

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

致死性骨異形成症の診断と予後に
関する研究

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 澤井英明

平成24（2012）年3月

厚生労働科学研究費補助金研究報告書目次

I. 総括研究報告

- 致死性骨異形成症の診断と予後に関する研究・・・・・・・・・・●
研究代表者 澤井英明

II. 分担研究報告

1. 重度胸郭形成不全を伴う第 14 染色体父性ダイソミー症候群の遺伝子診断・・・・・・・・・・●●
研究分担者 緒方勤
2. 致死性骨異形成症関連疾患の遺伝子解析・・・・・・・・・・●●
研究分担者 池川志郎
3. 胎児超音波計測による長管骨長の基準値作成・・・・・・・・・・●●
研究分担者 室月淳、澤井英明、山田崇弘、堤誠司、佐藤秀平
篠塚憲男、高橋雄一郎、佐世正勝
4. 症例の収集と診断の支援システム構築・・・・・・・・・・●●
研究分担者 室月淳、澤井英明、山田崇弘、堤誠司、林聡
佐藤秀平、篠塚憲男、高橋雄一郎、鬼頭浩史
佐世正勝、沼部博直、宮崎治、妻木範行、緒方勤
池川志郎
研究協力者 西村 玄
5. 胎児CTの実施のための撮影基準の作成・・・・・・・・・・●●
研究分担者 宮崎 治、澤井英明、室月 淳
6. 胎児CTを実施する上で把握しておくべき被曝線量についてのレビュー・・・・・・・・・・●●
研究分担者 佐世正勝、澤井英明、室月淳、山田崇弘、林聡

篠塚憲男、

7. 致死性骨異形成症患者の皮膚線維芽細胞からの軟骨細胞誘導の
試み・・・・・・・・・・・・・・・・・・●●

研究分担者 妻木範行

8. 骨系統疾患の疾患遺伝子及び解析可能施設の情報収集について
・・・・・・・・●●

研究分担者 山田崇弘、佐世正勝、澤井英明、室月淳、林聡
篠塚憲男

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

・・・・・・・・●●

Ⅳ. 研究成果の刊行物・別冊

・・・・・・・・●●

I . 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)
総括研究報告書

致死性骨異形成症の診断と予後に関する研究

研究代表者 澤井英明 兵庫医科大学産科婦人科准教授

研究要旨 致死性骨異形成症(疾患区分(17)奇形症候群)は稀な先天性骨系統疾患で、2人/10万分娩程度とされるが、正確な統計はなく、日本の症例数の概略も不明であった。本研究事業のH22年度 feasibility studyで、全国1次調査として症例数と概要を明らかにし、73例(うち生産51例、死産4例、流産15例)を把握した。結果は致死性という名称にもかかわらず、周産期死亡率は56%であった。周産期死亡を起こさなかった24例のうち16例は1年以上生存しており、これは生産児の31%にあたる。H23年度は長期生存例の発達や経過を明らかにする2次調査を開始した。またこの結果によると周産期致死性とは必ずしも言えず、致死性骨異形成症という名称が実情に合わない名称の変更を提起した。本疾患は妊娠中の胎児の四肢長幹骨の著明な短縮が特徴で、早期診断は妊娠管理や分娩形式の決定など周産期管理に重要である。しかし現在は四肢長幹骨の正常値のデータがないため、超音波検査での四肢長幹骨の標準値作成プロジェクトを開始し、データ収集を完了した。診断方法として近年は3次元胎児ヘリカルCTが導入されたが、胎児被爆、撮影条件、確定診断で重視すべき所見など、未解決の問題が山積しているため、放射線科医と技師による胎児CTサブグループを結成し、撮影条件や症例数などの全国で調査し、2次調査として、適応や撮影ガイドラインの作成を開始した。胎児骨系統疾患に詳しい各領域専門医の集まり「胎児骨系統疾患フォーラム」を基盤として、効率的な疾患の診断・登録を行い、臨床医を支援する仕組みを開始した。また今後の治療に貢献すべく、倫理的な課題を克服し、骨の再生医療や細胞バンクへの取組を開始した。

研究分担者氏名 所属機関名及び所属機関における職名

室月 淳 宮城県立こども病院産科・部長

山田崇弘 北海道大学病院産科・助教

堤 誠司 山形大学医学部産科婦人科・講師

佐藤秀平 青森県立中央病院総合周産期母子医療センター産科・センター長

林 聡 国立成育医療研究センター・医長

篠塚憲男 胎児医学研究所臨床研究・代表

高橋雄一郎 独立行政法人国立病院機構長良医療センター産科・医長

佐世正勝 山口県立総合医療センター総合周産期母子医療センター・センター長

沼部博直 京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻医療倫理学・准教授

鬼頭浩史 名古屋大学医学部附属病院整形外科・講師

宮寄 治 国立成育医療研究センター放射線診療部・医長

緒方 勤 国立成育医療研究センター研究所小児思春期発育研究部臨床・分子遺伝学・部長

池川志郎 理化学研究所ゲノム医科学研究センター・チームリーダー

妻木範行 京都大学 iPS 細胞研究所 (CiRA)・教授

A. 研究目的

致死性骨異形成症 thanatophoric dysplasia: TD は線維芽細胞増殖因子受容体 3 (Fibroblast growth factor receptor 3: FGFR3) 遺伝子変異によって生じる先天性骨系統疾患で、胎児は出生後早期に死亡するとされている。周産期致死性とされる骨系統疾患ではもっとも頻度が高いとされているが、日本では実際の患者数や出生頻度は不明である。また、その名称にもかかわらず実際には長期生存例の症例報告も散見される。

(1) 全国調査による致死性骨異形成症の出生後の経過についてのデータの収集:

全国の医療機関の産科、小児科、整形外科のうち骨系統疾患の管理が可能と考えられる施設を対象に、全国調査（一次調査）として症例数とその予後についての概要の調査を実施し、患者数、周産期死亡率や出生後の児の生存の状況、そして長期生存の可能性を把握した。ついで二次調査として、児の身体的および精神的な発達の状況を把握する目的で、これらの調査を一次調査で協力を取り付けた施設に依頼して行っている。

致死性骨異形成症の分娩形式を決定するための正確な出生前診断の手法の確立と新生児管理に重要な予後の実際の情報の取得を目的として、本年度には次のような研究も開始している。

(2) インターネット利用による胎児の骨系統疾患を診断支援するための症例検討システムの構築:

セキュリティの充実したウェブ閲覧型システムを構築して臨床医の診断の支援を行う。

(3) 過去の症例検討のとりまとめ:

胎児骨系統疾患に詳しい各領域横断的専門医のグループ「胎児骨系統疾患フォーラム」でメールによる検討を行った骨系統疾患症例の整理と分析を行い、診断の指針の作成に役立つようにとりまとめる。

(4) 妊娠期間中の胎児の診断指針の作成:

致死性骨異形成症の診断は出生後については、レントゲン所見と遺伝子診断による診断がほぼ確立している。したがって妊娠期間中に判明した骨格異常の胎児診断としてどのような所見に注目してどのような検査を行うべきかという指針の作成を行うために下記の事業を行う。

(ア) 超音波検査: 正常の胎児の四肢長幹骨の標準値作成プロジェクトを行って、日本人での標準値を得る。

(イ) 胎児CT: 全国調査を行って、胎児CTの症例数の把握と、標準的な撮影方法と見方の指

針の作成を行う。

(ウ) 遺伝子診断：遺伝子診断により確定診断をできる体制づくりを支援する。

(5) 地域診断支援システムの構築：

日本全国を一定地域ごとに分担して胎児骨系統疾患の妊娠例に遭遇した産婦人科医から相談を受けられるような体制づくりを行い、臨床医療に成果を還元する。

(6) 臨床医への情報提供：

所定の研究報告書を作成するのみならず、胎児骨系統疾患をまとめた書物を発刊して、臨床医に情報提供を行う。

(7) 社会への還元：

公開シンポジウムの開催や致死性骨異形成症についてホームページによる情報発信を行って成果を社会に還元する。

(8) 再生医療と細胞バンク：

現在は致死性骨異形成症の治療は呼吸管理以外にはほとんど方法がない。また一般に骨系統疾患には根治的治療法はなく、骨延長術などの対症療法に限られる。そこで根治的治療を目的として iPS 細胞をはじめとした再生医療の実現のために患者細胞を提供することとした。

B. 研究方法

(1) 全国調査による患者数等の疾患に関する基本的なデータの収集：

骨系統疾患の診断、児や母の管理が可能と考えられる施設として、総合周産期母子センターと地域周産期母子センター、大学病院の産科 381 施設、小児科 394 施設、整形外科 381 施設を対象にアンケート調査を行った。産科に対しては人工妊娠中絶を含めて、周産期の死産や生産の患児の状況を調査した。小児科に対しては出生児の予後の調査を重視して、出生直後の呼吸管理を中心とした介入的な処置により、その後の生命予後が改善されるかどうかを検討するために、より詳細な記録をとることとした。そして小児科については1年以

上の長期生存例を経験している医師についてはインタビュー調査のための2次調査の依頼を行った。また整形外科については、本疾患が整形外科的管理を必要とするまで成長するかどうかを調査した。

(2)(3)(5)(6)(7)(8) 詳細はC. 研究結果に記載した。

(4) 妊娠期間中の胎児の診断指針の作成：

(ア) 超音波検査：正常の胎児の四肢長幹骨の標準値作成プロジェクトとして研究分担者の産科医の所属する施設が中心となって、超音波検査の際に胎児の大腿骨、脛骨・腓骨、上腕骨、橈骨・尺骨の測定を行い、標準値を算出する。

(イ) 胎児CT：全国調査として胎児CTの撮影経験のある3施設の放射線科医・技師を中心に胎児CTサブグループを結成し、撮影条件の調査用紙を作成し、全国の施設でこれまで胎児CTの学会報告のある施設に対して、症例数の把握と撮影条件の調査を行う。

(ウ) 遺伝子診断：関西と関東に各1施設の遺伝子診断が実施可能な施設を整備する。

(倫理面への配慮)

本研究においては、全体の研究計画について、研究代表者の所属する兵庫医科大学において倫理委員会の承認を得ている。また個別の研究分担者が行う研究については、診断指針の作成など全体の研究計画に承認されたことで十分と見なされる研究を除いて、各施設において倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

(1) 全国調査による患者数等の疾患に関する基本的なデータの収集：

産科 127 施設 (33.2%)、小児科 186 施設 (47.2%)、整形外科 115 施設 (30.2%) より回答を得た。報告された TD の症例数は合計 85 例で、うち産科から 53 例、小児科から 30 例、整形外科から 2 例であった。重複しない 73 例についてデー

タの解析を行った。このうち流産が 15 例、死産が 4 例、生産が 51 例、不明が 3 例であった。生産児 51 例中 27 例は 7 日以内に死亡しており、周産期死亡率は 56%であった。一方で周産期死亡を起こさなかった 24 例中には 1 年以上の生存も 16 例あり、生産児 51 例の 31%に達した。なお、生産児のうち呼吸管理実施例（24 例）では全例周産期死亡を起こさなかった。一方で呼吸管理非実施例（25 例）では全例 2 日以内に死亡していた。

これらの情報を提供していただいた施設に対して、さらに詳しい身体的・精神的な発達のデータを依頼すべく現在調査用紙を作成中である。

（2）インターネット利用による胎児の骨系統疾患を診断支援するための症例登録・検討システムの構築：

システムは兵庫医科大学の協力により同大学にサーバーを設置して、運営することとし、システムの構築をすでに完了し、ウェブ上に匿名化して症例の経過と画像をアップして、専門家グループで討議して症例を登録して、診断を支援するシステムを構築した。

（3）過去の症例検討のとりまとめ：

上記のウェブ上のシステム構築までの段階で全国の症例を検討した 2,800 通以上のメールの内容の解析と症例（108 症例以上）の分析を行っている。

（4）妊娠期間中の胎児の診断指針の作成：

（ア）超音波検査については胎児の四肢長幹骨の標準値作成のためのデータ収集を目的として、宮城県立こども病院を中心に 9 施設で実施し 700 例以上の症例を集めて分析中である。

（イ）胎児 CT については全国で胎児 CT を実施している施設 17 施設を対象に、詳細な胎児 CT の撮影条件とこれまでの撮影対象疾患を調査して胎児 CT の撮影条件特に被曝量との関係から我が国の現状を把握した。

（ウ）遺伝子診断は慶応大学と大阪市立総合医

療センターにて FGFR3 遺伝子診断が実施できるような体制を構築した。また全国規模で遺伝子診断のできるラボや研究施設のリストアップをおこなった。

（5）地域診断支援システムの構築：

研究班の研究分担者の属する施設を中心に、北海道、東北、東京、神奈川、東海、近畿、中国、四国、九州において中心的なセンター施設を選定した。

（6）臨床医への情報提供：

研究班でホームページ www.thanatophoric.com を作成し骨系統疾患の情報を提供し、診断や治療に取り組む産科医や小児科医などからの問い合わせを受け付ける体制を作った。すでに地域の病院や患者家族から数件の問い合わせがあり、上記の地域診断支援システムに紹介して対応した。また 11 月 13 日（日）に本研究班会議と共催して、これらの医師を対象に第 4 回胎児骨系統疾患フォーラムを開催し、致死性骨異形成症を含めた胎児骨系統疾患の新生児管理について集中的な情報提供と討議を行った。

（7）社会への還元：

上記ホームページに患者家族向けの情報を提供している。

（8）致死性骨異形成症の 2 名の患者から線維芽細胞を埼玉県立小児医療センターの細胞バンクに寄贈し、ここを通じて細胞株を樹立し京都大学 iPS 細胞研究所に送付することとした。

D. 考察

（1）全国調査による患者数等の疾患に関する基本的なデータの収集：現在研究実施中である。

（2）インターネット利用による胎児の骨系統疾患を診断支援するための症例登録・検討システムの構築：従来から行っているメーリングリストによる症例検討システムに加えて、日本産科婦人科学会周産期委員会の胎児骨系統疾患小委員会と協力して、全国の拠点となる県を選定して、症例登

録事業を開始している。

(3) 過去の症例検討のとりまとめ：前記の症例検討の結果をとりまとめる作業を並行して実施している。

(4) 妊娠期間中の胎児の診断指針の作成：

(ア) 超音波のデータについては解析を進めており、早期に結果がまとまる予定であるが、そのあとはデータを各超音波機器メーカーのプログラムに組み込んでもらうことを要望していく予定である。

(イ) 胎児CTについては各施設の標準的な照射線量についてのデータが揃ったため、今後は胎児CTの標準的な撮影条件の提示を行うと同時に、今後は撮影条件だけではなくて、どのような疾患が疑われる場合やどのような週数で実施するかを含めたガイドラインを作成したい。

(ウ) 遺伝子診断については全国規模の遺伝子検査解析ラボ一覧を積極的に活用していきたい。

(5) 地域診断支援システムの構築：

日本産科婦人科学会の胎児骨系統疾患小委員会とも協力して体制整備を進めている。

(6) 臨床医への情報提供 (7) 社会への還元：

ホームページの利用と講演会等を通じてこうした機会を提供していることが必要である。

E. 結論

日本で初めての致死性骨異形成症の全国調査を行い、引き続き二次調査として出生後の身体的および精神的な発達の状態を調べている。他のプロジェクトについても平成24年度に完了するように進めている。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Wada R, Sawai H, Nishimura G, Isono K, Minagawa K, Takenobu T, Harada K, Tanaka H, Ishikura R, Komori S. Prenatal diagnosis of Kniest dysplasia with three-dimensional helical computed tomography. J Matern Fetal Neonatal Med. 24:1181-1184. 2011

