

ATR-X（X連鎖 α サラセミア・精神遅滞）症候群の診断及び治療方法の
更なる推進に関する研究

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 田辺 秀之 総合研究大学院大学 准教授

研究要旨 ATR-X症候群の患者由来の培養繊維芽細胞を用いて、3D-FISH法によりATR-X遺伝子領域（X染色体長腕）と α グロビン遺伝子領域（16番染色体短腕）の空間的な相互作用に関する検討を行った。その結果、16pとXq染色体テリトリーの高頻度な隣接（chromosome kissing）が観察され、遺伝子空間配置の特性が健常者のものと異なることが示唆された。

A. 研究目的

ATR-X症候群の責任遺伝子はXq13.3に局在するATR-X遺伝子であり、 α サラセミア、精神遅滞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ATR-Xタンパク質の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、詳細は不明である。本分担研究では、ATR-X症候群患者由来の培養繊維芽細胞を用いて、ATR-X遺伝子が存在するX染色体長腕特異的ペインティングプローブ及び α サラセミアを引き起こす原因となる α グロビン遺伝子領域が存在する16番染色体短腕特異的ペインティングプローブを調整し、3D-FISH法と相対核内配置解析により16p染色体テリトリーとXq染色体テリトリーの空間配置の特性を調べることを目指した。

B. 研究方法

ATR-X症候群患者由来の培養繊維芽細胞及び健常人由来の培養繊維芽細胞を用いて、3次元構造を維持した細胞核の固定を行い、16pとXq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、両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）ATR-X症候群患者由来および対照としての健常人由来の培養繊維芽細胞の使用に際して、すでに個人情報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

3D-FISH法により各細胞核上に2ヶ所の16p、1ヶ所のXq染色体テリトリー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。ATR-X症候群患者及び健常人由来のそれぞれ28細胞核を観察した結果、16pとXq染色体テリトリーが隣接（chromosome kissing）する現象が観察された。健常者では7

細胞核（25%）であったのに対し、ATR-X症候群患者細胞核では16細胞核（約57%）と高頻度で見られ、遺伝子空間配置の特性が遺伝子発現に何らかの影響を及ぼしている可能性が示唆された。

D. 考察

ATR-X遺伝子はクロマチンリモデリング因子であるATR-Xタンパク質をコードしている。そのエピジェネティクス制御の破綻が、核内染色体テリトリーの空間的配置の異常に結びつき、今回観察されたように α グロビン遺伝子の不適切な遺伝子発現の原因の一つとなっていると考えられる。今後、各種BAC DNA領域とペインティングプローブを組み合わせた3D-FISH法により、ATR-X遺伝子領域と空間的な相互作用領域の詳細を明らかにしていく。

E. 結論

ATR-X症候群の患者由来の細胞核では、16pとXq染色体テリトリーのkissing現象が高頻度に観察された。

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

ATR-X（X連鎖 α サラセミア・精神遅滞）症候群の診断及び治療方法の
更なる推進に関する研究

分担研究報告書

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

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、今年度はとくに、日本医学会が公表した「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」に適合するための要件を中心に検討した。本疾患においては、すでに発症している患者の診断を目的とした遺伝学的検査と患者の母親を対象とした保因者診断のために行われる遺伝学的検査との違いを明確にした上で、遺伝学的検査・診断を行う必要がある。

共同研究者

涌井 敬子(信州大学遺伝医学・予防医学講座)

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

前年度，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ことを指摘した。

今年度は、日本医学会が公表した「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」に適合するための要件を中心に検討した。このガイドラインの記載の中で、本研究に係る主な事項は次の通りである。

・ 遺伝学的検査・診断に関与する医師・医療者は、遺伝医学の系統的知識をもち、遺伝情報の特性に配慮した対応が求められる。

・ 遺伝学的検査・診断が行われる場面を 1) すでに発症している患者の診断を目的とする場合と 2) 患者ではない者を対象とした保因者診断・発症前診断・出生前診断を目的とする場合とに明確に分類する。1) の場合には、主治医が診療の流れの中で、臨床的有用性がある場合には、積極的に遺伝学的検査・診断の意義を説明し、患者からインフォームドコンセントを得た上で実施すべきである。一方、2) の場合には、事前に適切な遺伝カウンセリングを行

