

5. 検体・臨床情報提出の手順

(1) 後方視的研究対象症例 (既に 6MP 投与終了あるいは投与中の症例)

対象：維持療法で 6MP の投与が行われた急性リンパ性白血病・リンパ芽球性リンパ腫症例

検体提出：6. に示す「TPMT 遺伝子診断案内」に従い随時ご提出下さい。概要は以下です。

採血 3 日前までに連絡をお願い致します。

採血：末梢血へパリン管に 2ml 以上 (可能であれば 5ml)

検査依頼書 (書式 1)：簡単なチェックのみですのでご記入の上、添付して下さい。

同意書のコピー：研究協力同意書のコピーを添付して下さい。

検体送付宛先：〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

慶應義塾大学医学部 別館 3 階 小児科学教室 小崎健次郎

#1 月曜日～金曜日の午前中までに到着するよう指定して下さい

#2 室温で搬送可ですが破損に注意して下さい

#3 匿名化のため、患者氏名は消去して施設で設定した番号を添付して下さい

臨床情報提出：検体提出時、あるいは提出後速やかに書式 2、3 を記入のうえ、提出して下さい。

投与量の変更、休薬が全くない場合は書式 3 の記入は不要です。

検体と一緒に搬送していただいても、臨床情報の書式のみ電子メールで送信していただいても結構です。電子メールでの送信される場合は以下の宛先にお問い合わせ致します。

慶應義塾大学医学部小児科学教室 森 鉄也

(2) 前方視的研究対象症例 (既に 6MP 投与終了あるいは投与中の症例)

対象：今後、維持療法で 6MP の投与が予定される急性リンパ性白血病・リンパ芽球性リンパ腫症例

検体提出：「TPMT 遺伝子診断ご案内」に従い 6MP 投与開始前までにご提出下さい。

概要は 1. と同じです。

臨床情報提出：維持療法開始時に書式 2 を記入のうえ、提出して下さい。

提出は郵送、電子メールのいずれでも結構です。

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

慶應義塾大学医学部小児科学教室 森 鉄也

6. TPMT 遺伝子診断案内

1) 事前連絡

患者に検査について説明される前に、検査責任者（小崎健次郎）にご相談ください。また、実際に採血される3日前までに検査実務担当者に御連絡下さい。

2) 同意書

添付いたしました説明文書を用いて説明をいただいた上で、患者・家族から書面にて同意をいただく様をお願いいたします。同意書文末の「主治医」欄には、依頼下さった主治医の先生または検査前遺伝カウンセリングを担当された先生のお名前、職名、病院名をご記入下さい。同意書の原本は検体送付もと施設に保存いただき、コピーを検体に同封してお送り下さい。

3) 採血及び検体の送付

□ 採血量

ヘパリン管（染色体採血に用いる試験管）に2mL（可能であれば5mL）を清潔に採血して下さい。

□ 送付先

宅急便等で、

〒160-8582 東京都新宿区信濃町35

慶應義塾大学医学部 別館3階 小児科学教室 小崎健次郎

土曜日は技術員がおりませんので金曜日の午前中までに到着するようにご指定願います。

□ 送付方法

クール宅急便ではなく通常の宅急便でお送りいただいて結構ですが、試験管が破損しないように、段ボール版等を用いて、検体の周囲の補強をした上で、ビニール袋等で二重に包装して、万一試験管が破損しても内容物が漏れないように充分にご配慮下さい。

□ 匿名化

患者の個人情報を守る観点から、試験管には患者の指名を記載せず、匿名化した番号・記号（英数字）を記載下さい。結果報告書には患者氏名ではなく匿名コードを記載いたします。匿名コードから患者氏名に復号できるように、検査依頼元において氏名・匿名コード対応表をご管理下さい。

□ 臨床情報

厚生労働省の研究事業として、検査を行っておりますので、是非、診療記録の要約をご教示いただければと思います。個人情報保護の観点から、資料の患者様患者氏名等の記載部分は塗りつぶして下さい。

4) 検体の受領

当研究室に検体が到着しましたら、「検体受領のご報告」をお送りいたします。発送後10日たっても「検体受領のご報告」がお手元に届かない場合は、お手数ですが検査実務担当者にご照会ください。

