

cytology	n	Single type	Two types	Three types	More than four types
NILM	111	74 (66.7%)	24	11	2
LSIL	123	64 (52.0)	30	14	15
HSIL	135	88 (65.2)	34	7	6
SCC	73	61 (83.6)	9	3	0
(pregnant)	51	35 (68.6)	9	6	1

表 1 に示す。単独感染の割合は、LSIL 群では 52.0%であるのに対して、HSIL 群では 65.2%, SCC 群では 83.6%と、細胞診所見の悪性度が進行するとともに単独感染の割合が増えてくる。

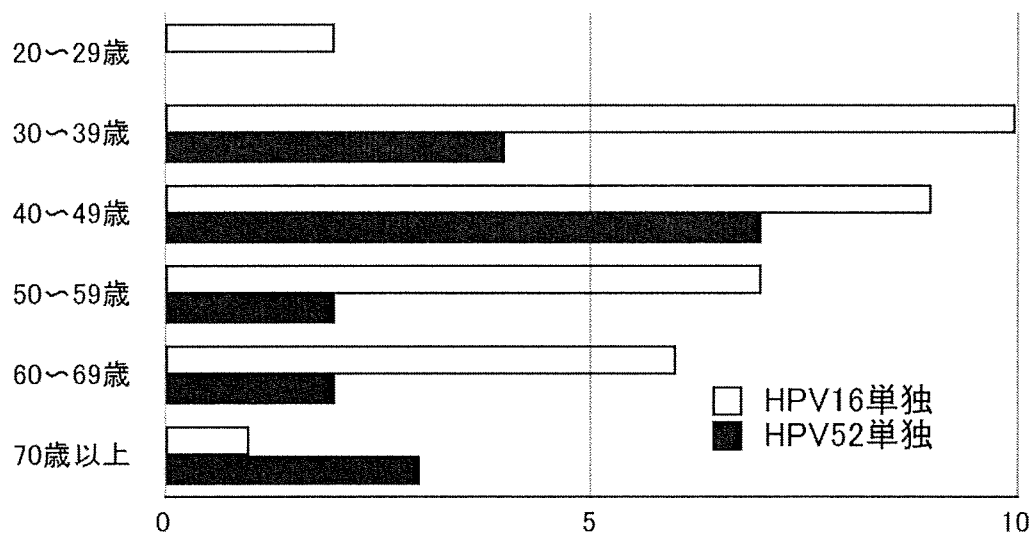


図4 CIN3以上におけるHPV16型感染例とHPV52型感染例の年齢分布

最後に組織診で CIN3 以上（高度異形成および上皮内癌、浸潤癌）と診断された症例の年齢を HPV16 型と 52 型別に図 4 に示す。HPV16 型では 20 代の症例もあり 30 代が発症の最頻ピーク

であるのに対して、HPV52 型では 40 代がピークで、70 代以上では HPV16 型より多く認められる。

3. 長期フォローアップによる HPV 排除

細胞異形性を指摘されて受診し初回に HPV 感染陽性で、1年以上フォローアップした患者が62例ある。これらの患者の HPV 感染状況は、一年後に陽性であった例が51例(82%)、陰性となった例が11例(18%)であった。すなわち、HPVが消失した例は、一年後で18%である。一般に、HPV感染から一年後に HPV は、80%が消失するといわれているが、我々のデータは異なっている。

D. 考察

本研究課題の目標である「ヒトパピローマウイルス持続感染制御にかかわる SNP もしくは CNV 探索」は、試料収集が律速段階であり、最も重要視される点である。本年度までに頸癌確定症例(手術治療後も含め)を209例収集した。

2009年12月より日本でも発売された子宮頸癌予防ワクチンは、HPV16型と18型、2つの型を対象とした免疫抗体を獲得させるように設計されたものである。今回、長崎における HPV 型分布をみると、確かに HPV16型は子宮頸部細胞診判定で高度扁平上皮内病変を推定する HSIL 群や子宮頸癌を推定する SCC 群で最も多く認められる型(29~39%)であるが、18型(4~13%)の寄与は、HPV52型(11~15%)や58型(11%)と比べて小さい。HSIL 群と SCC 群を

あわせると、HPV52型と58型に感染している割合は26%にのぼり、本邦で使用されている子宮頸癌予防ワクチンでは、抗原に対する交差反応を考慮しても3割程度の子宮頸癌は予防できない。そのため、ワクチン発売後も子宮頸部細胞診の子宮頸癌予防意義は極めて重要である。また、今後の日本における子宮頸癌ワクチンの効果についても、16型・18型のみならず、52型・58型にも注意をはらった前向きのコホート研究が必要である。

HSIL および SCC において、HPV の単独感染が多くなり clonal な感染に至っている。このことは、おそらく体内から HPV の排除が出来ずに、最終的に HPV が残存し続けた結果であろうと思われる。つまり、子宮頸癌へいたる段階では、high risk group HPV の感染と HPV 体内排除機構のいずれもが関与していると考えられる。

HPV 型別の子宮頸部上皮のガンへの進行度は、異なることが図4から推察される。HPV16型は、短い期間に進行し若くして頸癌まで進行する可能性があるのに対し、HPV52型による病変の進行は、緩やかに進行するのであるであろう。

