

大型プロジェクト研究における遺伝学的解析（検査）のあり方に関する研究

研究分担者 要 匡
国立成育医療研究センター ゲノム医療研究部 部長

研究要旨

本研究は、希少・難病の遺伝学的検査（解析）のあり方、特に、大型プロジェクト研究から診療への受け渡しに関して、現状を調査、把握、課題を確認し、わが国の難病ゲノム医療の実装に向けた今後の対応について提言することを目的とした。

平成30年12月に医療法等の一部を改正する法律（改正医療法）が施行され、わが国のゲノム医療実現のため、改正医療法に適合した医療としての遺伝学的検査等の管理や精度確保の基準、方向性への対応が必要となっている。しかしながら、特に希少・難病等を対象とした解析（検査）において、わが国においては、保険診療（臨床検査）としての実施が困難であったため、研究等により研究解析が多く行われてきた実情がある。ゲノム医療の実装において、研究とは明確に区別された希少・難病等の臨床検査体制・検査精度を整え、わが国で医療として実施できる体制を構築するため、課題を明らかにし、それらを解決する必要性が生じている。

本研究では、遺伝学的解析等を多く実施している「希少・未診断疾患イニシアチブ（IRUD）」等の大型プロジェクト研究は診療へ還元できる情報等を豊富に有しており、わが国の実情にあった遺伝学的検査体制の整備に重要な事項を含んでいると思われるため、大型研究プロジェクト（IRUD）と医療（診療）との接点、切り分けについて検討した。

結果、研究解析結果が得られた後に、それら結果について、診療としての評価が可能な集団（希少・難病ゲノム診断委員会、エキスパートパネル等）により、診療への受け渡しについて検討することで切り分けが可能となると思われた。そこで、該当する結果を検討後、新たに臨床検査として「確認検査」を行うことで診療を開始するといった、大型研究の結果を診療に活用できる具体的な難病ゲノム医療体制案を作成した。

わが国におけるゲノム医療の実現には、大型プロジェクト研究等から医療実装へ繋げられる体制の構築、人材等の育成、各課題への対応を行うことが、現状、今後の希少・難病の臨床検査拡充の観点からも重要であり、切り分けを明確にしたゲノム診療体制の早急な実現が望まれる。

A. 研究目的

本研究は、遺伝学的検査（解析）のあり方、特に、大型プロジェクト研究における遺伝学的検査のあり方に関して、研究の現状を調査、把握、課題を確認し、わが国の難病ゲノム医療の実装に向けた今後の対応について提言することを目的とする。

ゲノム医療は、プレジジョンメディシンの実現を目指し、世界的には、研究、診療ともに大きく推進されている。国内においては、ゲノム医療の実装に向け、情報や制度、精度管理に関するさまざまな法整備（平成27年9月：個人情報保護に関する法律の改正、平成28年5月：行政機関の保有する個人情報の保護に関する法律の改正、独立行政法人等の保有する個人情報の保護に関する法律の改正、平成29年2月：ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針の改正、平成30年12月：医療法等の一部を改正する法律（以下、改正医療法））等がなされてきた。

これらを受け、わが国においては、情報管理の在り方に加え、検査体制・検査精度のあり方に関して、

検査（解析）を、医療法に則って行うか、研究倫理指針に則って行うか、即ち、医療として行うか、研究として行うか、といったことを明確に区別する必要が生じてきている。しかしながら、さまざまな検査（解析）において、わが国では、保険診療として実施される臨床検査と研究等により行われる研究解析が同一の施設等で行われ、違いが必ずしも明確でない状況となっている場合も存在している。

特に、希少・難病等を対象とした遺伝学的検査や解析において保険収載される項目（疾患）は、近年、指定難病を中心に充実しつつあるものの、現段階では海外と比べると、依然臨床検査としての拡充が必要とされている。しかし、実施を担う民間の施設等が少ないことから、大学等の教育医療研究機関において、研究の一部として実施されている部分も未だ非常に多い。これらが希少・難病等における遺伝学的解析を担っていることは、即ち、わが国においては、研究の継続の有無等により解析が左右されるという状況であり、また、研究から診療への具体的な移行体制が明確でない、移行のための

