

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患政策研究事業

先天性骨系統疾患の医療水準と患者 QOL
の向上を目的とした研究

令和4年度 総括研究報告書

研究代表者 窪田 拓生

令和5年（2023）年 5月

目 次

I. 総括研究報告		
先天性骨系統疾患の医療水準と患者QOLの向上を目的とした研究	-----	1
窪田拓生		
II. 分担研究報告		
軟骨無形成症患者の最終身長における後方視的解析と骨形成不全症患者の疾患レジストリによる病態の把握とQOLに関する研究	-----	9
窪田拓生 大幡泰久		
(資料) 骨代謝マーカーハンドブック、小児内分泌疾患の治療、小児内分泌学改訂第3版、骨系統疾患マニュアル改訂第3版、各論文		
2. 2型コラーゲン異常症の遺伝子変異と症状に関する研究	-----	12
澤井 英明		
(資料) 骨系統疾患マニュアル改訂第3版、RPV4異常症概要と診断基準		
3. 成人骨系統疾患患者の生活自立と日本の福祉制度に関する調査研究	-----	15
芳賀信彦		
(資料) 骨系統疾患マニュアル改訂第3版、標準整形外科学第15版、整形外科学テキスト改訂第5版、各論文		
4. 骨系統疾患マニュアル改訂第3版編集に関する研究	-----	18
鬼頭浩史		
(資料) 骨系統疾患マニュアル、日整会誌、各論文		
5. 新しい国際分類による骨系統疾患の胎児診断の方法と支援について	-----	21
室月 淳		
6. X線・CT等の放射線医学検査に関連した骨系統疾患の診断・診療支援と啓蒙活動の成果	---	23
宮寄治		
(資料) 骨系統疾患マニュアル(改訂第3版)		
7. 低ホスファターゼ症の医療水準と患者QOLの向上を目的とした研究	-----	24
道上敏美		
(資料) 小児科診療指針エッセンス、骨系統疾患マニュアル改訂第3版、各論文		
8. 骨系統疾患の遺伝子診断に関する研究	-----	30
山田 崇弘		
9. 骨形成不全症の診療ガイドラインの策定	-----	33
難波 範行		
(資料) 小児内科、日本臨牀		
10. カムラティ・エンゲルマン症候群の疾病状況調査	-----	36
蒔田 芳男		
11. 希少骨系統疾患に関する臨床像とX線学的特徴の調査研究	-----	37
岡田 慶太		
(資料) 骨系統疾患マニュアル改訂第3版、Orthopaedics		
12. 軟骨無形成症における難病プラットフォームのレジストリ構築	-----	39
松下 雅樹		
(資料) 骨系統疾患マニュアル		
13. 成人期の骨形成不全症患者における心血管合併症に関する研究	-----	41
兒玉 祥彦		
(資料) 各論文		

1 4. TRPV4異常症（変容性骨異形成症等）の調査研究 上妻 友隆	-----	42
--	-------	----

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	45
---------------------	-------	----

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
総括研究報告書

先天性骨系統疾患の医療水準と患者QOLの向上を目的とした研究
研究代表者 窪田拓生 准教授

研究要旨：指定難病と小児慢性特定疾病の骨系統疾患、タナトフォリック骨異形成症、軟骨無形成症、低ホスファターゼ症、骨形成不全症、大理石骨病を基本的な対象とする。小児慢性特定疾病のみ認定の2型コラーゲン異常症関連疾患、TRPV異常症（変容性骨異形成症等）、カムラティ・エンゲルマン症候群、未認定で候補の骨パジェット病、新概念の遺伝性骨系統疾患も対象とした。学会と連携しながら、指定難病の診断基準策定、診療ガイドライン改訂、患者・成人患者調査、疾患レジストリの構築、疾患マニュアルの改訂、改訂国際分類の和訳を行い、骨系統疾患各疾患の医療水準と患者QOLの向上のために研究を推進する。軟骨無形成症において成長ホルモン治療の効果を検討し、日本整形外科学会と連携しながら移行期支援ガイドを作成している。2型コラーゲン異常症関連疾患の表現型と遺伝子解析を行った。低ホスファターゼ症の診療ガイドラインとモニタリングガイドの普及に努め、ALPL遺伝子バリエーション機能解析を行った。低ホスファターゼ症診療における現在の課題を抽出し、検討した。骨形成不全症の診療ガイドライン改訂は日本小児内分泌学会骨代謝委員会と連携してCQ（案）および推奨文（案）を策定し、さらに修正した。TRPV4異常症の診断基準と重症度分類について日本整形外科学会で承認を受け、指定難病検討委員会で検討された。疾患レジストリでは、軟骨無形成症、低ホスファターゼ症、骨形成不全症において症例登録を行った。患者調査、成人期調査では、骨形成不全症成人において頸動脈瘤、心合併症が同定された。カムラティ・エンゲルマン症候群、TRPV4異常症の全国の患者数が明らかとなった。TRPV4異常症の重症率も明らかにした。障害者総合支援法の対象疾病となっている骨系統疾患の障害、多中心性手根骨足根骨溶解症と偽性軟骨無形成症の合併症について検討した。骨系統疾患マニュアル改訂第3版を発刊した。低ホスファターゼ症胎児期と出生後の検査所見やX線所見を収集した。

A. 研究目的

指定難病と小児慢性特定疾病（小慢）の骨系統疾患、①タナトフォリック骨異形成症（指275）、②軟骨無形成症（指276・小）、③低ホスファターゼ症（指172、小）、④骨形成不全症（指274、小）、⑤大理石骨病（指326・小）を基本的な対象とする。小慢のみ認定の、⑥2型コラーゲン異常症関連疾患、⑦TRPV異常症（変容性骨異形成症等）、⑧カムラティ・エンゲルマン症候群、未認定で候補の⑨骨パジェット病、新概念⑩遺伝性骨系統疾患も対象とする。学会と連携しながら、指定難病の診断基準策定、診療ガイドライン改訂、患者・成人患者調査、疾患レジストリの構築、疾患マニュアルの改訂、改訂国際分類の和訳を行い、骨系統疾患各疾患の医療水準と患者QOLの向上のために研究を推進する。

B. 研究方法

1) 診断基準・重症度・診療ガイドライン：②軟骨無形成症、③低ホスファターゼ症、④骨形成不全症、⑥2型コラーゲン異常症関連疾患について、表現型、遺伝子型、その関連性を検討し、診療ガイドライン改訂のための課題の抽出を行う。一部の疾患において学会承認を求める。
2) 疾患レジストリ：②軟骨無形成症と⑥2型コラーゲン異常症関連疾患はすでに難病班で構築しているが、このデータ利用範囲拡大や公開を進める。③低ホスファターゼ症、④骨形成不全症については大阪大学にて研究分担者が疾患レジストリを構築しており登録を進める。
3) 患者調査、成人期調査：④骨形成不全症の成人期の循環器系合併症の調査、⑦TRPV4異常症、⑧カムラティ・エンゲルマン症候群の実態調査を行う。多中心

性手根骨足根骨溶解症と偽性軟骨無形成症についてDLに関わる因子を抽出する。障害者総合支援法の対象疾病と骨系統疾患の関係性を調査する。

4) 骨系統疾患マニュアル改訂第3版の発刊。

5) 胎児期所見：③低ホスファターゼ症の胎児期と出生後の検査所見やX線所見の収集し関連を検討する。

（倫理面への配慮）

人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針を遵守した。大阪大学、兵庫医科大学、国立障害者リハビリテーションセンター、大阪母子医療センター、東京大学、名古屋大学、治験ネットワーク福岡倫理審査委員会にて承認された研究である。必要に応じて研究対象者から同意を得た。同意を必要としない場合はオプトアウトの機会を設けた。個人が特定できないように十分に配慮した。

C. 研究結果

1) 診断基準・重症度・診療ガイドライン：

②軟骨無形成症において成長ホルモン（GH）治療を受けた11名（女性9名）の成人身長は男性平均141.5cm、女性平均141.2cmであった。脚延長分を除くと、男性平均135.4cm、女性平均127.8cmであった。GH開始時身長SDSが-4.77であったのに対して脚延長量を引くと成人身長は-5.41であった。一方で身長SDSを軟骨無形成症成長曲線より換算するとGH開始時身長SDSが-0.04であるのに対して、成人身長は+0.80であった。また、移行期支援ガイドを作成中である。

⑥2型コラーゲン異常症関連疾患の表現型と遺伝子解析を実施し、82例の患者検体から遺伝子解析を実施した。45例に病的バリエーションを認めた。先天性脊椎骨端異形成症（SEDC）25例のうち21例に病的バリエーションを認めた。

ントを認めた。イントロンにバリエーションを認めた3例は表現型がすべてKniest骨異形成症であった。病型として、最も多かったのはSEDCで25例(32.1%)、次いでStickler症候群1型が13例(16.7%)であった。

③低ホスファターゼ症の「低ホスファターゼ症診療ガイドライン」と「低ホスファターゼ症モニタリングガイドライン日本版」の普及に努めた。ALPL遺伝子の解析と同定されたバリエーションの機能解析を行った。低ホスファターゼ症診療ガイドラインの改訂に向けて低ホスファターゼ症診療における現在の課題を抽出し、検討した。

④骨形成不全症の診療ガイドライン改訂は日本小児内分泌学会骨代謝委員会と連携して16項目のCQ(案)および推奨文(案)を策定した。解説文(案)とともに日本小児内分泌学会理事会で回覧し、得られたコメントに基づいて修正した。

⑦TRPV4異常症の診断基準と重症度分類について日本整形外科学会で承認を受け、指定難病検討委員会で検討された。

放射線科の立場からX線・CT等の放射線医学検査に関連した骨系統疾患の診断・診療支援と啓蒙活動等を行った。

2) 疾患レジストリ:

②軟骨無形成症の難病プラットフォームのレジストリは、2施設で登録を開始し、現在32例登録済である。また、共同研究施設を計8施設まで拡大した。

③低ホスファターゼ症74名が登録された。詳細調査についてREDCapへのデータ集積を行った。

④骨形成不全症患者89名(男性48名、女性41名)の登録がなされた。84名に病的バリエーションが同定されていた。身体障害者手帳取得は1級3名、2級6名、4級1名、5級1名、療育手帳取得は1名であった。ADLは車椅子移動11名、杖による歩行1名、寝たきり・歩行未確立4名であった。

3) 患者調査、成人期調査:

④骨形成不全症の成人23名の検討において頭部MRI/MRAで頸動脈瘤3名、頭蓋底陥入症3名、心エコーで中等度以上の弁逆流1名、大動脈径の拡大2名が同定された。

⑧カムラティ・エンゲルマン症候群の現在一次調査の集計が終了した。送付総数:2457通(整形外科関連施設:2018通、小児科関連施設:439通)。返信総数:907通(整形外科関連施設:609通、小児科関連施設:249通)。12施設が該当患者を有し、計15症例の存在が確認された。

⑦TRPV4異常症の全国調査研究(アンケート調査)において、12名の患者(うち成人6名)を把握できた。患者12名中重症は7名(58.3%)であった。

多中心性手根骨足根骨溶解症では腎機能不全を合併する症例では大関節にも骨溶解が見られることが分かった。骨融解が進行する症例では側弯症を合併していた。偽性軟骨無形成症(小慢)では成長と共に進行性に下肢変形が生じ、歩行障害をもたらすことが分かった。全例で関節軟骨の変性がみられ、重度の変形性関節症も多かった。

障害者総合支援法の対象疾病と、国際分類に基づく骨系統疾患の間の関係性を調査した。現時点で障害者総合支援法の対象となっている366疾病のうち28疾病が骨系統疾患国際分類に記載されており、それは骨系統疾患国際分類に記載されている全461疾患のうち108疾患に相当していた。疾病の予後に関する記載は様々であった。障害の内容については、運動器

障害だけでなく、眼症状や聴覚障害、精神発達障害を示す疾病が一定数あった。疫学に関しては記載法が疾病により一定していないが、国内患者数の幅は広く、全体の患者数は40,000~50,000人程度と考えた。

4)骨系統疾患(本研究班の対象疾患を含む)に関する本邦におけるバイブル的な教科書である「骨系統疾患マニュアル」を15年ぶりに全面的に改定し、改訂第3版を刊行した。臨床所見、画像所見、遺伝子診断、国際分類の概説からなる総論と、83疾患の解説からなる各論、診断に役立つ文献・サイトの紹介から構成され、エキスパートの最新の知見と希少な画像を多数掲載した。

5)胎児期所見:③低ホスファターゼ症胎児期と出生後の検査所見やX線所見を収集した。

D. 考察

1) 診断基準・重症度・診療ガイドライン:

②ACHに対するGH治療ではACH標準起算SDSは脚延長量を引いても改善が認められる一方で、一般小児起算ではGH終了時点、最終身長時点ともにSDSの低下があることから、本症における思春期時のスパークがかからないという特徴と、その時点ではGH治療の効果も有効ではないということが示唆される結果であった。

⑥2型コラーゲン異常症関連疾患の日本整形外科学会骨系統疾患全国登録と発生頻度からの推計では患者数は約1500人で成人患者が約1000人とされている。本研究では患者の年齢の中央値は0歳、平均年齢は12.0歳で10歳未満が全体の60%以上を占めた。本研究では重症型の病型と比較して、中等症以下の病型では患者の年齢が高い傾向がみられることから、本研究の対象患者は、周産期や新生児期から異常が明らかなケースが相対的に多く、集積されている可能性が示唆された。本研究においてStickler症候群1型の割合が相対的に低い理由としては、重症型ではないStickler症候群1型は他の病型と比較して診断される確率が低い可能性が考えられる。

③低ホスファターゼ症の医療情報サイトや学会でのセミナー、ウェビナーなどを介して、「低ホスファターゼ症診療ガイドライン」および「低ホスファターゼ症モニタリングガイドライン日本版」の普及活動を継続した。これらの実臨床における活用が進むことで、HPPの医療水準の向上、さらには患者QOLの改善につながると考えられた。ALPL新規バリエーションの残存活性を評価することは、低ホスファターゼ症の分子診断に有用な情報となり、国際ALPL病的バリエーションデータベースの充実に寄与する。非特異的な症状を呈する症例や保因者の扱い、酵素補充療法中止基準などの課題については、診療ガイドライン改訂の際に新たなCQを設定して推奨を示す必要がある。

④骨形成不全症の診療ガイドライン改訂は、日本小児内分泌学会と連携しつつ、早期公開を目指す。診療ガイドラインが公開されることによって、診断・治療・合併症管理・QOLの向上が期待される。また、遺伝子診断や、近い将来導入が予想される生物学的製剤・分子標的薬による治療を検討する際のベースラインとなり得る。

骨系統疾患のX線・CT等の放射線医学検査所見を学ぶ研究会は充実した講習会となり、骨系統疾患の診断向上に資すると考えられた。

2) 疾患レジストリ:

②軟骨無形成症は難病であり症例数が少ないため、

大規模な研究は少なく、軟骨無形成症のレジストリを構築し、臨床情報を集積することで、自然歴や予後因子を解明する必要がある。疾患レジストリは、製薬会社との連携のもとに、その情報を治療薬の開発や効果判定にも貢献できる。成人患者の身体機能の調査と生活自立を目指した取り組みの調査も必要と考える

③低ホスファターゼ症74名が登録された。詳細調査についてREDCapへのデータ集積を行った。

④骨形成不全症の遺伝学的解析ではこれまでの報告のように本邦のOI患者では大多数がCOL1A1/A2遺伝子に病的バリエーションが存在していた。身体障害者手帳取得者は少なくなく、継続的な支援が必要と考えられた。

3) 患者調査、成人期調査：

④骨形成不全症患者の今回の調査研究から得られた動脈瘤の割合は、一般日本人における30代から70代の脳動脈瘤に比べて高いと思われる。弁膜症や大動脈拡大の有病率は高くなかった。引き続き患者のリクルートと検査実施を継続し、詳細な検討を進めたい。

⑧カムラティ・エンゲルマン症候群の今回の調査(国内医療機関(計2457施設)に送付し907施設から回答)は、2014年(平成26年)に行った同規模のアンケート調査(国内医療機関(計2531施設)に送付し1470施設から回答)の症例数16例とほぼ同じ値である。成人期で医療を必要としている者の数や重症度については、二次調査での集計を待つ必要がある。

⑦TRPV4異常症は長期の療養が必要な重症な骨系統疾患と考えられた。日本整形外科学会の登録では、変容性骨異形成症：31名、短体幹症：3名、Maroteaux：3名、Kozlowski：3名と稀少疾患であることは示されていると考える。

多中心性手根骨足根骨溶解症は腎障害を伴う症例ほど大関節の骨溶解が重度であり、重症度との関連性が示唆された。偽性軟骨無形成症では骨格の大きさや形態により適正なインプラント選択ができないことおよび多関節罹患により適切な下肢アライメントが得られず、手術が困難だった。

国際分類に含まれる骨系統疾患でも、障害者総合支援法の対象にならないものが全体の約77%あるということが示された。生命予後が必ずしも良くない疾患も近年は成人する患者が報告されており、生活自立を目指した支援について検討する必要はあるであろう。重複障害においては生活の自立に向けて高度なサポートを要することが多く、障害者総合支援法の制度が役立つ可能性が高い。

4) 骨系統疾患マニュアル改訂第3版は骨系統疾患の診断の手引きとしての役割を有する。実臨床に役立つ情報、かつ現時点での最新の情報を網羅しており、専門医のみならず非専門医に対しても骨系統疾患に対する理解を深め、臨床に役立つ内容の教科書だと思われる。

5) 胎児期所見：③低ホスファターゼ症胎児期と出生後の検査所見やX線所見を収集後、解析を行っていく。

E. 結論

指定難病と小児慢性特定疾病(小慢)の骨系統疾患各疾患において、学会と連携しながら、診断基準策定、診療ガイドライン改訂、患者・成人患者調査、疾患レジストリの構築、疾患マニュアルの改訂を行い、骨系統疾患各疾患の医療水準と患者QOL向上のため

めに研究を推進する必要がある。

F. 健康危険情報 該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamada C, Kubota T, Ishimi T, Takeyari S, Yamamoto K, Nakayama H, Ohata Y, Fujiwara M, Kitaoka T, Ozono K. A novel COL1A1 deletion/insertion pathogenic variant in a patient with osteogenesis imperfecta. *Clin Pediatr Endocrinol*, 31(3), 205-208, 2022.
- 2) Nakano Y, Kubota T, Ohata Y, Takeyari S, Kitaoka T, Miyoshi Y, Ozono K. Assessment of body fat mass, anthropometric measurement and cardiometabolic risk in children and adolescents with achondroplasia and hypochondroplasia. *Endocr J*, 2022.
- 3) Ohata Y., Kakimoto H., Seki Y., Ishihara Y., Nakano Y., Yamamoto K., Takeyari S., Fujiwara M., Kitaoka T., Takakuwa S., Kubota T., Ozono K., Pathogenic variants of the GNAS gene introduce an abnormal amino acid sequence in the $\beta 6$ strand/ $\alpha 5$ helix of $Gs\alpha$, causing pseudohypoparathyroidism type 1A and pseudopseudohypoparathyroidism in two unrelated Japanese families (2022) *Bone reports* 17, pp. 101637
- 4) Tokuda N, Tanaka H, Sawai H, Shibahara H, Takeshima Y, Shima M. Analyzing the relationship between feelings about pregnancy and mother-infant bonding with the onset of maternal psychological distress after childbirth: The Japan Environment and Children's Study. *J Affect Disord*. 2023 May 15;329:531-538.
- 5) Katada C, Ohashi K, Okada K, Sawai H. Factors related to indecisive attitudes toward non-invasive prenatal testing among women of reproductive age in Japan. *J Obstet Gynaecol Res*. 2023 Mar;49(3):794-802.
- 6) Ushioda M, Sawai H, Numabe H, Nishimura G, Shibahara H. Development of individuals with thanatophoric dysplasia surviving beyond infancy. *Pediatr Int*. 2022 Jan;64(1):e15007.
- 7) 澤井英明、タナトフォリック骨異形成症、2型コラーゲン異常症、日本整形外科学会小児整形委員会骨系統疾患マニュアル改訂ワーキンググループ編 骨系統疾患マニュアル改訂第3版、南江堂、東京、2022年、頁26-29、頁34-37
- 8) Mano H, Fujiwara S, Yabuki S, Takikawa K, Tanaka H, Haga N: Visual attention to their own paralytic limbs in children with spina bifida. *Pediatr Int* 64(1); e15037, 2022
- 9) Ajimi A, Matsushita M, Mishima K, Haga N, Fujiwara S, Ozono K, Kubota T, Kitaoka T, Imagama S, Kitoh H: Inconvenience and adaptation in Japanese adult achondroplasia and hypochondroplasia: A cross-sectional study. *Clin Pediatr Endocrinol* 31(1); 18-24, 2022

