

31. Ono C, Yu Z, Tanabe Y, Ishii N, Tomita H. FACS-microarray study of Th1/Th2 helper T cells from patients with schizophrenia. 14th International Congress of Immunology (ICI 2010), Kobe, Japan. August 22-27, 2010
32. Yu Z, Ono C, Tanabe Y, Sora I, Tomita H. Effect of chronic lithium treatment on gene expression profiles in mouse monocyte, microglia and brain dendritic cells. 14th International Congress of Immunology (ICI 2010), Kobe, Japan. August 22-27, 2010
33. 富田博秋. 精神科治療薬の奏功機序. 東北精神神経学会主催日本精神神経学会専門医制度・生涯教育研修会. 仙台 [2010/7/10]
34. Tanabe Y, Yu Z, Ono C, Hato A, Sora I, Matsuoka H, Tomita H. Mechanism of mood stabilizing action of Lamotrigene - comprehensive gene expression analysis of neuronal cells-. 平成 22 年度「包括脳ネットワーク」夏のワークショップ. 札幌 [2010/7/28]
35. **Tomita H**, “Remaining tasks and new strategies in postmortem brain studies of psychiatric disorders”, Symposium “New trends in the postmortem brain studies of neuropsychiatric diseases” Neuro2010, 2010, Kobe [2010/9/3]
36. 兪 志前、小野 千晶、田邊 陽一郎、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遺伝子発現変化の包括的検討. 日本神経科学会Neuro2010. 神戸 [2010/9/3]
37. 田邊 陽一郎、兪 志前、小野 千晶、羽藤 愛、松岡 洋夫、富田 博秋. SK-N-SH細胞におけるラモトリギン投与後の包括的遺伝子発現解析. 日本神経科学会Neuro2010. 神戸 [2010/9/3]
38. 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**. 気分安定薬のアストロサイトにおける軸索誘導タンパク発現の誘導. 第20回日本臨床精神神経薬理学会・第40回日本神経精神薬理学会. 仙台 [2010/9/15]
39. 田邊陽一郎、兪志前、小野千晶、羽藤愛、松岡洋夫、曾良一郎、**富田博秋**. ラモトリギン投与によるヒトニューロン由来SK-N-SH細胞における包括的遺伝子発現の検討. 第20回日本臨床精神神経薬理学会・第40回日本神経精神薬理学会. 仙台 [2010/9/15]
40. 田中千晶、兪志前、田邊陽一郎、小松浩、松岡洋夫、曾良一郎、石井直人、**富田博秋**. 統合失調症罹患者のTh1およびTh2細胞のマイクロアレイ遺伝子発現プロファイリング. 第20回日本臨床精神神経薬理学会・第40回日本神経精神薬理学会. 仙台 [2010/9/17]
41. **富田博秋**. 精神疾患の薬剤開発に向けた機能ゲノムアプローチの展望. 第20回日本臨床精神神経薬理学会・第40回日本神経精神薬理学会. 仙台 [2010/9/17]
42. 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. リチウムの樹状細胞を介した奏功機序解明のためのトランスクリプトーム研究. 第18回 日本精神行動遺伝医学学会. 仙台 [2010/9/18]
43. 富田博秋、小野千晶、兪志前、福與なおみ、西村章、黒滝直弘、黒澤健司、岡本伸彦、松本直通. ソトス症候群罹患者リンパ芽球のマイクロアレイ解析～NSD1の下流で発現調節を受ける遺伝子群の探索～. 日本人類遺伝学会第55回大会. 大宮 [2010/10/30]
44. 福與なおみ、岡本信彦、黒澤健司、松本直道、萩野谷和裕、植松貢、土屋滋、富田博秋. 本邦におけるソトス症候群の診断の実態調査. 日本人類遺伝学会第55回大会. 大宮 [2010/10/30]
45. 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. 第9回Bipolar Disorder研究会. [2010/11/20]
46. 富田博秋. ソトス症候群研究からわかった

- こと、期待されること。ソトス症候群の会。神奈川 [2011/2/11]
47. 第9回東北出生前医学研究会（1月30日於仙台）・松本直通「疾患遺伝子研究の最新潮流」
48. An International Workshop on Translational Science: Clinical Use, Efficacy and Translation of Basic Discoveries (Feb 1 at Yokohama) Naomichi Matsumoto “Whole Genome Approach to the Epilepsy-Related Gene” (invited lecture)
49. 第19回群馬遺伝子診療研究会（2月23日於群馬大学、前橋）・松本直通「年齢依存性てんかん性脳症の最近の話題」（特別講演）