一年以上のフォローアップデータによると、HPV の消失は、18%にしか認められない。おそらく、我々のフォローした患者は、最初に細胞異形性を指摘された患者群であり、HPV 排除機構が弱い群である可能性

が高い。一般集団でのフォローアップデータは、なかなか入手することは困難だが、少なくとも検診によって細胞異形性を指摘された患者は、自然治癒には時間がかかる可能性があることを念頭に置いて経過観察する必要がある。

今後、本邦における子宮がん検診でもベセスダシステムの導入が普及していくと予想されるが、本研究を継続することでその安全性と有益性が確認されるものと考えられる。さらに本研究は、日本版の HPV タイピングを併用した子宮がん検診システムの構築、子宮がん予防対策としてのワクチン開発および接種システムの構築につながり、日本国における少子化対策および国民の健康福祉に有用な情報をもたらさすものである。

E. 結論

本邦における子宮がん検診において、今後ベセスダシステムの導入が普及していくと予想されるが、本研究を継続することでその安全性と有益性が確認されるものと考えられる。

本邦で使用されている子宮頸癌予防ワクチンによって、HPV52 型の感染防御が可能か否かについては、今後大いに議論されまた、前向きコホート研究が必要である。

高リスク型ヒトパピローマウイルス持続感染制御にかかわる SNP もしくは CNV 探索に向けて、目標

に向けて試料収集が順調に進んだ。まだ、解析途中であるが、研究を完成させるべく進めていきたい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Shimada T, Yamaguchi N, Nishida N, Yamasaki K, Miura K, Katamine S, Masuzaki H. Human Papillomavirus DNA in Plasma of Patients with HPV16 DNA-positive Uterine Cervical Cancer. *Jpn J Clin Oncol* (in press).
2. Miura K, Miura S, Yoshiura K, Seminara S, Hamaguchi D, Niikawa N, Masuzaki H. A case of Kallmann syndrome carrying a missense mutation in alternatively spliced exon 8A encoding the immunoglobulin-like domain IIIb of FGFR1. *Human Reproduction* 25: 1076-1080, 2010.
3. 三浦清徳、増崎英明 Nuchal translucency: NT 長崎市医師会報 43巻(11号),32-34, 2009
4. 三浦清徳 Severe preterm IUGR における confined placental mosaicism の関与-特に周産期から出生後 12 ヶ月について-第 27 回周産期シンポジウム記録集 29-29 2009.
5. 三浦清徳、山崎健太郎、三浦生

子、中山大介、増崎英明 TTTS の
リスクを推定する分子診断法の
確立を目指して-母体血漿中胎盤
由来 mRNA を用いた検討- 日本産
婦人科・新生児血液学会誌
vol18, 107-113, 2009

6. 谷川輝美、三浦清徳、吉田敦、
中山大介、増崎英明 胎児死亡例
からみた常位胎盤早期剥離の検
討 日本産婦人科・新生児血液学
会誌 vol18, 13-17, 2009
7. 中山大介、三浦清徳、増崎英明
(地域における母体救急搬送体制
と問題点5)長崎県 臨床婦人科
産科 医学書院 第64巻 第1号
82-87, 2010

2. 学会発表

<国際学会>

**The ASHG 59th Annual Meeting in
Honolulu, Hawaii (Hawaii
Convention Center, October 20-24,
2009.)**

1. Microarray-based analysis using
cell-free mRNA in pregnant women
has a potential to estimate a
placental status
Miura K, Miiura S, Yamasaki K,
Shimada T, Higashijima A, Abe S,
Nakayama D, Masuzaki H
2. The presence of cell-free male DNA
in the plasma from non-pregnant
women with scleroderma
Higashijima A, Yamasaki K, Miura

K, Nakayama D, Yoshiura K,
Masuzaki H

**12nd Congress of the Korean Society
of Ultrasound in Obstetrics and
Gynecology (Naju city, Korea,
October 31th, 2009)**

3. Does increased nuchal translucency
indicate a fetal abnormality in
Japan?
Miura K and Masuzaki H

**3rd SGI International Summit 2009
(Sendai International Center,
November 12-14, 2009)**

4. Microarray-based analysis using
cell-free mRNA in the plasma of
pregnant women has a potential to
estimate the placental status in
pre-eclampsia
Miura K, Miiura S, Yamasaki K,
Shimada T, Higashijima A, Abe S,
Nakayama D, Masuzaki H

<国内学会>

**第 61 回日本産科婦人科学会学術
講演会 (京都) 2009 年 4 月 3
日-5 日**

1. 母体血に流入する胎盤特異的
miRNA の網羅的スクリーニング
三浦清徳、三浦生子、山崎健太郎、
吉田敦、嶋田貴子、中山大介、増

崎英明

2. TTTS 発症の推定に母体血漿中の胎盤由来 mRNA 定量化は有用か？
三浦生子、三浦清徳、山崎健太郎、池田裕一郎、三浦生子、吉田敦、中山大介、増崎英明

3. 自己免疫疾患におけるマイクロキメリズムの関与
東島愛、山崎健太郎、三浦清徳、三浦生子、嶋田貴子、谷川輝美、中山大介、小川文秀、佐藤伸一、増崎英明

4. 妊娠中の子宮頸部細胞診と HPV 感染の推移に関する検討
阿部修平、山崎健太郎、嶋田貴子、三浦清徳、池本理恵、三浦生子、濱口大輔、小寺宏平、藤下晃、鮫島哲郎、村上誠、中山大介、吉浦孝一郎、増崎英明

