

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患等政策研究事業  
(難治性疾患政策研究事業)

四肢形成不全の疾患概念と  
重症度分類法の確立に関する研究

平成28年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 芳賀 信彦

平成29(2017)年 5月

## 目 次

### I．総括研究報告

- 四肢形成不全の疾患概念と重症度分類法の確立に関する研究 1  
芳賀信彦

### II．分担研究報告

- 1．四肢形成不全の疾患概念と重症度分類法の確立に関する研究 - 遺伝子診断ならびに小児科領域からの疾患概念と重症度分類の確立支援 5  
緒方勤
- 2．四肢形成不全の疾患概念と重症度分類法の確立に関する研究 - 上肢形成不全に対する多職種連携診療からみた検討 11  
藤原清香、芳賀信彦
- 3．四肢形成不全の疾患概念と重症度分類法の確立に関する研究 - 整形外科・リハビリテーション領域からみた全国疫学調査の手法に関する検討 15  
藤原清香、高村和幸、鬼頭浩史、高山真一郎、真野浩志、橋本修二、牧野伸子

### III．研究成果の刊行に関する一覧表 18

四肢形成不全の疾患概念と重症度分類法の確立に関する研究

研究代表者 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

研究要旨 四肢形成不全の疾患概念と重症度分類法の確立を目的に、全国疫学調査を行った。対象疾患を確定し、小児科領域の四肢形成不全の遺伝的背景に関する研究成果、リハビリテーション領域の上肢形成不全に対する義手使用の状況調査を参考に、疫学の専門家の協力も得て、小児科、整形外科、形成外科の2年間の新規患者を対象とした一次調査、二次調査を行った。

研究分担者氏名・所属機関名及び所属研究機関における職名

- 1) 高村和幸・福岡市立こども病院・科長
- 2) 鬼頭浩史・名古屋大学・准教授
- 3) 高山真一郎・国立成育医療研究センター病院・部長
- 4) 緒方勤・浜松医科大学・教授
- 5) 藤原清香・東京大学・助教

A. 研究目的

四肢形成不全は、胎生期に生じ出生時に四肢の形態異常を示す疾患の総称である。指趾に限局するような障害の少ない疾患を除くと、四肢の横軸性欠損、絞扼輪症候群の他、橈骨・尺骨形成不全、脛骨・腓骨形成不全、近位大腿骨限局性欠損症などが代表的である。サリドマイドのような環境的要因を除き、多くの疾患の原因は不明であるが、近年一部の疾患で遺伝子異常が明らかになっている。

四肢形成不全の発生率はカナダ British Columbia の 1952～1984 年のデータで 1 万出生中 5.43 人であり、部位別の数値も報告されている。日本ではクリアリングハウス国際モニタリングセンターの 2010 年のデ

ータで 1 万生存出生中 4.09 人(指趾のみを除く)とされているが、部位別の数値を得られていない。すなわち、日本での年間出生数から考えると年間 400 名程度の四肢形成不全児が出生していると考えられるが、医療政策につながるような詳細な内容は明らかになっていない。

四肢形成不全は希少疾患であるため、出生時から成長に伴い継続的な対応が必要であるにも関わらず、十分な医療体制が確立されていない。本研究では、研究班メンバーらの診療経験と研究成果に基づき、日本における疫学調査を行い、疾患概念を確立するとともに、患者の生涯にわたる診療や ADL・QOL 等の観点から重症度を規定することを目的とする。

B. 研究方法

平成 28 年度は、全国疫学調査を実際に行うとともに、これを支援するために関連する研究を行った。

1) 対象疾患の確定：研究代表者、研究分担者間で検討を行った。調査対象とする疾患は四肢形成不全の中で機能障害の程度が比較的強く、診療方針に関する一定の見解

が得られていない症状を有するものとした。

2) 小児科領域から、裂手裂足症の遺伝的背景に関する検討を行った。

3) リハビリテーション領域から、リハビリテーション医師、理学療法士、作業療法士、義肢装具士等の多職種連携診療の経験に基づき、上肢形成不全における義手使用の状況とその効果を調査した。

4) 上記2) 3)の結果を参考にした上で、整形外科・リハビリテーション領域の研究代表者、研究協力者の診療経験に基づき、調査対象の基準設定を行い、疫学の専門家の協力を得て、アンケート調査の方法を確定した。その上で、「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル第二版」に従い、一次調査と二次調査を行った。

(倫理面での配慮)

本研究は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」および「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に従って行った。

疫学調査のうち一次調査は疾患の診療経験と症例数の調査にとどまるため、倫理審査を受ける必要がなかった。二次調査に関しては、研究代表者の施設の疫学・観察等研究倫理委員会の承認を得て行った。

遺伝子解析研究に関しては、研究に参加する施設の倫理委員会の承認を受けて行った。

## C. 研究結果

研究代表者、研究分担者間で本研究の対象疾患に関する検討を行った結果、機能障害の程度が比較的強く、診療方針に関する一定の見解が得られていない疾患と確定し

た。具体的には、四肢の先天性切断と、長管骨の一部または全体の欠損(橈骨形成不全、尺骨形成不全、近位大腿骨限局性欠損症(proximal focal femoral deficiency: PFFD)、脛骨形成不全、腓骨形成不全)である。Holt-Oram 症候群や血小板減少症 橈骨欠損症候群など四肢形成不全が症候群の一症状である疾患も対象とすることとした。

小児科領域では、研究分担者の緒方らは、研究代表者、他の研究分担者の協力を受け、裂手裂足症の遺伝的背景に関する検討を行った。シルバーラッセル症候群、裂手裂足症、性分化疾患を有する男児における世界2例目の父性発現遺伝子 IGF2 の変異同定、裂手裂足症、性分化疾患を有する男児における世界初の UBA2 遺伝子変異同定、などの成果が得られた。

リハビリテーション領域から、多職種連携診療の経験に基づく上肢形成不全における義手使用の状況を調査した。東京大学医学部附属病院リハビリテーション科における四肢形成不全外来で、小児上肢形成不全に対し、多職種連携で義手の処方と導入、作業療法を行った22名を検討した。処方・製作した義手の内訳は、装飾用義手1、把持・荷重用受動義手18、能動義手6、作業用義手5、電動義手15(一人で複数を使用している場合がある)であった。このうち21名は、日常生活の中で毎日もしくは定期的な使用、もしくは自発的な義手の装着ができていた。

以上の結果を参考に、整形外科・リハビリテーション領域の診療経験に基づき、疫学の専門家の協力を得て、全国アンケート調査を行った。調査対象期間を2014年1月1日より2015年12月31日とした。

一次調査の調査対象は、のべ 2283 施設・診療科であり、返送があったのは 1766 施設・診療科であった（回収率 77.4%）。このうち 162 施設・診療科より調査対象期間内に調査対象患者が有りとの報告があり、二次調査を実施した。二次調査に対して 95 施設から回答があった（回収率 58.6%）。

二次調査結果から重複症例の除外を行ったところ、患者数は 412 人であり、障害肢数は 630 肢（634 障害）であった。上肢の障害が 442 肢、下肢が 188 肢であり、分類別では Transverse deficiency が 262 障害、Longitudinal deficiency が 209 障害、Intercalary deficiency が 12 障害、Central deficiency が 107 障害、その他が 44 障害であった。