5) 結果の報告

検査が終了次第、結果報告書を郵送させていただきます。検査終了までに要する時間を「検体受領のご報告」に記載いたします。

費用

現在、厚生労働省の成育委託研究事業補助金から検査費用を拠出しています。当方への検体送付料金のみ依頼元施設でご負担願います。

検査結果の公表

検査結果を論文・学会等で発表される際には、当方へご一報くださるよう、お願いいたします。結果の解釈についてご説明し討論させていただきたいと思えます。

書式1 TPMT 遺伝子多型スクリーニング検査・依頼用紙

すべての項目にチェックをお願い致します

施設名	<input type="checkbox"/> 埼玉県立小児医療センター <input type="checkbox"/> 神奈川県立こども医療センター <input type="checkbox"/> 横浜市立大学 <input type="checkbox"/> 獨協医科大学 <input type="checkbox"/> 順天堂大学 <input type="checkbox"/> 国立成育医療センター <input type="checkbox"/> 慶應義塾大学 <input type="checkbox"/> その他
担当医名/記入年月日	
患者番号 (検体のラベル番号と同一にして下さい)	
6MP 投与 (前方視/後方視)	<input type="checkbox"/> 今後、維持療法で6MPを投与 <input type="checkbox"/> 過去に維持療法で6MPを投与
検体	<input type="checkbox"/> 末梢血>2ml (ヘパリン管)
検査同意書のコピーを同封して下さい	<input type="checkbox"/>
性別	<input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女
生年月 (日は不要です)	年 月
身長	cm
体重	kg
診断	<input type="checkbox"/> ALL <input type="checkbox"/> LBL <input type="checkbox"/> その他
治療プロトコール	<input type="checkbox"/> L99-15 <input type="checkbox"/> SR <input type="checkbox"/> HR <input type="checkbox"/> HEX <input type="checkbox"/> L99-1502 <input type="checkbox"/> SR <input type="checkbox"/> HR <input type="checkbox"/> HEX <input type="checkbox"/> NHL T01-05 <input type="checkbox"/> その他
治療開始日	年 月 日

書式2：表

TPMT 遺伝子多型スクリーニング検査・経過報告用紙（1）

網かけ部分は後方視的調査対象症例のみご記入下さい

施設名	
担当医	
患者番号 (検体のラベル番号と同一にして下さい)	
6MP 投与期間	年 月 日から 年 月 日まで
6MP 開始時投与量	mg/day (= mg/m ²)
6MP 投与方法	<input type="checkbox"/> 就寝前1日1回内服 <input type="checkbox"/> その他
併用薬剤（常用のみ、非吸収性薬剤は除く）	<input type="checkbox"/> MTX mg/m ² /week <input type="checkbox"/> パクタ <input type="checkbox"/> その他
休薬	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし
休薬「あり」の場合、 経過報告用紙（別紙）も記入して下さい	<input type="checkbox"/>
投与量変更	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし
投与量変更「あり」の場合、 経過報告用紙（別紙）も記入して下さい	<input type="checkbox"/>
投与期間中に観察された最大の毒性 経過報告用紙（別紙）がある場合は不要です NCI-CTC の grade にチェックして下さい	<input type="checkbox"/> 血球減少 <input type="checkbox"/> 1, <input type="checkbox"/> 2, <input type="checkbox"/> 3, <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 肝機能障害 <input type="checkbox"/> 1, <input type="checkbox"/> 2, <input type="checkbox"/> 3, <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> その他（裏面に記入でも可）
その他・特記事項	

裏に NCI-CTC, modified by SIOP による有害事象の grading 表があります

書式2：裏

参考資料

NCI-CTC, modified by SIOP による有害事象の grading

		0	1	2	3	4
血液	ヘモグロビン (g/dl)	年齢相当で正常	>10.0	8.0-10.0	6.5-7.9	<6.5
	白血球数 (x10 ⁹ /l)	>4.0	3.0-3.9	2.0-2.9	1.0-1.9	<1.0
	顆粒球数 (x10 ⁹ /l)	>2.0	1.5-1.9	1.0-1.4	0.5-0.9	<0.5
	血小板数 (x10 ⁹ /l)	>100	75-100	50-74.9	25-49.9	<25
肝	ビリルビン	年齢相当で正常	-	< 基準値の 1.5 倍	基準値の 1.5-3 倍	> 基準値の 3 倍
	AST/ALT	年齢相当で正常	□ 基準値の 2.5 倍	基準値の 2.6-5 倍	基準値の 5.1-20 倍	> 基準値の 20 倍

マイクロペニスにおけるテストステロン治療効果関連因子：

エストロゲン受容体 α 遺伝子のハプロタイプ解析

緒方勤 (国立成育医療センター研究所 小児思春期発育研究部 部長)

