

ハプロタイプ解析に先だって、TRKA 遺伝子内に多型を7カ所見いだした。これらの多型解析をもとに各染色体のハプロタイプを決定した。その結果、日本人正常集団にはA~Fの6種のハプロタイプを見いだした。患者集団では3種のハプロタイプを見いだした。上述の変異のなかでもっとも頻度の高いR548fs変異の80%以上がD1S506多型の137アレルを共有していると考えられた。

これらの解析を進めるうちに、片親性ダイソミーが疑われる患者に遭遇した。そこで1番染色体のアレルマーカ31種を用いてアレルタイプ解析を行った。その結果、この患者はすべてのマーカについてホモ接合体であり、この染色体は父親に由来することが判明した。

D. 考察

これまで我々のグループではCIPA患者におけるTRKA遺伝子変異の解析を行ってきたが、今回の研究成果は日本人患者にのける変異の概要を明らかにするものである。またこの遺伝子内の多型部位を明らかにすることにより有用な多型マーカを明らかにすることが出来た。これらの研究成果は患者の生活の質と生命予後に重大な影響を及ぼす疾患の遺伝的背景を明らかに出来たと考える。これらの情報は将来の遺伝子診断の応用に必ず貢献できるものと考ええる。

E. 結論

先天性無痛無汗症の遺伝子解析を行い、将来の遺伝子診断の臨床応用に役立つ貴重な情報が得られた。これらの情報はこの疾患の家族の解析にもきわめて有用と考えられる。さらに家系の集積と病態解析を重ね、最終的には遺伝子解析によって患者家族に貢献できるようにしたい。

F. 研究発表

1. Sun M., Hattori S., Kubo S., Awata H., Matsuda I., Endo F.: A Mouse model of renal tubular injury of tyrosinemia type 1:

Development of de Toni fanconi syndrome and apoptosis of renal tubular cells in *Fah/Hpd* double mutant mice. *J. Am. Soc. Nephrol.* 11 (2000) 291-300

2. Ishibashi F., Nunoi H., Endo F., Matsuda I., Kanegasaki S.: Statical and mutational analysis of chronic granulomatous disease in Japan with special reference to gp91-*phox* and p22-*phox* deficiency. *Human Genetics* 106 (2000) 473-481
3. Miura Y., Sek M., Awaya Y., Nihei K., Endo F., Matsuda I., Indo Y.: Mutation and polymorphism analysis of the TRKA (NTRK1) gene encoding a high-affinity receptor for nerve growth factor in congenital insensitivity to pain with anhidrosis (CIPA) families. *Human Geneticd* 106 (2000) 116-124
4. Sperandio M.P., Bassi M.T., Roboni M., Parenti G., Buoninconti A., Manzoni M., Incerti B., Larocca M.R., Racco M.D., Strisciuglio P., Dianzani I., Parini R., Candito M., Endo F., Ballabio A., Andria G., Sebastio G., Borsani G.: Structure of the *SLC7A7* Gene and Mutational Analysis of Patients Affected by Lysinuric Protein Intolerance. *Am J. Hum. Genet.* 66 (2000) 92-99
5. Tomoeda T., Awata H., Matsuura T., Matsuda I., Ploechl E., Milovac T., Boneh A, Scott C. R., Danks D. M. and Endo F.: Mutations in the 4-Hydroxyphenylpyruvic Acid Dioxygenase Gene Are Responsible for Tyrosinemia Type III and Hawkinsinuria. *Molecular Genetics and Metabolism* 71, (2000) 506-510

厚生科学研究補助金（ヒトゲノム・遺伝子治療研究事業）
分担研究報告
先天奇形症候群における遺伝的解析に関する研究

分担研究者 大橋博文

埼玉県立小児医療センター内科医長

研究要旨：1) FISH法を用いた無虹彩症における Wilms腫瘍の発生予測。無虹彩症は11p13のPAX6遺伝子のhaploinsufficiencyを原因とする遺伝性疾患である。無虹彩症患者の中でPAX6から近接するWT1遺伝子までを巻き込んだ欠失を持つものがWilms腫瘍の発生の危険があると考えられている。無虹彩症患者17人において11p13 (PAX6-WT1) 領域の欠失の有無とその範囲をFISH法で解析した。解析した17例中8例にPAX6-WT1を含む欠失を検出した。残る9例には欠失は認めなかった。欠失があった8例中、Wilms腫瘍発症例は5例だった。欠失がない患者にWilms腫瘍発生はなかった。11p13領域のFISH解析はWilms腫瘍発生リスクの予測に大変有効であると考えられる。2) 骨系統疾患におけるFGFR-3の遺伝子解析。achondroplasia(ACH), hypochondroplasia(HCH)及びthanatophoric dysplasia(TD)においてfibroblast growth factor receptor-3(FGFR-3) 遺伝子の既知の変異領域についてPCR-RFLP法及びダイレクトシーケンスを用いて解析した。変異が見い出されたものはACHの60例中の58例(G350R変異, G375C変異), HCH8例中の3例(N540K変異), TD7例中の6例(R248C, S249C, G370C, K650E変異)であった。ACH/HCH/TDはFGFR-3遺伝子に変異集積部位をもつFGFR-3異常症(FGFR-3 pathy)と考えられる。