Watanabe A, Karasugi T, Sawai H, Naing BT, Ikegawa S, Orimo H, Shimada T. Prevalence of c.1559delT in ALPL, a common mutation resulting in the perinatal (lethal) form of hypophosphatasia in Japanese and effects of the mutation on heterozygous carriers. J Hum Genet. 2011 56:166-168

Yamada T, Nishimura G, Nishida K, Sawai H, Omatsu T, Kimura T, Nishihara H, Shono R, Shimada S, Morikawa M, Mizushima M, Yamada T, Cho K, Tanaka S, Shirato H, Minakami H. Prenatal diagnosis of short-rib polydactyly syndrome type 3 (Verma-Naumoff type) by three-dimensional helical computed tomography. J Obstet Gynaecol Res. 2011 37:151-155

Daniel PB, Morgan T, Alanay Y, Bijlsma E, Cho TJ, Cole T, Collins F, David A, Devriendt K, Faivre L, Ikegawa S, Jacquemont S, Jesic M, Krakow D, Liebrecht D, Maitz S, Marlin S, Morin G, Nishikubo T, Nishimura G, Prescott T, Scarano G, Shafeghati Y, Skovby F, Tsutsumi S, Whiteford M, Zenker M, Robertson SP. Disease-associated mutations in the actin-binding domain of filamin B cause cytoplasmic focal accumulations correlating with disease severity. Hum Mutat. 2011 [Epub ahead of print]

Tsutsumi S, Maekawa A, Obata M, Morgan T, Robertson SP, Kurachi H. A Case of Boomerang Dysplasia with a Novel Causative Mutation in Filamin B: Identification of Typical Imaging Findings on Ultrasonography and 3D-CT Imaging. Fetal Diagn Ther. 2012 [Epub ahead of print]

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

Sasaki A, Sawai H, Masuzaki H, Hirahara F, Sago H. Low prevalence of genetic prenatal diagnosis in Japan. Prenat Diagn. 2011 Oct;31(10):1007-9.

西村玄、室月淳、澤井英明 編 骨系統疾患 出生前診断と周産期管理 メジカルビュー

2. 学会発表

澤井英明 致死性骨異形成症の全国調査から 第56回日本人類遺伝学会 平成23年11月9日～12日 幕張

西山深雪、澤井英明、小杉真司 羊水染色体分析の検査前後の妊婦への情報提供に関する調査 第56回日本人類遺伝学会 平成23年11月9日～12日 幕張

山田崇弘、高木優樹、西村玄、赤石理奈、古田伊都子、小嶋崇史、石川聡司、武田真光、西田竜太郎、森川守、山田俊、長和俊、澤井英明、池川志郎、長谷川奉延、水上尚典 COL1A1 のモザイク変異による II 型骨形成不全症の再発例

胎児骨系統疾患における II 型コラーゲン異常症の遺伝子変異の解析 澤井英明、和田龍、武信尚史、原田佳世子、岡本陽子、三村博子、管原由恵 第56回日本人類遺伝学会 平成23年11月9日～12日 幕張

H. 知的所有権の取得状況

Ⅱ．分担研究報告

致死性骨異形成症の診断と予後に関する研究 重度胸郭形成不全を伴う第 14 染色体父性ダイソミー症候群の遺伝子診断

研究分担者 緒方勤
浜松医科大学 小児科 教授

研究要旨

本年度は、周産期致死性骨系統疾患の 1 つである第 14 染色体父親性ダイソミー症候群について以下研究を行い、以下の成果が得られた。第 1 に、胸郭形成不全のレントゲン像を詳細に検討し、画像診断基準を作成した。すなわち、本症候群に特徴的なベル型・コートハンガー型胸郭形成不全のうち、コートハンガー型を反映する肋骨 CHA 角は経時的には不変であり、年齢を経ても改善しないが、ベル型を反映する m/w ratio は経時的に改善することが判明した。第 2 に、胎児診断の可能性を明確とした。すなわち、羊水過多を示した患者 2 例において、明瞭なベル型・コートハンガー型胸郭形成不全、臍帯ヘルニア、特徴的顔貌が見出され、これらの 2 例は、新生児期の集中管理が整備された状態で娩出され、適切な管理がなされた。第 3 に、現在までに遺伝子診断された患者 26 例の分子遺伝学的データをもとに、遺伝子診断法を構築しえた。本研究の成果は、新生児期に見過ごされていた患者の同定、出生前診断による新生児期の集中管理の円滑な施行、正確な遺伝子診断による再発率の評価(ダイソミーとエピ変異の再発率は無視しうるが、微小欠失の再発率は 50% である) など、極めて有用な情報を提供すると考えられる。

A. 研究目的

第 14 染色体父親性ダイソミー症候群は、ベル型・コートハンガー型と形容される胸郭形成不全、臍帯ヘルニア・腹直筋離開などの腹壁異常、前額部突出・長い人中などの特徴的顔貌などの個体症状と共に、羊水過多、胎盤過形成などの胎盤症状を示す稀な疾患である。本症候群は、胸郭形成不全が重度の呼吸障害を生じることから、新生児期の致死性骨系統疾患の一つと見做されている。

本症候群の存在は、まず第 14 染色体父性ダイソミー(upd(14)pat)の同定に由来する。すなわち、第 14 染色体長腕遠位部にはインプリンティング領域が存在し、父親由来アレルからのみ発現する父性発現遺伝子、母親由来アレルからのみ発現する母性発現遺伝子が存在し、これらのインプリンティング遺伝子の発現異常が本症候群を招くことが判明した。

われわれは、この領域の研究に従事し、世界で初めて以下のことを明らかにした。(1)このインプリンティング領域にはメチル化可変領域 (Differentially Methylated Region: DMR)が存在すること、(2) 生殖細胞形成期に確立される IG-DMR が胎盤におけるイン

プリンティングセンターとして機能すること、(3) 受精後初期発生段階に確立される MEG3-DMR が個体におけるインプリンティングセンターとして機能すること、(4) IG-DMR のメチル化パターンが MEG3-DMR のメチル化パターンを制御すること(5) 臨床症状を招く主因が、父性発現遺伝子 RTL1 の過剰発現であること。これらの成果は、世界的に高く評価されている。

この研究過程において、われわれは本邦において 35 例の同様の症状を呈する患者を集積している。そして、同様の表現型が、upd(14)pat のみならず、インプリンティング領域の微小欠失やエピ変異でも生じることを見出し、このような表現型を第 14 染色体父親性ダイソミー症候群と命名した。

本研究年度においては、この第 14 染色体父親性ダイソミー症候群における現在までのデータを再検討し、胸郭形成不全のレントゲン診断基準、胎児診断の可能性、効率的な遺伝子診断法について検討した。

B. 研究方法

胸郭形成不全のレントゲン診断基準は、長期的経過観察が可能であった症例に基づいて作成した。胎児診

断の可能性は、羊水過多を示した患者を対象として検討した。効率的遺伝子診断法は、マイクロサテライト解析、メチル化解析、FISH 解析、アレイ CGH 解析に基づいて検討した。

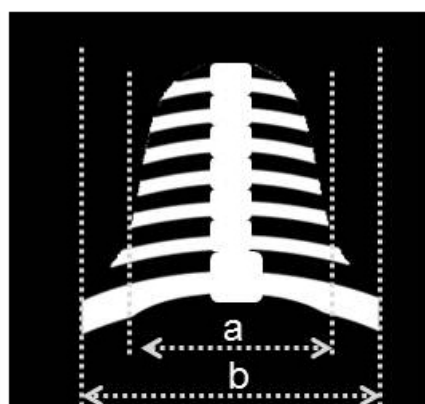
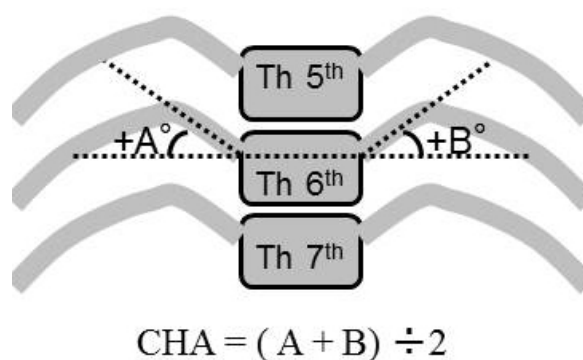
(倫理面への配慮)

遺伝子解析にあたっては、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針を遵守し、検体の収集を含めた研究計画については、国立成育医療センター、および各検体の収集施設において予め倫理委員会の承認を得ている。検体は、書面によるインフォームド・コンセントを取得後に収集している。

C. 研究結果

胸郭形成不全のレントゲン診断基準：

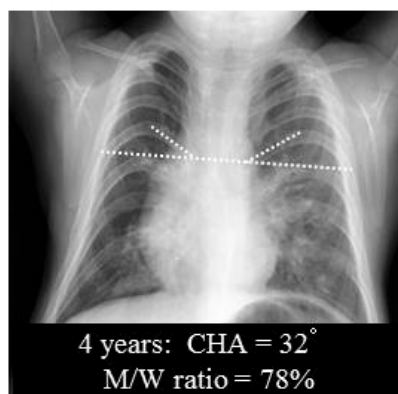
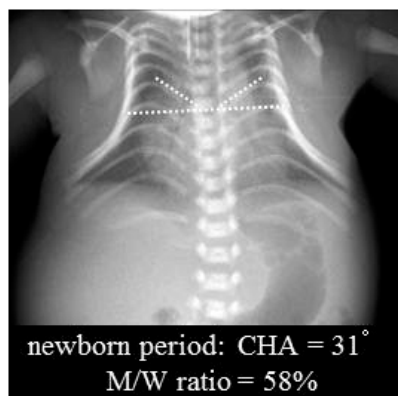
本症候群に特徴的なベル型・コートハンガー型胸郭形成不全は、生下時においては全例において認められたが、ベル型胸郭は幼児期（5 歳以降）には明瞭ではなくなった。このため、コートハンガー型を反映する肋骨 CHA 角と、ベル型を反映する m/w ratio の経時的变化を他の胸郭低形成をきたす疾患と比較検討した（図 1）。



$$M/W \text{ ratio} = a / b$$

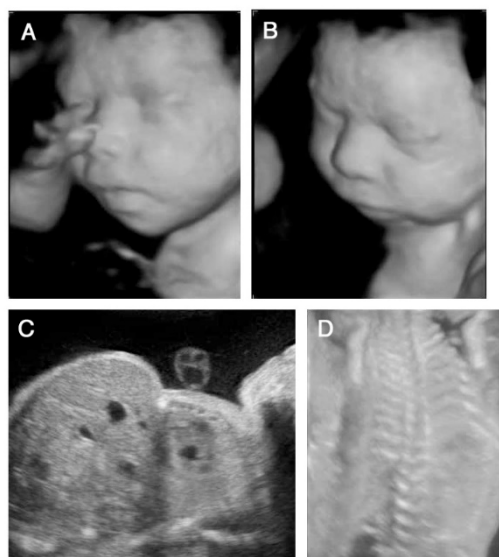
その結果、upd(14)pat 患者の CH 角は経時的には不変であり、年齢を経ても改善しないが、m/w ratio は経時

的に改善することが判明した（図 2）。



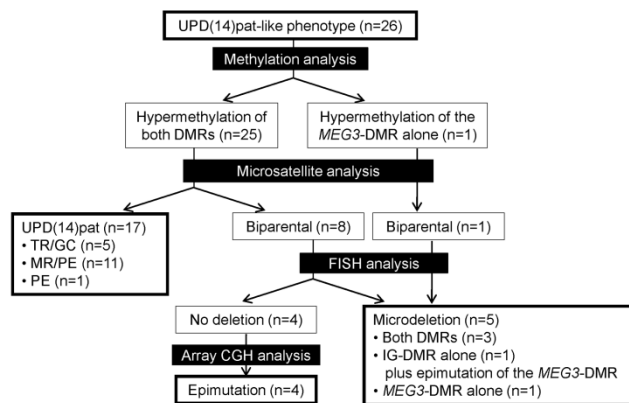
胎児診断の可能性

羊水過多を示した患者のエコー所見から、2 例において、明瞭なベル型・コートハンガー型胸郭形成不全、臍帯ヘルニア、特徴的顔貌が見出された（図 3）。これらの 2 例は、新生児期の集中管理が整備された状態で娩出され、適切な管理がなされた。また、生後の遺伝子診断により、upd(14)pat と確定診断された。



効率的遺伝子診断法の構築

現在までに遺伝子診断された患者 26 例の分子遺伝学的データをもとに、遺伝子診断法の進め方を図 4 のようにまとめることができた。



D. 考察

本研究は、以下の点で極めて有用であると考えられる。第1に、胸郭形成不全のレントゲン診断基準が作成された。これは、新生児期に見過ごされていた患者の同定に有用であると考えられる。事実、今回の解析により、ベル型胸郭は、経時的に異常所見は改善し、新生時期を過ぎると診断的価値は低下するが、コートハンガー型肋骨変形は経時的に改善傾向がなく、新生時期を過ぎても診断的価値が高いことが明らかとなった。第2に、胸郭形成不全が胎児期においても画像診断可能であることが判明した。これは、羊水過多を示す胎児において慎重に画像診断を行うことで、出生前診断がなされ、新生児期の集中管理が容易となることを示すデータである。第3に、第14染色体父親性ダイソミー症候群の効率的な遺伝子診断法が確立した。これは、ダイソミーの再発率がないこと（一般集団のそれと同等）、エピ変異に再発率がおそらくないこと（現在までにすべてのインプリンティング疾患においてエピ変異の家系例は存在しない）、微小欠失の再発率が50%であることから、遺伝相談のうえで決定的な情報を提供する。

E. 結論

胸郭形成不全により重度の呼吸障害を生じる第14染色体父親性ダイソミー症候群において、レントゲン診断基準の作成、胎児診断の可能性の実証、遺伝子診断法の確立をおこなった。これらの成果は、致死性骨系統疾患のひとつである本症候群の診断、治療の進展に大きく貢献すると期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yamazawa K, Nakabayashi K, Matsuoka K, Matsubara K, Hata K, Horikawa R, Ogata T*: Androgenetic/biparental mosaicism in a girl with Beckwith-Wiedemann syndrome-like and upd(14)pat-like phenotypes. *J Hum Genet* 56 (1): 91–93, 2011. (IF = 2.547)
2. Miyazaki O*, Nishimura G, Kagami M, Ogata T: Radiological evaluation of dysmorphic thorax in paternal uniparental disomy for chromosome 14. *Ped Radiol* 41 (8): 1013–1019, 2011.
3. Matsubara K, Murakami N, Nagai T, Ogata T*: Maternal age effect on the development of Prader-Willi syndrome resulting from upd(15)mat through meiosis 1 errors. *J Hum Genet* 56 (8): 566–71, 2011.
4. Nakabayashi K*, Trujillo AM, Tayama C, Camprubi C, Yoshida W, Lapunzina P, Sanchez A, Soejima H, Aburatani H, Nagae G, Ogata T, Hata K, David Monk D: Methylation screening of reciprocal genome-wide UPDs identifies novel human specific imprinted genes. *Hum Mol Genet* 20 (16): 3188–97, 2011.
5. Kagami M, Kato F, Matsubara K, Sato T, Nishimura G, Ogata T*: Relative frequency of underlying genetic causes for the development of UPD(14)pat-like phenotype. *Eur J Hum Genet* (accepted).
6. Fuke-Sato T, Yamazawa K, Nakabayashi K, Matsubara K, Matsuoka K, Hasegawa T, Dobashi K, Ogata T*: Mosaic upd(7)mat in a patient with Silver-Russell syndrome: correlation between phenotype and mosaic ratio in the body and the placenta. *Am J Med Genet A* (accepted).

