

別添3

I. 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業 総括研究報告書

指定難病と小児慢性特定疾病に関連した先天性骨系統疾患の適切な

診断の実施と医療水準およびQOLの向上をめざした研究

研究代表者 澤井英明 兵庫医科大学教授

研究要旨

公募課題 19FC0201 の②を対象疾患とする。先天性骨系統疾患のうち指定難病（指定）や小児慢性特定疾病（小慢）に認定されている疾患として、①タナトフォリック骨異形成症（指定 275）、②軟骨無形成症（指定 276・小慢）、③低ホスファターゼ症（指定 172、小慢）、④骨形成不全症（指定 274、小慢）、⑤大理石骨病（指定 326・小慢）、⑥2型コラーゲン異常症関連疾患（小慢）などがあり、それぞれ全国共通の診断基準・重症度分類が診断治療指針（指針）として定められている。本政策研究の目的はこれらの疾患に適切な診断が実施されるように医師や医療機関を支援し、その結果として患者が適切な治療を受ける環境を整えてQOLを向上させ、最終的には全体の医療水準を向上させることである。

骨系統疾患は診療科横断的な稀少疾患で、骨系統疾患の専門家を網羅した体制が必要である。当研究班は当該骨系統疾患の診断治療指針を担当した研究者を分担者とし、しかも整形外科・小児科・産科・放射線科・臨床遺伝学・遺伝子診断・疫学と関連する全関連診療科を網羅していることが特色である。

従来は難病診断は臨床症状による診断が主体であったが、今後は遺伝子診断が重要視されるので、当研究班では各科の臨床専門家に加えて、臨床遺伝・遺伝子診断の専門家を充実させている。産科医も加わることで出生直後からの診断と治療に貢献でき、また研究協力者として骨系統疾患の専門家はもちろん、医療倫理の専門家も加えた体制を構築している。

指針は、各学会承認が進められているが、①～⑥すべての疾患ではなく、また学会承認された指針もその後に一部が改定されていることもあり、これらの疾患の学会承認状況を調査し、未承認の疾患や指針の改定版は学会承認を申請することとした。

厚生労働省難病対策課との連携、指針の普及活動、各医療機関への診療支援を継続し、患者からの窓口として機能している。情報の整備（遺伝子検査・画像診断・患者の病状調査等）を行い、特に診療報酬改定に向けて遺伝子検査体制を充実させた。

今年度は指定難病と小児慢性特定疾病の疾患の追加が検討される年度にあたったことから、当研究班では、すでに小児慢性特定疾病に認定されている2型コラーゲン異常症関連疾患とカムラチ・エンゲルマン症候群を指定難病に申請し、またすでに指定難病に認定されている、タナトフォリック骨異形成症を小児慢性特定疾病に申請した。

研究分担者

芳賀 信彦・東京大学・教授
鬼頭 浩史・あいち小児保健医療総合センター・臨床研究室長
大藪 恵一・大阪大学・教授
窪田 拓生・大阪大学・講師
室月 淳・東北大学・客員教授
宮崎 治・国立成育医療研究センター・部長
道上 敏美・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・骨発育疾患研究部門・部長
山田 崇弘・京都大学・特定准教授
大森 崇・神戸大学・特命教授

A. 研究目的

公募課題 19FC0201 の客観的な指標に基づく疾患概念が確立されている胎児・新生児の骨系統疾患として、先天性骨系統疾患のうち指定難病（指定）や小児慢性特定疾病（小慢）に認定されている、①タナトフォリック骨異形成症（指定 275）、②軟骨無形成症（指定 276・小慢）、③低ホスファターゼ症（指定 172、小慢）、④骨形成不全症（指定 274、小慢）、⑤大理石骨病（指定 326・小慢）、⑥2型コラーゲン異常症関連疾患（小慢）などがあり、それぞれ全国共通の診断基準・重症度分類が診断治療指針（指針）として定められている。

