

表 1. 遺伝外来を受診した出生年次別の Costello 症候群症例数

年度	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
症例数	0	1	1	0	1	0	1	0	1	0	1	1

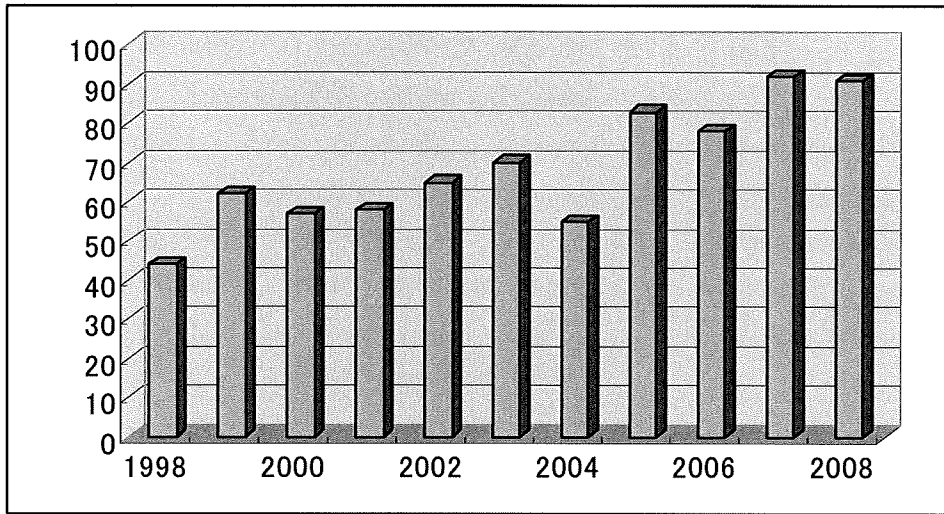


図 1. 遺伝外来を受診した Down 症候群症例数の動向

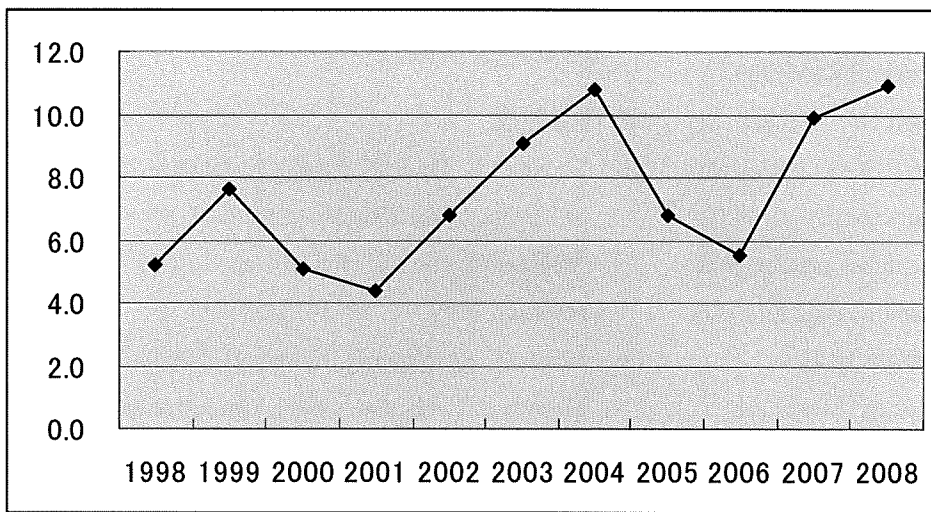


図 2. 神奈川県先天異常モニタリング調査からみた Down 症候群発生頻度の推移(対 10,000 出生)

RAF1遺伝子変異を同定した3例の臨床像と遺伝カウンセリング

研究分担者 岡本伸彦 大阪府立母子保健総合医療センター 遺伝診療科科長

研究要旨

Costello 症候群 (CS) や Cardio-facio-cutaneous 症候群 (CFC) を含めた、Noonan 類縁疾患群 (RAS-MAPK 症候群) は近年病態が次々に解明され、注目を集めている。Noonan 症候群 (NS) は *PTPN11* 遺伝子異常による例が約半数をしめるが、*KRAS* 遺伝子、*SOS1* 遺伝子、*RAF1* 遺伝子など新しい責任遺伝子も同定されており、遺伝子のタイプによる臨床像の差も存在することがわかってきた。*RAF1* 異常例を3例経験したので、臨床像の詳細と遺伝カウンセリングの内容について報告する。先天性水頭症や血液凝固因子活性低下など特殊な合併症の例もみられた。

共同研究者

大阪府立母子保健総合医療センター 遺伝診療科
松田圭子 秋丸憲子
東北大学医学系研究科遺伝病学分野
青木洋子、小林朋子、松原洋一

A. 研究目的

Costello 症候群 (CS) や Cardio-facio-cutaneous 症候群 (CFC) を含めた、Noonan 類縁疾患群 (RAS-MAPK 症候群) は近年病態が次々に解明され、注目を集めている¹⁾。Noonan 症候群 (NS) は *PTPN11* 遺伝子異常による例が約半数をしめるが、*KRAS* 遺伝子、*SOS1* 遺伝子、*RAF1* 遺伝子異常例も報告されており、遺伝子のタイプによって、臨床像に違いが存在する。Noonan 症候群の責任遺伝子の5-10%は *RAF1* 遺伝子の germ line での変異が原因である^{2) 3) 4)}。*RAF1* 異常例を3例経験したので、臨床像の詳細と遺伝カウンセリングの内容について報告する。

*RAF1*は、*RAS*の下流にあり、*MEK*、*MAPK*遺伝子を介して核内にシグナルを伝達する役割を持つ。*RAF* 遺伝子群には *ARAF*、*BRAF*、*CRAF*(*RAF1*) 遺伝子がありこれらはアミノ酸に相同性の高い領域がある。*ARAF*は性腺・腎臓に多く発現し、*BRAF*は脳、*CRAF* (*RAF1*) は血管内皮などに発現している。癌遺伝子であり、*BRAF*は黒色腫、甲状腺乳頭癌、大腸直腸癌その他全癌の7%で体細胞変異がみつかると報告されている。

B. 研究方法

大阪府立母子保健総合医療センター遺伝診療科受診中の RAS-MAPK 症候群の中で、*RAF1* 遺伝子変異例の臨床所見や検査データを分析した。遺伝子解析は東北大学遺伝学教室で行った。末梢血リンパ球由来DNAを用いて *RAF1* 遺伝子の各エクソンをPCR

法で増幅し、塩基配列を決定した。3例において、*RAF1* 遺伝子変異を同定した。変異の詳細は Kobayashi 論文で報告済みである⁴⁾。

一般的な血液検査に加えて、一部では血液凝固因子の活性の検討も行った。

(倫理面への配慮) 遺伝子解析にあたり、遺伝カウンセリングを行い、インフォームド・コンセントを得た。

C. 研究結果

【症例1】7歳男児。38週3422gで出生。出生時の身長は-0.5SDであったが、頭囲は38cmと大きかった。ASD、VSD、PSに加えて進行性の肥大型閉塞性心筋症を認めた(図1)。前頭突出、眼間開離、眼瞼裂斜下、眼瞼下垂、耳介低位・後方回転、全身色素沈着、アキレス腱短縮などの身体所見を認めた。また、乳児期より精神運動発達遅滞を認めた。6歳で身長96cmと高度発育障害、重度精神運動発達遅滞である。

当初アキレス腱短縮が顕著で Costello 症候群を疑っていたが、*HRAS* 遺伝子に変異はなく、*RAF1* 異常が判明した (p.S257L)。遺伝カウンセラーとともに遺伝子変異の説明を行った。

