個々の生物学的影響を図るために用いる。

$$\text{等価線量} = \text{吸収線量} \times \text{放射線荷重係数}$$

(放射線荷重係数: X 線、線、線は 1、陽子線は 5、線は 20、中性子線は 5~20)

ii) 実行線量 (effective dose)

各組織・臓器ごとの等価線量に組織荷重係数を乗じて合計したもの。体全体への生物学的影響をはかるために用いられる。組織荷重係数とは、各臓器における放射線の影響度(放射線感受性)の指標となる係数であり、組織・臓器の組織荷重係数の和は 1 である(国際放射線防護委員会の 2007 年勧告。ICRP Publication 103.)。

$$\text{実行線量} = (\text{生殖腺の等価線量} \times \text{生殖腺の組織荷重係数}) + (\text{赤色骨髄の等価線量} \times \text{赤色骨髄の組織荷重係数}) + (\quad) + (\quad)$$

+ · · · ·

3) 放射線被曝のタイプと障害の発現形式
放射線被曝による健康障害は、急性障害と晩発障害の2つのタイプに分類される。急性障害は大量の放射線(200mSv以上)を短時間に被曝した場合に生じる。個々の急性障害にはしきい値が存在し、被曝線量がしきい線量を超える場合に発症するため、急性障害は確定的影響に分類される。これに対して、がんが発症する確率や次世代以降の子孫に遺伝的障害が生じる確率は、しきい線量以下でも放射線被曝線量に応じて増加すると考えられており、確率的影響と言われる。がんも遺伝疾患も自然発生する疾患であるため、集団における発生率の増加として統計的に検出されるものであり、被曝した個人に特異的な放射線障害として生じるわけではない。

表 . 放射線被曝のタイプと障害の発現形式

影響のタイプ	線量による変化	しきい線量	発症の型	症例
確定的影響	S字	あり ^{*1}	急性障害	皮膚障害、脱毛、胃腸管障害(高線量)、神経障害(特に高線量被ばく)
確率的影響	直線 ^{*2}	なしと仮定	晩発障害	がん、遺伝的影響

*1確定的影響には個人差があるため、当該線量を集団が被ばくした場合に、集団中に障害が発生する確率が5%となる線量をもって「しきい線量」とする。
*2白血病については、線量の2乗に応じて誘発される。

(虎の巻 低容量放射線と健康影響 .2007)

4) 被曝経緯

自然被曝：天然に存在する微量の放射線源(自然放射線)による被曝

自然被曝による発癌の増加は認められていない(Nair RR, 2009. Tao Z, 2000). この事実は低線量放射線の発癌にしきい値が存在すると考える根拠の一つとなっている。

医療被曝：X線撮影やがん治療などによる被曝

原発事故：原発周辺で癌発症の増加が多数報告されている(ECRR 欧州放射線リスク委員会 2010年勧告)

原子爆弾：広島・長崎の被曝者からのデータ収集が行われている〔寿命調査研究LSS: Life Span Study〕

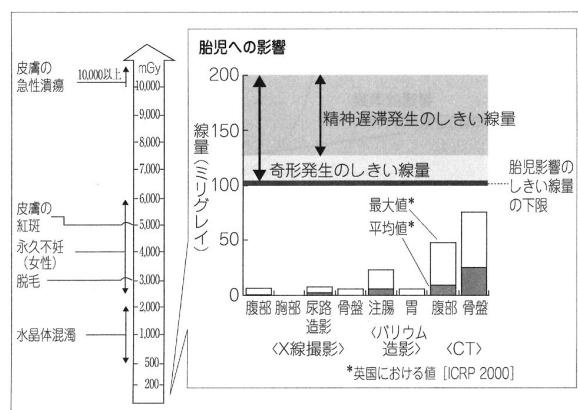
5) 外部被曝と内部被曝

外部被曝(external exposure)：放射線源が体外にあり外部から放射線を被曝する
内部被曝(internal exposure)：飲み込んだり吸い込んだりして体内に取り込んだ放射性物質により被曝する。

6) 高線量被曝と低線量被曝

高線量被曝：原爆被曝、原発事故による被曝。しきい線量のある確定的影響として急性障害が出現する。また、しきい線量のない確率的影響として晩発障害(がん、遺伝的障害)が出現する。

低線量被曝：200mGy以下の被曝で、確率的影響が出現する(LNT仮説)。ただし、胎児に対する障害は、100mGyのしきい線量が存在するとされている。



(虎の巻 低容量放射線と健康影響 .2007)

7) LNT (Linear No Threshold) 仮説

(しきい線量のない直線線量-反応関係仮説)

確率的影響は、起始細胞(放射線による突然変異によってイニシエートされた細胞)1個からでも、がんを生じる可能性があるという考え方に基づいている仮説である。この仮説に基づくことにより、急性被曝である原爆被曝線量と原爆被曝者集団に

おけるがんの発症確率との直線的な関係を、慢性被曝である低線量域の被曝影響の推定に直線的に外挿できることになる。

原爆被爆者の健康影響調査では、全がん（主に固体腫瘍）は線量に対して直線的に増加することが明らかになっている〔Thompson DE, 1994.〕。しかし、近年、高線量被曝の場合と低線量被曝の場合には、放射線障害と生体反応の機序が異なることが明らかになりつつあり、高線量被曝の影響を低線量被曝に直線的に外挿するという仮説について、見直すべきであるという見解もある〔虎の巻 低容量放射線と健康影響 . 2007〕。また、LNT仮説は、放射線防護を計画する際にリスクを仮想的に見積もる場合に用いるためのものであるが、極めて低い線量を被曝した集団におけるリスクをLNT仮説による低線量域のリスク係数を具体的に見積もるという誤用がしばしばなされている。

cf) LNT仮説に対する見解

肯定派：ICRP, 米国科学アカデミー, 国連科学委員会

否定派：フランス科学・医学アカデミー
内容：低線量被曝には、しきい値がある。
低線量は健康によい（ホルミシス効果）、自然高線量被曝で癌は増加しない。バイスタンダー効果（被曝していない細胞が被曝の影響を受ける：障害作用あるいは防御作用、両方の報告がある）

（虎の巻 低容量放射線と健康影響 . 2007）

2. 胎児被曝

1) 胎児の発達

a) 胎芽期

受精後、成熟卵子の女性前核と精子頭部から変化した男性前核が合一する。母方の染色体と父方の染色体が接合子の第一次分裂中期に混ざり合うと受精は完了する。接合子は卵割を繰り返し、桑実胚となって子宮腔にはいる、まもなく桑実胚の中に腔が形成され、胚盤胞となって子宮内膜上皮に接着し、第1週の終わりまでに子宮内膜の中に浅く着床する。発生第2週には頭部領域の重要な形成因子である脊索前板が下胚盤葉の限局性肥厚として発生する。発生第3週には脊索と神経管が形成される。また体腔が形成され、3週の終わりまでに管状的心臓が形成され血管と接続する。発生第8週までに大部分の臓器および四肢が完成する（Moore P. 2007）

b) 胎児中枢神経の発達

大脳新皮質（大脳皮質）の顕微鏡的な特徴は、神経細胞の種類と分布の違いによって構成される6層構造であり、神経細胞の移動が正しく制御されることによって完成する。大脳皮質を構成する神経細胞は、脳室表面の脳室帯で増殖し脳表へ放射状に法線移動（radial migration）する細胞（錐体細胞）と内側基底核原基で増殖し脳表に平行に接線移動（tangential migration）した後に法線移動する細胞（非錐体細胞）の2種類に分けられる。ヒトでは胎生4週には原始網状層 preplate を形成する神経細胞が観察される（Bystron I, 2005）。脳室帯の脳室面で産生された神経細胞は脳表へほぼ垂直に法線移動し、先に形成された preplate の間に割って入り、皮質板 cortical plate を形成する。preplate は脳表の辺縁帯 marginal zone と深部の

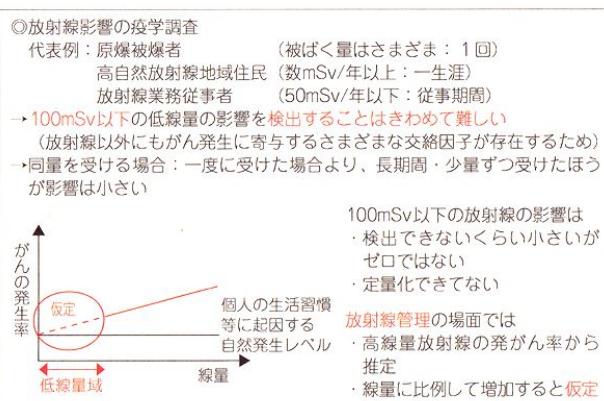


図1-12 低線量放射線による健康影響の推定—困難さと不確かさ—

subplate に分割される。辺縁帯は大脳皮質の第 I 層となり、以後に到達した細胞は subplate と皮質板に先に到達した細胞層を通り抜けて層構造の深部(第 VI 層)から表面(第 II 層)へ新しい層が次々に積み上げられ(inside-out), 最終的に 6 層構造が完成する。妊娠 26-29 週には 6 層構造を呈するようになる(Mrzljak L, 1988)。神経細胞移動の最盛期は妊娠 3-5 カ月とされる(Neurology of the newborn. Fifth edition. 2008)。大脳皮質における神経細胞移動障害は、重篤な神経発達障害の原因となる。

Dobbing と Sands (Murphy DP. 1947) や Rakic (Rakic P. 1975. Rakic P. 1978.) は胎生 16 週(妊娠 18 週)までに神経細胞の増殖は大部分が完成すると報告している。増殖層からの 2 つの大きな移動が胎児期の大脳発達において知られている。最初の移動はおおよそ胎生 7~10 週に起こり、二番目の移動は胎生 13~15 週に起こる(Rozovski SJ, 1976. Winick M. 1976.)。これらの移動のすべてではないが、大部分は胎生 16 週までに完成する。したがって胎生 8~15 週(妊娠 10~17 週)における胎児の脳障害は細胞増殖あるいは細胞移動(あるいは両方)によると信じられている。

2) 胎児被曝の影響

a) 致死的影響

ヒトにおける放射線量と致死的影響の関係を明示する文献は見当たらなかった。ヒトやマウス・ラットの研究から推定した胚・胎児の影響(最低致死量と推定 LD50)はそれぞれ、胎齢 1-5 日では 100mGy と <1Gy, 胎齢 18-28 日では 250-500mGy と 1.4Gy, 胎齢 36-50 日では 500mGy と 2Gy, 胎齢 50-150 日では >500mGy と >1Gy, ~満期では >1Gy 及び成人と同等と考えられている。したがって、診断に用いられる 50mGy の理論的な

最大リスクは、極めて小さい(Brent RL. 1989)。ICRP の 2007 年勧告でも、「動物実験のデータから、100mGy を下回る線量では、致死的影響は非常に稀であろう」とされている(ICRP Publication 103 2007 年勧告)。

b) 催奇形性への影響

受胎後最初の 2 週間の胎芽の被曝によって、奇形あるいは胎児死亡が起こる可能性は小さい(ICRP Publication 84 2000)。奇形の誘発に関して、胎齢に依存した子宮内の放射線感受性パターンが存在し、主要器官形成期に最大の感受性が現れる。奇形の誘発に関しては 100mGy 前後に真の閾値が存在すると判断される(ICRP Publication 103 2007 年勧告)。催奇形性のリスクは、胎児被曝量が低 LET 放射線 100mGy 付近を閾値とする。主要器官形成期(受精後 3~7 週)が最重要である(WHO 2006)。米国産科婦人科学会のガイドラインでは、奇形は 50mGy 未満では見られないとしている(ACOG 1995)。

c) 中枢神経系への影響

広島と長崎で子宮内被曝した児のデータでは、妊娠 10~27 週に電離放射線に晒された場合、発達途中の脳に著しい影響がみられた(0take M, 1991)。この効果は、特に妊娠 10~17 週で大きく、高度の精神発達遅滞、IQ や学業成績の低下の頻度增加、痙攣発生の増加として観察された。高度の精神発達遅滞 30 例のうち、18 例(60%)は頭囲が標準の -2 SD 未満であった。子宮内被曝を受けた児の内、頭部が小さい児の約 10% は発達遅延であった。妊娠 10~17 週に被曝して高度の精神発達遅滞を呈した症例の検討から、0.12~0.23Gyあたりの閾値の存在が強く考えられた。また、妊娠 18~27 週に被曝した児では、0.21Gy に閾値があると考えられた。IQ と学業成績の回帰分析で

は、妊娠 10~27 週に 0.1Gy 以上の子宮内被曝を受けた場合に低下していた。

Ikenoue らは、広島で胎児被曝した児の生後の発達状況および子宮内発育遅延児の発育停止した時期別の神経学的予後から、神経発達の臨界期である妊娠 27 週以前は神経毒性のあるストレスを避けるべきであると指摘している (Ikenoue 1993)。

d) 遺伝的影響(産科ガイドラインより)

放射線が生殖細胞の DNA を損傷し、生殖細胞に異変が起こり、その影響が次世代に及ぶ可能性がある。DNA 損傷のリスクは線量が増えると高まるが、損傷が起こる線量閾値は確認されていない。放射線被曝により自然発生する単一遺伝病の頻度が 2 倍になるには、動物実験で 0.5~2.5Gy 必要との報告がある (Russell WL. 1965)。また、1 万人が 10mGy を被曝した場合に 10~40 個の新しい遺伝子変異が起こるという報告もあるが (BEIR V. 1990(Committee report)), 放射線被曝によるヒト遺伝子変異が不都合を起こしたという事実は確認されていない。

e) 発ガンへの影響

妊娠中の医療被曝による 10~20mGy の体内被曝の小児がんに関する調査 (オックスフォード調査) では、白血病の過剰相対リスクも固形がんの過剰相対リスクもともに 0.4 増加 (40% の増加) したと報告されている (Stewart A, 1958.) [相対リスク (被曝群がん発生率 / 対照群がん発生率) - 1]。しかし、実際には小児癌の自然発生頻度 0.2~0.3% を 0.3~0.4% に上昇させる程度であり (ICRP Publication 84 (2000)), 個人レベルではほとんど問題にならない。また、胎児期に被曝した原爆被爆者からのデータでは、小児白血病の増加は認められず、成人期のがんリスクも、出生後の発達期の被曝によるがんリスクと差がないと報告されている (Yoshimoto Y, 1988.) また、

