

D. 考察

現在医療関係者が最新の遺伝学的情報を入手する方法としてインターネットは必要不可欠になっている。米国のNCBIをはじめとして研究機関が無償で最新情報を世界に発信しており、それは特に医学的知識のない一般の人においても情報の閲覧は可能である。

今回呈示した症例は、一般の人であっても合併奇形所見をもとに一般小児科医でも困難な稀少疾患の診断に到達することを示している。

先天奇形症候群を持つ子どもの親にとって、特にそれが稀少疾患であったり、まだ診断が確定していないものである場合には、その情報を入手するために親は労苦を厭わずネット上で検索するために、専門家向けの情報をも入手していることが稀ではない。しかしながら、専門家向けの情報の多くは、遺伝子の機能、や分子病態などの基礎的な内容であったり、鑑別診断の為の稀な所見の解説など、必ずしも患者家族が必要としている情報とは合致しない。

昨今インターネットは情報提供だけでなく、コミュニケーションやコミュニティ形成の手段としても有用であり、患者家族同士が知り合い情報を共有する手段としても活用が期待され、今回我々が作成したウェブサイトがその一助となると考える。

E. 結論

インターネットの普及と検索技術の向上で専門家、被専門家、患者家族に関わらず誰もが詳細な情報をウェブ上で入手可能である。奇形所見の組み合わせから自らインターネットで検索して特定の稀少疾患を疑って受診したケースについて報告した。研究班では今後ネット上で検索する人に対する正確な情報を提供するために最新疾患情報が掲載されたウェブサイト(ホームページ)を制作し公開した。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Yamada K, Fukushi D, Ono T, Kondo Y, Kimura R, Nomura N, Kosaki KJ, Yamada Y,

Mizuno S, 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 Dec;152A(12):3057-67

2) Hayashi S, Imoto I, Aizu Y, Okamoto N, Mizuno S, Kurosawa K, Okamoto N, Honda S, Araki S, Mizutani S, Numabe H, Saitoh S, Kosho T, Fukushima Y, Mitsubuchi H, Endo F, Chinen Y, Kosaki R, Okuyama T, Ohki H, Yoshihashi H, Ono M, Takada F, Ono H, Yagi M, Matsumoto H, Makita Y, Hata A, 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]

3) 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, Gillissen-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 Mar;31(3):284-94.

4) 宮島雄二、北瀬悠磨、水野誠司、堺 温哉、松本直通、小川昭正

Marfan 症候群に合併した小児急性リンパ性白血病

臨床血液 第52巻第1号 28-31

中村みほ、水野誠司、熊谷俊幸

5) Williams 症候群における視空間認知障害に対応した書字介入法の検討

脳と発達 2010;42:353-358

2. 学会発表

S. Mizuno, M. Oshiro, M. Seishima, N. Okamoto, Y. Makita, N. Wakamatsu

Ectodermal Dysplasia, Vertebral Anomalies, Hirschsprung Disease, Growth and Mental Retardation: A Clinical Report of a Boy with BRESEK Syndrome.

60th annual meeting of American Society of Human Genetics Washington DC

2010.11.3

H. 知的財産権の出願・登録状況
該当無し

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)
研究分担報告書

EEC 症候群の口腔合併症の分析

研究分担者 大阪府立母子保健総合医療センター 遺伝診療科 岡本伸彦 科長

研究要旨

EEC 症候群は裂手裂足(Ectrodactyly)・外胚葉異形成(Ectodermal dysplasia)・口唇口蓋裂(Cleft lip/palate)を主症状とする先天異常症候群である。常染色体優性遺伝疾患であるが、突然変異による孤発例もある。原因遺伝子として *p63* 遺伝子が知られている。*p63* 遺伝子変異が同定されない例も多い。全国調査で判明した EEC 症候群 28 例の口腔合併症について分析した。

A. 研究目的

EEC 症候群は裂手裂足(Ectrodactyly)・外胚葉異形成(Ectodermal dysplasia)・口唇口蓋裂(Cleft lip/palate)を主症状とする先天異常症候群である。

常染色体優性遺伝疾患であるが、突然変異による孤発例もある。

原因遺伝子として *p63* 遺伝子(TP63)が知られている。*p63* 遺伝子変異が同定されない例も多く、他にも原因遺伝子が存在すると考えられている。

診断に重要な症状

四肢: カニばさみ様の手の変形(裂手)・合指

① 典型例は、Ⅱ指(中央指列)の欠損およびその欠損部に一致した深い V 字型の指間陥凹

② 重症例では、Ⅱ指だけではなく、Ⅱ・Ⅲ指あるいはⅡ・Ⅲ・Ⅳ指の欠損

③ 深い裂隙だけではなくカニ足状の斜め指変形をきたすこともある

親指や小指(母趾・小趾)が比較的保たれているのが特徴である。片側の症例、裂手のみの症例、裂足のみの症例も報告されており、多様性がある。

顔面: 口唇(片側・両側)裂・口蓋裂

外胚葉異形成(必須ではない)

- ① 鼻涙管閉塞
- ② 皮膚および皮膚付属器 疎毛、色白の薄い皮膚、角化症
- ③ 歯牙: 小歯・無歯

その他 難聴、泌尿生殖器、鎖肛、後鼻孔閉鎖などを合併することもある

全国調査で判明した EEC 症候群 28 例の口腔合併症について分析した。

B. 研究方法

日本小児遺伝学会および日本口蓋裂学会の協力のもと、EEC 症候群を診療する機会を有する小児科医、形成外科医、口腔外科医、歯科医の学会員(計 499 名)を対象に一次調査を行った。499 名中 325 名(回収率 65%)から回答が得られ、35 医療施設で 55 症例の EEC 症候群の存在が判明した。そのうち二次調査可能と返答のあった 34 症例に対して二次調査を行い、28 症例(回収率 82%)の回答が得られた。この二次調査結果を分析した。調査票は本報告書に別掲した。