本政策研究の目的はこれらの疾患に適切な診断が実施されるように医師や医療機関を支援し、その結果として患者が適切な治療を受ける環境を整えてQOLを向上させ、最終的には全体の医療水準を向上させることである。

本研究に関連して従来から、指定難病の指針策定やその改訂、小児慢性特定疾病との整合性検証作業、難治性疾患実用化研究事業の診療の質を高める研究（「診療ガイドライン策定を目指した骨系統疾患の診療ネットワークの構築班」（AMED 大藪班））で集積したエビデンス等も用いて、現行の指

定難病の診断基準や重症度分類などの診療ガイドラインの適正化や普及活動を行ってきた。引き続き指定難病や小児慢性特定疾病を中心とした胎児・新生児の難病である骨系統疾患の医療水準の向上に貢献することが目的のひとつである。

厚生労働行政の施策への活用として、先天性骨系統疾患のうち①タナトフォリック骨異形成症、②軟骨無形成症、③低ホスファターゼ症、④骨形成不全症、⑤大理石骨病はすでに指定難病に認定されており、その診断基準と重症度分類を含む診断治療指針は、学会承認を得て広く周知されることで、より適切な運用が期待できる。⑥2型コラーゲン異常症関連疾患については、小児慢性特定疾病（小慢）にのみ、①については指定難病のみに認定されている。本研究を通じて患者の病状を把握し、必要となれば指定難病や小慢への申請を行うことができる。今年度は指定難病と小児慢性特定疾病の疾患の追加が検討される年度にあたったことから、当研究班では、すでに小児慢性特定疾病に認定されている2型コラーゲン異常症関連疾患とカムラチ・エンゲルマン症候群を指定難病に申請し、またすでに指定難病に認定されている、タナトフォリック骨異形成症を小児慢性特定疾病に申請した。

適切な診断のための患者の情報の整備（遺伝子検査・画像診断・患者の病状調査等）は指定難病や小慢の指針の改定に有用である。その情報収集のためには疾患レジストリの構築が重要であり、これら情報の整備や学会承認を加えて、総合的な見解を集約させ適正な指針の改定と診療提供体制に貢献できるようにした。

また、本研究はAMEDのiPS細胞を用いた骨系統疾患プロジェクトと密接に連携しており、iPS創薬研究にも貢献している。具体的には、「疾患特異的iPS細胞を用いて同定したFGFR3異常症の治療薬候補スタチンの治験に必要な非臨床試験と病態解明（妻木班）」「再生医療実現拠点ネットワークプログラム・難治性骨軟骨疾患に対する

革新的 iPS 創薬技術の開発と応用（戸口田班）」で、治験の段階に入れば当研究班で構築している疾患レジストリを活用できる。

こうした目的のために本研究を実施する。

B. 研究方法

具体的な疾患の担当は、これまでの厚労科研究班の分担や診断治療指針作成の担当の経緯等から、①タナトフォリック骨異形成症（指定）と⑥2型コラーゲン異常症関連疾患（小慢）は研究代表者の澤井が、②軟骨無形成症（指定・小慢）は研究分担者の窪田が、③低ホスファターゼ症（指定、小慢）は研究分担者の道上が、④骨形成不全症（指定、小慢）は研究分担者の大藪が、⑤大理石骨病（指定・小慢）は研究分担者の鬼頭が主として担当する。なお、重要な研究協力者として、骨系統疾患全体の助言を、埼玉医科大学難病センター・西村玄・客員教授、医療倫理の助言を京都大学社会健康医学系専攻医療倫理学・小杉眞司・教授、骨形成不全症における成人期心血管合併症の研究について福岡市立こども病院の兒玉祥彦医師に協力していただいている。

1) 診断治療指針：

各学会承認が進められているが、①～⑥すべての疾患ではなく、また学会承認された指針もその後一部が改定されていることもあり、これらの疾患の学会承認状況を調査し、未承認の疾患や指針の改定版は学会承認を申請する。各疾患について適切な学会認定が行われているかを明らかにし、研究班で検討して、より適切な学会承認が必要と判断されれば、新規に各学会に申請を行う。

