

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業
(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～24年度 総合研究報告書

研究代表者 澤井英明

平成25(2013)年3月

厚生労働科学研究費補助金研究報告書目次

I. 総合研究報告書

致死性骨異形成症の診断と予後に関する研究・・・・・・・・・・ 2

研究代表者 澤井英明

胎児CTの実施のための撮影基準の作成・・・・・・・・・・ 8

研究分担者 宮寄 治、澤井英明、室月 淳

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・・・・・・・・・・ 12

研究分担者 佐世正勝

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・・ 22

研究分担者 山田崇弘

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・・ 23

研究分担者 沼部博直、澤井英明

研究協力者 岡 要

致死性骨異形成症の遺伝子診断に関する研究・・・・・・・・・・ 33

研究代表者 澤井英明

研究協力者 岡崎 伸、玉川信吉

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発症
機序解明・・・・・・・・・・ 43

研究分担者 緒方勤

致死性骨異形成症関連疾患の遺伝子解析・・・・・・・・・・ 48

研究分担者 池川志郎

胎児超音波計測による長管骨長の基準値作成・・・・・・・・・・	5 2
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	
致死性骨異形成症の iPS 細胞作成に関する研究・・・・・・・・・・	5 9
研究分担者 妻木範行	
致死性骨異形成症の診断と予後に関する研究～ 2 0 1 0 年骨系統疾患国際分類の和訳に関する検討・・・・・・・・	6 1
研究分担者 芳賀信彦	
症例の収集と診断の支援システム構築・・・・・・・・・・	6 5
研究分担者 室月 淳、澤井英明、山田崇弘、堤 誠司、 佐藤秀平、林 聡、篠塚憲男、高橋雄一郎、佐世正勝、鬼頭浩史、 沼部博直、宮崎 治、緒方 勤、池川志郎、妻木範行、芳賀信彦	
研究協力者 西村 玄	
胎児骨系統疾患の出生前診断と周産期ケアのガイドライン 作成に関する小委員会 平成 24 年度活動報告・・・・・・・・	6 7
研究分担者 室月 淳、篠塚憲男、佐世正勝、林聡、山田崇弘	
研究代表者 澤井英明、	
致死性骨異形成症の発達調査・・・・・・・・・・	7 3
研究代表者 澤井英明	
研究協力者 潮田まり子 守井見奈	

Ⅱ．研究成果の刊行に関する一覧表

・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 8 3

Ⅲ．研究成果の刊行物・別冊

・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 8 9

I． 総合研究報告書

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)
総合研究報告書

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次調査を開始し平成24年度にデータ収集を終了した。この結果によると致死性骨異形成症はその名称とは異なり、周産期致死性とは必ずしも言えず、またこの疾患名が患児を育てている家族にとって違和感のある名称であることが明らかとなった。平成23年度に致死性骨異形成症という名称が実情に合わないとして名称の変更を提起し、平成24年度にタナトフォリック骨異形成症への変更が日本整形外科学会において承認された。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、平成24年度に一部の超音波断層装置に装備できる状態にすることができた。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。また平成24年度には文部科学省と厚生労働省の共同プロジェクトである「疾患特異的 iPS 細胞を活用した難病研究」に研究班として参画することで、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。すでに致死性骨異形成症やⅡ型コラーゲン異常症の検体の提供を行った。

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 東京マザークリニック・院長

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

芳賀信彦 東京大学医学部附属病院リハビリテーション科・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実施する。

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、以下の研究も行う。

(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。そこで平成 24 年度には文部科学省と厚生労働省の共同プロジェクトである「疾患特異的 iPS 細胞を活用した難病研究」に研究班として参画することで、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 3,500 通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した。

(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。また平成 24 年 12 月 2 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 5 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。また II 型コラーゲン異常症についても提供した。

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が終了しており、結果がまとまっている。現在投稿論文を作成中であるが、データはすでに一部の超音波機器メーカーのプログラムに組み込んでもらっている。

(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

平成24年度は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データを収集した。他のプロジェクトについても上記のように概ね完了した。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

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

Yamada T, Takagi M, Nishimura G, Akaishi R, Furuta I, Morikawa M, Yamada T, Cho K, Sawai H, Ikegawa S, Hasegawa T, Minakami H. Recurrence of osteogenesis imperfecta due to maternal mosaicism of a novel COL1A1 mutation. Am J Med Genet A. 2012 Nov;158A(11):2969-71.

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

Numabe H, Sawai H, Yamagata Z, Muto K, Kosaki R, Yuki K, Kosaki K. Reproductive success in patients with Hallermann-Streiff syndrome. Am J Med Genet A. 2011 Sep;155A(9):2311-3.

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]

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

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

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）
総合研究報告書

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
	澤井英明	兵庫医科大学（研究代表者）
	室月 淳	宮城県立こども病院
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を承諾が得られた 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 施設の全結果

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)

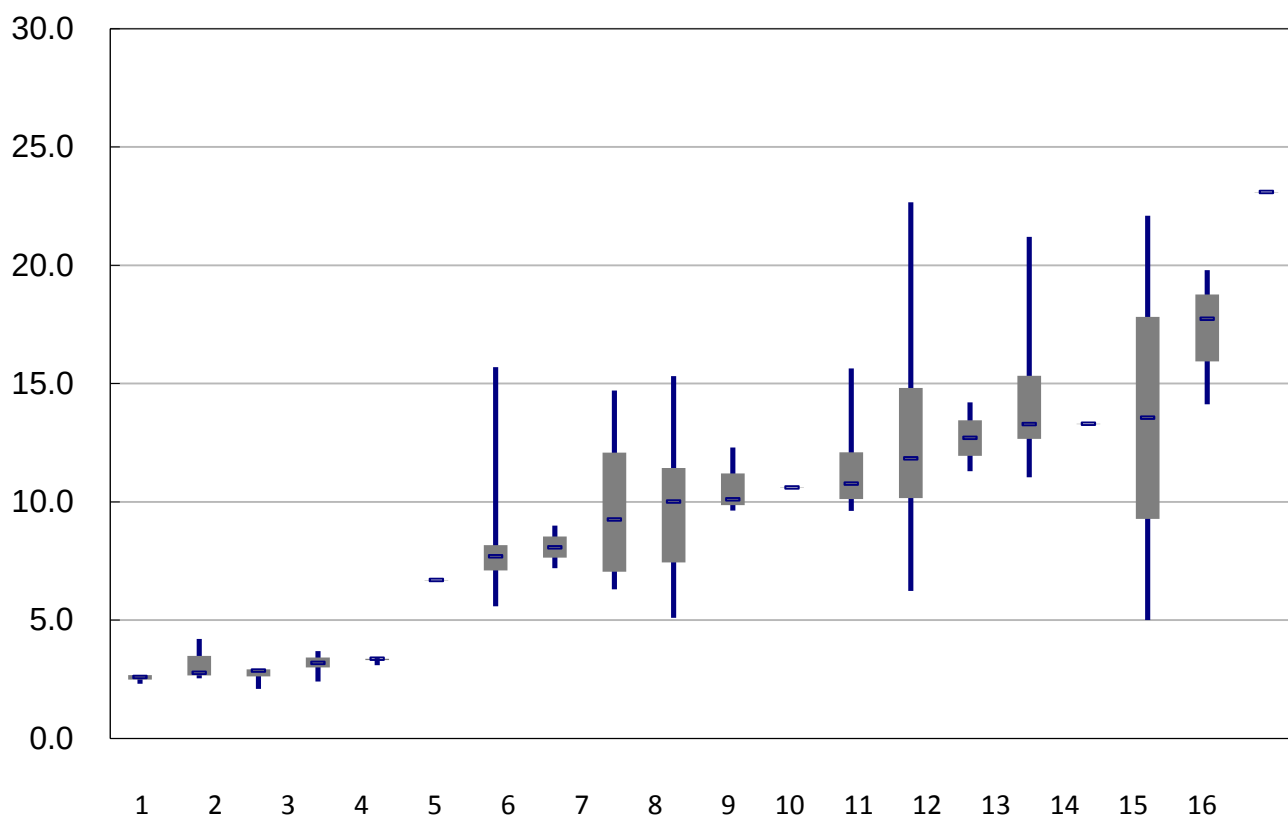


Fig. 1 個々のプロトコル (n=20) の中央値の比較 CTDI volume

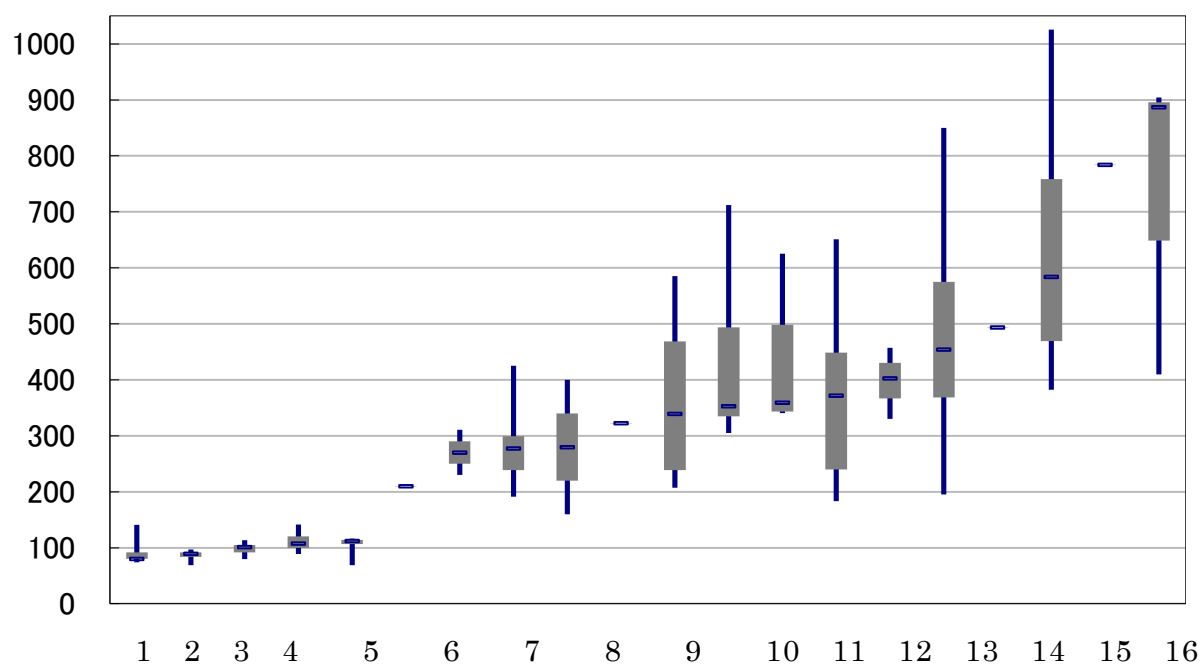


Fig.2 個々のプロトコル (n=20) の中央値の比較 DLP

	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

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

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) 致死の影響
 - 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）するときに放出される。 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。透過性が強いので、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、電離作用が弱いため、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。

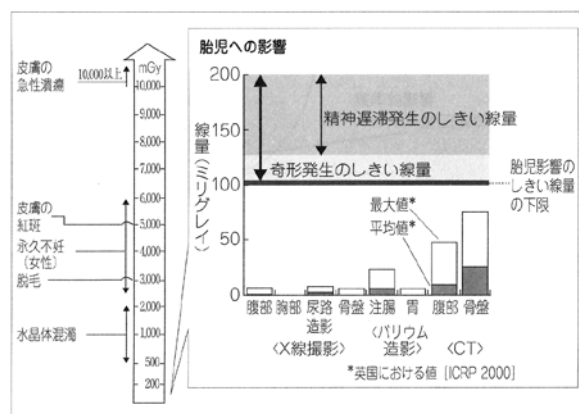


図1-6 確定的影響のしきい線量

（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

曝である原爆被曝線量と原爆被曝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。

原爆被曝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）

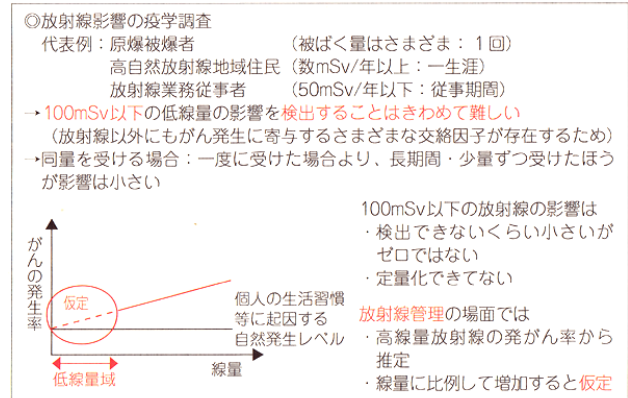


図1-12 低線量放射線による健康影響の推定—困難さと不確かさ—

（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) 致死的影響

ヒトにおける放射線量と致死的影響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、致死的影響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 生殖線被ばくによるしきい線量			
		急性照射	慢性照射
		急性照射	慢性照射
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)

生殖線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	0	0
多因子性			
慢 性	650,000 ^{d)}	~ 250 から 1,200	~ 250 から 1,200
先天異常	60,000	~ 2,000 ^{d)}	~ 400 から 1,000 ^{d)}
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, (罹患世代にわたり) 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 (Rusell 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 CT 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 (ROBUSTO 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/guidline/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」 P5~7
- ICRP Publication 103 (2007 年勧告) P22 ~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. *Environmenal 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 expoure 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 Dagege 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）

総合研究報告書

致死性骨異形成症の診断と予後に関する研究

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

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総合研究報告書

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

研究分担者	澤井英明	兵庫医科大学（研究代表者）
	沼部博直	京都大学
	河井昌彦	京都大学
研究協力者	岡 要	京都大学

研究要旨

致死性骨異形成症は四肢短縮・著明な胸郭低形成による呼吸障害・大腿骨彎曲（Ⅰ型）・クローバー葉様頭蓋（Ⅱ型）を主徴とする先天性の骨系統疾患であり、米国の報告では出生1万あたりの有病率は0.21～0.30である。1967年に“Thanatophoric（ギリシャ語で致死性を示す）”という表現を用いて初例が報告されて以来、患者は胸郭低形成による呼吸障害のため死産もしくは生後間もなく死亡するものと考えられてきた。これまで日本においては出生前から予後に及ぶ詳細な調査は行われておらず、本疾患についての情報は十分ではない。また近年では新生児呼吸管理の技術の進歩に伴い、長期生存の患者がしばしば報告され、「“致死性”骨異形成症」という疾患名称の妥当性について指摘されている。これらの背景から、全国質問紙調査により日本における致死性骨異形成症の概要と長期生存者の把握、また本疾患の医療に携わる臨床医が「致死性骨異形成症」という疾患名称についてどのように感じているか、臨床現場の意見を明らかにすることを本研究の目的とした。

全国の大学病院・総合周産期医療センター・地域周産期医療センター・こども病院の産科(381施設)、小児科(394施設)、整形外科(381施設)の医師を対象に質問紙調査を実施した。患者調査は単純集計・クロス集計を、疾患名称に関する意見は帰納的分析を行った。

2005年4月から2010年9月までに施設で診療した患者報告数は産科53例、小児科30例、整形外科2例であった。患者情報は73例が得られた。妊娠の転帰は母体保護法による人工妊娠中絶15例、死産4例、生産51例、不明3例であった。生産51例のうち27例は2日以内に死亡し、周産期死亡は56%であった。呼吸管理実施例24例中14例は1年以上の生存であり、積極的呼吸管理には至らなかった25例は全例2日以内の死亡であった。疾患名称についての調査では産科・小児科では「妥当ではない」という回答の割合が41%、45%と高く、整形外科では「わからない」という回答が55%で半数を超えた。

本調査により致死性骨異形成症の出生前から予後に及ぶ情報が得られた。これらの情報は患者家族と医療者の話し合いの場において役立つことが期待される。疾患名称の妥当性の調査では、①医師の重篤性の捉え方による“致死性”の解釈の違い ②医師が感じる「伝えにくさ」と「伝えやすさ」の両側面 ③患者家族に対する心理的な影響と配慮の必要性 ④周囲への影響 ⑤疾患名称変更に伴う問題 ⑥患者家族の視点の必要性 が明らかとなった。呼吸管理実施例では10年や23年という長期生存例もあり、今回の調査から得られた意見

を踏まえ、“致死性”という用語を含まない疾患名称への変更も視野に入れた議論が今後、必要となるであろう。

A. 研究目的

致死性骨異形成症Ⅰ型/Ⅱ型 (Thanatophoric dysplasiaⅠ/Ⅱ) は Fibroblast Growth Factor Receptor 3 (FGFR3) 遺伝子の点突然変異により発症し、四肢短縮・著明な胸郭低形成による呼吸障害・大腿骨彎曲(Ⅰ型)・クローバー葉様頭蓋(Ⅱ型)を主徴とする先天性の骨系統疾患である¹⁾。1967年 Maroteaux らにより、生後数時間で死亡する四肢短縮症・小人症の一病型に対して、独立した疾患として“Thanatophoric (ギリシャ語で致死性を示す)”という表現を用いて最初に報告された²⁾。その報告以来、本疾患患者は胸郭低形成による呼吸障害のため死産もしくは生後間もなく死亡するものと考えられてきた³⁾⁴⁾⁵⁾。米国の調査では流産や死産を含む出生1万あたりの有病率は0.21～0.30と報告されている⁶⁾。

日本におけるこれまでの調査では、出生1万に対する出生有病率は0.029と報告されている⁷⁾が、産科で流産や死産となった患者数は反映されていない。また出生前から予後に及ぶ詳細な調査は行われておらず、本疾患についての情報は十分ではない。

出生後の予後に関する詳細な情報がないにもかかわらず、現在も周産期致死と考えられているが、近年、新生児呼吸管理の技術の進歩に伴い、長期生存の患者がしばしば報告されている⁸⁾⁹⁾。それらの報告においては、“treatment decisions cannot be made based on etiologic diagnosis alone”, “What determines that a disorder lethal?” など、「“致死性”骨異形成症」という疾患名の妥当性も指摘されており、また長期生存が可能ならば“致死性”という言葉は疾患名称に入れることに対しては抵抗があるという専門家からの意見もある。疾患名称の変更については、こ

れまでに「精神分裂病」について、医学的実体を十分に反映しておらず、スティグマを強化していたことなどを理由に変更の必要性が検討され「統合失調症」へと変更された経緯がある¹⁰⁾。

このような現状から日本における致死性骨異形成症の概要と長期生存者の把握は本医療にとって有用な情報となることが期待される。また致死性骨異形成症という疾患名称の妥当性についての調査は国内外で行われておらず、臨床医の意見をすることは重要である。

なお本研究は平成22年度厚生労働科学研究費補助金による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」班の分担研究である致死性骨異形成症の現状ならびに疾患名称の検討に関する調査・研究の一部として資金を得て行った。

全国質問紙調査により致死性骨異形成症の概要(患者数・生存時間・臨床所見等)を明らかにすること、また本疾患の医療に携わる産科・小児科・整形外科の臨床医が「致死性骨異形成症」という疾患名称についてどのように感じているか診療現場の意見を明らかにすることを本研究の目的とした。本研究で収集される情報は、本疾患の周産期における遺伝カウンセリングを行う上でも有用な情報として活用することが期待できる。

B. 研究方法

1. 対象施設

全国の大学病院 / 総合周産期医療センター / 地域周産期医療センター / こども病院 ■産科(381施設) ■小児科(394施設) ■整形外科(381施設)を対象に実施した。

致死性骨異形成症は難治性疾患であり、患者は本疾患に対する専門性が高い病院で加療されてい

ると考えられる。本疾患は早期では産科の胎児超音波検診の際に罹患を疑われる。地域の産科施設で胎児の四肢短縮が発見された場合には、確定診断や児・妊婦の周産期管理のため、そのほとんどが骨系統疾患の診療経験があり、新生児医療が可能である NICU が併設された病院へ紹介になると考え、上記の施設を選定した。診療科は産科、小児科、整形外科を調査対象に選定した。

2. データ収集項目

1) 2005 年 4 月～2010 年 9 月まで(5 年 6 ヶ月間)に施設で診療した患者数

2) 致死性骨異形成症の患者情報[基本属性、生存時間、臨床的事項(在胎期間、出生前後に実施した検査、臨床所見、合併症、呼吸管理法、経時的身体測定値など)]

3) “致死性骨異形成症”という疾患名称に対する産科・小児科・整形外科の臨床医の意見

3. 調査の概要

1) 症例報告の文献⁸⁾⁹⁾¹¹⁾や、「致死性骨形成症の診断と予後に関する研究」班に属する本疾患専門家の意見をもとに調査用紙を作成した。

2) 調査用紙①～⑤[①調査依頼状 ②患者数調査票 ③患者情報(臨床的事項)調査票 ④インタビュー調査[長期生存者診療施設に対するインタビュー調査]依頼票 ⑤インタビュー調査同意書を 2010 年 9 月 22 日に送付し、12 月初旬に再依頼状を送付のうえ、2010 年 12 月 31 日を締め切りとした。難治性疾患克服研究事業研究班として第二次調査(インタビュー調査)を今後実施予定のため④⑤の用紙を同封したが、本研究には含まない。

3) 疾患名称についての調査は、「“致死性”骨異形成症という疾患名称についてどのように思われますか」という質問項目に対し、「妥当である」「妥当ではない」「わからない」「その他」の選択肢を設け、その理由を自由記載とした。全国調査は本疾患患者の受診が予想される施設を対象としているため、本疾患の医療に携わる医師からの意見が得られる機会と考え、上記の質問項目を調査票に併

記し、全国調査に回答する医師から意見を得た

4. データ分析

1) 患者情報の解析:単純集計、クロス集計、グラフ表示を用いて解析した。

2) 自由記載の帰納的分析:

①記載内容の語彙を変えないよう、1 文に 1 つの意味が含まれるものを記録単位とした。

②記録単位を意味内容の類似性により分類、抽象化し、それらを示す適切な用語へと置き換え、サブカテゴリー、さらに上位のカテゴリーを構成した。

③質問に対する「その他」の意見は、個別性が高くカテゴリーとして集約されなかったため、回答者の記載の要約を結果とした。

①から③については妥当性を確保するため、内容分析の経験のある博士後期課程の学生 1 名と質的研究に造詣の深い教員 1 名の協力を得て、検討を重ねながら分析を行った。

5. 倫理的配慮

本研究は、京都大学大学院医学研究科・医学部及び医学部附属病院 医の倫理委員会の承認(承認番号 E963)を得て行った。

C. 研究結果

1. 回収率

2010 年 11 月 20 日時点での回収率を以下に示す。

3 科全体の回収率は 37.0%であった。

■産科 381 施設送付 127 施設回答
回収率 33.2%

■小児科 394 施設送付 186 施設回答
回収率 47.2%

■整形外科 381 施設送付 115 施設回答
回収率 30.2%

2. 患者数

2005 年 4 月～2010 年 9 月まで(5 年 6 ヶ月間)の診療科別施設診療患者数を以下に示す。

■産科: 53 例 ■小児科: 30 例 ■整形外科: 2 例
(調査票分析による重複率: 8.8%)

3. 患者情報[臨床的事項]調査の結果

患者情報[臨床的事項]調査では小児科 25 例、産科 53 例、整形外科 2 例の合計 80 例が得られた。生年、性別、アプガースコア、生存時間で重複例 7 例を抽出し、これらを除いた合計 73 例で解析を行った。その結果の一部をここに示す。

73 例の性別は男性 27 例、女性 38 例、不明 8 例であった。致死性骨異形成症の病型^{註1}は I 型 43 例、II 型 8 例、型不明 22 例であった。73 例の妊娠の転帰は、母体保護法^{註2}による人工妊娠中絶 15 例、死産 4 例、生産 51 例、不明 3 例であった。生産 51 例についての生存曲線を図 1 に示す。27 例が 2 日以内の死亡であり、周産期死亡は 56%であった。周産期以降（生後 7 日以降）の生存が 24 例あり、10 年や 23 年という長期生存例の報告もあった。調査時点での死亡例（N=33）の死因は呼吸不全 23 例、心不全 2 例、イレウス・急性呼吸窮迫症候群 1 例、未回答 7 例であった。未回答 7 例においては 6 例に臨床所見として胸郭低形成、呼吸障害が認められ、7 例とも 2 日以内の死亡であった。

本疾患患者は妊娠中に罹患を疑われることが多いが、22 週未満診断例は 19 例あり、そのうち 15 例が母体保

護法による人工妊娠中絶であった。22 週以降の妊娠中の診断（疑い含む）は 43 例、出生後の診断は 11 例であった。遺伝学的検査は出生前に 4 例、出生後に 7 例実施されており、その結果は表 1 に示す通りである。生産児の分娩様式（産科のみ回答：N=31）では 12 例が帝王切開であり、適応理由は児頭骨盤不均衡（6 例）や骨盤位（5 例）の他、母の精神状態（罹患児の受け入れが出来ない）を理由とする例もあった。生産児 51 例（1 例は所見不明のため 50 例で解析）の出生後の臨床所見を図 2 に示す。四肢短縮を全例に認め、胸郭低形成を 90%、大腿骨彎曲を 78%、前額部突出を 70%に認めた。呼

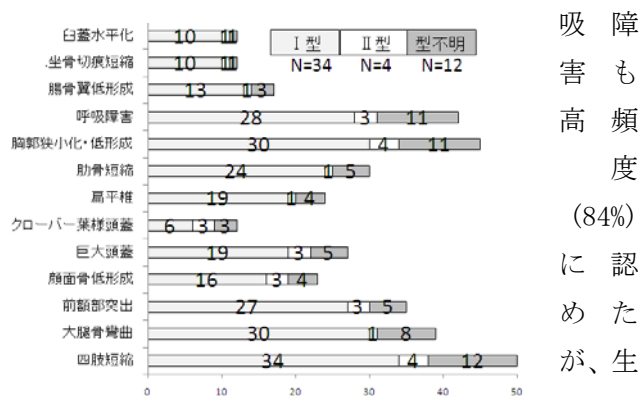


図 2：出生後所見

産児（N=51）のうち呼吸管理実施例 24 例中 14 例は 1 年以上の生存であり、その呼吸管理は気管切開 7 例、挿管 6 例、何らかの人工呼吸管理実施（詳細不明）1 例であった。人工呼吸器については BiPAP（2 相性陽圧呼吸）、DPAP（変換式陽圧呼吸）、SIMV（同調式間欠的強制換気）、HF0（高頻度振動換気）などであった。積極的な呼吸管理に至らなかった例[蘇生なし、もしくは口元酸素投与のみ] 25

例は全例 2 日以内に死

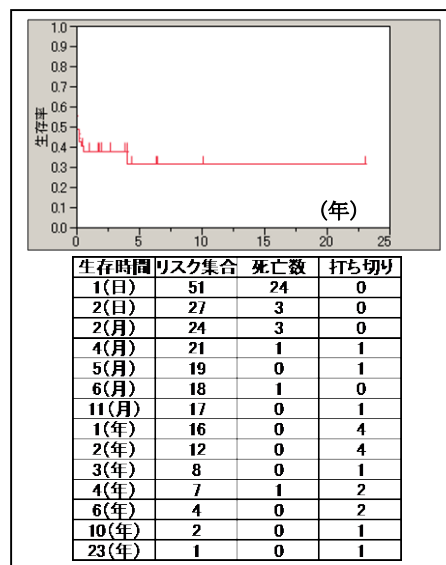


図 1：生産児（N=51）の生存曲線

表 1：遺伝学的検査

遺伝子変異	N
c.742C>T p.Arg248Cys	3
c.1118A>G p.Tyr373Cys	3
c.1948A>G p.Lys650Glu	1
TD I 型 FGFR3 の点変異	1
変異見つからず	2
結果不明	1

註1 致死性骨異形成症は I 型と II 型に分類され、I 型は大腿骨彎曲、著明な四肢長管骨の短縮、II 型はクローバー葉様頭蓋、比較的にまっすぐな大腿骨を特徴とする。

註2 不妊手術及び人工妊娠中絶に関する事項を定めること等によ

り、母性の生命健康を保護することを目的とする法律。母体保護法の適応となる人工妊娠中絶は妊娠 22 週未満と制定されている。

亡していた。気管切開施行例は生後 2 か月～1 年以内に切開術を施行されていた。家族の患児への愛着形成や受容が出来ずに、気管切開術施行に際して家族の同意を得るのに苦慮した例や、気管切開について家族の同意が得られないため挿管管理を続けている例も存在した。調査票回収の時点で生存の患者 17 例のうち、9 例が入院管理、5 例が在宅管理、3 例が他施設転出であった。継続入院や施設転出のなかには、家族が患者の在宅受け入れが出来ていないためという理由も存在した。

4. 疾患名称について

疾患名称について 小児科(N=164) どのように感じてい
るか、各科の回答の結果を図 3 に示す。回答数は産科 110 件、小児科 164 件、整形外科 78 件であった。産科、小児科では“致死性”骨異形成症という疾患名称について「妥当ではない」という回答の割合が 41%、45%と高く、整形外科は「わからない」という回答が 55%で半数を超えた。3 科を比較すると、産科は他科に比べ「妥当である」の回答の割合が 20%と多い結果であった。論文中的内容分析の結果の表記については、『カテゴリー」

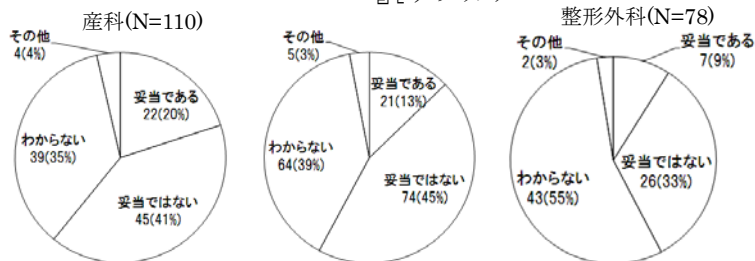


図 3：疾患名称の妥当性について各科の回答

ゴリー」〈生データの要約〉を示している。それぞれの理由のカテゴリーを表 2 に示す。

「妥当である」理由は、[概ね致死性である][自然経過（呼吸管理非実施）では致死性である]など『予後不良の病態と病名が一致』という理由が多く見られた。[実際に死亡例で家族に対し致死性であると説明ができた経験]など、患者家族にも『予後不良であることを疾患名から直感的に理解可能』

表 2：各回答の理由【カテゴリー】

と

妥当である	
複数科	予後不良の病態と病名が一致
	予後不良(致死性)であることを疾患名から直感的に理解
	骨系統疾患国際分類の和訳である
産科	看取りという選択肢を提供しやすい
整形外科	一疾患一病名を原則とすべき
妥当ではない	
複数科	生存例の存在
	患者家族への心理的影響
	患者家族に対する配慮
	母親の児の受容に悪影響
	死、致死性という言葉自体が不適切
	個々の重篤の程度の違い
小児科	家族への説明がしづらい
	致死性という定義があいまいである
	実際の病態と名称のイメージとの乖離がある
	病態生理を示す病名が良い
	公費補助申請に不都合
	致死性とされると周囲の協力が得られにくい
産科	死亡が前提であり生前に診断できない印象がある
	出生前に致死性と診断できない
	この疾患に限り致死性とつけるのはどうか
	全ての骨系統疾患を致死性と呼びたい動向にある
整形外科	もともと人類を含むすべての生物はすべて致死性である
	わからない
複数科	経験がない
	疾患についての詳しい知識がない
	病態と相違ないが、表現としては考慮の余地がある
	他に適当な診断名が思いつかない
小児科	利点欠点がある
	自然歴を確認の上で名称の適切性を検討すべき
産科	長期生存でも合併症やADLが悪いのであれば名称は適切
	致死性であるかどうかは出生後に確認されるものである
整形外科	致死性という名称で説明した経験がない
	発症病理を示す病名が良い

表 3：「その他」の理由の記載内容

その他	
小児科	歴史の長い呼称なので十分な周知がなければ診療や統計などに混乱をきたす可能性がある。
	経験がなく専門家に検討してもらいたい。
	病態との相違はない。言葉の使い方に過敏ではないか。
	患者家族が負担感を感じているならば変更すべきであるが長期生存例が一部ならば妥当である。
産科	医学の進歩により今後検討されるべきである。
	ほとんどは早期死亡であり、致死性でもいいのかもしれない。世界的合意が必要な可能性があり、英語名から改称していく必要がある。
整形外科	新生児等を扱う小児科医師が担当すべき疾患である。

感じている医師もいた。

「妥当ではない」理由の多くは[呼吸管理によって生命維持が可能である][現在の医療では致死とは限らない]など『生存例の存在』であった。[患者家族への衝撃が大きい][家族に希望を失わせる]〈22 週以後に中絶が出来ない現状では母に対して絶望のみを与えてしまう〉という『患者家族への心理的影響』や、[家族向けへの病名としては適当でない]という『患者家族への配慮』も理由として多く見られた。また、〈一般の親に受け容れ難い病名で伝えにくい〉〈胎児超音波検査の説明の際に鑑別が必要な予後不良でない疾患の説明も同時に行わなければならない〉など、『家族への説明がしづらい』と感

じている医師もいた。産科では胎内診断には限界があり、『出生前に致死性と診断できない』という出生前診断特有の問題が回答意見として見られた。小児科では〈致死性という障害者手帳などの公費申請の際に切られてしまう〉〈致死とされると周囲の協力が得られにくい〉など、生存患児を診る小児科医師が感じている、疾患名称が及ぼす患児のケア上の問題も明らかになった。

「わからない」の多くは経験や知識がないという理由であった。診療経験や知識がないため「わからない」を選択したが、〈致死性という周囲の病気に対する理解を妨げる可能性がある〉など、妥当でない側面を認識している医師もいた。産科では[中絶されることが多く生児を知らない][経験は死産例のみである]ために『疾患についての詳しい知識がない』という意見や『致死性かどうかは出生後に確認されるものである』など、周産期を担当する診療科に特徴的な意見がみられた。また〈病態としては致死性であるが家族にとってはインパクトが強い〉という意見や、小児科に特徴的なものでは〈いかに重篤かを家族に理解頂けることは利点であるが、欠点として十分な医療がなされないまま亡くなってしまうケースがありそう〉〈致死性と言ったほうが親の覚悟はできる気がするが、逆に在宅ケア時にデイケアサービスなどの受け入れが悪くなる気がする〉など、疾患名の妥当である側面と妥当ではない側面の両方の意見を併記した回答も見られた。

「その他」の意見の要約は表 3 に示す通りである。

D. 考察

1. 本調査の結果の活用が期待される場 ～家族との話し合いの情報源として～

本調査により、致死性骨異形成症の出生前の所見から予後に及ぶ情報を得ることができ、結果ではその一部を現状報告として示した。調査では家

族が児の受容が出来ない例が報告され、患者の医療ケアに影響していた。このようなことから、本研究で収集された情報の活用が期待される場として以下の点について考察した。

重篤な障害をもった新生児の医療においては、児の治療方針の決定にあたり家族との話し合いが重要とされる。児にとって最善の利益となる決断が導き出されるためには、医療者と親の協働が不可欠であるからである。そして、その話し合いにおいては、「患者のためになるかを第一義とする」、治療方針の判断のために「正確な医学的情報がすべてに優先する」、「家族への医学的情報の最大限の提供と意見聴取」と心理的サポートが重要とされる¹²⁾。本疾患も患者の 85%は妊娠中に罹患を疑われており、出生前より児の治療方針について医療者と家族との話し合いの機会が設けられている。しかしこれまでは本疾患についての出生前から予後にわたる医学的情報が十分であったとは言えず、疾患名称についての調査においても、致死性骨異形成症という診断名だけで治療方針が決定され、児に十分な医療が提供されていない可能性が指摘された。

今後は本研究で収集された医療情報が、このような家族との話し合いの場において、具体性をもった話し合いの材料となり、家族が十分に納得のいく意思決定を援助することができると期待される。調査では家族のなかには、児の受容が出来ない例や、そのために気管切開の施行や在宅ケアに移行ができないという例も明らかになった。生存には呼吸管理が必要であるという結果からは、児の状態が落ち着いたあとには在宅ケアに向けた準備が必要であることを伝え、将来を見据えた話し合いを行うことも重要と考える。

2. 致死性骨異形成症という疾患名称に対する臨床医の意見

■医師の重篤性の捉え方による“致死性”の解釈の違い

疾患自体が致死性か非致死性かという点については、回答者により ①本疾患は致死性疾患である ②生存の可能性はあるが、生存のためには呼吸管理が必要とする病態は致死性である ③呼吸管理で生存可能ならば致死性ではない ④個々の重篤の程度には違いがあり一概に判断できない という4つの解釈が行われていた。②は生命予後も含めた解釈をしており、「その他」として記載されている意見と共に、名称の妥当性の検討には生存の可能性だけでなく長期予後やQOLを把握した上での解釈の必要性も示唆された。整形外科では診療の機会が乏しく、産科は診療経験が中絶例や死産例に限定されるという特徴的意見や、小児科が主体となり診療を行っている現状からは、生存患者を診療する機会や情報に触れる機会が、これらの解釈に影響する可能性があると考えられる。

■医師が感じる「伝えにくさ」と「伝えやすさ」の両側面

致死性という言葉は家族にとって受け入れ難く、医師自身が疾患名称を伝えにくいという困惑を感じていた。また本疾患に関わらず出生前診断には限界があり、産科医は不確実な診断による結果をどのように親に告知すべきか苦悩している¹³⁾。加えて本疾患では診断結果の説明の際に、鑑別すべき疾患として四肢短縮を示す他の予後不良ではない疾患（軟骨無形成症など）と致死性と言われる本疾患の説明を同時に行わなければならないというジレンマを感じている。一方で、予後不良と理解してもらいやすいことを理由に「妥当である」という回答も存在した。周産期医療において、医師は児が予後不良疾患であるという家族にとってのbad newsを伝えることに対して苦慮し、児の治療の差し控えを決定する場合には、倫理的ジレンマや葛藤を感じている¹²⁾。産科では致死性という看取りという選択肢を提供しやすいという意見が見られ、「致死性とされる疾患だから」と説明することで家族の納得が得られることに伝えやすさを感じていると考えられる。

■患者家族への心理的な影響と配慮の必要性

調査の結果では呼吸障害に対する呼吸管理実施により生存期間延長の可能性が示唆された一方、積極的な呼吸管理に至らなかった例では全例2日以内に死亡しており、重篤な疾患といえる。しかし、重篤さを表す言葉として致死性という言葉を使用することに対しては、多くの医師が妥当ではないと感じていた。致死性という言葉は、患者家族にとって、言葉から受ける印象が悪く、“ネガティブ”、“マイナス”、“ショッキング”などの心理的影響を与える可能性が考えられ、家族に対して十分な配慮を行う必要がある。特に生存患者に対し致死性という言葉を使うことに対しては、医師自身も困惑を感じていた。

■周囲への影響

小児科からは、“致死性”という疾患名により在宅ケアに際して介護サービスの受託を拒否される可能性、周囲の協力が得られない可能性、祖父母の理解に悪影響を及ぼす可能性などが「妥当でない」とする回答理由として挙げられた。致死性という言葉がネガティブなイメージとして捉えられ、当事者に留まらず周囲にまで影響をもたらす可能性が示されている。生存者に対しても致死性という疾患名称が「死」を連想させ、容体の急変がおこる可能性を過度に危惧させるおそれもあると考えられる。本疾患は呼吸管理の必要性から出生後長期にわたる医療ケアや、将来的には在宅ケアを見据えた準備が必要になる。在宅ケアに移行した場合、患者家族にとってはサービスの利用や周囲の理解・協力が非常に重要であり、これらの意見は名称の妥当性を考える上でたいへん重要な視点と考える。

■患者家族の視点の必要性

本調査は医師を対象として行い、医師の視点からの意見を得たものである。名称変更を考慮するにあたり、実際に当事者である患者家族が疾患名称についてどう感じているかという患者家族の視点はたいへん重要である。患者家族が公開してい

るホームページ上では“「致死性」という病名が変わらない限り、本当の意味で私の気が休まることはないんだろうな…と思います”^{註3}、米国の患者においても thanatophoric という言葉の意味が致死性であることを知り、“I think they should change the name to life bringing”^{註4}など疾患名称に対する思いが見られる。患者家族からの意見聴取も、その調査自体が心理的負担になる可能性があるため倫理的配慮を含めた十分な検討が必要と考える。

■名称変更に伴う問題

疾患名称は国際名称や国際分類の和訳で制定されているため、名称変更により統計や診療に混乱をきたす可能性が考えられ、代替となる名称については熟慮する必要がある。また今後は関連学会が主体となり、名称変更に向けて議論をしていく必要もあると考える。

3. 研究の限界と今後の課題

本研究は調査法に以下の問題点や限界があり、患者数の推定はできない。①質問紙調査の際に患者がいない場合も“0”と記入し返送する旨を記載しなかった。②回収率が低い。通常第一次調査では患者数の調査に限定し回収率の向上を図る¹⁴⁾が、本研究では患者数調査に加え患者情報(臨床的事項)調査と第二次調査(インタビュー調査)の依頼状を同時に送付したため、回答が煩雑な印象を与え、回収率の低下に影響したと考える。これらには事前に回避できた事項もあり、計画段階に深く考慮すべき点であった。骨系統疾患の鑑別診断には熟練を要するため、診断の正確性の担保については研究の限界である。研究班では診断基準の確立を目指すとともに、確定診断のための遺伝学的検査体制を整備している。

また今後の課題として、長期生存患者の人工呼吸管理状態の詳細や問題点、自然歴、QOL、精神発

達面についての調査や、さらには長期にわたって患者のケアを行う家族に対する適切な支援を行うことを目的とした、患者家族が感じているケア上の不安や悩み、医療サービスの要望などについての調査も必要であると考え。これらについては、第二次調査(インタビュー調査)として実施することを検討している。

E. 結論

全国質問紙調査により致死性骨異形成症の現状調査を行うとともに、臨床医が「致死性骨異形成症」という疾患名称についてどのように感じているかを調査・解析した。致死性骨異形成症という名称とは実情は異なり、出生直後に適切な呼吸管理が行えれば長期生存が可能であることが示された。しかし同時に出生直後に呼吸管理がなされていないと周産期死亡を起こす可能性が高いことも示された。これらの状況を総合的に判断し、疾患名が適切であるかどうかも含めて今後の研究を進めていくべきである。

参考文献

- 1) 西村玄: 骨系統疾患 X線アトラス: 遺伝性疾患の鑑別診断. 医学書院, 1993.
- 2) 成富研二: 先天性奇形症候群および遺伝性疾患データブック. 診断と治療社, 469-472, 2001.
- 3) 田中弘之: Achondroplasia group. 小児内科, Vol. 36 増刊号, 76-78, 2004.
- 4) 澤井英明: Thanatophoric Dysplasia, type I, type II. 小児内科, Vol. 36 増刊号 300-303, 2004.
- 5) 澤井英明: 妊娠中にみつかると先天性四肢短縮症への対応と遺伝カウンセリング. 日本遺伝カウンセリング学会誌, 25, 61-66, 2004.
- 6) Waller DK, Correa A, Vo TM, Wang Y, Hobbs C, Langlois PH, Pearson K, Romitti PA, Shaw

註3

<http://blog.goo.ne.jp/wsmayu0501/e/9c25486199c5aa7cb918700>

9da28e786

註4 http://www.youtube.com/watch?v=R_Q92MC8pIU

GM, Hecht JT: The population-based prevalence of achondroplasia and thanatophoric dysplasia in selected regions of the US. *Am J Med Genet A*. 2008; 15; 146A(18): 2385-9.