C. 研究結果

28 例の年齢は 1 歳から 28 歳に分布し、男性女性ともに 14 例であった。年齢は 1 歳から 28 歳に分布した。

(1) 口唇裂

28 例中 27 例(97%)で口唇裂を認めた。18 例(64%)は両側性口唇裂であった。左側のみは 7 例(25%)、右側のみは 2 例(7%)であった。EEC 症候群の口唇裂は両側性の場合が多いことが特徴と考えられた。

(2) 口蓋裂

無回答1例であったが、24例(86%)で口蓋裂を認めた。この24例は全例口唇裂を合併していた。

17例(60.7%)は両側性口唇裂と口蓋裂を合併していた。

28例中1例のみが口唇裂のない口蓋裂のみの例であった。

p63遺伝子変異が同定された症例は3例であったが、3例とも両側性口唇裂および口蓋裂を合併した。

(3) 歯低形成

21例(75%)で歯牙低形成を認めた。無回答2例であった。

(4) 歯欠損

19例(68%)で歯牙欠損を認めた。3例では歯牙異常はなかった。無回答3例であった。

(5) 齶歯

11例(39%)で齶歯を合併した。

(6) その他の所見との相関

外胚葉異形成、四肢異常などの他の所見との相関をみたが、特別な傾向はなかった。

D. 考察

Buss (1995) らはイギリスの EEC 24 例を報告した。外胚葉異形成は全例でみられ、毛髪や歯牙に異常を認めた。爪低形成は 19 例(79%) 皮膚は 21 (87%) で異常があった。発汗減少は 主だった所見ではなかった。涙管の閉鎖や涙丘欠損などがみられることがある。

唇顎口蓋裂については、口唇裂単独の例や口蓋裂単独の例もあるが、唇裂は両側性のことが多い。唇顎口蓋裂を欠く例もあり、その場合、上顎低形成、短い人中、広い鼻先などの特徴が認められるという。

Roelfsema and Cobben (1996) らは 230 例をまとめた。孤発例(114 例)の方が家族例(116 例)よりも重症が多かった。指趾欠損は 193 例 (84%)、外胚葉異形成は 178 (77%)例、唇顎口蓋裂は 156 例(68%)、鼻涙管異常 135 例(59%)、泌尿生殖器異常は 52 例、伝

音性難聴は 33 例であった。

今回の全国調査では 8 例中 27 例(97%)で口唇裂を認めた。多くは両側性口唇裂であったが、これは従来からの傾向と一致した。17 例(60.7%)は両側性口唇裂と口蓋裂を合併していた。1 例のみが口唇裂のない口蓋裂のみの例であった。

口唇口蓋裂以外に、歯低形成、歯欠損、齶歯も多かった。歯の状況を把握することが必要である。

口蓋裂学会の会員に多く調査に協力していただいたため、口唇裂・口蓋裂の合併の割合が多かった可能性がある。

E. 結論

今回調査対象の多くの例は両側性口唇裂と口蓋裂を合併した。EEC 症候群の典型的な口腔・口唇所見の例が多かった。

日本における EEC 症候群の実態を明らかにし、よりよい患者ケア体制構築にむけた研究をさらに継続する方針である。

文献

Buss, P. W.; Hughes, H. E.; Clarke, A. : Twenty-four cases of the EEC syndrome: clinical presentation and management. J. Med. Genet. 32: 716-723, 1995.

Roelfsema, N. M.; Cobben, J. M. : The EEC syndrome: a literature study. Clin. Dysmorph. 5: 115-127, 1996.

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

論文

別紙

H. 知的財産権の出願・登録

なし

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)

分担研究報告書

先天異常モニタリング調査からみた EEC 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

先天奇形症候群は、発生頻度が極めて低く、特徴的合併症を伴う先天異常疾患であり、その多くがメンデル遺伝病に分類される。しかし、こうした奇形症候群の多くは一般集団を対象とした疫学調査で把握されることは困難であり、実際の発生頻度の推定は困難である。今回我々は、神奈川県先天異常モニタリング調査(KAMP: Kanagawa Birth Defects Monitoring Program)の結果と神奈川県立こども医療センター遺伝外来受診症例を手掛かりとして、EEC 症候群の発生頻度を検討した。裂手・裂足、あるいは裂手・口蓋裂の組み合わせは、7-12 万出生に 1 例でみられたが、EEC 症候群と推定可能な症例はほとんど認められなかった。こうした希少難病に分類される奇形症候群の発生頻度の推定は、医療施策の基本情報となり、適切な医療管理や疾患の予防を検討する上で極めて重要である。症例ベースでの疫学調査の重要性が示唆された。

A. 研究目的

先天異常モニタリングは、ある種の先天異常の発生増加や新しい先天異常の発生を指標として、環境中に導入された催奇形物質をいち早く見つけ、それを除去することにより、主に環境要因によって起こる先天異常を予防するシステムである。同時に、生活習慣や社会的要因(生殖補助医療の普及など)の影響を評価する上でも重要である。現在まで、われわれは人口ベースの先天異常モニタリング調査により、母年齢の上昇の影響や多胎発生頻度の変化、生殖補助医療の与える先天異常発生の動向を明らかにしてきた。しかし、こうしたモニタリング調査で報告されるものは確認された個々の奇形が対象となっており、奇形の組み合わせから得られる診断ではない。これは、先天異常モニタリング調査の限界でもある。一方で、近年のゲノム研究では、遺伝的背景が推定される発生頻度の高い疾患(生活習慣病)から、発生頻度が極めて低いものの影響

力が大きいメンデル遺伝病へパラダイムシフトが起こりつつあり、研究と医療の両分野で希少難病の重要性が指摘されている。奇形症候群の多くはメンデル遺伝病に分類され、発生頻度が極めて低く、その医療管理は合併症の種類と程度に影響を受け、専門的な医療を必要とする希少難病である。希少難病に分類される先天奇形症候群の発生頻度を明らかにすることは、医療施策立案や治療、さらに疾患予防において重要な基本情報となる。

EEC 症候群は、裂手・裂足、外胚葉異形成(毛髪、爪、歯牙、皮膚、涙腺の症状)、口唇口蓋裂、などの症状を特徴とする先天奇形症候群で、常染色体優性遺伝病に分類される。発生頻度は極めて稀で、一般集団での頻度は明らかにされていない。責任遺伝子は TP63 で、臨床的に診断基準を満たした例では 95%以上で変異が検出される。しかし、実際には家系内での症状は必ずしも均一ではなく、個体差が認めら