5. 嚢胞化絨毛における分子遺伝学的解析の有用性に関する検討
松本由有子、三浦清徳、山崎健太郎、中山大介、吉浦孝一郎、中山雅弘、増崎英明

第 19 回日本産婦人科・新生児血液学会（北海道）2009 年 6 月 12-13 日

6. 母体血中胎盤特異的 miRNA 流入量の分娩に伴う変化に関する検討
三浦清徳、三浦生子、東島 愛、

阿部修平、山崎健太郎、嶋田貴子、吉田敦、中山大介、増崎英明

第 45 回日本周産期・新生児学会（名古屋）2009 年 7 月 12-14 日

7. 母体血に流入する胎盤特異的 miRNA とその流入量に関する検討
三浦清徳、三浦生子、東島 愛、阿部修平、山崎健太郎、嶋田貴子、吉田敦、中山大介、増崎英明

8. 前置胎盤・低置胎盤の術中超音波検査
吉田敦、山崎健太郎、三浦清徳、中山大介、増崎英明

第 16 回日本遺伝子診療学会（北海道）2009 年 7 月 30 日-8 月 1 日

9. 母体血中への胎盤特異的 miRNA の流入量に関する検討
三浦清徳、三浦生子、東島 愛、阿部修平、山崎健太郎、嶋田貴子、吉田敦、中山大介、増崎英明

10. デュシェンヌ型筋ジストロフィー保因者の妊婦における出生前診断への cell-free fetal DNA の応用
城 大空、三浦清徳、三春範夫、三浦生子、嶋田貴子、吉田敦、中山大介、増崎英明

11. 長崎県におけるHPV-DNA型の分布とDNA型による癌化への影響に関する検討
阿部修平、山崎健太郎、三浦清徳、三浦生子、嶋田貴子、藤下晃、鮫島哲郎、村上誠、吉浦孝一郎、増崎英明

日本人類遺伝学会 第54回大会
(東京) 2009年9月23-25日

12. Educational Program 4 『出生前診断』
Nuchal translucency : NT
三浦清徳、増崎英明
13. 網羅的解析による母体血中胎盤特異的 microRNA の同定とその局在に関する検討
三浦清徳、三浦生子、東島 愛、阿部修平、山崎健太郎、嶋田貴子、

吉田敦、中山大介、増崎英明

14. 長崎県におけるHPV-DNA型の分布とDNA型による癌化への影響に関する検討
阿部修平、山崎健太郎、三浦清徳、三浦生子、嶋田貴子、藤下晃、鮫島哲郎、村上誠、吉浦孝一郎、増崎英明
15. 長崎県におけるHPV-DNA型の頻度と持続感染に関する報告
山崎健太郎、三浦清徳、三浦生子、嶋田貴子、藤下晃、鮫島哲郎、村上誠、吉浦孝一郎、増崎英明

H. 知的財産権の出願・登録状況

平成20年は、なし

厚生労働科学研究費補助金（創薬基盤推進研究事業）
平成21年度分担研究報告書

ヒトパピローマウイルス持続感染制御に関する
ゲノム医学からのアプローチ
研究項目：患者試料の遺伝子型タイピング

研究分担者：吉浦 孝一郎（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・教授）
木下 晃（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・助教）
木住野 達也（長崎大学先端生命科学研究支援センター・遺
伝子実験施設・准教授）
近藤 新二（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・准教授）

研究要旨

本研究は、ヒト子宮頸癌の原因であるヒトパピローマウイルスの持続感染に関わる、宿主（ヒト）側の遺伝的要因を明らかにすることを目的としている。本研究分担グループは、収集された DNA 試料の遺伝子型タイピングを行うことが主たる任務である。SNP およびコピー数多型（CNV: copy number variation）とヒトパピローマウイルス（HPV）の持続感染の関連を明らかにするために、本年度は、子宮頸癌患者試料およびコントロール試料の遺伝子型タイピングを Affymetrix 社の Genome-Wide SNP Array 6.0 を使用して行った。

A. 研究目的

研究の目標は、ヒトパピローマウイルス（HPV）の持続感染リスクすなわち子宮頸癌の発症リスクを高めている宿主であるヒトの SNP または CNV を明らかにすることである。

本研究グループは、産科婦人科グループが収集してくる DNA 試料をタイピングすることが任務である。本研究グループでは、Affymetrix 社の Genome-Wide

SNP Array 6.0 を用いて遺伝子型タイピングを行った。

B. 研究方法

1. GeneChip システムによるジェノタイピング

全ゲノム SNP ジェノタイピングは、Affymetrix 社製 GeneChip システムを用いて行った。Affymetrix 社により提示された手順に従い、48 試料を扱うプロトコルで行った。システムのスキャナーによ

りシグナル取得後に Genotyping Console によって、タイピングを行った。

収集した試料から組織診断によって最終的に子宮頸癌と診断された 209 例のジェノタイピングを行った。一般集団対照集団として東京大学人類遺伝学教室の徳永勝士教授から 184 例の Genome-Wide Human SNP 6.0 Array 解析例を対照群として用いた。

Array data は、BirdSead でジェノタイピングを決定し、plink により関連解析を行った。plink による解析結果は haploview により図式化した。plink 解析の対象 SNP 選択の設定は、対照集団においてマイナーアレル頻度 (MAF: minor allele frequency >0.05, Hardy-Weinberg 平衡