7) 城良二, 君塚葵, 柳迫康夫: 骨系統疾患の出生有病率に関する全国調査. 厚生科学研究費補助金(子ども家庭総合研究事業) 研究報告書, 4-8, 1999.

8) Baker KM, Olson DS, Harding CO, Pauli RM: Long-Term Survival in Typical Thanatophoric Dysplasia Type 1. *Am J Med Genet*. 1997; 70: 427-436.

9) MacDonald IM, Hunter AG, MacLeod PM, MacMurray SB: Growth and development in thanatophoric dysplasia. *Am J Med Genet*. 1989; 33: 508-12.

10) 金吉晴: 病名変更の意義と影響 *Schizophrenia Frontier*, Vol6, No.1, 38-41, 2005

11) Wilcox WR, Tavormina PL, Krakow D, Kitoh H, Lachman RS, Wasmuth JJ, Thompson LM, Rimoin DL: Molecular, radiologic, and histopathologic correlations in thanatophoric dysplasia. *Am J Med Genet*. 1998; 78: 274-81.

12) 田村正徳, 玉井真理子: 新生児医療現場の生命倫理. メディカ出版, 2005.

13) 櫻井浩子, 堀田義太郎: 生存学研究センター報告10 出生をめぐる倫理-「生存」への選択. 立命館大学生存学研究センター, 2009.

14) 川村孝編: 難病患者数と臨床疫学象把握のための全国疫学調査マニュアル第2版. 厚生労働省難治性疾患克服研究事業 特定疾患の疫学に関する研究班, 2006.

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. *J Obstet Gynaecol Res*. Prenatal diagnosis of short-rib polydactyly syndrome type 3 (Verma-Naumoff type) by three-dimensional helical computed tomography. 2010 .

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*. 2011 Jan 20. [Epub ahead of print]

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 Feb;56(2):166-8. Epub 2010 Dec 23.

2. 学会発表

1) 河井昌彦 骨系統疾患の新生児管理について～致死性骨異形成症の新生児管理. 第3回胎児骨系統疾患フォーラム 2010.12.12 大阪

2) 矢田有里, 澤井英明, 和田龍, 田中宏幸, 武信尚史, 伊藤善啓, 原田佳世子, 池田ゆうき 出生前に胎児ヘリカルCTで診断し出生後に遺伝子変異を確認したⅡ型コラーゲン異常症 近畿産科婦人科学会 2010.11.7 京都

G. 研究発表

1. 論文発表

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

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）
総合研究報告書

致死性骨異形成症の遺伝子診断に関する研究

研究代表者	澤井英明	兵庫医科大学
研究協力者	岡崎 伸	大阪市立総合医療センター
研究協力者	玉川信吉	大阪市立総合医療センター

研究要旨

致死性骨異形成症の原因遺伝子である **FGFR3** の遺伝子診断が、実施可能な施設は少ない。今回我々は、早期診断を可能とする為、自施設においてダイレクトシーケンス法による検査の構築を行った、**FGFR3** の解析は既報の変異領域だけでなく、全エクソンについて解析が可能となるように準備した。

A. 研究目的

致死性骨異形成症、唯一の原因遺伝子と考えられる **FGFR3** の遺伝子診断が行える施設は少なく、現状では早期の遺伝子診断は困難である。我々は、迅速な遺伝子診断を実現するため、自施設内で実施可能なダイレクトシーケンス法による **FGFR3** の全エクソン解析を構築し、また、院内倫理委員会において、遺伝子解析実施の審議を受け、遺伝子診断の体制を整えることを目的とした。

B. 研究方法

NCBI ホームページから得た、**FGFR3** の DNA 塩基配列 Reference Sequence : NG _12632.1 から、**FGFR3** のペプチドをコードするエクソンに対して 1～3 候補の **Primer** を設計し、コントロール DNA を用いて、PCR 反応条件の検討をするとともに、シーケンシングが良好に実施できる **Primer** セットを選別した。

また、**FGFR3** 遺伝子解析の有用性を自施設である大阪市総合医療センターの倫理委員会にて説明し、遺伝子診断実施への審議を仰いだ。

（倫理面への配慮）

FGFR3 解析手順書を作成し、インフォームド Consent 確認方法、また、検体および報告書の匿名化を明記した。

C. 研究結果

FGFR3 全エクソンを 10 領域に分け、PCR およびシーケンスを実施、10 領域すべてが、良好な検査精度と考えられる解析が確認できた。また、検討した条件から解析手順書を作成した。

平成 22 年 10 月の院内倫理委員会にて **FGFR3** の遺伝子解析実施の許可を得た。

D. 考察

遺伝子解析にあたっては、患者情報の保護、結果の管理、検体の管理など多くの注意事

項がある。実際の運用にあたっては、想定外の事故等も考慮していく必要があると思われる。

E．結論

解析手順書の完成、院内倫理委員会の承認を得たことから、遺伝子診断開始の準備は、整ったと考えている。

F．健康危険情報

特記すべきことなし。

G．研究発表

- 1．論文発表 なし。
- 2．学会発表 なし。

H．知的財産権の出願・登録状況

- 1．特許取得 予定なし。
- 2．実用新案登録 予定なし。
- 3．その他 特記すべきことなし。

FGFR3 シーケンス解析手順書

平成 23 年 2 月 21 日 作成
小児神経内科 岡崎 伸
中央臨床検査部 玉川 信吉

【はじめに、コンプライアンス】

遺伝子検査（生殖細胞系列）を実施する者は、以下の宣言、指針、ガイドラインを精読し、遵守したうえで検査にあたること。

- ・「ヒトゲノムと人権に関する世界宣言」（ユネスコ）
- ・「ヒト遺伝情報に関する国際宣言」（ユネスコ）
- ・「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」（厚生労働省、文部科学省、経済産業省）
- ・「臨床研究に関する倫理指針」（厚生労働省）
- ・「遺伝学的検査に関するガイドライン」（各種関連学会）
- ・「遺伝カウンセリング・出生前診断に関するガイドライン」（日本人類遺伝学会）
- ・「遺伝性疾患の遺伝子診断に関するガイドライン」（日本人類遺伝学会）

【検査の注意事項】

- 1.分析にあたってはインフォームドコンセントの完了を文書にて確認すると。
また、インフォームドコンセント文書は決められた保管庫で管理すること。
- 2.検体は匿名記号（番号）により分析、保管すること。
- 3.報告は匿名記号（番号）によって行うこと。

【試薬】

主要な試薬を以下に示す。

名称	メーカー	Cat.No.
QIAamp DNA mini kit	QIAGEN	51304
Ampitaq Gold 360 Master Mix	Applied Biosystems (by life technologies)	439881
Distilled Water, Deionized, Sterile (以下 DDW と略)	ニッポンジーン	316-90101
QIAquick PCR Purification kit	QIAGEN	28104
Agencourt AMPure XP	BECKMAN COULTER	A63881
BigDye Terminator v3.1 Cycle sequencing kit	Applied Biosystems (by life technologies)	4337455
BigDye XTerminator 精製キット	Applied Biosystems (by life technologies)	4376486
3130 POP-7 ポリマー	Applied Biosystems (by life technologies)	4352759
10× Genatic Analysis Buffer with EDTA	Applied Biosystems (by life technologies)	402824

【機器】

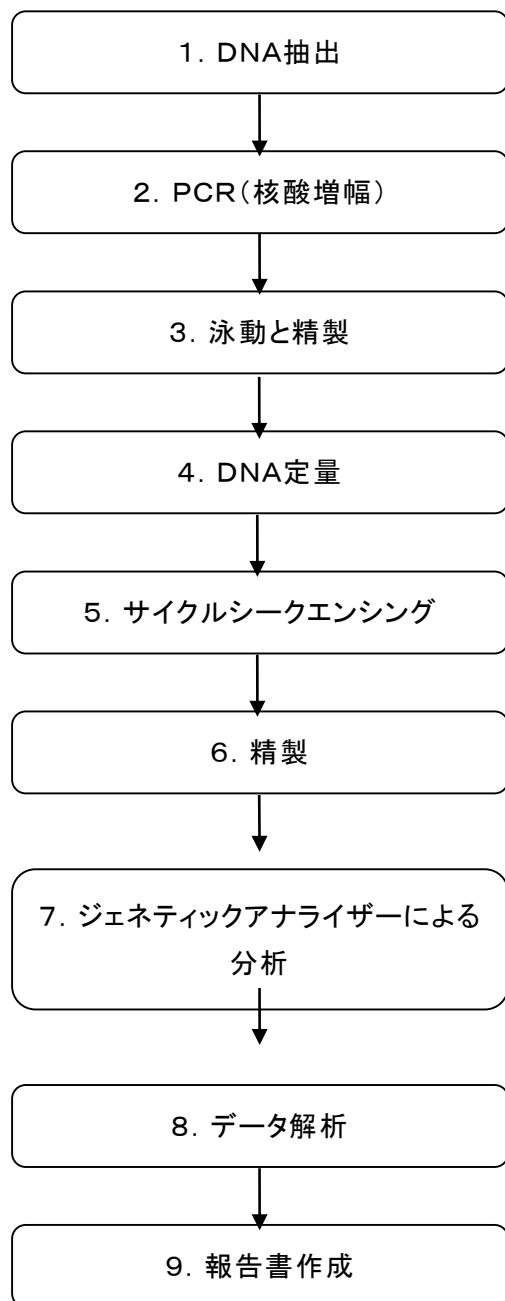
主要な機器を以下に示す。

一般名称	機器名称・モデル	メーカー
サーマルサイクラー	Veriti 96-well サーマルサイクラー,0.2ml (以下 Veriti200 と略)	Applied Biosystems (by life technologies)
ボルテックスミキサー	Vortex GENIE 2	MS機器
キャピラリー電気泳動	3130 ジェネティックアナライザ	Applied Biosystems (by life technologies)

【分析手順】

以下に操作の流れ(概略)を示す。
また、各操作の詳細は次項から記載する。

－ 操作の流れ －



1. DNA抽出

EDTA 採血管により採血した全血を、QIAamp DNA mini kit によりDNA抽出を行う。詳細は試薬添付マニュアルにしたがい、Elution は 100 μ の Buffer AE にて実施。

2. PCR

試薬は Ampitaq Gold 360 Master Mix を用い、各エクソンの Primer は SIGMA GENOSYS などのメーカーにて作成してもらう、Primer 一覧は次項に示す。試薬、サンプルの調整は以下のとおりとする。PCR は Veriti200 にて以下のとおりサイクル反応をおこなう

(反応液の調整)

	Exon2	その他の exon
Ampitaq Gold 360 Master Mix	12.5 μ	12.5 μ
360 GC enhancer	2.5 μ	—
50pmol/ μ Forward primer	0.25 μ	0.25 μ
50pmol/ μ Reverse primer	0.25 μ	0.25 μ
Template DNA (final concentration 50ng)	Variable (0.5~2 μ)	Variable (0.5~2 μ)
DDW	Variable (to 25 μ)	Variable (to 25 μ)
Total volume	25 μ	25 μ

(PCRの反応条件 全 exon 共通)

Step	Pre heat	PCR(35cycle)			1st hold	2nd hold
		Denature	Anneal	Extend		
Temp(°C)	95	95	60	72	72	4
Time	10min	15sec	30sec	1min	7min	∞

(各 exon の PCR 及びシーケンス primer)

対象 Exon	Primer 名称	配列	PCR Product 長
Exon2	FGFR3 2Fwd	TCTAACGAGCTGCCTTCCT	577bp
	FGFR3 2Rvs	CGAATAACAACAGCGGGAATC	
Exon3, 4	FGFR3 3-4Fwd	ACTGCTGTGTCTGTAAACGG	806bp
	FGFR3 3-4Rvs	GGCATCTAGAGCCATGTCAG	
Exon5~7	FGFR3 5-7Fwd	TACACAGGACGGGAAACTGA	875bp
	FGFR3 5-7Rvs	CCCTAGACCCAAATCCTCAC	
Exon9	FGFR3 9Fwd	GTAACGACTCTGTCCCATGC	872bp
	FGFR3 9Rvs	CCGTAAGTCACAGGATTCCC	
Exon10	FGFR3 10Fwd	CTCTAGACTCACTGGCGTTA	572bp
	FGFR3 10Rvs	GTTCTGACTTCCACCAGCAT	
Exon11	FGFR3 11Fwd	ATGCTGGTGGAAGTCAGAAC	498bp
	FGFR3 11Rvs	CGTAAGGACGAAGAGTGTCA	
Exon12~14	FGFR3 12-14Fwd	CTCTTCGTCCTTACGAGCAG	914bp
	FGFR3 12-14Rvs	TCTTCATCACGTTGTCCTCG	
Exon15	FGFR3 15Fwd	CTGGACTACTCCTTCGACAC	509bp
	FGFR3 15Rvs	GACACGTACACGTCACTCTG	
Exon16, 17	FGFR3 16-17Fwd	GACAACGTGATGAAGATCGCAG	834bp
	FGFR3 16-17Rvs	GTGGACGTACCGTAAGGA	
Exon18, 19	FGFR3 18-19Fwd	CAGGCTGTTCCCGAATAAGG	587bp
	FGFR3 18-19Rvs	ATCTGCACTGAGTCTCATGC	

3. 泳動と精製

PCR が正常に完了していたかを、3 μ を用いて、2%アガロースゲル電気泳動でチェックする。チェック後、PCR 後反応液を精製する。反応数が少ない(8 個以内なら)場合は、QIAquick PCR Purification kit(QIAGEN)を使用。反応数が多い場合は、Agencourt AMPure XP(BECKMAN COULTER)を用いて精製を行う。操作法は各キットの取り扱い説明に従う、最後のエリューションは DDW で行う。

4. DNA定量

精製終了後の PCR 産物を 260nm にて吸光度測定、 $\times 50$ ng で DNA 定量。
10~20ng/ μ になるよう必要におおじ DDW で希釈する。これを DNA template とする。

5. サイクルシーケンシング

サイクルシーケンシングは、機器は Veriti200 サーマルサイクラーを使用し、試薬は BigDye terminator v3.1 cycle sequencing kit(Applied Biosystems)を用いる。反応液調整と反応条件は以下のとおり。

(反応液の調整、 $\times 8$ BigDye 法)

	Volume
DDW	Variable(to 20 μ)
5 $\times$ sequencing buffer	3.5 μ
1.6pmol Fwd or Rvs primer	2 μ
V3.1 BigDye	1 μ
DNA template (final concentration 10~20ng)	Variable(0.5~3 μ)
Total	20 μ

(サイクルシーケンシング反応条件)

Step	Pre heat	Cycle sequencing(25cycle)			hold
		Denature	Anneal	Anneal/Extend	
Temp($^{\circ}$ C)	94	96	50	60	4
Time	2min	10sec	5sec	2min30sec	∞

6. 精製

BigDye XTerminator 精製キットを用いて実施。

- 1) Xterminator を室温に戻し、十分ボルテックスする。
- 2) 先端をハサミで切り落としたチップで、Xterminator 7 μ を 8 連 PCR チューブにとる。
- 3) 更に SAM 溶液 30 μ を加える。
- 4) サイクルシーケンス反応液 1.5~2 μ を加える
- 5) PCR チューブの蓋をしっかりと閉じ、プレート用アダプターを取りつけた Vortex GENIE2で最大パワーで 15 分間ボルテックスする。
- 6) 2500rpm、2min 遠心
- 7) 上澄み 17 μ をとりジェネティックアナライザーsample 用 PCR プレートに移す。

7. ジェネティックアナライザーによる分析

ジェネティックアナライザー3130 (Applied Biosystems)を用い、ポリマーは、POP-7にて分析を開始する。

8. データ解析

データ解析用市販ソフト(日立 DNASIS)を用い、NCBI ホームページより得られた、Reference Sequence:

NG__12632.1 を対照とし、変異の有無を確認する。

9. 報告書作成

パソコン用ワープロ Word を用いて報告書を作成。患者の名前を記載せず、匿名番号によって、作成すること。また、FAX による送信は禁止する。

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発症機序解明

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、昨年度に引き続き、周産期致死性骨系統疾患の 1 つである第 14 染色体父性ダイソミー症候群について以下研究を行い、(1) 母性発現遺伝子 *RTL1as* が *microRNA* として *RTL1* 発現を抑制すること、(2) ヒト *DIO3* がインプリンティングされないこと、(3) 胎盤組織の特徴が遺伝子発現パターンを反映すること、(4) 出産年齢解析が第一減数分裂時の不分離を介する R/PE type-upd(14)pat 発症のリスクファクターであることが示された。これらのデータは、*microRNA* を用いた本症候群の治療や、高齢出産を避けることで upd(14)pat 発症を予防しうることを示唆するものである。

A. 研究目的

第 14 染色体父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新生児期の致死性骨系統疾患の一つである。

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、このインプリンティング領域について、世界で初めて以下のことを明らかとしている。(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。これらの成果は、世界的に高く評価されている。

そして、昨年度、われわれは、この(upd(14)pat)について、(1) レントゲン画像診断基準の作成、(2) 胎児診断の可能性とそれに基づく適切な早期申請時からの治療介入、(3) 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に基づく遺伝子診断法フローチャートの構築、という成果を挙げた。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 染色体父性ダイソミー症候群において、(1) 母性発現遺伝子 *RTL1as* が *microRNA* として *RTL1* 発現を抑制するか否か、(2) *DIO3* がインプリンティング遺伝子であるか否か、(3) 胎盤組織像の特徴、(4) 高齢出産

が upd(14)pat の発症リスクとなるか否か、という未解明の課題について取り組んだ。

B. 研究方法

出生前診断により新鮮な胎盤を入手できた本症候群の 2 例と、既に胎便を集積されている症例を主に解析した。

(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

(1) 母性発現遺伝子 RTL1as が microRNA として RTL1 発現を抑制するか否か

Upd(14)pat 患者 2 例とコントロール 3 例の新鮮胎盤を用いて定量的発現解析を行った。生データでは、父性発現遺伝子 DLK1 と RTL1 はコントロール胎盤よりも過剰発現を示し、母性発現遺伝子は RTL1as にコードされる miR433 と miR127 を含めて発現消失を示した (図 1A)。そして、DLK1 発現量と組織所見に基づき、各遺伝子発現細胞あたりの父性発現遺伝子を補正して算出した結果、DLK1 は父性ダイソミー状態に一致して 2 倍の発現量を呈したが、RTL1 は父性ダイソミー状態で説明できない約 5 倍の発現量を示した。

(2) DIO3 がインプリンティング遺伝子であるか否か

上記の解析において、父性発現遺伝子 DIO3 発現量は、生データではコントロール胎盤よりも過剰であったが、補正後はコントロール胎盤と同じく 1 倍であった (図 1A, B)。

(3) 胎盤組織像の特徴

Upd(14)pat 患者 2 例の新鮮胎盤、既報のインプリンティング領域の欠失による第 14 染色体父親性ダイソミー症候群患者のフルマリン処理胎盤、コ

ントロールの新鮮胎盤を用いて検討した。光顕と電顕では末梢絨毛の血管内皮細胞の腫大と血管壁細胞の肥大化が、免疫染色では末梢絨毛の血管内皮細胞の腫大と血管壁細胞に限する DLK1、RTL1、DIO3 タンパク発現と遺伝子発現量に比例した DLK1 と RTL1、特に RTL1 タンパクの発現増加が認められた (図 2)。

(4) 高齢出産が upd(14)pat の発症リスクとなるか否か

- Upd(14)pat は、trisomy rescue (TR)、monosomy rescue (MR)、gamete complementation (GC)、post-zygotic mitotic error (PE) により発症し、このうち高齢出産は、減数第一分裂時の不分離により産生される nullisomic oocyte を介する MR と GC に影響すると考えられる (図 3)。すなわち、父性ダイソミーのうち、MR/PE type-upd(14)pat の発症に高齢出産が関わりうると考えられる。このため、われわれは、既に遺伝的発症原因を明らかとした 26 例中、IG-DMR と MEG3-DMR を含む微小欠失患者 3 例、IG-DMR のみの欠失患者 1 例、MEG3-DMR のみの欠失患者 1 例、TR/GC type-upd(14) pat 患者 5 例、MR/PE type-upd(14)pat 患者 11 例、PE 特異的部分的ホモダイソミー患者 1 例、エピソード患者 4 例において、出産年齢を比較した。その結果、35 歳以上の高齢出産は、MR/PE type-upd(14)pat に集中して認められた (図 4)。さらに、高齢出産の頻度は、MR/PE type-upd(14)pat で 6/11、それ以外の原因で 2/15 と、MR/PE type-upd(14)pat において有意に高く ($P=0.034$)、出産年齢中央値は、MR/PE type-upd(14)pat で 36.0、それ以外の原因で 29.5 と、MR/PE type-upd(14)pat において有意に高かった ($P=0.045$)。

D. 考察

本研究の遺伝子発現解析と組織学的解析データは、以下のことを示唆する。(1) 母性発現遺伝子 RTL1as が microRNA として RTL1 発現を抑制することを示す。(2) マウス Dio3 が部分的にインプリンティングされることと異なり、ヒト DIO3 はインプリンティングされない。(3) 胎盤組織の特徴は遺伝子発現パターンを反映し、絨毛末端に本症候群の異常が存在する。これは、世界で初めてのデータであり、microRNA を用いた本症候群の治療の道を示すものである。

さらに、出産年齢解析は、第一減数分裂時の不

分離を伴い易い高齢出産が R/PE type-upd(14)pat 発症のリスクファクターであることを示すものである。これは、既にわれわれが報告した disomic oocyte を介する TR/GC[M1] type-upd(15)mat が、高齢出産により有意に増加していることに一致するものであり、高齢出産を避けることが upd(14)pat 発症の予防になりうることを示唆するものである。なお、upd(14)pat 症候群では、nullisomic oocyte が第一減数分裂時の不分離と第二減数分裂時の不分離のいずれの時期に形成されたかを鑑別することは不可能である（図 3）。したがって、今回の MR/PE type-upd(14)pat グループには、高齢出産が影響する第一減数分裂時の不分離に起因する upd(14)pat のみならず、高齢出産が影響しない第二減数分裂時の不分離に起因する upd(14)pat や PE による upd(14)pat が含まれていると考えられる。

E. 結論

本研究により、(1) 母性発現遺伝子 RTL1as が microRNA として RTL1 発現を抑制すること、(2) ヒト DIO3 がインプリンティングされないこと、(3) 胎盤組織の特徴が遺伝子発現パターンを反映すること、(4) 出産年齢解析が第一減数分裂時の不分離を介する R/PE type-upd(14)pat 発症のリスクファクターであることを示すものである。これらのデータは、microRNA を用いた本症候群の治療や、高齢出産を避けることで upd(14)pat 発症を予防しうることを示唆するものである。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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* 20 (9): 928–932, 2012.
2. 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* 158A (2): 465–468, 2012.

3. Hiura H, Okae H, Miyauchi N, Sato F, Sato A, Van De Pette M, John RM, Kagami M, Nakai K, Soejima H, Ogata T, Arima T*: Characterization of DNA methylation errors in patients with imprinting disorders conceived by assisted reproduction technologies. *Hum Reprod* 27 (8): 2541–2548, 2012.
4. Kagami M, Matsuoka K, Nagai T, Yamanaka M, Kurosawa K, Suzumori N, Sekita Y, Miyado M, Matsubara K, Fuke T, Kato F, Fukami M, Ogata T*: Paternal uniparental disomy 14 and related disorders: placental gene expression analyses and histological examinations. *Epigenetics* 7 (10): 1142–1150, 2012.
5. Nagasaki K*, Tsuchuya S, Saitoh A, Ogata T, Fukami M: [Neuromuscular symptoms in a patient with familial pseudohypoparathyroidism type Ib diagnosed by methylation-specific multiplex ligation-dependent probe amplification](#). *Endocr J* (accepted).
6. Fuke T, Mizuno S, Nagai T, Hasegawa T, Horikawa R, Miyoshi Y, Muroya K, Kondoh T, Numakura C, Sato S, Nakabayashi K, Tayama C, Hata K, Sano S, Matsubara K, Kagami M, Tamazawa K, Ogata T*: Molecular and clinical studies in 138 Japanese patients with Silver-Russell syndrome. *PLoS One* (accepted).
7. Ayabe T, Matsubara K, Ogata T, Ayabe A, Murakami N, Nagai T, Fukami M*: Birth seasonality in Prader-Willi syndrome resulting from chromosome 15 microdeletion. *Am J Med Genet A* (accepted).
8. Matsubara K, Ogata T*: [Advanced maternal age at childbirth and the development of uniparental disomy. A commentary on the proportion of uniparental disomy is increased in Prader-Willi syndrome due to an advanced maternal childbearing age in Korea](#). *J Hum Genet*. 2013 Jan 31. doi: 10.1038/jhg.2013.4. [Epub ahead of print]

2. 学会発表 省略

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

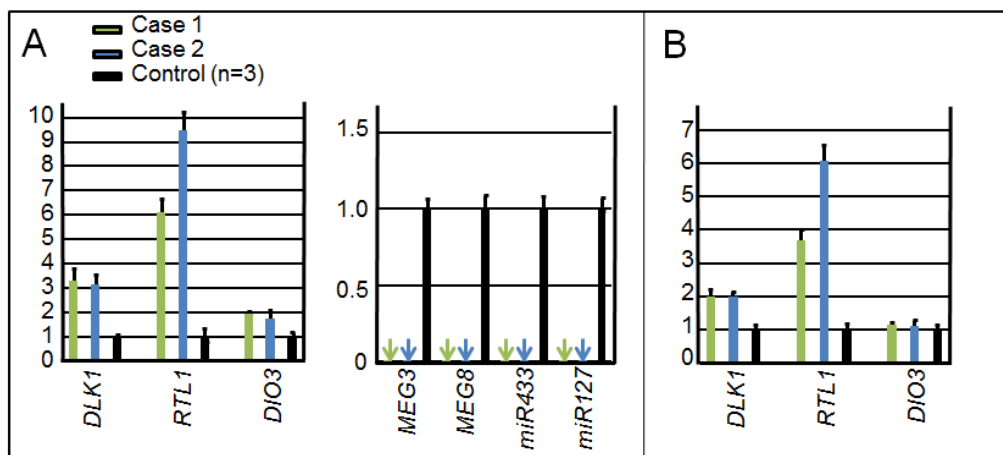


図 1. 胎盤を用いた
遺伝子発現量解析

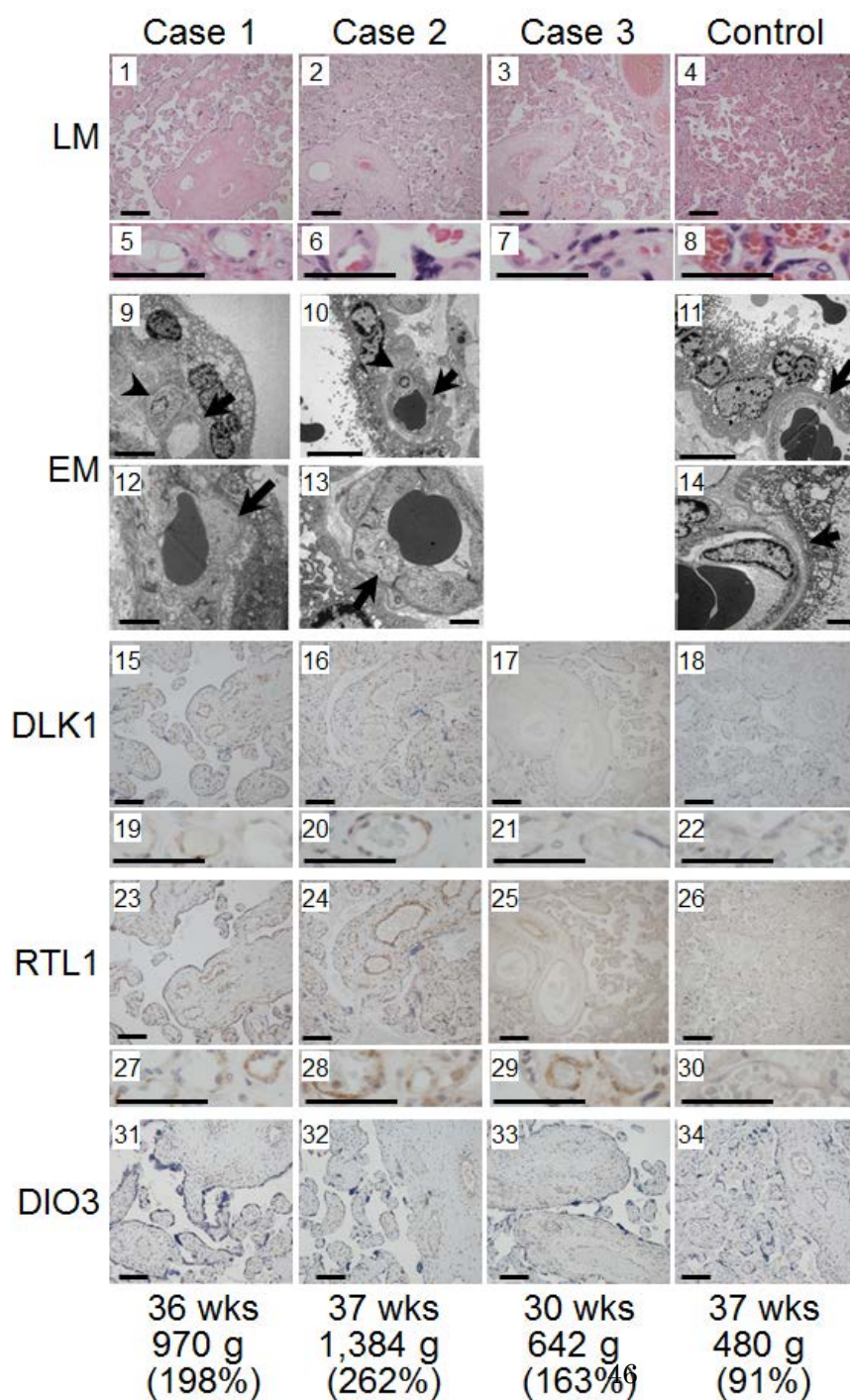


図 2. 胎盤を用いた
組織学的解析

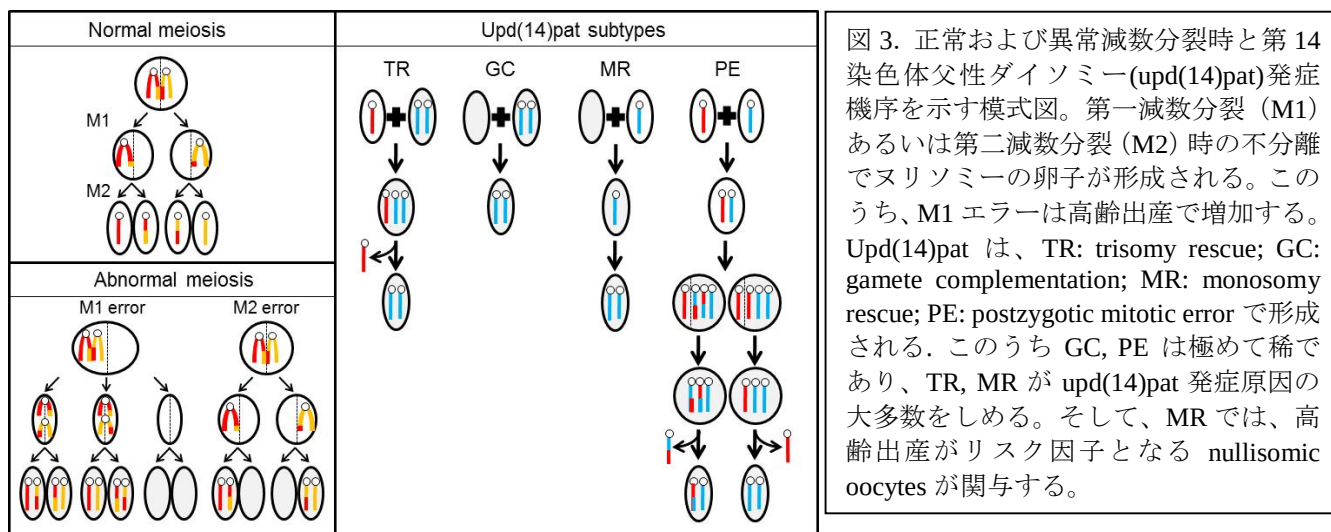


図 3. 正常および異常減数分裂時と第 14 染色体父性ダイソミー (upd(14)pat) 発症機序を示す模式図。第一減数分裂 (M1) あるいは第二減数分裂 (M2) 時の不分離でヌリソミーの卵子が形成される。このうち、M1 エラーは高齢出産で増加する。Upd(14)pat は、TR: trisomy rescue; GC: gamete complementation; MR: monosomy rescue; PE: postzygotic mitotic error で形成される。このうち GC, PE は極めて稀であり、TR, MR が upd(14)pat 発症原因の大多数をしめる。そして、MR では、高齢出産がリスク因子となる nullisomic oocytes が関与する。

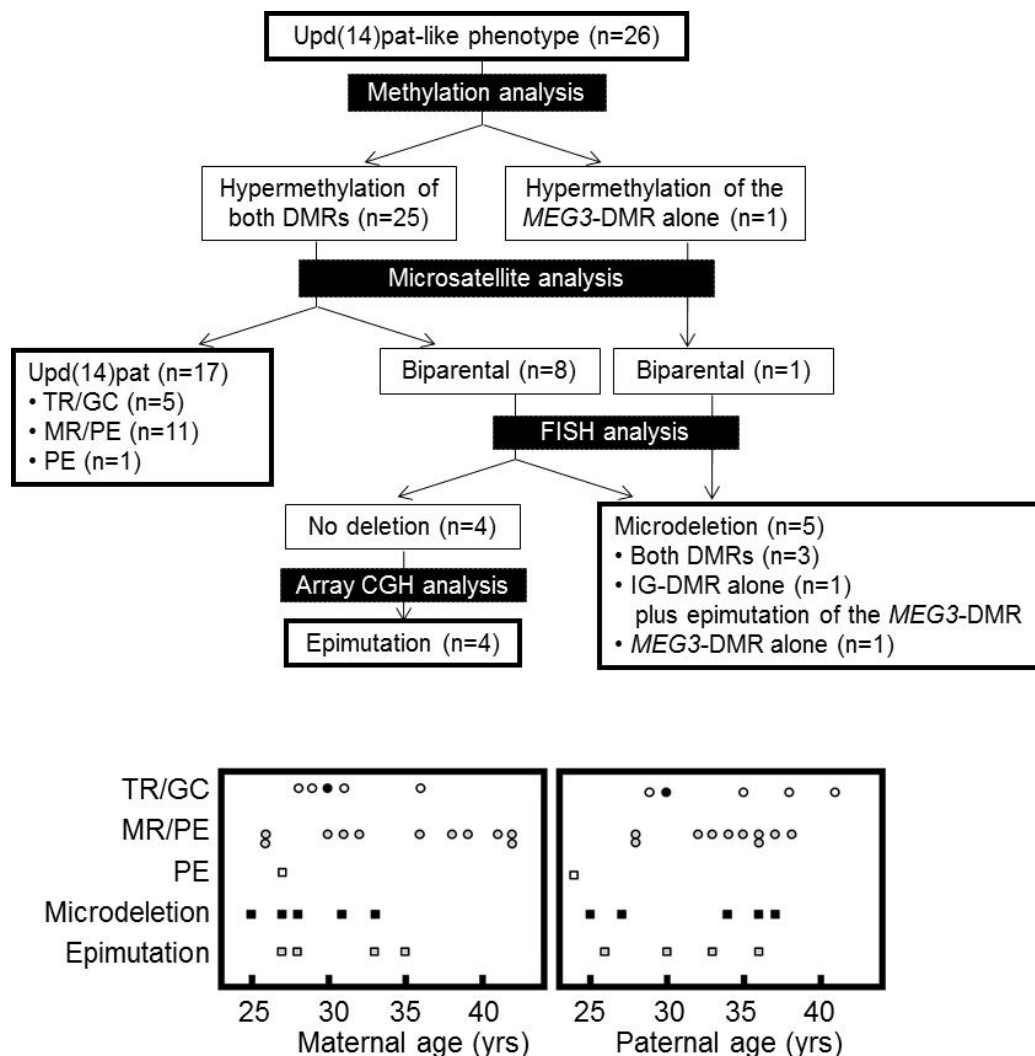


図 4. 第 14 染色体父性ダイソミー症候群患者 26 例における発症原因の分類 (上) と出生時両親年齢の分布 (下)。

致死性骨異形成症の診断と予後に関する研究

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

致死性骨異形成症は頻度の高い骨系統疾患で、その正確な診断と、それに基づく確な治療は、新生時期の遺伝性骨関節疾患の医療上の大きな課題である。しかし、致死性骨異形成症には多くの類似疾患が存在し、従来の臨床所見、X線所見に頼った方法では、診断は非常に困難である。診断能の向上のためには、類似疾患を含めた包括的な遺伝子レベルでの診断システムを確立する必要がある。そのような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 *opsismodysplasia* の原因遺伝子が *INPPL1* であることを明らかにした。2) 短体幹症の原因遺伝子の *PAPSS2* であることを明らかにした。これらの新規の疾患遺伝子を加えた致死性骨異形成症の遺伝子診断システムを構築中である。

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)

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。

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。その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

（倫理面への配慮）

本研究の遂行にあったっては、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) 致死性骨異形成症類似疾患のひとつ opsismodysplasia の原因遺伝子が INPPL1(1)であることを明らかにした。新規の遺伝子の欠出変異を同定した。(Iida *et al.* J Hum Genet, 2013)。

2) 常染色体劣性型の短体幹症 (brachyolmia) の原因遺伝子が PAPSS2 であることを明らかにした (Miyake *et al.* J Med Genet, 2012)。この疾患の詳細な臨床像、X 線像を明らかにした (Hum Mutat、投稿中)。

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。変異を同定した例について、表現型の再評価を行ったが、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。包括的な遺伝子診断が、その解決のための最も現実的な方法であると考えられる。

E. 結論

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

1. Iida A, Okamoto N, Miyake N, Nishimura G, Minami S, Sugimoto T, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saitsu H, Shiina M, Ogata K, Watanabe S, Ohashi H, Matsumoto N, Ikegawa S. Exome sequencing identifies a novel INPPL1 mutation in opsismodysplasia. J Hum Genet. 2013 Apr 4. doi: 10.1038/jhg.2013.25. [Epub ahead of print]
2. Semba K, Araki K, Matsumoto K, Suda H, Ando T, Sei A, Mizuta H, Takagi K, Nakahara M, Muta M, Yamada G, Nakagata N, Iida A, Ikegawa S, Nakamura Y, Araki M, Abe K, Yamamura K. Ectopic expression of Ptf1a induces spinal defects, urogenital defects, and anorectal malformations in Danforth's short tail mice. PLoS Genet. 2013 9(2):e1003204
3. Yamada T, Takagi M, Nishimura G, Akaishi R, Furuta I, Morikawa M, Yamada T, Cho K, Sawai H, Ikegawa S, Hasegawa T, Minakami H. Recurrence of osteogenesis imperfecta due to maternal mosaicism of a novel COL1A1 mutation. Am J Med Genet A. 158A(11):2969-71, 2012.
4. Cho TJ, Lee KE, Lee SK, Song SJ, Kim KJ, Jeon D, Lee G, Kim HN, Lee HR, Eom HH, Lee ZH, Kim OH, Park WY, Park SS, Ikegawa S, Yoo WJ, Choi IH, Kim JW. A single recurrent mutation in the 5'-UTR of IFITM5 causes osteogenesis imperfecta Type V. Am J Hum Genet. 91(2):343-8, 2012.

