

201024092A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

ヤング・シンプソン症候群の診断基準作成と
実態把握に関する研究

平成 22 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 黒澤 健司

平成 23 年 (2011) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告

ヤング・シンプソン症候群の診断基準作成と実態把握に関する研究	1
黒澤健司	

II. 分担研究報告

ヤング・シンプソン症候群の発生頻度の推定	11
黒澤健司	

先天奇形症候群の診療のための臨床遺伝学関連図書目録作成に関する研究	17
升野光雄	

本人・家族および関わる方々の支援 ―患者・家族会の開催―	23
山内泰子	

ヤング・シンプソン症候群の長崎県における実態把握に関する研究	27
近藤達郎	

Young Simpson 症候群の男児例と鑑別診断の研究	29
水野誠司	

ヤング・シンプソン症候群の内分泌学的特性の検討－ 1 －（甲状腺機能）	32
安達昌功	

III. 資料

全国実態調査 [資料 1]	35
診断基準と治療指針 [資料 2]	37
ヤング・シンプソン症候群の会 [資料 3]	45
ホームページ [資料 4]	52

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	55
--------------------	----

V. 研究成果に関する刊行物・別刷	57
-------------------	----

I. 総括研究報告

ヤング・シンプソン症候群の診断基準作成と実態把握に関する研究

研究代表者 黒澤 健司

地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立こども医療センター遺伝科部長

研究要旨

ヤング・シンプソン症候群は、1987年に顔貌異常、先天性心疾患、甲状腺機能低下症、重度精神遅滞を特徴とする原因不明の奇形症候群で、その診断や遺伝形式、病因に関しては現在まで明確にされていない。これまでわが国からも報告があり（Masuno, 1999; Kondoh, 2000）、その病因・病態の解明が重要課題となっている。明確な診断基準がないために、病因遺伝子や病態は勿論、正確な発生頻度も明らかにされていない。今回我々はその実態を把握するために全国調査を行い、得られた情報から診断基準をまとめた。小児医療機関を中心として全国118施設より回答を得、文献検索も合わせて12症例の存在を確認した。発生頻度は神奈川県における先天異常モニタリングのデータおよび遺伝科受診例との比較から約10-20万出生に1例と推定した。診断基準は、1）精神遅滞、2）眼症状、3）骨格異常、4）内分泌学的異常、5）外性器異常、を主症状とし、行動特性が診断に極めて重要であることを確認した。得られた情報の還元を目的としてインターネット上ホームページの作成を試みた。5症例で生体試料を得ることができ、その内3家系では trio 検体での収集が達成された。得られた生体試料を用いて、原因遺伝子同定を目標に Exome 解析に着手した。実態把握研究を基本として、病因解明の研究を継続中である。

研究組織

研究代表者

黒澤健司 神奈川県立こども医療センター
遺伝科 部長

研究分担者

升野光雄 川崎医療福祉大学 医療福祉学部医療福祉学科 教授
山内泰子 川崎医療福祉大学 医療福祉学部医療福祉学科 准教授
近藤達郎 社会福祉法人聖家族会重症心身障害児施設みさかえの園むつみの家 診療部長
水野誠司 愛知県心身障害者コロニー中央病院 臨床第1部長
安達昌功 神奈川県立こども医療センター 内分泌代謝科 部長

A. 研究目的

ヤング・シンプソン症候群は、1987年に顔貌異常、先天性心疾患、甲状腺機能低下症、重度精神遅滞を呈する原因不明の奇形症候群として最初に報告された（Young & Simpson, 1987）。その後、同様症例の報告が相次ぎ、15例以上の報告例が確認されているが、その診断や遺伝形式、病因に関しては現在まで明確にされていない。わが国からも報告があり（Masuno, Am J Med Genet, 1999; Kondoh, Am J Med Genet, 2000）、その病因・病態の解明が重要課題となっている。明確な診断基準がないために、病因遺伝子や病態は勿論、正確な発生頻度も明らかにされていない。今回われわれは、これまで臨床遺伝学および臨床奇形学（Dysmorphology）の専門家として臨床に携わっ

てきた経験、および先天異常疫学調査研究（Kurosawa, Am J Med Genet, 1994; 黒澤健司, 子ども家庭総合研究事業平成 20 年度研究報告書, 2009）に関する経験を生かし、ヤング・シンプソン症候群の診断基準作成と実態把握に関する研究を行った。本研究の目的は、1）ヤング・シンプソン症候群の診断基準の作成と疾患概念の再検討を行うこと、2）成人例も含めた患者数を評価し、合併症の実態を把握し、正確な自然例に基づく医療管理のプロトコールを作成すること、3）病因解明の手がかりとしての生物試料の保存（株化リンパ芽球の作成保存）、である。研究成果は、直接患者および患者家族に還元され、難治性疾患のよりよい医療管理の指標となりえる。本研究の目的である診断基準作成は、必要とされる具体的な医療の内容を明らかにし、生涯にわたる医療負担の推定が可能になる。また、診断基準作成は発生頻度の評価・推定を可能にし、医療全体の中での本症候群の位置づけを明確にする。そして、厚生労働行政における経済効率評価に有用な推測値を提示することが可能となる。さらに、経済的評価にとどまらず、適切な診断に基づく自然歴と医療管理プロトコールを医療・教育・療育サイドに提示することが可能となり、厚生労働省行政課題「健やか親子 21」の「課題 3. 小児保健医療水準を維持・向上させるための環境整備」や、「発達障害者支援施策」の推進に有用な情報が提示できる。また、患者家族には疾患の正しい理解と安心した養育環境の実現をもたらし、結果として患児の長期的生命予後の向上が期待できる。

B. 方法

1) ヤング・シンプソン症候群全国1次調査

疾患の発生頻度および臨床症状のスペクトラムを評価するために、ヤング・シンプソン症候群の全国 1 次調査をおこなった。ヤング・シンプソン症候群は、多発奇形・精神遅滞、さらには内分泌学

的異常を特徴とするために、国内小児医療施設のうち特に小児遺伝の専門家ないしは小児内分泌の専門家がいる 160 施設（240 通）へ郵送し、症例経験の有無を集計した。ヤング・シンプソン症候群は *Dysmorphology* の専門家以外では診断に迷うことが少なくなく、かつ上述のように明確な診断基準が設定されていないために、一般小児科医では診断が難しい。さらに、眼瞼裂狭小症候群（BPES; *Blepharophimosis ptosis epicanthus inversus syndrome*）などとの鑑別も臨床レベルでは難しい。そのために、調査では「ヤング・シンプソン症候群の経験」のほかに、「ヤング・シンプソン症候群疑い症例」も問う形式とした。また、疾患の理解の手掛かりとして「疾患の説明文書（症例の写真を添付）」を同封した。また、全国 1 次調査で検出できない症例については、医学中央雑誌の検索により過去 10 年間での症例報告の有無を検討した。

2) ヤング・シンプソン症候群発生頻度推定

発生頻度推定には、最も多くの症例が診断されている神奈川県立こども医療センター遺伝科受診例を手掛かりとして検討した。方法は、特定期間に受診した（診断を受けた）ヤング・シンプソン症候群症例数と同期間に受診したダウン症候群症例数を比較するもので、比較的容易な解析方法であるものの、精度と方法としては確立されたものである。神奈川県先天異常モニタリングデータを参考としながら検討を加えた。

3) 実態把握としての確定症例の臨床像のまとめ・診断基準作成

既に臨床的に確定している 7 症例を中心に臨床症状をまとめた。7 例はいずれも新生児ないしは乳児期より医療管理を受け、詳細な臨床記録が得られている。しかも、診断はいずれも当研究班 *Dysmorphology* の専門家によるものであり、その診断精度は高い。こうした正確な診断に基づく臨床症状のまとめは、診断基準作成において不可欠であるために、全国調査から得られた「疑い症例」