マウスを用いた被曝年齢による発ガン修飾に関する研究成果から、胎児期被曝は新生児期被曝に比べて、白血病と他の固形腫瘍 (脳下垂体腫瘍を除く) の放射線がんリスクが低いと報告されている (Sasaki S. 1991.)。

100mGy 以下の放射線を胎内被曝した場合に健康な子どもが産まれる確率は被曝していない子どもとほとんど変わらない。20 歳までにがんにならない確率は、被曝なし 99.7%, 10mGy の被曝で 99.6%, 100mGy の被曝で 99.1% である。胎内被曝は小児がんの頻度を上昇させるが、個人レベルでの発癌リスクは極めて低いと考えられる。

表 胎内被曝をして健康な子どもが産まれる確率 (ICRP2000)

胎芽・胎児の吸収線量 (mGy) (自然バックグラウンドを超えた分)	子供が奇形を持たない 確率 (%)	子供ががんにならない 確率 (年齢 0~19 歳) (%)
0	97	99.7
0.5	97	99.7
1.0	97	99.7
2.5	97	99.7
5	97	99.7
10	97	99.6
50	97	99.4
100	97に近い	99.1

3. 母体被曝

1) 生殖機能への影響

表 生殖腺被ばくによるしきい線量

		急性照射	慢性照射
		一時的不妊	0.15 Gy
男性	永久不妊	3.5~6 Gy	2.0 Gy/年
	一時的不妊	0.65~1.5 Gy	0.2 Gy/年<
女性	永久不妊	2.5~6 Gy	0.2 Gy/年<

(草間朋子, 甲斐倫明, 伴 信彦. 放射線健康科学. 杏林書院. 東京. 1995)

生殖腺の被曝によって卵子は傷害され不妊が引き起こされるが、医学診断レベルの被ばくで卵巣の不妊が起こることはない。

2) 遺伝的リスク (国際放射線防護委員会の 2007 年勧告 .ICRP Publication 103, 169-193)

持続して放射線に被ばくした集団の子孫

に現れる有害な遺伝的影響の確率を意味する。これらの影響は、低 LET、低線量 / 慢性被ばくの単位線量当たりの、その集団において生じる遺伝的疾患のベースライン頻度を超える増加として表される。

表 A.6.4. 倍加線量を 1 Gy と仮定したときの、低 LET、低線量又は慢性照射への 1 世代被ばくによる、遺伝的リスクの現在の推定値 (UNSCEAR, 2001)

疾患のクラス	ベースライン頻度 (出生生児 100 万人当たり)	1 Gy 当たり子孫 100 万人当たりのリスク	
		第 1 世代	第 2 世代
メンデル性			
常染色体優性及び X 染色体連鎖	16,500	~ 750 から 1,500 ^{a)}	~ 500 から 1,000
常染色体劣性	7,500	0	0
染色体性	4,000	b)	b)
多因子性			
慢 性	650,000 ^{c)}	~ 250 から 1,200	~ 250 から 1,200
先天異常	60,000	~ 2,000 ^{d)}	~ 400 から 1,000 ^{e)}
合 計	738,000	~ 3,000 から 4,700	~ 1,150 から 3,200
ベースラインに占めるパーセントで表した 1 Gy 当たりの合計		~ 0.41 から 0.64	~ 0.16 から 0.43

^{a)} 放射線被ばくが第 1 世代でのみ起こるという仮定のため、第 2 世代に対するリスクは、第 1 世代に対するリスクより低い；リスクは、(複数世代にわたり) 時間とともに徐々に減少する。
^{b)} 一部は、常染色体優性及び X 染色体連鎖疾患のリスクに、また一部は先天異常のリスクに含められるが、集団中の割合。
^{c)} 発達異常にについてのマウスのデータを用いた推定値であって、倍加線量法による推定値ではない。
^{d)} 第 1 世代で影響のあったもののうち約 20% から 50% が次の世代にその損傷を伝えるという仮定による。

第一世代のリスク（すなわち、被ばく集団の人々の子どもたちに対するリスク）は、出生生児 100 万人当たり 1 Gy 当たりで、常染色体優性および X 染色体連鎖疾患についてはほぼ 750 から 1,500 症例程度、常染色体劣性疾患に対してはゼロ、慢性疾患に関しては 250 から 1,200、また先天異常に関しては 2,000 の程度と推定されている。合計したリスクは、約 3,000 から 4,700 程度の症例で、これはベースラインリスクの約 0.4～0.6% に相当する。

倍加線量とは、ある 1 世代に自然発生する突然変異と同数の突然変異を生じるのに必要な放射線の量である。マウスを用いた実験により、急性照射の倍加線量として約 0.3 Gy、低線量率照射の倍加線量として約 1 Gy という値が得られている (Russel WL, 1982)。広島・長崎の被爆者の次世代についての健康調査では、遺伝的影響の頻度上昇は観察されておらず、ヒトの倍加線量は 2 Gy 以上であると推定されている (Nee I JV, 1988)。

3) 発ガンへの影響

WHO の国際がん研究期間 (IARC) のプロジェクト研究で、原子力施設従事者を対象としたプール解析結果から、しきい線量の

ない直線線量-反応関係に基づいた放射線リスクが、10 mSv の被ばくにおいても有意に検出されたと報告されている (Cardis E, 2005)。この報告を引用して、米国科学アカデミー BEIR 委員会では「LNT 仮説は、低線量域において、実際の疫学的なリスク評価値として根拠のある値が存在する」(NRC, 2006) としている。一方、日本で行われた同様の調査 (従事者約 18 万人、平均集積実効線量 12 mSv) では、低線量域の放射線が集団のがん死亡率に影響を及ぼしているという根拠は得られていない (Iwasaki T, 2003)。対象集団が 10 万人に満たないコホート研究には、100 mSv 以下の発がんリスクを統計的に有意に検出する能力はない。一方、対象集団を大きくすると、調査対象者の生活習慣 (飲酒、喫煙) や社会経済的状況による影響をより受けるようになるため、解釈が難しいとされている (虎の巻 低容量放射線と健康影響. 2007)。高自然放射線地域住民には、他の周辺地域の住民に比べて有意ながん罹患率・死亡率の増加は見られておらず、自然放射線被ばくの地域ごとの値の分布から、1～10 mSv / 年の実質的なしきい線量の存在することが示唆されることになる。

4. 胎児 CT 検査による被曝量

1) 胎児被曝線量

各種 X 線検査による胎児被曝量を、下記の表に示した (ICRP publication 84)。骨盤部 CT の最大被曝線量は 79 mGy と高くなっているが、その他の検査・部位における最大被曝線量は 50 mGy 未満となっている。医療上の X 線照射による被曝に関して、中国の医療機関において X 線の出生前照射を受けた者 1026 人 (調査時 4～7 歳。推定線量 12～43 mGy) について、照射グループと対照グループとの間には、身体的発達の測定に

おいては、有意差は見られなかつたと報告されている(UNSCEAR 1993)。また、児頭骨盤不均衡の診断のためグースマン・マルチウス撮影は、産科でしばしば行われる検査である。X線単純撮影で行われるグースマン・マルチウス撮影における被曝量は、それぞれ9mGy, 10mGyとされている(日本放射線技師会)。グースマン・マルチウス撮影が行われる時期は一般に妊娠28週以降であり、この時期であれば、20mGy前後の被曝は実質的に許容されていると考えられる。骨盤部CTにおける最大被曝線量は高い場合があるが、被曝線量の低減に努めれば、胎児CTは有用性を判断した上で施行可能な検査になると考えられる。

表 検査別の胎児被曝線量
(ICRP2000)

検査	平均(mGy)	最大(mGy)
従来型X線検査		
腹部	1.4	4.2
胸部	<0.01	<0.01
静脈性尿路造影	1.7	10
腰椎	1.7	10
骨盤	1.1	4
頭蓋骨	<0.01	<0.01
胸椎	<0.01	<0.01
透視検査		
バリウム造影(上部消化管)	1.1	5.8
バリウム注腸造影	6.8	24
CT		
腹部	8.0	49
胸部	0.06	0.96
頭部	<0.005	<0.005
腰椎	2.4	8.6
骨盤	25	79

2) 母体被曝線量

X線CTのガイドラインでは、成人腹部の被曝線量(CTDI_{vol})は20mGyとされている(日本放射線技師会)。また、実際の医療現場では被曝低減が図られており、日立メディコ製4列MDCT(ROBUSTO Ei)による平均実効線量は骨盤部4.00mSv(管電圧120kV, 管電流200mA, スキャンタイム0.8s, スライス厚5mm, テーブルピッチ5), 腹~骨盤4.71mSv(管電圧120kV, 管電流200mA, スキャンタイム0.8s, スライス厚5mm, テーブルピッチ7)であったという報告がある(渡部茂, 2009)。

5. 胎児CT検査の妥当性

1) 検査目的

(記入してください)

2) 検査時期

(原則として、妊娠28週以降?)

参考文献

日本放射線技師会医療被ばくガイドライン.
<http://www.jart.jp/guidline/index.html>

渡部茂, 高橋大輔. インフォームド・コンセントに有用なCT被曝実効線量把握の試み. MEXIV 51;18-20, 2009

日本アイソトープ協会. 国際放射線防護委員会の2007年勧告.ICRP Publication 103.A.電離放射線の健康リスクに関する生物学的および疫学的情報.A4.放射線誘発癌のリスク. 2007, 169-193. 丸善

Moore P. ムーア人体発生学 第7版 医歯薬出版株式会社 東京, 2007

独立行政法人 放射線医学総合研究所 編著 虎の巻 低容量放射線と健康影響. 医療科学社 東京, 2007

Brent RL. 「The effect of embryonic and fetal exposure to x-ray, microwaves, and ultrasound: counseling the pregnant and nonpregnant patient about these risks. Semin Oncol. 1989;16:347-68.

Bystron I, Molnar Z, Otellin V, et al. Tangential networks of precocious neurons and early axonal outgrowth in the embryonic human forebrain. J Neurosci 2005;25:2781-2792

Cardis E, Vrijheid M, Blettner M, et al. Risk of cancer after low doses of ionizing radiation: retrospective cohort study in 15 countries. BMJ.

- 331.77,2005
 Committee on biological effects of ionizing radiation Borer, Commission on life science, National research council.
 Health effects of exposure to low level of ionizing radiation: BEIR V. Washington, DC: National Academy Press, 1990(Committee report)
 ICRP Publication 84 (2000) 「妊娠と放射線」 P5~7
 ICRP Publication 103 (2007年勧告) P22 ~23・付属書 A-P128~129
 Ikenoue T, Ikeda T, Ibara S, Otake M, Schull WJ. Effects of environmental factor on perinatal outcome: neurological development in cases of intrauterine growth retardation and school performance of children perinatally exposed to ionizing radiation. Environmental Health Perspectives Supplements 101(Suppl. 2): 53-57(1993)
 Iwasaki T, Murata M, Ohshima S, et al. Second analysis of mortality of nuclear industry workers in Japan, 1986-1997. Radiat Res., 159,228-238,2003
 Mrzljak L, Uylings HBM, Kostovic I, et al. Prenatal development of neurons in the human prefrontal cortex. I. A qualitative Golgi study. J Comp Neurol 271:355-386,1988
 Nair RR, Rajan B, Akiba S, Jayalekshmi P, Nair MK, Gangdharan P, Koga T, Morishima H, Nakamura S, Sugahara T. Background radiation and cancer incidence in Kerala, India-Karanagappally cohort study. Health Phys 2009;96:55-66
 Neel JV, Satoh C, Goriki K, Asakawa J, Fujita M, Takahashi N, Kageoka T, Hazama R. Search for mutations altering protein change and/or function in children of atomic bomb survivors: final report. Am J Hum Genet 1988;42:663-676
 Neurology of the newborn. Fifth edition. Volpe JJ ed. Pp51-118. Saunders Philadelphia 2008
 Murphy DP. Maternal pelvic irradiation. In: Congenital Malformation (2nd edition). Ed. By DP Murphy, Lippincott, Philadelphia. 1947
 NRC(National Research Council). The effects on populations exposed to low levels of ionizing radiation (BEIR-VII phase 2). Washington DC, National Academy Press. 2006
 Otake M, Schull WJ, Yoshimaru H. a Review of Forty-Five Years Study of Hiroshima and Nagasaki Atomic Bomb Survivors. II. BIOLOGICAL EFFECTS. Brain Damage among the Prenatally Exposed. J. RADIAT. RES., SUPPLEMENT, 249-264(1991)
 Rakic P. Cell migration and neuronal ectopias in the brain. In morphogenesis and malformation of the face and brain. Ed. By Bergsma D, Alan Liss Co., New York, 95-129,1975.
 Rakic P. Neuronal migration and contact guidance in the primate telencephalon. Postgraduate Med. J. 54(Suppl):25-40,1978.
 Rozovski SJ, Winick M. Nutrition and Cellular Growth. In Nutrition: Pre- and Postnatal Development. Ed. By Winick M. Plenum Press, New York, 61-102,1979.
 Russell WL. Effect of the interval between irradiation and conception on mutation frequency in female mice. Proc Natl Acad Sci USA 1965;54:1552-1557(III)