れる。さらに、裂手・裂足などの臨床症状が共通しながら、異なった臨床症状の組み合わせによる LMS (Limb-mammary syndrome)、AEC (Ankyloblepharon, ectrodactyly, and cleft lip/palate syndrome)、ADULT 症候群 (Acro-dermato-ungual-lacrimal-tooth)、Rapp-Hodgkin 症候群、SHFM (Split hand foot malformation) 症候群などが鑑別に挙げられる。これらは、いずれも EEC 症候群と同じく TP63 を責任遺伝子としている。

今回我々は、神奈川県で行われた人口ベースの先天異常モニタリング調査を用いて、EEC 症候群が把握されるか検討した。解析の手掛かりとしてマーカー奇形の一つである裂手・裂足をキーワードとして挙げた。鑑別診断としてあげられるマーカー奇形についても検討した。

B. 研究方法

神奈川県における先天異常モニタリングプログラム (KAMP) の方法論については既に述べているので省略する。奇形の発生状況を継続的に監視し、ベースラインとの比較において異常発生の有無を判定している。報告形式の変更などから、1981 年から 2008 年の KAMP 終了までの間の 26 年 6 ヶ月は、4 期に分類されて登録されている。

1981-1983: 第 1 世代 116,782 (全数登録)

1984-1988: 第 2 世代 195,337 (全数登録)

1989-2000: 第 3 世代 479,982 (個表 18,953)

2001-2008: 第 4 世代 198,877 (個票 9,748)

この期間に、裂手 (マーカー奇形 G4: 第 1・2 世代、G3: 第 3・4 世代) を手掛かりに報告総数 990,978 例から検索を行った。

(倫理面への配慮)

神奈川県の先天異常モニタリング事業はすべての個人情報と切り離れた形で登録され、施設内倫理審査により承認を受けた事業である。

C. 研究結果

第 1 世代では 5 例の裂手例を検出し、うち 1 例に口唇口蓋裂を伴っていた (1/116,782 例)。第 2 世代では 8 例の裂手例を検出し、裂手・裂足の組み合わせを 3 例 (1/65,112 例) であった。第 3 世代では裂手 14 例を検出し、うち裂手と口唇口蓋裂の組み合わせ、あるいは裂手と裂足の組み合わせは 4 例 (1/119,995 例) であった。第 4 世代では 8 例の裂手を検出し、うち裂手・裂足あるいは口蓋裂との組み合わせは 2 例 (1/99,438 例) であった。症状の組み合わせから、裂手による検索では、Brachmann-de Lange 症候群、羊膜破裂症候群、18 トリソミーの混在も推定された。今回の検討では、裂手・裂足 + 口唇口蓋裂といった EEC 症候群典型例は把握することができなかった。

D. 考察

EEC 症候群での主要症状の合併頻度は、裂手・裂足が 84%、外胚葉形成不全が 77%、口唇口蓋裂が 68% とされている [Roelfsema & Cobben, 1996]。外胚葉形成不全を的確に先天異常モニタリングで検出することは難しいため、裂手と口蓋裂、あるいは裂手・裂足を手掛かりとして、先天異常モニタリングデータで検討を行った。しかし、強く EEC 症候群を疑う例の報告はなく、外胚葉形成不全の兆候もほとんど記述報告がなかった。この理由には、第 1 に EEC 症候群の診断の難しさがあげられる。裂手と裂足の組み合わせは必ずしも一致せず、裂足のみのこともある。モニタリング調査としての限界がある。第 2 に実際に発生頻度が極めて低いことも可能性としてあげられる。神奈川県立こども医療センターは県内唯一の小児病院であり、多くの先天異常疾患が集中する。これまでの研究から一定の割合でこうした先天奇形症候群が遺伝外来を受診しているが、過去 10 年間に典型例としての EEC 症候群の受診例を見ていない。Buss[1995]らは、National study

(英国)として 24 例の報告を行っているが、生命予後が比較的良好な疾患であることを考慮すると、この数字は極めて発生頻度が低いことを示唆している。症例ベースでの疫学調査が今後の課題かもしれない。

E. 結論

先天異常モニタリング調査を用いて、EEC 症候群の発生頻度を推定した。裂手・裂足あるいは裂手・口蓋裂の組み合わせは 1 例/70,000-120,000 出生の頻度で認められたものの、EEC 症候群を明確に疑う例を把握することは困難であった。症例ベースでの疫学調査が重要と考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

Adachi M, Muroya K, Asakura Y, Kurosawa K, Nishimura G, Narumi S, Hasegawa T. Ruvalcaba syndrome revisited. *Am J Med Genet Part A* 152A:1854-7, 2010.

Tsuyusaki Y, Yoshihashi H, Furuya N, Adachi N, Osaka H, Yamamoto K, Kurosawa K. 1p36 deletion syndrome associated with Prader-Willi-like phenotype. *Pediatr Int* 52:547-550, 2010.

Osaka H, Hamanoue H, Yamamoto R, Nezu A, Ssaki M, Saitsu H, Kurosawa K, Shimbo H, Matsumoto N, Inoue K. Disrupted SOX10 regulation of GJB2 transcription causes Pelizaeus-Merzbacher-like disease. *Ann Neurol* 2010;68:250-254.

Komatsuzaki S, Aoki Y, Niihori T, Okamoto N, Hennekam RC, Hopman S, Ohashi H, Mizuno S, Watanabe Y, Kamasaki H, Kondo I, Moriyama N, Kurosawa K, Kawame H, Okuyama R, Imaizumi M, Rikiishi T, Tsuchiya S, Kure S,

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, Takagi A, Sameshima K, Iai M, Yamashita S, Shinbo H, Furuya N, Kurosawa K, Osaka H. 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase deficiency with progressive polyneuropathy in an infant. *Brain Dev*. 2010 Sep 16. [Epub ahead of print]

Saito Y, Kubota M, Kurosawa K, Ichihashi I, Kaneko Y, Hattori A, Komaki H, Nakagawa E, Sugai K, 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.

