

<評価例2>

1)疾患名・関連する病態:

フェニルケトン尿症 (古典型) (英文名: phenylketonuria)

2)遺伝子名(遺伝子記号):phenylalanine hydroxylase (PAH)

3)遺伝子座位:12q

4)疾患概念:

フェニルアラニン代謝異常による高フェニルアラニン血症のため、精神発達遅滞や皮膚・毛髪の色素欠乏をきたす。

5)検査法 (臨床的妥当性・有用性が高いもの◎ 印):

(a) 生化学的遺伝子検査

(1) 化学診断



血中フェニルアラニン濃度 (ほぼ 100%の診断率)



BH4 負荷試験 (補酵素 BH4 に対する反応性を見る)

(2) 酵素診断

肝生検による phenylalanine hydroxylase 活性測定 (100%の診断率と考えられるが、実際には行われていない)。

(b) DNA 検査

(1) 既知の病因遺伝子変異の同定

21 種類の遺伝子変異が、日本人症例変異アレルの約 90%を占める。

(2) 新しい遺伝子変異の同定

各エクソンのシーケンスが必要。

6)遺伝子検査の妥当性・有用性に関するコメント

DNA 診断は出生前診断に有用。遺伝子変異型と補酵素 BH4 に対する反応性の関連については、まだ研究段階。

7)国内における商業的検査サービスの有無

なし

8)本疾患に対する治療法の有無

食事療法。一部の症例で薬物療法 (BH4 補充) が有効。

9)文献

-Okano et al. . . .

平成 15 年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

遺伝子医療の基盤整備に関する研究（主任研究者：古山順一）
分担研究課題：遺伝子診療センターの基盤整備に関する研究

分担研究者 奥山 虎之 国立成育医療センター・遺伝診療科医長

研究協力者：緒方勤（東京電力病院医長）、掛江直子（国立成育医療センター研究所室長）、川目裕（長野県立こども病院医長）、久保田健夫（山梨大学医学部教授）、小須賀基通（国立成育医療センター医員）、沼部博直（東京医大講師）

研究要旨：平成 15 年に発表された遺伝学的検査に関するガイドラインをもとに、国立成育医療センターで遺伝子検査を実施するための規約である国立成育医療センター病院遺伝子検査取扱規程を策定した。本規程がプロトタイプとなり、個々の施設において遺伝学的検査を実施する際のルールができることが望まれる。

A. 研究目的

平成 14 年 3 月に、国立成育医療センターが開設された。この病院は、前身の国立小児病院の機能を拡大・充実させた、小児・周産期医療（成育医療）を担うわが国初のナショナルセンターである。国立成育医療センターには国立小児病院にはなかった新しい診療科として遺伝診療科が設立された。「小児周産期医療のセンター」である成育医療センターにおいては、ほとんどすべての診療科で先天異常症例を診療しており、生殖細胞系列の遺伝子診断が考慮される機会が多い。今回、遺伝子検査を行なう際の遺伝子関連個人情報を適切に保護することを目的として、「国立成育医療センター病院遺伝子検査取扱規定」を策定した。本規程を参考として、各医療施設の実情にあった遺伝学的検査の実施上のルールが作られることが期待される。

B. 研究方法

1. 病院内に遺伝子検査規定策定委員会を作った。遺伝診療科医長が「遺伝学的検査に関するガイドライン」に基づき原案を作成し、これをもとに数回の討議を行い、修正原案をまとめた。
2. 修正原案は、当センターの最高決定機関である運営会議においてさらに審議され、最終案が決定した。
3. 運営会議で承認された内容は、医長会議で発表され院内に広く周知されたのち、平成 15 年 6 月 1 日から施行された。