- Russel WL, Kelly EM. Mutation frequencies in male mice and estimation of genetic hazards of radiation in men. Proc Natl Acad Sci USA. 1982;79:542-4
- Sasaki S. Influence of the age of mice at exposure to radiation on life-shortning and carcinogenesis. J. Radiat. Res., Supple 2, 73-85, 1991.
- Stewart A, Webb J, Hewitt D. A survey of childhood malignancies. Br. Med. J., 1,1495-1508, 1958.
- Tao Z, Zha Y, Akiba S, Sun Q, Zou J, Li J, Lui Y, Kato H, Sugahara T, Wei L. Cancer mortality in high background radiation areas of Yangjiang, China during the period between 1979 and 1995. J Radiat Res (Tokyo) 2000;41 Suppl:31-41
- The American College of Obstetrics and Gynecology. Guidelines for diagnostic imaging during pregnancy. Int J Gynaecol Obstet 51;288-291:1995
- Thompson DE, Mabuchi K, Ron E, Soda M, Tokunaga M, Ochikubo S, Sugimoto S, Ikeda T, Terasaki M, Izumi S, Preston DL. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part II: solid tumors, 1958-1987. Radiat Res., 137, S17-S67, 1994.
- UNSCEAR 1993 Dose to the embryo/fetus and neonate from intakes of radionuclides by mother. Part 1: Doses received in utero and from activity present at birth. P832
- Yoshimoto Y, Kato H, Schull WJ. Risk of cancer among children exposed to in utero to A-bomb radiations, 1950-1984. REFE TR-4-88, 1988.
- WHO 「Health effects of the Chernobyl Accident Special Health Care Programs. Report of the UN Chernobyl Forum Expert Group "Health"」(2006)
- Winick M. Malnutrition and Brain Development. Oxford University Press, New York, 1976.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

総合研究报告書

致死性骨異形成症の診断と予後に関する研究

骨系統疾患の疾患遺伝子及び解析可能施設の情報収集について

研究分担者 山田崇弘 北海道大学助教

周産期委員会骨系統疾患小委員会のプロジェクトの一つとして「疾患遺伝子及び解析可能施設の情報収集」を行いました。この不安定な情報を網羅したデータベースは国内では存在せずその収集は実現すれば非常に有用なものとなります。そこで骨系統疾患コンソーシウムの池川先生と連携してデータベースとその運用を確立することといたしました。情報収集は以下のような方針で行いました。第一にはオーファンネットジャパン(ONJ), GENDIA, GeneTestsといったウェブサイトで公開されている情報を海外国内問わず収集致しました。第二にコマーシャルベースの情報(BML, SRL, 三菱化学メディエンスに問い合わせました)を収集致しました。第三には研究ベースで行っている大学や研究所の情報を収集致しました。しかしながら研究ベースの場合、それぞれの研究室の負担が大きくなる可能性があるために委員会として次のような条件をつけることといたしました。原則として個々の研究室情報は公開せず「可能(応相談)」との情報のみを公開する。遺伝子診断の問い合わせ/依頼があった場合にはまず当委員会(担当:北海道大学山田崇弘)として臨床医との対応を行い、協議の上で池川先生にアドバイスをいただき、適切と判断した場合のみ各ラボにお願いするような対応としようということに致しました。また、解釈が困難な場合にも池川先生に相談に乗っていただけるような体制としました。研究ベースの遺伝子診断は体制が非常に不安定であるため半年から1年ごとの情報更新が必須であります。情報の管理運用が最も重要な課題となります。今後はホームページなどを通じて問い合わせ/依頼に対応して行く事が考慮されます。

一覧表を巻末に添付

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業) 総合研究報告書

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

研究分担者 澤井英明 兵庫医科大学(研究代表者)

沼部博直 京都大学
河井昌彦 京都大学
研究協力者 岡 要 京都大学

研究要旨

致死性骨異形成症は四肢短縮・著明な胸郭低形成による呼吸障害・大腿骨彎曲(型)・クローバー葉様頭蓋(型)を主徴とする先天性の骨系統疾患であり、米国の報告では出生 1 万あたりの有病率は 0.21 ~ 0.30 である。1967 年に “Thanatophoric (ギリシャ語で致死性を示す)” という表現を用いて初例が報告されて以来、患者は胸郭低形成による呼吸障害のため死産もしくは生後間もなく死亡するものと考えられてきた。これまで日本においては出生前から予後に及ぶ詳細な調査は行われておらず、本疾患についての情報は十分ではない。また近年では新生児呼吸管理の技術の進歩に伴い、長期生存の患者がしばしば報告され、「“致死性”骨異形成症」という疾患名称の妥当性について指摘されている。これらの背景から、全国質問紙調査により日本における致死性骨異形成症の概要と長期生存者の把握、また本疾患の医療に携わる臨床医が「致死性骨異形成症」という疾患名称についてどのように感じているか、臨床現場の意見を明らかにすることを本研究の目的とした。

全国の大学病院・総合周産期医療センター・地域周産期医療センター・こども病院の産科(381 施設)、小児科(394 施設)、整形外科(381 施設)の医師を対象に質問紙調査を実施した。患者調査は単純集計・クロス集計を、疾患名称に関する意見は帰納的分析を行った。

2005 年 4 月から 2010 年 9 月までに施設で診療した患者報告数は産科 53 例、小児科 30 例、整形外科 2 例であった。患者情報は 73 例が得られた。妊娠の転帰は母体保護法による人工妊娠中絶 15 例、死産 4 例、生産 51 例、不明 3 例であった。生産 51 例のうち 27 例は 2 日以内に死亡し、周産期死亡は 56% であった。呼吸管理実施例 24 例中 14 例は 1 年以上の生存であり、積極的呼吸管理には至らなかった 25 例は全例 2 日以内の死亡であった。疾患名称についての調査では産科・小児科では「妥当ではない」という回答の割合が 41%、45% と高く、整形外科では「わからない」という回答が 55% で半数を超えた。

本調査により致死性骨異形成症の出生前から予後に及ぶ情報が得られた。これらの情報は患者家族と医療者の話し合いの場において役立つことが期待される。疾患名称の妥当性の調査では、医師の重篤性の捉え方による“致死性”的解釈の違い 医師が感じる「伝えにくさ」と「伝えやすさ」の両側面 患者家族に対する心理的な影響と配慮の必要性 周囲への影響 疾患名称変更に伴う問題 患者家族の視点の必要性 が明らかとなった。呼吸管理実施例では 10 年や 23 年という長期生存例もあり、今回の調査から得られた意見を踏まえ、“致死性”的用語を含まない疾患名称への変更も視野に入れた議論が今後、必要となるであろう。

A. 研究目的

致死性骨異形成症 型 / 型 (Thanatophoric dysplasia /) は Fibroblast Growth Factor Receptor 3 (FGFR3) 遺伝子の点突然変異により発症し、四肢短縮・著明な胸郭低形成による呼吸障害・大腿骨彎曲(型)・クローバー葉様頭蓋(

型)を主徴とする先天性の骨系統疾患である¹⁾。1967年Maroteauxらにより、生後数時間で死亡する四肢短縮症・小人症の一病型に対して、独立した疾患として“Thanatophoric(ギリシャ語で致死性を示す)”という表現を用いて最初に報告された²⁾。その報告以来、本疾患患者は胸郭低形成による呼吸障害のため死産もしくは生後間もなく死亡するものと考えられてきた³⁾⁴⁾⁵⁾。米国の調査では流産や死産を含む出生1万あたりの有病率は0.21～0.30と報告されている⁶⁾

日本におけるこれまでの調査では、出生1万に対する出生有病率は0.029と報告されている⁷⁾が、産科で流産や死産となった患者数は反映されていない。また出生前から予後に及ぶ詳細な調査は行われておらず、本疾患についての情報は十分ではない。

出生後の予後に関する詳細な情報がないにもかかわらず、現在も周産期致死と考えられているが、近年、新生児呼吸管理の技術の進歩に伴い、長期生存の患者がしばしば報告されている⁸⁾⁹⁾。それらの報告においては、“treatment decisions cannot be made based on etiologic diagnosis alone”, “What determines that a disorder lethal?”など、「“致死性”骨異形成症」という疾患名の妥当性も指摘されており、また長期生存が可能ならば“致死性”という言葉を疾患名称に入れることに対しては抵抗があるという専門家からの意見もある。疾患名称の変更については、これまでに「精神分裂病」について、医学的実体を十分に反映しておらず、ステigmaを強化していたことなどを理由に変更の必要性が検討され「統合失調症」へと変更された経緯がある¹⁰⁾。

このような現状から日本における致死性骨異形成症の概要と長期生存者の把握は本医療にとって有用な情報となることが期待される。また致死性骨異形成症という疾患名称の妥当性についての調査は国内外で行われておらず、臨床医の意見を知ることは重要である。

なお本研究は平成22年度厚生労働科学研究費補助金による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」班の分担研究である致死性骨異形成症の現状ならびに疾患名称の検討に関する調査・研究の一部として資金を得て行った。

全国質問紙調査により致死性骨異形成症の概要（患者数・生存時間・臨床所見等）を明らかにすること、また本疾患の医療に携わる産科・小児科・整形外科の臨床医が「致死性骨異形成症」という疾患名称についてどのように感じているか診療現場の意見を明らかにすることを本研究の目的とした。本研究で収集される情報は、本疾患の周産期における遺伝カウンセリングを行う上でも有用な情報として活用することが期待できる。

B. 研究方法

1. 対象施設

全国の大学病院／総合周産期医療センター／地域周産期医療センター／こども病院 産科(381施設) 小児科(394施設) 整形外科(381施設)を対象に実施した。

致死性骨異形成症は難治性疾患であり、患者は本疾患に対する専門性が高い病院で加療されていると考えられる。本疾患は早期では産科の胎児超音波検診の際に罹患を疑われる。地域の産科施設で胎児の四肢短縮が発見された場合には、確定診断や児・妊婦の周産期管理のため、そのほとんどが骨系統疾患の診療経験があり、新生児医療が可能であるNICUが併設された病院へ紹介になると考え、上記の施設を選定した。診療科は産科、小児科、整形外科を調査対象に選定した。

2. データ収集項目

- 1) 2005年4月～2010年9月まで(5年6ヶ月間)に施設で診療した患者数
- 2) 致死性骨異形成症の患者情報[基本属性、生存時間、臨床的事項(在胎期間、出生前後に実施した検査、臨床所見、合併症、呼吸管理法、経

時的身体測定値など)]

- 3) “致死性骨異形成症”という疾患名称に対する産科・小児科・整形外科の臨床医の意見

3. 調査の概要

1) 症例報告の文献⁸⁾⁹⁾¹¹⁾や、「致死性骨異形成症の診断と予後に関する研究」班に属する本疾患専門家の意見をもとに調査用紙を作成した。

2) 調査用紙 ~ [調査依頼状 患者数調査票 患者情報(臨床的事項)調査票 インタビュー調査[長期生存者診療施設に対するインタビュー調査]依頼票 インタビュー調査同意書] を2010年9月22日に送付し、12月初旬に再依頼状を送付のうえ、2010年12月31日を締め切りとした。難治性疾患克服研究事業研究班として第二次調査(インタビュー調査)を今後実施予定のための用紙を同封したが、本研究には含まない。

3) 疾患名称についての調査は、「“致死性”骨異形成症」という疾患名称についてどのように思われますか」という質問項目に対し、「妥当である」「妥当ではない」「わからない」「その他」の選択肢を設け、その理由を自由記載とした。全国調査は本疾患患者の受診が予想される施設を対象としているため、本疾患の医療に携わる医師からの意見が得られる機会と考え、上記の質問項目を調査票に併記し、全国調査に回答する医師から意見を得た

4. データ分析

1) 患者情報の解析：単純集計、クロス集計、グラフ表示を用いて解析した。

2) 自由記載の帰納的分析：

記載内容の語彙を変えないよう、1文に1つの意味が含まれるものを見出しとした。

記述単位を意味内容の類似性により分類、抽象化し、それらを示す適切な用語へと置き換え、サブカテゴリー、さらに上位のカテゴリーを構

成した。

質問に対する「その他」の意見は、個別性が高くカテゴリーとして集約されなかつたため、回答者の記載の要約を結果とした。

からについては妥当性を確保するため、内容分析の経験のある博士後期課程の学生1名と質的研究に造詣の深い教員1名の協力を得て、検討を重ねながら分析を行った。

5. 倫理的配慮

本研究は、京都大学大学院医学研究科・医学部及び医学部附属病院 医の倫理委員会の承認(承認番号E963)を得て行った。

C. 研究結果

1. 回収率

2010年11月20日時点での回収率を以下に示す。

3科全体の回収率は37.0%であった。

産科	381 施設送付	127 施設回答
回収率 33.2%		
小児科	394 施設送付	186 施設回答
回収率 47.2%		
整形外科	381 施設送付	115 施設回答
回収率 30.2%		

2. 患者数

2005年4月~2010年9月まで(5年6ヶ月間)の診療科別施設診療患者数を以下に示す。

産科：53例 小児科：30例 整形外科：2例 (調査票分析による重複率：8.8%)

3. 患者情報[臨床的事項]調査の結果

患者情報[臨床的事項]調査では小児科25例、産科53例、整形外科2例の合計80例が得られた。生年、性別、アプガースコア、生存時間で重複例7例を抽出し、これらを除いた合計73例で解析を行った。その結果の一部をここに示す。

73例の性別は男性27例、女性38例、不明8例であった。致死性骨異形成症の病型^{註1}は 型43例、

型8例、型不明22例であった。73例の妊娠の転帰は、母体保護法^{註2}による人工妊娠中絶15例、死産4例、生産51例、不明3例であった。生産51例についての生存曲線を図1に示す。27例が2日以内の死亡であり、周産期死亡は56%であった。周産期以降（生後7日以降）の生存が24例あり、10年や23年という長期生存例の報告もあった。調査時点での死亡例(N=33)の死因は呼吸不全23例、心不全2例、イレウス・急性呼吸窮迫症候群1例、未回答7例であった。未回答7例においては6例に臨床所見として胸郭低形成、呼吸障害が認められ、7例とも2日以内の死亡であった。

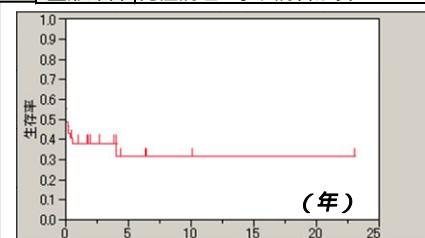
本疾患患者は妊娠中に罹患を疑われることが多いが、22週未満診断例は19例あり、そのうち15例が母体保