A. 研究目的

1) 無虹彩症：無虹彩症は約5万人に1人の頻度の常染色体優性遺伝性疾患で11p13のPAX6遺伝子のhaploinsufficiencyを原因とする。PAX6遺伝子の異常には同遺伝子内の変異、遺伝子全体を含む大きな欠失、遺伝子外異常が及ぼす位置効果がある。このうち欠失がPAX6からWT1遺伝子(両者間距離は750kb)に及ぶ場合、Wilms腫瘍の発生リスクが高いと考えられている。無虹彩症患者において11p13のPAX6-WT1領域の欠失の有無とその範囲を解析し、Wilms腫瘍の発生の予測の可否を検討した。

2) FGFR-3-pathy：fibroblast growth factor receptor-3 (FGFR-3) 遺伝子は軟骨細胞のnegative regulatorで、骨格形成に重要な役割を果たす。FGFR-3遺伝子の変異により、achondroplasia (ACH), hypochondro-

plasia(HCH), thanatophoric dysplasia(TD)を生じることが知られている。ACHではG380RやG375C, HCHではN540K/TやI538V, TDではR248CやS371C等が報告されており、これらはFGFR-3遺伝子に変異集積部位をもつFGFR-3異常症(FGFR-3-pathy)と考えられる。本研究の目的は日本人のFGFR-3-pathyの変異の詳細を明らかにすることである。今回はそのうち既知変異領域の解析について報告する。

B. 研究方法

1) 無虹彩症：対象は無虹彩症の患者17人。11p13のPAX6-WT1領域に位置する4つのPAC clone (PAX6, D11S2163, PER, WT1; telomere側からの順番通り)を用いてFISHを行い、欠失の有無を検討する。

2) FGFR-3-pathy：a. ACH. PCRにて

achondroplasia transmembrane domain (ACP-TM)領域の増幅を行い、PCR産物をSfc-1で切断し (PCR-RFLP) , G1138A変異の存在を検討した。Sfc-1で切断されなかった症例については同領域に対してダイレクトシーケンスを行った。b. HCH. exon12-13領域についてPCR-ダイレクトシーケンスを行った。c. TD. exon7, 10, 15, 19の各領域についてPCR-ダイレクトシーケンスを行った。

C. 結果

1) 無虹彩症：解析した17例中8例にPAX6-WT1領域に欠失が存在することが判明した (全例4座位とも欠失)。残る9例は欠失は認めなかった。欠失の8例中、Wilms腫瘍発症例が5例あった。逆に欠失がない患者にWilms腫瘍発生は認められていない。

2) FGFR-3-pathy：見い出された変異と頻度は、ACHの60例中の58例 (G350R変異, G375C変異), HCH8例中の3例 (N540K変異), TD7例中の6例 (R248C, S249C, G370C, K650E変異)であった。

D, E. 考察および結論

1) 無虹彩症：本研究結果に過去の文献例を合わせて集計してみると、全101例中29例がPAX6からWT1にかけての欠失を認め、うち14例 (48.3%) がWilms腫瘍に罹患。一方WT1領域に及ぶ欠失のない症例にはWilms腫瘍発症例は一例もなかった。無虹彩症患者において11p13領域の欠失の有無とその範囲をFISH解析で検討することはWilms腫瘍発生リスクの予測に大変有効であると考えられる。

2) FGFR-3-pathy：ACH/ HCH/ TDはFGFR-3遺伝子に変異集積部位をもつFGFR-3異常症 (FGFR-3 pathy) と考えられる。既知の変異

をPCR-RFLPあるいはPCR-ダイレクトシーケンスによって検討することで本3疾患の多くの患者の確定診断を図ることが可能と考えられる。今後は、未知の変異の存在の可能性と臨床症状との関連性についても検討を広げていくことが必要である。

F. 研究発表

1. 学会発表

1) 武藤玲子, 古庄知己, 真鍋典世, 中村耕三, 山口修一, 望月弘, 西田俊朗, 池川志郎, 大澤真木子, 大橋博文：骨系統疾患におけるFGFR-3の遺伝子解析。第40回日本先天異常学会 (松江) 2000年7月14日

