

201117005B

厚生労働科学研究費補助金  
成育疾患克服次世代育成基盤研究事業

小児先天性疾患および難治性疾患における  
臨床的遺伝子診断の基盤整備  
(H21-子ども-一般-005)

平成 21 年度～23 年度 総合研究報告書  
研究代表者 緒 方 勤

平成 24 年 (2012) 3 月

# ■ 目 次

---

I. 総合研究報告	
小児先天性疾患および難治性疾患における臨床的遺伝子診断の基盤整備	
緒方 勤	-----1
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----15
III. 研究成果の刊行物・別刷	-----21

# I. 総合研究報告

## 小児先天性疾患および難治性疾患における臨床的遺伝子診断の基盤整備

研究代表者 緒方 勤 浜松医科大学小児科

### 研究要旨：

本研究の目的は、小児先天性疾患および難治性疾患の臨床的遺伝子診断の継続的实施を可能とする基盤を整備することである。本邦における遺伝子解析研究は、新規あるいは同定直後の既知遺伝子を対象とし、患者検体は通常研究者の個人的ネットワークを介して集積されている。一方、臨床応用としての遺伝子診断は、その情報が公開され一般医師に広く認知されることで需要が高まるが、この段階では研究メリットに乏しく、遺伝子診断の継続が困難となっている。本研究の必要性は、この乖離を埋めることにある。

本研究期間では、遺伝子診断体制の拡充、倫理的基盤の確立、遺伝カウンセリング体制の整備、経済的基盤の整備、e-learningシステム樹立と公開を行った。これらの成果は、本邦における臨床的遺伝子診断の推進に大きく貢献すると期待される。

### 研究分担者

大喜多肇 国立成育医療センター研究所 発生・分化研究部、機能分化研究室 室長  
福嶋義光 信州大学医学部、遺伝医学・予防医学講座、遺伝医学 教授  
斎藤加代子 京女子医科大学・遺伝子医療センター、遺伝医学 教授、所長  
松原洋一 東北大学医学部、遺伝病学分野、臨床分子遺伝学 教授  
深見真紀 国立成育医療研究センター  
研究所、分子内分泌研究部 部長

### A. 研究目的

本研究の目的は、小児先天性疾患および難治性疾患の臨床的遺伝子診断の継続的实施を可能とする基盤を整備することである。本邦における遺伝子解析研究は、新規あるいは同定直後の既知遺伝子を対象とし、患者検体は通常研究者の個人的ネットワークを介して集積されている。一方、臨床応用としての遺伝子診断は、その情報が公開され一般医師に広く認知されることで需要が高まるが、この段階では研究メリットに乏しく、遺伝子診断の継続が困難となっている。本研究の必要性は、この乖離を埋めることにある。

### B. 研究方法

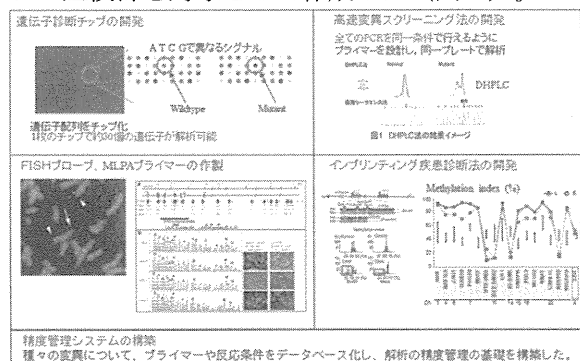
本研究の遂行にあたっては本研究で実施した遺伝子検査については、10学会が2003年に制定した「遺伝学的検査に関するガイドライン」およびヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成17年6月文部科学省厚生労働省経済産業省告示第1号）に従っている。また、解析センターおよび各検体の収集施設において予め倫理委員会の承認を得た後、書面

によるインフォームド・コンセントを取得している。

### C. 研究結果

#### 遺伝子診断体制の拡充

遺伝子診断チップの開発：遺伝的異質性に富む疾患の包括的遺伝子診断を目的とし、ヌーナン症候群を対象として作成した（図1）。



高速変異スクリーニング法の開発：巨大な遺伝子の迅速な解析を目的とし、DHPLC法を用いて作成した（図1）。

微小欠失解析法の確立：従来の変異解析では検出できない微小欠失の同定を目的とし、SHOX遺伝子を対象とし、FISHプローブの作

製と、MLPAプローブ解析の妥当性を検討した。その結果、従来の方法では同定できなかった遺伝子内微細欠失が同定された(図1)。インプリンティング疾患診断法の確立：現在判明しているインプリンティング領域から、メチル化可変領域(DMR)を同定し、27のDMRにおいてBio-COBRAという方法を用いて迅速診断法を開発した(図1)。そして、様々な疾患を解析する過程で、世界初の全染色体母親性ダイソミー患者と、世界で6例目となる全染色体父親性ダイソミー患者を同定した。また、代表的インプリンティング疾患の診断フローチャートを、プラダーウイリ症候群(図2)、第14染色体父親性ダイソミー症候群(図3)、シルバーラッセル症候群を対象として作成した。

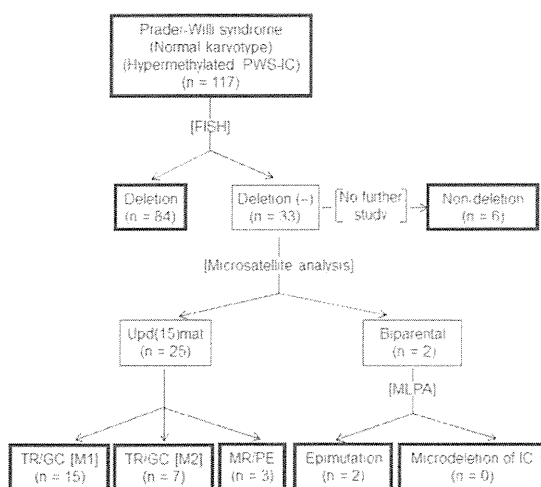


図2. Prader-Willi症候群患者の発症原因。

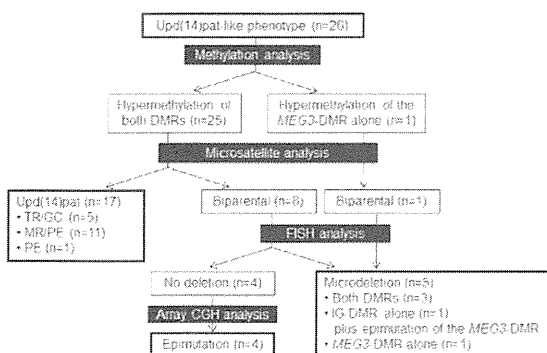


図3. Upd(14)pat症候群患者の発症原因。

遺伝子診断の限界と留意点の明確化：遺伝子診断では、何をどこまで解析したのか、ということが問題となる。通常、ある遺伝子のタンパクコード領域のシーケンスが解析されるが、この場合、変異が認められたとき、特

にミスセンス置換において、病的変異であるか否かが問題となる。通常、多数の健常者に見いだされた置換が存在しないとき病的置換とみなされるが、これはrare variantの可能性を否定するものではない。また、変異が見いだされないとき、遺伝的異質性(他の遺伝子異常の可能性など)が推測されるが、タンパクコード領域のシーケンスでは見いだされない異常(ヘテロの微小欠失、プロモーター異常、エンハンサー異常など)の存在が否定できない。このような遺伝子診断にまつわる項目について検討した結果、ミスセンス置換が、たとえ多数の健常者に見いだされなくとも、病的とは断定できないこと、プロモーター領域やエンハンサー領域の微小欠失が存在しうることが判明した。

アレイCGH解析：微小欠失がコード領域、プロモーター領域、エンハンサー領域に存在する可能性が明確となったことから、カスタムプローブを用いた全ゲノムアレイCGH解析と、特定部位を集中的に解析する高密度アレイCGH解析を開始した。その結果、46,XY性腺異形成患者においてSOX9上流の約50 kb領域の性線特異的エンハンサー領域候補の微小欠失が、POR異常症において非翻訳エクソン1を包含する2,487 bpの領域とエクソン1および翻訳領域であるエクソン2を包含する49,604 bpの領域の微小欠失が、SHOX異常症において300 kb以上離れたエンハンサー領域の微小欠失が、アロマターゼ過剰症においてCYP19A1プロモーター領域を包含するタンデム重複や隣接遺伝子GLDNとDMXL2の一部あるいはDMXL2の一部のみを包含する微小欠失が同定された。