護法による人工妊娠中絶であった。22週以降の妊娠中の診断（疑い含む）は43例、出生後の診断は11例であった。遺伝学的検査は出生前に4例、出生後に7例実施されており、その結果は表1に示す通りである。生産児の分娩様式（産科のみ回答：N=31）では12例が帝王切開であり、適応理由は児頭骨盤不均衡（6例）や骨盤位（5例）の他、母の精神状態（罹患児の受け入れが出来ない）を理由とする例もあった。生産児51例（1例は所見不明のため50例で解析）の出生後の臨床所見を図2に示す。四肢短縮を全例に認め、胸郭低形成を90%、大腿骨彎曲を78%、前額部突出を70%に認めた。呼吸障害も高頻度（84%）に認めたが、生産児（N=51）のうち呼吸管理実施例24例中14例は1年以上の生存であり、その呼吸管理は気管切開7例、挿管6例、何らかの人工呼吸管理実施（詳細不明）1

^{註1} 致死性骨異形成症はI型とII型に分類され、I型は大腿骨彎曲、著明な四肢長管骨の短縮、II型はクローバー葉様頭蓋、比較的まっすぐな大腿骨を特徴とする。

^{註2} 不妊手術及び人工妊娠中絶に関する事項を定めること等により、母性の生命健康を保護することを目的とする法律。母体保護法の適応となる人工妊娠中絶は妊娠22週未満と制定されている。

		例 で		
		I型	II型	型不明
白蓋水平化	10	■	■	
坐骨切痕短縮	10	■	■	
	N=34	N=4	N=12	
	妥当である			
複數科	予後不良の病態と病名が一致			
胸郭外	予後不良（致死性）であることを疾患名から直感的に理解			
	骨系統疾患国際分類の和証である			
産科	看取りという選択肢を提供しやすい			
整形外科	一疾患一病名を原則とすべき			
	妥当ではない			
クロ-	生存例の存在			
	患者家族への心理的影響			
	患者家族に対する配慮			
複數科	母親の児の受容に悪影響			
	死、致死性という言葉自体が不適切			
	個々の重篤の程度の違い			
	家族への説明がしづらい			
小児科	致死性という定義があいまいである			
	実際の病態と名称のイメージとの乖離がある			
	病態生理を示す病名が良い			
	公費補助申請に不都合			
	致死性とされると周囲の協力が得られにくい			
	死亡が前提でり生前に診断できない印象がある			
産科	出生前に致死性と診断できない			
	この疾患に限り致死性とつけるのはどうか			
	全ての骨系統疾患を致死性と呼ばない動向にある			
	もども人類を含むすべての生物はすべて致死性である			
	わからない			
複數科	経験がない			
	疾患についての詳しい知識がない			
	病態と相違ないが、表現としては考慮の余地がある			
	他に適当な診断名が思いつかない			
小児科	利点欠点がある			
	自然歴を確認の上で名称の適切性を検討すべき			
	長期生存でも合併症やADLが悪いのであれば名称は適切			
	致死性であるかどうかは出生後に確認されるものである			
産科	致死性という名称で説明した経験がない			
整形外科	発症病理を示す病名が良い			



生存時間	リスク集合	死亡数	打ち切り
1(日)	51	24	0
2(日)	27	3	0
2(月)	24	3	0
4(月)	21	1	1
5(月)	19	0	1
6(月)	18	1	0
11(月)	17	0	1
1(年)	16	0	4
2(年)	12	0	4
3(年)	8	0	1
4(年)	7	1	2
6(年)	4	0	2
10(年)	2	0	1
23(年)	1	0	1

あった。人工呼吸器について BiPAP(2相性陽圧呼吸)、DPAP(変換式陽圧呼吸)、SIMV(同調式間欠的強制換気)、HFO(高頻度振動換気)などで

表1: 遺伝学的検査の

遺伝子変異	N
c.742C>T p.Arg248Cys	3
c.1118A>G p.Tyr373Cys	3
c.1948A>G p.Lys650Glu	1
TD型FGFR3の点変異	1
変異見つからず	2
結果不明	1

あった。積極的な呼吸管理に至らなかった例[蘇生なし、もしくは口元酸素投与のみ] 25例は全例2日以内に死亡していた。気管切開施行例は生後2か月～1年内に切開術を施行されていた。家族の患児への愛着形成

や受容が出来ずに、気管切開術施行に際して家族の同意を得るのに苦慮した例や、気管切開について家族の同意が得られないため挿管管理を続いている例も存在した。調査票回収の時点で生存の患者 17 例のうち、9 例が入院管理、5 例が在宅管理、3 例が他施設転出であった。継続入院や施設転出のなかには、家族が患者の在宅受け入れが出来ていないためという理由も存在した。

4. 疾患名称について

疾患名称について 小児科(N=164)
どのように感じてい
るか、各科の回答の結果を図 3 に示す。回答数は産科 110 件、小児科 164 件、整形外科 78 件であった。産科、小児科では“致死性”骨異形成症という疾患名称について「妥当ではない」という回答の割合が 41%、45%と高く、整形外科は「わからない」という回答が 55%で半数を超えた。3 科を比較すると、産科は他科に比べ「妥当である」の回答の割合が 20%と多い結果であった。論文中の内容分析の結果の表記については、『カテゴリー』[サブカテゴリー] 生データの要約 を示している。それぞれの理由のカテゴリーを表 2 に示す。

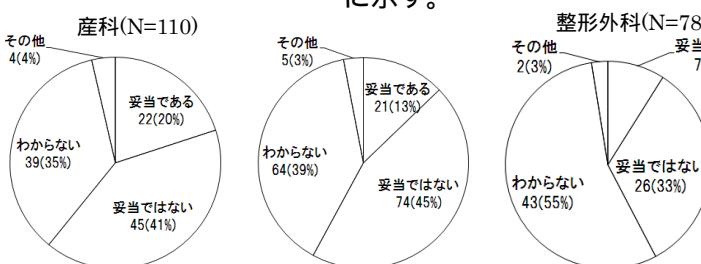


図 3：疾患名称の妥当性について各科の回答

「妥当である」理由は、[概ね致死性である] [自然経過(呼吸管理非実施)では致死性である]など『予後不良の病態と病名が一致』という理由が多く見られた。[実際に死亡例で家族に対し致死性であると説明ができる経験]など、患者家族にも『予後不良であることを疾患名から直感的に理解可能』

と感じている医師もいた。

表 2：各回答の理由【カテゴリー】

「

妥 当

ではない」理由の多くは[呼吸管理によって生命維持が可能である][現在の医療では致死とは限らない]など『生存例の存在』であった。[患者家族への衝撃が大きい][家族に希望を失わせる] 22 週以後に中絶が出来ない現状では母に対して絶望のみを与えるという『患者家族への心理的影響』や、[家族向けへの病名としては適当でない]という『患者家族への配慮』も理由として多く見られた。また、一般の親に受け容れ難い病名で伝えにくい 胎児超音波検査の説明の際に鑑別が必要な予後不良でない疾患の説明も同時にに行わなければならないなど、『家族への説明がしづらい』と感じている医師もいた。産科では胎内診断には限界があり、『出生前に致死性と診断できない』という出生前診断特有の問題が回答意見として見ら

れ

表 3：「その他」の理由の記載内容

その他	
小児科	歴史の長い呼称なので十分な周知がなければ診療や統計などに混乱をきたす可能性がある。 経験がなく専門家に検討してもらいたい。 病態との相違はない。言葉の使い方に過敏ではないか。 患者家族が負担を感じているならば変更すべきであるが長期生存例が一部ならば妥当である。
産科	医学の進歩により今後検討されるべきである。 ほとんどは早期死亡であり、致死性でもいいのかもしれない。世界的合意が必要な可能性があり、英語名から改称していく必要がある。
整形外科	新生児等を扱う小児科医師が担当すべき疾患である。

た。小児科では 致死性というと障害者手帳などの公費申請の際に切られてしまう 致死とされると周囲の協力が得られにくいなど、生存患児を診る小児科医師が感じている、疾患名称が及ぼす患児のケア上の問題も明らかになった。

「わからない」の多くは経験や知識がないという理由であった。診療経験や知識がないため「わからない」を選択したが、致死性というと周囲の病気に対する理解を妨げる可能性があるなど、妥当でない側面を認識している医師もいた。産科では[中絶されることが多く生児を知らない] [経験は死産例のみである]ために『疾患についての詳しい知識がない』という意見や『致死性かどうかは

出生後に確認されるものである』など、周産期を担当する診療科に特徴的な意見がみられた。また

病態としては致死性であるが家族にとってインパクトが強い という意見や、小児科に特徴的なものでは いかに重篤かを家族に理解頂けることは利点であるが、欠点として十分な医療がなされないまま亡くなってしまうケースがありそう

致死性と言ったほうが親の覚悟はできる気がするが、逆に在宅ケア時にデイケアサービスなどの受け入れが悪くなる気がする など、疾患名の妥当である側面と妥当ではない側面の両方の意見を併記した回答も見られた。

「その他」の意見の要約は表3に示す通りである。

D. 考察

1. 本調査の結果の活用が期待される場～家族との話し合いの情報源として～

本調査により、致死性骨異形成症の出生前の所見から予後に及ぶ情報を得ることができ、結果ではその一部を現状報告として示した。調査では家族が児の受容が出来ない例が報告され、患者の医療ケアに影響していた。このようなことから、本研究で収集された情報の活用が期待される場として以下の点について考察した。

重篤な障害をもった新生児の医療においては、児の治療方針の決定にあたり家族との話し合いが重要とされる。児にとって最善の利益となる決断が導き出されるためには、医療者と親の協働が不可欠であるからである。そして、その話し合いにおいては、「患者のためになるかを第一義とする」治療方針の判断のために「正確な医学的情報がすべてに優先する」、「家族への医学的情報の最大限の提供と意見聴取」と心理的サポートが重要とされる¹²⁾。本疾患も患者の85%は妊娠中に罹患を疑われており、出生前より児の治療方針について医療者と家族との話し合いの機会が設けられている。

しかしこまでは本疾患についての出生前から予後にわたる医学的情報が十分であったとは言えず、疾患名称についての調査においても、致死性骨異形成症という診断名だけで治療方針が決定され、児に十分な医療が提供されていない可能性が指摘された。

今後は本研究で収集された医療情報が、このような家族との話し合いの場において、具体性をもった話し合いの材料となり、家族が十分に納得のいく意思決定を援助することができる期待される。調査では家族のなかには、児の受容が出来ない例や、そのために気管切開の施行や在宅ケアに移行ができないという例も明らかになった。生存には呼吸管理が必要であるという結果からは、児の状態が落ち着いたあとには在宅ケアに向けた準備が必要であることを伝え、将来を見据えた話し合いを行うことも重要と考える。

2. 致死性骨異形成症という疾患名称に対する臨床医の意見

医師の重篤性の捉え方による“致死性”的解釈の違い

疾患自体が致死性か非致死性かという点については、回答者により 本疾患は致死性疾患である

生存の可能性はあるが、生存のためには呼吸管理が必要とする病態は致死性である 呼吸管理で生存可能ならば致死性ではない 個々の重篤の程度には違いがあり一概に判断できない という4つの解釈が行われていた。 は生命予後も含めた解釈をしており、「その他」として記載されている意見と共に、名称の妥当性の検討には生存の可能性だけでなく長期予後やQOLを把握した上で解釈の必要性も示唆された。整形外科では診療の機会が乏しく、産科は診療経験が中絶例や死産例に限定されるという特徴的意見や、小児科が主体となり診療を行っている現状からは、生存患者を診療する機会や情報に触れる機会が、これらの解釈に影響する可能性があると考える。

医師が感じる「伝えにくさ」と「伝えやすさ」の両側面

致死性という言葉は家族にとって受け入れ難く、医師自身が疾患名称を伝えにくいという困惑を感じていた。また本疾患に関わらず出生前診断には限界があり、産科医は不確実な診断による結果をどのように親に告知すべきか苦悩している¹³⁾。加えて本疾患では診断結果の説明の際に、鑑別すべき疾患として四肢短縮を示す他の予後不良ではない疾患（軟骨無形成症など）と致死性と言われる本疾患の説明を同時に行わなければならぬというジレンマを感じている。一方で、予後不良と理解してもらいやすいことを理由に「妥当である」という回答も存在した。周産期医療において、医師は児が予後不良疾患であるという家族にとってのbad newsを伝えることに対して苦慮し、児の治療の差し控えを決定する場合には、倫理的ジレンマや葛藤を感じている¹²⁾。産科では致死性というと看取りという選択肢を提供しやすいという意見が見られ、「致死性とされる疾患だから」と説明することで家族の納得が得られることに伝えやすさを感じていると考えられる。

患者家族への心理的な影響と配慮の必要性

調査の結果では呼吸障害に対する呼吸管理実施により生存期間延長の可能性が示唆された一方、積極的な呼吸管理に至らなかった例では全例2日以内に死亡しており、重篤な疾患といえる。しかし、重篤さを表す言葉として致死性という言葉を使用することに対しては、多くの医師が妥当ではないと感じていた。致死性という言葉は、患者家族にとって、言葉から受ける印象が悪く、“ネガティブ”、“マイナス”、“ショッキング”などの心理的影響を与える可能性が考えられ、家族に対して十分な配慮を行う必要性がある。特に生存患者に対し致死性という言葉を使うことに対しては、医師自身も困惑を感じていた。

周囲への影響

小児科からは、“致死性”という疾患名により在

宅ケアに際して介護サービスの受託を拒否される可能性、周囲の協力が得られない可能性、祖父母の理解に悪影響を及ぼす可能性などが「妥当でない」とする回答理由として挙げられた。致死性という言葉がネガティブなイメージとして捉えられ、当事者に留まらず周囲にまで影響をもたらす可能性が示されている。生存者に対しても致死性という疾患名称が「死」を連想させ、容体の急変がおこる可能性を過度に危惧させるおそれもあると考える。本疾患は呼吸管理の必要性から出生後長期にわたる医療ケアや、将来的には在宅ケアを見据えた準備が必要になる。在宅ケアに移行した場合、患者家族にとってはサービスの利用や周囲の理解・協力が非常に重要であり、これらの意見は名称の妥当性を考える上でたいへん重要な視点と考える。