50. 平成21年度厚生労働科学研究費難治性疾患克服研究事業研究成果発表会（3月12日於学術情報センター、東京）松本直通・年齢依存性てんかん性脳症の分子疫学と臨床像の解明
51. 第113回日本小児科学会学術集会（4月23日於岩手県民情報交流センター、盛岡）・シンポジウム「先天性疾患における最近の進歩：病態解明から遺伝子診断へ」・松本直通「染色体異常からの疾患遺伝子探索」（シンポジスト）
52. European Human Genetic Conference 2010・Naomichi Matsumoto, Akira Nishimura, Yoko Hiraki. De novo deletion of 1q24.3-q31.2 in a patient with severe growth retardation. (Poster presentation) (June 12-15, 2010 at Gothenburg, Sweden)
53. 久留米大学Pediatric Ground Rounds・松本直通「年齢依存性てんかん性脳症の新知見」（招待講演）（久留米大学医学部、7月16日）
54. BioJapan2010 アカデミックシーズ発表会・松本直通「デルマタン4-O-硫酸基転移酵素-1は新しいタイプのエーラス・ダンロス症候群を引き起こす」パシフィコ横浜、9月30日）
55. Joint Egyptian-Japanese Scientific Workshop, “A new era of genetic diseases” (organized by Ghada M.H. Abdel Salam and Naomichi Matsumoto) (National Research Center, Cairo, Egypt, Oct 3-4, 2010) Naomichi Matsumoto “Microarray technologies: Hightways to genomic aberrations” (invited lecture)
56. Joint Egyptian-Japanese Scientific Workshop, “A new era of genetic diseases” (organized by Ghada M.H. Abdel Salam and Naomichi Matsumoto) (National Research Center, Cairo, Egypt, Oct 3-4, 2010) Naomichi Matsumoto “Isolation of the gene responsible for a new type of Ehlers-Danlos syndrome” (invited lecture)
57. Joint Egyptian-Japanese Scientific Workshop, “A new era of genetic diseases” (organized by Ghada M.H. Abdel Salam and Naomichi Matsumoto) (National Research Center, Cairo, Egypt, Oct 3-4, 2010) Naomichi Matsumoto “Haploinsufficiency of STXBP1 causes Ohtahara syndrome” (invited lecture)
58. The 4th Asian Chromosome Colloquium (Beijing, China, Oct 11-14) Naomichi Matsumoto “Identification of two epilepsy-related genes from a 2.25-Mb deletion in one patient.” (invited lecture)
59. 日本人類遺伝学会第55回大会（大宮、10月30日）松本直通「疾患ゲノム解析：遺伝性疾患のエクソーム解析」（次世代シーケンサーを用いたヒト（疾患）ゲノム解析の現状セッション・シンポジスト・座長）
60. 第22回NIH金曜会（National Institute of Health, Bethesda, MD 11月5日）Naomichi Matsumoto 「Identification of two genes responsible for age-dependent epileptic encephalopathy」 (invited lecture)
61. Kurosawa K, Enomoto K, Furuya N, Ishikawa A, Tominaga M, Wada T, Masuno M, Kuroki Y. Estimation of prevalence of malformation syndrome by population-based birth defects monitoring system in Japan. European Human Genetics Conference 2011. Amsterdam RAI, Netherlands [2011/5/28-31]
62. 黒澤健司. 希少難病と小児病院遺伝科 公開シンポジウム・成果発表会「難治性疾患の克服に向けて」. 東京[2011/7/10]
63. 黒澤健司. Clinical Dysmorphology —医療におけるDysmorphologyの重要性—. 横浜市立大学 大学院医学セミナー. 横浜[2011/7/1]

64. 黒澤健司. ダウン症候群の臨床像の多様性. 第51回日本先天異常学会. 東京[2011/7/29]
65. 黒澤健司. 教育セミナー 染色体異常症の臨床 第29回日本受精着床学会. 東京[2011/9/9]
