

201128098B

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

ソトス症候群のスクリーニング・
診断システムの開発と実用化

平成22-23年度 総合研究報告書

研究代表者 富田博秋

平成24(2012)年 3月

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

ソトス症候群のスクリーニング・
診断システムの開発と実用化

平成22-23年度 総合研究報告書

研究代表者 富田 博秋

平成24 (2012) 年 3月

総合研究報告書（平成22-23年度）

目 次

I. 総括研究報告

ソトス症候群のスクリーニング・

診断システムの開発と実用化 1

富田 博秋

資料1 ソトス症候群罹患者リンパ芽球の定量PCRによる欠失解析
. 20

資料2 ソトス症候群罹患者リンパ芽球の欠失FISH解析
. 21

資料3 ソトス症候群罹患者リンパ芽球の変異スクリーニング
. 22

資料4 ソトス症候群で顕著に遺伝子発現変化が認められた遺伝子群
. 23

資料5 ソトス症候群罹患者リンパ芽球において顕著な発現制御を
受ける候補疾患マーカー遺伝子 24

資料6 ソトス症候群罹患者リンパ芽球において発現変化している
遺伝子のカテゴリ 25

資料7 ソトス症候群罹患者リンパ芽球における遺伝子発現に関わる
転写因子（上流解析結果） 26

資料8 ソトス症候群リンパ芽球における発現増加遺伝子の定量PCR
による確認 27

資料9 ソトス症候群リンパ芽球における発現減少遺伝子の定量PCR による確認	・ ・ ・ ・ ・ 28
---	--------------

II. 分担研究報告

1. ソトス症候群疑い症例における NFIX変異の調査研究	・ ・ ・ ・ ・ 29
松本 直通	
2. Prader-Willi 症候群とSotos症候群の 合併例の検討	・ ・ ・ ・ ・ 34
岡本 伸彦	
3. Sotos症候群の臨床像の検討	・ ・ ・ ・ ・ 42
黒澤 健司	
4. 本邦におけるソトス症候群の診断の実態調査	・ ・ ・ ・ ・ 47
福與 なおみ	
5. ソトス症候群に関する知識の羅患者・ 家族への普及・啓発	・ ・ ・ ・ ・ 51
黒滝 直弘	

資料1 過成長を認める主要な症候群のまとめ (分担研究課題： Sotos症候群の鑑別疾患の検討)	・ ・ ・ ・ ・ 54
---	--------------

資料2 PWSとSTSの所見の比較 (分担研究課題： Sotos症候群の鑑別疾患の検討)	・ ・ ・ ・ ・ 55
---	--------------

資料3	アレイCGH 解析結果 (分担研究課題：分担研究課題： Sotos症候群の鑑別疾患の検討)	56
資料4	ソトス症候群の会の開催要項 (分担研究課題： Sotos症候群の臨床像の検討)	57
資料5	ソトス症候群の会の開催報告書 (分担研究課題： Sotos症候群の臨床像の検討)	60
資料6	ソトス症候群 家族向けハンドブック 草稿 (第1稿) (分担研究課題：ソトス症候群に関する知識の羅患者・ 家族への普及・啓発)	76
III.	研究成果の刊行に関する一覧	111
IV.	研究成果の刊行物・別冊	122

I. 総合研究報告

ソトス症候群のスクリーニング・診断システムの開発と実用化

研究代表者: 富田 博秋

東北大学大学院 医学系研究科 精神・神経生物学分野 准教授

研究協力者: 田中 千晶、兪 志前

(東北大学大学院 医学系研究科 精神・神経生物学分野)

研究要旨： 研究班として下記の研究計画(1)～(6) を遂行し、本症のスクリーニング・診断システムの開発と実用化のための研究開発と診断、支援の体制作りを進めた。(1) 全国調査およびソトス診療拠点医療機関における詳細調査による臨床症状出現様態の把握と臨床評価に有用な指針の確立。(2) 全国調査およびソトス診療拠点医療機関における詳細調査による症状と欠失・変異様態との相関の検討。(3) 非欠失・NSD1変異未検出のソトス症候群疑い症例における候補遺伝子によるNFIXミスセンス変異の同定。(4) NSD1の遺伝子転写制御異常を介したソトス症候群の分子病態の解明。(5) NSD1変異の影響で本症に特異的に発現変化する分子マーカーの特定。(6) 家族セミナー開催および家族向けのパンフレットの出版・配布によるソトス症候群の知識の普及、啓発。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

- 1) 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
- 2) 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・科長
- 3) 黒澤健司・神奈川県立こども医療センター 遺伝科・医長
- 4) 福與なおみ・東北大学病院 小児科・助教
- 5) 黒滝直弘・長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 精神神経科学分野・講師

A. 研究目的

研究班として下記の研究計画(1)～(6) を遂行し、本症のスクリーニング・診断システムの開発と実用化のための研究開発と診断、支援の体制作りを進めることを目的とした。(1) 全国調査およびソトス診療拠点医療機関における詳細調査による臨床症状出現様態の把握と臨床評価に有用な指針の確立。(2) 全国調査およびソトス診療拠点医療機関における詳細調査による症状と欠失・

変異様態との相関の検討。(3) 非欠失・NSD1変異未検出のソトス症候群疑い症例における候補遺伝子によるNFIXミスセンス変異の同定。(4) NSD1の遺伝子転写制御異常を介したソトス症候群の分子病態の解明。(5) NSD1変異の影響で本症に特異的に発現変化する分子マーカーの特定。(6) 家族セミナー開催および家族向けのパンフレットの出版・配布によるソトス症候群の知識の普及、啓発。

このうち、(1)、(2) は平成21年度までに行った1次調査の結果を受け、平成22-23年度に全国の本症の診療実態を調べ、各施設の本症罹患者の症状などの詳細な検討を福與らを中心に行った。また、岡本、黒澤によって各所属施設で長期間に渡って診療している症例につき詳細な臨床研究が行うことで、症状と欠失、変異様態との相関等、臨床診断を効率的に行う上で有用な情報を抽出することを具体的な目的として設定した。

