

日本遺伝カウンセリング学会誌
第31巻3号 2010年12月

遺伝子検査結果の電子化

福島武春 齋藤加代子 菅野 仁 川島 眞 肝付浩一郎

遺伝子検査結果の電子化

福島武春¹⁾, 齋藤加代子²⁾, 菅野仁²⁾, 川島眞³⁾, 肝付浩一郎⁴⁾

はじめに

医療情報電子化の流れは、世界的には先進諸国によるEHR (Electronic Health Record: 電子健康記録) の国家プロジェクト化が進み、国内においても、緩慢ではあるが電子カルテの普及による医療情報の電子化が進み、情報の共有化、閲覧の容易性の面では一定の評価が得られている。しかし、電子情報の再利用容易性は情報漏洩の危険性も増大させるため、紙媒体に比べ、より厳格な管理が求められている。

また、医療分野は、「個人情報の保護に関する基本方針」や厚生労働省「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン」等において、個人情報の性質や利用方法等から、特に厳格で適正な取扱いをする必要がある分野の一つであると指摘されている。なかでも、遺伝子検査等により得られた遺伝子情報は漏洩した場合の影響が特に大きく、取り扱いについては、UNESCOの「ヒト遺伝子情報に関する国際宣言」や遺伝子関連10学会による「遺伝子検査に関するガイドライン」等の指針を参考とし、特に厳格に取り扱う必要がある。

当院でも2010年4月までは、遺伝子情報だけは電子化せず、紙媒体を金庫保管しており、情報のアクセス速度や閲覧空間の面で制約が大きかった。

しかし、今回、電子化の利点を生かしながら、一般医療情報との分離保管、個人識別情報の暗号化および復号化、利用者や情報の秘匿レベルに応じた閲覧制限等の課題を解決し、遺伝子検査結果および遺伝カウンセリング記録等の電子カルテ上での運用を開始したので報告する。

1. 当院における電子カルテ化

当院では創立100周年事業の一環として外来センターを建築し、2003年6月に建物の運用開始とほぼ同時に日立製作所製の外来電子カルテを導入した。病棟の電子カルテ化は2007年9月より2008年2月までの半年間をかけ、段階的に実施した。

(1) 電子カルテの利点と注意点

電子カルテ化の利点として情報の登録・参照の観点からは、

- ・カルテ、看護記録、検査結果等の医療記録が一元化される。
- ・複数の医療関係者がほぼ同時に様々な場所で同一患者の医療記録の登録、参照が可能となる。
- ・可読性が向上する。

等があげられるが、反対に、

- ・患者カルテを簡単に参照できてしまう。
- ・大量のデータを保存しているため、情報流出のリスクは高い。

等のより注意が必要となる点もある。

(2) 電子カルテで取り扱いの難しい情報

このような特性もあり、電子カルテ化を進めていく中で

ア、神経精神科のカルテはドメスティック・バイオレンス関連の情報も扱うため、閲覧制限をした。

イ、芸能人、スポーツ選手、政治家等の知名人のカルテの閲覧制限を行いたい。

ウ、職員の当院受診が激減したため、職員カルテの閲覧制限を行いたい。

エ、遺伝子情報はUNESCOの「ヒト遺伝子情報に関する国際宣言」や遺伝子関連10学会による「遺伝子検査に関するガイドライン」等の指針もあり、電子カルテに記載できない。

等の意見があり、医療情報の取り扱いを審議する会議で検討の結果、ア〜ウについては診療の質の確保の方が重要との考えから閲覧制限は設けないこととなった。しか

1) 東京女子医科大学情報システム部

2) 東京女子医科大学附属遺伝子医療センター

3) 東京女子医科大学附属病院中央検査部

4) 日立製作所

平成22年8月2日受理

し、エについてはガイドラインに則り、電子カルテでは取り扱わず、診療科に施錠棚を設け台帳管理の元、紙カルテを保管している。(それぞれの科の考えの元、分散管理されている)

