

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）  
総合研究報告書

遺伝学的検査拡充における対応（先天異常症候群を中心に）

研究分担者 鈴木 寿人  
慶應義塾大学 医学部 臨床遺伝学センター 専任講師

**研究要旨**

従来は難病研究班が行ってきた遺伝学的検査が多くの臨床医からの求めにより、実施可能となりつつある。先天異常症候群に対する染色体マイクロレイ検査は保険収載され、先天異常症候群の約10%の患者の診断がつけられると想定されている。しかしながら染色体マイクロレイ検査はこれまでの検査とは異なり、主治医が結果の解釈を行うことが求められる。また、数多くの遺伝学的検査を主治医が主導して実施できるようになってきた。このような遺伝学的検査の拡充に対し、新たな患者レジストリシステムの構想を行い、構築を開始した。

**A. 研究目的**

①染色体マイクロレイ検査結果の解釈支援ソフトウェアの開発

検査会社より返却される結果を臨床医が容易に解釈できるようなソフトウェアの開発を行う。

②新規患者レジストリシステムの開発

難病研究班が持つ患者レジストリの代替となるような、患者登録システムの構築に必要なデータベース要件を模索する

**B. 研究方法**

① 染色体マイクロレイ検査で得られる bed 形式の欠失・重複データに対して、既報の CNV 症候群と欠失範囲に  $pLI > 0.9$  の遺伝子を含むものを抽出するソフトウェアを開発した。また、健常者 WGS コホートでも確認される重複、欠失は病的意義なし、として除外した。開発したソフトウェアを既知の染色体マイクロレイデータ 100 名分を用いて検証した。

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、個人情報保護法を念頭に、どのような患者レジストリを構築することが、質の良い、また患者数を集められるものになるのか、検討を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針、個人情報保護法を遵守して実施した。

**C. 研究結果**

① 100名の染色体マイクロレイデータ（複数の臨床遺伝専門医の判定で確定診断が得られた患者50名、確定診断が得られなかった患者）50名を用いた検証を行った。確定診断が得られた50名は本ソフトウェアにより全員が同一の病的欠失、病的重複の診断がなされていた。確定診断が得られなかった50名は本ソフトウェアの判定では46名が有意な欠失/重複なし、と判定されていた。残り4名については、Threshold の判定不十分な領域なものを異常と捉えており、一部は実験中のアーチファクトを捉えているものであった。感度、特異度は100%、92%であり、十分な性能を発揮していると考え、小児遺伝学会のホームページを通じて公開した。

② 希少疾患患者レジストリの開発について、「患者主導で実施すること」をコンセプトにすることで、全国からの患者情報を収集することに関して、慶應義塾大学倫理審査委員会で承認が得られた。患者自身が入力することになるため、現在、入力インターフェースを開発中である。

**D. 考察**

染色体マイクロレイ検査の結果解釈補助ソフトウェアは、国内の学会での発表を繰り返し

たところ、多くの臨床医に利用されるようになってきている。今後、LOHに対応したソフトウェアのアップデートの検証を行う。

患者レジストリに関しては、引き続きの開発を要する。患者交流や実生活に即した情報交換を行うことは希少疾患患者からの要望も多く、早期に実現させたいと考えている。

## E. 結論

本研究班において、染色体異常症候群に対して保険収載された染色体マイクロアレイ検査に関して、結果の解釈をすすめる補助ツールの開発を行い、臨床医に頻用されるようになった。

従来難病研究班が担っていた希少疾患患者レジストリに代替する次世代型の患者レジストリについては、構築中である。

## F. 研究発表

1. 論文発表  
なし

## 2. 学会発表

- 1) 鈴木寿人, 中藤大輔, 山田茉未子, 武内俊樹, 小崎健次郎, マイクロアレイ染色体検査の結果解釈の補助ソフトウェアツール(CAS)の開発, 第67回日本人類遺伝学会, 横浜, 2022.12, 国内
- 2) 鈴木寿人, 山田茉未子, 武内俊樹, 小崎健次郎, マイクロアレイ染色体検査の結果解釈の補助ソフトウェア・ツールの開発, 第125回日本小児科学会学術集会, 福島, 2022.4, 国内

## G. 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