の検討より「確定症例」の詳細な検討を先行することとした。

4) ヤング・シンプソン症候群原因遺伝子同定を目指した生体試料の保存

文書による承諾の下で、ヤング・シンプソン症候群 5 症例の生体試料保管を行った。方法は末梢血へパリン採血を行い、解析に用いるゲノム DNA を QIAamp DNA Blood Mini Kit (QIAGEN) で抽出した。溶血法 (Fukushima et al., 1992) に従い EB ウイルスろ液を用いてリンパ球の株化保存を行った。

5) 病因遺伝子同定を目指した Exome 解析

多発奇形症候群の多くは遺伝性疾患（主にメンデル遺伝病）であることが推察されているが、発生頻度が極めて低いこと、孤発例が多いことなどの理由から従来の家系解析で原因遺伝子同定に至ることは極めて困難であった。ごく最近の研究より、Exome 解析がこうした原因不明の奇形症候群原因遺伝子同定に極めて有用であることが証明され、注目されている。日本でその疾患概念が確立された Kabuki 症候群の原因遺伝子が、同手法により海外の研究グループにより明らかにされたことは記憶に新しい。本研究では奇形症候群診断を得意とする専門家による臨床診断に基づき、ヤング・シンプソン症候群原因遺伝子同定に着手した。当初計画以上に早く生体試料が収集されたことと、次世代シーケンサー解析研究の進展が予想以上に著しいことが主な理由である。Exome 解析を行うためには、高額な次世代シーケンサーと反応試薬、膨大なデータ処理を行うバイオインフォマティクス担当者やソフトウェアなどが必要であり、それらの設備を整えることは現段階で難しいため、外部委託による解析とした。

6) 得られた情報の公開 —ホームページ開設—

得られた情報の患者家族への還元をめざし、ホームページ開設を試みた。わかりやすい情報公開を心がけるためには、ホームページの組み立ても工夫が必要であるために、外部委託による開設と

した。提示内容に個人情報是不含まない形式とした。

(倫理面への配慮)

研究に当たっては、地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立こども医療センター倫理委員会の承認を得た。全国 1 次調査に関しては個人情報が含まれないために「疫学調査に関する倫理指針 (厚生労働省・文部科学省)」の適応とならないが、ヤング・シンプソン症候群の臨床研究の一部としての位置づけのため、「ヤング・シンプソン症候群発生頻度調査 (全国調査)」(申請者: 黒澤健司) として倫理委員会審査承認を得た (平成 22 年 7 月 2 日付承認)。また、臨床症状も含めた生体試料収集および病因遺伝子同定を目指した遺伝子解析に関しては、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守し、研究対象者の人権擁護と個人情報保護に十分配慮した上で研究を実施した。個人情報管理者は、オフラインの専用コンピュータ内に情報を一括集積したうえ、施錠可能な場所に保管した。研究のそれぞれの項目では、臨床症状のまとめおよび病因遺伝子同定をめざした研究は、「ヤング・シンプソン症候群の病因解明」(申請者: 黒澤健司) として倫理委員会承認 (平成 22 年 7 月 2 日付承認) を得た。また、得られた生体試料を用いた多施設共同研究の推進を視野に入れて、「先天異常症候群患者の保存細胞の公的難病研究資源バンクへの寄託」(申請者: 黒澤健司) の倫理委員会承認を得た (平成 22 年 7 月 2 日付承認)。

C. 研究結果

1) ヤング・シンプソン症候群全国1次調査

国内小児医療施設 (主に小児遺伝学の専門家ないしは小児内分泌の専門家が常勤する) 160 施設 (240 通) へ郵送し、118 施設 (回収率 73.8%) の回答を得た。回答率は当初予想以上に高く、こうした原因不明の先天奇形症候群に関する関心の高さが推測された。回答を得た 118 施設のうち、確定例は 1 施設 1 例、ほかに疑い例が 4 例報告さ

れた（計 5 例）。我々研究班施設の 7 例を合わせると、合計で 12 例が今回の 1 次調査で検出された。医学中央雑誌検索では過去 10 年間に 6 報告あったが、いずれも報告施設に関する情報から今回の集計症例の可能性が高かった。学術集会抄録集で 1 例の確定例を確認した（日本人類遺伝学会第 54 回大会抄録集、OC113 平木ら、2009）。

2）ヤング・シンプソン症候群発生頻度推定

神奈川県立こども医療センターでは 20 年間（1990—2009）に 5 例のヤング・シンプソン症候群確定例を経験した（Masuno et al., 1999）。この期間に 1,232 例のダウン症候群症例が新たに遺伝科を受診した。5 症例の出生年次はほぼ等間隔で 4—5 年に 1 例の頻度であった。この 20 年間のダウン症候群こども医療センター遺伝科受診数と、神奈川県先天異常モニタリングで報告されたダウン症候群数の推移はほぼ一定比率で相関し、神奈川県の先天異常発生動向が反映されていると推測された。ダウン症候群は発生頻度が約 800 出生に 1 例の染色体異常症で神奈川県総出生数（約 83,000）を考慮に入れると県内出生ダウン症候群の約 60—80%が遺伝科を受診したことになる。上述の仮定を考慮に入れると、ヤング・シンプソン症候群とダウン症候群の発生比率は 1：250 となり、ダウン症候群の一般発生頻度（800 出生に 1 例）から、少なくとも 200,000 出生に 1 例の発生頻度が予想される。しかし、診断の難易度はダウン症候群より高いために診断未定例が潜在することや、2000 年以降の母年齢上昇に伴うダウン症候群発生頻度動向の変化を考慮に入れると、最大約 100,000 出生に 1 例の発生頻度が推定される。

3）実態把握としての確定症例の臨床像のまとめ・診断基準作成

研究班での医療管理中の 7 症例について臨床症状をまとめた【表】。観察期間は最長で約 18 年に及んだ。年齢は 0 歳から 20 歳にまで及び、男女比は 6：1 で男児が多かった。両親年齢は一般集団と差がなかった。低出生体重例が 2 例あったが、い

ずれも 2400 g 台で子宮内発育遅延（出生前の成長障害）は目立たなかった。全例が新生児乳児期から医療管理を必要とし、新生児期の哺乳不良はほぼ全例で共通した。また、乳児期からの発達遅滞は全例で認め、中等度から重度を呈した。眼科的異常も全例で共通し、眼瞼裂狭小のほかに弱視を認め、乳幼児早期からの眼的対応が極めて重要であった。骨格異常も全例で認め、手術治療を要する内反足は 3 例で認めた。甲状腺機能低下は 6 例にみとめ、その頻度は高率であり、新生児マススクリーニングで発見される例もあった。但し、多くの症例で軽度の機能低下にとどまり、甲状腺の形態にも異常を認めなかった。一般小児においても、軽度の甲状腺機能低下を治療対象とするか否かの基準は明確ではないが、本邦の内分泌専門医の多くは、TSH 値が $10\sim 15\mu\text{IU/mL}$ を超えれば治療を開始することが多い。本症候群でも概ねそれに準じて治療（甲状腺ホルモン剤（チロキシン）の内服）であった。男児での停留精巣・小陰茎がめだった。停留精巣には外科的治療を行い、小陰茎が高度な場合には男性ホルモン治療が検討された。以上の結果より、診断基準を、①精神遅滞（中等度から重度）、②眼瞼裂狭小を必須として付随する弱視・鼻涙管閉塞などの眼症状、③内反足を初めとした骨格異常、④内分泌学的異常（主に甲状腺機能低下症）、⑤外性器異常（主に男性で停留精巣および矮小陰茎）、を主症状とした。除外項目として、⑥他の奇形症候群あるいは染色体異常症を除外できるものとした。診断的意義の高い行動特性（人懐こい性格、新生児期の後弓反張）も確認された。