検定 p-値 (HWE) >0.005, SNP call rate >0.97 に設定した。

C. 研究結果 関連解析

Affymetrix 社の Genome-Wide Human SNP 6.0 Array を使った全ゲノム SNP タイピングを行い、plink によって子宮頸癌 209 例と一般集団対照集団 184 例の比較関連解析を行い、結果は haploview により図式化した (図 1)。

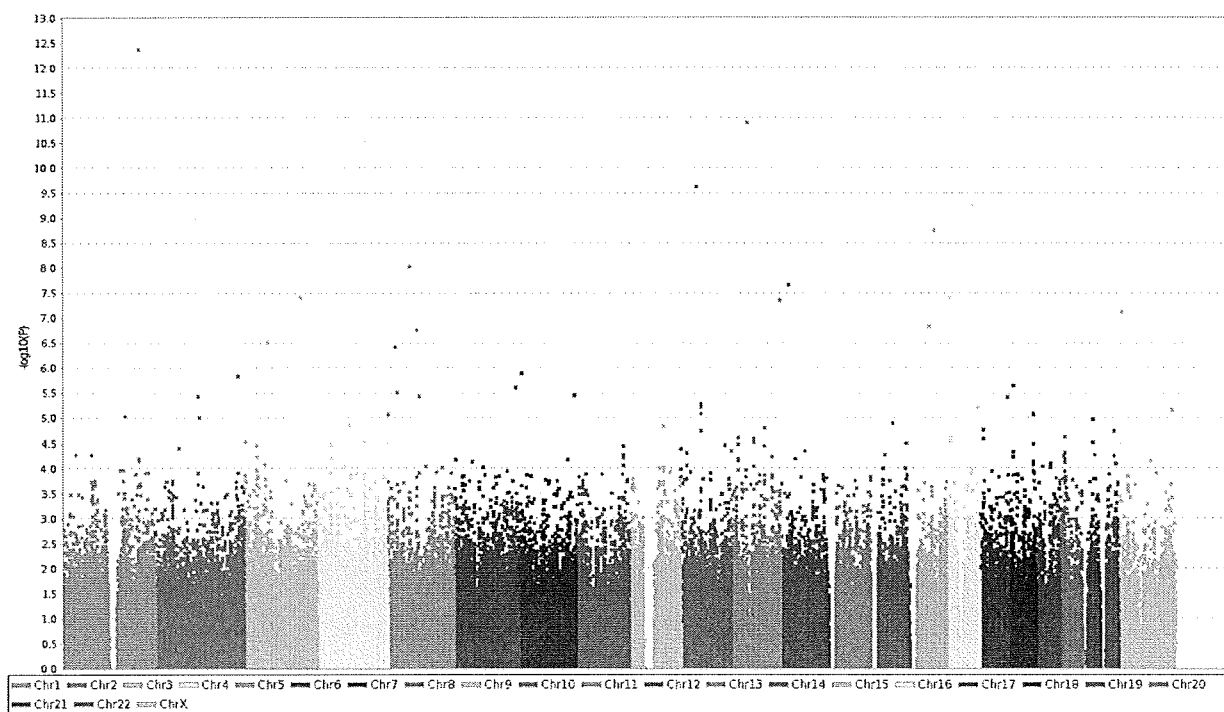


図 1

D. 考察

plink 解析の対象 SNP 選択の設定は、対照集団において $MAF > 0.05$, $HWE > 0.005$, $SNP \text{ call rate} > 0.97$ に設定し、解析しているが、極端に低い p-値を示す SNP が検出されている (図 1)。これらの SNP では 1) SNP のタイピングがうまく行われていないこと, 2) 本 SNP が HPV の感染維持に深くかかわっている原因 SNP であることのいずれかが考えられる。p-値が極端に低い SNP は確かに clustering による SNP タイピングがうまくいっていない例が多い。クラスタリングの図を参考としなければ優良な SNP の選別は不可能だが、BeagleCall によるジェノタイピングによって“間違い call”の問題が避けられると報告されているので、今後 BirdSead による解析も行っていく。

今後、GWAS によって得られたデータの確認作業をおこない、子宮頸癌発症と関連するヒトパピローマウイルス持続感染制御にかかわる SNP を確定する。

E. 結論

子宮頸癌発症と関連する高リスク型ヒトパピローマウイルス持続感染制御にかかわる SNP もしくは CNV 探索に向けて研究が立ち上がり GWAS まで完了させた。今後、GWAS によって得られたデータの確認作業をおこない、子宮頸癌発症と関連するヒトパピローマウイルス持続感染制御にかかわる SNP を確定する。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Takahata T, Yamada K, Yamada Y, Ono S, Kinoshita A, Matsuzaka T, Yoshiura KI, Kitaoka T. Novel mutations in the *SIL1* gene in a Japanese pedigree with the Marinesco-Sjögren syndrome. *J Hum Genet.* 55(3): 142-146. 2010.
2. Tsuda M, Yamada T, Mikoya T, Sogabe I, Nakashima M, Minakami H, Kishino T, Kinoshita A, Niikawa N, Hirano A, Yoshiura K. A type of familial cleft of the soft palate maps to 2p24.2-p24.1 or 2p21-p12. *J Hum Genet.* 55(2): 124-126. 2010.
3. Kimani JW, Yoshiura K, Shi M, Jugessur A, Moretti-Ferreira D, Christensen K, Murray JC. Search for Genomic Alterations in Monozygotic Twins Discordant for Cleft Lip and/or Palate. *Twin Res Hum Genet.* 12(5): 462-468. 2009.
4. The Super Science High School Consortium. Japanese map of the earwax gene frequency: a nationwide collaborative study by Super Science High School Consortium. *J Hum Genet.* 54(9): 499-503. 2009.
5. Machida J, Félix TM, Murray JC, Yoshiura K, Tanemura M, Kamamoto M, Shimozato K, Sonta S, Ono T. Searching for genes for cleft lip and/or palate based