い、遺伝的問題の解決のための選択肢の一つとして実施する。

・ 患者の診断を目的として行われた遺伝学的検査の結果は、原則として、他の臨床検査の結果と同様に、患者の診療に関係する医療者が共有する情報として診療録に記載する。

・ 遺伝カウンセリングは、情報提供だけではなく、患者・被検者等の自律的選択が可能となるような心理的社会的支援が重要であることから、当該疾患の診療経験が豊富な医師と遺伝カウンセリングに習熟した者が協力し、チーム医療として実施する。

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際には、日本医学会のガイドラインに従い、関係する医師・医療者を対象とした教育・研修システムを構築することが必要である。日本人類遺伝学会と全国遺伝子医療部門連絡会議が作成した遺伝医学系統講義e-learningシステム（全国遺伝子医療部門連絡会議のHP<

<http://www.idenshiiryoubumon.org/>>から登録することにより、視聴可能）は、診療指針を作成する際、極めて有用教育ツールであると考えられる。

遺伝カウンセリングは、当該疾患の診療経験が豊富な医師と遺伝カウンセリングに習熟した者が協力し、チーム医療として実施するべきであることが、日本医学会ガイドラインに記載されていることから、本研究を推進し、早急に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ことが、多くの患者・家族の福音につながると考える。

E. 結論

本研究を実施する際には、関係者に対する十分な教育と研修を行うこと、および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: 遺伝子診療と倫理(特集: 遺伝性消化管疾患の特徴と長期経過). 胃と腸 45: 2101-2103, 2010

福嶋義光: 遺伝子診療学とは. 遺伝子診療学(第2版) 遺伝子診断の進歩とゲノム治療の展望. 日本臨床 68:1-3, 2010

2. 学会発表

福嶋義光: 臨床遺伝医療(大会長講演). 日本人類遺伝学会第55回大会. 2010年10月28日(さいたま市)

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

ATR-X（X連鎖 α サラセミア・精神遅滞）症候群の診断及び治療方法の
更なる推進に関する研究

分担研究報告書

ATR-X 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）症候群は精神遅滞、 α サラセミア、性分化異常を特徴とする精神遅滞症候群である。ATR-X 症候群の原因はクロマチン調節関連蛋白をコードする *ATRX* 遺伝子変異である。*ATRX* 変異はこれまでに 120 種類の報告があり多くは機能低下型である。ATRX の完全機能喪失型変異は致死性であることが疑われている。本年度は精神遅滞症例、自閉症症例、てんかん関連疾患の男児を対象に *ATRX* の完全欠失の有無を探索し *ATRX* 領域の欠失を探索した。92 例の男児症例に於いて欠失は同定されなかった。*Atrx* の完全欠失はマウスでは致死性でありヒト症例に於いて欠失が同定されないことはヒトにおける *ATRX* の null 変異の同様の効果を支持する所見である。

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)。臨床的に精神遅滞・サラセミア・性分化異常を呈する。Human Gene Mutation Database Professional に登録されている *ATRX* 変異は 120 種存在し、その多くは機能低下型 (hypomorph) 変異である。*ATRX* の完全欠失の報告はなく、部分欠失を 4 例で認めるのみである。DECIPHER データベースには *ATRX* 領域の欠失の登録はなく正常多型としての CNV も認めない。本年度はヒトにおける *ATRX* の完全な欠失症例の有無を検討するため広く精神遅滞症例、自閉症症例、てんかん関連疾患の男児のスクリーニングを行うこととした。

B. 研究方法

①対象症例 精神遅滞症例 14 例、自閉症症例 30 例、てんかん関連疾患 48 例の男児計 92 例を対象とした。

②Affymetrix 社 Cytogenetics Array 2.7M によるゲノム解析 全ゲノムにわたり 270 万プローブを配置した Cytogenetics Array 2.7M を用いて 92 例を対象に CNV 解析を行い *ATRX* 遺伝子の欠失の有無を検討した。異常が疑われる場合は他のプラットフォームアレー (NimbleGen 社 700K アレー等) 等で検証した。