- 10) Fujiwara Y, Mori Y, Saijo H, Abe T, Susami T, Haga N, Hoshi K: Long-term dental outcomes in patients with fibrodysplasia ossificans progressiva: a report of three cases of tooth extraction. *Quintessence Int* 53(8): 712-720, 2022
- 11) Nishizaka C, Fujiwara S, Mano H, Haga N: Difference between affected and unaffected sides of forearm bone length in children with congenital terminal transverse deficiencies at the level of carpal bone. *J Pediatr Orthop B*, 2022 Dec 21, Online ahead of print
- 12) Kitoh H, Matsushita M, Mishima K, Kamiya Y, Sawamura K. Disease-specific complications and multidisciplinary interventions in achondroplasia. *J Bone Miner Metab* 40(2):189-195, 2022
- 13) Ajimi A, Matsushita M, Mishima K, Haga N, Fujiwara S, Ozono K, Kubota T, Kitaoka T, Imagama S, Kitoh H. Inconvenience and adaptation in Japanese adult achondroplasia and hypochondroplasia: A cross-sectional study. *Clin Pediatr Endocrinol* 31(1):18-24, 2022
- 14) Takemoto G, Matsushita M, Okamoto T, Ito T, Matsuura Y, Takashima C, Chen-Yoshikawa T F, Ebi H, Imagama S, Kitoh H, Ohno K, Hosono Y. Meclozine attenuates the MAPK pathway in mammalian chondrocytes and ameliorates FGF2-induced bone hyperossification in larval zebrafish. *Front Cell Dev Biol* 9:694018, 2022
- 15) Kitoh H, Kaneko H, Kitamura A, Sawamura K. Femoral lengthening with enzyme replacement therapy in an adolescent patient with prenatal benign hypophosphatasia: A case report. *J Orthop Sci (Online ahead of print)*
- 16) Sawamura K, Mishima K, Matsushita M, Kamiya Y, Kitoh H. A cross-sectional nationwide survey of osteosclerotic skeletal dysplasia in Japan. *J Orthop Sci* 27(5):1139-1142, 2022
- 17) Mishima K, Kamiya Y, Matsushita M, Imagama S, Kitoh H. Bypass of epiphyseal fragmentation following early Salter innominate osteotomy and its clinical relevance in Legg-Calvé-Perthes disease. *J Pediatr Orthop* 42:239-245, 2022
- 18) Mishima K, Kamiya Y, Matsushita M, Imagama S, Kitoh H. Predictive ability of inflammatory markers and laboratory parameters in Legg-Calvé-Perthes disease: A single-center retrospective comparative study. *Medicine* 101(11):e29061, 2022
- 19) Kitoh H, Sawamura K, Kaneko H, Kitamura A, Matsuyama S. Scurvy as a differential diagnosis of diffuse musculoskeletal pain in children: two case reports. *JOS Case Rep* 1:11-14, 2022
- 20) Sawamura K, Kitoh H, Kaneko H, Kitamura A, Hattori T. Appropriate surgical timing of Salter innominate osteotomy for residual acetabular dysplasia in children. *J Pediatr Orthop* 42:e971-e975, 2022
- 21) Sawamura K, Kitoh H, Kaneko H, Kitamura A, Hattori T. Prognostic factors for mobility in children with osteogenesis imperfecta. *Medicine* 101(36):e30521, 2022
- 22) Kato D, Matsushita M, Takegami Y, Mishima K, Kamiya N, Imagama S, Kitoh H. Gain-of-function of FGFR3 accelerates bone repair following ischemic osteonecrosis in juvenile mice. *Calcif Tissue Int* 111(6):622-633, 2022
- 23) Kitoh H, Izawa M, Kaneko H, Kitamura A, Matsuyama S, Kato K, Ogi T. Two children with hypophosphatasia with a heterozygous c.1559delT variant in the *ALPL* gene, the most common variant in Japanese populations. *Bone Rep* 17:101626, 2022
- 24) Kamiya Y, Matsushita M, Mishima K, Ohkawara B, Michigami T, Imagama S, Ohno K, Kitoh H. Meclozine ameliorates bone mineralization and growth plate structure in a mouse model of X-linked hypophosphatemia. *Exp Ther Med* 25(1):39, 2022
- 25) Mishima K, Okabe YT, Mizuno M, Ohno K, Kitoh H, Imagama S. Efficacy of soluble lansoprazole-impregnated beta-tricalcium phosphate for bone regeneration. *Sci Rep* 12:20550, 2022
- 26) Kitoh H, Kamiya Y, Mishima K, Matsushita M, Kaneko H, Kitamura A, Sawamura K, Matsuyama S. Guided growth for coronal lower limb deformities in skeletal dysplasia. *J Pediatr Orthop B* 32(2):157-164, 2023
- 27) Sawamura K, Hamajima T, Izawa M, Kaneko H, Kitamura A, Kitoh H. Changes of the lower limb deformity in children with FGF23-related hypophosphatemic rickets treated with Burosumab: A single center prospective study. *J Pediatr Orthop B (Online ahead of print)*
- 28) Matsushita M, Kitoh H, Mishima K, Kamiya Y, Kato D, Takemoto G, Sawamura K, Ueno S, Nakai Y, Nishida K, Imagama S. Phase 1b study of repurposing meclizine hydrochloride in children with achondroplasia. *PLoS One* (accepted)
- 29) Kawashima I, Matsushita M, Mishima K, Kamiya Y, Osawa Y, Ohkawara B, Ohno K, Kitoh H, Imagama S. Activated FGFR3 suppresses bone regeneration and bone mineralization in an ovariectomized mouse model. *BMC Musculoskelet Disord* 24(1):200, 2023
- 30) Kumagai K, Murotsuki J, Dohi S, Nishikawa N, Kimura N, Nomiyama M, Osaga S, Hashimoto H, Nakai A, Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y: Does a cervical pessary reduce the rate of preterm birth in women with a short cervix? *J Perinat Med* 2022;50:1107-1114.
- 31) 室月淳:胎児骨系統疾患事始め. 日本医事新報社 2022;5148:3
- 32) 室月淳:軟骨無形成症1B型/骨発生不全症2型. 骨系統疾患マニュアル改訂第3版. P48-49, 2022,

- 東京
- 33) 室月淳: 短肋骨多指症候群. 骨系統疾患マニュアル改訂第3版. P68-9, 2022, 東京
 - 34) Michigami T, Tachikawa K, Yamazaki M, Nakanishi T, Kawai M, Ozono K. Growth-related skeletal changes and alterations in phosphate metabolism. *Bone*, 161:116430, 2022
 - 35) Michigami T. Advances in understanding of phosphate homeostasis and related disorders. *Endocr J*, 69(8):881-896, 2022
 - 36) Michigami T. Roles of osteocytes in phosphate metabolism. *Front Endocrinol*, 13:967774, 2022
 - 37) Yamazaki M, Michigami T. Osteocytes and the pathogenesis of hypophosphatemic rickets. *Front Endocrinol*, 13:1005189, 2022
 - 38) 道上敏美. 骨系統疾患. 小児科診療指針エッセンス. 大藪恵一監修. 中外医学社, 東京, 2022, pp. 189-195
 - 39) 道上敏美. 低ホスファターゼ症. 骨系統疾患マニュアル改訂第3版. 日本整形外科学会/小児整形外科委員会/骨系統疾患マニュアル改訂ワーキンググループ. 南江堂, 東京, 2022, pp. 140-143
 - 40) Kawasaki H, Yamada T*, Takahashi Y, Wada T, Nakayama T, Kosugi S. Mortality and morbidity of infants with trisomy 21, weighing 1,500 grams or less, in Japan. *J Hum Genet*. 2022 Jul 5. doi: 10.1038/s10038-022-01061-w. Epub ahead of print. PMID: 35787654.
 - 41) Yamamoto Y, Fukuyama K, Kanai M, Kondo T, Yoshioka M, Kou T, Quy PN, Kimura-Tsuchiya R, Yamada T, Matsumoto S, Kosugi S, Muto M. Prevalence of pathogenic germline variants in the circulating tumor DNA testing. *Int J Clin Oncol*. 2022 Oct;27(10):1554-1561. doi: 10.1007/s10147-022-02220-x. Epub 2022 Jul 23. PMID: 35870019; PMCID: PMC9510107.
 - 42) Hiromoto K, Yamada T*, Tsuchiya M, Kawame H, Nanba E, Goto Y, Kosugi S. Challenges of secondary finding disclosure in genomic medicine in rare diseases: A nationwide survey of Japanese facilities outsourcing comprehensive genetic testing. *J Hum Genet*. *J Hum Genet*. 2023 Jan;68(1):1-9. doi: 10.1038/s10038-022-01084-3. Epub ahead of print. PMID: 36192516.
 - 43) Yamada T*, Funaki T, Iwakuma M, Osawa H, Hiromoto K, Kosugi S. Fundamental knowledge taught in compulsory education for effective genetic counseling: a qualitative study of descriptions in textbooks. *J Community Genet*. 2023 Feb 28. doi: 10.1007/s12687-023-00641-3. Epub ahead of print. PMID: 36853589.
 - 44) Kondo T, Kanai M, Matsubara J, Yamaguchi D, Ura T, Kou T, Itani T, Nomura M, Funakoshi T, Yokoyama A, Doi K, Tamaoki M, Yoshimura M, Uza N, Yamada T, Masui T, Minamiguchi S, Matsumoto S, Ishikawa H, Muto M. Association between homologous recombination gene variants and efficacy of oxaliplatin-based chemotherapy in advanced pancreatic cancer: prospective multicenter observational study. *Med Oncol* 40, 144 (2023). <https://doi.org/10.1007/s12032-023-02011-y>
 - 45) Hiromoto K, Nishigaki M, Kosugi S, Yamada T*. Reproductive decision-making following the diagnosis of an inherited metabolic disorder via newborn screening in Japan: a qualitative study. *Frontiers in Reproductive Health*, 2023(5). <https://doi.org/10.3389/frph.2023.1098464>
 - 46) Sunami T, Yamada A, Kondo T, Kanai M, Nagai K, Yokode N, Matsumori T, Uza N, Murakami H, Yamada T, Muto M. Exceptional Response of Pancreatic Acinar Cell Carcinoma and Bile Duct Cancer to Platinum-Based Chemotherapy in a Family with a Germline BRCA2 Variant. *Pancreas* 51:1258-1262, 2022
 - 47) Toratani K, Watanabe M, Kanda J, Oka T, Hyuga M, Arai Y, Iwasaki M, Sakurada M, Hannya Y, Ogawa S, Yamada T, Takaori-Kondo A. Unrelated hematopoietic stem cell transplantation for familial platelet disorder/acute myeloid leukemia with germline RUNX1 mutations. *Int. J. Hematol*. 2023 in press
 - 48) 難波範行. 骨成長. 小児疾患診療のための病態生理3 改訂第6版. 小児内科 54(増刊):572-577, 2022.
 - 49) 難波範行. 遺伝性骨粗鬆症. 最新の骨粗鬆症学(第2版)-骨粗鬆症学の最新知見-. 日本臨床 81(増刊1):527-532, 2023.
 - 50) Kitoh H, Kamiya Y, Mishima K, Matsushita M, Kaneko H, Kitamura A, Sawamura K, Matsuyama S. Guided growth for coronal lower limb deformities in skeletal dysplasia. *J Pediatr Orthop B*. 2023;32(2):157-164.
 - 51) Kawashima I, Matsushita M, Mishima K, Kamiya Y, Osawa Y, Ohkawara B, Ohno K, Kitoh H, Imagama S. Activated FGFR3 suppresses bone regeneration and bone mineralization in an ovariectomized mouse model. *BMC Musculoskelet Disord*. 2023;24(1):200.
 - 52) Kamiya Y, Matsushita M, Mishima K, Ohkawara B, Michigami T, Imagama S, Ohno K, Kitoh H. Meclozine ameliorates bone mineralization and growth plate structure in a mouse model of X-linked hypophosphatemia. *Exp Ther Med*. 2022;25(1):39.
 - 53) Kamiya Y, Mishima K, Tanaka T, Sawamura K, Matsushita M, Imagama S. Acute osteomyelitis of the patella due to *Pseudomonas aeruginosa* in an immunocompetent child: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(7):e33012.
 - 54) Sawamura K, Mishima K, Matsushita M, Kamiya Y, Kitoh H. A cross-sectional nationwide survey of osteosclerotic skeletal dysplasias in Japan. *J Orthop Sci*. 2022;27(5):1139-1142.
 - 55) Kato D, Matsushita M, Takegami Y, Mishima K, Kamiya N, Osawa Y, Imagama S, Kitoh H. Gain-of-Function of FGFR3 Accelerates Bone

Repair Following Ischemic Osteonecrosis in Juvenile Mice. *Calcif Tissue Int.* 2022;111(6):622-633.

- 56) Mishima K, Kamiya Y, Matsushita M, Imagama S, Kitoh H. Bypass of Epiphyseal Fragmentation Following Early Salter Innominate Osteotomy and Its Clinical Relevance in Legg-Calvé-Perthes Disease. *J Pediatr Orthop.* 2022;42(5):239-245.
- 57) Tokuda N, Tanaka H, Sawai H, Shibahara H, Takeshima Y, Shima M. Analyzing the relationship between feelings about pregnancy and mother-infant bonding with the onset of maternal psychological distress after childbirth: The Japan Environment and Children's Study. *J Affect Disord.* 2023 May 15;329:531-538.
- 58) Gondo K, Yamasaki F, Nomiyama M, Hisamoto N, Yamashita N, Nakagawa T, Ikeda M, Tsuda S, Ishimatsu M, Oshima Y, Ono T, Kozuma Y, Nakura Y, Yanagihara I, Tsumura K. Relationship of maternal inflammatory response and fetal inflammatory response to duration and intensity of intra-amniotic infection and inflammation. *Placenta.* 2023 Apr 6;137:23-30.
- 59) Nomiyama M, Nakagawa T, Yamasaki F, Hisamoto N, Yamashita N, Harai A, Gondo K, Ikeda M, Tsuda S, Ishimatsu M, Oshima Y, Ono T, Kozuma Y, Tsumura K. Contribution of Fetal Inflammatory Response Syndrome (FIRS) with or without Maternal-Fetal Inflammation in The Placenta to Increased Risk of Respiratory and Other Complications in Preterm Neonates. *Biomedicines.* 2023 Feb 18;11(2):611.
- 60) Katada C, Ohashi K, Okada K, Sawai H. Factors related to indecisive attitudes toward non-invasive prenatal testing among women of reproductive age in Japan. *J Obstet Gynaecol Res.* 2023 Mar;49(3):794-802.
- 61) Ushioda M, Sawai H, Numabe H, Nishimura G, Shibahara H. Development of individuals with thanatophoric dysplasia surviving beyond infancy. *Pediatr Int.* 2022 Jan;64(1):e15007.
- 62) 澤井英明、タナトフォリック骨異形成症、2型コラーゲン異常症、日本整形外科学会小児整形委員会骨系統疾患マニュアル改訂ワーキンググループ編 骨系統疾患マニュアル改訂第3版、南江堂、東京、2022年、頁26-29、頁34-37

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

2. 学会発表

- 1) 藤原誠, 北岡太一, 石見壮史, 山田知絵子, 武鐘真司, 山本賢一, 中野由佳子, 中山尋文, 大幡泰久, 窪田拓生, 大藪恵一. 小児骨形成不全症におけるビスホスホネート治療および体重は血清スクレロスタチン値に影響する. 第95回日本内分泌学会学術総会 : 22.06.02-04, 別府
- 2) 中山尋文, 窪田拓生, 石見壮史, 山田知絵子,

武鐘真司, 山本賢一, 中野由佳子, 藤原誠, 大幡泰久, 北岡太一, 大藪恵一. 当科における軟骨無形成症患者の成人身長に関する検討. 第95回日本内分泌学会学術総会 : 22.06.02-04, 別府.

- 3) 藤原誠, 石見壮史, 山田知絵子, 中野由佳子, 武鐘真司, 山本賢一, 中山尋文, 大幡泰久, 北岡太一, 秋山倫之, 窪田拓生, 大藪恵一. 低ホスファターゼ症患者における成長障害とALP活性低下の影響の解析. 第24回日本骨粗鬆症学会 : 22.09.02-04, ハイブリッド開催.
- 4) 北岡太一, 大幡泰久, 藤原誠, 武鐘真司, 中野由佳子, 石見壮史, 山田知絵子, 中山尋文, 窪田拓生, 大藪恵一. 海綿骨スコア(TBS)および骨塩見かけ密度(BMD)による小児骨形成不全症患者の骨強度評価. 第24回日本骨粗鬆症学会 : 22.09.02-04, ハイブリッド開催.
- 5) Ohata Y, Kitaoka T, Ishimi T, Yamada C, Nakano Y, Yamamoto K, Takeyari S, Nakayama H, Fujiwara M, Kubota T, Ozono K. Trabecular Bone Score and Bone Mineral Apparent Density Predict the Severity of Bone Fragility in Children and Adolescents with Osteogenesis Imperfecta. A Cross-sectional Study. *ASBMR 2022 Annual Meeting* : 22.09.09-12, ハイブリッド開催.
- 6) 齋藤広幸, 窪田拓生, 北岡太一, 島彦仁, 菅野潤子, 望月弘, 道上敏美, 長谷川高誠, 藤原幾磨, 濱島崇, 原田大輔, 関祐子, 長崎啓祐, 伊達木澄人, 難波範行, 徳岡宏文, Pimenta Jeanne, Cohen Shelda, 大藪恵一. 国内の軟骨無形成症乳幼児患者における実態調査: 診療記録を用いた後方視的縦断的調査. 第55回日本小児内分泌学会学術集会 : 22.11.01-03. ハイブリッド開催.
- 7) 窪田拓生, 大藪恵一, 小谷裕美子, 安井夏生, 田嶋朝子, 望月弘, 徳岡宏文, Kala Jayaram, Elena Fishelva, Alice Huntsuman-Labed, Jonathan Day. 軟骨無形成症の小児患者を対象としたボソリチド第3相長期継続投与試験における日本人症例の検討. 第55回日本小児内分泌学会学術集会 : 22.11.01-03, ハイブリッド開催.
- 8) 大幡泰久, 北岡太一, 石見壮史, 山田知絵子, 中野由佳子, 武鐘真司, 山本賢一, 中山尋文, 藤原誠, 窪田拓生, 大藪恵一. 海綿骨スコアと骨塩見かけ密度は小児骨形成不全症の骨評価に有用. 第32回臨床内分泌代謝Update : 2022.11.11-12, 東京.
- 9) Haga N, Ogata T, Fujiwara S, Takikawa K, Mano H: Life-style in adults with congenital deficiencies in both upper and lower limbs. *ISPRM 16th World Congress*, 2022.7.3-7, Lisbon (Portugal)
- 10) 松下雅樹, 鬼頭浩史, 三島健一, 神谷康成, 芳賀信彦, 藤原清香, 大藪恵一, 安心院朗子, 今釜史郎: 骨系統疾患の成人期における健康関連QOLの検討. 第59回日本リハビリテーション医学会学術集会, 2022.6.23-25, 横浜
- 11) 芳賀信彦: リハビリテーション医学における知と実践, 第59回日本リハビリテーション医学会学術集会, 2022.6.23, 横浜
- 12) 芳賀信彦: 先天性疾患に対する生涯を通じたり

- ハビリテーション、全国障害者リハビリテーション研究集会2022、2022. 11. 10、千葉
- 13) 芳賀信彦: 成人期を見据えた小児希少疾患のリハビリテーション診療、第130回茨城小児科学会、2022. 11. 20、ひたちなか市
 - 14) 芳賀信彦: 骨系統疾患に対するリハビリテーション診療、第34回日本整形外科学会骨系統疾患研究会、2022. 12. 10、横浜
 - 15) 鬼頭浩史. 診断に難渋した小児運動器疾患. 第20回知多半島整形外科連携セミナー. 2022. 3. 26 (名古屋)
 - 16) Sawamura K, Kitoh H, Kaneko H, Kitamura A, Matsuyama S, Mishima K, Matsushita M, Kamiya Y, Hattori T. Appropriate surgical timing of Salter innominate osteotomy for residual acetabular dysplasia. 40th European Pediatric Orthopaedic Society. 2022. 4. 6-9. (Copenhagen, Denmark)
 - 17) 鬼頭浩史. びまん性の疼痛を訴える小児一症例報告一. 名古屋大学整形外科合同カンファレンス. 2022. 4. 14 (名古屋)
 - 18) 鬼頭浩史. 軟骨無形成症における整形外科的な問題. 第95回日本整形外科学会. 2022. 5. 19-22 (神戸)
 - 19) 鬼頭浩史. 全身痛と歩行困難をきたした小児型HPPの1例. 第64回日本小児神経学会. 2022. 6. 5 (高崎)
 - 20) 鬼頭浩史. 診断までに時間を要した小児運動器疾患. 愛知県整形外科医会教育研修講演会. 2022. 6. 25 (名古屋)
 - 21) 鬼頭浩史. 骨系統疾患—最新の話—. 第10回中国四国小児整形外科研究会. 2022. 7. 30 (米子)
 - 22) Kitoh H. Japan paediatric orthopaedist perspective: Case studies of genetic testing for skeletal dysplasias in Japan. APAC 2nd Skeletal Dysplasia Expert Meeting. 2022. 8. 6 (Web)
 - 23) 鬼頭浩史. 低ホスファターゼ症の基礎と臨床. 第37回日本整形外科学会基礎学術集会. 2022. 10. 13-14 (宮崎)
 - 24) 鬼頭浩史. Current ACH management and unmet needs upon international consensus statement. Japan vosoritide physician advisory board 2022. 2022. 11. 20 (Web)
 - 25) 鬼頭浩史. 幼児0脚の鑑別診断. クリースピータXLH地域連携セミナー. 2022. 12. 12 (Web)
 - 26) 鬼頭浩史. 医原性の下肢短縮をきたした濃化異骨症. 第4回東海地区骨系統疾患研究会. 2022. 1. 21 (名古屋)
 - 27) Funahashi H, Matsushita M, Mishima K, Okawara B, Kamiya Y, Ohno K, Kitoh H, Imagama S. Long-term administration of meclozine for the treatment of achondroplasia using a mouse model. Orthopaedic Research Society 2023 Annual Meeting. 2023. 2. 10-14 (Dallas)
 - 28) 鬼頭浩史. 顎顔面変形を伴う骨系統疾患. 第15回東海craniofacial conference. 2023. 3. 18 (大府)
 - 29) 室月淳: HPPを中心とした胎児骨系統疾患の出生前診断. Zoom in HPP Management with Experts. 2022年4月13日, 大阪
 - 30) 室月淳: 軟骨無形成症の出生前診断と周産期管理. 第33回日本小児整形外科学会学術集会, 2022年12月9日, 横浜
 - 31) 宮崎 治. 骨系統疾患の単純 X 線診断: 知っておきたいエッセンス. 日本整形外科学会雑誌 96, 1072-1079, 2022
 - 32) 宮崎 治. 胎児 CT: 骨系統疾患の出生前診断における有用性. 日本超音波学会雑誌 Jpn J Med Ultrasonics 49 Supplement. S58. 2022
 - 33) 齊藤寛貴, 大川夏紀, 宮林和紀, 松田慎平, 遠藤佳子, 西田江璃子, 西山樹, 石田翔二, 山崎普, 池田奈帆, 東海林宏道, 田久保憲行, 有井直人, 道上敏美, 清水俊明. 血清アルカリフォスファターゼ低値を契機に *ALPL* 遺伝子変異を同定した無症候性低ホスファターゼ症の新生児例. 第 125 回日本小児科学会学術集会. 2022. 4. 15-17. 福島, 一般演題
 - 34) 道上敏美. HPP モニタリングガイドライン日本版〜長期管理とチーム医療の重要性〜. 第 95 回日本内分泌学会学術総会. 2022. 6. 2-6. 4. 別府, 共催セミナー.
 - 35) 菅野潤子, 川嶋明香, 曾木千純, 上村美季, 道上敏美, 藤原幾磨. 重症度の異なる低ホスファターゼ症の兄妹例における酵素補充療法による治療経過. 2022. 6. 2-6. 4. 別府, 一般演題
 - 36) 道上敏美, 山村なつみ, 立川加奈子, 藤原香緒里, 山本勝輔. 生後1日目より酵素補充治療を開始した周産期重症型低ホスファターゼ症女児例の長期経過. 第 24 回日本骨粗鬆症学会. 2022. 9. 2-9. 4. 大阪, 一般演題
 - 37) 道上敏美. 低ホスファターゼ症: 病態と診断のポイント. 第 73 回北日本小児科学会. 2022. 9. 9-10. Web 開催, 共催セミナー
 - 38) 齋藤広幸, 窪田拓生, 北岡太一, 島彦仁, 菅野潤子, 望月弘, 道上敏美, 長谷川高誠, 藤原幾磨, 濱島崇, 原田大輔, 関祐子, 長崎啓祐, 伊達木澄人, 難波範行, 徳岡宏文, Pimenta Jeanne, Selda Cohen, 大藪恵一. 国内の軟骨無形成症乳幼児患者における実態調査: 診療記録を用いた後方視的縦断的調査. 第 55 回日本小児内分泌学会学術集会. 2022. 11. 1-11. 3. 横浜, 一般演題
 - 39) 中山尋文, 大幡泰久, 石見壮史, 山田知絵子, 中野由佳子, 武鐘真司, 山本賢一, 藤原誠, 北岡太一, 窪田拓生, 河野智敬, 望月弘, 池側研人, 長谷川行洋, 平野泰大, 室谷浩二, 青山幸平, 道上敏美, 柏木博子, 長谷川泰浩, 長谷川高誠, 妹尾慎太郎, 難波範行, 大藪恵一. レジストリを用いた多施設共同研究による骨形成不全症患者臨床像の解析-パミドロネートの治療効果を中心に. 第 55 回日本小児内分泌学会学術集会. 2022. 11. 1-11. 3. 横浜, 一般演題
 - 40) 菅野潤子, 中川智博, 川嶋明香, 曾木千純, 島