研究要旨 ミクロペニスは、最も軽症の外性器異常で、比較的頻度の高い疾患である。われわれは、マイクロペニスにおける男性ホルモンであるテストステロンエナンテート (TE) の筋肉注射の効果を解析している。TEは、外陰部細胞内においてアロマターゼにより女性ホルモンであるエストラジオールに変換され、エストロゲン受容体に結合することもできる。このエストロゲン効果は、男性化を妨げるため、マイクロペニスにおけるTE治療効果に影響しうる本年度は、このエストロゲン経路における遺伝子多型の影響を検討するため、エストロゲン受容体 α 遺伝子 (ESR1) のハプロタイプ構造を決定した。その結果、特定ハプロタイプが、外陰部異常症発症のみならずTEの薬剤応答性に関与しうることを示唆する所見と推測された。

A. 研究目的

マイクロペニスは、最も軽症の外性器異常で、比較的頻度の高い疾患である。われわれは、マイクロペニスにおける男性ホルモンであるテストステロンエナンテート (TE) の筋肉注射の効果を解析している。このTEは、外陰部細胞において5 α 還元酵素2型により強力な男性ホルモンであるジヒドロテストステロンに変換された後、アンドロゲン受容体に結合し、陰茎伸展を招く。このため、われわれは、平成14-15年度において、アンドロゲン効果に密接に関与するアンドロゲン受容体および5 α 還元酵素2型の遺伝子多型を対象として解析した。

しかし、TEは、外陰部細胞内においてアロマターゼにより女性ホルモンであるエストラジオールに変換され、エストロゲン受容体に結合することもできる。このエストロゲン効果は、男性化を妨げるため、マイクロペニスにおけるTE治療効果に影響しうる。

本年度は、このエストロゲン経路における遺伝子多型の影響を検討するため、エストロゲン受容体 α 遺伝子 (ESR1) のハプロタイプ構造を決定した。さらに、特

定ハプロタイプが外陰部異症に関与しうるか否かを検討した

B. 研究方法

対象は、コントロール男性100例と停留精巣患者63例である。ESR1のゲノムDNA全長(>300kb)にわたり6-38kb間隔で存在し、マイナーアレル頻度15%以上のSNP15個 (SNP1-SNP15) (図1)をTaqMan法で解析し、遺伝統計学的解析によりハプロタイプブロックを決定した。その後、患者_健常者間において連鎖不平衡領域のハプロタイプ頻度を比較した。

C. 結果

ハプロタイプブロック (連鎖不平衡係数0.9以上)は、コントロール男性100例と停留精巣患者63例共に3'側のSNP10-14を包含する約50kb領域で同定された (図2)。この領域の主要ハプロタイプは4個存在し、そのうち、AGATAハプロタイプの推定頻度が、患者と健常者で有意に異なり、この有意差はハプロタイプが劣性効果を有すると仮定すると顕著になった。この

ハプロタイプのホモ接合体頻度は、患者のみに求められ、その頻度は患者と健常者で顕著に異なった。

D. 考察

SNP 12のAアレルはこの特定ハプロタイプに特有であった(表1)。したがって、このAアレルはハプロタイプ解析の代表として解析に用いようと期待される。

特定ハプロタイプの頻度がコントロール男性と停留精巣患者の間で顕著に異なり、劣性効果を有するESR1の特定ハプロタイプが停留精巣の発症に関与することが示唆された。これは、エストロゲン様効果を有する内分泌攪乱物質の影響と解釈され、この特定ハプロタイプが、外陰部異常症発症のみならずTEの薬剤応答性に関与しうることを示唆する所見と推測される。