5. Miyake N, Elcioglu NH, Iida A, Isguven P, Dai J, Murakami N, Takamura K, Cho TJ, Kim OH, Hasegawa T, Nagai T, Ohashi H, Nishimura G, Matsumoto N, Ikegawa S. PAPSS2 mutations cause autosomal recessive brachyolmia. *J Med Genet.* 49(8):533-8, 2012.
6. 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-pathway manifesting both skeletal dysplasia and peripheral neuropathy: A report of three patients. *Am J Med Genet A.* 158A(4):795-802, 2012.
7. 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.* 33(4):665-73, 2012.
8. Sasagawa S, Takemori H, Uebi T, Ikegami D, Hiramatsu K, Ikegawa S, Yoshikawa H, Tsumaki N. SIK3 is essential for chondrocyte hypertrophy during skeletal development in mice. *Development.* 139(6):1153-63, 2012.
- みつけるには:骨の病気を例に. 遺伝医学研究会協賛セミナー. 東京. 2012 年 5 月 10 日.
2. Ikegawa S. Genomic study of Bone and joint diseases - Where we were, and where we are going. *Nature Genetics China.* Hangzhou. May 19, 2012
3. Ikegawa S. Rare Diseases and Common Problems: Lessons from One to the other. 6th Annual Introductory Course on Skeletal Dysplasias. Lousanne. Jul. 5, 2012
4. 池川志郎. 股関節疾患と遺伝 - 大腿骨頭壊死症を中心に -. 第 4 回股関節疾患研究会. 福岡. 2012 年 8 月 10 日.
5. Ikegawa S. Skeletal Dysplasia in Mice and Human. 22nd Annual Scientific Meeting/1st Asia-Pacific Bone and Mineral Research Meeting. Perth. Sep 3, 2012
6. 池川志郎. 骨・関節疾患のゲノム解析: パーソナルゲノム時代の疾患研究. 日本人類遺伝学会 第 57 回大会. 東京. 2012 年 10 月 26 日.
7. 池川志郎. 小児整形外科疾患の遺伝子解析. 第 27 回 日本整形外科学会基礎学術集会. 名古屋. 2012 年 10 月 27 日.
8. Ikegawa S. Genomic study of bone and joint diseases - where we were, and where we are going. 12th Annual Meeting of East Asian Union of Human Genetics Societies. Seoul. Nov 29, 2012
9. 池川志郎. 運動器疾患のゲノム解析 - 遺伝子から分子病態へ. 京都大学再生医科学研究所・生体分子設計学分野セミナー. 京都. 2013 年 1 月 31 日.
10. 池川志郎. 日常の臨床の現場で遭遇する関節の遺伝病: 家族歴、聞いていますか? 第 12 回 久留米関節セミナー. 久

2. 学会発表

(招待講演のみ)

1. 池川志郎. 遺伝性疾患の原因遺伝子を

留米. 2013 年 2 月 10 日.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

B3GALT6 異常症の遺伝子診断(出願)

2. 実用新案登録

なし

3. その他

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。

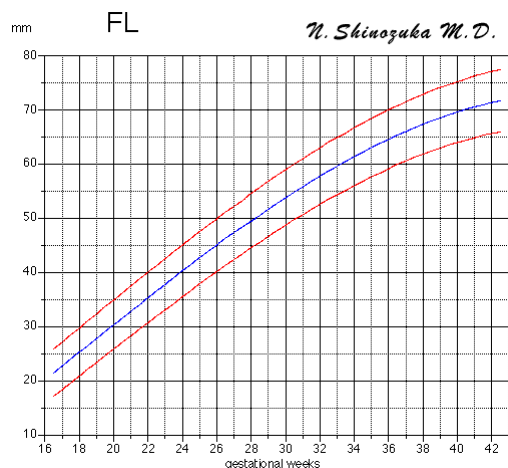
胎児骨系統疾患は骨の全身の発達成熟に何らかの異常を呈する遺伝子病である。胎児骨系統疾患は、ほとんどが子宮内か出生直後に死亡する生命予後がきわめて悪いものから、成長後の低身長が唯一の症状である予後良好のものまで非常に多彩である。胎児期に骨短縮を認める疾患は 100 種類以上あるといわれているが、ひとつひとつの疾患の発症頻度が低いため、胎児期に長管骨の短縮を認める場合、その診断に難渋することが多い。日本人胎児の長管骨の基準値を作成することにより、骨系統疾患の正確な診断の一助とする。

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

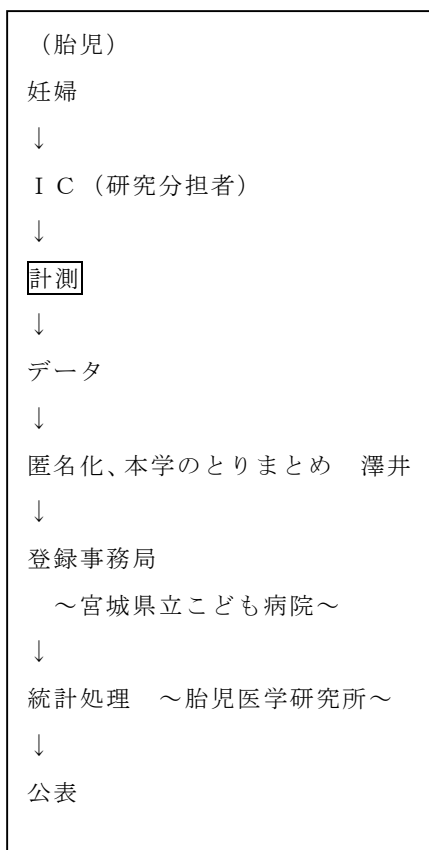
【対象】

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を一緒に描出する。
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。



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）。

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。

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

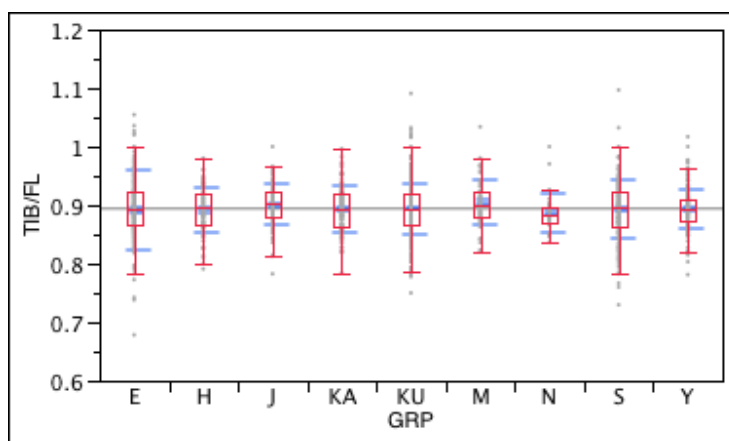
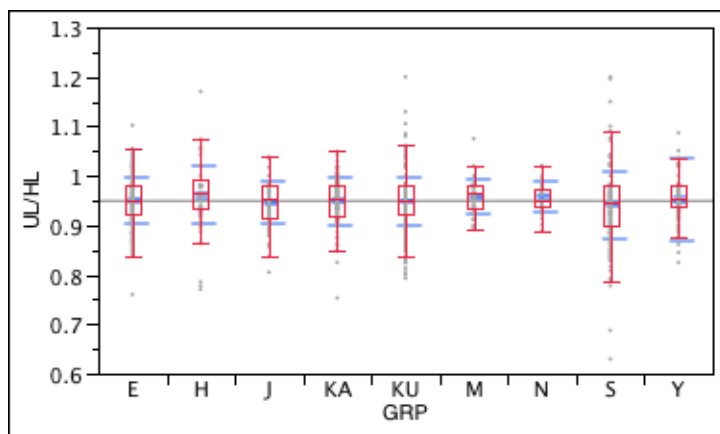
	計測数	AFD	出生	$\pm$	体重	$\pm$	症例数	計測/症例
山口医療	183	167	39w2d	8.2	2989	343	89	
久留米大	468	462	39w4d	10	3046	338	108	
瀬戸	289	283	39w1d	7.2	2961	333	264	
春日井市民	107	103	39w6d	9.7	3062	276	103	
北大	99	96	39w0d	9.7	2972	333	32	
長良医療	31	31	37w6d	12.3	2924	428	31	
順天浦安	111	111	38w4d	10.8	2889	247	15	
宮城こども	61	54	39w2d	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

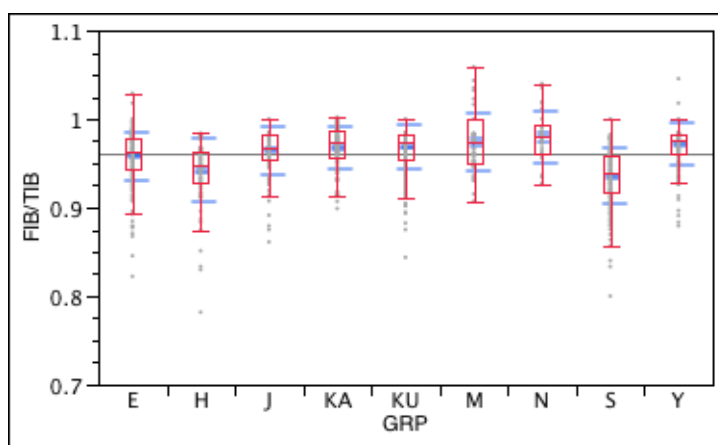
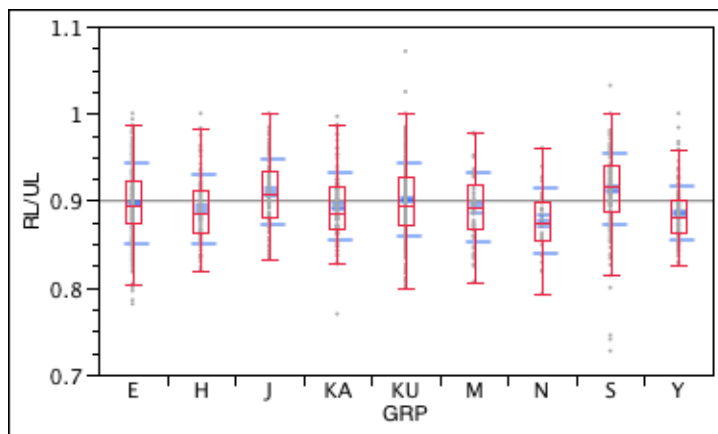
施設間（測定者間のばらつき）F L 計測で解析

	25w	30w	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



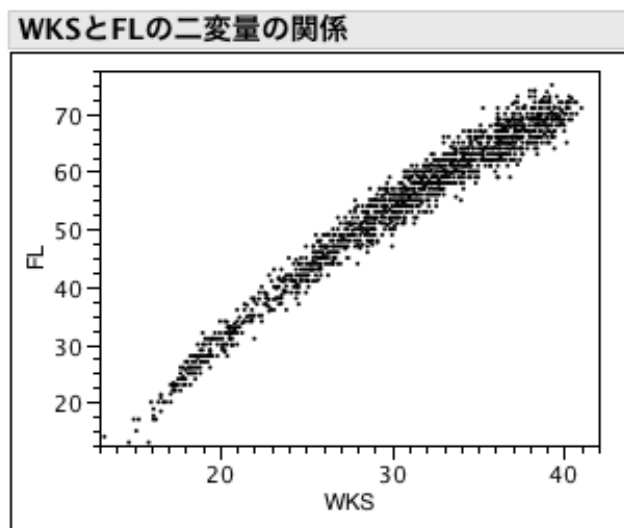
	RL/UL	tibia/FL
愛媛県中	0.89 ± 0.05	0.96 ± 0.03
北大	0.89 ± 0.04	0.94 ± 0.04
順天浦安	0.91 ± 0.04	0.96 ± 0.03
春日井	0.89 ± 0.04	0.97 ± 0.02
久留米	0.90 ± 0.05	0.97 ± 0.03
宮城こども	0.89 ± 0.04	0.97 ± 0.03
長良医療	0.88 ± 0.04	0.98 ± 0.03
瀬戸	0.91 ± 0.04	0.94 ± 0.03
山口医療	0.88 ± 0.03	0.97 ± 0.02



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総合研究報告書

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。

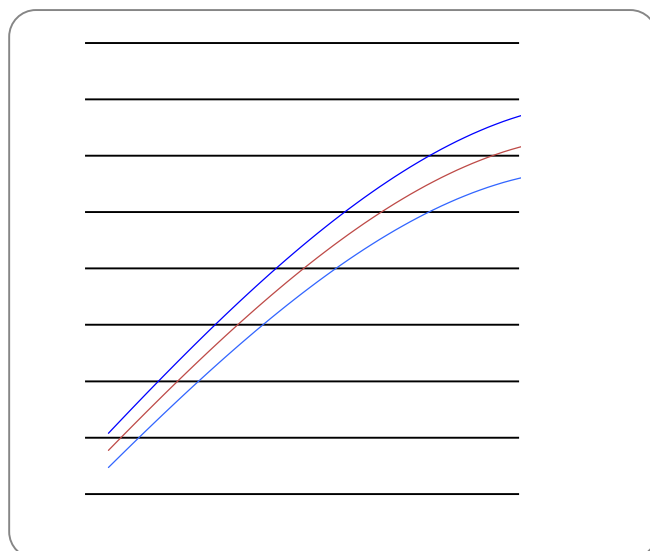
FL



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

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

$g = \text{day}$



致死性骨異形成症の iPS 細胞作成に関する研究

研究分担者 京都大学 iPS 細胞研究所 細胞誘導制御学分野 教授 妻木範行

研究要旨

多くの骨系統疾患では病態が不明で、治療薬は存在しない。その理由の一つは、骨系統疾患の病変部、すなわち骨、軟骨が入手困難で、これらを用いた研究が行えないことによる。そこで将来の病態解明と治療薬探索に資することを目標に、患者皮膚線維芽細胞から等を作製し軟骨細胞を培養にて誘導することを行った。

共同研究者

澤井英明（兵庫医科大学 産科婦人科学）

室月淳（東北大学 発達成育医学講座胎児医学分野）

池川志郎（理化学研究所 統合生命医科学研究センター 骨関節疾患研究チーム）

A. 研究目的

最近の研究により、いくつかの骨系統疾患については、原因遺伝子変異が明らかにされてきた。例えば、軟骨細胞外マトリックスである I I 型コラーゲンの遺伝子や、軟骨細胞分化にかかわる増殖因子のレセプターである線維芽細胞増殖因子（FGF）受容体の遺伝子の変異が見つかっている。しかし、原因遺伝子がわかったとしても、多くの骨系統疾患では病態が不明で、治療薬は存在しない。ヒトの疾患細胞の中でどのような機序が働くことによって、症状が現れているかは、殆どわかっていない。その理由の一つは、骨系統疾患の病変部、すなわち骨、軟骨が入手困難で、これらを用いた研究が行えないことによる。そこで、本研究ではこれらの疾患に対して、疾患 iPS 細胞を用いたアプローチを行う。即ち、骨系統疾患患者の皮膚細胞から iPS 細胞を作成し、iPS 細胞から軟骨細胞を分化誘導する。その細胞を用いて、病態の解析を試み、治療薬の探索に役立てることを目標に

研究を行う。

B. 研究方法

致死性骨異形成症および II 型コラーゲン病患者の皮膚を採取し、埼玉県立小児医療センターへ送付して線維芽細胞を樹立する。その線維芽細胞を京都大学 iPS 細胞研究所に導入し、iPS 細胞および軟骨細胞様細胞を直接誘導によって作製する。iPS 細胞は、エピソードベクターを用いて作成し、軟骨細胞様細胞への誘導はレトロウイルスを用いて行う。

（倫理面への配慮）

骨系統疾患患者から皮膚細胞を入手して iPS 細胞を作製、または軟骨細胞様細胞を直接誘導することについて、京都大学および埼玉県立小児医療センターの倫理委員会の審査を受け、承認を得た。

C. 研究結果

致死性骨異形成症 3 症例と II 型コラーゲン病 6 症例から線維芽細胞を入手した。うち、致死性骨異形成症 2 症例と II 型コラーゲン病 3 症例について、iPS 細胞を樹立し

ている。また、II型コラーゲン病2症例について、軟骨細胞様細胞を直接誘導している。

D. 考察

致死性骨異形成症およびII型コラーゲン病において、iPS細胞技術を用いて患者の線維芽細胞由来のiPS細胞及び軟骨細胞様細胞を培養にて誘導することが可能になった。このことは今後、病態の解析と治療薬の探索に貢献すると考える。

E. 結論

致死性骨異形成症およびII型コラーゲン病において、患者の線維芽細胞由来のiPS細胞及び軟骨細胞様細胞を培養にて誘導した。

F. 健康危険情報

無し

G. 研究発表

1. 論文発表

無し

2. 学会発表

1. 妻木範行、皮膚線維芽細胞から軟骨細胞様細胞へのダイレクト・リプログラミング、第33回日本炎症・再生医学会、博多、7/5-6
2. 妻木範行、カレントコンセプト：軟骨細胞リプログラミングによる関節軟骨疾患の治療戦略、第30回日本骨代謝学会、東京
3. 妻木範行、Meet the Expert: 軟骨マトリックス転写活性を指標にした、細胞リプログラミングによる軟骨細胞誘導、第30回日本骨代謝学会、東京、7/19-21
4. Tsumaki N, Regulation of differentiation and cell reprogramming of chondrocytes、Cold Spring Harbor Asia Conference, Bone and Cartilage、Suzhou Dushu, China、6/11-15
5. Tsumaki N, Generation of induced

chondrogenic cells directly from dermal fibroblast culture by defined factors、Internatinal Conference on Bone Morphogenetic Protein、Lake Tahoe, CA, USA、6/19-23

6. 妻木範行、再生医療の最前線－軟骨疾患をターゲットとして－、第46回日本小児内分泌学会学術集会、大阪、2012/9/27-29
7. 岡田稔、In vivo and In vitro Modeling of Type II Collagenopathy using Cell Reprogramming Technologies、第13回運動器科学研究会、京都市、2012/9/14-15
8. 妻木範行、細胞リプログラミング技術による軟骨疾患治療、日本整形外科学会 基礎学術集会 シンポジウム、名古屋市、2012/10/26-27
9. 岡田稔、妻木範行、細胞リプログラミング技術を用いたII型コラーゲン病疾患モデルの解析、第9回 Skeletal Research Meeting、京都市、2012/11/10
10. 妻木範行、細胞リプログラミング技術を用いた軟骨疾患モデリング、第5回胎児骨系統疾患フォーラム、仙台市、2012/12/2
11. Okada, M.; Tsumaki, N.; Chondrogenic differentiation of human induced pluripotent stem cells, International Society for Stem Cell Research 10th annual meeting, Yokohama, 6/13-16

H. 知的財産権の出願・登録状況

無し

3. 特許取得

無し

4. 実用新案登録

無し

3. その他

無し

致死性骨異形成症の診断と予後に関する研究

研究分担者 芳賀 信彦 東京大学リハビリテーション科教授

研究要旨

2010 年版骨系統疾患国際分類の和訳に関する検討経過を振り返った。関連 3 学会から構成される WG で検討した結果、「致死性骨異形成症」を「タナトフォリック骨異形成症」、「窒息性胸郭異形成症」を「呼吸不全性胸郭異形成症」に変更した。

研究分担者

鬼頭 浩史（名古屋大学医学系研究科整形外科）

室月 淳（宮城県立こども病院産科）

研究協力者

西村 玄（東京都立小児総合医療センター診療放射線科）

A. 研究目的

骨系統疾患には数多くの疾患が含まれ、その表現型、病態は多様である。これら多くの疾患を整理する目的で、1969 年に世界各国の専門家が集まり命名法、分類に関する話し合いが行われ、公表された。以後新しい疾患が加わり、また病態が解明されるに従い数回の改定を重ね、前回 2006 年の分類では疾患数は約 370 に上った。一方、日本整形外科学会の骨系統疾患委員会（2007 年より身障福祉・義肢装具等委員会と統合し小児整形外科委員会に改組）では 1983 年版の国際分類から和訳作業を続け、2006 年版の和訳は日整会誌、日本小児科学会雑誌に報告した。最新の 2010 年版国際分類は 2011 年に公表された。この間、産科医療の進歩により骨系統疾患の出生前診断が広く行われるようになってきた

こと、また小児医療の進歩により全身管理を含めた小児科医による骨系統疾患の診療の幅が広がってきたことから、今回は日本整形外科学会小児整形外科委員会のもとに骨系統疾患国際分類和訳作業ワーキンググループ（WG）を立ち上げ、日本産科婦人科学会、日本小児科学会からもメンバーを推薦していただき和訳作業を行った。本研究の目的は、その和訳作業の経過を報告し、特に従来致死性・重症とされていた疾患の和訳に関する検討経過を明らかにすることである。

B. 研究方法

平成 24 年 3 月 21 日に開催された第 1 回 WG 会合の議事録、ならびにその後のメール審議の経過を振り返った。

（倫理面への配慮）

本研究は患者の臨床情報を扱わない研究であり、倫理委員会への申請等は不要と考えた。

C. 研究結果

2010 年版国際分類には 40 グループ 456 疾患が収められており、2006 年版の 37 グループ 372 疾患から大きく増えているが、対象疾患の考え方は 2006 年版と同じであ

る。316 の疾患（全体の 69%）で 226 の遺伝子との関連が明らかになっている。

和訳作業を行うことに関しては、平成 23 年 11 月に来日していた Andrea Superti-Furga（2010 年版国際分類の last author）に和訳作業の意義に関して芳賀が説明し、口頭で承諾を得た。その後日本産科婦人科学会、日本小児科学会に協力を呼びかけて WG に参加する会員の推薦を受け、7 名から構成される WG を立ち上げた。

平成 24 年 3 月に第 1 回 WG 会合を行い、その後はメールを用いて作業を進めた。この中でまず、基本的に 2006 年版までの和訳作業の方針を踏襲することとした。これを箇条書きにすると以下ようになる。

- ① 直訳を心掛ける。
- ② 日整会用語集に従うが、小児科用語集（日本小児科学会）、日本医学会医学用語辞典（日本医学会）等も参考にする。
- ③ dysplasia の和訳については、Stickler 骨異形成症のように Stickler 異形成症とすると骨疾患であることが分からなくなる場合には「骨異形成症」とし、多発性骨端異形成症のように骨疾患であることが明らかな場合には「異形成症」とする。
- ④ malformation を「奇形」ではなく「形態異常」、anomaly を「奇形」ではなく「異常」と訳す。
- ⑤ polydactyly など手指と足趾を合わせて指す用語の場合、日整会用語集のように「多指（趾）症」とせず「多指症」と訳す。
- ⑥ 人名の表記は原文のままとする。

以上に加えて、従来致死性・重症とされていた疾患の和訳を検討した。これは本研究班から thanatophoric dysplasia のこれまでの和訳である「致死性骨異形成症」に

ついて、以下の理由から再検討して欲しいとの要望が寄せられたためである。

- ① 医学的には必ずしも致死性ではなく、疾患名が実情を反映していないこと。
- ② 妊娠中に胎児が「致死性骨異形成症」の診断または疑いとされた場合に、両親がまだ生まれていない我が子に対して妊娠中から否定的な印象を抱く懸念があること。
- ③ 長期生存児の家族にとって、日々接している我が子の病名が「致死性・・・」ではやりきれない思いを抱かせること。
- ④ thanatophoric は古代ギリシア語を語源とし英語の意味は death bearing や lethal とされているが、米国では疾患名はあくまで thanatophoric dysplasia であり、古代ギリシア語を英語に翻訳しているわけではない。日本のように「致死性」と自国語に翻訳すると、その意味が患者家族に外国語のままよりも直裁的で強く伝わること。

以上を慎重に検討した結果、thanatophoric dysplasia については「タナトフォリック骨異形成症」の和訳を当てはめることに決定した。一方で、低フォスファターゼ症や骨形成不全症の分類の中にある lethal については、純粋な英単語であるとの認識から「致死性」の訳語を残すことにした。また、2006 年版まで窒息性胸郭異形成症と訳していた asphyxiating thoracic dysplasia については、「窒息性」という言葉の持つイメージを考慮し、今回は「呼吸不全性胸郭異形成症」の訳語を当てはめることにした。なお、やはり古代ギリシア語を語源とする言葉が用いられている疾患、例えば diastrophic dysplasia（捻曲性骨異形成症）や metatropic dysplasia

（変容性骨異形成症）については、和文の疾患名になじみが深いことから今回は訳語を変更しないことにした。

以上の方針に従い最終決定した和訳を別表に示す。（巻末に添付）

D. 考察

今回の和訳作業は、初めて日本整形外科学会、日本産科婦人科学会、日本小児科学会のメンバーから構成されるWGで行った。これにより、疾患数が前回の国際分類より大きく増えたものの、順調に作業を行うことができた。

中でも、従来致死性・重症とされていた疾患の和訳に関して十分な検討を行い、その結果、「致死性骨異形成症」を「タナトフォリック骨異形成症」、「窒息性胸郭異形成症」を「呼吸不全性胸郭異形成症」に変更した。これはこれまでに行われてきた国際分類の和訳作業の中ではきわめてまれな対応であり、学術的な意義のみならず、社会的なインパクトも大きいものと考ええる。

E. 結論

2010年版骨系統疾患国際分類の和訳に関する検討経過を報告した。この中で、従来致死性・重症とされていた疾患の和訳を検討した。その結果、「致死性骨異形成症」を「タナトフォリック骨異形成症」、「窒息性胸郭異形成症」を「呼吸不全性胸郭異形成症」に変更した。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Taketomi S, Hiraoka H, Nakagawa T, Miyamoto Y, Kuribayashi S, Fukuda A,

Takeda H, Fukai A, Hirota J, Nakajima K, Haga N, Nakamura K: Osteochondral autograft for medial femoral condyle chondral lesions in a patient with multiple epiphyseal dysplasia: long-term result. J Orthop Sci 17: 507-511, 2012

2) Susami T, Mori Y, Tamura K, Ohkubo K, Nagahara K, Takahashi N, Uchino N, Uwatoko K, Haga N, Takato T: Facial morphology and occlusion of a patient with fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP): Follow-up from 8 to 21 years of age. Spec Care Dentist 32: 165-170, 2012

3) Jiao S, Zhang Y, Ma W, Haga N: FOP in China and Japan: an overview from domestic literatures. Am J Med Genet Part A 161A: 892-893, 2013

2. 学会発表

1) 山川陽子、鈴木竜洋、工藤孝弘、染谷朋之介、春名英典、鈴木光幸、青柳陽、清水俊明、片桐岳信、芳賀信彦：本邦初の遺伝子異常を認めた進行性骨化性線維異形成症（FOP）の一女兒例．第115回日本小児科学会学術集会，2012.4.20-22，福岡

2) 滝川一晴、矢吹さゆみ、松岡夏子、芳賀信彦：多発性軟骨性外骨腫症の足関節外反に対するスクリーを用いた脛骨遠位内側部分骨端線閉鎖術の治療成績．第85回日本整形外科学会，2012.5.17-20，京都

3) 芳賀信彦：2010国際分類和訳作業を通して（講演）．第24回日本整形外科学会骨系統疾患研究会，2012.12.1，福岡

4) Haga N, Nakahara Y, Ogata N: Ambulation and its Support in Patients with Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. The 14th Congress of the

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総合研究報告書

International Society for Prosthetics
and Orthotics, 2013.2.4-7, Hyderabad
(India)

H. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし

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	芳賀信彦	東京大学 教授
	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) 平成 23 年 11 月 13 日（日）と平成 24 年 12 月 2 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る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

なし

胎児骨系統疾患の出生前診断と周産期ケアのガイドライン 作成に関する小委員会 活動報告

研究分担者 室月 淳、篠塚憲男、佐世正勝、林聡、山田崇弘
研究代表者 澤井英明、

日本産科婦人科学会周産期委員会（平成 25 年 2 月 1 日，砂防会館）

1. メンバー

室月淳（小委員長），澤井英明，篠塚憲男，佐世正勝，林聡，山田崇弘，望月純子

2. 1 年間の活動

3 月 21 日（水） 骨系統疾患国際分類和訳作業ワーキンググループ会議（日整会事務局，東京）

5 月 25 日（金） 第 1 回小委員会（日産婦周産期委員会，東京ステーションコンファランス）

12 月 1 日（日） 第 2 回小委員会（第 5 回胎児骨系統疾患フォーラム，仙台市情報産業プラザ）

厚生労働科学研究費補助金（澤井班）班会議

2 月 2 日（金） 第 3 回小委員会（日産婦周産期委員会，砂防会館）

3. 報告・承認事項

(1) 「産科婦人科用語集・用語解説集」における骨系統疾患関連の改訂（資料 1）→【終了】

(2) 骨系統疾患国際分類（2010 年版）の和訳作業 →【ほぼ終了】

・3 月 21 日和訳作業ワーキンググルー

プ打ち合わせ会（日本整形外科学会事務局），以後，メールでの検討作業

・thanatophoric dysplasia → タナトフォリック骨異形成症

・hypophosphatasia perinatal lethal type → 低フォスファターゼ症周産期型→従来のとおり

・asphyxiating thoracic dysplasia → ①呼吸不全性胸郭異形成症

・「2010 年版骨系統疾患国際分類の和訳」ができあがったら論文として日本整形外科学会誌に発表（資料 2），日産婦理事会の承認の上で日産婦誌でも公表をめざす

・「産科婦人科用語集・用語解説集」を初め，「日本医学会医学用語辞典」（日本医学会），「先天異常用語集」（日本先天異常学会）などにも用語統一の働きかけを行う

(3) 長管骨基準値作成 →【ほぼ終了】

・Dr 篠塚の解析報告（資料 3）

・日本人の超音波基本計測値の基準化において報告された方法を用い，胎児長長幹骨の基準値を作成した．具体的には正期産・正常体重出生児（AFD）のデータを用い，理想的な子宮内環境において発育は正規分布するという仮定に基づき，基準値を平均 $f(x)$ ± 標準偏差 $g(x)$ で数値化した．平均値の回帰式は妊娠日数 g を変数とし、

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総合研究報告書

stepwise を用い 3 次までの変数に対して、Mallows の CP index および AIC を変数選択の基準とし、回帰式を作成、基準値を設定した

- ・研究データ協力施設(宮城県立こども病院, 北海道大学, 順天堂大学浦安病院, 長良医療センター, 山口県立総合医療センター, 愛媛県立病院, 春日井市民病院, 久留米大学, 兵庫医科大学)
- ・作成終了し公表, 論文化, 超音波機器へのプログラム搭載をめざす

(4) 骨系統疾患の疾患遺伝子および解説可能施設の情報収集 → 【継続】

- ・データベースの作成およびコンサルテーションシステムの確立
- ・胎児骨系統疾患フォーラムが受け皿？

(5) 骨系統疾患症例登録システム → 【ほぼ手つかず】

- ・厚労科研澤井班の症例登録システムの導入

(6) 胎児 CT の適応ガイドライン作成 → 【継続】

- ・日本産科婦人科学会と日本医学放射線学会によるワーキンググループ
→ 理事会承認
- ・胎児 CT の適応の検討, 推奨プロトコルの作成などを検討する

【資料 2】論文の表紙

表題) 2010 年版骨系統疾患国際分類の和訳

The Japanese Translation of
“Nosology and Classification of
Genetic Skeletal Disorders: 2010
Revision”

著者所属)

1) 日本整形外科学会 小児整形外科委員会, 2) 東京大学大学院医学系研究科リハビリテーション医学分野, 3) 札幌医科大学医学部整形外科, 4) 名古屋大学大学院医学系研究科整形外科学教室, 5) 静岡県立こども病院整形外科, 6) 日本小児科学会, 7) 岡山済生会総合病院小児科, 8) 東京都立小児総合医療センター診療放射線科, 9) 日本産科婦人科学会, 10) 宮城県立こども病院産科, 11) 東北大学大学院医学系研究科胎児医学分野

著者氏名)

日本整形外科学会 小児整形外科委員会
骨系統疾患和訳作業ワーキンググループ

芳賀信彦 1, 2、射場浩介 1, 3、鬼頭浩史 1, 4、滝川一晴 1, 5、田中弘之 6, 7、西村玄 1, 8、室月淳 9, 10, 11、

キーワード) 和訳、遺伝性骨疾患、骨系統疾患、国際分類

Japanese Translation, Genetic
skeletal disorders, Skeletal
dysplasia, Nosology and
classification

（資料 1）「産科婦人科用語集・用語解説集」における骨系統疾患関連の改訂

1. 不適切な用語の削除

- ・「小人症」，「侏儒」を削除（差別的なニュアンスがあるため現在では使用されない）
- ・「胎児軟骨発育不全[症]」，「軟骨異栄養症」，「軟骨発育不全[症]」を削除（chondrodystrophy という語が現在では使用されないため）
- ・p236「胎児軟骨発育不全[症]」とその解説を削除する（chondrodystrophy という概念がすでにないこと，achondroplasia との混同が認められること）

2. 用語の一部修正

- ・「骨形成不全[症] (E)osteogenesis imperfecta, dysosteogenesis, dystosis (D)Osteopsathyrose, Osteogenesis imperfecta」→「骨形成不全症 (E)osteogenesis imperfecta」
- ・「骨軟骨異形成 (E)osteochondrodysplasia」→「骨軟骨異形成症 (E)osteochondrodysplasia」
- ・「achondroplasia 軟骨発育不全[症]」→「achondroplasia 軟骨無形成症」
- ・「osteochondrodysplasia 骨軟骨異形成」→「osteochondrodysplasia 骨軟骨異形成症」
- ・「osteogenesis imperfecta 骨形成不全[症]」→「osteogenesis imperfecta 骨形成不全症」

3. 新たな用語の追加

- ・「用語解説」に追加する用語とその解説

骨形成不全症 osteogenesis imperfecta

易骨折性，青色強膜，歯牙形成不全症，難聴，関節弛緩などを示す一群の骨系統疾患である。骨系統疾患の中では最も頻度の高いものの一つである。骨折はしばしば胎児期から発症する。成人期