- 彦仁, 道上敏美, 藤原幾磨. 重症度の異なる低ホスファターゼ症の兄妹例における酵素補充療法による治療経過. 第55回日本小児内分泌学会学術集会. 2022. 11. 1-11. 3. 横浜, 一般演題
- 41) 難波範行. 骨系統疾患のメカニズム -臨床への示唆-. 第125回日本小児科学会学術集会. 4/15~17/2022, 郡山, 日本小児科学会雑誌 126:S76.
- 42) 難波範行. RASopathyの新規治療 - RAS/MAPK阻害薬の可能性-. 第95回日本内分泌学会学術総会. 6/2~4/2022, 別府, 日本内分泌学会雑誌 98:177.
- 43) 難波範行. 骨形成不全症の診療ガイドライン -パブリック・コメントに向けて-. 第55回日本小児内分泌学会学術集会, 11/1~3/2022, 横浜, 第55回日本小児内分泌学会学術集会プログラム抄録集 p129.
- 44) 難波範行. コツコツ学ぶ骨代謝. 第55回日本小児内分泌学会学術集会, 11/1~3/2022, 横浜, 第55回日本小児内分泌学会学術集会プログラム抄録集 p385.
- 45) 難波範行. 小児のカルシウム・骨代謝疾患. 第6回日本小児内分泌学会九州・沖縄地方会, 2/11/2023, 福岡.
- 46) 難波範行. 骨系統疾患の診断と治療. 第9回大阪小児科医会総会, 5/28/2022, 大阪.
- 47) 難波範行. 骨系統疾患診療の新展開. 第141回日本小児科学会山口地方会, 12/18/2022, 宇部.
- 48) 第95回日本整形外科学会学術集会: 骨系統疾患を疑う臨床所見
岡田 慶太, 田中 栄
2022年5月、神戸
- 49) 第34回骨系統疾患研究会: 多中心性手根骨足根骨溶解症の4例
岡田 慶太, 滝川 一晴, 田中 栄
2022年11月、横浜
- 50) 松下雅樹、三島健一、神谷庸成、加藤大策、竹本元太、今釜史郎、鬼頭浩史、軟骨無形成症患者を対象としたFGFR3シグナル抑制薬投与第1相治験、第95回日本整形外科学会学術総会、2022年5月21日、神戸。
- 51) 松下雅樹、鬼頭浩史、三島健一、神谷庸成、芳賀信彦、藤原清香、大藪恵一、安心院朗子、今釜史郎、骨系統疾患の成人期における健康関連QOLの検討、第59回日本リハビリテーション医学会学術集会、令和4年6月23日、横浜。
- 52) 松下雅樹、軟骨無形成症治療の現在と未来、第19回東海小児整形外科研修会一般講演、令和5年2月5日、名古屋。
- 53) Funahashi H, Matsushita M, Mishima K, Okawara B, Kamiya Y, Ohno K, Kitoh H, Imagama S. Long-term oral administration of meclozine for the treatment of achondroplasia using a mouse model, Orthopaedic Research Society 2023 Annual Meeting, Feb. 10-14, Dallas, Texas
- 54) 加藤大策、松下雅樹、竹上靖彦、三島健一、神谷宣広、大澤侑介、今釜史郎、鬼頭浩史、FGFR3シグナルは、若年マウスの阻血性骨壊死の骨修復を加速する、第35回日本軟骨代謝学会、2023年3月3日、横浜。
- 55) 中山尋文, 窪田拓生, 石見壮史, 山田知絵子, 武鍵真司, 山本賢一, 中野由佳子, 藤原誠, 大

幡泰久, 北岡太一, 大藪恵一、当科における軟骨無形成症患者の成人身長に関する検討、第95回日本内分泌学会学術総会、2022年6月2日-4日、別府。

- 56) 中山尋文, 大幡泰久, 石見壮史, 山田知絵子, 中野由佳子, 武鍵真司, 山本賢一, 藤原誠, 北岡太一, 窪田拓生, 河野智敬, 望月弘, 池側研人, 長谷川行洋, 平野泰大, 室谷浩二, 青山幸平, 道上敏美, 柏木博子, 長谷川泰浩, 長谷川高誠, 妹尾慎太郎, 難波範行, 大藪恵一、レジストリを用いた多施設共同研究による骨形成不全症患者の臨床像解析 - パミドロネートの治療効果を中心に、第55回日本小児内分泌学会学術集会、2022年11月1-3日、横浜。

(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

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

軟骨無形成症患者の最終身長における後方視的解析と骨形成不全症患者の疾患レジストリによる
病態の把握とQOLに関する研究研究分担者 氏名 窪田拓生 大阪大学大学院医学系研究科小児科学 役職 准教授
研究分担者 氏名 大幡泰久 大阪大学大学院医学系研究科小児科学 役職 助教

研究要旨：軟骨無形成症患者の最終身長における後方視的解析と骨形成不全症患者の疾患レジストリによる病態の把握とQOLの把握を行った。軟骨無形成症では新規薬剤（CNP製剤）が開発されたため、今後の診療ガイドライン改訂時には、旧来治療との比較が必要になるが、その際に今回得られた知見が重要となる。また骨形成不全症患者の診療における医療水準と患者QOLの向上のために、今回の疾患レジストリより多施設から得られた知見が有用であり、今後の診療ガイドラインの策定に有用となることが期待される。

A. 研究目的

①「先天性骨系統疾患の医療水準と患者QOLの向上を目的とした研究」において、軟骨無形成症(ACH)では診療ガイドラインの改訂を目的としている。ACHの低身長に対する治療としては、本邦では1997年より成長ホルモン(GH)治療が保険適用となり、骨延長術とともに治療介入されている。ACHに対するGH治療は他国では行われていないため、ACHに対するGH治療の成人身長への影響を解析した報告は少ない。2022/8より本邦においてCNP製剤(Vosoritide)がACHに対して保険適用となり、診療ガイドライン改訂には、新規治療についての言及が必要となる。これまでの上記治療によるACH最終身長のまとめが、今後CNP製剤を含めた診療ガイドライン改訂に有用であるため、本研究ではGH治療および骨延長術の成人ACH最終身長に及ぼす影響を検討するため、当科におけるACH患者の最終身長を評価することを目的とした。

②「先天性骨系統疾患の医療水準と患者QOLの向上を目的とした研究」において、骨形成不全症(OI)では診療ガイドラインの改訂、疾患レジストリへの登録、合併症予防のための患者調査を目的としている。OIにおける自然歴や治療効果を明らかにすることは、適切な治療や生活指導、合併症の予防を検討するうえで重要であり、診療ガイドラインの改訂にも有用である。しかしOIは発症頻度が約1万5千出生に1人とまれであり、重症度に大きな差異があるため、単一施設での情報収集には限界がある。そのため、多施設共同でOI患者の登録を進め、本疾患の自然歴、重症度分類、治療介入基準、治療終了基準を組み込んだ診療ガイドラインの改訂に必要な情報を収集することを本研究の目的とした。

B. 研究方法

①遺伝学的ないし臨床的にACHと診断した当科症例のうち最終身長に到達した症例を対象として、後方視的に解析を行った。最終身長到達は年間成長率1 cm/年未満と定義した。

②2020年度日本小児内分泌学会未来開拓研究助成に基づく多施設共同研究として、患者登録参加施設11施設（大阪大学、JCHO大阪病院、岡山大学、久留米大学、埼玉県立小児医療センター、神奈川県立こども医療センター、大阪母子医療センター、鳥取大学、東京都立小児総合医療センター、箕面市立

病院、名古屋市立大学）と協力の上行った。REDCapを用いた登録システムを構築し、各施設よりOI患者の病歴、現症、血液・尿検査所見・画像所見・治療内容を経時的に入力した。

（倫理面への配慮）

①②各施設で患者登録に関する自主臨床研究「骨系統疾患診療指針の策定に関する研究」の倫理審査を行い、登録患者より同意書を取得した。

C. 研究結果

①対象患者は男性4名、女性9名でありそのうち11名で遺伝学的解析によりFGFR3遺伝子のp. Gly38Arg病的バリエーションが同定されていた。最終受診時年齢中央値20.5歳(16.0-27.6歳)であった。最終身長は男性平均141.5cm、女性平均141.2cmであった。最終身長から脚延長分を除くと、男性平均135.4cm、女性平均127.8cmであり、脚延長量は男性平均12.1cm、女性平均15.1cmであった。GH治療効果を検討したところ、GH開始時身長SDSが-4.77であったのに対してGH終了時に実身長から脚延長量を引くと身長SDSは-5.20であり、最終身長時は-5.41であった。一方で身長SDSを軟骨無形成症成長曲線より換算するとGH開始時身長SDSが-0.04であるのに対して、GH終了時には脚延長量を引いて+1.23、最終身長時も+0.80であった。

②OI患者89名(男性48名、女性41名)の登録がなされた。シレンス分類ではI型41名、III型26名、IV型10名、V型2名、VI型1名、X型2名、XI型2名であり、欠損値は5名であった。各遺伝子バリエーションはCOL1A1遺伝子51名、COL1A2遺伝子21名、FKBP10遺伝子2名、IFITM5遺伝子2名、SERPINF1遺伝子1名、SERPINF2遺伝子2名が登録されていた。社会福祉評価では、身体障害者手帳取得状況として1級3名、2級6名、4級1名、5級1名、取得なし48名であった。療育手帳取得は1名のみであり、取得なしが58名であった。精神障害者保健福祉手帳は回答のあった58名全員未取得であった。ADLは車椅子移動11名、杖による歩行1名、寝たきり・歩行未確立4名、独歩可能51名であった。

D. 考察

①ACHに対するGH治療ではACH標準起算SDSは脚延長量を引いても改善が認められる一方で、一般小児起算ではGH終了時点、最終身長時点ともにSDSの低下

があることから、本症における思春期時のスパークがかからないという特徴と、その時点ではGH治療の効果も有効ではないということが示唆される結果であった。

②遺伝学的解析ではこれまでの報告のように本邦のOI患者では大多数がCOL1A1/A2遺伝子に病的バリエーションが存在していた。

E. 結論

①ACH最終身長に及ぼすGH治療と脚延長術の効果が明らかとなった。今後CNP製剤が普及する中で、これらの治療法と治療効果を比較するうえで有用な情報である。これらの点を踏まえて診療ガイドラインの改訂を行うことにつながる。

②多施設共同研究を遂行することにより、過去最大規模の日本人OI患者登録を実現させることができた。本邦の患者特色や患者診療、患者QOLを把握することに寄与できる。これらの情報をもとに、診療ガイドラインの策定につなげていくことが可能となる。

F. 健康危険情報

○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○
(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamada C, Kubota T, Ishimi T, Takeyari S, Yamamoto K, Nakayama H, Ohata Y, Fujiwara M, Kitaoka T, Ozono K. A novel COL1A1 deletion/insertion pathogenic variant in a patient with osteogenesis imperfecta. Clin Pediatr Endocrinol, 31(3), 205-208, 2022.
- 2) Nakano Y, Kubota T, Ohata Y, Takeyari S, Kitaoka T, Miyoshi Y, Ozono K. Assessment of body fat mass, anthropometric measurement and cardiometabolic risk in children and adolescents with achondroplasia and hypochondroplasia. Endocr J, 2022.
- 3) Ohata Y., Kakimoto H., Seki Y., Ishihara Y., Nakano Y., Yamamoto K., Takeyari S., Fujiwara M., Kitaoka T., Takakuwa S., Kubota T., Ozono K., Pathogenic variants of the GNAS gene introduce an abnormal amino acid sequence in the $\beta 6$ strand/ $\alpha 5$ helix of Gs α , causing pseudohypoparathyroidism type 1A and pseudopseudohypoparathyroidism in two unrelated Japanese families (2022) Bone reports 17, pp. 101637

2. 学会発表

- 1) 藤原誠, 北岡太一, 石見壮史, 山田知絵子, 武鐘真司, 山本賢一, 中野由佳子, 中山尋文, 大幡泰久, 窪田拓生, 大菌恵一. 小児骨形成不全症におけるビスホスホネート治療および体重は血清スクレロステチン値に影響する. 第95回 日本内分泌学会学術総会 : 22.06.02-04, 別府
- 2) 中山尋文, 窪田拓生, 石見壮史, 山田知絵子, 武鐘真司, 山本賢一, 中野由佳子, 藤原誠, 大幡泰久, 北岡太一, 大菌恵一. 当科における軟骨無形成症患者の成人身長に

関する検討. 第95回 日本内分泌学会学術総会 : 22.06.02-04, 別府.

- 3) 藤原誠, 石見壮史, 山田知絵子, 中野由佳子, 武鐘真司, 山本賢一, 中山尋文, 大幡泰久, 北岡太一, 秋山倫之, 窪田拓生, 大菌恵一. 低ホスファターゼ症患者における成長障害と ALP 活性低下の影響の解析. 第24回 日本骨粗鬆症学会 : 22.09.02-04, ハイブリッド開催.
- 4) 北岡太一, 大幡泰久, 藤原誠, 武鐘真司, 中野由佳子, 石見壮史, 山田知絵子, 中山尋文, 窪田拓生, 大菌恵一. 海綿骨スコア (TBS) および骨塩見かけ密度 (BMAD) による小児骨形成不全症患者の骨強度評価. 第24回 日本骨粗鬆症学会 : 22.09.02-04, ハイブリッド開催.
- 5) Ohata Y, Kitaoka T, Ishimi T, Yamada C, Nakano Y, Yamamoto K, Takeyari S, Nakayama H, Fujiwara M, Kubota T, Ozono K. Trabecular Bone Score and Bone Mineral Apparent Density Predict the Severity of Bone Fragility in Children and Adolescents with Osteogenesis Imperfecta. A Cross-sectional Study. ASBMR 2022 Annual Meeting : 22.09.09-12, ハイブリッド開催.
- 6) 齋藤広幸, 窪田拓生, 北岡太一, 島彦仁, 菅野潤子, 望月弘, 道上敏美, 長谷川高誠, 藤原幾磨, 濱島崇, 原田大輔, 関祐子, 長崎啓祐, 伊達木澄人, 難波範行, 徳岡宏文, Pimenta Jeanne, Cohen Shelda, 大菌恵一. 国内の軟骨無形成症乳幼児患者における実態調査: 診療記録を用いた後方視的縦断的調査. 第55回 日本小児内分泌学会学術集会 : 22.11.01-03. ハイブリッド開催.
- 7) 窪田拓生, 大菌恵一, 小谷裕美子, 安井夏生, 田嶋朝子, 望月弘, 徳岡宏文, Kala Jayaram, Elena Fischeleva, Alice Huntsman-Labed, Jonathan Day. 軟骨無形成症の小児患者を対象としたボソリチド第 3 相長期継続投与試験における日本人症例 の検討. 第55回 日本小児内分泌学会学術集会 : 22.11.01-03, ハイブリッド開催.
- 8) 大幡泰久, 北岡太一, 石見壮史, 山田知絵子, 中野由佳子, 武鐘真司, 山本賢一, 中山尋文, 藤原誠, 窪田拓生, 大菌恵一. 海綿骨スコアと骨塩見かけ密度は小児骨形成不全症の骨評価に有用. 第32回 臨床内分泌代謝Update : 2022.11.11-12, 東京. (発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

①中山尋文, 窪田拓生, 石見壮史, 山田知絵子, 武鐘真司, 山本賢一, 中野由佳子, 藤原誠, 大幡泰久, 北岡太一, 大菌恵一. 当科における軟骨無形成症患者の成人身長に関する検討. 第95回 日本内分泌学会学術総会, 2022年6月2日-4日, 別府.

②中山尋文, 大幡泰久, 石見壮史, 山田知絵子, 中野由佳子, 武鐘真司, 山本賢一, 藤原誠, 北岡太一, 窪田拓生, 河野智敬, 望月弘, 池側研人, 長谷川行洋, 平野泰大, 室谷浩二, 青山幸平, 道上敏美, 柏木博子, 長谷川泰浩, 長谷川高誠, 妹尾慎太郎, 難波範行, 大菌恵一, レジストリを用いた多施設共同研究による骨形成不全症患者の

臨床像解析 - パミドロネートの治療効果を中心に、第55回日本小児内分泌学会学術集会、2022年1月1-3日、横浜。
(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。)

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（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

先天性骨系統疾患の医療水準と患者QOLの向上を目的とした研究
研究分担者 氏名 役職

2型コラーゲン異常症の遺伝子変異と症状に関する研究

研究分担者 澤井 英明 兵庫医科大学教授

研究要旨：研究要旨

先天性脊椎骨端異形成症は2型コラーゲン異常症（本疾患）に属する代表的な疾患で、一般臨床的には厳密に鑑別や分類が困難なため、2型コラーゲン異常症と記載している。2型コラーゲン異常症（以下、本疾患）は出生10万人に1-2例と世界的にも非常に稀な骨系統疾患であり、本邦でも1000-1500人程度と推定される。本症の発症機序は不明であり、原因遺伝子こそ共通であるが疾患ごとに症状は多彩で、同じ疾患でも周産期死亡を起こす重症例から小児期以降に診断される比較的軽症例まで重症度は幅広く、そのため適切な医療が受けられていない診断困難例が多数ある。遺伝子検査による診断も可能であるが、10疾患に細分化された2型コラーゲン遺伝子の変異の詳細はまだ解明されていない。そこで、本疾患（疑いも含む）の患者を集め遺伝子解析を行い、表現型・遺伝子変異から本症の診断に必要な疾患概念を確立していく研究を現在実施している。将来のiPS細胞を用いた治療薬の開発に有用な遺伝子変異と病態の関連を明らかにしている。

本疾患の表現型と遺伝子解析を実施しており82例の患者検体から遺伝子診断を実施した。その結果2型コラーゲン遺伝子の病的バリエーションは45例（58.4%）に認められた。2型コラーゲン異常症のうち先天性脊椎骨端異形成症(SEDIC)については合計25例あり、うち21例に遺伝子変異を認めた。遺伝子変異の有無については病型による明確な差異は確認できなかったがイントロンの変異を認めた3例は表現型がすべてKniest骨異形成症であった。

これらの患者では臨床的に先天性脊椎骨端異形成症を含む2型コラーゲン異常症と診断されているが、表現型と遺伝子変異の関連を調べた。2型コラーゲン異常症と診断されていても、必ずしも2型コラーゲン遺伝子の変異が見つからない患者もあり、厚生労働省の小児慢性特定疾病の診断基準では厳密に、先天性脊椎骨端異形成症を含む2型コラーゲン異常症が2型コラーゲン遺伝子変異を有する狭義の本疾患とは診断困難であると考え。本研究開発計画により見いだされた2型コラーゲン異常症治療薬を適応する際には遺伝子変異を確認する必要があると考える。

A. 研究目的

10疾患に細分化された2型コラーゲン遺伝子の変異の詳細はまだ解明されていない。そこで、本疾患（疑いも含む）の患者を集め遺伝子解析を行い、表現型・遺伝子変異から本症の診断に必要な疾患概念を確立していく研究を現在実施している。将来のiPS細胞を用いた治療薬の開発に有用な遺伝子変異と病態の関連を明らかにしている。本疾患は2016年度に指定難病と小児慢性特定疾病が申請され、後者については認定されたが前者は認定されなかった。その理由としては全国の患者数や疾病状況が把握できておらず成人期の疾患病態も明確にされていないことが原因とされた。これらを背景として、我々は2型コラーゲン異常症 (type 2 collagenopathy: THIC) の診断に必要な疾

患概念の解明につながる情報を収集することを目的として全国調査を実施した。

B. 研究方法

本研究はTHICの診断区分、遺伝子変異、症状及び重症度を収集し、本邦における本疾患の病態の把握を目的とした。2018年5月に全国の大学病院、総合周産期センター、こども病院、小児整形外科に調査協力を依頼し、疑例を含むTHIC患者について、性別、年齢、家族歴、発症年齢、診断年齢、出生時身長/体重、現在身長/体重、診断名（2015年国際分類）、遺伝子変異、症状、重症度についてデータを収集した。

本研究はヘルシンキ宣言の倫理的原則に則り、厚生労働省のヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する