2) 武藤玲子, 山森俊二, 大澤真木子, 大橋博文：FISH法を用いた無虹彩症におけるWilms腫瘍の発生予測。第45回日本人類遺伝学会 (福岡) 2000年10月25日

2. 論文発表

1) Ikegawa S, Ohashi H, Ogata T, Honda A, Tsukahara M, Kubo T, Kimizuka M, Shimode M, Hasegawa T, Nishimura G, Nakamura Y: Novel and recurrent EBP mutations in X-linked dominant chondrodysplasia punctata. *Am J Med Genet* 94:300-305, 2000

2) Ogata T, Muroya K, Sasagawa I, Kosho T, Wakui K, Sakazume S, Ito K, Matsuo N, Ohashi H, Nagai T: Genetic evidence for a novel gene(s) involved in urogenital development on 10q26. *Kidney Int* 58:2281-90, 2000

平成 12 年度厚生科学研究費 (ヒトゲノム・遺伝子治療研究事業)
分担研究報告書

家族性遺伝性疾患の解析のための情報・検体の集積分配ネットワーク構築に関する研究

分担研究者 田中 一 信楽園病院 神経内科 医長

本邦に特徴的と考えられる EOAHA は FRDA とは原因遺伝子を異にし、その病因遺伝子座は第 9 染色体短腕もしくは他の常染色体上に存在する可能性が高いと考える。遺伝性脊髄小脳変性症を中心とした、DNA 診断を常時行える体制を整えることができ、実際に幾つかの症例について DNA 診断を行い、家族性遺伝性疾患の解析のための情報・検体の集積分配ネットワークの構築に寄与することができた。

A. 研究目的

1. 単一遺伝子病として、EOAHA 責任遺伝子単離に向け連鎖解析に必要な症例の集積ならびに臨床遺伝学的情報の収集—Early onset ataxia with hypoalbuminemia (EOAHA)は低アルブミン血症・高コレステロール血症を伴い、小脳・脊髄・末梢神経を病変の主座とし、臨床的にフリードライヒ失調症 (FRDA) に類似する脊髄小脳変性症の一型と定義され、これまで本邦で 10 数例の症例が見いだされているが、臨床症状・画像所見・検査成績などからフリードライヒ失調症とは一線を画す疾患と考えられる。またこれまでの研究で Friedreich 失調症遺伝子座には連鎖しないことを我々は明らかにしている。元来本邦におけるフリードライヒ失調症は欧米のそれと比較して、小脳萎縮が目立ち小脳失調が顕著であり、心臓病・糖尿病などの内科合併症が少ない、など臨床的異質性が注目されていた。EOAHA は本邦に特徴的なフリードライヒ失調症に、さらに低アルブミン血症を伴う疾患であり、臨床遺伝的な観察からこの疾患は常染色体劣性遺伝形式を取る単一遺伝子異常に基づくと考えられ、連鎖解析を含むポジショナルクローニングによる責任遺伝子同定が十分に可能と考える。

2. 単一遺伝子病と考えられ、既知の遺伝子異常を認めない遺伝性神経変性疾患の症例の集積ならびに臨床遺伝学的情報の収集。家族性痙攣対麻痺など遺伝性脊髄小脳変性症を中心に症例を集積する。

3. 多因子遺伝子病としての脳血管障害の危険因子を同定すべく、罹患同胞対法や候補遺伝子を用いた連関分析 (association study) に必要な症例の集積ならびに臨床遺伝学的情報の収集。糖尿病や本態性高血圧症の様に、脳血管障害の遺伝的負因を考慮し、多因子遺伝子病としての脳血管障害を罹患同胞対法や候補遺伝子を用いた連関分析 (association study) の手法を用いて解析する。家族性脳血管障害としては脳出血・脳梗塞・Binswanger 病・脳動脈瘤・モヤモヤ病などの症例を集積する。

B. 研究方法

1. 新潟大学脳研究所神経内科との協力の下、従来より全国的規模で EOAHA の症例の集積がなされており、既に EOAHA の 10 家系 (患者 21 名) が集められ、臨床的・病理学的検討がなされつつある。更に全国的規模で患者・家系の集積に努める一方、臨床的な観察を十分に行い、臨床遺伝学