4）ヤング・シンプソン症候群原因遺伝子同定を目指した生体試料の保存

5 症例で採血を行い、いずれの症例でもリンパ芽球による株化に成功した。さらに 3 家系では父母も合わせた trio 検体の保存が得られた。

5）病因遺伝子同定を目指した Exome 解析

得られた生体試料の内、1 症例と 1 症例を含む

trio 家系の合計 4 検体で exome 解析に着手した。ヤング・シンプソン症候群がゲノム微細構造異常でないことは先行研究（平木ら、2009；Day ら、2008）より明らかなので、exome 解析をマイクロアレイ CGH 解析並行する形で進めた。理論的には、全ゲノムでの de novo 変異が生じる確率は約 1×10^{-8} なので（The 1000 Genomes Project Consortium, 2010）、1 家系＋典型症例 1 例の解析で原因遺伝子が同定できるはずである。Agilent Sure Select Human All Exon キットにより、Exon capture を行い、ライブラリーインサートが 300－340bp のシーケンス用ライブラリーを得た。現在、Illumina Genome Analyzer IIx(GAIIx)での解析の準備を行っている。

6) 得られた情報の公開 ―ホームページ開設―

本研究で明らかにされた診断基準や医療管理体制について、情報を広く公開することを目的にヤング・シンプソン症候群のホームページ作成を試みた（現在作成中【図】で、平成 23 年 1 月に公開予定）。

D. 考察

先天奇形症候群に分類されるヤング・シンプソン症候群の診断基準作成と実態把握を目的に、全国調査を行い、並行して研究班内での確定症例を中心に臨床症状をまとめた。現在まで確定 7 症例のまとまった報告は世界的にはない。さらに 5 症例の生体試料が得られたために、原因遺伝子同定を目指して Exome 解析に着手した。これまで、Exome 解析は海外を中心に行われ、多くの原因不明の先天奇形症候群原因遺伝子が同定されるに至っている。病因解明の手段としては、1) 正確な診断に基づく症例の集積、2) 蓄積された症例を用いての病因遺伝子同定、3) 同定された病因遺伝子からこれまで収集された症例での解析を進めて、Genotype-Phenotype 関連の検討を深める、4) 病因遺伝子の正常発生における機能をモデル動物などで再現し、病態を把握する、といった流

れが想定され、今後さらに研究の進展が必要である。同時に、発生頻度の推定は施策検討において重要な資料となる。これまでの結果から、先天奇形症候群研究がこうした基礎的研究、臨床疫学的研究も兼ね合わせ、さらに情報公開も含めた多面的な側面をもつことが明らかになった。今後、さらに症例を積み重ねて、病態解明に進める必要がある。

E. 結論

ヤング・シンプソン症候群の診断基準作成と実態把握を目的に、全国調査を行い、確定症例を中心に臨床症状をまとめた。診断基準として、1) 精神遅滞、2) 眼症状、3) 骨格異常、4) 内分泌学的異常、5) 外性器異常、をあげた。得られた情報の還元を目的としてインターネット上ホームページの作成を試みた（平成 23 年 1 月アップ予定）。神奈川県における先天異常疫学調査および遺伝外来受診症例のデータから、発生頻度を 10－20 万出生に 1 例と推定した。5 症例で生体試料を得ることができ、原因遺伝子同定を目標に Exome 解析に着手した。実態把握研究を基本として、病因解明の研究を継続中である。

F. 研究発表

1. 論文発表

Adachi M, Kurosawa K (他 3 名), Hasegawa T.
Ruvalcaba syndrome revisited. Am J Med
Genet Part A 2010;152A:1854-7.

Tsuyusaki Y, Kurosawa K. * (他 5 名、* 責任著
者) 1p36 deletion syndrome associated with
Prader-Willi-like phenotype. Pediatr Int
2010;52:547-550.

Osaka H, Kurosawa K (10 人中 7 番目), Inoue K.
Disrupted SOX10 regulation of GJB2
transcription causes
Pelizaeus-Merzbacher-like disease. Ann
Neurol 2010;68:250-254.

Hayashi S, Mizuno S, Kurosawa K (29 人中 5、
6 番目), Inazawa J. Clinical application of
array-based comparative genomic
hybridization by two-stage screening for 536
patients with mental retardation and
multiple congenital anomalies. J Hum Genet.
2010 Oct 28. [Epub ahead of print]

Komatsuzaki S, Mizuno S, Kurosawa K (20 人
中 12、13 番目), Matsubara Y. Mutation
analysis of the SHOC2 gene in Noonan-like
syndrome and in hematologic malignancies. J
Hum Genet. 2010 Sep 30. [Epub ahead of
print]

Tsuji M, Kurosawa K (9 人中 8 番目), Osaka H.
5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase
deficiency with progressive polyneuropathy
in an infant. Brain Dev. 2010 Sep 16. [Epub
ahead of print]

Saito Y, Kurosawa K (10 人中 3 番目), Sasaki M.
Polymicrogyria and infantile spasms in a
patient with 1p36 deletion syndrome. Brain
Dev. 2010 Aug 12. [Epub ahead of print]

黒澤健司 神経線維腫症 1 型における分子細胞遺

伝学的スクリーニング 日レ病会誌

2010;1:35-37.

Yamanaka M, Kurosawa K (8 人中 8 番目)

Prenatal findings of paternal uniparental
disomy 14: Report of four patients. Am J
Med Genet Part A 2010;152A:789-791.

Tsuji M, Kurosawa K (11 人中 6 番目), Osaka H.
A new case of GABA transaminase deficiency
detected with proton MR spectroscopy. J
Inherit Metab Dis 2010;33:85-90.

Osaka H, Kurosawa K (8 人中 7 番目),
Yamashita S. Mild phenotype in
Pelizaeus-Merzbacher disease caused by a
PLP1-specific mutation. Brain Dev
2010;32:703-7.

Kobayashi T, Kurosawa K (26 人中 18 番目),
Mizuno 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;31:284-94.

Yamada K, Mizuno S (10 人中 9 番目),
Wakamatsu N. Characterization of a de novo
balanced t(4;20)(q33;q12) translocation in a
patient with mental retardation. Am J Med
Genet A 2010 Nov 17. [Epub ahead of print]
近藤達郎 ダウン症候群患者の QOL 向上のための
塩酸ドネペジル療法. Japan J Rehabil Med
2010

Kondoh T * (18 人中 1 番目 * 責任著者),
Moriuchi H. Donepezil significantly
improves abilities in daily lives of female
Down syndrome patients with severe
cognitive impairment: a 24-week
randomized, double-blind, placebo-controlled
trial. Int J Psychiat in Med 2010

近藤達郎 * (* 責任著者)、森内浩幸 ダウン症候

群患者への塩酸ドネペジル療法. 日本小児科学会雑誌 2010;114: 15-22.

Liu J, Kondoh T (15 人中 9 番目), Krantz I. Genome Wide DNA Methylation Analysis in Cohesin Mutant Human Cell Lines. Nucleic Acids Research, 2010;38:5657-71.