C. 研究結果

92 例全例で Cytogenetics Array 2.7M の解析が終了した。専用解析ソフト ChAS を用いて *ATRX* 領域を描出させ全例で Copy Number 解析を行うも明らかな欠失および重複等は認めなかった。病的な CNV のデータベースである DECIPHER にも *ATRX* 領域異常例は登録が無く正常多型としての CNVs も見出せなかった。

D. 考察

これまで登録されている *ATRX* 変異のほとんどは機能低下型 (hypomorph) で、機能完全喪失型 (amorph/null) は致死性であることが疑われている。*Atrx* ノックアウトマウスが致死性であることもこれを支持する。本研究でも精神発達遅滞・自閉症・てんかん関連疾患のいずれかを有する 92 例の男児症例の解析で *ATRX* 領域の欠失例は無かった。世界中で array 解析が進行し数多くの症例登録を有する DECIPHER データベースにも登録のないこと、正常多型としての CNV を認めないこと、*ATRX* の null 変異が致死性であることの全てが *ATRX* null 変異の致死性と矛盾しない。

E. 結論

精神発達遅滞・自閉症・てんかん関連疾患のいずれかを呈する男児症例 92 例の解析で *ATRX* の

完全欠失は同定されなかった。DECIPHER 登録のないこと、*ATRX*を含むCNVの報告もないこと、ノックアウトマウスが致死であることなどからヒトにおいて*ATRX*の完全機能喪失型変異は致死的可能性が高いと考えられる。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 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* 32(6), 502-505, 2010.
- Saitsu H, Tohyama J, Kumada T, Egawa K, Hamada K, Okada I, Mizuguchi T, Osaka H, Miyata R, Furukawa T, Haginoya K, Hoshino H, Goto T, Hachiya Y, Yamagata T, Saitoh S, Nagai T, Nishiyama K, Nishimura A, Miyake N, Komada M, Hayashi K, Hirai S, Ogata K, Kato M, Fukuda A, Matsumoto N. Dominant negative mutations in α -II spectrin cause early onset West syndrome with severe cerebral hypomyelination, spastic quadriplegia, and developmental delay. *Am J Hum Genet* 86(6):881-889, 2010.
- Saitsu H, Kato M, Okada I, Orii KE, Kondo N, Wada T, Hoshino H, Kubota M, Arai H, Tagawa T, Kimura S, Sudo A, Miyama S, Takami Y, Watanabe T, Nishimura A, Nishiyama K, Miyake N, Osaka H, Hayasaka K, Matsumoto N. *STXBPI* mutations in severe infantile epilepsies with suppression-burst pattern. *Epilepsia* 51(12): 2397-2405, 2010
- Sakai H[#], *Yoshida K[#] ([#]denotes equal contribution), Shimizu Y, Morita H, Ikeda S-i, Matsumoto N. Analysis of an insertion mutation in a cohort of 93 patients with spinocerebellar ataxia type 31 (SCA31) from Nagano, Japan. *Neurogenet* 11(4): 409-415, 2010
- Osaka H, Yamamoto R, Hamanoue H, Nezu A, Sasaki M, Saitsu H, Kurosawa K, Shimbo H, Matsumoto N, Inoue K. Disrupted SOX10 regulation of GJC2 transcription causes Pelizaeus-Merzbacher-Like Disease. *Ann Neurol* 68(2): 250-254, 2010
- Nishimura A, Hiraki Y, Shimoda H, Tadaki H, Tsurusaki Y, Miyake N, Saitsu H, Matsumoto N. *De novo* deletion of 1q24.3-q31.2 in a patient with severe growth retardation. *Am J Med Genet* 152A:1322-1325, 2010
- Komoike Y, Fujii K, Nishimura A, Hiraki Y, Michiko, Hayashidani M, Shimojima K, Nishizawa T, Higashi K, Yasukawa K, Saitsu H, Miyake N, Mizuguchi M, Matsumoto N, Osawa M, Kohno Y, Higashinakagawa T, Yamamoto T. Zebrafish gene knockdowns imply roles for human *YWHAG* in infantile spasms and cardiomegaly. *Genesis* 48(4): 233-243, 2010.
- Doi H, Koyano S, Miyatake S, Matsumoto N, Kameda T, Tomita A, Miyaji Y, Suzuki Y, Sawaishi Y, Kuroiwa Y. Siblings with the adult-onset slowly progressive type of pantothenate kinase-associated neurodegeneration and a novel mutation, Ile346Ser, in PANK2: Clinical features and (99m)Tc-ECD brain perfusion SPECT findings. *J Neurol Sci* 290 (1-2): 172-176, 2010.
- Miyake N, Kosho T, Mizumoto S, Furuichi T, Hatamochi A, Nagashima Y, Arai E, Takahashi K, Kawamura R, Wakui K, Takahashi J, Kato H, Yasui H, Ishida T, Ohashi H, Nishimura G, Shiina M, Saitsu H, Tsurusaki T, Doi H, Fukushima Y, Ikegawa S, Yamada S, Sugahara K, Matsumoto N. Loss of decorin dermatan sulfate impairing collagen bundle formation in a new type of Ehlers-Danlos syndrome. *Hum Mut* 31(8): 966-974, 2010
- Kosho T, Miyake N, Hatamochi A, Takahashi J, Kato H, Miyahara T, Yasui H, Ishida T, Ono K, Kosuda T, Inoue A, Kohyamab M, Hattori T, Ohashi H, Nishimura G, Kawamura R, Wakui K, Fukushima Y, Matsumoto N. A New Ehlers-Danlos Syndrome With Craniofacial Characteristics, Multiple Congenital Contractures, Progressive Joint and Skin Laxity, and Multisystem Fragility-related Manifestations. *Am J Med Genet* 152A (6): 1333-1346, 2010.
- Kimura S, Saitsu H, Blanka A, Schaumann BA, Shiota

