

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

先天異常症候群の検査結果補助ツールの実践と改良について

研究分担者 武内 俊樹
慶應義塾大学 医学部 小児科学教室 専任講師

研究要旨

令和4年より保険適応になったマイクロアレイ染色体検査によって、先天異常症候群の診断率は上昇したが、その検査結果の判定には、遺伝の専門家により判定が必要であり、検査を行ったあとに検査結果の解釈に難渋していることも多い。そこで我々はマイクロアレイ染色体検査の結果解釈の補助ツールを作成した。さらに、実際の臨床現場で補助ツールを運用し、フィードバックすることによりマイクロアレイ染色体検査の結果解釈補助ツールの改良を目指した。補助ツールは令和5年5月の段階で、全国の施設からすでに800回以上のダウンロードされており、多くの医療機関で使用されていることが分かった。実際当施設での外来で使用したが、欠失・重複に関しては専門家との相違はなかったが、LOH (loss of heterozygosity) に関しては対応していないことから、今後の改良が必要であることが必要であった。

A. 研究目的

マイクロアレイ染色体検査が保険適用になったが、その検査結果の解釈には、遺伝の専門知識が必要であるが、多くの施設には専門家がおらず、診断に難渋している。そこで我々はマイクロアレイ染色体検査の結果解釈補助ツールを開発し、慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センターのホームページよりダウンロード可能とした。

B. 研究方法

マイクロアレイ染色体検査補助ツールを実際の外来で使用して、実際の臨床現場で確認した。具体的にはマイクロアレイ染色体検査を行った患者に対して診断補助ツールでの結果と遺伝専門医による解釈と比較した。

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

マイクロアレイ染色体検査の結果解釈補助ツールは令和5年5月現在で813回のダウンロード(一部重複回の方あり)されており、徐々に医

療現場に普及していることが伺える状態である。実際に臨床現場で使用したところ欠失に関しては、遺伝専門医の診断と差異はなく、診断の補助に使えることが確認できた。

D. 考察

マイクロアレイ染色体検査の保険適用に伴い、今後、マイクロアレイ染色体検査の検査数は増えていくが、それによって診断に迷う症例は増えてくることが考えられる。

また、遺伝の専門医、特に先天異常症候群を専門とする遺伝専門医にアクセスしづらい地域の患者に対しても、本ツールを使用することによりマイクロアレイ染色体検査の検査結果の解釈を正確かつ速やかに伝えることが可能となるため、均てん化できると考える。そのため今回開発したマイクロアレイ染色体検査結果の解釈補助ツールは今後も利用が促進すると予想され、更なる改良が必要になると考える。

E. 結論

当施設で開発しているマイクロアレイ染色体検査の結果補助ツールの実際の臨床現場での使用と改良について研究した。現在、800回以上のダウンロードが行われており、全国の施設で使用され、マイクロアレイ染色体検査の結果解釈の均てん化を担っていると