Oikawa M, Kondoh T (7 人中 3 番目), Yoshiura KI. Familial brain arteriovenous malformation maps to 5p13-q14, 15q11-q13 or 18p11: Linkage analysis with clipped fingernail DNA on high-density SNP Array. Eur J Med Genet 2010;53:244-9.

近藤達郎. QOL 向上のための塩酸ドネペジル療法. ダウン症候群児・者のヘルスケアマネジメント 岡本伸彦、巽 純子監修 かもがわ出版 京都 2010 年 7 月 15 日. pp179-187.

Adachi M * (7 人中 1 番目、* 責任著者), Uchida S. Increased Na reabsorption via the Na-Cl cotransporter in autosomal recessive pseudohypoaldosteronism. Clin Exp Nephrol 2010;14:228-32.

Narumi S, Adachi M (5 人中 4 番目), Hasegawa T. Transcription factor mutations and congenital hypothyroidism: systematic genetic screening of a population-based cohort of Japanese patients. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:1981-5.

Dateki S, Adachi M (15 人中 8 番目), Ogata T. Heterozygous orthodenticle homeobox 2 mutations are associated with variable pituitary phenotype. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:756-64.

Asakura Y, Adachi M (7 人中 7 番目). A patient with Pendred syndrome whose goiter progressed with normal serum thyrotropin and iodine organification. Am J Med Genet A 2010;152A:1793-7.

Asakura Y, Adachi M (4 人中 4 番目). Growth

hormone response to GH-releasing peptide-2 in children. J Pediatr Endocrinol Metab 2010;23:473-480.

黒澤健司 細胞遺伝学的診断のアルゴリズム 日本臨床 68(Suppl 8):170-176, 2010.

黒澤健司 外表奇形 小児内科 42:1123-1125, 2010.

黒澤健司 (訳) 形態異常の記載法—写真と用語の解説 鼻と人中. 小児内 2010;42:1298-1315.

升野光雄 遺伝カウンセリングのポイント 7) 多因子遺伝: 口唇裂・口蓋裂 遺伝子医学 MOOK 別冊 遺伝カウンセリングハンドブックメディアカル・ドウ

中新美保子、三村邦子、山内泰子、中尾美華、松田美鈴、稲川喜一、篠山美香、山本真弓、佐藤康守、森口隆彦 口唇裂・口蓋裂の母親の次子妊娠に関する医療職者の意識調査 日本口蓋裂学会雑誌 2010;35:207-210.

2. 学会発表

榎本啓典、富永牧子、石川亜貴、古谷憲孝、安達昌功、水野誠司、山内泰子、升野光雄、近藤達郎、黒澤健司 Young-Simpson 症候群の長期的な臨床像—新生児期から青年期にかけて— 第 55 回日本人類遺伝学会 2010.10.27-30. さいたま市

Enomoto K, Furuya N, Adachi M, Mizuno S, Yamanouchi Y, Masuno M, Kondoh T, Kurosawa K. Follow-up and Management of Young-Simpson Syndrome. 60th American Society of Human Genetics 2010.11.2-6. Washington DC. USA.

榎本啓典、岸谷康弘、石川亜貴、古谷憲孝、升野光雄、黒澤健司 LIS1 を含まない 17p13.3 領域の端部欠失を認め低身長・軽度発達遅滞・Miller-Dieker 症候群様の顔貌を呈する 1 女児例 第 33 回日本小児遺伝学会 2010.4.22 盛岡

石川亜貴、岸谷康弘、榎本啓典、古谷憲孝、黒澤健司、吉橋博史、石切山敏 サブテロメア FISH 解析にて診断に至った 19 番染色体短腕部分トリソミーの 1 例 第 33 回日本小児遺伝学会 2010.4.22 盛岡

吉橋博史、林深、黒澤健司、稲澤譲治 欠失型 Greig cephalopolysyndactyly 症候群の 1 例 第 33 回日本小児遺伝学会 2010.4.22 盛岡

小崎里華、黒澤健司、岡本伸彦、水野誠司、小崎健次郎、峰岸真千子 Rubinstein-Taybi 症候群患者・家族からのニーズ 第 33 回日本小児遺伝学会 2010.4.22 盛岡

榎本啓典、石川亜貴、古谷憲孝、黒澤健司 全サブテロメア FISH による診断未定症例のスクリーニング 第 113 回日本小児科学会 2010.23-25. 盛岡

石川亜貴、榎本啓典、古谷憲孝、朝倉由美、室谷浩二、安達昌功、黒澤健司、小崎健次郎 CHARGE 症候群 24 例の臨床的検討 第 113 回日本小児科学会 2010.23-25. 盛岡

黒澤健司、黒木良和 先天異常モニタリング調査 (KAMP) からみた多胎発生頻度の推移 第 113 回日本小児科学会 2010.23-25. 盛岡

井上健、小坂仁、黒澤健司、高梨潤一、山本俊至、岩城明子 先天性大脳白質形成不全症の診断と治療に向けた研究 第 52 回日本小児神経学会 2010.5.20-22. 福岡

石川亜貴、黒澤健司、山下純正 MECP2、L1CAM を含む Xq28 領域の重複を認めた重度精神遅滞の男児例 第 52 回日本小児神経学会 2010.5.20-22. 福岡

関澤浩一、加藤誠久、石井健介、黒澤健司、田辺秀之、岸邦和 染色体構造異常を中心としたヒト核型分析学習ソフトウェアの開発 第 55 回日本人類遺伝学会 2010.10.27-30. さいたま市

Bamshad MJ, Kurosawa K (31 名中 18 番目), Shendure J. Discovery of a gene for kabuki

syndrome by exome sequencing and genotype-phenotype relationship in 110 cases. 第 55 回日本人類遺伝学 2010.10.27-30. さいたま市

黒澤健司 Cytogenetic Array が遺伝医療にもたらすもの 第 55 回日本人類遺伝学会 2010.10.27-30. さいたま市

宮武聡子、山下純正、黒澤健司、三宅紀子、松本直通 劣性遺伝性白質脳症の 1 家系の疾患責任遺伝子解析 第 55 回日本人類遺伝学会 2010.10.27-30. さいたま市

富田博秋、小野千晶、愈志前、田邊陽一郎、福與なおみ、西村章、黒滝直弘、黒澤健司、岡本伸彦、松本直通 ソトス症候群罹患者リンパ芽球のマイクロアレイ解析—NSD1 の下流で発現調節を受ける遺伝子群の探索— 第 55 回日本人類遺伝学会 2010.10.27-30. さいたま市

井上健、岩城明子、小坂仁、黒澤健司、高梨潤一、出口貴美子、山本俊至 先天性大脳白質形成不全症：難治性疾患克服研究による希少性疾患の統合的研究の推進 第 55 回日本人類遺伝学会 2010.10.27-30. さいたま市

小松崎匠子、青木洋子、新堀哲也、岡本伸彦、大橋博文、水野誠司、渡辺順子、近藤郁子、黒澤健司、川目裕、今泉益栄、力石健、土屋滋、呉繁夫、松原洋一 Noonan 症候群類縁疾患および血液腫瘍細胞における SHOC2 遺伝子変異解析 第 55 回日本人類遺伝学会 2010.10.27-30. さいたま市

福與なおみ、岡本伸彦、黒澤健司、松本直通、荻野谷和裕、植松貢、土屋滋、富田博秋 本邦におけるソトス症候群の診断の実態調査 第 55 回日本人類遺伝学会 2010.10.27-30. さいたま市

富永牧子、鮫島希代子、榎本啓典、石川亜貴、古谷憲孝、和田敬仁、京田学是、小坂仁、黒澤健司 14 番染色体長腕近位部における dosage sensitive genes の推定 第 55 回日本人類遺伝