【症例2】1歳女児。38週3200gで出生。Noonan 症候群に合致する身体所見、低身長、精神運動発達遅滞、肥大型心筋症、不整脈を認めた。進行性に頭囲増加があり、頭部CT検査を行ったところ、水頭症が判明し、脳神経外科でシャント手術を受けた。東北大学遺伝病学分野での解析で *RAF1* 遺伝子変異が判明した (p.S259F)。遺伝カウンセラーとともに遺伝子変異について説明した。1歳7ヶ月でDQ74と境界域の遅れであるが、術後の経過は順調である。

図1 症例1の肥大型心筋症
上段は長軸、下段は短軸である。著明な心筋肥厚・
心臓内腔狭小化を認めた。

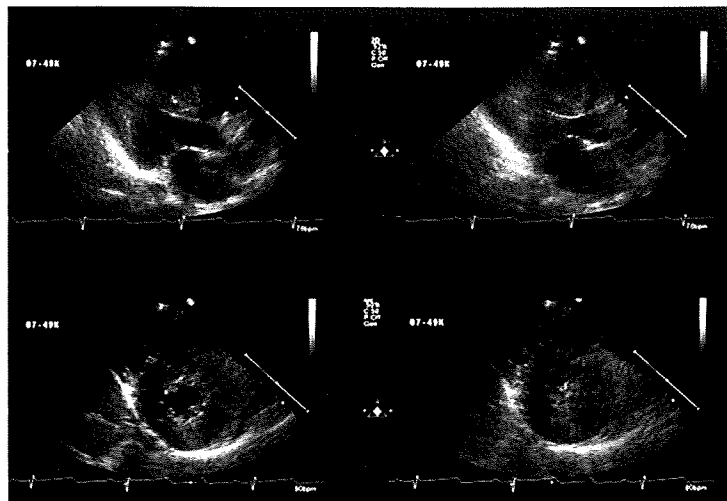


図2 症例2の1歳時の頭部MRI画像
顕著な脳室拡大を認めた。

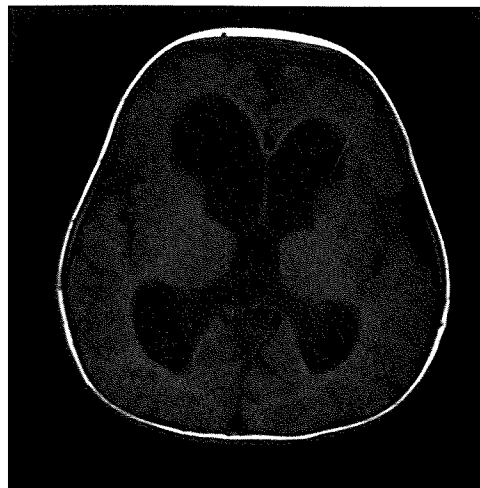


表1 血液凝固因子活性
(凝固因子活性は80-120が標準)

	症例1	症例2	症例3
PT(80-120)	109	88	94
APTT	49	32	44
第II因子	72		76
第V因子	80		71
第VII因子	61		83
第VIII因子	112		101
第IX因子	48		45
第X因子	67		72
第XI因子	65		60
第XII因子	17		80
第XIII因子	58		73

【症例3】

29週 1486gの早産低出生体重で出生。胎児水腫あり。特徴的顔貌と全身の多発黒子を認めた。境界域発達遅滞で-2.3SDの低身長であった。多発黒子と心筋症を認めたため、LEOPARD症候群も鑑別に上がったが、不整脈・難聴はなかった。10歳でIQ82と境界域の発達遅滞。身長-2.5SDであったが、頭囲54cmと大きめである。PTPN11遺伝子異常に異常なく、RAF1遺伝子に変異が見つかった(p.L613V)。肥大型心筋症は、症例1・2に比べて軽度であったが、心室中隔の肥厚が顕著であった。

D. 考察

症例1は当初Costello症候群を疑っていたが、HRAS遺伝子変異はなく、RAF1遺伝子変異と臨床像の検討から、Noonan症候群が妥当な診断と考えた。肥大型心筋症はNoonan症候群やCostello症候群、CFC症

候群、LEOPARD症候群などで共通して認める所見であるが、本例の心筋症は非常に重度で、RAF1変異により、心筋細胞の増殖シグナルが亢進しているものと思われた。症例1は他の2例と比較して、発達遅滞が重度であった。

症例2は先天性水頭症を合併した。Noonan症候群やNoonan症候群類縁疾患(RAS-MAPK症候群)での水頭症の報告は少ない^{5) 6)}。RAS-MAPK症候群では軽度の脳室拡大は時々経験するが、本例のように先天性水頭症でシャント手術を必要とする例はまれである。Noonan症候群類縁疾患は頭囲が大きい例が多く、水頭症が看過される可能性が否定できない。進行性の頭囲増加がみられる場合はCTやMRIによる精査が必要である。水頭症の生じた理由は不明であるが、いくつかの推測を行った。FGFR3の機能獲得変異による疾患である、軟骨異栄養症では頭蓋底の発育不良から、大孔の狭窄をきたして脳脊髄液の流れを阻害するために水頭症を呈することがある。RAS-MAPK異常症ではFGFのシグナルも同時に亢進し、類似の機序で水頭症を招く可能性が推測される。RAF1異常例では心筋症が多いが、提示3例でも合併していた。シグナル伝達の異常により、心筋細胞の増殖が顕著になると考えられる。

臨床的にはCostello症候群、CFC症候群、LEOPARD症候群の鑑別が必要である。遺伝子診断でRAF1変異を同定した場合、心筋症の進展に注意が必要である。RAS-MAPK症候群では低身長の場合が多く、中には成長ホルモン治療の対象になる例がある。成長ホルモン補充療法により、心筋症の増悪を招く可能性があり、事前の循環器系の精査は必須である。遺伝子診断により、RAF1異常を鑑別することは有用性が高いと思われる。

ヌーナン症候群では血小板低下、血液凝固因子活性低下など止血系の異常を認めることがある。日本人例でも報告がある⁷⁾。RAF1異常の2例では、全般的に血液凝固因子の活性は全般的に低かった。特に第IX因子は2例とも活性が50%以下であった。臨床的に出血傾向は認めず、症例2も無事にシャント手術を行っている。大量出血などで急激に凝固因子を消費した場合などに出血傾向が問題になる可能性がある。症例1の第XII因子(Hageman因子)は17%と低値であったが、第XII因子欠損症のヘテロ接合の可能性もある。血栓傾向に注意が必要である。

遺伝カウンセリングでは遺伝子の突然変異は普遍的な現象であり、妊娠中の薬物服用、食生活の問題、感染症などとは無関係であることをつたえた。確定診断により、経過観察の意義や自然歴についての情報提供を行った。3例では両親の解析は実施していないが、両親の表現型が異常ないことで、*de novo*と考えてよいことで次子リスクが低いことを示した。RAS-MAPKのシグナル伝達の亢進など、科学的に病状を説明できた。

E. 結論

RAS-MAPK症候群の中で、RAF1遺伝子変異例の臨床像を分析した。正確な診断により、健康管理、遺伝カウンセリングを行うことが可能である。

RAS-MAPK症候群は先天異常症候群の中でも頻度は高く、体系的に遺伝子診断を行うことは患者のQOL向上に必要な不可欠である。RAS-MAPK系のシグナル伝達を抑制が治療につながる可能性があるが、まだ実現には多くの課題があり、今後の研究の課題である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Otomo T, Muramatsu T, Yorifuji T, Okuyama T, Nakabayashi H, Fukao T, Ohura T, Yoshino M, Tanaka A, Okamoto N, Inui K, Ozono K, Sakai N. Mucopolipidosis II and III alpha/beta: mutation analysis of 40 Japanese patients showed genotype-phenotype correlation. *J Hum Genet.* 54: 145-51, 2009.
- 2) Hilton E, Johnston J, Whalen S, Okamoto N, Hatsukawa Y, Nishio J, Kohara H, Hirano Y, Mizuno S, Torii C, Kosaki K, Manouvrier S, Boute O, Perveen R, Law C, Moore A, Fitzpatrick D, Lemke J, Fellmann F, Debray FG, Dastot-Le-Moal F, Gerard M, Martin J, Bitoun P, Goossens M, Verloes

A, Schinzel A, Bartholdi D, Bardakjian T, Hay B, Jenny K, Johnston K, Lyons M, Belmont JW, Biesecker LG, Giurgea I, Black G. BCOR analysis in patients with OFCD and Lenz microphthalmia syndromes, mental retardation with ocular anomalies, and cardiac laterality defects. *Eur J Hum Genet* 17: 1325-35, 2009.