的データの把握に努める。患者・家族の末梢血リンパ球よりゲノムDNAを抽出しDNAバンクを作成する。

2. 遺伝性神経変性疾患その中でも特に遺伝性脊髄小脳変性症は新潟大学脳研究所神経内科を初め、本邦の研究者の成果により多くの疾患においてその責任遺伝子が既に単離されている。しかしその一方、このような既知の遺伝子異常を認めない遺伝性脊髄小脳変性症の症例が存在することも事実である。臨床的な観察を十分に行い、臨床遺伝学的データの把握に努めながらこのような症例の蓄積を図り、DNAバンクを作成することで、ポジショナルクローニングのリソースとする。

3. 本施設は、月間2000人弱の神経内科外来患者が来院し、この中で脳血管障害が多数を占めている。このような多数の外来患者および入院患者の中から、家族性の脳血管障害症例に対し、臨床的な観察を十分に行い、臨床遺伝学的データの把握に努めながら、症例の蓄積を図り、DNAバンクを作成する。

全ての症例集積、DNA抽出に当たっては、特定の時間・場所を確保し、プライバシーの漏洩を厳格に防ぐ。当然のことながら今後新たに採血するクライアントに対しては、十二分な説明の後、書面によるインフォームド・コンセントを行いお願いする。また全ての検体は匿名化し、データ管理に細心の注意を払う。

C. 研究成果

我々はEOAHAとFRDAが臨床的類似点を有する点に注目し、EOAHAの病因遺伝子座を明らかにすることを目的に、第9染色体長腕の14種類のマイクロサテライト多型マーカーを用いて、連鎖解析を行うと同時に、FRDAの原因である"GAA"3塩基リピートの異常増大ホモ接合の有無をEOAHAにおいて検討した。結果、Frataxinの"GAA"3塩基リピートについて異常増大は認められず、EOAHAはFRDAとは原因遺伝子を異にし、連鎖解析の結果も考え合わせるとEOAHAの病因

遺伝子座は第9染色体短腕もしくは他の常染色体上に存在する可能性が高いと考える。

また遺伝性脊髄小脳変性症を中心とした、DNA診断を常時行える体制を整えることができ、実際に幾つかの症例についてDNA診断を行った。

D. 考察

EOAHA責任遺伝子が明らかになった際は、欧米のフリードライヒ失調症との遺伝的異質性についてさらに研究が進むものとする。また脊髄小脳変性症は代表的な神経難病であるが、責任遺伝子が未知の症例も多く、これらの症例の責任遺伝子同定に寄与できる。そして脳血管障害は、今後ますます拍車がかかる高齢化社会を目前にして、本邦における死因の第2位を占める重要な疾患である。このような疾患を多因子遺伝子病として捉え、遺伝的負因を明らかにすべく、症例集積を図り今後のリソースとすることは予防医学的見地からも極めて有意義なことと考える。

E. 結論

家族性遺伝性疾患の解析のための情報・検体の集積分配ネットワークの構築を行った。

EOAHAはFRDAとは原因遺伝子を異にし、EOAHAの病因遺伝子座は第9染色体短腕もしくは他の常染色体上に存在する可能性が高いと考える。

F. 研究発表

1. 論文発表

Isao Yamashita, hidenao Sasaski, Ichiro Yabe, Toshiyuki Fukazawa, Shinji Nogoshi, Katsuhide Komeichi, Akio Takada, Kazuya Shiraishi, Yoshihisa Takiyama, Masatoyo Nishizawa, Jin Kaneko, Hajime Tanaka, Shoji Tsuji, and Kunio Tashiro (2000) : A novel locus for dominant cerebellar ataxia (SCA14) maps to a 10.2-cM interval flanked by D19S206 and D19S605 on chromosome 19q13.4-qter. *Annals Neurology*

48:156-163.

Yoko Shibasaki, Hajime Tanaka, Kiyoshi Iwabuchi, Sari Kawasaki, Hiroshi Kondo, Kazutoshi Uekawa, Masayuki Ueda, Tatsushi Kamiya, Yasuo Katayama, Akinori Nakamura, Hiroshi Takashima, Masanori Nakagawa, Masayuki Masuda, Hiroya Utsumi, Takuya Nakamuro, Kazuo Tada, Kazuhiro Kurohara, Ken Inoue, Fumihiko Koike, Tetsuo Sakai, Shoji Tsuji, and Hisashi Kobayashi (2000) : Linkage of autosomal recessive hereditary spastic paraplegia with mental impairment and thin corpus callosum to chromosome 15q13-15. *Annals Neurology* 48:108-112.

Mieko Maruyama, Takeshi Ikeuchi, Masaaki Saito, Atsushi Ishikawa, Tatsuhiko Yuasa, Hajime Tanaka, Shintaro Hayashi, Koichi Wakabayashi, Hitoshi Takahashi, and Shoji Tsuji (2000) : Novel mutations, pseudo-dominant inheritance, and possible familial affects in patients with autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Annals of Neurology* 48:245-250.