2. 遺伝子検査結果の電子化

電子カルテ稼動から6年が経過した2009年3月に、中央検査部で新たな遺伝子検査の開始に当たり、該当の遺伝子検査項目の結果を電子カルテに表示する事は問題ではないかとの指摘があった。それと同時に根本的に医療(遺伝子検査等)情報の取り扱いを見直していく必要があるのではないかとの意見も有り、遺伝子医療センター、中央検査部、医療記録管理室、情報システム部、関連診療科医師等で委員会を設置し、遺伝子検査・情報の扱いについて検討を開始した。

2010年4月、約1年間の検討期間を経て遺伝子検査結果の電子カルテでの参照を開始した。

(1) 電子カルテとのデータ分離

遺伝子関連10学会による『遺伝子検査に関するガイドライン』の、「一般医療情報と、特定の個人に連結された遺伝学的情報とは、原則として区別して保管されるべきである。」に従い、遺伝子情報は電子カルテのデータベースとは物理的にも論理的にも分離し、暗号化した上、保存することとした。参照時には、電子カルテに記録されたデータの所在情報(URL)を元にアクセスすることとした。

(2) オーダ、検査結果、カウンセリング記録、経過記録それぞれの取り扱いについて

検査オーダや検査結果を踏まえて記載される経過記録は特別な取り扱いをせず通常の電子カルテ情報と同様に電子カルテ上に表示される。検査結果および遺伝カウンセリング記録は紙媒体をスキャンし遺伝子情報管理システムに取り込み、電子カルテからは一定の認証を経て参照を行うこととした。経過記録のうち特に秘匿する必要がある場合も同様に、経過記録用紙に記載の上、スキャン取り込みし、一定の認証を経て参照を行うこととした。

(3) 遺伝情報の取り扱いレベルの検討について

遺伝子情報はA、B、C、Xに分類することとした。Aは単一遺伝子疾患、染色体異常が該当し、メンデル遺伝に関わるハンチントン病、筋ジストロフィー、ダウン症候群など50%または25%の確率で親から子へ遺伝する疾患と、癌、糖尿病、高血圧、肥満など生活習慣病を含む多因子疾患、Bは薬理ゲノム、薬理遺伝子、Cは癌細胞の特性評価、体細胞遺伝子検査、感染症の存在診断、Xは親子鑑定など法医学分野で、電子カルテに載せるべきではないものとした。

次に、これらのレベルに応じて電子カルテでは

レベルA：電子カルテシステムで特定職員がIDとパスワードを入力することで参照可。

レベルB：電子カルテシステムで特定職種または特定職員がIDとパスワードを入力することで参照可。

レベルC：電子カルテシステムで通常通り参照可とした。

また、IDとパスワードは、レベル毎に下記とした。

レベルA：電子カルテのIDと遺伝子情報管理システムで登録したパスワード

レベルB：電子カルテのIDとパスワード

(4) Webサーバでの取り扱い

当院の電子カルテでは障害時用に参照専用のシステムがあり、このシステムはWebアプリケーションとして実装されている。したがって、専用端末以外からもWebブラウザ経由で参照可能であり、遺伝子情報を参照可能とするには情報管理の観点から問題があるため、参照不可とした。

(5) 暗号化と復号化

遺伝子関連10学会による『遺伝子検査に関するガイドライン』では、「遺伝学的検査の一部を他の検査機関・施設に委託する際には、試料を事前に匿名化し、個人識別情報を秘匿しなければならない」と規定されており、オーダされた項目が外注検査対象項目であれば、検体採取容器および依頼状を匿名化する必要がある。

当院では、患者情報の一部を用い暗号ラベルを出力し、これを検体採取容器と依頼状に貼付することとした。検査結果が返信されてきたときには、暗号化されたIDを元に復号ラベルを出力貼付し、遺伝子情報管理システムにスキャン取り込みを行うこととした。

結果が返信されてくる前に、臨床サイドより問い合わせがあった場合の対応として、暗号引き当てツールも作成し、外注先へのスムーズな問い合わせが行える仕組みも構築した。

3. 最後に

今回のシステム開発は1年間議論のうえ、日立製作所と共同で構築してきたが、Webシステムへの対応、電子カルテから直接入力した記録の秘匿化など課題も残した。しかし、情報管理の安全性を確保した上で、情報参照の即時性を確保できたことは大きな成果である。