患者家族の視点の必要性

本調査は医師を対象として行い、医師の視点からの意見を得たものである。名称変更を考慮するにあたり、実際に当事者である患者家族が疾患名称についてどう感じているかという患者家族の視点はたいへん重要である。患者家族が公開しているホームページ上では“「致死性」という病名が変わらない限り、本当の意味で私の気が休まることはないんだろうな…と思います”^{註3}、米国の患者においても thanatophoric という言葉の意味が致死性であることを知り、“I think they should change the name to life bringing”^{註4}など疾患名称に対する思いが見られる。患者家族からの意見聴取も、その調査自体が心理的負担になる可能性があるため倫理的配慮を含めた十分な検討が必要と考える。

名称変更に伴う問題

疾患名称は国際名称や国際分類の和訳で制定されているため、名称変更により統計や診療に混乱

註3

<http://blog.goo.ne.jp/wsmayu0501/e/9c25486199c5aa7cb9187009da28e786>

註4 http://www.youtube.com/watch?v=R_Q92MC8plU

をきたす可能性が考えられ、代替となる名称については熟慮する必要がある。また今後は関連学会が主体となり、名称変更に向けて議論をしていく必要もあると考える。

3. 研究の限界と今後の課題

本研究は調査法に以下の問題点や限界があり、患者数の推定はできない。質問紙調査の際に患者がいない場合も“0”と記入し返送する旨を記載しなかった。回収率が低い。通常第一次調査では患者数の調査に限定し回収率の向上を図る¹⁴⁾が、本研究では患者数調査に加え患者情報(臨床的事項)調査と第二次調査(インタビュー調査)の依頼状を同時に送付したため、回答が煩雑な印象を与え、回収率の低下に影響したと考える。これらには事前に回避できた事項もあり、計画段階に深く考慮すべき点であった。骨系統疾患の鑑別診断には熟練を要するため、診断の正確性の担保については研究の限界である。研究班では診断基準の確立を目指すとともに、確定診断のための遺伝学的検査体制を整備している。

また今後の課題として、長期生存患者の人工呼吸管理状態の詳細や問題点、自然歴、QOL、精神発達面についての調査や、さらには長期にわたって患者のケアを行う家族に対する適切な支援を行うことを目的とした、患者家族が感じているケア上の不安や悩み、医療サービスの要望などについての調査も必要であると考える。これらについては、第二次調査(インタビュー調査)として実施することを検討している。

E . 結論

全国質問紙調査により致死性骨異形成症の現状調査を行うとともに、臨床医が「致死性骨異形成症」という疾患名称についてどのように感じているかを調査・解析した。致死性骨異形成症という名称とは実情は異なり、出生直後に適切な呼吸管理が行えれば長期生存が可能であることが示され

た。しかし同時に出生直後に呼吸管理がなされていないと周産期死亡を起こす可能性が高いことも示された。これらの状況を総合的に判断し、疾患名が適切であるかどうかも含めて今後の研究を進めていくべきである。

参考文献

- 1) 西村玄: 骨系統疾患 X 線アトラス : 遺伝性疾患の鑑別診断. 医学書院, 1993.
- 2) 成富研二: 先天性奇形症候群および遺伝性疾患データブック. 診断と治療社, 469-472, 2001.
- 3) 田中弘之: Achondroplasia group. 小児内科, Vol.36 増刊号, 76-78, 2004.
- 4) 澤井英明: Thanatophoric Dysplasia, type , type . 小児内科, Vol.36 増刊号 300-303, 2004.
- 5) 澤井英明: 妊娠中にみつかる先天性四肢短縮症への対応と遺伝カウンセリング. 日本遺伝カウンセリング学会誌, 25, 61-66, 2004 .
- 6) Waller DK, Correa A, Vo TM, Wang Y, Hobbs C, Langlois PH, Pearson K, Romitti PA, Shaw GM, Hecht JT: The population-based prevalence of achondroplasia and thanatophoric dysplasia in selected regions of the US. Am J Med Genet A. 2008; 15; 146A(18): 2385-9.
- 7) 城良二, 君塚葵, 柳迫康夫: 骨系統疾患の出生有病率に関する全国調査. 厚生科学研究費補助金(子ども家庭総合研究事業)研究報告書, 4-8, 1999 .
- 8) Baker KM, Olson DS, Harding CO, Pauli RM: Long-Term Survival in Typical Thanatophoric Dysplasia Type 1. Am J Med Genet. 1997; 70: 427-436.
- 9) MacDonald IM, Hunter AG, MacLeod PM, MacMurray SB: Growth and development in thanatophoric dysplasia. Am J Med Genet. 1989; 33: 508-12.
- 10) 金吉晴: 病名変更の意義と影響

Schizophrenia Frontier, Vol6, No.1, 38-41,
2005

- 11) Wilcox WR, Tavormina PL, Krakow D, Kitoh H, Lachman RS, Wasmuth JJ, Thompson LM, Rimoin DL: Molecular, radiologic, and histopathologic correlations in thanatophoric dysplasia. Am J Med Genet. 1998; 78: 274-81.
- 12) 田村正徳, 玉井真理子: 新生児医療現場の生命倫理. メディカ出版, 2005 .
- 13) 櫻井浩子, 堀田義太郎: 生存学研究センター報告 10 出生をめぐる倫理-「生存」への選択. 立命館大学生存学研究センター, 2009.
- 14) 川村孝編: 難病患者数と臨床疫学象把握のための全国疫学調査マニュアル第 2 版. 厚生労働省難治性疾患克服研究事業 特定疾患の疫学に関する研究班, 2006.

G . 研究発表

1 . 論文発表

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. J Obstet Gynaecol Res. Prenatal diagnosis of short-rib polydactyly syndrome type 3 (Verma-Naumoff type) by three-dimensional helical computed tomography. 2010 .

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. 2011 Jan 20. [Epub ahead of print]

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 Feb;56(2):166-8. Epub 2010 Dec 23.

2 . 学会発表

- 1) 河井昌彦 骨系統疾患の新生児管理について ~致死性骨異形成症の新生児管理 . 第 3 回胎児骨系統疾患フォーラム 2010.12.12 大阪
- 2) 矢田有里、澤井英明、和田龍、田中宏幸、武信尚史、伊藤善啓、原田佳世子、池田ゆうき 出生前に胎児ヘリカル CT で診断し出生後に遺伝子変異を確認した 型コラーゲン異常症 近畿産科婦人科学会 2010.11.7 京都

G . 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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総合研究報告書

致死性骨異形成症の遺伝子診断に関する研究

研究代表者 澤井英明 兵庫医科大学
研究協力者 岡崎 伸 大阪市立総合医療センター

研究要旨

致死性骨異形成症の原因遺伝子である FGFR3 の遺伝子診断が、実施可能な施設は少ない。今回我々は、早期診断を可能とする為、自施設においてダイレクトシークエンス法による検査の構築を行った、FGFR3 の解析は既報の変異領域だけでなく、全エクソンについて解析が可能となるように準備した。

A . 研究目的

致死性骨異形成症、唯一の原因遺伝子と考えられる FGFR3 の遺伝子診断が行える施設は少なく、現状では早期の遺伝子診断は困難である。我々は、迅速な遺伝子診断を実現するため、自施設内で実施可能なダイレクトシークエンス法による FGFR3 の全エクソン解析を構築し、また、院内倫理委員会において、遺伝子解析実施の審議を受け、遺伝子診断の体制を整えることを目的とした。

B . 研究方法

NCBI ホームページから得た、FGFR3 の DNA 塩基配列 Reference Sequence : NG_12632.1 から、FGFR3 のペプチドをコードするエクソンに対して 1 ~ 3 候補の Primer を設計し、コントロール DNA を用いて、PCR 反応条件の検討をするとともに、シークエンシングが良好に実施できる Primer セットを選別した。

また、FGFR3 遺伝子解析の有用性を自施設である大阪市総合医療センターの倫理委員会にて説明し、遺伝子診断実施への審議を仰いだ。

(倫理面への配慮)

FGFR3 解析手順書を作成し、インフォームドコンセント確認方法、また、検体および報告書の匿名化を明記した。

C . 研究結果

FGFR3 全エクソンを 10 領域に分け、PCR およびシークエンスを実施、10 領域すべてが、良好な検査精度と考えられる解析が確認できた。また、検討した条件から解析手順書を作成した。

平成 22 年 10 月の院内倫理委員会にて FGFR3 の遺伝子解析実施の許可を得た。

D . 考察

遺伝子解析にあたっては、患者情報の保護、結果の管理、検体の管理など多くの注意事項がある。実際の運用にあたっては、想定外の事故等も考慮していく必要があると思われる。

E . 結論

解析手順書の完成、院内倫理委員会の承認を得たことから、遺伝子診断開始の準備は、整ったと考えている。

F . 健康危険情報

特記すべきことなし。

G . 研究発表

- | | |
|----------|-----|
| 1 . 論文発表 | なし。 |
| 2 . 学会発表 | なし。 |

H . 知的財産権の出願・登録状況

- | | |
|----------|-------|
| 1 . 特許取得 | 予定なし。 |
|----------|-------|

- 2 . 実用新案登録 予定なし。
- 3 . その他 特記すべきことなし。

F G F R 3 シーケンス解析手順書

平成 23 年 2 月 21 日 作成
小児神経内科 岡崎 伸
中央臨床検査部 玉川 信吉

【はじめに、コンプライアンス】

遺伝子検査(生殖細胞系列)を実施する者は、以下の宣言、指針、ガイドラインを精読し、遵守したうえで検査にあたること。

- ・「ヒトゲノムと人権に関する世界宣言」（ユネスコ）
- ・「ヒト遺伝情報に関する国際宣言」（ユネスコ）
- ・「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」（厚生労働省、文部科学省、経済産業省）
- ・「臨床研究に関する倫理指針」（厚生労働省）
- ・「遺伝学的検査に関するガイドライン」（各種関連学会）
- ・「遺伝カウンセリング・出生前診断に関するガイドライン」（日本人類遺伝学会）
- ・「遺伝性疾患の遺伝子診断に関するガイドライン」（日本人類遺伝学会）

【検査の注意事項】

- 1.分析にあたってはインフォームドコンセントの完了を文書にて確認すると。
また、インフォームドコンセント文書は決められた保管庫で管理すること。
- 2.検体は匿名記号(番号)により分析、保管すること。
- 3.報告は匿名記号(番号)によって行うこと。

【試薬】

主要な試薬を以下に示す。

名称	メーカー	Cat.No.
QIAamp DNA mini kit	QIAGEN	51304
Ampitaq Gold 360 Master Mix	Applied Biosystems (by life technologies)	439881
Distilled Water, Deionized, Sterile (以下 DDW と略)	ニッポンジーン	316-90101
QIAquick PCR Purification kit	QIAGEN	28104
Agencourt AMPure XP	BECKMAN COULTER	A63881
BigDye Terminator v3.1 Cycle sequencing kit	Applied Biosystems (by life technologies)	4337455
BigDye XTerminator 精製キット	Applied Biosystems (by life technologies)	4376486
3130 POP-7 ポリマー	Applied Biosystems (by life technologies)	4352759
10 × Genatic Analysis Buffer with EDTA	Applied Biosystems (by life technologies)	402824

【機器】

主要な機器を以下に示す。

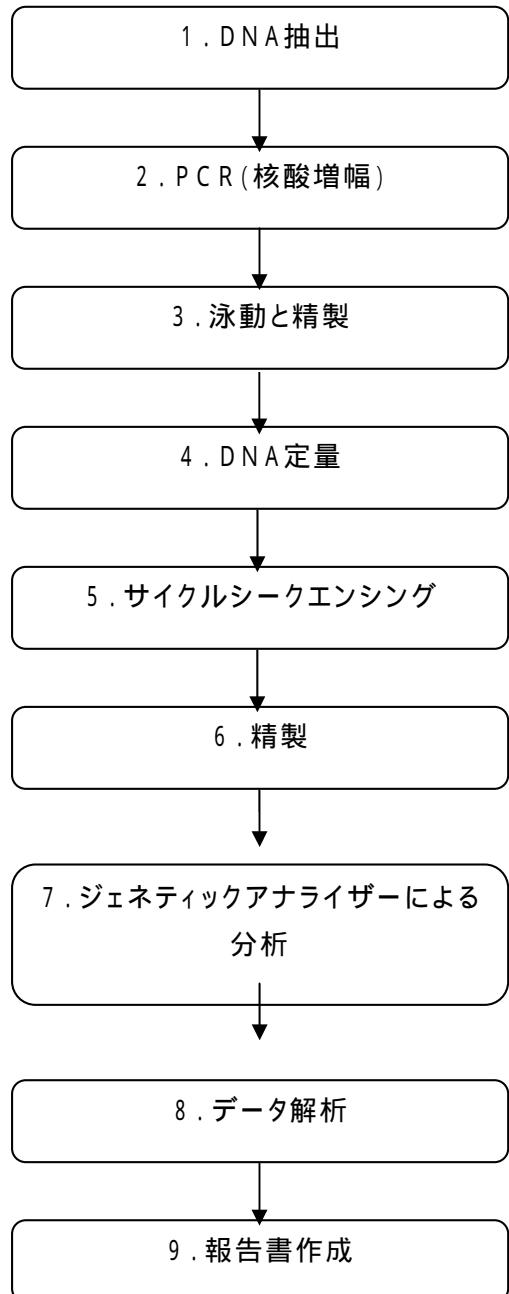
一般名称	機器名称・モデル	メーカー
サーマルサイクラー	Veriti 96-well サーマルサイクラー, 0.2ml (以下 Veriti200 と略)	Applied Biosystems (by life technologies)
ボルテックスミキサー	Vortex GENIE 2	M S 機器
キャピラリー電気泳動	3130 ジェネティックアナライザ	Applied Biosystems (by life technologies)