以降に X 線検査等で偶然発見されるような軽症型から，周産期に死亡する重症型までさまざまな予後を示す。多くは I 型コラーゲン遺伝子 (COL1A1, COL1A2 の 2 つが存在する) の優性変異によって発症する。別の原因遺伝子による常染色体劣性遺伝も存在する。非罹患両親からの同胞再発例がしばしば認められたため遺伝カウンセリング上の問題となるが，両親が上記の常染色体劣性の遺伝子異常の保因者の場合や，両親のどちらかが I 型コラーゲン遺伝子変異の性腺モザイクの場合などが知られている。画像診断上の特徴としては，長管骨の骨折や彎曲像，肋骨の数珠様変形，頭蓋骨の膜性骨化不全などが重要である。

骨系統疾患 skeletal dysplasia, bone dysplasia

骨系統疾患は骨格の成長・発達・分化の異常をきたす疾患の総称である。主病変は骨や軟骨にあり、X線上の形態変化を伴う。全身性の異常で、発達とともに病変の進行が認められる骨軟骨異形成症 osteochondrodysplasia と、頭蓋、四肢、脊椎など骨格の特定の部位に形態異常が限局する異骨症 dysostosis のふたつに大別される。最新の骨系統疾患国際分類（2010年）では、40グループ456疾患名が挙げられている。骨系統疾患はひとつひとつはきわめてまれであるが、全体としては千人にひとりの発生率で頻度は高い。胎児骨系統疾患 fetal skeletal dysplasia は、出生時にすでに症状が出現している骨系統疾患である。骨系統疾患の全体の半数以上を占めると推定され、出生前診断や周産期管理の対象となっている。なお過去には dwarfism の訳として小人症、侏儒ということばが臨床で使われてきたが、差別的な印象を与えるので現在は使用されない。

致死性骨異形成症 thanatophoric dysplasia

胎児期から発症する重症型の骨系統疾患である。4番染色体短腕上にある線維芽細胞増殖因子受容体3 (FGFR3) 遺伝子の変異が原因である。変異は優性で、FGFR3の機能が過剰に亢進し、成長軟骨の形成が阻害される。出生児（死産を含む）の1/20,000～1/50,000程度で認められる。主な特徴は長管骨（特に上腕骨と大腿骨）の著明な短縮で、肋骨の短縮による胸郭低形成により出生前は羊水過多、出生後は重度の呼吸障害を来す。巨大頭蓋と前頭部突出を示し、顔面は比較的低形成である。出生後のX線所見から、大腿骨が彎曲（受話器様変形）し頭蓋骨の変形のない1型と、大腿骨の彎曲は少なく頭蓋骨がクローバー葉様に変形した2型に分類される。従来は周産期致死性とされてきたが、近年の呼吸管理の進歩により数多くの長期生存例が報告されており、もはや致死性ということばはそぐわなくなっている。

軟骨無形成症 achondroplasia

四肢短縮型の骨系統疾患で、頻度は約1～2万出生に1人程度とされる。知的障害はなく生命予後も良好である。低身長や、前額部の突出、鼻根部の陥凹、顔面正中部の低形成などによる特徴的な顔貌といった臨床像を呈する。出生時の低身長は目立たないこともあり出生前後にはしばしば見逃されるが、生後1年以内に低身長を初めとした特徴的所見が明らかになる。超音波検査による非特異的な所見として妊娠22週以降の長幹骨短縮、大きめな児頭大横径 (BPD)、三尖手(trident hand)がある。胎児CTを併用することにより診断的所見である大腿骨近位部の帯状透亮像が確認できる。原因は4番染色体短腕上にある線維芽細胞増殖因子受容体3 (FGFR3) 遺伝子の変異である。常染色体優性の遺伝形式をとるが、約80%は散発性で、父親側の精子の突然変異がほとんどである。軟骨無形成症の患者同士の子ども25%に生じるホモ接合体は重症型で出生後早期に死亡することが多い。

低フォスファターゼ症 hypophosphatasia

組織非特異的（骨，肝臓，腎臓由来）アルカリフォスファターゼ tissue nonspecific alkaline phosphatase (TNSALP) の機能低下により骨化不全や歯のミネラル化異常を来す疾患である．1 番染色体短腕上にある TNSALP 遺伝子変異が原因である．遺伝形式の多くは常染色体劣性，一部は常染色体優性を示す．症状の程度はさまざまで，重症度により周産期型，乳児型，小児型，成人型，歯限局型に区別される．最重症型の周産期型では骨化がほとんど認められず，四肢短縮と柔らかく容易に変形する比較的大きな頭蓋，胸郭低形成が特徴であり，出生直後より呼吸不全をきたし早期に死亡することも多い．臍帯血や末梢血の血清 ALP 値は極めて低い．周産期型は欧米に比べ日本人の発症頻度は高く，日本人にのみ報告されている特異的な遺伝子変異（1559delT）によるものであり，両親が近親婚でなくてもホモ接合体の罹患者もまれではない．

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総合研究報告書

GW	HL	HL-SD	UL	UL-SD	RL	RL-SD	TIB	TIB-SD	FIB	FIB-SD
16-0	18.5	1.8	16.3	1.8	14.3	1.5	15.6	1.6	13.9	1.6
17-0	21.3	1.9	19.3	1.9	17.2	1.6	18.6	1.7	17.0	1.7
18-0	23.9	1.9	22.1	1.9	19.9	1.7	21.5	1.7	20.0	1.7
19-0	26.5	2.0	24.7	2.0	22.4	1.7	24.3	1.8	22.9	1.8
20-0	29.0	2.0	27.2	2.0	24.7	1.8	27.0	1.9	25.6	1.9
21-0	31.3	2.1	29.6	2.1	26.9	1.9	29.6	1.9	28.1	1.9
22-0	33.6	2.1	31.8	2.1	29.0	2.0	32.0	2.0	30.6	2.0
23-0	35.8	2.1	34.0	2.2	30.9	2.1	34.4	2.0	32.9	2.0
24-0	37.9	2.2	36.0	2.3	32.7	2.1	36.7	2.1	35.1	2.1
25-0	39.9	2.2	37.9	2.3	34.4	2.2	38.9	2.2	37.3	2.2
26-0	41.8	2.3	39.7	2.4	35.9	2.3	40.9	2.2	39.3	2.2
27-0	43.6	2.3	41.4	2.4	37.4	2.4	42.9	2.3	41.2	2.3
28-0	45.3	2.4	43.1	2.5	38.8	2.5	44.8	2.4	43.0	2.4
29-0	47.0	2.4	44.6	2.5	40.1	2.5	46.7	2.4	44.8	2.4
30-0	48.6	2.5	46.1	2.6	41.4	2.6	48.4	2.5	46.5	2.5
31-0	50.1	2.5	47.5	2.7	42.6	2.7	50.1	2.5	48.1	2.5
32-0	51.5	2.6	48.9	2.7	43.8	2.8	51.7	2.6	49.6	2.6
33-0	52.9	2.6	50.3	2.8	44.9	2.8	53.2	2.7	51.1	2.7
34-0	54.2	2.6	51.5	2.8	46.0	2.9	54.7	2.7	52.5	2.7
35-0	55.4	2.7	52.8	2.9	47.1	3.0	56.0	2.8	53.9	2.8
36-0	56.6	2.7	54.1	2.9	48.2	3.1	57.4	2.8	55.2	2.8
37-0	57.7	2.8	55.3	3.0	49.3	3.2	58.6	2.9	56.5	2.9
38-0	58.8	2.8	56.5	3.0	50.5	3.2	59.8	3.0	57.7	3.0
39-0	59.8	2.9	57.7	3.1	51.6	3.3	61.0	3.0	59.0	3.0
40-0	60.7	2.9	58.9	3.2	52.8	3.4	62.1	3.1	60.2	3.1
41-0	61.6	3.0	60.2	3.2	54.1	3.5	63.2	3.2	61.3	3.2

致死性骨異形成症の発達調査

研究代表者 兵庫医科大学 准教授 澤井英明
研究協力者 兵庫医科大学 大学院生 潮田まり子
兵庫医科大学 認定遺伝カウンセラー 守井見奈

研究要旨 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
平成 24 年度にデータ収集を終了した。この結果によると致死性骨異形成
症はその名称とは異なり、周産期致死性とは必ずしも言えず、またこの疾
患名が患児を育てている家族にとって違和感のある名称であることが明
らかとなった。

症例 1 TD I

調査協力者 担当医師・母親

遺伝子変異 742C>T

生年月日 H2.5.28

調査時年齢 22 歳 4 か月

性別 男

出生時父親年齢 31 歳/母親年齢 29 歳

出生時週数 36 週 5 日

出生前診断 超音波のみ

四肢短縮・胸郭低形成・羊水過

多

分娩方法 帝王切開

アプガースコア 4 点/1 分、6 点/5 分

体重 2798g

身長・頭周囲長 不明

レントゲン所見 TD 所見

蘇生処置 有（詳細不明）

合併奇形 裂手

<呼吸管理法>

出生直後は不明

出生後 2 時間より人工換気（SIMV）

生後 6 か月までは啼泣の度にチアノーゼあ
り bagging が頻回に必要

月齢 8 に気管切開施行

1 歳 1 か月 長時間の自己抜管にて心停止
および低酸素状態

現在もレスピレーターに依存し、自発呼吸
は認めず

<栄養方法>

完全経管栄養管理（経鼻胃チューブ）

月齢 8 の時に離乳食を始めたが、咀嚼・嚥
下ともにうまくいかず。

卵アレルギーあり

最終的に離乳食はうまくいかず、中止とな
る。

<合併症>

無酸素脳症（自己抜管による）

四肢麻痺（低酸素脳症に起因するものと考えられる）

痙攣（足クローヌス、目の上転、舌をだす）

てんかん（脳波異常あり）

呼吸器感染症

気管部肉芽形成（カニューラのサイズアップにより対応）

便秘

黒色表皮腫（全身）1歳ころより認めていた褥瘡

胃潰瘍（NICU 在室時のみ）

浮腫（1歳時）原因不明。水分制限およびラシックスにて改善

ITP（7歳児）プレドニン著効し1か月で治癒

<精神・運動発達>

発達遅延あり

四肢麻痺あり寝たきり

人に向かってにこにこ笑いかける

人を求めて泣く

嫌な時は表情が変化しているようにも感じ取れる

有意語ではないあーあーという発語のみ（11歳時に声変わりあり）

<歯牙>

正常な発達

永久歯あり

<身体発達>

<両親の心情>

>出生前

出生前より異常を指摘され、非常に動揺し

た。

生存の可能性は低いといわれ、人工呼吸器の使用をするかを聞かれた。

しかし、二人の間に生まれてくる子供であり、出生前に出生後の方針を決める事はできなかった。出生後に何もしないのは見殺しにするような気持ちになると思った。

最終的には死ぬために生まれてきたわけではないから、挿管を希望した。

蘇生を希望した事が正しい選択であったかはわからないが、ほっとした。

>出生後

病名を聞いたときは致死性に加えて、手足も短いということでショックであった。

致死性という名前から、常にタイムリミットを感じながら過ごしている。

しかし22年が経過し、病名に違和感を感じている。

>その他

入院中に院内学級に参加して、卒業までできた。

学校に行くときは表情が変化していき、楽しい時間もある。

致死性という名前は生きている事自体が悪いといわれているみたいであり、チャンスがないような感じがする。

病気だからあきらめるわけではなく、チャンスも与えてほしい。

生きていく中で、この子も成長しているのです。

>遺伝子検査を受けるにあたって

自分がうつしてしまった病気ではないかと心配であった。

遺伝子検査をしてはっきりとした病名を知ることができ、逆に安心した。

何か解決するわけではなかったが、心が楽

になった。

自分の子供だけが特殊な病気になったのではなく、他にも同じ病気の人がいるんだと
知ることができてよかった。

症例 2 TD I

調査協力者 担当医師

遺伝子変異 検査未

生年月日 H17.3.30

調査時年齢 7 歳 7 か月

性別 女

出生時父親年齢 35 歳/母親年齢 34 歳

出生時週数 40 週 3 日

出生前診断 有

分娩方法 経膈分娩（吸引分娩）

アプガースコア 8 点/1 分、4 点/5 分 啼
泣あり

体重 2978g

身長 38 cm

頭周囲長 38 cm

身長・頭周囲長 不明

レントゲン所見 TD 所見

蘇生処置 有（出生直後から吸引→マスク
換気→挿管）

合併奇形 無

＜呼吸管理＞

出生時 HFO

生後 12 日 IMV

生後 2.5 か月 SIMV(LTV)

日齢 51 気管切開（肺低形成で抜管困難で
あるため）

3.5 歳より在宅に向けて準備

2011.3 月に退院

自己抜管なし

＜栄養方法＞

普通食摂取

食欲もあり、咀嚼も問題なし

食べ物の好き嫌いあり

誤嚥のエピソードもなし

＜合併症＞

痙攣（年 1 回程度の短時間の強直性痙攣、
治療は行っていない）

脳波異常なし

急性呼吸窮迫症候群

便秘

黒色表皮腫 年月とともに増加

全体的に浅黒いが、関節部が

目立つ

大後頭孔狭窄（1 歳児に解除術施行）

水頭症（脳実質委縮、脳室拡大）

＜精神・運動発達＞

車いす（補助具あり）使用にて移動可

運動面 3 歳頃から動きが活発になってき
た

手足をよく動かす

背中ですりばいで移動（体が回転
する）

精神面 笑う

簡単な指示がわかる

簡単なルールがわかる（我慢をし
ている様子がある）

音楽に合わせてタンバリンを鳴ら
す

人の区別をしている（お気に入り
の看護師さんだと表情が違う）

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総合研究報告書

欲求（空腹時）をあーあーという言葉
で表現する

食事が楽しみである

<歯芽>

正常発育

乳歯および永久歯あり

<リハビリテーション>

月2回

症例3

調査協力者 母親

遺伝子検査 未

生年月日 H16.5.8

調査時年齢 8歳7か月

性別 男

出生時父親年齢 34歳/母親年齢 31歳

出生時週数 35週2日

出生前診断 超音波のみ（27週時）

四肢短縮・胸郭低形成・羊水過多

多

分娩方法 帝王切開（胎児適応）

アプガースコア 1点/1分、2点/5分

体重 2783g

身長 35 cm

頭周囲長 32.3 cm

胸囲 27.9 cm

レントゲン所見 情報なし

蘇生処置 有（出生直後より気管内挿管）

合併奇形 無

<呼吸管理>

出生直後より著しい呼吸障害の為、気管内

挿管の上人工換気開始。肺低形成、遷延性肺
高血圧のため HFO 管理開始。酸素化が悪
いため NO 吸入療法開始（3日間）。

生後一か月で自発呼吸は安定するも、呼気
陽圧が必要であり、終末呼気陽圧人工換気
を使用。

日齢 131 気管切開

現在在宅にてレジェンドエア使用中

<栄養管理>

日齢 144 経口哺乳開始

2歳時に喘息症状出現し、その後哺乳意欲
消失となり経口哺乳は中止となる。

経鼻胃チューブでの経管栄養を行っていた
が、誤嚥性肺炎を認めたため、胃瘻造設。

<合併症>

痙攣（熱上昇があるとおこりやすい、強直性
痙攣）

脳波異常なし

呼吸器感染症

便秘

黒色表皮腫（全体的に浅黒いが、額および足
が特に著明）

大後頭孔狭窄（手術は脳外科に不可能と言
われている）

<その他>

猿線あり

<リハビリテーション>

現在は施行せず

入院中は関節リハを行っていた。

リハビリで手足の動きはしました

<精神・運動発達>

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総合研究報告書

手足の動きあり
あやすと笑う
顔をしかめる
人の区別はできている印象（家族）

<歯芽>
乳歯と永久歯あり

<在宅療法>
訪問看護 5 回/週
往診 1 回/週

症例 4

調査協力者 担当医師・両親

遺伝子変異 Arg248Cys
生年月日 H22.11. 2
調査時年齢 2 歳
性別 男
出生時父親年齢 37 歳/母親年齢 37 歳
出生時週数 37 週 5 日
出生前診断 有（CT）
分娩方法 帝王切開（胎児適応）
アプガースコア 6 点/1 分、8 点/5 分
体重 2800g
身長 39 cm
頭周囲長 37.5 cm
レントゲン所見 TD 所見
蘇生処置 有（出生直後から）
合併奇形 無

<呼吸管理>
HFO および SIMV を交互に
日齢 97 気管切開
日齢 131 在宅用呼吸器（トリロジー）

無気肺のエピソードあり
日齢 479 院内用呼吸器
自発呼吸と人工呼吸器の換気が合いにくい
ため、現在はトリロジー X にて管理中

<栄養方法>
離乳食摂取
呼吸機能の事を考慮して、水分制限を行っている

<リハビリテーション>
生後 1 か月より呼吸リハ開始
7 か月～1 歳 6 か月 ミルク経口量アップ
と離乳食の導入目的で ST 開始

ST→言語聴覚りは、

嚥下状態の把握
現在作業療法開始
<合併症>
痙攣（4 か月より顔面半側痙攣）
脳波異常
てんかん
呼吸器感染症
洞性除脈
便秘
黒色表皮腫
甲状腺機能低下（治療はなし）
無気肺（H24,2 月）
大後頭孔狭窄
水頭症経度

<精神・運動発達>
介助をしないとぼーろを手でつかみ、口元にもっていく
対立動作は不可
手足の動きあり
笑う

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総合研究報告書

簡単な指示はわかる
自分の気持ちをジェスチャーで伝える（いやいや、ちょうだい）
人見知りあり（人の区別ありそう）

<歯芽>

乳歯あり

<その他>

移動時ようなバギーあり（補助具装着）

症例 5

調査協力者 担当医師

遺伝子検査 Arg248Cys

生年月日 H23.8.9

調査時年齢 1歳5か月

性別 男

出生時父親年齢 歳/母親年齢歳

出生時週数 38週2日

出生前診断 無

分娩方法 経膈分娩

アプガースコア 2点/1分、6点/5分

体重 2528g

身長 37 cm

頭周囲長 37 cm

レントゲン所見 TD様所見

蘇生処置 有（出生直後から酸素投与）

合併奇形 無

<呼吸管理>

HFO

生後 38 日 気管切開

生後 107 日 在宅呼吸器導入

生後 178 日 在宅へ

汎用人工呼吸器レジェンドエアー（エアロックス社）

努力呼吸があるのに1回換気量が増えるエピソードがあるのでPIP設定が難しい
本人の呼吸 flow を器械が感知しにくい

<栄養管理>

経鼻栄養から開始

現在経鼻（ミルク、白湯）+離乳食（1～2回/日）+経口（ミルク、イオン飲料、果汁）

<リハビリテーション>

呼吸リハ 1回/週

保育士訪問 1～2回/月

歯科衛生士訪

<合併症>

痙攣（間代性、眼球変位）

脳波異常なし

呼吸器感染症

便秘

黒色表皮腫（全体的に浅黒いが、足が特に著明）

褥瘡

遷延性肺高血圧（出生後7日間NO使用）

気管支内肉芽

右鼠径ヘルニア

<精神・運動発達>

追視

音のする方を見る

なん語

笑う

泣く

顔をしかめる

人見知りあり

人に来てもらいたいときは鈴を鳴らす

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総合研究報告書

手ではらいのける

＜その他＞

猿線あり

＜リハビリテーション＞

現在は施行せず

入院中は関節リハを行っていた。

リハビリで手足の動きはました

＜精神・運動発達＞

手足の動きあり

あやすと笑う

顔をしかめる

人の区別はできている印象（家族）

＜歯芽＞

乳歯と永久歯あり

＜在宅療法＞

訪問看護 5 回/週

往診 1 回/週

症例 6

調査協力者 担当医師・母親

遺伝子検査 未

生年月日 H21. 10.30

調査時年齢 3 歳 2 ヶ月

性別 男

出生時父親年齢 昭和 54 年生/母親年齢

昭和 55 年生

出生時週数 38 週 0 日

出生前診断 超音波および CT

四肢短縮・胸郭低形成・羊水過

多

分娩方法 経膈分娩（C/S のリスクよりも
母体の安全性のため）

アプガースコア 8 点/1 分、9 点/5 分

体重 2362g

身長 40 cm

頭周囲長 36 cm

胸囲 26 cm

レントゲン所見 情報なし

蘇生処置 有（酸素投与）

合併奇形 無

＜呼吸管理＞

看取り予定であり、最初は酸素投与のみであつたが 24 時間経過後も自発呼吸および酸素投与にて生存していたため、積極的な医療介入となる。

nasalCPAP および酸素投与を行っていたが、急変時の気道維持が困難である事から気管切開を日齢 187 で施行（在宅療法に向けての意味合いもある）

生後 320 日に呼吸不全をおこしたため、呼吸器導入（フィリップス LTV1200）

現在在宅でクリーンエア VEILA 使用

＜栄養管理＞

VG チューブにて経管栄養

シリンジ・カップフィーディングでミルクや水分摂取は可能

経口での離乳食摂取も可能だが、本人が離乳食を嫌がる。

赤ちゃんせんべいは自分でつかんで摂取可能

＜リハビリテーション＞

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総合研究報告書

H25. 5.16 か訪問リハビリテーション開始

あやすと笑う

顔をしかめる

＜合併症＞

人の区別はできている印象（家族）

難聴（補聴器装着）

自分の意思を伝える（母に来てほしいときの合図）

脳波異常

眠たくなると自分でガーゼを顔の上にのせる

てんかん（痙攣は不明）

浮腫（時々認める）

呼吸器感染症

わざとチューブを抜く

便秘

お姉ちゃんが踊っていると、体全体を動かして真似をしている

水頭症

大後頭孔狭窄（手術は脳外科に不可能と言われている）

足を上げてしばらくの間拳上したままにできる

鼠径ヘルニア（手術施行）

＜歯芽＞

＜精神・運動発達＞

乳歯あり

手足の動きあり

寝返りあり

発達状況のまとめ

歯牙	体幹運動	四肢	言語	有意語	笑う	嫌がる	指示理解	気持ちを伝える	ベビーサイン	人見知り	人の区別
永久歯	なし	なし	あ～	なし	あり		なし	なし	なし		
乳歯+永久歯	背尻ばい	あり	あ～	なし	あり	あり	土				あり
5番2本	尻もぞもぞ	あり	あ～	なし	あり	あり	土	あり	あり	あり	土
乳歯+永久歯(1本)	なし	あり(軽度)		なし	あり	あり	なし				
乳歯	寝返り	あり		なし	あり	あり	なし	あり	あり	あり	あり

出生児の状況

調査時年齢	性別	分娩様式	適応	出生時体重	身長	頭囲	胸囲	出生週数	出生前診断	診断方法	確定診断	AS	蘇生処置	蘇生時期
22歳5か月	男	帝王切開	CPD	279g				36週5日	あり	エコー	なし	4点6点	あり	出生直後(挿管)
17歳7か月	女	経陰分娩		297g	38	38		40週3日	あり			8・4	あり	出生直後(挿管)
2歳0ヶ月	男	帝王切開	胎児適応	2783g	35	32.3	27.9	37週5日	あり	CT	なし	6/8挿管あり	あり	出生直後(挿管)
18歳7か月	男	帝王切開	胎児適応	2362g	40	36		35週2日	あり	US	なし	1点2点	あり	出生直後(挿管)
13歳2か月	男	経陰分娩		2362g	40	36		38週0日	あり	US,CT	なし	8点9点	なし(酸素のみ)	出生直後(酸素のみ)
11歳5か月	男	経陰分娩		2528g	37	37		38週2日	なし	なし	なし	2点6点	あり	出生直後(酸素)

合併症

膀胱機能異常	肝機能異常	消化管機能異常	便秘	イレウス	糖尿病	褥瘡	骨折	甲状腺機能低下	無気肺	大孔頭狭窄	水頭症	四肢麻痺	奇形	鼠径ヘルニア	浮腫
なし	なし	なし	あり	なし	なし	あり	なし	なし		あり	軽度	あり	裂手	なし	
なし	なし	なし	あり	なし	なし	なし	なし	なし		あり(OPE)	軽度	なし	なし	なし	
なし	なし	なし	あり	なし	なし	なし	なし	あり		あり	軽度	なし	なし	なし	
なし	なし	なし	あり	なし	なし	なし	なし	なし	なし	あり	軽度	なし	なし	なし	
なし	なし	なし	あり	なし	なし	なし	なし	なし	なし	あり	軽度	なし	なし	あり	時々あり
なし	なし	なし	あり	なし	なし	あり	なし	なし	なし			なし	なし	あり	

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総合研究報告書

家族状況

父年齢(出生時年齢)	母年齢	兄弟	家族歴	出生前対応	社会福祉サービス	愛情形成
31	29	姉・妹	なし	医療者サイド	あり	あり
35	34	姉	なし	医療者再度		あり
S48 (37)	S48 (38)	なし	なし	医療者サイド	あり	あり
34	31	妹	なし	最善	あり	あり
s54	S55 (29)	姉	なし	看取り	あり	あり
			なし	出生前診断なし		あり

栄養状況

経鼻	直母	離乳食	普通食	アレルギー	おやつ	食欲求
あり		なし	なし	あり(小麦・卵・米)	なし	なし
			あり	なし		あり
あり	あり	あり(つぶし食)	未	なし	ぼーろ	
あり	なし	なし	なし	なし		なし
あり	なし	なし	なし	なし	せんべい	あり
あり		あり(つぶし食)	なし	なし	果汁、イオン飲料	

遺伝子検査

検査	検査の時期	変異	その他
あり	出生後	Arg248Cys	
なし	なし	なし	
あり	出生後	Arg248Cys	
なし			
なし			検査予定あり
あり		Arg248Cys	

リハビリテーション

リハビリテーション	内容
あり(現在はなし)	理学療法(関節)、呼吸リハ、現在は施行なし
あり	2回/回
あり	理学療法(関節・呼吸)、作業療法、嚥下リハ
なし	
あり	理学療法
あり	呼吸リハ、保育士訪問

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総合研究報告書

計測値

生後日数	0	30	90	180	485	720	720										
体重 (g)	2362	2452	2816	3050	3594	4515	4515										
頭囲 (cm)	36	36.5	36.4	39.3	44	45.5	45.5										
身長 (cm)	40	40	43.5	45.7	45.8	51	51										
胸囲 (cm)	26	27.7	28.6	28.9	30.5	34.2	34.2										
生後日数	0	30	57	90	120	150	240	510									
体重 (g)	2528	2515	2776	3250	3481	3950	4510	4856									
右上肢								12.5									
右下肢								10									
左上肢								11.5									
左下肢								12									
頭位周囲	37	38		40.5	41.4	42.8	42	48.6									
身長	37	40															
胸囲	26	27						34.6									
生後月数	0	6	12	24	36	48	72	96									
体重	2783	3765	3755	4715	5120	4870	5280										
身長	35	44	45.7	52.1	49	53	52	55									
頭囲	32.3	43.5	45.3	49	49.5	51		53									
胸囲	27.9	30.5	30.5			29.5		33									
生後日数	0	55	56	198	237	245	273	304	406	461	580	598	612	644	675	725	
体重	2800	3152		3332	3620			3946		4396		4410				4450	
身長	39		40	44	44			47		49					50.5		
頭囲	37.5		40.5	42.3	44.4					44			44	46	46.5		
胸囲	28.5		28.5		28		30.5		30.5						30.5		
右上肢						8.5	8.5	10.5		10	11.5				11	11	
右下肢						9.5	10	11.5		12	13.5				14	14	
左上肢						8.5	8.5	11.5		10	11				11	11	
左下肢						9	10	11		13	13				14	14	
生後日数	0	189	365	730	1095	2190	2555	2735									
体重	2978	4162	4450	5760	5930	8170	9470	9920									
身長	38	44.5	48	51.6		58.8	61.5	62.6									
頭囲	38	45	47.8	51		54.4	55.4	54.8									
胸囲		35	34														

Ⅱ．研究成果の刊行に関する一覧表

Japanese Congenital Cytomegalovirus Infection Immunoglobulin Fetal Therapy Study Group.
Yamada H, Morizane M, Tanimura K, Morioka I, Ebina Y, Matsuda H, Yoshida M, Wakamatsu
H, Furuya K, Murotsuki J, Saito S, Kawabata I, Takahashi Y, Ueda T, Sato Y, Kamitomo
M, Maruyama Y, Hirano H, Yamada T, Minakami H, Yaegashi N, Minematsu T, Matsuoka R,
Banzai M, Ikenoue T. A trial of immunoglobulin fetal therapy for symptomatic congenital
cytomegalovirus infection. 2012 Sep;95(1-2):73-9. J Reprod Immunol

Taketomi S, Hiraoka H, Nakagawa T, Miyamoto Y, Kuribayashi S, Fukuda A, Takeda H,
Fukai A, Hirota J, Nakajima K, Haga N, Nakamura K: Osteochondral autograft for
medial femoral condyle chondral lesions in a patient with multiple epiphyseal
dysplasia: long-term result. J Orthop Sci 17: 507-511, 2012

Susami T, Mori Y, Tamura K, Ohkubo K, Nagahara K, Takahashi N, Uchino N, Uwatoko
K, Haga N, Takato T: Facial morphology and occlusion of a patient with
fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP): Follow-up from 8 to 21 years of age.
Spec Care Dentist 32: 165-170, 2012

Jiao S, Zhang Y, Ma W, Haga N: FOP in China and Japan: an overview from domestic
literatures. Am J Med Genet Part A 161A: 892-893, 2013

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

Yamada T, Takagi M, Nishimura G, Akaishi R, Furuta I, Morikawa M, Yamada T, Cho K,
Sawai H, Ikegawa S, Hasegawa T, Minakami H. Recurrence of osteogenesis imperfecta
due to maternal mosaicism of a novel COL1A1 mutation. Am J Med Genet A. 2012
Nov;158A(11):2969-71.

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 20 (9): 928-932, 2012.

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 158A (2): 465-468, 2012.

Hiura H, Okae H, Miyauchi N, Sato F, Sato A, Van De Pette M, John RM, Kagami M, Nakai K, Soejima H, Ogata T, Arima T*: Characterization of DNA methylation errors in patients with imprinting disorders conceived by assisted reproduction technologies. Hum Reprod 27 (8): 2541-2548, 2012.

Kagami M, Matsuoka K, Nagai T, Yamanaka M, Kurosawa K, Suzumori N, Sekita Y, Miyado M, Matsubara K, Fuke T, Kato F, Fukami M, Ogata T*: Paternal uniparental disomy 14 and related disorders: placental gene expression analyses and histological examinations. Epigenetics 7 (10): 1142-1150, 2012.

Nagasaki K*, Tsuchuya S, Saitoh A, Ogata T, Fukami M: Neuromuscular symptoms in a patient with familial pseudohypoparathyroidism type Ib diagnosed by methylation-specific multiplex ligation-dependent probe amplification. Endocr J (accepted).

Fuke T, Mizuno S, Nagai T, Hasegawa T, Horikawa R, Miyoshi Y, Muroya K, Kondoh T, Numakura C, Sato S, Nakabayashi K, Tayama C, Hata K, Sano S, Matsubara K, Kagami M, Tamazawa K, Ogata T*: Molecular and clinical studies in 138 Japanese patients with Silver-Russell syndrome. PLoS One (accepted).

Ayabe T, Matsubara K, Ogata T, Ayabe A, Murakami N, Nagai T, Fukami M*: Birth seasonality in Prader-Willi syndrome resulting from chromosome 15 microdeletion. Am J Med Genet A (accepted).

Matsubara K, Ogata T*: Advanced maternal age at childbirth and the development of uniparental disomy. A commentary on the proportion of uniparental disomy is increased in Prader-Willi syndrome due to an advanced maternal childbearing age in Korea. J Hum Genet. 2013 Jan 31. doi: 10.1038/jhg.2013.4.

Iida A, Okamoto N, Miyake N, Nishimura G, Minami S, Sugimoto T, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saitsu H, Shiina M, Ogata K, Watanabe S, Ohashi H, Matsumoto N, Ikegawa S. Exome sequencing identifies a novel INPPL1 mutation in opsismodysplasia. *J Hum Genet.* 2013 Apr 4. doi: 10.1038/jhg.2013.25. [Epub ahead of print]

Semba K, Araki K, Matsumoto K, Suda H, Ando T, Sei A, Mizuta H, Takagi K, Nakahara M, Muta M, Yamada G, Nakagata N, Iida A, Ikegawa S, Nakamura Y, Araki M, Abe K, Yamamura K. Ectopic expression of Ptfla induces spinal defects, urogenital defects, and anorectal malformations in Danforth's short tail mice. *PLoS Genet.* 2013 9(2):e1003204

Yamada T, Takagi M, Nishimura G, Akaishi R, Furuta I, Morikawa M, Yamada T, Cho K, Sawai H, Ikegawa S, Hasegawa T, Minakami H. Recurrence of osteogenesis imperfecta due to maternal mosaicism of a novel COL1A1 mutation. *Am J Med Genet A.* 158A(11):2969-71, 2012.

Cho TJ, Lee KE, Lee SK, Song SJ, Kim KJ, Jeon D, Lee G, Kim HN, Lee HR, Eom HH, Lee ZH, Kim OH, Park WY, Park SS, Ikegawa S, Yoo WJ, Choi IH, Kim JW. A single recurrent mutation in the 5'-UTR of IFITM5 causes osteogenesis imperfecta Type V. *Am J Hum Genet.* 91(2):343-8, 2012.

Miyake N, Elcioglu NH, Iida A, Isguven P, Dai J, Murakami N, Takamura K, Cho TJ, Kim OH, Hasegawa T, Nagai T, Ohashi H, Nishimura G, Matsumoto N, Ikegawa S. PAPSS2 mutations cause autosomal recessive brachyolmia. *J Med Genet.* 49(8):533-8, 2012.

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-pathway manifesting both skeletal dysplasia and peripheral neuropathy: A report of three patients. *Am J Med Genet A.* 158A(4):795-802, 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.* 33(4):665-73,

2012.

Sasagawa S, Takemori H, Uebi T, Ikegami D, Hiramatsu K, Ikegawa S, Yoshikawa H, Tsumaki N. SIK3 is essential for chondrocyte hypertrophy during skeletal development in mice. *Development*. 139(6):1153-63, 2012.

Dateki S, Kosaka K, Hasegawa K, Tanaka H, Azuma N, Yokoya S, Muroya K, Adachi M, Tajima T, Motomura K, Kinoshita E, Moriuchi H, Sato N, Fukami M, Ogata T*. Heterozygous *Orx2* mutations are associated with variable pituitary phenotype *J Clin Endocrinol Metab* 95 (2) 756-764 2010

Dateki S, Fukami M, Uematsu A, Kikuchi M, Iso M, One M, Mizota M, Yokoya S, Motomura K, Kinoshita E, Moriuchi H, Ogata T* Mutation and gene copy number analyses of six pituitary transcription factor genes in 71 patients with combined pituitary hormone deficiency: identification of a single patient with *LHX4* deletion *J Clin Endocrinol Metab* 95 (8) 4043-4047 2010

Kagami M, O'Sullivan M J, Green AJ, Watabe Y, Arisaka O, Masawa N, Matsuoka K, Fukami M, Matsubara K, Kato F, Ferguson-Smith AC, Ogata T The IG-DMR and the MEG3-DMR at human chromosome 14q32.2: hierarchical interaction and distinct functional properties as imprinting control centers. *PLoS Genet* 6 (6) 100992 2010

Yamazawa K, Nakabayashi K, Kagami M, Sato T, Saitoh S, Horikawa R, Hizuka N, Ogata T Parthenogenetic chimerism/mosaicism with a Silver-Russell Syndrome-like Phenotype. *J Med Genet* 47(11) 782-785 2010

Kato H, Yoshida R, Tsukamoto K, Suga H, Eto H, Higashino T, Araki J, Ogata T, Yoshimura K Familial cases of atypical clinical features genetically diagnosed as LEOPARD syndrome (multiple lentigines syndrome) *Int J Dermatol* 152A (12) 3189-3192 2010

Suzumori N*, Ogata T, Mizutani E, Hattori Y, Matsubara K, Kagami M, Sugiura-Ogasawara M. Prenatal diagnosis of paternal uniparental disomy 14: delineation of further patient *Am J Med Genet A* 152A 3189-3192 2010

Inoue H*, Kangawa N, Kinouchi A, Sakamoto Y, Kimura C, Horikawa R, Shigematsu Y, Itakura M, Ogata T, Fujieda K. Identification and functional analysis of novel human growth hormone-releasing hormone receptor (GHRHR) gene mutations in Japanese subjects with short stature J Clin Endocrinol Metab NOV 17. 1365-2265 2010

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

Dateki S, Fukami M, Tanaka Y, Sasaki G, Moriyuchi H, Ogata T. Identification of chromosome 15q terminal deletion with telomere sequences and its bearing on genotype-phenotype analysis Endocr J (accepted)

Miyazaki O*, Nishimura G, Kagami M, Ogata T. Radiological evaluation of dysmorphic thorax in paternal uniparental disomy for chromosome 14. Ped Radiol (accepted).