4. 参考ガイドライン

(1) 「遺伝子解析研究に付随する倫理問題等」に対応するための指針

(平成12年5月30日通知)

厚生労働省

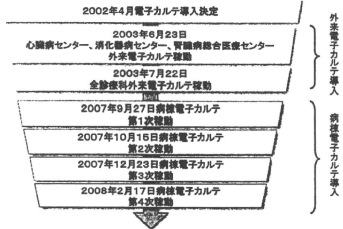
- (2) 「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」
(平成13年3月29日、平成16年12月28日全部改正)
文部科学省、厚生労働省、経済産業省
- (3) 「ヒト遺伝子検査受託に関する倫理指針」
(平成13年4月10日 策定、平成16年9月16日 改訂)
社団法人 日本衛生検査所協会
- (4) 「遺伝学的検査に関するガイドライン」
(平成15年8月)
日本遺伝カウンセリング学会、日本遺伝子診療学会、
日本産科婦人科学会、
日本小児遺伝学会、日本人類遺伝学会、日本先天異

- 常学会、日本先天代謝異常学会、
日本マスキリーニング学会、日本臨床検査医学会、
家族性腫瘍研究会
- (5) 「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な
取扱いのためのガイドライン」
(平成16年12月24日)
厚生労働省
- (6) 「医療情報システムの安全管理に関するガイドライ
ン 第4.1版」
(平成21年3月)
厚生労働省

遺伝子検査結果の電子化

平成22年5月29日
東京女子医科大学
情報システム部
福島 武香

【東京女子医科大学電子カルテ導入】



【電子化を行う上で検討課題となった記録】

- (1) 遺伝子検査の記録
一般の医療記録とは区別して保管する必要がある。
- (2) 特定診療科の記録
主にメンタル系の診療科からアクセス制限の要望が強い。
- (3) 特定患者の記録
社会的にも影響の大きい人物の記録のアクセス制限。
- (4) 職員の記録
電子カルテになり、職員の受診が減少した。

【遺伝子検査結果電子化の背景】

遺伝子検査に関するガイドライン

<遺伝子解析研究>

- 2000年4月「遺伝子解析研究に付随する倫理問題等に対応するための指針」
- 2000年6月「ヒトゲノム研究に関する基本原則」
- 2001年3月「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」
(文部科学省、厚生労働省、経済産業省)

<診療に使用する場合に遵守すべき要綱>

- 2001年「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)
- 2001年「ヒト遺伝子検査受託に関する倫理指針」(社団法人日本衛生検査所協会)
- 2003年「遺伝学的検査に関するガイドライン」(遺伝医学関連学会連)
- 2004年「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン」(厚生労働省)

1)日本遺伝カウンセリング学会、日本遺伝子診療学会、日本産科婦人科学会、日本小児遺伝学会、日本人類遺伝学会、日本先天代謝異常学会、日本マスキリーニング学会、日本臨床検査医学会、家族性腫瘍研究会

【遺伝子検査結果電子化の背景】

●「遺伝子検査に関するガイドライン」(遺伝学的情報の取扱いに関する抜粋)

Ⅱ 遺伝学的検査の実施

6 遺伝学的検査のための試料は厳格に保管し、また個人識別情報及び検査結果としての個人遺伝学的情報はその秘密性を保護しなければならない。

- (1) 一般医療情報と、特定の個人に連結された遺伝学的情報とは、原則として区別して保管されるべきである。
- (2) 個人識別情報及び個人の遺伝学的情報は守秘義務の対象である。担当医師、遺伝カウンセリング担当者及び医療機関の責任者は、それらが第3者に漏洩されることのないように厳格に保護、管理しなければならない。
- (3) 遺伝学的検査の一部を他の検査機関・施設に委託する場合には、試料を事前に匿名化し、個人識別情報を脱離しなければならない。