2) 疾患レジストリ：

AMED 難病プラットフォームによる疾患レジストリの構築を開始する。初年度は難病プラットフォームの事務局と疾患レジストリ構築に関して相談を開始する。レジストリの具体的な手順は、AMED から提供されている、患者レジストリに使用可能な標準研究実施計画書、標準同意説明文書、標準手順書をもとに、骨系統疾患に適切な項目を追加して、実効性のあるシステムを具体的に決定する。

3) 循環器系合併症調査：

骨形成不全症は循環器系合併症が知られており、脳動脈瘤によるくも膜下出血の発症などは患者の生命にかかわり、QOL を著しく損なう可能性がある。当研究の一環として、脳血管疾患を含む循環器系合併症の実情を調査する。

4) 厚生労働省難病対策課との連携：

難病制度の適正な実施に協力・連携する。

5) 診断治療指針の普及活動、各医療機関への診療支援：

すでに全国の地域で中核となる医療機関に対して、骨系統疾患にどの程度まで対応できるかを診療科別に調査しリストアップしてありこれの更新を行う。

6) 骨系統疾患患者、家族からの問い合わせ窓口として機能：全国の骨系統疾患患者、家族からの問い合わせに対応する。

7) 診断に必要な情報の整備：

・遺伝子検査：国際分類 2019 では骨系統疾患は 461 疾患（437 遺伝子）にもなり、本研究の対象疾患でも新たな原因遺伝子が報告されていて、臨床個人調査票の改定も必要になっている状況がある。精度管理がなされて実施できる体制を、確立することが非常に重要である。すでに、骨系統疾患の遺伝子検査実施施設と疾患・遺伝子リストを作成済みであり、これを更新し続ける。

・画像診断：単純 X 線診断、CT 診断（胎児 CT 含む）が骨系統疾患では非常に重要で、統一した放射線診断の指針を作成する。

・患者の病状調査：従来から骨系統疾患（直近ではタナトフォリック骨異形成症や大理石骨病）の患者の病状調査・患者数調査を実施している。研究の進行にともない、患者の QOL 向上のために必要となった場合には、特定の疾患で病状調査や患者数の調査を行う。

・骨系統疾患国際分類 2019 が発行されているのでこの日本語翻訳作業を行う。

C. 研究結果

1) 診断治療指針：

すでに②軟骨無形成症（指定 276・小慢）、③低ホスファターゼ症（指定 172、小慢）、については学会で承認された診療指針が来ている。④骨形成不全症（指定 274、小慢）、⑤大理石骨病（指定 326・小慢）、⑥2

型コラーゲン異常症関連疾患（小慢）、①タナトフォリック骨異形成症（指定 275）については途上である。

2) 疾患レジストリ：

AMED 難病プラットフォームによる疾患レジストリの構築を開始した。初年度は難病プラットフォームの事務局と疾患レジストリ構築に関して相談を開始する。レジストリの具体的な手順は、AMED から提供されている、患者レジストリに使用可能な標準研究実施計画書、標準同意説明文書、標準手順書をもとに、骨系統疾患に適切な項目を追加して、実効性のあるシステムを具体的に決定することとし、対象とする骨系統疾患共通の全体のシステムは完成した。

今年度は 2 型コラーゲン異常症関連疾患と軟骨無形成症の治験を目的とした疾患レジストリの登録システムを構築した。

3) 循環器系合併症調査：

骨形成不全症は循環器系合併症が知られており、脳動脈瘤によるくも膜下出血の発症などは患者の生命にかかわり、QOL を著しく損なう可能性がある。当研究の一環として、脳血管疾患を含む循環器系合併症の実情を調査することとし、計画書の作成と倫理審査や協力施設との契約等を開始した。