- 学会 2010.10.27-30. さいたま市
- 石川亜貴、富永牧子、榎本啓典、古谷憲孝、黒澤健司 Sotos 症候群 43 例の臨床的検討 第 55 回日本人類遺伝学会 2010.10.27-30. さいたま市
- 和田敬仁 新保裕子、三谷忠宏、小坂仁、黒澤健司、岡本伸彦 ATR-X 症候群の診断基準の作成 第 55 回日本人類遺伝学会 2010.10.27-30. さいたま市
- 山田裕一、山田憲一郎、水野誠司、古谷憲孝、松尾真理、平木洋子、黒澤健司、斎藤加代子、若松昭延 Mowat-Wilson 症候群典型例における ZFH1B 遺伝子変異 第 55 回日本人類遺伝学会 2010.10.27-30. さいたま市
- Wada T, Shimbo H, Mitani T, Osaka H, Kurosawa K, Okamoto N. Clinical and Molecular genetic study of ATR-X syndrome Patients in JAPAN and proposal of clinical diagnostic criteria of ATR-X syndrome. 60th American Society of Human Genetics 2010.11.2-6. Washington DC. USA.
- Abe Y, Aoki Y, T. Niihori T, Ohashi H, Kurosawa K, Okamoto N, Kawame H, Mizuno S, Ogata T, Kuriyama S, Kure S, Matsubara Y. Prevalence and clinical features of Costello syndrome and cardiofacio-cutaneous syndrome in Japan. 60th American Society of Human Genetics 2010.11.2-6. Washington DC. USA.
- Kurosawa K, Enomoto K, Furuya N, Masuno M, Kuroki K. Trends of the incidence of twin births in Japan. 60th American Society of Human Genetics 2010.11.2-6. Washington DC. USA.
- Komatsuzaki S, Aoki Y, Niihori T, Okamoto N, Hennekam RCM, Hopman S, Ohashi H, Mizuno S, Watanabe Y, Kamasaki H, Kondo I, Moriyama N, Kurosawa K, Kawame H, Imaizumi M, Rikiishi T, Tsuchiya S, Kure S, Matsubara Y. SHOC2 mutation analysis in Noonan-like syndrome and hematologic malignancies. 60th American Society of Human Genetics 2010.11.2-6. Washington DC. USA.
- Miyatake S, Miyake N, Yamashita S, Kurosawa K, Matsumoto N. A novel homozygous intronic DARS2 mutation in a family with congenital leukoencephalopathy. 60th American Society of Human Genetics 2010.11.2-6. Washington DC. USA.
- Yamada Y, Yamada K, Mizuno S, Furuya N, Matsuo M, Urano M, Hiraki Y, Kurosawa K, Saito K, Wakamatsu N. Novel mutations of ZFH1B responsible for the typical cases of Mowat-Wilson syndrome. 60th American Society of Human Genetics 2010.11.2-6. Washington DC. USA.
- 近藤達郎：ダウン症候群の温故知新：トータルケアを考える上での諸問題。第 33 回日本小児遺伝学会 教育講演。盛岡。2010 年 4 月 22 日。
- 近藤達郎：シンポジウム 4：リハ促進的薬物治療の新たな展開「ダウン症候群患者の QOL 向上のための塩酸ドネペジル療法」第 47 回日本リハビリテーション医学会。鹿児島。2010 年 5 月 21 日
- Kondoh T, Morifuji K, Matsumoto T, Nakane H, Tsukada E, Fukuda M, Doi M, Motomura H, Honda S, Moriuchi H. Natural history of Down syndrome patients in Japan: A questionnaire investigation. 60th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics. Washington DC, Nov 2-6, 2010.
- Nakatomi A, Kondoh T, Mori A, Shiokawa O, Sasaki Y, Harada N, Shimoji T, Fukuda M, Motomura T, Moriuchi H. A heterozygous 3q24-q25 deletion in a patient with the C

syndrome. 60th American Society of Human Genetics 2010.11.2-6. Washington DC. USA.

山上祐次、山田幸子、菅原緒美、安達昌功、平原史樹、住吉好雄神奈川県における先天性中枢性甲状腺機能低下症マス・スクリーニングーFT4の有用性とカットオフ値についてー. 第37回日本マス・スクリーニング学会 2010. 8. 29 横浜

安達昌功 Clinical Aspect of PORD/Antley-Bixler syndrome. International symposium on pediatric endocrinology, official ICE2010 satellite symposium 2010. 4. 1. 東京

安達昌功 先天性甲状腺機能低下症の新生児マス・スクリーニング. 第8回青森小児内分泌セミナー 2010. 5. 22. 弘前

安達昌功 小児がん治療後の 内分泌障害と代謝異常 (ランチョンセミナー). 第52回日本小児血液学会総会&第26回日本小児がん学会学術集会 2010. 12. 19. 大阪

山内泰子、升野光雄、黒木良和 日本における認定遺伝カウンセラーの現状 第80回日本衛生学会 2010. 5. 10. 仙台

市川真臣、山内泰子、升野光雄、黒木良和 日本における遺伝カウンセリングに関する情報資源構築. 第34回日本遺伝カウンセリング学会 2010. 5. 28. 東京

山内泰子、小野晶子、佐藤有希子、西田千夏子、升野光雄、黒木良和 日本における認定遺伝カウンセラーの現状ーアンケート調査 2010ー 第34回日本遺伝カウンセリング学 2010. 5. 29. 東京

山内泰子、升野光雄、中新美保子、稲川喜一、高尾佳代、三村邦子、森口隆彦、牧 優子、飛騨美希、市川真臣、黒木良和 口唇裂・口蓋裂をもつ子どもの母親が遺伝カウンセリングに求めることーチーム医療における遺伝カウンセリングの必要性ー 日本人類遺伝学会第55回

2010. 10. 28. 大宮

升野光雄、山内泰子 知っておきたい遺伝子診断の進め方ー遺伝カウンセリングの必要性ー第183回川崎医学会講演会 2010. 7. 1. 倉敷 川崎医学会誌 36(3):216, 2010

升野光雄、山内泰子 ヒトの遺伝の理解のためにー身近な遺伝から遺伝カウンセリングまでー 倉敷市大学連携講座 2010. 12. 18. 倉敷

山内泰子 遺伝医療における認定遺伝カウンセラーの役割 日本人類遺伝学会第55回 2010.10.29. 大宮 Education Program2 遺伝医療と社会の接点

水野誠司、西恵理子、丸山幸一、熊谷俊幸 先天多発奇形/精神遅滞症例に対する全サブテロメア解析の有用性. 第46回中部日本小児科学会 2010.8.22 金沢

水野 誠司、西 恵理子、村松 友佳子、若松 延昭 9q32欠失の2例-ゲシュタルトで認識可能な症候群の可能性-. 第55回日本人類遺伝学会 2010.10.24 さいたま市

Mizuno S, Oshiro M, Seishima M, Okamoto M, Makita Y, Wakamatsu N. Ectodermal Dysplasia, Vertebral Anomaly, Hirschsprung Disease, Growth and Mental Retardation: A Clinical Report of a Boy with BRESEK Syndrome. American Society of Human Genetics, 60th Annual Meeting, 2010.11.3 Washington D.C.

