

15q11-q13 の欠失解析、SNRPN 遺伝子メチル化解析、15 番染色体の多型解析、UBE3A 遺伝子の直接シーケンス解析を行い、欠失、15 番染色体の片親性ダイソミー、刷り込み変異、UBE3A 突然変異の有無を検討し、異常が同定されなかった患者 22 例を対象とした。

SLC9A6 遺伝子解析は、全コード領域の直接シーケンス解析を行った。

本研究は北海道大学大学院医学研究科医の倫理委員会の承認を受けている。

C. 研究結果

X 連鎖精神遅滞患者には既に報告されている SNPs は認めたが、病因となり得る変異は同定されなかった。AS 疑い男性患者 22 名のなかに、1 名に SLC9A6 遺伝子変異を同定した。同定された変異は c.441G del、p.S147fs であり、1 塩基欠失によりフレームシフトが生じる機能喪失型変異であった。

D. 考察

SLC9A6 変異は X 連鎖精神遅滞が疑われた男性患者 103 例には同定されなかった。X 連鎖精神遅滞の他の原因遺伝においても、頻度としては 1%程度に過ぎない。したがって、103 例中に 1 例も同定されないことは十分に予想される結果であり、X 連鎖精神遅滞のなかでの頻度を明らかにするためには、さらに多数例での解析が必要と考えられる。

AS 様の臨床症状を示す患者のなかに

は、SLC9A6 変異が 1 例同定された。SLC9A6 変異はこれまでに AS 様の症状を示す X 連鎖精神遅滞として報告されており、日本人においても AS 類似の症状を示す患者のなかに存在することが確認された。

SLC9A6 は Na/H⁺交換輸送体 NHE6 蛋白をコードしており、NHE6 は脳においてシナプスを形成する樹状突起棘の形成に重要な役割を果たしていることが知られている。AS の原因遺伝子 UBE3A もシナプス形成において重要な役割を果たしており、特に、出生後の経験依存性シナプス可塑性における役割が注目されている。SLC9A6 変異の表現型が AS と良く似ていることは、NHE6 と UBE3A が機能的に関連していることを示唆している。実際、UBE3A はシナプス後壁におけるグルタミン酸受容体の組成を制御していることが報告されており、NHE6 と UBE3A とがシナプス機能において共同している可能性を支持する知見である。

しかし、これまでの知見はマウスを対象として得られた結果である。ヒトにおける精神遅滞や自閉症におけるシナプス形成障害の役割を明らかにするためには、患者における解析が欠かすことができない。したがって、SLC9A6 患者の同定は意義が高い。AS 患者ではこれまでに GABA 系の機能障害を示唆する神経生理学的知見が得られている。しかし、マウスでの実験では、シナプス形成障害は主としてグルタミン酸ニューロン、特に

AMPA 型受容体での障害が示されている。ヒトにおける解析は今後の課題であり、その意味で SLC9A6 患者を対象とした神経生理学的解析が期待される。

E. 結論

X 連鎖精神遅滞が疑われた 103 名には SLC9A6 変異は同定されなかったが、AS が疑われた患者 22 名の中に 1 名の SLC9A6 変異を同定した。SLC9A6 変異や UBE3A 変異のヒトにおける役割の解析は精神遅滞の基盤となるシナプス形成異常の原因を明らかにし、引いては治療法開発に寄与することが期待される。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Hosoki K, Kagami M, Tanaka T, Kubota

M, Kurosawa K, Kato M, Uetake K, Tohyama J, Ogata T, **Saitoh S** (2009) Maternal uniparental disomy 14 syndrome demonstrates Prader-Willi syndrome-like phenotype. *J Pediatr* 155:900-903.e1.

2) Tokutomi T, Wada T, Nakagawa E, **Saitoh**

S, Sasaki M (2009) A de novo direct duplication of 16q22.1→q23.1 in a boy with midface hypoplasia and mental retardation. *Am J Med Genet A* 149A:2560-2563.