Y. Shimojo, Y. Osawa, M. Fukumizu, S. Hanaoka, H. Tanaka, F. Ogata, M. Sasaki, and K. Sugai (2001) : Severe infantile dentatorubral pallidoluysian atrophy with extreme expansion of CAG repeats. *Neurology* 56:277-278.

2. 学会発表

なし

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

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

| 刊行書籍又は雑誌名（雑誌のときは雑誌名、巻号数、論文名） | 刊行年月日 | 刊 行 書 店 名 | 執筆者氏名 |
|--|----------|-----------|---|
| 産婦人科の世界52(12) ; 93-104 : 家族性遺伝性疾患の解析のための情報・検体集積分配ネットワーク. | 2000 | | 種村光代, 鈴森薫 |
| Ultrasound in Medicine and Biol.,Vol.26 Supplement 1; S135-S136 : The future of biomedical ultrasound,Fetal intervention. | 2000 | | Chiba Y |
| Journal of Medical Ultrasoun 8 ;120-123:Different prognosies in recurrent nonimmune hydrops fetalis-spontaneous resolution and fetal death in utero :Report of two cases. | 2000 | | Hosono T, Chiba Y, Kanagawa T, Kanai H.,Watanabe N. |
| Fetal Diagnosis and Therapy 16 ; 38-41: A case of fetal complete heart block recorded by magnetocardiography, ultrasonography and direct fetal electrocardiography. | 2001 | | Hosono T, Chiba Y, Shinto M, Miyashita S, Muramaki K, Kandori A, Tsukada K. |
| 新女性医学大系33 ; 281-287: 胎児医療と生命論理 | 2000年11月 | 中山書店 | 名取道也 |
| 第20回医療情報学連合大会論文集;pp.938-939: 家族性遺伝性疾患解析のためのデータベース—患者情報から検体保存およびDNA解析結果まで— | 2000 | | 堀尾裕幸, 種村光代, 千葉喜英, 名取道也, 鈴森 薫 |
| JAMA283(20) ; 2661-2667: Causes of Maternal Mortality In Japan. | 2000 | | Ken Nagaya, Michael D Fetters, Mutsuo Ishikawa et al. |
| Molecular Carcinogenesis Feb 27(2) ; 110-116: Abnormal Structure and Expression of PTEN/MMAC1 Gene In Human Uterine Cancers. | 2000 | | Y. Yaginuma, T. Yamashita, T. Ishiya, A. Morizaki, Y. Katoh, T. Takahashi, H. Hayashi, M. Ishikawa. |
| Biochem. J 349;159-167:Identification of three human type-II classic cadherins and frequent heterophilic interactions between different subclasses of type-II classic cadherins. | 2000 | | Shimoyama, Y., Tsujimoto, G., Kitajima, M. and Natori, M. |
| 産婦人科の世界 52(12) ; 93-104: 家族性遺伝性疾患の解析のための情報・検体集積分配ネットワーク. | 2000 | | 種村光代, 鈴森薫 |

| | | | |
|--|------|--|---|
| Neuromuscul Disord 10;108-112: Genetic heterogeneity in three Chinese children with Fukuyama congenital muscular dystrophy. | 2000 | | Jong YJ, Kobayashi K, Toda T, Kondo-Iida E, Huang SC, Shen YZ, Nonaka I, Fukuyama Y. |
| Neuromuscul Disord 10 ; 153-159 : The Fukuyama congenital muscular dystrophy story. | 2000 | | Toda T, Kobayashi K, Kondo-Iida E, Sasaki J, Nakamura Y |
| Neurosci News 3; 39-45: Congenital muscular dystrophies with special reference to the Fukuyama type. | 2000 | | Toda T, Kobayashi K, Nonaka I. |
| Am J Med Genet 92 ; 184-190 : Haplotype-phenotype correlation in Fukuyama congenital muscular dystrophy. | 2000 | | Saito K, Osawa M, Wang Z-P, Ikeya K, Fukuyama Y, Kondo-Iida E, Toda T, Ohashi H, Kurosawa K, Wakai S, Kaneko K. |
| J Neurol Sci 177 ;150-153 : Walker-Warburg syndrome is genetically distinct from Fukuyama type congenital muscular dystrophy. | 2000 | | Chadani Y, Kondoh T, Kamimura N, Matsumoto T, Matsuzaka T, Kobayashi O, Kondo-Iida E, Kobayashi K, Nonaka I, Toda T. |
| Neuromuscul Disord 10 ; 541-547 : Congenital muscular dystrophy associated with calf hypertrophy, microcephaly and severe mental retardation in three Italian families: evidence for a novel CMD syndrome. | 2000 | | Villanova M, Mercuri E, Bertini E, Sabatelli P, Morandi L, Mora M, Sewry C, Brockington M, Brown SC, Ferreira A, Maraldi NM, Toda T, Guicheney P, Merlini L, Muntoni F. |
| Brain Dev 22 ; 454-457 : A case of Walker-Warburg syndrome. | 2000 | | Asano Y, Minagawa K, Okuda A, Matsui T, Ando K, Kondo-Iida E, Kobayashi O, Toda T, Nonaka I, Tanizawa T. |
| Hum Mol Genet 9;3083-3090: Neuronal expression of the fukutin gene. | 2000 | | Sasaki J, Ishikawa K, Kobayashi K, Kondo-Iida E, Fukuyama M, Mizusawa H, Takashima S, Sakakihara Y, Nakamura Y, Toda T. |

