

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 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。

従来の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。その結果は、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については、指定難病には認定されなかったが、タナトフォリック骨異形成症については小児慢性特定疾病に認定された。

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・自立支援局長
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

宮寄 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。

①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目標である。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、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承認してもらう目的がある。

②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ことが目的である。

③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することも目的である。

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）は研究分担者の大菌が、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。すでに昨年度までに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していた。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た。

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。研究の進行にとまない、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。

C. 研究結果

1) 診断治療指針：

すでに昨年度までで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できている。今年度は④骨形成不全症（指定 274、小慢）は作成途中でほぼ完成している。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）については診断治療指針の作成は実施しなかった。

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。初年度に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していた。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ていた。

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て患者登録を行った。また京都大学医の倫理委員会に公開データベースとして拡大するために倫理審査を行って承認された。

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が、コロナ禍での外出自粛等の期間が多く、実施患者は10名となった。

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。

昨年度が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。今年度はそれらの申請結果がでて、指定難病への認定は承認されなかったが、タナトフォリック骨異形成症の小児慢性特定疾病への承認は認められた。

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。

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

Ushioda M, Sawai H, Numabe H, Nishimura G, Shibahara H. Development of individuals with thanatophoric dysplasia surviving beyond infancy. *Pediatr Int.* 2021 Oct 1:

- Sasaki Y, Yamada T, Tanaka S, Sekizawa A, Hirose T, Suzumori N, Kaji T, Kawaguchi S, Hasuo Y, Nishizawa H, Matsubara K, Hamanoue H, Fukushima A, Endo M, Yamaguchi M, Kamei Y, Sawai H, Miura K, Ogawa M, Tairaku S, Nakamura H, Sanui A, Mizuuchi M, Okamoto Y, Kitagawa M, Kawano Y, Masuyama H, Murotsuki J, Osada H, Kurashina R, Samura O, Ichikawa M, Sasaki R, Maeda K, Kasai Y, Yamazaki T, Neki R, Hamajima N, Katagiri Y, Izumi S, Nakayama S, Miharu N, Yokohama Y, Hirose M, Kawakami K, Ichizuka K, Sase M, Sugimoto K, Nagamatsu T, Shiga T, Tashima L, Taketani T, Matsumoto M, Hamada H, Watanabe T, Okazaki T, Iwamoto S, Katsura D, Ikenoue N, Kakinuma T, Hamada H, Egawa M, Kasamatsu A, Ida A, Kuno N, Kuji N, Ito M, Morisaki H, Tanigaki S, Hayakawa H, Miki A, Sasaki S, Saito M, Yamada N, Sasagawa T, Tanaka T, Hirahara F, Kosugi S, Sago H; Japan N. I. P. T. Consortium. Evaluation of the clinical performance of noninvasive prenatal testing at a Japanese laboratory. *J Obstet Gynaecol Res.* 2021 Oct;47(10):3437-3446.
- 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.
- Tokuda N, Kobayashi Y, Tanaka H, Sawai H, Shibahara H, Takeshima Y, Shima M; Japan Environment and Children's Study (JECS) Group. Feelings about pregnancy and mother-infant bonding as predictors of persistent psychological distress in the perinatal period: The Japan Environment and Children's Study. *J Psychiatr Res.* 2021 Aug;140:132-140.
- Mano H, Inakazu E, Noguchi S, Fujiwara S, Haga N: Rehabilitation approach for a child with cerebral palsy and upper limb deficiency. *Prog Rehabil Med* 6: 20210016, Released: March 18, 2021
- Mano H, Fujiwara S, Takamura K, Kitoh H, Takayama S, Ogata T, Haga N: Treatment approaches for congenital transverse limb deficiency: Data analysis from an epidemiological nation survey in Japan. *J Orthop Sci* 26: 650-654, 2021
- Mano H, Fujiwara S, Haga N: How children with congenital limb deficiencies visually attend to their limbs and prostheses: eye tracking of displayed still