C. 研究結果

1. 以下に示す 6 項目を基本原則とした。

- 1) 基本方針を討議する運営委員会と個々の事例について討議する実施委員会を分けて作る。
 - 2) 院内で行なわれる遺伝学的検査のプロセスを一本化し、遺伝診療科医師がすべて統括・管理する。すべての検査について、遺伝診療科で検査前カウンセリングを行う。
 - 3) 検体を病院外に出す場合は、連結可能匿名化を行い、個人情報管理は遺伝診療科医長が副院長の指導の下で行なう。
 - 4) 結果の電子カルテ記載については、遺伝診療科医師が、患者本人の診療に直接関連する情報だけに止める。
 - 5) 電子カルテ非記載項目については、検査を依頼した主治医に遺伝診療科医師が口頭で伝える。
 - 6) 電子カルテ非記載項目は、文書化し、病院の定める所定の場所に保管し、その管理責任は遺伝診療科医長が負う。
2. 上記の基本方針をもとに、規程を作成した。

D. 考察

平成 15 年 8 月、長年にわたり議論されてきた「遺伝学的検査に関するガイドライン」が、遺伝医学関連 10 学会連名で発表された。国立成育医療センターでは、これをもとに、具体的な実施規程を盛り込んだ遺伝子検査取扱規程の策定を試みた。現在、当院ではこの規程に基づいて遺伝子検査を行なっているがとくに大きな問題は指摘されていない。しかし、遺伝子検査は保因者診断を可能としさらに出生前診断を可能にする検査であり、実際出生前診断の依頼は急増している。来年度は、出生前診断についても一定のルールを設け、倫理的配慮や遺伝カウンセリングの充実などを明らかにしたい。

また、今回の遺伝子検査規程が、プロトタイプとして全国の医療施設に波及しうるように、情報発信を続けていきたい。

E. 結論

遺伝子医療の基盤整備の一環として、生殖細胞系列の遺伝子検査に対する検査実施規程を策定した。

F. 研究発表

1. M. Fujino, M. Kawasaki, N. Funeshima, Y. Kitazawa, M. Kosuga, K. Okabe, M. Hashimoto, H. Yaginuma, K. Mikoshiba, T. Okuyama, S. Suzuki, X-K. Li. CrmA gene expression protects mice against concanavalin-A induced hepatitis by inhibiting IL-18 secretion and hepatocyte apoptosis. *Gene Ther* (in press)
2. M. Fujino, K. Adachi, M. Kawasaki, Y. Kitazawa, N. Funeshima, T. Okuyama, H. Kimura, S. Suzuki, X-K. Li. Prolonged Survival of Rat Liver Sanae Haga, Keita Terui, Hui Qi Zhang, Shin Enosawa, Wataru Ogawa, Hiroshi Inoue, Torayuki Okuyama, Kiyoshi Takeda, Shizuo Akira, Tetsuya Ogino, Kaikobad Irani and Michitaka Ozak Stat3 protects against Fas-induced liver injury by redox-dependent and -independent mechanisms. *J. Clin. Invest.* 112:989-998 (2003).
3. Kanaji A, Kosuga M, Li XK, Fukuhara Y, Tanabe A, Kamatwa Y, Azuma N, Yamada M, Sakamaki T, Toyama Y, and Okuyama T. Improvement of skeletal lesions in mice with mucopolysaccharidosis type VII by neonatal adenoviral gene transfer. *Molecular Therapy* (in press)
4. Kanaji A, Kosuga M, Li XK, Fukuhara Y, Tanabe A, Kamatwa Y, Azuma N, Yamada M, Sakamaki T, Toyama Y, and Okuyama T. Allograft with Adenoviral Gene Transfection of Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) *nef*. *Liver Transplant* (In press)
5. Fukuhara Y, Hirasawa A, Li XK, Kawasaki M, Fujino M, Funeshima N, Katsuma S, Shiojima S, Yamada M, Okuyama T, Suzuki S, Tsujimoto G. Gene expression profile in the regenerating rat liver after partial hepatectomy. *J Hepatol.* 2003 Jun;38(6):784-92.
6. Kamata Y, Tanabe A, Kanaji A, Kosuga M, Fukuhara Y, Li XK, Suzuki S, Yamada M, Azuma N, Okuyama T. : Long-term normalization in the central nervous system, ocular manifestations,

and skeletal deformities by a single systemic adenovirus injection into neonatal mice with mucopolysaccharidosis VII. *Gene Ther* 2003 ; 10: 406-414

