

2. 学会発表

本年度、関連発表なし。

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

モワット・ウィルソン症候群家族会（MWS 家族会） 第一回総会

日時：平成 24 年 3 月 10 日（土） 13:30～

場所：東京都立東部療育センター

1. 講演：モワット・ウィルソン症候群の診断と病因
愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所 副所長 若松延昭
2. MWS 家族会からの連絡
3. 交流
4. その他

<メモ>

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

Mowat-Wilson 症候群のフォローアッププロトコール
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

研究要旨

Wakamatsu et al. (2001) は Hirschsprung 病、小頭症、精神遅滞、眼間開離、粘膜下口蓋裂、低身長 of の患者において、*ZEB2 (ZFHX1B)* 遺伝子異常を報告した。この遺伝子は胎児の神経系に発現し、神経堤細胞の発達に重要である。その後、世界各地から報告がみられ、Mowat-Wilson 症候群と呼ばれるようになった。先天異常症候群の中では重要な位置をしめている。遺伝子診断は確立し、ミスセンス変異、ナンセンス変異などの各種遺伝子異常の他、染色体 2q22-2q24.1 の欠失例も報告されている。本症候群は特徴的顔貌、精神運動発達遅滞、小頭症、てんかん、先天性心疾患、Hirschsprung 病、脳梁欠損ないし低形成などを認める。過去の報告例をまとめ、フォローアッププロトコールを作成した。

共同研究者

水野 誠司

愛知県心身障害者コロニー中央病院

山田 裕一、若松 延昭

愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所

A. 研究目的

Wakamatsu et al. (2001) は Hirschsprung 病、小頭症、精神遅滞、眼間開離、粘膜下口蓋裂、低身長の患者において、*ZEB2 (ZFHX1B)* 遺伝子異常を報告した。日本で臨床概念が確立し、原因遺伝子が同定された貴重な例である。その後、世界各地から報告がみられ、Mowat-Wilson 症候群 (MWS) と呼ばれるようになった。本研究班では MWS 多数例について調査解析を行った。その中で得られた臨床情報や過去の国内外の文献をもとに、フォローアップのプロトコールを作成した。従来、MWS のフォローアッププロトコールはなかったが、ひとつの参考になると考えられる。

B. 研究方法

過去の MWS の報告および未報告例の状況から、MWS の成長発達段階におけるフォローアップに必要な情報を整理した。

C. 研究結果

フォローアップのガイドラインは年齢別に表 1、表 2 に示した。

D. 考 察

MWS は新生児期より様々な臨床所見を認める。特徴的な顔貌、身体所見は最初に MWS を診断する契機となる (昨年度本研究班報告書参照)。新生児科医、小児科医、小児外科医など MWS に最初に接する機会がある医師は、MWS の特徴を把握し、ヒルシュスプルング病や先天性心疾患など可能性のある合併症の精査をすすめる必要がある。

身体発育：通常、MWS の子宮内発育は問題ないが、一部の例では出生時に小頭症を認める。生後

はほとんどの例で身長体重の増加不良を認める。多くの例は -2SD 以下の小頭症である。成長曲線を作成し、定期的な身体発育のフォローを行う。**栄養**：生後、筋緊張低下、哺乳障害を認める。一部の例では経口摂取が不十分でチューブ栄養を必要とする。しかし、それほど長期間にわたるチューブ栄養例は稀である。咀嚼が苦手な児が多く、場合によっては初期段階の離乳食形態を継続させる。補助栄養剤も適宜利用する。

発達：MWS では精神運動発達遅滞は重度の例が多い。運動発達は遅延し、平均では座位獲得が 20 ヶ月、歩行開始が 4 歳 3 ヶ月という報告がある。重症例では歩行機能獲得に至らない。はいはい、いざりで移動するようになる。運動発達を促すために、リハビリを行う。歩行獲得できても歩行を促さないと運動機能が衰える場合がある。

言語発達遅延も顕著である、有意語獲得に至らない例が多い。言語があってもごく簡単な単語にとどまる。表出に比べて理解力の方が優れている。非言語性の意思伝達を工夫する必要がある。定期的な発達評価は必須である。言語聴覚士による ST が必要である。

就学前は発達遅滞児を対象とする幼児教室や療育機関への通園が必要である。障害児として加配保育をうけて保育所に入る場合もある。

就学に際しては発達状況を考慮して特別支援教育を実施する。ほとんどの症例は通常学級だけの学習は難しい。

行動面も特徴があり、よく笑い幸福そうな表情をしめす。手や指をなめたりかんだりする行動が多い。常同行動がみられる例がある。よだれが多い。異物を口にに入れて誤嚥する例がある。安全なおしゃぶりなどが有用である。