3) Gueneau L, Bertrand AT, Jais JP, Salih

MA, Stojkovic T, Wehnert M, **Saitoh S**, Verschueren A, Tranchant C, Beuvin M,

Lacene M, Romero NB, Heath S, Zelenika D, Voit T, Eymard B, Yaou RB, Bonne G (2009) Mutations of *FHL1* gene cause Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Am J Hum Genet* 85:338-353.

4) Sueda K, Takeuchi F, Shiraishi H, Nakane

S, Asahina N, Kohsaka S, Nakama H, Otsuki T, Sawamura Y, **Saitoh S** (2010) MEG time-frequency analyses for pre and post surgical evaluation of patients with epileptic rhythmic fast activity. *Epilepsy Research* 88:100-107.

5) Nakamura M, Yabe I, Sudo A, Hosoki K,

Yaguchi H, **Saitoh S**, Sasaki H (2010) MERRF/MELAS overlap syndrome: A double pathogenic mutation in mitochondrial tRNA genes. *J Med Genet* (in press)

2. 学会発表

1) 遠山 潤、長崎啓祐、山本俊至、齊藤伸治：14 番由来のマーカー染色体を持ち West 症候群をきたした 14 番染色体母性片親性ダイソミーの 1 例、第 32 回日本小児遺伝学会学術集会、平成 21 年 4 月 16 日（奈良）

2) 高橋有美、斎藤加代子、伊藤智城、柳生一自、朝比奈直子、白石秀明、齊藤伸治：SLC9A6 変異はアンジェルマン症候群の表現型を示す X 連鎖精神遅滞である、第 51 回日本小児神経学会総会、平成 21 年 5 月 28-30 日（米子）

3) 杉本健郎、杉本千尋、齊藤伸治：光過敏があった IV 型 Angelman 症候群の

一例、第 51 回日本小児神経学会総会、平成 21 年 5 月 28-30 日 (米子)

3. その他
なし

4) 細木華奈、齊藤伸治: 日本人 Angelman 症候群の分子遺伝学および臨床的解析、第 16 回遺伝子診療学会、平成 21 年 7 月 31 日-8 月 1 日 (札幌)

5) 細木華奈、太田亨、沼部博直、高田史男、塩見正司、新川詔夫、齊藤伸治: プラダー・ウィリー症候群様表現型を呈した微細染色体異常、第 54 回日本人類遺伝学会、平成 21 年 9 月 23-26 日 (東京)

6) Takahashi Y, Funatsuka M, Saitoh K, Hosoki K, Ueda Y, Itoh T, Yagyū K, Shiraishi H, **Saitoh S**: A novel *SLC9A6* gene mutation in a Japanese patient resembling Angelman syndrome. 59th Annual Meeting of American Society of Human Genetics, 10/21-24/2009 (Honolulu, USA)

7) Shiraishi H, Ueda Y, Itoh T, Takahashi Y, **Saitoh S**: Magnetoencephalographic analysis for the mechanism of epileptic spike propagation in cerebral cortex. 18th The International Society for Brain Electromagnetic Topography 9/29-10/2/2009 (Kyoto, Japan)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

わが国における X 連鎖 α サラセミア・精神遅滞 (ATR-X) 症候群の診断基準・診療指針の作成および医療・患者間の情報ネットワークの確立に関する研究

分担研究報告書

3D-FISH 法を用いた ATR-X 症候群の病態解明に関する研究

分担研究者 研究分担者 田辺 秀之 総合研究大学院大学 准教授

研究要旨 ATR-X 症候群の病態を解明するために、分子細胞遺伝学的な診断法の確立を目指して、ATR-X 遺伝子 (Xq13.3) が存在する X 染色体領域特異的ペインティングプローブを用いた 3D-FISH 法の実験条件の検討を行った。