次世代シーケンサー解析：性分化疾患を対象として、ターゲットエンリッチメントおよびアンプリコンシーケンスによるターゲットリシーケンスについて検討した。その結果、ターゲットリシーケンスを用いることにより、多数の検体を対象とした比較的少数の遺伝子解析が迅速かつ低コストで可能になることが明らかとなった。一方、10以上の遺伝子の解析には、ターゲットエンリッチメントが有効であることが見出された。現在、性分化疾患関連114遺伝子、ゴナドトロピン関連49遺伝子、成長障害関連39遺伝子のターゲットエンリッチメントおよびアンプリコンシーケンスによるターゲットリシーケンス解析を開始した。また、この経験を踏まえて、次世代シーケンサーを用いた解析アプローチについてまとめた(図4)。

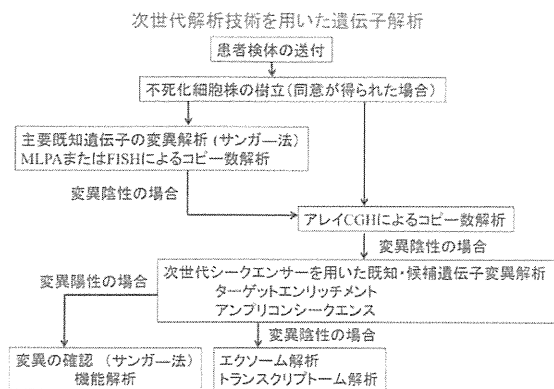


図4. 次世代シーケンサーを用いた解析アプローチ。

パラフィン切片を用いた腫瘍性疾患の遺伝子診断：腫瘍性疾患では、しばしばパラフィン包埋組織のみしか得られない場合がある、したがって、このような試料からも正確な遺伝子診断を可能とすることは極めて重要である。Ewing肉腫のホルマリン固定パラフィン包埋切片17例(10μm厚1枚～3枚)よりHigh Pure FFPE RNA micro kitを用いてRNAを抽出したところ、300ng～5μg程度のRNAが抽出可能であった。まず～500ngのRNAとrandom primerを用い Transcriptor Fisrt Strand cDNA synthesis kitを用いてcDNAを合成した。コントロールとしてβアクチンに特異的なプライマーを用いてPCRを行ったところ17例全例で35サイクルのPCRで増幅を得た。さらに、遺伝子解析施設機能拡充の一環として、より稀な腫瘍特異的融合遺伝子解析系を検討した。Ewing肉腫類似の小円形細胞肉腫におけるCIC-DUX4、間葉性軟骨肉腫におけるEWS-NR4A3、TAF15-NR4A3、低悪性度線維粘液性肉腫FUS-CREB3L2、脂肪芽腫のPLAG3関連融合遺伝子、Ewing肉腫のFUS-ERG、FUS-FEV、横紋筋肉腫におけるPAX3-AFX、PAX3-NCOA1、PAX3-NCOA2をRT-PCR法によって解析する系を立ち上げた。

### 倫理的基盤の確立

臨床的遺伝子診断のための同意文書の作成と臨床的遺伝子診断と遺伝子解析研究との連携についての検討：現在、わが国では、小児先天性疾患および難治性疾患の臨床的遺伝子診断のために行われる遺伝学的検査の多くが、研究の一環として行われている。遺伝学的検査が有用であると考えた主治医が、その疾患の遺伝子解析を行っている国内の施設に検査を依頼する際に用いられることを想定し、本研究班において、「遺伝学的検査の実施」と

「試料の保存および研究使用」についての同意書・説明書(案)を作成し(抜粋を図5に示す)、全国遺伝子医療部門連絡会議、日本小児遺伝学会等を通じて、必要な場合には利用できるように広報した。そして、小児遺伝学会のホームページから、この同意書について公開した。

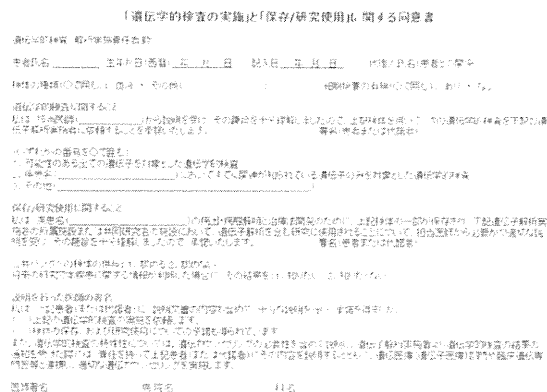


図5. 倫理書式雛形の抜粋、

医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」の作成と普及：2011年2月に公表された「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」には、昨年度、本研究班で提案した以下の内容がすべて記載された。HP上での公表および英文化について協力した。その概要は以下の通りである。

- ・ 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した。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。
- ・ 薬理遺伝学検査は生殖細胞系列の遺伝情報ではあるが、診療には必須の情報でもあるので、通常の診療情報と同様に扱う。
- ・ 多因子疾患を対象とした易罹患性診断については、分析的妥当性、臨床的妥当性、臨床的有用性などの科学的根拠を明確にした上で実施する。
- ・ 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・被検者等の自立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。

### 遺伝カウンセリング体制の整備

全国から500名の小児先天性疾患・難治性疾患の診療に当たる医師を抽出して、遺伝カウンセリングに関するアンケートによる実態調査を実施した。本アンケート調査は500通投函し、201通を回収、1通は白紙にて200通が有効であり、回収率40%であった。遺伝学的検査は87%で実施されていたが、遺伝カウンセリングを実施しているのは49%にとどまり、47%では実施されていなかった。被検者が未成年の場合に、本人にも何らかの説明をすると回答したのは27%、理解度に応じた説明と同意を得ると回答したのは36%(年齢条件あり13%、年齢条件なし23%)であったが、11%は本人には説明をせず両親またはその他の親権者や未成年後見人からのみ同意を得ると回答していた。被検者の年齢については、口頭で同意を得る年齢の下限は5歳から18歳(中央値12歳)、書面で同意を得る年齢の下限は6歳から20歳(中央値15歳)であった。代諾を得る際には、両親または親権者あるいは未成年後見人から同意を得ているのは63%で、片親のみの同意としている場合が18%、親権者ではない親戚から同意を得ている場合も1%あった。同意を取得する方法は、書面で確認するが66%、口頭で確認するが18%であった。遺伝学的検査の結果を説明する相手は、母親のみが8%、両親揃ってまたは親権者あるいは未成年後見人が55%で、本人は3%であった。最も危惧される点として、学生のカウンセリング経験が乏しいこと、スタッフカンファレンスも十分ではないことが判明した(図6)。これは、時間の制約のためと推測されるが、遺伝カウンセリング教育の点で憂慮されることであり、これが、後述するe-learning開発の出発点となった。

### 経済的基盤の整備

遺伝子検査を希望する医療機関、遺伝子解析実施施設、そして遺伝子解析結果を判定する専門家の3者の間に介在してコーディネートをを行うオーファンネットジャパンが中心的機能を担う体制を確立した。特に遺伝子解析施設として、かずさDNA研究所が加わったこ

とが特筆される。

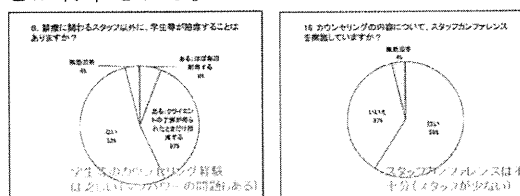


図6. 遺伝カウンセリング教育の実態。

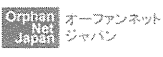


遺伝子検査のフロー：オーファンネットジャパンが医療機関より遺伝子検査の依頼を受けた際には、検査会社であるエスアールエル社に委託して、検体集荷、DNA抽出、検体搬送をおこなう。オーファンネットジャパンが検査を受理した段階でその検体に対してONJ番号が発行され、病院からエスアールエル社に血液検体が渡される時点ではすでに匿名化されている。抽出されたDNAが大学研究室に送られた場合は、当該研究室内で遺伝子解析と結果判定を行い、遺伝子検査結果報告書を作成する。この報告書はオーファンネット事務局に送付され、さらに本分担研究者である松原によって最終的な校正が行われる。かずさDNA研究所に移送されて解析される場合には、同研究所のオーファンネット解析チームによって当該遺伝子のシーケンズ解析が行われる。解析が終了した段階で、そのデータを当該疾患の専門家がインターネットを通じて閲覧することができる。機密保持のため、ログインIDとパスワードはその都度専門家に通知される。各疾患の専門家は、この結果と既知変異データベース(その多くは未公開で個人的に収集されたもの)を比較することによって、遺伝子検査結果報告書を作成する。この報告書はオーファンネット事務局に送付され、さらに本分担研究者である松原によって最終的な校正が行われる。国内で検査が提供されていないものについては、ベルギーの遺伝子検査会社であるGENDIAに有料で委託して解析を行うことになっている。