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 小児内科 2010;42:1298-1315.

黒澤健司 染色体異常の理解 臨床遺伝学講義ノート pp37-49, 千代豪昭監修 オーム社 2010.10.

古谷憲孝 黒澤健司 口唇口蓋裂の遺伝 胎児診断から始まる口唇口蓋裂—集学的治療のアプローチ— 小林真司編 メジカルビュー社 pp32-38. 2010.3

黒澤健司 診断へのアプローチ 臨床症状 小児内科 2010;42:1123-1125.

2. 学会発表

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、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

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

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.

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.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)

分担研究報告書

「EEC 症候群における有病率調査と実態調査研究」

分担研究者 小崎健次郎

慶應義塾大学医学部 小児科 准教授

研究要旨

EEC症候群は、裂手裂足(E)、外胚葉異形成(E)、口唇口蓋裂(C)を3主徴とし、四肢・頭蓋・顔面・皮膚・泌尿器など多臓器にわたる合併症を呈する。

患者毎の重症度の差が大きく、診断は容易でないことがある。わが国におけるEEC症候群の有病率は不明である。疾患の発症には、アポトーシスの亢進が関与するが、特定臓器のみが障害される機序は不明である。3分の2が転写調節因子p63の変異により発症するが、3分の1の症例にp63変異を認めず、原因は不明である。

本疾患の有病率・臨床診断基準の確立は、早期診断、予後の予測、QOLの改善をはかる上で重要である。本年度は、① 異分野の専門医(小児整形外科・臨床遺伝・口腔外科)が連携し、国内の症例について一次調査を行い、60名以上の患者を確認した。② 同意の得られた患者に対してp63遺伝子解析を実施した。変異陽性例の症状を重視した臨床診断基準案を策定した。③ X染色体長腕に遺伝子異常(重複)を有する症例を世界に先駆けて報告した。④ 患者本人による学会講演を実現し、患者団体との連携を開始した。

A 研究目的

EEC症候群は、裂手裂足(E)、外胚葉異形成(E)、口唇口蓋裂(C)を3主徴とし、四肢・頭蓋・顔面・皮膚・泌尿器など多臓器にわたる合併症を呈する疾患である。

患者毎の臨床症状が多彩であり、重症度の差が大きい。3主徴が伴わない症例では、診断は容易でない。治療は、主に、手術による矯正・機能改善が試みられるが、障害は慢性的かつ持続的である。生活面でも長期にわたり支障を来す。わが国におけるEEC症候群の有病率は不明である。本疾患の原因遺伝子として転写調節因子p63遺伝子(3q27に座位)が同定されており、本疾患の約3分の2において、p63遺伝子の変異が認められている。残りの3分の1の症例にp63変異を認めず、原因は不明である。疾患の発症には、アポトーシスの亢進が示唆されているが、特定臓器のみが障害される機序は不明である。早期に的確に診断するために臨床診断基準の確立が求められている。

本年度は、全国調査を行い、疾患の有病者数・実態を把握し、診断基準を策定することを目

的とする。また、同意が得られた症例においては、p63遺伝子の解析を行い、原因遺伝子同定を行う。

B 研究方法

① 有病率・実態調査

一次調査:小児遺伝学会・日本口蓋裂学からご協力いただき、本症候群を診療する機会を有する小児科医、形成外科医、口腔外科医、歯科医の学会員(計 499 名)を対象に国内症例について郵送で一次調査票を送付した。そのうち、二次調査可能と返答した症例に対して、郵送で二次調査票を送付した。

② 遺伝子解析

同意の得られた患者に対して、我々が確立した遺伝子診断システム(DHPLC/シーケンシング法)を用いて、p63 遺伝子解析を実施した(資料 1)。

③ 診断基準の策定

豊富な臨床経験を有する分担研究者らにより(2)の実態調査を基盤に臨床診断上、有用と考えら

れる臨床症状を検討した。同症候群の必須症状や随伴症状を明確にし、診断基準を作成した。

C 研究結果

① 一次調査：小児遺伝学会・日本口蓋裂学会員(計 499名)を対象に国内症例について、一次表1

| | |
|-----|-----|
| 送付 | 499 |
| 返信 | 328 |
| 回収率 | 66% |

| | |
|--------------|----|
| 診療経験数 | 41 |
| 症例数 | 57 |
| 二次調査可(施設数) | 36 |
| 二次調査可(症例数) | 52 |
| 遺伝子検査希望(施設数) | 8 |
| 遺伝子検査希望(症例数) | 10 |
| AEC 症候群診察経験 | 12 |

②二次調査：一次調査で、「EEC症候群 症例有り」と回答のうち、二次調査可能と返答した52症例(36診療施設)に対して二次調査を行い、52症例中28症例(回収率53.8%)の回答が得られた。

年令の中央値は11才6ヶ月(1才6ヶ月－28才7ヶ月)、男女比は1:1であった。家族歴を有する症例は、2症例のみであった。出生時の在胎週数は平均36週1日 平均身長46.1cm、平均体重2.56kgであった。

28症例中、遺伝子検査が行われ、p63 遺伝子変異が同定されたものは6症例中 3 症例であった。変異は、C269Y, R280C であった。

③二次調査で得られた臨床情報を詳細に検討し(他分担研究者)、変異陽性例の症状を重視した臨床診断基準案(仮)を策定した。

- i) 4肢のうち1肢以上の中手列・中足列の欠損
- ii) 口唇裂・口蓋裂
- iii) 皮膚付属器ないし歯牙の異常の3徴

分担者の所属施設で経験した X 染色体長腕に遺伝子異常(重複)を有する症例において、新規遺伝子解析法(アレイCGH法)を用いて解析し、米国人類遺伝学会において、世界に先駆けて報告した。