Yamazawa K, Ogata T, Ferguson-Smith AC. Uniparental disomy and human disease: an overview. Am J Med Genet C (Seminars in Medical Genetics) 154C (3) 329-334 2010

Furuichi T, Dai J, Cho TJ, Sakazume S, Ikema M, Matsui Y, Baynam G, Nagai T, Miyake N, Matsumoto N, Ohashi H, Unger S, Superti-Furga A, Kim OH, Nishimura G, Ikegawa S. CANT1 mutation is also responsible for Desbuquois dysplasia, type 2 and Kim variant. J Med Genet. 48(1) 32-37 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. Jan 20. Epub ahead of print 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. 56(2): 166-8. 2011

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. ;37(2) 151-5. 2011

Sago H, Hayashi S, Saito M, Hasegawa H, Kawamoto H, Kato N, Nanba Y, Ito Y, Takahashi Y, Murotsuki J, Nakata M, Ishii K, Murakoshi Y The outcome and prognostic factors of twin-twin transfusion syndrome following fetoscopic laser surgery. Prenat Diagn. 30 1185-91 2010

Kitoh H, Kaneko H, Kondo M, Yamamoto T, Ishiguro N, Nishimura G. Spondylometaphyseal dysplasia with cone-rod dystrophy. Am J Med Genet A. Mar 15. Epub ahead of print 2011

Nakashima Y, Haga N, Kitoh H, Kamizono J, Tozawa K, Katagiri T, Susami T, Fukushima J, Iwamoto Y. Deformity of the great toe in fibrodysplasia ossificans progressiva. J Orthop Sci. 15(6) 804-9 2010

Nishimura G, Dai J, Lausch E, Unger S, Megarbané A, Kitoh H, Kim OH, Cho TJ, Bedeschi F, Benedicenti F, Mendoza-Londono R, Silengo M, Schmidt-Rimpler M, Spranger J, Zabel B, Ikegawa S, Superti-Furga A. Spondylo-epiphyseal dysplasia, Maroteaux type (pseudo-Morquio syndrome type 2), and parastremmatic dysplasia are caused by TRPV4 mutations. Am J Med Genet A. 152A(6): 1443-9. 2010

IV. 研究成果の刊行物・別冊

Name of Disorder	疾患名	遺伝子*	ONJ	Gendia	GeneTests	国内コマーシャルベース	研究ベース
1. FGFR3 group	1. FGFR3グループ						
Thanatophoric dysplasia type 1 (TD1)	致死性骨異形成症1型 (TD1)	FGFR3		○	○		可能(応相談)
Thanatophoric dysplasia type 2 (TD2)	致死性骨異形成症2型 (TD2)	FGFR3		○	○		可能(応相談)
Severe achondroplasia with developmental delay and acanthosis nigricans (SADDAN)	SADDAN(重症軟骨無形成症, 発達遅滞, 黒色表皮腫)	FGFR3		○	○		可能(応相談)
Achondroplasia	軟骨無形成症	FGFR3		○	○		可能(応相談)
Hypochondroplasia	軟骨低形成症	FGFR3		○	○		可能(応相談)
Hypochondroplasia-like dysplasia	軟骨低形成症様異形成症						
2. Type 2 collagen Group and similar disorders	2. 2型コラーゲングループと類似疾患						
Achondrogenesis type 2 (ACG2; Langer-Saldino)	軟骨無発症2型 (ACG2: Langer-Saldino型)	COL2A1		○	○		可能(応相談)
Platyspondylic dysplasia, Torrance type	扁平椎異形成症, Torrance型	COL2A1			○		可能(応相談)
Hypochondrogenesis	軟骨低発症	COL2A1		○	○		可能(応相談)
Spondyloepiphyseal dysplasia congenital (SEDC)	先天性脊椎骨端異形成症 (SEDC)	COL2A1		○	○		可能(応相談)
Spondyloepimetaphyseal dysplasia (SEMD) Strudwick type	脊椎骨端骨幹端異形成症 (SEMD), Strudwick型	COL2A1			○		可能(応相談)
Kniest dysplasia	Kniest骨異形成症	COL2A1		○	○		可能(応相談)
Spondyloperipheral dysplasia	脊椎末梢異形成症	COL2A1			○		可能(応相談)
Mild SED with premature onset arthrosis	早発性関節症を伴う軽症型脊椎骨端異形成症						
SED with metatarsal shortening (formerly Czech dysplasia)	中足骨短縮を伴う脊椎骨端異形成症(前Czech異形成症)						
Stickler syndrome type 1	Stickler症候群1型	COL2A1		○	○		可能(応相談)
Stickler-like syndrome(s)	Stickler様症候群						
3. Type 11 collagen Group	3. 11型コラーゲングループ						
Stickler syndrome type 2	Stickler症候群2型	COL11A1		○	○		可能(応相談)
Marshall syndrome	Marshall症候群	COL11A1		○	○		可能(応相談)
Fibrochondrogenesis	線維性軟骨発症	COL11A1			○		可能(応相談)
Otospondylomegaepiphyseal dysplasia (OSMED), recessive type	耳脊椎巨大骨端異形成症 (OSMED), 劣性遺伝型	COL11A2		○	○		可能(応相談)
Otospondylomegaepiphyseal dysplasia (OSMED), dominant type	耳脊椎巨大骨端異形成症 (OSMED), 優性遺伝型	COL11A2		○	○		可能(応相談)
(Weissenbacher-Zweymüller syndrome, Stickler syndrome type 3)	(Weissenbacher-Zweymüller症候群3型)						
4. Sulphation disorders group	4. 硫酸化障害グループ						
Achondrogenesis type 1B (ACG1B)	軟骨無発症1B型 (ACG1B)	SLC26A2 (DTDST)		○	○		可能(応相談)
Atelosteogenesis type 2 (AO2)	骨発症不全症2型 (AO2)	SLC26A2 (DTDST)		○	○		可能(応相談)
Diastrophic dysplasia (DTD)	捻曲性骨異形成症 (DTD)	SLC26A2 (DTDST)		○	○		可能(応相談)
MED, autosomal recessive type (rMED; EDM4)	MED, 常染色体劣性遺伝型 (rMED, EDM4)	SLC26A2 (DTDST)		○	○		可能(応相談)
SEMD, PAPSS2 type	SEMD PAPSS2型	PAPSS2					
Chondrodysplasia with congenital joint dislocations, CHST3 type (recessive Larsen syndrome)	先天性関節脱臼を伴う軟骨異形成症, CHST3型(劣性Larsen症候群)	CHST3			○		
Ehlers-Danlos syndrome, CHST14 type (“musculo-skeletal variant”)	Ehlers-Danlos症候群, CHST14型 (“筋骨格変異”)	CHST14		○	○		可能(応相談)
5. Perlecan group	5. Perlecanグループ						
Dyssegmental dysplasia, Silverman-Handmaker type	分節異常骨異形成症, Silverman-Handmaker型	HSPG2		○	○		可能(応相談)
Dyssegmental dysplasia, Rolland-Desbuquois type	分節異常骨異形成症, Rolland-Desbuquois	HSPG2		○	○		可能(応相談)
Schwartz-Jampel syndrome (myotonic chondrodystrophy)	Schwartz-Jampel症候群(筋ミオトニー軟骨異常栄養症)	HSPG2		○	○		可能(応相談)
6. Aggrecan group	6. Aggrecanグループ						
SED (Spondyloepiphyseal Dysplasia), Kimberley type	SED, Kimberley型	ACAN					可能(応相談)
SEMD (Spondyloepimetaphyseal Dysplasia), Aggrecan type	SEMD, Aggrecan型	ACAN					可能(応相談)
Familial osteochondritis dissecans	家族性離断性骨軟骨症	ACAN					可能(応相談)
7. Filamin group and related disorders	7. Filaminグループと関連異常						
Frontometaphyseal dysplasia	全頭骨幹端異形成症	FLNA		○	○		可能(応相談)
Osteodysplasty Melnick-Needles	異形成骨症Melnick-Needles型	FLNA		○	○		可能(応相談)
Otopalatodigital syndrome type 1 (OPD1)	耳口蓋指症候群1型 (OPD1)	FLNA		○	○		可能(応相談)
Otopalatodigital syndrome type 2 (OPD2)	耳口蓋指症候群2型 (OPD2)	FLNA		○	○		可能(応相談)
Terminal Osseous Dysplasia with Pigmentary Defects (TODPD)	色素異常を伴う末端骨形成異常症 (TODPD)	FLNA			○		可能(応相談)
Atelosteogenesis type 1 (AO1)	骨発症不全症1型 (AO1)	FLNB		○	○		可能(応相談)
Atelosteogenesis type 3 (AO3)	骨発症不全症3型 (AO3)	FLNB		○	○		可能(応相談)

Larsen syndrome (dominant)	Larsen症候群(優性)	FLNB	○	○	可能(応相談)
Spondylo-carpal-tarsal dysplasia	脊椎・手根骨・足根骨異形成症	FLNB		○	可能(応相談)
Spondylo-carpal-tarsal dysplasia	脊椎・手根骨・足根骨異形成症	FLNBと非連鎖			
Franck – ter Haar syndrome	Franck – ter Haar症候群				
Serpentine fibula – polycystic kidney syndrome	蛇行腓骨・多嚢胞腎症候群				
8. TRPV4 group	TRPV4 group				
Metatropic dysplasia	変容性骨異形成症	TRPV4	○	○	可能(応相談)
Spondyloepimetaphyseal dysplasia, Maroteaux type (Pseudo-Morquio syndrome type 2)	脊椎骨端骨幹端異形成症, Maroteaux型(偽性Morquio症候群2型)	TRPV4		○	可能(応相談)
Spondylometaphyseal dysplasia Kozlowski type	脊椎骨端異形成症Kozlowski型	TRPV4	○	○	可能(応相談)
Brachyolmia, autosomal dominant type	短体幹症, 常染色体優性遺伝型	TRPV4	○	○	可能(応相談)
Familial digital arthropathy with brachydactyly	短指症を伴う家族性指関節症				
9. Short-rib dysplasias (with or without polydactyly) Group	9. 短肋骨異形成症(多指症を伴う/伴わない)グループ				
Chondroectodermal dysplasia (Ellis-van Creveld)	軟骨外胚葉性異形成症 (Ellis-van Creveld)	EVC, EVC2	○	○	
SRP type 1/3 (Saldino-Noonan/Verma-Naumoff)	SRP 1/3型 (Saldino-Noonan/Verma-Naumoff)	DYNC2H1	○	○	
SRP type 1/3 (Saldino-Noonan/Verma-Naumoff)	SRP 1/3型 (Saldino-Noonan/Verma-Naumoff)	IFT80		○	
SRP type 1/3 (Saldino-Noonan/Verma-Naumoff)	SRP 1/3型 (Saldino-Noonan/Verma-Naumoff)	DYNC2H1, IFT80と非連鎖			
SRP type 2 (Majewski)	SRP 2型 (Majewski)	DYNC2H1	○		
SRP type 4 (Beemer)	SRP 4型 (Beemer)				
Oral-Facial-Digital syndrome type 4 (Mohr-Majewski)	口・顔面・指症候群4型 (Mohr-Majewski)				
Asphyxiating thoracic dysplasia (ATD; Jeune)	窒息性胸郭異形成症 (ATD; Jeune)	IFT80		○	
Asphyxiating thoracic dysplasia (ATD; Jeune)	窒息性胸郭異形成症 (ATD; Jeune)	DYNC2H1	○	○	
Asphyxiating thoracic dysplasia (ATD; Jeune)	窒息性胸郭異形成症 (ATD; Jeune)	DYNC2H1, IFT80と非連鎖			
Thoracolumbar dysplasia (Barnes)	胸郭咽頭骨盤異形成症 (Barnes)				
10. Multiple epiphyseal dysplasia and pseudoachondroplasia Group	10. 多発性骨端異形成症および偽性軟骨無形成症グループ				
Pseudoachondroplasia (PSACH)	偽性軟骨無形成症 (PSACH)	COMP		○	可能(応相談)
Multiple epiphyseal dysplasia (MED) type 1 (EDM1)	多発性骨端異形成症 (MED) 1型 (EDM1)	COMP		○	可能(応相談)
Multiple epiphyseal dysplasia (MED) type 2 (EDM2)	多発性骨端異形成症 (MED) 2型 (EDM2)	COL9A2	○	○	可能(応相談)
Multiple epiphyseal dysplasia (MED) type 3 (EDM3)	多発性骨端異形成症 (MED) 3型 (EDM3)	COL9A3	○	○	可能(応相談)
Multiple epiphyseal dysplasia (MED) type 5 (EDM5)	多発性骨端異形成症 (MED) 5型 (EDM5)	MATN3		○	可能(応相談)
Multiple epiphyseal dysplasia (MED) type 6 (EDM6)	多発性骨端異形成症 (MED) 6型 (EDM6)	COL9A1	○	○	可能(応相談)
Multiple epiphyseal dysplasia (MED), other types	多発性骨端異形成症 (MED), 他の型				
Stickler syndrome, recessive type	Stickler症候群, 劣性遺伝型	COL9A1	○	○	可能(応相談)
Familial hip dysplasia (Beukes)	家族性臼蓋形成不全症 (Beukes)				
Multiple epiphyseal dysplasia with microcephaly and nystagmus (Lowry-Wood)	小頭症と眼振を伴う多発性骨端異形成症 (Lowry-Wood)				
11. Metaphyseal dysplasias	11. 骨幹端異形成症				
Metaphyseal dysplasia, Schmid type (MCS)	骨幹端異形成症, Schmid型 (MCS)	COL10A1		○	可能(応相談)
Cartilage-Hair-Hypoplasia (CHH; metaphyseal dysplasia, McKusick type)	軟骨・毛髪低形成症 (CHH; 骨幹端異形成症, McKusick型)	RMRP	○	○	可能(応相談)
Metaphyseal dysplasia, Jansen type	骨幹端異形成症, Jansen型	PTH1R [PTHRI]		○	
Eiken dysplasia	Eiken異形成症				
Metaphyseal dysplasia with pancreatic insufficiency and cyclic neutropenia (Shwachman-Bodian-Diamond syndrome, SBDS)	膵不全, 周期性好中球減少を伴う骨幹端異形成症 (Shwachman-Bodian-Diamond症候群, SBDS)	SBDS		○	
Metaphyseal anadysplasia type 1	回復性骨幹端異形成症1型	MMP13			可能(応相談)
Metaphyseal anadysplasia type 2	回復性骨幹端異形成症2型	MMP9			可能(応相談)
Metaphyseal dysplasia, Spahr type	骨幹端異形成症, Spahr型				
Metaphyseal Acroscyphodysplasia (various types)	骨幹端先端杯状異形成症(種々の型)				
Genochondromatosis (type 1/type 2)	生殖器軟骨腫症(1型/2型)				
Metaphyseal chondromatosis with D-2-hydroxyglutaric aciduria	D-2-水酸化グルタル酸尿症を伴う骨幹端軟骨腫症	IDH1			可能(応相談)
12. Spondylometaphyseal dysplasias (SMD)	12. 脊椎骨幹端異形成症 (SMD)				
Odontochondrodysplasia (ODCD)	歯牙軟骨形成不全症 (ODCD)				
Spondylometaphyseal dysplasia, Sutcliffe/corner fracture type	脊椎骨幹端異形成症, Sutcliffe/corner fracture型				
SMD with severe genu valgum	高度外反膝を伴うSMD				

SMD with retinal degeneration, axial type	錐体・杆体ジストロフィを伴うSMD				
Spondyloenchondrodysplasia (SPENCD)	網膜変性を伴うSMD, 脊柱型				可能(応相談)
Dysspondyloenchondromatosis	脊椎軟骨内異形成症 (SPENCD)	ACP5			可能(応相談)
Cheiro-spondyloenchondromatosis	異常脊椎軟骨内腫症				
	手・脊椎軟骨内腫症				
13. Spondylo-epi-(meta)-physeal dysplasias (SE(M)D)	脊椎・骨端(・骨幹端)異形成症 (SE(M)D)				
Dyggve-Melchior-Clausen dysplasia (DMC)	Dyggve-Melchior-Clausen骨異形成症(DMC)	DYM		○	
Immuno-osseous dysplasia (Schimke), (Schimke Immunoosseous Dysplasia)	免疫不全性骨異形成症 (Schimke)	SMARCAL1		○	○(prenatalなし)
SED Wolcott-Rallison type (Multiple Epiphyseal Dysplasia with Early-Onset)	SED Wolcott-Rallison型	EIF2AK3	○	○	
SEMD Matrilin type	SEMD Matrilin型	MATN3		○	
SEMD short limb – abnormal calcification type	SEMD短肢・異常石灰化型	DDR2		○	
SED tarda, X-linked (SED-XL)	X連鎖性遅発性SED (SED-XL)	TRAPP2	○	○	
Spondylo-Megaepiphyseal-Metaphyseal Dysplasia (SMMD)	脊椎・巨大骨端・骨幹端異形成症 (SMMD)	NKX3-2			
Spondylodysplastic Ehlers-Danlos syndrome	脊椎異形成Ehlers-Danlos症候群	SLC39A13			可能(応相談)
SPONASTRIME dysplasia	SPONASTRIME骨異形成症				
SEMD with joint laxity (SEMD-JL) leptodactylic or Hall type	関節弛緩を伴うSEMD (SEMD-JL) leptodactylic型/Hall型				可能(応相談)
SEMD with joint laxity (SEMD-JL) Beighton type	関節弛緩を伴うSEMD (SEMD-JL) Beighton型				
Platyspondyly (brachyolmia) with amelogenesis imperfecta	エナメル質形成不全を伴う扁平椎症(短体幹症)				
Late onset SED, autosomal recessive type	遅発性SED, 常染色体劣性遺伝型				
Brachyolmia, Hobaek / Toledo types	短体幹症, Hobaek型 / Toledo型				
14. Severe spondylodysplastic dysplasias	14. 重症脊椎異形成症				
Achondrogenesis type 1A (ACG1A)	軟骨無発生症1A型 (ACG1A)	TRIP11		○	可能(応相談)
Schneckenbecken dysplasia	蝸牛様骨盤異形成症	SLC35D1			可能(応相談)
Spondylometaphyseal dysplasia, Sedaghatian type	脊椎骨幹端異形成症, Sedaghatian型	SBDS			可能(応相談)
Severe spondylometaphyseal dysplasia (SMD Sedaghatian-like)	重症脊椎骨幹端異形成症 (SMD Sedaghatian型類似)	SBDS			可能(応相談)
Opsismodysplasia	成熟遅延骨異形成症				
15. Acromelic dysplasia	15. 遠位肢異形成症				
Trichorhinophalangeal dysplasia types 1/3	毛髪鼻指節異形成症1型/3型	TRPS1	○	○	可能(応相談)
Trichorhinophalangeal dysplasia type 2 (Langer-Giedion)	毛髪鼻指節異形成症2型 (Langer-Giedion)	TRPS1, EXT1		○	可能(応相談)
Acrocapitofemoral dysplasia	先端大腿骨頭異形成症	IHH	○		
Cranioectodermal dysplasia (Levin-Sensenbrenner) type 1	頭蓋外胚葉異形成症 (Levin-Sensenbrenner) 1型				
Cranioectodermal dysplasia (Levin-Sensenbrenner) type 2	頭蓋外胚葉異形成症 (Levin-Sensenbrenner) 2型				
Geleophysic dysplasia	幸福顔貌骨異形成症	ADAMTSL2		○	
Geleophysic dysplasia, other types	幸福顔貌骨異形成症, 他の型				
Acromicric dysplasia	先端短肢異形成症				
Acrodysostosis	先端異骨症				
Angel-shaped phalango-epiphyseal dysplasia (ASPED)	天使形指節骨骨端異形成症 (ASPED)				
Saldino-Mainzer dysplasia	Saldino-Mainzer骨異形成症				
16. Acromesomelic dysplasias	16. 遠位中間肢異形成症				
Acromesomelic dysplasia type Maroteaux (AMDM)	遠位中間肢異形成症 Maroteaux型 (AMDM)	NPR2	○	○	
Grebe dysplasia	Grebe骨異形成症	GDF5		○	可能(応相談)
Fibular hypoplasia and complex brachydactyly (Du Pan)	腓骨低形成複雑短指症 (Du Pan)	GDF5	○	○	可能(応相談)
Acromesomelic dysplasia with genital anomalies	性器異常を伴う遠位中間肢異形成症	BMPRI1B			
Acromesomelic dysplasia, Osebold-Remondini type	遠位中間肢異形成症, Osebold-Remondini型				
17. Mesomelic and rhizo-mesomelic dysplasias	17. 中間肢・近位肢中間肢異形成症				
Dyschondrosteosis (Leri-Weill)	異軟骨骨症 (Leri-Weill)	SHOX, SHOXY	○	○	三菱化学実施
Langer type (homozygous dyschondrosteosis)	Langer型 (ホモ接合型異軟骨骨症)	SHOX, SHOXY	○	○	可能(応相談)
Omodysplasia	肩骨異形成症	GPC6		○	
Robinow syndrome, recessive type	Robinow症候群, 劣性遺伝型	ROR2	○	○	可能(応相談)
Robinow syndrome, dominant type	Robinow症候群, 優性遺伝型				
Mesomelic dysplasia, Korean type	中間肢異形成症, Korean型				
Mesomelic dysplasia, Kantaputra type	中間肢異形成症, Kantaputra型				
Mesomelic dysplasia, Nievergelt type	中間肢異形成症, Nievergelt型				
Mesomelic dysplasia, Kozłowski-Reardon type	中間肢異形成症, Kozłowski-Reardon型				

Mesomelic dysplasia with acral synostoses (Verloes-David-Pfeiffer type)	先端癒合症を伴う中間肢異形成症 (Verloes-David-Pfeiffer type)				
Mesomelic dysplasia, Savarirayan type (Triangular Tibia-Fibular Aplasia)	中間肢異形成症, Savarirayan型 (三角形脛骨・腓骨形成症)				
18. Bent bones dysplasias	18. 彎曲骨異形成症				
Campomelic dysplasia (CD)	屈曲肢異形成症 (CD)	SOX9	○	○	可能(応相談)
Stüve-Wiedemann dysplasia	Stüve-Wiedemann 骨異形成症	LIFR	○	○	
Kyphomelic dysplasia, several forms	後彎肢異形成症, 各型				
19. Slender bone dysplasia Group	19. 狭細骨異形成症グループ				
3-M syndrome (3M1)	3-M症候群 (3M1)	CUL7		○	
3-M syndrome (3M2)	3-M症候群 (3M2)	OBSL1		○	
Kenny-Caffey dysplasia type 1	Kenny-Caffey 骨異形成症1型	TBCE	○		
Kenny-Caffey dysplasia type 2	Kenny-Caffey 骨異形成症2型				
Microcephalic osteodysplastic primordial dwarfism type 1/3 (MOPD1)	小頭型骨異形成性原発小人症1型/3型 (MOPD1)	RNU4ATAC			
Microcephalic osteodysplastic primordial dwarfism type 2 (MOPD2; Majewski type)	小頭型骨異形成性原発小人症1型/3型 (MOPD2; Majewski 型)	PCNT		○ (prenatalなし)	
Microcephalic osteodysplastic dysplasia, Saul-Wilson type	小頭型骨異形成性異形成症, Saul-Wilson 型				
IMAGE syndrome (Intrauterine Growth Retardation, Metaphyseal Dysplasia, Adrenal Hypoplasia, and Genital Anomalies)	IMAGE症候群 (子宮内胎児発育遅延, 骨幹端異形成, 副腎低形成, 性器異常)				
Osteocraniostenosisis	骨頭蓋狭窄症				
Hallermann-Streiff syndrome	Hallermann-Streiff 症候群	GJA1			
20. Dysplasias with multiple joint dislocations	20. 多発性脱臼を伴う骨異形成症				
Desbuquois dysplasia (with accessory ossification centre in digit 2)	Desbuquois 骨異形成症 (第2指の副骨化中心を伴う)	CANT1		○	可能(応相談)
Desbuquois dysplasia with short metacarpals and elongated phalanges (Kim type)	短い中手骨と長い指骨を伴うDesbuquois 骨異形成症 (Kim 型)	CANT1			可能(応相談)
Desbuquois dysplasia (other variants with or without accessory ossification centre)	Desbuquois 骨異形成症 (副骨化中心を伴う/伴わない他の亜型)				可能(応相談)
Pseudodiastrophic dysplasia	偽性捻曲性骨異形成症				
21. Chondrodysplasia punctata (CDP) Group	21. 点状軟骨異形成症 (CDP) グループ				
CDP, X-linked dominant, Conradi-Hünermann type (CDPX2)	CDP, X連鎖性優性遺伝型, Conradi-Hünermann 型 (CDPX2)	EBP	○	○	
CDP, X-linked recessive, brachytelephalangic type (CDPX1)	CDP, X連鎖性劣性遺伝型, 末梢骨短縮型 (CDPX1)		○		可能(応相談)
CHILD (congenital hemidysplasia, ichthyosis, limb defects)	CHILD症候群 (先天性片側異形成, 魚鱗癬様紅皮症, 四肢欠損)	NSDHL	○	○	
CHILD (congenital hemidysplasia, ichthyosis, limb defects)	CHILD症候群 (先天性片側異形成, 魚鱗癬様紅皮症, 四肢欠損)	EBP		○	
Greenberg dysplasia	Greenberg 骨異形成症	LBR		○	
Rhizomelic CDP type 1	近位肢型 CDP 1型	PEX7	○	○	
Rhizomelic CDP type 2	近位肢型 CDP 2型	GNPAT		○	
Rhizomelic CDP type 3	近位肢型 CDP 3型	AGPS		○	
CDP tibial-metacarpal type	CDP脛骨・中手骨型				可能(応相談)
Astley-Kendall dysplasia	Astley-Kendall 骨異形成症				
22. Neonatal osteosclerotic dysplasias	新生児骨硬化性異形成症				
Blomstrand dysplasia	Blomstrand 骨異形成症	PTHR1		○	
Desmosterolosis	デスモステロール症	DHCR24		○	
Caffey disease (including infantile and attenuated forms)	Caffey病 (乳児型・寛解型を含む)	COL1A1		○	可能(応相談)
Caffey disease (severe variants with prenatal onset)	Caffey病 (出生前発症の重症型)	COL1A1		○	可能(応相談)
Raine dysplasia (lethal and non-lethal forms)	Raine 骨異形成症 (致死型および非致死型)	FAM20C			
23. Increased bone density group (without modification of bone shape)	骨変形を伴わない骨硬化性疾患グループ				
Osteopetrosis, severe neonatal or infantile forms (OPTB1)	大理石骨病, 重症新生児型/乳児型 (OPTB1)	TCIRG1		○	可能(応相談)
Osteopetrosis, severe neonatal or infantile forms (OPTB4)	大理石骨病, 重症新生児型/乳児型 (OPTB4)	CLCN7	○	○	可能(応相談)
Osteopetrosis, infantile form, with nervous system involvement (OPTB5)	神経系罹患を伴う大理石骨病, 乳児型, (OPTB5)	OSTM1		○	

Osteopetrosis, intermediate form, osteoclast-poor (OPTB2)	大理石骨病, 中間型, 低破骨細胞性 (OPTB2)	TNFSF11		○	可能(応相談)
Osteopetrosis, infantile form, osteoclast-poor with immunoglobulin deficiency (OPTB7)	免疫グロブリン欠損症を伴う低破骨細胞性大理石骨病, 乳児型	TNFRSF11A		○	可能(応相談)
Osteopetrosis, intermediate form (OPTB6)	大理石骨病, 中間型 (OPTB6)	PLEKHM1		○	
Osteopetrosis, intermediate form (OPTA2)	大理石骨病, 中間型 (OPTA2)	CLCN7	○	○	可能(応相談)
Osteopetrosis with renal tubular acidosis (OPTB3)	腎尿細管アシドーシスを伴う大理石骨病 (OPTB3)	CA2		○	
Osteopetrosis, late-onset form type 1 (OPTA1)	大理石骨病, 遅発型1型 (OPTA1)	LRP5		○	可能(応相談)
Osteopetrosis, late-onset form type 2 (OPTA2)	大理石骨病, 遅発型2型 (OPTA2)	CLCN7	○	○	可能(応相談)
Osteopetrosis with ectodermal dysplasia and immune defect (OLEDAID)	外胚葉異形成と免疫不全を伴う大理石骨病 (OLEDAID)	IKBK		○	
Osteopetrosis, moderate form with defective leucocyte adhesion (LAD3)	白血球付着不全を伴う大理石骨病, 中間型 (LAD3)	FERMT3(KIND3)			
Osteopetrosis, moderate form with defective leucocyte adhesion	白血球付着不全を伴う大理石骨病, 中間型	RASGRP2(CaIDAGGEF1)			
Pyknodysostosis	濃化異骨症	CTSK		○	可能(応相談)
Osteopoikilosis	骨斑紋症	LEMD3	○	○(prenatalなし)	
Melorheostosis with osteopoikilosis	骨斑紋症を伴う流蝸骨症	LEMD3	○	○(prenatalなし)	
Osteopathia striata with cranial sclerosis (OSCS)	頭蓋骨硬化を伴う骨線状症 (OSCS)				
Melorheostosis	メロレストーシス, 流蝸骨症	LEMD3	○	○(prenatalなし)	
Dysosteosclerosis	異骨性骨硬化症				
Osteomesopyknosis	骨中間濃化症				
Osteopetrosis with infantile neuroaxonal dysplasia	乳児神経軸索異形成症を伴う大理石骨病				
24. Increased bone density group with metaphyseal and/or diaphyseal involvement					
Craniometaphyseal dysplasia, autosomal dominant type	24. 骨幹端・骨端罹患を伴う骨硬化性病変				
Diaphyseal dysplasia Camurati-Engelmann	頭蓋骨幹端異形成症, 常染色体優性遺伝型	ANKH			
Hematometaphyseal dysplasia Ghosal	骨幹異形成症 Camurati-Engelmann型	TGFB1	○	○	可能(応相談)
Hypertrophic Osteoarthropathy	造血長管骨異形成症 Ghosal	TBXAS1			
Pachydermoperiostosis (Hypertrophic osteoarthropathy, primary, autosomal dominant)	肥大性骨関節症	HPGD		○(prenatalなし)	
Oculodentoosseous dysplasia (ODOD) mild type	皮膚骨膜肥厚症 (肥大性骨関節症, 原発性, 常染色体優性遺伝型)				
Oculodentoosseous dysplasia (ODOD) severe type	Oculodentoosseous dysplasia (ODOD) mild type	GJA1	○	○	
	Oculodentoosseous dysplasia (ODOD) severe type	GJA1	○	○	
Osteoectasia with hyperphosphatasia (Juvenile Paget disease)	高アルカリフォスファターゼ症を伴う骨肥大症 (若年性Paget病)	TNFRSF11B		○	可能(応相談)
Sclerosteosis	硬化性骨症	SOST		○(prenatalなし)	可能(応相談)
Endosteal hyperostosis, van Buchem type	骨内膜性骨増殖症, van Buchem型	SOST		○(prenatalなし)	可能(応相談)
Trichodentoosseous dysplasia	毛髪歯骨異形成症	DLX3			
Craniometaphyseal dysplasia, autosomal recessive type	頭蓋骨幹端異形成症, 常染色体劣性遺伝型				
Diaphyseal medullary stenosis with bone malignancy	骨悪性腫瘍を伴う骨幹部骨髓腔狭窄症				
Craniodiaphyseal dysplasia	頭蓋骨幹異形成症	SOST			可能(応相談)
Craniometadiaphyseal dysplasia, Wormian bone type	頭蓋骨幹端異形成症, Worm骨型				
Endosteal sclerosis with cerebellar hypoplasia	Lenz-Majewski骨増殖異形成症				
Metaphyseal dysplasia, Braun-Tinschert type	Metaphyseal dysplasia, Braun-Tinschert type				
Pyle disease	Pyle病				
25. Osteogenesis Imperfecta and decreased bone density group					
Osteogenesis imperfecta, non-deforming form (OI type 1)	骨形成不全症と骨密度低下を示すグループ				
Osteogenesis imperfecta, perinatal lethal form (OI type 2)	骨形成不全症, 非変形型 (OI 1型)	COL1A1, COL1A2	○	○	可能(応相談)
Osteogenesis imperfecta, progressively deforming type (OI type 3)	骨形成不全症, 周産期致死型 (OI 2型)	COL1A1, COL1A2, CRTAP	○	○	可能(応相談)
Osteogenesis imperfecta, moderate form (OI type 4)	骨形成不全症, 進行性変形型 (OI 3型)	COL1A1, COL1A2	○	○	可能(応相談)
Osteogenesis imperfecta with calcification of the interosseous membranes and/or hypertrophic callus (OI type 5)	骨形成不全症, 中等症型 (OI 4型)	COL1A1, COL1A2	○	○	可能(応相談)
Osteogenesis imperfecta, other types	骨内膜石灰化と肥大化骨を伴う骨形成不全症 (OI 5型)				
Bruck syndrome type 1 (BS1)	骨形成不全症, その他の型	CRTAP, FKBP10, LEPRE1, PPIB	○	○	可能(応相談)
Bruck syndrome type 2 (BS2)	Bruck症候群1型 (BS1)				
Osteoporosis-pseudoglioma syndrome	Bruck症候群2型 (BS2)	PLOD2	○	○	
Calvarial doughnut lesions with bone fragility	骨粗鬆症・偽神経膠腫症候群	LRP5		○	可能(応相談)
Idiopathic juvenile osteoporosis	骨脆弱性を伴う頭蓋ドーナツ様病変				
Cole-Carpenter dysplasia (bone fragility with craniosynostosis)	特発性若年性骨粗鬆症				
	Cole-Carpenter骨異形成症(頭蓋骨癒合症を伴う骨脆弱症)				

Spondylo-ocular dysplasia	脊椎・眼異形成症			
Osteopenia with radiolucent lesions of the mandible	下顎骨X線透過性病変を示す骨減少症			
Ehlers-Danlos syndrome, progeroid form	Ehlers-Danlos症候群, 早老型	B4GALT7		
Geroderma osteodysplasticum	骨異形成性老人様皮膚症	GORAB		
Cutis laxa, autosomal recessive form, type 2B (ARCL2B)	皮膚弛緩症, 常染色体劣性遺伝型, 2B型 (ARCL2B)	PYCR1		
Cutis laxa, autosomal recessive form, type 2A (ARCL2A) (Wrinkly skin syndrome)	皮膚弛緩症, 常染色体劣性遺伝型, 2A型 (ARCL2A), しわの多い皮膚症候群	ATP6V0A2	○	○
Singleton-Merten dysplasia	Singleton-Merten症候群			
26. Defective mineralization group	26. 骨石灰化障害を示すグループ			
Hypophosphatasia, perinatal lethal and infantile forms	低フォスファターゼ症, 周産期致死型・乳児型	ALPL(TNSALP)		○
Hypophosphatasia, adult form	低フォスファターゼ症, 成人型	ALPL(TNSALP)		○
Hypophosphatemic rickets, X-linked dominant	低リン血症性くる病, X連鎖性優性遺伝型	PHEX	○	○
Hypophosphatemic rickets, autosomal dominant	低リン血症性くる病, 常染色体優性遺伝型	FGF23	○	○
Hypophosphatemic rickets, autosomal recessive, type 1 (ARHR1)	低リン血症性くる病, 常染色体劣性遺伝型, 1型 (ARHR1)	DMP1	○	○
Hypophosphatemic rickets, autosomal recessive, type 2 (ARHR2)	低リン血症性くる病, 常染色体劣性遺伝型, 2型 (ARHR2)	ENPP1	○	○
Hypophosphatemic rickets with hypercalciuria, X-linked recessive	高Ca尿症を伴う低リン血症性くる病, X連鎖性劣性遺伝型	CLCN5		○
Hypophosphatemic rickets with hypercalciuria, autosomal recessive (HHRH)	高Ca尿症を伴う低リン血症性くる病, 常染色体劣性遺伝型 (HHRH)	DMP1		○
Neonatal hyperparathyroidism, severe form	新生児上皮小体機能亢進症, 重症型	CASR		○
Familial hypocalciuric hypercalcemia with transient neonatal hyperparathyroidism	一過性新生児上皮小体機能亢進症を伴う家族性高Ca尿性高Ca血症	CASR		○
27. Lysosomal Storage Diseases with Skeletal Involvement (Dysostosis Multiplex Group)	27. 骨変化を伴うリソソーム蓄積症(多発性異骨症グループ)			
Mucopolysaccharidosis type 1H / 1S	ムコ多糖症 1H/1S型	IDUA	○	○
Mucopolysaccharidosis type 2	ムコ多糖症 2型	IDS	○	○
Mucopolysaccharidosis type 3A	ムコ多糖症 3A型	SGSH	○	○
Mucopolysaccharidosis type 3B	ムコ多糖症 3B型	NAGLU	○	○
Mucopolysaccharidosis type 3C	ムコ多糖症 3C型	HGSNAT	○	○
Mucopolysaccharidosis type 3D	ムコ多糖症 3D型	GNS	○	○
Mucopolysaccharidosis type 4A	ムコ多糖症 4A型	GALNS	○	○
Mucopolysaccharidosis type 4B	ムコ多糖症 4B型	GLB1	○	○
Mucopolysaccharidosis type 6	ムコ多糖症 6型	ARSB	○	○
Mucopolysaccharidosis type 7	ムコ多糖症 7型	GUSB	○	○
Fucosidosis	フコシドーシス	FUCA1	○	○
alpha-Mannosidosis	アルファマンノーシス	MAN2B1	○	○
beta-Mannosidosis	ベータマンノーシス	MANBA	○	○
Aspartylglucosaminuria	アスパチルグルコサミン尿症	AGA		○
GMI Gangliosidosis, several forms	GMIガングリオドーシス, 各型	GLB1	○	○
Sialidosis, several forms	シアリドーシス, 各型	NEU1	○	○
Sialic acid storage disease SIASD	シアル酸蓄積症 SIASD	SLC17A5		○
Galactosialidosis, several forms	ガラクトシアリドーシス, 各型	CTSA		○
Multiple sulfatase deficiency	多種サルファターゼ欠損症	SUMF1	○	○
Mucopolipidosis II (I-cell disease), alpha/beta type	ムコ脂質症II型 (I-cell病)	GNPTAB	○	○
Mucopolipidosis III (Pseudo-Hurler polydystrophy), alpha/beta type	ムコ脂質症III型 (偽性Hurlerポリジストロフィー), アルファ/ベータ型	GNPTAB	○	○
Mucopolipidosis III (Pseudo-Hurler polydystrophy), gamma type	ムコ脂質症III型 (偽性Hurlerポリジストロフィー), ガンマ型	GNPTAG (GNPTG)	○	○
28. Osteolysis Group	29. 骨溶解症グループ			
Familial expansile osteolysis	家族性拡張性骨溶解症			
Mandibuloacral dysplasia type A	下顎先端異形成症 A型	LMNA	○	○
Mandibuloacral dysplasia type B	下顎先端異形成症 B型	ZMPSTE24	○	○
Progeria, Hutchinson-Gilford type	早老症, Hutchinson-Gilford型	LMNA	○	○
Torg-Winchester syndrome	Torg-Winchester症候群	MMP2		○ (prenatalなし)
Hajdu-Cheney syndrome	Hajdu-Cheney症候群	NOTCH2		○
Multicentric carpal-tarsal osteolysis with and without nephropathy	多中心性手根骨・足根骨溶解症 (腎症を伴う/伴わない)			

可能(応相談)
可能(応相談)

可能(応相談)
可能(応相談)

可能(応相談)

可能(応相談)