検査費用：検査費用については、医療機関から実費をオーファンネットジャパンが徴収し、大学研究室、遺伝子解析コア施設、検査会社に支払う形をとっている。このコストは、欧米における同様の解析機関のコストよりも廉価に設定できている(図7)。

オーファンネットジャパンにおける遺伝子検査受入状況(2011年1月～12月)：2011年3月11日に発生した東日本大震災が、オーファンネットジャパン事務局のある仙台市を直撃し

## 遺伝子検査費用の国際比較

カルニチンハルミトイルトランスフェラーゼ2・CPT2欠損症

日本	米国	欧州
 <p>Orphanet Japan オーファンネット ジャパン</p> <p>¥ 65,000</p>	 <p>Gene Dx</p> <p>\$ 1,120 (¥ 86,000)</p> <p>+ DNA抽出・送料</p>	 <p>GENDIA</p> <p>€ 1,200 (¥ 120,000)</p> <p>+ DNA抽出・送料</p>

海外検査ラボへの委託よりも安価に提供可能

図7. 遺伝子診断のコスト比較。

たため、数か月間の活動休止を余儀なくされた。総検体数は34件であった。新しい検査項目の追加：本年度は、眼科疾患の遺伝子検査として以下の検査項目について登録を希望する研究室があった。現在、検査提供を開始するための準備中である。

### e-learningシステム樹立と公開

倫理、カウンセリングを含む基本的な遺伝学の教育を目的として、日本人類遺伝学会および全国遺伝子医療部門連絡会議の協力を得て、以下の遺伝医学系統講義のDVD収録すると共に、全国遺伝子医療部門連絡会議のホームページからの研修を可能とするe-learningシステムを構築した(図8)。その内容は図9に示す通りである。現在までに約1000名の受講があった(表1)。

## 遺伝医学e-learningシステムの構築

### 遺伝医学系統講義

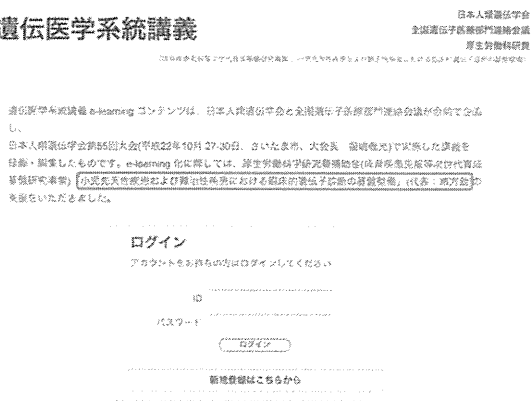


図8. 全国遺伝子医療部門連絡会議のホームページからのログイン画面。

## 遺伝医学e-learningシステムの構築

### 遺伝医学系統講義

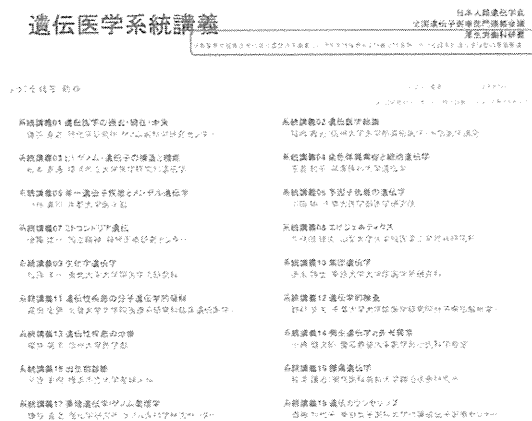


図9. e-learningの教育内容

遺伝医学系統講義 閲覧数 (2012年2月23日現在)  
登録302

### 講義別閲覧数

1 遺伝医学の過去・現在・未来/鎌谷直之 先生	145
2 遺伝医学総論/雷鳴 義光 先生	81
3 ヒトゲノム・遺伝子の構造と機能/松本 直通 先生	82
4 染色体異常症と細胞遺伝学/玉置 和子 先生	46
5 単一遺伝子疾患とメンデル遺伝学/小杉 真司 先生	58
6 多因子疾患の遺伝学/羽田 明 先生	50
7 ミトコンドリア遺伝/後藤 雄一 先生	56
8 エピジェネティクス/久保田 建夫 先生	57
9 生化学遺伝学/松原 洋一 先生	43
10 集団遺伝学/徳永 勝士 先生	47
11 遺伝性疾患の分子遺伝学的理解/高田 史男 先生	37
12 遺伝学的検査/野村 文夫 先生	35
13 遺伝性疾患の治療/櫻井 晃洋 先生	39
14 発生遺伝学と先天異常/小崎 健次郎 先生	38
15 出生前診断/平原 史樹 先生	37
16 腫瘍遺伝学/稲澤 譲治 先生	41
17 薬理遺伝学/ゲノム薬理学/鎌谷直之 先生	39
18 遺伝カウンセリング/斎藤 加代子 先生	58
計	989

### 研究班ホームページの設置

上記のような様々な情報を研究班から発信するために、ホームページを設置した (<http://www.nch.go.jp/endocrinology/gene/>)。

## D. 考察

### 遺伝子診断体制の拡充

本研究により、網羅的遺伝子診断、高速変異スクリーニング、インプリンティング疾患解析、微細欠失解析、次世代シーケンサー解析、バラフィン切片を用いた腫瘍性疾患の遺伝子診断など、現在の遺伝子診断に関わる、ほぼ全ての遺伝子診断法を網羅する解析法を構築しえた。そして、これに基づき、新しいゲノム疾患の同定、エンハンサー疾患の同定など、多くの新規知見を得ることができた。これらの遺伝子診断システムは、今後、多く



の疾患で活用されると期待される。さらに、遺伝子診断の有用性と共に、限界と留意点を明確としたことは、遺伝子診断の正しい普及に貢献すると確信する。

#### 倫理的基盤の確立

小児先天性疾患および難治性疾患の遺伝子解析研究を行っている施設に、確定診断を必要としている患者の主治医が遺伝学的検査を依頼する際に用いることのできる同意文書・説明文書(案)を作成した。現在、わが国では、小児先天性疾患および難治性疾患の臨床的遺伝子診断のために行われる遺伝学的検査の多くが、研究の一環として行われていることを考慮し、「遺伝学的検査の実施」についてだけではなく、研究推進のための「試料の保存および研究使用」についての同意書・説明書の試案も作成した。これらの文書(案)は、小児遺伝学会のホームページで紹介され、今後活用されると期待される。

また、2003年に公表された遺伝医学関連10学会「遺伝学的検査に関するガイドライン」(10学会指針)の問題点を解決し、広く一般の診療において、遺伝学的検査が有効に利用されるようにするために、2011年2月に、「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」が公表された。このガイドラインには昨年度、本研究班で指摘した記載すべき内容がすべて取り上げられている。遺伝学的検査が行われる疾患(群)、領域、診療科は多様であり、それぞれに固有の留意点が存在するが、さまざまな領域における遺伝学的検査においても遵守すべき基本的事項・原則としてこのガイドラインが広く利用されることを願っている。

#### 遺伝カウンセリング体制の整備

小児先天性疾患・難治性疾患の診療に当たる医師を抽出し、遺伝カウンセリングに関するアンケートによる実態調査を実施し、40%の回収率で回答を得て分析した。約半数で遺伝カウンセリングが実施されていたが、遺伝カウンセリング専任のスタッフは35%にとどまった。また、遺伝カウンセリングの教育の時間がほとんどないことや、被検者が未成年の場合、本人に対する説明と同意が得られていない場合があり、何歳からどのような形で本人の同意を得るかについては、施設毎の判断に委ねられている現状が判明した。また一部の施設では、両親から書面でインフォームドコンセントを取得していない状況であった。遺伝学的検査が日常診療の中で広がっ