3) Hosokawa S, Takahashi N, Kitajima H, Nakayama, Kosaki K, and Okamoto N. A case of Brachmann-de Lange syndrome with congenital diaphragmatic hernia and NIPBL gene mutation. *Congenit Anom (Kyoto)*. In press

4) Kobayashi T, Aoki Y, Niihori T, Cavé H, Verloes A, Okamoto N, Kawame H, Fujiwara I, Takada F, Ohata T, Sakazume S, Ando T, Nakagawa N, Lapunzina P, Meneses AG, Gillessen-Kaesbach G, Wiczorek D, Kurosawa K, Mizuno S, Ohashi H, David A, Philip N, Guliyeva A, Narumi Y, Kure S, Tsuchiya S, Matsubara Y. Molecular and clinical analysis of RAF1 in Noonan syndrome and related disorders: dephosphorylation of serine 259 as the essential mechanism for mutant activation. *Hum Mutat.* 2010;31:284-294.

5) 岡本伸彦 遺伝学的検査アップデート小児科 50:834-841, 2009.

6) 岡本伸彦 EEC 症候群 小児内科 41:295-297, 2009

7) 岡本伸彦 胎児ヒダントイン症候群 胎児バルプロ酸症候群 小児内科 41:312-314, 2009

2. 学会発表

RAF1 遺伝子変異を同定した Noonan 症候群 3 例の臨床像と遺伝カウンセリング

岡本伸彦、秋丸憲子、松田圭子、青木洋子、小林朋子、松原洋一

第16回日本遺伝子診療学会 2009年7月30-31日

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

I. 引用文献

- 1) Aoki Y, Niihori T, Narumi Y, Kure S, Matsubara Y. The RAS/MAPK syndromes: novel roles of the RAS pathway in human genetic disorders. *Hum Mutat.* 2008;29:992-1006.
- 2) Razzaque MA, Nishizawa T, Komoike Y, et al. Germline gain-of-function mutations in RAF1 cause Noonan syndrome. *Nat Genet.* 2007 ;39:1013-7.
- 3) Pandit B, Sarkozy A, Pennacchio LA, et al. Gain-of-function RAF1 mutations cause Noonan and

LEOPARD syndromes with hypertrophic cardiomyopathy. Nat Genet. 2007 ;39:1007-12.

4) Henn W, Reichert H, Nienhaus H, Zankl M, Lindinger A, Hoffmann W, Zang KD. Progressive hydrocephalus in two members of a family with autosomal dominant Noonan phenotype. Clin Dysmorphol. 1997 ;6:153-6.

5) Fryns JP. Progressive hydrocephalus in Noonan syndrome. Clin Dysmorphol. 1997 ;6:379.

6) 岡本伸彦, 千代豪昭, 市場博幸, 住田裕, 北島博之. Noonan 症候群における血液凝固因子異常
小児科診療 1994 ; 57 : 1291-1293.

CFC 症候群の臨床像の研究

研究分担者 水野誠司 愛知県心身障害者コロニー中央病院 臨床第一部長

研究要旨

CFC症候群は BRAF, MEK1/2, KRAS など RAS/MAPK シグナル伝達系を構成する複数の遺伝子のうちの一つの異常が原因であり、その臨床症状は多彩であると考えられるが、まだ十分な症例数の集積がないために臨床症状の全体像は不明な部分が多い。今回、BRAF異常を持つCFC症候群患児の特異所見について検討し、重度の炎症に起因する皮膚症状、難治性てんかん、重度の成長障害、精神運動発達遅滞を伴う重症例も存在することが明らかになった。

共同研究者

西恵理子 愛知県心身障害者コロニー中央病院
青木洋子 東北大学大学院医学系研究科遺伝病学
松原洋一 東北大学大学院医学系研究科遺伝病学

A. 研究目的

CFC症候群は2006年にその原因遺伝子が同定された稀少疾患である。その表現形は Costello 症候群や Noonan 症候群と重なるために臨床的特徴からの診断が困難なことが多い。また一般臨床医にその疾患名が浸透しておらず実際の臨床像も不明な点が多いため、まだ多くの患者が本症を疑われることもなく未診断のまま存在すると考えられる。

CFC症候群の症例の臨床症状を検討することで CFC症候群の診断基準の策定に貢献するとともに、CFC症候群の患者の合併症の治療や予防に有益な情報を得ることを研究目的とした

B. 研究方法

我々の施設に通院する精神遅滞、顔貌の特徴、頭髪、皮膚の特徴から Costello 症候群、CFC 症候群関連疾患と考えられる患児をについてその原因遺伝子の変異解析を行うとともに、本患者の生育歴、身体的特徴、合併症の詳細について検討した。今回は特に皮膚症状について検討した。

（倫理面への配慮）

遺伝学的検査は2003年8月の遺伝医療関連10学会編「遺伝学的検査に関するガイドライン」、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成16年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号）を遵守して実施した。また学術発表においては患者の代諾者の同意を十分なインフォームドコンセントの元に書面で得た

C. 研究結果

対象となる患者は19歳の女性。新生児期に哺乳困難を示し経管栄養を受けている。5ヶ月から難治性けいれんを発症し薬物治療に抵抗した。重度精神運動遅滞があり現在でも坐位、寝返りが不可である。-7SDの成長障害（低身長）がある。内眼角贅皮、変形した耳介、カールした毛髪などを持つ特異的顔貌を呈する。15歳時には甲状腺腫を伴う甲状腺機能低下症を発症した。12歳から隆起性の皮膚病変を頸部に発症し緩徐に範囲が広がった。

遺伝学的検査として、染色体G分染法は正常女性核型であり、RAS/MAPK系の一連の遺伝子解析の結果 BRAF(7q34), exon15 c.1785T>G (p.F595L)を認めた。

皮膚生検では隆起性病変は表皮の肥厚、好中球、好酸球の浸潤を伴う慢性炎症像を示した。

以下臨床症状のまとめ

General

Severe postnatal growth retardation (-7 SD)

Neurological

Intractable epilepsy, symptomatic focal epilepsy
Profound psychomotor retardation, severe disability

Cutaneous

Dark skin color, multiple pigmented nevi
Chronic inflammation and formation of abscesses with
neutrophil and lymphocyte infiltration,
no malignant change

Endocrinological

Adenomatous goiter, hypothyroidism

Cardiac

No cardiac abnormalities in childhood
Left ventricular hypertrophy at the age of 19
No heart failure

Dysmorphic findings

Relative macrocephaly,
Fine curly hair, sparse eyebrows and eyelashes,
epicanthal folds, hypertelorism,
depressed nasal bridge,
low-set ears, dysmorphic earlobe,
high arched palate

D. 考察

Noonan 症候群、Costello 症候群、CFC 症候群は RAS/MAPK 症候群、あるいは Rasopathy と言われ、その臨床像はそれぞれ重複しておりその臨床的な区別は困難なことが多い。今回対象とした症例は、乳児期は Noonan 症候群、学童期からは Costello 症候群と診断されていたケースである。遺伝学的解析により BRAF 変異が同定され現時点で診断名は CFC 症候群とした。神経学的合併症としての難治性てんかん、重