#### D . 考察

四肢形成不全は様々な病態、表現型を持ち、生涯にわたり ADL や QOL の低下につながる疾患であるが、日本において十分な疫学データが得られているとは言い難い。そこで日本における疫学調査を行うことにより、疾患概念を確立するとともに、患者の生涯にわたる診療や ADL・QOL 等の観点から重症度を規定することを目的として本研究を計画した。

平成 28 年度には一次調査、二次調査を実際に行った。その結果の解析はまだ終了していないが、概要を得ることができた。今後更に分析・検討を行い、最終的な患者数を踏まえて、四肢形成不全の本邦における発生率を推計する予定である。

#### E . 結論

四肢形成不全の疾患概念と重症度分類法

の確立に向け、対象となる疾患を、機能障害の程度が比較的強く、診療方針に関する一定の見解が得られていない疾患と確定した。その上で小児科領域、リハビリテーション領域の診療経験・研究成果を参考に、また疫学の専門家の協力も得て、全国疫学調査を行った。

#### F . 健康危険情報 該当なし

#### G . 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Luk H-M, Lo F-M I, Sano S, Matsbara K, Nakamura A, Ogata T, Kagami M: Silver-Russell syndrome in a patient with somatic mosaicism for upd(11)mat identified by buccal cell analysis. *Am J Med Genet A* 170(7): 1938-1941, 2016
2. Sano S, Nagasaki K, Kikuchi T, Nakabayashi K, Hata K, Fukami M, Kagami M, Ogata T: Beckwith-Wiedemann syndrome and pseudohypoparathyroidism type Ib in a patient with multilocus methylation defects: a female-dominant phenomenon? *J Hum Genet* 61(8): 765-769, 2016
3. Nakamura A, Hamaguchi E, Horikawa R, Nishimura Y, Matsubara K, Sano S, Nagasaki K, Matsubara Y, Umezawa A, Tajima T, Ogata T, Kagami M, Okamura K, Fukami M: Complex genomic rearrangement within the GNAS region associated with familial

- pseudohypoparathyroidism Ttype 1b. *J Clin Endocrinol Metab* 101(7): 2623-2627, 2016
4. Ohishi A, Nishimura G, Kato F, Ono H, Maruwaka K, Ago M, Suzumura H, Hirose E, Uchida Y, Fukami M, Ogata T: Mutation analysis of FGFR1-3 in 11 Japanese patients with syndromic craniosynostoses. *Am J Med Genet A* 173(1): 157-162, 2017
  5. Ohtaka K, Fujisawa Y, Takada F, Hasegawa Y, Miyoshi T, Hasegawa T, Miyoshi H, Kameda H, Kurokawa-Seo M, Fukami M, Ogata T: FGFR1 analyses in four patients with hypogonadotropic hypogonadism with split-hand/foot malformation: implications for the promoter region. *Hum Mutat* [Epub ahead of print], 2017
  6. Matsushita M, Kitoh H, Mishima K, Kadono I, Sugiura H, Hasegawa S, Nishida Y, Ishiguro N: Low bone mineral density in achondroplasia and hypochondroplasia. *Pediatr Int* 58: 705-708, 2016
  7. Mishima K, Kitoh H, Iwata K, Matsushita M, Nishida Y, Hattori T, Ishiguro N: Clinical results and complications of lower limb lengthening for fibular hemimelia. A report of eight cases. *Medicine* 95: e3787, 2016
  8. Melovitz-Vasan C, Kitoh H, Vasani N: A rare case of femoral hypoplasia (proximal focal femoral deficiency) with overlapping phenotype of mullerian duct syndrome (Mayer-Rokitansky-Hauser syndrome). *Int J Anat Res* 4: 3312-3316, 2016
  9. Takagi T, Nojiri A, Seki A, Takayama S, Watanabe M: Upper limb dimelia. *J Hand Surg Am* [Epub ahead of print], 2017
  10. 藤原清香: カナダにおける小児義手の取り組み. *作業療法ジャーナル* 50(7): 660-663, 2016
  11. 藤原清香、芳賀信彦: 四肢形成不全. *はげみ* 367: 36-41, 2016
  12. 野口智子、藤原清香、柴田晃希、奈良篤史、真野浩志、芳賀信彦: 小児筋電義手の円滑な導入のため段階的課題設定について. *作業療法ジャーナル* 51(3): 257-260, 2017
2. 学会発表  
省略
- H. 知的財産権の出願・登録状況  
該当なし

四肢形成不全の疾患概念と重症度分類法の確立に関する研究  
遺伝子診断ならびに小児科領域からの疾患概念と重症度分類の確立支援

研究分担者 緒方勤 浜松医科大学小児科教授

**研究要旨** 本研究の目的は、遺伝子診断ならびに小児科領域からの四肢形成の疾患概念と重症度分類法の確立である。本年度は、全ゲノムアレイCGHならびに全エクソーム解析を行い、世界2例目の IGF2 変異の同定、世界初の UBA2 変異の同定、ならびに、DLX5 変異、TP63 変異、ROR2 変異、PTCH1 変異、PORCN モザイクミスセンス変異を同定した。これらは、四肢形成不全発症機序の解明を通じて本研究の目的遂行に貢献するものである。

A. 研究目的

本研究の目的は、遺伝子診断ならびに小児科領域からの四肢形成の疾患概念と重症度分類法の確立である。本年度は、遺伝子診断による裂手裂足症関連の発症機序を解明した。

B. 研究方法

裂手裂足症を呈する患者 150 例以上を全国から集積し、全ゲノムアレイCGHならびに全エクソーム解析を行い、その遺伝的原因を探索した。

(倫理面での配慮)

本研究の遂行にあたっては、ヒトゲノム・遺伝子解析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、浜松医科大学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た。

C. 研究結果

世界2例目の父性発現遺伝子 IGF2 変異の同定：シルバーラッセル症候群、裂手裂足症、性分化疾患を有する男児において、IGF2 の de novo 変異を同定し、メチル化感受性酵素を用いた解析でこれが、父由来染色体上に存在することを見出した(図1)。

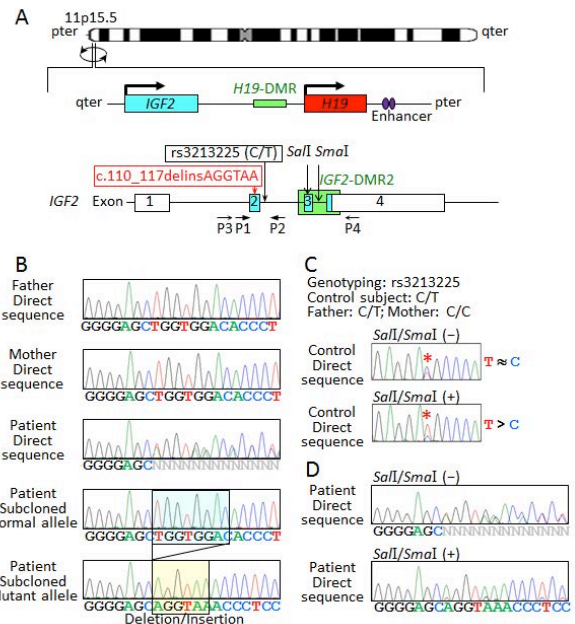
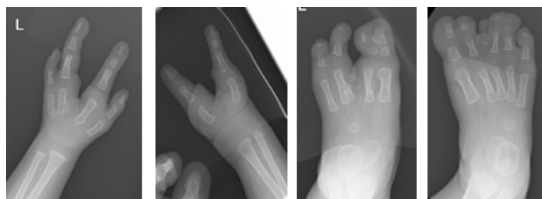