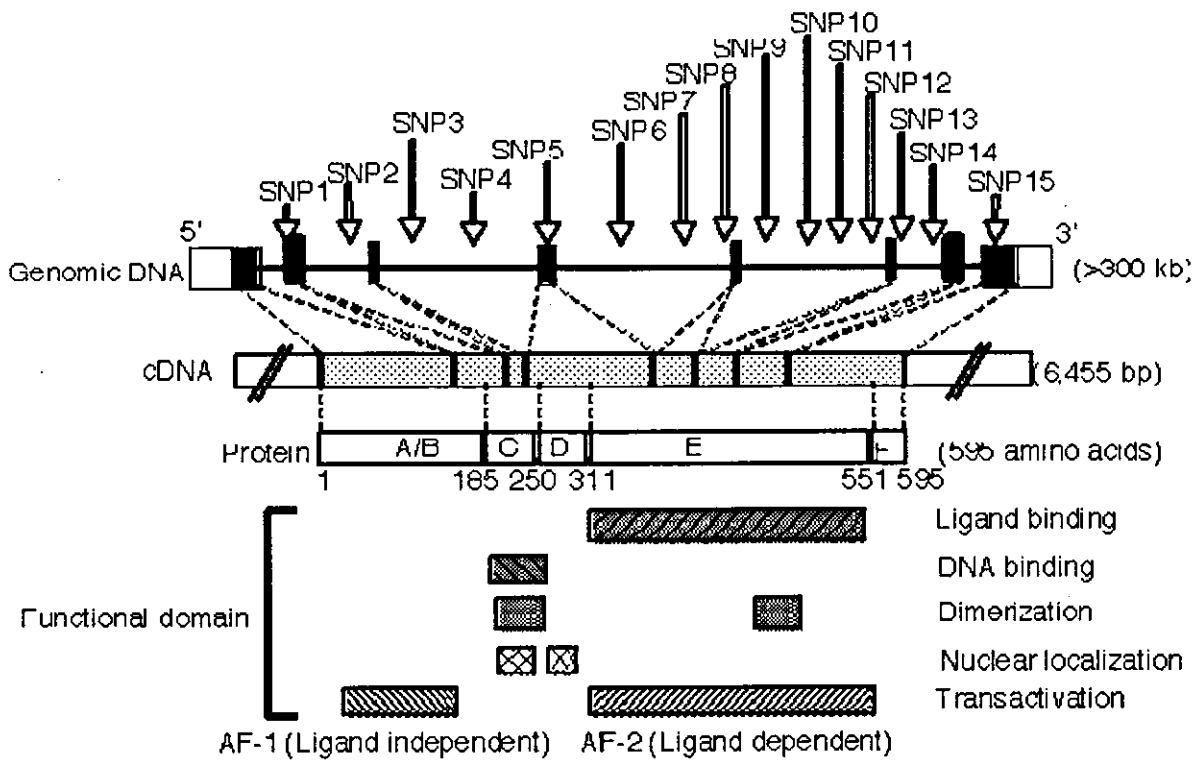


図1. 解析された15個のSNPの位置

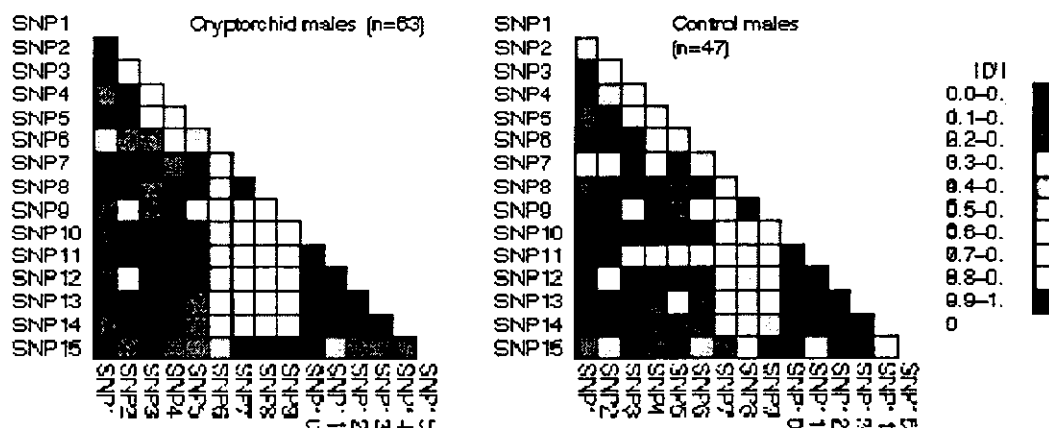


図2. 今回同定されたハプロタイプブロック

E. 結論

以上の成績は、ESR1遺伝子に特定ハプロタイプがハプロタイプブロックが存在することを世界で初めて示したものである。ESR1のような巨大な遺伝子では各々のSNPの関連解析は困難であり、ハプロタイプ解析を行うことが望まれる。

F. 健康危険情報

特記すべきことなにもなし。

G. 研究発表

Testosterone enanthate therapy is effective and independent of SRD5A2 and AR gene polymorphisms in boys with micropenis.

Ishii T, Sasaki G, Hasegawa T, Sato S, Matsuo N, Ogata T. J Urol. 2004 Jul;172(1):319-24.

Association of male infertility with Pro185Ala polymorphism in the aryl hydrocarbon receptor

repressor gene: implication for the susceptibility to dioxins.