2. 学会発表

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

研究分担報告書

致死性骨異形成症の診断と予後に関する研究

致死性骨異形成症関連疾患の遺伝子解析

研究分担者 池川 志郎

理化学研究所・ゲノム医科学研究センター

骨関節疾患研究チーム・チームリーダー

研究要旨

致死性骨異形成症には変容性骨異形成症をはじめとして、多くの類似疾患が存在し、正確な診断が困難で、確定診断のためには、これらの疾患の遺伝子レベルでの診断システムを確立する必要がある。遺伝子診断システムの構築のために、致死性骨異形成症、及びその類似疾患の DNA 解析を行なった。臨床家の協力の下に、致死性骨異形成症、及びその類似疾患の表現型の詳細なデータ（臨床像、X 線像）と DNA を収集した。*FGFR3*を含む既知の疾患遺伝子に変異が疑われる場合は、それらの変異解析を行ない、変異が同定された患者については、表現型データとの対応を検討した。その結果、1) 致死性骨異形成症類似疾患のひとつ axial spondylometaphyseal dysplasia の臨床像を明らかにした。2) 致死性骨異形成症類似疾患のひとつ Desbuquois 骨異形成症の原因遺伝子 *CANT1* には日本人特有の変異があることを発見した。3) 変容性骨異形成症の表現型は多様で、中には、末梢神経の変性疾患を合併するものがあることを発見した。胎児・新生児時の表現型データからは、鑑別診断は難しく、致死性骨異形成症の正確な診断のためには、類似疾患を含めた遺伝子診断法を確立する必要がある。

共同研究者

Dai Jin (理化学研究所・ゲノム医科学研究センター:骨関節疾患研究チーム)

A. 研究目的

致死性骨異形成症は、多くの類似疾患が存在するため、正確な診断が困難である。確定診断のためには、遺伝子レベルでの診断システムを構築する必要がある。致死性骨異形成症の遺伝子診断法の確立のために、致死性骨異形成症、及びその類似疾患の DNA 解析を行う。

B. 研究方法

胎児骨系統疾患フォーラムを中心とする、臨床家の協力の下に、致死性骨異形成症、及びその類似疾患の表現型の詳細なデータ（臨床像、X 線像）と genomic DNA を収集した。*FGFR3*を含む既知の疾患遺伝子に変異が疑われる場合は、DNA sequence 解析をはじめとする遺伝子

解析を行ない、変異の同定を試みた。変異が同定された患者については、表現型のデータとの対応を検討した。

（倫理面への配慮）

本研究の遂行にあたっては、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平

成 13 年 3 月 29 日文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号)に従っている。検体の収集を含めた研究計画については、理化学研究所、及び各検体の収集施設において予め倫理委員会の承認を得ている。検体は、書面によるインフォームド・コンセントを取得後に収集している。

C. 研究結果

1)致死性骨異形成症の類似疾患のひとつである、Desbuquois 骨異形成症の II 型とその亜系である Kim 型で、*CANT1* (calcium activated nucleotidase 1)遺伝子の新規の遺伝子変異を同定した。更に、日本人には、韓国由来で伝達したと考えられる founder mutation があることがわかった(Dai *et al.* J Hum Genet, 2011)。

2)致死性骨異形成症類似疾患のひとつである axial spondylometaphyseal dysplasia の詳細な臨床像、X 線像を明らかにした。

3) 変容性骨異形成症の新規の遺伝子変異を同定した。更に、この疾患の表現型は多様で、中には、末梢神経の変性疾患を合併するものがあることを発見した。

D. 考察

致死性骨異形成症には多くの類似疾患が存在する。胎児期、新生児時期の表現型の臨床像、X 線像のデータからは、それがいかに詳細なものであっても、致死性骨異形成症の診断、鑑別診断には多くの困難が伴い、類似疾患を正確に鑑別する事は困難であると考えられる。

E. 結論

致死性骨異形成症、変容性骨異形成症の正確な診断のためには、類似疾患を含めた遺伝子レベルでの診断法を確立する必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Dai J, Kim OH, Cho TJ, Miyake N, Song HR, Karasugi T, Sakazume S, Ikema M, Matsui Y, Nagai T, Matsumoto N, Ohashi H, Kamatani N, Nishimura G, Furuichi T, Takahashi A, Ikegawa S. A founder mutation of *CANT1* common in Korean and Japanese Desbuquois dysplasia. J Hum Genet. 56(5):398-400.2011.

Suzuki S, Kim OH, Makita Y, Saito T, Lim GY, Cho TJ, Al-Swaid A, Alrasheed S, Sadoon E, Miyazaki O, Nishina S, Superti-Furga A, Unger S, Fujieda K, Ikegawa S, Nishimura G. Axial spondylometaphyseal dysplasia: Additional reports. Am J Med Genet A. 155A(10): 2521-8.2011.

Cho TJ, Matsumoto K, Fano V, Dai J, Kim OH, Chae JH, Yoo WJ, Tanaka Y, Matsui Y, Takigami I, Monges S, Zabel B, Shimizu K, Nishimura G, Lausch E, Ikegawa S.

TRPV4-pathy manifesting both skeletal dysplasia and peripheral neuropathy: a report of three cases. Am J Med Genet A. In press. 2011.

2. 学会発表

(招待講演のみ)

Ikegawa S. Rare Diseases and Common Problems: Lessons from One to Another. 5th Annual Introductory Course on Skeletal Dysplasias. Freiburg.Jul.17, 2011.

池川志郎. 疾患遺伝子研究の現状と未来:骨・関節疾患を例に. 徳島大学「次世代シーケンサーを用いた最先端研究」.徳島大学医学部. 2011 年 8 月 26 日.

池川志郎. ゲノム時代の骨系統疾患の臨床と研究. 第 23 回 日本整形外科学会 骨系統疾患研究会. 京都. 2011 年 12 月 9 日.

Ikegawa S. Next steps for genetic study of skeletal diseases – problems and solutions from 10 years' experience. Symposium on

Developmental Genomics and Genetics
Disorders 1.Hong Kong.Jan. 17, 2012.

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

研究分担報告書

致死性骨異形成症の診断と予後に関する研究

胎児超音波計測による長管骨長の基準値作成
（多施設共同観察研究）

研究分担者	室月 淳	宮城県立こども病院 部長
	澤井英明	兵庫医科大学 准教授
	山田崇弘	北海道大学 助教
	堤 誠司	山形大学 講師
	佐藤秀平	青森県立中央病院 センター長
	篠塚憲男	胎児医学研究所 代表
	高橋雄一郎	長良医療センター 医長
	佐世正勝	山口県立総合医療センター センター長

研究要旨 超音波断層法による胎児の長管骨（すなわち大腿骨 femur、脛骨 tibia、腓骨 fibula、上腕骨 humerus、尺骨 ulna、橈骨 radius）の長さについての日本人の基準値をつくり、胎児骨系統疾患などの骨病変の診断に有用な基礎資料を作成する多施設共同研究である。なお大腿骨長については日本超音波医学会によりすでに基準値がつくられているが、それ以外の胎児の脛骨、腓骨、上腕骨、尺骨、橈骨の長さの基準値は、過去に海外では発表されており、本邦ではそれらが参考にされている。しかし長管骨の発達には人種差があり、日本人で決められた大腿骨長と欧米のそれを比べると、妊娠末期となると 10mm 近い差が認められている。

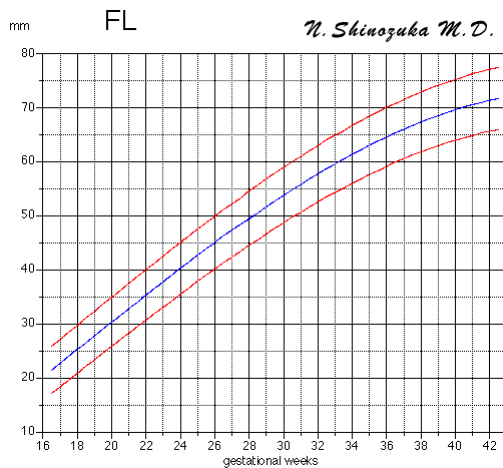
胎児骨系統疾患は骨の全身の発達成熟に何らかの異常を呈する遺伝子病である。胎児骨系統疾患は、ほとんどが子宮内か出生直後に死亡する生命予後がきわめて悪いものから、成長後の低身長が唯一の症状である予後良好のものまで非常に多彩である。胎児期に骨短縮を認める疾患は 100 種類以上あるといわれているが、ひとつひとつの疾患の発症頻度が低いため、胎児期に長管骨の短縮を認める場合、その診断に難渋することが多い。日本人胎児の長管骨の基準値を作成することにより、骨系統疾患の正確な診断の一助とする。

A. 研究目的

胎児の長管骨、すなわち大腿骨 femur、脛骨 tibia、腓骨 fibula、上腕骨 humerus、尺骨 ulna、橈骨 radius の長さについての日本人の基準値をつくり、胎児骨系統疾患などの

骨病変の診断の基礎資料を作成する。

大腿骨長（以下の図 FL）については日本超音波医学会によりすでに基準値がつくられている。



それ以外の胎児の脛骨、腓骨、上腕骨、尺骨、橈骨の長さの基準値は、過去に Queenan (1980)、Farrant (1981)、Jeanty (1984)、Merz (1987)などが発表しており、本邦では今でも Jeanty や Merz の値が用いられている。しかし長管骨の発達には人種差があるのは自然であり、日本人で決められた大腿骨長と欧米のそれを比べると、妊娠末期となると 10mm 近い差が認められている。実際に Jeanty や Merz の基準値は、臨床上の印象よりかけ離れた評価が出てくることがしばしばである。

胎児骨系統疾患は骨の全身の発達成熟に何らかの異常を呈する遺伝子病である。胎児骨系統疾患は、ほとんどが子宮内か出生直後に死亡する生命予後がきわめて悪いものから、成長後の低身長が唯一の症状である予後良好のものまで非常に多彩である。胎児期に骨短縮を認める疾患は 100 種類以上あるといわれているが、ひとつひとつの疾患の発症頻度が低いいため、胎児期に長管骨の短縮を認める場合、その診断に難渋することが多い。日本人胎児の長管骨の基準値を作成することにより、骨系統疾患の正確な診断の一助とする。

B. 研究方法

試験タイプ：多施設共同観察試験

【対象】

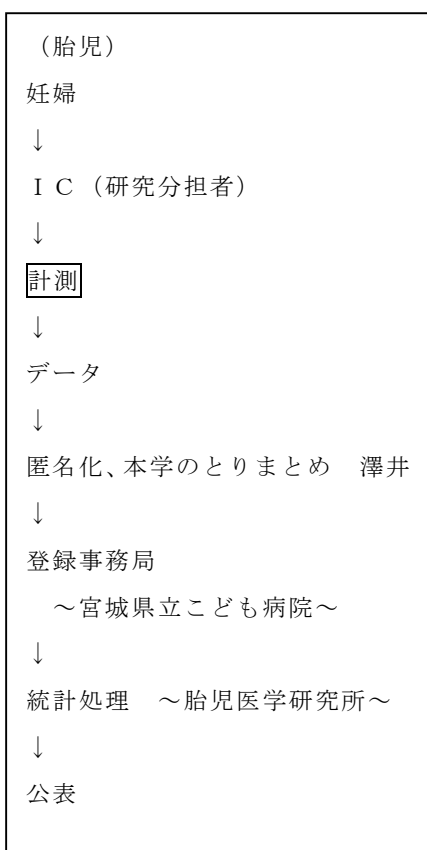
1. 妊娠16週0日より妊娠40週6日まで

2. 16歳以上45歳未満
3. 単胎である
4. 妊娠初期にCRL計測により分娩予定日が決められている
5. 明らかな胎児奇形や発育遅延を認めない
6. 妊娠高血圧症や妊娠糖尿病などの母体合併症を認めない
7. 試験参加について本人から文書で同意が得られている

【方法】

1. 妊婦健康診査時に胎児の長管骨（大腿骨、脛骨、腓骨、上腕骨、尺骨、橈骨）の長さを計測して記録する。
2. 胎児期の長管骨はしばしば骨幹の部分しか骨化していない。その骨化部分を両端まで画面上に描出し、いちばん長いところを計測する。
3. 下腿の脛骨、腓骨、前腕の尺骨、橈骨は、それぞれ混同されて計測されることがあるので注意する。区別するために、最初に同一画面上に両方の骨と一緒に描出する。
4. 下腿では脛骨は腓骨より常に長い。腓骨は脛骨より外側に位置し、脛骨より若干薄く描出される。脛骨がより近位側に位置し、遠位側では脛骨、腓骨ともほぼ同じレベルにある。
5. 前腕では尺骨は橈骨より長い。尺骨はより近位側に位置し、より遠位側にあるのが橈骨である。
6. 長管骨の計測は画像に描出しやすい方で左右どちらでも構わない。胎児がうつ伏せか仰向けでない限り両側の長管骨をすべて描出することは難しいし、また時間的にも無駄である。
7. 胎児の計測データは、出生後に出生児の体重、身長、頭囲、腹囲のデータをあわせて事務局の宮城県立こども病院