(3) は、松本により変異特定研究を行うことで、NSD1の欠失、変異を伴わないソトス症候群様の

症状を示す症例の病因の特定、診断方法開発に向けて有用な情報を集積することを具体的な目的とした。

(4)、(5) はソトス症候群罹患者に特異的に発現が誘導、抑制を受ける遺伝子について、富田を中心にマイクロアレイ遺伝子発現データの解析と定量PCR、ウェスタン・ブロットなどを用いての疾患マーカーとしての有用性を検討し、病態解明や簡便なスクリーニング法に有用な生化学マーカーへの開発に繋げることを目的とした。

(6) は黒澤を中心に家族対象の普及啓発の会を継続開催すること、黒滝を中心に作成した家族向けのパンフレットの出版・配布を行うこと等を具体的目的として設定し活動を行った。

B. 研究方法

研究計画(1)、(2) については全国のソトス症候群患者数の把握と、ソトス症候群の診断における実態を把握するために、全国規模のアンケートを実施した。過去5年間に診療したソトス症候群は227例(診断確定100例)で、そのうち119例の詳細な臨床症状を把握した。詳細な臨床経過を得た119例のうち、診断が確定されているNSD1欠失例(49例)とNSD1変異例(14例)の計63例の臨床データを解析した。また、1985年以降、神奈川県立こども医療センター遺伝科に通院歴があり、臨床遺伝専門医により、臨床的にSotos症候群と診断された症例は53例のうち、FISHを行い5q35のNSD1欠失の有無を検討した44例(欠失型25例、非欠失型19例)の臨床データを解析した。

研究計画(3) については、ソトス症候群と同じく過成長症候群に属する稀な疾患である

Marshall-Smith症候群の責任遺伝子NFIXが新たに単離された(Am J Hum Genet, 2010)が、Marshall-Smith症候群はその稀少性から診断が容易ではなく、ソトス症候群との相違についても未解明で臨床的鑑別も困難であることから、ソトス症候

群を疑い責任遺伝子NSD1の欠失や点変異を認めない症例48例と臨床的にMarshall-Smith症候群と診断された1例を対象にNFIX遺伝子と: ソトス様症候群6症例で変異が報告されているRNF135遺伝子(Nat Genet, 2007)のスクリーニングを行った。

(4)、(5)については、NSD1変異の影響で疾患特異的に発現変化する新規分子の探索のために平成22年度までに行ったソトス症候群6名の株化リンパ芽球のマイクロアレイ解析と、そのValidationのために行った独立した新規のソトス症候群罹患者6名と健常対照者12名からのリンパ芽球のマイクロアレイの結果を総合的に検討した。これらの実験においては、リンパ芽球を同時に解凍して経代培養を始め、総RNAを抽出してイルミナ社Human-6 V2 microarray で包括的な遺伝子発現を比較した。この細胞培養とマイクロアレイ実験を2回行い、アーティファクト要因と生物学的変化から来る要因との検討を行った。また、TRANSFACなどの転写因子データベースを活用し、発現変化のあった遺伝子群の上流の転写制御メカニズムの推定を行った。以上の知見から得られた候補マーカー遺伝子について、新たに培養実験を行い定量PCR等で詳細な発現解析を行った。

(6)についてはH22年度までに黒滝らを中心に翻訳作業を行ってきた米国ソトス症候群家族会によるパンフレットを出版し、催しや臨床医を通して家族に配布を行った。また、家族会を開催し、ソトス症候群の疾患や生活上の苦勞、注意点、工夫に関する情報の共有や研究の意義、現状などについての普及啓発活動を行った。

C. 研究結果

研究(1)、(2) については全国のソトス症候群患者数の把握と、ソトス症候群の診断における実態を把握するために、全国規模のアンケートを実施した。過去5年間に診療したソトス症候群は

227例（診断確定100例）で、そのうち119例の詳細な臨床症状を把握することができた。その結果、本症が日常診療で見落とされている可能性が示唆された。

新生児期症状（黄疸・筋緊張低下・哺乳不全）・便秘・聴覚障害の観察される頻度が他国に比して低かった。また、先天性心疾患と腎泌尿生殖器の合併率が他国に比し本邦に多い傾向を認めた。

欠失例と変異例との比較では、高身長は、6歳未満の症例において、NSD1変異例において欠失例と比べて有意に多くみられた($p=0.0385$)。IQ50未満は、欠失例の方が変異例より有意に多く認められた($p=0.0089$)。その他の各症状の合併率は、NSD1欠失例と変異例において殆ど有意な差は認めなかった。

男女別での検討では、男女における合併率が異なるのは、先天性心疾患のみであった。先天性心疾患は、女兒に比して男児の方が有意に多く認められた($p=0.0354$)。

(3) についてはソトス症候群を疑い責任遺伝子NSD1の欠失や点変異を認めない症例48例と臨床的にソトス症候群と同じく過成長症候群に属する稀な疾患でソトス症候群との鑑別が問題となるMarshall-Smith症候群と診断された1例を対象にMarshall-Smith症候群の責任遺伝子NFIX遺伝子とソトス様症候群6症例で変異が報告されたRNF135遺伝子のスクリーニングを行ったところ、ソトス症候群疑いの症例2例に於いてNFIXのミスセンス変異を同定した(4%)。RNF135については全例で異常を認めなかった。2つの変異とも正常検体250名で認められない変異であった。その2家系の臨床情報を再調査しソトス症候群様の症状を呈していることが判明した。現在論文は投稿中である。