図1. 裂手裂足症患者における世界2例目の父性発現遺伝子 IGF2 変異。

世界初の UBA2 変異の同定：裂手裂足症、性分化疾患を有する男児において見出された(図2)。

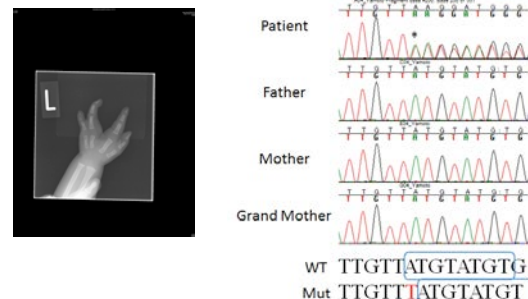
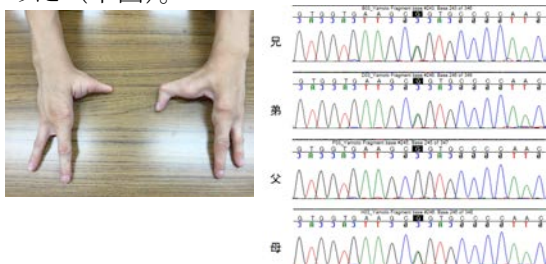


図2. 患者のレントゲン写真と同定された c.1324dupT,p.(Tyr442Leufs\*17)変異

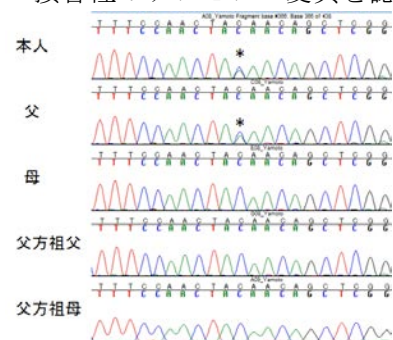
*DLX5* 変異の同定 : NM\_005221.5: c.557A>G, p.(Gln186Arg) *de novo* のミスセンス変異を認めた (下図)。



*TP63* 変異の同定 : NM\_003722.4:c.728G>A, p.(Arg243Gln)を兄・弟・母に上記変異を認めた (下図)。



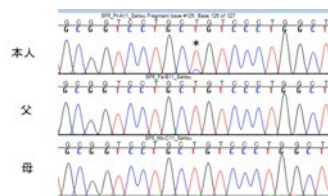
*ROR2* 変異の同定 : NM\_004560.3: c.2265C>A, p.(Tyr755\*) 本人・父にヘテロ接合性のナンセンス変異を認める (下図)。



*PTCH1* 変異の同定 : NM\_000264.3: c.4244C>T, p.(Pro1415Leu) 本人に *de novo* のヘテロ接合性のミスセンス変異を認める。(下図)。



*PORCN* モザイクミスセンス変異の同定 : NM\_203475.2:c.1055T>C, p.(Leu352Pro) *de novo* のモザイク変異が本人に認められる (下図)。



#### D. 考察

本研究により、四肢形成不全を招く遺伝的原因おの多様性が明らかとなってきた。特に、*IGF2* や *UBA2* などの現在まで裂手裂足症を招きうるとは考えられていなかった遺伝子変異が同定されたことの意義は大きい。これらの成果は、四肢形成不全発症機序の解明を通じて本研究の目的遂行に貢献するものである。

#### E. 結論

全ゲノムアレイCGHならびに全エクソーム解析を行い、世界2例目の *IGF2* 変異の同定、世界初の *UBA2* 変異の同定、ならびに、*DLX5* 変異、*TP63* 変異、*ROR2* 変異、*PTCH1* 変異、*PORCN* モザイクミスセンス変異を同定した。これらは、四肢形成不全発症機序の解明を通じて本研究の目的遂行に貢献するものである。

#### F. 健康危険情報

総括研究報告書にまとめて記載

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- Kon M, Saio K, Mitsui T, Miyado M, Igarashi M, Moriya K, Nonomura K, Shinohara M, **Ogata T**, Fukami M\*: Copy-number variations of the azoospermia factor region or *SRY* are not associated with the risk of hypospadias. *Sex Dev* 10 (1): 12–15, 2016. doi: 10.1159/000444938.
- Matsubara K, Murakami N, Fukami M, Kagami M, Nagai T, **Ogata T**\*: Risk assessment of medically assisted reproduction and advanced maternal ages in the development of Prader-Willi syndrome due to UPD(15)mat. *Clin*