(室月 淳)に報告する。



8. 統計処理などは共同研究者である胎児医学研究所・篠塚憲男に委託する。

【登録数と研究期間】

登録数：一施設100計測で合計1,000計測を目標とした。

予定研究期間：平成22年年6月（倫理委員会承認後）より平成23年3月31日。

宮城県立こども病院を中心に9施設で実施した。

【問い合わせ先】

適格基準など臨床的判断を要するもの：事務局（宮城県立こども病院 室月 淳）

記録用紙（CRF）記入など：胎児医学研究所（篠塚憲男）。

研究者などの登録など：事務局 宮城県立こども病院（室月 淳）。

C. 研究結果

超音波計測をおこなった正期産正常体重出生児のデータ。

分布の正規性を検討

平均 $f(x)$ $\pm$ 標準偏差 $g(x)$ で 基準化する。

症例

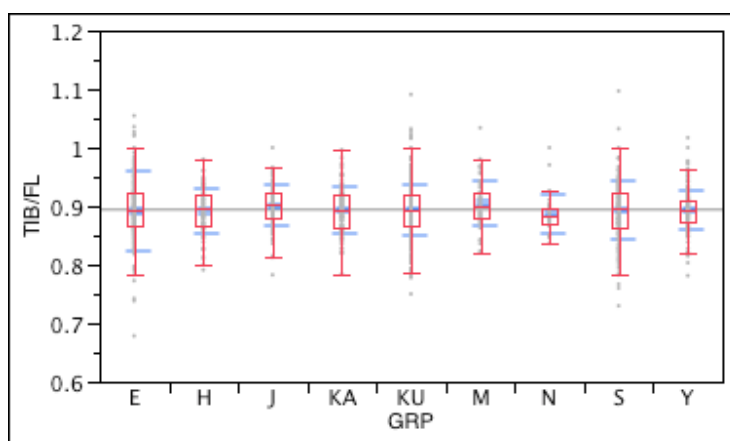
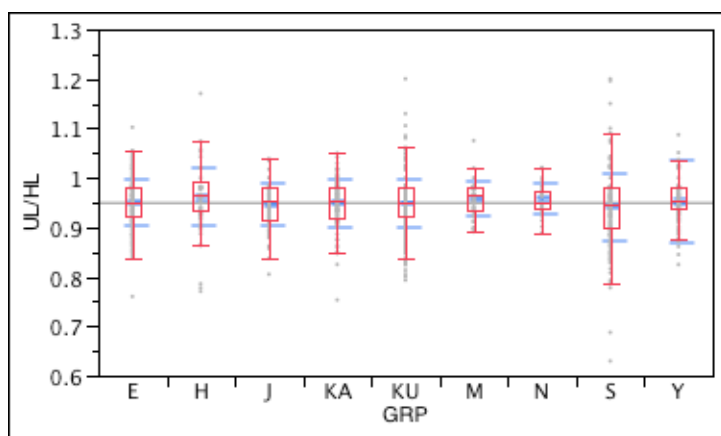
	計測数	AFD	出生	$\pm$	体重	$\pm$	症例数	計測/症例
山口医療	183	167	39w2d	8.2	2989	343	89	
久留米大	468	462	39w4d	10	3046	338	108	
瀬戸	289	283	39w1d	7.2	2961	333	264	
春日井市民	107	103	39w6d	9.7	3062	276	103	
北大	99	96	39w0d	9.7	2972	333	32	
長良医療	31	31	37w6d	12.3	2924	428	31	
順天浦安	111	111	38w4d	10.8	2889	247	15	
宮城こども	61	54	39w2d	7.1	3067	278	38	
愛媛県中	328	326	39W3D	13.7	3047	416	51	
全体	1677	1633	39w1d	9.3	2995	344	731	2.29

施設間の計測値の解析

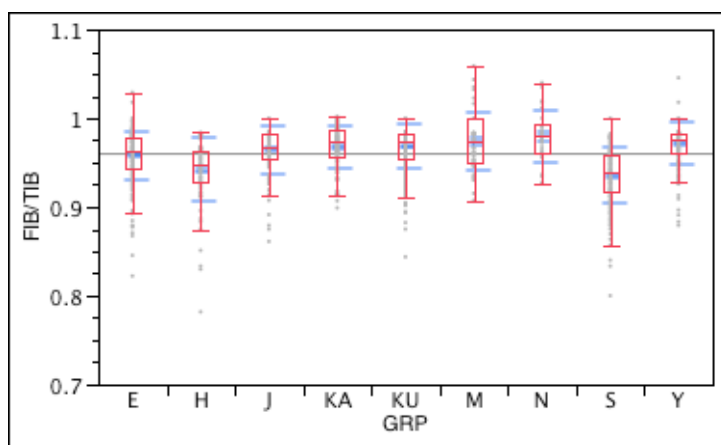
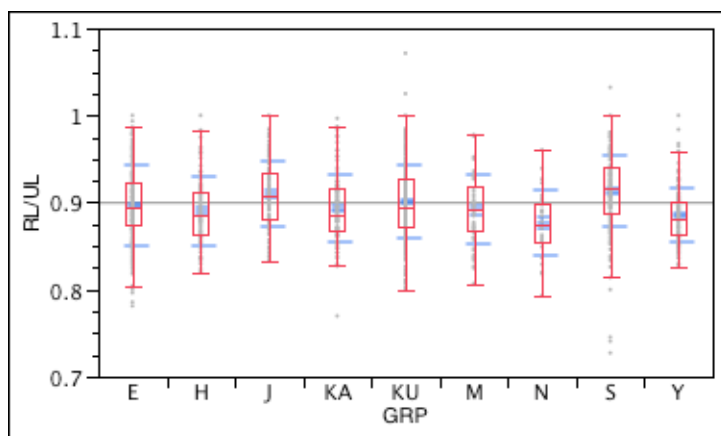
施設間（測定者間のばらつき）F L 計測で解析

	25 w	30 w	36w
愛媛県中	44.4 $\pm$ 2.5	53.9 $\pm$ 2.5	65.8 $\pm$ 2.7
北大		55.0 $\pm$ 3.4	65.6 $\pm$ 2.1
順天浦安	43.3 $\pm$ 2.6	54.8 $\pm$ 1.9	65.2 $\pm$ 1.9
春日井	43.9 $\pm$ 2.5		66.6 $\pm$ 3.4
久留米大	43.9 $\pm$ 1.4	55.1 $\pm$ 2.3	65.7 $\pm$ 2.3
宮城こども	45.5 $\pm$ 0.7	54.3 $\pm$ 2.1	63.0 $\pm$ 3.5
長良	55.0 $\pm$ 1.0	65.3 $\pm$ 3.0	
瀬戸	42.8 $\pm$ 2.21	54.6 $\pm$ 1.7	64.0 $\pm$ 2.6
山口医療	43.7 $\pm$ 2.4	52.8 $\pm$ 3.4	64.1 $\pm$ 2.5

	ulna/HL	tibia/FL
愛媛県中	0.95 ± 0.05	0.89 ± 0.07
北大	0.96 ± 0.06	0.89 ± 0.04
順天浦安	0.95 ± 0.05	0.90 ± 0.04
春日井	0.95 ± 0.05	0.89 ± 0.04
久留米	0.95 ± 0.05	0.89 ± 0.04
宮城こども	0.96 ± 0.04	0.90 ± 0.04
長良医療	0.96 ± 0.03	0.88 ± 0.03
瀬戸	0.94 ± 0.07	0.89 ± 0.05
山口医療	0.95 ± 0.09	0.89 ± 0.03



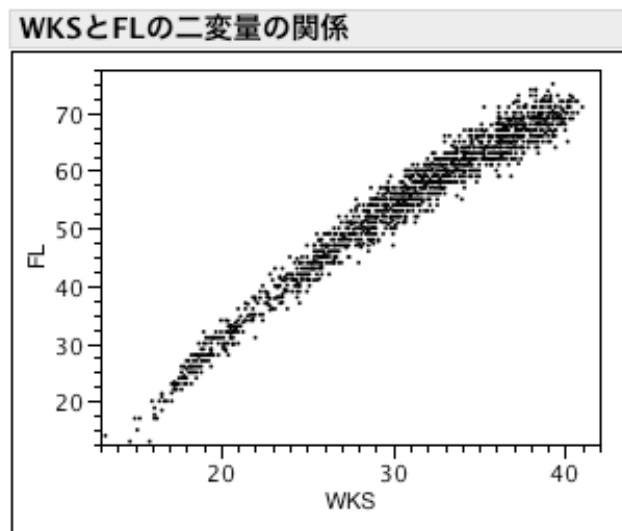
	RL/UL	tibia/FL
愛媛県中	0.89 ± 0.05	0.96 ± 0.03
北大	0.89 ± 0.04	0.94 ± 0.04
順天浦安	0.91 ± 0.04	0.96 ± 0.03
春日井	0.89 ± 0.04	0.97 ± 0.02
久留米	0.90 ± 0.05	0.97 ± 0.03
宮城こども	0.89 ± 0.04	0.97 ± 0.03
長良医療	0.88 ± 0.04	0.98 ± 0.03
瀬戸	0.91 ± 0.04	0.94 ± 0.03
山口医療	0.88 ± 0.03	0.97 ± 0.02



Ulna/radius と fibula/tibia の計測に関しては施設間にややばらつきがみられるが、FL や HL にくらべて計測がやや煩雑なことを表していると思われる。超音波の計測精度を含め、統

計的には無視しうる範囲のばらつきと考える。

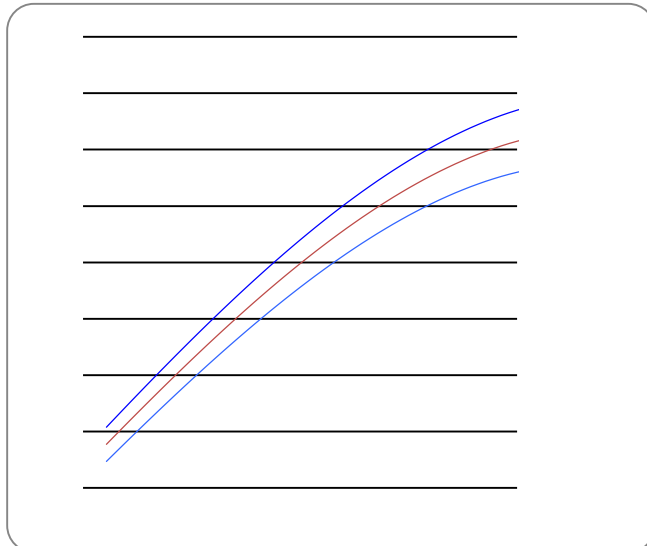
FL



FL (Mean) $= -25.89 + 0.37899 * g + 4.3304 * g * g * 0.0001 - 2.0255 * g * g * g * 0.000001$

FL (SD) $= 0.795 + 0.006658 * g$

$g = \text{day}$



D. 考察

解析中

E. 結論

解析中

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

研究分担報告書

致死性骨異形成症の診断と予後に関する研究

症例の収集と診断の支援システム構築

研究分担者	室月 淳	宮城県立こども病院 部長
	澤井英明	兵庫医科大学 准教授
	山田崇弘	北海道大学 助教
	堤 誠司	山形大学 講師
	佐藤秀平	青森県立中央病院 センター長
	林 聡	国立成育医療研究センター 医長
	篠塚憲男	胎児医学研究所 代表
	高橋雄一郎	長良医療センター 医長
	佐世正勝	山口県立総合医療センター センター長
	鬼頭浩史	名古屋大学 講師
	沼部博直	京都大学 准教授
	宮崎 治	国立成育医療研究センター 医長
	緒方 勤	浜松医科大学 教授
	池川志郎	理化学研究所ゲノム医科学研究センター チームリーダー
	妻木範行	京都大学 iPS 細胞研究所 (CiRA) 教授
研究協力者	西村 玄	東京都立小児総合医療センター 部長

研究要旨 本研究は出生前に超音波検査で指摘された骨系統疾患疑いの胎児に対してどのように診断をアプローチし、その後の妊娠管理をどのように行い、分娩方式はどのようにして決定し、新生児管理に結びつけるかについて広範な専門集団が支援するシステムを構築するものである。具体的には1) インターネット利用による胎児の骨系統疾患を診断支援するための症例検討システムの構築、2) セキュリティの充実したウェブ閲覧型システムを構築して臨床医の診断の支援、3) 過去の症例検討のとりまとめ、4) 地域ごとの診断支援システムの構築、5) 臨床医への情報提供、6) 一般の妊婦や罹患児を持つ家族への情報提供といったシステム化されたフローを構築することである。

A. 研究目的

本研究は出生前に超音波検査で指摘された骨系統疾患疑いの胎児に対してどのように診断をアプローチし、その後の妊娠管理をどのように行い、分娩方式はどのようにして決定し、新生児管理に結びつけるかに

ついて広範な専門集団が支援するシステムを構築するものである。

B. 研究方法

1) インターネット利用による胎児の骨系統疾患を診断支援するための症例検討シ

システムの構築は、システムを兵庫医科大学の協力により同大学にサーバーを設置して、運営する。また専門システム開発業者とともにシステムの設計を行う。

2) 上記システムを用いて、実際に臨床医から問合せのあった症例の検討を行う。

3) 過去の症例検討のとりまとめは、上記のウェブ上のシステム構築までの段階で全国の症例を検討した 2,800 通以上のメールの内容の解析と症例の分析を行う。

4) 地域ごとに胎児骨系統疾患に詳しい産科の専門家を配置し、地域の医療機関からの相談に乗る体制を構築する。

5) 胎児骨系統疾患フォーラムと共同で臨床医への情報提供を目的に、講演会を開催し、またホームページでの情報提供を行う。

6) 一般の妊婦や罹患児を持つ家族への情報提供をホームページを作成して行う。

C. 研究結果

1) システムの構築をすでに完了して、試行したが、一部改変を必要とするため現在は作業中である。今年度中にはウェブ上に匿名化して症例の経過と画像をアップして症例登録を行い、専門家グループで討議して診断を支援するシステムが運用開始できる予定である。

2) 来年度から完全な形での運用を開始予定である。

3) 過去の症例をとりまとめて日本周産期学会にて発表した。

4) 研究班の研究分担者の属する施設を中心に、北海道、東北、東京、神奈川、東海、近畿、中国、四国、九州においてセンター施設を選定した。

5) 11 月 13 日（日）に本研究班会議と胎児骨系統疾患フォーラムが共催して、一般臨床医を含めた医師を対象に第 4 回胎児骨系統疾患フォーラムを開催し、致死性骨

異形成症を含めた胎児骨系統疾患の新生児管理について集中的な情報提供と討議を行った。

また、本研究班で致死性骨異形成症のホームページ www.thanatophoric.com を作成し骨系統疾患の情報を提供し、診断や治療に取り組む産科医や小児科医などからの問い合わせを受け付ける体制を作った。すでに地域の病院（産科）や患者家族から複数件の問い合わせがあり、上記の地域診断支援システムに紹介して対応した。

6) ホームページにおいて情報発信を行っている。

D. 考察

本研究においては今年度で個別に体制はほぼ完成した。引き続き情報を更新して行きたいと考えている。

E. 結論

出生前に超音波検査で指摘された骨系統疾患疑いの胎児に対してどのように診断をアプローチし、その後の妊娠管理をどのように行い、分娩方式はどのようにして決定し、新生児管理に結びつけるかについて広範な専門集団が支援するシステムを構築した。また患者家族が情報を得ることができウェブサイトも構築した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

研究分担報告書

致死性骨異形成症の診断と予後に関する研究

胎児CTの実施のための撮影基準の作成

研究分担者	宮崎 治	国立成育医療研究センター 医長
	澤井英明	兵庫医科大学 准教授
	室月 淳	宮城県立こども病院 部長
研究協力者	西村 玄	東京都立小児総合医療センター
	永松洋志	国立成育医療研究センター
	嶋田彩乃	国立成育医療研究センター
	堀内哲也	国立成育医療研究センター
	島貫義久	宮城県立こども病院
	佐々木清昭	宮城県立こども病院
	谷 千尋	広島大学
	木口雅夫	広島大学

研究要旨 胎児骨格CTはここ数年行われるようになった新しい診断方法であるが、昨今CTのX線被ばくに対する問題意識が高まっている。そこで胎児CT検査に関する調査を施行することとした。胎児骨格CTについて、その施行頻度、適応、撮影方法、胎児被ばく線量などを調査し、本邦での胎児CTの動向を知る必要がある。またその結果から胎児CT撮影方法の標準化が設定できることを目指している。この調査は無作為に医療施設に送るのではなく、本研究班の研究者や、胎児骨系統疾患ネットワーク、過去に国内の学会の抄録等を頼りに抽出した施設（参考資料：調査協力施設一覧）に依頼することで効率的にデータを収集し、解析する。