- K, Matsumoto N, and Ishibashi M. Rudimentary Claws and Pigmented Nail-like Structures on the Distal Tips of the Digits of *Wnt7a* Mutant Mice: *Wnt7a* Suppresses Nail-like Structure Development in Mice. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 88(6):487-496, 2010
- Kanazawa K, Kumada S, Mitsuhiro K, Saitsu H, Kurihara E, Matsumoto N. Choreo-ballistic movements in a case carrying a missense mutation in syntaxin binding protein 1 gene. *Mov Disord* 25(13):2265-2267, 2010
- Ng S, Bigham A, Buckingham K, Hannibal M, McMillin M, Gildersleeve H, Beck A, Tabor H, Cooper G, Mefford H, Lee C, Turner E, Smith J, Rieder M, Yoshiura K, Matsumoto N, Ohta T, Niikawa N, Nickerson D, Bamshad M, Shendure J. Exome sequencing identifies *MLL2* mutations as a cause of Kabuki syndrome. *Nat Genet* 42(9):790-793, 2010.
- Yamada-Okabe T, Imamura K, Kawaguchi N, Sakai H, Yamashita M, Matsumoto N. Functional characterization of the zebrafish *WHSC1*-related gene, a homologue of human *NSD2*. *Biochem Biophys Res Commun* 402(2): 335-339, 2010.
- Okada I[#], Hamanoue H[#], ([#] denotes equal contribution) Terada K, Tohma T, Megarbane A, Chouery E, Abou-Ghoch J, Jalkh N, Cogulu O, Ozkinay F, Horie K, Takeda J, Furuichi T, Ikegawa S, Kiyomi Nishiyama K, Miyatake S, Nishimura A, Mizuguchi T, Niikawa N, Hirahara F, Kaname T, Yoshiura K-i, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Furukawa T, *Matsumoto N, *Saitsu H. *SMO1* is essential for ocular and limb development in humans and mice. *Am J Hum Genet* 88(1): 30-41, 2011
- Tohyama J, Kato M, N, Kawasaki S, Kawara H, Matsui T, Akasaka N, Ohashi T, Kobayashi Y, Matsumoto N. Dandy-Walker malformation associated with heterozygous *ZIC1* and *ZIC4* deletion: Report of a new patient. *Am J Med Genet* 155(1): 130-131, 2011
- Furuichi T, Dai J, Cho T-J, Sakazume S, Ikema M, Matsui Y, Baynam G, Nagai T, Miyake N, Matsumoto N, Ohashi H, Unger S, Superti-Furga A, Kim O-H, Nishimura G, *Ikegawa S. *CANT1* is also responsible for Desbuquois dysplasia, type 2 and Kim variant. *J Med Genet* 48(1): 32-37, 2011
- Saitsu H, Hoshino H, Kato M, Nishiyama N, Okada I, Yoneda Y, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Kubota M, Hayasaka K, Matsumoto N. Paternal mosaicism of a *STXBPI* mutation in Ohtahara syndrome. *Clin Genet* (in press)
- Yano S, Bagheri A, Watanabe Y, Moseley K, Nishimura A, Matsumoto N, Baskin B, Ray PN. Familial Simpson-Golabi-Behmel syndrome: Studies of X-chromosome inactivation and clinical phenotypes in two female individuals with *GPC3* mutations. *Clin Genet* (in press)
- Nishimura-Tadaki A, Wada T, Bano G, Gough K, Warner J, Kosho T, Ando N, Hamanoue H, Sakakibara H, Nishimura G, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Wakui K, Saitsu H, Fukushima Y, Hirahara F, *Matsumoto N. Breakpoint determination of X;autosome balanced translocations in four patients with premature ovarian failure. *J Hum Genet* (in press)