- Genet* 89 (5): 614–619, 2016 doi: 10.1111/cge.12691. 2015.
3. Yaoita M, Niihori T, Mizuno S, Okamoto N, Hayashi S, Watanabe A, Yokozawa M, Suzumura H, Nakahara A, Nakano Y, Hokosaki T, Ohmori A, Sawada H, Migita O, Mima A, Lapunzina P, Santos F, Garcia S, **Ogata T**, Kawame H, Kurosawa K, Ohashi H, Inoue S, Matsubara Y, Kure S, Aoki Y\*: Spectrum of mutations and genotype-phenotype analysis in Noonan syndrome patients with *RIT1* mutations. *Hum Genet* 135 (2): 209–222, 2016. doi: 10.1007/s00439-015-1627-5.
  4. Saito K, Matsuzaki T, Iwasa T, Miyado M, Saito H, Hasegawa T, Homma K, Inoue E, Kubota T, Irahara M, **Ogata T**, Fukami M\*: Multiple Androgen Biosynthesis Pathways Are Operating in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *J Steroid Biochem Mol Biol* 158: 31–37, 2016. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.02.010. Epub 2016 Feb 10.
  5. Isojima T, Sakazume S, Haegawa T, **Ogata T**, Nakanishi T, Nagai T, Yokoya S\*: Growth references for Japanese individuals with Noonan syndrome. *Pediatr Res* 79 (4): 543–548, 2016. doi: 10.1038/pr.2015.254.
  6. Fujisawa Y, Sakaguchi K, Ono H, Yamaguchi R, Kato F, Kagami M, Fukami M, **Ogata T**\*: Combined steroidogenic characters of fetal adrenal and Leydig cells in childhood adrenocortical carcinoma. *J Steroid Biochem Mol Biol* 159: 86–93, 2016. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.02.031.
  7. Asahina M\*, Endoh Y, Matsubayashi T, Fukuda T, **Ogata T**: Novel *RAB3GAP1* compound heterozygous mutations in Japanese siblings with Warburg Micro syndrome. *Brain Dev* 38 (3): 337–340, 2016. doi: 10.1016/j.braindev.2015.09.006.
  8. Yokoi T, Nishina S, Fukami M, **Ogata T**, Hosono K, Hotta Y, Azuma N\*: Genotype-phenotype correlation of *PAX6* gene mutations in aniridia. *Hum Genome Variat* 3: 15052, 2016. doi: 10.1038/hgv.2015.52. eCollection 2016.
  9. Shima H, Tanaka T, Kamimaki T, Dateki S, Muroya K, Horikawa R, Kanno J, Adachi M, Naiki Y, Tanaka H, Mabe H, Yagasaki H, Kure S, Matsubara Y, Tajima T, Kashimada K, Ishii T, Asakura Y, Fujiwara I, Soneda S, Nagasaki K, Hamajima T, Kanzaki S, Jinno T, **Ogata T**, Fukami M; Japanese SHOX study group: Systematic molecular analyses of SHOX in Japanese patients with idiopathic short stature and Leri-Weill dyschondrosteosis. *J Hum Genet* 61 (2): 585–591, 2016. 2016 Mar 17. doi: 10.1038/jhg.2016.18. [Epub ahead of print].
  10. Okuno M, Yorifuji T, Kagami M, Ayabe T, Urakami T, Kawamura T, Kikuchi N, Yokota I, Toru Kikuchi, Amemiya S, Suzuki J, **Ogata T**, Sugihara S, Fukami M\* and The Japanese Study Group of Insulin Therapy for Childhood and Adolescent Diabetes (JSGIT): Chromosome 6q24 methylation defects are uncommon in childhood-onset non-autoimmune diabetes mellitus patients born appropriate-for-gestational age. *Clin Pediatr Endocrinol* 25 (3): 99–102, 2016.
  11. Saito K, Matsuzaki T, Iwasa T, Miyado M, Saito H, Kubota T, Irahara M, **Ogata T**, Fukami M\*: Blood allopregnanolone levels in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 85: 151–152, 2016. doi: 10.1111/cen.13080.
  12. Luk H-M, Lo F-M I, Sano S, Matsbara K, Nakamura A, **Ogata T**\*, Kagami M\*: Silver-Russell syndrome in a patient with somatic mosaicism for upd(11)mat identified by buccal cell analysis. *Am J Med Genet A* 170 (7): 1938–1941, 2016. doi: 10.1002/ajmg.a.37679. Epub 2016 May 6.
  13. Sano S, Nagasaki K, Kikuchi T, Nakabayashi K, Hata K, Fukami M, Kagami M, **Ogata T**\*: Beckwith-Wiedemann syndrome and pseudohypoparathyroidism type Ib in a patient with multilocus methylation defects: a female-dominant phenomenon? *J Hum Genet* 61 (8): 765–769, 2016.
  14. Miyamichi D, Asahina M, Nakajima J, Sato M, Hosono K, Nomura T, Negishi T, Miyake N, Hotta Y, Ogata T, Matsumoto N\*: Novel *HPS6* mutations identified by whole-exome sequencing in two Japanese sisters with suspected ocular albinism. *J Hum Genet* 61 (9): 839–842, 2016.

15. Eggermann T, Brioude F, Russo S, Lombardi MP, Blik J, Maher ER, Larizza L, Prawitt D, Netchine I, Gonzales M, Grønskov K, Tümer Z, Monk D, Mannens M, Chrzanowska K, Walasek MK, Begemann M, Soellner L, Eggermann K, Tenorio J, Nevado J, Moore GE, Mackay DJ, Temple K, Gillissen-Kaesbach G, **Ogata T**, Weksberg R, Algar E, Lapunzina P: Prenatal molecular testing for Beckwith-Wiedemann and Silver-Russell syndrome: a challenge for molecular analysis and genetic counseling. *Eur J Hum Genet* 24 (6): 784–793, 2016. doi: 10.1038/ejhg.2015.224. Epub 2015 Oct 28.
16. Koyama Y, Homma K, Fukami M, Miwa M, Ikeda K, **Ogata T**, Murata M, Hasegawa T\*: Classic and non-classic 21-hydroxylase deficiency can be discriminated from P450 oxidoreductase deficiency in Japanese infants by urinary steroid metabolites. *Clin Pediatr Endocrinol* 25 (2): 37–44, 2016.
17. Miyoshi Y\*, Yorifuji T, Horikawa R, Takahashi I, Nagasaki K, Ishiguro H, Fujiwara I, Ito J, Oba M, Kawamoto H, Fujisaki H, Kato M, Shimizu C, Kato T, Matsumoto K, Sago H, Takimoto T, Okada H, Suzuki N, Yokoya S, **Ogata T**, Ozono K: Gonadal function, fertility, and reproductive medicine in childhood and adolescent cancer patients: a national survey of Japanese pediatric endocrinologists. *Clin Pediatr Endocrinol* 25 (2): 45–57, 2016.
18. Moritani M\*, Yokota I, Horikawa R, Urakami T, Nishii A, Kawamura T, Kikuchi N, Kikuchi T, **Ogata T**, Sugihara S, Amemiya S; Japanese Study Group of Insulin Therapy for Childhood and Adolescent Diabetes (JSGIT): Identification of monogenic gene mutations in Japanese subjects diagnosed with type 1B diabetes between >5 and 15.1 years of age. *J Pediatr Endocrinol Metab* 29 (9): 1047–1054, 2016. doi: 10.1515/jpem-2016-0030.
19. Nakamura A, Hamaguchi E, Horikawa R, Nishimura Y, Matsubara K, Sano S, Nagasaki K, Matsubara Y, Umezawa A, Tajima T, **Ogata T**, Kagami M, Okamura K, Fukami M\*: Complex genomic rearrangement within the GNAS region associated with familial pseudohypoparathyroidism Ttype 1b. *J Clin Endocrinol Metab* 101 (7): 2623–2627, 2016. doi: 10.1210/jc.2016-1725. Epub 2016 Jun 2.
20. Fujisawa Y, Fukami M, Hasegawa T, Uematsu A, Muroya M, **Ogata T**\*: Long-term clinical course in three patients with MAMLD1 mutations. *Endocr J* 63 (9): 835–839, 2016.
21. Naiki Y\*, Mivado M, Horikawa R, Katsumata N, Onodera M, Pang S, **Ogata T**, Fukami M: Extra-Adrenal Induction of Cyp21a1 Ameliorates Systemic Steroid Metabolism in a Mouse Model of Congenital Adrenal Hyperplasia. *Endocr J* 63 (10): 897–904, 2016. doi: 10.1038/ismej.2016.52. Epub 2016 Apr 8.
22. Montalbano A, Juergensen A, Roeth R, Weiss B, Fukami M, Fricke-Otto S, Binder G, **Ogata T**, Decker E, Nuernberg G, Hassel<sup>2</sup>, Rappold GA\*: Retinoic acid catabolizing enzyme CYP26C1 is a genetic modifier in SHOX deficiency. *EMBO Mol Med* 8 (12): 1455–1469, 2016. doi: 10.15252/emmm.201606623.
23. Shima H, Yatsuga S, Nakamura A, Sano S, Sasaki T, Katsumata N, Suzuki E, Hata K, Nakabayashi K, Momozawa Y, Kubo M, Okamura K, Kure S, Matsubara Y, **Ogata T**, Narumi S, Fukami M\*: NR0B1 frameshift mutation in a boy with idiopathic central precocious puberty. *Sex Dev* 10 (4): 205–209, 2016.
24. Ayabe T, Fukami M, **Ogata T**, Kawamura T, Urakami T, Kikuchi N, Yokota I, Ihara K, Takemoto K, Mukai T, Nishii A, Kikuchi T, Mori T, Shimura N, Sasaki G, Kizu R, Takubo N, Soneda S, Fujisawa T, Takaya R, Kizaki Z, Kanzaki S, Hanaki K, Matsuura N, Kasahara Y, Kosaka K, Takahashi T, Minamitani K, Matsuo S, Mochizuki H, Kobayashi K, Koike A, Horikawa R, Teno S, Tsubouchi K, Mochizuki T, Igarashi Y, Amemiya S, Sugihara S; Japanese Study Group of Insulin Therapy for Childhood and Adolescent Diabetes (JSGIT). The Japanese Study Group of Insulin Therapy for Childhood and Adolescent Diabetes (JSGIT): Variants associated with autoimmune type 1 diabetes in Japanese children:

- implications for age-specific effects of cis-regulatory haplotypes at 17q12-q21. *Diabet Med* 33 (12): 1717–1722, 2016. doi: 10.1111/dme.13175. Epub 2016 Jul 15.
25. Miyado M, Inui M, Igarashi M, Katoh-Fukui Y, Takasawa K, Hakoda A, Kanno J, Kashimada K, Miyado K, Tamano M, **Ogata T**, Takada S, Fukami M\*: The p.R92W variant of NR5A1/Nr5a1 induces testicular development of 46,XX gonads in humans, but not in mice: Phenotypic comparison of human patients and mutation-induced mice. *Biol Sex Differ* 2016 Nov 8;7:56. eCollection 2016.
  26. Fukami M, Suzuki E, Shima H, Toki M, Hanew K, Matsubara K, Kurahashi H, Narumi S, **Ogata T**, Kamimaki T: Complex X-chromosomal rearrangements in two women with ovarian dysfunction: implications for chromothripsis/chromosynthesis-dependent and -independent origins of complex genomic alterations. *Cytogenet Genome Res* 150 (2): 86–92, 2016. doi: 10.1159/000455026.
  27. Igarashi M, Takasawa K, Hakoda A, Kanno J, Takada S, Miyado M, Baba T, Morohashi KI, Tajima T, Hata K, Nakabayashi K, Matsubara Y, Sekido R, **Ogata T**, Kashimada K, Fukami M\*: Identical NR5A1 missense mutations in two unrelated 46,XX individuals with testicular tissues. *Hum Mutat* 38 (1): 39–42, 2017. doi: 10.1002/humu.23116. Epub 2016 Sep 21.
  28. Asahina M, Endoh Y, Matsubayashi T, Hirano K, Fukuda T, **Ogata T**\*: Genomewide array comparative genomic hybridization in 55 Japanese normokaryotypic patients with non-syndromic intellectual disability. *J Pediatr Neurol Disord* 2 (1): 108, 2016.
  29. Ohishi A, Nishimura G, Kato F, Ono H, Maruwaka K, Ago M, Suzumura H, Hirose E, Uchida Y, Fukami M, **Ogata T**\*: Mutation analysis of FGFR1-3 in 11 Japanese patients with syndromic craniosynostoses. *Am J Med Genet A* 173 (1): 157–162, 2017. doi: 10.1002/ajmg.a.37992.
  30. Ihara K, Fukano C, Ayabe T, Fukami M, **Ogata T**, Kawamura T, Urakami T, Kikuchi N, Yokota I, Takemoto K, Mukai T, Nishii A, Kikuchi T, Mori T, Shimura N, Sasaki G, Kizu R, Takubo N, Soneda S, Fujisawa T, Takaya R, Kizaki Z, Kanzaki S, Hanaki K, Matsuura N, Kasahara Y, Kosaka K, Takahashi T, Minamitani K, Matsuo S, Mochizuki H, Kobayashi K, Koike A, Horikawa R, Teno S, Tsubouchi K, Mochizuki T, Igarashi Y, Amemiya S, Sugihara S; Japanese Study Group of Insulin Therapy for Childhood and Adolescent Diabetes (JSGIT): FUT2 nonsecretor status links type 1 diabetes susceptibility in Japanese children. *Diabet Med* 34 (4): 586–589, 2017. doi: 10.1111/dme.13288. (in press)
  31. Kagami M, Matsubara K, Nakabayashi K, Nakamura A, Sano S, Okamura K, Hata K, Fukami M, **Ogata T**\*: Genomewide multilocus imprinting disturbance analysis in Temple syndrome and Kagami-Ogata syndrome. *Genet Med* (in press). doi: 10.1038/gim.2016.123.
  32. Okuno M, Kasahara Y, Onodera M, Takubo N, Okajima M, Suga S, Watanabe N, Suzuki J, Ayabe T, Urakami T, Kawamura T, Kikuchi N, Yokota I, Kikuchi T, Amemiya S, Nakabayashi K, Hayashi KK, Hata KK, Matsubara Y, **Ogata T**, Fukami M\*, Sugihara S: Nucleotide substitutions in CD101, the human homolog of a diabetes susceptibility gene in non-obese diabetic mouse, in patients with type 1 diabetes. *J Diabetes Investig* 2016 Oct 19. doi: 10.1111/jdi.12586. [Epub ahead of print]
  33. Onda Y, Sugihara S, **Ogata T**, Yokoyama S, Yokoyama T, Tajima N; Type 1 Diabetes (T1D) Study Group: Incidence and prevalence of childhood-onset type 1 diabetes in Japan: The T1D Study. *Diabet Med* 2016 Dec 7. doi: 10.1111/dme.13295. [Epub ahead of print].
  34. Ohtaka K, Fujisawa Y, Takada F, Hasegawa Y, Miyoshi T, Hasegawa T, Miyoshi H, Kameda H, Kurokawa-Seo M, Fukami M, **Ogata T**\*: FGFR1 Analyses in Four Patients with Hypogonadotropic Hypogonadism with Split-Hand/Foot Malformation: Implications for the Promoter Region. *Hum Mutat* 2017 Jan