(4)、(5) の目的のために行われた研究について、H22年度までに行った2つのコホートでともに遺伝子発現が20%以上増加している遺伝子が

107、20%以上減少している遺伝子が108検出され、このうち、両コホートともに倍以上発現が増加している遺伝子が19、半分以下に発現が減少している遺伝子が11特定された。2つのコホートのNSD1領域についての染色体・DNAレベルでの診断を改めて確定するために、定量PCRによるコピー数解析(資料1)、FISH診断(資料2)、変異同定(資料3)を行った。これらの遺伝子の多くは細胞間信号伝達、発生、細胞分化、神経発達、アポトーシスに關与する生理機能を有することが知られており、ソトス症候群ではNSD1遺伝子の欠失・変異によりエピジェネティックな転写調節機構を介してこれらの遺伝子群の発現の過剰な誘導、抑制が起こり、本症候群の症状を呈することが想定された。この中から特に顕著に発現変化する7つの遺伝子をNSD1下流で発現変化を受ける候補遺伝子として特定した(資料4)。これらの中で、ソトス症候群のリンパ芽球において健常対照者の8倍以上の発現亢進、あるいは1/8以下の発現抑制を受ける遺伝子がみられた(資料5)。これらの発現変化を受ける遺伝子が多く含まれる機能カテゴリを解析したところ、PHRドメインを含む遺伝子、アポトーシスに關する遺伝子を多く含んでいた(資料6)。ソトス症候群罹患者において発現上昇する遺伝子のの上流に高頻度にみられ、発現抑制を受ける遺伝子のの上流領域での頻度が低い転写因子結合部位を解析したところ転写因子OCT1/POU2F1の結合部位が検出された(資料7)。マイクロアレイにより特定されたソトス症候群の疾患特異的に発現が倍以上あるいは半分以下に変化する遺伝子のうち2つの増加する遺伝子、2つの減少する遺伝子について新たな培養実験で検討を行い、いずれについても再現性が確認された(資料8、9)。

(6)については米国ソトス症候群家族会によるパンフレットの翻訳を出版し、学会、家族会や臨床医を通して家族に配布を行った。また、黒

澤が神奈川県立こども医療センターにおいて、2回に渡ってソトス症候群の家族の会を主催し、富田、福與も参加して、家族と本症候群の社会生活、社会支援、臨床、研究に関する情報、意見交換を行った。長崎県でのソトス症候群家族会に黒滝が参加して、普及啓発活動を行った。

D. 考察

(1)、(2)の研究より、新生児期症状（黄疸・筋緊張低下・哺乳不全）・便秘・聴覚障害をソトス症候群の基本的な特徴に合併する症状として認識することが、本症の診断に有用と考えられた。一方、これらの症状出現の相違が人種差によるものであることも可能性として検討を要すると考えられた。欠失例において、知的障害は変異例に比しより重症であること、過成長が変異例に比し少ないことは、すでに報告されている（Tony MF ら2005年、Nagai T ら 2003年）。本研究でも、同様の結果が得られた。心疾患と腎泌尿生殖器奇形においては、欠失例の方が変異例より多いというこれまでの報告とは合致しなかった（Tony MF ら2005年、Rio M ら2003年）。先天性心疾患と腎泌尿生殖器の合併率が他国に比し本邦に多い傾向があり、これまでの報告と同様の結果であった（Leventopoulos G ら2009年）。これら臨床的特徴が、本邦に特有であるかどうかを判定するには、今後遺伝子変異未解析の症例の遺伝学的背景と臨床像の検討が必用である。

また、これまで本症に必須の症状と思われている頭圍拡大を呈さない症例を認めた。これらの症例においては、出生時から頭圍拡大を呈していなかった。これまでも頭圍拡大を呈さないソトス症候群の報告はある（Turkmen S ら2003年）ことから、本症の診断システムを確立するうえで考慮する必要があると考えられた。

(3)の研究よりについてはソトス症候群様症例49例のうち、2例に於いてNFIXのミスセンス変異を同定され（4%）、その臨床情報を再調査し

てソトス症候群様の症状を呈していることが判明したことは、今後のソトス症候群の診断体制の整備のあり方を示す成果であった。このような候補遺伝子の変異解析も診断確定に一定の有用性を持つものと思われる。今後、次世代シーケンサーなどの技術導入により、ソトス症候群類縁疾患の責任遺伝子の同定が進み、また、臨床レベルで変異のスクリーニングが行われることで、診断が確定されるものと思われる。一方、それまでの間、既知の情報に基づいて、効率よく診断に結びつける体制を構築していくことが必要である。

(4)、(5)の研究より、健常対照者には高発現するのに対し、ソトス症候群罹患者では発現しない遺伝子や、逆に健常対照者では発現がみられないのに対し、ソトス症候群罹患者では高発現する遺伝子が特定され、疾患特異的マーカーとしての利用や病態解明に有用である可能性が示唆された。ソトス症候群罹患者のリンパ芽球で発現変化を受ける遺伝子群はアポトーシス関連遺伝子を多く含んでいた。NSD1 ノックアウトマウスではアポトーシスが観察される（Rayasam ら2003年）ことなどからNSD1変異により、アポトーシス関連遺伝子の転写に顕著な変化が生じ、各組織でアポトーシスの異常を引き起こすことで本症の症状が顕在化することが推察された。ソトス症候群罹患者のリンパ芽球で発現変化を受ける遺伝子群には転写因子OCT1/POU2F1に制御されることが知られる遺伝子が多かったが、先行研究から転写因子OCT1はNSD1により修飾を受けるNFkBのp65の制御を受けることが知られることから、本知見はNSD1の変異、欠失の下流でおこる病態メカニズムを解明する上で有用と考えられた。

また、マイクロアレイにより特定されたソトス症候群の疾患特異的に発現が倍以上あるいは半分以下に変化する遺伝子のうち2つの増加する遺伝子、2つの減少する遺伝子について新たな培

養実験で検討を行い、いずれについても再現性が確認されたことから、これらの分子の定量によるスクリーニング、病態評価、診断を行うシステムの開発に結びつく成果であると期待される。

(6)の成果として、家族向けパンフレットは臨床医、家族から有用であるとのフィードバックを多数頂いた。今後、このパンフレットの増刷や改訂などが行われ、更に多くの罹患者、家族、にUpdateされた情報が届く体制が整備されることが望まれる。

また、神奈川県での家族会は黒澤らによる医療機関主導の開催で2回行われ、有用で是非このような活動を継続して欲しいという要望が寄せられた。家族主体での家族会の開催を模索必要があることも検討され、今後、本研究の取り組みがきっかけとなって、家族主導のソトス症候群家族会が開催されることが期待される。