A. 研究目的

ATR-X 症候群の責任遺伝子は Xq13.3 に局在する ATRX 遺伝子であり、 α サラセミア、性分化異常、骨格異常、行動異常などを特徴とした多彩な症状を呈することが知られている。これらは ATRX タンパク質の機能発現におけるエピジェネティクス制御の破綻によって引き起こされているものと考えられているが、未知な部分が多くを占めている。本分担研究では、まずヒトリンパ芽球様細胞株 (LCLs) を用いた X 染色体ペインティングプローブによる 3D-FISH 法での実験条件の検討を行い、X 染色体テリトリーと ATRX 遺伝子領域の核内配置解析を試みた。

B. 研究方法

ヒトリンパ芽球様細胞株 (LCLs) を用いて、3次元構造を維持した細胞核の固定を行い、X 染色体短腕および長腕特異的ペインティングプローブをハイブリダイズされ、共焦点レーザー顕微鏡により、画像スキャンを行って、X 染色体テリトリーの相対核内配置解析を行った。

(倫理面への配慮)

ヒト LCLs は、EBV にて樹立されたものを用いており、すでに個人情報の連結不可能匿名化がなされ、研究倫理上、品質管理上、ともに十分配慮されている。

C. 研究結果

ヒト LCLs の細胞核上に X 染色体短腕および長腕特異的ペインティングプローブの蛍光シグナルが検出され、共焦点レーザー顕微鏡により、画像スキャンを行った。DNA プローブの調整、ハイブリダイゼーションと洗浄の条

件、蛍光検出時の抗体の組み合わせ方、画像スキャン条件等、3D-FISH 法の適切な実験条件を見出すことができた。

D. 考察

ATRX 遺伝子は ATRX タンパク質をコードしている。ATRX タンパク質はクロマチンリモデリング因子であり、その機能低下によるクロマチン構造の破綻が、核内での染色体テリトリーの空間的配置の異常に結びつき、不適切な遺伝子発現にいたるものと考えられている。今後、X 染色体テリトリーの短腕と長腕の相対核内配置解析、Xq13.3 に局在する ATRX 遺伝子領域の BAC DNA プローブと Xq テリトリーの相対核内配置解析、ATRX タンパク質が作用する 16 番染色体の α グロビン遺伝子領域などを観察対象として、3D-FISH 法により ATRX 遺伝子領域と空間的な相互作用をする領域を明らかにしていく。

E. 結論

3D-FISH 法の適切な実験条件を見出すことができた。

G. 研究発表

1. 論文発表 なし 2. 学会発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 特になし

わが国におけるX連鎖 α サラセミア・精神遅滞(ATR-X)症候群の診断基準・診療指針の作成および医療・患者間の情報ネットワークの確立

分担研究報告書

ATR-X症候群における情報管理、倫理問題への対応に関する研究

研究分担者 福嶋義光 信州大学医学部 教授

研究要旨：X連鎖 α サラセミア・精神遅滞(ATR-X)症候群の診断基準・診療指針を作成するための研究を行う際の倫理的課題を整理し、特に発端者の確定診断を行う際には、母親が保因者である可能性を考慮し、十分な遺伝カウンセリングが行われるべきであることを指摘した。

A. 研究目的

本研究が円滑に進むように、適切な情報管理のあり方、および予想される倫理問題への対応について検討する。

B. 研究方法, C. 研究結果, およびD. 考察

X連鎖 α サラセミア・精神遅滞(ATR-X)症候群の診断基準・診療指針を作成するためには、まずはじめに発症者を対象に、遺伝学的検査を行う必要がある。遺伝学的検査により明らかにされる遺伝情報は、1) 生涯変化しない情報（不変性）、2) 将来を予測し得る情報（予測性）、3) 血縁者も関与し得る情報（共有性）、であるため、倫理的な問題に対しても十分留意して、研究を進める必要がある。

とくに、X連鎖 α サラセミア・精神遅滞(ATR-X)症候群はX連鎖劣性遺伝病であるため、発端者の診断が、母親の保因者診断に結びつく可能性が高く、研究協力を求める際には、遺伝カウンセリングを十分に行うことは必須である。