7. M. Takahashi, N.J. Deb, Y. Kawashita, SW. Lee, J. Furgueil, T. Okuyama, N. Roy-Chowdhury, B. Vikram, J. Roy-Chowdhury, & C. Guha. A novel strategy for in vivo expansion of transplanted hepatocytes using preparative hepatic irradiation and FasL-induced hepatocellular apoptosis. *Gene Ther* 2003; 10: 304-313

8. M. Takahashi, H. Saito, K. Atsukawa, H. Ebinuma, T. Okuyama, & H. Ishii. Bcl-2 prevents doxorubicin-induced apoptosis of human liver cancer cells. *Hepatol Res* 2003; 25, :192-201

国立成育医療センター病院遺伝子検査取扱規程

国立成育医療センター病院（以下、「本院」という。）は、遺伝子検査（染色体検査を含む）の有する倫理的諸問題に配慮し、遺伝子検査に関する取扱規定を定め、その統一性・透明性を確保するものとする。

【目的】

第1条 本規程は、本院における遺伝子検査の実施にあたってその取扱を規定するものである。

【遺伝子検査運営委員会の設置】

第2条 本規程の策定、改定に関する業務を行うため、本院は、遺伝子検査運営委員会（以下「運営委員会」という。）を設置する。運営委員会は、総長の諮問機関とする。

【遺伝子検査実施委員会の設置】

第3条 本規程のもとで、遺伝子検査が適確に実施されるために、本院は、遺伝子検査実施委員会（以下、「実施委員会」という。）を設置する。実施委員会は、病院長の諮問機関とする。

【本規程が適応される遺伝子検査の範囲】

第4条

本規程は、遺伝病の診断を目的とする遺伝子検査および染色体検査（生殖細胞系列の試料を用いた検査）に適応される。体細胞遺伝子変異や病原微生物を検出するための遺伝子検査は対象外とする。また、当センターの倫理委員会で承認された遺伝子解析研究も、本規程の対象外とする。

【遺伝子検査実施要領について】

第5条 「遺伝子検査等実施要領」は別に定める。

【付則】

1. 本規程は平成15年6月1日より施行する。

用語の解説

遺伝病の遺伝子検査は、提供者の白血球等の組織を用いて、DNAの塩基配列の構造を解析するものであり、その主たるものは、いわゆる生殖細胞系列変異（germline mutation）を検査するものである。一方、がん等の疾病において、病変部位にのみ後天的に出現し、次世代には受け継がれないゲノム又は遺伝子の変異いわゆる体細胞変異（somatic mutation）を検出するための遺伝子検査も存在する。