E. 結論

下記の研究計画(1)~(6)を遂行し、本症のスクリーニング・診断システムの開発と実用化のための研究開発と診断、支援の体制作りを進めた。(1) 全国調査およびソトス診療拠点医療機関における詳細調査による臨床症状出現様態の把握と臨床評価に有用な指針の確立。(2) 全国調査およびソトス診療拠点医療機関における詳細調査による症状と欠失・変異様態との相関の検討。(3) 非欠失・NSD1変異未検出のソトス症候群疑い症例における候補遺伝子によるNFIXミスセンス変異の同定。(4) NSD1の遺伝子転写制御異常を介したソトス症候群の分子病態の解明。(5) NSD1変異の影響で本症に特異的に発現変化する分子マーカーの特定。(6) 家族セミナー開催および家族向けのパンフレットの出版・配布によるソトス症候群の知識の普及、啓発。

このうち(1)、(2)の調査から、新生児期症状

(黄疸・筋緊張低下・哺乳不全)・便秘・聴覚障害をソトス症候群の基本的な特徴に合併する症状として認識することが、本症の診断に有用であることが指摘されたほか、欠失・変異による症状発現の相違が指摘され、欠失例の多い本邦における診断体制の整備を進めていくことの重要性が示された。(3)の研究から、ソトス症候群様の症状を呈する症例について、候補遺伝子の変異のスクリーニングが診断確定に結びつくことが示され、今後の変異同定研究推進の重要性が示された。(4)、(5)の研究から、ソトス症候群がNSD1の欠失、変異により、アポトーシス制御などに関与する幾つかの分子の発現に顕著な影響を及ぼすことで、本症候群の多彩な症状が惹起されるメカニズムが示唆された。また、この中で有用な候補分子4つがスクリーニング、診断の有力な候補マーカー分子として特定された。(6)のパンフレット作成、家族会開催により、家族へのソトス症候群の知識の普及に一定の効果を示すことができ、また、今後の連携への足がかりが形成された。今後、(1)~(6)の取り組みが、継続、発展することで、更なるソトス症候群の診断システムの向上、福利の向上に結びつくことが期待される。

F. 健康危険情報
特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yoneda Y, Saitsu H, Touyama M, Makita Y, Miyamoto A, Hamada K, Kurotaki N, Tomita H, Nishiyama K, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Ogata K, Naritomi K, Matsumoto N. Missense mutations in the DNA-binding/dimerization domain of NFIX cause Sotos-like features. *J Hum Genet.* 57(3):207-11. 2012.
2. Yu Z, Ono C, Kim HB, Komatsu H, Tanabe Y, Sakae N, Nakayama KI, Matsuoka H, Sora I, Bunney

- WE, Tomita H. Four mood stabilizers commonly induce FEZ1 expression in human astrocytes. *Bipolar Disorders*, 13(5-6): 486-499, 2011
3. Yu Z, Ono C, Sora I, Tomita H. Effect of chronic lithium treatment on gene expression profile in mouse microglia and brain dendritic cells. *Japanese Journal of Neuropsychopharmacology*, 31 (2): 101-102, 2011
4. Saitsu H, Osaka H, Sasaki M, Takanashi J, Hamada K, Yamashita A, Shiina M, Kondo Y, Nishiyama K, Tsurusaki Y, Miyake N, Doi H, Ogata K, Inoue K, Matsumoto N. Mutations in POLR3A and POLR3B encoding RNA polymerase III subunits cause an autosomal recessive hypomyelinating leukoencephalopathy. *Am J Hum Genet*, in press
5. Yoneda Y, Haginoya K, Arai H, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Osaka H, Kato M, Matsumoto N, Saitsu H. De novo and inherited mutations in the gene encoding PORE (tentative name) cause porencephaly. *Am J Hum Genet*, in press
6. Doi H, Yoshida K, T Yasuda, Fukuda M, Fukuda Y, Morita H, Ikeda S-i, Kato R, Tsurusaki Y, Miyake N, Saitsu H, Sakai H, Miyatake S, Shiina M, Nukina N, Koyano S, Tsuji S, Kuroiwa Y, Matsumoto N. Exome sequencing reveals a homozygous SYT14 mutation in adult-onset autosomal recessive spinocerebellar ataxia with psychomotor retardation. *Am J Hum Genet* 89(2):320-327, 2011
7. Okada I, Hamanoue H, 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. SMOC1 is essential for ocular and limb development in humans and mice. *Am J Hum Genet* 88(1): 30-41, 2011
8. Saitsu H, Osaka H, Sugiyama S, Kurosawa K, Mizuguchi T, Nishiyama N, 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). *Am J Med Genet*, in press
9. Saitsu H, Kato M, Shimono M, Senju A, Tanabe S, Kimura T, Nishiyama K, Yoneda Y, Kondo Y, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Hayasaka K, Matsumoto N. Association of genomic deletions in the STXBP1 gene with Ohtahara syndrome. *Clin Genet*, in press
10. Saitsu H, Igarashi N, Mitsuhiro Kato M, Okada I, Shimokawa O, Sasaki Y, Nishiyama K, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Harada N, Hayasaka K, Matsumoto N. De novo 5q14.3 translocation 121.5-kb upstream of MEF2C in a patient with severe mental retardation and early-onset epileptic encephalopathy. *Am J Med Genet*, in press
11. Kosho T, Miyake N, Mizumoto S, Hatamochi A, Fukushima Y, Sugahara K, Matsumoto N. A response to: Loss of dermatan-4-sulfotransferase 1 (D4ST1/CHST14) function represents the first dermatan sulfate biosynthesis defect, “Dermatan sulfate-deficient adducted thumb–clubfoot syndrome”. Which name is appropriate, “Adducted thumb–clubfoot syndrome” or “Ehlers–Danlos syndrome”? *Hum Mut*, in press
12. Saitsu H, Osaka H, Nishiyama K, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Matsumoto N. A girl with early-onset epileptic encephalopathy associated with microdeletion involving CDKL5. *Brain Dev*, in press
13. Sakai H, Suzuki S, Mizuguchi T, Imoto K, Doi H, Kikuchi M, Tsurusaki T, Saitsu H, Miyake N, Masuda M, Matsumoto N. Rapid detection of gene mutations responsible for non-syndromic aortic aneurysm and dissection using two different methods: resequencing microarray technology and next-generation sequencing. *Hum Genet*, in press