度の精神遅滞、運動障害がありいわゆる寝たきりの状態であり、これは従来報告されている CFC 症候群と比べて重度の症状である。

CFC 症候群の特徴として皮膚症状があり、従来の報告ではアトピー性皮膚炎、角化亢進症、短いカールした頭髪などが知られている。今回検討した症例の皮膚症状としての隆起性病変は生検の結果、表皮の肥厚、好中球、好酸球の浸潤を伴う慢性炎症に由来することが示された。悪性黒色腫における BRAF の体細胞変異が高率に認められることから本症の皮膚病変も当初腫瘍性病変も推測されたが否定された。

今回の研究で BRAF 変異による CFC 症候群の表現形の多様性が示され、今後の臨床診断に寄与すると考えられた。

E. 結論

BRAF 変異による CFC 症候群の臨床像の多様性を示した。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表
2. 学会発表

59th Annual Meeting of American Society of Human Genetics. Honolulu, USA. Oct 2009

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

コステロ症候群の健康管理ならびに家族支援に関する研究

研究分担者 大橋 博文 埼玉県立小児医療センター遺伝科

研究要旨

埼玉県立小児医療センターに通院するコステロ症候群の患児の診断状況と健康状態ならびにグループ外来の開催を通じた家族支援の試みを行った。本症候群と診断フォローしているのは5名（男児2名、女児3名）で、いずれも特徴的な臨床症状から本疾患を疑い HRAS 遺伝子検査で変異を同定し診断していた。成長と発達の障害は共通してした。摂食障害も多かったが、幼児期以降に自分で食事ができる傾向がみられた。合併症では心筋症や不整脈が多かった。グループ外来を企画したところ5家族全てが参加した。情報提供と家族間交流を行った。

共同研究者

清水 健司（埼玉県立小児医療センター遺伝科）

でも自発的に参加した家族が自らの意志で自身の子どもについて紹介を行うという形で会を進行した。

A. 研究目的

コステロ症候群の患児の診断後の支援の第一は疾患の自然歴情報に基づく健康管理である。さらにコステロ症候群と診断告知を受け不安と孤独の中にある家族への心理社会的な支援も大切である。本研究では、埼玉県立の小児医療施設におけるコステロ症候群の患児の診断とその後の健康管理の状況、ならびにとグループ外来開催を通じた家族支援の試みを行い、本症候群の包括的な医療支援のあり方を検討することを目的とする。

B. 研究方法

県立の小児医療施設である埼玉県立小児医療センターに通院しているコステロ症候群患児の人数、健康状態などの実態を調査し、健康管理の概要と家族支援のためのグループ外来の開催の経験を含めて報告する。

（倫理面への配慮）

遺伝子検査を行う前には十分に文書によって説明を保護者から同意を得て行った。またグループ外来の開催にあたっては、個々人の情報を保護者の得ないまま他の家族に伝わることがないように留意し、あくま

C. 研究結果

1. 通院している患者の状況。現在定期通院中の患者は5人であった。＜患児1＞4歳、男児。著明な成長障害・発達障害がある。独歩はできず車椅子で移動。喉頭軟化症と気管狭窄のために気管切開を置いていて、夜間も頻回の吸引を要す。側彎症、腎機能障害、上室性頻拍がある。HRAS 遺伝子に G12S 変異あり。＜患児2＞1歳、男児。喉頭軟化症、成長障害と発達障害がある。停留精巣がある。HRAS 遺伝子に G12S 変異あり。＜患児3＞1歳、女児。著名な成長発達障害。上室性期外収縮、喉頭軟化、哺乳・摂食障害でチューブ栄養。G12S 変異あり。＜患児4＞4歳、女児。肺動脈狭窄、肥大型心筋症、ソケイヘルニア、股関節脱臼。摂食障害がありチューブ栄養をしていたが、現在は自分で食事をとることが可能となった、HRAS 遺伝子に G12S 変異あり。＜患児5＞6歳、女児。発達障害、外反偏平足、成長ホルモン分泌不全性低身長、肥大型心筋症。摂食障害があつたが集団保育への参加をきっかけに良く食べるようになってきている。HRAS に G13D あり。5例とも4ヶ月毎の腹部エコースクリーニングを継続しているが現在のところ腹部腫瘍の発生はない。

2. コステロ症候群外来の開催

上記5人の患者家族に案内をしてグループ外来としてのコステロ症候群外来を平成21年7月12日に開催した。5家族全員が参加した(患児と家族を合わせて12名、2家族は父も参加した)。

<第1部>情報提供

共同研究者の清水医師からコステロ症候群についての疾患の説明と健康管理についての講義を行った。これは家族に疾患についての理解(病識)を深めてもらう目的と、今後の外来診療で患児の健康管理プログラムのあり方の説明もかねたものである。以下に講義した内容の概略を示す。

1) “症候群”ってどういうこと?

“症候群”とは、複数の特徴や症状を同じ組み合わせでもつ場合、これを一つの疾患単位として確立したものである。現在まで数千種類の症候群が報告されている。多くは、遺伝子や染色体の異常などの単一の原因により起こると考えられるが、原因が明らかになっていないものも多い。

2) “症候群”を診断する意味合い

今まではっきりとしなかった複数の症状(なぜ? どうして?)が、疾患の全体像として明らかになる。おこりうる共通の症状や経過をもとにして健康管理を行うことが可能。同じ症候群をもつ家族間の交流の機会をもつことができる(集団外来やサポートグループの参加)。今後の医学的発展により、より良い健康管理や治療につながる可能性がある。

3) コステロ症候群～概念～

出生後に始まる成長・発達遅滞や哺乳・摂食障害、心臓や骨格の合併症状、顔貌や皮膚の特徴などを有する症候群。1970年、ニュージーランドの医師であるCostelloにより初めて報告され、1991年に疾患概念として確立された。現在まで報告されている例だけで250人以上。ほとんどが家系内に罹患者は一人。2005年、コステロ症候群の原因遺伝子(HRAS 遺伝子)が判明。

4) HRAS 遺伝子とコステロ症候群の診断

2005年、当研究班グループによってコステロ症候群を有する患者さんに11番染色体長腕(11p15.5)に存在するHRAS 遺伝子の変異があることが判明した。HRAS 遺伝子は、細胞の増殖や分化に関係するシグナル伝達に関係する。遺伝子の変異により、このシグナ

ルが過剰に働く。現在、コステロ症候群の診断は、症状の組み合わせから疑われ、HRAS 遺伝子に変異を認めた場合に確定される。

5) 遺伝子診断をする意味合い

原因を根本的な部分から明らかにする。なぜ、このような症状がおこったのかを客観的に理解できる。確実な診断により “現在ある情報”を利用して注意しながら前もつての健康管理につなげていく。遺伝子診断の結果を生かしたよりよい健康管理や治療の可能性はある。家族計画の情報(次子、次世代における情報)が得られる。

6) 診察所見における共通の特徴

顔貌：カールした毛髪、ふくよかな頬、厚めの口唇/大きめの口。皮膚：柔らかく、緩い皮膚、手のひらや足底の深い皺、色黒、日焼けしやすい傾向

7) 主な合併症①：成長・哺乳・摂食

出生時は正常の体重か、大きいこともある。むくみ(浮腫)の影響であることが多い。経過を通じて、身長、体重は小柄で経過する。時に成長ホルモンの分泌不全が原因となることもある。生後一乳児期にかけて、哺乳障害(飲めない、嘔吐)や摂食障害(経口摂取不可)の程度が強く、体重増加不良を認める。上記症状は、一般に幼児期以降、徐々に改善してくるがその程度には幅がある。哺乳摂食障害の原因として、筋緊張の低下、分泌物の増加、気管軟化症、胃食道逆流、時に幽門狭窄症などがある。成長曲線での定期的な身長・体重評価、乳幼児期のチューブ栄養での対応、必要に応じ胃瘻を通じての対応、胃・食道逆流や幽門狭窄症など身体合併症に対する評価と必要に応じ内服や外科治療、高カロリー栄養、経口での摂食指導。口腔過敏性のある場合もあり、あせらず、根気よく進める。