国立成育医療センター病院遺伝子検査実施要領

遺伝病の遺伝子検査および染色体検査は、以下の要領で実施する。

遺伝子検査

- 1) (事前カウンセリングの実施) 遺伝子検査を依頼する医師は、遺伝診療科に連絡する。遺伝診療科医師は、被検者あるいはその代諾者に対して「遺伝学的検査に関するガイドライン」(遺伝医学関連8学会による提案)に従って、事前カウンセリングを行う。
- 2) (同意書への署名) 遺伝診療科医師は、患者または代諾者に同意書への署名を求める。
- 3) (検体の匿名化と検査の実施) 遺伝診療科医師は、試料を採取し検査を行なう。検査を病院外の施設で行なう場合は、遺伝診療科医師が、試料を連結可能匿名化しその匿名化対応表を遺伝子診療支援室の所定の場所に鍵をかけて保管する。
- 4) (結果の報告) 遺伝診療科医師は、検査結果の内容を依頼した医師に伝え、「遺伝子検査レポート」を電子カルテに記載する。記載する項目は、検査項目、実施日、検査実施施設、検査概要、その他である。また、依頼した医師は、遺伝子検査レポートに記載されている情報以外の遺伝子情報を電子カルテに記載しない。
- 5) (結果の開示) 遺伝診療科医師は、検査結果を本人またはその代諾者に開示する。ただし、被検者あるいはその代諾者が開示を希望しないことが確認されている場合は、それに従う。
- 6) (関連文書の保存) 遺伝診療科医師は、遺伝子検査結果が記載された文書を遺伝子診療支援室の所定の場所に鍵をかけて保管する。

染色体検査

- 1) (検査の依頼) 染色体検査を依頼する医師は、検査の意義および必要性を被検者または代諾者に説明する。
- 2) (同意の確認) 染色体検査を依頼する医師は、被検者または代諾者の同意を確認し、その旨をカルテに記載する。
- 3) (結果の報告) 院内ラボ(SRL)は、検査結果を記載した文書を遺伝診療科に送付する。遺伝診療科医師は、検査結果の内容を依頼した医師に伝え、「染色体検査レポート」を電子カルテに記載する。記載する項目は、検査項目、実施日、検査概要、その他である。
- 4) (結果の開示) 染色体検査を依頼した医師は、検査結果を本人またはその代諾者に開示する。ただし、被検者あるいはその代諾者が開示を希望しないことが確認されている場合は、それに従う。
- 5) (関連文書の保存) 遺伝診療科医師は、染色体検査結果が記載された文書を遺伝子診療支援室の所定の場所に鍵をかけて保管する。

国立成育医療センター病院遺伝子検査実施委員会規程

(目的)

第1条 本規程のもとで、遺伝子検査（染色体検査を含む）が適確に実施されるために、本院は、遺伝子検査実施委員会（以下、「実施委員会」という。）を設置する。

(委員会の構成)

第2条 実施委員会の委員は、院長が指名し、次のとおりとする。

1. 遺伝診療科医長（委員長を兼ねる）。
2. 医師 数名
3. 臨床検査技師 数名
5. 医事課職員 1名

その他、院長が指名するもの数名。

オブザーバーとして院内ラボ委託業者 1名。

なお、実施委員会の庶務は、遺伝診療科があたる。

(実施委員会の開催)

第3条 委員長は、必要に応じて実施委員会を開催することができる。

附則

1. この規程は、平成15年6月1日より施行する。

国立成育医療センター病院遺伝子検査運営委員会規程

(目的)

第1条 本委員会は、遺伝子検査（染色体検査を含む）取扱規程の策定および改定に関する業務を行なう。

(委員会の構成)

第2条 本委員会の委員は、総長が指名し、次のとおりとする。

- ① 病院長（委員長を兼ねる）
- ② 運営部長
- ③ 副院長
- ④ 遺伝診療科医長
- ⑤ 医療情報室長

その他、総長が必要と認める者数名。

なお、当委員会の庶務は、遺伝診療科医長が行なう。

(運営委員会の開催)