2. 学会発表

- 第9回東北出生前医学研究会(1月30日於仙台)・松本直通「疾患遺伝子研究の新潮流」(特別講演)
- An International Workshop on Translational Science: Clinical Use, Efficacy and Translation of Basic Discoveries (Feb 1 at Yokohama) Naomichi Matsumoto “Whole Genome Approach to the Epilepsy-Related Gene” (invited lecture)
- 第19回群馬遺伝子診療研究会(2月23日於群馬大学、前橋)・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)
- 平成21年度厚生労働科学研究費難治性疾患克服研究事業研究成果発表会(3月12日於学術情報センター、東京)松本直通・年齢依存性てんかん性脳症の分子疫学と臨床像の解明
- 第113回日本小児科学会学術集会(4月23日於岩手県民情報交流センター、盛岡)・シンポジウム「先天性疾患における最近の進歩：病態解明から遺伝子診断へ」・松本直通「染色体異常からの疾患遺伝子探索」(シンポジスト)

European Human Genetic Conference 2010・Naomichi Matsumoto, Akira Nishimura, Yoko Hiraki. De novo deletion of 1q24.3-q31.2 in a patient with severe growth retardation. (Poster presentation) (June 12-15, 2010 at Gothenburg, Sweden)

久留米大学 Pediatric Ground Rounds・松本直通「年齢依存性てんかん性脳症の新知見」(招待講演)(久留米大学医学部、7月16日)

BioJapan2010 アカデミックシーズ発表会・松本直通「デルマタン 4-O-硫酸基転移酵素-1 は新しいタイプのエーラス・ダンロス症候群を引き起こす」(パシフィコ横浜、9月30日)

Joint Egyptian-Japanese Scientific Workshop, “A new era of genetic diseases” (organized by Ghada M.H. Abdel Salam and Naomichi Matsumoto) (National Research Center, Cairo, Egypt, Oct 3-4, 2010) Naomichi Matsumoto “Microarray technologies: Hightways to genomic aberrations” (invited lecture)

Joint Egyptian-Japanese Scientific Workshop, “A new era of genetic diseases” (organized by Ghada M.H. Abdel Salam and Naomichi Matsumoto) (National Research Center, Cairo, Egypt, Oct 3-4, 2010) Naomichi Matsumoto “Isolation of the gene responsible for a new type of Ehlers-Danlos syndrome” (invited lecture)

Joint Egyptian-Japanese Scientific Workshop, “A new era of genetic diseases” (organized by Ghada M.H. Abdel Salam and Naomichi Matsumoto) (National Research Center, Cairo, Egypt, Oct 3-4, 2010) Naomichi Matsumoto “Haploinsufficiency of *STXBPI* causes Ohtahara syndrome” (invited lecture)