8) 主な合併症状② 心臓合併症

先天性の心構造異常(肺動脈狭窄が多く、心室中隔欠損、僧帽弁異常もある)、心筋の肥大(肥大型心筋症)、不整脈(上室性頻拍、心房細動、異所性心房頻拍)。これらの心臓合併症はコステロ症候群の約60-70%に認める。診断後には心臓合併症の初期評価を行う。心筋肥大など遅れて出現する場合があり、循環器専門医による心臓エコー、心電図での定期的なフォローアップが必要。治療は、内科的対応(抗不整脈

薬等)を基礎に必要に応じ外科的治療を行う。

9) 主な合併症③ 腫瘍

コステロ症候群は腫瘍の合併に注意が必要(15%程度に起こりうる)。乳児期～小児期(8-10歳頃まで)は、横紋筋肉腫や神経芽細胞腫などの腹部の固形腫瘍に注意。学童期以降は膀胱腫瘍に注意が必要。腹部、骨盤内の腫瘍のスクリーニングを超音波(エコー)にて3-6ヶ月毎に8-10歳まで行う。学童期以降は、膀胱腫瘍のスクリーニングとして、尿検査を定期的に行う(約1年毎)。早期発見、早期対応を行い、治療は専門科にて標準的治療に準じて行う。

10) 主な合併症④ 骨格系

足の関節の位置異常(内反足、外反足、尖足)、手首の小指側への変位、アキレス腱の硬化、股関節や肘、膝関節の開排、伸展制限などがある。運動発達支援(理学療法)が有用であり、必要に応じ、整形外科的な評価と治療。

11) 主な合併症⑤ 発達面

程度の幅はあるが、発達遅滞を認める。歩行は1-9歳、発語は4-9歳くらいとの報告。年齢が進むに応じて、獲得機能は徐々に増加。定期的な発達評価と早期からの発達支援(理学療法、作業療法)。

12) その他のおこりうる合併症状

湿疹、角化などの皮膚症状。幼児期以降の鼻周囲の乳頭腫、低血糖(ホルモン異常による原因も)、神経症状(時にけいれん、水頭症)、音や触覚、口腔刺激への過敏性、睡眠時無呼吸(閉塞症状)、眼科評価(斜視や眼瞼下垂など)、成人期以降の骨密度低下。

13) 健康管理における注意点

共通の症状がおこりうるが、個々で考えるとすべての症状を同時にもつわけではない。同じ合併症でも程度に幅がある。診断の時期が個人によって異なる(全員が同じ時期に診断されるわけではない)。共通の健康管理を基本としつつ、個々に応じた柔軟な対応も必要。

14) まとめ

コステロ症候群は、疾患の情報が蓄積されてきている症候群の1つであり、現在ある情報を有効に利用しながら健康管理を進めていくことが大切。医学的には現れてこない”生きた情報”の話合いの場として、集団外来を通じての交流の重要性。

<第2部>家族交流

参加者5家族がそれぞれ自己紹介を行い、現在の患児・家族の状況、心配事、他の家族への質問などを出し合い、約1時間意見交流を行った。最も年長の6歳の子どもをもつ母親がコーディネーター的役割を行い活発な意見交換が進んだ。互いに連絡先の交換を行っていた。

D. 考察

先天異常症候群の診療の難しい点は、1)複数の臓器の合併症、成長発達障害の問題を伴い、多くの関連部門間の連携を必要とすること、2)疾患に関する情報が基本的に不足しており、専門家の間での情報の共有も十分ではないこと、3)遺伝学的研究知見を診療現場で還元する部門が整備されていないこと、などがあげられる。このような状況にあって、先天異常症候群の疾患を告知された家族は、疾患を理解して病識を育むことがままならず、深刻な不安と孤独を抱えることになりやすい。

臨床遺伝診療の役割の第一は、先天異常をもつ子どもと家族に対して、先天異常疾患の確定診断をおこない、疾患の遺伝性や自然歴情報を収集して関連部門との連携をはかって患児家族にできるだけ有効な医療的支援を行うことである。さらには、個別の外来診療に加えて、診断後の患児のフォローをより充実させる試みとして、集団外来が有効である。

我々の施設では、20年前からダウン症候群(告知後1年間、発達・育児に関する支援を行う)と、プラダーウィリー症候群(肥満予防を中心とした健康増進、発達促進を目指す)を対象に集団外来を開始した。ここでは、個別の外来診療と比べて、まとまった整理された情報の提供ができることと、同じ疾患をもつ児の家族がお互いに知り合うことが心理的サポートとなるメリットが大きいことを経験として学び、その他の疾患についても、ウィリアムス症候群、カプキ症候群をはじめ、様々な疾患での集団外来へと展開してきた。

これらの集団外来に参加した家族にアンケート調査を行った結果からは、疾患についての情報が得られ理解が深まったこと、心理的サポートになったこと、の2点についてメリットとしてあげた記載が多かつ

た。この結果から遺伝性疾患と診断告知された家族が、疾患の情報は不足しており、疾患の理解は困難で、病院の外来では質問しづらいこと、また、同じ疾患をもった家族との交流の場が無く、世間の偏見や誤解があり、関連機関でのサポートが乏しい（相談出来る場、人がいない）こと、という現状が予想異常に深刻であることが伺われた。このような状況において集団外来は家族の支援になりえると思われる。

患者家族同士、また医療スタッフや関連専門家も交えた交流ができれば、患者家族の状況、心配点、生活上の工夫、医療への要求など、様々な情報の共有化が進む。それは臨床や研究にも反映させていくべきヒントに満ちている。このような関係者間でのコミュニケーションの促進を図りつつ、ひいては医療、社会における遺伝性疾患への理解の促進、すなわち“遺伝的識字率”の向上へとつながることが真に望まれるところであり、そのために課せられた遺伝医療への期待は大きい。

今回、コステロ症候群において当施設に通院中の家族を対象として集団外来を行ったところ、5家族全てが参加した。意見交換も活発で、その後病院で会ったときなどにも会話を弾ませたり、連絡を取り合ったり姿もみられた。

ただし、同じ疾患であっても合併症のあり方、重症度、家族の置かれた状況や人生観などはそれぞれで大きく異なることにも注意し、医療者が個人個人のプライバシーや価値観が大切にされるように、家族連携のあるべき方向性について適切なリードを行うという配慮も大切であろう。今後も定期的な集団外来の開催によって家族支援を図って行きたい。

E. 結論

我々の施設に通院中のコステロ症候群の5名の健康状態を報告した。さらに、集団外来を開催することによって患者家族の病識の育みと家族間交流による心理的な家族支援を試みた。これからの個別外来と集団外来との連携による継続的フォローアップを進めたい。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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.* 54:304-9, 2009
- 2) Sakazume, S., Yoshinari S., Oguma E., Utsuno E., Ishii T., Narumi Y., Shiihara T. & Ohashi H.: A Patient with Early Onset Huntington Disease and Severe Cerebellar Atrophy. *Am J Med Genet A.* 149A:598-601, 2009
- 3) Furuichi T, Kayserili H, Hiraoka S, Nishimura G, Ohashi H, Alanay Y, Lerena JC, Aslanger AD, Koseki H, Cohn DH, Superti-Furga A, Unger S, Ikegawa S.: Identification of loss-of-function mutations of SLC35D1 in patients with Schneckengebeken dysplasia, but not with other severe spondylodysplastic dysplasias group diseases. *J Med Genet* 46:562-8, 2009