G. 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

なし

II. 分担研究報告

わが国におけるヤング・シンプソン症候群の発生頻度の推定

分担研究者 黒澤 健司 神奈川県立こども医療センター 遺伝科部長

研究要旨

小児病院における受診例および人口ベースの先天異常モニタリング調査のデータより、ヤング・シンプソン症候群の発生頻度について検討した。神奈川県立こども医療センター遺伝科へ受診歴のある 5 例のヤング・シンプソン症候群症例を対象とし、出生を年次ごとにまとめ、出生状況に揺らぎがあるか検討した。比較対象として、これら対象症例の出生年次に遺伝科を初診となったダウン症候群症例を取り上げた。診断は、臨床症状の組み合わせから臨床遺伝専門医でもある **Dysmorphology** の専門家によってなされた。約 20 年間に 5 例の出生があり、5 例の出生年はほぼ等間隔（約 5 年：2－9 年）であった。この期間の Down 症候群症例の平均遺伝科初診例数（55 例）や、神奈川県における Down 症候群推定発生頻度（10－12／10,000 出生）とから、Down 症候群 1334 例に対して 5 例のヤング・シンプソン症候群症例の出生（平均 266 例の Down 症例に対して 1 例のヤング・シンプソン症例）と推定した。すなわちヤング・シンプソン症候群の発生頻度は、210,000 出生に 1 例で、診断の難易度を考慮し 100,000 出生に 1 例と推定した。今回の推定発生頻度に関する評価は、海外ではなく、難治性疾患における医療施策において重要なデータと考えられた。

共同研究者

石川 亜貴（神奈川県立こども医療センター遺伝科）

榎本 啓典（同 遺伝科）

古谷 憲孝（同 遺伝科）

準がないために、病因遺伝子や病態は勿論、正確な発生頻度も明らかにされていない。今回われわれは、これまで臨床遺伝学および臨床奇形学（**Dysmorphology**）の専門家として臨床に携わってきた経験、および先天異常疫学調査研究（Kurosawa, *Am J Med Genet*, 1994; 黒澤健司, 子ども家庭総合研究事業平成 20 年度研究報告書, 2009）に関する経験を生かし、ヤング・シンプソン症候群の発生頻度を検討した。

A. 研究目的

ヤング・シンプソン症候群は、1987 年に顔貌異常、先天性心疾患、甲状腺機能低下症、重度精神遅滞を呈する原因不明の奇形症候群として最初に報告された（Young & Simpson, 1987）。その後、同症候群の報告が相次ぎ、15 例以上の報告例が確認されているが、その診断や遺伝形式、病因に関しては現在まで明確にされていない。わが国からも報告があり（Masuno, *Am J Med Genet*, 1999; Kondoh, *Am J Med Genet*, 2000）、その病因・病態の解明が重要課題となっている。明確な診断基

準がないために、病因遺伝子や病態は勿論、正確な発生頻度も明らかにされていない。今回われわれは、これまで臨床遺伝学および臨床奇形学（**Dysmorphology**）の専門家として臨床に携わってきた経験、および先天異常疫学調査研究（Kurosawa, *Am J Med Genet*, 1994; 黒澤健司, 子ども家庭総合研究事業平成 20 年度研究報告書, 2009）に関する経験を生かし、ヤング・シンプソン症候群の発生頻度を検討した。

先天性多発奇形症候群の多くが遺伝子異常を原因としており、根本治療は困難である。こうした難治性疾患の代表である奇形症候群では、その自然歴を明らかにすることは極めて重要である。自然歴を明らかにすることにより、医療サイドの理解が得られ、合併症管理に有用となる。さらに自然歴に関する情報は、将来に対する親の不安を取り除くことを可能とし、結果として長期的予後の

改善が期待できるからである。同時に、こうした先天奇形症候群の発生頻度を明らかにすることも重要である。それは、多くの医療問題を抱えた患者および患者家族をサポートする上で、明確な理念にもとづいた医療施策の基本データとして必須となり、さらに、地域ごとの大きな発生頻度の違いが評価方法のバイアスによるものであることを指摘することができるからである。

今回、我々は小児病院受診症例および人口ベースの先天異常モニタリング調査のデータより、ヤング・シンプソン症候群の発生頻度について検討した。ヤング・シンプソン症候群の発生頻度に関する報告はわが国は勿論、海外からものは現在までない。ヤング・シンプソン症候群の殆どは突然変異であり、この点から人種差はないと仮定した。孤発例がほとんどすべてであることは、常染色体優性遺伝形式をとり、かつ、今後計画される Exome 解析の適応となることが考えられる。

B. 研究方法

対象は、神奈川県立こども医療センター遺伝科へ受診歴のある 5 例のヤング・シンプソン症候群症例である。診断は、臨床症状の組み合わせから臨床遺伝専門医でもある *Dysmorphology* の専門家によってなされた。診断は明確な診断基準が現在ないために、総合的に *Dysmorphology* を専門とする遺伝科医師によってなされている。5 例の出生状況や合併症、医療管理状況は、臨床病歴を中心にまとめた。5 例の出生を年次ごとにまとめ、出生状況に揺らぎがあるか検討した。比較対象として、これら対象症例の出生年次に遺伝科を初診となったダウン症候群症例を取り上げた。ダウン症候群は最も頻度の高い常染色体異常症であり、一般集団における発生頻度は約 800 出生に 1 例で、人種差はない。発生頻度が比較的一定で、診断が容易であるダウン症候群との比を観察することにより、発生頻度を推定した。また、ダウン症候群の発生頻度が県内において一定であることを確認

するために、神奈川県における先天異常モニタリング調査のデータも参考とした。

(倫理面への配慮)

解析にあたっては全ての個人情報情報は潜在化させた。遺伝子解析は十分なインフォームドコンセントの後に文書により承諾を得た。

C, D. 研究結果と考察

5 例の CHARGE 症候群症例を出生年別にまとめた。1990 年から 2010 年にわたり出生が見られ、出生年の間隔はほぼ 5 年で 1 例を経験していることになった。この調査期間以前の疾患としての知名度は極めて低く、疾患概念も確立されていないため、1990 年以前は対象外とした。この期間前後の Down 症候群症例の遺伝科初診例数を図 1 にまとめた。1990 年代前半に若干の低下傾向を認めるものの、55 例前後で推移している。この間の神奈川県先天異常モニタリング調査 (KAMP) での Down 症候群発生動向を確認すると、同様に 1990 年代前半に若干の低下傾向を見ているが、その後 10,000 出生あたり 5-6 で推移する (KAMP での Down 症候群把握率は、奇形児発生頻度が 1.14% と評価されていた 1980 年代には 67% と推定されている。その後、評価方法の変遷により奇形児発生頻度が 0.8% へ低下しており、奇形全体の発生頻度から考えると、Down 症候群把握率も 50% 程度へ低下した可能性が考えられ、この期間の Down 症候群発生頻度は 10-12/10,000 出生と考えられる。)。したがって、人口ベースのモニタリング調査の傾向は、小児病院遺伝外来の患者分布にも反映されていることがわかる。つまり、Down 症候群 1334 例に対して 5 例のヤング・シンプソン症候群症例の出生 (平均 266 例の Down 症例に対して 1 例のヤング・シンプソン症例) である。Down 症候群出生が上述のモニタリングデータに従うと、ヤング・シンプソン症候群の発生頻度は、210,000 出生に 1 例の頻度となる。ただし、ヤング・シンプソン症候群の診断は、必ずしも Down 症候群の

ように小児医療に関わるものであるなら誰でも診断が可能であるわけではなく、ときに臨床専門医でも診断に躊躇することがあり、評価バイアスは考慮する必要がある。診断の難易度を考慮すると実際に診断されている例は全体の半数程度になることを考慮してもいいかもしれない。したがってまとめると、約 100,000 出生に 1 例が妥当な推定発生頻度かもしれない。