14. Abdel-Salam GMH, Miyake N, Eid MM, Abdel-Hamid MS, Hassan NA, Eid OM, Effat LK, El-Badry TH, El-Kamah GY, El-Darouti M, Matsumoto N. A homozygous Mutation in RNU4ATAC as a cause of microcephalic osteodysplastic primordial dwarfism type I (MOPD I) with associated pigmentary disorder. *Am J Med Genet*, in press
15. Miyatake S, Miyake N, Touho H, Nishimura-Tadaki A, Kondo Y, Okada I, Tsurusaki Y, Doi H, Sakai H, Saitsu H, Yamamoto T, Higurashi M, Kawahara N, Kawauchi 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
16. 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
17. 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
18. 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 STXBP1 mutation in Ohtahara syndrome. *Clin Genet* 80:484-488, 2011
19. 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* 80: 466-471, 2011
20. 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* 56(2) 156-160, 2011
21. 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. *Am J Med Genet* 152(2): 409-414, 2011
22. Tonoki H, Harada N, Shimokawa O, Yosozumi A, Monzaki K, Satoh K, Mika Kosaki R, Sato A, Matsumoto N, Iizuka S. Axenfeld-Rieger anomaly and Axenfeld-Rieger syndrome: clinical, molecular-cytogenetic, and DNA array analyses on three patients with chromosomal defects at 6p25. *Am J Med Genet Part A* 155 (12): 2925-2932, 2011
23. Tadaki H, Saitsu H, Nishimura-Tadaki A, Imagawa T, Kikuchi M, Hara R, Kaneko U, Kishi T, Miyamae T, Miyake N, Doi H, Tsurusaki Y, Sakai H, Yokota S, Matsumoto N. De novo 19q13.42 duplications involving NLRP gene cluster in a patient with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *J Hum Genet* 56: 343-347, 2011
24. Miyake N, Yamashita S, Kurosawa K, Miyatake S, Tsurusaki Y, Doi H, Saitsu H, Matsumoto N. A novel homozygous mutation of DARS2 may cause a severe LBSL variant. *Clin Genet* 80(3): 293-296, 2011
25. Tadaki H, Saitsu H, Kanegane H, Miyake N, Imagawa T, Kikuchi M, Hara R, Kaneko U, Kishi T, Miyamae T, Nishimura A, Doi H, Tsurusaki Y, Sakai H, Yokota S, *Matsumoto N. Exonic deletion of CASP10 in a patient presenting with systemic juvenile