倫理指針に準拠して実施した。被験者には十分な説明を実施し、文書による同意を取得した。本研究は兵庫医科大学のヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会による承認を得て実施した。

評価項目

TIIC症例について患者背景、2015年国際分類における診断型・重症度、遺伝子変異の有無及び変異部位、症状について集計した。また、病型別、遺伝子変異の有無別、発症年齢別に患者背景及び病態を比較した。

統計

記述統計量はn (%), 平均±標準偏差、中央値[範囲]を用いて表記した。連続変数の比較にはWilcoxon検定を用い、カテゴリ変数の比較には χ^2 乗検定を用いた。有意水準は両側で5%未満とした。

(倫理面への配慮)

兵庫医科大学倫理審査委員会にて承認された研究である。

C. 研究結果

全国の36医療機関よりTIICと診断(疑い含む)された82例のデータを収集した。45例(58.4%)にCOL2A1の変異を認めた。同じ表現型でも遺伝子変異は様々で、また同じ遺伝子変異でも文献報告を含め表現型や重症度は様々であった。表現型ごとの明らかな共通点はなかった。イントロンの変異を認めた3例は表現型がすべてKniest骨異形成症であった。82例のうち死亡例の4例あった。それらを除く78例を解析対象とした。男性が44.9%で平均年齢は12.0歳、年齢は0歳から72歳で、10歳未満が60.6%を占めた。家族歴は20例(30.8%)にみられ、発症年齢は平均1.8歳、診断年齢は平均4.8歳であった。出生時身長SDは平均-1.6、現在身長SDは平均-3.2であった。

病型として、最も多かったのはSEDCで25例(32.1%)、次いでStickler症候群1型が13例(16.7%)であった。最重症型に区分される病型では軟骨低発生症が4例(5.1%)みられたが、軟骨無発生症2型および扁平椎異形成症 Torrance型はみとめられなかった。その他、診断名不明及び診断名なしは計21例で全体の26.9%を占めた。遺伝子変異を認めた45例の変異部位はExon 40-54が16例(20.8%)、Exon 1-39が28例(36.4%)であった。症状として最も多かったのは低身長で55例(67.9%)、次いで、関節異常の42例(53.8%)、四肢短縮の39例(47.4%)であった(症状の重複あり)。骨格系以外の主な症状として口蓋裂(28.2%)、呼吸障害(14.1%)、精神運動発達遅滞(17.9%)、眼疾患(33.3%)などがみられた。

D. 考察

分析した患者78例のデータ解析において、男性は44.9%、家族歴ありは30.8%であった。TIIC患者93例を対象としたTerhalらの報告では男性比は45%であり、本研究とほぼ同率であった。TIICの国内の正確な患者数は不明であるが、日本整形外科学会骨系統疾患全国登録と発生頻度からの推計では患者数は約1500人で成人患者が約1000人とされている11。本研究では患者の年齢の中央値は0歳、平

均年齢は12.0歳で10歳未満が全体の60%以上を占めた。TIICの有病率については患者の年齢による影響を受けることが報告されている。本研究では重症型の病型と比較して、中等症以下の病型では患者の年齢が高い傾向がみられることから、本研究の対象患者は、周産期や新生児期から異常が明らかかなケースが相対的に多く、集積されている可能性が示唆された。

本研究における病型は、SEDCが最も多く25例(32.1%)で、次いで、Stickler症候群1型が13例(16.7%)、SEMD strudwick型が6例(7.7%)、Kniest骨異形成症が4例(5.1%)であった。Barat-HouariらはTIICの病型は、Stickler症候群が最も多く52.2%を占め、次いでSEDC(15.4%)、Kniest異形成症(8.1%)、その他(25.0%)であったとしている³。また、GregersenらもTIICにおいて、Stickler症候群1型は最も高頻度に見られるとしている。本研究においてStickler症候群1型の割合が相対的に低い理由としては、重症型ではないStickler症候群1型は他の病型と比較して診断される確率が低い可能性が考えられる。出生時身長SDは全体では-1.6SDで、病型別にみると最も重症型のひとつである軟骨低発生症では平均-4.0SDで、重症～中等症型のKniest骨異形成症、SEDC、SEMDでは平均-2.0～-2.8SD、中間型のStickler症候群1型では平均-0.3SDであり、重症型の病型であるほど低身長が著明であり、現在身長についても同様の傾向がみられた。これらの結果はこれまでの知見と同様であった。

E. 結論

TIICは稀な疾患で同じ診断名の症例であっても遺伝子変異の有無や内容は様々で、表現型も多様であったが、ごく一部の遺伝子変異は世界のデータベースの報告と一致しており、更なる症例数の解析をすすめる関連性を調査していくことで今後、本疾患の診断をより簡便で確定的なものにできる。

F. 健康危険情報

○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○
—(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)—

G. 研究発表

1. 論文発表

Tokuda N, Tanaka H, Sawai H, Shibahara H, Takeshima Y, Shima M. Analyzing the relationship between feelings about pregnancy and mother-infant bonding with the onset of maternal psychological distress after childbirth: The Japan Environment and Children's Study. J Affect Disord. 2023 May 15;329:531-538.

Katada C, Ohashi K, Okada K, Sawai H. Factors related to indecisive attitudes toward non-invasive prenatal testing among women of reproductive age in Japan. J Obstet Gynaecol Res. 2023 Mar;49(3):794-802.
Ushioda M, Sawai H, Numabe H, Nishimura G, Sh

ibahara H. Development of individuals with th
anatophoric dysplasia surviving beyond infanc
y. Pediatr Int. 2022 Jan;64(1):e15007.

澤井英明、タナトフォリック骨異形成症、2型コ
ーゲン異常症、日本整形外科学会小児整形委員会骨
系統疾患マニュアル改訂ワーキンググループ編
骨系統疾患マニュアル改訂第3版、南江堂、
東京、2022年、頁26-29、頁34-37

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

2. 学会発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

成人骨系統疾患患者の生活自立と日本の福祉制度に関する調査研究
研究分担者 芳賀信彦 国立障害者リハビリテーションセンター 自立支援局長

研究要旨：成人骨系統疾患患者の生活自立に対して日本の福祉制度がどのように寄与できるかを知る目的で、障害者総合支援法の対象疾病と、国際分類に基づく骨系統疾患の関係性を調査した。現時点で障害者総合支援法の対象となっている366疾病のうち28疾病が骨系統疾患国際分類に記載されており、それは骨系統疾患国際分類に記載されている全461疾患のうち108疾患に相当していた。疾病の予後に関する記載は様々であった。障害の内容については、運動器障害だけでなく、眼症状や聴覚障害、精神発達障害を示す疾病が一定数あった。疫学に関しては記載法が疾病により一定していないが、国内患者数の幅は広く、全体の患者数は40,000～50,000人程度と考えた。

A. 研究目的

小児期の医学的管理の進歩などにより、多くの骨系統疾患患者の生命予後が改善している。そのため、成人期のQOL向上が骨系統疾患に対する医療・福祉の目的の一つとなっており、その中に生活自立が占める役割は大きい。

患者数が比較的多い成人骨系統疾患患者の生活について、就労や教育、QOLに関して近年報告されてきている。軟骨無形成症では海外より、米国の患者の就学年数は同性の同胞と差がなく、女性患者は同胞の非罹患女性より職業レベルが低い (Roizen E, et al: *Am J Med Genet* 1990)、米国の患者を非罹患の一度近親と比較すると、年収が少なく、大学・大学院卒が同胞と比べ少なく、また結婚の割合が少ない (Gollust SE, et al: *Am J Med Genet A* 2003)、患者のQOLは身体面・精神面とも一般集団に比べ低く、社会参加のため職場や自宅や自動車の改造を考慮すべきである (Savarayan R, et al: *Nat Rev Endocrinol* 2022)、などの報告がある。日本では、10-67歳の患者184名を対象にSF-36により包括的QOLを評価し、身体的側面のスコアは全年代で標準値より低く、年齢が高いほど低下するが、精神的側面は標準値と同等であり、また身体的側面のスコアは身長140cm未満で標準値より低いが、140cm以上では同等である (Matsushita M, et al: *Calcif Tissue Int* 2019)、20歳以上の軟骨無形成症・軟骨低形成症患者567名を対象としたアンケート調査では、日常生活や移動の不自由に対しては適応できているが、仕事が限られ、継続困難には適応できていない (Ajimi A, et al: *Clin Pediatr Endocrinol* 2022)、と報告されている。また骨形成不全症に関して海外より、若年成人患者の活動性と社会参加について、I型は完全自立し、IV型では一部のみ移動と家庭生活に制限があるのに対し、III型では移動と家庭生活の制限が強く、雇用・スポーツにおける社会参加レベルが低い (Montpetit K: *J Pediatr Rehabil Med* 2011)、成人患者の多くは結婚し、子どもをもうけており、教育レベルは対照群よりも高い、ADLスコアは高いがIII型はI型、IV型と比べ低い (Wekre LL: *Disabil Rehabil* 2010)、といった報告がある。日本では、20歳以上の日本人患者40名（平均年齢37.5歳）を対象に背景、病歴、QOL(SF-36)を調査した結果、7名が高卒、6名が中卒

または専門学校、23名が大卒、3名は大学生で46%が既婚であった、精神的側面および役割/社会的側面のQOLスコアは標準値と同等で、身体的側面のQOLスコアは、身長、歯牙の異常、心肺機能低下と有意に関連し、また身体的側面のQOLスコアは、2歳未満での初回骨折、または5回以上の下肢骨折の既往があると低かった、と報告されている (Matsushita M, et al: *J Bone Miner Metab* 2020)。

このように、骨系統疾患の中で比較的患者数の多い疾患であっても、成人患者の生活が十分に自立しているとは言えない状況であり、患者数の少ない疾患に関しては実情が明らかでない。日本では障害者の支援に関して、2013年4月に障害者自立支援法に代わりを障害者総合支援法（障害者の日常生活及び社会生活を総合的に支援するための法律）が施行され、その対象になる障害の範囲は、身体障害者、知的障害者、精神障害者（発達障害者を含む）、政令で定める難病等により障害がある者で18歳以上のもの、とされている。骨系統疾患の中には難病に指定されているものがあり、対象となる難病等の障害は「継続的に日常生活又は社会生活に相当な制限を受ける程度」とされている。また障害者総合支援法が定める障害者への福祉サービスは、自立支援給付と地域生活支援事業に大きく分けられ、自立支援給付の中に、自立訓練（機能訓練・生活訓練）や就労移行支援、就労継続支援、就労定着支援、自立生活援助などが含まれている。

そこで本研究では、成人骨系統疾患患者の生活自立に対して日本の福祉制度がどのように寄与できるかを知る目的で、障害者総合支援法対象疾病と、国際分類に基づく骨系統疾患の関係性を調査した。なお、障害者総合支援法では対象「疾病」の用語を用いており、実際に関連する複数の疾患をまとめて1つの「疾病」としている場合がある。一方骨系統疾患国際分類ではdisease（和訳では「疾患」）を用いているため、本研究報告では原則として、障害者総合支援法では「疾病」、骨系統疾患国際分類では「疾患」の用語を用いることとした。但し骨系統疾患国際分類でも、一般的に1つの疾患とされているものを、病型分類により複数の疾患としている場合もあり、これに関しては両者の関係性の調査の中で記述した。

B. 研究方法

2021年11月1日時点の障害者総合支援法の対象疾病（366疾病）について、難病情報センターのホームページより、疫学、予後、障害内容に関するデータを抽出した。この中から2019年版の骨系統疾患国際分類（Mortier GR, et al: *Am J Med Genet A* 2019、日本整形外科学会小児整形外科委員会骨系統疾患国際分類和訳ワーキンググループ: *日整会誌* 2020）に含まれる疾患を抽出し、得られたデータを処理した。

（倫理面への配慮）

本研究は、公開された情報に基づくものであり研究倫理審査の対象外であるが、関係する研究の一部は、国立障害者リハビリテーションセンター倫理審査委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

1) 障害者総合支援法の対象疾病

2013年4月に障害者総合支援法に定める障害児・者の対象に難病等が加わり、当初は130疾病であったが、その後6回にわたる見直しを経て、対象疾患は徐々に増えてきている。最終の見直しが適応された2021年11月1日時点では、難病法（難病の患者に対する医療等に関する法律）に基づく指定難病338疾病に、障害者総合支援法独自の対象疾病29が加わり366疾病となっている（障害者総合支援法における「原発性高脂血症」は、指定難病の「家族性高コレステロール血症（ホモ接合体）」と「原発性高カイロミクロン血症」を含むため、疾病数に1つの差を生じている）。

指定難病である338疾病は14の疾患群に分類されている。このうち「骨・関節疾患」には12疾病が登録され、軟骨無形成症、骨形成不全症などの骨系統疾患の他、特発性大腿骨頭壊死症、強直性脊椎炎など骨系統疾患以外の疾病も含まれている。一方で、「代謝疾患」の疾患群に含まれる大理石骨病のように、「骨・関節疾患」以外の疾患群に含まれる骨系統疾患も存在する。

2) 骨系統疾患国際分類に含まれる疾患

骨系統疾患の国際分類は、1969年にパリで開催された命名法に関する会議に始まる（Langer LO, Maroteaux P: *Radiology* 1971）。この分類には、骨軟骨異形成症、異骨症、特発性骨溶解症、原発性成長障害、染色体異常症、原発性代謝異常、骨格系以外の諸系統障害による二次性骨異常、の Kategorii に分けられた約130疾患が含まれていた。その後数年毎に国際分類は見直され、2019年に公表された10版目にあたる分類には42グループ461疾患が収められている。

3) 障害者総合支援法の対象疾病と骨系統疾患国際分類の両者に含まれる疾患

障害者総合支援法の対象疾病のうち、指定難病26疾病、障害者総合支援法独自の対象疾病（指定難病以外）2疾病が、骨系統疾患国際分類に含まれる疾患と重複していた。このうち、障害者総合支援法の対象疾病19疾病は、それぞれ骨系統疾患国際分類の1疾患と対応していた。残りの9疾病では、それぞれ骨系統疾患国際分類の2～37疾患と対応していた。このため、障害者総合支援法の対象28疾病は、骨系統疾患国際分類に含まれる108疾患と重複していたことになる。

これらの疾病の予後に関する記載は、「タナトフォリック骨異形成症の「出生後死亡することが多い」、大理石骨病の「病型により異なる」、軟骨無

形成症の「平均余命も正常」のように様々であった。障害の内容に関して、運動障害（神経の異常によるものを含む）、眼症状、聴力障害、精神発達障害（発達障害、高次脳機能障害を含む）について、症状の程度ではなく各疾患の中の頻度として◎（ほぼ全ての患者に認める）、○（多くの患者に認める）、△（認めることがある）に分類した。その結果、28疾病中、運動障害は◎16疾病○8疾病、眼症状は◎1疾病○5疾病、聴力障害は◎3疾病○4疾病、精神発達障害は◎6疾病○1疾病、であった。疫学に関しては、国内患者数、年間発症数など記載法が疾病により異なるが、国内患者数についてはタナトフォリック骨異形成症や進行性骨化性線維異形成症のように100人未満から、軟骨無形成症や骨形成不全症のように約6,000人まで幅が広がった。このため全体の患者数は算出できないが、概算で40,000～50,000人程度と考えた。

D. 考察

今回の調査で、現時点で障害者総合支援法の対象となっている366疾病のうち28疾病が骨系統疾患国際分類に収載されていること、それは骨系統疾患国際分類に収載されている全461疾患のうち108疾患に相当すること、が明らかになった。これは国際分類に含まれる骨系統疾患でも、障害者総合支援法の対象にならないものが全体の約77%あるということを示している。但し障害者総合支援法の対象には「難病等」の他に、身体障害者、知的障害者、精神障害者が含まれており、特に身体障害者手帳を持つような障害のある骨系統疾患患者は、「難病等」に含まれない疾患であっても障害者総合支援法の対象となりうる。

28疾病の予後に関する記載は多様であり、生命予後が必ずしも良くない疾患も含まれるが、例えば「出生後死亡することが多い」と記載されているタナトフォリック骨異形成症でも、近年は成人する患者が報告されており（Ushioda M, et al: *Pediatr Int* 2022）、生活自立を目指した支援について検討する必要はあるであろう。また各疾病の障害の内容について、骨系統疾患でも運動器障害だけでなく、眼症状や聴覚障害、精神発達障害を合併する疾病が一定数あることが明らかになった。特に重複障害においては生活の自立に向けて高度なサポートを要することが多く、障害者総合支援法の制度が役立つ可能性が高い。

本研究の限界としては、障害者総合支援法の対象となっている疾病における疫学情報が不十分であり、特に重症度の関係が不明であること、また骨系統疾患国際分類の各疾患との対応が1:1ではなく、十分に結果を整理できなかつたことがある。しかし重症度を考慮しなければ少なくとも40,000～50,000人程度の骨系統疾患患者が、障害者総合支援法の適応対象となることから、実際の支援の状況やその効果について今後調査や検討を行うことで、骨系統疾患患者の生活自立に適切に寄与できると考える。

E. 結論

成人骨系統疾患患者の生活自立に対して日本の福祉制度がどのように寄与できるかを知る目的で、障害者総合支援法の対象疾病と、国際分類に基づく骨系統疾患の間の関係性を調査した。現時点で障害者総合支援法の対象となっている366疾病の

うち28疾病が骨系統疾患国際分類に記載されており、それは骨系統疾患国際分類に記載されている全461疾患のうち108疾患に相当していた。疾病の予後に関する記載は様々であった。障害の内容については、運動器障害だけでなく、眼症状や聴覚障害、精神発達障害を示す疾病が一定数あった。疫学に関しては記載法が疾病により一定していないが、国内患者数の幅は広く、全体の患者数は40,000～50,000人程度と考えた。

F. ~~健康危険情報~~

~~○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○~~
~~(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)~~

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Mano H, Fujiwara S, Yabuki S, Takikawa K, Tanaka H, Haga N: Visual attention to their own paralytic limbs in children with spina bifida. *Pediatr Int* 64(1); e15037, 2022

2) Ajimi A, Matsushita M, Mishima K, Haga N, Fujiwara S, Ozono K, Kubota T, Kitaoka T, Imagama S, Kitoh H: Inconvenience and adaptation in Japanese adult achondroplasia and hypochondroplasia: A cross-sectional study. *Clin Pediatr Endocrinol* 31(1); 18-24, 2022

3) Fujiwara Y, Mori Y, Saijo H, Abe T, Susami T, Haga N, Hoshi K: Long-term dental outcomes in patients with fibrodysplasia ossificans progressiva: a report of three cases of tooth extraction. *Quintessence Int* 53(8); 712-720, 2022

4) Nishizaka C, Fujiwara S, Mano H, Haga N: Difference between affected and unaffected sides of forearm bone length in children with congenital terminal transverse deficiencies at the level of carpal bone. *J Pediatr Orthop B*, 2022 Dec 21, Online ahead of print

2. 学会発表

1) Haga N, Ogata T, Fujiwara S, Takikawa K, Mano H: Life-style in adults with congenital deficiencies in both upper and lower limbs. ISPRM 16th World Congress, 2022. 7. 3-7, Lisbon (Portugal)

2) 松下雅樹、鬼頭浩史、三島健一、神谷康成、芳賀信彦、藤原清香、大藪恵一、安心院朗子、今釜史郎：骨系統疾患の成人期における健康関連QOLの検討。第59回日本リハビリテーション医学会学術集会、2022. 6. 23-25、横浜