考えられる。ただし、欠失・重複に関しては実際の診療で専門家との大きな差異はないが、LOH に関しては対応していないことから更なる改良が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Inoguchi T, Takenouchi T, Yamazaki F, Kondo Y, Mitamura H, Kosaki K, Takahashi T. Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus in a girl with neurocutaneous melanosis caused by a somatic mutation in NRAS. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(8):e224-e6.
- 2) Murofushi Y, Hayakawa I, Abe Y, Ohto T, Murayama K, Suzuki H, Takenouchi T, Kosaki K, Kubota M. Ketogenic Diet for KARS-Related Mitochondrial Dysfunction and Progressive Leukodystrophy. *Neuropediatrics*. 2022;53(1):65-8.
- 3) Nishi E, Takenouchi T, Miya F, Uehara T, Yanagi K, Hasegawa Y, Ueda K, Mizuno S, Kaname T, Kosaki K, Okamoto N. The novel and recurrent variants in exon 31 of CREBBP in Japanese patients with Menke-Hennekam syndrome. *Am J Med Genet A*. 2022;188(2):446-53.
- 4) Ogawa E, Sakaguchi Y, Enokizono M, Yoshihashi H, Yamada M, Suzuki H, Kosaki K, Miyama S, Takenouchi T. Vanishing basal ganglia in ATP1A3-related polymicrogyria. *Am J Med Genet A*. 2022;188(2):665-7.
- 5) Ogura Y, Uehara T, Ujibe K, Yoshihashi H, Yamada M, Suzuki H, Takenouchi T, Kosaki K, Hirata H. The p.Thr395Met missense variant of NFIA found in a patient with intellectual disability is a defective variant. *Am J Med Genet A*. 2022;188(4):1184-92.
- 6) Suzuki H, Aoki K, Kurosawa K, Imagawa K, Ohto T, Yamada M, Takenouchi T, Kosaki K, Ishitani T. De novo non-synonymous CTR9 variants are associated with motor delay and macrocephaly: human genetic and zebrafish experimental evidence. *Hum Mol Genet*. 2022;31(22):3846-54.
- 7) Suzuki H, Li S, Tokutomi T, Takeuchi C, Takahashi M, Yamada M, Okuno H, Miya F, Takenouchi T, Numabe H, Kosaki K, Ohshima T. De novo non-synonymous DPYSL2 (CRMP2) variants in two patients with intellectual disabilities and documentation of functional relevance through zebrafish rescue and cellular transfection experiments. *Hum Mol Genet*. 2022;31(24):4173-82.
- 8) Suzuki H, Nozaki M, Yoshihashi H, Imagawa K, Kajikawa D, Yamada M, Yamaguchi Y, Morisada N, Eguchi M, Ohashi S, Ninomiya S, Seto T, Tokutomi T, Hida M, Toyoshima K, Kondo M, Inui A, Kurosawa K, Kosaki R, Ito

Y, Okamoto N, Kosaki K, Takenouchi T. Genome Analysis in Sick Neonates and Infants: High-yield Phenotypes and Contribution of Small Copy Number Variations. *J Pediatr*. 2022;244:38-48 e1.

- 9) Yamada M, Suzuki H, Futagawa H, Takenouchi T, Miya F, Yoshihashi H, Kosaki K. Phenotypic overlap between cardioacrofacial dysplasia-2 and oral-facial-digital syndrome. *Eur J Med Genet*. 2022;65(6):104512.
- 10) Yamada M, Suzuki H, Miya F, Takenouchi T, Kosaki K. Deciphering complex rearrangements at the breakpoint of an apparently balanced reciprocal translocation t(4:18)(q31;q11.2)dn and at a cryptic deletion: Further evidence of TLL1 as a causative gene for atrial septal defect. *Am J Med Genet A*. 2022;188(8):2472-8.
- 11) Hayashi T, Yano N, Kora K, Yokoyama A, Maizuru K, Kayaki T, Nishikawa K, Osawa M, Niwa A, Takenouchi T, Hijikata A, Shirai T, Suzuki H, Kosaki K, Saito MK, Takita J, Yoshida T. Involvement of mTOR pathway in neurodegeneration in NSF-related developmental and epileptic encephalopathy. *Hum Mol Genet*. 2023;32(10):1683-97.
- 12) Kuroda Y, Kumaki T, Saito Y, Enomoto Y, Suzuki H, Takenouchi T, Kosaki K, Kurosawa K. A novel variant of ARPC4-related neurodevelopmental disorder. *Am J Med Genet A*. 2023;191(3):893-5.
- 13) Yamada M, Okuno H, Okamoto N, Suzuki H, Miya F, Takenouchi T, Kosaki K. Diagnosis of Prader-Willi syndrome and Angelman syndrome by targeted nanopore long-read sequencing. *Eur J Med Genet*. 2023;66(2):104690.

2. 学会発表

なし

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