13. doi: 10.1002/humu.23178. [Epub ahead of print]
35. Fukami M, Suzuki E, Izumi Y, Torii T, Narumi S, Igarashi M, Miyado M, Katsumi M, Fujisawa Y, Nakabayashi K, Hata K, Umezawa A, Matsubara Y, Yamauchi J, **Ogata T**: Paradoxical gain-of-function mutant of the G-protein coupled receptor PROKR2 promotes early puberty. *J Cell Mol Med* 2017 Mar 24. doi: 10.1111/jcmm.13146. [Epub ahead of print]
36. Kagami M\*, Nagasaki K, Kosaki R, Horikawa R, Naiki Y, Saito S, Tajima T, Yorifuji T, Numakura C, Mizuno S, Nakamura A, Matsubara K, Fukami M, **Ogata T**\*: Temple syndrome: comprehensive molecular and clinical findings in 32 Japanese patients. *Genet Med* (accepted).
37. Kitaoka T, Tajima T, Nagasaki K, Kikuchi T, Yamamoto K, Michigami T, Okada S, Fujiwara I, Kokaji M, Mochizuki Hi, **Ogata T**, Tatebayashi K, Watanabe A, Yatsuga S, Kubota T, Ozono K\*: Safety and Efficacy of Treatment with Asfotase Alfa in Patients with Hypophosphatasia (HPP): Results from Japanese Physician-Initiated Clinical Trial *Clin Endocrinol* (accepted).
38. **Ogata T**\*, Kagami M: Kagami-Ogata syndrome: a clinically recognizable upd(14)pat and related disorder affecting the chromosome 14q32.2 imprinted region. *J Hum Genet* 61 (2): 87–94, 2016. doi: 10.1038/jhg.2015.113.
39. Fukami M\*, Seki A, **Ogata T**: *SHOX* haploinsufficiency as a cause of syndromic and non-syndromic short stature. *Mol Syndromol* 7 (1): 3–11, 2016.
40. Marchini A, **Ogata T**, Rappold GA\*: A track record on *SHOX*: from basic research to complex models and therapy. *Endocr Rev* 37 (4): 417–448, 2016.
41. Wakeling EL, Brioude F, Lokulo-Sodipe O, O'Connell SM, Salem J, Bliet J, Canton AP, Chrzanowska KH, Davies JH, Dias RP, Dubern B, Elbracht M, Giabicani E, Grimberg A, Grønskov K, Hokken-Koelega AC, Jorge AA, Kagami M, Linglart A, Maghnie M, Mohnike K, Monk D, Moore GE, Murray PG, **Ogata T**, Petit IO, Russo S, Said E, Toumba M, Tümer Z, Binder G, Eggermann T, Harbison MD, Temple IK, Mackay DJ, Netchine I\*: [Diagnosis and management of Silver-Russell syndrome: first international consensus statement](#). *Nat Rev Endocrinol* 2016 Sep 2. doi: 10.1038/nrendo.2016.138. [Epub ahead of print]
42. Fukami M\*, Shima H, Suzuki E, **Ogata T**, Matsubara K, Kamimaki T. Catastrophic Cellular Events Leading to Complex Chromosomal Rearrangements in the Germline. *Clin Genet* (accepted) *Clin Genet* 2016 Nov 26. doi: 10.1111/cge.12928. [Epub ahead of print]

2. 学会発表  
省略

H. 知的財産権の出願・登録状況  
該当なし

四肢形成不全の疾患概念と重症度分類法の確立に関する研究  
上肢形成不全に対する多職種連携診療からみた検討

研究分担者 藤原 清香 東京大学医学部附属病院リハビリテーション部助教  
研究協力者 真野 浩志 東京大学大学院医学系研究科リハビリテーション医学  
研究代表者 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

研究要旨 東京大学医学部附属病院リハビリテーション科において、先天性上肢形成不全児を対象として義手の処方や製作を行った結果を検討した。多くの患者で、両手動作に義手を活用することができた。また乳児期の月齢による成長と発達や学童期の教育上の課題を考慮し、欠損側上肢の機能の向上を支援するよう訓練を実施し、家族指導も行うことで、義手のスムーズな導入が可能であった。

A . 研究目的

われわれは、日本国内において一般的には義手の処方が行われない上肢形成不全小児に対し、多職種連携に基づき義手の処方および訓練を行っている。本研究の目的は、乳児症例における義手導入の意義や、小児における作業用義手の使用経過について検討することにより、本邦において上肢形成不全児が義肢を使用することの有効性について、明らかにすることである。この多職種連携診療の経験は、上肢形成不全の疾患概念と重症度分類法を確立につながると考える。

B . 研究方法

東京大学医学部附属病院リハビリテーション科の四肢形成不全外来を受診し、義手の処方・製作と訓練を行った上肢形成不全児を対象に、その経過を後方視的に調査した。

C . 研究結果

2017年3月までに四肢形成不全外来を受診した上肢形成不全児27名のうち、家族・本人より希望があり、義手の処方・製作および訓練を行ったのは22名であった。22名のうち日常生活の中で毎日もしくは定期的な使用、自発的な義手の装着ができていた患児は21名であった。処方・製作した義手の内訳は、装飾用義手1、把持・荷重用受動義手18、能動義手6、作業用義手5(フック型:3・運動用:2)、電動義手15(Ottobock社 ElectricHand2000:13・ダイヤ工業 Finch:2)であった(一人で複数を重複使用・またソケットをそのままに手先具交換して作業用義手として使用している例あり)。これらは、小児の成長発達に応じて、求められる機能を検討して処方した(図1)。

乳児症例については2016年12月までに受診した乳児6名に対し、全例把持機能と荷重性を有する受動義手を製作し、併せて作業療法を実施した。経過観察期間は5ヶ月から28ヶ月であり、全症例で義手の受容

は良好であり、自ら義手の装着を希望し装着可能であった。

ここでいう「義手の受容」とは、自ら義手を装着し、時に保護者へ装着を依頼することがある、生活の中での義手の装着習慣が定着している、1回の装着時間が30分以上可能であること、とした。

手部の欠損や上肢長の左右差、断端末面積の狭小化が理由となって、幼児期に経験すべき運動課題とされる両上肢を活用した回転運動や安定した荷重動作を行いにくい。そこで片側手部欠損の2名では、作業用義手として、運動に活用できる義手の製作を行った。これを活用して種々の器械運動の練習を重ねることで、自力での鉄棒へのぶら下がり、左右バランスのとれた状態での荷重動作が可能となった(図2)。

#### D. 考察

本邦においては小児の上肢形成不全・欠損に対する治療として、第一選択は義手を処方しないか、もしくは希望があれば装飾用義手を処方する、と言われてきた。しかし日常的に義手を活用し、また生活の中に義手を導入することが可能となった患児は22名中21名であり、乳児では、把持機能と荷重性を有する受動義手を製作した6名で義手の受容が良好であった。

小児の手のスキルの発達、すなわち乳児期からの両手の視覚的な操作や、リーチ動作、体幹のコントロールと姿勢の安定、さらには随意的な握り、四つ這い、両手の協調運動などを考えると、成長と共に欠損上肢に装着する「義手」に求める機能が変化する為、それに合わせて各種義手の検討と選択が必要である。実際に処方する義手の

機能や訓練方法、家族指導などを検討・工夫することが患児の義手の受容につながった。

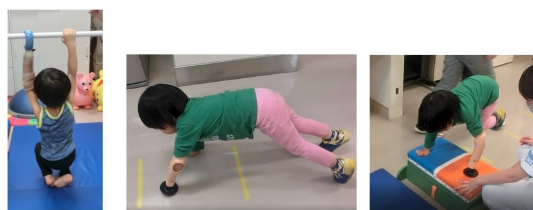
さらに、子どもの成長と共に変化する社会環境と教育上の必要性から、運動用義手を製作することで、健常側に比べて運動機会が相対的に少ない患側上肢についても、荷重やぶらさがり運動を容易にする義手を活用する機会が増えている。

今後、これらの対応が成長期の筋骨格系へ与える影響についても評価していく必要があると考えられる。

#### 成長発達に合わせた機能のある義手



(図1)



鉄棒のぶら下がり遊び 四つ這いでクマ歩き 跳び箱練習

(図2)

#### E. 結論

先天性上肢形成不全児を対象として義手の処方や製作を行った結果を検討した。義手の機能や訓練、指導方法によって小児の

義手の導入は多くが可能となり、両手動作に義手を活用することができた。また乳児期の月齢による成長と発達や学童期の教育上の課題を考慮し、欠損側上肢の機能の向上を支援するよう訓練を実施し、家族指導も行うことで、義手のスムーズな導入が可能であった。

#### F. 健康危険情報 該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. 野口智子, 藤原清香, 柴田晃希, 奈良篤史, 真野浩志, 芳賀信彦: 段階的課題設定により円滑な筋電義手導入に至った先天性手指欠損の一例. 作業療法ジャーナル 51(3): 257-260, 2017
2. 藤原清香: カナダにおける小児義手の取り組み. 作業療法ジャーナル 50(7): 660-663, 2016

##### 2. 学会発表

1. 柴田晃希, 越前谷務, 芳賀信彦, 藤原清香, 真野浩志, 奈良篤史, 野口智子: 四肢形成不全外来で使用しているトライアル用筋電義手の紹介. 第7回全国電動義手研究会, 2016.4.3, 兵庫
2. 藤原清香, 真野浩志, 芳賀信彦: 先天性上肢形成不全・切断児の受動義手の装着頻度について. 第53回日本リハビリテーション医学会学術集会, 2016.6.9-11, 京都
3. 三神敬弘, 藤原清香, 柴田晃希, 奈良篤史, 芳賀信彦: 先天性手形成不全小児への装飾性のある把持・荷重用受動義手導入と作業療法プログラムの一例.

第50回 日本作業療法学会  
2016.9.9-11, 札幌

4. Noguchi S, Fujiwara S, Shibata T, Yoshikawa M, Haga N: Finch, a 3D printed prosthetic hand, to a patient with bilateral upper-limb deficiency. Trent International Prosthetic Symposium Glasgow, 2016.9.28-30
5. 真野浩志, 藤原清香, 野口智子, 奈良篤史, 柴田晃希, 越前谷務, 矢吹さゆみ, 芳賀信彦: 小児の上肢切断、形成不全児における義手導入前後での適応行動の変化. 第32回日本義肢装具学会学術大会, 2016.10.15-16, 札幌
6. 吉岡純希, 村田裕介, 藤原清香, 野口智子, 芳賀信彦, 伊東実, 大西謙吾: 上肢形成不全児のデジタルアートによる筋電位の可視化と随意制御の習得、筋電義手操作への応用. 第32回日本義肢装具学会学術大会, 2016.10.15-16, 札幌
7. 柴田晃希, 藤原清香, 真野浩志, 野口智子, 矢吹さゆみ, 越前谷務, 芳賀信彦: 関節拘縮を伴う片側上肢低形成小児の発達と治療過程に応じた肘装具から前腕義手への移行と義肢装具製作経験. 第32回日本義肢装具学会学術大会, 2016.10.15-16, 札幌
8. 野口智子, 藤原清香, 柴田晃希, 奈良篤史, 越前谷務, 矢吹さゆみ, 真野浩志, 芳賀信彦: 関節拘縮を伴う片側上肢低形成小児における発達に応じた課題と工夫. 第32回日本義肢装具学会学術大会, 2016.10.15-16, 札幌
9. 藤原清香, 野口智子, 柴田晃希, 奈良

篤史、越前谷務、矢吹さゆみ、真野浩志、芳賀信彦：当院における把持・荷重用受動義手の使用経験と有用性について.第 32 回日本義肢装具学会学術大会、2016.10.15-16、札幌

10. 藤原清香、芳賀信彦：上肢切断・形成不全小児の教育現場で行われる運動への義手の活用について.第 27 回日本臨床スポーツ医学会学術集会、2016.11.5-6、幕張
11. 藤原清香、野口智子、柴田晃希、吉川雅博、芳賀信彦：両側上肢 Terminal Transverse Amelia の小児に電動義手を応用した一例.第 27 回日本小児整形外科学会学術集会、2016.12.1-2、仙台
12. 小林実桜、藤原清香、柴田晃希、奈良篤史、野口智子、真野浩志、芳賀信彦：器械運動に適した運動用義手により身体活動の経験拡大につながった左手横軸性欠損の一例.第 26 回日本障がい者スポーツ学会、2017.1.21-22、別府

#### H . 知的財産権の出願・登録状況

( 予定を含む )

該当なし



厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)  
分担研究報告書

四肢形成不全の疾患概念と重症度分類法の確立に関する研究  
整形外科・リハビリテーション領域からみた全国疫学調査の手法に関する検討

研究分担者 藤原 清香 東京大学医学部附属病院リハビリテーション部助教  
研究分担者 高村 和幸 福岡市立こども病院整形・脊椎外科科長  
研究分担者 鬼頭 浩史 名古屋大学医学部附属病院整形外科准教授  
研究分担者 高山真一郎 国立成育医療研究センター病院臓器・運動器病態外科部長  
研究協力者 真野 浩志 東京大学大学院医学系研究科リハビリテーション医学  
研究協力者 橋本 修二 藤田保健衛生大学医学部衛生学講座教授  
研究協力者 牧野 伸子 自治医科大学地域医療学センター准教授

研究要旨 四肢形成不全の疾患概念と重症度分類法の確立に向かうために全国疫学調査を実施した。四肢形成不全の診療に携わる研究者が議論を行い、対象となる疾患の基準設定を行い、疫学の専門家の協力を得て調査方法を検討し、全国疫学調査マニュアルに従い一次調査と二次調査を実施した。一次調査(回収率77.4%)で対象患者有りと回答のあった162施設・診療科を対象に、二次調査(回収率58.6%)を実施した。その結果、412人の患者の詳細な臨床データを得た。

A. 研究目的

日本国内における先天性四肢形成不全の発生率は1万人から20万人に一人と言われる。クリアリングハウス国際モニタリングセンター日本支部の2010年のデータで1万生存出生中4.09人(指趾のみを除く)とされているが、部位別の数値は不明である。四肢形成不全は希少疾患であるため、出生時から成長に伴い継続的な対応が必要であるにも関わらず、十分な医療体制が確立されていない。今回は本邦における四肢形成不全症の疾患概念と重症度分類の確立に向かうため、全国の本疾患患者数を推定することを目的とした。

B. 研究方法

四肢形成不全の患者数と臨床疫学像把握

のため、疫学研究班の協力を得た。疫学研究班より全国病院リストの提供を受け、これを使用した一次調査および二次調査を実施した。

一次調査は「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル第二版」に従った。調査対象期間を2014年1月1日より2015年12月31日とし、この2年間における四肢形成不全の新規発生率を見ることを目的に、年次別の新規患者数をアンケートを通し調査した。これは個人単位ではなく、集計値のみの収集であり、倫理上の特別な手続きを要さない調査である。調査対象とする疾患は四肢形成不全の中で機能障害の程度が比較的強く、診療方針に関する一定の見解が得られていない症状を有するものとした。

この一次調査結果に基づき、調査対象患者有り、との報告があった施設を対象として、二次調査を行った。個々の患者の医療機関受診状況、臨床所見、合併症、治療内容についての詳細を調査した。

(倫理面での配慮)

二次調査については「四肢形成不全の疾患概念と重症度分類法の確立に関する研究における全国疫学調査(二次調査)」として、東京大学大学院医学系研究科・医学部の疫学・観察等研究倫理委員会の審査を受け承認されている(審査番号 11269)