Lipomembraneous osteodystrophy with leukoencephalopathy (presenile dementia with bone cysts; Nasu-Hakola)	白質脳症を伴う膜性脂質骨ジストロフィ (骨嚢胞を伴う初老期認知症; Nasu-Hakola)	TREM2遺伝子				○	
Lipomembraneous osteodystrophy with leukoencephalopathy (presenile dementia with bone cysts; Nasu-Hakola)	白質脳症を伴う膜性脂質骨ジストロフィ (骨嚢胞を伴う初老期認知症; Nasu-Hakola)	TYROBP遺伝子				○	
29. Disorganized development of skeletal components group	29. 骨格成分の発生異常グループ						
Multiple cartilaginous exostoses 1	多発性軟骨性外骨腫症1型	EXT1				○	
Multiple cartilaginous exostoses 2	多発性軟骨性外骨腫症2型	EXT2				○	
Multiple cartilaginous exostoses 3	多発性軟骨性外骨腫症3型						
Cherubism	ケルビム症	SH3BP2			○	○	
Fibrous dysplasia, polyostotic form	線維性骨異形成症, 多骨性	GNAS				○	可能(応相談)
Progressive osseous heteroplasia	進行性骨性異形成症	GNAS				○	可能(応相談)
Gnathodiaphyseal dysplasia	下顎骨幹異形成症	ANO5					
Metachondromatosis	ミタコンドロマトーシス	PTPN11				○	可能(応相談)
Osteoglophonic dysplasia	骨空洞性異形成症						
Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP)	進行性骨化性線維異形成症 (FOP)	ACVR1			○	○	可能(応相談)
Carpotarsal osteochondromatosis	手根足根骨軟骨腫症						
Cherubism with gingival fibromatosis (Ramon syndrome)	歯肉線維腫症を伴うケルビム症 (Ramon症候群)						
Dysplasia epiphysealis hemimelica (Trevor)	片肢性骨端異形成症 (Trevor)						
Enchondromatosis (Ollier)	内軟骨腫症 (Ollier)	IDH1, IDH2					
Enchondromatosis with hemangiomata (Maffucci)	血管腫を伴う内軟骨腫症 (Maffucci)						
30. Overgrowth syndromes with skeletal involvement	30. 骨格病変を含む過成長症候群						
Weaver syndrome	Weaver症候群	NSD1				○	可能(応相談)
Sotos syndrome	Sotos症候群	NSD1	○		○	○	三菱化学実施 可能(応相談)
Marshall-Smith syndrome	Marshall-Smith症候群						
Proteus syndrome	Proteus症候群	PTEN				○	○
Marfan syndrome	Marfan症候群	FBN1				○	○
Congenital contractural arachnodactyly	先天性拘縮性くも指症	FBN2					○
Loeys-Dietz syndrome types 1A and 2A	Loeys-Dietz症候群 1A型/2A型	TGFBR1				○	○
Loeys-Dietz syndrome types 1B and 2B	Loeys-Dietz症候群 1B型/2B型	TGFBR2				○	○
Overgrowth syndrome with 2q37 translocations	2q37転座を伴う過成長症候群						
31. Genetic inflammatory/rheumatoid-like osteoarthropathies	遺伝的炎症性・リウマチ様骨関節症						
Progressive pseudorheumatoid dysplasia (PPRD; SED with progressive arthropathy)	進行性偽性リウマチ様骨異形成症 (PPRD; 進行性関節症を伴うSED)	WISP3				○	○
Chronic infantile neurologic cutaneous articular syndrome (CINCA) / neonatal onset multisystem inflammatory disease (NOMID)	慢性乳児性神経性皮膚関節症候群 (CINCA)/新生児発症多系統炎症性疾患 (NOMID)	NLRP3					○
Sterile multifocal osteomyelitis, periostitis, and pustulosis (CINCA/NOMID-like)	無菌性多発性骨髄炎, 骨膜炎, 膿疱症 (CINCA/NOMID様)						
Chronic recurrent multifocal osteomyelitis with congenital dyserythropoietic anemia (CRMO with CDA; Majeed syndrome)	先天性異常造血性貧血を伴う慢性伴性再発性多発性骨髄炎 (CDAを伴うCRMO; Majeed症候群)						
Hyperostosis/hyperphosphatemia syndrome	骨化過剰症/高リン酸血症症候群						
Infantile systemic hyalinosis/Juvenile hyaline fibromatosis (ISH/JHF)	乳児性全身性ヒアリン変性/若年性ヒアリン線維腫症 (ISH/JHF)	ANTXR2					
32. Cleidocranial dysplasia and isolated cranial ossification defects Group	32. 鎖骨頭蓋異形成症および頭蓋骨化不全グループ						
Cleidocranial dysplasia	鎖骨頭蓋異形成症	RUNX2				○	○
CDAGS syndrome (craniosynostosis, delayed fontanel closure, parietal foramina, imperforate anus, genital anomalies, skin eruption)	CDAGS症候群 (頭蓋骨癒合症, 泉門閉鎖遅延, 頭頂孔, 鎖肛, 性器異常, 発疹)						
Yunis-Varon dysplasia	Yunis-Varon骨異形成症						
Parietal foramina (isolated)	頭頂孔 (単独型)	ALX4				○	○
Parietal foramina (isolated)	頭頂孔 (単独型)	MSX2				○	○
33. Craniosynostosis syndromes	33. 頭蓋骨癒合症候群						
Pfeiffer syndrome (FGFR1-related)	Pfeiffer症候群 (FGFR1関連)	FGFR1				○	○
Pfeiffer syndrome (FGFR2-related)	Pfeiffer症候群 (FGFR2関連)	FGFR2				○	○
Apert syndrome	Apert症候群	FGFR2				○	○

Craniosynostosis with cutis gyrata (Beare-Stevenson)	脳回状皮膚を伴った頭蓋骨癒合症 (Beare-Stevenson)	FGFR2	○	○	可能(応相談)
Crouzon syndrome	Crouzon症候群	FGFR2	○	○	可能(応相談)
Crouzon-like craniosynostosis with acanthosis nigricans (Crouzonodermoskeletal syndrome)	黒色表皮腫を伴ったCrouzon様頭蓋骨癒合症 (Crouzon皮膚骨格症候群)	FGFR3	○	○	可能(応相談)
Craniosynostosis, Muenke type	頭蓋骨癒合症, Muenke型	FGFR3	○	○	可能(応相談)
Antley-Bixler syndrome (ABS2)	Antley-Bixler症候群	FGFR2		○	可能(応相談)
Antley-Bixler syndrome (ABS1)	Antley-Bixler症候群	POR		○	可能(応相談)
Craniosynostosis Boston type	頭蓋骨癒合症候群 Boston type	MSX2	○	○	
Saethre-Chotzen syndrome	Saethre-Chotzen症候群	TWIST1	○	○	可能(応相談)
Shprintzen-Goldberg syndrome	Shprintzen-Goldberg症候群				
Baller-Gerold syndrome	Baller-Gerold症候群	RECQL4	○	○	
Carpenter syndrome	Carpenter症候群				可能(応相談)
34. Dysostoses with predominant craniofacial involvement					
Mandibulo-facial dysostosis (Treacher-Collins, Franceschetti-Klein)	34. 頭蓋顔面骨罹患を主とする異骨症 下顎・顔面異骨症 (Treacher-Collins, Franceschetti-Klein)	TCOF1		○	
Mandibulo-facial dysostosis (Treacher-Collins, Franceschetti-Klein)	下顎・顔面異骨症 (Treacher-Collins, Franceschetti-Klein)	POLR1D		○	
Mandibulo-facial dysostosis (Treacher-Collins, Franceschetti-Klein)	下顎・顔面異骨症 (Treacher-Collins, Franceschetti-Klein)	POLR1C		○	
Oral-facial-digital syndrome type I (OFD1)	口腔・顔面・指症候群I型 (OFD1)	OFD1		○	
Weyer acrofacial (acroental) dysostosis	Weyer先端顔面(先端歯)異骨症	EVC		○	可能(応相談)
Endocrine-cerebro-osteodysplasia (ECO)	内分泌・大脳・骨異形成症 (ECO)	ICK			
Craniofrontonasal syndrome	頭蓋前頭鼻異形成症	EFNB1	○	○	
Frontonasal dysplasia, type 1	前頭鼻異形成症, 1型	ALX3			
Frontonasal dysplasia, type 2	前頭鼻異形成症, 2型	ALX4		○	
Frontonasal dysplasia, type 3	前頭鼻異形成症, 3型	ALX1			
Hemifacial microsomia	片側顔面形成不全症				
Miller syndrome (postaxial acrofacial dysostosis)	Miller症候群(軸後性先端顔面異骨症)	DHODH		○	
Acrofacial dysostosis, Nager type	先端顔面異骨症, Nager型				
Acrofacial dysostosis, Rodriguez type	先端顔面異骨症, Rodriguez型				
35. Dysostoses with predominant vertebral with and without costal involvement					
Currarino triad	肋骨罹患を伴う/伴わない脊椎罹患を主とする異骨症 Currarino三徴	MXN1	○	○	
Spondylocostal dysostosis type 1 (SCD1)	脊椎肋骨異骨症1型 (SCD1)	DLL3	○	○	可能(応相談)
Spondylocostal dysostosis type 2 (SCD2)	脊椎肋骨異骨症2型 (SCD2)	MESP2	○	○	
Spondylocostal dysostosis type 3 (SCD3)	脊椎肋骨異骨症3型 (SCD3)	LFNG		○	
Spondylocostal dysostosis type 4 (SCD4)	脊椎肋骨異骨症4型 (SCD4)	HES7		○	
Spondylothoracic dysostosis	脊椎胸郭異骨症	MESP2		○	
Klippel-Feil anomaly with laryngeal malformation	咽頭形態異常を伴うKlippel-Feil異常	GDF6		○	
Spondylocostal/thoracic dysostosis, other forms	脊椎肋骨・胸郭異骨症, 他の型		○		
Cerebro-costo-mandibular syndrome (rib gap syndrome)	脳・肋骨・下顎症候群 (rib gap症候群)				
Cerebro-costo-mandibular-like syndrome with vertebral defects	椎骨欠損を伴う脳・肋骨・下顎様症候群				
Diaphanospondylydysostosis	透光性脊椎異骨症	BMPER			
36. Patellar dysostoses					
Ischiopatellar dysplasia (small patella syndrome)	36. 膝蓋骨異骨症 坐骨膝蓋骨異形成症 (小膝蓋骨症候群)	TBX4		○	
Small patella - like syndrome with clubfoot	内反足を伴う小膝蓋骨様症候群				
Nail-patella syndrome	爪・膝蓋骨症候群	LMX1B	○	○	
Genitopatellar syndrome	性器膝蓋骨症候群				
Ear-patella-short stature syndrome (Meier-Gorlin)	耳・膝蓋骨・低身長症候群 (Meier-Gorlin)	ORC1		○	
37. Brachydactylies (with or without extraskeletal manifestations)					
Brachydactyly type A1	短指症(骨外病変を伴う/伴わない) 短指症A1型	IHH	○		
Brachydactyly type A1	短指症A1型	5p31			
Brachydactyly type A2	短指症A2型	BMPR1B	○		
Brachydactyly type A2	短指症A2型	BMP2			
Brachydactyly type A2	短指症A2型	GDF5			可能(応相談)
Brachydactyly type A3	短指症A3型				

Brachydactyly type B	短指症B型	ROR2		○		可能(応相談)
Brachydactyly type B2	短指症B2型	ROR2と非連鎖				
Brachydactyly type B2	短指症B2型	NOG	○		○(prenatalなし)	可能(応相談)
Brachydactyly type C	短指症C型	GDF5		○	○	可能(応相談)
Brachydactyly type D	短指症D型	HOXD13		○	○	
Brachydactyly type E	短指症E型	PTHLH				
Brachydactyly type E	短指症E型	HOXD13		○	○	
Brachydactyly - mental retardation syndrome	短指症・精神発達遅滞症候群	2q37			○	
Hyperphosphatasia with mental retardation, brachytelephalangy, and distinct face	精神発達遅滞, 短遠位指症, 特異顔貌を伴う高フォスファターゼ症					
Brachydactyly-Hypertension syndrome (Bilginturan)	短指症・高血圧症候群 (Bilginturan)					
Brachydactyly with anonychia (Cooks syndrome)	無爪症を伴う短指症 (Cooks syndrome)					
Microcephaly-oculo-digito-esophageal-duodenal syndrome (Feingold syndrome)	小頭・眼・指・食道・十二指腸症候群 (Feingold syndrome)	MYCN		○	○	
Hand-Foot-Genital syndrome	手・足・生殖器症候群	HOXA13		○	○(prenatalなし)	
Brachydactyly with elbow dysplasia (Liebenberg syndrome)	肘異形成を伴う短指症 (Liebenberg syndrome)					
Keutel Syndrome	Keutel症候群	MGP			○	
Albright Hereditary Osteodystrophy (AHO)	Albright遺伝性骨異常栄養症 (AHO)	GNAS		○	○	可能(応相談)
Rubinstein-Taybi syndrome	Rubinstein-Taybi症候群	CREBBP	○	○	○	可能(応相談)
Rubinstein-Taybi syndrome	Rubinstein-Taybi症候群	EP300		○	○	
Catell-Manzke syndrome	Catell-Manzke症候群					
Brachydactyly, Temtamy type	短指症, Temtamy型	CHSY1				
Digital arthropathy/brachydactyly	指関節症/短指症					
Christian type brachydactyly	Christian型短指症					
Coffin-Siris syndrome	Coffin-Siris症候群					
Mononen type brachydactyly	Mononen型短指症					
Poland anomaly	Poland異常					
38. Limb hypoplasia - reduction defects group	38. 四肢低形成/欠失グループ					
Ulnar-mammary syndrome	尺骨乳房症候群	TBX3			○	可能(応相談)
De Lange Syndrome	De Lange症候群	NIPBL, SMC1A	○	○	○	可能(応相談)
Fanconi anemia	Fanconi貧血	BRCA2			○(prenatalなし)	
Fanconi anemia	Fanconi貧血	FANCA, FANCC, PALB2, BRCA2, FANCN		○		
		BRIP1, FANCA, FANCB, FANCC, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, FANCL, FANCM, PALB2			○	
Fanconi anemia	Fanconi貧血	1q21.1		○	○(prenatalなし)	
Thrombocytopenia-Absent Radius (TAR)	血小板減少・橈骨欠損症 (TAR)					
Thrombocythemia with distal limb defects	四肢遠位部欠損を伴う血小板減少症					
Holt-Oram syndrome	Holt-Oram症候群	SALL4		○	○	
Okihiro syndrome (Duane - Radial Ray anomaly)	Okihiro症候群 (Duane-橈骨列異常)	SALL4		○	○	
Cousin syndrome	Cousin症候群	TBX15				
Roberts Syndrome	Roberts症候群	ESCO2		○	○	
Split-hand-foot malformation with long bone deficiency (SHFLD1)	長管骨欠損を伴う裂手・裂足形態異常 (SHFLD1)					
Split-hand-foot malformation with long bone deficiency (SHFLD2)	長管骨欠損を伴う裂手・裂足形態異常 (SHFLD2)					
Split-hand-foot malformation with long bone deficiency (SHFLD3)	長管骨欠損を伴う裂手・裂足形態異常 (SHFLD3)					
Tibial hemimelia	脛骨半肢症					
Tibial hemimelia-polysyndactyly-triphalangeal thumb	脛骨半肢症・多合指症・母指三指節症					
Acheiropodia	欠手足症					
Tetra-amelia	無四肢症	X連鎖性				
Tetra-amelia	無四肢症	WNT3遺伝子		○	○	
Ankyloblepharon-Ectodermal dysplasia-Cleft lip/palate (AEC)	眼瞼癒着・外胚葉異形成・口唇口蓋裂症候群 (AEC)	TP63		○	○	
Ectrodactyly-ectodermal dysplasia cleft-palate syndrome Type 3	欠指・外胚葉異形成・口蓋裂症候群3型 (EEC3)	TP63		○	○	
Ectrodactyly-ectodermal dysplasia cleft-palate syndrome Type 1	欠指・外胚葉異形成・口蓋裂症候群1型 (EEC1)			○		
Ectrodactyly-ectodermal dysplasia-macular dystrophy syndrome (EEM)	欠指・外胚葉異形成・黄斑ジストロフィ (EEM)					
Limb-mammary syndrome (including ADULT syndrome)	四肢・乳房症候群 (ADULT症候群を含む)	TP63		○	○	

Split Hand-Foot malformation, isolated form, type 4 (SHFM4)	単独型裂手・裂足形態異常, 4型 (SHFM4)	TP63		○	
Split Hand-Foot malformation, isolated form, type 1 (SHFM1)	単独型裂手・裂足形態異常, 1型 (SHFM1)				
Split Hand-Foot Malformation, isolated form, type 2 (SHFM2)	単独型裂手・裂足形態異常, 2型 (SHFM2)				
Split Hand-Foot malformation, isolated form, type 3 (SHFM3)	単独型裂手・裂足形態異常, 3型 (SHFM3)				
Split Hand-Foot malformation, isolated form, type 5 (SHFM5)	単独型裂手・裂足形態異常, 5型 (SHFM5)				
Al-Awadi Raas-Rothschild limb-pelvis hypoplasia-aplasia	Al-Awadi Raas-Rothschild四肢・骨盤低/無形成				
Fuhrmann Syndrome	Fuhrmann症候群	WNT7A	○	○ (prenatalなし)	
RAPADILINO syndrome	RAPADILINO症候群	RECQL4	○	○	可能(応相談)
Adams-Oliver Syndrome	Adams-Oliver症候群				
Femoral Hypoplasia-Unusual Face Syndrome	大腿骨低形成・異常顔貌症候群				
Femur-Fibula-Ulna Syndrome	大腿骨・腓骨・尺骨症候群				
Hanhart Syndrome (Hypoglossia-hypodactylia)	Hanhart症候群 (舌低形成・指低形成)				
Scapulo-iliac dysplasia (Kosenow)	肩甲骨・腸骨異形成症 (Kosenow)				
39. Polydactyly-Syndactyly-Triphalangism Group	39. 多指・合指・母指三指節症グループ				
Preaxial Polydactyly type 1 (PPD1)	軸前性多指症1型 (PPD1)	SHH遺伝子		○	
Preaxial Polydactyly type 1 (PPD1)	軸前性多指症1型 (PPD1)	SHHと非連鎖			
Preaxial Polydactyly type 2 (PPD2)/ Triphalangeal Thumb (TPT)	軸前性多指症2型 (PPD2)/母指三指節症 (TPT)	LMBR1			
Preaxial Polydactyly type 3 (PPD3)	軸前性多指症3型 (PPD3)				
Preaxial Polydactyly type 4 (PPD4)	軸前性多指症4型 (PPD4)	GLI3		○	
Greig Cephalopolysyndactyly Syndrome	Greig頭多合指症候群	GLI3	○	○	
Pallister-Hall syndrome	Pallister-Hall症候群	GLI3	○	○	
Synpolydactyly (complex, fibulin1 - associated)	合多指症 (fibulin 1関連複合)	FBLN1			
Synpolydactyly	合多指症	HOXD13	一部	○	
Townes-Brocks syndrome (Renal-Ear-Anal-Radial syndrome)	Townes-Brocks症候群 (腎・耳・肛門・橈骨症候群)	SALL1	○	○	可能(応相談)
Lacrimo-Auriculo-Dento-Digital syndrome (LADD)	涙・耳・歯・指症候群 (LADD)	FGFR2遺伝子		○	可能(応相談)
Lacrimo-Auriculo-Dento-Digital syndrome (LADD)	涙・耳・歯・指症候群 (LADD)	FGFR3遺伝子		○	
Lacrimo-Auriculo-Dento-Digital syndrome (LADD)	涙・耳・歯・指症候群 (LADD)	FGFR10遺伝子		○	可能(応相談)
Acrocallosal syndrome	先端脳梁症候群	GLI3	○	○	
Acro-pectoral syndrome	先端・胸症候群				
Acro-pectoro-vertebral dysplasia (F-syndrome)	先端・胸・椎体異形成症 (F症候群)				
Mirror-image polydactyly of hands and feet (Laurin-Sandrow syndrome)	鏡面像多指趾症 (Laurin-Sandrow syndrome)	SHH遺伝子		○	
Mirror-image polydactyly of hands and feet (Laurin-Sandrow syndrome)	鏡面像多指趾症 (Laurin-Sandrow syndrome)	SHHと非連鎖			
Cenani-Lenz syndactyly	Cenani-Lenz合指症	LRP4			
Cenani-Lenz like syndactyly	Cenani-Lenz様合指症				
Oligosyndactyly, radio-ulnar synostosis, hearing loss and renal defects syndrome	欠合指症, 橈骨尺骨癒合症, 難聴, 腎欠損症候群				
Syndactyly, Malik-Percin type	Syndactyly, Malik-Percin type				
STAR syndrome (syndactyly of toes, telecanthus, ano- and renal malformations)	STAR症候群 (合趾症, 眼角隔離症, 肛門, 腎異常)	FAM58A	○	○	
Syndactyly type 1 (III-IV)	合指症1型 (III-IV指)				
Syndactyly type 3 (IV-V)	合指症3型 (IV-V指)	GJA1	○	○	
Syndactyly type 4 (I-V) Haas type	合指症4型 (I-V指) Haas型	LMBR1		○	
Syndactyly type 5 (syndactyly with metacarpal and metatarsal fusion)	合指症5型 (中手骨・中足骨癒合を伴う合指症)	HOXD13		○	
Syndactyly with craniosynostosis (Philadelphia type)	頭蓋骨癒合症を伴う合指症 (Philadelphia型)				
Syndactyly with microcephaly and mental retardation (Filippi syndrome)	小頭症と精神発達遲滞を伴う合指症 (Filippi症候群)				
Meckel syndrome type 1	Meckel症候群1型	MKS1	○	○	
Meckel syndrome type 2	Meckel症候群2型				
Meckel syndrome type 3	Meckel症候群3型	TMEM67	○	○	
Meckel syndrome type 4	Meckel症候群4型	CEP290	○	○	
Meckel syndrome type 5	Meckel症候群5型	RPGRIP1L	○	○	
Meckel syndrome type 6	Meckel症候群6型	CC2D2A		○	
40. Defects in joint formation and synostoses	40. 関節形成不全・骨癒合症グループ				
Multiple synostoses syndrome type 1	多発性骨癒合症候群1型	NOG	○	○ (prenatalなし)	
Multiple synostoses syndrome type 2	多発性骨癒合症候群2型	GDF5		○ (prenatalなし)	可能(応相談)

Multiple synostoses syndrome type 3	多発性骨癒合症候群3型	FGF9				
Proximal symphalangism type 1	近位指節癒合症1型	NOG, GDF5	○(NOG)	○	○(prenatalなし)	可能(GDF5)(応相談)
Proximal symphalangism type 2	近位指節癒合症2型	NOG, GDF5	○(NOG)	○	○(prenatalなし)	可能(GDF5)(応相談)
Radio-ulnar synostosis with amegakaryocytic thrombocytopenia	無巨核球症血小板減少を伴う橈尺骨癒合症	HOXA11				

表2 骨系統疾患国際分類(2010)和訳(Warmanら⁴⁾より引用、改変)

グループ / 疾患名(原文)	グループ / 疾患名(和訳)	遺伝形式	MIM番号	遺伝子座	遺伝子	タンパク	注釈
1. FGFR3 chondrodysplasia group							
Thanatophoric dysplasia type 1 (TD1)	タナトフォリック骨異形成症1型 (TD1)	AD	187600	4p16.3	FGFR3	FGFR3	以前のSan Diego型を含む
Thanatophoric dysplasia type 2 (TD2)	タナトフォリック骨異形成症2型 (TD2)	AD	187601	4p16.3	FGFR3	FGFR3	
Severe achondroplasia with developmental delay and acanthosis nigricans (SADDAN)	重症軟骨無形成症・発達遅滞・黒色表皮腫 (SADDAN)	AD	187600を参照	4p16.3	FGFR3	FGFR3	
Achondroplasia	軟骨無形成症	AD	100800	4p16.3	FGFR3	FGFR3	
Hypochondroplasia	軟骨低形成症	AD	146000	4p16.3	FGFR3	FGFR3	不活性化変異
Camptodactyly, tall stature and hearing loss syndrome (CATSHL)	屈指・高身長・難聴症候群 (CATSHL)	AD	187600	4p16.3	FGFR3	FGFR3	
Hypochondroplasia-like dysplasia(s)	軟骨低形成症様異形成症	AD, SP					
グループ39のFGFR3関連の表現型を示すLADD症候群同様, グループ33のFGFR3変異と関連する頭蓋骨癒合症候群も参照							
2. Type 2 collagen group and similar disorders							
Achondrogenesis type 2 (ACG2; Langer-Platyspondylic dysplasia, Torrance type)	軟骨無発症2型 (ACG2: Langer-Saldino型)	AD	200610	12q13.1	COL2A1	Type 2 collagen	重症脊椎異形成症(グループ14)も参照
Hypochondrogenesis	扁平椎異形成症, Torrance型	AD	151210	12q13.1	COL2A1	Type 2 collagen	
Spondyloepiphyseal dysplasia congenita (SEDC)	軟骨低発症症	AD	200610	12q13.1	COL2A1	Type 2 collagen	
Spondyloepimetaphyseal dysplasia (SEMD) Strudwick type	先天性脊椎骨端異形成症 (SEDC)	AD	183900	12q13.1	COL2A1	Type 2 collagen	
Knies dysplasia	脊椎骨端骨幹端異形成症 (SEMD) Strudwick型	AD	184250	12q13.1	COL2A1	Type 2 collagen	p.R719Cとp.G474S変異にしばしば関係 R275C変異にしばしば関係
Spondyloperipheral dysplasia	Knies骨異形成症	AD	156550	12q13.1	COL2A1	Type 2 collagen	
Mild SED with premature onset arthrosis	脊椎末梢異形成症	AD	271700	12q13.1	COL2A1	Type 2 collagen	
SED with metatarsal shortening (formerly Czech dysplasia)	早発性関節症を伴う軽症脊椎骨端異形成症	AD		12q13.1	COL2A1	Type 2 collagen	
Stickler syndrome type 1	中足骨短縮を伴う脊椎骨端異形成症 (以前のCzech異形成症)	AD	609162	12q13.1	COL2A1	Type 2 collagen	
Stickler-like syndrome(s)	Stickler症候群1型	AD	108300	12q13.1	COL2A1	Type 2 collagen	
	Stickler様症候群						
3. Type 11 collagen group							
Stickler syndrome type 2	Stickler症候群2型	AD	604841	1p21	COL11A1	Type 11 collagen alpha-1 chain	COL2A1, COL11A1, COL11A2のいずれにも非連鎖, 劣性型はCOL9A1も参照
Marshall syndrome	Marshall症候群	AD	154780	1p21	COL11A1	Type 11 collagen alpha-1 chain	
Fibrochondrogenesis	線維性軟骨発症症	AR	228520	1p21	COL11A1	Type 11 collagen alpha-1 chain	
Otospondylomegaepiphyseal dysplasia (OSMED), recessive type	耳脊椎巨大骨端異形成症 (OSMED), 劣性型	AR	215150	6p21.3	COL11A2	Type 11 collagen alpha-2 chain	
Otospondylomegaepiphyseal dysplasia (OSMED), dominant type (Weissenbacher-Zweymüller syndrome, Stickler syndrome type 3)	耳脊椎巨大骨端異形成症 (OSMED), 優性型 (Weissenbacher-Zweymüller症候群, Stickler症候群3型)	AD	215150	6p21.3	COL11A2	Type 11 collagen alpha-2 chain	
グループ2のStickler症候群1型も参照.							
4. Sulphation disorders group							
Achondrogenesis type 1B (ACG1B)	軟骨無発症1B型 (ACG1B)	AR	600972	5q32-33	DTDST	SLC26A2 sulfate transporter	以前はFraccaro型軟骨無発症として知られていた
Atelosteogenesis type 2 (AO2)	骨発生不全症2型 (AO2)	AR	256050	5q32-33	DTDST	SLC26A2 sulfate transporter	de la Chapelle骨異形成症, McAlister骨異形成症, “新生児骨異形成症”を含む
Diastrophic dysplasia (DTD)	捻曲性骨異形成症 (DTD)	AR	222600	5q32-33	DTDST	SLC26A2 sulfate transporter	多発性骨端異形成症および偽性軟骨無形成症グループ(グループ10)も参照 以前の“Pakistan型”. 脊椎骨端骨幹端異形成症グループ(グループ13)も参照
MED, autosomal recessive type (rMED; EDM4)	多発性骨端異形成症, 常染色体劣性型 (rMED; EDM4)	AR	226900	5q32-33	DTDST	SLC26A2 sulfate transporter	
SEMD, PAPSS2 type	脊椎骨端骨幹端異形成症, PAPSS2型	AR	603005	10q23-q24	PAPSS2	PAPS-Synthetase 2	

グループ / 疾患名 (原文)	グループ / 疾患名 (和訳)	遺伝形式	MIM番号	遺伝子座	遺伝子	タンパク	注釈
Chondrodysplasia with congenital joint dislocations, CHST3 type (recessive Larsen Ehlers-Danlos syndrome, CHST14 type ("musculo-skeletal variant"))	先天性関節脱臼を伴う軟骨異形成症, CHST3型 (劣性Larsen症候群) Ehlers-Danlos症候群, CHST14型 ("筋骨格型")	AR	608637	10q22.1	<i>CHST3</i>	Carbohydrate sulfotransferase 3; chondroitin 6-sulfotransferase	劣性型Larsen症候群, 上腕-脊椎異骨症, 脊椎骨端異形成症 Oman型を含む
グループ7およびグループ20の多発性脱臼を伴う他の疾患も参照.		AR	601776	15q14	<i>CHST14</i>	Carbohydrate sulfotransferase 14; dermatan 4-sulfotransferase	内転母指-内反足症候群を含む
5. Perlecan group	5. Perlecanグループ						
Dyssegmental dysplasia, Silverman-Handmaker	分節異常骨異形成症, Silverman-Handmaker型	AR	224410	1q36-34	<i>PLC (HSPG2)</i>	Perlecan	
Dyssegmental dysplasia, Rolland-Desbuquois	分節異常骨異形成症, Rolland-Desbuquois型	AR	224400	1q36-34	<i>PLC (HSPG2)</i>	Perlecan	
Schwartz-Jampel syndrome (myotonic chondrodystrophy)	Schwartz-Jampel症候群 (筋ミオトニー軟骨異栄養症)	AR	255800	1q36-34	<i>PLC (HSPG2)</i>	Perlecan	軽症型および重症型. 以前のBurton骨異形成症を含む
6. Aggrecan group	6. Aggrecanグループ						
SED, Kimberley type	脊椎骨端異形成症, Kimberley型	AD	608361	15q26	<i>AGC1</i>	Aggrecan	
SEMD, Aggrecan type	脊椎骨端骨幹端異形成症, Aggrecan型	AR	612813	15q26	<i>AGC1</i>	Aggrecan	
Familial osteochondritis dissecans	家族性離断性骨軟骨炎	AD	165800	15q26	<i>AGC1</i>	Aggrecan	
7. Filamin group and related disorders	7. Filaminグループと関連疾患						
Frontometaphyseal dysplasia	前頭骨幹端異形成症	XLD	305620	Xq28	<i>FLNA</i>	Filamin A	明らかにFLNA変異を欠く例がある
Osteodysplasty Melnick-Needles	異形成骨症Melnick-Needles型	XLD	309350	Xq28	<i>FLNA</i>	Filamin A	
Otopalatodigital syndrome type 1 (OPD1)	耳口蓋指症候群1型 (OPD1)	XLD	311300	Xq28	<i>FLNA</i>	Filamin A	
Otopalatodigital syndrome type 2 (OPD2)	耳口蓋指症候群2型 (OPD2)	XLD	304120	Xq28	<i>FLNA</i>	Filamin A	
Terminal osseous dysplasia with pigmentary defects (TODPD)	色素異常を伴う末端骨異形成症 (TODPD)	XLD	300244	Xq28	<i>FLNA</i>	Filamin A	
Atelosteogenesis type 1 (AO1)	骨発生不全症1型 (AO1)	AD	108720	3p14.3	<i>FLNB</i>	Filamin B	ブーメラン骨異形成症, Piepkorn骨異形成症, 脊椎上腕大腿骨 (巨細胞) 異形成症を含む
Atelosteogenesis type 3 (AO3)	骨発生不全症3型 (AO3)	AD	108721	3p14.3	<i>FLNB</i>	Filamin B	
Larsen syndrome (dominant)	Larsen症候群 (優性)	AD	150250	3p14.3	<i>FLNB</i>	Filamin B	
Spondylo-carpal-tarsal dysplasia	脊椎・手根骨・足根骨異形成症	AR	272460	3p14.3	<i>FLNB</i>	Filamin B	
Spondylo-carpal-tarsal dysplasia	脊椎・手根骨・足根骨異形成症	AR	272460				FLNBと非連鎖
Franck - ter Haar syndrome	Franck - ter Haar症候群	AR	249420	5q35.1	<i>SH3PXD2B</i>	TKS4	
Serpentine fibula - polycystic kidney syndrome	蛇行腓骨・多嚢胞腎症候群	AD?	600330				
グループ4の劣性型Larsen症候群とグループ20の多発性脱臼の疾患も参照.							
8. TRPV4 group	8. TRPV4グループ						
Metatropic dysplasia	変容性骨異形成症	AD	156530	12q24.1	<i>TRPV4</i>	Transient receptor potential cation channel, subfamily V, member 4	致死型および非致死型を含む
Spondyloepimetaphyseal dysplasia, Maroteaux type (Pseudo-Morquio syndrome type 2)	脊椎骨端骨幹端異形成症, Maroteaux型 (偽性Morquio症候群2型)	AD	184095	12q24.1	<i>TRPV4</i>	Transient receptor potential cation channel, subfamily V, member 4	
Spondylometaphyseal dysplasia, Kozlowski type	脊椎骨幹端異形成症, Kozlowski型	AD	184252	12q24.1	<i>TRPV4</i>	Transient receptor potential cation channel, subfamily V, member 4	
Brachyolmia, autosomal dominant type	短体幹症, 常染色体優性型	AD	113500	12q24.1	<i>TRPV4</i>	Transient receptor potential cation channel, subfamily V, member 4	
Familial digital arthropathy with brachydactyly	短指を伴う家族性指関節症	AD	606835	12q24.1	<i>TRPV4</i>	Transient receptor potential cation channel, subfamily V, member 4	
9. Short-ribs dysplasias (with or without polydactyly) group	9. 短肋骨異形成症 (多指症を伴う/伴わない) グループ						
Chondroectodermal dysplasia (Ellis-van Creveld)	軟骨外胚葉性異形成症 (Ellis-van Creveld)	AR	225500	4p16	<i>EVC1</i>	EvC gene 1	
				4p16	<i>EVC2</i>	EvC gene 2	
Short ribs – polydactyly syndrome (SRPS) type 1/3 (Saldino-Noonan/Verma-Naumoff)	短肋骨多指症候群 (SRPS) 1/3型 (Saldino-Noonan/Verma-Naumoff)	AR	263510	11q22.3	<i>DYNC2H1</i>	Dynein, cytoplasmic 2, heavy chain 1	

グループ / 疾患名 (原文)	グループ / 疾患名 (和訳)	遺伝形式	MIM番号	遺伝子座	遺伝子	タンパク	注釈
SRPS type 1/3 (Saldino-Noonan/Verma-Naumoff)	短肋骨多指症候群 1/3型 (Saldino-Noonan/Verma-Naumoff)	AR	263510	3q25.33	IFT80	Intraflagellar transport 80 (homolog of)	DYNC2H1, IFT80のどちらとも非連鎖
SRPS type 1/3 (Saldino-Noonan/Verma-Naumoff)	短肋骨多指症候群 1/3型 (Saldino-Noonan/Verma-Naumoff)	AR	263510				
SRPS type 2 (Majewski)	短肋骨多指症候群 2型 (Majewski)	AR	263520				
SRPS type 4 (Beemer)	短肋骨多指症候群 4型 (Beemer)	AR	269860				
Oral-facial-digital syndrome type 4 (Mohr-Majewski)	口・顔面・指症候群4型 (Mohr-Majewski)	AR	258860				DYNC2H1, IFT80のどちらとも非連鎖
Asphyxiating thoracic dysplasia (ATD; Jeune)	呼吸不全性胸郭異形成症 (ATD; Jeune)	AR	208500	3q25.33	IFT80	intraflagellar transport 80 (homolog of)	
Asphyxiating thoracic dysplasia (ATD; Jeune)	呼吸不全性胸郭異形成症 (ATD; Jeune)	AR	208500	11q22.3	DYNC2H1	Dynein, cytoplasmic 2, heavy chain 1	
Asphyxiating thoracic dysplasia (ATD; Jeune)	呼吸不全性胸郭異形成症 (ATD; Jeune)	AR	208500				
Thoracolumbar dysplasia (Barnes)	胸郭咽頭骨盤異形成症 (Barnes)	AD	187760				
14 番染色体父性片親性ダイソミーおよび脳・肋骨・下顎症候群も参照.							
10. Multiple epiphyseal dysplasia and pseudoachondroplasia group	10. 多発性骨端異形成症および偽性軟骨無形成症グループ						
Pseudoachondroplasia (PSACH)	偽性軟骨無形成症 (PSACH)	AD	177170	19p12-13.1	COMP	COMP	いくつかの多発性骨端異形成症様症例は既知の遺伝子に非連鎖
Multiple epiphyseal dysplasia (MED) type 1	多発性骨端異形成症 (MED) 1型 (EDM1)	AD	132400	19p13.1	COMP	COMP	
Multiple epiphyseal dysplasia (MED) type 2	多発性骨端異形成症 (MED) 2型 (EDM2)	AD	600204	1p32.2-33	COL9A2	Collagen 9 alpha-2 chain	
Multiple epiphyseal dysplasia (MED) type 3	多発性骨端異形成症 (MED) 3型 (EDM3)	AD	600969	20q13.3	COL9A3	Collagen 9 alpha-3 chain	
Multiple epiphyseal dysplasia (MED) type 5	多発性骨端異形成症 (MED) 5型 (EDM5)	AD	607078	2p23-24	MATN3	Matrilin 3	
Multiple epiphyseal dysplasia (MED) type 6	多発性骨端異形成症 (MED) 6型 (EDM6)	AD	120210	6q13	COL9A1	Collagen 9 alpha-1 chain	
Multiple epiphyseal dysplasia (MED), other types	多発性骨端異形成症 (MED), 他の型						
Stickler syndrome, recessive type	Stickler症候群, 劣性型	AR	120210	6q13	COL9A1	Collagen 9 alpha-1 chain	
Familial hip dysplasia (Beukes)	家族性臼蓋形成不全症 (Beukes)	AD	142669	4q35			
Multiple epiphyseal dysplasia with microcephaly and nystagmus (Lowry-Wood)	小頭症と眼振を伴う多発性骨端異形成症 (Lowry-Wood)	AR	226960				
遠位肢異形成症グループ(グループ15)のASPEDと同様, 硫酸化障害(グループ4)の多発性骨端異形成症, 常染色体劣性型(rMED, EDM4), Aggrecanグループ(グループ6)の家族性離断性骨軟骨炎も参照.							
11. Metaphyseal dysplasias	11. 骨幹端異形成症						
Metaphyseal dysplasia, Schmid type (MCS)	骨幹端異形成症, Schmid型 (MCS)	AD	156500	6q21-22.3	COL10A1	Collagen 10 alpha-1 chain	成長抑制性異形成症を含む
Cartilage-hair hypoplasia (CHH; metaphyseal dysplasia, McKusick type)	軟骨・毛髪低形成症 (CHH; 骨幹端異形成症, McKusick型)	AR	250250	9p13	RMRP	RNA component of RNase H	
Metaphyseal dysplasia, Jansen type	骨幹端異形成症, Jansen型	AD	156400	3p22-21.1	PTHr1	PTH/PTHrP receptor 1	
Eiken dysplasia	Eiken異形成症	AR	600002	3p22-21.1	PTHr1	PTH/PTHrP receptor 1	活性化変異－Blomstrand骨異形成症(グループ22)も参照 活性化変異－Blomstrand骨異形成症(グループ22)も参照
Metaphyseal dysplasia with pancreatic insufficiency and cyclic neutropenia (Shwachman-Bodian-Diamond syndrome, Metaphyseal anadysplasia type 1)	膵不全, 周期性好中球減少を伴う骨幹端異形成症 (Shwachman-Bodian-Diamond症候群, SBDS)	AR	260400	7q11	SBDS	SBDS protein	脊椎骨端骨幹端異形成症 Missouri型を含む。 優性と劣性変異の記述あり
Metaphyseal anadysplasia type 2	回復性骨幹端異形成症1型	AD, AR	309645	11q22.2	MMP13	Matrix metalloproteinase 13	
Metaphyseal dysplasia, Spahr type	回復性骨幹端異形成症2型	AR		20q13.12	MMP9	Matrix metalloproteinase 9	
Metaphyseal acroscaphodysplasia (various)	骨幹端異形成症, Spahr型	AR	250400				
Genochondromatosis (type 1/type 2)	骨幹端先端杯状異形成症 (種々の型)	AR	250215				
Metaphyseal chondromatosis with D-2-hydroxyglutaric aciduria	遺伝性軟骨腫症 (1型/2型)	AD/SP	137360				
	D-2水酸化グルタル酸尿症を伴う骨幹端軟骨腫症	AR/SP	271550を参照				
12. Spondylometaphyseal dysplasias (SMD)	12. 脊椎骨幹端異形成症 (SMD)						

グループ / 疾患名(原文)	グループ / 疾患名(和訳)	遺伝形式	MIM番号	遺伝子座	遺伝子	タンパク	注釈
Spondyloenchondrodysplasia (SPENCD)	脊椎内軟骨異形成症 (SPENCD)	AR	271550	19p13.2	<i>ACP5</i>	Tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP)	自己免疫を伴う免疫不全と脊椎骨幹端異形成症 (MIM 607944)を含む
Odontochondrodysplasia (ODCD)	歯軟骨異形成症 (ODCD)	AR	184260				
Spondylometaphyseal dysplasia, Sutcliffe type or corner fractures type	脊椎骨幹端異形成症, Sutcliffe型/corner fracture型	AD	184255				
SMD with severe genu valgum	高度外反膝を伴う脊椎骨幹端異形成症	AD	184253				脊椎骨幹端異形成症 Schmidt型と脊椎骨幹端異形成症 Algeria型を含む
SMD with cone-rod dystrophy	錐体・杆体ジストロフィーを伴う脊椎骨幹端異形成	AR	608940				
SMD with retinal degeneration, axial type	網膜変性を伴う脊椎骨幹端異形成症, 体幹型	AR	602271				
Dysspondyloenchondromatosis	異脊椎内軟骨腫症	SP					
Cheiro-spondyloenchondromatosis	手・脊椎内軟骨腫症	SP					グループ29も参照

脊椎骨幹端異形成症 *Sedaghatian*型(グループ14)と同様, 脊椎骨幹端異形成症 *Kozlowski*型(グループ8, *TRPV4*), も参照; 脊椎骨幹端異形成症 *variant*は多くの報告あり.

13. Spondylo-epi-(meta)-physeal dysplasias

Dyggve-Melchior-Clausen dysplasia (DMC)	Dyggve-Melchior-Clausen骨異形成症 (DMC)	AR	223800	18q12-21.1	<i>DYM</i>	Dymeclin	Smith-McCort骨異形成症を含む
Immuno-osseous dysplasia (Schimke)	免疫不全性骨異形成症 (Schimke)	AR	242900	2q34-36	<i>SMARCA1</i>	SWI/SNF-related regulator of chromatin subfamily A-like protein 1	
SED, Wolcott-Rallison type	脊椎骨端異形成症, Wolcott-Rallison型	AR	226980	2p12	<i>EIF2AK3</i>	Translation initiation factor 2-alpha kinase-3	
SEMD, Matrilin type	脊椎骨端骨幹端異形成症, Matrilin型	AR	608728	2p23-p24	<i>MATN3</i>	Matrilin 3	グループ10のmatrilin関連多発性骨端異形成症も参照
SEMD, short limb – abnormal calcification type	脊椎骨端骨幹端異形成症, 短肢・異常石灰化型	AR	271665	1q23	<i>DDR2</i>	Discoidin domain receptor family, member 2	グループ21の点状石灰化を伴う他の疾患も参照
SED tarda, X-linked (SED-XL)	遅発性脊椎骨端異形成症, X連鎖 (SED-XL)	XLR	313400	Xp22	<i>SEDL</i>	Sedlin	
Spondylo-megaepiphyseal-metaphyseal dysplasia (SMMMD)	脊椎・巨大骨端・骨幹端異形成症 (SMMMD)	AR	613330	4p16.1	<i>NKX3-2</i>	NK3 Homeobox 2	
Spondylodysplastic Ehlers-Danlos syndrome	脊椎異形成Ehlers-Danlos症候群	AR	612350	11p11.2	<i>SLC39A13</i>	Zinc transporter ZIP13	
SPONASTRIME dysplasia	SPONASTRIME骨異形成症	AR	271510				
SEMD with joint laxity (SEMD-JL) leptodactylic or Hall type	関節弛緩を伴う脊椎骨端骨幹端異形成症 (SEMD-JL) 細指型/Hall型	AD	603546				
SEMD with joint laxity (SEMD-JL) Beighton type	関節弛緩を伴う脊椎骨端骨幹端異形成症 (SEMD-JL) Beighton型	AR	271640				
Platyspondyly (brachyolmia) with amelogenesis imperfecta	エナメル質形成不全を伴う扁平椎 (短体幹症)	AR	601216				
Late onset SED, autosomal recessive type	遅発性脊椎骨端異形成症, 常染色体劣性型	AR	609223				
Brachyolmia, Hobaek and Toledo types	短体幹症, Hobaek型・Toledo型	AR	271530, 271630				Hobaek型・Toledo型短体幹症と劣性型遅発性脊椎骨端異形成症との間の疾病分類上の関係は不明確で, 現状では明確な区別の基準は

進行性偽性リウマチ様骨異形成症(進行性関節症を伴う脊椎骨端異形成症)(グループ31)と同様, 短体幹症(グループ8), 成熟遅延骨異形成症(グループ14), SMDs(グループ12), グループ27のムコ多糖症 4型(*Morquio*症候群)および他の疾患も参照.

14. Severe spondylodysplastic dysplasias

Achondrogenesis type 1A (ACG1A)	軟骨無発症1A型 (ACG1A)	AR	200600	14q32.12	<i>TRIP11</i>	Golgi-microtubule-associated protein, 210-KD; GMAP210	
Schneckenbecken dysplasia	蝸牛様骨盤異形成症	AR	269250	1p31.3	<i>SLC35D1</i>	solute carrier family 35 member D1; UDP-glucuronic acid/UDP-N-acetylgalactosamine dual transporter	
Spondylometaphyseal dysplasia, Sedaghatian	脊椎骨幹端異形成症, Sedaghatian型	AR	250220				
Severe spondylometaphyseal dysplasia (SMD Sedaghatian-like)	重症脊椎骨幹端異形成症(脊椎骨幹端異形成症 Sedaghatian様)	AR		7q11	<i>SBDS</i>	SBDS gene, function still unclear	
Opsismodysplasia	成熟遅延骨異形成症	AR	258480				

タナトフォリック骨異形成症1型・2型(グループ1), 軟骨無発症2型とTorrance骨異形成症(グループ2), 線維性軟骨発症(グループ3), 軟骨無発症1B型(ACG1B, グループ4), 変容性骨異形成症(グループ8)も参照.

15. Acromelic dysplasias

15. 遠位肢異形成症

グループ / 疾患名 (原文)	グループ / 疾患名 (和訳)	遺伝形式	MIM番号	遺伝子座	遺伝子	タンパク	注釈
Trichorhinophalangeal dysplasia types 1/3	毛髪鼻指節異形成症 1型/3 型	AD	190350	8q24	<i>TRPS1</i>	Zinc finger transcription factor	
Trichorhinophalangeal dysplasia type 2 (Langer-Giedion)	毛髪鼻指節異形成症 2型 (Langer-Giedion)	AD	150230	8q24	<i>TRPS1 and EXT1</i>	Zinc finger transcription factor and Exostosin 1	小欠失症候群; グループ29の多発性軟骨性外骨腫症も参照
Acrocapitofemoral dysplasia	先端大腿骨頭異形成症	AR	607778	2q33-q35	<i>IHH</i>	Indian hedgehog	
Cranioectodermal dysplasia (Levin-Sensenbrenner) type 1	頭蓋外胚葉異形成症 (Levin-Sensenbrenner) 1型	AR	218330	3q21	<i>IFT122</i>	Intraflagellar transport 122 (Chlamydomonas, homolog of)	
Cranioectodermal dysplasia (Levin-Sensenbrenner) type 2	頭蓋外胚葉異形成症 (Levin-Sensenbrenner) 2型	AR	613610	2p24.1	<i>WDR35</i>	WD repeat-containing protein 35	
Geleophysic dysplasia	幸福顔貌骨異形成症	AR	231050	9q34.2	<i>ADAMTSL2</i>	ADAMTS-like protein 2	
Geleophysic dysplasia, other types	幸福顔貌骨異形成症, その他の型	AR					ADAMTSL2と非連鎖
Acromicric dysplasia	先端短肢異形成症	AD	102370				以前Fantasy Island骨異形成症あるいはTattoo骨異形成症として知られていた先端咽頭骨異形成症を含む
Acrodysostosis	先端異骨症	AD	101800				
Angel-shaped phalango-epiphyseal dysplasia (ASPED)	天使形指節骨・骨端異形成症 (ASPED)	AD	105835				短指症C型と関連または対立遺伝子
Saldino-Mainzer dysplasia	Saldino-Mainzer骨異形成症	AR	266920				
短肋骨異形成症グループも参照.							
16. Acromesomelic dysplasias	16. 遠位中間肢異形成症						
Acromesomelic dysplasia type Maroteaux	遠位中間肢異形成症Maroteaux型 (AMDM)	AR	602875	9p13-12	<i>NPR2</i>	Natriuretic peptide receptor 2	
Grebe dysplasia	Grebe骨異形成症	AR	200700	20q11.2	<i>GDF5</i>	Growth and Differentiation Factor 5	遠位中間肢異形成症 Hunter-Thompson型を含む。短指症(グループ37)も参照
Fibular hypoplasia and complex brachydactyly (Du Pan)	腓骨低形成複雑短指症 (Du Pan)	AR	228900	20q11.2	<i>GDF5</i>	Growth and Differentiation Factor 5	短指症(グループ37)も参照
Acromesomelic dysplasia with genital anomalies	性器異常を伴う遠位中間肢異形成症	AR	609441	4q23-24	<i>BMPR1B</i>	Bone morphogenetic protein receptor	
Acromesomelic dysplasia, Osebold-Remondini	遠位中間肢異形成症, Osebold-Remondini型	AD	112910				
17. Mesomelic and rhizo-mesomelic dysplasias	17. 中間肢・近位肢中間肢異形成症						
Dyschondrosteosis (Leri- Weill)	異軟骨骨症 (Leri-Weill)	Pseudo-AD	127300	Xpter-p22.32	<i>SHOX</i>	Short stature – homeobox gene	Reinhardt-Pfeiffer骨異形成症 (MIM 191400)を含む
Langer type (homozygous dyschondrosteosis)	Langer 型 (ホモ接合性異軟骨骨症)	Pseudo-AR	249700	Xpter-p22.32	<i>SHOX</i>	Short stature – homeobox gene	
Omodysplasia	肩骨異形成症	AR	258315	13q31-q32	<i>GPC6</i>	Glypican 6	「優性型肩骨異形成症」(OMIM 164745)の存在はまだ確認されていない
Robinow syndrome, recessive type	Robinow症候群, 劣性型	AR	268310	9q22	<i>ROR2</i>	Receptor tyrosine kinase-like orphan receptor 2	以前のCOVESDEM(中間肢短縮を伴う肋骨・脊椎分節異常)を含む。短指症B型も参照
Robinow syndrome, dominant type	Robinow症候群, 優性型	AD	180700				
Mesomelic dysplasia, Korean type	中間肢異形成症, Korea型	AD		2q24-32		Duplication in HOXD gene cluster	
Mesomelic dysplasia, Kantaputra type	中間肢異形成症, Kantaputra型	AD	156232	2q24-32		Duplications in HOXD gene cluster	
Mesomelic dysplasia, Nievergelt type	中間肢異形成症, Nievergelt型	AD	163400				
Mesomelic dysplasia, Kozlowski-Reardon type	中間肢異形成症, Kozlowski-Reardon型	AR	249710				
Mesomelic dysplasia with acral synostoses (Verloes-David-Pfeiffer type)	先端癒合症を伴う中間肢異形成症 (Verloes-David-Pfeiffer型)	AD	600383	8q13	<i>SULF1 and SLC05A1</i>	Heparan sulfate 6-O-endosulfatase 1 and solute carrier organic anion	2つの隣接遺伝子を含む小欠失症候群
Mesomelic dysplasia, Savarirayan type (Triangular Tibia-Fibular Aplasia)	中間肢異形成症, Savarirayan型 (三角形脛骨・腓骨無形成)	SP	605274				Nievergelt型骨異形成症と関連がある可能性. 意義不明の2q11.2小欠失を伴う1報告例あり
18. Bent bones dysplasias	18. 弯曲骨異形成症						
Campomelic dysplasia (CD)	屈曲肢異形成症 (CD)	AD	114290	17q24.3-25.1	<i>SOX9</i>	SRY-box 9	軽症型屈曲肢異形成症 (MIM 602196)と同様, acampomelic campomelic dysplasia (ACD)を含む
Stüve-Wiedemann dysplasia	Stüve-Wiedemann骨異形成症	AR	601559	5p13.1	<i>LIFR</i>	Leukemia Inhibitory Factor Receptor	以前の新生児Schwartz-Jampel症候群またはSchwartz-Jampel症候群2型と呼ばれていた疾患を含む

グループ / 疾患名 (原文)	グループ / 疾患名 (和訳)	遺伝形式	MIM番号	遺伝子座	遺伝子	タンパク	注釈
Kyphomelic dysplasia, several forms	後弯肢異形成症, 各型		211350				おそらく異質性あり
生下時の骨弯曲は、以下を含む多様な疾患で見られる: 骨形成不全症, Antley-Bixler症候群, 軟骨・毛髪低形成症, Cumming 症候群, 低フォスファターゼ症, 分節異常骨異形成症, タナトフォリック骨異形成症, 呼吸不全性胸部異形成症, など.							
19. Slender bone dysplasia group	19. 狭細骨異形成症グループ						
3-M syndrome (3M1)	3M症候群 (3M1)	AR	273750	6p21.1	CUL7	Cullin 7	高脊椎異形成症とYakut低身長症候群を含む
3-M syndrome (3M2)	3M症候群 (3M2)	AR	612921	2q35	OBSL1	Obscurin-like 1	
Kenny-Caffey dysplasia type 1	Kenny-Caffey骨異形成症1型	AR	244460	1q42-q43	TBCE	Tubulin-specific chaperone E	
Kenny-Caffey dysplasia type 2	Kenny-Caffey骨異形成症2型	AD	127000				
Microcephalic osteodysplastic primordial dwarfism type 1/3 (MOPD1)	小頭型骨異形成性原発小人症 1型/3型 (MOPD1)	AR	210710	2q			Taybi-Linder頭骨格異形成症を含む
Microcephalic osteodysplastic primordial dwarfism type 2 (MOPD2; Majewski type)	小頭型骨異形成性原発小人症 2型 (MOPD2; Majewski型)	AR	210720	21q	PCNT2	Pericentrin 2	
IMAGE syndrome (intrauterine growth retardation, metaphyseal dysplasia, adrenal hypoplasia, and genital anomalies)	IMAGE症候群 (子宮内発育遅延, 骨幹端異形成, 副腎低形成, 性器異常)	XL/AD	300290				異質性がある可能性
Osteocraniostenosis	骨頭蓋狭窄症	SP	602361				同胞発生例の報告あり, 遺伝形式不明 1例のみでGJA1変異の報告
Hallermann-Streiff syndrome	Hallermann-Streiff症候群	AR	234100				
脳・関節・指異形成症を参照.							
20. Dysplasias with multiple joint dislocations	20. 多発性脱臼を伴う骨異形成症						
Desbuquois dysplasia (with accessory ossification centre in digit 2)	Desbuquois骨異形成症(第2指に余剰骨化中心を伴う)	AR	251450	17q25.3	CANT1		おそらく遺伝的異質性あり
Desbuquois dysplasia with short metacarpals and elongated phalanges (Kim type)	中手骨短縮と指節骨延長を伴うDesbuquois骨異形成症 (Kim型)	AR	251450	17q25.3	CANT1		
Desbuquois dysplasia (other variants with or without accessory ossification centre)	Desbuquois骨異形成症(余剰骨化中心を伴う/伴わない他の変異型)	AR					
Pseudodiastrophic dysplasia	偽性捻曲性骨異形成症	AR	264180				
先天性脱臼を伴う軟骨異形成症, CHST3型(グループ4), 骨発生不全症3型とLarsen症候群(グループ7), 関節弛緩を伴う脊椎骨端骨幹端異形成症(グループ13)も参照.							
21. Chondrodysplasia punctata (CDP) group	21. 点状軟骨異形成症(CDP)グループ						
CDP, X-linked dominant, Conradi-Hünermann type (CDPX2)	点状軟骨異形成症, X染色体優性, Conradi-Hünermann型 (CDPX2)	XLD	302960	Xp11	EBP	Emopamil-binding protein	胎児水腫・異所性石灰化・虫食い像骨異形成症 (HEM) およびまだら状骨幹異形成症を含む
CDP, X-linked recessive, brachytelephalangic type (CDPX1)	点状軟骨異形成症, X連鎖性劣性, 末節骨短縮型 (CDPX1)	XLR	302950	Xp22.3	ARSE	Arylsulfatase E	
CHILD (congenital hemidysplasia, ichthyosis, limb defects)	CHILD症候群 (先天性片側異形成, 魚鱗癬, 四肢欠損)	XLD	308050	Xp11	NSDHL	NAD(P)H steroid dehydrogenase-like protein	
CHILD (congenital hemidysplasia, ichthyosis, limb defects)	CHILD症候群 (先天性片側異形成, 魚鱗癬, 四肢欠損)	XLD	308050	Xq28	EBP	Emopamil-binding protein	
Greenberg dysplasia	Greenberg骨異形成症	AR	215140	1q42.1	LBR	Lamin B receptor, 3-beta-hydroxysterol delta (14)-reductase	
Rhizomelic CDP type 1	近位肢型点状軟骨異形成症 1型	AR	215100	6q22-24	PEX7	Peroxisomal PTS2 receptor	疾病分類が不確実 骨形成不全症やGreenberg骨異形成症との関係が不明確
Rhizomelic CDP type 2	近位肢型点状軟骨異形成症 2型	AR	222765	1q42	DHPAT	Dihydroxyacetonephosphate	
Rhizomelic CDP type 3	近位肢型点状軟骨異形成症 3型	AR	600121	2q31	AGPS	Alkylglycerone-phosphate synthase (AGPS)	
CDP tibial-metacarpal type	点状軟骨異形成症 脛骨・中手骨型	AD/AR	118651				
Astley-Kendall dysplasia	Astley-Kendall骨異形成症	AR?					
点状石灰化はZellweger, Smith-Lemli-Opitz, その他いくつかの症候群で生じることに注意. グループ13の脊椎骨端骨幹端異形成症, 短肢・異常石灰化型と同様, デスモステロール症を参照.							
22. Neonatal osteosclerotic dysplasias	22. 新生児骨硬化性異形成症						
Blomstrand dysplasia	Blomstrand骨異形成症	AR	215045	3p22-21.1	PTHr1	PTH/PTHrP receptor 1	劣性の不活性化変異で生じる; Eiken骨異形成症とJansen骨異形成症を参照

グループ / 疾患名 (原文)	グループ / 疾患名 (和訳)	遺伝形式	MIM番号	遺伝子座	遺伝子	タンパク	注釈
Desmosterolosis	デスモステロール症	AR	602398	1p33-31.1	<i>DHCR24</i>	3-beta-hydroxysterol delta-24-reductase	他のステロール代謝に関連する疾患を参照
Caffey disease (including infantile and attenuated forms)	Caffey病 (乳児型・寛解型を含む)	AD	114000	17q21-22	<i>COL1A1</i>	Collagen 1, alpha-1 chain	1型コラーゲン遺伝子に関連する骨形成不全症 (グループ25)を参照
Caffey disease (severe variants with prenatal Raine dysplasia (lethal and non-lethal forms)	Caffey病 (出生前発症の重症型) Raine骨異形成症 (致死型・非致死型)	AR AR	114000 259775	 7p22	 <i>FAM20C</i>		致死型と非致死型を含む
グループ21の <i>Astley-Kendall</i> 骨異形成症と点状軟骨異形成症も参照.							
23. Increased bone density group (without modification of bone shape)	23. 骨変形を伴わない骨硬化性疾患グループ						
Osteopetrosis, severe neonatal or infantile forms (OPTB1)	大理石骨病, 重症新生児型/乳児型 (OPTB1)	AR	259700	11q13	<i>TCIRG1</i>	Subunit of ATPase proton pump	
Osteopetrosis, severe neonatal or infantile forms (OPTB4)	大理石骨病, 重症新生児型/乳児型 (OPTB4)	AR	611490	16p13	<i>CLCN7</i>	Chloride channel 7	
Osteopetrosis, infantile form, with nervous system involvement (OPTB5)	大理石骨病, 乳児型, 神経系の罹患を伴う (OPTB5)	AR	259720	6q21	<i>OSTM1</i>	Grey lethal / Osteopetrosis associated transmembrane protein	
Osteopetrosis, intermediate form, osteoclast-poor (OPTB2)	大理石骨病, 中間型, 破骨細胞減少型 (OPTB2)	AR	259710	13q14.11	<i>RANKL (TNFSF11)</i>	Receptor activator of NF-kappa-B ligand (Tumor necrosis factor ligand superfamily, member 11)	
Osteopetrosis, infantile form, osteoclast- poor with immunoglobulin deficiency (OPTB7)	大理石骨病, 乳児型, 免疫グロブリン欠乏を伴う破骨細胞減少型 (OPTB7)	AR	612302	18q21.33	<i>RANK (TNFRSF11A)</i>	Receptor activator of NF-kappa-B	骨溶解症グループ (グループ28) の家族性拡張性骨溶解症を参照
Osteopetrosis, intermediate form (OPTB6)	大理石骨病, 中間型 (OPTB6)	AR	611497	17q21.3	<i>PLEKHM1</i>	Pleckstrin homology domain-	
Osteopetrosis, intermediate form (OPTA2)	大理石骨病, 中間型 (OPTA2)	AR	259710	16p13	<i>CLCN7</i>	Chloride channel pump	
Osteopetrosis with renal tubular acidosis	腎細管性アシドーシスを伴う大理石骨病 (OPTB3)	AR	259730	8q22	<i>CA2</i>	Carbonic anhydrase 2	
Osteopetrosis, late-onset form type 1 (OPTA1)	大理石骨病, 遅発型1型 (OPTA1)	AD	607634	11q13.4	<i>LRP5</i>	Low density lipoprotein receptor-related protein 5	Worth型骨硬化症 (MIM 144750) を含む
Osteopetrosis, late-onset form type 2 (OPTA2)	大理石骨病, 遅発型2型 (OPTA2)	AD	166600	16p13	<i>CLCN7</i>	Chloride channel 7	
Osteopetrosis with ectodermal dysplasia and immune defect (OLEDAID)	外胚葉異形成と免疫不全を伴う大理石骨病 (OLEDAID)	XL	300301	Xq28	<i>IKBKG (NEMO)</i>	Inhibitor of kappa light polypeptide gene enhancer, kinase of	
Osteopetrosis, moderate form with defective leucocyte adhesion (LAD3)	大理石骨病, 白血球接着不全を伴う中等症型 (LAD3)	AR	612840	11q12	<i>FERMT3 (KIND3)</i>	Fermitin 3 (Kindlin 3)	
Osteopetrosis, moderate form with defective leucocyte adhesion	大理石骨病, 白血球接着不全を伴う中等症型	AR	612840	11q13	<i>RASGRP2 (CalDAG-GEF1)</i>	Ras guanyl nucleotide-releasing protein 2	
Pyknodysostosis	濃化異骨症	AR	265800	1q21	<i>CTSK</i>	Cathepsin K	
Osteopoikilosis	骨斑紋症	AD	155950	12q14	<i>LEMD3</i>	LEM domain-containing 3	Buschke-Ollendorff症候群 (MIM 166700) を含む
Melorheostosis with osteopoikilosis	骨斑紋症を伴う流蝕骨症	AD	155950	12q14	<i>LEMD3</i>	LEM domain-containing 3	混合型骨硬化性異形成症を含む
Osteopathia striata with cranial sclerosis (OSCS)	頭蓋骨硬化を伴う骨線状症 (OSCS)	XLD	300373	Xq11.1	<i>WTX</i>	FAM123B	
Melorheostosis	流蝕骨症 (メロレオストーシス)	SP					生殖細胞系列にLEMD3変異は今まで明らかにされていない
Dysosteosclerosis	異骨性骨硬化症	AR	224300				骨硬化性骨幹端異形成症と関連がある可能性
Osteomesopyknosis	骨中間濃化症	AD	166450				
Osteopetrosis with infantile neuroaxonal dysplasia	乳児神経軸索異形成症を伴う大理石骨病	AR?	600329				神経系の罹患を伴う大理石骨病と同じか (上を見よ) ?
24. Increased bone density group with metaphyseal and/or diaphyseal involvement	24. 骨幹端・骨幹罹患を伴う骨硬化性疾患グループ						
Craniometaphyseal dysplasia, autosomal dominant type	頭蓋骨幹端異形成症, 常染色体優性型	AD	123000	5p15.2-14.2	<i>ANKH</i>	Homolog of mouse ANK (ankylosis) gene	機能獲得変異
Diaphyseal dysplasia Camurati-Engelmann	骨幹異形成症 Camurati-Engelmann病	AD	131300	19q13	<i>TGFbeta1</i>	Transforming growth factor beta 1	
Hematodiaphyseal dysplasia Ghosal	血液骨幹異形成症 Ghosal	AR	231095	7q34	<i>TBXAS1</i>	Thromboxane A synthase 1	
Hypertrophic osteoarthropathy	過形成型骨関節症	AR	259100	4q34-35	<i>HPGD</i>	15-alpha-hydroxyprostaglandin dehydrogenase	頭蓋・骨関節症と劣性の皮膚骨膜肥厚症を含む
Pachydermoperiostosis (hypertrophic osteoarthropathy, primary, autosomal dominant)	皮膚骨膜肥厚症 (過形成型骨関節症, 一次性, 常染色体優性)	AD	167100				劣性型 (MIM 259100, HPGD欠損) との関係は不明

グループ / 疾患名(原文)	グループ / 疾患名(和訳)	遺伝形式	MIM番号	遺伝子座	遺伝子	タンパク	注釈	
Oculodontoosseous dysplasia (ODOD) mild type	眼歯骨異形成症 (ODOD) 軽症型	AD	164200	6q22-23	GJA1	Gap junction protein alpha-1	軽症型ODODのホモ接合の可能性	
Oculodontoosseous dysplasia (ODOD) severe	眼歯骨異形成症 (ODOD) 重症型	AR	257850					
Osteoectasia with hyperphosphatasia (juvenile Paget disease)	高フォスファターゼ症を伴う骨肥大症 (若年性Paget病)	AR	239000	8q24	OPG	Osteoprotegerin	SOSTの下流の52kb欠失に特異的	
Sclerosteosis	硬化性骨症	AR	269500	17q12-21	SOST	Sclerostin		
Endosteal hyperostosis, van Buchem type	骨内膜性骨増殖症, van Buchem型	AR	239100	17q12-21	SOST	Sclerostin		
Trichodontoosseous dysplasia	毛髪歯骨異形成症	AD	190320	17q21	DLX3	Distal-less homeobox 3		
Craniometaphyseal dysplasia, autosomal recessive type	頭蓋骨幹端異形成症, 常染色体劣性型	AR	218400	6q21-22			Bruck 症候群1型も参照(下記)	
Diaphyseal medullary stenosis with bone	骨悪性腫瘍を伴う骨幹部骨髓腔狭窄症	AD	112250	9p21-p22				
Craniodiaphyseal dysplasia	頭蓋骨幹異形成症	AD	122860					
Craniometadiaphyseal dysplasia, Wormian bone	頭蓋骨幹端骨幹異形成症, Worm骨型	AR	--					
Endosteal sclerosis with cerebellar hypoplasia	小脳低形成を伴う骨内膜硬化症	AR	213002					
Lenz-Majewski hyperostotic dysplasia	Lenz-Majewski骨増殖異形成症	SP	151050					
Metaphyseal dysplasia, Braun-Tinschert type	骨幹端異形成症, Braun-Tinschert型	XL	605946					
Pyle disease	Pyle病	AR	265900					
25. Osteogenesis Imperfecta and decreased bone density group								
<i>骨形成不全症の分類についての記述は本文を参照のこと</i>								
Osteogenesis imperfecta, non-deforming form	骨形成不全症, 非変形型 (OI1型)	AD			COL1A1, COL1A2	COL1A1: Collagen 1 alpha-1 chain,	Bruck 症候群1型も参照(下記)	
Osteogenesis imperfecta, perinatal lethal form (OI type 2)	骨形成不全症, 周産期致死型 (OI 2型)	AD, AR			COL1A1, COL1A2, CRTAP, LEPRE1, PPIB	COL1A2: Collagen 1 alpha-2 chain, CRTAP: Cartilage-Associated Protein, LEPRE1: leucine proline-enriched proteoglycan (leprecan) 1,		
Osteogenesis imperfecta, progressively deforming type (OI type 3)	骨形成不全症, 変形進行型 (OI 3型)	AD, AR			COL1A1, COL1A2, CRTAP, LEPRE1, PPIB, FKBP10, SERPINH1	PPIB: peptidylprolyl isomerase B (cyclophilin B), FKBP10: FK506 binding protein 10, SERPINH: serpin		
Osteogenesis imperfecta, moderate form (OI type 4)	骨形成不全症, 中等症型 (OI 4型)	AD, AR			COL1A1, COL1A2, CRTAP, FKBP10, SP7	peptidase inhibitor clade H 1, SP7: SP7 transcription factor (Osterix)		
Osteogenesis imperfecta with calcification of the interosseous membranes and/or hypertrophic callus (OI type 5)	骨間膜石灰化・過形成仮骨を伴う骨形成不全症 (OI 5型)	AD	610967					
Osteogenesis imperfecta, other types	骨形成不全症, その他の型							
Bruck syndrome type 1 (BS1)	Bruck 症候群 (BS1)	AR	259450	17p12	FKBP10	FK506 binding protein 10	上記常染色体劣性骨形成不全症を参照; OI3とBS1間には家族内多様性の報告あり	
Bruck syndrome type 2 (BS2)	Bruck 症候群 (BS2)	AR	609220	3q23-24	PLOD2	Procollagen lysyl hydroxylase 2		
Osteoporosis-pseudoglioma syndrome	骨粗鬆症・偽神経膠腫症候群	AR	259770	11q12-13	LRP5	LDL-receptor related protein 5		
Calvarial doughnut lesions with bone fragility	骨脆弱性を伴う頭蓋ドーナツ様病変	AD	126550					
Idiopathic juvenile osteoporosis	特発性若年性骨粗鬆症	SP	259750				LRP5遺伝子内のヘテロ変異も報告あり	
Cole-Carpenter dysplasia (bone fragility with craniosynostosis)	Cole-Carpenter骨異形成症 (頭蓋骨癒合症を伴う骨脆弱症)	SP	112240				group33の頭蓋骨癒合症候群も参照	
Spondylo-ocular dysplasia	脊椎・眼異形成症	AR	605822				1型コラーゲンと2型コラーゲン遺伝子又はLRP5と非連鎖	
Osteopenia with radiolucent lesions of the	下顎骨X線透過性病変を伴う骨減少症	AD	166260					
Ehlers-Danlos syndrome, progeroid form	Ehlers-Danlos症候群, 早老型	AR	130070	5q35	B4GALT7	Xylosylprotein 4-beta-		
Geroderma osteodysplasticum	骨異形性老人様皮膚症	AR	231070	1q24.2	GORAB	SCYL1-binding protein 1		
Cutis laxa, autosomal recessive form, type 2B (ARCL2B)	皮膚弛緩症, 常染色体劣性型, 2B型 (ARCL2B)	AR	612940	17q25.3	PYCR1	Pyrroline-5-carboxylate reductase 1	骨格の特徴は早老型EDSや骨異形成性老人様皮膚症と重複あり	
Cutis laxa, autosomal recessive form, type 2A (ARCL2A) (Wrinkly skin syndrome)	皮膚弛緩症, 常染色体劣性型, 2A型 (ARCL2A) (皺状皮膚症候群)	AR	278250, 219200	12q24.3	ATP6VOA2	ATPase, H+ transporting, lysosomal, V0 subunit A2	骨格の特徴は早老型EDSや骨異形成性老人様皮膚症と重複あり	
Singleton-Merten dysplasia	Singleton-Merten骨異形成症	AD	182250					

グループ / 疾患名 (原文)	グループ / 疾患名 (和訳)	遺伝形式	MIM番号	遺伝子座	遺伝子	タンパク	注釈
26. Abnormal mineralization group	26. 異常骨石灰化グループ						
Hypophosphatasia, perinatal lethal and infantile forms	低フォスファターゼ症, 周産期致死性型・乳児型	AR	241500	1p36.1-p34	<i>ALPL</i>	Alkaline phosphatase, tissue non-specific (TNSALP)	家族内多様性あり
Hypophosphatasia, adult form	低フォスファターゼ症, 成人型	AD	146300	1p36.1-p34	<i>ALPL</i>	Alkaline phosphatase, tissue non-specific (TNSALP)	歯低フォスファターゼ症を含む
Hypophosphatemic rickets, X-linked dominant	低リン血症性くる病, X連鎖性優性	XLD	307800	Xp22	<i>PHEX</i>	X-linked hypophosphatemia membrane protease	
Hypophosphatemic rickets, autosomal dominant	低リン血症性くる病, 常染色体優性	AD	193100	12p13.3	<i>FGF23</i>	Fibroblast growth factor 23	
Hypophosphatemic rickets, autosomal recessive, type 1 (ARHR1)	低リン血症性くる病, 常染色体劣性, 1型 (ARHR1)	AR	241520	4q21	<i>DMP1</i>	Dentin matrix acidic phosphoprotein 1	
Hypophosphatemic rickets, autosomal recessive, type 2 (ARHR2)	低リン血症性くる病, 常染色体劣性, 2型 (ARHR2)	AR	613312	6q23	<i>ENPP1</i>	Ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1	
Hypophosphatemic rickets with hypercalciuria, X-linked recessive	高カルシウム尿症を伴う低リン血症性くる病, X連鎖劣性	XLR	300554	Xp11.22	<i>CICN5</i>	Chloride channel 5	Dent 病複合体の一部
Hypophosphatemic rickets with hypercalciuria, autosomal recessive (HHRH)	高カルシウム尿症を伴う低リン血症性くる病, 常染色体優性 (HHRH)	AR	241539	9q34	<i>SLC34A3</i>	Sodium-phosphate cotransporter	
Neonatal hyperparathyroidism, severe form	新生児上皮小体機能亢進症, 重症型	AR	239200	3q13.3-21	<i>CASR</i>	Calcium-sensing receptor	
Familial hypocalciuric hypercalcemia with transient neonatal hyperparathyroidism	一過性新生児上皮小体機能亢進症を伴う家族性低カルシウム尿性高カルシウム血症	AD	145980	3q13.3-21	<i>CASR</i>	Calcium-sensing receptor	
Calcium pyrophosphate deposition disease (familial chondrocalcinosis) type 2	カルシウムピロリン酸塩沈着症 (家族性軟骨石灰症)2型	AD	118600	5p15.2-14.2	<i>ANKH</i>	Homolog of mouse ANK (ankylosis) gene	機能喪失変異 (group24の頭蓋骨幹端異形成症を参照)
<i>Jansen 骨異形成症, Eiken 骨異形成症も参照。</i>							
27. Lysosomal Storage Diseases with Skeletal Involvement (Dysostosis Multiplex group)	27. 骨変化を伴うリソソーム蓄積症 (多発性異骨症グループ)						
Mucopolysaccharidosis type 1H / 1S	ムコ多糖症 1H/1S型	AR	607014	4p16.3	<i>IDA</i>	Alpha-1-Iduronidase	
Mucopolysaccharidosis type 2	ムコ多糖症 2型	XLR	309900	Xq27.3-28	<i>IDS</i>	Iduronate-2-sulfatase	
Mucopolysaccharidosis type 3A	ムコ多糖症 3A型	AR	252900	17q25.3	<i>HSS</i>	Heparan sulfate sulfatase	
Mucopolysaccharidosis type 3B	ムコ多糖症 3B型	AR	252920	17q21	<i>NAGLU</i>	N-Ac-beta-D-glucosaminidase	
Mucopolysaccharidosis type 3C	ムコ多糖症 3C型	AR	252930	8p11-q13	<i>HSGNAT</i>	Ac-CoA: alpha-glucosaminide N-acetyltransferase	
Mucopolysaccharidosis type 3D	ムコ多糖症 3D型	AR	252940	12q14	<i>GNS</i>	N-Acetylglucosamine 6-sulfatase	
Mucopolysaccharidosis type 4A	ムコ多糖症 4A型	AR	253000	16q24.3	<i>GALNS</i>	Galactosamine-6-sulfate sulfatase	
Mucopolysaccharidosis type 4B	ムコ多糖症 4B型	AR	253010	3p21.33	<i>GLBI</i>	beta-Galactosidase	
Mucopolysaccharidosis type 6	ムコ多糖症 6型	AR	253200	5q13.3	<i>ARSB</i>	Arylsulfatase B	
Mucopolysaccharidosis type 7	ムコ多糖症 7型	AR	253220	7q21.11	<i>GUSB</i>	beta-Glucuronidase	
Fucosidosis	フコシドーシス	AR	230000	1p34	<i>FUCA</i>	alpha-Fucosidase	
alpha-Mannosidosis	アルファ・マンノシドーシス	AR	248500	19p13.2-12	<i>MANA</i>	alpha-Mannosidase	
beta-Mannosidosis	ベータ・マンノシドーシス	AR	248510	4q22-25	<i>MANB</i>	beta-Mannosidase	
Aspartylglucosaminuria	アスパルチルグルコサミン尿症	AR	208400	4q23-27	<i>AGA</i>	Aspartyl-glucosaminidase	
GMI Gangliosidosis, several forms	GMIガングリオシドーシス, 各型	AR	230500	3p21-14.2	<i>GLB1</i>	beta-Galactosidase	
Sialidosis, several forms	シアリドーシス, 各型	AR	256550	6p21.3	<i>NEU1</i>	Neuraminidase (sialidase)	
Sialic acid storage disease (SIASD)	シアル酸蓄積症 SIASD)	AR	269920	6q14-q15	<i>SLC17A5</i>	Sialin (sialic acid transporter)	
Galactosialidosis, several forms	ガラクトシアリドーシス, 各型	AR	256540	20q13.1	<i>PPGB</i>	beta-Galactosidase protective protein	
Multiple sulfatase deficiency	多種サルファターゼ欠損症	AR	272200	3p26	<i>SUMF1</i>	Sulfatase-modifying factor-1	
Mucopolidosis II (I-cell disease), alpha/beta type	ムコ脂質症 II 型 (I-cell 病), アルファ/ベータ型	AR	252500	12q23.2	<i>GNPTAB</i>	N-Acetylglucosamine 1-phosphotransferase, alpha/beta	
Mucopolidosis III (Pseudo-Hurler polydystrophy), alpha/beta type	ムコ脂質症 III (偽性Hurlerポリジストロフィー), アルファ/ベータ型	AR	252600	12q23.2	<i>GNPTAB</i>	N-Acetylglucosamine 1-phosphotransferase, alpha/beta	
Mucopolidosis III (Pseudo-Hurler polydystrophy), gamma type	ムコ脂質症 III (偽性Hurlerポリジストロフィー), ガンマ型	AR	252605	16p13.3	<i>GNPTG</i>	N-Acetylglucosamine 1-phosphotransferase, gamma subunit	