小児先天性疾患および難治性疾患の臨床的遺伝子診断を目的とした遺伝学的検査は、欧米先進諸国においては、1600種類以上の疾患について臨床検査としての実施が可能である。しかし、わが国においては、現在、染色体検査を除けば、15疾患の遺伝病的検査が保険診療として認められているのみである。遺伝学的検査により確定診断がなされることは、適切な医療提供のために極めて有用であり、患者・家族の受けるメリットは計り知れないが、わが国においては、ヒトゲノム・遺伝子解析研究の成果が十分活かすことのできる社会環境が整っているとはいえない。

本研究が進展することにより、ATR-X症候群の診療指針の作成のみならず、他の先天性、難治性疾患の診療指針の作成および情報ネットワークの構築にも役立てられる成果が生まれることが期待される。

E. 結論

本研究を実施する際には、十分な遺伝カウンセリング体制が整えられていることが必須である。

F. 健康危険情報

本研究課題では健康危機に関わる問題は生じない。

G. 研究発表

1. 論文発表

福嶋義光：遺伝子診断と生命倫理. 小児科 50:813-817, 2009

福嶋義光：遺伝と疾病. 内科学書(改訂第7版) Vol 1. 内科学総論(編集：伴信太郎). pp. 15-20, 2009

福嶋義光：遺伝子診療と倫理. 糖尿病学の進歩 2009(日本糖尿病学会編). 診断と治療社 pp. 86-89, 2009

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

わが国における X 連鎖 α サラセミア・精神遅滞 (ATR-X) 症候群の診断基準・診療指針の作成および医療・患者間の情報ネットワークの確立に関する研究

分担研究報告書

ATR-X 症候群の分子病態に関する研究

分担研究者 松本直通 横浜市立大学医学研究科遺伝学

研究要旨：X 連鎖性 α サラセミア精神遅滞 (ATR-X) 症候群に伴う精神遅滞、 α サラセミア、性分化異常のいずれかの発症機構を明らかにする事を目的とした。ATR-X 症候群はクロマチン調節関連蛋白をコードする *ATRX* 遺伝子変異とそれに伴うゲノムメチル化異常がその発症に深く関わる事が示唆されている。本研究では市販のオリゴ DNA アレー (Agilent 社プロモーターアレー) を用い *ATRX* 変異が証明されている ATR-X 症例 12 例を対象にゲノムワイドにエピゲノム異常を検索した。ゲノムワイドなメチル化異常解析によって正常対照と異なるメチル化異常候補領域を十数カ所同定した。それぞれの候補領域を Bisulfate シーケンス法を用いて検証を行った。中でも *HOXA1* 領域に ATR-X 症例で低メチル～高メチルを呈するメチル化不安定領域を特定し、特に精神遅滞との関連性に於いて大変興味深い知見であると考えられた。

A. 研究目的

X 連鎖性・サラセミア精神遅滞 (ATR-X) 症候群はクロマチン調節関連蛋白をコードする *ATRX* 遺伝子の異常が原因である (Gibbons et al., 1995)。臨床的特徴として精神遅滞・サラセミア・性分化異常が知られているが、*ATRX* 変異がどうしてこれらの臨床症状を来す機序は全く不明である。一方、ATR-X 症候群患者細胞ではリボゾーム DNA (rDNA) 等の DNA メチル化異常が存在し (Gibbons et al., 2000)、ATR-X における関連症状の発症にゲノム DNA メチル化を含むエピゲノム異常が関与する可能性が示唆されている。本研究では *ATRX* 遺伝子異常が証明された ATR-X 症候群患者のゲノム DNA を用いて、網羅的な全ゲノム DNA メチル化スクリーニングを行い、ATR-X 症候群特異的なメチル化領域を決定しその領域に存在する症状特異的関連遺伝子の同定を目指す事を目的とする。

B. 研究方法

ATRX 変異が証明されている ATR-X 症例を対象に以下の方法で全ゲノムメチル化異常領域の探索を行う。

① Agilent 社 CpG によるエピゲノム解析 抗メチル化シトシン抗体を用いてクロマチン免疫沈降反応を行い、沈降したゲノム DNA を増幅してプローブを作製し、これをヒト CpG アレーにハイブリシ、メチル化シトシンを有する領域をゲノムワイドに特定する (いわゆる ChiP on chip による MeDIP 法で ATR-X12 例を対象)。別に、メチル化感受性制限酵素を用いて ATR-X 症例と正常例の両方をゲノム DNA を処理し、増幅後ラベルすることで ATR-X と正常ゲノムのメチル化異常部位を同じ CpG アレーで明らかにすることが可能である (メチル化感受性制限酵素をもちいた DMH 法で ATR-X9 例を対象)。これらの 2 法を組み合わせ、ATR-X 症例ゲノムのメチル化異常部位をゲノムワイドに同定する。

② メチル化領域からの候補遺伝子群の同定 同定したメチル化異常 CpG アイランド候補領域の Bisulfite シーケンスを行いメチル化領域を観察しメチル化 CpG 領域に相当する遺伝子群のリストを作製する。

③ ATR-X 症例の細胞で発現異常を示す遺伝子群の同定 メチル化異常をしめす CpG に関わる候補遺伝子のリンパ芽球における発現解析

を行う。

C. 研究結果

MeDIP 法と DMH 法で共通に検出される DNA メチル化異常領域は検出されなかった。よって MeDIP 法で検出された領域 7 カ所、DMH 法で検出された領域 5 カ所を選択しそれぞれ Bisulfite シーケンスを行いメチル化領域の観察を行い正常対照と比較検討し 2 カ所に於いて患者と正常とで明らかに異なるパターンを検出した。さらに 1 例に於いて *HOXA1* の CpG アイランドの高メチル化が観察されたため、ATR-X19 例、正常対照 9 例に於いて *HOXA1* の CpG アイランドのメチル化を観察した。すると正常対照では観察されない高メチル化 (80%以上) が 2 例、低メチル化 (20%以下) が 3 例とメチル化の多様性が観察された。症例由来の株化リンパ芽球での *HOXA1* 発現は、低レベルでの発現ながら高メチル化では高発現、低メチル化では低発現を示し DNA メチル化との相関が観察された。

D. 考察

HOXA1 変異は劣性型の変異で脳幹機能異常・内耳異常・心血管系異常・認識能力の異常を呈する他の症候群で変異が同定されている。この症候群ではサラセミア・性分化異常を認めないため、この症候群で認められた発達遅滞との何らかの関連性がある可能性がある。一方、MeDIP 法と DMH 法で同じ領域のメチル化異常が検出されなかったことで方法論的な問題が浮上した。用いたアレーは Agilent 社のプロモーターアレーであったがこのアレーはゲノムワイドな遺伝子領域の CpG アイランドやプロモーター領域をターゲットとしている。このため rDNA やその他のゲノム領域は検査対象となっておらず重要なメチル化異常を見落としている可能性がある。

E. 結論

ATR-X 症例を対象にプロモーターアレーを用いてゲノムワイドメチル化 DNA 異常スクリーニングを行い複数の領域でメチル化異常を検出した。*HOXA1* の CpG アイランドで ATR-X のメチル化に正常で観察されないばらつきが観察され、これが ATR-X の精神遅滞と何らかの関連がある可能性がある。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Hamanoue H, Rahayuningsih SE, Hirahara Y, Itoh J, Yokoyama U, Mizuguchi T, Saitsu H, Hirahara F, Matsumoto N. Gene screening of 104 patients with congenital heart disease revealed a fresh *GATA4* mutation in atrial septal defect. *Cardiol Young* 19: 482-485, 2009.

Shiihara T, Maruyama K-i, Yamada Y, Nishimura A, Matsumoto N, Kato M, Sakazume S. A case of Baraitser-Winter syndrome with unusual brain MRI findings of pachygyria, subcortical band heterotopia and periventricular heterotopias. *Brain Dev* (in press).