調査を行った結果、会員 499 名中 328 名(回収率 66%)から回答が得られた。その結果、本症候群は 57 症例であることが判明した(表1)。

また、EEC 関連疾患である AEC 症候群は12例であった。

④遺伝関連学会において、患者本人による学会講演を行い、患者団体との連携を開始した。

(倫理的配慮) 二次調査にあたり、分担研究者の所属施設の倫理委員会にて、「EEC症候群における有病率調査と実態調査研究」を申請し、承認された。

D 考察

EEC症候群は 1970 年代に Rieger らが疾患の提唱を行い、世界で 200 症例以上の報告がある。日本での疫学調査は行われたことが無く、有病者数・罹患率などは不明であった。

本研究班が平成22年度に行ったEEC症候群の全国推定有病者数は55名であった。本疾患の乳幼児死亡率はそれほど高くないことを考慮すると、2次調査で得られた症例の年令分布(最高年齢28才)が偏っていることが、今回の全国調査で確認された患者の数との乖離の原因であることが推測される。主に小児期に、外科的手術が行われており、その後の医療機関の受診が途絶えていることや、未診断例があると考えられた。今後、診断基準を満たす成人患者を同定し、有病率・成人期に特有な合併症について解明することが必要である。

p63 遺伝子変異は、全て、DNA binding domain内のミスセンス変異であり、既出の報告であった

また、3徴候以外に、免疫不全、全前脳胞症、尿崩症など頻度は低いものの特徴的な合併症を有する症例があり、EEC亜型・類縁疾患(ADULT syndrome)の存在を強く疑い、興味深い。遺伝子検査において、半数がp63の変異(EEC3)を認めなかった。一例は絞扼輪を認め、おそらくEEC症候群ではなく、絞扼輪症候群であった可能性がある。変異のなかった1例は遺伝的異質性も示唆される。現在まで、報告されている原因遺伝子座

EEC1(Chr.7q11.2-q21.3),EEC2(Chr.19)を考慮すべきであろう。また、X染色体長腕重複を有する症例を世界に先駆けて報告したことは、当初

の計画を越え、新規原因遺伝子の同定が期待される。NIHのグループと共同研究を開始している。

本疾患は、常染色体優性遺伝疾患であり、生命予後が良好であることから、同一家系内でも浸透率の低下により表現型に差を認めることが知られている。遺伝カウンセリング上、この点に留意が必要である。

稀少疾患であるため、疾患情報の収集が困難であり、支援体制を含め、解決すべき問題点が多々あることが明かとなった。家族会の設立は情報提供の一助となるであろう。本研究を通じて、根本的治療の開発を強く望む患者・家族の声を直接きくことができ、大変に有意義であった。

EEC症候群類縁疾患であるAEC症候群について、本年度に有病者数を明かにした。次年度以降、EC症候群の臨床症状のスペクトラムなど詳細な情報の調査・検討を行いたい。

E 結論

全国調査の結果、少なくとも55名のEEC症候群が確認された。本疾患の有病率・臨床診断基準(案)を確立した。また、原因遺伝子p63及び新規遺伝子の変異解析を実施した。患者との連携を開始し、支援体制の構築を開始した。

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

1. 論文発表

Sasaki K, Okamoto N, Kosaki K, Yorifuji T, Shimokawa O, Mishima H, Yoshiura KI, Harada N. Maternal uniparental isodisomy and heterodisomy on chromosome 6 encompassing a CUL7 gene mutation causing 3M syndrome. Clin Genet. 2010

Yoshihashi H, Ohki H, Torii C, Ishiko A, Kosaki K. Survival of a Male Mosaic for PORCN Mutation with Mild Focal Dermal Hypoplasia Phenotype. Pediatr Dermatol. 2010 Dec 7.

Yamada K, Fukushi D, Ono T, Kondo Y, Kimura R, Nomura N, Kosaki KJ, Yamada Y, Mizuno S, 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 Dec;152A(12):3057-67.

Iwata H, Shibamoto Y, Hashizume C, Mori Y, Kobayashi T, Hayashi N, Kosaki K, Ishikawa T, Kuzuya T, Utsunomiya S. Hypofractionated stereotactic body radiotherapy for primary and metastatic liver tumors using the novalis image-guided system: preliminary results regarding efficacy and toxicity. Technol Cancer Res Treat. 2010 Dec;9(6):619-27.

Yagihashi T, Hatori K, Ishii K, Torii C, Momoshima S, Takahashi T, Kosaki K. Juvenile Muscular Atrophy of a Unilateral Upper Extremity (Hirayama Disease) in a Patient with CHARGE Syndrome. Mol Syndromol. 2010;1(2):91-94.

Ohnuki Y, Torii C, Kosaki R, Yagihashi T, Sago H, Hayashi K, Yasukawa K, Takahashi T, Kosaki K. Cri-du-Chat Syndrome Cytogenetically Cryptic Recombination Aneusomy of Chromosome 5: Implications in Recurrence Risk Estimation. Mol Syndromol. 2010;1(2):95-98.

Suda N, Hattori M, Kosaki K, Banshodani A, Kozai K, Tanimoto K, Moriyama K. Correlation between genotype and supernumerary tooth formation in cleidocranial dysplasia. Orthod Craniofac Res. 2010 Nov;13(4):197-202

Okuno H, Kosaki K. Future prospect of regenerative medicine into cure of genetic diseases Nippon Rinsho. 2010 Aug;68 Suppl 8:71-5.

Baba F, Shibamoto Y, Ogino H, Murata R, Sugie C, Iwata H, Otsuka S, Kosaki K, Nagai A, Murai T, Miyakawa A. Clinical outcomes of stereotactic body radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer using different doses depending on tumor size.

Radiat Oncol. 2010 Sep 17;5:81.

Mitsuhashi T, Yonemoto J, Sone H, Kosuge Y, Kosaki K, Takahashi T.

In utero exposure to dioxin causes neocortical dysgenesis through the actions of p27Kip1. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010 Sep 14;107(37):16331-5.

Izumi K, Takagi M, Parikh AS, Hahn A, Miskovsky SN, Nishimura G, Torii C, Kosaki K, Hasegawa T, Neilson DE. Late manifestations of tricho-rhino-pharyngeal syndrome in a patient: Expanded skeletal phenotype in adulthood. Am J Med Genet A. 2010 Aug;152A(8):2115-9.

syndrome and severe pulmonary interstitial involvement. Am J Med Genet A. 2010 Jul;152A(7):1844-6.