2. 学会発表

なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

特になし。

先天奇形症候群に合併する先天性心疾患に対する外科的治療の検討
研究分担者 田林暁一 東北大学大学院医学系研究科心臓血管外科学分野・教授

研究要旨

先天奇形症候群ではしばしば先天性心疾患の合併が認められ、患者の生命予後を大きく左右する。その治療に際しては内科的療法とともに、外科的治療が重要である。今年度の分担研究では、これまでにわれわれが多くの経験をもつマルファン症候群について、その外科的療法の成績と予後について検討を加えた。

共同研究者

なし

A. 研究目的

先天奇形症候群ではしばしば先天性心疾患の合併が認められ、患者の生命予後を大きく左右する。その治療に際しては内科的療法とともに、外科的治療が重要である。しかしながら、単独の先天心奇形における血行動態の改善とは異なり、基礎疾患の病態に伴う合併症など留意すべき点がおおい。

今年度の分担研究では、これまでにわれわれが多くの経験をもつマルファン症候群について、その外科的療法の成績と予後について検討を加えた。

B. 研究方法

東北大学病院心臓血管外科で手術療法をおこなった22例のマルファン症候群の症例を対象とした¹⁾。このうち8例は大動脈解離(Stanford type A)を、10例は大動脈弁閉鎖不全を伴う大動脈基部の動脈瘤を有していた。21症例で大動脈基部置換を実施した。その中で再度の手術を行った例が11例、さらに3度目の手術を実施した例が6例存在した。5例では、以前に施行されていた大動脈の手術に対して再手術をおこなった。全体として、22例の症例に対して42回の手術が実施された。7例に対して、大動脈全置換術を実施した。また、1例において最終的に心臓移植が行われた²⁾。

C. 研究結果

入院中の死亡率は4.5%で、遠隔期の死亡は3例存在

した。死亡例のうち2例は、手術後17か月および24ヶ月後の大動脈解離の破裂、1例は大動脈全置換術実施27ヶ月後の心不全であった。全体として5年後の生存率は90.2%、10年後の生存率は74.4%であった。

心臓移植を受けた症例は20歳代の女性で、これまでに僧帽弁形成術(他院)、大動脈基部置換術、僧帽弁置換術、再弁置換術を受けていた。その後も心不全が進行したため、本人の強い希望によって心臓移植の適応が検討された。院内の心臓および心肺移植検討委員会および日本循環器学会心臓移植委員会において心臓移植の適応と判断された。脳死の20歳代男性から心臓提供を受け、bicaval法の変法で心臓移植手術が実施された。移植後の経過は順調であるが、拒絶反応に対して免疫抑制剤とステロイド剤の投与が続けられている。

D. 考察

われわれの施設におけるマルファン症候群の手術成績そのものは良好で、死亡率は低いと考えられる。しかし、当然のことながら、原病そのものが治癒するわけではなく、時とともに新たな大動脈病変が出現する。このような新たな病変を早期に発見し、適切な手術療法を適宜実施していくことが、予後の改善によって重要であると考えられる。

心臓移植を実施した例については、ステロイド剤の投与中止が困難となっており、骨粗鬆症への影響が懸念されている。特にマルファン症候群ではフィブリリン異常のため骨塩量が低下するという機序が提唱されており、マルファン症候群の閉経前の女性や子供では骨塩量

が低下しているという報告がある³⁾。実際、本症例における移植後の骨塩量は大腿骨・腰椎とも若年成人平均の60%以下であった。ダイドロネル、アルファロールの投与を行っているが、今後ステロイドの早期中止が肝要と考えられる。また、本症における心臓移植では術後、大動脈解離を発症することが報告されており、注意深い経過観察と迅速な対応が必要である。

E. 結論

マルファン症候群の自験例22例について、その外科的療法の成績と予後について検討を加えた。今後、コステロ症候群・CFC症候群に合併する先天性奇形に対する外科的治療について、今年度の全国調査をもとにその実態と手術成績を検討することが必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的所有権の取得状況

なし

I. 引用文献

1. Iguchi A, Saiki Y, Oda K, Tabayashi K. Results of aortic surgery in patients with Marfan syndrome. *Surg Today* 35:106-111. 2005.
2. 井口篤志、崔禎浩、斎木佳克、小田克彦、赤坂純逸、新田能郎、川本俊輔、本吉直孝、安達理、増田信也、藤原英記、吉岡一朗、河津聡、佐藤真一、小久保弘晶、田林暁一、柴信行、二宮本報、西條芳文 マルファン症候群に対する心臓移植の1症例 呼と循 54(4):S2-S3, 2006.
3. D'Amore M, Minenna G, Scagliusi P, D'Amore S. Osteoporosis in adult with Marfan syndrome: casualty or causality? *Reumatismo* 57:125-127, 2005.

コステロ症候群・CFC症候群類縁疾患の患者数推計に係る全国調査法の設計

研究分担者 栗山進一 東北大学大学院医学系研究科公衆衛生学分野・准教授

研究要旨

近年のわが国におけるコステロ症候群・CFC症候群の実態を把握するため、疫学的な立場から全国調査をする上でのデザイン(病院抽出法など)を検討した。その結果、全病院のリストは、病院年鑑2008年版(8版)(株式会社アールアンドデイ)を使用し、層ごとの抽出率は、推計患者数の標準誤差が最も小さくなるように設計することとした。「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル第2版」に従って、①大学医学部(医科大学)附属病院、②500床以上の一般病院、③400～499床の一般病院、④300～399床の一般病院、⑤200～299床の一般病院、⑥100～199床の一般病院、⑦99床以下の一般病院、⑧とくに患者が集中すると考えられる特別な病院(特別階層病院)、⑨重症心身障害児者施設の各層につき、抽出率をそれぞれ①100%、②100%、③80%、④40%、⑤20%、⑥10%、⑦5%、⑧100%、⑨100%とした。なお、回答のなかった施設と回答のあった施設間で患者の分布に差がないとする無作為回収の仮定がどれほど確かであるかが不明であるため、患者数の過大評価の可能性がある点に注意が必要である。

共同研究者

なし

A. 研究目的

難病は難治性であるのみならず、その稀発性のため、病態生理の解明や治療法の検討には症例の蓄積が必要である。また行政施策としてさまざまな対策を行う場合、現在の難病の実態や将来予測はきわめて重要である。実態把握としては、その患者数や罹患率の把握が最も基本的なものである¹⁻²⁾。

このような要請に基づき、昭和47年度に厚生省特定疾患調査研究班が設置されて以来、疾患ごとの調査研究班(臨床班)が独自に、あるいは難病の疫学調査研究班(疫学班)と合同で、全国的な患者数補足のための調査が行われてきた。この全国調査の手法は近年、特定疾患医療給付制度による医療給付対象疾患以外の疾患に対しても用いられ始めている。

コステロ症候群・CFC(cardio-facio-cutaneous)症候群は、特異的顔貌、心疾患、骨格異常、精神遅滞、皮膚症状、易発がん性を示す、ヌーナン症候群類似の常染色体優性遺伝性疾患である³⁻⁵⁾。1977年JM

Costello(ニュージーランドの医師)によって、新たな症候群として報告されたことによってコステロ症候群と称される。コステロ症候群・CFC症候群・ヌーナン症候群は互いに類似した先天奇形症候群であり、これら3つの疾患の確定診断のためには、遺伝子診断が有用である。日本では2005年から2008年の間に、約30人が遺伝子診断された(青木ら、未発表データ)。