ている現状から、未成年者における遺伝学的検査の実施の際には遺伝カウンセリングを実施し、両親からのインフォームドコンセントおよび本人からのインフォームドアセントを合わせて取得する体制を整えることが重要であると考えられた。

#### 経済的基盤の整備

オーファンネットジャパンが中心となって遺伝子検査を行うシステムは、2011年3月11日の東日本大震災による中断があったものの、順調に運営が再開され遺伝子検査を提供することができた。大規模ゲノム解析施設として知られる「かずさDNA研究所」をパートナーとした、新たな遺伝子診断提供体制も順調に運用することができた。費用的には、デュシェンヌ型筋ジストロフィー全エクソンのシーケンスを世界で最も安価な価格で提供できていることは、昨今の驚異的な円高を考えると特筆すべきであろう。研究から臨床サービスへの移行が進みつつあるなか、本年度は眼科疾患遺伝子検査10項目について検査登録申し込みがあった。この他にも、黄疸関連の遺伝性疾患や、てんかん関連の遺伝子診断についても登録依頼があり現在協議中である。今後、検査項目を順次追加していくことによって稀少遺伝性疾患の遺伝子検査体制を充実していくことが可能と考えられる。

#### e-learningシステム樹立と公開

遺伝情報を適切に扱うためには、遺伝医学(病気に関係する遺伝継承と多様性の科学)を系統的に学ぶ必要があるが、わが国の医学教育において、遺伝医学を系統的に教育している大学は極めて少ないのが現状である。今回作成した遺伝医学系統講義e-learningシステムは、インターネットを介して、登録した者はだれでもどこでも学習を進めることができるので、遺伝子診断の倫理的基盤の確立だけではなく、今後、わが国の遺伝医療の発展の基礎となるものと確信する。事実、既に延べ人数で約1000名の受講者がいることは、われわれにとって大きな喜びである。

#### E. 結論

本研究の目的は、小児先天性疾患および難治性疾患の臨床的遺伝子診断の継続的実施を可能とする基盤を整備することである。本邦における遺伝子解析研究は、新規あるいは同定直後の既知遺伝子を対象とし、患者検体は通常研究者の個人的ネットワークを介して集積されている。一方、臨床応用としての遺伝子診断は、その情報が公開され一般医師に広く

認知されることで需要が高まるが、この段階では研究メリットに乏しく、遺伝子診断の継続が困難となっている。本研究の必要性は、この乖離を埋めることにある。

本研究期間では、遺伝子診断体制の拡充、倫理的基盤の確立、遺伝カウンセリング体制の整備、経済的基盤の整備、e-learningシステム樹立と公開を行った。これらの成果は、本邦における臨床的遺伝子診断の推進に大きく貢献すると期待される。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

1. Sugawa F, Wada Y, Maruyama T, Uchida H, Ishizuka B, Ogata T\*. Premature ovarian failure and androgen receptor gene CAG repeat lengths weighted by X chromosome inactivation patterns. *Fertil Steril* 91 (2):649–652, 2009. (IF = 3.970)
2. Jongmans MC\*, van Ravenswaaij-Arts CM, Pitteloud N, Ogata T, Sato N, Claahsen-van der Grinten HL, van der Donk K, Seminara S, Bergman JE, Brunner HG, Crowley WF Jr, Hoefsloot LH. *CHD7* mutations in patients initially diagnosed with Kallmann syndrome - the clinical overlap with CHARGE syndrome. *Clin Genet* 75 (1): 65–71, 2009. (IF = 3.304)
3. Hayakawa K\*, Katsumata N, Abe K, Hirano M, Yoshikawa K, Ogata T, Horikawa R, Nagamine T. Wide range of biotin (vitamin H) content in the foodstuffs and powdered milks as assessed by the high-performance affinity chromatography. *Clin Pediatr Endocrinol* 18 (1): 41–49, 2009. (IF, none)
4. Kobayashi H, Yamada K, Morita S, Hiura H, Fukuda A, Kagami M, Ogata T, Hata K, Sotomaru Y, Kono T\*. Identification of the mouse paternally expressed imprinted gene *Zdbf2* on chromosome 1 and its imprinted human homolog *ZDBF2* on chromosome 2. *Genomics* 93 (5): 461–472, 2009. (IF = 3.327)
5. Fukami M\*, Nishimura G, Homma K, Nagai T, Hanaki K, Uematsu A, Ishii T, Numakura C, Sawada H, Nakacho M, Kowase T, Motomura K, Haruna H, Nakamura M, Ohishi A, Adachi M, Tajima T, Hasegawa Y, Hasegawa T, Horikawa R, Fujieda K, Ogata T. Cytochrome P450 oxidoreductase deficiency: identification and characterization of biallelic mutations and genotype-phenotype correlations in 35 Japanese patients. *J Clin Endocrinol Metab* 94 (5): 1723–1731, 2009. (IF = 6.202)
6. Sim SC\*, Miller WL, Zhong XB, Arlt W, Ogata T, Ding X, Wolf CR, Flück CE, Pandey AV, Henderson CJ, Porter TD, Daly AK, Nebert DW, Ingelman-Sundberg M. Nomenclature for alleles of the cytochrome P450 oxidoreductase gene. *Pharmacogenet Genomics* 19 (7): 565–566, 2009. (IF = 3.991)
7. Hosoki K, Kagami M, Tanaka T, Kubota M, Kurosawa K, Kato M, Uetake K, Tohyama J, Ogata T, Saitoh S\*. Maternal uniparental disomy 14 syndrome demonstrates Prader-Willi syndrome-like phenotype. *J Pediatr* 155 (6): 900–903.e1, 2009. (IF = 4.092)
8. Wada Y\*, Nishimura G, Nagai T, Sawai H, Yoshikata M, Miyagawa S, Hanita T, Sato S, Hasegawa T, Ishikawa S, Ogata T. Mutation analysis of *SOX9* and single copy number variant analysis of the upstream region in eight patients with campomelic dysplasia or acampomelic campomelic dysplasia. *Am J Med Genet A* 149A (12): 2882–2885, 2009. (IF = 2.404)
9. Dateki S, Hizukuri K, Tanaka T, Katsumata N, Katavetin P, Ogata T\*. An immunologically anomalous but considerably bioactive growth hormone produced by a novel *GHI* mutation (p.D116E). *Eur J Endocrinol* 161 (2): 301–306, 2009. (IF = 3.539)
10. Ogata T\*, Laporte J, Fukami M. *MAMLD1 (CXorf6)*: a new gene involved in hypospadias. *Horm Res (current name: Horm Res Paediatr)* 71 (5): 245–252, 2009. (IF = 1.730)
11. Dateki S, Kosaka K, Hasegawa K, Tanaka H, Azuma N, Yokoya S, Muroya K, Adachi M, Tajima T, Motomura K, Kinoshita E, Moriuchi H, Sato N, Fukami M, Ogata T\*. Heterozygous *OTX2* mutations are associated with variable pituitary phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 95 (2): 756–764, 2010. (IF = 6.202)
12. Fukami M, Maruyama T, Dateki S, Sato N, Yoshimura Y, Ogata T\*. Hypothalamic dysfunction in a female with isolated hypogonadotropic hypogonadism and compound heterozygous TACR3 mutations and clinical manifestation in her heterozygous mother. *Horm Res Paediatr* 73 (6): 477–481, 2010. (IF = 1.730)
13. Muroya K, Mochizuki T, Fukami M, Iso M, Fujita K, Ogata T\*. Diabetes mellitus in a