Fujita H, Yanagi T, Kosaki R, Torii C, Bamba M, Takahashi T, Kosaki K. Transverse limb defect in a patient with Jacobsen syndrome: concurrence of malformation and disruption. Am J Med Genet A. 2010 Apr;152A(4):1033-5.

Izumi K, Okuno H, Maeyama K, Sato S, Yamamoto T, Torii C, Kosaki R, Takahashi T, Kosaki K. Interstitial microdeletion of 4p16.3: contribution of WHSC1 haploinsufficiency to the pathogenesis of developmental delay in Wolf-Hirschhorn syndrome. Am J Med Genet A. 2010 Apr;152A(4):1028-32.

Fujita H, Torii C, Kosaki R, Yamaguchi S, Kudoh J, Hayashi K, Takahashi T, Kosaki K. Microdeletion of the Down syndrome critical region at 21q22. Am J Med Genet A. 2010 Apr;152A(4):950-3.

Hosokawa S, Takahashi N, Kitajima H, Nakayama M, Kosaki K, Okamoto N. Brachmann-de Lange syndrome with congenital diaphragmatic hernia and NIPBL gene mutation. Congenit Anom (Kyoto). 2010 Jun;50(2):129-32.

Fukushima H, Kosaki K, Sato R, Yagihashi T, Gatayama R, Kodo K, Hayashi T, Nakazawa M, Tsuchihashi T, Maeda J, Kojima Y, Yamagishi H, Takahashi T. Mechanisms underlying early development of pulmonary vascular obstructive disease in Down syndrome: An imbalance in biosynthesis of thromboxane A2 and prostacyclin.

Am J Med Genet A. 2010 Aug;152A(8):1919-24.

Kosaki R, Kikuchi S, Koinuma G, Higuchi M, Torii C, Kawasaki K, Kosaki K. Two patients with Rubinstein-Taybi

Inoue H, Takada H, Kusuda T, Goto T, Ochiai M, Kinjo T, Muneuchi J, Takahata Y, Takahashi N, Morio T, Kosaki K, Hara T. Successful cord blood transplantation for a CHARGE syndrome with CHD7 mutation showing DiGeorge sequence including hypoparathyroidism. Eur J Pediatr. 2010 Jul;169(7):839-44.

Yanagimachi M, Naruto T, Tanoshima R, Kato H, Yokosuka T, Kajiwara R, Fujii H, Tanaka F, Goto H, Yagihashi T, Kosaki K, Yokota S. Influence of CYP3A5 and ABCB1 gene polymorphisms on calcineurin inhibitor-related neurotoxicity after hematopoietic stem cell transplantation. Clin Transplant. 2010 Nov;24(6):855-61.

Asai S, Tanaka M, Miyakoshi K, Kim SH, Minegishi K, Matsuzaki Y, Kosaki K, Ogata H, Yoshimura Y. A case of Tessier number 7 cleft with severe micrognathia: prenatal sonographic and three-dimensional helical computed tomographic images. Prenat Diagn. 2010 Feb;30(2):159-61.

Ibrahim OM, Takefumi Y, Dogru M, Negishi K, Kosaki K, Tsubota K. Ocular complications in Mulvihill-Smith syndrome. Eye (Lond). 2010

Jun:24(6):1123-4

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

Cycling Conditions

Denaturation: 94 C, 0:30 mins

Anneal: 55 C, 0:30 mins

Extension: 68 C, 0:30 mins

Cycles: 30

Final Extension: None, proceed to heteroduplex formation reaction.

資料1 P63 mutation analysis

PCR condition

Buffer Parameters

Template DNA: 50 ng Genomic DNA

Polymerase: 0.5 U Platinum Taq Polymerase High

Fidelity, Invitrogen

PCRBuffer: Invitrogen attached buffer

Reaction Vol.: 20.0 ul

Primer 1 conc.: 0.5 uM (dried up in each vial)

Primer 2 conc.: 0.5 uM (dried up in each vial)

MgSO4 conc.: 2mM

dNTPs conc.: 0.2 mM

Other Reagents: None

Cycle program

Initial Denaturation

Denaturation: 95 C, 2:00 mins

TouchDown Cycles

Denaturation: 94 C, 0:30 mins

TD Anneal Start: 60 C, 0:30 mins

Decrement: 0.5 C

Extension: 68 C, 0:30 mins

Cycles: 10

p63 amplicon sequence and DHPLC analysis condition

exon5

LEFT PRIMER GTTGGTTCTCTCCTTCCTTTC

RIGHT PRIMER GCCCACAGAATCTTGACCTTC

Amplicon sequence

GTTGGTTCTCTCCTTTCCTTCTCCACTGGCCCCAACTCTAAGCAGTATTCCACTGAACTGAAGAACTCTACTGC
CAAATTGCAAAGACATGCCCCATCCAGATCAAGGTGATGACCCACCTCCTCAGGGAGCTGTTATCCGCGCCAT
GCCTGTCTACAAAAAGCTGAGCACGTACGGAGGTGGTGAAGCGGTGCCCAACCATGAGCTGAGCCGTGAA
TTCAACGAGGGTAAGCAGAAATTTGAATCTCTAACTGTTCAACCTCCTTGAAGGTCAAGATTCTGTGGGC

DHPLC condition

1)Oven Temperature: 59.7 C

time shift: 0.0 min

2)Oven Temperature: 62.2 C

time shift: 1.5 min

exon6

LEFT PRIMER CCACCAACATCCTGTTTCATGC

RIGHT PRIMER GTTCTCTCAAGTCTACTCAGTCC

Amplicon sequence

CCACCAACATCCTGTTTCATGCAATTTTCAATTTTATTTCTTTATTTTAAAGGTAAAGAACTAACTCTTTTATTGTTT
TCTGCTCTGCAGGACAGATTGCCCTCCTAGTCATTTGATTGAGTAGAGGGGAACAGCCATGCCCAGTATGTA
GAAGATCCCATCACAGGAAGACAGAGTGTGCTGGTACCTTATGAGCCACCCAGGTAAAAAGCAAAAAACCAA
ACCAAAAAACAACACCTCTATGGACTGAGTAGACTTGAGAGAAC