- on breakpoint analysis of a balanced translocation t(9;17)(q32;q12). *Cleft Palate Craniofac J.* 46(5): 532-540. 2009.
6. Nakano M, Miwa N, Hirano A, Yoshiura K, Niikawa N. A strong association of axillary osmidrosis with the wet earwax type determined by genotyping of the ABCC11 gene. *BMC Genet.* 10: 42. 2009.
 7. Toyoda Y, Sakurai A, Mitani Y, Nakashima M, Yoshiura KI, Nakagawa H, Sakai Y, Ota I, Lezhava A, Hayashizaki Y, Niikawa N, Ishikawa T. Earwax, osmidrosis, and breast cancer: why does one SNP (538G>A) in the human ABC transporter ABCC11 gene determine earwax type? *FASEB J.* 23(6): 2001-2013. 2009.
 8. Kuniba H, Yoshiura K, Kondoh T, Ohashi H, Kurosawa K, Tonoki H, Nagai T, Okamoto N, Kato M, Fukushima Y, Kaname T, Naritomi K, Matsumoto T, Moriuchi H, Kishino T, Kinoshita A, Miyake N, Matsumoto N, Niikawa N. Molecular karyotyping in 17 patients and mutation screening in 41 patients with Kabuki syndrome. *J Hum Genet.* 54(5): 304-309. 2009.
 9. Hamanoue H, Megarbane A, Tohma T, Nishimura A, Mizuguchi T, Saito H, Sakai H, Miura S, Toda T, Miyake N, Niikawa N, Yoshiura K, Hirahara F, Matsumoto N. A locus for ophthalmo-acromelic syndrome mapped to 10p11.23. *Am J Med Genet A.* 149A(3): 336-342. 2009.
 10. Miyazaki K, Mapendano CK, Fuchigami T, Kondo S, Ohta T, Kinoshita A, Tsukamoto K, Yoshiura KI, Niikawa N, Kishino T. Developmentally dynamic changes of DNA methylation in the mouse Snurf/Snrpn gene. *Gene* 432(1-2): 97-101. 2009.
 11. Kuniba H, Pooh RK, Sasaki K, Shimokawa O, Harada N, Kondoh T, Egashira M, Moriuchi H, Yoshiura KI, Niikawa N. Prenatal diagnosis of Costello syndrome using 3D ultrasonography amniocentesis confirmation of the rare HRAS mutation G12D. *Am J Med Genet A.* 149A(4): 785-787. 2009.
 12. Wu L, Liang D, Niikawa N, Ma F, Sun M, Pan Q, Long Z, Zhou Z, Yoshiura K, Wang H, Sato D, Nishimura G, Dai H, Zhang X, Xia J. A ZRS duplication causes syndactyly type IV with tibial hypoplasia. *Am J Med Genet A.* 149A(4): 816-818. 2009.
2. 学会発表
<国際学会>
The American Society of Human Genetics, 59th Annual Meeting, Honolulu, Hawaii, October 20-27, 2009.
1106/W: The difference of HPV (human papillomavirus) DNA genotypes may influence the speed of carcinogenesis in cervical squamous intraepithelial lesions