睡眠障害が多い。入眠困難や早朝覚醒の例がある。必要に応じて投薬治療を行う。

神経系：MWS を疑えば、頭部 CT や MRI 検査、脳波検査が必要である。大脳萎縮、脳梁欠損・低形成 (40%)、脳室拡大などの合併がある。前頭側

頭部低形成、側頭葉異形成、厚脳回、白質低形成などの異常も認める。

てんかんの合併例は多い (70%)。てんかん未発症例でも脳波異常は多くの例で認める。點頭てんかん発症例もあり、乳児期から注意が必要である。てんかん発症は 1 歳台が多いが、10 歳ころに初発する例もある。定期的な脳波検査が必要である。大発作、欠伸発作、部分発作などがみられる。特定の発作型が多いわけではない。てんかんを発症した場合は、発作型や脳波所見を参考にして抗てんかん薬治療を行う。一部の症例は難治性てんかんである。

先天性心疾患：MWS を疑えば心エコーを含めた心奇形の精査が必要である。心房中隔欠損、心室中隔欠損、動脈管開存、肺動脈狭窄、ファロー徴症などの合併例がある (50%)。肺動脈走行異常による気管狭窄を伴う例がある。

口腔：口蓋裂ないし粘膜下口蓋裂の例があり、鼻からミルクが逆流することがある。形成手術が必要である。

消化管疾患：Hirschsprung 病の合併例が多い (60%)。生後すぐに診断される例が多いが、乳児期以降に症状が顕著になる例もある。便秘が続く場合、注意が必要である。逆に、Hirschsprung 病を合併した原因不明の発達遅滞症例の場合、MWS を疑ってみる必要がある。Hirschsprung 病がない例でも慢性的便秘を合併することがある。筋緊張低下も関係する。便秘に対しては投薬治療を行う。

幽門狭窄症の合併例もあり、嘔吐を反復する乳児では注意が必要である。胃食道逆流症の例もある。慢性便秘や胃食道逆流は激しい涕泣、機嫌不良、易刺激性亢進などの行動異常として症状がみられることがある。

腎臓疾患：腎臓の形態異常、水腎症、膀胱尿管逆流症などがある。腎エコーや造影検査を行う。気道感染以外で熱発した場合、尿路感染症についての評価が必要である。尿道下裂、停留精巢合併例

がある。適切な時期に形成手術を行う。
整形外科：筋緊張低下あり、関節の状態、扁平足、側彎などについて定期的な評価を実施する。

E. 結 論

MWS のフォローアップについて記載した。新生児期より各種合併症があり、適切な時期に必要な検査を行う必要がある。合併症に対しては定期的なフォローアップを行う。発達遅滞については療育訓練を実施する。

成人期以降の MWS 患者の状況や加齢に伴う合併症は今後の研究課題である。

謝 辞

本研究に協力いただいた患者家族の皆様

に感謝いたします。

F. 研究発表

1. 論文発表

本年度、関連発表なし。

2. 学会発表

本年度、関連発表なし。

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

表1 Mowat-Wilson 症候群 フォローアップ プロトコール 新生児期～乳児期

	新生児期	乳児期
総合的	総合的な診察・遺伝学的検査 遺伝カウンセリングが必要 医療・保健・福祉の連携 保健師家庭訪問 社会資源の紹介	総合的な診察・遺伝学的検査 発達評価 運動発達促進 呼吸器感染症に注意 予防接種勧奨 療育開始
神経系		発達評価実施 頭部画像診断 脳梁欠損など 運動発達遅滞 脳波検査実施 點頭てんかんに注意
循環器系	先天性心疾患 超音波検査、レントゲン、 心電図	先天性心疾患治療 気管支炎、肺炎への進展に注意 RS ウイルス予防
消化器系	哺乳障害について原因検索、 対応検討 ヒルシュスプルング病治療 嘔吐、便秘、腹部膨満に注意	頑固な便秘では ヒルシュスプルング病に注意 幽門狭窄にも注意
腎・泌尿器系	腎臓の形態異常、水腎症、 膀胱尿管逆流症などに注意 腎エコー 尿道下裂、停留精巣	腎臓の形態異常、水腎症、 膀胱尿管逆流症などに注意 腎エコーや造影検査 尿道下裂、停留精巣
眼科		眼科合併症検査
耳鼻咽喉科	新生児聴覚スクリーニング	聴力検査（定期的） 難聴、滲出性中耳炎
整形外科	筋緊張低下	筋緊張低下
歯科・口腔	稀に口唇裂・口蓋裂合併	生歯遅延

表2 Mowat-Wilson 症候群 フォローアップ プロトコール 幼児期～学童期

	幼児期	学童期
総合的	総合的な診察・遺伝学的検査 発育 発達の定期的評価 予防接種勧奨 療育機関との連携	総合的な診察・遺伝学的検査 発育 発達評価 予防接種勧奨 療育継続 障害児教育との連携
神経系	頭部画像 脳梁欠損など 精神運動発達遅滞 てんかん治療 脳波検査	頭部画像 脳梁欠損など 精神運動発達遅滞 てんかん治療 脳波検査
心臓、循環器	先天性心疾患経過観察	先天性心疾患経過観察
消化器系	ヒルシュスプルング病術後管理 嘔吐、便秘、腹部膨満に注意	便秘に注意
腎・泌尿器系	腎臓の形態異常、水腎症、 膀胱尿管逆流症などに注意 尿道下裂、停留精巣手術	腎臓の形態異常、水腎症、 膀胱尿管逆流症などに注意
眼科	視力 斜視など	視力 斜視など
耳鼻咽喉科	聴力検査 (ABR など) 滲出性中耳炎	聴力検査 滲出性中耳炎
整形外科	筋緊張低下 関節の状態 姿勢について	筋緊張低下 関節の状態 姿勢について
歯科・口腔	歯科管理	歯科管理