第3条 委員長は、必要に応じて運営委員会を開催することができる。

附則

2. この規程は、平成15年6月1日より施行する。

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
藤田潤 (監訳)	遺伝医学	福井次矢、黒川清監修	ハリソン内科書、原著第15版	メデイカル・サイエンス・インターナショナル	東京	2003	381-426
藤田潤		藤田潤	みんな知りたい遺伝のはなし	京都新聞出版センター	京都	2003	1-95
藤田潤	インフォームドコンセントについて	糖尿病学会	糖尿病遺伝子診断ガイド 第2版	文光堂	東京	2003	28-30
福嶋義光	遺伝カウンセリング	下条文武、齋藤康監修	ダイナミックメディシン1	西村書店	東京	2003	4-92-93
福嶋義光	遺伝カウンセリング	日本糖尿病学会	糖尿病遺伝子診断ガイド 第2版	文光堂	東京	2003	31-35
福嶋義光, 上野一郎	遺伝子検査	日野原重明, 井村裕夫監修	看護のための最新医学講座第31巻「医学と分子生物学」	中山書店	東京	2003	118-124
福嶋義光, 和田敬仁	遺伝子診断とインフォームドコンセント	日野原重明, 井村裕夫監修	看護のための最新医学講座第31巻「医学と分子生物学」	中山書店	東京	2003	414-422

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	雑誌名	巻号	ページ	出版年
古山順一・千代豪昭	臨床遺伝専門医と遺伝カウンセラー	周産期医学	33	1167-1173	2003
藤田潤	インターネットを用いた臨床遺伝情報サービスの利用	周産期医学	33	2003-2009	2003
Yamaguchi, K., Itoh, K., Ohnishi, N., Itoh, Y., Baum, C., Tsuji, T., Nagao, T., Higashitsuji, H., Okanoue, T. and Fujita, J.	Engineered long terminal repeats of retroviral vectors enhance transgene expression in hepatocytes in vitro and in vivo	Mol. Ther.	8	796-803	2003
Higuchi, T., Fujiwara, H., Egawa, H., Sato, Y., Yoshioka, S., Tatsumi, K., Itoh, K., Maeda, M., Fujita, J. and Fujii, S.	Cyclic AMP enhances the expression of an extravillous trophoblast marker, melanoma cell adhesion molecule, in choriocarcinoma cell JEG3 and human chorionic villous explant cultures	Mol Hum Reprod.	9	359-366	2003
Gotoh, K., Nonoguchi, K., Higashitsuji, H., Kaneko, Y., Sakurai, T., Sumitomo, Y., Itoh, K., Subjeck, J.R. and Fujita, J.	Ap-2 has a chaperone-like activity similar to Hsp110 and is overexpressed in hepatocellular carcinomas	FEBS Lett.	560	19-24	2004
Krzywda, S., Brzozowski, A.M., Higashitsuji, H., Fujita, J., Welchman, R., Dawson, S., Mayer, R.J. and Wilkinson, A.J.	The crystal structure of gankyrin, an oncoprotein found in complexes with CDK4, a 19S proteasomal ATPase regulator and the tumour suppressors Rb and p53.	J. Biol. Chem.	279	1546-1552	2004