- Japanese girl with HDR syndrome and *GATA3* mutation. *Endocr J* 157 (2): 171–174, 2010. (IF = 1.806)
14. Fukami M\*, Nagai T, Mochizuki H, Muroya K, Yamada G, Takitani K, Ogata T. Anorectal and urinary anomalies and aberrant retinoic acid metabolism in cytochrome P450 oxidoreductase deficiency. *Mol Genet Metab* 100 (3): 269–273, 2010. (IF = 2.897)
  15. Ashkenazi-Hoffnung L, Lebenthal Y, Wyatt AW, Ragge NK, Dateki S, Fukami M, Ogata T, Phillip M\*, Gat-Yablonski G. A novel loss of function mutation in *OTX2* is associated with phenotypically variable anophthalmia and isolated growth hormone deficiency. *Hum Genet* 127 (6): 721–729, 2010. (IF = 4.523)
  16. Iijima K\*, Nozu K, Kamei K, Nakayama M, Ito S, Matsuoka K, Ogata T, Kaito H, Nakanishi K, Mastuo M. Severe Alport syndrome in a young woman caused by a t(X;1)(q22.3;p36.32) balanced translocation. *Pediatr Nephrol* 25 (10): 2165–2170, 2010. (IF = 2.425)
  17. Dateki S, Fukami M, Uematsu A, Kaji M, Iso M, Ono M, Mizota M, Yokoya S, Motomura K, Kinoshita E, Moriuchi H, Ogata T\*. Mutation and gene copy number analyses of six pituitary transcription factor genes in 71 patients with combined pituitary hormone deficiency: identification of a single patient with *LHX4* deletion. *J Clin Endocrinol Metab* 95 (8): 4043–4047, 2010. (IF = 6.202)
  18. Kagami M, O'Sullivan MJ, Green AJ, Watabe Y, Arisaka O, Masawa N, Matsuoka K, Fukami M, Matsubara K, Kato F, Ferguson-Smith AC, Ogata T\*. The IG-DMR and the *MEG3*-DMR at human chromosome 14q32.2: hierarchical interaction and distinct functional properties as imprinting control centers. *PLoS Genet* 6 (6): e1000992, 2010. (IF = 9.532)
  19. Yamazawa K, Nakabayashi K, Kagami M, Sato T, Saitoh S, Horikawa R, Hizuka N, Ogata T\*. Parthenogenetic chimaerism/mosaicism with a Silver-Russell Syndrome-like Phenotype. *J Med Genet* 47 (11): 782–785, 2010. (IF = 5.751)
  20. Kato H, Yoshida R, Tsukamoto K, Suga H, Eto H, Higashino T, Araki J, Ogata T, Yoshimura K\*: Familial cases of atypical clinical features genetically diagnosed as LEOPARD syndrome (multiple lentiginos syndrome). *Int J Dermatol* 49 (10): 1146–1151, 2010. (IF = 1.177)
  21. Hiraoka M\*, Takahashi H, Orimo H, Hiraoka M, Ogata T, Azuma N: Genetic screening of Wnt signaling factors in advanced retinopathy of prematurity. *Mol Vis* 16 (12): 2572–2577, 2010. (IF = 2.541)
  22. Matsubara K, Iwamoto H, Yoshida A, Ogata T\*: Semen analysis and successful paternity by intracytoplasmic sperm injection in a man with steroid 5 $\alpha$ -reductase-2 deficiency. *Fertil Steril* 94 (7): 2770.e7–2770.e10, 2010. (IF = 3.970)
  23. Suzumori N\*, Ogata T, Mizutani E, Hattori Y, Matsubara K, Kagami M, Suguhara-Ogasawara M: Prenatal diagnosis of paternal uniparental disomy 14: delineation of further patient. *Am J Med Genet A* 152A (12): 3189–3192, 2010. (IF = 2.404)
  24. Yamazawa K, Ogata T, Ferguson-Smith AC\*: Uniparental disomy and human disease: an overview. *Am J Med Genet C (Seminars in Medical Genetics)* 154C (3): 329–334, 2010. (IF = 2.404)
  25. Inoue H\*, Kangawa N, Kinouchi A, Sakamoto Y, Kimura C, Horikawa R, Shigematsu Y, Itakura M, Ogata T, Fujieda K: Identification and functional analysis of novel human growth hormone-releasing hormone receptor (*GHRHR*) gene mutations in Japanese subjects with short stature. *Clin Endocrinol* 74 (2): 223–233, 2011 (IF = 3.201)
  26. Yamazawa K, Nakabayashi K, Matsuoka K, Matsubara K, Hata K, Horikawa R, Ogata T\*: Androgenetic/biparental mosaicism in a girl with Beckwith-Wiedemann syndrome-like and upd(14)pat-like phenotypes. *J Hum Genet* 56 (1): 91–93, 2011. (IF = 2.547)
  27. Inoue H\*, Kangawa N, Kinouchi A, Sakamoto Y, Kimura C, Horikawa R, Shigematsu Y, Itakura M, Ogata T, Fujieda K: Identification and functional analysis of novel human growth hormone secretagogue receptor (GHSR) gene mutations in Japanese subjects with short stature. *J Clin Endocrinol Metab* 96 (2): E373–378, 2011. (IF = 6.202)
  28. Fukami M, Muroya K, Miyake T, Iso M, Yokoi H, Suzuki Y, Tsubouchi K, Nakagomi Y, Kikuchi N, Horikawa R, Ogata T\*: *GATA3* abnormalities in six patients with HDR syndrome. *Endocr J* 58 (2): 117–121, 2011.

29. Dateki S, Fukami M, Tanaka Y, Sasaki G, Moriuchi H, Ogata T\*: Identification of chromosome 15q terminal deletion with telomere sequences and its bearing on genotype-phenotype analysis. *Endocr J* 58 (3): 155–159, 2011
30. Brandão MP, Costa EM, Fukami M, Gerdulo M, Pereira NP, Domenice S, Ogata T, Mendonca BB. MAMLD1 (Mastermind-Like Domain Containing 1) Homozygous Gain-of-Function Missense Mutation Causing 46,XX Disorder of Sex Development in a Virilized Female. *Adv Exp Med Biol* 707 (10):129–31, 2011.
31. Miyazaki O\*, Nishimura G, Kagami M, Ogata T: Radiological evaluation of dysmorphic thorax in paternal uniparental disomy for chromosome 14. *Ped Radiol* 41 (8): 1013–1019, 2011.
32. Fukami, Shozu M, Soneda S, Kato F, Inagaki A, Takagi H, Hanaki K, Kanzaki S, Ohyama K, Sano T, Nishigaki T, Yokoya S, Binder G, Horikawa R, Ogata T\*: Aromatase excess syndrome: identification of cryptic duplications and deletions leading to gain-of-function of *CYP19A1* and assessment of phenotypic determinants. *J Clin Endocrinol Metab* 96 (6): E1035–1043, 2011.
33. Ogata T\*, Matsubara K: Steroid 5 $\alpha$ -reductase-2 deficiency and fertility. *Fertil Steril* 95 (7): e46.
34. Nakamura M, Fukami M, Sugawa F, Miyado M, Nonomura K, Ogata T\*: *Mamld1* knockdown reduces testosterone production and *Cyp17a1* expression in mouse Leydig tumor cells. *PLoS ONE* 6 (4): e19123, 2011.
35. Matsubara K, Murakami N, Nagai T, Ogata T\*: Maternal age effect on the development of Prader-Willi syndrome resulting from upd(15)mat through meiosis 1 errors. *J Hum Genet* 56 (8): 566–71, 2011.
36. Nakabayashi K\*, Trujillo AM, Tayama C, Camprubi C, Yoshida W, Lapunzina P, Sanchez A, Soejima H, Aburatani H, Nagae G, Ogata T, Hata K, David Monk D: Methylation screening of reciprocal genome-wide UPDs identifies novel human specific imprinted genes. *Hum Mol Genet* 20 (16): 3188–97, 2011.
37. Inoue H, Sakamoto Y, Kangawa N, Kimura C, Ogata T, Fujieda K, Qian, ZR, SanoT, Itakura M. Analysis of expression and structure of the rat GH secretagogue/ghrelin receptor (Ghsr) gene: roles of epigenetic modifications in transcriptional regulation. *Mol Cell Endocrinol* 345: 1–15, 2011.
38. Soneda S, Yazawa T, Fukami M\*, Adachi M, Mizota M, Fujieda K, Miyamoto K, Ogata T: Proximal promoter of the cytochrome P450 oxidoreductase gene: identification of microdeletions involving the untranslated exon 1 and critical function of the SP1 binding site. *J Clin Endocrinol Metab* 96 (11): E1881–1887, 2011.
39. Ishizuka B, Okamoto N, Hamada N, Sugishita Y, Saito J, Takahashi N, Ogata T, Itoh MT. Number of CGG repeats in the FMR1 gene of Japanese patients with primary ovarian insufficiency. *Fertil Steril* 96 (5): 1170–1174, 2011.
40. Ayabe T, Ishizuka B, Maruyama T, Uchida H, Yoshimura Y, Yoshida R, Fukami M, Nagai T, Ogata T\*: Association of primary ovarian insufficiency with a specific HLA haplotype (A\*24:02-C\*03:03-B\*35:01) in Japanese patients. *Sex Dev* 5 (5): 235–240, 2011.
41. Kalfa N, Cassorla F, Audran F, Abdennabi OI, Philibert P, Bérout C, Guys JM, Reynaud R, Alessandrini P, Wagner K, Bréaud J, Valla JS, Morisson Lacombe G, Daures JP, Baskin L, Fukami M, Ogata T, Sultan C: Polymorphisms of MAMLD1 gene in hypospadias. *J Pediatr Urol* 7 (6): 585–591, 2011.
42. Ogata T\*, Matsubara K, Nagata E, Sano S, Murakami N, Nagai T: Advanced maternal age and the development of Prader-Willi syndrome resulting from upd(15)mat through non-disjunction at meiosis 1. *J Mamm Ova Res* 28 (3): 96–102, 2011.
43. Inoue H, Mukai T, Sakamoto Y, Kimura C, Kangawa N, Itakura M, Ogata T, Ito Y, Fujieda K: Identification of a novel mutation in the exon 2 splice donor site of the POU1F1/PIT-1 gene in Japanese identical twins with mild combined pituitary hormone deficiency. *Clin Endocrinol* 76 (1): 78–87, 2012.
44. Sugihara S\*, Ogata T, Kawamura T, Urakami T, Takemoto K, Kikuchi N, Takubo N, Tsubouchi K, Horikawa R, Kobayashi K, Kasahara Y, Kikuchi T, Koike A, Mochizuki T, Minamitani K, Takaya R, Mochizuki H, Nishii A, Yokota I, Kizaki Y, Mori T, Shimura N, Mukai T, Matsuura N, Fujisawa T, Ihara K, Kosaka K, Kizu R, Takahashi T, Matsuo S, Hanaki K, Igarashi Y, Sasaki G, Soneda S, Teno S, Kanzaki S, Saji H, Tokunaga K, Amemiya S, The Japanese Study Group of Insulin

- Therapy for Childhood and Adolescent Diabetes (JSGIT): Genetic characteristics on HLA-class II and class I among Japanese type 1A and type 1B diabetic children and their families. *Pediatr Diabetes* (in press).
45. Kagami M, Kato F, Matsubara K, Sato T, Nishimura G, Ogata T\*: Relative frequency of underlying genetic causes for the development of UPD(14)pat-like phenotype. *Eur J Hum Genet* (accepted).
  46. Fuke-Sato T, Yamazawa K, Nakabayashi K, Matsubara K, Matsuoka K, Hasegawa T, Dobashi K, Ogata T\*: Mosaic upd(7)mat in a patient with Silver-Russell syndrome: correlation between phenotype and mosaic ratio in the body and the placenta. *Am J Med Genet A* (accepted).
  47. Stoppa-Vaucher S, Ayabe T, Paquette J, Patey N, Francoeur D, Vuissoz J-M, Deladoëy J, Samuels ME, Ogata T, Deal CL\*: 46, XY gonadal dysgenesis: new *SRY* point mutation in two siblings with paternal germ line mosaicism. *Clin Genet* (in press).
  48. Abe Y, Aoki Y\*, Kuriyama S, Kawame H, Okamoto N, Kurosawa K, Ohashi H, Mizuno S, Ogata T, Kure S, Niihori T, Matsubara Y: Prevalence and clinical features of Costello syndrome and cardio-facio-cutaneous syndrome in Japan. *Am J Med Genet A* (accepted).
  49. Kalfa N, Cassorla F, Abdennabi IO, Audran F, Philibert P, Daures JP, Baskin L, Fukami M, Ogata T, Sultan C\*: Exonic polymorphisms of *MAMLD1 (CXorf6)* are associated with hypospadias. *J Urol* (accepted).
  50. Koyama Y\*, Homma K, Fukami M, Miwa M, Ikeda K, Ogata T, Hasegawa T, Murata M: Two-step biochemical differential diagnosis of classical 21-hydroxylase deficiency and cytochrome P450 oxidoreductase deficiency in Japanese infants using uUrinary Pregnanetriolone / Tetrahydrocortisone Ratio and 11 $\beta$ -hydroxyandrosterone by Gas chromatography - mass spectrometry. *Clin Chem* (accepted).
  51. Sekii K\*, Ishikawa T, Ogata T, Itoh H, Iwashima S: Association between fetal myocardial tissue Doppler indices before birth and gestational age-specific birth weight in low-risk term pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* (accepted).
  52. Kalfa N, Fukami M, Philibert P, Audran F, Pienkowski C, Weill G, Pinto C, Manouvrier S, Polak M, Ogata T, C Sultan C\*: Screening of *MAMLD1* mutations in 70 children with 46,XY DSD: Identification and functional analysis of 2 new mutations. *PLoS ONE* (accepted).
  53. Fukami M\*, Tsuchiya T, Takada S, Kanbara A, Asahara H, Igarashi A, Kamiyama Y, Nishimura G, Ogata T: Complex genomic rearrangements in the *SOX9* 5' region in a patient with Pierre Robin sequence and hypoplastic left scapula. *Am J Med Genet A* (accepted).
  54. Qin X-Y, Kojima Y, Mizuno K, Ueoka K, Massart F, Spinelli C, Zaha H, Okura M, Yoshinaga J, Yonemoto J, Kohri K, Hayashi Y, Ogata T, Sone H\*: AHR, ARNT2, CYP1A2, CYP17A1 and NR1I2 gene polymorphisms as risk factors for male genital malformations. *J Hum Genet* (accepted).
  55. Ogata T\*, Fukami M, Yoshida R, Nagata E, Fujisawa Y, Yoshida A, Yoshimura Y: Haplotype analysis of *ESR2* in Japanese patients with spermatogenic failure: Implications for genetic susceptibility to estrogenic environmental endocrine disruptors. *Int J Androl* (accepted).
  56. Fukami M\*, Shozu M, Ogata T: Molecular bases and phenotypic determinants of aromatase excess syndrome. *Int J Endocrinol* (accepted).
  57. Ogata T\*, Sano S, Nagata E, kato F, Fumaki M: *MAMLD1* and 46,XY disorders of sex development. *Seminars in Reproductive Medicine* (accepted).
  58. Oue T, Fukuzawa M, Okita H, Mugishima H, Horie H, Hata JI, Saito M, Nozaki M, Chin M, Nakadate H, Hinotsu S, Koshinaga T, Kaneko Y, Kitano Y, Tanaka Y; Japan Wilms Tumor Study (JWiTS) Group. Outcome of pediatric renal tumor treated using the Japan Wilms Tumor Study-1 (JWiTS-1) protocol: a report from the JWiTS Group. *Pediatr Surg Int*. 2009 25:923-9.
  59. Ohshima J, Haruta M, Arai Y, Kasai F, Fujiwara Y, Ariga T, Okita H, Fukuzawa M, Hata J, Horie H, Kaneko Y. Two candidate tumor suppressor genes, MEOX2 and SOSTDC1, identified in a 7p21 homozygous deletion region in a Wilms tumor. *Genes Chromosomes Cancer*. 2009 48(12):1037-50.
  60. ウイルムス腫瘍(特集:小児疾患における臨床遺伝学の進歩). 大喜多 肇, 秦 順一, 小児科, 50(7)1115-20
  61. Kaneko T, Okita H, Nakajima H, Iijima K, Ogasawara N, Miyagawa Y, Katagiri YU,

- Nakagawa A, Kiyokawa N, Sato T, Fujimoto J. Neuroblastoma cells can be classified according to distinctive glycosphingolipid expression profiles identified by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Int J Oncol*. 2010; 37(5):1279-88.
62. 石田剛, 大喜多肇, 長谷川匡, 秦順一. Ewing肉腫の病理診断上の問題点. *日本整形外科学会雑誌* 84:1126-1131, 2010.
  63. 大喜多肇, 瀧本哲也, 中澤温子, 藤本純一郎, 原純一, 小児固形腫瘍観察研究, *小児外科*, 2011; 43(11): 1238-1242.
  64. 福嶋義光: 遺伝子診断と生命倫理. *小児科* 50:813-817, 2009
  65. 福嶋義光: 遺伝子診療と倫理. *糖尿病学の進歩2009* (日本糖尿病学会編). 診断と治療社 pp.86-89, 2009
  66. 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
  67. 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
  68. 福嶋義光: 遺伝医療の基盤整備・均てん化. (遺伝医療と社会 Vol.4) .*医学のあゆみ*. 237 (7) : 803-805, 2011
  69. 福嶋義光: 遺伝子研究・診断・治療の倫理 (特集: 糖尿病と遺伝子) . *月刊糖尿病* 3 (4):114-119, 2011
  70. 福嶋義光: 臨床遺伝医療. *BIO Clinica* 26:271-275, 2011
  71. 會田信子, 浦野真理, 斎藤加代子他. 模擬患者を導入した遺伝カウンセリング演習の試み. *日本遺伝カウンセリング学会誌* 29(2), 39-48, 2009
  72. 苛原香, 浦野真理, 斎藤加代子他. 遺伝性溶血性貧血の遺伝カウンセリング. *日本遺伝カウンセリング学会誌* 30(1), 1-8, 2009
  73. 松尾真理, 浦野真理, 斎藤加代子. 遺伝子変異と遺伝カウンセリング. *日本臨床* 67(6), 1191-1196, 2009
  74. Sasaki R, Saito K, Watanabe Y, et al. Nevroid basal cell carcinoma syndrome with cleft lip and palate associated with the novel PTCH gene mutations. *J Hum Genet* 54, 398-402, 2009
  75. Shimojima K, Saito K, Yamamoto T. A de novo 1.9-Mb interstitial deletion of 3q13.2q13.31 in a girl with dysmorphic features, muscle hypotonia, and developmental delay. *Am J Med Genet* 149A(8), 1818-1822, 2009
  76. Abe A, Numakura C, Saito K, et al. *J Hum Genet* 54, 94-97, 2009
  77. 宮下俊之, 桐生麻衣子, 斎藤加代子, 杉田克生, 遠藤真美子, 藤井克則. 見逃してはいけない家族性腫瘍: 本邦における母斑基底細胞癌症候群の遺伝子変異と臨床的特徴. *家族性腫瘍* 2011; 11(1): 14-18.
  78. Takahashi Y, Hosoki K, Matsushita M, Funatsuka M, Saito K, Kanazawa H, Goto Y, Saitoh S. A Loss-of-Function Mutation in the SLC9A6 Gene Causes X-Linked Mental Retardation Resembling Angelman Syndrome. *American journal of medical genetics* 2011; Part B 156(7): 799-807.
  79. Kaput J, et al. Planning the human variome project: the Spain report. *Hum Mutat*. 30(4):496-510, 2009.
  80. Kobayashi T, et al. 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 Jan 5. [Epub ahead of print]
  81. 斎藤加代子. 日常診療に必要な臨床遺伝学と遺伝カウンセリング. *日本医師会雑誌* 2010; 139(3):573-576.
  82. 斎藤加代子. 保因者診断と遺伝カウンセリング. *日本臨床 遺伝子診療学* 第2版 2010; 68(増刊号 8):183-188.
  83. Shimojima K, Inoue T, Hoshino A, Kakiuchi S, Watanabe Y, Sasaki M, Nishimura A, Takeshita-Yanagisawa A, Tajima G, Ozawa H, Kubota M, Tohyama J, Sasaki M, Oka A, Saito K, Osawa M, Yamamoto T. Comprehensive genetic analyses of PLP1 in patients with Pelizaeus-Merzbacher disease applied by array-CGH and fiber-FISH analyses identified new mutations and variable sizes of duplications. *Brain Dev* 2010; 32(3):171-179.
  84. Kondo H, Saito K, Urano M, Sagara Y, Uchio E, Kondo M. A case of Fukuyama Congenital Muscular Dystrophy Associated with Negative Electroretinograms. *Jpn J Ophthalmol*. 2010; 54(6):622-624.
  85. 福島武春, 斎藤加代子, 菅野仁, 川島眞, 肝付浩一郎. 遺伝子検査結果の電子化. *日本遺伝カウンセリング学会誌* 2011; 31(2):131-135.
  86. Nagao K, Fujii K, Saito K, Sugita K, Endo M, Motojima T, Hatsuse H, Miyashita T. Entire PTCH1 deletion is a common event in point mutation-negative cases with

- nevoid basal cell carcinoma syndrome in Japan. *Clin Genet* 2011; 79:196-198.
87. Kikuchi A, Arai-Ichinoi N, Sakamoto O, Matsubara Y, Saheki T, Kobayashi K, Ohura T, Kure S. Simple and rapid genetic testing for citrin deficiency by screening 11 prevalent mutations in SLC25A13. *Mol Genet Metab*. 2012 Jan 8. [Epub ahead of print]
  88. Narisawa A, Komatsuzaki S, Kikuchi A, Niihori T, Aoki Y, Fujiwara K, Tanemura M, Hata A, Suzuki Y, Relton CL, Grinham J, Leung KY, Partridge D, Robinson A, Stone V, Gustavsson P, Stanier P, Copp AJ, Greene ND, Tominaga T, Matsubara Y, Kure S. Mutations in genes encoding the glycine cleavage system predispose to neural tube defects in mice and humans. *Hum Mol Genet*. 2011 Dec 30. [Epub ahead of print]
  89. Miyatake S, Miyake N, Touho H, Nishimura-Tadaki A, Kondo Y, Okada I, Tsurusaki Y, Doi H, Sakai H, Saitsu H, Shimojima K, Yamamoto T, Higurashi M, Kawahara N, Kawachi H, Nagasaka K, Okamoto N, Mori T, Koyano S, Kuroiwa Y, Taguri M, Morita S, Matsubara Y, Kure S, Matsumoto N. Homozygous c.14576G>A variant of RNF213 predicts early-onset and severe form of Moyamoya disease. *Neurology* (in press)
  90. Auerbach AD, Burn J, Cassiman JJ, Claustres M, Cotton RG, Cutting G, den Dunnen JT, El-Ruby M, Vargas AF, Greenblatt MS, Macrae F, Matsubara Y, Rimoin DL, Vihinen M, Van Broeckhoven C. Mutation (variation) databases and registries: a rationale for coordination of efforts. *Nature Rev Genet*. 12(12):881, 2011.
  91. Wakabayashi Y, Yamazaki K, Narumi Y, Fuseya S, Horigome M, Wakui K, Fukushima Y, Matsubara Y, Aoki Y, Kosho T. Implantable cardioverter defibrillator for progressive hypertrophic cardiomyopathy in a patient with LEOPARD syndrome and a novel PTPN11 mutation Gln510His. *Am J Med Genet A*. 155A(10):2529-33, 2011
  92. Adachi M, Abe Y, Aoki Y, Matsubara Y. Epilepsy in RAS/MAPK syndrome: Two cases of cardio-facio-cutaneous syndrome with epileptic encephalopathy and a literature review. *Seizure*. 2011 [Epub ahead of print]
  93. Niihori T, Aoki Y, Okamoto N, Kurosawa K, Ohashi H, Mizuno S, Kawame H, Inazawa J, Ohura T, Arai H, Nabatame S, Kikuchi K, Kuroki Y, Miura M, Tanaka T, Ohtake A, Omori I, Ihara K, Mabe H, Watanabe K, Nijima S, Okano E, Numabe H, Matsubara Y. HRAS mutants identified in Costello syndrome patients can induce cellular senescence: possible implications for the pathogenesis of Costello syndrome. *J Hum Genet*. 56(10):707-15, 2011
  94. Tamaki Y, Arai T, Sugimura H, Sasaki T, Honda M, Muroi Y, Matsubara Y, Kanno S, Ishikawa M, Hirasawa N, Hiratsuka M. Association between Cancer Risk and Drug-metabolizing Enzyme Gene (CYP2A6, CYP2A13, CYP4B1, SULT1A1, GSTM1, and GSTT1) Polymorphisms in Cases of Lung Cancer in Japan. *Drug Metab Pharmacokinet*. 26(5):516-22, 2011
  95. Honda M, Muroi Y, Tamaki Y, Saigusa D, Suzuki N, Tomioka Y, Matsubara Y, Oda A, Hirasawa N, Hiratsuka M. Functional characterization of CYP2B6 allelic variants in demethylation of antimalarial artemether. *Drug Metab Dispos*. 39(10):1860-5, 2011
  96. Tamaki Y, Honda M, Muroi Y, Arai T, Sugimura H, Matsubara Y, Kanno S, Ishikawa M, Hirasawa N, Hiratsuka M. Novel Single Nucleotide Polymorphism of the CYP2A13 Gene in Japanese Individuals. *Drug Metab Pharmacokinet*. 26(5):544-7, 2011
  97. Ohashi H, Suzumori K, Chisaka Y, Sonta S, Kobayashi T, Aoki Y, Matsubara Y, Sone M, Shaffer LG. Implications of prenatal diagnosis of the fetus with both interstitial deletion and a small marker ring originating from chromosome 5. *Am J Med Genet A*. 155A(1):192-6, 2011
  98. Watanabe Y, Yano S, Niihori T, Aoki Y, Matsubara Y, Yoshino M, Matsuishi T. A familial case of LEOPARD syndrome associated with a high-functioning autism spectrum disorder. *Brain Dev*. 33(7):576-9, 2011
  99. Kamada F, Aoki Y, Narisawa A, Abe Y, Komatsuzaki S, Kikuchi A, Kanno J, Niihori T, Ono M, Ishii N, Owada Y,

Fujimura M, Mashimo Y, Suzuki Y, Hata A, Tsuchiya S, Tominaga T, Matsubara Y, Kure S. A genome-wide association study identifies RNF213 as the first Moyamoya disease gene. *J Hum Genet.* 56(1):34-40.

2011

H. 知的財産権の出願・登録状況  
該当なし



## Ⅱ. 研究成果の刊行に関する一覧

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

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

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
Fukami M*, Shozu M, Ogata T	Molecular bases and phenotypic determinants of aromatase excess syndrome.	Int J Endocrinol.		in press.	2011
Kagami M, Kato F, Ogata T, et al.	Paternal uniparental disomy 14 syndrome: relative frequency of underlying genetic factors.	Eur J Hum Genet.		in press.	2011
Fuke-Sato T, Yamazawa K, Ogata T, et al.	Mosaic upd(7)mat in a patient with Silver-Russell syndrome: correlation between phenotype and mosaic ratio in the body and the placenta.	Am J Med Genet A.		accepted.	2011
Soneda S, Yazawa T, Ogata T, et al.	Proximal promoter of the cytochrome P450 oxidoreductase gene: identification of microdeletions involving the untranslated exon 1 and critical function of the SP1 binding site.	J Clin Endocrinol Metab.	96 (11)	E1881– 1887	2011
Matsubara K, Murakami N, Ogata T, et al.	Maternal age effect on the development of Prader-Willi syndrome resulting from upd(15)mat through meiosis I errors.	J Hum Genet.	56 (8)	566–71	2011
Nakamura M, Fukami M, Ogata T, et al.	Mam1d1 knockdown reduces testosterone production and Cyp17a1 expression in mouse Leydig tumor cells.	PLoS ONE.	6 (4)	e19123	2011
Fukami M,	Aromatase excess syndrome:	J Clin Endocrinol	96 (6)	E1035–	2011

Shozu M,Ogata T,et al	identification of cryptic duplications and deletions leading to gain-of-function of CYP19A1 and assessment of phenotypic determinants.	Metab.		1043	
Miyazaki O*, Nishimura G, Ogata T,et al.	Radiological evaluation of dysmorphic thorax in paternal uniparental disomy for chromosome 14.	Ped Radiol	41 (8)	1013–1019	2011
Dateki S, Fukami M, Ogata T,et al.	Identification of chromosome 15q terminal deletion with telomere sequences and its bearing on genotype-phenotype analysis.	Endocr J	58 (3)	155–159	2011
Fukami M, Muroya K, Ogata T,et al.	GATA3 abnormalities in six patients with HDR syndrome.	Endocr J	58 (2)	117–121	2011
Yamazawa K, Nakabayashi K, Ogata T,et al.	Androgenetic/biparental mosaicism in a girl with Beckwith-Wiedemann syndrome-like and upd(14)pat-like phenotypes.	J Hum Genet	56 (1)	91–93	2011
Suzumori N*, Ogata T, Ogata T,et al.	Prenatal diagnosis of paternal uniparental disomy 14: delineation of further patient.	Am J Med Genet A	152A (12)	3189–3192	2010
Matsubara K, Iwamoto H, Ogata T,et al.	Semen analysis and successful paternity by intracytoplasmic sperm injection in a man with steroid 5alpha-reductase-2 deficiency.	Fertil Steril	94 (7)	2770.e7–2770.e10,	2010
Yamazawa K, Nakabayashi K, Ogata T,et al.	Parthenogenetic chimaerism/mosaicism with a Silver-Russell Syndrome-like Phenotype.	J Med Genet	47 (11)	782–785	2010
Kagami M, O'Sullivan MJ, Ogata T,et al.	The IG-DMR and the MEG3-DMR at human chromosome 14q32.2: hierarchical interaction and distinct functional properties as imprinting control centers.	PLoS Genet	6 (6)	e1000992	2010
Dateki S, Fukami M, Ogata T,et al.	Mutation and gene copy number analyses of six pituitary transcription factor genes in 71 patients with combined pituitary hormone deficiency: identification of a single patient with LHX4 deletion.	J Clin Endocrinol Metab	95 (8)	4043–4047	2010
Fukami M*, Nagai T, Ogata T,et al.	Anorectal and urinary anomalies and aberrant retinoic acid metabolism in cytochrome P450 oxidoreductase deficiency.	Mol Genet Metab	100 (3)	269–273	2010
Muroya K, Mochizuki T,	Diabetes mellitus in a Japanese girl with HDR	Endocr J	157 (2)	171–174	2010

Ogata T,et al.	syndrome and GATA3 mutation.				
Fukami M, Maruyama T, Ogata T,et al.	Hypothalamic dysfunction in a female with isolated hypogonadotropic hypogonadism and compound heterozygous TACR3 mutations and clinical manifestation in her heterozygous mother.	Horm Res Peadiatr	73 (6)	477-481	2010
Dateki S, Kosaka K, Ogata T,et al.	Heterozygous OTX2 mutations are associated with variable pituitary phenotype.	J Clin Endocrinol Metab	95 (2)	756-764	2010
Dateki S, Hizukuri K, Ogata T,et al.	An immunologically anomalous but considerably bioactive growth hormone produced by a novel GH1 mutation (p.D116E).	Eur J Endocrinol	161 (2)	301-306	2009
Wada Y*, Nishimura G, Ogata T,et al.	Mutation analysis of SOX9 and single copy number variant analysis of the upstream region in eight patients with campomelic dysplasia or acampomelic campomelic dysplasia.	Am J Med Genet A	149A (12)	2882-2885	2009
Fukami M*, Nishimura G, Ogata T,et al.	Cytochrome P450 oxidoreductase deficiency: identification and characterization of biallelic mutations and genotype-phenotype correlations in 35 Japanese patients.	J Clin Endocrinol Metab	94 (5)	1723-1731	2009
Sugawa F, Wada Y, Ogata T,et al.	Premature ovarian failure and androgen receptor gene CAG repeat lengths weighted by X chromosome inactivation patterns.	Fertil Steril	91 (2)	649-652	2009
Oue T, Fukuzawa M, Okita H, et al.	Outcome of pediatric renal tumor treated using the Japan Wilms Tumor Study-1 (JWiTS-1) protocol: a report from the JWiTS Group.	Pediatr Surg Int.	25	923-929	2009
Ohshima J, Haruta M, Arai Y, et al	Two candidate tumor suppressor genes, MEOX2 and SOSTDC1, identified in a 7p21 homozygous deletion region in a Wilms tumor.	Genes Chromosomes Cancer.	48(12)	1037-1050	2009
Kaneko T, Okita H, Nakajima H, et al.	Neuroblastoma cells can be classified according to distinctive glycosphingolipid expression profiles identified by liquid chromatography-tandem mass spectrometry.	Int J Oncol.	37(5)	1279-88	2010
福嶋義光	遺伝子診療と倫理	糖尿病学の進歩	45	86-89	2009