A. 研究目的

胎児CTの実施は得られる情報が多い反面、被曝の問題が避けられない。今後胎児CTが適正に実施されるために、現状の調査を行い、分析する。近年胎児CTは胎児骨系統疾患の診断方法として新たに臨床に導入されたが、その被ばく線量については調査がされていない。現在、低線量被ばくが問題視（小児CT被ばく）され、胎児期の被

ばくは将来発がんのリスクがゼロではない（LNT 仮説）とされている。胎児は他のX線検査以上に、“正当化と最適化”が必須（ALARA 原則；As low as reasonably achievable）であることから現状を把握することは重要である。

アンケート調査により胎児3D-CTが行われている本邦のCTDIVol DLPの現状を把握する。その結果から国内の診断参考レベルを設定することを目的とした。

B. 研究方法

胎児 CT サブグループの長期的目的は 2 つあり、まず胎児 CT 撮影の後方視調査（平成 22 年）を行い、胎児 CT 撮影ガイドライン作成（平成 23 年）を行い、Diagnostic Reference Level (DRL) 設定（平成 23 年）を行う。短期計画としては本年度に後方視サーベイ調査票を作成し、全国調査を実施する、回収、集計、解析を今年度中に行うこととした。

調査の対象医療機関は胎児骨系統疾患フォーラムと学会発表等から抽出した施設のうち調査協力に承諾が得られた 18 施設に対してアンケートを送付した。

調査内容は 3 つのカテゴリーに分け、1) 産科的総論：適応、倫理、informed consent 関連（澤井、室月）、2) CT 撮影・3D プロトコル技術（永松、嶋田、佐々木、木口）被ばく線量関連（堀内）、3) 放射線診断結果、診断的価値（宮崎、島貫、谷）と分担した。

アンケートの内容は前半部に CT 撮影プロトコル以外の産科的質問などを設定した。

今回は被ばくのパラメーターである CTDIvol、DLP、管電圧、撮影範囲につき検討した。

C. 研究結果

16 施設、計 20 プロトコル、125 例のサンプルが得られた。同施設内の複数のプロトコルや、異なる 2 台の CT 使用は別のプロトコルとした。

不適切データは市販のソフト (CTExpo) で計算し補正したが、CTDI は 6 件、DLP は 5 件は使用不可であった。

Fig.1 に個々のプロトコル (n=20) の中央値の比較を示した。CTDI volume 最大と最小の施設間に 11 倍の開きがある。5 mGy

以下の 5 つのプロトコルでは症例間のばらつきが少なく、低め安定中央値が高い施設ほど個々の撮影条件が一定でない。

Fig.2 に個々のプロトコル (n=20) の中央値の比較 DLP を示した。

D. 考察

本邦の胎児 CT の DRL は CTDIvol 11.3 mGy, DLP 382.6 mGy であった。線量の施設間の格差：CTDIvol は 1.1 倍、DLP は 15 倍であった。半数の施設が経験を積みながら線量を下げていた。CTDI と DLP が DRL を超過している施設は画質を維持しつつ斬減することが望まれる。

E. 結論

研究実施中

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

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

Table 1: 20 protocol / 16 施設的全結果

Institute	protocol	characteristics	GW (ave)	CTDI vol (Median) mGy	CTDIvol sample	DLP (Median) mGy.cm	DLP sample	length (ave) mm	date of initial study	interval change of CTDI vol
1		University hospital	31	12.7	7	359.8	7	357	2006/06/29	flat (med)
2		Regional Referral Hospital	32	13.3	4	583.9	4	401	2008/01/24	decreased
3		Perinatal Medical center	29	3.4	5	112.2	5	272	2010/01/20	flat (low)
4	A	University hospital	32.4	2.8	3	80	5	364	2005/07/14	flat (low)
	B			2.9	4	89.5	4	310	2007/08/01	
5		University hospital	31	9.3	4	339.5	4	328.5	2008/02/14	increased
6		University hospital	26	6.7	1	210	1	266	2007/06/06	NA
7		Regional Referral Hospital	24	13.6	2	280	2	245	2008/12/24	NA
8	A	Perinatal Medical center	30.6	7.7	33	277	33	314	2005/11/09	decreased
	B			3.3	11	107.8	11	314	2008/10/21	
	C			2.6	9	101.3	9	328.3	2010/03/03	
9		Perinatal Medical center	29	10.8	8	353	7	362	2009/09/15	decreased
10		University hospital	30	11.8	4	454.5	4	318	2008/11/28	decreased
11		University hospital	29	23.1	3	784	3	300	2008/09/03	flat (high)
12		Perinatal Medical center	32.8	10.1	3	403	3	440	2011/02/03	flat (med)
13	A	University hospital	29	10	10	372.2	10	309.5	2008/01/30	decreased
	B			17.7	3	887.2	3	390	2008/12/02	
14		Perinatal Medical center	30	10.6	1	323	1	320	2008/07/22	NA
15		University hospital	34	13.3	1	493.6	1	280	2010/04/30	NA
16		Regional Referral Hospital	34	8.1	3	270	3	333	2007/04/24	flat (med)

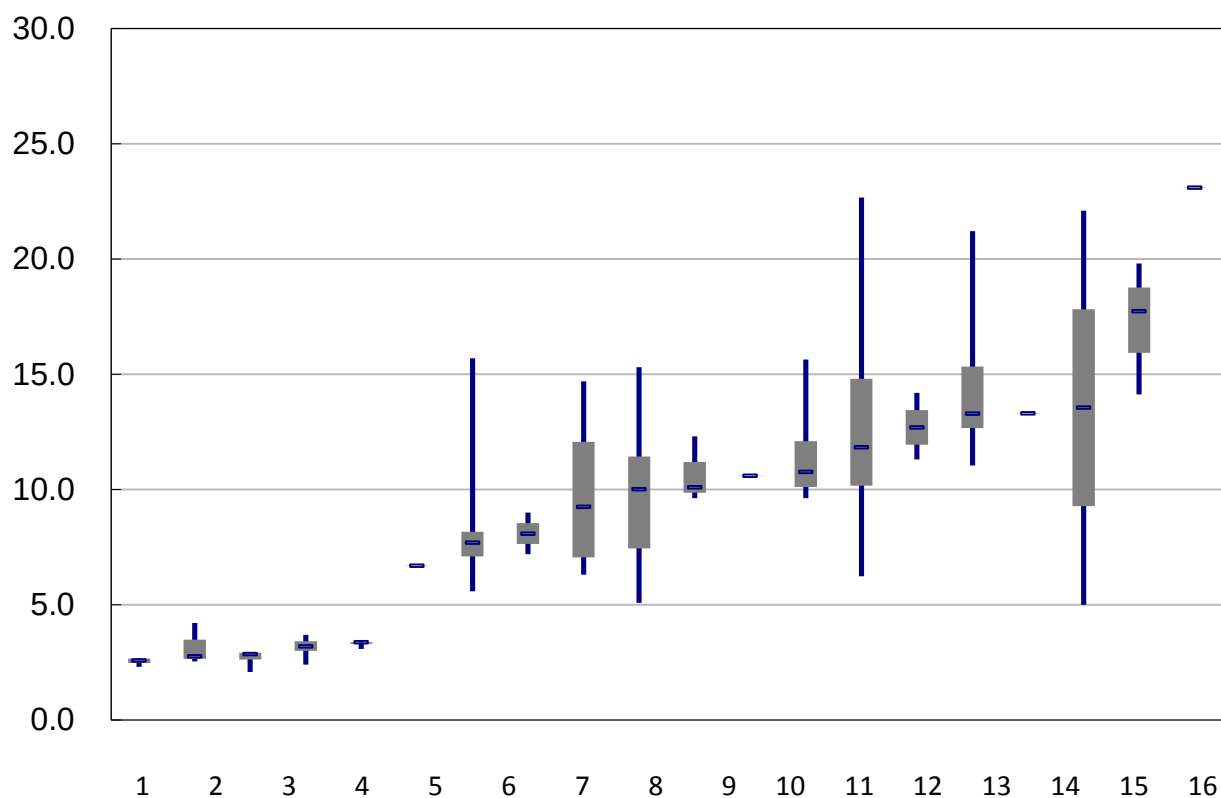


Fig.1 個々のプロトコル (n=20) の中央値の比較 CTDI volume

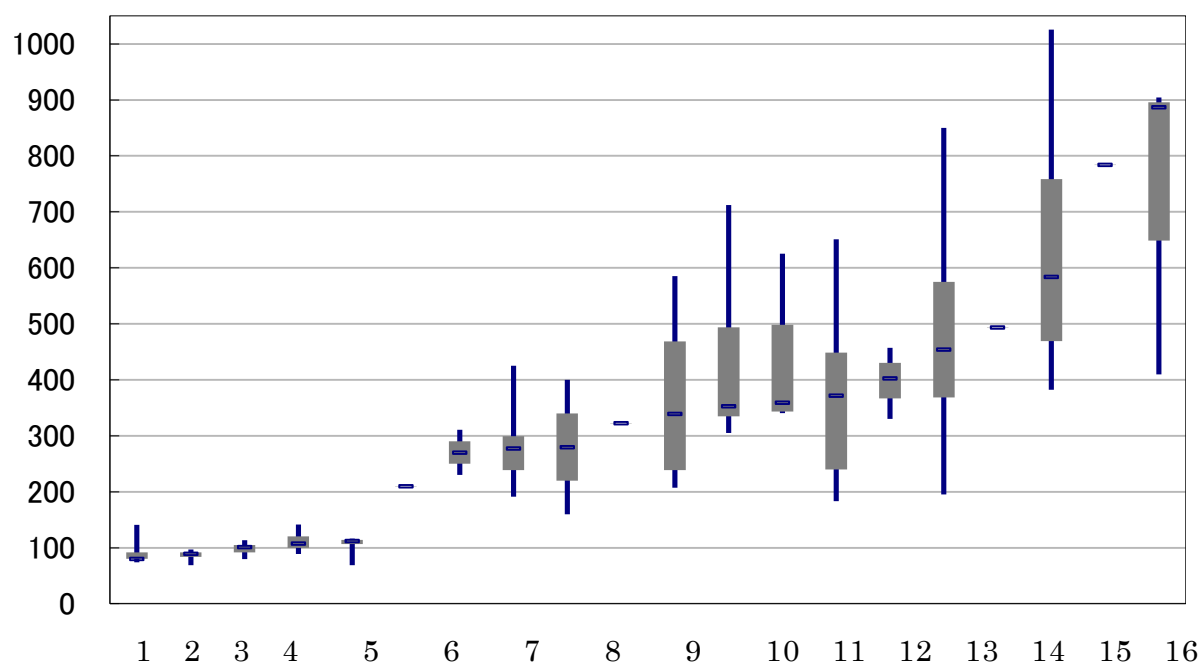


Fig.2 個々のプロトコル (n=20) の中央値の比較 DLP

	CTDI vol (mGy)	DLP (mGy.cm)
$\frac{3}{4}$ 値	11.3	382.6
Maximum	23.1	1025.6
Minimum	2.1	69.0
$\frac{1}{4}$ 値	3.7	116.2
Median	7.7	276.8

Table 2. CTDI volume , DLP $\frac{3}{4}$ 値、最大、最小、 $\frac{1}{4}$ 値、中央値

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

研究分担報告書

致死性骨異形成症の診断と予後に関する研究

胎児CTを実施する上で把握しておくべき 被曝線量についてのレビュー

研究分担者	佐世正勝	山口県立総合医療センター センター長
	澤井英明	兵庫医科大学 准教授
	室月淳	宮城県立こども病院 部長
	山田崇弘	北海道大学 助教
	林聡	国立成育医療研究センター 医長
	篠塚憲男	胎児医学研究所 代表

胎児CT検査と母体・胎児被曝のリスク
(もくじ)

1. 基礎知識

1) 放射線の種類

2) 放射線線量

3) 放射線被曝のタイプと障害の発現形式

4) 被曝経緯

5) 外部被曝・内部被曝

6) 高線量被曝・低線量被曝

7) LNT (Linear No Threshold) 仮説

2. 胎児被曝

1) 胎児の発達

a) 胎芽期

b) 胎児中枢神経の発達

2) 胎児被曝の影響

a) 致死的影響

c) 中枢神経系への影響

d) 遺伝的影響

e) 発ガンへの影響

3. 母体被曝

1) 生殖機能への影響

2) 発ガンへの影響

4. 胎児CT検査による被曝量

1) 胎児被曝線量

2) 母体被曝線量

5. 胎児CT検査の妥当性

1) 検査目的

2) 検査時期

胎児CT検査と母体・胎児被曝のリスク

1. 基礎知識

1) 放射線の種類

α 線(荷電粒子)はヘリウム(He)の原子核で、荷電 $+2e$ 、質量 $4u$ (陽子の質量を $1u$ とする)を持つ。 α 線は原子が α 崩壊(陽子が2減、質量数が4減)するとき放出される。 α 線が物に衝突すると電離が起こる。荷電粒子は物質中の電子と直接的に電磁相互作用を起こすため、電離作用が大きい。すぐにエネルギーを失うため透過力は弱く、紙1枚程度で遮蔽ができる。空気中の飛程は数センチと短く、磁場の影響を受けにくい。外部からの被曝の影響は小さいが、内部被曝の影響は大きい。ラドン(気体)、ウラン、プルトニウムなどから放出される。

β 線(荷電粒子)は電子で、荷電 $-e$ 、質量約 $0.0005u$ を持つ。 β 崩壊(中性子が陽子に変化する)の際に、高速で放出される。

電子がβ線である。空気中の飛程は数 m オーダーで、磁場の影響を強く受ける。厚さ数 mm のアルミニウム板やアクリル板で防ぐことができる。透過力はα線より強いが、電離作用はα線より弱い。原子炉の中でウラン 238 からプルトニウムが生成されるときなどに発生する。

γ線（電磁波）は電波と同じ電磁波で、透過力が強い。α崩壊やβ崩壊の時に不要となったエネルギーがγ線として放出される。荷電を持たないため、電離作用は小さい。遮蔽には密度の高いものの方が効果的に遮断でき、コンクリート 30 cm で 1/10、鉛 5 cm で 1/10 となる。

中性子線（中性子の流れ）：最も透過力が強く、荷電を持たない粒子（水素原子核）と直接衝突することでエネルギーを失う。水素原子などの軽元素と衝突すると反跳陽子を生じ、この陽子が電離作用を持つ。また中性子捕獲が起きた場合には光子が放出される。透過力が強いので、水やコンクリートに含まれる水素原子によって初めて遮断される

X線（電磁波）はγ線と波長が一部重なっている。発生機構の違いにより、軌道電子の遷移を起源とするものをX線、原子核内のエネルギー準位の遷移を起源とする物をγ線と呼ばれる。透過力が強く、電離作用が弱いので、人体に放射することができる。

cf) 低 LET 放射線と高 LET 放射線

線エネルギー付与（linear energy transfer: LET）とは、1 μm を放射線（例えば電子や光子）が進む間に物質に付与するエネルギー量（keV）で、単位は keV/μm。LET が高くなるほど DNA 分子中のイオン化密度が大きくなり、損傷密度も大きくなる。x 線、γ 線、β 線は低 LET 放射線に、α 線、中性子線は高 LET 放射線に分類され