Watanabe M, Sueoka K, Sasagawa I, Nakabayashi A, Yoshimura Y, Ogata T. Fertil Steril. 2004 Oct;82 Suppl 3:1067-71.

Testosterone enanthate therapy is effective and independent of SRD5A2 and AR gene polymorphisms in boys with micropenis.

Ishii T, Sasaki G, Hasegawa T, Sato S, Matsuo N, Ogata T. J Urol. 2004 Jul;172(1):319-24.

厚生労働科学研究費補助金
(小児疾患臨床研究：小児疾患臨床研究分野)

アミノ配糖体抗生物質と難聴

—ミトコンドリア遺伝子変異 1555 検出の臨床検査としての最適化に関する研究—
分担研究者 奥山 虎之 (国立成育医療センター遺伝診療科 高度先進検査室 医長)

研究要旨 ミトコンドリア DNA 中に存在する A1555G ホモプラスミー変異は、アミノグリコシド系抗生物質の投与による難聴誘発との関連性が指摘されている。本研究では、アミノグリコシド系抗生物質による副作用を未然に防ぐ為の手段として、ミトコンドリア DNA 変異のスクリーニング検査を実用化するための方法論について検討し、時間的には TaqMan プローブが有利で、コストの観点からは熱変性高速液体クロマトグラフィー法が有利であると考えられた。さらに、TaqMan プローブ法を利用して、血縁関係のない正常日本人 200 人のミトコンドリア DNA を解析したところ、A1555G ホモプラスミー変異は検出されなかったことから、頻度は、0.5%以下と結論した。

A. 研究目的

1555 番目の塩基であるアデニンがグアニンに変化したミトコンドリア DNA のホモプラスミー個体は、ゲンタマイシンなどのアミノ配糖体系抗生物質を投与された場合、高頻度に感音性難聴という副作用を呈することが知られている。これは、リボソーム RNA (rRNA) の立体構造に変化が生じ、アミノ配糖体抗生物質に対する親和性が高まり、ミトコンドリアにおけるタンパク合成が阻害され、その結果、ATP 産生が低下し有毛細胞のイオンポンプ機能が傷害されるためであるとされている。

小児科臨床において、アミノグリコシド系抗生剤の投与が考慮されるのは、敗血症、細菌性髄膜炎などの重症感染症の治療にお

いてでありで緊急を要する場合が少なくない。

本研究の目的は、ミトコンドリア A1555G 変異を正確・迅速に解析する方法を開発し、臨床検査としての最適化について検討することである。さらに、もっとも、検討した中で信頼性の高い方法を用いて、正常日本人 200 人を解析し、この遺伝子頻度を推定することである。

B. 研究方法

1. ミトコンドリア A1555G 変異を以下に示す種々の方法での検出を試みた。

(1) PCR・直接塩基配列決定法

(2) PCR-RFLP 法

(3) TaqMan プローブ

(4) 熱変性高速液体クロマトグラフィー

これらを用いた SNP 解析法を試み、おのおの方法の検査にかかる時間費用を比較検討した。

2. 上記の検討の結果、最も短時間で明瞭な結果が得られた TaqMan プローブ法を用いて、血縁関係のない日本人 200 人における遺伝子解析を行い、この遺伝子変異頻度を推定した。

C. 研究結果

(1) それぞれの検査結果について：

・ PCR-直接塩基配列決定法

結果を図 1 に示す。

1555 番目の塩基を含む 551 塩基対を PCR で増幅し、PCR で用いたプライマーを使ってシーケンス反応を行なった。検査に用いたプライマーの塩基配列は、
5'-ccgtcaccctcctcaagtat-3',