2001年8月「遺伝子検査に関するガイドライン」

【遺伝子検査結果電子化の背景】

●東京女子医科大学での「遺伝子検査及び情報検討委員会」の発足

現在、遺伝子検査結果、遺伝子カウンセリング記録などの遺伝子情報を電子カルテに載せるのは危険との認識から、診療科に施設割を掛け台帳管理の元、紙カルテを保管している。(それぞれの科の考えの元、分散管理されている。)

- 遺伝子検査結果は従来、一部の医師のみが参照可能とする秘匿情報との考えであったが、近年、遺伝子情報を共有しもつと診療に活用していくべきだという考え方も出てきている。
- 遺伝子検査結果等の医療記録のあり方を根本的に見直し、見直しが必要なり。
- 電子カルテで遺伝子検査情報をどのようにあつつかうか、前例はない。

2009年3月に、遺伝子医療センター、中央検査部、医療記録管理室、情報システム部、関連診療科医師等で委員会を設置し、遺伝子検査-情報割の扱いについて検討を開始

【 遺伝子検査結果電子化の検討過程 】

遺伝子検査および情報検討委員会 システムスケジュール	
2009年 3月 第1回開催	
2009年 4月 第2回開催	
2009年 6月 第3回開催	仕様検討委員会
2009年 7月	院長報告
2009年 9月	
2009年10月 第4回開催	学長報告
2009年11月	
2009年12月 第5回開催	
2010年 1月 第6回開催	
2010年 2月	システムリリース
2010年 3月 第7回開催	マス決定
2010年 4月	運用開始

【 遺伝子情報の電子カルテへの取り込み 】

< 要求仕様 >

- ・ 開示制限対象情報: 遺伝子関連の検査結果報告書、遺伝子カウンセリング記録 (検査オーダーの内容は開示制限不要)
- ・ 電子カルテ上で上記情報を参照する際に、取り扱いレベル(A,B,C,X)に応じて参照権限を寛えたい。
- ・ 「遺伝学的検査に関するガイドライン」への準拠。

< 取り込み方式 >

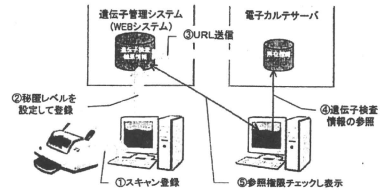
- ・ 電子カルテとは別システム「遺伝子情報管理システム」に開示制限文書をスキャン保存する。(電子カルテとは別データベースとし暗号化する。)
- ・ スキャン登録時に、開示制限文書の権限レベルを設定する。
- ・ 遺伝子管理システムから電子カルテシステムにURL情報のみ送信する。
- ・ 電子カルテで参照時に権限レベルに応じたアクセス制御を行う。

【 遺伝子情報の電子カルテへの取り込み 】

権限レベル	対象検査および検査	電子カルテでのアクセス別
A	単一遺伝子疾患、染色体異常、多因子疾患、病罹患性検査	電子カルテで特定職員がIDとパスワードを入力することで参照できる。(電子カルテのIDと遺伝子管理システムで登録したパスワード)
B	薬理ゲノム、薬理遺伝学	電子カルテで特定職員または特定職種がIDとパスワードを入力することで参照可能。(電子カルテのIDとパスワード)
C	癌細胞の特性評価、体細胞遺伝子検査、感染症(細菌、ウイルスのDNA診断)	電子カルテで通常通り参照可能。
X	親子鑑定などの法医学検査	電子カルテに載せない

【 遺伝子情報の電子カルテへの取り込み 】

● 遺伝子情報の電子カルテシステムへの取込方式概要図



【 遺伝子検査の依頼 】

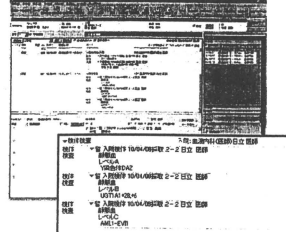
● 検体検査オーダーからの遺伝子検査の依頼

遺伝子関連検査		染色体検査	
検査項目	検査内容	検査項目	検査内容
...

生化学的検査	
検査項目	検査内容
...	...