Sakurai, T., Itoh, K., Higashitsuji, H., Nagao, T., Nonoguchi, K., Chiba, T. and Fujita, J.	A cleaved form of MAGE-A4 binds to Miz-1 and induces apoptosis in human cells	J. Biol. Chem.		in press	
千代豪昭	新生児医療の倫理. わが国における出生前診断をめぐる論争から学ぶこと	ネオネイタルケア	16 (3)	81-89	2003
Akahoshi, K., Sakazume, S., Kosaki, K., Ohashi, H. and Fukushima Y	EEC syndrome type 3 with a heterozygous germline mutation in the P63 gene and B cell lymphoma	Am. J. Med. Genet.	120 A	370-373	2003
Nagai, T., Matsumoto, N., Kurotaki, N., Harada, N., Niikawa, N., Ogata, T., Imaizumi, K., Kurosawa, K., Kondoh, T., Ohashi, H., Tsukahara, M., Makita, Y., Sugimoto, T., Sonoda, T., Yokoyama, T., Uetake, K., Sakazume, S., Fukushima, Y. and Naritomi, K.	Sotos syndrome and haploinsufficiency of NSD1: clinical features of intragenic mutations and submicroscopic deletions	J Med Genet	40	285-289	2003
Adachi, M., Tachibana, K., Asakura, Y., Nishimura, G., Fukushima, Y. and Sakazume, S.	Generalized skeletal dysplasia in mother and daughter with 22q11 deletion syndrome	Am. J. Med. Genet.	117 A	295-298	2003
Kawame, H., Matsui, M., Kurosawa, K., Matsuo, M., Masuno, M., Ohashi, H., Fueki, N., Aoyama, K., Miyatsuka, Y., Suzuki, K., Akatsuka, A., Ochiai, Y. and Fukushima, Y.	Further delineation of the behavioral and neurologic features in Costello syndrome	Am. J. Med. Genet.	118 A	8-14	2003
Nishimura, G., Honma, T., Shiihara, T., Manabe, N., Nakajima, E., Adachi, M., Mikawa, M., Fukushima, Y. and Ikegawa, S.	Spondyloepimetaphyseal dysplasia with joint laxity leptodactylic form: Clinical course and phenotypic variations in four patients	Am. J. Med. Genet.	117 A	147-153	2003
Matsuura, M., Kubota, T., Hidaka, E., Wakui, K., Kadowaki, S., Ueta, I., Shimizu, T., Ueno, I., Yamauchi, K., Herzog, L.B., Nurmi, E.L., Sutcliffe, J.S., Fukushima, Y. and Katsuyama, T.	'Severe' Prader-Willi syndrome with a large deletion of chromosome 15 due to an unbalanced t(15;22)(q14;q11.2) translocation	Clin. Genet.	63	79-81	2003
福岡義光	遺伝カウンセリングの新展開	小児保健研究	62	609-616	2003
福岡義光	遺伝学的検査 (遺伝子検査・染色体検査) と倫理. (主題 生体材料の取扱と倫理)	臨床検査	47	1533-1536	2003
古庄知己, 福岡義光	遺伝カウンセリングとは	周産期医学	33	1057-1060	2003
和田敬仁, 福岡義光	遺伝子検査 一神経疾患を中心に (1)	臨床脳波	45 (8)	528-534	2003
和田敬仁, 福岡義光	遺伝子検査 一神経疾患を中心に (2)	臨床脳波	45 (9)	611-618	2003
福岡義光	遺伝カウンセリング (ポストゲノム医療と社会)	現代医療	35	1701-1706	2003
福岡義光	小児神経疾患と遺伝カウンセリング	脳と発達	35	285-291	2003
福岡義光	小児血液疾患における遺伝カウンセリング	日本小児血液学会雑誌	17	104-110	2003
和田敬仁, 涌井敬子, 福岡義光	染色体検査 (増刊号: 小児外来の検査の要領と診断への活かし方)	小児科臨床	56	1472-1473	2003
福岡義光	ヒトゲノム情報とこれからの医	月刊保団連	786	4-9	2003