および

5'-gcactttccagtacaacttaccatg-3' である。

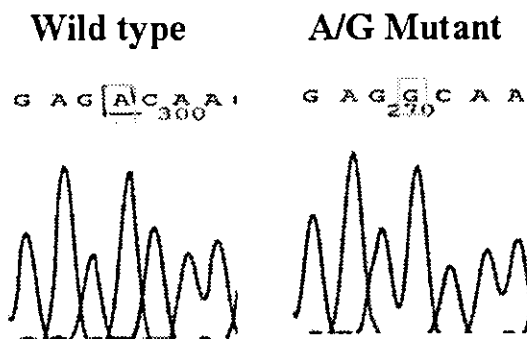


図1. PCR-直接塩基配列法によるミトコンドリアA1555Gの検出

・ PCR-RFLP 法

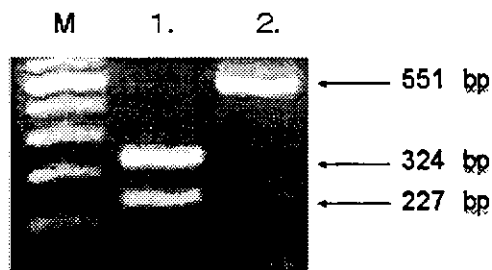


図2. PCR-RFLP法によるミトコンドリアA1555Gの検出

M: マーカー; 1. Wild Type 2. Mutant

結果を図 2 に示す。1555 番を含む部分の塩基配列は制限酵素 *A/w26I* の認識部位を含むので、PCR 産物の同酵素処理により解析が可能である。

・ Taq-Man プローブを用いた解析法
結果を図 3 に示す。2 種の MGB プローブ (5'-ttatatagaggagAcaagtc-3' および 5'-ttatatagaggagGcaagtc-3') を作成し、Allelic Discrimination Analysis を行なった。その結果は明瞭で、しかも採血から 4 時間以内に結果報告が可能であった。

・ 熱変性高速液体クロマトグラフィー法
検出結果を図 4 に示す。

1555 番目の塩基を含む塩基対を PCR で増幅し、Heteroduplex 反応後、DHPLC 法での解析を行った。

本検査に用いた DHPLC 用のプライマー配列は、

5'-agtaagcgcaagtacccaagtaagac-3',

および

5'-ctattgcccaggtttcaatttctatcg-3'

である。

DHPLC 検出条件は

設定温度：58.0℃

TimeSift : -2.0min
であった。

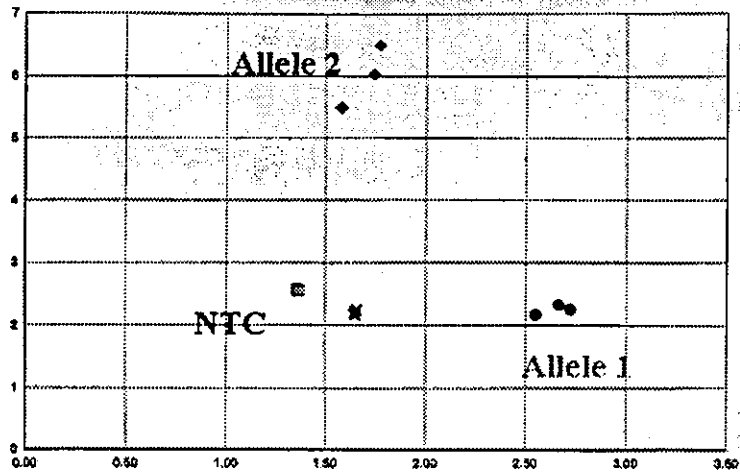


図3. TaqManプロブによるSNPアッセイ法による検出
Allele 1: Wild type; Allele2: A1555G Mutant; NTC: non-template control

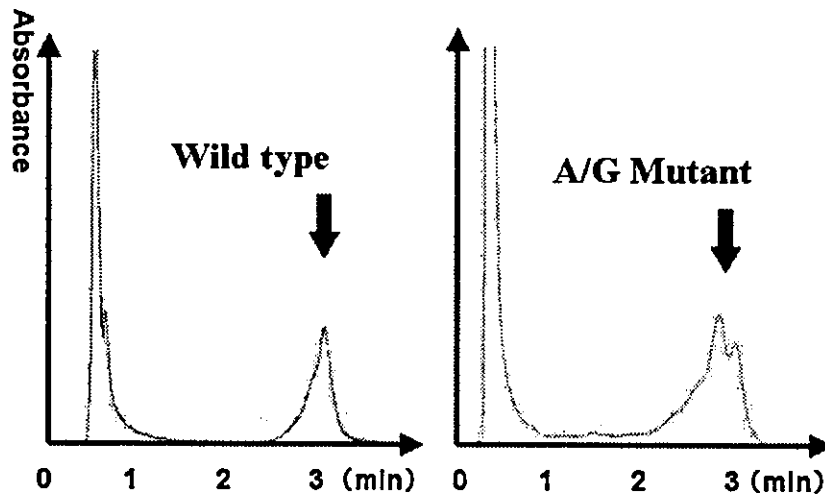


図4. DHPLC法によるミトコンドリアA1555Gの検出

(2) 日本正常集団 200 人の検討では、ミトコンドリア遺伝子のなかに、A1555G ホモプラスミー変異を有する個体は存在しなかった。

D. 考案

各種検査法による検査時間と費用比較検査に要する時間と費用について比較検討した結果を、表 1 に示す。

今回の検討により時間的には TaqMan プローブが有利で、コストの観点からは熱変性高速液体クロマトグラフィー法が有利であると考えられた。緊急性に応じて両者を使い分けることが理想的であると考えられた。