E. 結論

神奈川県における小児病院遺伝外来の先天異常・奇形症候群症例の受診状況から、ヤング・シンプソン症候群の発生頻度を推定した。小児病院（神奈川県立こども医療センター）は県内唯一の小児専門医療機関であり、発生頻度は低いものの極めて高度で専門的な医療を必要とする先天性多発奇形症例が集中する。観察期間 1990–2010 年の 20 年間に出生した 5 例のヤング・シンプソン症候群を経験し、この間に 1334 例の Down 症候群新患症例の受診があった。神奈川県におけるこの期間の Down 症候群発生頻度はほぼ一定で推移していて、遺伝外来 Down 症候群受診群は神奈川県一般集団を反映していた。ヤング・シンプソン症例 5 例の出生は 20 年間で偏りは少なく、5 年で 1 例の出生であった。Down 症受診例とヤング・シンプソン症例の発生頻度の比が一定と仮定すると、その比は 266 : 1 となり、この期間の神奈川県における推定の Down 症候群発生頻度（10–12 / 10,000 出生）を考慮すると、確定診断例の発生頻度は最小限の推定値は 210,000 出生に 1 例で、診断の難易度による診断未確定例がその倍潜在している可能性を考慮すると 100,000 出生に 1 例と推測される。

謝辞

本研究の資料の一部は、神奈川県産科婦人科医学会の協力による神奈川県新生児特別地域保健事業によっている。先天異常モニタリング調査による研

究の一部は、厚生労働省科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）「本邦における先天異常モニタリングの構築と外的・環境因子サーベイランスに関する研究（主任研究者 平原史樹）」（H19–子ども一般 007）によっている。

F. 研究発表

1. 論文発表

Adachi M, Kurosawa K（他 3 名）, Hasegawa T. Ruvalcaba syndrome revisited. *Am J Med Genet Part A* 2010;152A:1854-7.

Tsuyusaki Y, Kurosawa K. *（他 5 名、* 責任著者） 1p36 deletion syndrome associated with Prader-Willi-like phenotype. *Pediatr Int* 2010;52:547-550.

Osaka H, Kurosawa K（10 人中 7 番目）, Inoue K. Disrupted SOX10 regulation of GJB2 transcription causes Pelizaeus-Merzbacher-like disease. *Ann Neurol* 2010;68:250-254.

Tsuji M, Kurosawa K（9 人中 8 番目）, Osaka H. 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase deficiency with progressive polyneuropathy in an infant. *Brain Dev.* 2010 Sep 16. [Epub ahead of print]

Saito Y, Kurosawa K（10 人中 3 番目）, Sasaki M. Polymicrogyria and infantile spasms in a patient with 1p36 deletion syndrome. *Brain Dev.* 2010 Aug 12. [Epub ahead of print]

黒澤健司 神経線維腫症 1 型における分子細胞遺伝学的スクリーニング 日レ病会誌 2010;1:35-37.

Yamanaka M, Kurosawa K（8 人中 8 番目） Prenatal findings of paternal uniparental disomy 14: Report of four patients. *Am J Med Genet Part A* 2010;152A:789-791.

Tsuji M, Kurosawa K（11 人中 6 番目）, Osaka H. A new case of GABA transaminase deficiency

detected with proton MR spectroscopy. J Inherit Metab Dis 2010;33:85-90.

Osaka H, Kurosawa K (8人中7番目), Yamashita S. Mild phenotype in Pelizaeus-Merzbacher disease caused by a PLP1-specific mutation. Brain Dev 2010;32:703-7.

Kobayashi T, Kurosawa K (26人中18番目), Mizuno 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;31:284-94.

黒澤健司 細胞遺伝学的診断のアルゴリズム 日本臨牀 68(Suppl 8):170-176, 2010.

黒澤健司 外表奇形 小児内科 42:1123-1125, 2010.

黒澤健司 (訳) 形態異常の記載法—写真と用語の解説 鼻と人中. 小児内 2010;42:1298-1315.

2. 学会発表

榎本啓典、富永牧子、石川亜貴、古谷憲孝、安達昌功、水野誠司、山内泰子、升野光雄、近藤達郎、黒澤健司 Young-Simpson 症候群の長期的な臨床像—新生児期から青年期にかけて— 第55回日本人類遺伝学会 2010.10.27-30. さいたま市

Enomoto K, Furuya N, Adachi M, Mizuno S, Yamanouchi Y, Masuno M, Kondoh T, Kurosawa K. Follow-up and Management of Young-Simpson Syndrome. 60th American Society of Human Genetics 2010.11.2-6. Washington DC. USA.

榎本啓典、岸谷康弘、石川亜貴、古谷憲孝、升野光雄、黒澤健司 LIS1 を含まない 17p13.3 領域の端部欠失を認め低身長・軽度発達遅滞・Miller-Dieker 症候群様の顔貌を呈する 1 女児

例 第33回日本小児遺伝学会 2010.4.22 盛岡

石川亜貴、岸谷康弘、榎本啓典、古谷憲孝、黒澤健司、吉橋博史、石切山敏 サブテロメア FISH 解析にて診断に至った 19 番染色体短腕部分トリソミーの 1 例 第33回日本小児遺伝学会 2010.4.22 盛岡

吉橋博史、林深、黒澤健司、稲澤譲治 欠失型 Greig cephalopolysyndactyly 症候群の 1 例 第33回日本小児遺伝学会 2010.4.22 盛岡

小崎里華、黒澤健司、岡本伸彦、水野誠司、小崎健次郎、峰岸真千子 Rubinstein-Taybi 症候群患者・家族からのニーズ 第33回日本小児遺伝学会 2010.4.22 盛岡

榎本啓典、石川亜貴、古谷憲孝、黒澤健司 全サブテロメア FISH による診断未定症例のスクリーニング 第113回日本小児科学会 2010.23-25. 盛岡

石川亜貴、榎本啓典、古谷憲孝、朝倉由美、室谷浩二、安達昌功、黒澤健司、小崎健次郎 CHARGE 症候群 24 例の臨床的検討 第113回日本小児科学会 2010.23-25. 盛岡

黒澤健司、黒木良和 先天異常モニタリング調査 (KAMP) からみた多胎発生頻度の推移 第113回日本小児科学会 2010.23-25. 盛岡

井上健、小坂仁、黒澤健司、高梨潤一、山本俊至、岩城明子 先天性大脳白質形成不全症の診断と治療に向けた研究 第52回日本小児神経学会 2010.5.20-22. 福岡

石川亜貴、黒澤健司、山下純正 MECP2、L1CAM を含む Xq28 領域の重複を認めた重度精神遅滞の男児例 第52回日本小児神経学会 2010.5.20-22. 福岡

関澤浩一、加藤誠久、石井健介、黒澤健司、田辺秀之、岸邦和 染色体構造異常を中心としたヒト核型分析学習ソフトウェアの開発 第55回日本人類遺伝学会 2010.10.27-30. さいたま市