3) 芳賀信彦：リハビリテーション医学における知と実践、第59回日本リハビリテーション医学会学術集会、2022. 6. 23、横浜

4) 芳賀信彦：先天性疾患に対する生涯を通じたリハビリテーション、全国障害者リハビリテーション研究集会2022、2022. 11. 10、千葉

5) 芳賀信彦：成人期を見据えた小児希少疾患のリハビリテーション診療、第130回茨城小児科学会、2022. 11. 20、ひたちなか市

6) 芳賀信彦：骨系統疾患に対するリハビリテーション診療、第34回日本整形外科学会骨系統疾患研究会、2022. 12. 10、横浜

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

- sification in larval zebrafish. *Front Cell Dev Biol* 9:694018, 2022
4. **Kitoh H**, Kaneko H, Kitamura A, Sawamura K. Femoral lengthening with enzyme replacement therapy in an adolescent patient with prenatal benign hypophosphatasia: A case report. *J Orthop Sci (Online ahead of print)*
 5. Sawamura K, Mishima K, Matsushita M, Kamiya Y, **Kitoh H**. A cross-sectional nationwide survey of osteosclerotic skeletal dysplasia in Japan. *J Orthop Sci* 27(5):1139-1142, 2022
 6. Mishima K, Kamiya Y, Matsushita M, Imagama S, **Kitoh H**. Bypass of epiphyseal fragmentation following early Salter innominate osteotomy and its clinical relevance in Legg-Calvé-Perthes disease. *J Pediatr Orthop* 42:239-245, 2022
 7. Mishima K, Kamiya Y, Matsushita M, Imagama S, **Kitoh H**. Predictive ability of inflammatory markers and laboratory parameters in Legg-Calvé-Perthes disease: A single-center retrospective comparative study. *Medicine* 101(11):e29061, 2022
 8. **Kitoh H**, Sawamura K, Kaneko H, Kitamura A, Matsuyama S. Scurvy as a differential diagnosis of diffuse musculoskeletal pain in children: two case reports. *JOS Case Rep* 1:11-14, 2022
 9. Sawamura K, **Kitoh H**, Kaneko H, Kitamura A, Hattori T. Appropriate surgical timing of Salter innominate osteotomy for residual acetabular dysplasia in children. *J Pediatr Orthop* 42:e971-e975, 2022
 10. Sawamura K, **Kitoh H**, Kaneko H, Kitamura A, Hattori T. Prognostic factors for mobility in children with osteogenesis imperfecta. *Medicine* 101(36):e30521, 2022
 11. Kato D, Matsushita M, Takegami Y, Mishima K, Kamiya N, Imagama S, **Kitoh H**. Gain-of-function of FGFR3 accelerates bone repair following ischemic osteonecrosis in juvenile mice. *Calcif Tissue Int* 111(6):622-633, 2022
 12. **Kitoh H**, Izawa M, Kaneko H, Kitamura A, Matsuyama S, Kato K, Ogi T. Two children with hypophosphatasia with a heterozygous c.1559delT variant in the *ALPL* gene, the most common variant in Japanese populations. *Bone Rep* 17:101626, 2022
 13. Kamiya Y, Matsushita M, Mishima K, Ohkawara B, Michigami T, Imagama S, Ohno K, **Kitoh H**. Meclozine ameliorates bone mineralization and growth plate structure in a mouse model of X-linked hypophosphatasia. *Exp Ther Med* 25(1):39, 2022
 14. Mishima K, Okabe YT, Mizuno M, Ohno K, **Kitoh H**, Imagama S. Efficacy of soluble lansoprazole-impregnated beta-tricalcium phosphate for bone regeneration. *Sci Rep* 12:20550, 2022
 15. **Kitoh H**, Kamiya Y, Mishima K, Matsushita M, Kaneko H, Kitamura A, Sawamura K, Matsuyama S. Guided growth for coronal lower limb deformities in skeletal dysplasia. *J Pediatr Orthop B* 32(2):157-164, 2023
 16. Sawamura K, Hamajima T, Izawa M, Kaneko H, Kitamura A, **Kitoh H**. Changes of the lower limb deformity in children with FGFR3-related hypophosphatemic rickets treated with Burosumab: A single center prospective study. *J Pediatr Orthop B (Online ahead of print)*
 17. Matsushita M, **Kitoh H**, Mishima K, Kamiya Y, Kato D, Takemoto G, Sawamura K, Ueno S, Nakai Y, Nishida K, Imagama S. Phase 1b study of repurposing meclizine hydrochloride in children with achondroplasia. *PLoS One* (accepted)
 18. Kawashima I, Matsushita M, Mishima K, Kamiya Y, Osawa Y, Ohkawara B, Ohno K, **Kitoh H**, Imagama S. Activated FGFR3 suppresses bone regeneration and bone mineralization in an ovariectomized mouse model. *BMC Musculoskelet Disord* 24(1):200, 2023
2. 学会発表
 1. **鬼頭浩史**. 診断に難渋した小児運動器疾患. 第20回知多半島整形外科連携セミナー. 2022.3.26 (名古屋)
 2. Sawamura K, **Kitoh H**, Kaneko H, Kitamura A, Matsuyama S, Mishima K, Matsushita M, Kamiya Y, Hattori T. Appropriate surgical timing of Salter innominate osteotomy for residual acetabular dysplasia. 40th European Pediatric Orthopaedic Society. 2022.4.6-9. (Copenhagen, Denmark)
 3. **鬼頭浩史**. びまん性の疼痛を訴える小児—症例報告—. 名古屋大学整形外科合同カンファレンス. 2022.4.14 (名古屋)
 4. **鬼頭浩史**. 軟骨無形成症における整形外科的な問題. 第95回日本整形外科学会. 2022.5.19-22 (神戸)
 5. **鬼頭浩史**. 全身痛と歩行困難をきたした小児型HPPの1例. 第64回日本小児神経学会. 2022.6.5 (高崎)
 6. **鬼頭浩史**. 診断までに時間を要した小児運動器疾患. 愛知県整形外科医会教育研修講演会. 2022.6.25 (名古屋)
 7. **鬼頭浩史**. 骨系統疾患—最新の話—. 第10回中国四国小児整形外科研究会. 2022.7.30 (米子)
 8. **Kitoh H**. Japan paediatric orthopaedist perspective: Case studies of genetic testing for skeletal dysplasias in Japan. APAC 2nd Skeletal Dysplasia Expert Meeting. 2022.8.6 (Web)
 9. **鬼頭浩史**. 低ホスファターゼ症の基礎と臨床. 第37回日本整形外科学会基礎学術集会. 2022.10.13-14 (宮崎)
 10. **鬼頭浩史**. Current ACH management and unmet needs upon international consensus statement. Japan vosoritide physician advisory board 2022. 2022.11.20 (Web)
 11. **鬼頭浩史**. 幼児O脚の鑑別診断. クリースピータXLH地域連携セミナー. 2022.12.12 (Web)

12. **鬼頭浩史**. 医原性の下肢短縮をきたした濃化異骨症. 第4回東海地区骨系統疾患研究会. 2022.1.21 (名古屋)
13. Funahashi H, Matsushita M, Mishima K, Okawara B, Kamiya Y, Ohno K, **Kitoh H**, Imagama S. Long-term administration of meclizine for the treatment of achondroplasia using a mouse model. Orthopaedic Research Society 2023 Annual Meeting. 2023.2.10-14 (Dallas)
14. **鬼頭浩史**. 顎顔面変形を伴う骨系統疾患. 第15回東海craniofacial conference. 2023.3.18 (大府)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

新しい国際分類による骨系統疾患の胎児診断の方法と支援について
研究分担者 室月 淳

日本産科婦人科学会ホームページに「骨系統疾患国際分類和訳作業ワーキンググループの活動報告」を掲載し新分類について説明。超音波や胎児CT検査についての診療支援と診療ガイドラインへの助言をおこなった。また出生前の骨系統疾患の診断の補助として、母体血中セルフリーDNAによる胎児遺伝子診断を導入した。

A. 研究目的

1. 骨系統疾患国際分類の改定への対応
2. 骨系統疾患の胎児診断の支援および周産期医療としての対応のネットワーク構築

(成果の概要)

日本産科婦人科学会ホームページに「骨系統疾患国際分類和訳作業ワーキンググループの活動報告」を掲載し新分類について説明。超音波や胎児CT検査についての診療支援と診療ガイドラインへの助言をおこなった。

B. 研究方法

1. 最新の国際分類は多くの専門家たちの討議により決定され、実質的には2021年に公開された。最新の遺伝学的知見を大きくとり入れられた新しい分類と、新たに同定された疾患について、一線の医師、とくに周産期医療にかかわる産科医に広く知らしめるために、日本産科婦人科学会と相談のうえ、だれでもアクセス可能なホームページ上にわかりやすい解説を載せる。とくに過去の分類とのちがいを、そして日本語病名を変更したいいくつかの疾患についての説明をおこなう。
2. 骨系統疾患の胎児超音波での診断、および確定診断としての胎児CTのプロトコルをまとめる。とくに超音波とX線の特性を考えて、診断的X線所見を超音波でどの程度再現できるかを検討する。またその啓蒙をはかっていく。胎児診断の補助として母体血による診断が可能かを検討する。母体血セルフリーDNAをもちいた遺伝子診断を試みる。

(倫理面への配慮)

胎児診断にあたっては、とくに妊婦およびそのパートナーのインフォームドコンセントの取得に注意する。母体血による胎児診断の場合、注意しなければ出生前スクリーニングになる可能性があるため、採血は妊娠22週以降におこなうことにする。

C. 研究結果

1. 日本産科婦人科学会ホームページに「骨系統疾患国際分類和訳作業ワーキンググループの活動報告」というサイトをつくり、そこで新分類の解説と分類表（42グループ461疾患）を掲載した。1971年には123疾患だったものが、最新の2019年分類では461疾患となっている。指数関数的に疾患数が増加してきたものが、2010年からはほぼ横ばいとなっているのは、原因遺伝子の解明が進み、本質的な疾患分類に整理されてきたからと思われる。疾患分類の意義は鑑別診断をおこなうにあたり重要な役割を

もつので、サイト上でくわしい説明をおこなった。

2. 骨系統疾患の画像診断では出生後の骨X線学的所見が確立していて、それが確定診断につながる事が多い。その放射線診断学の知見を応用して、子宮内の胎児にCTをおこない、その3D-CTから構築された骨格所見によって大多数の例で胎児診断が可能であった。さらに骨X線の診断的所見は3D-CTではなにを意味しているのか、それを超音波画像で再現できるかをひとつひとつ検討したが、超音波で認められる所見と超音波では再現できない所見に分かれることがあきらかになった。現在、具体的な所見をまとめているところである。

母体血セルフリーDNAを用いた胎児遺伝子診断は、欧州で実験的にはじまったGeneSafe testを、イタリアGenoma社と提携して検査委託可能となった。まだ数例しか試行していないが、いまのところ感度、特異度とも100%の結果を示しており、非常に有望と考えられた。

D. 考察

1. 近年の骨系統疾患症例の集積により、この数年でまた新規疾患がだいぶ増えてきた。しかし、これまで表現型から区別のつかなかった疾患群が、原因遺伝子判明によってほかの疾患に集約されたこともあって、新国際分類での総疾患数はあまりかわらない結果となった。日本語病名の問題については、これまで臨床医よりいくつか指摘をうけてきたので、その要望を取りいれる形での変更をおこない、その周知としてのサイトをつくったといえる。
2. 骨系統疾患の診断は、出生前は超音波および胎児CTによる画像診断、出生後は骨X線撮影と遺伝子診断におおまかにわかる。出生前診断では骨は超音波との相性が悪かったため、超音波診断学については多くの誤解があった。各疾患についての超音波での描出について、もう一度ひとつひとつ吟味しながら、それをマニュアル化することが今後求められている。

E. 結論

学会ホームページに「骨系統疾患国際分類和訳作業ワーキンググループの活動報告」を掲載し、骨系統疾患の分類と疾患についての解説をおこない、あわせて出生前診断の支援をおこなった。超音波検査、胎児CT検査、骨X線検査、遺伝子検査の所見の関連について整理してあたらしい知見を得た。また出生前の骨系統疾患の診断の補助として、母体血中セルフリーDNAによる胎児遺伝子診断を導入した。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kumagai K, Murotsuki J, Dohi S, Nishikawa N, Kimura N, Nomiya M, Osaga S, Hashimoto H, Nakai A, Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y: Does a cervical pessary reduce the rate of preterm birth in women with a short cervix? J Perinat Med 2022;50:1107-1114.
2. 室月淳：胎児骨系統疾患事始め. 日本医事新報社2022;5148:3
3. 室月淳：軟骨無形成症1B型/骨発生不全症2型. 骨系統疾患マニュアル改訂第3版. P48-49, 2022, 東京
4. 室月淳：短肋骨多指症候群. 骨系統疾患マニュアル改訂第3版. P68-9, 2022, 東京

2. 学会発表

1. 室月淳：HPPを中心とした胎児骨系統疾患の出生前診断. Zoom in HPP Management with Experts. 2022年4月13日, 大阪
2. 室月淳：軟骨無形成症の出生前診断と周産期管理. 第33回日本小児整形外科学会学術集会, 2022年12月9日, 横浜

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

X線・CT等の放射線医学検査に関連した骨系統疾患の診断・診療支援と啓蒙活動の成果
研究分担者 宮寄 治

研究要旨：

放射線科の立場から X 線・CT 等の放射線医学検査に関連した骨系統疾患の診断・診療支援と啓蒙活動等を行った 2022 年度の具体的な成果は骨系統疾患画像診断講習会の開催、および骨系統疾患マニュアル改訂第 3 版の刊行

A. 研究目的

放射線診断医の立場から骨系統疾患のX線学的診断に関して、第44回日本母体胎児医学会学術集會に併催し、骨系統疾患画像診断講習会（胎児骨系統疾患フォーラム主催）の発案者の一人として企画、準備、発表を行った。また日本整形外科学会 小児整形外科委員会 骨系統疾患マニュアル改訂ワーキンググループの一員として骨系統疾患マニュアル改訂第3版の企画、編集作業、執筆に携わった。

B. 研究方法

骨系統疾患画像診断講習会では国際分類に沿った13項目以上の頻度の高い疾患の画像reviewに加えてexpertのための稀な疾患の概説を行った。また症例を持ち寄り、講習会参加者の症例検討会を行った。

骨系統疾患マニュアル改訂第3版では第2版から踏襲する形で希少な画像を多数収載するよう、著者を選択し、執筆を依頼した。

（倫理面への配慮）

特になし。

C. 研究結果

骨系統疾患画像診断講習会は2022年9月2日、仙台市立中小企業活性化センター（会長：宮城県立こども病院産科・室月 淳先生）で行われた。海外からの特別講演としてボストン小児病院放射線科の半田淳比古先生にFGFR3異常症とCOL2A1異常症の画像診断のご講演を賜った。またこの領域の世界的な研究者である西村 玄先生（武蔵野陽和会放射線科）にもTRPV4、DTDST、rare lethal skeletal dysplasiaにつき解説、ご講演をいただいた。分担研究者自身はムコ多糖症、点状軟骨異形成症、骨硬化を呈する骨系統疾患の3部門を担当した。

骨系統疾患マニュアル改訂第3版は2022年12月に南江堂寄り出版された。本書では骨系統疾患の臨床所見やX線所見、遺伝子診断、国際分類の概説をまとめ全83疾患を解説した。疾患名に合わせアップデートされている専門家の知見を広く収集した。

D. 考察

骨系統疾患は頻度が稀であり診断に難渋する症例が多く存在する。これに対し単純X線撮影は唯一ともいえる臨床での診断方法である。しかしながら、骨系統疾患のX線診断は学習する機関が少なく、読

影のポイントを学ぶ機会は少ない。

このような背景から今回ほぼ一日をかけて骨系統疾患を学ぶ研究会を企画した。参加者は胎児診療に従事する産科医、この領域に携わる小児科医、小児放射線科医、骨軟部領域の放射線科医、整形外科医が全国より集い、充実した講習会となった。

これと同様、国内で出版され日本語で読むことのできる骨系統疾患の教科書が少ないことが以前より指摘されている。骨系統疾患マニュアル改訂第3版では細分化・複雑化した分類や、疾患名に合わせアップデートされている専門家の知見を広く収集した。第2版から踏襲する形で希少な画像を多数収載するよう著者を選択し、執筆を依頼した。現在、本書が唯一の骨系統疾患を系統的に網羅できる唯一の学術書となった。

E. 結論

放射線科の立場からX線・CT等の放射線医学検査に関連した骨系統疾患の診断・診療支援と啓蒙活動等を行った。特に2022年度は骨系統疾患画像診断講習会を企画、開催し、骨系統疾患マニュアル改訂第3版を出版した

G. 研究発表

1. 論文発表

特になし

2. 学会発表

1) 宮寄 治. 骨系統疾患の単純 X 線診断：知っておきたいエッセンス. 日本整形外科学会雑誌 96, 1072-1079, 2022

2) 宮寄 治. 胎児 CT: 骨系統疾患の出生前診断における有用性. 日本超音波学会雑誌 Jpn J Med Ultrasonics 49 Supplement. S58. 2022

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

低ホスファターゼ症の医療水準と患者QOLの向上を目的とした研究

研究分担者 道上敏美 大阪母子医療センター 研究所 骨発育疾患研究部門 部長

研究要旨：低ホスファターゼ症 (hypophosphatasia: HPP)は *ALPL* 遺伝子の機能喪失変異に基づき、骨石灰化障害や乳歯早期脱落など、多彩な症状を呈する骨系統疾患である。酵素補充療法の導入や遺伝子検査の保険適用など HPP に対する診療環境の変化に対応するため、研究分担者らはエビデンスに基づく「HPP 診療ガイドライン」を策定し、2019年に公開した。さらに、2021年には患者の管理中にモニタリングすべき項目をまとめた「HPP モニタリングガイダンス日本版」を作成し、研究分担者が管理する HPP 医療情報 Web サイトで公開した。今年度は、「HPP 診療ガイドライン」と「HPP モニタリングガイダンス日本版」の実臨床での活用を目的として、学会セミナーなどで普及に努めた。また、診断に難渋する成人例や特異な臨床経過を示した症例について確実な診断を提供するため、同定されたバリエーションの機能解析を行った。さらに、HPP 診療ガイドラインの改訂に向けて HPP 診療における現在の課題を抽出、検討した。HPP の病態の理解や診療環境が向上したことから、骨系統疾患マニュアルの改訂第3版の出版に際して、本疾患に関する記載を大幅に更新した。

A. 研究目的

低ホスファターゼ症(Hypophosphatasia; HPP)は組織非特異型アルカリホスファターゼ (tissue-nonspecific alkaline phosphatase; TNSALP) をコードする *ALPL* 遺伝子の機能喪失に起因する骨系統疾患で、骨石灰化障害やけいれん、乳歯の早期脱落などの多彩な症状を示す。発症年齢や重症度には幅があるところから、通常、周産期重症型(致死型)、周産期良性型、乳児型、小児型、成人型、歯限局型の6病型に分類される。本邦では最重症である周産期重症型の症例が半数近くを占め、次いで海外では稀な周産期良性型が2番目に高い頻度で認められる。研究分担者らの解析により、日本人の創始者バリエーションと考えられる p.Leu520ArgfsX86(c.1559delT)及び p.Phe327Leu(c.979T>C)の頻度が高いことが、それぞれ周産期重症型、周産期良性型症例が多い原因と推察されている。2015年から、ALP 酵素補充薬が使用可能となり、周産期重症型や乳児型の生命予後は大きく改善した。さらに HPP 診断のための *ALPL* 遺伝子検査が保険適用となり、かずさ遺伝子検査室などで検査が行われている。こうした診療環境の変化を鑑み、研究分担者らは 2019年にエビデンスに基づいて HPP の診断や治療に関する 21 のクリニカルクエスション(CQ)に対する推奨を示した HPP 診療ガイドラインを策定し、日本小児内分泌学会ウェブサイトで公開した。本診療ガイドラインは Minds

ガイドラインライブラリに収載され、また、2020年には英語版を *Clinical Pediatric Endocrinology* 誌に発表した。また、ALP 酵素補充療法中のモニター項目に関する CQ17 に対する推奨作成の根拠とした論文 (Kishnani et al.: *Mol Genet Metab*, 2017) に記載されているガイダンスを本邦で活用するために修正や補筆を行い、「HPP モニタリングガイダンス日本版」を作成し、2021年に、医療従事者を対象とする HPP 医療情報 Web サイト (<https://hpp-keihatsu.jp/>) で公開した。しかしながら、「HPP 診療ガイドライン」や「HPP モニタリングガイダンス日本版」の実臨床での活用は、まだ充分とは言えないのが現状であり、今年度も、学会でのセミナーやウェビナーなどにより、これらの更なる普及に努めることとした。

また、HPP の疾患認知度の向上に伴い、これまで診断に至っていなかった成人の症例や特異な臨床像を呈する症例についても、血清 ALP 値の低下から *ALPL* 遺伝子検査が行われることが増えてきている。これまでに報告されていない新規変異については、病原性を確認するための機能解析を行うこととした。

さらに、「HPP診療ガイドライン」の改訂に向けて、HPP診療における課題を抽出、検討することとした。

B. 研究方法

① 「HPP 診療ガイドライン」及び「HPP モニタリ

ングガイドライン日本版」の普及

研究分担者は、当研究班への助成により、医療従事者を対象とした HPP 医療情報ウェブサイト (<https://hpp-keihatsu.jp/>) を運営している。各コンテンツページには、疾患概要と病型分類、病態、診断、治療、診療ガイドラインについて記載しており、2021 年 11 月から当サイトで「HPP モニタリングガイドライン日本版」の PDF を公開した (<https://hpp-keihatsu.jp/guidelines/pdf/HPPMonitoringguidance.pdf>)。

今年度、第 95 回日本内分泌学会学術総会や第 73 回北日本小児科学会での共催セミナー、和歌山県小児希少疾病 Web セミナー、静岡県 HPP Web セミナーなどを介して、「HPP 診療ガイドライン」及び「HPP モニタリングガイドライン日本版」の普及に努めた。

② 新規 ALPL バリエーションの病的意義に関する検討

HPP の疾患認知度の向上に伴い、非典型的な臨床像を示す症例や、日本人では頻度が低い成人期発症の例で、ALPL 遺伝子検査により HPP と診断される症例が増えてきている。HPP ではこれまでに 400 を超える病的バリエーションが同定されており、国際的なデータベースが作られている (<https://alplmutationdatabase.jku.at/>)。研究分担者が運営している HPP 医療情報サイトからもこのデータベースにリンクしており、HPP の分子診断において有用である。しかしながら、これまでに報告のないバリエーションが同定される症例もあり、バリエーションの病的意義を明らかにしてデータベースに追加していく必要がある。HPP の軽症例では常染色体劣性(潜性)遺伝家系と常染色体優性(顕性)遺伝家系が存在し、特に片アレルにのみ変異が同定された場合は、常染色体優性(顕性)HPP の罹患者であるのか、常染色体劣性(潜性)HPP の保因者であるのかを鑑別する必要がある。そこで、遺伝カウンセリングや治療介入の判断に役立てることを目的に、新規に同定されたバリエーションについては、病原性やドミナントネガティブ作用の有無などを検討するため、発現プラスミドを作製し、培養細胞に遺伝子導入して機能解析を行った。

③ 診療ガイドラインの改訂に向けた HPP 診療上の課題の抽出

「HPP 診療ガイドライン」の改訂に向けて、新たな CQ の設定のためには、HPP の診療上の課題を抽出する必要がある。そこで、HPP の診療に携わっている医師とのディスカッションを通じて課題を抽出

し、当研究班において HPP に造詣が深い 6 名の班員で意見交換を行った。意見交換の結果については、研究班の全体会議において、全班員に共有した。

(倫理面への配慮)

ALPL 遺伝子検査および変異体の機能解析研究については、研究分担者の所属機関における倫理審査委員会の承認のもとで、研究対象者の同意を得て行った。

C. 研究結果

① 「HPP 診療ガイドライン」及び「HPP モニタリングガイドライン日本版」の普及

HPP 医療情報ウェブサイトにおける「HPP 診療ガイドライン」及び「HPP モニタリングガイドライン日本版」の公開、普及は今年度も継続的に行った。

第 95 回日本内分泌学会学術総会の共催セミナー(2022 年 6 月 3 日)において、研究分担者は「HPP モニタリングガイドライン日本版～長期管理とチーム医療の重要性～」というタイトルで講演を行った。HPP の疾患概要や診断基準、診療ガイドラインについて述べた後、「HPP モニタリングガイドライン日本版」の内容について概説した。具体的には、まず、HPP の診療において、多様な症状や合併症への対応のために多職種から構成された連携チームが関与することの重要性を述べた。また、酵素補充療法を行う際には患者の年齢層に合わせて治療目標を設定すること、治療中には安全性と有効性をモニターする必要があることを説明し、生化学検査、骨 X 線検査、呼吸機能評価、成長の評価、痛みや運動機能の評価、生活の質の評価、歯科的評価、異所性石灰化の有無の評価などの具体的な項目や評価頻度を例示した。また、HPP 医療情報サイトの URL についても、「HPP 診療ガイドライン」や「HPP モニタリングガイドライン日本版」が当サイトからダウンロード可能であることを含めて紹介した。