| | | | |
|---|-----------|--|--|
| Hum Genet 107 ; 559-567: Age and origin of the FCMD 3¢-untranslated-region retrotransposal insertion mutation causing Fukuyama-type congenital muscular dystrophy in Japanese population. | 2000 | | Colombo R, Bignamini AA, Carobene A, Sasaki J, Tachikawa M, Kobayashi K, Toda T. |
| FEBS Lett 489;192-196: Structural organization, complete genomic sequences, and mutational analyses of the Fukuyama-type congenital muscular dystrophy gene, fukutin. | 2001 | | Kobayashi K, Sasaki J, Kondo-Iida E, Fukuda Y, Kinoshita M, Sunada Y, Nakamura Y, Toda T. |
| J Dermatol Sci : Cultured keratinocytes from plectin/HD1-deficient epidermolysis bullosa simplex showed altered ability of adhesion to the matrix. | in press | | Kurose K, Mori O, Hachisuka H, Shimizu H, Owaribe K, Hashimoto T |
| Br J Dermatol:Epimorphin expression during human fetal hair follicle development. | in press. | | Akiyama M, Amagai M, Smith LT, Hashimoto K, Shimizu H, Nishikawa T |
| Br J Dermatol: Marked swollen erythema of the face together with sicca syndrome as a sign for chronic active Epstein-Barr virus infection. | in press | | Sato-Matsumura K C, Matsumura T, Kobayashi H, Fujimoto K, Itoh T, Shimizu M, Shimizu H |
| Clin Exp Dermatol: Epidermolysis bullosa acquisita with IgM nephropathy. | in press. | | Ajithkumar DD, George S, Chandi S M, Thomas PP, Kawahara Y, Amagai M, Shimizu H |
| Br J Dermatol: A recurrent keratin14 mutation in Dowling-Meara epidermolysis bullosa simplex. | in press. | | Sasaki Y, Shimizu H, Akiyama M, Hiraoka Y, Takizawa Y, Yamada S, Morishima Y, Yamanishi K, Aiso S, Nishikawa T |
| Br J Dermatol : Novel mutations of TGM1 in a child with congenital ichthyosiform erythroderma. | in press. | | Akiyama M, Takizawa Y, Kokaji T, Shimizu H |
| J Invest Dermatol 115;889-892: The extracellular domain of BPAG2 has a loop structure in the carboxy terminal flexible tail in vivo. | 2000 | | Nonaka S, Ishiko A, Masunaga T, Akiyama M, Owaribe K, Shimizu H, Nishikawa T |

| | | | |
|--|------|--|---|
| Br J Dermatol 142;702-711: Dissociation of intra- and extracellular domains of desmosomal cadherins and E-cadherin in Hailey-Hailey disease and Darier's disease. | 2000 | | Hakuno M, Shimizu H, Akiyama M, Amagai M, Wahl JK, Wheelock MJ, Nishikawa T |
| Arch Dermatol Res 292;195-197: LA MB3 gene transfection into SV40-transformed keratinocytes from patient with Herlitz junctional epidermolysis bullosa. | 2001 | | Masunaga T, Shimizu H, Matsui C, Aozaki R, Morohashi M, Yasumoto S, Nishikawa T |
| J Invest Dermatol 114 ; 204-205 : Combination of novel premature termination codon and glycine substitution mutations in COL7A1 leads to moderately severe recessive dystrophic epidermolysis bullosa. | 2000 | | Masunaga T, Shimizu H, Takizawa Y, Uitto J, Nishikawa T |
| J Invest Dermatol 114 ; 616-619 : Exempting homologous pseudogene sequences from PCR amplification allows genomic keratin 14 hotspot mutation analysis. | 2000 | | Hut PHL, Vlies PV D, Jonkman MF, Verlind E, Shimizu H, Buys CHCM, Scheffer H |
| J Invest Dermatol 114 ;1061-1064 : A homozygous missense mutation in the cytoplasmic tail of b4 integrin, G931D, disrupts hemidesmosome assembly and underlies non-Herlitz junctional epidermolysis bullosa without pyloric atresia. | 2000 | | Inoue M, Tamai K, Shimizu H, Owaribe K, Nakama T, Hashimoto T, McGrath JA |
| J Invest Dermatol 114 ; 321-327 : Changing patterns of localization of putative stem cells in developing human hair follicles. | 2000 | | Akiyama M, Smith LT, Shimizu H |
| Br J Dermatol 142 ; 223-225 : Expression of transglutaminase activity in developing human epidermis. | 2000 | | Akiyama M, Smith LT, Shimizu H |
| Arch Dermatol Res 292 ; 301-305 : Electron microscopic DOPA reaction test for oculocutaneous albinism. | 2000 | | Takizawa Y, Kato S, Matsunaga J, Aozaki R, Tomizawa Y, Nishikawa T, Shimizu H |