- Bamshad MJ, Kurosawa K (31 名中 18 番目), Shendure J. Discovery of a gene for kabuki syndrome by exome sequencing and genotype-phenotype relationship in 110 cases. 第 55 回日本人類遺伝学会 2010.10.27-30. さいたま市
- 黒澤健司 Cytogenetic Array が遺伝医療にもたらすもの 第 55 回日本人類遺伝学会 2010.10.27-30. さいたま市
- 宮武聡子、山下純正、黒澤健司、三宅紀子、松本直通 劣性遺伝性白質脳症の 1 家系の疾患責任遺伝子解析 第 55 回日本人類遺伝学会 2010.10.27-30. さいたま市
- 富田博秋、小野千晶、愈志前、田邊陽一郎、福與なおみ、西村章、黒滝直弘、黒澤健司、岡本伸彦、松本直通 ソトス症候群罹患者リンパ芽球のマイクロアレイ解析—NSD1 の下流で発現調節を受ける遺伝子群の探索— 第 55 回日本人類遺伝学会 2010.10.27-30. さいたま市
- 井上健、岩城明子、小坂仁、黒澤健司、高梨潤一、出口貴美子、山本俊至 先天性大脳白質形成不全症：難治性疾患克服研究による希少性疾患の統合的研究の推進 第 55 回日本人類遺伝学会 2010.10.27-30. さいたま市
- 小松崎匠子、青木洋子、新堀哲也、岡本伸彦、大橋博文、水野誠司、渡辺順子、近藤郁子、黒澤健司、川目裕、今泉益栄、力石健、土屋滋、呉繁夫、松原洋一 Noonan 症候群類縁疾患および血液腫瘍細胞における SHOC2 遺伝子変異解析 第 55 回日本人類遺伝学会 2010.10.27-30. さいたま市
- 福與なおみ、岡本伸彦、黒澤健司、松本直通、荻野谷和裕、植松貢、土屋滋、富田博秋 本邦におけるソトス症候群の診断の実態調査 第 55 回日本人類遺伝学会 2010.10.27-30. さいたま市
- 富永牧子、鮫島希代子、榎本啓典、石川亜貴、古谷憲孝、和田敬仁、京田学是、小坂仁、黒澤健司 14 番染色体長腕近位部における dosage sensitive genes の推定 第 55 回日本人類遺伝学会 2010.10.27-30. さいたま市
- 石川亜貴、富永牧子、榎本啓典、古谷憲孝、黒澤健司 Sotos 症候群 43 例の臨床的検討 第 55 回日本人類遺伝学会 2010.10.27-30. さいたま市
- 和田敬仁 新保裕子、三谷忠宏、小坂仁、黒澤健司、岡本伸彦 ATR-X 症候群の診断基準の作成 第 55 回日本人類遺伝学会 2010.10.27-30. さいたま市
- 山田裕一、山田憲一郎、水野誠司、古谷憲孝、松尾真理、平木洋子、黒澤健司、斎藤加代子、若松昭延 Mowat-Wilson 症候群典型例における ZFX1B 遺伝子変異 第 55 回日本人類遺伝学会 2010.10.27-30. さいたま市
- Wada T, Shimbo H, Mitani T, Osaka H, Kurosawa K, Okamoto N. Clinical and Molecular genetic study of ATR-X syndrome Patients in JAPAN and proposal of clinical diagnostic criteria of ATR-X syndrome. 60th American Society of Human Genetics 2010.11.2-6. Washington DC. USA.
- Abe Y, Aoki Y, T. Niihori T, Ohashi H, Kurosawa K, Okamoto N, Kawame H, Mizuno S, Ogata T, Kuriyama S, Kure S, Matsubara Y. Prevalence and clinical features of Costello syndrome and cardiofacio-cutaneous syndrome in Japan. 60th American Society of Human Genetics 2010.11.2-6. Washington DC. USA.
- Kurosawa K, Enomoto K, Furuya N, Masuno M, Kuroki K. Trends of the incidence of twin births in Japan. 60th American Society of Human Genetics 2010.11.2-6. Washington DC. USA.
- Komatsuzaki S, Aoki Y, Niihori T, Okamoto N, Hennekam RCM, Hopman S, Ohashi H,

Mizuno S, Watanabe Y, Kamasaki H, Kondo I, Moriyama N, Kurosawa K, Kawame H, Imaizumi M, Rikiishi T, Tsuchiya S, Kure S, Matsubara Y. SHOC2 mutation analysis in Noonan-like syndrome and hematologic malignancies. 60th American Society of Human Genetics 2010.11.2-6. Washington DC. USA.

Miyatake S, Miyake N, Yamashita S, Kurosawa K, Matsumoto N. Anovel homozygous intronic DARS2mutation in a family with congenital leukoencephalopathy. 60th

American Society of Human Genetics 2010.11.2-6. Washington DC. USA.

Yamada Y, Yamada K, Mizuno S, Furuya N, Matsuo M, Urano M, Hiraki Y, Kurosawa K, Saito K, Wakamatsu N. Novel mutations of ZFHX1B responsible for the typical cases of Mowat-Wilson syndrome. 60th American Society of Human Genetics 2010.11.2-6. Washington DC. USA.

G. 知的財産権の出願登録状況
なし。

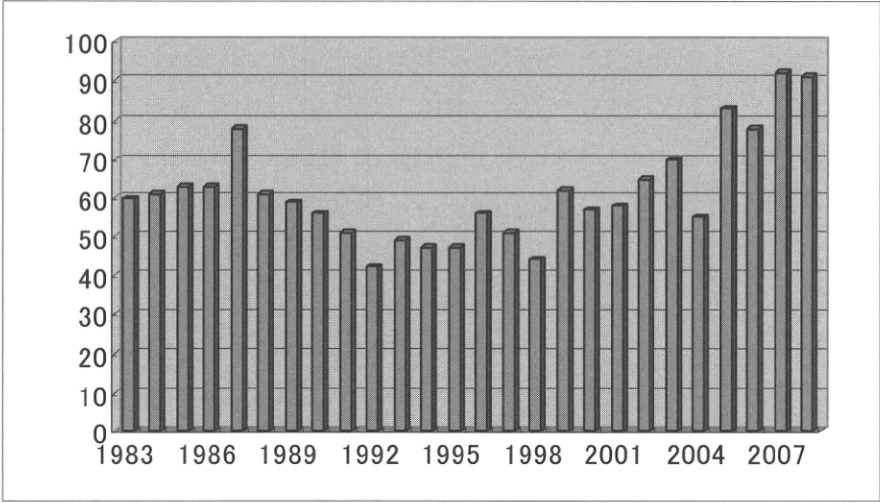


図 1. 遺伝外来を受診した Down 症候群症例数の動向

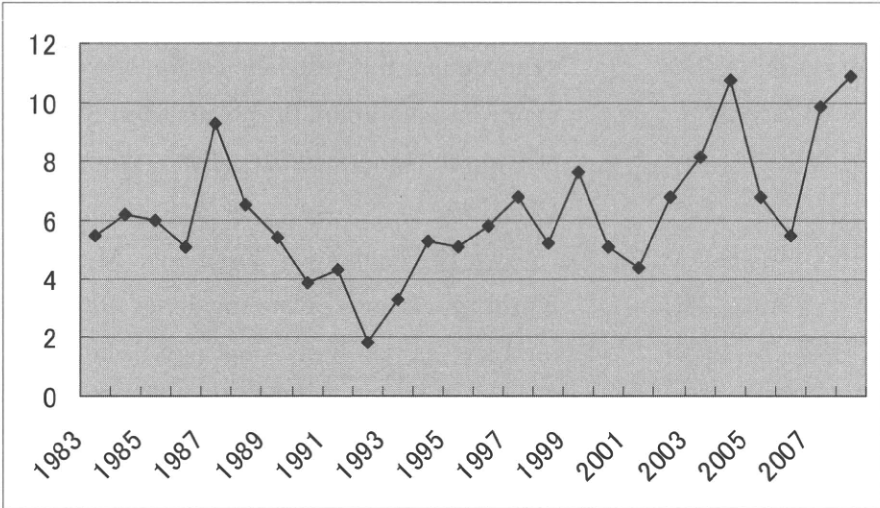


図 2. 神奈川県先天異常モニタリング調査からみた Down 症候群発生頻度の推移（対 10,000 出生）