- idiopathic arthritis, but not with autoimmune lymphoproliferative syndrome type IIa. *Int J Immunogenet* 38: 287-293, 2011
26. Tsurusaki Y, Osaka H, Hamanoue H, Shimbo H, Tsuji M, Doi H, Saitsu H, Matsumoto N, Miyake N. Rapid detection of a mutation causing X-linked leukodystrophy by exome sequencing. *J Med Genet* 48: 606-609, 2011
27. Narumi Y, Shiihara T, Yoshihasi H, Sakazume S, van der Knaape MS, Nishimura-Tadaki A, Matsumoto N, Fukushima Y. Hypomyelination with atrophy of the basal ganglia and cerebellum (H-ABC) in an infant with Down syndrome. *Clin Dysmorphol* 20 (3): 166-167, 2011
28. Dai J, Kim O-K, Cho T-J, Miyake N, Song H-R, Karasugi T, Sakazume S, Ikema M, Matsui Y, Nagai T, Matsumoto N, Ohashi H, Kamatani N, Nishimura G, Furuichi T, Takahashi A, Ikegawa S. A founder mutation of CANT1 common in Korean and Japanese Desbuquois dysplasia. *J Hum Genet* 56(5): 398-400, 2011
29. Saitsu H, Matsumoto N. Genetic commentary: De novo mutations in epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 9:806-807, 2011
30. 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. *Am J Med Genet* 155(8): 1949-1958, 2011
31. 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. *Clin Genet* 80: 161-166, 2011
32. Hannibal MC, Buckingham KJ, Ng SB, Ming JE, Beck AE, McMillin MJ, Gildersleeve HI, Bigham AW, Tabor HK, Mefford HC, Cook J, Yoshiura KI, Matsumoto T, Matsumoto N, Miyake N, Tonoki H, Naritomi K, Kaname T, Nagai T, Ohashi H, Kurosawa K, 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* 155 (7): 1511-1516, 2011
33. Nagase H, Ishikawa H, Nishikawa T, Kurosawa K, Itani Y, Yamanaka M. Prenatal management of the fetus with lethal malformation: from a study of oligohydroamnios sequence. *Fetal and Pediatric Pathology* 2011;30:145-149
34. Tachibana Y, Aida N, Enomoto K, Iai M, Kurosawa K. A case of Sjögren-Larsson syndrome with minimal MR imaging findings facilitated by proton spectroscopy. *Pediatr Radiol* 2011, Epub ahead of print
35. Ozawa K, Ishikawa H, Maruyama Y, Nagata T, Nagase H, Itani Y, Kurosawa K, Yamanaka M. Congenital omphalocele and polyhydramnios: A study of 52 cases. *Fetal Diagn Ther* 2011, Epub ahead of print
36. Soneda A, Teruya H, Furuya N, Yoshihashi H, Enomoto K, Ishikawa A, Matsui K, Kurosawa K. Proportion of malformations and genetic disorders among cases encountered at a high-care unit in a children's hospital. *Eur J Pediatr* 2011, Epub ahead of print
37. Kurosawa K, 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). *Cong Anom*, in press
38. Kurosawa K, Masuno M, Kuroki Y. Trends in occurrence of twin births in Japan. *Am J Med Genet Part A* 2011, Epub ahead of print
39. 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* 33: 437-441, 2011
40. Uematsu M, Haginoya K, Kikuchi A, Nakayama T, Kakisaka Y, Numata Y, Kobayashi T, Hino-Fukuyo NFujiwara I, Kure S. Hypoperfusion in caudate nuclei in patients with brain-lung-thyroid syndrome. *J Neurol Sci*, in press
41. Hirose M, Haginoya K, Yokoyama H, Kikuchi A, Hino-Fukuyo N, Munakata M, Uematsu M, Inuma K, Kato M, Yamamoto T, Tsuchiya S. Progressive atrophy of the cerebrum in 2 Japanese sisters with microcephaly with simplified gyri and enlarged extraxial space. *Neuropediatrics* 42(4):163-166, 2011
42. Waga C, Okamoto N, 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. *Psychiatr Genet*. 2011;21:208-11, 2011
43. 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. *Am J Med Genet A* 155:1568-1573, 2011
44. Hayashi S, Okamoto N, 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). *Hum Genet*. 2011, Epub ahead of print
45. Kawazu Y, Inamura N, Kayatani F, Okamoto N, Morisaki H. Prenatal complex congenital heart disease with Loey-Dietz syndrome. *Cardiology in the Young* 2011, on line
46. Naiki M, Mizuno S, Yamada K, Yamada Y, Kimura R, Oshiro M, Okamoto N, Makita Y, Seishima M, Wakamatsu N. MBTPS2 mutation causes BRESEK/BRESHECK syndrome. *Am J Med Genet* 2011, on line
47. 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. *Am J Med Genet A* 155:2997-3001, 2011
48. Ono S, Yoshiura K, Kurotaki N, Kikuchi T, Niikawa N, Kinoshita A. Mutation and copy number analysis in paroxysmal kinesigenic dyskinesia families. *Mov Disord* 26(4): 761-763, 2011
49. Kubo T, Horai S, Ozawa H, Kurotaki N. A case of undiagnosed catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia presenting with ventricular fibrillation after administration of succinylcholine during anesthesia for modified electroconvulsive therapy. *Psychiatry Clin Neurosci* 65(4):397, 2011
50. Kurotaki N, Nobata H, Nonaka S, Nishihara K, Ozawa H. Three cases of schizophrenia showing improvement after switching to blonanserin. *Psychiatry Clin Neurosci* 65(4):396-397, 2011
51. Kurotaki N, Tasaki S, Mishima H, Ono S, Imamura A, Kikuchi T, Nishida N, Tokunaga K, Yoshiura K, Ozawa H. Identification of novel schizophrenia loci by homozygosity mapping using DNA microarray analysis. *PLoS one* 6(5):e20589, 2011
52. 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.
53. 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.
54. Saitsu H, Kato M, Okada I, Orii KE, Kondo N, Wada T, Hoshino H, Kubota M, Arai H, Tagawa T, Kimura S, Sudō A, Miyama S, Takami Y, Watanabe T, Nishimura A, Nishiyama K, Miyake N, Osaka H, Hayasaka K, Matsumoto N. STXBP1 mutations in severe infantile epilepsies with suppression-burst pattern. *Epilepsia* 51(12): 2397-2405, 2010
55. Sakai H, Yoshida K, 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
56. 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
57. 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
58. 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.
59. 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.
60. 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
61. 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.
62. 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
63. 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
64. 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.
65. 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.
66. Hosokawa S, Takahashi N, Kitajima H, Nakayama , Kosaki K, and Okamoto N A case of Brachmann-de Lange syndrome with congenital diaphragmatic hernia and NIPBL gene mutation. *Congenit Anom* 50 : 129-132, 2010
67. 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, Wieczorek 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.* 31:284-94, 2010
68. Okamoto N, Akimaru N, Matsuda K, Suzuki Y, Shimojima K, Yamamoto T. Co-occurrence of Prader-Willi and Sotos syndromes. *Am J Med Genet A.*; 152A:2103-9, 2010
69. 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]
70. Takanashi J, Arai H, Nabatame S, Hirai S, Hayashi S, Inazawa J, Okamoto N, Barkovich AJ. Neuroradiologic features of CASK mutations. *Am J Neuroradiol*;31:1619-22, 2010
71. 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
72. Filges I, Shimojima K, Okamoto N, 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. *J Med Genet.* 2010
73. 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
74. 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
75. 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]
76. 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]
77. 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]
78. Hino-Fukuyo N, Haginoya K, Uematsu M, Tsuchiya S. A case of West syndrome with remission of spasms following multiple cerebral hemorrhages. *Brain Dev* 2010 .
79. Uematsu M, Haginoya K, Togashi N, Hino-Fukuyo N, Nakayama T, Kikuchi A, Abe Y, Wakusawa K, Matsumoto Y, Kakisaka Y, Kobayashi T, Hirose M, Yokoyama H, Iinuma K, Iwasaki M, Nakasato N, Kaneta T, Akasaka M, Kamei A, Tsuchiya S. Unique discrepancy between cerebral blood flow and glucose metabolism in hemimegalencephaly. *Epilepsy Res* 92(2-3):201-8, 2010.
80. Sun G, Haginoya K, Chiba Y, Uematsu M, Hino-Fukuyo N, Tanaka S, Onuma A, Iinuma K, Tsuchiya S. Elevated plasma levels of tissue inhibitors of metalloproteinase-1 and their overexpression in muscle in human and mouse muscular dystrophy. *J Neurol Sci* 297(1-2):19-28, 2010
81. Wakusawa K, Haginoya K, Ishitobi M, Hino-Fukuyo N, Togashi N, Sato I, Ohura T, Yokoyama H, Kikuchi M, Iinuma K, Tsuchiya S. The cytokine and chemokine profiles in rhabdomyolysis in a patient with Gucher disease type II. *Neuropediatrics* 41(1):39-42, 2010
82. Takayanagai M, Haginoya K, Umehara N, Kitamura T, Numata Y, Wakusawa K, Hino-Fukuyo N, Mazaki E, Yamakawa K, Ohura T, Ohtake M. Acute encephalopathy with a truncation mutation in the SCN1A gene: a case report. *Epilepsia* 51(9):1886-8, 2010
83. Ono S, Imamura A, Tasaki S, Kurotaki N, Ozawa H, Yoshiura K, Okazaki Y. Failure to confirm CNVs as of aetiological significance in twin pairs discordant for schizophrenia. *Twin Res Hum Genet* 13(5):455-460, 2010
84. Nishihara K, Kinoshita H, Kurotaki N, Ozawa H, Imamura A. Could subclinical hypothyroidism cause periodic catatonia with delusional misidentification syndrome? *Psychiatry Clin Neurosci* 64(3):338, 2010
85. 兪志前, 小野千晶, 田邊陽一郎, 小松浩, 松岡洋夫, 曾良一郎, 富田博秋. 双極性障害治療薬のアストロサイトにおける発現プロファイルへの影響. *Bipolar Disorder研究会年会報*, 9: 13-14, 2011
86. 沼田有里佳, 植松貢, 福與なおみ, 柿坂庸介, 小林朋子, 廣瀬三恵子, 萩野谷和裕, 土屋滋 咽頭筋麻痺を認めない咽頭頸部上腕型 Guillain-Barré 症候群の 1 例 脳と発達 43: 482-485, 2011
87. 福與なおみ, 高橋利幸, 萩野谷和裕, 植松貢, 土屋滋, 藤原一男 小児期発症の抗アクアポリン4抗体陽性症例の臨床像 脳と発達 43: 359-365, 2011
88. 渡邊尚子, 黒滝直弘, 菊池妙子, 小澤寛樹. Olanzapine投与が全身痙攣発作の原因と考えられた統合失調症の1例. *精神科* 18(3): 352-357, 2011
89. 田山達之, 黒滝直弘, 渡邊尚子, 金替伸治, 小澤寛樹, 木下裕久. 慢性関節リウマチに対し投与した抗IL-6受容体抗体が精神病症状の出現に関与したと考えられた1症例. *臨床精神医学* 40(10): 1387-1390, 2011
90. 野中俊輔, 磨井章智, 木下裕久, 黒滝直弘, 小澤寛樹. 身体的な不定愁訴を有するうつ病へのミルタザピンの効果(不眠など). ミルタザピンのすべて, in press
91. 黒滝直弘, 中根秀之. ソトス症候群の分子遺伝解析とサポートシステムの開発における課題. *精神科*, in press
92. 富田博秋. 遺伝子発現解析研究の実際～ブレインバンク運営に求められている品質管理とは. 脳バンク 精神疾患の謎を解くために. 光文社新書, 東京, pp167-176, 2011
93. 富田博秋: 求められるブレインバンクの姿～ブレインバンクは実際に何をするのか～. 脳バ