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

Mowat-Wilson 症候群のコミュニケーション能力の実態把握および支援法に関する研究
研究分担者 平木 洋子
広島市こども療育センター 小児科

研究要旨

研究目的：前年度に実施した Mowat-Wilson 症候群（MWS）の成長に伴う発達や情緒・行動面への実態調査の結果、コミュニケーション能力の低さに対する介護者の問題意識は強かった。そこで、平成 23 年度において、言語能力の実態把握および支援法の検討を目的に調査を進めた。研究方法：長尾式発語前言語発達検査法。研究結果：前年度の調査において有用情報の得られた 18 名（1 歳～37 歳）全員に発語はみられなかった。人に対する要求手段を持たないものが 18 名中 7 名、一方、指差し/身振りといったシンボル機能の獲得まで到達している児は 18 名中 3 名であった。8 名（1 歳～12 歳）を対象にした発語準備状態の言語評価において表出能力は低い（0 か月～11 か月相当）。一方、人への働きかけ、環境を理解・把握し事態を予測する能力は相対的に高い傾向があった（5 か月～18 か月相当）。考察：MWS 児の言語能力は 18 か月を超えなかった。しかし 8 名中 3 名において周囲の人とのコミュニケーションを確立していく上で大切な役割を果たす認知行動としての期待反応を獲得していた。これらの発語準備段階の能力を生かし、具体物の提示やサイン言語の導入などにより早期からコミュニケーションの成功体験を図ることの重要性を述べた。また感覚運動訓練などにより発語器官の機能向上を図ることを提言した。

共同研究者

岡本 伸彦

大阪府立母子保健総合医療センター

若松 延昭

愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所

検討することを目的に実態調査を行ってきた。その結果、コミュニケーション能力の低さや、それが原因の一つとなっていると考えられる問題行動に対して、保護者の問題意識も高かった。そこで言語発達の新たな評価、および支援の在り方の検討（平成 23 年度）をおこなった。

A. 研究目的

Mowat-Wilson 症候群（MWS）は、1998 年に初めて記載された新規症候群である。本症候群の発達、行動学的特性についてはほとんど知られていない（Adam et al. 2006, Zweier et al. 2005）。そこで我々は、平成 22 年度、本症候群の成長に伴う発達や情緒・行動面の特徴および問題点を把握し、本症候群の患者およびご家族への適切な支援を

B. 研究方法

1. 平成 22 年度実態調査におけるコミュニケーション関連項目の再評価（保護者により回答）
有用情報の得られた MWS 患者 18 名
2. 長尾式発語前言語発達検査法による言語評価（医師、言語聴覚士、あるいは臨床心理士により実施）

対象は、MWS 患者 8 名。

C. 研究結果

1. アンケート形式の実態調査におけるコミュニケーション評価

回答者 18 名（1 歳~37 歳、平均年齢 10 歳）において全員発語を認めなかった。18 名中“指（手）差し”による要求が可能であるのは、3 名であった（12 歳、10 歳、7 歳）。また、“人に向けて声を出して要求する”ことができるものは 8 名（8 歳、7 歳、5 歳、5 歳、3 歳、3 歳、2 歳、1 歳）であった。一方で、人に向けての要求手段を認めないものは合わせて 7 名（37 歳、36 歳、12 歳、12 歳、8 歳、4 歳、4 歳）であった。

2. 長尾式発語前言語発達検査法における評価

1) 対象児の概要

1 歳 0 カ月~12 歳 0 カ月 8 名（平均年齢 5 歳 10 カ月）。

2) 発語に至る前段階（準備状態）の評価（図）

① 表出能力

8 症例の能力は 0 カ月~11 カ月に分布した。

② 言語状況の場の理解

8 症例の発達は 5 カ月~18 か月に分布している。

③ コミュニケーションの形成

3 カ月~12 カ月に分布した。

④ 内言語、象徴機能

4 カ月~14 カ月に相当した。

D. 考察

文献においては単語を話す MWS 患者の記録がみられる（Adam et al. 2006, Zweier et al. 2005）。しかしながら今回の調査では MWS 患者 16 名（2~37 歳）において、全員に発語を認めなかった。長尾式発語前言語評価法においては、発語に至る準備状態を、“表出能力（発語器官の構音・発声・発語形成能力）”、“言語状況の場の理解（外界の認知、予測、習慣的行動の理解）”、“コミュニケー