本研究の目的は、近年のわが国におけるコステロ症候群・CFC症候群の実態を把握するため、疫学的な立場から全国調査をする上でのデザイン(病院抽出法など)を検討することである。研究分担者の栗山進一は、特定疾患の疫学に関する研究班(班長 稲葉 裕)の班員としてモヤモヤ病(ウイルス動脈輪閉塞症)の全国疫学調査を実施した経験があり⁶⁾、そこで明らかとなった全国調査の問題点を含めて全国調査法の検討を行った。

B. 研究方法

「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル」¹⁾、「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル第2版」²⁾、並びに研究分担者がモヤモヤ病(ウイルス動脈輪閉塞症)の全国

疫学調査を実施した際の経験から⁶⁾、コストロ症候群・CFC症候群の患者数と臨床疫学像把握のための全国調査法を設計した。

C. 研究結果

本調査は、受療患者数推計のための一次調査と、臨床疫学像把握のための二次調査に分けて実施する。

1) 調査対象施設・診療科および抽出率

全病院の小児科を対象として、大学病院/一般病院の別、病院の病床数で層別化した層化無作為抽出による抽出調査を実施する。全病院のリストは、従来は「病院要覧 最新年版」を使用していたが、2003-2004年版を最後に同書の出版が終了された。このため、名簿の入手について以下の検討を行った。

a. 厚生労働省難治性疾患克服研究事業 特定疾患の疫学に関する研究班(主任研究者 永井正規)に対し、保有名簿の提供を依頼した。その結果、名簿の提供はできないとのことであった。

b. 医療施設静態調査のデータを、厚生労働省に目的外使用の申請をした。その結果、許可されなかった。

c. 株式会社アールアンドディ(名古屋市)が病院年鑑2008年版(8版)を出版していた。病床数20床以上の全病院(9,026軒)について、所在地、院長名、診療科目を掲載していた。そこで、本研究ではこれを用いることとした。

診療科・層ごとの対象科数・調査科数・抽出率は、推計患者数の標準誤差が最も小さくなるように、「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル第2版」に従い²⁾、以下のように設計した。

- ①大学医学部(医科大学)附属病院
 - ②500床以上の一般病院
 - ③400～499床の一般病院
 - ④300～399床の一般病院
 - ⑤200～299床の一般病院
 - ⑥100～199床の一般病院
 - ⑦99床以下の一般病院
 - ⑧とくに患者が集中すると考えられる特別な病院(特別階層病院)
 - ⑨重症心身障害児者施設
- 以上の各層につき、抽出率をそれぞれ①100%、②

100%、③80%、④40%、⑤20%、⑥10%、⑦5%、⑧100%、⑨100%とした。

2) 調査法

1) 一次調査

郵送法により一次調査資料を送り、コストロ症候群・CFC症候群疑いの患者数を調査する。一次調査の記入は診断名毎の患者数のみである。一次調査用資料には疾患の特徴を明らかにするために既に遺伝子変異が明らかな患者写真を掲載するが、その掲載に対しては患者あるいは代諾者の承諾を文書で得る。写真の記載している疾患概要には写真は病院内で管理し、廃棄の際にもシュレッダーなどを用いる様明記する。

2) 二次調査

一次調査にて遺伝子診断希望の施設に、遺伝子診断結果を主治医に送付するとともに二次調査票を送付する。一次調査時に既に遺伝子診断されている患者に対しても二次調査票を送付する。

3) 倫理面への配慮

本研究は、東北大学大学院医学系研究科第1倫理委員会の承認を得ている。一次調査の記入は、受療患者数のみであり、二次調査の集計解析は、同意の得られた者に対してのみ連結可能匿名化された状況下で行い、プライバシー保護に万全の配慮を施している。

4) 解析

一次調査による年間受療患者数の推計には、難病の疫学調査研究班サーベイランス分科会の提唱する方法を用いる¹⁻²⁾。

D. 考察

本全国調査では、無作為回収の仮定がどれほど確かであるかが不明であった。

受療患者数の推計は、対象施設からの調査票回収が患者頻度に依存しない(無作為回収)との仮定に基づいている。すなわち、回答をした施設と回答をしなかった施設との間に患者数の違いがないと仮定して患者数を推計することになる。回答をしない施設の患者数は少ない可能性があるため、患者数の過大評価になる可能性がある。

E. 結論

近年のわが国におけるコストロ症候群・CFC症候群の実態を把握するため、疫学的な立場から全国調査をする上でのデザイン(病院抽出法など)を検討した。その結果、全病院のリストは、病院年鑑 2008 年版(8 版)(株式会社アールアンドディ)を使用し、層ごとの抽出率は、推計患者数の標準誤差が最も小さくなるように、「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル第2版」に従うことが最も適切であった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的所有権の取得状況

なし

I. 引用文献

1. 大野良之、川村孝、玉腰暁子、橋本修二:難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル. 厚生省特定疾患難病の疫学調査研究班、1994; 2-4.
2. 川村孝、永井正規、玉腰暁子、橋本修二、大野良

之、中村好一:難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル第2版. 厚生労働省難治性疾患克服研究事業 特定疾患の疫学に関する研究班、2006; 2-4.

3. Aoki Y, Niihori T, Kawame H, Kurosawa K, Ohashi H, Tanaka Y, Filocamo M, Kato K, Suzuki Y, Kure S, Matsubara Y. Germline mutations in HRAS proto-oncogene cause Costello syndrome. *Nat Genet* 2005;37:1038-40.
4. Niihori T, Aoki Y, Narumi Y, Neri G, Cavé H, Verloes A, Okamoto N, Hennekam RC, Gillissen-Kaesbach G, Wieczorek D, Kavamura MI, Kurosawa K, Ohashi H, Wilson L, Heron D, Bonneau D, Corona G, Kaname T, Naritomi K, Baumann C, Matsumoto N, Kato K, Kure S, Matsubara Y. Germline KRAS and BRAF mutations in cardio-facio-cutaneous syndrome. *Nat Genet* 2006;38:294-6.
5. Aoki Y, Niihori T, Narumi Y, Kure S, Matsubara Y. The RAS/MAPK syndromes: novel roles of the RAS pathway in human genetic disorders. *Hum Mutat* 2008;29:992-1006.
6. Kuriyama S, Kusaka Y, Fujimura M, Wakai K, Tamakoshi A, Hashimoto S, Tsuji I, Inaba Y, Yoshimoto T. Prevalence and clinicoepidemiological features of moyamoya disease in Japan: findings from a nationwide epidemiological survey. *Stroke*. 2008;39:42-7.

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

別紙4

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	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
黒澤健司	奇形症候群の診断	日本小児神経学会教育委員会	小児神経学の進歩	診断と治療社	東京	2009	1-10