The 4th Asian Chromosome Colloquium (Beijing, China, Oct 11-14) Naomichi Matsumoto “Identification of two epilepsy-related genes from a 2.25-Mb deletion in one patient.” (invited lecture)

日本人類遺伝学会第55回大会(大宮、10月30日)

松本直通「疾患ゲノム解析：遺伝性疾患のエクソーム解析」(次世代シーケンサーを用いたヒト(疾患)ゲノム解析の現状セッション・シンポジスト・座長)

第22回 NIH 金曜会 (National Institute of Health, Bethesda, MD 11月5日) Naomichi Matsumoto 「Identification of two genes responsible for age-dependent epileptic encephalopathy」(invited lecture)

H. 知的財産権の出願・登録状況

特願 2010-106974・松本直通・Waardenburg 無眼球症候群の検出方法・横浜市立大学・平成22年5月7日

[III] 研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Giardine B, and others, <u>Wada T</u> , others, Patrions GP	Systematic documentation and analysis of human genetic variation in hemoglobinopathies using the microattribution approach.	Nat Genet	43	295-301	2011
Omata T, Takanashi J, <u>Wada T</u> , Arai H, Tanabe Y.	Genetic diagnosis and acetazolamide treatment of familial hemiplegic migraine.	Brain Dev	33	332-334	2010
Filges I, Shimojima K, <u>Okamoto N</u> , Röhrlisberger B, Weber P, Huber AR, Nishizawa T, Datta AN, Miny P, Yamamoto T.	Reduced expression by SETBP1 haploinsufficiency causes developmental and expressive language delay indicating a phenotype distinct from Schinzel-Giedion syndrome.	J Med Genet	48	117-122	2010
<u>Okamoto N</u> , Akimaru N, Matsuda K, Suzuki Y, Shimojima K, Yamamoto T.	Co-occurrence of Prader-Willi and Sotos syndromes.	Am J Med Genet	152A	2103-2109	2010
Takanashi J, Arai H, Nabatame S, Hirai S, Hayashi S, Inazawa J, <u>Okamoto N</u> , Barkovich AJ.	Neuroradiologic features of CASK mutations.	Am J Neuroradiol	31	1619-1622	2010
<u>Osaka H</u> , others, <u>Matsumoto N</u> , Inoue K.	Disrupted SOX10 regulation of GJC2 transcription causes Pelizaeus-Merzbacher-Like Disease.	Ann Neurol	68(2)	250-254	2010
Tsuji M, others, <u>Osaka H</u>	A new case of GABA transaminase deficiency facilitated by proton MR spectroscopy.	J Inherit Metab Dis	33	85-90	2010T
Sato I, others, <u>Osaka H</u> , Others, Haginoya K	A case with central and peripheral hypomyelination with hypogonadotropic hypogonadism and hypodontia (4H syndrome) plus cataract.	J Neurol Sci	300	179-181	2011
<u>黒澤健司</u>	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	1	35-37	2010
Honda S, Hayashi S, Imoto I, Toyama J, Okazaki H, Nakagawa E, <u>Goto Y</u> , Inazawa J, Japanese Mental Retardation	Copy-number variations on the X chromosome in Japanese patients with mental retardation detected by array-based comparative genomic hybridization.	Journal of Human Genetics	55	590-599	2010
Nakamura M, et al.	MERRF/MELAS overlap syndrome: A double pathogenic mutation in mitochondrial tRNA genes.	J Med Genet	47	659-664	2010
Yamazawa K, et al.	Parthenogenetic chimaerism/mosaicism with a Silver-Russell syndrome-like phenotype.	J Med Genet	47	782-785	2010
Saito H, others, <u>Osaka H</u> , <u>Saitoh S</u> , <u>Matsumoto N</u>	Dominant negative mutations in α -II spectrin cause early onset West syndrome with severe cerebral hypomyelination, spastic quadriplegia, and developmental delay.	Am J Hum Genet	86(6)	881-889	2010
Saito H, others, <u>Osaka H</u> , <u>Wada T</u> , others, <u>Matsumoto N</u>	STXBPI mutations in severe infantile epilepsies with suppression-burst pattern.	Epilepsia	51(12)	2397-2405	2010

[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

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端科学研究科	准教授
	福島義光	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