Kasuga K, Shimohata T, Nishimura A, Shiga A, Mizuguchi T, Tokunaga J, Ohno T, Miyashita A, Kuwano R, Matsumoto N, Onodera O, Nishizawa M, Ikeuchi T. Identification of Independent *APP* Locus Duplication in Japanese Patients with Early-Onset Alzheimer's Disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 80(9): 1050-1052, 2009.

Yoshida K, Shimizu Y, Morita H, Okano T, Sakai H, Ohata T, Matsumoto N, Katsuya Nakamura K, Tazawa K-i, Ohara S, Tabata K, Inoue A, Sato S, Shimojima Y, Hattori T, Ushiyama M, Ikeda S-i. Severity and progression rate of cerebellar ataxia in 16q-linked autosomal dominant cerebellar ataxia (16q-ADCA) in

the endemic Nagano area of Japan. *Cerebellum* 8:46-51, 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, Fumiki H, Matsumoto N. A locus for Ophthalmic-acromelic syndrome mapped to 10p11.23. *Am J Med Genet* 149A(3): 336-342, 2009.

Kuniba H, Yoshiura KI, 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

Saitsu H, Kurosawa K, Kawara H, Eguchi M, Mizuguchi T, Harada N, Kaname T, Kano H, Miyake N, Toda T, Matsumoto N. Characterization of the complex 7q21.3 rearrangement in a patient with bilateral split foot malformation and hearing loss. *Am J Med Genet* 149A(6):1224-1230, 2009.

Matsumoto N. Gene analysis of Marfan syndrome. Proceedings of VIII annual international symposium on advances in understanding aortic diseases. 23-27, 2009

2. 学会発表

日本医学哲学・倫理学会総合部会例会 (第 175 回) (1 月 10 日、東京・上智大学) 松本直通・ヒトゲノム解析研究に携わって (招待講演)

横浜市立大学先端医科学研究センター市民講

座 (2 月 7 日横浜・みなとみらいエクステンションセンター) 松本直通・遺伝子の傷で起こる病気 (講師)

北海道先進医療研究会 (平成 21 年 2 月 10 日 旭川医大) 松本直通 疾患ゲノムをどう攻めるか (招待講演)

第 56 回広島てんかん懇話会 (2 月 28 日広島・ホテルチューリッヒ東方 2001) 松本直通 「年齢依存性てんかん性脳症の最近の知見」 (特別講演)

平成 20 年度厚生労働省科学研究費補助金ヒトゲノムテラーメード研究推進事業研究成果発表会・ヒトゲノムテラーメード研究の成果と今後 (3 月 5 日・東京 砂防会館別館) 松本直通 「アレー戦略によるヒト疾患遺伝子の単離研究」

第 44 回遺伝医学研究会 (東京女子医科大学) (6 月 5 日・東京女子医科大学・早稲田大学連携生命科学研究教育施設) 松本直通 「年齢依存性てんかんの最近の話題」 (招聘講演)

第 44 回日本小児腎臓病学会学術集会 (6 月 26 日・一橋記念講堂・東京) 松本直通 「疾患ゲノム解析の新戦略」 (特別講演)

第 26 回グライコノミクス研究会 (7 月 30 日・北海道大学先端生命科学研究院) 松本直通 「疾患ゲノム解析の新戦略」 招聘講演

理研・医科研・先端研合同開催 2009 遺伝医学夏期集中セミナー (8 月 28 日・東京大学医科学研究所) 松本直通 「メンデル遺伝病のアプローチ」 講師

第 51 回日本小児神経学会関東地方会 (9 月 19 日横浜市開港記念会館) 松本直通 「年齢依存性てんかん性脳症の最近の話

題」(特別講演)

先端医学研究に関する倫理的・法的・社会的
課題についての調査研究(ゲノム・遺伝子
研究の実施に関わる諸問題についての調
査研究)の研究会(10月4日上智大学)
松本直通「疾病の遺伝学研究」(講師)

Asin Cytogenetics Community Workshop (by
Affymetrix Inc.) Naomichi Matsumoto.
Evaluation of Affymetrix® Cytogenetics
Whole-Genome Array Using Clinical Sample.
(Oct 24, 2009 at Honolulu, Hawaii, HI)
(invited lecture)

The International Symposium in the 9th Annual
Meeting of the East Asian Union of Human
Genetic Society (Nov 19, 2009, Soel, Korea)
Naomichi Matsumoto: *STXBPI* mutations in
severe infantile epilepsies with
suppression-burst pattern (oral
presentation).