- ンク 精神疾患の謎を解くために. 光文社新書, 東京, pp237-245, 2011
94. 富田博秋. 精神神経疾患死後脳のバイオリソース整備. 研究開発戦略センター国際比較調査報告書2011年版, 独立行政法人科学技術振興機構. pp126-129, 2011
95. 富田博秋, 小野千晶, 兪志前. 統合失調症の陰性症状の進行に関わる精神神経免疫学的メカニズムに関する研究. こころの健康と病気2010年版, 財団法人 精神・神経科学振興財団. pp119-131, 2011
96. 富田博秋. 統合失調症の死後脳研究の現状と展望. 精神科治療学 26 (12), 1581-1587, 2011
97. 富田博秋: 死後脳研究の展望と脳バンク. 特集 内因性精神疾患の死後脳研究. 精神医学52(4), 367-376, 2010.
98. 黒澤健司. 確定診断とその進め方 遺伝子医学MOOK別冊「遺伝カウンセリングハンドブック」福嶋義光編, メディカルドゥ, 大阪, pp58-59, 2011
99. 黒澤健司. 先天奇形, 先天奇形症候群, Dysmorphology. 遺伝子医学MOOK別冊「遺伝カウンセリングハンドブック」福嶋義光編. メディカルドゥ, 大阪, pp76-79, 2011
100. 黒澤健司. 予想外の結果が得られた場合: 次世代シーケンシング 遺伝子医学MOOK別冊「遺伝カウンセリングハンドブック」福嶋義光編, メディカルドゥ, 大阪, p345-347, 2011
101. 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.
102. 黒澤健司. 外表奇形. 小児内科42:1123-1125, 2010.
103. 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.
104. 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—小林眞司編. メジカルビュー社pp32-38. 2010
105. 黒澤健司. 診断へのアプローチ. 臨床症状. 小児内科42:1123-1125, 2010
106. 福與なおみ, 高橋利幸, 藤原一男 (塩見正司編集) 「急性脳炎・急性脳症 (小児科臨床ピクシス28)」 視神経脊髄炎. 診断と治療社, 東京
107. 豊田将夫, 齋藤明子, 福與なおみ, 富樫紀子, 菅野潤子, 藤原幾磨, 土屋滋. 複合的要因によりビタミンD欠乏性くる病を発症した重症心身障害児の1例. 小児科臨床63 (5) :1039-1044, 2010
108. 黒滝直弘, 三嶋博之, 田崎信也, 菊池妙子, 西田奈央, 徳永勝士, 吉浦孝一郎, 小澤寛樹. DN Aマイクロアレイを用いた統合失調症のホモ接合マッピング. 精神薬療研究年報 42 : 31-32, 2010
109. 黒滝直弘. 認知症とは(1). そよかぜ 77 : 12-14, 2010
110. 黒滝直弘. 認知症とは(2). そよかぜ 78 : 12-13, 2010

2. 学会発表等

1. 福與なおみ, 富田博秋, 岡本信彦, 黒澤健司, 松本直道, 黒滝直弘, 萩野谷和裕, 植松貢, 土屋滋 ソトス症候群のスクリーニング・診断システムの確立に向けた実態調査 第53回日本小児神経学会総会横浜[2011/5/26]若手優秀ポスター賞最優秀演題受賞
2. 福與なおみ, 富田博秋, 岡本伸彦, 黒澤健司, 松本直通, 黒滝直弘, 石川亜貴, 萩野谷和裕, 植松貢, 土屋滋, 呉繁夫. ソトス症候群のスクリーニング・診断システム確立にむけた実態調査. 第114回日本小児科学会学術集会. 東京[2011/8/12]
3. 福與なおみ, 黒澤健司, 岡本伸彦, 松本直通, 黒滝直弘, 石川亜貴, 萩野谷和裕, 土屋滋, 呉繁夫, 富田博秋. 本邦におけるソトス症候群の臨床像の検討—ソトス症候群のスクリーニング・診断システム確立にむけて—. 日本人類遺伝学会第56回大会. 横浜[2011/11/11]
4. 富田博秋, 福與なおみ. ソトス症候群研究からわかったこと, 期待されること. 第1回Sotos症候群家族の会 (2011/2/11, 横浜)
5. 富田博秋. ソトス症候群についてもっと分かるとよいことは何でしょうか?—基礎研究のめざすところ—. 第2回ソトス症候群の会. 横浜[2011/11/23]
6. 福與なおみ. ソトス症候群の全国調査結果—全国にいるソトス症候群の患者さんは, どんな症状があるの?—. 第2回ソトス症候群の会. 横浜 [2011/11/23]
7. 黒滝直弘. 第8回きりんの会(ソトス症候群家族会). 長崎[2011/12/18]
8. Tomita H, “Neuroethical perspectives in psychiatric brain banking”, Symposium “Progress in Neuroethics for Human Brain Research” Neuro2011, 2011, Yokohama

- [2011/9/15]
9. Zhiqian Yu, Chiaki Ono, Helen B Kim, Hiroshi Komatsu, Yoichiro Tanabe, Nobutaka Sakae, Keiichi I Nakayama, Hiroo Matsuoka, Ichiro Sora, William E Bunney, Hiroaki Tomita. Four mood stabilizers commonly induce FEZ1 expression in human astrocytes. 第33回日本生物学的精神医学会. 東京. [2011/5/20]
10. Itoi K, Uchida K, Fuse T, Iwasaki Y, Yokohashi H, Okazaki A, Sawada K, Das G, Kobayashi K, Tomita H, Tanaka C, Kinoshita K, Ohara S. Identification of novel transcription factors for catecholamine gene expression based upon the comprehensive analyses of transcripts in fetal pontine noradrenergic neurons by FACS-array technology. Society for Neuroscience 38th annual meeting, Washington DC, USA[2011/11/12]
11. 岡田武也、橋本亮太、山森英長、梅田知美、安田由華、大井一高、福本素由己、富田博秋、武田雅俊. 統合失調症リスク遺伝子ZNF804Aの新規mRNA variantの検討. 第33回日本生物学的精神医学会. 東京[2011/5/20]
12. 兪志前、小野千晶、富田博秋. 脳内ミクログリアと末梢単球の遺伝子発現の相関解析 ～統合失調症のミクログリア活性化を介した病態解明に向けた研究手法の開発～. 第6回統合失調症学会. 札幌 [2011/7/18]
13. 小野 千晶、兪 志前、小松 浩、曾良 一郎、松岡 洋夫、石井 直人、富田 博秋. 統合失調症患者のTh1およびTh2細胞のマイクロアレイ遺伝子プロファイリング. 第6回統合失調症学会. 札幌 [2011/7/18]
14. Zhiqian Yu, Chiaki Ono, Yoichiro Tanabe, Ichiro Sora, Hiroaki Tomita. Effect of Chronic Lithium Treatment on Gene Expression Profile in Mouse Microglia and Brain Dendritic Cells. Neuroscience 2011 (第34回日本神経科学大会). 横浜[2011/9/15]
15. Chiaki Ono, Zhiqian Yu, Yoichiro Tanabe, Naoto Ishii, Hiroaki Tomita. FACS-microarray study of immune cell from patients with schizophrenia. Neuroscience 2011 (第34回日本神経科学大会). 横浜[2011/9/17]
16. 富田博秋. 震災後のメンタルヘルスケアのヒント. 東北大学卒業研修センター講習会. 仙台 [2011/6/20]
17. 富田博秋. セケ浜町でのメンタルヘルス支援の取り組み. 宮城県精神科医会講演会. 仙台 [2011/7/9]
18. 富田博秋. 震災後のメンタルヘルス ～診察場面での対応～. 塩釜地区プライマリーケアにおけるメンタルヘルス研究会. 塩釜[2011/7/29]
19. 富田博秋. 震災後のメンタルヘルスについて. セケ浜町仮設住宅サポートセンター研修会. セケ浜 [2011/8/4, 8/18]
20. 富田博秋. 死後脳研究の注意点：倫理的側面と技術的側面. 包括型脳科学研究推進支援ネットワーク精神疾患拠点チュートリアル「精神疾患病態解明のための死後脳研究の進め方」. 神戸[2011/8/24]
21. 富田博秋. 震災後の心身のケアについて. セケ浜 仮設住宅 茶話会「だん・だん(談・暖)」. セケ浜[2011/9/1, 9/8, 9/22, 9/29, 10/13, 10/20]
22. 富田博秋. 通常の業務・学習における動機付けとストレス・心身の健康の問題への対処法. 長陵協議会指導医講習会. 仙台[2011/9/18]
23. 富田博秋. 震災の心身に及ぼす影響と職場のメンタルヘルス. 塩釜市役所メンタルヘルス講習会. 神戸[2011/9/1, 9/29]
24. 富田博秋. 震災後の心身のケアについて. セケ浜町職工組合健康セミナー. セケ浜[2011/9/30]
25. 富田博秋. 震災の心身に及ぼす影響と職場のメンタルヘルス. 宮城県看護協会岩沼支部研修会. 岩沼[2011/10/22]
26. 富田博秋. 児童生徒と学校保健従事者の震災後の心のケアについて. 塩釜医師会主催第38回学校保健研修会. 塩釜[2011/11/24]
27. 富田博秋. 免疫細胞ソーティング・アレイ法による精神神経疾患の分子マーカーの探索と臨床応用. 平成22年度 国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費「精神・神経疾患のバイオマーカーの探索と臨床応用に関する研究」班会議, 東京[2011/1/21]
28. Ono C, Yu Z, Tanabe Y, Matsuoka H, Ishii N, Tomita H. Gene expression profiling of Th1/Th2 helper T cells from patients with schizophrenia. Collegium internationale neuro- psychopharmacologicum 51th congress, Hong Kong, China. June 6-10, 2010
29. Yu Z, Ono C, Tanabe Y, Sora I, Tomita H. Effect of chronic lithium treatment on gene expression profiles in mouse microglia and brain dendritic cells. Collegium internationale neuro- psychopharmacologicum 51th congress, Hong Kong, China. June 6-10, 2010
30. Tanabe Y, Yu Z, Ono C, Hato A, Sora I, Matsuoka H, Tomita H. Comprehensive gene expression analysis of SK-N-SH cells after Lamotrigine treatment. Collegium internationale neuro- psychopharmacologicum 51th congress, Hong Kong, China. June 6-10, 2010