- among Japanese patients. Yakamashi K, Miura K, Miura S, Shimada T, Fujishita A, Samashima T, Murakami M, Yoshiura K, Masuzaki H.
- 1292/W: Intracystic papillary carcinoma of breast harbors significant genomic alteration compared with intracystic papilloma: Genome-wide copy number and LOH analysis using high-density single-nucleotide polymorphism arrays. Oikawa M, Nagayasu T, Yano H, Hayashi T, Abe N, Yoshiura K, Niikawa N,
- 1377/W: DNA array-based copy number analysis in chorionic villus samples (CVS) of spontaneous abortions with normal karyotypes. Yamada T, Ohra T, Hosoki K, Shimada S, Morikawa M, Yamada T, Yoshiura K, Minakami H, Niikawa N
- 1619/T: Microarray-based analysis using cell-free mRNA in pregnant women has a potential to estimate a placental status. Miura K, Miura S, Yamasaki K, Shimada T, Higashijima A, Abe S, Yoshiura K, Niikawa N, Masuzaki H.
- 1985/T: Brain arteriovenous malformation maps to 5p13-q14, 15q11-q13 and 18p11: Linkage analysis with clipped fingernail DNA on SNP array. Kuniba H, Oikawa M, Kondoh T, Kinoshita A, Moriuchi H, Nagayasu T, Niikawa N, Yoshiura K.
- 2892/F: Resequencing of the whole candidate region for 16q22-linked spinocerebellar ataxia in Japanese individuals using next-generation sequencing. Kaname T, Tsukahara M, Yanagi K, Fujimori K, Kikuzato I, Teruya M, Imada Y, Nezu M, Yabo S, Sato Y, Miwa Y, Hirano T, Hirano R, Takashima H, Yoshiura K, Niikawa N, Naritomi K.
- <国内学会>
 第16回日本遺伝子診療学会 2009年7月30日(水)～8月1日(土), ホテル札幌ガーデンパレス, 札幌
- W-14: 日本における HPV 感染の特徴と HPV 持続感染に関わる SNP 検索. 吉浦孝一郎, 三浦清徳, 中山大介, 増崎英明
- 0-03: ヒト疾患モデルとしての interferon regulatory factor 6 遺伝子改変マウスの表現型解析
- 0-006: アレイ染色体検査のための健常人 CNV データベース構築の試み. 松井健, 霜川 修, 吉浦孝一郎, 新川詔夫, 松本直通, 原田直樹
- 0-008: Brain AVM maps to 5p13-q14, 15q11-q13 or 18p11: Linkage analysis with clipped fingernail DNA using high-density SNP array. 及川将弘, 国場英雄, 近藤達郎, 永安武, 新川詔夫, 吉浦孝一郎
- 0-011: PCR-高解像度融解曲線分析法による遺伝子スキニングシステムの構築. 要 匡, 柳 久美子, 福嶋義光, 吉浦孝一郎, 新川詔夫, 成富研二
- 0-012: 次世代型シーケンサを用いた原

- 因候補全領域リシーケンス解析へのアプローチ：日本人ゲノム 16q122 領域の構造解析. 要 匡, 塚原正俊, 柳久美子, 藤森一浩, 喜久里育也, 照屋盛実, 今田有美, 鼠尾まい子, 矢野修一, 佐藤友紀, 三輪有希乃, 平野 隆, 平野隆城, 高嶋 博, 吉浦孝一郎, 新川詔夫, 成富研二
- 0-023: 母体血中への胎盤特異的 miRNA の流入量に関する検討. 三浦清徳, 三浦生子, 東嶋 愛, 阿部修平, 山崎健太郎, 嶋田貴子, 吉浦孝一郎, 増崎英明
- 0-025: 自己免疫疾患におけるマイクロキメリズムノ関与に関する検討. 東嶋愛, 三浦清徳, 山崎健太郎, 小川文秀, 川上 純, 吉浦孝一郎, 増崎英明
- 0-026: 長崎県における HPV-DNA 型の分布と DNA 型による癌化への影響に関する検討. 阿部修平, 山崎健太郎, 三浦清徳, 中山大介, 嶋田貴子, 三浦生子, 藤下 晃, 鮫島哲郎, 村上 誠, 吉浦孝一郎, 増崎英明
- 0-033: 軟口蓋裂および粘膜下口蓋裂のゲノムワイド連鎖解析. 津田雅由, 中島光子, 平野明喜, 三古谷 忠, 山田崇弘, 吉浦孝一郎
- 第 54 回日本人類遺伝学会 2009 年 9 月 23 日 (水) ~ 26 日 (土), グランドプリンスホテル高輪, 東京
- OA 016: 6 番染色体部分片親性ダイソミーを認めた 3M 症候群の 1 例. 佐々木健作, 岡本伸彦, 小崎健次郎, 川良洋城, 吉浦孝一郎, 松本直通, 原田直樹
- OA 019: アレイ染色体検査のための健常人 CNV データベース構築の試み. 松井健, 霜川修, 齋藤和正, 吉浦孝一郎, 新川詔夫, 松本直通, 原田直樹
- OA 056: 発作性運動誘発性舞踏アテトーゼ (PKC) の変異解析. 小野慎治, 菊池妙子, 木下晃, 小澤寛樹, 新川詔夫, 吉浦孝一郎
- PA 031: 網羅的解析による母胎血中胎盤特異的 microRNA の同定とその局在に関する検討. 三浦清徳, 三浦生子, 東嶋愛, 阿部修平, 山崎健太郎, 嶋田貴子, 吉田敦, 中山大介, 吉浦孝一郎, 増崎英明
- PB 100: 羊水検査で検出した 2 番染色体長腕逆位重複の 1 例. 松井健, 堀越嗣博, 川目裕, 霜川修, 佐々木由喜, 松本直通, 吉浦孝一郎, 原田直樹
- PB 133: 日本人口唇裂患者における 8q24 の検証. 津田雅由, 引田正宣, 秋田定伯, 平野明喜, 内山健, 吉浦孝一郎
- PB 147: 次世代シーケンサによる日本人ゲノム 16q-ADCA 原因候補領域の構造解析. 要匡, 塚原正俊, 柳久美子, 藤森一浩, 喜久里育也, 照屋盛実, 今田有美, 鼠尾まい子, 矢野修一, 佐藤友紀, 三輪友希乃, 平野隆, 平野隆城, 高嶋博, 吉浦孝一郎, 新川詔夫, 成富研二
- PB 148: 嚢胞内乳ガンは嚢胞内乳頭腫に比べ顕著なゲノム変化を有する: 高密度 SNP マイクロアレイによるゲノムワイド copy number/LOH 解析. 及川将弘, 永安武, 矢野洋, 安倍邦子, 林徳真吉, 新川詔夫, 吉浦孝一郎