H. 知的財産権の出願・登録状況

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(訂正版)

雑誌

発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tokutomi T, Wada T, Nakagawa E, Saitoh S, Sasaki M.	A de novo direct duplication of 16q22.1 --> q23.1 in a boy with midface hypoplasia and mental retardation.	Am J Med Genet	149A	p2560-3	2009
和田敬仁	X連鎖 α サラセミア・精神遅滞症候群 (ATR-X症候群)	臨床病理	57	p382-390	2009
和田敬仁	ATR-X症候群とクロマチン構造変化	実験医学	27	p2902-9	2009
和田敬仁	X連鎖精神遅滞症候群	小児内科	41	p281-4	2009
和田敬仁	ATR-X症候群	小児科診療	増刊	p 25	2009
和田敬仁	Coffin-Lowry症候群	小児科診療	増刊	p 35	2009
和田敬仁	脆弱X症候群	小児科診療	増刊	p108	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.	Mucopolidosis II and III alpha/beta: mutation analysis of 40 Japanese patients showed genotype-phenotype correlation.	J Hum Genet	54	p145-51	2009
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	p1325-35	2009
岡本伸彦	「小児疾患における臨床遺伝学の進歩」遺伝学的検査アップデート	小児科	50	p 834-841	2009
岡本伸彦	EEC症候群	小児内科	41	p 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	p 312-314	2009
岡本伸彦	Beckwith-Wiedemann症候群	小児科診療	増刊号	p 28	2009
岡本伸彦	Cockayne症候群	小児科診療	増刊号	p34	2009
岡本伸彦	Gorlin-Goltz症候群	小児科診療	増刊号	p49	2009
岡本伸彦	Smith-Lemli-Opitz症候群	小児科診療	増刊号	p88	2009
Ogiwara I, Ito K, Sawaishi Y, <u>Osaka H</u> , Mazaki E, Inoue I, Montal M, Hashikawa T, Shike T, Fujiwara T, Inoue Y, Kaneda M, Yamakawa K.	De novo mutations of voltage-gated sodium channel alphaII gene SCN2A in intractable epilepsies.	<i>Neurology.</i>	73	p1046-53	2009
<u>Osaka H</u> Koizume S, Aoyama H, Iwamoto H, Kimura S, Nagai J, Kurosawa K, Yamashita S.	Mild phenotype in Pelizaeus-Merzbacher disease caused by a PLP1-specific mutation.	Brain Dev			2009
Tsuji M, Aida N, Obata T, Tomiyasu M, Furuya N, Kurosawa K, Errami A, Gibson M, Salomons G, Jakobs C, <u>Osaka H</u>	A New Case of GABA Transaminase Deficiency Detected with Proton MR Spectroscopy.	Inherit Metab Dis	33	85-90	2010

研究成果の刊行に関する一覧表(訂正版)