ションの形成（周囲の人への働きかけ、周囲の人の働きかけへの反応）”、および“内言語、表象機能（ある物や出来事をイメージしたり、考える能力）”の 4 つの要素に分けて評価する。評価した 8 名の 4 つの要素はいずれも 18 カ月を超えなかった。最大能力が 17 カ月末に達するもの（グループ A；1 名）（図において黒線で示す）、10 カ月を超え 12 か月に至るもの（グループ B；4 名）（図において暖色系の線で示す）、10 カ月に至らぬもの（グループ C；3 名）（図において寒色系の線で示す）の 3 グループに分かれた。

ここで、患者 4 は、評価を行った 8 名中、もっとも高いコミュニケーション能力を示した（図の黒線を参照）。本児において、“言語状況の場の理解”（外界の認知、習慣行動の理解など）は 17 カ月に達していた。さらに“象徴化されたものを有する能力”は 14 カ月初めであり、“コミュニケーションの形成”（周囲の人と交流する能力）は 12 カ月の段階に達していた。これに反し、“表出能力”は 8 カ月相当で、ここに 4~10 カ月の gap を示した。

この患者の言語発達の特徴は、患者 1、2、5 においても同様にみられ、MWS 患者の言語発達の特徴を示していると考えられる。すなわち、相対的な“外界の認知、習慣行動の理解、周囲への働きかけ、周囲からの働きかけへの反応”の能力の高さと、“表出能力”の最も低い状態を示した。

この MWS における相対的な“表出能力”（発語器官の構音・発声・発語形成能力）の低さは、重度の精神遅滞に加え、随伴する感覚障害、失調様運動障害（Adam et al. 2006, Zweier et al. 2005、および本調査 H22 年度報告書参照）などを背景にしていることが推測される。患者の示す 5~6 カ月レベルで留まる摂食・嚥下機能（H22 年度報告書参照）も同様の原因で生じていると考えられる。MWS 患者において表出能力の向上のためには、出生後からのたゆまない感覚運動訓練、摂食・嚥下リハビリが欠かせないと思われる。

ここで、周囲の人とのコミュニケーションが確立してく上で大切な役割を果たす認知行動としての期待反応（ある刺激を手がかりとして次の働きかけを期待する；10-12 か月レベル）（“言語状況の場の理解” 図 L-1；フィードバックのある交流に該当）を獲得したグループ A および B に該当する3名の子どもたち（患者1、2、4）には、どちらが良いかを選ばせる方法で自己表出を促進する取り組みが有効であろう。

以上、MWS 患者が、習慣行動の理解、さらに周囲の人との交流能力などに相対的に高い能力を示す点を利用し、コミュニケーション手法として、選択を促す、具体物、ジェスチャーやサイン言語、あるいは拡大・代替えコミュニケーションとしてのコミュニケーション機器の利用、さらには行動療法と視覚情報を取り入れた PECS などを、患者の認知能力、運動障害の程度、知的発達のレベル、あるいは本人の性向などを考慮し選択する。

幼少時から意思表出、コミュニケーションの成功体験を積み上げることは、問題行動の発生・増悪への予防策ともなり、生活の質の向上につながるであろう。

E. 結論

MWS 患者のコミュニケーション能力の評価、およびその対策をまとめた。

随伴する失調様運動障害や感覚障害に起因すると思われる構音器官の運動能力（表出能力）の低さが明らかであった。一方で、外界の認知、習慣行動の理解、さらに周囲の人との交流能力などに相対的に高い能力を示す。これらを生かした幼少期からのコミュニケーションの成功体験を積み上げることが重要である。有効と思われるリハビリの手法について提言した。

謝辞

今回の調査にあたり、全面的なご協力をくださった患者様とご家族の皆様に深謝いたします。ま

た、長尾式発語前言語発達検査の使用にあたりご助言下さった長尾クリニック 長尾圭造先生に深謝いたします。さらに、患者様の評価に協力をいただいた当センター 言語聴覚士 亀井悦子先生、水野 徹先生に感謝いたします。

文献

- Adam MP, Schelley S, Gallagher R et al. Clinical features and management issues in Mowat-Wilson syndrome. *Am J Med Genet A* 140:2730–41, 2006.
- Zweier C, Thiel CT, Dufke A et al. Clinical and mutational spectrum of Mowat-Wilson syndrome. *Eur J Med Genet.* 48:97–111, 2005.
- 長尾圭造, 上好あつ子. 乳児検診で使える はじめてことばが出るまでのことばの発達検査マニュアル. 東京：明石出版, 2009.
- 江草安彦 (監修)：重症心身障害療育マニュアル 第2版. 医歯薬出版, 東京, 2011.