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
Kobayashi T, Aoki Y, Niihori T, Cavé H, Verloes A, Okamoto N, Kawame H, Fujiwara I, Takada F, Ohata T, Sakazume S, Ando T, Nakagawa N, Lapunzina P, Meneses AG, Gillesen-Kaesbach G, Wieczorek D, Kurosawa K, Mizuno S, Ohashi H, David A, Philip N, Guliyeva A, Narumi Y, Kure S, Tsuchiya S, Matsubara Y.	Molecular and clinical analysis of RAF1 in Noonan syndrome and related disorders: dephosphorylation of serine 259 as the essential mechanism for mutant activation.	Human Mut	31(3)	284-294	2010
Rauen KA, Aoki Y, Matsubara Y, et al	Proceedings from the 2009 genetic syndromes of the Ras/MAPK pathway: From bedside to bench and back.	Am J Med Genet A	152A	4-24	2010
Ohtake A, Aoki Y, Matsubara Y, et al	Non-Hodgkin lymphoma in a patient with cardio-facio-cutaneous syndrome.	J Pediatr Hematol Oncol			in press
Kato H, Yoshida R, Tsukamoto K, Suga H, Aoi N, Eto H, Higashino T, Araki J, Ogata T, Yoshimura K	Familial cases of atypical clinical features genetically diagnosed as multiple lentigines syndrome (LEOPARD syndrome)	International Journal of Dermatology			in press
Dateki S, Kosaka K, Hasegawa K, Tanaka H, Azuma N, Yokoya S, Muroya K, Adachi M, Tajima T, Motomura K, Kinoshita E, Moriuchi H, Sato N, Fukami M, Ogata T	Heterozygous OTX2 mutations are associated with variable pituitary phenotype	Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism			in press
Yamanaka M, (他4名), Shibasaki J, Kurosawa K.	Prenatal Findings of Paternal Uniparental Disomy 14: Report of Four Patients.	Am J Med Genet Part A			in press
Tsuji M, Aida N, Obata T, Tomiyasu M, Furuya N, Kurosawa K, et al.	A new case of GABA transaminase deficiency detected with proton MR spectroscopy.	J Inherit Metab Dis			in press
Osaka H, Koizume S, Aoyama H, Iwamoto H, Kimura S, Nagai J, Kurosawa K, et al.	Mild phenotype in Pelizaeus-Merzbacher disease caused by a PLP1-specific mutation.	Brain Dev			in press
Tsuyusaki Y, Yoshihashi H, (他4名), Kurosawa K.	1p36 deletion syndrome associated with Prader-Willi-like phenotype.	Pediatr Int			in press

Hosokawa S, Takahashi N, Kitajima H, Nakayama, Kosaki K, and Okamoto N	A case of Brachmann-de Lange syndrome with congenital diaphragmatic hernia and NIPBL gene mutation	Congenit Anom (Kyoto).			in press
Kaput J, Matsubara Y, et al	Planning the human variome project: the Spain report.	Hum Mutat	30(4)	496-510	2009
Fukami M, Nishimura G, Homma K, Nagai T, Hanaki K, Uematsu A, Tishii T, Numakura C, Sawada H, Nakacho M, Kowase T, Motomura K, Haruna H, Nakamura M, Ohishi A, Adachi M, Tajima T, Hasegawa Y, Hasegawa T, Horikawa R, Fujieda K, Ogata T	Cytochrome P450 oxidoreductase deficiency: identification and characterization of biallelic mutations and genotype-phenotype correlations in 35 Japanese patients	Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism	94; (5)	1723-1731	2009
Wada Y, Nishimura G, Nagai T, Sawai H, Yishikata M, Miyagawa S, Hanita T, Sato S, Hasegawa T, Ishikawa S, Ogata T	Mutation analysis of SOX9 and single copy number variant analysis of the upstream region in eight patients with campomelic dysplasia or acampomelic campomelic dysplasia	American Journal of Medical Genetics A	149A (12)	2882-2885	2009
Fujita K, Aida N, Asakura Y, Kurosawa K, Niwa T, Muroya K et al.	Abnormal basiocciput development in CHARGE syndrome.	Am J Neuroradiol	30	629-34	2009
Saitsu H, Kurosawa K, Kawara H, Eguchi M, Mizuguchi T, Harada N, (他5名)	Characterization of the complex 7q21.3 rearrangement in a patient with bilateral split-foot malformation and hearing loss.	Am J Med Genet Part A	149A	1224-1230	2009
Yamamoto K, Yoshihashi H, (他6名) Kurosawa K.	Further delineation of 9q22 deletion syndrome associated with basal cell nevus (Gorlin) syndrome: Report of two cases and review of the literature.	Cong Anom	49	8-14	2009
Kuniba H, Yoshiura KI, Kondoh T, Ohashi H, Kurosawa K, Tonoki H et al.	Molecular karyotyping in 17 patients and mutation screening in 41 patients with Kabuki syndrome.	J Hum Genet	54	304-9	2009
Hosoki K, Kagami M, Tanaka T, Kubota M, Kurosawa K, Kato M. et al.	Maternal uniparental disomy 14 syndrome demonstrates Prader-Willi syndrome-like phenotype.	J Pediatr	155(6)	900-903.	2009
Otomo T, Muramatsu T, Yorifuji T, Okuyama T, Nakabayashi H, Fukao T, Ohura T, Yoshino M, Tanaka A, Okamoto N, Inui K, Ozono K, Sakai N.	Mucopolipidosis II and III alpha/beta: mutation analysis of 40 Japanese patients showed genotype-phenotype correlation.	J Hum Genet.	54	145-51	2009
Hilton E, Johnston J, Whalen S, Okamoto N, Hatsukawa Y, Nishio J, Kohara H, Hirano Y, Mizuno S, Toriichi C, Kosaki K, Manouvrier S, Boute O, Perveen R, Law C, Moore A, Fitzpatrick D, Lemke J, Fellmann F, Debray FG, Dastot-LeMoal F, Gerard M, Martin J, Bittoun P, Goossens M, Verloes A, Schinzel A, Bartholdi D, Bardakjian T, Hay B, Jenny K, Johnston K, Lyons M, Belmont JW, Biesecker LG, Giurgea I, Black G.	BCOR analysis in patients with OFCD and Lenz microphthalmia syndromes, mental retardation with ocular anomalies, and cardiac laterality defects.	Eur J Hum Genet	17	1325-35	2009

金子実基子, 鮫島希代子, (他7名), 黒澤健司	原因不明多発奇形・精神遅滞例を 対象とした染色体微細構造異常 解析における遺伝カウンセリング 予備調査から。	日本遺伝カウンセ リング学会誌	29	57-61	2009
稲垣真一郎, 小坂仁, 辻恵, 鮫島希代子, 井合瑞江, 山 田美智子, 山下純正, 黒澤 健司 他	末梢血泡沫細胞と頭部MRIでの髄 鞘化遅延を認めたGM1ガングリ オシドーシスの1例	日本小児科学会雑 誌	113	967-971	2009
小澤克典, 石川浩史, (他5 名), 黒澤健司, 柴崎淳, 山中美智子	胎児期から14番染色体父性片親 ダイソミーを強く疑った1例	日本遺伝カウンセ リング学会誌	30	19-22	2009
黒澤健司	先天異常の遺伝カウンセリング	小児看護	32	1519-21	2009
岡本伸彦	遺伝学的検査アップデート	小児科	50	834-841	2009
岡本伸彦	EEC症候群	小児内科	41	295-297	2009
岡本伸彦	胎児ヒダントイン症候群 胎児バルプロ酸症候群	小児内科	41	312-314	2009
Sakazume, S., Yoshinari S., Oguma E., Utsuno E., Ishi i T., Narumi Y., Shiihara T. & Ohashi H	:A Patient with Early Onset Hunte ington Disease and Severe Cerebel lar Atrophy.	Am J Med Genet	149A	598-601	2009
Furuichi T, Kayserili H, Hi raoka S, Nishimura G, Oha shi H, Alanay Y, Lerena J C, Aslanger AD, Koseki H, Cohn DH, Superti-Furga A, Unger S, Ikegawa S	Identification of loss-of-function m utations of SLC35D1 in patients with Schneckenbecken dysplasia, b ut not with other severe spondylo dysplastic dysplasias group disease s.	J Med Genet	46	562-8	2009

(作成上の留意事項)

1. 「研究成果の刊行に関する一覧表」に記入した書籍又は雑誌は、その刊行物又は別刷り一部を添付すること。
2. 研究報告書(当該報告書に含まれる文献等を含む。以下本留意事項において同じ。)は、国立国会図書館及び厚生労働省図書館並びに国立保健医療科学院ホームページにおいて公表されるものであること。研究者等は当該報告書を提出した時点で、公表について承諾したものとすること。
3. 日本工業規格A列4番の用紙を用いること。各項目の記入量に応じて、適宜、欄を引き伸ばして差し支えない。