	療 一求められる遺伝医学教育と遺伝子診療システムー (特集:ゲノム解読の進歩と医療)				
福嶋義光	小児神経領域の遺伝カウンセリング	小児科	44	866-870	2003
福嶋義光	遺伝カウンセリング	医学のあゆみ	204	983-986	2003
福嶋義光	安易に遺伝子診断を勧めてはいけない! (総論3 医療倫理, 特集:日常診療で陥りやすい落とし穴)	治療 (増刊号)	85	695-698	2003
山下浩美, 玉井真理子, 上野一郎, 福嶋義光	出生前診断の問題点 (特集:EBM時代の新しい臨床検査).	総合臨床	52	22-26	2003
左合治彦, 林 聡, 和知敏樹, 和田誠司, 尾見裕子, 北川道弘	胎児期に発生した疾患の遺伝カウンセリングと予後 四肢骨格	周産期医学	33	1129-1132	2003
左合治彦, 林 聡, 和知敏樹, 和田誠司, 尾見裕子, 北川道弘	高年妊娠と胎児異常	産婦人科の実際	52	1431-143	2003
左合治彦, 林 聡	胎児診療 胎児診断と胎児治療 (特に胎児手術)	助産師	57	35-39	2003
左合治彦	内視鏡による胎児手術	医学のあゆみ	207	409-413	2003
林 聡, 左合治彦, 北川道弘	心疾患胎児の FHR	産婦人科の実際	52	451-457	2003
和田誠司, 左合治彦, 北川道弘	ハイリスク分娩における難産因子の評価 帝王切開既往経膈分娩	産科と婦人科	70	927-930	2003
牧野郁子, 左合治彦, 北川道弘	異常妊娠・合併症妊娠の管理 双胎間輸血症候群 discordant twinの管理と治療法	産婦人科の実際	52	1865-1872	2003
小澤伸晃, 左合治彦, 尾見裕子, 和田誠司, 林聡, 高橋重裕, 塚本桂子, 伊藤裕司, 北川道弘, 名取道也	出生前に診断が困難であった Wolf-Hirschhorn症候群(4p16.3欠失症)の1例	日本新生児学会雑誌	39	536-541	2003
櫻井美樹, 林聡, 左合治彦, 山本阿紀子, 松本隆万, 和田誠司, 尾見祐子, 塚原優己, 久保隆彦, 北川道弘, 名取道也	内臓錯位症候群の出生前診断	日産婦東京地方部会誌	52	204-208	2003
櫻井美樹, 林聡, 左合治彦, 松本隆万, 和田誠司, 尾見祐子, 塚原優己, 久保隆彦, 北川道弘, 名取道也	出生前に診断されたガレン静脈瘤の1例	日産婦東京地方部会誌	52	331-336	2003
Kudo, T., Kure, S., Ikeda, K., Xia, A.P., Katori, Y., Suzuki, M., Kojima, K., Ichinohe, A., Suzuki, Y., Aoki, Y., Kobayashi, T. and Matsubara, Y.	Transgenic expression of a dominant-negative connexin26 causes degeneration of the organ of Corti and non-syndromic deafness	Hum. Mol. Genet.	12	995-1004	2003
Matsubara, Y. and Kure, S.	Detection of single nucleotide substitution by competitive allele-specific short oligonucleotide hybridization (CASSOH) with immunochromatographic strip.	Hum. Mutat.	22	166-172	2003
Kondoh, T., Ishii, E., Aoki, Y., Shimizu, T., Zaitzu, M., Matsubara, Y. and Moriuchi, H.	Noonan syndrome with leukaemoid reaction and overproduction of catecholamines: a case report	J. Pediatr.	162	548-549	2003
Imai, Y., Kanno, K., Moriya, T., Kayano, S., Seino, H., Matsubara, Y. and Yamada, A.	A missense mutation in the SH3BP2 gene on chromosome 4p16.3 found in a case of non-familial cherubism	Cleft Palate-Craniofacial Journal	40	632-638	2003
Kayano, S., Kure, S., Suzuki, Y., Kanno, K., Aoki, Y., Kondo, S., Schutte, B.C., Murray, J.C., Yamada, A. and Matsubara, Y.	Novel IRF6 mutations in Japanese patients with van der Woude syndrome: two missense mutations (R45Q and P396S) and a 17-kb deletion	J. Hum. Genet.	48	622-628	2003
Kanno, K., Suzuki, Y., Yamada, A., Aoki, Y., Kure, S. and Matsubara,	Association between nonsyndromic cleft lip with or	Am. J. Med. Genet. (in			