### C. 研究結果

一次調査の調査対象は、のべ 2283 施設・診療科(小児科 812 施設、整形外科 999 施設、形成外科 472 施設、1 施設に複数の診療科を含む場合あり)であった。昨年度の報告から、1 施設の 3 診療科を特定階層病院として 1 施設・診療科とみなし、四肢形成不全児の患者が集中すると考えられる特別な病院(特別階層病院)の整形外科を 3 施設追加したため、調査対象施設・診療科が 1 増となっている。

一次調査に対して返送があったのは 1766 施設・診療科(小児科 642 施設、整形外科 781 施設、形成外科 343 施設)であり、一次調査の回収率は 77.4%であった。このうち 162 施設・診療科(小児科 44 施設、整形外科 77 施設、形成外科 41 施設)より調査対象期間内に調査対象患者が有りとの報告があった。

この 162 施設・診療科を対象とし二次調査を実施した。二次調査に対して 95 施設(小児科 27 施設、整形外科 54 施設、形成

外科 14 施設)から回答があり、二次調査の回収率は 58.6%であった。二次調査結果の対象患者の重複症例についての検討を行い、重複症例の除外を行ったところ、二次調査による対象患者数は 412 人であった。この結果の詳細を以下に示す。

1. 全体人数	412 人
2. 障害肢数	630 肢・634 障害 (同一肢に 2ヶ所の障害が 4 肢あり、 いずれも PFFD + 腓骨形成不全)
3. 上下肢別	上肢 442 肢 下肢 188 肢
4. 分類別障害数(実数(%))	
Longitudinal	209 (33.0 %)
Transverse	262 (41.3 %)
Intercalary	12 (1.9 %)
Central	107 (16.9 %)
その他	44 (6.9 %)
	計 634 障害

Longitudinal : 縦軸形成不全  
(橈骨, 尺骨, 脛骨, 腓骨)  
Transverse : 横軸形成不全  
(絞扼輪症侯群によるものを含む)  
Intercalary : phocomelia, PFFD  
Central : 裂手・裂足  
その他 : 上記以外の欠指趾を伴う指趾列誘導障害

### D. 考察

平成 28 年度に一次調査と二次調査を実施した。一次調査では、2 年間における四肢形成不全の年次別の新規患者数の調査を実施した。二次調査では、一次調査で対象患者有りとの回答があった施設を対象に、対象となる新規患者についての詳細な調査を

実施した。

今後、複数施設における重複症例の除外について更に分析・検討を行い、最終的な患者数を踏まえて、四肢形成不全の本邦における発生率を推計する予定である。

#### E．結論

難病の患者数と臨床疫学増把握のための全国疫学調査マニュアル第二版に則って、のべ 2283 施設・診療科を対象に一次調査（回収率 77.4%）を行い、対象患者有りと回答のあった 162 施設・診療科を対象に、二次調査（回収率 58.6%）を実施した。その結果、412 人の患者の詳細な臨床データを得た。今後分析を進め、本邦における四肢形成不全患者数の推計を行う予定である。

#### F．健康危険情報 該当なし

#### G．研究発表

##### 1.論文発表

該当なし

##### 2.学会発表

なし

（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

#### H．知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む）

該当なし

研究成果の刊行に関する一覧表  
【H28.4.1～H29.3.31】

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
芳賀信彦	先天異常症候群	中村利孝、 松野丈夫	標準整形外科学、第13版	医学書院	東京	2017	307-316
鬼頭浩史	FGFR3グループ概説 軟骨無形成症 軟骨低形成症 濃化異骨症 彎曲骨異形成症概説	土屋弘行 紺野愼一 田中康仁 田中 栄 松田秀一	今日の整形外科学治療指針第7版	医学書院	東京	2016	231-232 232-233 233-234 252-253 249-250
鬼頭浩史	画像診断のピットフォール	日本小児整形外科学会	小児整形外科学テキスト第2版	メジカルビュー社	東京	2016	58-63

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Luk H-M, Lo F-M I, Sano S, Matsubara K, Nakamura A, Ogata T, Kagami M	Silver-Russell syndrome in a patient with somatic mosaicism for upd(11)mat identified by buccal cell analysis.	Am J Med Genet A	170 (7)	1938-1941	2016
Sano S, Nagasaki K, Kikuchi T, Nakabayashi K, Hata K, Fukami M, Kagami M, Ogata T	Beckwith-Wiedemann syndrome and pseudohypoparathyroidism type 1b in a patient with multilocus methylation defects: a female-dominant phenomenon?	J Hum Genet	61 (8)	765-769	2016
Nakamura A, Hamauchi E, Horikawa R, Nishimura Y, Matsubara K, Sano S, Nagasaki K, Matsubara Y, Umezawa A, Tajima T, Ogata T, Kagami M, Okamura K, Fukami M	Complex genomic rearrangement within the GNAS region associated with familial pseudohypoparathyroidism type 1b.	J Clin Endocrinol Metab	101 (7)	2623-2627	2016
Ohishi A, Nishimura G, Kato F, Ono H, Maruwaka K, Ago M, Suzumura H, Hirose E, Uchida Y, Fukami M, Ogata T	Mutation analysis of FGFR1-3 in 11 Japanese patients with syndromic craniosynostosis.	Am J Med Genet A	173(1)	157-162	2017

Ohtaka K, Fujisawa Y, Takada F, Hasegawa Y, Miyoshi T, Hasegawa T, Miyoshi H, Kamada H, Kurokawa-Seo M, Fukami M, Ogata T	FGFR1 analyses in four patients with hypogonadotropic hypogonadism with split-hand/foot malformation: implications for the promoter region.	Hum Mutat	[Epub ahead of print]	doi: 10.1002/humu.23178	2017
Matsushita M, Kitoh H, Mishima K, Kadono I, Sugiura H, Hasegawa S, Nishida Y, Ishiguro N	Low bone mineral density in achondroplasia and hypochondroplasia.	Pediatr Int	58	705-708	2016
Mishima K, Kitoh H, Iwata K, Matsushita M, Nishida Y, Hattori T, Ishiguro N	Clinical results and complications of lower limb lengthening for fibular hemimelia. A report of eight cases	Medicine	95	e3787	2016
Melovitz-Vasan C, Kitoh H, Vasana N	A rare case of femoral hypoplasia (proximal focal femoral deficiency) with overlapping phenotype of müllerian duct syndrome (Mayer-Rokitansky-Hausler syndrome)	Int J Anat Res	4	3312-3316	2016
Takagi T, Nojiri A, Seki A, Takayama S, Watanabe M	Upper limb dimelia	J Hand Surg Am	[Epub ahead of print]	doi: 10.1016/j.jhsa.2017.02.005	2017
藤原清香	カナダにおける小児義手の取り組み	作業療法ジャーナル	50(7)	660-663	2016
藤原清香、芳賀信彦	四肢形成不全	はげみ	第367号	36-41	2016
野口智子、藤原清香、柴田晃希、奈良篤史、真野浩志、芳賀信彦	小児筋電義手の円滑な導入のため段階的課題設定について	作業療法ジャーナル	51(3)	257-260	2017