| | | | |
|---|------|--|---|
| J Am Acad Dermatol 42;1051-1066: Revised classification system for inherited epidermolysis bullosa: Report of the second international consensus meeting on diagnosis and classification of epidermolysis bullosa. | 2000 | | Fine J-D, Eady RA J, Bauer EA, Briggaman RA, Bruckner-Tuderman L, Christiano A, Heagerty A, Hintner H, Jonkman M, McGrath J, McGuire J, Moshell A, Shimizu H, Tadani G, Uitto J |
| J Invest Dermatol 115;312-316: Compound Heterozygosity for a point mutation and a deletion located at splice acceptor sites in the LAMB3 gene leads to generalized atrophic benign epidermolysis bullosa. | 2000 | | Takizawa Y, Hiraoka Y, Takahashi H, Ishiko A, Yasuraoka I, Hashimoto I, Aiso S, Nishikawa T, Shimizu H |
| Br J Dermatol 143 ; 1043-1049 : Autoantibodies in anti-p200 pemphigoid stain skin lacking laminin 5 and type VII collagen. | 2000 | | Zillikens D, Ishiko A, Jonkman M, Chimanovitch I, Shimizu H, Hashimoto T, Broker E-B |
| J Invest Dermatol 115 ; 307-311 : Complete Paternal Uniparental Isodisomy of Chromosome 1: A Novel Mechanism for Herlitz Junctional Epidermolysis Bullosa. | 2000 | | Takizawa Y, Pulkkinen L, Chao S-C, Nakajima H, Nakanoto Y, Shimizu H, Uitto J |
| J Am Acad Dermatol 42 ; 859-861: Development of pemphigus vulgaris in a patient with pemphigus foliaceus: Antidesmoglein antibody profile shift confirmed by enzyme-linked immunosorbent assay. | 2000 | | Ishii K, Amagai M, Ohata Y, Shimizu H, Hashimoto T, Ohya K, Nishikawa T |
| Dermatology 200 ; 59-62 : Tropical-wood-induced bullous erythema multiforme. | 2000 | | Shimizu S, Chen K, Pratchyapruit W, Shimizu H |
| Clin Exper Dermatol 25 ; 30-32 : Protean manifestations of lipoid proteinosis in a 16-year-old boy. | 2000 | | Nagasaka T, Tanaka M, Ito D, Tanaka K, Shimizu H |
| J Invest Dermatol 114 ; 193-195 : A Novel Asparagin ---> Asparaginic Acid Mutation in the Rod 1A Domain in Keratin 2e in a Japanese Family with Ichthyosis Bullosa of Siemens. | 2000 | | Takizawa Y, Akiyama M, Nagashima M, Shimizu H |