今年度は実際の患者をリクルートしての調査を実施中である。

4) 厚生労働省難病対策課との連携：

問い合わせに対応し、難病制度の適正な実施に協力・連携している。

今年度は指定難病と小児慢性特定疾病の疾患の追加が検討される年度にあたったことから、当研究班では、すでに小児慢性特定疾病に認定されている 2 型コラーゲン異常症関連疾患とカムラチ・エンゲルマン症候群を指定難病に申請し、またすでに指定難病に認定されている、タナトフォリック骨異形成症を小児慢性特定疾病に申請した。

5) 診断治療指針の普及活動、各医療機関への診療支援：

すでに全国の地域で中核となる医療機関に対して、骨系統疾患にどの程度まで対応できるかを診療科別に調査しリストアップしてありこれの更新を行っている。

各医療機関からの診断支援に対しても対応している。また専門家の紹介等も行っている。

6) 患者からの問い合わせ窓口として機能：

患者や家族からの問い合わせに対応している。

7) 診断に必要な情報の整備：

・遺伝子検査：国際分類 2019 では記載された骨系統疾患は 437 遺伝子も知られており、本研究の対象疾患でも新たな原因遺伝子が報告されていて、臨床個人調査票の改定も必要になっている状況がある。精度管理がなされて実施できる体制を、確立することが非常に重要である。すでに、骨系統疾患の遺伝子検査実施施設と疾患・遺伝子リストを作成済みであり、これを更新し続けている。

・画像診断：単純 X 線診断、CT 診断（胎児 CT 含む）が骨系統疾患では非常に重要で、統一した放射線診断の指針を作成している。

・患者の病状調査：従来から骨系統疾患（直近ではタナトフォリック骨異形成症や大理石骨病）の患者の病状調査・患者数調査を実施して論文報告した。研究の進行にともない、患者の QOL 向上のために必要となった場合には、特定の疾患で病状調査や患者数の調査を行う。

2 型コラーゲン異常症においては、指定難病の認定に必要とされる病状と遺伝子変異のデータの収集を継続している。

・骨系統疾患国際分類 2019 が発行されているので、日本整形外科学会が実施するので、日本語翻訳作業に当研究班からの研究分担者が委員として参加し、日本整形外科学会雑誌から刊行された。

E. 結論

今後の指定難病や小児慢性特定疾病の追加や認定にあたっての参考資料となるように整備・提供していく。また学会承認の推進や診療ガイドラインの作成に役立てる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Adachi S, Tokuda N, Kobayashi Y, Tanaka H, Sawai H, Shibahara H, Takeshima Y, Shima M. Association betw