F. 研究発表

1. 論文発表

本年度、関連発表なし。

2. 学会発表

- 平木洋子、山田裕一、若松延昭：Mowat-Wilson 症候群の成長・発達における特性と課題. 第21回日本小児神経学会中国・四国地方会（岡山）2011.7.23.
- Yamada Y, Yamada K, Mizuno S, Nishi E, Ishihara N, Akimaru N, Urano M, Matsuda K, Okamoto N, Hiraki Y, Wakamatsu N: Molecular analysis of *ZEB2* responsible for the Mowat-Wilson syndrome. International Congress of Human Genetics and Annual Meeting of the American Society of Human Genetics (Montreal, Canada) 2011.10.13.
- 山田裕一、山田憲一郎、水野誠司、西恵理子、石原尚子、今高城治、鈴木由香、鮫島希代子、秋丸憲子、松田圭子、岡本伸彦、平木洋子、若松延昭：Mowat-Wilson 症候群における *ZEB2* 遺伝子解析。

第56回日本人類遺伝学会大会(千葉) 2011.11.10.

2 実用新案登録

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

3 その他

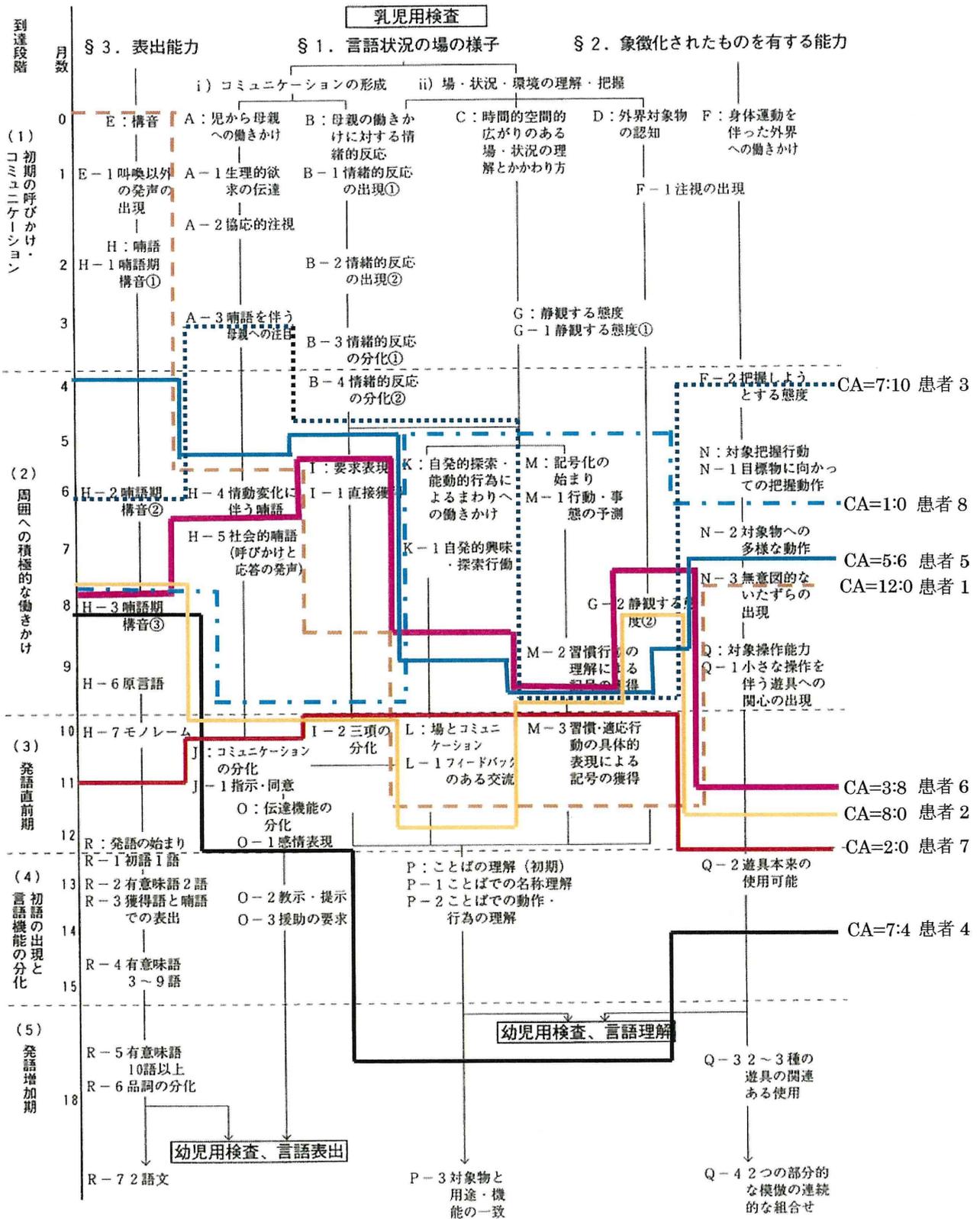
1 特許取得

なし

なし

図 Mowat-Wilson 症候群 患者 8 名の発語プロフィール (長尾ら, “ことばの発達プロフィール” を使用)

0 ヶ月～18 ヶ月までの各項目の達成時期



[IV]