【 依頼内容の電子カルテへの表記 】

● 遺伝子検査の依頼内容の電子カルテへの表記



Letter to the Editor

Entire *PTCH1* deletion is a common event in point mutation-negative cases with nevoid basal cell carcinoma syndrome in Japan

To the Editor:

Nevoid basal cell carcinoma syndrome [NBCCS (OMIM 109400)], also called Gorlin syndrome, is an autosomal dominant neurocutaneous disorder characterized by large body size, developmental and skeletal abnormalities, sensitivity to radiation, and an increased incidence of cancers such as basal cell carcinoma (BCC) and medulloblastoma (1). NBCCS is caused by inactivating mutations in the *Patched-1* (*PTCH1*) gene (2, 3). Heterozygous loss of *PTCH1* found in certain sporadic and familial cases of BCC indicates that *PTCH1* is also a tumor suppressor gene (4, 5).

Despite extensive efforts to detect mutations, they are still unidentified in 25–60% of patients (6–8). To date, we have analyzed 38 patients with NBCCS from 32 families. Eight of the families did not harbor any *PTCH1* mutations detectable by polymerase chain reaction (PCR)-based direct sequencing of the exons. To investigate the possibility of large deletions involving the *PTCH1* gene, we employed a high-resolution array-based comparative genomic hybridization technology. Consequently, we identified genomic deletions involving *PTCH1* in seven individuals from five of the eight point mutation-negative families (Fig. S1). These patients are listed in Table 1. Some of them have been reported previously by us (9) and one patient reported by others (NS6) (10) is also included in the table, all of which are of Japanese origin. To our knowledge, this table includes all the patients with *PTCH1* deletions in which the breakpoints have been identified at the nucleotide level. A schematic representation of each deletion's size together with the deleted genes is shown in Fig. 1a. Unlike in cases of Sotos syndrome and neurofibromatosis type 1, no recurrent breakpoints were observed in these patients (11, 12). Whereas deletions larger than 2.4 Mb were generated by non-homologous end joining, smaller ones (less than 1.2 Mb) were

produced by *Alu*-mediated nonallelic homologous recombination (Fig. S2).

G19 and G36 inherited the deletion from their mothers (G27 and G43, respectively), whereas the deletion in NS6 is of paternal origin. The breakpoint sequences in these cases were completely conserved through generations. Other patients (G35, G10 and G5) did not have a family history of NBCCS and, therefore, the deletions seemed to be *de novo*. Patients harboring deletions of less than 2.4 Mb did not exhibit any phenotypes atypical for NBCCS despite that up to 22 RefSeq genes (four disease genes) were included in the deleted region. This implies that hemizygous loss of these genes, except for *PTCH1*, might not have an influence on any observable phenotypes. In contrast, deletions larger than 5.3 Mb led to phenotypes unusual for NBCCS including severe mental and motor retardation, epilepsy, and hypotonia (Table 1).

Interestingly, each *Alu*-mediated deletion was mediated by a distinct path of rearrangement (Fig. 1b). G36/43 had a crossing over point within the *Alu* elements generating a hybrid *Alu* element. In G19/27, however, the crossing over occurred near the poly-A tail of the proximal *Alu* element (9). Therefore, the proximal *Alu* remained intact while the distal *Alu* was deleted. In the third case, NS6, crossing over occurred at the 5' end of the *Alu* elements and removed both *Alu* sequences leaving two short direct repeats flanking an *Alu* element on both sides called target-site duplications (10).

To date, we have analyzed 32 NBCCS families and identified entire deletions of *PTCH1* in 5 families. This implies that 16% of NBCCS families (five of the eight point mutation-negative families) can be explained by the entire loss of *PTCH1*. Mutations are not observed in the *PTCH1*-coding sequences in considerable numbers of NBCCS cases not only in Japanese but also in other ethnicities and, apart from *PTCH1*, only one *PTCH2* and one *SUFU* mutation in NBCCS have been