- een the serum insulin-like growth factor-1 concentration in the first trimester of pregnancy and postpartum depression. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2021 Jan 18;
2. Suzumori N, Sekizawa A, Takeda E, Samura O, Sasaki A, Akaishi R, Wada S, Hamanoue H, Hirahara F, Sawai H, Nakamura H, Yamada T, Miura K, Masuzaki H, Nakayama S, Kamei Y, Namba A, Murotsuki J, Yamaguchi M, Tairaku S, Maeda K, Kaji T, Okamoto Y, Endo M, Ogawa M, Kasai Y, Ichizuka K, Yamada N, Ida A, Miharu N, Kawaguchi S, Hasuo Y, Okazaki T, Ichikawa M, Izumi S, Kuno N, Yotsumoto J, Nishiyama M, Shirato N, Hirose T, Sago H. Retrospective details of false-positive and false-negative results in non-invasive prenatal testing for fetal trisomies 21, 18 and 13. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021 Jan;256:75-81.
 3. Nagata M, Setoh K, Takahashi M, Higasa K, Kawaguchi T, Kawasaki H, Wada T, Watanabe A, Sawai H, Tabara Y, Yamada T, Matsuda F, Kosugi S. Association of ALPL variants with serum alkaline phosphatase and bone traits in the general Japanese population: The Nagahama Study. *J Hum Genet*. 2020 Mar;65(3):337-343.
 4. Yotsumoto J, Sekizawa A, Inoue S, Suzumori N, Samura O, Yamada T, Miura K, Masuzaki H, Sawai H, Murotsuki J, Hamanoue H, Kamei Y, Endo T, Fukushima A, Katagiri Y, Takeshita N, Ogawa M, Nishizawa H, Okamoto Y, Tairaku S, Kaji T, Maeda K, Matsubara K, Ogawa M, Osada H, Ohba T, Kawano Y, Sasaki A, Sago H. Qualitative investigation of the factors that generate ambivalent feelings in women who give birth after receiving negative results from non-invasive prenatal testing. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020 Feb 17;20(1):112.
 5. Michigami T, Ohata Y, Fujiwara M, Mochizuki H, Adachi M, Kitaoka T, Kubota T, Sawai H, Namba N, Hasegawa K, Fujiwara I, Ozono K. Clinical Practice Guidelines for Hypophosphatasia. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2020;29(1):9-24. doi: 10.1297/cpe.29.9. Epub 2020 Jan 9. PubMed PMID: 32029969; PubMed Central PMCID: PMC6958520.
 6. 芳賀信彦: 小児希少疾患のリハビリテーション診療 (教育講座). *Jpn J Rehabil Med* 57(4): 334-339, 2020.4
 7. 芳賀信彦: 成人後を見据えた小児骨系統疾患の診療. *日整会誌* 94(4): 248-254, 2020.4
 8. Matsushita M, Mishima K, Yamashita S, Haga N, Fujiwara S, Ozono K, Kubota T, Kitaoka T, Ishiguro N, Kito H: Impact of fracture characteristics and disease-specific complications on health-related quality of life in osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Metabol* 38(1): 109-116, 2020
 9. Matsuoka M, Tsukamoto S, Orihara Y, Kawamura R, Kuratani M, Haga N, Ikebuchi K, Katagiri T*: Design of primers for direct sequencing of nine coding exons in the human ACVR1 gene. *Bone* 138: 115469, 2020
 10. Pignolo RJ, Cheung K, Kile S, Fitzpatrick MA, De Cunto C, Al Mukaddam M, Hsiao EC, Baujat G, Delai P, Ekehoff EMW, Di Rocco M, Grunwald Z, Haga N, Keen R, Levi B, Morhart R, Scott C, Sherman A, Zhang K, Kaplan FS: Self-reported baseline phenotypes from the International Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP) Association Global Registry. *Bone* 134: 115274, 2020
 11. Mishima K, Kitoh H, Matsushita M, Nagata T, Nishida Y, Takahashi Y, Ishiguro N. Lower limb pain following allogeneic hematological stem cell transplantation in Japanese children. *J Orthop Sci* 25(4):682-687, 2020
 12. Matsushita M, Mishima K, Yamashita S, Haga N, Fujiwara S, Ozono K, Kubota T, Kitaoka T, Ishiguro N, Kitoh H. Impact of fracture characteristics and disease-specific complications on health-related quality of life in osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Metabol* 38(1):109-116, 2020
 13. Kaneko H, Kitoh H, Mishima K, Matsushita M, Hattori T, Noritake K, Ishiguro N, Yoshihashi Y. Comparison of surgical and nonsurgical containment methods for patients with Legg-Calvé-Perthes disease of the onset ages between 6.0 and 8.0 years: Salter osteotomy versus non-weight-bearing hip flexion-abduction brace. *J Pediatr Orthop B* 29(6):542-549, 2020
 14. Nagata T, Matsushita M, Mishima K, Kamiya Y, Kato K, Toyama M, Ogi T, Ishiguro N, Kitoh H. Severe achro-