【分析手順】

以下に操作の流れ(概略)を示す。

また、各操作の詳細は次項から記載する。

- 操作の流れ -



1. DNA抽出

EDTA 採血管により採血した全血を、QIAamp DNA mini kit によりDNA抽出を行う。詳細は試薬添付マニュアルにしたがい、Elution は 100 μl の Buffer AE にて実施。

2. PCR

試薬は Ampitaq Gold 360 Master Mix を用い、各エクソンの Primer は SIGMA GENOSYS などのメーカーにて作成してもらう、Primer 一覧は次項に示す。試薬、サンプルの調整は以下のとおりとする。PCR は Veriti200 にて以下のとおりサイクル反応をおこなう

(反応液の調整)

	Exon2	その他の exon
Ampitaq Gold 360 Master Mix	12.5 μl	12.5 μl
360 GC enhancer	2.5 μl	-
50pmol/ μl Forward primer	0.25 μl	0.25 μl
50pmol/ μl Reverse primer	0.25 μl	0.25 μl
Template DNA (final concentration 50ng)	Variable (0.5 ~ 2 μl)	Variable (0.5 ~ 2 μl)
DDW	Variable (to 25 μl)	Variable (to 25 μl)
Total volume	25 μl	25 μl

(PCRの反応条件 全 exon 共通)

Step	Pre heat	PCR(35cycle)			1st hold	2nd hold
		Denature	Anneal	Extend		
Temp()	95	95	60	72	72	4
Time	10min	15sec	30sec	1min	7min	

(各 exon の PCR 及びシークエンス primer)

対象 Exon	Primer 名称	配列	PCR Product 長
Exon 2	FGFR3 2Fwd	TCTAACGAGCTGCCCTCCT	577bp
	FGFR3 2Rvs	CGAATAACAAACAGCGGGAATC	
Exon 3 , 4	FGFR3 3-4Fwd	ACTGCTGTGTCTGTAAACGG	806bp
	FGFR3 3-4Rvs	GGCATCTAGAGCCATGTCAG	
Exon 5 ~ 7	FGFR3 5-7Fwd	TACACAGGACGGGAAACTGA	875bp
	FGFR3 5-7Rvs	CCCTAGACCCAAATCCTCAC	
Exon 9	FGFR3 9Fwd	GTAACGACTCTGTCCCATGC	872bp
	FGFR3 9Rvs	CCGTAAGTCACAGGGATTCCC	
Exon 10	FGFR3 10Fwd	CTCTAGACTCACTGGCGTTA	572bp
	FGFR3 10Rvs	GTTCTGACTTCCACCAGCAT	
Exon 11	FGFR3 11Fwd	ATGCTGGTGGAAAGTCAGAAC	498bp
	FGFR3 11Rvs	CGTAAGGACGAAGAGTGTCA	
Exon 12 ~ 14	FGFR3 12-14Fwd	CTCTTCGTCCTTACGAGCAG	914bp
	FGFR3 12-14Rvs	TCTTCATCACGTTGTCCTCG	
Exon 15	FGFR3 15Fwd	CTGGACTACTCCTTCGACAC	509bp
	FGFR3 15Rvs	GACACGTACACGTCACTCTG	
Exon 16 , 17	FGFR3 16-17Fwd	GACAACGTGATGAAGATCCGAG	834bp
	FGFR3 16-17Rvs	GTGGACGTCACGGTAAGGA	
Exon 18 , 19	FGFR3 18-19Fwd	CAGGCTGTTCCCGAATAAGG	587bp
	FGFR3 18-19Rvs	ATCTGCACTGAGTCTCATGC	

3. 泳動と精製

PCR が正常に完了していたかを、 $3\text{ }\mu\text{l}$ を用いて、2% アガロースゲル電気泳動でチェックする。チェック後、PCR 後反応液を精製する。反応数が少ない(8 個以内なら)場合は、QIAquick PCR Purification kit(QIAGEN)を使用。反応数が多い場合は、Agencourt AMPure XP(BECKMAN COULTER)を用いて精製を行う。操作法は各キットの取り扱い説明に従う、最後のエルーションは DDW で行う。

4. DNA 定量

精製終了後の PCR 産物を 260nm にて吸光度測定、 $\times 50\text{ng}$ で DNA 定量。
10 ~ 20ng / μl になるよう必要におおじ DDW で希釈する。これを DNA template とする。

5. サイクルシークエンシング

サイクルシークエンシングは、機器は Veriti200 サーマルサイクラーを使用し、試薬は BigDye terminator v3.1 cyclesequencing kit(Applied Biosystems)を用いる。反応液調整と反応条件は以下のとおり。

(反応液の調整、 $\times 8$ BigDye 法)

	Volume
DDW	Variable(to 20 μl)
5 × sequencing buffer	3.5 μl
1.6pmol Fwd or Rvs primer	2 μl
V3.1 BigDye	1 μl
DNA template (final concentration 10 ~ 20ng)	Variable(0.5 ~ 3 μl)
Total	20 μl

(サイクルシークエンシング反応条件)

Step	Pre heat	Cycle sequencing(25cycle)			hold
		Denature	Anneal	Anneal/Extend	
Temp()	94	96	50	60	4
Time	2min	10sec	5sec	2min30sec	

6. 精製

BigDye XTerminator 精製キットを用いて実施。

- 1) Xterminator を室温に戻し、十分ボルテックスする。
- 2) 先端をハサミで切り落としたチップで、Xterminator 7 μl を 8 連 PCR チューブにとる。
- 3) 更に SAM 溶液 30 μl を加える。
- 4) サイクルシーケンス反応液 1.5 ~ 2 μl を加える
- 5) PCR チューブの蓋をしっかりと閉じ、プレート用アダプターを取りつけた Vortex GENIE 2 で最大パワー

で 15 分間ボルテックスする。

- 6) 2500rpm、2min 遠心
- 7) 上澄み 17 μl をとりジェネティックアナライザー sample 用 PCR プレートに移す。

7. ジェネティックアナライザーによる分析

ジェネティックアナライザー 3130 (Applied Biosystems) を用い、ポリマーは、POP-7 にて分析を開始する。

8. データ解析

データ解析用市販ソフト(日立 DNASIS)を用い、NCBI ホームページより得られた、Reference Sequence:

NG_12632.1 を対照とし、変異の有無を確認する。

9. 報告書作成

パソコン用ワープロ Word を用いて報告書を作成。患者の名前を記載せず、匿名番号によって、作成すること。また、FAX による送信は禁止する。

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)
総合研究报告書

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產生される 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

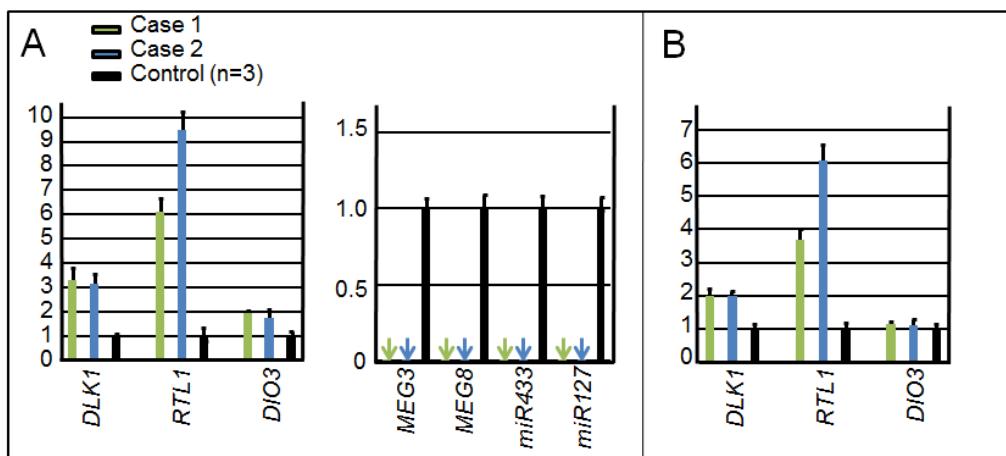


図 1. 胎盤を用いた遺伝子発現量解析

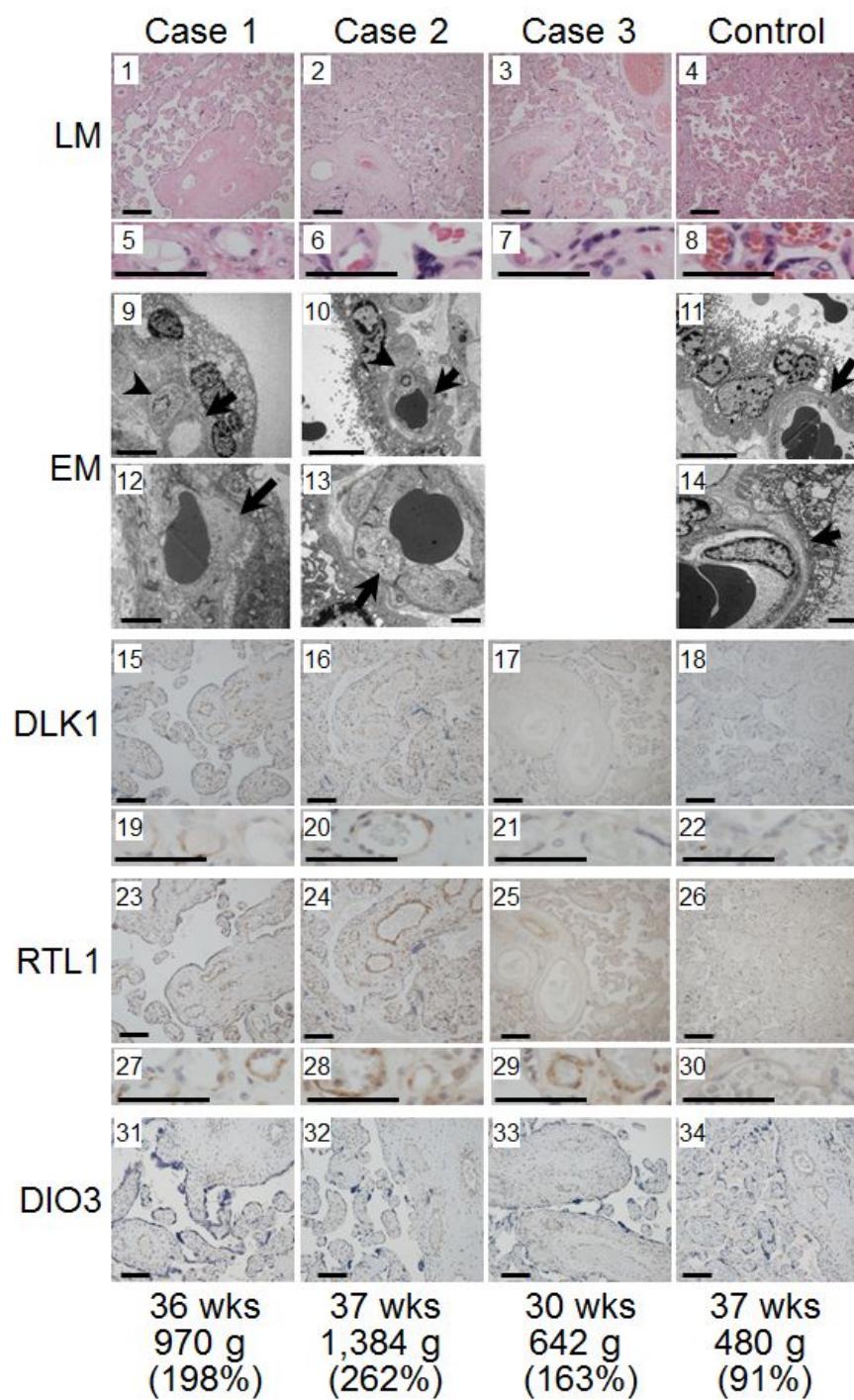


図 2. 胎盤を用いた組織学的解析

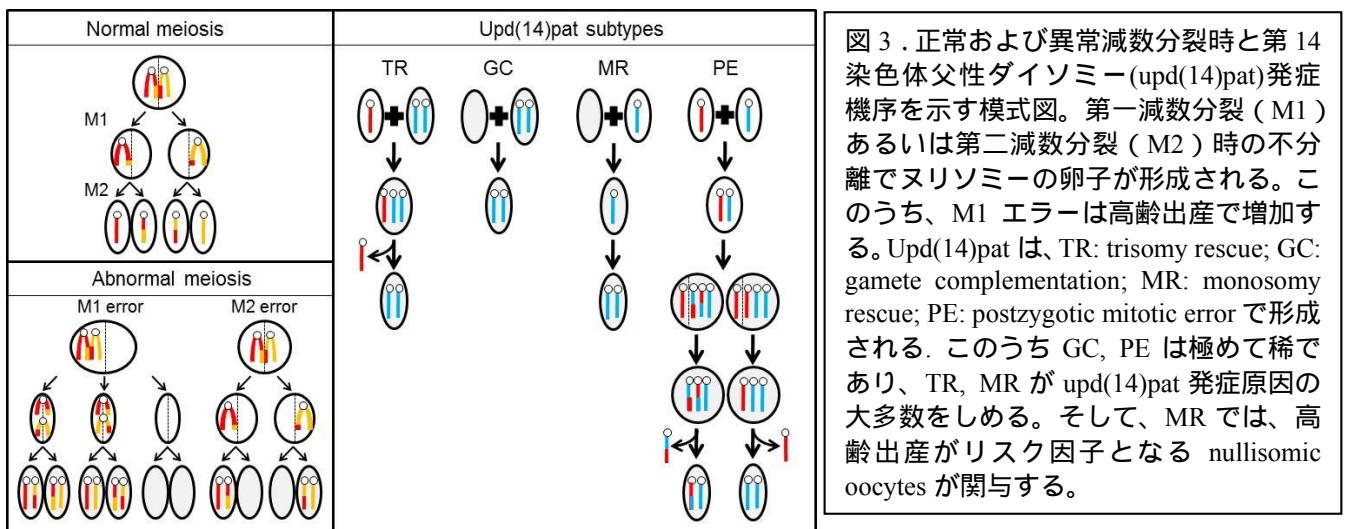


図3. 正常および異常減数分裂時と第14染色体父性ダイソミー(upd(14)pat)発症機序を示す模式図。第一減数分裂(M1)あるいは第二減数分裂(M2)時の不分離でヌリソミーの卵子が形成される。このうち、M1エラーは高齢出産で増加する。Upd(14)patは、TR: trisomy rescue; GC: gamete complementation; MR: monosomy rescue; PE: postzygotic mitotic errorで形成される。このうちGC, PEは極めて稀であり、TR, MRがupd(14)pat発症原因の大多数をしめる。そして、MRでは、高齢出産がリスク因子となるnullisomic oocytesが関与する。