平成 23 年度研究成果に関する刊行物一覧

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍（英文）

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
Hashida S, Miyazawa Y, Hirajima Y, Umehara A, Yamamoto M, Numata S	Development of ultra-sensitive enzyme immunoassay for insulin and application to evaluation of the diabetic risk by urine in the morning.	Chiu NHL, Christopoulos TK	Immunoassay 2	InTech-Open Access Publisher	Rijeka (Croatia)	2012	in press
Fukushi D, Mizuno S, Yamada K, Kimura R, Yamada Y, Kumagai T, Wakamatsu N	Aneuploidy and intellectual disability.	Storchova Z	Aneuploidy	InTech-Open Access Publisher	Rijeka (Croatia)	2012	in press

書籍（和文）

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
片上秀喜	下垂体機能低下症	門脇 孝, 下村伊一郎	代謝・内分泌疾患診療最新ガイドライン	総合医学社	東京	2012	印刷中
片上秀喜	GHRH.	平田結喜緒, 山田正三, 成瀬光栄	下垂体疾患マニュアル	診断と治療社	東京	2012	印刷中
片上秀喜	ソマトスタチン	平田結喜緒, 山田正三, 成瀬光栄	下垂体疾患マニュアル	診断と治療社	東京	2012	印刷中
片上秀喜	ACTH 単独欠損症	平田結喜緒, 山田正三, 成瀬光栄	下垂体疾患マニュアル	診断と治療社	東京	2012	印刷中
片上秀喜	先端巨大症・下垂体性巨人症	矢崎義雄, 伊藤貞嘉, 伊藤 裕, 岩本愛吉, 岡 芳知, 金倉 謙, 工藤正俊, 島本和明, 菅野健太郎, 須永眞司, 永井良三, 長谷川好規, 山本一彦	内科学 第10版	朝倉書店	東京	2012	印刷中
黒澤健司	確定診断とその進め方	福嶋義光	遺伝カウンセリングハンドブック	メディカルドウ	大阪	2011	pp 58-59
黒澤健司	先天奇形、 先天奇形症候群、 Dysmorphology	福嶋義光	遺伝カウンセリングハンドブック	メディカルドウ	大阪	2011	pp 76-79
黒澤健司	予想外の結果が得られた場合： 次世代シーケンス	福嶋義光	遺伝カウンセリングハンドブック	メディカルドウ	大阪	2011	pp 345-347

雑誌 (英文)