また、日本人正常集団における変異遺伝子の保有率は、0.5%以下であった。変異保有者は決して多くはないが、検査が迅速、短時間にできること、アミノグリコシド系抗生物質は多種類の抗生物質が使用可能な状況では選択肢の一つであり、リスクがある場合に他の抗生物質を選択することにより、事前にリスクを回避できること、ミトコンドリア遺伝子特有の母系遺伝をすることを考慮すると、理想的には、アミノグリコシド抗生物質の投与前にすべての症例でこの遺伝子検査は実施すべきであり、少なくとも、家族歴（とくに母親の家系）に難聴の既往がある場合は、必ず行うべき検査であると考えられる。

表1. 各種検査法の比較

	分析コスト/検体	分析処理時間
PCR-RFLP	130 円	8 hr
WAVE-DHPLC	65	8 hr
SNP assay	120	3 hr
Seq. Analysis (3100 ABI multi-capillary)	220	2 days

E. 結論

今回の検討によりミトコンドリア A1555G 変異スクリーニングのためには時間的には TaqMan プローブが有利で、コストの観点からは熱変性高速液体クロマトグラフィー法が有利であると考えられた。緊

急性に応じて両者を使い分けることが理想的であると考えられた。また、頻度は低いものの、その簡便さ、有用性を考慮すると、アミノグリコシド系抗生物質の投与前には、全例でこの検査を施行すべきであると結論する。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Fujimoto Y, Okuyama T, Iijima M, Tanaka T, Reiko Horikawa R, Yamada K, Ogata T. Genitourinary phenotype in XX patients with distal 9p monosomy. *Molecular Genetics and metabolism* 2004;82:173-9.

2. 奥山虎之、小崎里華、福原康之。わが国における遺伝子医療の現状 日本臨床 2005 ; 63 : 403-407

2. 学会発表

1. Fukuhara Y, Okuyama T, et al. Long-term behavioral improvement after intra-cerebral transplantation of neural stem cells into the mice with mucopolysaccharidosis VII. 10th annual meeting of the gene therapy 2004, 8月 5日、東京

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	出版年	ページ
Udaka T, Torii C, Takahashi D, Mori T, Aramaki M, Kosaki R, Tanigawara Y, Takahashi T, Kosaki K.	Comprehensive screening of the thiopurine methyltransferase polymorphisms by using denaturing high-performance liquid chromatography.	Genetic Testing	印刷中		
Kosaki K, Tamura K, Sato R, Samejima H, Tanigawara Y, Takahashi T	A major influence of CYP2C19 genotype on the steady-state concentration of N-desmethyloclobazam.	Brain Dev	26(8)	2004	530-4.
Tatami S, Sarashina A, Yamamura N, Igarashi T, Tanigawara Y.	Relationship between pharmacokinetic parameters and occurrence of adverse events in clinical trials performed in Europe and United States for an angiotensin II receptor antagonist, telmisartan.	Drug Metab Pharmacokinet	19(1)	2004	24-32
Tatami S, Yamamura N, Sarashina A, Yong CL, Igarashi T, Tanigawara Y.	Pharmacokinetic comparison of an angiotensin II receptor antagonist, telmisartan, in Japanese and western hypertensive patients using population pharmacokinetic method.	Drug Metab Pharmacokinet	19(1)	2004	15-23
Yahagi N, Kosaki R, Ito T, Mitsuhashi T, Shimada H, Tomita M, Takahashi T, Kosaki K.	Position-specific expression of Hox genes along the gastrointestinal tract.	Congenit Anom	44(1)	2004	18-26
Sasaki G, Ishii T, Sato S, Hoshino K, Morikawa Y, Kodama H, Matsuo N, Takahashi T, Hasegawa T	Multiple polypoid masses in the gastrointestinal tract in patient with Menkes disease on copper-histidininate therapy	Eur J Pediatr	163(12)	2004	745-6
Watanabe M, Sueoka K, Sasagawa I, Nakabayashi A, Yoshimura Y, Ogata I	Association of male infertility with Pro185Ala polymorphism in the aryl hydrocarbon receptor repressor gene: implication for the susceptibility to dioxins	Fertil Steril	82 Suppl 3	2004	1067-71
小崎健次郎	【遺伝子診療の現状と方向性】 各遺伝子診療部の取り組み 慶応義塾大学における取り組み	SRL 宝函	28 巻 2 号	2004	66-69