PB 150: 長崎県における HPV-DNA 型の分布と子宮頸癌との関連に関する検討. 阿部修平, 山崎健太郎, 三浦清徳, 三浦生子, 嶋田貴子, 中山大介, 吉浦孝一郎, 増崎英明

PB 151: 長崎における HPV-DNA 型の頻度と持続感染に関する研究. 山崎健太郎, 三浦清徳, 三浦生子, 嶋田貴子, 藤下

晃, 鮫島哲郎, 村上誠, 吉浦孝一郎, 増崎英明

H. 知的財産権の出願・登録状況

平成 20 年の出願はありません。

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

書籍

カラー図解 基礎から疾患までわかる遺伝学

(Color Atlas of Genetics, Eberhard Passarge)

監訳／新川詔夫, 吉浦孝一郎

発行者 (株) メディカル・サイエンス・インターナショナル

2009年3月25日発行

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Wu L, Liang D, Niikawa N, Ma F, Sun M, Pan Q, Long Z, Zhou Z, Yoshiura K, Wang H, Sato D, Nishimura G, Dai H, Zhang X, Xia J.	A ZRS duplication causes syndactyly type IV with tibial hypoplasia.	Am J Med Genet A	149A(4)	816-818	2009
Kuniba H, Pooh RK, Sasaki K, Shimokawa O, Harada N, Kondoh T, Egashira M, Moriuchi H, Yoshiura KI, Niikawa N.	Prenatal diagnosis of Costello syndrome using 3D ultrasonography amniocentesis confirmation of the rare HRAS mutation G12D.	Am J Med Genet A	149A(4)	785-787	2009
Miyazaki K, Mapendano CK, Fuchigami T, Kondo S, Ohta T, Kinoshita A, Tsukamoto K, Yoshiura KI, Niikawa N, Kishino T.	Developmentally dynamic changes of DNA methylation in the mouse Snurf/Snrpn gene.	Gene	432(1-2)	97-101	2009

Hamanoue H, Megarbane A, Tohma T, Nishimura A, Mizuguchi T, Saitsu H, Sakai H, Miura S, Toda T, Miyake N, Niikawa N, Yoshiura K, Hirahara F, Matsumoto N.	A locus for ophthlmo-acromelic syndrome mapped to 10p11.23.	Am J Med Genet A	149A(3)	336-342	2009
Kuniba H, Yoshiura K, Kondoh T, Ohashi H, Kurosawa K, Tonoki H, Nagai T, Okamoto N, Kato M, Fukushima Y, Kaname T, Naritomi K, Matsumoto T, Moriuchi H, Kishino T, Kinoshita A, Miyake N, Matsumoto N, Niikawa N.	Molecular karyotyping in 17 patients and mutation screening in 41 patients with Kabuki syndrome.	J Hum Genet	54(5)	304-309	2009
Toyoda Y, Sakurai A, Mitani Y, Nakashima M, Yoshiura KI, Nakagawa H, Sakai Y, Ota I, Lezhava A, Hayashizaki Y, Niikawa N, Ishikawa T.	Earwax, osmidrosis, and breast cancer: why does one SNP (538G>A) in the human ABC transporter ABCC11 gene determine earwax type?	FASEB J	23(6)	2001-2013	2009
Nakano M, Miwa N, Hirano A, Yoshiura K, Niikawa N.	A strong association of axillary osmidrosis with the wet earwax type determined by genotyping of the ABCC11 gene.	BMC Genet	10:	42	2009
Machida J, Félix TM, Murray JC, Yoshiura K, Tanemura M, Kamamoto M, Shimozato K, Sonta S, Ono T.	Searching for genes for cleft lip and/or palate based on breakpoint analysis of a balanced translocation t(9;17)(q32;q12).	Cleft Palate Craniofac J	46(5)	532-540	2009

The Super Science High School Consortium.	Japanese map of the earwax gene frequency: a nationwide collaborative study by Super Science High School Consortium.	J Hum Genet	54(9)	499-503	2009
Kimani JW, Yoshiura K, Shi M, Jugessur A, Moretti-Ferreira D, Christensen K, Murray JC.	Search for Genomic Alterations in Monozygotic Twins Discordant for Cleft Lip and/or Palate.	Twin Res Hum Genet	12(5)	462-468	2009
Shimada T, Yamaguchi N, Nishida N, Yamasaki K, Miura K, Katamine S, Masuzaki H.	Human Papillomavirus DNA in Plasma of Patients with HPV16 DNA-positive Uterine Cervical Cancer.	Jpn J Clin Oncol	in press		2010
Miura K, Miura S, Yoshiura K, Seminara S, Hamaguchi D, Niikawa N, Masuzaki H.	A case of Kallmann syndrome carrying a missense mutation in alternatively spliced exon 8A encoding the immunoglobulin-like domain IIIb of FGFR1.	Human Reproduction	25	1076-1080	2010
三浦清徳、増崎英明	Nuchal translucency: NT	長崎市医師会報	43 卷(11 号)	32-34	2009
三浦清徳、山崎健太郎、三浦生子、中山大介、増崎英明	TTTS のリスクを推定する分子診断法の確立を目指して-母体血漿中胎盤由来 mRNA を用いた検討-	日本産婦人科・新生児血液学会誌	18	107-113	2009
三浦清徳	Severe preterm IUGR における confined placental mosaicism の関与-特に周産期から出生後 12 ヶ月について	第 27 回周産期シンポジウム記録集		29	2009