グループ / 疾患名 (原文)	グループ / 疾患名 (和訳)	遺伝形式	MIM番号	遺伝子座	遺伝子	タンパク	注釈
28. Osteolysis group	28. 骨溶解症グループ						
Familial expansile osteolysis	家族性拡張性骨溶解症	AD	174810	18q22.1	<i>RANK (TNFRSF11A)</i>		拡張性骨高フォスファターゼ症を含む (MIM602080)
Mandibuloacral dysplasia type A	下顎先端症候群 A型	AD	248370	1q21.2	<i>LMNA</i>	Lamin A/C	
Mandibuloacral dysplasia type B	下顎先端症候群 B型	AR	608612	1p34	<i>ZMPSTE24</i>	Zinc metalloproteinase	
Progeria, Hutchinson-Gilford type	早老症, Hutchinson-Gilford 型	AD	176670	1q21.2	<i>LMNA</i>	Lamin A/C	
Torg-Winchester syndrome	Torg-Winchester 症候群	AR	259600	16q13	<i>MMP2</i>	Matrix metalloproteinase 2	結節症・関節症・骨溶解症候群 (MIM605156)を含む
Hajdu-Cheney syndrome	Hajdu-Cheney 症候群	AD	102500				
Multicentric carpal-tarsal osteolysis with and without nephropathy	多中心性手根骨・足根骨溶解症 (腎症を伴う/伴わない)	AD	166300				
Lipomembraneous osteodystrophy with leukoencephalopathy (presenile dementia with bone cysts; Nasu-Hakola)	白質脳症を伴う脂肪膜性骨異栄養症 (骨嚢腫を伴う初老期認知症; Nasu-Hakola)	AR	221770	6p21.2	<i>TREM2</i>	Triggering receptor expressed on myeloid cells 2	
Lipomembraneous osteodystrophy with leukoencephalopathy (presenile dementia with bone cysts; Nasu-Hakola)	白質脳症を伴う脂肪膜性骨異栄養症 (骨嚢腫を伴う初老期認知症; Nasu-Hakola)	AR	221770	19q13.1	<i>TYROBP</i>	Tyro protein tyrosine kinase-binding protein	
濃化異骨症, 鎖骨頭蓋異形成症, Singleton-Merten症候群も参照. 注: いくつかの神経学的状態は先端骨溶解の原因となりうる.							
29. Disorganized development of skeletal components group	29. 骨格成分の発生異常グループ						
Multiple cartilaginous exostoses 1	多発性軟骨性外骨腫症 1型	AD	133700	8q23-24.1	<i>EXT1</i>	Exostosin-1	
Multiple cartilaginous exostoses 2	多発性軟骨性外骨腫症 2型	AD	133701	11p12-11	<i>EXT2</i>	Exostosin-2	
Multiple cartilaginous exostoses 3	多発性軟骨贅外骨腫症 3型	AD	600209	19p			
Cherubism	ケルビム症	AD	118400	4p16	<i>SH3BP2</i>	SH3 domain-binding protein 2	
Fibrous dysplasia, polyostotic form	線維性骨異形成症, 多骨性	SP	174800	20q13	<i>GNAS1</i>	Guanine nucleotide-binding protein, alpha-stimulating activity subunit 1	体細胞モザイクやインプリンティング現象; McCune-Albright症候群を含む
Progressive osseous heteroplasia	進行性骨性異形成症	AD	166350	20q13	<i>GNAS1</i>	Guanine nucleotide-binding protein, alpha-stimulating activity subunit 1	遺伝子はインプリンティングを生じやすい
Gnathodiaphyseal dysplasia	下顎骨幹異形成症	AD	166260	11p15.1-	<i>TMEM16E</i>	Transmembrane protein 16E	
Metachondromatosis	メタコンドロマトーシス	AD	156250	12q24	<i>PTPN11</i>	Protein-tyrosine phosphatase nonreceptor-type 11	
Osteoglophonic dysplasia	骨空洞性異形成症	AD	166250	8p11	<i>FGFR1</i>	Fibroblast growth factor receptor 1	グループ33の頭蓋骨癒合症候群も参照
Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP)	進行性骨化性線維異形成症	AD, SP	135100	2q23-24	<i>ACVR1</i>	Activin A (BMP type 1) receptor	
Neurofibromatosis type 1 (NF1)	神経線維腫症 1型 (NF1)	AD	162200	17q11.2	<i>NF1</i>	Neurofibromin	
Carpotarsal osteochondromatosis	手根足根骨軟骨腫症	AD	127820				
Cherubism with gingival fibromatosis (Ramon syndrome)	歯肉線維腫症を伴うケルビム症 (Ramon症候群)	AR	266270				
Dysplasia epiphysealis hemimelica (Trevor)	片肢性骨端異形成症 (Trevor)	SP	127800				
Enchondromatosis (Ollier)	内軟骨腫症 (Ollier)	SP	166000				
Enchondromatosis with hemangiomata (Maffucci)	血管腫を伴う内軟骨腫症 (Maffucci)	SP	166000				<i>PTHRI</i> と <i>PTPNI1</i> 変異が少数例で発見されたのみ, 役割不明 <i>PTPNI1</i> 変異が少数例で発見されたのみ, 役割不明
グループ30のProteus 症候群も参照.							
30. Overgrowth syndromes with skeletal involvement	30. 骨格罹患を示す過成長症候群						
Weaver syndrome	Weaver症候群	SP/AD	277590				<i>NSD1</i> 変異を伴う報告例あり (Sotos症候群参照)
Sotos syndrome	Sotos症候群	AD	117550	5q35	<i>NSD1</i>	Nuclear receptor-binding site, enhancer of zeste, and trithorax domain protein 1	症例により <i>NFIX</i> 変異の可能性あり (Marshall-Smith症候群参照)
Marshall-Smith syndrome	Marshall-Smith症候群	SP	602535	19p13.3	<i>NFIX</i>	nuclear factor I/X	Sotos症候群との臨床的重複例あり (上記参照)
Proteus syndrome	Proteus症候群	SP	176920				Proteus様症例は <i>PTEN</i> 遺伝子に変異を伴うものがある

グループ / 疾患名 (原文)	グループ / 疾患名 (和訳)	遺伝形式	MIM番号	遺伝子座	遺伝子	タンパク	注釈
Marfan syndrome	Marfan症候群	AD	154700	15q21.1	<i>FBN1</i>	Fibrillin 1	
Congenital contractural arachnodactyly	先天性拘縮性くも状指症	AD	121050	5q23.3	<i>FBN2</i>	Fibrillin 2	
Loeys-Dietz syndrome types 1A and 2A	Loeys-Dietz 症候群1A型と2A型	AD	609192, 610168, 608967, 610380	9q22	<i>TGFBR1</i> ,	TGFbeta receptor subunit 1	
Loeys-Dietz syndrome types 1B and 2B	Loeys-Dietz 症候群1B型と2B型	AD		3p22	<i>TGFBR2</i>	TGFbeta receptor subunit 2	
Overgrowth syndrome with 2q37 translocations	2q37転座を伴う過成長症候群	SP	--	2q37	<i>NPPC</i>	Natriuretic peptide precursor C	過成長はおそらく <i>NPPC</i> の過剰発現が原因
Overgrowth syndrome with skeletal dysplasia (Nishimura-Schmidt, endochondral gigantism)	骨異形成を伴う過成長症候群 (Nishimura-Schmidt, 内軟骨性巨人症)	SP?					疾病分類は不明確だがはっきりとした骨格表現型
頭蓋骨癒合グループ(グループ33)の <i>Shprintzen-Goldberg 症候群</i> も参照.							
31. Genetic inflammatory/rheumatoid-like osteoarthropathies	31. 遺伝性炎症性/リウマチ様骨関節症						
Progressive pseudorheumatoid dysplasia (PPRD; SED with progressive arthropathy)	進行性偽性リウマチ様骨異形成症 (PPRD; 進行性関節症を伴う脊椎骨端異形成症)	AR	208230	6q22-23	<i>WISP3</i>	WNT1-inducible signaling pathway protein 3	
Chronic infantile neurologic cutaneous articular syndrome (CINCA) / neonatal onset multisystem inflammatory disease (NOMID)	慢性乳児神経皮膚関節症候群 (CINCA) / 新生児期発症多系統炎症性疾患 (NOMID)	AD	607115	1q44	<i>CIAS1</i>	Cryopyrin	
Sterile multifocal osteomyelitis, periostitis, and pustulosis (CINCA/NOMID-like)	無菌性多巣性骨髓炎、骨膜炎、膿疱症 (CINCA/NOMID様)	AR	147679	2q14.2	<i>IL1RN</i>	Interleukin 1 receptor antagonist	
Chronic recurrent multifocal osteomyelitis with congenital dyserythropoietic anemia (CRMO with CDA; Majeed syndrome)	先天性異常赤血球性貧血を伴う慢性再発性多巣性骨髓炎 (CDAを伴うCRMO; Majeed症候群)	AR	609628	18p11.3	<i>LPIN2</i>	Lipin 2	
Hyperostosis/hyperphosphatemia syndrome	骨増殖症/高リン血症症候群	AR	610233	2q24-q31;	<i>GALNT3</i>	UDP-N-acetyl-alpha-D-	
Infantile systemic hyalinos/Juvenile hyaline fibromatosis (ISH/JHF)	乳児全身性硝子化症/若年性ヒアリン線維腫症 (ISH/JHF)	AR	236490	4q21	<i>ANTXR2 (CMG2)</i>	Anthrax toxin receptor 2	若年性ヒアリン線維腫症 (JHF; 228600) および Puretic症候群を含む
32. Cleidocranial dysplasia and isolated cranial ossification defects group	32. 鎖骨頭蓋異形成症および単独頭蓋骨骨化障害グループ						
Cleidocranial dysplasia	鎖骨頭蓋異形成症	AD	119600	6p21	<i>RUNX2</i>	Runt related transcription factor 2	
CDAGS syndrome (craniosynostosis, delayed fontanel closure, parietal foramina, imperforate anus, genital anomalies, skin eruption)	CDAGS症候群 (頭蓋骨癒合症, 泉門閉鎖遅延, 頭頂孔, 鎖肛, 性器異常, 発疹)	AR	603116	22q12-q13			
Yunis-Varon dysplasia	Yunis-Varon骨異形成症	AR	216340				
Parietal foramina (isolated)	頭頂孔 (単独型)	AD	168500	11q11.2	<i>ALX4</i>	Aristaless-like 4	前頭鼻異形成症I型(グループ34)を参照
Parietal foramina (isolated)	頭頂孔 (単独型)	AD	168500	5q34-35	<i>MSX2</i>	Muscle segment homeobox 2	
濃化異骨症, 皺状皮膚症候群, 他を参照.							
33. Craniosynostosis syndromes	33. 頭蓋骨癒合症候群						
Pfeiffer syndrome (FGFR1-related)	Pfeiffer症候群 (FGFR1関連)	AD	101600	8p12	<i>FGFR1</i>	Fibroblast growth factor receptor 1	多くは <i>FGFR1</i> P252R変異 (FGFR2関連Pfeiffer症候群より一般的に軽い表現型)
Pfeiffer syndrome (FGFR2-related)	Pfeiffer症候群 (FGFR2関連)	AD	101600	10q26.12	<i>FGFR2</i>	Fibroblast growth factor receptor 2	<i>FGFR2</i> 変異 (下記参照) によって発症する Jackson-Weiss症候群 (MIM 123150) とAntley-Bixler症候群変異型を含む
Apert syndrome	Apert症候群	AD	101200	10q26.12	<i>FGFR2</i>	Fibroblast growth factor receptor 2	
Craniosynostosis with cutis gyrata (Beare-Crouzon syndrome)	脳回状皮膚を伴う頭蓋骨癒合症 (Beare-Crouzon症候群)	AD	123790	10q26.12	<i>FGFR2</i>	Fibroblast growth factor receptor 2	
Crouzon-like craniosynostosis with acanthosis nigricans (Crouzonodermoskeletal syndrome)	黒色表皮腫を伴うCrouzon様頭蓋骨癒合症 (Crouzon皮膚骨格症候群)	AD	123500	10q26.12	<i>FGFR2</i>	Fibroblast growth factor receptor 2	
Craniosynostosis, Muenke type	頭蓋骨癒合症, Muenke型	AD	612247	4p16.3	<i>FGFR3</i>	Fibroblast growth factor receptor 3	<i>FGFR3</i> A391E特異的変異により定義される
Antley-Bixler syndrome	Antley-Bixler症候群	AR	602849	4p16.3	<i>FGFR3</i>	Fibroblast growth factor receptor 3	<i>FGFR3</i> P250R特異的変異により定義される
			201750	7q11.23	<i>POR</i>	Cytochrome P450 oxidoreductase	<i>FGFR2</i> 変異を有する類似症例はPfeiffer症候群 (MIM207410) に分類される
Craniosynostosis Boston type	頭蓋骨癒合症, Boston型	AD	604757	5q35.2	<i>MSX2</i>	MSX2	1家系でP148Hヘテロ接合変異
Saethre-Chotzen syndrome	Saethre-Chotzen症候群	AD	101400	7p21.1	<i>TWIST1</i>	TWIST	

グループ / 疾患名(原文)	グループ / 疾患名(和訳)	遺伝形式	MIM番号	遺伝子座	遺伝子	タンパク	注釈
Shprintzen-Goldberg syndrome	Shprintzen-Goldberg症候群	AD	182212				<i>FBN1</i> 変異を有する症例の報告あり
Baller-Gerold syndrome	Baller-Gerold症候群	AR	218600	8q24.3	<i>RECQL4</i>	RECQ Protein-like 4	すべてのBaller-Gerold症候群が <i>RECQL4</i> 変異では説明できないかもしれない
Carpenter syndrome	Carpenter症候群	AR	201000		<i>RAB23</i>		
グループ25のCole-Carpenter症候群, グループ32のCDAGS症候群, グループ34の頭蓋前頭鼻症候群も参照							
34. Dysostoses with predominant craniofacial involvement	34. 頭蓋顔面骨罹患を主とする異骨症						
Mandibulo-facial dysostosis (Treacher Collins, Franceschetti-Klein)	下顎・顔面異骨症 (Treacher Collins, Franceschetti-Klein)	AD	154500	5q32	<i>TCOF1</i>	Treacher Collins-Franceschetti syndrome 1	
Mandibulo-facial dysostosis (Treacher-Collins, Franceschetti-Klein)	下顎・顔面異骨症 (Treacher Collins, Franceschetti-Klein)	AD	154500	13q12.2	<i>POLR1D</i>	Polymerase (RNA) I polypeptide D	
Mandibulo-facial dysostosis (Treacher-Collins, Franceschetti-Klein)	下顎・顔面異骨症 (Treacher Collins, Franceschetti-Klein)	AR	154500	6p21.1	<i>POLR1C</i>	Polymerase (RNA) I polypeptide C	
Oral-facial-digital syndrome type I (OFD1)	口・顔面・指症候群1型 (OFD1)	XLR	311200	Xp22.3	<i>CXORF5</i>	chr. X open reading frame 5	
Weyer acrofacial (acrofacial) dysostosis	Weyer先端顔面 (先端歯) 異骨症	AD	193530	4p16	<i>EVC1</i>	Ellis-van Creveld 1 protein	
Endocrine-cerebro-osteodysplasia (ECO)	内分泌・脳・骨異形成症 (ECO)	AR	612651	6p12.3	<i>ICK</i>	Intestinal cell kinase	
Craniofrontonasal syndrome	頭蓋前頭鼻症候群	XLD	304110	Xq13.1	<i>EFNB1</i>	Ephrin B1	
Frontonasal dysplasia, type 1	前頭鼻異形成症1型	AR	136760	1p13.3	<i>ALX3</i>	Aristaless-like-3	
Frontonasal dysplasia, type 2	前頭鼻異形成症2型	AR	613451	11p11.2	<i>ALX4</i>	Aristaless-like-4	
Frontonasal dysplasia, type 3	前頭鼻異形成症3型	AR	613456	12q21.3	<i>ALX1</i>	Aristaless-like 1	
Hemifacial microsomia	片側顔面形成不全症	SP/AD					Goldenhar症候群と眼・耳・脊椎スペクトラムを含む; おそらく遺伝的異質性を有する
Miller syndrome (postaxial acrofacial dysostosis)	Miller症候群 (軸後性先端顔面異骨症)	AR	263750	16q22	<i>DHODH</i>	Dihydroorotate dehydrogenase	
Acrofacial dysostosis, Nager type	先端顔面異骨症, Nager型	AD/AR	154400				
Acrofacial dysostosis, Rodriguez type	先端顔面異骨症, Rodriguez型	AR	201170				
短肋骨異形成症グループの口・顔面・指症候群4型も参照							
35. Dysostoses with predominant vertebral with and without costal involvement	35. 脊椎罹患(肋骨異常を伴う/伴わない)を主とする異骨症						
Curarino triad	Curarino三徴症	AD	176450	7q36	<i>HLXB9</i>	Homeobox gene HB9	
Spondylocostal dysostosis type 1 (SCD1)	脊椎肋骨異骨症1型 (SCD1)	AR	277300	19q13	<i>DII3</i>	Delta-like 3	
Spondylocostal dysostosis type 2 (SCD2)	脊椎肋骨異骨症2型 (SCD2)	AR	608681	15q26	<i>MESP2</i>	Mesoderm posterior (expressed in) 2	
Spondylocostal dysostosis type 3 (SCD3)	脊椎肋骨異骨症3型 (SCD3)	AR?	609813	7p22	<i>LFNG</i>	Lunatic fringe	
Spondylocostal dysostosis type 4 (SCD4)	脊椎肋骨異骨症4型 (SCD4)	AR		17p13.1	<i>HES7</i>	Hairy-and-enhancer-of-split-7	
Spondylothoracic dysostosis	脊椎胸郭異骨症	AR		15q26	<i>MESP2</i>	Mesoderm posterior (expressed in) 2	JarchoとLevinにより最初に記述された病態を含む
Klippel-Feil anomaly with laryngeal malformation	咽頭形態異常を伴うKlippel-Feil異常	AD	148900	8q22.1	<i>GDF6</i>	Growth and differentiation factor 6	優性脊椎胸郭異骨症における <i>GDF6</i> 変異の役割は不明瞭 上述の <i>GDF6</i> を参照
Spondylocostal/thoracic dysostosis, other forms	脊椎肋骨・胸郭異骨症, 他の型	AD/AR					
Cerebro-costo-mandibular syndrome (rib gap syndrome)	脳・肋骨・下顎症候群 (rib gap症候群)	AD/AR	117650				
Cerebro-costo-mandibular-like syndrome with vertebral defects	脊椎欠損を伴う脳・肋骨・下顎様症候群	AR	611209	17q25	<i>COG1</i>	Component of oligomeric Golgi complex 1	CDGタイプIIgとしても分類される
Diaphanospondylodysostosis	透明脊椎異骨症	AR	608022	7p14	<i>BMPER</i>	Bone morphogenetic protein-binding endothelial cell precursor-derived regulator	おそらく坐骨脊椎異骨症とオーバーラップする
グループ7の脊椎手根骨足根骨異形成症とグループ13の脊椎・骨幹端・巨大骨端異形成症も参照							
36. Patellar dysostoses	36. 膝蓋骨異骨症						
Ischiopatellar dysplasia (small patella syndrome)	坐骨膝蓋骨異形成症 (小膝蓋骨症候群)	AD	147891	17q21-q22	<i>TBX4</i>	T-box gene 4	

グループ / 疾患名 (原文)	グループ / 疾患名 (和訳)	遺伝形式	MIM番号	遺伝子座	遺伝子	タンパク	注釈
Small patella - like syndrome with clubfoot	内反足を伴う小膝蓋骨様症候群	AD		5q31	<i>PITX1</i>	Paired-like homeodomain transcription factor 1 (pituitary homeobox 1)	単独優性家族性内反足を含む
Nail-patella syndrome	爪・膝蓋骨症候群	AD	161200	9q34.1	<i>LMX1B</i>	LIM homeobox transcription factor 1	
Genitopatellar syndrome	性器膝蓋骨症候群	AR?	606170				
Ear-patella-short stature syndrome (Meier-)	耳・膝蓋骨・低身長症候群 (Meier-Gorlin)	AR	224690				
屈曲肢異形成症の軽症型としての坐骨・恥骨・膝蓋骨異形成症と同様、膝蓋骨異常を伴う病態の多発性骨端異形成症グループを参照。							
37. Brachydactylies (with or without extraskeletal manifestations)	37. 短指症 (骨外形態異常を伴う/伴わない)						
Brachydactyly type A1	短指症A1型	AD	112500	2q35-36	<i>IHH</i>	Indian Hedgehog	
Brachydactyly type A1	短指症A1型	AD		5p31			
Brachydactyly type A2	短指症A2型	AD	112600	4q23	<i>BMPR1B</i>	Bone morphogenetic protein	
Brachydactyly type A2	短指症A2型	AD	112600		<i>BMP2</i>	Bone morphogenetic protein type 2	
Brachydactyly type A2	短指症A2型	AD	112600	20q11.2	<i>GDF5</i>	Growth and differentiation factor 5	
Brachydactyly type A3	短指症A3型	AD	112700				
Brachydactyly type B	短指症B型	AD	113000	9q22	<i>ROR2</i>	Receptor tyrosine kinase-like orphan receptor 2	Robinow症候群/COVESDEMを参照
Brachydactyly type B2	短指症B2型	AD	611377	17q	<i>NOG</i>	Noggin	
Brachydactyly type C	短指症C型	AD, AR	113100	20q11.2	<i>GDF5</i>	Growth and differentiation factor 5	ASPED (グループ15) と他のGDF5異常症を参照
Brachydactyly type D	短指症D型	AD	113200	2q31	<i>HOXD13</i>	Homeobox D13	
Brachydactyly type E	短指症E型	AD	113300	12p11.22	<i>PTH1LH</i>	Parathyroid hormone-like hormone (parathyroid hormone related peptide, PTHRP)	
Brachydactyly type E	短指症E型	AD	113300	2q31	<i>HOXD13</i>	Homeobox D13	
Brachydactyly - mental retardation syndrome	短指症・精神遅滞症候群	AD	600430	2q37.3	<i>HDAC4</i>	Histone deacetylase 4	隣接遺伝子に小欠失を有する (2q37欠損症候群) 症例もある
Hyperphosphatasia with mental retardation, brachytelephalangy, and distinct face	精神遅滞、末節骨短縮および特徴的な顔貌を伴う高フォスファターゼ症	AR		1p36.11	<i>PIGV</i>	Phosphatidylinositol-glycan biosynthesis class V protein (GPI mannosyltransferase 2)	Mabry症候群としても知られている
Brachydactyly-hypertension syndrome	短指症・高血圧症候群 (Bilginturian)	AD	112410	12p12.2-			
Brachydactyly with anonychia (Cooks syndrome)	爪欠損を伴う短指症 (Cooks症候群)	AD	106995	17q24.3	<i>SOX9</i>		おそらくPTH1LH調節変異
Microcephaly-oculo-digito-esophageal-duodenal syndrome (Feingold syndrome)	小頭・眼・指・食道・十二指腸症候群 (Feingold症候群)	AD	164280	2p24.1	<i>MYCN</i>	nMYC oncogene	
Hand-foot-genital syndrome	手・足・性器症候群	AD	140000	7p14.2	<i>HOXA13</i>	Homeobox A13	
Brachydactyly with elbow dysplasia (Liebenberg syndrome)	肘異形成を伴う短指症 (Liebenberg症候群)	AD	186550				
Keutel syndrome	Keutel症候群	AR	245150	12p13.1-	<i>MGP</i>	Matrix Gla protein	
Albright hereditary osteodystrophy (AHO)	Albright遺伝性骨異常栄養症 (AHO)	AD	103580	20q13	<i>GNAS1</i>	Guanine nucleotide binding protein of adenylate cyclase – subunit	グループ29の線維性骨異形成症、多骨性および進行性骨性異形成症を参照
Rubinstein-Taybi syndrome	Rubinstein-Taybi症候群	AD	180849	16p13.3	<i>CREBBP</i>	CREB-Binding Protein	
Rubinstein-Taybi syndrome	Rubinstein-Taybi症候群	AD	180849	22q13	<i>EP300</i>	E1A-Binding Protein, 300-KD	
Catell-Manzke syndrome	Catell-Manzke症候群	XLR?	302380				
Brachydactyly, Temtamy type	短指症, Temtamy型	AR	605282				
Christian type brachydactyly	Christian型短指症	AD	112450				
Coffin-Siris syndrome	Coffin-Siris症候群	AR	135900				
Mononen type brachydactyly	Mononen型短指症	XLD?	301940				
Poland anomaly	Poland異常	SP	173800				
末節骨短縮型点状軟骨異形成症と同様、グループ20の短指症を伴う他の病態を参照。							

38. Limb hypoplasia – reduction defects group **38. 四肢低形成／欠失グループ**

グループ / 疾患名 (原文)	グループ / 疾患名 (和訳)	遺伝形式	MIM番号	遺伝子座	遺伝子	タンパク	注釈
Ulnar-mammary syndrome	尺骨・乳房症候群	AD	181450		<i>TBX3</i>	T-box gene 3	
de Lange syndrome	de Lange症候群	AD	122470	5p13.1	<i>NIPBL</i>	Nipped-B-like	
Fanconi anemia (<i>see note below</i>)	Fanconi貧血 (下の注を参照)	AR	227650	(several)	(<i>several</i>)		いくつかの関連グループと遺伝子
Thrombocytopenia-absent radius (TAR)	血小板減少症・橈骨欠損 (TAR)	AR?/AD?	274000	1q21.1	(<i>several</i>)		1q21.1の小欠失
Thrombocythemia with distal limb defects	四肢遠位欠損を伴う血小板増加症	AD		3q27	<i>THPO</i>	Thrombopoietin	四肢遠位欠損は血管閉塞の結果とされる
Holt-Oram syndrome	Holt-Oram症候群	AD	142900	12q24.1	<i>TBX5</i>	T-box gene 5	
Okimuro syndrome (Duane – radial ray anomaly)	Okimuro症候群 (Duane-橈骨列異常)	AD	607323	20q13	<i>SALL4</i>	SAL-like 4	
Cousin syndrome	Cousin症候群	AR	260660	1p13	<i>TBX15</i>	T-box gene 15	
Roberts syndrome	Roberts症候群	AR	268300	8p21.1	<i>ESCO2</i>	Homolog of establishment of cohesion - 2	
Split-hand-foot malformation with long bone deficiency (SHFLD1)	長官骨形成障害を伴う裂手・裂足形態異常 (SHFLD1)	AD	119100	1q42.2-q43			
Split-hand-foot malformation with long bone deficiency (SHFLD2)	長官骨形成障害を伴う裂手・裂足形態異常 (SHFLD2)	AD	610685	6q14.1			
Split-hand-foot malformation with long bone deficiency (SHFLD3)	長官骨形成障害を伴う裂手・裂足形態異常 (SHFLD3)	AD	612576	17p13.1			
Tibial hemimelia	脛骨欠損	AR	275220				
Tibial hemimelia-polysyndactyly-triphalangeal Acheiropodia	脛骨欠損・多合指症・母指三指節症欠手足症	AD AR	188770 200500				
Tetra-amelia	無四肢症	XL	301090			Putative receptor protein	LMBR1の部分欠失がソニックヘッジホック (SHH)の発現に影響を与える
Tetra-amelia	無四肢症	AR	273395	17q21	<i>WNT3</i>	Wingless-type MMTV integration site family, member 3	
Ankyloblepharon-ectodermal dysplasia-cleft lip/palate (AEC)	眼瞼癒着・外胚葉異形成・口唇口蓋裂症候群 (AEC)	AD	106260	3q27	<i>P63 (TP63)</i>	Tumor protein p63	
Ectrodactyly-ectodermal dysplasia cleft-palate syndrome Type 3 (EEC3)	欠指・外胚葉異形成・口蓋裂症候群3型 (EEC3)	AD	604292	3q27	<i>P63 (TP63)</i>	Tumor protein p63	
Ectrodactyly-ectodermal dysplasia cleft-palate syndrome type 1 (EEC1)	欠指・外胚葉異形成・口蓋裂症候群1型 (EEC1)	AD	129900	7q11.2-12.3			
Ectrodactyly-ectodermal dysplasia-macular dystrophy syndrome (EEM)	欠指・外胚葉異形成・黄斑ジストロフィ (EEM)	AR	225280	16q22	<i>CDH3</i>	Cadherin 3	
Limb-mammary syndrome (including ADULT syndrome)	四肢・乳房症候群 (ADULT症候群を含む)	AD	603273	3q27	<i>P63 (TP63)</i>	Tumor protein p63	
Split hand-foot malformation, isolated form, type 4 (SHFM4)	単独型裂手・裂足形態異常4型 (SHFM4)	AD	605289	3q27	<i>P63 (TP63)</i>	Tumor protein p63	
Split hand-foot malformation, isolated form, type 1 (SHFM1)	単独型裂手・裂足形態異常1型 (SHFM)	AD	183600	7q21.3-22.1			
Split hand-foot Malformation, isolated form, type 2 (SHFM2)	単独型裂手・裂足形態異常2型 (SHFM2)	XL	313350	Xq26			
Split hand-foot malformation, isolated form, type 3 (SHFM3)	単独型裂手・裂足形態異常3型 (SHFM3)	AD	600095	10q24	<i>FBXW4</i>	Dactylin	
Split hand-foot malformation, isolated form, type 5 (SHFM5)	単独型裂手・裂足形態異常5型 (SHFM5)	AD	606708	2q31			
Al-Awadi Raas-Rothschild limb-pelvis hypoplasia-aplasia	Al-Awadi Raas-Rothschild四肢・骨盤低 (無) 形成	AR	276820	3p25	<i>WNT7A</i>	Wingless-type MMTV integration site family, member 7A	
Fuhrmann syndrome	Fuhrmann症候群	AR	228930	3p25	<i>WNT7A</i>	Wingless-type MMTV integration site family, member 7A	
RAPADILINO syndrome	RAPADILINO症候群	AR	266280	8q24.3	<i>RECQL4</i>	RECQ protein-like 4	
Adams-Oliver syndrome	Adams-Oliver症候群	AD/AR	100300				
Femoral hypoplasia-unusual face syndrome (FHUFS)	大腿骨低形成・異常顔貌症候群 (FHUFS)	SP/AD?	134780				いくつかの表現形は大腿骨・腓骨・尺骨症候群 (下記)と重複
Femur-fibula-ulna syndrome (FFU)	大腿骨・腓骨・尺骨症候群 (FFU)	SP?	228200				
Hanhart syndrome (Hypoglossia-hypodactylia)	Hanhart症候群 (舌低形成・指低形成)	AD	103300				
Scapulo-iliac dysplasia (Kosenow)	肩甲骨・腸骨異形成症 (Kosenow)	AD	169550				

グループ / 疾患名(原文)	グループ / 疾患名(和訳)	遺伝形式	MIM番号	遺伝子座	遺伝子	タンパク	注釈
注)ファンコニー貧血とその相補群の特に複雑な遺伝子基盤は知られているがこの分類表ではさらに載せていない。MIMまたは他の特別なレヴューを参考にする。グループ21のCHILD症候群や中間肢・遠位中間肢異形成症も参照。							
39. Polydactyly-Syndactyly-Triphalangism	39. 多指・合指・母指三指節症グループ						
Preaxial polydactyly type 1 (PPD1)	軸前性多指症1型 (PPD1)	AD	174400	7q36	<i>SHH</i>	Sonic Hedgehog	調節変異
Preaxial polydactyly type 1 (PPD1)	軸前性多指症1型 (PPD1)	AD	174400				いくつかの例ではSHHと関連していない
Preaxial polydactyly type 2 (PPD2)/ Triphalangeal thumb (TPT)	軸前性多指症2型 (PPD2)/母指三指節症 (TPT)	AD	174500	7q36	<i>SHH</i>	Sonic Hedgehog	調節変異
Preaxial polydactyly type 3 (PPD3)	軸前性多指症3型 (PPD3)	AD	174600				
Preaxial polydactyly type 4 (PPD4)	軸前性多指症4型 (PPD4)	AD	174700	7p13	<i>GLI3</i>	Gli-Kruppel Family Member 3	
Greig cephalopolysyndactyly syndrome	Greig頭多合指症候群	AD	175700	7p13	<i>GLI3</i>	Gli-Kruppel Family Member 3	
Pallister-Hall syndrome	Pallister-Hall症候群	AD	146510	7p13	<i>GLI3</i>	Gli-Kruppel Family Member 3	
Synpolydactyly (complex, fibulin1 - associated)	多合指症 (fibulin1関連複合)	AD	608180	22q13.3	<i>FBLN1</i>	Fibulin 1	
Synpolydactyly	多合指症	AD	186000	2q31	<i>HOXD13</i>	Homeobox D13	
Townes-Brocks syndrome (Renal-Ear-Anal- Radial syndrome)	Townes-Brocks症候群 (腎・耳・肛門・橈骨症候群)	AD	107480	16q12.1	<i>SALL1</i>	SAL-like 1	
Lacrimo-auriculo-dento-digital syndrome (LADD)	涙・耳・歯・指症候群 (LADD)	AD	149730	10q26.12	<i>FGFR2</i>	Fibroblast growth factor receptor 2	
Lacrimo-auriculo-dento-digital syndrome (LADD)	涙・耳・歯・指症候群 (LADD)	AD	149730	4p16.3	<i>FGFR3</i>	Fibroblast growth factor receptor 3	
Lacrimo-auriculo-dento-digital syndrome (LADD)	涙・耳・歯・指症候群 (LADD)	AD	149730	5p13-p12	<i>FGF10</i>	Fibroblast growth factor 10	
Acrocallosal syndrome	先端脳梁症候群	AR	200990	7p13			
Acro-pectoral syndrome	先端・胸症候群	AD	605967	7q36			
Acro-pectoro-vertebral dysplasia (F-syndrome)	先端・胸・椎体異形成症 (F症候群)	AD	102510	2q36			
Mirror-image polydactyly of hands and feet (Laurin-Sandrow syndrome)	鏡面像多指趾症 (Laurin-Sandrow症候群)	AD	135750	7q36	<i>SHH</i>	Sonic Hedgehog	
Mirror-image polydactyly of hands and feet (Laurin-Sandrow syndrome)	鏡面像多指趾症 (Laurin-Sandrow症候群)						SHHと非連鎖
Cenani-Lenz syndactyly	Cenani-Lenz 合指症	AR	212780	11p11.2	<i>LRP4</i>	low density lipoprotein receptor-	
Cenani-Lenz like syndactyly	Cenani-Lenz様合指症	SP (AD?)		15q13-q14	<i>GREM1, FMN1</i>	Gremlin 1, Formin 1	両方の遺伝子座の単一对立遺伝子重複(これまでに1例のみ)
Oligosyndactyly, radio-ulnar synostosis, hearing loss and renal defects syndrome	乏合指・橈尺骨癒合・難聴・無腎症候群	SP (AR?)		15q13-q14	<i>FMN1</i>	Formin 1	欠失
Syndactyly, Malik-Percin type	合指症, Malik-Percin型	AD	609432	17p13.3			
STAR syndrome (syndactyly of toes, telecanthus, ano- and renal malformations)	STAR症候群 (合趾症・眼角隔離症・肛門・腎形態異常)	XL	300707	Xq28	<i>FAM58A</i>		
Syndactyly type 1 (III-IV)	合指症1型 (III-IV)	AD	185900	2q34-36			
Syndactyly type 3 (IV-V)	合指症3型 (IV-V)	AD	185900	6q21-23	<i>GJA1</i>		
Syndactyly type 4 (I-V) Haas type	合指症4型 (I-V) Haas型	AD	186200	7q36	<i>SHH</i>	Sonic Hedgehog	
Syndactyly type 5 (syndactyly with metacarpal and metatarsal fusion)	合指症5型 (中手骨・中足骨癒合を伴う合指症)	AD	186300	2q31	<i>HOXD13</i>		
Syndactyly with craniosynostosis (Philadelphia)	頭蓋骨癒合症を伴う合指症 (Philadelphia型)	AD	601222	2q35-36.3			
Syndactyly with microcephaly and mental retardation (Filippi syndrome)	小頭症・精神発達遅滞を伴う合指症 (Filippi症候群)	AR	272440				
Meckel syndrome type 1	Meckel症候群1型	AR	249000	17q23	<i>MKS1</i>		
Meckel syndrome type 2	Meckel症候群2型	AR	603194	11q			
Meckel syndrome type 3	Meckel症候群3型	AR	607361	8q21	<i>TMEM67</i>		
Meckel syndrome type 4	Meckel症候群4型	AR	611134	12q	<i>CEP290</i>		
Meckel syndrome type 5	Meckel症候群5型	AR	611561	16q12.1	<i>RPGRIP1L</i>		
Meckel syndrome type 6	Meckel症候群6型	AR	612284	4p15	<i>CC2D2A</i>		
注) Smith-Lemli-Opitz症候群は多指症・合指症を合併する。短肋骨多指症候群グループも参照。							
40. Defects in joint formation and synostoses	40. 関節形成不全・骨癒合症						
Multiple synostoses syndrome type 1	多発性骨癒合症候群1型	AD	186500	17q22	<i>NOG</i>	Noggin	

グループ / 疾患名(原文)	グループ / 疾患名(和訳)	遺伝形式	MIM番号	遺伝子座	遺伝子	タンパク	注釈
Multiple synostoses syndrome type 2	多発性骨癒合症候群2型	AD	186500	20q11.2	<i>GDF5</i>	Growth and differentiation factor 5	
Multiple synostoses syndrome type 3	多発性骨癒合症候群3型	AD	612961	13q11-q12	<i>FGF9</i>		
Proximal symphalangism type 1	近位指節癒合症1型	AD	185800	17q22	<i>NOG</i>	Noggin	
Proximal symphalangism type 2	近位指節癒合症2型	AD	185800	20q11.2	<i>GDF5</i>	Growth and differentiation factor 5	
Radio-ulnar synostosis with amegakaryocytic thrombocytopenia	無巨核球性血小板減少を伴う橈尺骨癒合症	AD	605432	7p15-14.2	<i>HOXA11</i>	Homeobox A11	

脊椎・手根骨・足根骨異形成症、先端癒合症を伴う中間肢異形成症、他も参照。