島崎紀子, 森鉄也, 吉原宏樹, 嶋田博之, 小崎健次郎, 高橋孝雄	6MP, MTX による ALL 維持療法における休薬期間と TPMT, MTHFR 多型の関連	日本小児血液学会 雑誌	18 巻 4 号	2004	454
小崎健次郎, 田村和代, 佐藤玲子, 谷川原祐介, 高橋孝雄	CYP2C19 変異によるクロバザム活性中間体(N-デスマチルクロ バザム)定常状態血中濃度の変動	脳と発達	36 巻	2004	S171
島崎紀子, 森鉄也, 嶋田博之, 小崎健次郎, 高橋孝雄	メトトレキサート関連肝障害と MTHFR C677T 多型	日本小児科学会雑 誌	108 巻 2 号	2004	214
小崎健次郎, 前山克博, 菅谷明則, 百々秀心, 山岸敬幸, 高橋孝雄	CYP2C9*3 ヘテロ接合体患者におけるワーファリン投与量のメ タ解析	日本小児科学会雑 誌	108 巻 2 号	2004	183
佐藤玲子, 谷川原祐介	【臨床に活かす PK/PD 薬物の体内動態と薬効・毒性】 抗菌薬の PK/PD	医薬ジャーナル	41 巻 1 号	2005	67-74
古道一樹, 林拓也, 仲澤麻紀, 土 橋隆俊, 福島裕之, 山岸敬幸	ワーファリン内服中, 止血困難な鼻出血を呈した CYP2C9*3 ヘテ ロ保因者	日本小児循環器学 会雑誌	20 巻 3 号	2004	253
曾根田瞬, 藤本昌敏, 佐々木理恵, 長谷川奉延, 松尾宣武, 深見真紀, 緒方勤	男児外陰部異常症とダイオキシン アリールハイドロカーボン 受容体(AHR)遺伝子と AHR 抑制因子遺伝子多型の相関解析	日本小児科学会雑 誌	108 巻 4 号	2004	686
古山順一, 黒木良和, 千代豪昭, 藤田潤, 福嶋義光, 左合治彦, 松原洋一, 奥山虎之	遺伝子医療の基盤整備に関する研究(II)	日本遺伝カウンセリング 学会誌	25 巻 1 号	2004	47
奥山虎之, 小崎里華, 福原康之	わが国における遺伝子医療の現状	日本臨床	63	2005	403-407

研究構成員名簿

研究構成員名簿

氏名	勤務先・所属・役職
主任研究者	
小崎 健次郎	慶應義塾大学医学部小児科 助教授
分担研究者	
高橋 孝雄	慶應義塾大学医学部小児科 教授
谷川原 祐介	慶應義塾大学医学部薬剤部部長・教授
長谷川 奉延	慶應義塾大学医学部小児科 助教授
山岸 敬幸	慶應義塾大学医学部小児科 専任講師
奥山 虎之	国立成育医療センター遺伝診療科 高度先進検査室 医長
熊谷 昌明	国立成育医療センター血液腫瘍科 医員
百々 秀心	国立成育医療センター 循環器科 医長
緒方 勤	国立成育医療センター研究所 小児思春期発育研究部 部長
菅谷 明則	東京都立清瀬小児病院循環器科 医長
研究協力者	
森 鉄也	慶應義塾大学医学部小児科 専任講師
杉田 憲一	獨協医科大学病院小児科 助教授
佐藤 玲子	慶應義塾大学医学部薬剤部 助手
島崎 紀子	慶應義塾大学医学部医学部小児科 助手
田村 和代	慶應義塾大学医学部医学部小児科 医師
山岸 千尋	慶應義塾大学医学部医学部小児科 医師
荒巻 道彦	慶應義塾大学医学部医学部小児科 医師
泉 幸佑	慶應義塾大学医学部医学部小児科 医師
西田 光宏	慶應義塾大学医学部医学部小児科 医師
木津 りか	慶應義塾大学医学部医学部小児科 医師
鮫島 葉月	慶應義塾大学医学部医学部小児科 研究員
鳥居 千春	慶應義塾大学医学部医学部小児科 研究員
高橋 大輔	慶應義塾大学医学部医学部小児科 研究員
宇高 徹	慶應義塾大学医学部医学部小児科 研究員