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、 永井 淳一、相田 典子、田中 祐 吉、豊田 雅哲、中村 充、難波 栄二	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。	日本小児科学会雜 誌	113	p967-971	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
Yamamoto K, Yoshihashi H, (ほか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
Yamanaka M, (ほか4名), Shibasaki J, Kurosawa K.	Prenatal findings of paternal uniparental disomy 14: Report of four patients.	Am J Med Genet Part A	152A	789-791	2010
金子実基子, 鮫島希代子, (ほか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
後藤雄一	精神遅滞リサーチ・リソース・レポ ジトリーの構築と遺伝学的解析	脳と発達	42	p130-133	2010
Hosoki K, Kagami M, Tanaka T, Kubota M, Kurosawa K, Kato M, Uetake K, Tohyama J, Ogata T, Saitoh S	Maternal uniparental disomy 14 syndrome demonstrates Prader- Willi syndrome-like phenotype.	J Pediatr	155	p900-903	2009
Gueneau L, Bertrand AT, Jais JP, Salihi MA, Stojkovic T, Wehnert M, Saitoh S, Verschueren A, Tranchant C, Beuvin M, Lacene M, Romero NB, Heath S, Zelenika D, Voit T, Eymard B, Yaou RB, Bonne G	Mutations of <i>FHL1</i> gene cause Emery-Dreifuss muscular dystrophy.	Am J Hum Genet	85	p 338-353	2009
Sueda K, Takeuchi F, Shiraishi H, Nakane S, Asahina N, Kohsaka S, Nakama H, Otsuki T, Sawamura Y, Saitoh S	MEG time-frequency analyses for pre and post surgical evaluation of patients with epileptic rhythmic fast activity.	Epilepsy Research	88	p100-107	2010
福嶋義光	遺伝子診断と生命倫理	小児科	50	p813-817	2009
Hamanoue H, Rahayuningsih SE, Hirahara Y, Itoh J, Yokoyama U, Mizuguchi T, Saito H, Hirahara F, Matsumoto N.	Gene screening of 104 patients with congenital heart disease revealed a fresh GATA4 mutation in atrial septal defect.	Cardiol Young	19	p 482-485	2009
Shihara T, Maruyama K-i, Yamada Y, Nishimura A, Matsumoto N, Kato M, Sakazume S.	A case of Baraitser-Winter syndrome with unusual brain MRI findings of pachygyria, subcortical band heterotopia and periventricular heterotopias.	Brain Dev		in press	
Kasuga K, Shimohata T, Nishimura A, Shiga A, Mizuguchi T, Tokunaga J, Ohno T, Miyashita A, Kuwano R, Matsumoto N, Onodera O, Nishizawa M, Ikeuchi T.	Identification of Independent <i>APP</i> Locus Duplication in Japanese Patients with Early-Onset Alzheimer's Disease.	J Neurol Neurosurg Psychiatry	80	p1050- 1052	2009
Yoshida K, Shimizu Y, Morita H, Okano T, Sakai H, Ohata T, Matsumoto N, Katsuya Nakamura K, Tazawa K-i, Ohara S, Tabata K, Inoue A, Sato S, Shimajima Y, Hattori T, Ushiyama M, Ikeda S-i	Severity and progression rate of cerebellar ataxia in 16q-linked autosomal dominant cerebellar ataxia (16q-ADCA) in the endemic Nagano area of Japan.	Cerebellum	8	p46-51	2009

研究成果の刊行に関する一覧表（訂正版）

書籍

著者氏名	論文タイトル	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
福島義光	遺伝と疾病	伴信太郎	内科学書（改訂第7版）	朝倉書店	東京	2009	p. 15-20
福島義光	遺伝子診療と倫理.	日本糖尿病学会編	糖尿病学の進歩2009	診断と治療社	東京	2009	p. 86-89
Matsumoto N.	Gene analysis of Marfan syndrome.	Kazui T. & Takamoto S. (ed)	Advances in Understanding Aortic Diseases	Springer	Tokyo	2009	p 23-37

[IV] 班構成員名簿

「わが国におけるX連鎖 α サラセミア・精神遅滞(ATR-X)症候群の診断基準・診療指針の作成および医療・患者間の情報ネットワークの確立」研究班

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研 究 代 表 者	和田敬仁	神奈川県立こども医療センター 神経内科	医 長
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	科長
	小坂仁	神奈川県立こども医療センター 神経内科	部長
	黒澤健司	神奈川県立こども医療センター 遺伝科	科長
	後藤雄一	国立精神・神経センター 神経研究所	部長
	斉藤伸治	北海道大学大学院医学研究科小児科学分野	講師
	田辺秀之	総合研究大学院大学先導科学研究科	准教授
	福嶋義光	信州大学医学部遺伝医学・予防医学講座	教授
	松本直通	横浜市立大学大学院医学研究科環境分子医科学	教授