- ndroplasia due to de novo variants in the transmembrane domain of FGFR3 on the same allele: A case report. *Mol Genet Genomic Med* 8(3):e1148, 2020
15. Kitoh H, Matsushita M, Mishima K, Nagata T, Kamiya Y, Ueda K, Kuwatsuka Y, Morikawa H, Nakai Y, Ishiguro N. Pharmacokinetics and safety after once and twice a day doses of melizine hydrochloride administered to children with achondroplasia. *PLoS One* 15(4):e0229639, 2020
 16. Kaneko S, Matsushita M, Mishima K, Takegami Y, Imagama S, Kitoh H. Effect of periosteal reaction on longitudinal bone growth in a mouse model of achondroplasia. *Bone Reports* 13:100708, 2020
 17. Kitoh H. Clinical aspects and current therapeutic approaches for FOP. *BioMedicine* 8(9):325, 2020
 18. Mishima K, Mizuno S, Matsushita M, Nagata T, Kamiya Y, Kitoh H. Legg-Calve-Perthes disease in a patient with Bardet-Biedl syndrome -A case report of a novel MKKS/BBS6 mutation. *Clin Case Rep* 00:1-6, 2020
 19. Kaneko H, Kitoh H, Iwata K, Mishima K, Matsushita M, Hattori T. Gradual reduction using overhead traction for developmental dysplasia of the hip after walking age: 30-year retrospective study. *Int J Pediatr Orthop* 6(2):12-17, 2020
 20. Sawamura K, Mishima K, Matsushita M, Kamiya Y, Kitoh H. Neglected unstable slipped capital femoral epiphysis: A case report. *Acta Scientific Orthopaedics* 3(12):87-90, 2020
 21. Savarirayan R, Tofts L, Irving M, Wilcox W, Bacino CA, Hoover-Fong J, Ullot Font R, Harmatz P, Rutsch F, Ober MB, Polgreen LE, Ginebreda I, Mohnik K, Charrow J, Hoernschmeyer D, Ozono K, Alanay Y, Arundel P, Kagamis S, Yasui N, White KK, Saal HM, Leiva-Gea A, Luna-González F, Mochizuki H, Basel D, Porco DM, Jayaram K, Fischeleva E, Huntsman-Labed A, Day J. Once-daily, subcutaneous vosoritide therapy in children with achondroplasia: a randomised, double-blind, phase 3, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*, 396(10252) : 684-692, 2020.
 22. Matsuda N, Takasawa K, Ohata Y, Takishima S, Kubota T, Ishihara Y, Fujiwara M, Ogawa E, Morio T, Kashiwada K, Ozono K. Potential pathological role of single nucleotide polymorphism (c.787T>C) in alkaline phosphatase (ALPL) for the phenotypes of hypophosphatasia. *Endocr J*, 67(12) : 1227-1232, 2020.
 23. Takeyari S, Kubota T, Ohata Y, Fujiwara M, Kitaoka T, Taga Y, Mizuno K, Ozono K. 4-phenylbutyric acid enhances the mineralization of osteogenesis imperfecta iPSC-derived osteoblasts. *J Biol Chem*, 296:100027, 2020.
 24. Fujisawa Y, Kitaoka T, Ono H, Nakashima S, Ozono K, Ogata T. Case Report: Efficacy of Reduced Doses of Asfotase Alfa Replacement Therapy in an Infant with Hypophosphatasia Who Lacked Severe Clinical Symptoms. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020.
 25. Nagaoka S, Yamaguchi-Kabata Y, Murotsuki J, et al: Estimation of the carrier frequencies and proportions of potential patients by detecting causative gene variants associated with autosomal recessive bone dysplasia using a whole-genome reference panel of Japanese individuals. *Hum Genome Var.* 2021 Jan 15;8(1):2.
 26. Kato M, Michigami T, Tachikawa K, Kato M, Yabe I, Shimizu T, Asaka T, Kitagawa Y, Atsumi T. Novel mutation in the ALPL gene with a dominant negative effect in a Japanese family. *J Bone Miner Metab*, 2021, Apr 5. doi: 10.1007/s00774-021-01219-0. Online ahead of print.
 27. Io S, Watanabe A, Yamada S, Mandai M, Yamada T. Perinatal benign hypophosphatasia antenatally diagnosed through measurements of parental serum alkaline phosphatase and ultrasonography. *Congenit Anom (Kyoto)* 2020 May 11. doi: 10.1111/cga.12374. Epub 2020 Jun 16. PMID:32390219.
 28. Kawasaki H, Yamada T*, Wada T, Kosugi S. Current status and legal/ethical problems in the research use of the tissues of aborted human fetuses in Japan. *Congenit Anom (Kyoto)*. 60:166-174,2020
 29. Tsuchiya M, Yamada T*, Akaishi R, Hamanoue H, Hirasawa A, Hyodo M, Imoto I, Kosho T, Kurosawa K, Murakami H, Nakatani K, Nomura F, Sasaki A, Shimizu K, Tamai M, Umemura H, Watanabe A, Yoshida A, Yoshihashi H, Yotsumoto J, Kosugi S. Attitud