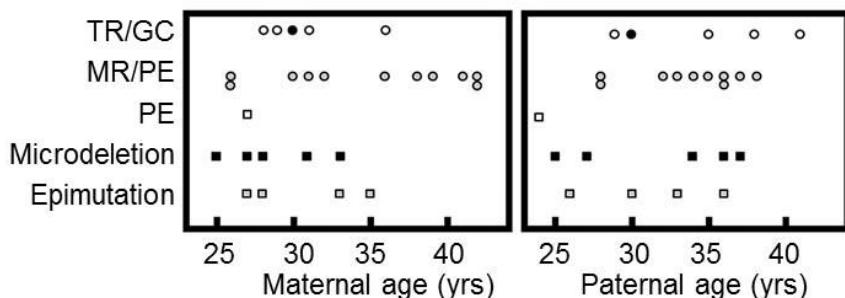
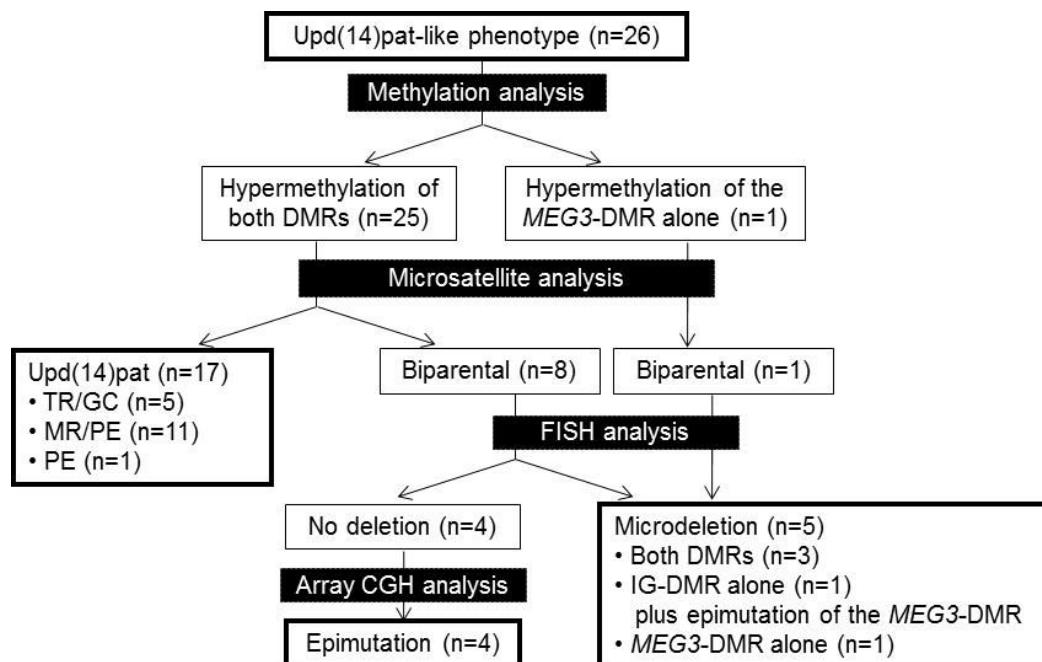


図4. 第14染色体父性ダイソミー症候群患者26例における発症原因の分類(上)と出生時両親年齢の分布(下)。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総合研究報告書

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、それに基づく的確な治療は、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 *INPPM1* 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)

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。

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。

B. 研究方法

(倫理面への配慮)

本研究の遂行にあつたっては、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日文部科学省・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 opismodysplasia 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 opismodysplasia. *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. PAPSS2 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-pathy 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.
- (招待講演のみ)
1. 池川志郎. 遺伝性疾患の原因遺伝子をみつけるには: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

2. 学会発表

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。

B3GALT6 異常症の遺伝子診断(出願)

2. 実用新案登録
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

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）

総合研究報告書

致死性骨異形成症の診断と予後に関する研究

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くられているが、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。

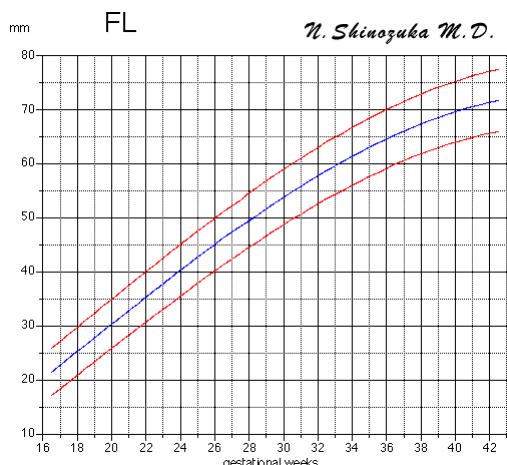
胎児骨系統疾患は骨の全身の発達成熟に何らかの異常を呈する遺伝子病である。胎児骨系統疾患は、ほとんどが子宮内か出生直後に死亡する生命予後がきわめて悪いものから、成長後の低身長が唯一の症状である予後良好のものまで非常に多彩である。胎児期に骨短縮を認める疾患は 100 種類以上あるといわれているが、ひとつひとつの疾患の発症頻度が低いため、胎児期に長管骨の短縮を認める場合、その診断に難渋することが多い。日本人胎児の長管骨の基準値を作成することにより、骨系統疾患の正確な診断の一助とする。

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くら



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 Jenaty 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。区別するためには、最初に同一画面上に両方の骨を一緒に描出する。
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
I C (研究分担者)
<u>計測</u>
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計測を目指とした。

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

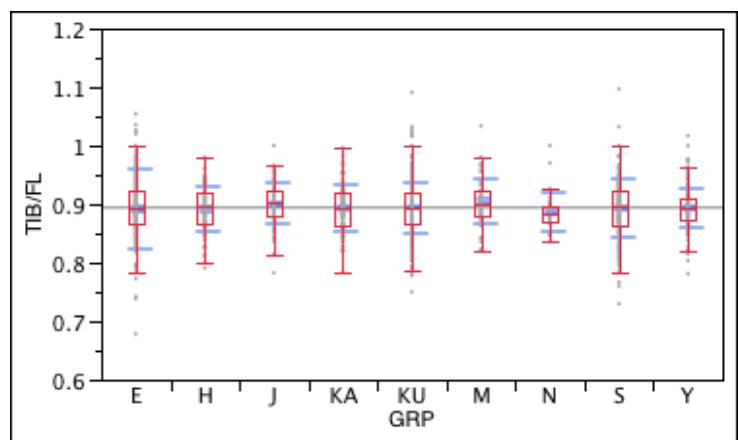
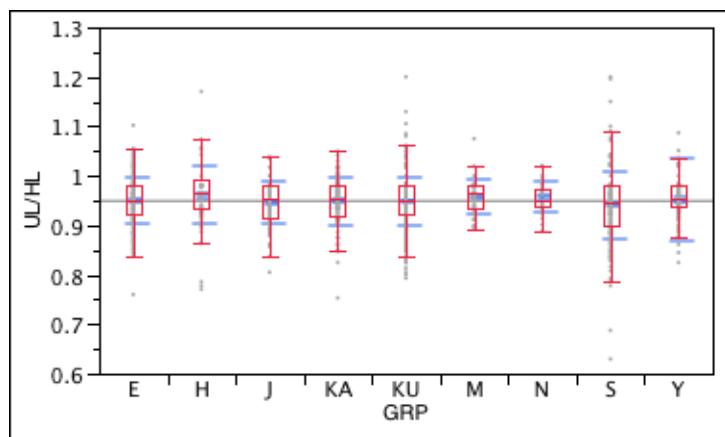
	計測数	AFD	出生	\pm	体重	\pm	症例数	計測/症例
山口医療	183	167	39w2d	8.2	2989	343	89	
久留米大	468	462	39w4d	10	3046	338	108	
瀬戸	289	283	39w1d	7.2	2961	333	264	
春日井市民	107	103	39w6d	9.7	3062	276	103	
北大	99	96	39w0d	9.7	2972	333	32	
長良医療	31	31	37w6d	12.3	2924	428	31	
順天浦安	111	111	38w4d	10.8	2889	247	15	
宮城こども	61	54	39w2d	7.1	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

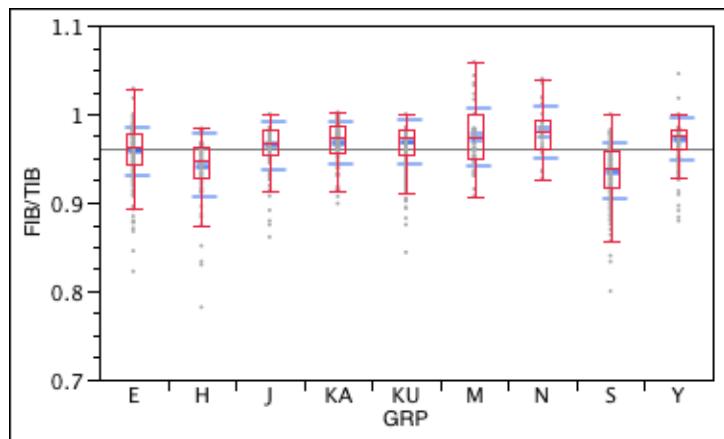
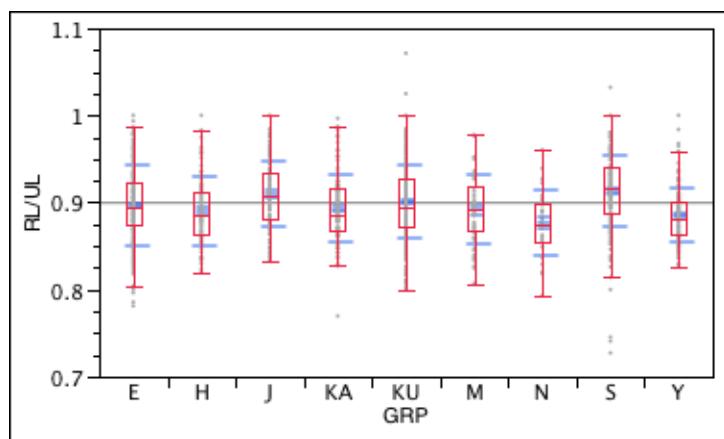
施設間（測定者間のばらつき）F L 計測で解析

	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 ± 0.05	0.89 ± 0.07
北大	0.96 ± 0.06	0.89 ± 0.04
順天浦安	0.95 ± 0.05	0.90 ± 0.04
春日井	0.95 ± 0.05	0.89 ± 0.04
久留米	0.95 ± 0.05	0.89 ± 0.04
宮城こども	0.96 ± 0.04	0.90 ± 0.04
長良医療	0.96 ± 0.03	0.88 ± 0.03
瀬戸	0.94 ± 0.07	0.89 ± 0.05
山口医療	0.95 ± 0.09	0.89 ± 0.03



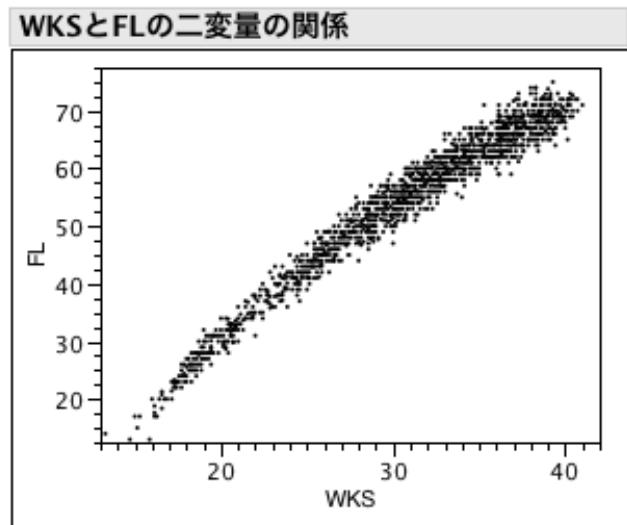
	RL/UL	tibia/FL
愛媛県中	0.89 ± 0.05	0.96 ± 0.03
北大	0.89 ± 0.04	0.94 ± 0.04
順天浦安	0.91 ± 0.04	0.96 ± 0.03
春日井	0.89 ± 0.04	0.97 ± 0.02
久留米	0.90 ± 0.05	0.97 ± 0.03
宮城こども	0.89 ± 0.04	0.97 ± 0.03
長良医療	0.88 ± 0.04	0.98 ± 0.03
瀬戸	0.91 ± 0.04	0.94 ± 0.03
山口医療	0.88 ± 0.03	0.97 ± 0.02



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総合研究報告書

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。

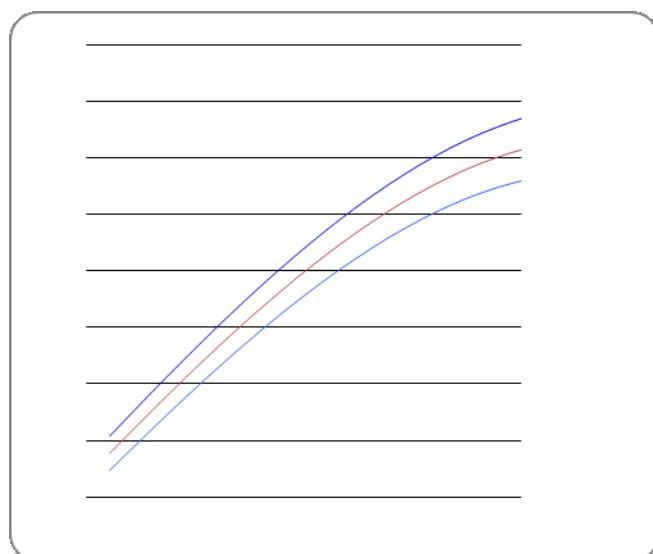
FL



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

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

g = day



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総合研究報告書

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 総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 I I 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、エビソマール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

