

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。

我々が行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