- images and visuospatial body knowledge. *Dev Neurorehab* 24(8): 547-554, 2021
- Mano H, Fujiwara S, Yabuki S, Tanaka H, Takikawa K, Haga N*: Body knowledge in children with spina bifida. *Pediatr Int* 64(1); e14713, 2022
- Mano H, Noguchi S, Fujiwara S, Haga N*: Relationship between degree of disability, usefulness of assistive devices, and daily use duration: An investigation in children with congenital upper limb deficiencies who use upper limb prostheses. *Assist Technol*, 2021 Aug, Online ahead of print
- 芳賀信彦: 小児整形の臨床-総論 (連載: 小児運動器難病に対する新しい治療). *整形外科* 72: 466-469, 2021.5
- 芳賀信彦: 成人骨形成不全症患者運動器障害と診療. *日本遺伝カウンセリング学会誌* 42(1): 57-61, 2021.5
- 芳賀信彦: 先天性四肢形成不全・小児切断と診療の考え方. *日本義肢装具学会誌* 37 (3) : 176-180, 2021.7 1.
- Matsushita M, Mishima K, Nagata T, Kamiya Y, Imagama S, Kitoh H. Asfotase alfa has a limited effect in improving the bowed limbs in perinatal benign hypophosphatasia: A case report. *Clin Pediatr Endocrinol* 30(1):53-56, 2021
- Kaneko H, Kitoh H, Kitamura A, Sawamura K, Hattori T. Docking phenomenon and subsequent acetabular development after gradual reduction using overhead traction for developmental dysplasia of the hip over six months of age. *J Child Orthop* 15(6):554-563, 2021
- Matsushita M, Mishima K, Kamiya Y, Haga N, Fujiwara S, Ozono K, Kubota T, Kitaoka T, Imagama S, Kitoh H. Health-related quality of life in adult patients with multiple epiphyseal dysplasia and spondyloepiphyseal dysplasia. *Prog Rehabil Med* 6:20210048, 2021
- Mano H, Fujiwara S, Takamura K, Kitoh H, Takayama S, Ogata T, Haga N. Treatment approaches for congenital transverse limb deficiency: Data analysis from an epidemiological national survey in Japan. *J Orthop Sci* 26(4):650-654, 2021
- 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
- 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
- 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* (Online ahead of print)
- Sawamura K, Mishima K, Matsushita M, Kamiya Y, Kitoh H. A cross-sectional nationwide survey of osteosclerotic skeletal dysplasia in Japan. *J Orthop Sci*

(Online ahead of print)

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

Savarirayan R, Ireland P, Irving M, Thompson D, Alves I, Baratela WAR, Betts J, Bober MB, Boero S, Briddell J, Campbell J, Campeau PM, Carl-Innig P, Cheung MS, Cobourne M, Cormier-Daire V, Deladure-Molla M, Del Pino M, Elphick H, Fano V, Fauroux B, Gibbins J, Groves ML, Hagenäs L, Hannon T, Hoover-Fong J, Kaisermann M, Leiva-Gea A, Llerena J, Mackenzie W, Martin K, Mazzoleni F, McDonnell S, Meazzini MC, Milerad J, Mohnike K, Mortier GR, Offiah A, Ozono K, Phillips JA 3rd, Powell S, Prasad Y, Raggio C, Rosselli P, Rossiter J, Selicorni A, Sessa M, Theroux M, Thomas M, Trespedi L, Tunkel D, Wallis C, Wright M, Yasui N, Fredwall SO. International Consensus Statement on the diagnosis, multidisciplinary management and lifelong care of individuals with achondroplasia. *Nature Reviews Endocrinology*, 18(3) : 173-189, 2021.

R. Savarirayan, L. Tofts, M. Irving, W. R. Wilcox, C. A. Bacino, J. Hoover-Fong, R. U. Font, P. Harmatz, F. Rutsch, M. B. Bober, L. E. Polgreen, I. Ginebreda, K.

Mohnike, J. Charrow, D. Hoernschemeyer, Ozono K, Y. Alanay, P. Arundel, Kotani Y, Yasui N, K. K. White, H. M. Saal, A. Leiva-Gea, F. Luna-González, Mochizuki H, D. Basel, D. M. Porco, K. Jayaram, E. Fischeleva, A. Huntsman-Labed, J. R. S. Day. Safe and persistent growth-promoting effects of vosoritide in children with achondroplasia: 2-year results from an open-label, phase 3 extension study. *Genetics in Medicine* (2021), 23 : 2443-2447, 2021

Hoover-Fong J, Cheung MS, Fano V, Hagenas L, Hecht JT, Ireland P, Irving M, Mohnike K, Offiah AC, Okenfuss E, Ozono K, Raggio C, Tofts L, Kelly D, Shediak R, Pan W, Savarirayan R. Lifetime impact of achondroplasia: Current evidence and perspectives on the natural history. *Bone*, 146, 115872, 2021.

Chan ML, Qi Y, Larimore K, Cherukuri A, Seid L, Jayaram K, Jeha G, Fischeleva E, Day J, Huntsman-Labed A, Savarirayan R, Irving M, Bacino CA, Hoover-Fong J, Ozono K, Mohnike K, Wilcox WR, Horton WA, Henshaw J. Pharmacokinetics and Exposure-Response of Vosoritide in Children with Achondroplasia. *Clinical Pharmacokinetics*, 61(2) : 263-280, 2021.

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. *Clinical Pediatric Endocrinology*, 31(1): 18-24, 2022.

宮寄 治、第 56 回日本小児放射線学会学術集会“新時代の小児診療，360 度の評価をめざして”より 胎児と新生児の骨疾患：診断の決め手となる key finding の指摘。日本小児放射線学会誌、37, 25-33, 2021

宮寄 治 . 診断参考レベル (JapanDRL2020) における小児 CT の概要と今後の展望 *Innervision*、37, 6-10, 2022

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*, 39:804–809, 2021

道上敏美. 見逃してはいけない小児の骨疾患. *小児科*, 62: 60-67, 2021

道上敏美. 小児における疾患関連骨粗鬆症. *日本骨粗鬆症学会雑誌*, 7: 223-226, 2021

Senda N, Kawaguchi-Sakita N, Kawashima M, Inagaki-Kawata Y, Yoshida K, Takada M, Kataoka M, Torii M, Nishimura T, Kawaguchi K, Suzuki E, Kataoka Y, Matsumoto Y, Yoshibayashi H, Yamagami K, Tsuyuki S, Takahara S, Yamauchi A, Shinkura N, Kato H, Moriguchi Y, Okamura R, Kan N, Suwa H, Sakata S, Mashima S, Yotsumoto F, Tachibana T, Tanaka M, Togashi K, Haga H, Yamada T, Kosugi S, Inamoto T, Sugimoto M, Ogawa S, Toi M. Optimization of prediction methods for risk assessment of pathogenic germline

variants in the Japanese population. *Cancer Sci*. 2021 May 25. doi: 10.1111/cas.14986. Epub ahead of print. PMID: 34036661.