Y.	without cleft palate and the glutamic acid decarboxylase 67 gene in the Japanese population	press)			
Kayano, S., Suzuki, Y., Kanno, K., Aoki, Y., Kure, S., Yamada, A. and Matsubara, Y.	A significant association between nonsyndromic oral clefts and arylhydrocarbon receptor nuclear translocator (ARNT).	Am, J, Med, Genet. (in press)			
Kojima, K., Kure, S., Kamada, A., Hao, K., Ichinohe, A., Aoki, Y., Suzuki, Y., Tubota, M., Horikawa, R., Utumi, A., Miura, M., Ogawa, S., Kanazawa, M., Inoguchi, M., Hasegawa, Y., Narisawa, K. and Matsubara, Y.	Genetic testing of glycogen storage disease type Ib in Japan: mutation spectrum in the <i>CGPT1</i> gene and a rapid detection method for a prevalent W118R mutation	Mol. Genet. Metab. (in press)			
Fujino, M., Kawasaki, M., Funeshima, Y., Kitazawa, Y., Kosuga, M., Okabe, K., Hashimoto, M., Yaginuma, H., Mikoshiba, K., Okuyama, T., S. Suzuki, S., Li. X-K.	CrmA gene expression protects mice against concanavalin-A induced hepatitis by inhibiting IL-18 secretion and hepatocyte apoptosis	Gene Ther (in press)			
Haga, S., Terui, K., Zhang, H-Q., Enosawa, S., Ogawa, W., Inoue, H., Okuyama, T., Takeda, K., Akira, S., Ogino, T., Irani K. and Ozak, M.	Stat3 protects against Fas-induced liver injury by redox-dependent and -independent mechanisms	J. Clin. Invest.	112	989-998	2003
Fujino, M., Kawasaki, M., Funeshima, N., Kitazawa, Y., Kosuga, M., Okabe, K., Hashimoto, M., Yaginuma, H., Mikoshiba, K., Okuyama, T., Suzuki, S. and X-K. Li, X-K.	CrmA gene expression protects mice against concanavalin-A induced hepatitis by inhibiting IL-18 secretion and hepatocyte apoptosis	Gene Ther.	10	1781-1790	2003
Kanaji, A, Kosuga M, Li XK, Fukuhara Y, Tanabe A, Kamatwa Y, Azuma N, Yamada M, Sakamaki T, Toyama Y, and Okuyama T.	Improvement of skeletal lesions in mice with mucopolysaccharidosis type VII by neonatal adenoviral gene transfer	Molecular Therapy (in press)			
Fukuhara, Y., Hirasawa, A., Li, X-K., Kawasaki, M., Fujino, M., Funeshima, N., Katsuma, S., Shiojima, S., Yamada, M., Okuyama, T., Suzuki, S. and Tsujimoto, G.	Gene expression profile in the regenerating rat liver after partial hepatectomy	J. Hepatol.	38(6)	784-792	2003
Kamata, Y., Tanabe, A., Kanaji, A., Kosuga, M., Fukuhara, Y., Li, X-K., Suzuki, S., Yamada, M., Azuma, N. and Okuyama T.	Long-term normalization in the central nervous system, ocular manifestations, and skeletal deformities by a single systemic adenovirus injection into neonatal mice with mucopolysaccharidosis VII	Gene Ther.	10	406-414	2003
Takahashi, M., Deb, N.J., Kawashita, Y., Lee, S.W., Furgueil, J., Okuyama, T., Roy-Chowdhury, N., Vikram, J., Roy-Chowdhury, B. and Guha, C.	A novel strategy for in vivo expansion of transplanted hepatocytes using preparative hepatic irradiation and FasL-induced hepatocellular apoptosis	Gene Ther.	10	304-313	2003
Takahashi, M., Saito, Atsukawa, K., Ebinuma, H., Okuyama, T. and Ishii, H.	Bcl-2 prevents doxorubicin-induced apoptosis of human liver cancer cells	Hepatol. Res.	25	192-201	2003
Fujino, M., Adachi, K. Kawasaki, M., Kitazawa, Y., Funeshima, N., Okuyama, T., Kimura, H. Suzuki, S., Li. X-K.	Prolonged Survival of Rat Liver Allograft with Adenoviral Gene Transfection of Human Immunodeficiency	Liver Transpl.	9	805-813	2003

	Virus Type 1 (HIV-1) nef . Liver Transplant				
--	--	--	--	--	--