| | | |
|---|------|---|
| Arch Dermatol Res 292 ; 477-481 : 2000 Glycine substitution mutations by different amino acids in the same codon of COL7A1 lead to heterogeneous clinical phenotypes of dominant dystrophic epidermolysis bullosa. | | Murata T, Masunaga T, Shimizu H, Takizawa Y, Ishiko A, Hatta N, Nishikawa T |
| J. Biol. Chem. 275 ; 4383-4390 : Inhibition of nuclear factor-kappaB-mediated transcription by association with the amino-terminal enhancer of split, a Groucho-related protein lacking WD40 repeats. | 2000 | Tetsuka, T., Uranishi, H., Imai, H., Ono, T., Sonta, S., Takahashi, N., Asamitsu, K., Okamoto, T. |
| Cong. Anom. 40;162-168: Mechanism of malsegregations at meiosis: premature centromere separation and precocious division in female Chinese hamsters stimulated with gonadotropic hormones. | 2000 | Sonta, S., Kondo, Y., Suzumori, K., Kawamoto, T |
| J. Am. Soc. Nephrol. 11 ; 291-300 : A Mouse model of renal tubular injury of tyrosinemia type 1:Development of de Toni fanconi syndrome and apoptosis of renal tubular cells in Fah/Hpd double mutant mice. | 2000 | Sun M., Hattori S., Kubo S., Awata H., Matsuda I., Endo F. |
| Human Genetics 106 ; 473-481 : Statistical and mutational analysis of chronic granulomatous disease in Japan with special reference to gp91-phox and p22-phox deficiency. | 2000 | Ishibashi F., Nunoi H., Endo F., Matsuda I., Kanegasaki S. |
| Human Geneticd 106 ; 116-124 : Mutation and polynorphism analysis of the TRKA (NTRK1) gene encoding a high-affinity receptor for nerve growth factor in congenital insensitivity to pain with anhidrosis (CIPA) families. | 2000 | Miura Y., Sek M., Awaya Y., Nihei K., Endo F., Matsuda I., Indo Y. |
| Am J. Hum. Genet. 66 ; 92-99 : Structure of the SLC7A7 Gene and Mutational Analysis of Patients Affected by Lysinuric Protein Intolerance. | 2000 | Sperandeo M.P., Basso M.T., Roboni M., Parenti G., Buoninconti A., Manzoni M., Incerti B., Laroocca M.R., Racco M.D., Strisciuglio P., Dianzani I., Parini R., Candito M., Endo F., Ballabio A., Andria G., Sebastio G., Borsani G. |

| | | |
|---|------|---|
| <p>Molecular Genetics and Metabolism 71, 506-510: Mutations in the 4-Hydroxyphenylpyruvic Acid Dioxygenase Gene Are Responsible for Tyrosinemia Type III and Hawkinsinuria.</p> | 2000 | <p>Tomoeda T., Awata H., Matsuura T., Matsuda I., Ploechl E., Milovac T., Boneh A, Scott C. R., Danks D. M. and Endo F.</p> |
| <p>Annals Neurology 48 : 156-163 : A novel locus for dominant cerebellar ataxia (SCA14) maps to a 10.2-cM interval flanked by D19S206 and D19S605 on chromosome 19q13.4-qter.</p> | 2000 | <p>Isao Yamashita, Hideno Sasaki, Ichiro Yabe, Toshiyuki Fukazawa, Shinji Nogoshi, Katsuhide Komeichi, Akio Takada, Kazuya Shiraiishi, Yoshihisa Takiyama, Masatoyo Nishizawa, Jin Kaneko, Hajime Tanaka, Shoji Tsuji, and Kunio Tashiro</p> |
| <p>Annals Neurology 48 ; 108-112 : Linkage of autosomal recessive hereditary spastic paraplegia with mental impairment and thin corpus callosum to chromosome 15q13-15.</p> | 2000 | <p>Yoko Shibasaki, Hajime Tanaka, Kiyoshi Iwabuchi, Sari Kawasaki, Hiroshi Kondo, Kazutoshi Uekawa, Masayuki Ueda, Tatsushi Kamiya, Yasuo Katayama, Akinori Nakamura, Hiroshi Takashima, Masanori Nakagawa, Masayuki Masuda, Hiroya Utsumi, Takuya Nakamura, Kazuo Tada, Kazuhiro Kurohara, Ken Inoue, Fumihiko Koike, Tetsuo Sakai, Shoji Tsuji, and Hisashi Kobayashi</p> |
| <p>Annals of Neurology 48 ; 245-250 : Novel mutations, pseudo-dominant inheritance, and possible familial effects in patients with autosomal recessive juvenile parkinsonism.</p> | 2000 | <p>Mieko Maruyama, Takeshi Ikeuchi, Masaaki Saito, Atsushi Ishikawa, Tatsuhiko Yuasa, Hajime Tanaka, Shintaro Hayashi, Koichi Wakabayashi, Hitoshi Takahashi, and Shoji Tsuji</p> |

| | | | |
|--|------|--|---|
| Neurology 56 : 277-278 : Severe infantile dentatorubral pallidolucysian atrophy with extreme expansion of CAG repeats. | 2000 | | Y. Shimojo, Y. Osa wa, M. Fukumizu, S. Hanaoka, H. Ta naka, F. Ogata, M. Sasaki, and K. Sug ai |
|--|------|--|---|

20000370

以降は雑誌/図書等に掲載された論文となりますので
P45～P52「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください