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Naiki M, Mizuno S, Yamada K, Yamada Y, Kimura R, Oshiro M, Okamoto N, Makita Y, Seishima M, <u>Wakamatsu N</u>	<i>MBTPS2</i> mutation causes BRESEK/BRESHECK syndrome.	<i>Am J Med Genet A</i>	158A (1)	97-102	2012
Yamada K, Nomura N, Yamano A, Yamada Y, <u>Wakamatsu N</u>	Identification and characterization of splicing variants of PLEKHA5 (Plekha5) during brain development.	<i>Gene</i>	492 (1)	270-275	2012
Soneda A, Teruya H, Furuya N, Yoshihashi H, Enomoto K, Ishikawa A, Matsui K, <u>Kurosawa K</u>	Proportion of malformations and genetic disorders among cases encountered at a high-care unit in a children's hospital.	<i>Eur J Pediatr</i>	171	301-305	2012
Saitsu H, Osaka H, Sugiyama S, <u>Kurosawa K</u> , Mizuguchi T, Nishiyama K, Nishimura A, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Harada N, Kato M, Matsumoto N	Early infantile epileptic encephalopathy associated with the disrupted gene encoding Slit-Robo Rho GTPase activating protein 2 (SRGAP2).	<i>Am J Med Genet A</i>	158A (1)	199-205	2012
<u>Kurosawa K</u> , Masuno M, Kuroki Y	Trends in occurrence of twin births in Japan.	<i>Am J Med Genet A</i>	158A (1)	75-77	2012
Hayashi S, <u>Okamoto N</u> , Chinen Y, Takanashi JI, Makita Y, Hata A, Imoto I, Inazawa J	Novel intragenic duplications and mutations of CASK in patients with mental retardation and microcephaly with pontine and cerebellar hypoplasia (MICPCH).	<i>Hum Genet</i>	131 (1)	99-110	2012
Kawazu Y, Inamura N, Kayatani F, <u>Okamoto N</u> , Morisaki H	Prenatal complex congenital heart disease with Loey's-Dietz syndrome.	<i>Cardiol Young</i>	22	116-119	2012
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, Kawauchi H, Nagasaka K, <u>Okamoto N</u> , 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.	<i>Neurology</i>	Feb 29	Epub ahead of print	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Okamoto N, Hayashi S, Masui A, <u>Kosaki R</u> , Oguri I, Hasegawa T, Imoto I, Makita Y, Hata A, Moriyama K, Inazawa J	Deletion at chromosome 10p11.23-p12.1 defines characteristic phenotypes with marked midface retrusion.	<i>J Hum Genet</i>	Jan 19	Epub ahead of print	2012
<u>Kurosawa K</u> , Tanoshima-Takei M, Yamamoto T, Ishikawa H, Masuno M, Tanaka Y, Yamanaka M	Sirenomelia with a de novo balanced translocation 46,X,t(X;16)(p11.2;p12.3).	<i>Cong Anom</i>	in press		2012
<u>Kurosawa K</u> , Enomoto K, Tominaga M, Furuya N, Sameshima K, Iai M, Take H, Shinkai M, Ishikawa H, Yamanaka M, Matsui M, Masuno M	Spastic quadriplegia in Down syndrome with congenital duodenal stenosis/atresia.	<i>Cong Anom</i>	in press		2012
Yamada Y, Yamada K, Nomura N, Yamano A, Kimura R, Naiki M, Fukushi D, <u>Wakamatsu N</u> , Taniguchi A, Kaneko K, Fujimori S	Molecular analysis of X-linked inborn errors of purine metabolism: <i>HPRT1</i> and <i>PRPS1</i> mutations.	<i>Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids</i>	30 (12)	1272-1275	2011
Yamada Y, <u>Wakamatsu N</u> , Taniguchi A, Kaneko K, Fujimori S	Hypoxanthine guanine phosphoribosyltransferase (HPRT) mutations in Asian population.	<i>Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids</i>	30 (12)	1248-1255	2011
Niihori T, Aoki Y, Okamoto N, Kurosawa K, Ohashi H, <u>Mizuno S</u> , 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	<i>J Hum Genet</i>	56 (10)	707-715	2011
Liang JS, Shimojima K, Takayama R, Natsume J, Shichiji M, Hirasawa K, Imai K, Okanishi T, <u>Mizuno S</u> , Okumura A, Sugawara M, Ito T, Ikeda H, Takahashi Y, Oguni H, Imai K, Osawa M, Yamamoto T	CDKL5 alterations lead to early epileptic encephalopathy in both genders.	<i>Epilepsia</i>	52 (10)	1835-1842	2011
<u>Mizuno S</u> , Fukushi D, Kimura R, Yamada K, Yamada Y, Kumagai T, <u>Wakamatsu N</u> .	Clinical and genomic characterization of sibling with a distal duplication of chromosome 9q [9q34.1-qter]	<i>Am J Med Genet A</i>	155A (9)	2274-2280	2011
Waga C, <u>Okamoto N</u> , Ondo Y, Fukumura-Kato R, Goto YI, Kohsaka S, Uchino S	Novel variants of the SHANK3 gene in Japanese autistic patients with severe delayed speech development.	<i>Psychiatr Genet</i>	21	208-211	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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.	<i>J Hum Genet</i>	56 (2)	110-124	2011
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.	<i>Exp Dermatol</i>	20 (1)	74-76	2011
Shimizu H, Migita O, Kosaki R, Kasahara M, Fukuda A, Sakamoto S, Shigeta T, Uemoto S, Nakazawa A, Kakiuchi T, Arai K	Living-related liver transplantation for siblings with progressive familial intrahepatic cholestasis 2, with novel genetic findings.	<i>Am J Transplant</i>	11 (2)	394-398	2011
Tsurusaki Y, Okamoto N, Suzuki Y, Doi H, Saitsu H, Miyake N, Matsumoto N	Exome sequencing of two patients in a family with atypical X-linked leukodystrophy.	<i>Clin Genet</i>	80	161-166	2011
Okamoto N, Tamura D, Nishimura G, Shimojima K, Yamamoto T	Submicroscopic deletion of 12q13 including HOXC gene cluster with skeletal anomalies and global developmental delay.	<i>Am J Med Genet A</i>	155A (12)	2997-3001	2011
Shimizu K, Okamoto N, Miyake N, Taira K, Sato Y, Matsuda K, Akimaru N, Ohashi H, Wakui K, Fukushima Y, Matsumoto N, Kosho T	Delineation of dermatan 4-O-sulfotransferase 1 deficient Ehlers-Danlos syndrome: Observation of two additional patients and comprehensive review of 20 reported patients.	<i>Am J Med Genet A</i>	155A (8)	1949-1958	2011
Okamoto N, Hatsukawa Y, Shimojima K, Yamamoto T	Submicroscopic deletion in 7q31 encompassing CADPS2 and TSPAN12 in a child with autism spectrum disorder and PHPV.	<i>Am J Med Genet A</i>	155A (7)	1568-1573	2011
Hiraki Y, Nishimura A, Hayashidani M, Terada Y, Nishimura G, Okamoto N, Nishina S, Tsurusaki Y, Doi H, Saitsu H, Miyake N, Matsumoto N	A de novo deletion of 20q11.2-q12 in a boy presenting with abnormal hands and feet, retinal dysplasia, and intractable feeding difficulty.	<i>Am J Med Genet A</i>	155A (2)	409-414	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>Okamoto N</u>	Commentary on 'Identification of a microdeletion at Xp22.13 in a Taiwanese family presenting with Nance-Horan syndrome'.	<i>J Hum Genet</i>	56 (1)	4	2011
Sasaki K, <u>Okamoto N</u> , 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.	<i>Clin Genet</i>	80 (5)	478-483	2011
<u>Kosaki R</u> , Fujita H, Takada H, Okada M, Torii C, Kosaki K	Monozygotic twins of Rubinstein-Taybi syndrome discordant for glaucoma.	<i>Am J Med Genet A</i>	155 (5)	1189-1191	2011
<u>Kosaki R</u> , Fujita H, Ueoka K, Torii C, Kosaki K	Overgrowth of prenatal onset associated with submicroscopic 9q22.3	<i>Am J Med Genet A</i>	155 (4)	903-905	2011
Kondoh T, Kanno A, Itoh H, Nakashima M, Honda R, Kojima M, Noguchi M, Nakane H, Nozaki H, Sasaki H, Nagai T, <u>Kosaki R</u> , Kakee N, Okuyama T, Fukuda M, Ikeda M, Shibata Y, 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.	<i>Int J Psychiatry Med</i>	41 (1)	71-89	2011
Kosaki K, Saito H, <u>Kosaki R</u> , Torii C, Kishi K, Takahashi T	Branchial arch defects and 19p13.12 microdeletion: defining the critical region into a 0.8 M base interval.	<i>Am J Med Genet A</i>	155A (9)	2212-2214	2011
Numabe H, Sawai H, Yamagata Z, Muto K, <u>Kosaki R</u> , Yuki K, Kosaki K	Reproductive success in patients with Hallermann-Streiff syndrome.	<i>Am J Med Genet A</i>	155A (9)	2311-2313	2011
Tsutsumi Y, <u>Kosaki R</u> , Itoh Y, Tsukamoto K, Matsuoka R, Shintani M, Nosaka S, Masaki H, Iizuka Y	Vein of Galen Aneurysmal Malformation Associated With an Endoglin Gene Mutation.	<i>Pediatrics</i>	128 (5)	1307-1310	2011
Tonoki H, Harada N, Shimokawa O, Yosozumi A, Monzaki K, Satoh K, <u>Kosaki R</u> , Sato A, Matsumoto N, Iizuka S	Axenfeld-Rieger anomaly and Axenfeld-Rieger syndrome: Clinical, molecular-cytogenetic, and DNA array analyses of three patients with chromosomal defects at 6p25.	<i>Am J Med Genet A</i>	155A (12)	2925-2932	2011
Miyake N, Yamashita S, <u>Kurosawa K</u> , Miyatake S, Tsurusaki Y, Doi H, Saitsu H, Matsumoto N.	A novel homozygous mutation of DARS2 may cause a severe LBSL variant.	<i>Clin Genet</i>	80 (3)	293-296	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Murakami M, Mizutani A, Asano S, <u>Katakami H</u> , Ozawa Y, Yamazaki K, Ishida Y, Takano K, Okinaga H, Matsuno A	A mechanism of acquiring temozolomide resistance during transformation of atypical prolactinoma into prolactin-producing pituitary carcinoma: case report.	<i>Neurosurgery</i>	68 (6)	E1761- 1767	2011
Hannibal MC, Buckingham KJ, Ng SB, Ming JE, Beck AE, McMillin MJ, Gildersleeve HI, Bigham AW, Tabor HK, Mefford HC, Cook J, Yoshiura K, Matsumoto T, Matsumoto N, Miyake N, Tonoki H, Naritomi K, Kaname T, Nagai T, Ohashi H, <u>Kurosawa K</u> , Hou JW, Ohta T, Liang D, Sudo A, Morris CA, Banka S, Black GC, Clayton-Smith J, Nickerson DA, Zackai EH, Shaikh TH, Donnai D, Niikawa N, Shendure J, Bamshad MJ	Spectrum of MLL2 (ALR) mutations in 110 cases of Kabuki syndrome.	Am J Med Genet A	155A (7)	1511- 1516	2011
Filges I, Shimojima K, <u>Okamoto N</u> , Röthlisberger 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.	<i>J Med Genet</i>	48 (2)	117-122	2011
Tsuji M, Takagi A, Sameshima K, Iai M, Yamashita S, Shinbo H, Furuya N, <u>Kurosawa K</u> , Osaka H	5,10-Methylenetetrahydro-folate reductase deficiency with progressive polyneuropathy in an infant.	<i>Brain Dev</i>	33 (6)	521-524	2011
Miyajima Y, Kitase Y, <u>Mizuno S</u> , Sakai H, Matsumoto N, Ogawa A	Acute lymphoblastic leukemia in a pediatric patient with Marfan's syndrome.	<i>Rinsho Ketsueki</i>	52 (1)	28-31	2011
Saito Y, Kubota M, <u>Kurosawa K</u> , 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.	<i>Brain Dev</i>	33 (5)	437-441	2011
Tachibana Y, Aida N, Enomoto K, Iai M, <u>Kurosawa K</u>	A case of Sjögren-Larsson syndrome with minimal MR imaging findings facilitated by proton spectroscopy.	<i>Pediatr Radiol</i>	Jun 29	Epub ahead of print	2011