DHPLC condition 58.5 267 Method003 49.0 2

59.5 267 Method003 48.0 2.5

1)Oven Temperature: 58.5 C

time shift: 2.0 min

2)Oven Temperature: 59.5 C

time shift: 2.5 min

exon7

LEFT PRIMER GGGAAGAACTGAGAAGGAACAAC

RIGHT PRIMER CAGCCACGATTTCACTTTGCC

Amplicon sequence

GGGAAGAACTGAGAAGGAACAACGTCAGTTTAAACCCCTTGTTAACACAGATTATTTACCCCTTGTTTTAGGTT
GGCACTGAATTCACGACAGTCTTGTAACAATTTTCATGTGTAACAGCAGTTGTGTTGGAGGGATGAACCGCCGTCC

AATTTTAATCATTGTTACTCTGGAAACCAGAGAGTAAGTGGCGTATGTAAAATTGTCATTCTACACAAAAAATC
ACGAGCAGAGGGCAAAGTGAAATCGTGGCTG

DHPLC condition

1)Oven Temperature: 58.4 C

time shift: 0.0 min

exon8

LEFT PRIMER GTAGATCTTCAGGGGACTTTCAAAAATGC

RIGHT PRIMER GATTCAACCCTACCCCATTTGGC

Amplicon sequence

GTAGATCTTCAGGGGACTTTCAAAAATGCTTTGAATTTAACTCTTTCTTCCCCTTTATTCTAATTCCTAGTGGGCA
AGTCCTGGGCCGACGCTGCTTTGAGGCCCGGATCTGTGCTTGCCAGGAAGAGACAGGAAGGCCGATGAAGAT
AGCATCAGAAAGCAGCAAGTTTCGGACAGTACAAAGAACGGTGATGGTACGAAGCGCCGTAAGTAGATGTAGT
GGCCAAATGGGGTAGGGTTGAATC

DHPLC condition

1)Oven Temperature: 60.9 C

time shift: 2.0 min

2)Oven Temperature: 62.9 C

time shift: 3.0 min

exon9

LEFT PRIMER GTTCCCAGGATGAAACTTGC

RIGHT PRIMER GCCGCCCCCGCCCGATGAAGCAACCATGAACACC

Amplicon sequence

GTTCCCAGGATGAAACTTGCATTTTTCTCCACCAGCGTTTCGTCAGAACACACATGGTATCCAGATGACATCC
ATCAAGAAACGAAGATCCCCAGATGATGAACTGTTATACTTACCAGTAGGTCTTCCTTGGGTGTTTCATGGTTGC
TTCATCGGGCGGGGGCGGC

DHPLC condition

1)Oven Temperature: 60.2 C

time shift: 0.0 min

exon10

LEFT PRIMER TGAGGATTGACCACACTTCTAAC

RIGHT PRIMER CCCTCACTCATGCCTCCTAA

Amplicon sequence

TGAGGATTGACCACACTTCTAACAGTTCTACAGCTTTTCATGTTTCCTTCTTTCTTCTGCTCACTTCCATAGGT
GAGGGGCCGTGAGACTTATGAAATGCTGTTGAAGATCAAAGAGTCCCTGGAACATGCAGTACCTTCTCAG

CACACAATTGAAACGTACAGGCAACAGCAACAGCAGCAGCACCAGCACTTACTTCAGAAACAGTGAGTGTATC
AACGTGTCATTTTAGGAGGCATGAGTGAGGG

DHPLC condition 59.2 252 Method009 53.0 0
60.3 252 Method009 51.0 1

1)Oven Temperature: 59.2 C
time shift: 0.0 min
2)Oven Temperature: 60.3 C
time shift: 1.0 min

exon11

LEFT PRIMER TCACCATTATTTCCATGTTTGTCTTCC
RIGHT PRIMER TGTTTCATCCTTCAGCCACAGC

Amplicon sequence

TCACCATTATTTCCATGTTTGTCTTCCCTAGGACCTCAATACAGTCTCCATCTTCATATGGTAACAGCTCCCCACC
TCTGAACAAAATGAACAGCATGAACAAGCTGCCTTCTGTGAGCCAGCTTATCAACCCTCAGCAGCGCAACGCCC
TCACTCCTACAACCATTCCTGATGGCATGGGAGCCAACAGTAAGAGCATCTCCTTTTAGCTGTGGCTGAAGGAT
GAACA

DHPLC condition

1)Oven Temperature: 58.6 C
time shift: 0.0 min
2)Oven Temperature: 60.0 C
time shift: 0.5 min
3)Oven Temperature: 61.7 C
time shift: 1.5 min

exon12

LEFT PRIMER CAAGATGGACCACTGGGATG
RIGHT PRIMER GGACTATAACAGTATCCGCCC

Amplicon sequence

CAAGATGGACCACTGGGATGCTGGTACATGATGATGGCAGTAACCCTTTTTGTTCCCTCCTGCTTCTGTTTCAGTT
CCCATGATGGGCACCCACATGCCAATGGCTGGAGACATGAATGGACTCAGCCCCACCCAGGCACTCCCTCCCC
CACTCTCCATGCCATCCACCTCCCCTGCACACCCCCACCTCCGTATCCCACAGATTGCAGCATTGTCAGGTGA
GTCCACAGCATGTGCCCTGGGGCCTGCCCTAAGCATCCCGGGATGGTGGAGGGCGGATACTGTTATAGTCC

DHPLC condition

1)Oven Temperature: 61.0 C
time shift: 0.0 min
2)Oven Temperature: 63.0 C
time shift: 1.0 min

exon13

LEFT PRIMER CTTATCTCGCCAATGCAGTTGG
RIGHT PRIMER AACTACAAGGCGGTTGTCATCAG

Amplicon sequence

CTTATCTCGCCAATGCAGTTGGGGTGAAC TTTCTTTTTCTGTTTCCTCCTTCCCTCCTCCCTCTGCAGT
TTCTTAGCGAGGTTGGGCTGTTTCATCATGTCTGGACTATTTACGACCCAGGGGCTGACCACCATCTATCAGAT
TGAGCATTACTCCATGGATGTAAGTAACTGTTAGACTTTTTCTCAAATTTTATTTCTTCATTTCTTTCTCTGATG
ACAACCGCCTTGTAGTT