る。

2) 放射線線量

被曝の程度は、被曝した放射線の線量によって表すことができる。放射線線量の単位系は、吸収線量と線量当量に大別される。

a) 吸収線量（absorbed dose）

放射線が物体に与えた（物体に吸収された）エネルギーの量（単位は、Gy）

放射線が物体に照射されると、放射線のエネルギーの一部は物体に吸収される。被曝の程度を物体 1 kg に吸収されたエネルギーで表したものが吸収線量である。単位は、1J（ジュール）/kg を 1 Gy と定義する。放射線の種類によりエネルギーの吸収度は異なる。

b) 線量当量（dose equivalent）

生物学的影響を共通の尺度で評価するために考案された。放射線が生体に与える生物学的影響は、放射線の特性により同一の吸収線量（エネルギー量）でも影響が異なる。線量当量は吸収線量に修正係数を掛けることで求められる。単位は Sv が使用される。

線量当量には、局所臓器を対象とする等価線量と全身を対象とする実行線量がある。

i) 等価線量（equivalent dose）

修正係数として放射線荷重係数を使用することで算出される線量当量であり、各臓器への個々の生物学的影響を図るために用いる。

等価線量＝吸収線量×放射線荷重係数

（放射線荷重係数：x 線、γ 線、β 線は 1、陽子線は 5、α 線は 20、中性子線は 5～20）

ii) 実行線量（effective dose）

各組織・臓器ごとの等価線量に組織荷重係数を乗じて合計したもの。体全体への生物学的影響をはかるために用いられる。組織荷重係数とは、各臓器における放射線の影響度（放射線感受性）の指標となる係数で

あり，組織・臓器の組織荷重係数の和は1である(国際放射線防護委員会の2007年勧告．ICRP Publication 103.)．

実行線量＝（生殖腺の等価線量×生殖腺の組織荷重係数）＋（赤色骨髄の等価線量×赤色骨髄の組織荷重係数）＋（ ）＋（ ）＋・・・

3）放射線被曝のタイプと障害の発現形式

放射線被曝による健康障害は，急性障害と晩発障害の2つのタイプに分類される．急性障害は大量の放射線（200mSv以上）を短時間に被曝した場合に生じる．個々の急性障害にはしきい値が存在し，被曝線量がしきい線量を超える場合に発症するため，急性障害は確定的影響に分類される．これに対して，がんが発症する確率や次世代以降の子孫に遺伝的障害が生じる確率は，しきい線量以下でも放射線被曝線量に応じて増加すると考えられており，確率的影響と言われる．がんも遺伝疾患も自然発生する疾患であるため，集団における発生率の増加として統計的に検出されるものであり，被曝した個人に特異的な放射線障害として生じるわけではない．

表．放射線被曝のタイプと障害の発現形式

影響のタイプ	線量による変化	しきい線量	発症の型	症 例
確定的影響	S 字	あり**	急性障害	皮膚障害、脱毛、 胃腸管障害（高線量）、 神経障害（特に高線量被ばく）
確率的影響	直線**	なしと仮定	晩発障害	がん、遺伝的影響

* 確定的影響には個人差があるため、当該線量を集団が被ばくした場合に、集団中に障害が発生する確率が5%となる線量をもって「しきい線量」とする。
 ** 白血病については、線量の2乗に応じて誘発される。

（虎の巻 低容量放射線と健康影響. 2007）

4）被曝経緯

自然被曝：天然に存在する微量の放射線源（自然放射線）による被曝

自然被曝による発癌の増加は認められていない（Nair RR, 2009. Tao Z, 2000）．この事実は低線量放射線の発癌にしきい値が存在すると考える根拠の一つとなっている．

医療被曝：x線撮影やがん治療などによる被曝

原発事故：原発周辺で癌発症の増加が多数報告されている（ECRR 欧州放射線リスク委員会 2010年勧告）

原子爆弾：広島・長崎の被曝者からのデータ収集が行われている〔寿命調査研究 LSS: Life Span Study〕

5）外部被曝と内部被曝

外部被曝（external exposure）：放射線源が体外にあり外部から放射線を被曝する

内部被曝（internal exposure）：飲み込んだり吸い込んだりして体内に取り込んだ放射性物質により被曝する．

6）高線量被曝と低線量被曝

高線量被曝：原爆被曝，原発事故による被曝．しきい線量のある確定的影響として急性障害が出現する．また，しきい線量のない確率的影響として晩発障害（がん，遺伝的障害）が出現する．

低線量被曝：200mGy以下の被曝で，確率的影響が出現する（LNT 仮説）．ただし，胎児に対する障害は，100mGyのしきい線量が存在するとされている．

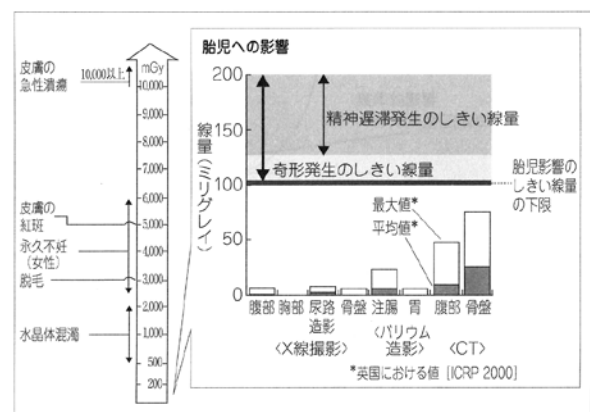


図1-6 確定的影響のしきい線量

（虎の巻 低容量放射線と健康影響. 2007）

7）LNT (Linear No Threshold) 仮説

（しきい線量のない直線線量-反応関係仮説）

確率的影響は，起始細胞（放射線による突然変異によってイニシエートされた細胞）

1 個からでも、がんを生じる可能性があるという考え方に基づいている仮説である。この仮説に基づくことにより、急性被曝である原爆被爆線量と原爆被爆者集団におけるがんの発症確率との直線的な関係を、慢性被曝である低線量域の被曝影響の推定に直線的に外挿できることになる。

原爆被爆者の健康影響調査では、全がん（主に固形腫瘍）は線量に対して直線的に増加することが明らかになっている〔Thompson DE, 1994.〕。しかし、近年、高線量被曝の場合と低線量被曝の場合には、放射線障害と生体反応の機序が異なることが明らかになりつつあり、高線量被曝の影響を低線量被曝に直線的に外挿するという仮説について、見直すべきであるという見解もある〔虎の巻 低容量放射線と健康影響. 2007〕。また、LNT 仮説は、放射線防護を計画する際にリスクを仮想的に見積もる場合に用いるためのものであるが、極めて低い線量を被曝した集団におけるリスクを LNT 仮説による低線量域のリスク係数を具体的に見積もるという誤用がしばしばなされている。

cf) LNT 仮説に対しての見解

肯定派：ICRP，米国科学アカデミー，国連科学委員会

否定派：フランス科学・医学アカデミー
内容：低線量被曝には、しきい値がある。低線量は健康によい（ホルミシス効果）、自然高線量被曝で癌は増加しない。バイスタンダー効果（被曝していない細胞が被曝の影響を受ける：障害作用あるいは防御作用，両方の報告がある）

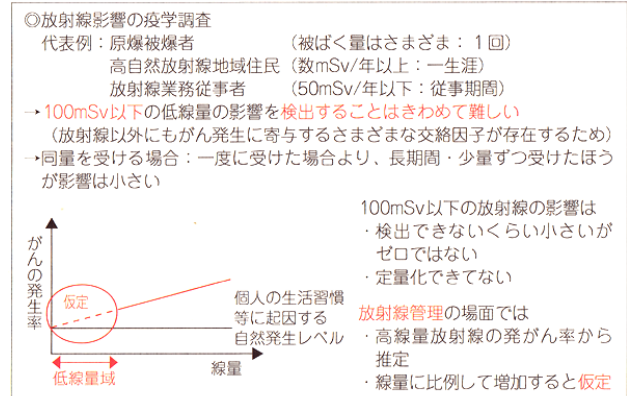


図1-12 低線量放射線による健康影響の推定—困難さと不確かさ—

（虎の巻 低容量放射線と健康影響. 2007）

2. 胎児被曝

1) 胎児の発達

a) 胎芽期

受精後、成熟卵子の女性前核と精子頭部から変化した男性前核が合一する。母方の染色体と父方の染色体が接合子の第一分裂中期に混ざり合うと受精は完了する。接合子は卵割を繰り返し、桑実胚となって子宮腔にはいる、まもなく桑実胚の中に腔が形成され、胚盤胞となって子宮内膜上皮に接着し、第1週の終わりまでに子宮内膜の中に浅く着床する。発生第2週には頭部領域の重要な形成因子である脊索前板が下胚盤葉の限局性肥厚として発生する。発生第3週には脊索と神経管が形成される。また体腔が形成され、3週の終わりまでに管状の心臓が形成され血管と接続する。発生第8週までに大部分の臓器および四肢が完成する（Moore P. 2007）

b) 胎児中枢神経の発達

大脳新皮質（大脳皮質）の顕微鏡的な特徴は、神経細胞の種類と分布の違いによって構成される6層構造であり、神経細胞の移動が正しく制御されることによって完成する。大脳皮質を構成する神経細胞は、脳室表面の脳室帯で増殖し脳表へ放射状に法線移動（radial migration）する細胞（錐体細胞）と内側基底核原基で増殖し脳表に平行に接線移動（tangential migration）

した後に法線移動する細胞（非錐体細胞）の2種類に分けられる．ヒトでは胎生4週には原始網状層 preplate を形成する神経細胞が観察される（Bystron I, 2005）．脳室帯の脳室面で産生された神経細胞は脳表へほぼ垂直に法線移動し，先に形成された preplate の間に割って入り，皮質板 cortical plate を形成する．preplate は脳表の辺縁帯 marginal zone と深部の subplate に分割される．辺縁帯は大腦皮質の第I層となり，以後に到達した細胞は subplate と皮質板に先に到達した細胞層を通り抜けて層構造の深部（第VI層）から表面（第II層）へ新しい層が次々に積み上げられ（inside-out），最終的に6層構造が完成する．妊娠26-29週には6層構造を呈するようになる（Mrzljak L, 1988）．神経細胞移動の最盛期は妊娠3-5カ月とされる（Neurology of the newborn. Fifth edition. 2008）．大腦皮質における神経細胞移動障害は，重篤な神経発達障害の原因となる．

Dobbing と Sands (Murphy DP. 1947) や Rakic (Rakic P. 1975. Rakic P. 1978.) は胎生16週（妊娠18週）までに神経細胞の増殖は大部分が完成すると報告している．増殖層からの2つの大きな移動が胎児期の大脳発達において知られている．最初の移動はおおよそ胎生7-10週に起こり，二番目の移動は胎生13-15週に起こる（Rozovski SJ, 1976. Winick M. 1976.）．これらの移動のすべてではないが，大部分は胎生16週までに完成する．したがって胎生8-15週（妊娠10-17週）における胎児の脳障害は細胞増殖あるいは細胞移動（あるいは両方）によると信じられている．

2) 胎児被曝の影響

a) 致死的影响

ヒトにおける放射線量と致死的影响の関係を明示する文献は見当たらなかった．ヒ

トやマウス・ラットの研究から推定した胚・胎児の影響（最低致死量と推定LD50）はそれぞれ，胎齢1-5日では100mGyと<1Gy，胎齢18-28日では250-500mGyと1.4Gy，胎齢36-50日では500mGyと2Gy，胎齢50-150日では>500mGyと>1Gy，～満期では>1Gy及び成人と同等と考えられている．したがって，診断に用いられる50mGyの理論的な最大リスクは，極めて小さい（Brent RL. 1989）．ICRPの2007年勧告でも，「動物実験のデータから，100mGyを下回る線量では，致死的影响は非常に稀であろう」とされている（ICRP Publication 103 2007年勧告）．

b) 催奇形性への影響

受胎後最初の2週間の胎芽の被曝によって，奇形あるいは胎児死亡が起こる可能性は小さい（ICRP Publication 84 2000）．奇形の誘発に関して，胎齢に依存した子宮内の放射線感受性パターンが存在し，主要器官形成期に最大の感受性が現れる．奇形の誘発に関しては100mGy前後に真の閾値が存在すると判断される（ICRP Publication 103 2007年勧告）．催奇形性のリスクは，胎児被曝量が低 LET 放射線100mGy付近を閾値とする．主要器官形成期（受精後3-7週）が最重要である（WHO 2006）．米国産科婦人科学会のガイドラインでは，奇形は50mGy未満では見られないとしている（ACOG 1995）．

c) 中枢神経系への影響

広島と長崎で子宮内被曝した児のデータでは，妊娠10-27週に電離放射線に晒された場合，発達途中の脳に著しい影響がみられた（Otake M, 1991）．この効果は，特に妊娠10-17週で大きく，高度の精神発達遅滞，IQや学業成績の低下の頻度増加，痙攣発生の増加として観察された．高度の精神発達遅滞30例のうち，18例（60%）は頭囲が標準の-2SD未満であった．子宮内被

曝を受けた児の内、頭部が小さい児の約10%は発達遅延であった。妊娠10～17週に被曝して高度の精神発達遅滞を呈した症例の検討から、0.12～0.23Gyあたりの閾値の存在が強く考えられた。また、妊娠18～27週に被曝した児では、0.21Gyに閾値があると考えられた。IQと学業成績の回帰分析では、妊娠10～27週に0.1Gy以上の子宮内被曝を受けた場合に低下していた。

Ikenoueらは、広島で胎児被曝した児の生後の発達状況および子宮内発育遅延児の発育停止した時期別の神経学的予後から、神経発達の臨界期である妊娠27週以前は神経毒性のあるストレスを避けるべきであると指摘している（Ikenoue 1993）。

d) 遺伝的影響(産科ガイドラインより)

放射線が生殖細胞のDNAを損傷し、生殖細胞に異変が起こり、その影響が次世代に及ぶ可能性がある。DNA損傷のリスクは線量が増えると高まるが、損傷が起こる線量閾値は確認されていない。放射線被曝により自然発生する単一遺伝病の頻度が2倍になるには、動物実験で0.5～2.5Gy必要との報告がある（Russell WL. 1965）。また、1万人が10mGyを被曝した場合に10～40個の新しい遺伝子変異が起こるという報告もあるが（BEIR V. 1990(Committee report)）、放射線被曝によるヒト遺伝子変異が不都合を起こしたという事実は確認されていない。

e) 発ガンへの影響

妊娠中の医療被曝による10～20mGyの体内被曝の小児がんに関する調査（オックスフォード調査）では、白血病の過剰相対リスクも固形がんの過剰相対リスクもともに0.4増加（40%の増加）したと報告されている（Stewart A, 1958.）[※相対リスク（被曝群がん発生率／対照群がん発生率）-1]。しかし、実際には小児癌の自然発生頻度0.2～0.3%を0.3～0.4%に上昇させる程度であり（ICRP Publication 84 (2000)）、