第 73 回北日本小児科学会の共催セミナー(2022 年 9 月 10 日)においては、「低ホスファターゼ症：病態と診断のポイント」というタイトルで講演を行い、「HPP 診療ガイドライン」について紹介した。その他、和歌山県小児希少疾病 Web セミナー(2022 年 5 月 26 日)、静岡県 HPP Web セミナー(2022 年 9 月 6 日)においても、「HPP 診療ガイドライン」や「HPP モニタリングガイドライン日本版」の周知に努めた。

② ALPL 新規バリエーションの病的意義に関する検討

多発骨折と血清 ALP 値の低下を認めた 64 歳女性について ALPL 遺伝子解析を行い、c.319G>A

(p.Val107Ile) バリエントをホモ接合性に同定した。本バリエントは前述の国際的な *ALPL* 病的バリエントデータベースに記載されていないため、発現プラスミドを構築して機能評価を行った。その結果、p.Val107Ile バリエント TNSALP は野生型 TNSALP の約 40% に活性が低下していることが判明した。本症例では両アレルに本バリエントが同定されており、成人期発症（成人型）の常染色体潜性 HPP と確定診断した。日本人の成人型 HPP 症例については、これまで報告が極めて少なく、症例の蓄積が必要であるため、論文として症例報告を行う予定である。

また、ピロリン酸カルシウム結晶 (CPPD) 沈着症（偽痛風）を呈した成人例で同定された新規バリエント c.77C>A (p.Pro26His) についても、発現プラスミドを構築して病原性の有無を検討した。p.Pro26His バリエント TNSALP は野生型 TNSALP の約 70% に相当する高い残存活性を有することが判明した。本症例は本バリエントと、活性を喪失している別のバリエントとの複合ヘテロ接合体であり、成人型の常染色体潜性 HPP と確定診断した。p.Pro26His バリエント TNSALP は高い残存活性を有するため、本バリエントの保因者が HPP を発症するのは残存活性をほとんど喪失している別のバリエントとの複合ヘテロ接合体の場合に限られると推察される。

③ 診療ガイドラインの改訂に向けた HPP 診療上の課題の抽出

現在、HPP の診断基準においては、主症状として (1) 骨石灰化障害（骨単純 X 線所見として骨の低石灰化、長管骨の変形、くる病様の骨幹端不整像）と (2) 乳歯の早期脱落をあげており、診断のカテゴリーとして、「主症状 1 つ以上と血清 ALP 値低値があれば本症を疑い遺伝子検査を行い確定診断する (Definite)。指定難病においては、Definite 例を対象とする」としている。すなわち、診断においてはまず、HPP に合致する所見を有することが重要であり、その上で血清 ALP 値の低下を確認、遺伝子検査により確定診断という流れになっている。特に成人期に血清 ALP 値の低下に気づかれた症例の場合、明確な骨の低石灰化（骨密度の低下など）を示さず、筋肉痛や易疲労性などの非特異的な症状のみ訴える場合もあり、*ALPL* バリエントが同定されたとしても、患者の症状が *ALPL* バリエントと関連しているかどうか明確ではない場合がある。また、前述したように、片アレルにのみ変異が同定された場合は、常染色体優性（顕性）HPP の罹患者であるのか、常染色体劣性（潜性）HPP の保因者であるのかを鑑別する必要

がある。ドミナントネガティブ作用を有する顕性バリエントの保有者は、HPP に特異的な症状を呈する場合が多い。一方、ドミナントネガティブ作用を有する潜性バリエントの保有者は、通常は無症状な保因者であるが、軽度の生化学的異常（血清 ALP 値の低下など）や非特異的な症状を呈する場合があり、環境要因や何らかの modifier 遺伝子の存在が推定されている。海外では酵素補充薬アスホターゼアルファの保険適用は小児期発症の HPP に限定されているため、成人発症例が HPP の罹患者か保因者かという問題は治療の選択という点からはあまり問題にならない。一方、本邦においては、発症年齢や病型に関係なく、すべての HPP 患者に対して保険適用となっている。ただし、極めて高価な薬剤であること、また、軽症例に対する有効性は必ずしも明確ではないことから、「HPP 診療ガイドライン」においては ALP 酵素補充療法の適応に関する CQ8 に対する推奨として、「HPP に罹患していることが確実で、かつ、予後不良であることが予測される場合には、ALP 酵素補充療法の適応となる。また、生命予後良好な病型であっても、骨症状や筋力低下など HPP に基づく症状が存在する場合、酵素補充療法による改善が期待でき、治療の相対的な適応となりえる。（推奨グレード 1、エビデンスレベル C）」としており、解説文中に「酵素補充療法を行うためには HPP の正確な診断が必須である。*ALPL* 遺伝子に変異を有し、かつ、HPP に合致する臨床像を呈する場合に、HPP 罹患者であると診断される。」と記載している。

こうした中で、HPP の診療に当たっている成人科の医師から、骨症状を伴わない常染色体潜性 HPP の保因者、特に日本人の一般集団において 1/480 の頻度で存在する p.Leu520ArgfsX86 (c.1559delT) バリエントのヘテロ接合体に対する酵素補充治療は不適切ではないかとの問題提起がなされた。HPP の診療において重要な課題と考えられたので、当研究班において HPP に対する酵素補充療法の経験を有する班員 6 名（大幡、鬼頭、窪田、難波、松下、道上）で意見交換を行った。意見をまとめたものを以下に示す。

- ・ ALP 酵素補充薬は高価であるので、投与については慎重に判断するのが前提である。
- ・ しかし、遺伝子検査の限界や、*ALPL* バリエントの効果に影響を及ぼしうる modifier 遺伝子や環境要因の存在の可能性を考慮すると、遺伝子検査の結果のみを根拠に治療の可否を判断することは困難である。
- ・ 保因者と判定される潜性バリエントのヘテロ

接合体であっても、診断基準に合致する症例 (HPP に合致する症状を有する症例)であれば、酵素補充薬の投与を試みる選択肢はあったほうが良い。

- ・ 軽症な症例における酵素補充の効果は明確ではないので、きちんと効果の有無を「定量的に」評価し、効果がなければ中止することを説明して治療を開始する必要がある。治療効果の客観的・継続的な評価が重要である。
- ・ 英国の NICE (The National Institute for Health and Care Excellence) によるガイドライン (<https://www.nice.org.uk/guidance/hst6>) には治療中止基準があり、非典型的な症例に関しては日本でも類似のものを策定する必要があるかもしれない。

意見交換の結果から、HPP の診療における課題として、(1) 非特異的な症状のみ呈する成人発症例の扱い、(2) ドミナントネガティブ作用のない片アレル性ヘテロバリエーションの保有者（従来の保因者）の扱い、(3) 酵素補充療法の中止基準（治療目標の明確化、効果判定）が抽出された。「HPP 診療ガイドライン」の改訂においては、これらの課題に関する CQ も新たに盛り込む必要があると考えられる。

D. 考察

HPP の医療水準の向上、ひいては患者の QOL の向上のためには、質の高い診療ガイドラインの作成と活用が必須である。現行の「HPP 診療ガイドライン」は、2019 年 1 月に日本小児内分泌学会のホームページ上で公開され、同年 11 月には質の高いガイドラインとして Minds ガイドラインライブラリにも掲載された。しかしながら、HPP は希少疾患であるため、臨床現場で本疾患に遭遇する診療医、特に小児内分泌医以外の医師が本診療ガイドラインの存在や Minds ガイドラインライブラリを知らない可能性は十分に考えられる。作成した診療ガイドラインは、普及・導入・評価を経て改訂する必要がある。引き続き、HPP 医療情報ウェブサイトや学会セミナー、ウェビナーなどを利用して普及に務め、実臨床での活用を推進したいと考えている。

また、2021 年に作成した「HPP モニタリングガイドライン日本版」は、HPP の管理・治療における多職種連携チームの構成、年齢に応じた治療目標、酵素補充療法中にモニターすべき項目をまとめた文書であり、HPP 診療の質の向上のために有用なツールであると考えられる。こちらについても引き続き周知に努める必要がある。

ALPL 新規バリエーションの病的意義に関しては、

p.Val107Ile と p.Pro26His の病原性を確認した。多発骨折を呈した成人型症例で同定された p.Val107Ile は野生型の約 40%の残存活性を有することから、ホモ接合体であっても生命予後良好な軽症の病型を示したと考えられる。一方、p.Pro26His については野生型の約 70%の高い残存活性を認めたことから、ホモ接合体ではおそらく発症せず、活性がほとんど失われたバリエーションとの複合ヘテロ説剛体の場合にのみ発症すると考えられる。これらの症例については論文にまとめる予定であり、HPP の分子診断において有用な情報となると期待される。

また、非特異的な症状のみ呈する成人発症例の扱い、軽度の症状を有する潜性遺伝家系の保因者の扱い、酵素補充療法の中止基準など、HPP の診療上における課題も明確になってきた。診療ガイドラインの改訂の際には、新たな CQ を設定して、これらの課題に対する推奨を示す予定である。

E. 結論

HPP 医療情報サイトや学会でのセミナー、ウェビナーなどを介して、「HPP 診療ガイドライン」および「HPP モニタリングガイドライン日本版」の普及活動を継続した。これらの実臨床における活用が進むことで、HPP の医療水準の向上、さらには患者 QOL の改善につながると考えられ、引き続き周知に努める必要がある。また、ALPL 新規バリエーションの残存活性を評価することは、HPP の分子診断に有用な情報となり、国際 ALPL 病的バリエーションデータベースの充実に寄与する。非特異的な症状を呈する症例や保因者の扱い、酵素補充療法の中止基準などの課題については、診療ガイドライン改訂の際に新たな CQ を設定して推奨を示す必要がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Michigami T, Tachikawa K, Yamazaki M, Nakanishi T, Kawai M, Ozono K. Growth-related skeletal changes and alterations in phosphate metabolism. *Bone*, 161:116430, 2022
- 2) Michigami T. Advances in understanding of phosphate homeostasis and related disorders. *Endocr J*, 69(8):881–896, 2022
- 3) Michigami T. Roles of osteocytes in phosphate metabolism. *Front Endocrinol*, 13:967774, 2022
- 4) Yamazaki M, Michigami T. Osteocytes and the

pathogenesis of hypophosphatemic rickets.
Front Endocrinol, 13:1005189, 2022

- 5) 道上敏美. 骨系統疾患. 小児科診療指針エッセンス. 大藪恵一監修. 中外医学社, 東京, 2022, pp. 189-195
- 6) 道上敏美. 低ホスファターゼ症. 骨系統疾患マニュアル改訂第3版. 日本整形外科学会/小児整形外科委員会/骨系統疾患マニュアル改訂ワーキンググループ. 南江堂, 東京, 2022, pp. 140-143

2. 学会発表

- 1) 齊藤寛貴, 大川夏紀, 宮林和紀, 松田慎平, 遠藤佳子, 西田江璃子, 西山樹, 石田翔二, 山崎普, 池田奈帆, 東海林宏道, 田久保憲行, 有井直人, 道上敏美, 清水俊明. 血清アルカリフォスファターゼ低値を契機に *ALPL* 遺伝子変異を同定した無症候性低ホスファターゼ症の新生児例. 第125回日本小児科学会学術集会. 2022.4.15-17. 福島, 一般演題
- 2) 道上敏美. HPP モニタリングガイドス日本版~長期管理とチーム医療の重要性~. 第95回日本内分泌学会学術総会. 2022.6.2-6.4. 別府, 共催セミナー.
- 3) 菅野潤子, 川嶋明香, 曾木千純, 上村美季, 道上敏美, 藤原幾磨. 重症度の異なる低ホスファターゼ症の兄妹例における酵素補充療法による治療経過. 2022.6.2-6.4. 別府, 一般演題
- 4) 道上敏美, 山村なつみ, 立川加奈子, 藤原香緒里, 山本勝輔. 生後1日目より酵素補充治療を開始した周産期重症型低ホスファターゼ症女児例の長期経過. 第24回日本骨粗鬆症学会. 2022.9.2-9.4. 大阪, 一般演題
- 5) 道上敏美. 低ホスファターゼ症:病態と診断のポイント. 第73回北日本小児科学会. 2022.9.9-10. Web開催, 共催セミナー
- 6) 齋藤広幸, 窪田拓生, 北岡太一, 島彦仁, 菅野潤子, 望月弘, 道上敏美, 長谷川高誠, 藤原幾磨, 濱島崇, 原田大輔, 関祐子, 長崎啓祐, 伊達木澄人, 難波範行, 徳岡宏文, Pimenta Jeanne, Selda Cohen, 大藪恵一. 国内の軟骨無形成症乳幼児患者における実態調査:診療記録を用いた後方視的縦断的調査. 第55回日本小児内分泌学会学術集会. 2022.11.1-11.3. 横浜, 一般演題
- 7) 中山尋文, 大幡泰久, 石見壮史, 山田知絵子,

中野由佳子, 武鐘真司, 山本賢一, 藤原誠, 北岡太一, 窪田拓生, 河野智敬, 望月弘, 池側研人, 長谷川行洋, 平野泰大, 室谷浩二, 青山幸平, 道上敏美, 柏木博子, 長谷川泰浩, 長谷川高誠, 妹尾慎太郎, 難波範行, 大藪恵一. レジストリを用いた多施設共同研究による骨形成不全症患者臨床像の解析-パミドロネートの治療効果を中心に. 第55回日本小児内分泌学会学術集会. 2022.11.1-11.3. 横浜, 一般演題

- 8) 菅野潤子, 中川智博, 川嶋明香, 曾木千純, 島彦仁, 道上敏美, 藤原幾磨. 重症度の異なる低ホスファターゼ症の兄妹例における酵素補充療法による治療経過. 第55回日本小児内分泌学会学術集会. 2022.11.1-11.3. 横浜, 一般演題

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

骨系統疾患の遺伝子診断に関する研究
研究分担者 山田 崇弘 教授

研究要旨：本分担研究者は本研究において継続的に骨系統疾患の遺伝子診断に関する情報収集とその整備を行ってきた。

骨系統疾患は非常に数が多くその遺伝子診断の情報を整理すること自体が困難である。骨系統疾患の原因遺伝子は非常に多岐に渡り、実施不可能あるいは研究ベースで実施している研究室のボランティアに依存していることが多い。特に競争的外部資金と流動的な人材に依存する研究室の人的経済的基盤は非常に脆弱である上、研究費を使用するにあたっては当然その意義づけなども重要となる。そこで分担研究者は本研究当初より臨床情報画像情報を確認した上でコーディネートしてきたが、特に代表的な疾患（軟骨無形成症、2型コラーゲン異常症、短肋骨骨異形成症グループ、点状軟骨異形成症、骨形成不全症、低ホスファターゼ症など）についての検査体制を重視して整えてきた。

本年度は2019年の骨系統疾患の国際分類に合わせて整理データベースに、近年の遺伝学的検査の保険収載の増加に合わせて大幅に増えた商業ベースで可能な遺伝子診断項目を加えて利便性を高めた。また、遺伝子診断に加えて画像診断も含めたコーディネートと診断支援も継続的に行ってきた。

A. 研究目的

骨系統疾患の遺伝子診断リストのアップデートと実施体制の整備を継続すると同時に遺伝子診断に加えて画像診断を含めたコーディネートと診断支援体制を確立する。

B. 研究方法

これまでに作成した骨系統疾患の遺伝学的検査のデータベースに収載されている研究ベースのラボへ情報の再確認を行うと同時に新たに開始された商業ベース（有料の大学／病院ラボなどを含む）で実施可能な遺伝学的検査の情報を収集して合わせて情報のアップデートを行う。特に2022年度には骨系統疾患の国際分類の改定が行われるため、それに基づいた情報の更新を行う。本年度も昨年度と同様にCOVID-19パンデミックのために国際学会への出席と情報収集が困難であったために文献と各種Web上のデータベースの検索によって情報収集を行った。

指定難病が疑われる疾患の照会に対してその遺伝学的検査に関する情報を用いて適切なコンサルトが可能な体制を構築する。また、遺伝学的検査だけでなく画像診断も含めたコーディネートと診断支援体制も確立することも合わせて行う。

（倫理面への配慮）

個人情報などを直接扱うわけではないため患者・クライアントに関する特別な配慮は必要ではないが、それぞれの研究室の情報は照会者に直接伝えることはせず診断的妥当性、研究的意義を評価したのちに照会者、解析ラボの同意を得てコンサルト可能な

情報を伝える。

C. 研究結果

2019年の分類では461疾患が42疾患群に分類されていたが、今回の改訂では771疾患が41疾患群に分類された。診断支援件数は2019年、2020年、2021年がそれぞれ59件、97件、142件であったのに対して2022年は154件と増加を続けており、2023年は4月時点でも68件に達している。診断支援の内訳としては代表的な疾患である軟骨無形成症、2型コラーゲン異常症、短肋骨骨異形成症グループを含む骨異常を伴うシリオパチー、点状軟骨異形成症、骨形成不全症、低ホスファターゼ症を含むAbnormal mineralization groupについてが引き続き多い傾向は変わらなかった。

D. 考察

指定難病や小児慢性特定疾病に該当するあるいは今後の候補である胎児・新生児骨系統疾患の診断において遺伝学的検査による診断は非常に重要であるが、骨系統疾患は数が多くその遺伝子診断の情報の整理は困難である。臨床検査としては平成30年12月から施行された改正医療法に基づいて適切に精度管理された衛生検査所あるいは医療機関の検査室において行われる遺伝学的検査が必要とされている。しかしながら、本邦では遺伝子診断を精度管理された臨床検査として行なっている施設が非常に限られている上に対応可能な遺伝子

も多くない。そこでこれまで研究ベースで実施している研究室に依存してきた（当然ながら臨床検査として精度管理されていないためあくまで臨床においては参考としての扱いになる）。他に選択肢は限られている上、研究室においてはボランティアであるため人的経済的基盤は非常に脆弱である。さらには、研究である以上その意義づけなども重要となる。そこで我々は継続的に国内国外の遺伝子解析に関わる情報収集を網羅的に行うことで遺伝子解析体制の現状を把握するとともにその整備を行ってきた。平成30年度に保険点数の見直し、令和元年度に項目の大幅拡充が実施され、令和4年現在、保険収載された遺伝学的検査はD006-4全部で191疾患あり、骨異系統疾患の遺伝学的検査はそのうち18疾患となり、自由診療で行われる商業ベースの遺伝学的検査も年々増え、特に遺伝学的検査可能となった項目が非常に充実した。全ての項目が精度管理された臨床検査として可能となるのが理想であり、引き続き実施体制の充実を目指してゆくことが重要と考える。

我々がやっている遺伝学的検査だけでなく画像診断も含めた診断支援の依頼は年々増加しており、件数は2019年、2020年、2021年がそれぞれ59件、97件、142件であったのに対して2022年は154件と増加を続けており、2023年は4月時点でも68件に達している。診断支援体制を確立すべくコーディネートを積極的に行った。

E. 結論

指定難病や小児慢性特定疾病に該当するあるいは今後候補になってくる胎児・新生児骨系統疾患の遺伝子診断のために代表的な疾患についての情報を収集し構築した検査体制データベースをアップデートし、活用した。また、診断支援体制の確立を目指し実施した。

F. 健康危険情報

○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○
~~(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)~~

G. 研究発表

1. 論文発表
 1. Kawasaki H, Yamada T*, Takahashi Y, Wada T, Nakayama T, Kosugi S. Mortality and morbidity of infants with trisomy 21, weighing 1,500 grams or less, in Japan. *J Hum Genet.* 2022 Jul 5. doi: 10.1038/s10038-022-01061-w. Epub ahead of print. PMID: 35787654.
 2. Yamamoto Y, Fukuyama K, Kanai M, Kondo T, Yoshioka M, Kou T, Quy PN, Kimura-Tsuchiya R, Yamada T, Matsumoto S, Kosugi

- S, Muto M. Prevalence of pathogenic germline variants in the circulating tumor DNA testing. *Int J Clin Oncol.* 2022 Oct;27(10):1554-1561. doi: 10.1007/s10147-022-02220-x. Epub 2022 Jul 23. PMID: 35870019; PMCID: PMC9510107.
3. Hiromoto K, Yamada T*, Tsuchiya M, Kawame H, Nanba E, Goto Y, Kosugi S. Challenges of secondary finding disclosure in genomic medicine in rare diseases: A nationwide survey of Japanese facilities outsourcing comprehensive genetic testing. *J Hum Genet.* 2023 Jan;68(1):1-9.. doi: 10.1038/s10038-022-01084-3. Epub ahead of print. PMID: 36192516.
4. Yamada T*, Funaki T, Iwakuma M, Osawa H, Morimoto K, Kosugi S. Fundamental knowledge taught in compulsory education for effective genetic counseling: a qualitative study of descriptions in textbooks. *J Community Genet.* 2023 Feb 28. doi: 10.1007/s12687-023-00641-3. Epub ahead of print. PMID: 36853589.
5. Kondo T, Kanai M, Matsubara J, Yamaguchi D, Ura T, Kou T, Itani T, Nomura M, Funakoshi T, Yokoyama A, Doi K, Tamaoki M, Yoshimura M, Uza N, Yamada T, Masui T, Minamiguchi S, Matsumoto S, Ishikawa H, Muto M. Association between homologous recombination gene variants and efficacy of oxaliplatin-based chemotherapy in advanced pancreatic cancer: prospective multicenter observational study. *Med Oncol* 40, 144 (2023). <https://doi.org/10.1007/s12032-023-02011-y>
6. Hiromoto K, Nishigaki M, Kosugi S, Yamada T*. Reproductive decision-making following the diagnosis of an inherited metabolic disorder via newborn screening in Japan: a qualitative study. *Frontiers in Reproductive Health,* 2023(5). <https://doi.org/10.3389/frph.2023.1098464>
7. Sunami T, Yamada A, Kondo T, Kanai M, Nagai K, Yokode N, Matsumori T, Uza N, Murakami H, Yamada T, Muto M. Exceptional Response of Pancreatic Acinar Cell Carcinoma and Bile Duct Cancer to Platinum-Based Chemotherapy in a Family with a