DHPLC condition

1)Oven Temperature: 56.8 C
time shift: 0.0 min
2)Oven Temperature: 60.0 C
time shift: 1.5 min

exon14

LEFT PRIMER GGGAATGATAGGATGCTGTGG
RIGHT PRIMER AAGATTAAGCAGGAGTGCTT

Amplicon sequence

GGGAATGATAGGATGCTGTGGACTAAATGTCCGTTTTTCTCCCTGTTTTTCATTCTCCATGACACCTTCCCCTGTT
GCACAGGATCTGGCAAGTCTGAAAATCCCTGAGCAATTTGACATGCGATCTGGAAGGGCATCCTGGACCACC
GGCAGCTCCACGAATTCCTCCCTTCTCATCTCCTGCGGACCCCAAGCAGTGCCTCTACAGTCAGTGTGGGC
TCCAGTGAGACCCGGGGTGAGCGTGTTATTGATGCTGTGCGATTACCCCTCCGCCAGACCATCTTTCCACC
CCGAGATGAGTGGAACTTCAACTTTGACATGGATGCTCGCCGCAATAAGCAACAGCGCATCAAAGAGGAG
GGGGAGTGAGCCTCACCATGTGAGCTTTCCTATCCCTCTCCTAACTGCCAGCCCCCTAAAAGCACTCCTGCTT
AATCTT

DHPLC condition

1)Oven Temperature: 60.2 C
time shift: 0.0 min
2)Oven Temperature: 62.0 C
time shift: 1.0 min

〔IV〕

刊行に関する一覧表

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 |
|----------------|-------------------|----------------|---|--------------|-----|------|-------------------------------|
| 藤田 秀樹 小崎 里華 | 妊娠前・妊娠初期 の相談 | 北川 道弘 村島 温子 | 妊婦・授乳婦 のための服 薬指導 | 医薬ジャー ナル社 | 東京 | 2010 | 41-42, 198-201, 211-214 |
| 小崎 里華 | こどもの障害 (奇形)とケア | 北川 道弘 村島 温子 | 妊婦・授乳の ための服薬 指導 | 医薬ジャー ナル社 | 東京 | 2010 | 198-201, 211-214 |
| 藤田 秀樹 小崎 里華 | こどもの障害 (奇形)とケア | 北川道弘 村島温子 | 妊婦・授乳の ための服薬 指導 | 医薬ジャー ナル社 | 東京 | 2010 | 211-214 |
| 小崎 里華 | 先天異常の疫学・ 分類・診断 | 伊藤 真也 村島 温子 | 妊婦と授乳 | 南山堂 | 東京 | 2010 | 12-19 |
| 黒澤 健司 | 染色体異常の 理解 | 千代 豪昭 | 臨床遺伝学 講義ノート | オーム出 版社 | 東京 | 2010 | 37-49 |
| 古谷 憲孝 黒澤 健司 | 口唇口蓋裂の 遺伝 | 小林 眞司 | 胎児診断か ら始まる口唇 口蓋裂—集 学的治療の アプローチ— | メジカル ビュー社 | 東京 | 2010 | 32-38. |

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 |
|---|--|-------------------|---------|-----------|------|
| 小崎里華 | 発生遺伝学と先天異常 | 遺伝子診療学 | 68 | 33-37 | 2010 |
| 小崎里華 | 口唇、口、口腔領域 | 小児内科 | 42 | 1339-1355 | 2010 |
| Fujita H, Torii C, Kosaki R, Yamaguchi S, Kudoh J, Hayashi K, Takahashi T, Kosaki K. | Microdeletion of the Down syndrome critical region at 21q22. | Am J Med Genet A. | 152A(4) | 950-3 | 2010 |

| | | | | | |
|--|--|---------------------|---------|---------|------|
| Izumi K, Okuno H, Maeyama K, Sato S, Yamamoto T, Torii C, Kosaki R, Takahashi T, Kosaki K. | Interstitial microdeletion of 4p16.3: contribution of WHSC1 haploinsufficiency to the pathogenesis of developmental delay in Wolf-Hirschhorn syndrome. | Am J Med Genet A. | 152A(4) | 1028-32 | 2010 |
| Fujita H, Yanagi T, Kosaki R, Torii C, Bamba M, Takahashi T, Koaki K. | Transverse limb defect in a patient with Jacobsen syndrome: concurrence of malformation and disruption. | Am J Med Genet A. | 152A(4) | 1033-5 | 2010 |
| Kosaki R, Kikuchi S, Koinuma G, Higuchi M, Torii C, Kawasaki K, Kosaki K. | Two patients with Rubinstein-Taybi syndrome and severe pulmonary interstitial involvement. | Am J Med Genet A. | 152A(7) | 1844-6 | 2010 |
| Takahashi H, Hayashi S, Miura Y, Tsukamoto K, Kosaki R, Itoh Y, Sago H. | Trisomy 9 mosaicism diagnosed in utero. | Obstet Gynecol Int. | | | 2010 |
| Natsuga K, Nishie W, Shinkuma S, Nakamura H, Arita K, Yoneda K, Kusaka T, Yanagihara T, Kosaki R, Sago H, Akiyama M, Shimizu H. | A founder effect of c.1938delC in ITGB4 underlies junctional epidermolysis bullosa and its application for prenatal testing. | Exp Dermatol. | 20(1) | 74-6 | 2011 |
| Hayashi S, Imoto I, Aizu Y, Okamoto N, Mizuno S, Kurosawa K, Okamoto N, Honda S, Araki S, Mizutani S, Numabe H, Saitoh S, Kosho T, Fukushima Y, Mitsubuchi H, Endo F, Chinen Y, Kosaki R, Okuyama T, Ohki H, Yoshihashi H, Ono M, Takada F, Ono H, Yagi M, Matsumoto H, Makita Y, Hata A, 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 |