個人レベルではほとんど問題にならない。

また、胎児期に被曝した原爆被爆者からのデータでは、小児白血病の増加は認められず、成人期のがんリスクも、出生後の発達期の被曝によるがんリスクと差がないと報告されている（Yoshimoto Y, 1988.）。また、マウスを用いた被曝年齢による発ガン修飾に関する研究成果から、胎児期被曝は新生児期被曝に比べて、白血病と他の固形腫瘍（脳下垂体腫瘍を除く）の放射線がんリスクが低いと報告されている（Sasaki S. 1991.）。

100mGy以下の放射線を胎内被曝した場合に健康な子どもが産まれる確率は被曝していない子どもとほとんど変わらない。20歳までにがんにならない確率は、被曝なし99.7%、10mGyの被曝で99.6%、100mGyの被曝で99.1%である。胎内被曝は小児がんの頻度を上昇させるが、個人レベルでの発癌リスクは極めて低いと考えられる。

表 胎内被曝をして健康な子どもが産まれる確率（ICRP2000）

胎芽・胎児の吸収線量 (mGy) (自然バックグラウンドを超えた分)	子供が奇形を持たない 確率 (%)	子供ががんにならない 確率 (年齢 0～19歳) (%)
0	97	99.7
0.5	97	99.7
1.0	97	99.7
2.5	97	99.7
5	97	99.7
10	97	99.6
50	97	99.4
100	97に近い	99.1

3. 母体被曝

1) 生殖機能への影響

表 生殖腺被ばくによるしきい線量			
		急性照射	慢性照射
		0.15 Gy	0.4 Gy/年
男性	一時的不妊	0.15 Gy	0.4 Gy/年
	永久不妊	3.5-6 Gy	2.0 Gy/年
女性	一時的不妊	0.65-1.5 Gy	
	永久不妊	2.5-6 Gy	0.2 Gy/年<

（草間朋子，甲斐倫明，伴 信彦．放射線健康科学．杏林書院．東京．1995）

生殖腺の被曝によって卵子は傷害され不妊が引き起こされるが、医学診断レベルの被ばくで卵巣の

不妊が起こることはない。

2) 遺伝的リスク (国際放射線防護委員会の 2007 年勧告. ICRP Publication 103, 169-193)

持続して放射線に被ばくした集団の子孫に現れる有害な遺伝的影響の確率を意味する。これらの影響は、低 LET、低線量／慢性被ばくの単位線量当たりの、その集団において生じる遺伝的疾患のベースライン頻度を超える増加として表される。

表 A.6.4. 倍加線量を 1 Gy と仮定したときの、低 LET、低線量又は慢性照射への 1 世代被ばくによる、遺伝的リスクの現在の推定値 (UNSCEAR, 2001)

疾患のクラス	ベースライン頻度 (出生児 100 万人当たり)	1 Gy 当たり子孫 100 万人当たりのリスク	
		第 1 世代	第 2 世代
メンデル性			
常染色体優性及び X 染色体連鎖	16,500	～ 750 から 1,500 ^{a)}	～ 500 から 1,000
常染色体劣性	7,500	0	0
染色体性	4,000	b)	b)
多因子性			
遺伝性	650,000 ^{c)}	～ 250 から 1,200	～ 250 から 1,200
先天異常	60,000	～ 2,000 ^{d)}	～ 400 から 1,000 ^{e)}
合 計	738,000	～ 3,000 から 4,700	～ 1,150 から 3,200
ベースラインに占めるパーセントで表した 1 Gy 当たりの合計		～ 0.41 から 0.64	～ 0.16 から 0.43

^{a)} 放射線被ばくが第 1 世代でのみ起こるという仮定のため、第 2 世代に対するリスクは、第 1 世代に対するリスクより低いリスクは、(複数世代にわたり) 時間とともに徐々に減少する。

^{b)} 一部は、常染色体優性及び X 染色体連鎖疾患のリスクに、また一部は先天異常のリスクに含められると仮定。

^{c)} 集団中の頻度。

^{d)} 発達異常についてのマウスのデータを用いた推定値であって、倍加線量法による推定値ではない。

^{e)} 第 1 世代で影響のあったもののうち約 20% から 50% が次の世代にその損傷を伝えるという仮定による。

第一世代のリスク (すなわち、被ばく集団の人々の子どもたちに対するリスク) は、出生児 100 万人当たり 1Gy 当たりで、常染色体優性および X 染色体連鎖疾患についてはほぼ 750 から 1,500 症例程度、常染色体劣性疾患に対してはゼロ、慢性疾患に関しては 250 から 1,200、また先天異常に関しては 2,000 の程度と推定されている。合計したリスクは、約 3,000 から 4,700 程度の症例で、これはベースラインリスクの約 0.4～0.6% に相当する。

倍加線量とは、ある 1 世代に自然発生する突然変異と同数の突然変異を生じるのに必要な放射線の量である。マウスを用いた実験により、急性照射の倍加線量として約 0.3Gy、低線量率照射の倍加線量として約 1Gy という値が得られている (Russel WL, 1982)。広島・長崎の被爆者の次世代についての健康調査では、遺伝的影響の頻度上昇は観察されておらず、ヒトの倍加線量は 2Gy 以上であると推定されている (Neel JV, 1988)。

3) 発ガンへの影響

WHO の国際がん研究期間 (IARC) のプロジェクト研究で、原子力施設従事者を対象としたプール解析結果から、しきい線量のない直線線量-反応関係に基づいた放射線リスクが、10mSv の被ばくにおいても有意に検出されたと報告されている (Cardis E, 2005)。この報告を引用して、米国科学アカデミー-BEIR 委員会では「LNT 仮説は、低線量域において、実際の疫学的なリスク評価値として根拠のある値が存在する」(NRC, 2006) としている。一方、日本で行われた同様の調査 (従事者約 18 万人、平均集積実効線量 12mSv) では、低線量域の放射線が集団のがん死亡率に影響を及ぼしているという根拠は得られていない (Iwasaki T, 2003)。対象集団が 10 万人に満たないコホート研究には、100mSv 以下の発がんリスクを統計的に有意に検出する能力はない。一方、対象集団を大きくすると、調査対象者の生活習慣 (飲酒、喫煙) や社会経済的状況による影響をより受けるようになるため、解釈が難しいとされている (虎の巻 低容量放射線と健康影響。2007)。高自然放射線地域住民には、他の周辺地域の住民に比べて有意ながん罹患率・死亡率の増加は見られておらず、自然放射線被ばくの地域ごとの値の分布から、1～10mSv/年の実質的なしきい線量の存在することが示唆されることになる。

4. 胎児 CT 検査による被曝量

1) 胎児被曝線量

各種 x 線検査による胎児被曝量を、下記の表に示した (ICRP publication 84)。骨盤部 CT の最大被曝線量は 79mGy と高くなっているが、その他の検査・部位における最大被曝線量は 50mGy 未満となっている。医療上の X 線照射による被曝に関して、中国の医療機関において X 線の出生前照射を受

けた者 1026 人（調査時 4～7 歳．推定線量 12～43mGy）について，照射グループと対照グループとの間には，身体的発達の測定においては，有意差は見られなかったと報告されている（UNSCEAR 1993）．また，児頭骨盤不均衡の診断のためグースマン・マルチウス撮影は，産科でしばしば行われる検査である．X線単純撮影で行われるグースマン・マルチウス撮影における被曝量は，それぞれ 9mGy，10mGy とされている（日本放射線技師会）．グースマン・マルチウス撮影が行われる時期は一般に妊娠 28 週以降であり，この時期であれば，20mGy 前後の被曝は実質的に許容されていると考えられる．骨盤部 CT における最大被曝線量は高い場合があるが，被曝線量の低減に努めれば，胎児 CT は有用性を判断した上で施行可能な検査になると考えられる．

表 検査別の胎児被曝線量（ICRP2000）

検 査	平均 (mGy)	最大 (mGy)
従来型 X 線検査		
腹部	1.4	4.2
胸部	<0.01	<0.01
静脈性尿路造影	1.7	10
腰椎	1.7	10
骨盤	1.1	4
頭蓋骨	<0.01	<0.01
胸椎	<0.01	<0.01
透視検査		
バリウム造影（上部消化管）	1.1	5.8
バリウム注腸造影	6.8	24
CT		
腹部	8.0	49
胸部	0.06	0.96
頭部	<0.005	<0.005
腰椎	2.4	8.6
骨盤	25	79

2) 母体被曝線量

x 線 C T のガイドラインでは，成人腹部の被曝線量（CTDIvol）は 20mGy とされている（日本放射線技師会）．また，実際の医療現場では被曝低減が図られており，日立メディコ製 4 列 MDCT（ROBUST0 Ei）による平均実効線量は骨盤部 4.00mSv（管電圧 120kV，管電流 200mA，スキャンタイム 0.8s，スライス厚 5mm，テーブルピッチ 5），腹～骨盤 4.71mSv（管電圧 120kV，管電流 200mA，スキャンタイム 0.8s，スライス厚 5mm，テー

ブルピッチ 7）であったという報告がある（渡部茂，2009）．

5. 胎児 CT 検査の妥当性

1) 検査目的

（記入してください）

2) 検査時期

（原則として，妊娠 28 週以降？）

参考文献

- 日本放射線技師会医療被ばくガイドライン.
<http://www.jart.jp/guideline/index.html>
 渡部茂，高橋大輔．インフォームド・コンセントに有用な CT 被曝実効線量把握の試み．MEXIV 51;18-20, 2009
 日本アイソトープ協会．国際放射線防護委員会の 2007 年勧告．ICRP Publication 103.
 A. 電離放射線の健康リスクに関する生物学のおよび疫学的情報．A4. 放射線誘発癌のリスク．2007，169-193．丸善
 Moore P. ムーア人体発生学 第 7 版 医歯薬出版株式会社 東京，2007
 独立行政法人 放射線医学総合研究所 編著 虎の巻 低容量放射線と健康影響．医療科学社 東京，2007
 Brent RL. 「The effect of embryonic and fetal exposure to x-ray, microwaves, and ultrasound: counseling the pregnant and nonpregnant patient about these risks. Semin Oncol. 1989 ;16:347-68.
 Bystron I, Molnar Z, Otellin V, et al. Tangential networks of precocious neurons and early axonal outgrowth in the embryonic human forebrain. J Neurisci 2005;25:2781-2792
 Cardis E, Vrijheid M, Blettner M, et al. Risk of cancer after low doses of ionizing radiation: retrospective

- cohort study in 15 countries. *BMJ*. 331.77, 2005
- Committee on biological effects of ionizing radiation Borer, Commission on life science, National research council. Health effects of exposure to low level of ionizing radiation: BEIR V. Washington, DC: National Academy Press, 1990 (Committee report)
- ICRP Publication 84 (2000) 「妊娠と放射線」 P 5～7
- ICRP Publication 103 (2007 年勧告) P 22～23・付属書 A-P128～129
- Ikenoue T, Ikeda T, Ibara S, Otake M, Schull WJ. Effects of environmental factor on perinatal outcome: neurological development in cases of intrauterine growth retardation and school performance of children perinatally exposed to ionizing radiation. *Environmental Health Perspectives Supplements* 101(Suppl. 2): 53-57(1993)
- Iwasaki T, Murata M, Ohshima S, et al. Second analysis of mortality of nuclear industry workers in Japan, 1986-1997. *Radiat Res.*, 159, 228-238, 2003
- Mrzljak L, Uylings HBM, Kostovic I, et al. Prenatal development of neurons in the human prefrontal cortex. I. A qualitative Golgi study. *J Comp Neurol* 271:355-386, 1988
- Nair RR, Rajan B, Akiba S, Jayalekshmi P, Nair MK, Gangdharan P, Koga T, Morishima H, Nakamura S, Sugahara T. Background radiation and cancer incidence in Kerala, India-Karanagappally cohort study. *Health Phys* 2009;96:55-66
- Neel JV, Satoh C, Goriki K, Asakawa J, Fujita M, Takahashi N, Kageoka T, Hazama R. Search for mutations altering protein change and/or function in children of atomic bomb survivors: final report. *Am J Hum Genet* 1988;42:663-676
- Neurology of the newborn. Fifth edition. Volpe JJ ed. Pp51-118. Saunders Philadelphia 2008
- Murphy DP. Maternal pelvic irradiation. In: *Congenital Malformation* (2nd edition). Ed. By DP Murphy, Lippincott, Philadelphia. 1947
- NRC(National Research Council). *The effects on populations exposed to low levels of ionizing radiation (BEIR-VII phase 2)*. Washington DC, National Academy Press. 2006
- Otake M, Schull WJ, Yoshimaru H. a Review of Forty-Five Years Study of Hiroshima and Nagasaki Atomic Bomb Survivors. II. BIOLOGICAL EFFECTS. Brain Damage among the Prenatally Exposed. *J. RADIAT. RES., SUPPLEMENT*, 249-264(1991)
- Rakic P. Cell migration and neuronal ectopias in the brain. In morphogenesis and malformation of the face and brain. Ed. By Bergsma D, Alan Liss Co., New York, 95-129, 1975.
- Rakic P. Neuronal migration and contact guidance in the primate telencephalon. *Postgraduate Med. J.* 54(Suppl):25-40, 1978.
- Rozovski SJ, Winick M. Nutrition and Cellular Growth. In *Nutrition: Pre- and Postnatal Development*. Ed. By Winick M. Plenum Press, New York, 61-102, 1979.
- Russell WL. Effect of the interval between irradiation and conception on mutation frequency in female mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1965;54:1552-1557 (III)
- Russell WL, Kelly EM. Mutation frequencies

in male mice and estimation of genetic hazards of radiation in men. Proc Natl Acad Sci USA. 1982;79:542-4

Sasaki S. Influence of the age of mice at exposure to radiation on life-shortening and carcinogenesis. J. Radiat. Res., Supple 2, 73-85, 1991.

Stewart A, Webb J, Hewitt D. A survey of childhood malignancies. Br. Med. J., 1, 1495-1508, 1958.

Tao Z, Zha Y, Akiba S, Sun Q, Zou J, Li J, Lui Y, Kato H, Sugahara T, Wei L. Cancer mortality in high background radiation areas of Yangjiang, China during the period between 1979 and 1995. J Radiat Res (Tokyo) 2000;41 Suppl:31-41
The American College of Obstetrics and Gynecology. Guidelines for diagnostic imaging during pregnancy. Int J Gynecol Obstet 51;288-291:1995

Thompson DE, Mabuchi K, Ron E, Soda M, Tokunaga M, Ochikubo S, Sugimoto S, Ikeda T, Terasaki M, Izumi S, Preston DL. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part II: solid tumors, 1958-1987. Radiat Res., 137, S17-S67, 1994.

UNSCEAR 1993 Dose to the embryo/fetus and neonate from intakes of radionuclides by mother. Part 1: Doses received in utero and from activity present at birth. P832
Yoshimoto Y, Kato H, Schull WJ. Risk of cancer among children exposed to in utero to A-bomb radiations, 1950-1984. REFE TR-4-88, 1988.