Germline BRCA2 Variant. Pancreas 51:1258-1262,2022

8. Toratani K, Watanabe M, Kanda J, Oka T, Hyuga M, Arai Y, Iwasaki M, Sakurada M, Hannya Y, Ogawa S, Yamada T, Takaori-Kondo A. Unrelated hematopoietic stem cell transplantation for familial platelet disorder/acute myeloid leukemia with germline RUNX1 mutations. Int. J. Hematol. 2023 in press

2. 学会発表
なし)

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)
なし

骨形成不全症の診療ガイドラインの策定
研究分担者 難波 範行 鳥取大学教授

研究要旨： 日本小児内分泌学会骨代謝委員会と連携して骨形成不全症の診療ガイドラインの策定を **Minds** に準拠して行った。クリニカルクエスチョン、推奨文および解説文の全文について、日本小児内分泌学会理事会で意見募集・修正を経て、現在は日本小児内分泌学会ガイドライン委員会でCOIなどの最終チェックを行なっている。

A. 研究目的

最近の骨形成不全症に対する標準的な治療・管理は臨床診断と1998年のGlorieuxらの報告以来積極的に用いられてきたビスホスホネート薬による治療である。特に小児期から発症するものは重症であり、内科的治療が可能になったこともあり、2006年に日本小児内分泌学会から骨形成不全症の診療ガイドライン（現在の基準では診療の手引きに相当）が公開されている。その後、骨形成不全症の原因遺伝子が次々と同定されたこと、ビスホスホネート薬による治療経験が集積したことより、2016年に小児内分泌学会ガイドライン集編纂の折に修正を加えている。しかしながら、この時の修正は必要最小限のものであり、いわゆるガイドラインとしてのシステムティックレビューを経てエビデンスを評価・統合したものではない。また、修正時から5年以上経過しており、原因遺伝子がさらに増えていること、すでに骨形成不全症に対して生物学的製剤や分子標的薬の治療が始まっており、原因遺伝子と標的分子とを勘案した精密医療も現実味を帯びてきていることから、現在の知見を集大成し、今後の診療のベースラインを示す必要がある。以上の経緯より、**Minds**に準拠した診療ガイドラインを作成することを目的として作業を進めている。

B. 研究方法

日本小児内分泌学会骨代謝委員会（委員長：難波、委員：窪田、道上など）と連携し、**Minds** に準拠して骨形成不全症の診療ガイドラインを策定した。

まずは日本小児内分泌学会骨代謝委員会で骨形成不全症に関して、臨床重要課題を抽出し、それに対して16項目のクリニカルクエスチョン（CQ）原案を策定した。続いて、各CQに対してシステムティックレビューを行い、推奨（案）およびその解説（案）を策定し、小児内分泌学会理事会で回覧した。その際に得られたコメントに基づいてCQ（案）、推奨（案）、解説（案）を修正し、現在小児内分泌学会ガイドライン委員会でCOI等について検証している。

（倫理面への配慮）

既に公表されている文献に基づく研究のため、倫理審査が必要となる研究内容は含まれないが、研究倫理教育を受講するとともに利益相反の管理を適切に行なっている。

C. 研究結果

日本小児内分泌学会骨代謝委員会と連携して16項目のCQ（案）および推奨文（案）を策定した。解説文（案）とともに日本小児内分泌学会理事会で回覧し、得られたコメントに基づいて修正した。現在のCQと推奨文は以下の通りである。

CQ1 骨形成不全症はどのように病型分類すべきか

【推奨文】

骨形成不全症においては多くの責任遺伝子が同定されているが、骨系統疾患の国際分類では、骨形成不全症は臨床像やレントゲン所見に基づき、1型（骨変形を認めない軽症型）、2型（周産期致死型）、3型（進行性骨変形を認める重症型）、4型（軽度骨変形を認める中等症型）、および5型（骨間膜の骨化や過骨過形成を認める型）に分類されている。

（推奨の強さ：1、エビデンスレベル：C）

CQ2 骨形成不全症の遺伝子診断はどのように進めるべきか

【推奨文】

骨形成不全症(OI)の遺伝子診断は保険収載されており、次世代シーケンサー(NGS)を用いたgene panelによる遺伝子検査が行われているため、臨床的にOIが疑われる患者においては遺伝子検査を進めるべきである。

（推奨の強さ：2、エビデンスレベル：B）

得られたバリエーションについては、HGMDやClinVarなどの病的データベースを用いて既に病原性が確認されているかどうかを確認し、病原性の不明なバリエーションについてはCADDスコアなどを用いてその病原性を推測する。

（推奨の強さ：1、エビデンスレベル：B）

CQ3 骨形成不全症の骨症状、骨外症状は何か

【推奨文】

骨形成不全症では、骨症状の骨折、骨変形、胸郭変形、頭蓋底の異常に加えて、骨外症状として、成長障害、象牙質形成不全、青色強膜、難聴、側弯、後弯、関節過伸展、関節症、心疾患、呼吸機能低下、口腔の異常、移動の障害、疼痛、QOLの低下、筋力低下などが見られる。症状の頻度や程度は、年齢や重症度によって異なる。V型は他の病型と異なる症状を認める。

（推奨の強さ：1、エビデンスレベル：B）

出血・打撲傷、睡眠障害、角膜菲薄化、消化管疾患、脳血管疾患を伴う。

（推奨の強さ：2、エビデンスレベル：C）

CQ4 骨形成不全症の内科的治療前の評価として推奨される項目は何か

【推奨文】

骨形成不全症の内科的治療開始前に、骨折頻度、骨レントゲン所見、骨密度、身長、胸郭変形、呼吸状態、歯科、血清カルシウム値、血清副甲状腺ホルモン濃度、腎機能、骨代謝マーカーを評価することを推奨する。

(推奨の強さ：1、エビデンスレベル：B)

さらに、血清25水酸化ビタミンD濃度、疼痛、身体機能、運動発達、移動手段、握力、自己ケア、健康関連QOLなどを評価することを推奨する。

(推奨の強さ：1、エビデンスレベル：C)

CQ5 ビスホスホネート薬による治療の適用の基準は何か

【推奨文】

重症のOI(3型など)、骨脆弱性を示唆する骨折歴(椎体圧迫骨折や、複数回の長管骨骨折)がある児は、ビスホスホネート薬ト系薬剤による治療の検討を進める。

(推奨の強さ：1、エビデンスレベル：C)

CQ6 推奨されるビスホスホネート薬による治療プロトコールは何か

【推奨文】

ビスホスホネート薬による治療は、骨形成不全症(Osteogenesis imperfecta; OI)における標準療法である。OIに対する治療として保険承認されているのはパミドロネート(pamidronate)であるため、現時点では、OIの治療としてはパミドロネート定期静注投与が推奨される。

(推奨の強さ：1、エビデンスレベル：C)

CQ7 ビスホスホネート薬による治療の効果判定に推奨される方法は何か

【推奨文】

骨形成不全症(Osteogenesis imperfecta; OI)に対するビスホスホネート薬治療は骨密度(BMD)(DXA法にて評価)を上昇させる。現時点ではビスホスホネート薬の治療が、骨折頻度を減少させるかどうかは結論が出ていない。BMDの上昇を基本として骨代謝マーカーの変化や臨床症状の改善といった指標を補助的に用いて効果判定を行う。

(推奨の強さ：1、エビデンスレベル：C)

CQ8 ビスホスホネート薬以外の内科的治療は何か

【推奨文】

ビタミンDの充足を提案する。

(推奨の強さ：2、エビデンスレベル：C)

重症骨粗鬆症を満たすI型の成人患者に対するテリパラチドの投与を提案する。

(推奨の強さ：2、エビデンスレベル：D)

抗RANKL抗体、細胞移植、PTH薬、抗スクレロシン抗体、抗TGF-beta抗体、GH、カルシトニン薬については、それらの有効性と安全性の更なる検討が必要である。

(推奨なし)

CQ9 整形外科的治療はどのような時に考慮されるべきか

【推奨文】

運動機能を障害するような進行する長管骨の骨変形、繰り返す骨折を認める場合には、観血的な整形外科的治療が考慮される。立位がとれ、自立歩行ができるようになった以降に行うことが多い。整形外科的治療の目的は、四肢の安定性と整合性を改善することで発達、機能性、生活の質を向上させ、骨折の頻度と重症度を軽減することである。

(推奨の強さ：2、エビデンスレベル：C)

CQ10 ビスホスホネート薬による治療の副作用・副反応は何か

【推奨文】

悪寒や発熱といったインフルエンザ様症状が出現する頻度が高い。血清カルシウム値が低下することがあるので、慎重なモニタリングを推奨する。

(推奨の強さ：1、エビデンスレベル：C)

CQ11 ビスホスホネート薬による治療中にモニターすべき項目は何か

【推奨文】

骨形成不全症(Osteogenesis imperfecta; OI)に対するビスホスホネート薬による治療中には、有効性と安全性をモニターする必要がある。生化学検査、骨密度(BMD)、骨レントゲン検査、側弯、成長の評価、痛みや運動機能の評価、生活の質(QOL)の評価などを定期的に行うことを推奨する。

(推奨の強さ：1、エビデンスレベル：C)

CQ12 ビスホスホネート薬による治療の副作用・副反応の対応には何が推奨されるか

【推奨文】

アミノ基含有ビスホスホネート薬の初回投与時には発熱、低カルシウム血症、呼吸障害を伴うことがある。

(推奨の強さ：1、エビデンスレベル：A)

発熱に対してはアセトアミノフェンやイブプロフェンの投与による対応を試みる。

(推奨の強さ：2、エビデンスレベル：B)

低カルシウム血症に対してはカルシウム製剤や活性型ビタミンD製剤の投与による対応を試みる。

(推奨の強さ：2、エビデンスレベル：B)

呼吸障害に対しては酸素投与や気管内挿管および人工呼吸管理を要する場合がある。

(推奨の強さ：2、エビデンスレベル：B)

ビスホスホネート薬の使用中は口腔内の衛生状態を清潔に保つことが望ましい。

(推奨の強さ：2、エビデンスレベル：D)

CQ13 骨折時、整形外科手術時はビスホスホネート薬を休薬すべきか

【推奨文】

骨切り術後は4ヶ月以上のビスホスホネート薬の休薬期間をとることを提案する。

(推奨の強さ：2、エビデンスレベル：C)

CQ14 侵襲的な歯科処置時はビスホスホネート薬を休薬すべきか

【推奨文】

侵襲的な歯科処置前2ヶ月間、処置後3ヶ月間のビスホスホネート薬の休薬を提案する。

(推奨の強さ：2、エビデンスレベル：D)

CQ15 ビスホスホネート薬は骨密度の改善後いつ

まで投与すべきか、また投与量の調整は必要か

【推奨文】

ビスホスホネート薬の投与後の休薬に関しては、まだコンセンサスが得られるほどのエビデンスはない。

(推奨なし、エビデンスレベル：D)

CQ16：小児期医療から成人期医療への移行はどうか。

【推奨文】

成人期医療への移行の際には個々の状況に応じた移行を検討することを提案する。

(推奨の強さ：2、エビデンスレベル：D)

D. 考察

日本小児内分泌学会骨代謝委員会と連携して、骨形成不全症のガイドラインのCQ、推奨文および解説文の策定を行なった。日本小児内分泌学会理事会で意見募集・修正後、現在は日本小児内分泌学会ガイドライン委員会でCOIなどの最終チェックを行なっている。まもなく日本小児内分泌学会学会員からパブリックコメントを募集できる見込みである。

今後、日本小児内分泌学会と連携しつつ、骨形成不全症の診療ガイドラインの早期公開を目指す。診療ガイドラインが公開されることによって、診断・治療・合併症管理・QOLの向上が期待される。また、遺伝子診断や、近い将来導入が予想される生物学的製剤・分子標的薬による治療を検討する際のベースラインとなり得る。

E. 結論

骨形成不全症のガイドラインのCQ、推奨文および解説文を策定した。今後パブリックコメント募集、コメントに基づいた修正を経て早期公開を目指す。

F. 健康危険情報

○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 難波範行. 骨成長. 小児疾患診療のための病態生理3 改訂第6版. 小児内科 54(増刊):572-577, 2022.

2. 難波範行. 遺伝性骨粗鬆症. 最新の骨粗鬆症学 (第2版) -骨粗鬆症学の最新知見-. 日本臨牀 81(増刊1):527-532, 2023.

2. 学会発表

1. 難波範行. 骨系統疾患のメカニズム -臨床への示唆-. 第125回日本小児科学会学術集会. 4/15~17/2022, 郡山, 日本小児科学会雑誌 126:S76.

2. 難波範行. RASopathyの新規治療 - RAS/MAPK阻害薬の可能性-. 第95回日本内分泌学会学術総会. 6/2~4/2022, 別府, 日本内分泌学会雑誌 98:177.

3. 難波範行. 骨形成不全症の診療ガイドライン -パブリック・コメントに向けて-. 第55回日本小児内分泌学会学術集会, 11/1~3/2022, 横浜, 第55回日本小児内分泌学会学術集会プログラム抄録集 p129.

4. 難波範行. コツコツ学ぶ骨代謝. 第55回日本小児内分泌学会学術集会, 11/1~3/2022, 横浜, 第55回日本小児内分泌学会学術集会プログラム抄録集 p385.

5. 難波範行. 小児のカルシウム・骨代謝疾患. 第6回日本小児内分泌学会九州・沖縄地方会, 2/11/2023, 福岡.

6. 難波範行. 骨系統疾患の診断と治療. 第9回大阪小児科医会総会, 5/28/2022, 大阪.

7. 難波範行. 骨系統疾患診療の新展開. 第141回日本小児科学会山口地方会, 12/18/2022, 宇部.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

- 1. 特許取得
該当なし
- 2. 実用新案登録
該当なし
- 3. その他
該当なし

希少骨系統疾患に関する臨床像とX線学的特徴の調査研究
研究分担者 岡田慶太 東京大学医学部附属病院 講師

研究要旨：骨系統疾患の中でも希少疾患である、多中心性手根骨足根骨溶解症と偽性軟骨無形成症を中心に臨床像とX線学的特徴を調査した。小児から成人まで幅広い年齢を横断的、縦断的に調査することで自然経過を理解し、ADL低下につながる要因を明らかにした。

A. 研究目的

多中心性手根骨足根骨溶解症および偽性軟骨無形成症の臨床像とX線学的特徴を小児期から成人期にかけて調査し、ADL低下をもたらす要因を明らかにすること。

B. 研究方法

東京大学医学部附属病院と関連施設で診療を行っている多中心性手根骨足根骨溶解症（MCTO）5名と偽性軟骨無形成症（PSACH）19名について臨床所見とX線所見からADLに関わる因子を抽出した。

（倫理面への配慮）

人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（令和3年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号）、遺伝子治療等臨床研究に関する指針（平成31年厚生労働省告示第48号）、厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針（平成18年6月1日付厚生労働省大臣官房厚生科学課長通知）を遵守し、当院で倫理審査を行った『整形外科疾患の治療成績・予後に関する後ろ向き研究』審査番号：2674-(7)に沿って研究を行った。

C. 研究結果

MCTO 5名、（男1名 女4名）平均年齢19歳（5-33歳、中央値：11歳、）うち2名は透析をおこなっていた。透析導入の2名は歩行困難で、車椅子中心の生活であり、骨溶解も手足にとどまらず、股関節などの大関節にも及んでいた。透析を行っていない3名は独歩可能で、骨溶解は手足に限定されていた。手根骨は全例で成長と共に溶解が進行していたが、足根骨は症例によって骨溶解の程度はさまざまであった。透析導入の1名は33歳時に心不全のため他界していた。非透析例には親子例が含まれており、表現型は酷似していた。両者とも骨融解の進行は8歳前後をピークに落ち着いたものの、手の力が弱く、日常生活で荷物の運搬や調理時に困ることが多かった。側弯は2例で見られ、いずれも骨融解が中学生以降も進行した症例であった。

PSACHは19例おり、うち成人16例(23-83歳、中央値38歳)、小児3例（5-11歳、中央値5歳）であった。

小児では運動発達遅滞は見られず、全例で1歳頃に歩行を開始していた。3歳前後で動揺性歩行が見られ、診断に至った。経時的には内反膝と足関節の内反が進行し、膝痛、足関節痛をもたらしていた。小学校就学前後には長距離歩行が困難となり、車椅子の併用が必要であった。

成人では9例で脚延長や矯正骨切り術など外科的治療が行われていた。最終診察時の移動能力は独歩5名、杖歩行5、車椅子6名であった。全例で変形性関節症が見られ、股関節と足関節の変性が強い症例ほどADLが低下していた。一方で、膝関節の変性は他関節と比べ軽度であったものの、疼痛は強く関節注射など頻回に行われていた。脚延長などの手術歴と最終ADLに相関は見られなかった。脊椎変性は全例にみられたが、手術を要した症例は頸髄症の1例のみだった。側弯は50度を超える重症例が1例あった。

D. 考察

MCTOは手根骨と足根骨を中心に骨溶解が生じる疾患であるが、今回の結果より腎機能不全を合併する症例では大関節にも骨溶解が見られることが分かった。また、年齢と共に骨融解が進行する症例としない症例があり、進行する例では側弯症を合併していた。MCTOの原因遺伝子である*Mafk*は腎臓の発生に重要な役割を果たすことが知られているが、本疾患の児でも腎機能障害がない症例も多い。症例は少ないものの、腎障害を伴う症例ほど大関節の骨溶解が重度であり、重症度との関連性が示唆された。

PSACHの原因遺伝子*COMP*であり、軟骨基質に重要な蛋白であるが、幼少期には運動発達を始め、異常を示さない。しかしながら成長と共に進行性に下肢変形が生じ、歩行障害をもたらすことが分かった。全例で関節軟骨の変性がみられ、重度の変形性関節症も多かった。ほとんどが人工関節置換術の適応となる症例であったが骨格の大きさや形態により適正なインプラント選択ができないことおよび多関節罹患により適切な下肢アラインメントが得られず、手術が困難だった。

E. 結論

骨系統疾患の中でも非常に稀なMCTOとPSACHの臨床像とX線学的特徴を評価し、関節罹患数および股関節など大関節の変形によりADLが低下することが分かった。

さらなる長期経過を観察し、早期に下肢アラインメントに対し手術介入を行うことがADLに与える影響を調査していく予定である。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表

第95回日本整形外科学会学術集会：骨系統疾患を疑う臨床所見

岡田 慶太, 田中 栄
2022年5月、神戸

第34回骨系統疾患研究会:多中心性手根骨足根骨溶解症の4例

岡田 慶太, 滝川 一晴, 田中 栄
2022年11月、横浜

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

G. 研究発表

1. 論文発表

Kitoh H, Kamiya Y, Mishima K, Matsushita M, Kaneko H, Kitamura A, Sawamura K, Matsuyama S. Guided growth for coronal lower limb deformities in skeletal dysplasia. *J Pediatr Orthop B*. 2023;32(2):157-164.

Kawashima I, Matsushita M, Mishima K, Kamiya Y, Osawa Y, Ohkawara B, Ohno K, Kitoh H, Imagama S. Activated FGFR3 suppresses bone regeneration and bone mineralization in an ovariectomized mouse model. *BMC Musculoskelet Disord*. 2023;24(1):200.

Kamiya Y, Matsushita M, Mishima K, Ohkawara B, Michigami T, Imagama S, Ohno K, Kitoh H. Meclozine ameliorates bone mineralization and growth plate structure in a mouse model of X-linked hypophosphatemia. *Exp Ther Med*. 2022;25(1):39.

Kamiya Y, Mishima K, Tanaka T, Sawamura K, Matsushita M, Imagama S. Acute osteomyelitis of the patella due to *Pseudomonas aeruginosa* in an immunocompetent child: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(7):e33012.

Sawamura K, Mishima K, Matsushita M, Kamiya Y, Kitoh H. A cross-sectional nationwide survey of osteosclerotic skeletal dysplasias in Japan. *J Orthop Sci*. 2022;27(5):1139-1142.

Kato D, Matsushita M, Takegami Y, Mishima K, Kamiya N, Osawa Y, Imagama S, Kitoh H. Gain-of-Function of FGFR3 Accelerates Bone Repair Following Ischemic Osteonecrosis in Juvenile Mice. *Calcif Tissue Int*. 2022;111(6):622-633.

Mishima K, Kamiya Y, Matsushita M, Imagama S, Kitoh H. Bypass of Epiphyseal Fragmentation Following Early Salter Innominate Osteotomy and Its Clinical Relevance in Legg-Calvé-Perthes Disease. *J Pediatr Orthop*. 2022;42(5):239-245.