Table 1. NBCCS patients with gene deletions

Patient No.	Age (years)	Size	Deleted nucleotide No. ^a	Deleted RefSeq genes ^b	Deleted disease genes ^b	Predicted mechanism of deletion	Atypical phenotypes
G19 ^c	10	165 kb	97,187,146–197,350,058	1	1	Alu-mediated NAHR ^d	None
G27 ^a	40	165 kb	97,187,146–97,350,058	1	1	Alu-mediated NAHR	None
G36	8 M ^f	1.1 Mb	96,766,985–97,885,391	9	2	Alu-mediated NAHR	None
G43 ^g	32	1.1 Mb	96,766,985–97,885,391	9	2	Alu-mediated NAHR	None
NS6 ^h	NA ⁱ	1.2 Mb	96,070,054–97,646,323 ^j	13	3	Alu-mediated NAHR	None
G35	5	2.4 Mb	95,880,121–98,238,462	22	4	NHEJ ^k with 2-bp overlap	None
G10 ^c	8	5.3 Mb	94,898,311–100,101,915	58	6	NHEJ with 1-bp overlap	severe mental and motor retardation, epilepsy, hypotonia, inguinal hernia
G5 ^c	12	11 Mb	90,617,332–101,647,101	93	13	NHEJ with 7-bp addition	severe mental and motor retardation, epilepsy, hypotonia, webbed neck, hydronephrosis

^aNucleotide numbers are based on UCSC Genome Browser on Human March 2006 Assembly (hg18).

^bNumbers of the deleted genes are based on Database of Genomic variants (<http://projects.tcag.ca/variation/>).

^cFuji et al. 2007 (9).

^dnonallelic homologous recombination.

^eG19's mother.

^f8 months.

^gG36's mother.

^hTakahashi et al. 2009 (10).

ⁱNot available.

^jDistal breakpoint is ambiguous due to the complicated structure of the deletion (10).

^knon-homologous end joining.

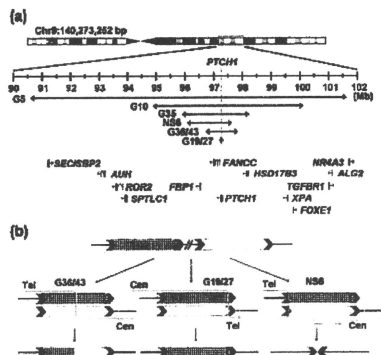


Fig. 1. Schematic representation of the deletions. (a) Architecture of the deleted region. Horizontal arrows represent the deleted regions in the six families listed in Table 1. Disease genes are depicted at the bottom. Vertical dotted lines indicate the positions of *PTCH1*. (b) Three different types of recombination between *Alu* elements observed in NBCCS patients. Black and gray lines represent flanking and intervening regions, respectively. Curved red arrows show the paths of recombination events. Red and blue arrowheads represent target-site duplications (TSDs) of the two elements, respectively. Cen, centromeric; Tel, telomeric.

reported (13, 14). Therefore, it is strongly advisable to investigate the possibility of the gene deletion in point mutation-negative cases.

Supporting Information

The following Supporting information is available for this article:

Fig. S1. Microarray profile of two individuals with a copy number loss at 9q22. Probes are ordered on the x-axis according to physical mapping positions. Test over reference signal intensity ratios for each probe are given on the y axis. For clarity, data are smoothed over a 50-probe window. The position of *PTCH1* is indicated by a vertical dotted line. Disease genes lying in this region are schematically indicated at the bottom.

Fig. S2. DNA sequence of junction fragments. The DNA sequence for each deletion-specific junction fragment obtained by polymerase chain reaction (PCR) was aligned to the wild-type flanking genome sequence for both proximal and distal breakpoints. Alignments with the proximal boundary are shaded in light gray, and those with the distal boundary in dark gray. The estimated cross over points are shaded in red. (A) Sequence alignment in G36/43. Red lines surround *Alu* sequences. The precise length of polyT could not be determined due to the heterogeneity of the PCR product (A_{20–22}). (B) Sequence alignment in G35.

Additional Supporting information may be found in the online version of this article.

Please note: Wiley-Blackwell Publishing is not responsible for the content or functionality of any supplementary materials supplied by the authors. Any queries (other than missing material) should be directed to the corresponding author for the article.

Letter to the Editor

Acknowledgements

We thank all patients, their families and collaborating doctors for participating in this study. We are also grateful to Noriko Ito for technical support. This work was partly supported by a Grant-in-Aid for Research on Intractable Diseases from the Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan (No. H22-120), and by a Grant-in-Aid for Scientific Research (C) from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology, Japan (No. 21591313).