Yamada A, Matsuoka Y, Minamiguchi S, Yamamoto Y, Kondo T, Sunami T, Horimatsu T, Kawada K, Seno H, Torishima M, Murakami H, Yamada T, Kosugi S, Sugano K, Muto M. Real-world outcome of universal screening for Lynch syndrome in Japanese patients with colorectal cancer highlights the importance of targeting patients with young-onset disease. *Mol Clin Oncol*. 2021 Dec;15(6):247. doi: 10.3892/mco.2021.2409. Epub 2021 Oct 1. PMID: 34712484; PMCID: PMC8548998.

Sasaki Y, Yamada T*, Tanaka S, Sekizawa A, Hirose T, Suzumori N, Kaji T, Kawaguchi S, Hasuo Y, Nishizawa H, Matsubara K, Hamanoue H, Fukushima A, Endo M, Yamaguchi M, Kamei Y, Sawai H, Miura K, Ogawa M, Tairaku S, Nakamura H, Sanui A, Mizuuchi M, Okamoto Y, Kitagawa M, Kawano Y, Masuyama H, Murotsuki J, Osada H, Kurashina R, Samura O, Ichikawa M, Sasaki R, Maeda K, Kasai Y, Yamazaki T, Neki R, Hamajima N, Katagiri Y, Izumi S, Nakayama S, Miharu N, Yokohama Y, Hirose M, Kawakami K, Ichizuka K, Sase M, Sugimoto K, Nagamatsu T, Shiga T, Tashima L, Taketani T, Matsumoto M, Hamada H, Watanabe T, Okazaki T, Iwamoto S, Katsura D, Ikenoue N, Kakinuma T, Hamada H, Egawa M,

Kasamatsu A, Ida A, Kuno N, Kuji N, Ito M, Morisaki H, Tanigaki S, Hayakawa H, Miki A, Sasaki S, Saito M, Yamada N, Sasagawa T, Tanaka T, Hirahara F, Kosugi S, Sago H; Japan N. I. P. T. Consortium. Evaluation of the clinical performance of noninvasive prenatal testing at a Japanese laboratory. *J Obstet Gynaecol Res.* 2021 Aug 5. doi: 10.1111/jog.14954. Online ahead of print.

Shimada S, Yamada T*, Iwakuma M, Kosugi S. Physicians' perceptions of the factors influencing disclosure of secondary findings in tumour genomic profiling in Japan: a qualitative study. *Eur J Hum Genet.* 2021 Aug 16. doi: 10.1038/s41431-021-00944-4. Epub ahead of print. PMID: 34400810.

Yamaguchi Y, Yamada T*, Goto M, Kawasaki H, Wada T, Ikeda-Sakai Y, Saito Y, Hayashi M, Tanaka S, Takahashi R, Nakayama T, Murashima A, Kosugi S. Analysis of triptan use during pregnancy in Japan: A case series. *Congenit Anom (Kyoto).* 2022 Jan 3. doi: 10.1111/cga.12456. Epub ahead of print. PMID: 34981573.

Minamoto A, Yamada T*, Shimada S, Kinoshita I, Aoki Y, Oda K, Ueki A, Higashigawa S, Morikawa M, Sato Y, Hirasawa A, Ogawa M, Kondo T, Yoshioka M, Kanai M, Muto M, Kosugi S. Current status and issues related to secondary findings in the first public insurance covered tumor genomic profiling in Japan: multi-site

questionnaire survey. *J Hum Genet.* 2022 Mar 23. doi: 10.1038/s10038-022-01028-x. Epub ahead of print. PMID: 35322199.

Kondo T, Yamamoto Y, Furuyama K, Kanai M, Yamada A, Matsubara J, Quy PN, Yoshioka M, Yamada T, Minamiguchi S, Matsumoto S, Kosugi S, Muto M. Germline sequencing for presumed germline pathogenic variants via tumor only comprehensive genomic profiling. *Int J Clin Oncol.* 2022 in press.

Kamiya A, Yamada T, Yoshida A, Doi T, Okada H. Perinatal management of tension pneumothorax due to cystoamniotic shunt displacement. *Congenit Anom (Kyoto)* in press 2022

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.* 51:1067-1072,2021

佐藤智佳, 島田咲, 山田崇弘. 確定的な出生前遺伝学的検査の具体的な解析方法と結果の解釈. *臨床婦人科産科* 76:69-75,2022

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