谷川輝美、三浦清徳、吉田敦、中山大介、増崎英明	胎児死亡例からみた常位胎盤早期剥離の検討	日本産婦人科・新生児血液学会誌	18	13-17	2009
中山大介、三浦清徳、増崎英明	地域における母体救急搬送体制と問題点 5	長崎県 臨床婦人科産科	64 (1)	82-87	2010

研究成果の刊行物・別冊



A ZRS Duplication Causes Syndactyly Type IV With Tibial Hypoplasia

Lingqian Wu,^{1,2*} Desheng Liang,^{1,2} Norio Niikawa,^{2,3} Fen Ma,⁴ Miao Sun,⁴ Qian Pan,¹ Zhigao Long,¹ Zhongmin Zhou,¹ Koh-ichiro Yoshiura,^{2,5} Hua Wang,⁶ Daisuke Sato,^{2,5} Gen Nishimura,⁷ Heping Dai,¹ Xue Zhang,⁴ and Jiahui Xia¹

¹National Laboratory of Medical Genetics, Central South University, Changsha, Hunan, China

²Solution Oriented Research of Science and Technology (SORST), Japan Science and Technology Agency (JST), Kawaguchi, Japan

³Research Institute of Personalized Health Sciences, Health Sciences University of Hokkaido, Hokkaido, Japan

⁴McKusick-Zhang Center for Genetic Medicine, Institute of Basic Medical Sciences, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, Beijing, China

⁵Department of Human Genetics, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki, Japan

⁶Women and Children's Hospital of Hunan Province, Changsha, Hunan, China

⁷Department of Radiology, Tokyo Metropolitan Kiyose Children's Hospital, Tokyo, Japan

Received 27 September 2008; Accepted 22 December 2008

TO THE EDITOR:

Point mutations in the highly conserved sequence of the long-range sonic hedgehog (*SHH*) regulator (*ZRS*) at 7q36.3 cause preaxial polydactyly (PPD) [Lettice et al., 2002, 2003; Gurnett et al., 2007; Furniss et al., 2008]. Genomic duplications of *ZRS* cause the triphalangeal thumb-polysyndactyly syndrome (TPTPS) and syndactyly type IV (SD4) [Klopocki et al., 2008; Sun et al., 2008]. SD4 (OMIM 186200) is a rare disorder first described by Haas [1940] [see also Gillessen-Kaesbach and Majewski, 1991; Rambaud-Cousson et al., 1991; Sato et al., 2007; Sun et al., 2008]. Patients with this condition have complete syndactyly of all fingers with polydactyly, and cup-shaped hands due to flexion of fingers. We previously assigned SD4 to a 17.39-cM region at 7q36 in a Chinese SD4 family with tibial hypoplasia using linkage and haplotype analyses, however, direct sequencing of the patients' DNA showed no pathogenic mutation in *LMBR1*, *SHH* or the conserved sequence of *ZRS* [Sato et al., 2007]. Here, we confirm that SD4 with tibial hypoplasia is caused by a genomic duplication involving *ZRS*, which may lead to abnormal regulation of *SHH* expression.

The family studied here is the same one reported previously [Sato et al., 2007], including eight affected individuals who had complete syndactyly of all fingers, polydactyly, cup-shaped hands, and occasionally hypoplastic tibiae, which lead to a diagnosis of Haas type mirror-image polydactyly of hands and feet (SD4) with tibial hypoplasia. DNA samples were extracted from six affected and five unaffected individuals of the family after obtaining written informed consent in accordance with study protocols approved by the University Ethics Committees.

To test whether SD4 with tibial hypoplasia is associated with a copy number mutation, we used a qPCR assay to determine RCN of

How to Cite this Article:

Wu L, Liang D, Niikawa N, Ma F, Sun M, Pan Q, Long Z, Zhou Z, Yoshiura K-I, Wang H, Sato D, Nishimura G, Dai H, Zhang X, Xia J. 2009. A *ZRS* duplication causes syndactyly type IV with tibial hypoplasia.

Am J Med Genet Part A 149A:816–818.

ZRS based on the $\Delta\Delta\text{Ct}$ method [Sun et al., 2008] and detected a *ZRS* duplication in one affected individual (III-5) of the SD4 family. Using this qPCR assay, we confirmed that the duplication cosegregated with the limb phenotype in all affected relatives but was not detected in any unaffected relatives or in 50 unrelated control Han Chinese. To determine the size of the genomic duplication, we

Grant sponsor: NSFC, China; Grant number: 30571021; Grant number: 30730097; Grant sponsor: National Key Technologies R&D Program, China; Grant number: 2006BAI05A08; Grant sponsor: SORST, Japan Science and Technology Agency (JST); Grant sponsor: Scientific Research on Priority Areas "Applied Genomics, Japan; Grant number: 17019055.

L. Wu and D. Liang contributed equally to this work.

*Correspondence to:

Dr. Lingqian Wu, National Laboratory of Medical Genetics, Central South University, 110 Xiangya Road, Changsha, Hunan 410078, China.

E-mail: wulingqian@sklmg.edu.cn

Published online 16 March 2009 in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com)

DOI 10.1002/ajmg.a.32740