受け皿がない、といった非常に不安定な状況をも生み出している。

わが国におけるゲノム医療の実現のため、以上のような状況は、今回の法改正にともない、速やかに解消されていくべき重要な課題と思われる。ゲノム医療の社会実装においては、遺伝学的検査部分を可能なかぎり医療として実施できる体制にしていくことは必須であり、また、医療として長期に、また安定に実施可能とするためには、実施施設等の存在、精度管理を行うために必要なコストの算出、検査を実施するためのコストの算出、保険収載（患者負担分の算定）、人材育成など、現時点で存在するさまざまな課題について現状を把握、整理し、解決できる体制を整備していくことが必要である。

これらの体制整備等には、先行している海外各国における遺伝学的検査等の現状ならびに実例を参考に、わが国に適した解析のあり方を検討し、その方向性、体制について提言する必要がある。特に、わが国においては、遺伝学的解析等を多く実施しているIRUD、オミックス解析拠点等の大型プロジェクト研究において、情報提供を含め、どのような体制で行われることがふさわしいか検討することは、わが国のゲノム医療にも大きく影響すると考えられるため、それらの現状ならびに課題を把握し、今後のあり方について提言することは重要である。

近年のゲノム解析の特徴としては、従来のSanger型シーケンス法（キャピラリーシーケンス等）に代わり次世代シーケンサ（NGS）を用いた網羅的解析が大きな流れとなっている点があげられる。IRUDなどの大型研究においては、NGSによる解析が基本である。本機器は、従来のシーケンス解読機器とは原理、出力データの性質、データの解析法も全く異なり、概念的にも今までの臨床検査機器の精度管理とは大きく異なるため、医療としてNGSを活用する場合は、新たに精度管理（内部精度管理、外部精度管理）法を確立する必要がある。

以上を鑑み、最もゲノム医療に近いIRUD等の大型研究プロジェクトにおける遺伝学的解析と医療への接点および研究から医療への受け渡し体制（受け皿など）、ゲノム医療実現へ向けた精度管理のあり方等について検討を行うこととした。

昨年度に引き続き、令和2年度においては、未診断疾患（臨床的診断困難症例）を対象とするIRUD研究を中心として、わが国における医療、保険診療等との接点をもとに、その切り分け、移行における課題について検討を行った。また、最終年度として、具体的な受け渡し体制を提案することとした。

B. 研究方法

令和2年度は、ナショナルプロジェクトとして行われている「希少・未診断疾患イニシアチブ

（IRUD）」について、実施状況、解析実績および解析結果における指定難病等の原因遺伝子の病的バリエーションが見出された割合など、医療との接点について調査を行い、切り分け可能となる部分、受け渡し可能な疾患等について検討した。加えて、研究から医療への移行を行う際の具体的な体制について、検討を加えた。

令和2年度は、昨年度からの継続を含み、以下について調査した。

1. IRUDの体制
2. 対象疾患、対象遺伝子
3. 解析法、解析の特異性
4. 解析数
5. データの流れと体制
6. 診断到達率と（疾患原因としての）病的バリエーション
7. 医療、保険診療等との接点
8. 研究で得られた結果を診療で活用するための具体的な体制

（倫理面への配慮）

疫学的統計値、全体の体制等を対象としており、個人情報には調査対象としていない。

C. 研究結果

IRUDは研究として解析が行われているが、その結果の一部は、共同研究者あるいは研究協力者としての担当医へ開示されることとなっており、担当医を通じて患者へ伝達されることが可能となっていた。

1. IRUDの体制：

IRUDは、研究として、患者家族への研究参加の同意を得た後、行われていた。また、企画書にも示されているが、まず患者家族が解析を希望していることを前提としていた。また、診療ではなく研究であるのでインフォームドコンセントを得ることが必須であった。

IRUD拠点病院は、主に全国の大学病院、ナショナルセンター、または地方自治体医療センター等の医療施設であり、共同研究機関として第2期IRUDは固定されていた。ただし、拠点病院の協力施設であるIRUD協力病院は、研究途中でも一定の手続きを経て、随時参画可能であった。採血等は医療施設にて行われ、検体は、原則、衛生検査所を通じて解析センターへ輸送されることとなっていた。一部は、IRUD拠点病院より直接IRUD解析センターへDNA等が送られることもあった。IRUD解析センターでは、研究として解析が行われていた。また、臨床検査と異なり、IRUD拠点病院（協力病院）とIRUD解析センターとの協議で研究登録および解析を行うか、他の検査を行うか決定されていた。

解析は、NGSを用いた網羅的ゲノム解析が主に行われ、解析センターでシーケンス後の一次、二次解析、絞り込み等が行われ、有力な原因バリエントが結果として拠点病院（担当医）へ共有され、その結果について、臨床的な妥当性等について診断委員会で検討が行われ、最終的な診断を行う体制となっていた。

2. 対象疾患、対象遺伝子：

IRUDにおいては、未診断の状態、即ち疾患名が不明なものを対象としており、原因遺伝子が不明な状態で行われるため、全遺伝子が対象となっており、第1期を含め研究期間に変更はなかった。また、未診断疾患を対象としているため、特定の遺伝子異常が疑われる場合は、事前に該当遺伝子について検査等を行い、病的バリエントが見つからないことを確認することを原則としていた。

3. 解析法、解析の特異性：

解析方法は、遺伝子全体を対象とした、全エクソーム解析、または、全ゲノム解析が主であった。本解析は、2. の通り、特定の遺伝子、あるいは特定の病的バリエント、既知のバリエントのみを対象としていることはなかった。よって、未知の（未報告の）遺伝子、未知の（未報告の）バリエントも対象として解析が行われていた。加えて、解析結果によって、他の新規解析（新規手法を含む）を追加する場合もあった。

4. 解析数：

IRUDによる解析数は、第1期IRUD実績においては約9,000検体/3年であった。第2期においても、解析施設ごとのばらつきはあるものの、全体としてほぼ同様の検体解析数で推移していた（論文1）。症例の検討数は、実際の解析数よりも多く、検討症例が100%解析されるわけではないので、未診断疾患患者は、解析数を超えると推定される。AMEDが行なった解析要望の全国的アンケート結果からは、対象となった施設だけでも潜在的に数万の要望が確認されている（Adachi *et al.*, Orphanet J Rare Dis 13:208, 2018）。

5. データの流れ：

IRUD拠点病院、IRUD解析センターの事前打ち合わせの後、臨床情報は、IRUD拠点病院より匿名化された状態で、性別、年齢とともに、IRUD解析センターへ伝達される。絞り込み、場合により機能確認等を行なった後のゲノムデータ解析結果については、確実に臨床情報と関係が深いと考えられる病的バリエントの情報が、IRUD解析センターから共同研究の結果としてIRUD拠点病院へ伝達される。そして、研究結果のデータは、IRUD拠点病院にて、担当医らとともに構成される診断委員会

により臨床症状等との妥当性、整合性について確認されることになっていた。

6. 診断到達率と（疾患原因としての）病的バリエント：

IRUDの診断到達率は、当初35%前後であったが、年々上昇し、現在約40%となっており、上昇傾向にあった（論文1）。

解析後、患者の原因とされた遺伝子バリエントおよび疾患名の内訳調査から、昨年度累積では、全くの新規疾患は数%、論文報告された希少疾患（疾患が確立されていないものを含む）が約40%、わが国における指定難病に該当するものは、約50%であったが、今年度も大きな変化はなかった。また、確定した原因となる病的バリエントは、論文での報告がある既知の病的バリエントは、約30%と大きな変化はなかった。この既知バリエントに関しては、一報（一例）のみ報告など、臨床的妥当性の観点からは、原因としてのコンセンサスを有するかという点での確認を要するバリエントも多く認められた。

7. 医療、保険診療等との接点：

新規疾患は、疾患として確立していない。しかしながら、各症状に対する検査、治療等については、診断以前より医療として継続して行われている。

その他の希少疾患（指定難病を除く）に関しても、患者に対する診療は行われている。海外においては、米国などこれら希少疾患の遺伝学的解析（検査）が保険診療として実施されているところもある。

指定難病に関し、IRUD等で解析が行われた患者について、例えば、臨床的に診断基準等を満たさず診断不明（未診断あるいは未確定）疾患として、診療が行われている。しかし、指定難病として診断されるのであれば、指定難病としての治療等が医療として可能となる。ただ、遺伝学的解析に関して、研究での解析が行われており、解析精度、正確性は保たれているが、臨床検査としての改正医療法等が要求する精度管理の方法による遺伝学的検査は行われていない。また、これら患者は、事前に指定難病や特定の疾患を想定して解析されるわけではないので、IRUD等の研究においては、一定の解析が行われるとは限らず、原因の解明（患者の原因の有無）を主たる目的として、状況に応じて様々な解析法（場合によっては新規の解析法）が使用されるのが通常であり、研究の本質である。よって、結果が得られるまでの部分に医療との接点はほぼない。

しかしながら、大型研究において得られた結果が指定難病等を示唆する場合は、その後は、それら結果を十分に活用して診療を行うことが可能となる。即ち、ターゲットを絞った形での診療としての遺伝学的検査（確認を行う検査）が実施できる。この結果を引き継ぐ部分に大型研究と医療との接点が

存在する（文献14）。

8. 研究で得られた結果を診療で活用するための具体的な体制

上記、1～7を鑑み、網羅的ゲノム解析を行う大型研究にて得られた結果をもとに、指定難病等の診療へ繋ぐことは可能であり、7の接点を踏まえ、解析結果が出たあとに、切り分けを行い、新たに臨床検査として結果の「確認検査」を行うことで診療部分を開始し、結果を診療へ引き継ぐといった体制は実現可能と思われた。そこで、解析結果の共有後の診療部分を中心に、臨床検査および診療におけるバリエーション評価の観点から具体的な難病ゲノム医療体制案を作成した（体制図）。

D. 考察

ナショナルプロジェクトとして行われている「希少・未診断疾患イニシアチブ(第2期IRUD)」においては、疾患として確立していない新規の疾患の発見、原因遺伝子の特定、新規疾患概念の確立（即ち、臨床的妥当性等全く不明）を目的とするが、研究段階の希少疾患に加え、指定難病等の原因遺伝子の病的バリエーションが見つかる例も一定数含まれ、その割合は多少の変動はあるものの、それらが毎年全て含まれることが分かった。即ち、IRUDにおいては、常に結果を踏まえた診療への移行が重要で、診療を実施する際に、研究結果の確認検査が有効な例が見出されるということが分かった。

具体的には、IRUDにおける網羅的ゲノム解析により、約40%は診断に到達し、うち、約半数（50%）は、最終的に指定難病の診断に至っていた。これら指定難病のうち既報告バリエーションも一定割合（約30%）含まれていた。現在、指定難病の一部の遺伝学的検査は、保険収載されており、これら検査を診療として実施することは可能と思われる。しかしながら、事前に指定難病の診療として遺伝学的検査を実施することは、次の理由等により困難である。1) 鑑別に上がらない、2) 臨床症状のみでは基準を満たさず、該当する遺伝学的検査が保険収載されていない、3) 保険収載されているが実施している検査機関が国内にない、4) 候補となる疾患、遺伝子が多すぎて全てを検査で行えない。

しかしながら、結果7,8のように、研究により得られた結果が、例えば指定難病等の重要な情報となる場合、この部分を切り分け可能な部分として、診療へ引き継ぐことは可能であると思われる。ただし、研究で得られた結果は、新規原因等も含まれるため、全て診療として引き継ぐのは適当ではなく、「診療として検査を行うことが妥当か否か判断」をする必要がある。また、研究結果は、特定の疾患、特定の分野に限らず多岐に渡るため、複数の診療科の専門医および臨床遺伝専門医、ゲノムバリエーションの意味づけやその時点でのコンセンサス等を

熟知した者などにより構成される委員会を設置し、当該バリエーションについて診療としての妥当性を適切に判断し、ゲノム医療を行うといった体制が想定される。これらを的確に判断でき、スムーズに運用できる施設、体制として、例えばIRUD拠点病院および診断委員会に研究と診療の違いを明確に判断できる機能（名称例：希少・難病ゲノム診断委員会、エキスパートパネル等）が加わったような体制（名称例：難病ゲノム医療拠点施設）が想定される（体制図）。IRUD等の大型研究で得られる結果は、わが国のゲノム医療、特に難病ゲノム医療に重要な情報であり、前述の体制により、研究から診療への橋渡しができる患者にとっても非常に有益となると考えられる。よって、本体制の構築は、わが国のゲノム医療の社会実装を大きく推し進めることになるとと思われる。

一方、IRUD等では、全ての患者を解析しているわけではない（結果4）。少なくともIRUDにおいて、近年の解析数は、AMEDのアンケートによる予想される未診断患者の数に比較して増加することなく、年間約3,000検体（1,000症例）で一定していたが、これは、主に研究予算等の規模に依存しているためと思われる。ただ、潜在的にまだ多くの患者が想定されること、IRUDにおいては、事前に様々な検討が行われること、また、近年、指定難病等の遺伝学的検査の保険適応が拡大される傾向にあることなどを踏まえると、今後は、海外で行われているように、IRUD等の前段階としての事前検討、難病が強く疑われる患者、等の臨床検査として遺伝子パネル検査といったNGS機器を用いた遺伝学的検査も想定されうる。このNGSを活用する検査の精度管理に関しては、機器が従来の臨床検査機器と全く異なるため注意が必要である。NGS機器を用いたパネルを用いた遺伝学的検査においては、従来とは全く異なる性質のデータが産出されるため、その精度管理も新たに設計する必要があるといわれている。NGSを用いた検査については、データの性質、量、種類等が異なる状況下で、従来の検査機器、検査精度管理をそのまま当てはめると、不十分な検査および不十分な結果提供が行われる危険性があり、結果、臨床検査や医療の場での混乱が引き起こされ、患者へ不利益が生じる可能性がある。

このため、次世代シーケンサ等を使用した臨床検査の精度管理、設計、解析データ産出、呈示方法の決定等においては、従来にはないさまざまな課題を解決する必要がある。従来の臨床検査的観点に加え、実際に次世代シーケンス解析及びデータの性質等を熟知している者の視点からの検討が必要となるとと思われる。

また、遺伝子パネルによる遺伝学的検査が行われる場合、現時点では、絞り込み等の解析部分をどの程度行うか決まっていないため、どのようなバ

リアントが結果として提示されるか不明であるが、返却された検査結果については、前述の切り分けの際の診断委員会（希少・難病ゲノム診断委員会、エキスパートパネル等）のような多種の専門家集団による判断が必要になると思われる。

よって、わが国における難病ゲノム医療の実現においては、現在進行中の大型プロジェクト研究から得られる結果を診療へ繋ぐことを可能にする体制（難病ゲノム医療拠点施設等）を早急に構築し、関連人材の育成も行うなど、今後想定される遺伝子パネル検査結果の判断などの難病ゲノム解析にも対応できる体制を整えておくことが必須となると考えられる。

以上、繰り返しとなるが、わが国におけるゲノム医療の実現には、大型プロジェクト研究等から医療実装へ繋げる体制の構築、人材等の育成、各課題への対応を行うことが重要であり、引き続き検討を加え、今後の進展にも対応していくことが求められると考えられる。わが国の実情を踏まえ、現状を十分生かしながら難病ゲノム医療の実現、普及に向かうため、まず第一に、切り分けを明確にしたゲノム診療体制の早急な実現が望まれる。

E. 結論

以下、結論を項目として記載する。

- IRUDにおける網羅的ゲノム解析によって、約40%は診断に到達し、その中に指定難病など診療への受け渡しに有用な疾患が含まれていた。
- IRUDなど大型研究で得られた結果は研究結果であるが、その研究結果を検討し、診療に有用な場合、確認検査を診療の枠内で行うことで診療への受け渡し（切り分け）が可能になると思われる。
- 研究から診療への切り分けには、上記結果の検討を行える診断委員会（希少・難病ゲノム診断委員会、エキスパートパネル等）をもつ体制（難病ゲノム医療拠点施設）が必要となる。
- 一方、現在、指定難病等、希少・難病の遺伝学的検査は、保険収載を含め診療として行える体制が不足しており、体制づくり、受け入れ体制の整備は必要である。
- 今後、希少・難病等の診療に関しては、遺伝子パネル解析などの網羅的な検査が必要になると思われる。
- NGSを用いた遺伝子パネルなどの検査結果は、従来の臨床検査の結果と性質が異なるため、NGS機器、データ解析を熟知した者の参画によ

る、新しい精度管理のガイドライン作成が必要である。

- わが国におけるゲノム医療の実現には、今後想定される遺伝子パネル検査結果の判断なども含め難病ゲノム解析にも対応できる体制を整えておくことが必須となると考えられる。
- まず、大型プロジェクト研究等から医療実装へ繋げるために、切り分けを明確にしたゲノム診療体制の早急な実現が望まれる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 要 旨: 2020年、IRUD(Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases)による希少疾患の遺伝学的解析の成果. 小児科臨床, 73 (5) 551-554.
2. Nagara S, Fukaya S, Muramatsu Y, Kaname T, Tanaka T. A case report of ZC4H2-associated rare disorders associated with three large hernias. (2020). *Pediatr Int*, 62:985-986. doi: 10.1111/ped.14211.
3. Chinen Y, Yanagi K, Nakamura S, Nakayama N, Kamiya M, Nakayashiro M, Kaname T, Naritomi K, Nakanishi K. A novel homozygous missense SLC25A20 mutation in three CACT-deficient patients, and autoptic data. (2020). *Hum Genome Var*, 7:11. doi: 10.1038/s41439-020-0098-y.
4. Azuma N, Uchida T, Kikuchi S, Sadahiro M, Shintani T, Yanagi K, Higashita R, Yamashita A, Makita Y, Kaname T. NT5E gene mutation is a rare but important cause of intermittent claudication and chronic limb-threatening ischemia. (2020). *Circ J*, 84(7):1183-1188. doi: 10.1253/circj.CJ-20-0153.
5. Tanaka R, Takahashi S, Kuroda M, Takeguchi R, Suzuki N, Makita Y, Kishimoto Y, Kaname T. Biallelic SZT2 variants in a child with developmental and epileptic encephalopathy. (2020). *Epileptic Disord*, 22(4):501-505. doi: 10.1684/epd.2020.1187.
6. Okano S, Miyamoto A, Makita Y, Taketazu G, Kimura K, Fukuda I, Tanaka H, Yanagi K, Kaname T. Severe gastrointestinal symptoms caused by a novel DDX3X variant. (2020). *Eur J Med Genet*, 63(12):104058. doi: 10.1016/j.ejmg.2020.104058.
7. Fukuhara Y, Miura A, Yamazaki N, So T, Kosuga M, Yanagi K, Kaname T, Yamagata T, Sakuraba H, Okuyama T. A cDNA analysis disclosed the discordance of genotype-phenotype correlation in a patient with attenuated MPS II and a 76-base deletion in the gene fo

r iduronate-2-sulfatase. (2020). *Mol Genet Metab Rep*, 2020 Dec 10;25:100692. doi: 10.1016/j.ymgmr.2020.100692.

8. Ueda Y, Suganuma T, Narumi-Kishimoto Y, Kaname T, Sato T. A case of severe autosomal dominant spinal muscular atrophy with lower extremity predominance caused by a de novo BICD2 mutation. (2021). *Brain Dev*, 43(1):135-139. doi: 10.1016/j.braindev.2020.08.006.

9. Kawano-Matsuda F, Maeda T, Kaname T, Yanagi K, Ihara K. X-linked mental retardation and severe short stature with a novel mutation of the KDM5C gene. (2021). *Clin Pediatric Endocrinol*, 30(1):61-64. doi.org/10.1297/cpe.30.61.

10. 平井 宏子、仲岡 英幸、伊吹圭二郎、小澤 綾佳、本間 崇浩、橋本 郁夫、岡部 敬、市田 露子、要 匡、廣野 恵一：2021年、*RASA1* 遺伝子の新規変異が見いだされた遺伝性出血性毛細血管拡張症。日本小児科学会雑誌、125(1): 37-41.

11. Nomura S, Kashiwagi M, Tanabe T, Oba C, Yanagi K, Kaname T, Okamoto N, Ashida A. Rapid-onset dystonia-parkinsonism with AT P1A3 mutation and left lower limb paroxysmal dystonia. (2021). *Brain Dev*, 43(4):566-570. doi: 10.1016/j.braindev.2020.12.009.

12. Nishida T, Nakano K, Inoue Y, Narumi-Kishimoto Y, Kaname T, Akashi K, Tanaka Y. A Case of Stimulator of Interferon Genes associated Vasculopathy with an Onset in Infancy Diagnosed after the Development of Atypical Pulmonary Lesions During Treatment as Juvenile Idiopathic Arthritis. (2021). *Intern Med*, 60(7):1109-1114. doi: 10.2169/internalmedicine.5305-20.

13. Ishikawa K, Uchiyama T, Kaname T, Kawai T, Ishiguro A. Autoimmune hemolytic anemia associated with Takenouchi-Kosaki syndrome. (2021). *Pediatr Int*, in press.

14. 要 匡、後藤雄一：2021年、希少疾患のゲノム医療の社会実装；社会実装の問題点とナショナルセンターにおける取組み。臨床病理レビュー、第165号 2-7.

15. 要 匡：2021年、小児希少疾患における網羅的遺伝子解析法の活用。周産期医学、51(5) 715-718.

2. 学会発表

1. Yanagi K, Toguchi S, Satou K, Inoue M, Naritomi K, Matsubara Y, Kaname T: Japanese girl with a novel variant of *PIK3R1* showed deterioration of insulin resistance to biguanide treatment. ESHG2020. Virtual Conference. 6-9 June 2020.

2. Kaname T, Yanagi K, Takeshita M, Omata M, Kobayashi N, Abe Y, Naritomi K, Matsubara Y: A novel deletion in *ZEB2* and biallelic frameshift variants in *CNKSR1* identified in a patient dysmorphologically diagnosed with Mowat-Wilson syndrome. ESHG2020. Virtual Conference. 6-9 June 2020.

3. 要 匡：希少・未診断疾患イニシアチブの進展と課題（シンポジウム）第44回日本遺伝カウンセリング学会学術集会（web）2020年7月3日-5日

4. 要 匡：小児未診断患者における網羅的な遺伝学的検査〈全エクソーム解析〉（遺伝カウンセリング・ジレンマセッション、コメンテーター）第44回日本遺伝カウンセリング学会学術集会（web）2020年7月3日-5日

5. Yanagi K, Morimoto N, Kobayashi M, Abe Y, Matsubara Y, Kaname T: A novel variant within the G4 box of *GNAI3*, one of the catalytic domains of guanine nucleotide-binding, in a Japanese patient with Auriculocondylar syndrome 1. ASHG2020 (web) 2020.10

6. 要 匡：小児遺伝が拓くゲノム医療（シンポジウム）第43回日本小児遺伝学会学術集会（web）2021年1月8日-9日

（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

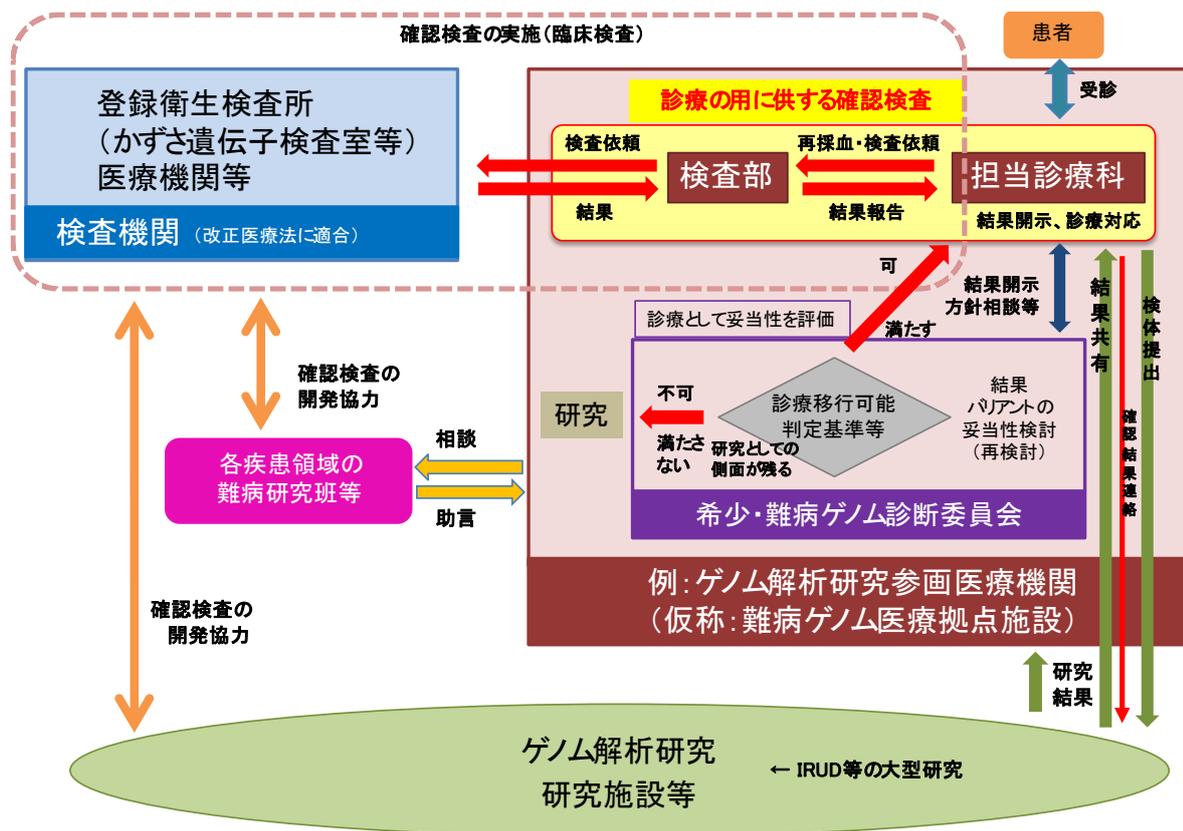
1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他

※健康危険情報

なし



体制図
(研究結果を診療情報に活用する際の確認検査体制案)

診療活用可能判定基準	
<p>確認検査基本方針</p> <ul style="list-style-type: none"> 対象は、研究で得られた、診療の用に供することが妥当な遺伝子バリエーション 確認検査は、研究で明らかとなったバリエーションの有無のみを確認 確認検査適合の判断(確認)は難病等のゲノムデータ解釈が可能な体制を有する医療施設にて行う 	
<p>1. 施設要件</p> <p>A. 難病ゲノム解析を行っている医療施設</p> <p>B. 遺伝学的解析に関して、難病ゲノムデータの解釈等の実績または体制を有する医療施設</p>	<p>5. 対象疾患と遺伝子</p> <p>A: 保険収載されている項目(遺伝子)</p> <p>B: 保険未収載の指定難病の原因遺伝子</p> <p>C: 保険未収載、指定難病以外の既報告疾患原因遺伝子(→個別判定)</p>
<p>2. 検査を行う場所</p> <ul style="list-style-type: none"> 衛生検査所 医療機関の検査室 	<p>6. 対象遺伝子バリエーション</p> <p>臨床的に妥当性を評価(基準例) 研究的に妥当とは異なる</p> <p>(例) ClinGen, ACMG-AMPガイドライン等を参考に総合評価原因遺伝子</p> <ul style="list-style-type: none"> 少なくとも論文等で複数報以上報告され疾患および原因遺伝子として確立バリエーション 既報告の遺伝子バリエーションであり、評価が妥当 バリエーションが臨床的に病的であることが明確
<p>3. 検査の方法</p> <ul style="list-style-type: none"> キャピラリーシーケンス その他(NGS、活性測定など) 	
<p>4. 精度管理</p> <ul style="list-style-type: none"> 改正医療法の要求に応じた内部精度管理等 	

判定等の参考(案)