WHO [Health effects of the Chernobyl Accident Special Health Care Programs. Report of the UN Chernobyl Forum Expert Group "Health"] (2006)

Winick M. Malnutrition and Brain

Development. Oxford University Press, New York, 1976.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

研究分担報告書

致死性骨異形成症の診断と予後に関する研究

致死性骨異形成症患者の皮膚線維芽細胞からの軟骨細胞誘導の試み

研究分担者 妻木範行 京都大学 iPS 細胞研究所 教授

研究要旨

致死性骨異形成症の病態解析と治療薬の探索に向けて、致死性骨異形成症患者の皮膚線維芽細胞から軟骨細胞を誘導することを試みる。致死性骨異形成症に特異的な iPS 細胞を誘導した。今後、軟骨細胞を誘導し、病態の解析を試みる。

共同研究者

無し

A. 研究目的

致死性骨異形成症は、気管あるいは肋骨の軟骨の脆弱性による呼吸不全が重篤な症状である。FGFR3 遺伝子の変異によって起こることがわかっているが、軟骨の脆弱性を引き起こす仕組みはわかっておらず、治療薬は無い。患者の軟骨を採取して調べるのが困難なことが、その原因の一つである。Induced pluripotent stem cell の開発を契機に、細胞リプログラミングの技術が進展し、比較的入手しやすい患者の皮膚細胞から軟骨細胞を試験管内で作る、疾患モデリングが可能になってきた。本研究の最終的な目的は、致死性骨異形成症患者の皮膚細胞から軟骨細胞を誘導し、病態解析と薬剤探索の材料に資することである。

B. 研究方法

致死性骨異形成症患者の皮膚細胞培養に、リプログラミング因子を導入して iPS 細胞を作成し

たのちに、軟骨細胞へと分化させる。健常人由来の細胞からも同様に軟骨細胞を誘導・分化させ、疾患由来細胞と比較する材料に供する。致死性骨異形成症患者の皮膚細胞は、米国の細胞バンクから入手する他、骨系統疾患コンソーシアムを通じて国内の患者からの採取を可能であれば行う。そのための研究計画の倫理審査を受ける。

（倫理面への配慮）

京都大学の倫理委員会に「ヒト患者由来 iPS 細胞および直接誘導軟骨細胞を用いた軟骨形成異常症の病態解明」の研究計画が承認された。この計画の下に、国内の致死性骨異形成症患者の皮膚細胞から軟骨細胞を誘導し、病態の解析と薬剤の探索を行う。

C. 研究結果

致死性骨異形成症患者1症例の皮膚細胞培養から、直接誘導による軟骨細胞様細胞の誘導と、iPS 細胞の作製を行った。直接誘導のために、患者由来の線維芽細胞に因子を導入すると、健常人由来の線維芽細胞に比べて、軟骨特異的レポーター遺伝子発現上昇は抑えられ、軟骨分

化能が低下していることが考えられた。患者 iPS 細胞は、健常者由来の iPS 細胞と比較して形態は正常であった。

D. 考察

致死性骨異形成患者の皮膚細胞から、軟骨細胞の直接誘導と iPS 細胞誘導のためのセットアップを行った。軟骨細胞を誘導して病態を調べていくための環境が整ったと考える。今後、症例数を増やし、データを蓄積していくことが必要である。倫理審査が承認され、国内患者由来の細胞から誘導することが可能になった。

E. 結論

致死性骨異形成患者の皮膚細胞から、軟骨細胞の直接誘導と iPS 細胞誘導のための技術的セットアップを行い、倫理上の配慮にむけて倫理審査の承認を得た。

F. 健康危険情報

無し。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Hiramatsu, K., Sasagawa, S., Outani, H., Nakagawa, K., Yoshikawa, H. and Tsumaki, N.: Generation of hyaline cartilaginous tissue from mouse adult dermal fibroblast culture by defined factors. *J. Clin. Invest.*, **121**: 640-57, 2011.
2. Ikegami, D., Akiyama, H., Suzuki, A., Nakamura, T., Nakano, T., Yoshikawa, H. and Tsumaki, N.: Sox9 sustains chondrocyte survival and hypertrophy in part through Pik3ca-Akt pathways.

Development, **138**: 1507-19, 2011.

3. Okamoto, M., Murai, J., Imai, Y., Ikegami, D., Kamiya, N., Kato, S., Mishina, Y., Yoshikawa, H. and Tsumaki, N.: Conditional deletion of *Bmpr1a* in differentiated osteoclasts increases osteoblastic bone formation, increasing volume of remodeling bone in mice. *J. Bone Miner. Res.*, **26**: 2511-22, 2011.
4. Ikegami, D., Iwai, T., Ryo, S., Gu, N., Sugiyama, T., Oh, I., Yoshikawa, H. and Tsumaki, N.: Identification of small molecular compounds and fabrication of its aqueous solution by laser-ablation, expanding primordial cartilage. *Osteoarthritis Cartilage*, **19**: 233-41, 2011.
5. Outani, H., Okada, M., Hiramatsu, K., Yoshikawa, H. and Tsumaki, N.: Induction of chondrogenic cells from dermal fibroblast culture by defined factors does not involve a pluripotent state. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **411**: 607-12, 2011.
6. Hiramatsu, K., Iwai, T., Yoshikawa, H. and Tsumaki, N.: Expression of dominant negative TGF-beta receptors inhibits cartilage formation in conditional transgenic mice. *J. Bone Miner. Metab.*, **29**: 493-500, 2011.

2. 学会発表

妻木範行. 骨系統疾患の病態解明に向けた取り組み～iPS 細胞技術を用いた軟骨疾患細胞モデル～. 第4回胎児骨系統疾患フォーラム、東京、2011年11月13日

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況

無し

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

研究分担報告書

致死性骨異形成症の診断と予後に関する研究

骨系統疾患の疾患遺伝子及び解析可能施設の情報収集について

研究分担者	山田崇弘	北海道大学助教
	佐世正勝	山口県立総合医療センター センター長
	澤井英明	兵庫医科大学准教授
	室月淳	宮城県立こども病院部長
	林聡	国立成育医療研究センター医長
	篠塚憲男	胎児医学研究所代表

周産期委員会骨系統疾患小委員会のプロジェクトの一つとして「疾患遺伝子及び解析可能施設の情報収集」を行いました。この不安定な情報を網羅したデータベースは国内では存在せずその収集は実現すれば非常に有用なものとなります。そこで骨系統疾患コンソーシアムの池川先生と連携してデータベースとその運用を確立することといたしました。情報収集は以下のような方針で行いました。第一にはオーファンネットジャパン（ONJ）、GENDIA、GeneTestsといったウェブサイトで公開されている情報を海外国内問わず収集致しました。第二にコマーシャルベースの情報

（BML, SRL, 三菱化学メディエンスに問い合わせました）を収集致しました。第三には研究ベースで行っている大学や研究所の情報を収集致しました。しかしながら研究ベースの場合、それぞれの研究室の負担が大きくなる可能性があるために委員会として次のような条件をつけることといたしました。原則として個々の研究室情報は公開せず「可能（応相談）」との情報のみを公開する。遺伝子診断の問い合わせ／依頼があった場合にはまず当委員会（担当：北海道大学山田崇弘）として臨床医との対応を行い、協議の上で池川先生にアドバイスをいただき、適切と判断した場合のみ各ラボにお願いするような対応としようということに致しました。また、解釈が困難な場合にも池川先生に相談に乗っていただけるような体制としました。研究ベースの遺伝子診断は体制が非常に不安定であるため半年から1年ごとの情報更新が必須であります。情報の管理運用が最も重要な課題となります。今後はホームページなどを通じて問い合わせ／依頼に対応して行く事が考慮されます。

一覧表を巻末に添付

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

無し

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hiramatsu, K., Sasagawa, S., Outani, H., Nakagawa, K., Yoshikawa, H. Tsumaki, N.	Generation of hyaline cartilaginous tissue from mouse adult dermal fibroblast culture by defined factors.	<i>J. Clin. Invest</i>	121	640-57	2011
Ikegami, D., Akiyama, H., Suzuki, A., Nakamura, T., Nakano, T., Yoshikawa, H. Tsumaki, N.	Sox9 sustains chondrocyte survival and hypertrophy in part through Pik3ca-Akt pathways.	<i>Development</i>	138	1507-1 9	2011
Okamoto, M., Murai, J., Imai, Y., Ikegami, D., Kamiya, N., Kato, S., Mishina, Y., Yoshikawa, H. Tsumaki, N.	Conditional deletion of Bmpr1a in differentiated osteoclasts increases osteoblastic bone formation, increasing volume of remodeling bone in mice.	<i>J. Bone Miner. Res</i>	26	2511-2 2	2011
Ikegami, D., Iwai, T., Ryo, S., Gu, N., Sugiyama, T., Oh, I., Yoshikawa, H. Tsumaki, N.	Identification of small molecular compounds and fabrication of its aqueous solution by laser-ablation, expanding primordial cartilage.	<i>Osteoarthritis Cartilage</i>	19	233-41	2011
Outani, H., Okada, M., Hiramatsu, K., Yoshikawa, H. and	Induction of chondrogenic cells from dermal fibroblast culture by defined factors does not	<i>Biochem. Biophys. Res. Commun</i>	411	607-12	2011

Tsumaki, N.	involve a pluripotent state.				
Hiramatsu, K., Iwai, T., Yoshikawa, H. Tsumaki, N.	Expression of dominant negative TGF-beta receptors inhibits cartilage formation in conditional transgenic mice.	<i>J. Bone Miner. Metab</i>	29	493-500	2011
Yamazawa K, Nakabayashi K, Matsuoka K, Matsubara K, Hata K, Horikawa R, Ogata T	Androgenetic/biparental mosaicism in a girl with Beckwith-Wiedemann syndrome-like and upd(14)pat-like phenotypes.	<i>J Hum Genet</i>	56(1)	91-93	2011
Miyazaki O, Nishimura G, Kagami M, Ogata T.	Radiological evaluation of dysmorphic thorax in paternal uniparental disomy for chromosome 14.	<i>Ped Radiol</i>	41 (8)	1013-1019	2011
Matsubara K, Murakami N, Nagai T, Ogata T*	Maternal age effect on the development of Prader-Willi syndrome resulting from upd(15)mat through meiosis 1 errors.	<i>J Hum Genet</i>	56 (8)	566-71	2011
Nakabayashi K*, Trujillo AM, Tayama C, Camprubi C, Yoshida W, Lapunzina P, Sanchez A, Soejima H, Aburatani H, Nagae G, Ogata T, Hata K, David Monk D	Methylation screening of reciprocal genome-wide UPDs identifies novel human specific imprinted genes.	<i>Hum Mol Genet</i>	20 (16)	3188-97	2011
Kagami M, Kato F, Matsubara K, Sato T, Nishimura G, Ogata T*	Relative frequency of underlying genetic causes for the development of UPD(14)pat-like phenotype.	<i>Eur J Hum Genet</i>	(accepted)		
Fuke-Sato T, Yamazawa K, Nakabayashi K, Matsubara K, Matsuoka K, Hasegawa	Mosaic upd(7)mat in a patient with Silver-Russell syndrome: correlation between phenotype and mosaic ratio in the body	<i>Am J Med Genet A</i>	(accepted)		

T, Dobashi K, Ogata T*	and the placenta.				
Dai J, Kim OH, Cho TJ, Miyake N, Song HR, Karasugi T, Sakazume S, Ikema M, Matsui Y, Nagai T, Matsumoto N, Ohashi H, Kamatani N, Nishimura G, Furuichi T, Takahashi A, Ikegawa S.	A founder mutation of CANT1 common in Korean and Japanese Desbuquois dysplasia.	J Hum Genet	56(5)	398-40 0	2011
Suzuki S, Kim OH, Makita Y, Saito T, Lim GY, Cho TJ, Al-Swaid A, Alrasheed S, Sadoon E, Miyazaki O, Nishina S, Superti-Furga A, Unger S, Fujieda K, Ikegawa S, Nishimura G.	Axial spondylometaphyseal dysplasia: Additional reports.	Am J Med Genet A	155A(10)	2521-8	2011
Cho TJ, Matsumoto K, Fano V, Dai J, Kim OH, Chae JH, Yoo WJ, Tanaka Y, Matsui Y, Takigami I, Monges S, Zabel B, Shimizu K, Nishimura G, Lausch E, Ikegawa S.	TRPV4-pathy manifesting both skeletal dysplasia and peripheral neuropathy: a report of three cases	Am J Med Genet A	In press		2011
Wada R, Sawai H, Nishimura G, Isono K, Minagawa K, Takenobu T, Harada K, Tanaka H, Ishikura R, Komori S.	Prenatal diagnosis of Kniest dysplasia with three-dimensional helical computed tomography.	J Matern Fetal Neonatal Med.	24	1181-1 184	2011
Watanabe A, Karasugi T, Sawai H, Naing BT, Ikegawa S, Orimo H, Shimada T.	Prevalence of c.1559delT in ALPL, a common mutation resulting in the perinatal (lethal) form of	J Hum Genet.	56	166-16 8	2011

	hypophosphatasia in Japanese and effects of the mutation on heterozygous carriers.				
Yamada T, Nishimura G, Nishida K, Sawai H, Omatsu T, Kimura T, Nishihara H, Shono R, Shimada S, Morikawa M, Mizushima M, Yamada T, Cho K, Tanaka S, Shirato H, Minakami H.	Prenatal diagnosis of short-rib polydactyly syndrome type 3 (Verma-Naumoff type) by three-dimensional helical computed tomography.	<i>J Obstet Gynaecol Res.</i>	37	151-155	2011
Tsutsumi S, Maekawa A, Obata M, Morgan T, Robertson SP, Kurachi H.	A Case of Boomerang Dysplasia with a Novel Causative Mutation in Filamin B: Identification of Typical Imaging Findings on Ultrasonography and 3D-CT Imaging.	Fetal Diagn Ther	epub		2012
Daniel PB, Morgan T, Alanay Y, Bijlsma E, Cho TJ, Cole T, Collins F, David A, Devriendt K, Faivre L, Ikegawa S, Jacquemont S, Jesic M, Krakow D, Liebrecht D, Maitz S, Marlin S, Morin G, Nishikubo T, Nishimura G, Prescott T, Scarano G, Shafeghati Y, Skovby F, Tsutsumi S, Whiteford M, Zenker M, Robertson SP.	Disease-associated mutations in the actin-binding domain of filamin B cause cytoplasmic focal accumulations correlating with disease severity.	Hum Mutat.	epub		2011
Numabe H, Sawai H,	Reproductive success in	<i>Am J Med</i>	155A	2311-2	2011

Yamagata Z, Muto K, Kosaki R, Yuki K, Kosaki K.	patients with Hallermann-Streiff syndrome	<i>Genet A.</i>	9):	313	
Miyazaki O, Nishimura G, Kagami M, Ogata T.	Radiological evaluation of dysmorphic thorax of paternal uniparental disomy 14,	Pediatric Radiology	41	1013-1019	2011
Sasaki A, Sawai H, Masuzaki H, Hirahara F, Sago H.	Low prevalence of genetic prenatal diagnosis in Japan.	Prenat Diagn	31(10)	1007-1009.	2011
Kaneko H, Kitoh H, Matsuura T, Masuda A, Ito M, Mottes M, Rauch F, Ishiguro N, Ohno K.	Hyperuricemia cosegregating with osteogenesis imperfecta is associated with a mutation in GPATCH8.	Hum Genet	130(5)	671-683	2011
Kitoh H, Kaneko H, Kondo M, Yamamoto T, Ishiguro N, Nishimura G.	Spondylometaphyseal dysplasia with cone-rod dystrophy.	Am J Med Genet A	:155A (4):	45-49	2011

IV. 研究成果の刊行物・別冊