K Nagao^a

K Fujii^b

K Saito^c

K Sugita^d

M Endo^b

T Motojima^e

H Hatsuse^e

T Miyashita^e

^aDepartment of Molecular Genetics,
Kitasato University School of Medicine,
Sagamihara, Japan,

^bDepartment of Pediatrics, Chiba University
Graduate School of Medicine, Chiba, Japan,

^cInstitute of Medical Genetics, Tokyo Women's
Medical University, Tokyo, Japan,

^dDivision of Child Health, Faculty of Education,
Chiba University, Chiba, Japan, and

^eDepartment of Pediatrics, Motojima General
Hospital, Ota, Japan

References

1. Gorlin RJ. Nevoid basal-cell carcinoma syndrome. *Medicine* (Baltimore) 1987; 66: 98–113.
2. Johnson RL, Rothman AL, Xie J et al. Human homologue of *patched*, a candidate gene for the basal cell nevus syndrome. *Science* 1996; 272: 1668–1671.
3. Hahn H, Wicking C, Zaphiropoulos PG et al. Mutations of the human homologue of *Drosophila patched* in the nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Cell* 1996; 85: 841–851.
4. Gailani MR, Stahle-Backdahl M, Leffell DJ et al. The role of the human homologue of *Drosophila patched* in sporadic basal cell carcinomas. *Nat Genet* 1996; 14: 78–81.

5. Uden AB, Holmberg E, Lundh-Rozell B et al. Mutations in the human homologue of *Drosophila patched* (*PTCH*) in basal cell carcinomas and the Gorlin syndrome: different *in vivo* mechanisms of *PTCH* inactivation. *Cancer Res* 1996; 56: 4562–4565.
6. Fujii K, Kohno Y, Sugita K et al. Mutations in the human homologue of *Drosophila patched* in Japanese nevoid basal cell carcinoma syndrome patients. *Hum Mutat* 2003; 21: 451–452.
7. Marsh A, Wicking C, Wainwright B, Chenevix-Trench G. DHPLC analysis of patients with Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome reveals novel *PTCH* missense mutations in the sterol-sensing domain. *Hum Mutat* 2005; 26: 283.
8. Lindström E, Shimokawa T, Toftgård R, Zaphiropoulos PG. *PTCH* mutations: distribution and analyses. *Hum Mutat* 2006; 27: 215–219.
9. Fujii K, Ishikawa S, Uchikawa H et al. High-density oligonucleotide array with sub-kilobase resolution reveals breakpoint information of submicroscopic deletions in nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Hum Genet* 2007; 122: 459–466.
10. Takahashi C, Kanazawa N, Yoshikawa Y et al. Germline *PTCH1* mutations in Japanese basal cell nevus syndrome patients. *J Hum Genet* 2009; 54: 403–408.
11. Kurotaki N, Harada N, Shimokawa O et al. Fifty microdeletions among 112 cases of Sotos syndrome: low copy repeats possibly mediate the common deletion. *Hum Mutat* 2003; 22: 378–387.
12. Dorschner MO, Sybert VP, Weaver M, Pletcher BA, Stephens K. *NF1* microdeletion breakpoints are clustered at flanking repetitive sequences. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 35–46.
13. Fan Z, Li J, Du J et al. A missense mutation in *PTCH2* underlies dominantly inherited NBCCS in a Chinese family. *J Med Genet* 2008; 45: 303–308.
14. Pastorino L, Ghiorzo P, Nasti S et al. Identification of a *SUFU* germline mutation in a family with Gorlin syndrome. *Am J Med Genet A* 2009; 149A: 1539–1543.

Correspondence:

Toshiyuki Miyashita, MD, PhD
Department of Molecular Genetics
Graduate School of Medical Science
Kitasato University
1-15-1 Kitasato
Minami-ku
Sagamihara 252-0374
Japan
Tel.: +81 42 778 8816
Fax: +81 42 778 9214
e-mail: tmiyashi@med.kitasato-u.ac.jp