es toward and current status of disclosure of secondary findings from next-generation sequencing: A nation-wide survey of clinical genetics professionals in Japan. *J Hum Genet.* 65:1045-1053,2020

30. Kawasaki H, Yamada T*, Takahashi Y, Nakayama T, Wada T, Kosugi S.

Epidemiology of birth defects in very low birth weight infants in Japan. *J Pediatr.* 2020 Jul 4:S0022-3476(20)30855-6. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.07.012. Online ahead of print. PMID: 32634406

31. Hayashi H, Tanishima S, Fujii K, Mori R, Okada C, Yanagita E, Shibata Y, Matsuoka R, Amano T, Yamada T, Yabe I, Kinoshita I, Komatsu Y, Akiha H, Nishihara H. Clinical impact of a cancer genomic profiling test using an in-house comprehensive targeted sequencing system. *Cancer Sci.* 2020 Aug 8. doi: 10.1111/cas.14608. Epub ahead of print. PMID: 32772458

32. Kawasaki H, Yamada T*, Takahashi Y, Nakayama T, Wada T, Kosugi S. The Neonatal Research Network of Japan. The short-term mortality and morbidity of very low birth weight infants with trisomy 18 or trisomy 13 in Japan. *J Hum Genet.*66:273-285,2020. PMID: 32943740

33. Kondo T, Matsubara J, Pham Nguyen, Quy PN, Fukuyama K, Nomura M, Funakoshi T, Doi K, Sakamori Y, Yoshioka M, Yokoyama A, Tamaoki M, Kou T, Hirohashi K, Yamada A, Yamamoto Y, Minamiguchi S, Nishigaki M, Yamada T, Kanai M, Matsumoto S, Muto M. Comprehensive genomic profiling for patients with chemotherapy-naïve advanced cancer. *Cancer Sci.* 2020 Oct 2. doi: 10.1111/cas.14674. Epub ahead of print. PMID: 33007138.

34. Suzumori N, Sekizawa A, Takeda E, Samura O, Sasaki A, Akaishi R, Wada S, Hamanoue H, Hirahara F, Sawai H, Nakamura H, Yamada T, Miura K, Masuzaki H, Nakayama S, Kamei Y, Namba A, Murotsuki J, Yamaguchi M, Tairaku S, Maeda K, Kaji T, Okamoto Y, Endo M, Ogawa M, Kasai Y, Ichizuka K, Yamada N, Ida A, Miharu N, Kawaguchi S, Hasuo Y, Okazaki T, Ichikawa M, Izumi S, Kuno N, Yotsu moto J, Nishiyama M, Shirato N, Hirose T, Sago H. Retrospective details of false-positive and false-negative results

in noninvasive prenatal testing for fetal trisomy 21, 18 and 13. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020 Oct 27;256:75-81. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.10.050. Epub ahead of print. PMID: 33171421.

35. Umazume T, Yamada T, Furuta I, Iwano H, Morikawa M, Watari H, Minakami H. Morphofunctional Cardiac Changes in Singleton and Twin Pregnancies: A Longitudinal Cohort Study. *BMJ C Pregnancy and Childbirth* 2020 in press

36. 佐々木佑菜, 山田崇弘, 小杉眞司. ビスホスホネート製剤導入が骨形成不全症罹患児の両親に与えた影響の調査: 質的研究の統合. *周産期医学.* 2020 in press

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