2. 学会発表

松下雅樹、三島健一、神谷庸成、加藤大策、竹本元太、今釜史郎、鬼頭浩史、軟骨無形成症患者を対象としたFGFR3シグナル抑制薬投与第1相治験、第95回日本整形外科学会学術総会、2022年5月21日、神戸。

松下雅樹、鬼頭浩史、三島健一、神谷庸成、芳賀信彦、藤原清香、大藪恵一、安心院朗子、今釜史郎、骨系統疾患の成人期における健康関連QOLの検討、第59回日本リハビリテーション医学会学術集会、令和4年6月23日、横浜。

松下雅樹、軟骨無形成症治療の現在と未来、第19回東海小児整形外科研修会一般講演、令和5年2月5日、名古屋。

Funahashi H, Matsushita M, Mishima K, Okawara B, Kamiya Y, Ohno K, Kitoh H, Imagama S. Long-term oral administration of meclozine for the treatment of achondroplasia using a mouse model, Orthopaedic Research Society 2023 Annual Meeting, Feb. 10-14, Dallas, Texas

加藤大策、松下雅樹、竹上靖彦、三島健一、神谷宣

広、大澤侑介、今釜史郎、鬼頭浩史、FGFR3シグナルは、若年マウスの阻血性骨壊死の骨修復を加速する、第35回日本軟骨代謝学会、2023年3月3日、横浜。

(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。)

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

成人期の骨形成不全症患者における心血管合併症に関する研究
研究分担者 宮崎大学小児科 特別助教 兒玉 祥彦

研究要旨：骨形成不全症では、骨折だけでなく、特に成人期には血管脆弱性や心臓弁膜症が問題となり得る。本研究では、成人期の骨形成不全症患者における心血管合併症の頻度について明らかにするために、成人期の骨形成不全症患者をリクルートし、心血管合併症の研究を行なった。これまで23名の成人患者を対象に、循環器系合併症の調査を実施した。心血管合併症の割合が、健常者と比較して高いことが示唆される結果であった。引き続き研究を継続中である。

A. 研究目的

骨形成不全症は、1-2万人に1出生に発生する先天性の骨系統疾患である。I型コラーゲン遺伝子異常による易骨折性が主症状であり、患者の多くは小児期から骨折や骨変形を繰り返しながら成人期に到達する。

本疾患患者は、骨折が主な問題であることから、従来、内科的問題に関してはほとんど関心が払われてこなかった。しかし本疾患においては、骨折だけでなく、特に成人期には血管脆弱性や心臓弁膜症が問題となり得る。このような多領域横断型の疾患では、疾患の全体像が把握されにくく、厚生労働行政における対応も不十分となりやすい。

本研究では、骨形成不全症患者の成人期心血管合併症に関して調査し、有病率や治療適応を明らかにすることを目的としている。多領域横断型の疾患において、疾患の全体像と問題を明らかにする試みでもある。

B. 研究方法

医療機関において骨形成不全症と診断された30歳から79歳の患者を、インターネット、患者会、小児病院および小児整形外科専門施設を通じて直接アプローチしてリクルートした。首都圏に設定した検査医療機関への受診を促し、同意を頂いた患者に①心エコー②頭部MRI/MRAを実施、結果を集計した。

（倫理面への配慮）

本研究は治験ネットワーク福岡の倫理審査委員会での承認に基づいて実施した。被験者として適切と思われる、研究参加を希望する者に対し、本研究に

ついて、倫理委員会で承認された説明文書を用いて十分な説明を行い実施した。

C. 研究結果

これまでに23名の患者（女性14名）が参加し、平均年齢は43.9±9.3歳、重症度は軽症4名、中等症9名、重症10名であった。頭部MRI/MRAでの脳動脈瘤0名、頸動脈瘤3名、頭蓋底陥入症3名であった。心エコーでの中等度以上の弁逆流は1名にみられ、健常者におけるz-score 2以上の大動脈径の拡大は2名にみられた。

D. 考察

30代から70代の日本人における脳動脈瘤（C3-C5の頸動脈瘤を含む）の有病率は3.2%と報告されている。年齢階層別には異なるものの、今回の対象患者から得られた動脈瘤の割合は、13.0%であるため、有病率が高いものと思われる。その一方で弁膜症や大動脈拡大の有病率は高くなかった。欧米で実施された先行研究では中等度以上の僧帽弁閉鎖不全症を7.1%、大動脈弁閉鎖不全症を10.7%に認めると報告されており、本邦の患者群では異なる結果となることが予想される。引き続き患者のリクルートと検査実施を継続し、詳細な検討を進めたい。

E. 結論

骨形成不全症患者の心血管系合併症の評価を行い、現段階では頸部動脈瘤を有する患者が多い傾向の一方で、弁膜症や大動脈拡大の患者は少なかった。骨形成不全症における心血管系合併症の有病率を明らかにするため、今後も研究を進めたい。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

先天性骨系統疾患の医療水準と患者QOLの向上を目的とした研究
研究分担者 氏名 役職

TRPV4異常症（変容性骨異形成症等）の調査研究
研究分担者 澤井 英明 兵庫医科大学教授
研究分担者 上妻 友隆 国立病院機構 医長

研究要旨：

厚生労働科学研究費補助金「先天性骨系統疾患の医療水準と患者QOLの向上を目的とした研究」の一環として実施したTRPV4異常症についての調査研究である。骨系統疾患は重症の場合には出生直後に死亡することもある疾患であるが、長期にわたる発育状況や障害の程度、医療上の問題点といったことは不明の点が多い。本研究は骨系統疾患の臨床症状や発達などをまとめ、骨系統疾患の疾患の状況を明らかにするための調査研究（アンケート調査）を実施した。把握できた患者数は総人数は12名のうち成人患者は6名であった。18歳未満 6名のうち小児慢性特定疾病事業の対象に該当 4名（うち20歳以降も継続し指定難病の認定対象と予測されるもの 4名）18歳以上 6名のうち重症 3名（重症度は日本整形外科学会の診断基準と既存の指定難病の骨系統疾患を参考に調査）以上より患者数12名中重症7名（=58.3%）となった。胎児骨系統疾患フォーラムに提示されたTRPV4異常症はなかった。

A. 研究目的

骨系統疾患は420以上の個別の疾患から構成される疾患グループである。骨系統疾患のそれぞれの疾患患者の長期生存例の臨床症状や発達状況を調べることで、厚生労働省の医療費補助を目的とした難病制度である指定難病に、その疾患を新規に申請したり、すでに認定されている疾患であれば指定難病更新にあたって、重要な資料にするといった政策に反映する。

骨系統疾患は、疾患によっては呼吸不全により出生直後に死亡することもあるが、近年では医療技術の進歩に伴い、長期に生存する例も報告されている。しかしそうした長期生存例が、どのような臨床症状や発達状況を示し、医療上の問題点は何なのかといったことは不明な点が多い。そこで本調査では骨系統疾患患者の疾患の状態、発育、発達、医療管理方法などをまとめ、同じ病気の方々、そのご家族や担当されている医師へ、医療上、または社会的な情報提供を行う。

1次調査では個人が特定される情報は収集しないが、データは患者データを集めた形で報告書を作成して公開する。最終的な意義としては、厚生労働省の医療費助成制度（難病対策）の認定される可能性のある疾患やすでに指定難病に認定されている疾患について、今後の指定難病の申請や更新、また指定難病制度自体の政策に反映する。

B. 研究方法

（研究の方法・手順）

骨系統疾患の患者を診療している全国の小児科と整形外科（小児整形外科を含む）に調査用紙（アンケート用紙）を送付して回収する。医療機関としては、大学病院と小児病院と日本整形外科学会の専

門医研修指定病院を対象とするが、症例報告や学会報告等で当該患者を診療していることが明確な施設も含める。骨系統疾患は稀少疾患であり、対象とする医療機関は広く選択する。

依頼には入力用のURLや連絡先のメールアドレスを記載し、このURLに入力してもらうか、メールで記入用ファイルの送付を送付して返送してもらう。

収集する項目については以下の通りで、調査用紙の記載は2022年12月までとする。診断基準は日本整形外科学会で承認されたものを使用した。なお、協力依頼レターの期限は2022年9月とした。これはその後のやりとりで最終の記載が12月になる可能性があるためである。

まず「臨床調査票（TRPV4異常症）概要版」にて要配慮情報を含まない、該当患者がいるかどうか（複数の場合は人数）だけを調査し、回答があった機関に要配慮情報を含む「臨床調査票（TRPV4異常症）詳細版」の調査を行う。なお詳細版は、稀少疾患でも生年だけでは個人を特定できないので、生年月日のうち、生年のみの記載とし、調査用紙を回答する医療機関も特定しない様式として、個人の特定を識別不可とする。

研究開始以降の将来の情報を追跡したり、取得をするコホート研究ではない。

今年度実施した1次調査は以下の通り個人を特定しない重症度と人数のみの調査であり、共同研究とせず、兵庫医科大学からの単独研究として実施した。本研究の結果により2次調査を行うこととした。

（統計解析の方法）

統計解析の対象ではない。

（主要評価項目・副次的評価項目及び評価方法）

主要評価項目：対象となる骨系統疾患患者の小児科と成人期の重症患者の人数（厚生労働省から示され

2. 学会発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

Kawashima I, Matsushita M, Mishima K, Kamiya Y, Osawa Y, Ohkawara B, Ohno K, Kitoh H, Imagama S	Activated FGFR3 suppresses bone regeneration and bone mineralization in an ovariectomized mouse model	BMC Musculoskelet Disord	24	200	2023
Kitoh H, Kamiya Y, Mishima K, Matsushita M, Kaneko H, Kitamura A, Sawamura K, Matsuyama S	Guided growth for coronal lower limb deformities in skeletal dysplasia	J Pediatr Orthop B	32	157-164	2023
Kamiya Y, Matsushita M, Mishima K, Ohkawara B, Michigami T, Imagama S, Ohno K, Kitoh H	Meclozine ameliorates bone mineralization and growth plate structure in a mouse model of X-linked hypophosphatemia	Exp Ther Med	25	39	2022
Kitoh H, Izawa M, Kaneko H, Kitamura A, Matsuyama S, Kato K, Ogi T	Two children with hypophosphatasia with a heterozygous c.1559delT variant in the ALPL gene, the most common variant in Japanese population	Bone Rep	17	101626	2022
Kato D, Matsushita M, Takegami Y, Mishima K, Kamiya A, N, Imagama S, Kitoh H	Gain-of-function of FGFR3 accelerates bone repair following ischemic osteonecrosis in juvenile mice	Calcif Tissue Int	111	622-633	2022
Sawamura K, Kitoh H, Kaneko H, Kitamura A, Hattori T	Prognostic factors for mortality in children with osteogenesis imperfecta	Medicine	101	e30521	2022
Kitoh H, Sawamura K, Kaneko H, Kitamura A, Matsuyama S	Scurvy as a differential diagnosis of diffuse musculoskeletal pain in children: two case reports	JOS Case Rep	1	11-14	2022
Sawamura K, Mishima K, Matsushita M, Kamiya Y, Kitoh H	A cross-sectional nationwide survey of osteoclerotic skeletal dysplasia in Japan	J Orthop Sci	27	1139-1142	2022
Takemoto G, Matsushita M, Okamoto T, Ito T, Matsuura Y, Takashima C, Chen-Yoshikawa TF, Ebi H, Imagama S, Kitoh H, Ohno K, Hosono Y	Meclozine attenuates the MAPK pathway in mammalian chondrocytes and ameliorates FGF2-induced bone hyperossification in larval zebrafish	Front Cell Dev Biol	9	694018	2022

Ajimi A, Matsushita M, Mishima K, Haga N, Fujiwara S, Ozono K, Kubota T, Kitaoka T, Imagama S, Kitoh H	Inconvenience and adaptation in Japanese adult achondroplasia and hypochondroplasia: A cross-sectional study	Clin Pediatr Endocrinol	31	18-24	2022
Kitoh H, Matsushita M, Mishima K, Kamiya Y, Sawamura K	Disease-specific complications and multidisciplinary interventions in achondroplasia	J Bone Miner Metab	40	189-195	2022
Michigami T, Takahikawa K, Yamazaki M, Nakanishi T, Kawai M, Ozono K	Growth-related skeletal changes and alterations in phosphate metabolism	Bone	161	116430	2022
Michigami T	Advances in understanding of phosphate homeostasis and related disorders	Endocrine Journal	69(8)	881-896	2022
Michigami T	Roles of osteocytes in phosphate metabolism	Frontiers in Endocrinology	13	967774	2022
Yamazaki M, Michigami T	Osteocytes and the pathogenesis of hypophosphatemic rickets	Frontiers in Endocrinology	13	1005189	2022
難波範行	骨成長 小児疾患診療のための病態生理3 改訂第6版	小児内科	54(増刊)	572-577	2022
難波範行	遺伝性骨粗鬆症 最新の骨粗鬆症学(第2版)-骨粗鬆症学の最新知見-	日本臨床	81(増刊1)	527-532	2022
岡田慶太	こどもの歩容異常と鑑別診断	Orthopaedics	35巻12号	1-9	2022年
Shirozu H, Kodama Y, Kuraoka A, Ishikawa Y, Nakano T, Kado H, Sagawa K.	Pulmonary Artery Development Over Time in Severe Ebstein Anomaly.	Pediatr Cardiol.	43(7)	1653-1658	2022

TRPV4 異常症

○ 概要

1. 概要

カルシウムイオン透過性チャンネルである *TRPV4* (transient receptor potential cation channel, subfamily V, member 4) の遺伝子異常によって発症する症候群で、①変容性骨異形成症 Metatropic dysplasia、②脊椎骨端骨幹端異形成症 Maroteaux 型(偽性 Morquio 症候群 2 型) Spondyloepimetaphyseal dysplasia, Maroteaux type (pseudo-Morquio syndrome type 2)、③脊椎骨幹端異形成症 Kozlowski 型 Spondylometaphyseal dysplasia, Kozlowski type、④短体幹症 Brachyolmia, autosomal dominant type、⑤短指を伴う家族性指関節症 Familial digital arthropathy with brachydactyly 等が含まれる。いずれの疾患においても扁平椎、関節の腫大および拘縮、低身長などを共通の表現型とする。

2. 原因

TRPV4 の機能獲得型変異により内軟骨性骨化が障害されることにより発症すると考えられているが、発症メカニズムの詳細は明らかではない。また、遺伝子変異と表現型との関連に関しても不明な点が多い。

3. 症状

変容性骨異形成症は出生時には四肢短縮型低身長を呈するが、成長とともに脊柱変形が増悪して体幹短縮型低身長に変容する。尾骨部に認める尻尾のような皮膚のヒダは臨床的特徴である。胸郭は狭く、呼吸障害のため致死性となる重症例もある。四肢の大関節は著明に腫大して可動域制限をきたす。脊柱変形は進行性で治療に抵抗する。環軸椎不安定性による脊髄症を生じることがある。X 線所見としては、ダンベル状の長管骨、鉾槍状の腸骨、著しい扁平椎などが特徴である。脊椎骨端骨幹端異形成症 Maroteaux 型(偽性 Morquio 症候群 2 型)は低身長、手指・足趾の短縮、扁平椎などを呈するが、脊柱変形は軽度なことが多い。手指では早発性の変形性関節症を生じる。脊椎骨幹端異形成症 Kozlowski 型は体幹短縮型低身長を呈し、樽状の胸郭、脊柱変形、関節拘縮、下肢変形などを特徴とする。X 線所見としては扁平椎が著明で、椎体の前後径および左右径は増大し、正面像で椎体辺縁が椎弓根より著しく外方に存在する(open staircase appearance)。短体幹症も体幹短縮型低身長を呈するが、扁平椎の程度は強いが四肢の短縮は軽度なことが特徴である。短指を伴う家族性指関節症では脊柱や四肢に明らかな病変を認めず、手指の変形性関節症が進行する。

4. 治療法

根本的な治療法はなく、小児期には進行性の下肢および脊柱変形に対する装具療法や手術治療が行われる。また、重症例の変容性骨異形成症では酸素投与などの呼吸管理を要することがある変形性脊椎症に随伴する腰背部痛だけでなく、著しい脊柱変形や環軸椎不安

定性に伴い脊髄症が発症して四肢の疼痛、筋力低下、知覚障害、痙性などを生じることがある。また、下肢の荷重関節(股・膝・足関節)では加齢とともにしばしば変形性関節症を発症し、当該関節の疼痛、可動域制限やそれに伴う歩行障害により日常生活動作の低下を招く。変形性脊椎症、変形性関節症ともに早発性のため治療期間は長期化し、薬物治療、理学療法、装具治療など保存的治療に抵抗する場合には手術的加療(脊椎除圧固定術、人工関節置換術など)を要する。

5. 予後

変容性骨異形成症の最重症型は周産期致死性である。また、加齢に伴い変形性脊椎症および変形性関節症は重症化するため、関節機能が失われるとともに移動能力や日常生活動作は低下する。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
約 100 人未満
2. 発病の機構
不明(TRPV4 の機能獲得型変異により発症するが、詳細なメカニズムは解明されていない。)
3. 効果的な治療方法
未確立(対症療法のみである。)
4. 長期の療養
必要(早発性の症状が持続するため、長期の継続的療養が必要である。)
5. 診断基準
あり
6. 重症度分類
modified Rankin Scale(mRS)を用いて、3点以上を対象とする。

○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業「先天性骨系統疾患の医療水準と患者 QOL の向上を目的とした研究」班 研究代表者 大阪大学 准教授 窪田拓生
日本整形外科学会 鬼頭浩史

<診断基準>

Definite を対象とする。

A 症状

1. -3SD 以下の体幹短縮型低身長
2. 脊柱変形
3. 四肢大関節の腫大
4. 四肢大関節の拘縮
5. 手指関節の腫大
6. 手指関節の拘縮
7. 尾骨部の皮膚ヒダ

B 検査所見

単純 X 線所見

- (1) ダンベル状の長管骨
- (2) 鉾槍状の腸骨
- (3) 脊柱後側弯 (Cobb 角 20 度以上)
- (4) 扁平椎および終板不整
- (5) 椎体の open staircase appearance
- (6) 手指関節の変形性関節症変化

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

軟骨無形成症、脊椎骨端異形成症、偽性軟骨無形成症、Kniest 骨異形成症、進行性偽性リウマチ様骨異形成症

D 遺伝学的検査

TRPV4 遺伝子の病原性変異

<診断のカテゴリー>

Definite 1 : Aのうち 4 項目以上かつBのうち 4 項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したものの

Definite 2 : Aのうち 2 項目以上かつBのうち 2 項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外しDを満たすもの

Probable : Aのうち 3 項目以上かつBのうち 3 項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したものの

<重症度分類>

modified Rankin Scale(mRS)の評価スケールを用いて、3以上を対象とする。

日本版 modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書		
modified Rankin Scale		参考にすべき点
0	まったく症候がない	自覚症状および他覚徴候がともにない状態である
1	症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状および他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2	軽度の障害: 発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3	中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4	中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5	重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である。
6	死亡	

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。）。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人大阪大学

所属研究機関長 職 名 大学院医学系研究科長

氏 名 熊ノ郷 淳

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 先天性骨系統疾患の医療水準と患者 QOL の向上を目的とした研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医学系研究科・准教授

(氏名・フリガナ) 窪田 拓生 (クボタ タクオ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	大阪大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 学校法人兵庫医科大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 鈴木 敬一郎

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業2. 研究課題名 先天性骨系統疾患の医療水準と患者 QOL の向上を目的とした研究3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・教授(氏名・フリガナ) 澤井 英明 ・ サワイ ヒデアキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	①兵庫医科大学倫理審査委員会 ②京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 ③特定非営利活動法人治験ネットワーク福岡 倫理審査委員会	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立障害者リハビリテーションセンター

所属研究機関長 職 名 総長

氏 名 芳賀 信彦

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 先天性骨系統疾患の医療水準と患者 QOL の向上を目的とした研究
- 研究者名 (所属部署・職名) 自立支援局・自立支援局長
(氏名・フリガナ) 芳賀 信彦・ハガ ノブヒコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立障害者リハビリテーションセンター	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 あいち小児保健医療総合センター

所属研究機関長 職名 センター長

氏名 伊藤 浩明

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 先天性骨系統疾患の医療水準と患者 QOL の向上を目的とした研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 臨床研究室・室長
- (氏名・フリガナ) 鬼頭浩史・キトウヒロシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	あいち小児保健医療総合センター倫理委員会	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人東北大学

所属研究機関長 職 名 総長

氏 名 大野 英男

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 先天性骨系統疾患の医療水準と患者 QOL の向上を目的とした研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医学系研究科・客員教授

(氏名・フリガナ) 室月 淳・ムロツキ ジュン

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (有の場合はその内容: 研究実施の際の留意点を示した。)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 5 年 4 月 1 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立研究開発法人
国立成育医療研究センター
所属研究機関長 職名 理事長
氏名 五十嵐 隆

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 先天性骨系統疾患の医療水準と患者 QOL の向上を目的とした研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 放射線診療部 診療部長
(氏名・フリガナ) 宮寄 治 ・ ミヤザキ オサム

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	兵庫医科大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：日本医学会 医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	兵庫医科大学	<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 5 年 3 月 31 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 地方独立行政法人大阪府立病院機構
大阪母子医療センター

所属研究機関長 職 名 総長

氏 名 倉智 博久

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 先天性骨系統疾患の医療水準と患者 QOL の向上を目的とした研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 骨発育研究部門・部長

(氏名・フリガナ) 道上 敏美 (ミチガミ トシミ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	大阪母子医療センター	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長殿

機関名 北海道大学

所属研究機関長 職名 総長

氏名 寶金 清博

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 先天性骨系統疾患の医療水準と患者 QOL の向上を目的とした研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 病院臨床遺伝子診療部・教授
(氏名・フリガナ) 山田 崇弘・ヤマダ タカヒロ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人鳥取大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 中島 廣光

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 先天性骨系統疾患の医療水準と患者 QOL の向上を目的とした研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・教授

(氏名・フリガナ) 難波 範行・ナンバ ノリユキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 旭川医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 西川 祐司

次の職員の令和4年度難治性疾患政策研究事業の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 先天性骨系統疾患の医療水準と患者 QOL の向上を目的とした研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 病院遺伝子診療カウンセリング室・教授
(氏名・フリガナ) 蒔田 芳男・マキタ ヨシオ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	旭川医科大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称： <input type="checkbox"/>)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人東京大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 藤井 輝夫

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費補助金の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 先天性骨系統疾患の医療水準と患者 QOL の向上を目的とした研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部附属病院 整形外科・脊椎外科・助教
(氏名・フリガナ) 岡田 慶太 (オカダ ケイタ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	■ □	■	東京大学	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□ ■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□ ■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：研究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針)	■ □	■	東京大学	□

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■ 未受講 □
-------------	------------

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ■ 無 □ (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ■ 無 □ (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ■ 無 □ (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 □ 無 ■ (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人東海国立大学機構

所属研究機関長 職 名 名古屋大学医学部附属病院長

氏 名 小 寺 泰 弘

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 先天性骨系統疾患の医療水準と患者 QOL の向上を目的とした研究
3. 研究者 (所属部署・職名) 医学部附属病院・病院講師
(氏名・フリガナ) 松下 雅樹・マツシタ マサキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	京都大学大学院医学研究科・ 医学部及び医学部附属病院	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 宮崎大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 鮫島 浩

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業2. 研究課題名 先天性骨系統疾患の医療水準と患者 QOL の向上を目的とした研究3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・特別助教(氏名・フリガナ) 兒玉 祥彦 (コダマ ヨシヒコ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	NPO 治験ネットワーク福岡	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 5年 5月 1日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立病院機構佐賀病院

所属研究機関長 職名 院長

氏名 円城寺 昭人

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 先天性骨系統疾患の医療水準と患者 QOL の向上を目的とした研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 産婦人科・医師 (医長)

(氏名・フリガナ) 上妻 友隆 コウヅマ ユタカ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人大阪大学

所属研究機関長 職 名 大学院医学系研究科長

氏 名 熊ノ郷 淳

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 先天性骨系統疾患の医療水準と患者 QOL の向上を目的とした研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医学系研究科・助教

(氏名・フリガナ) 大幡 泰久 (オオハタ ヤスヒサ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	大阪大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。