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, International 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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総合研究報告書

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学）
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のようになる。

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か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な場合には「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でする。

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、純粹な英単語であるとの認識から「致死性」の訳語を残すこととした。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

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, Kurabayashi 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)の一女児例. 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）
総合研究報告書

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総合研究報告書

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 澤井英明 山田崇弘 堤 誠司 佐藤秀平 林 聰 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	宮城県立こども病院 部長 兵庫医科大学 准教授 北海道大学 助教 山形大学 講師 青森県立中央病院 センター長 国立成育医療研究センター 医長 胎児医学研究所 代表 長良医療センター 医長 山口県立総合医療センター センター長 名古屋大学 講師 京都大学 准教授 国立成育医療研究センター 医長 浜松医科大学 教授 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 京都大学 iPS 細胞研究所(CiRA) 教授 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）

総合研究報告書

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) 一般的妊婦や罹患児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 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ウェブサイトも構築した。

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 活動報告

研究分担者 室月 淳、篠塚憲男、佐世正勝、林聰、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、林聰、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、胎児長管幹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 $f(x) \pm$ 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

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

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 2】論文の表紙

(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]」、「軟骨異常症」、「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)osteopetrosis, 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番染色体短腕上有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、顔面は比較的低形成である。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そ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帶状透亮像が確認できる。原因是 4 番染色体短腕上有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の 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。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総合研究報告書

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、日本人に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）
総合研究報告書

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総合研究報告書

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・嚥下ともにうまくいかず。

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）
総合研究報告書

無酸素脳症（自己抜管による）	出生前より異常を指摘され、非常に動搖した。
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、卒業までてきた。
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く、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感じる	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。
取れる	
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）
総合研究報告書

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です。

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

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 経膣分娩（吸引分娩）
アプガースコア 8点/1分、4点/5分 嘶
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 握管）
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

<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
背中でずりばいで移動（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）
総合研究報告書

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 35cm

頭周囲長 32.3cm

胸囲 27.9cm

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
悪いため NO 吸入療法開始（3日間）

生後一ヶ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）
総合研究報告書

<精神・運動発達>	日齢 131 在宅用呼吸器（トリロジー）
手足の動きあり	無気肺のエピソードあり
あやすと笑う	日齢 479 院内用呼吸器
顔をしかめる	自発呼吸と人工呼吸器の換気が合いにくい
人の区別はできている印象（家族）	ため、現在はトリロジーXにて管理中
<歯芽>	<栄養方法>
乳歯と永久歯あり	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
<在宅療法>	<リハビリテーション>
訪問看護 5回/週	生後 1か月より呼吸リハ開始
往診 1回/週	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
症例 4	ST 言語聴覚りは、嚥下状態の把握
調査協力者 担当医師・両親	現在作業療法開始
遺伝子変異 Arg248Cys	<合併症>
生年月日 H22.11.2	痙攣（4か月より顔面半側痙攣）
調査時年齢 2歳	脳波異常
性別 男	てんかん
出生時父親年齢 37歳/母親年齢 37歳	呼吸器感染症
出生時週数 37週5日	洞性除脈
出生前診断 有（CT）	便秘
分娩方法 帝王切開（胎児適応）	黒色表皮腫
アプガースコア 6点/1分、8点/5分	甲状腺機能低下（治療はなし）
体重 2800g	無気肺（H24.2月）
身長 39cm	大後頭孔狭窄
頭周囲長 37.5cm	水頭症経度
レントゲン所見 TD 所見	<精神・運動発達>
蘇生処置 有（出生直後から）	介助をするとぼーろを手でつかみ、口元にもっていく
合併奇形 無	対立動作は不可
<呼吸管理>	手足の動きあり
HFO および SIMV を交互に	
日齢 97 気管切開	

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総合研究報告書

笑う	生後 178 日 在宅へ
簡単な指示はわかる	汎用人工呼吸器レジェンドエアー（エアロ ックス社）
自分の気持ちをジェスチャーで伝える（い やいや、ちょうどい）	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
人見知りあり（人の区別ありそう）	本人の呼吸 flow を器械が感知しにくい
<歯芽>	
乳歯あり	<栄養管理>
<その他>	経鼻栄養から開始
移動時ようのバギーあり（補助具装着）	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>
症例 5	呼吸リハ 1 回/週
調査協力者 担当医師	保育士訪問 1~2 回/月
遺伝子検査 Arg248Cys	歯科衛生士訪
生年月日 H23.8.9	<合併症>
調査時年齢 1 歳 5 か月	痙攣（間代性、眼球変位）
性別 男	脳波異常なし
出生時父親年齢 歳/母親年齢歳	呼吸器感染症
出生時週数 38 週 2 日	便秘
出生前診断 無	黒色表皮腫（全体的に浅黒いが、足が特に 著明）
分娩方法 経膣分娩	禿瘡
アプガースコア 2 点/1 分、6 点/5 分	遷延性肺高血圧（出生後 7 日間 NO 使用）
体重 2528g	気管支内肉芽
身長 37 cm	右鼠径ヘルニア
頭周囲長 37 cm	
レントゲン所見 TD 様所見	<精神・運動発達>
蘇生処置 有（出生直後から酸素投与）	追視
合併奇形 無	音のする方を見る
<呼吸管理>	なん語
HFO	笑う
生後 38 日 気管切開	泣く
生後 107 日 在宅呼吸器導入	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）
総合研究報告書

人に来てもらいたいときは鈴を鳴らす	四肢短縮・胸郭低形成・羊水過多
手ではらいのける	分娩方法 経膣分娩（C/S のリスクよりも母体の安全性のため）
<その他>	アプガースコア 8点/1分、9点/5分
猿線あり	体重 2362g
<リハビリテーション>	身長 40 cm
現在は施行せず	頭周囲長 36 cm
入院中は関節リハを行っていた。	胸囲 26 cm
リハビリで手足の動きはました	レントゲン所見 情報なし
<精神・運動発達>	蘇生処置 有（酸素投与）
手足の動きあり	合併奇形 無
あやすと笑う	<呼吸管理>
顔をしかめる	看取り予定であり、最初は酸素投与のみであったが 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。
人の区別はできている印象（家族）	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）
<歯芽>	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）
乳歯と永久歯あり	現在在宅でクリーンエア VEILA 使用
<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

<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）
総合研究報告書

<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

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にのせる

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

<合併症>

難聴（補聴器装着）

人の区別はできている印象（家族）

脳波異常

自分の意思を伝える（母に来てほしいときの合図）

てんかん（痙攣は不明）

眠たくなると自分でガーゼを顔の上にのせる

浮腫（時々認める）

わざとチューブを抜く

呼吸器感染症

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

便秘

足を上げてしばらくの間拳上したままにできる

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）

足を上げてしばらくの間拳上したままにできる

鼠径ヘルニア（手術施行）

足を上げてしばらくの間拳上したままにできる

<精神・運動発達>

手足の動きあり

<歯芽>

乳歯あり

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	なし	あり	あり	なし	なし	あり	あり	
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
12歳5か月	男	帝王切開	CPD	2798		38	38	36週5日	あり	エコー	なし	4点6点	あり	出生直後(挿管)
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)
2歳5ヶ月	男	帝王切開	胎児適応					37週5日	あり	CT	なし	6・8番管あり	あり	出生直後(挿管)
8歳3か月	男	帝王切開	胎児適応	2783g	35	32.3	27.9	35週2日	あり	US	なし	1点2点	あり	出生直後(挿管)
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)
11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

膀胱機能異常	肝機能異常	消化管機能	便祕	イレウス	糖尿病	福瘻	骨折	甲状腺機能低下	無気肺	大孔頭狭窄	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(PE)	軽度	なし	なし	なし	
なし	なし	なし	あり	なし	なし	なし	なし	あり	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	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	あり	軽度	なし	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	軽度	なし	なし	あり	時々あり

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総合研究報告書

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）
総合研究報告書

計測値

生後日数	0	30	90	180	485	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
体重	2800	3152		3332	3620			3946	4396		4410			725
身長	39		40	44	44			47		49				50.5
頭囲	37.5		40.5	42.3	44.4					44			44	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											

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総合研究報告書

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総合研究報告書

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 Ib 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.

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総合研究報告書

sequencing identifies a novel INPPL1 mutation in opismodysplasia. *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.

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.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総合研究報告書

Development. 139(6):1153-63, 2012.

Dateki S, Kosaka K, Hasegawa K, Tanaka H, Azuma N, Yokoya S, Muroya K, Adachi M, Tajima T, Motomura K, Kinoshita E, Moriuchi H, Sato N, Fukami M, Ogata T*. Heterozygous OrX2 mutations are associated with variable pituitary phenotype J Clin Endocrinol Metab 95 (2) 756-764 2010

Dateki S, Fukami M, Uematsu A, Kawai M, Iso M, One M, Mizota M, Yokoya S, Motomura K, Kinoshita E, Moriuchi H, Ogata T* Mutation and gene copy number analyses of six pituitary transcription factor genes in 71 patients with combined pituitary hormone deficiency: identification of a single patient with LHX4 deletion J Clin Endocrinol Metab 95 (8) 4043-4047 2010

Kagami M, O'sullivan MJ, Green AJ, Watabe Y, Arisaka O, Masawa N, Matsuoka K, Fukami M, Matsubara K, Kato F, Ferguson-Smith AC, Ogata T The IG-DMR and the MEG3-DMR at human chromosome 14q32.2: hierarchical interaction and distinct functional properties as imprinting control centers. PLoS Genet 6 (6) 100992 2010

Yamazawa K, Nakabayashi K, Kagami M, Sato T, Saitoh S, Horikawa R, Hizuka N, Ogata T Parthenogenetic chimaerism/mosaicism with a Silver-Russell Syndrome-like Phenotype. J Med Genet 47 47(11) 782-785 2010

Kato H, Yoshida R, Tsukamoto K, Suga H, Eto H, Higashino T, Araki J, Ogata T, Yoshimura K Familial cases of atypical clinical features genetically diagnosed as LEOPARD syndrome (multiple lentigines syndrome) Int J Dermatol 152A (12) 3189-3192 2010

Suzumori N*, Ogata T, Mizutani E, Hattori Y, Matsubara K, Kagami M, Sugiura-Ogasawara M. Prenatal diagnosis of paternal uniparental disomy 14: delineation of further patient Am J Med Genet A 152A 3189-3192 2010

Inoue H*, Kangawa N, Kinouchi A, Sakamoto Y, Kimura C, Horikawa R, Shigematsu Y, Itakura M, Ogata T, Fujieda K. Identification and functional analysis of novel human growth hormone-releasing hormone receptor (GHRHR) gene mutations in Japanese subjects with short stature J Clin Endocrinol Metab NOV 17 1365-2265 2010

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)
総合研究報告書

Yamazawa K, Nakabayashi K, Matsuoka K, Matsubara K, Hata K, Horikawa R, Ogata T' Androgenetic/biparental mosaicism in a girl with Beckwith-Wiedemann syndrome-like and upd(14)pat-like phenotypes J Hum Genet 56 (1) 91-93 2011

Dateki S, Fukami M, Tanaka Y, Sasaki G, Moriochi H, Ogata T Identification of chromosome 15q terminal deletion with telomere sequences and its bearing on genotype-phenotype analysis Endocr J (accepted)

Miyazaki O*, Nishimura G, Kagami M, Ogata T Radiological evaluation of dysmorphic thorax in paternal uniparental disomy for chromosome 14. Ped Radiol (accepted).

Yamazawa K, Ogata T Ferguson-Smith AC Uniparental disomy and human disease: an overview. Am J Med Genet C (Seminars in Medical Genetics) 154C (3) 329-334 2010

Furuichi T, Dai J, Cho TJ, Sakazume S, Ikeda M, Matsui Y, Baynam G, Nagai T, Miyake N, Matsumoto N, Ohashi H, Unger S, Superti-Furga A, Kim OH, Nishimura G, Ikegawa S. CANT1 mutation is also responsible for Desbuquois dysplasia, type 2 and Kim variant. J Med Genet. 48(1) 32-37 2011

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. Jan 20. Epub ahead of print 2011

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. 56(2): 166-8. 2011

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. ;37(2) 151-5. 2011

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総合研究報告書

Sago H, Hayashi S, Saito M, Hasegawa H, Kawamoto H, Kato N, Nanba Y, Ito Y, Takahashi Y, Murotsuki J, Nakata M, Ishii K, Murakoshi Y. The outcome and prognostic factors of twin-twin transfusion syndrome following fetoscopic laser surgery. *Prenat Diagn.* 30 1185-91 2010

Kitoh H, Kaneko H, Kondo M, Yamamoto T, Ishiguro N, Nishimura G. Spondylometaphyseal dysplasia with cone-rod dystrophy. *Am J Med Genet A.* Mar 15. Epub ahead of print 2011

Nakashima Y, Haga N, Kitoh H, Kamizono J, Tozawa K, Katagiri T, Susami T, Fukushi J, Iwamoto Y. Deformity of the great toe in fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Orthop Sci.* 15(6) 804-9 2010

Nishimura G, Dai J, Lausch E, Unger S, Megarbané A, Kitoh H, Kim OH, Cho TJ, Bedeschi F, Benedicenti F, Mendoza-Londono R, Silengo M, Schmidt-Rimpler M, Spranger J, Zabel B, Ikegawa S, Superti-Furga A. Spondylo-epiphyseal dysplasia, Maroteaux type (pseudo-Morquio syndrome type 2), and parastremmatic dysplasia are caused by TRPV4 mutations. *Am J Med Genet A.* 152A(6): 1443-9. 2010