66. 黒澤健司. 医療の中の希少難病Costello症候群・CFC症候群公開シンポジウム. 東京[2011/9/19]
67. 黒澤健司, 石川亜貴, 和田敬仁, 小坂仁. Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA)の臨床応用. 第53回日本小児神経学会. 横浜[2011/5/26-27]
68. 富永牧子, 榎本啓典, 石川亜貴, 古谷憲孝, 吉橋博史, 黒澤健司. 全サブテロメアMLPA法による多発奇形/精神遅滞 (MCA/MR) の変異スクリーニング. 第114回日本小児科学会. 東京[2011/8/12-14]
69. 黒澤健司, 榎本啓典, 古谷憲孝, 石川亜貴, 富永牧子, 和田敬仁, 升野光雄, 黒木良和. 先天異常モニタリング調査および遺伝外来受診例による先天奇形症候群発生頻度の推定. 第114回日本小児科学会. 東京[2011/8/12-14]
70. 榎本啓典, 富永牧子, 石川亜貴, 古谷憲孝, 吉橋博史, 升野光雄, 黒澤健司, 黒木良和. 歌舞伎症候群の遺伝子変異と表現型の考察. 第114回日本小児科学会. 東京[2011/8/12-14]
71. 榎本啓典, 富永牧子, 石川亜貴, 古谷憲孝, 安達昌功, 水野誠司, 升野光雄, 近藤達郎, 黒澤健司, ヤング・シンプソン症候群の自然歴と医療管理. 第114回日本小児科学会. 東京[2011/8/12-14]
72. 島貴史, 榎本啓典, 古谷憲孝, 黒澤健司, 竹内麻希, 関藍. 先天代謝異常症を明らかにした, 横紋筋融解症を繰り返した染色体複雑構造異常の1例. 第114回日本小児科学会. 東京[2011/8/12-14]
73. 黒澤健司, 塩味正栄, 浜之上聡, 永井淳一, 齋藤敏幸, 榎本啓典, 富永牧子, 古谷憲孝, 升野光雄, 気賀沢寿人. del(1)(p22.3p22.1)によりDiamond-Blackfan症候群と好中球減少を呈した1女性例. 第56回日本人類遺伝学会. 千葉[2011/11/9-12]
74. 富永牧子, 古谷憲孝, 榎本啓典, 岩崎陽子, 今高城治, 鈴村宏, 若松延明, 黒澤健司. 欠失型Mowat-Wilson症候群の2症例. 第56回日本人類遺伝学会. 千葉[2011/11/9-12]
75. 石川亜貴, 田中藤樹, 重富浩子, 続晶子, 黒澤健司. 頭蓋骨早期癒合を呈した7番染色体短腕中間部欠失の女児例. 第56回日本人類遺伝学会. 千葉[2011/11/9-12]
76. 榎本啓典, 菅原祐之, 富永牧子, 古谷憲孝, 安達昌功, 水野誠司, 山内泰子, 升野光雄, 近藤達郎, 土井庄三郎, 水谷修紀, 黒澤健司. 3q22.3を含む染色体部分欠失に起因するBPESの臨床像. 第56回日本人類遺伝学会. 千葉[2011/11/9-12]
77. 黒澤健司, 富永牧子, 古谷憲孝, 和田敬仁, 小坂仁, 室谷浩二. 新しい染色体微細構造異常-15q24欠失症候群の1男児例. 第313回日本小児科学会神奈川県地方会. 横浜[2011/11/19]
78. 榎本啓典, 石川亜貴, 古谷憲孝, 黒澤健司. 全サブテロメアFISHによる診断未定症例のスクリーニング 第113回日本小児科学会 2010.23-25. 盛岡
79. 石川亜貴, 黒澤健司, 山下純正. MECP2, L1CAMを含むXq28領域の重複を認めた重度精神遅滞の男児例 第52回日本小児神経学会 2010.5.20-22. 福岡
80. 宮武聡子, 山下純正, 黒澤健司, 三宅紀子, 松本直通. 劣性遺伝性白質脳症の1家系の疾患責任遺伝子解析 第55回日本人類遺伝学会 2010.10.27-30. さいたま市
81. Kurosawa K, Enomoto K, Furuya N, Masuno M, Kuroki K. Trends of the incidence of twin births in Japan. 60th American Society of Human Genetics. 11.2-6. Washington DC. USA, 2010.
82. 福與なおみ, 高橋利幸, 藤原かずお. シンポジウム2 ; 本邦における小児期発症抗アクアポリン4抗体陽性症例の臨床像. 第53回日本小児神経学会総会. 横浜[2011/5/26-28]
83. 佐藤優子, 植松貢, 福與なおみ, 廣瀬三恵子, 柿坂庸介, 小林朋子, 中山東城, 菊池敦生, 沼田有里佳, 萩野谷和裕. West症候群後の難治てんかんに対する全脳梁離断術の効果. 第53回日本小児神経学会総会. 横浜[2011/5/26-28]
84. 福與なおみ, 萩野谷和裕, 岩崎真樹, 佐藤優子, 植松貢, 小林朋子, 柿坂庸介, 沼田有里佳, 呉繁夫. Smith-Magenis症候群に合併したウエスト症候群後の難治てんかん-脳梁離断術後の経過-. 第45回日本てんかん学会総会. 新潟[2011/10/6-7]
85. 中山東城, 坂本修, 守谷充司, 小林朋子, 遠藤若葉, 福與なおみ, 植松貢, 呉繁夫. 小児型ポンペ病兄弟例に対する酵素補充療法 ~小児型における治療効果評価の検討~. 第212回日本小児学会宮城地方会. 仙台[2011/11/12]
86. 福與なおみ, 高橋利幸, 植松貢, 萩野谷和裕, 土屋滋, 藤原一男. 「小児期発症抗アクアポリン4抗体陽性患者の臨床像」第113回日本小児科学会総会 (4月23日~25日, 盛岡)
87. 菊池敦生, 福與なおみ, 佐藤育子, 涌澤圭介, 広瀬三恵子, 植松貢, 富樫紀子, 奈良千恵子, 萩野谷和裕, 呉繁夫, 土屋滋. 「多発奇形を伴う精神発達遅滞におけるサブテロメア欠失のMLPA法による検索 1p36欠失症候群の1例」第52回日本小児神経学会総会 (5月20日~22日, 福岡)
88. 福與なおみ, 萩野谷和裕, 隈部俊弘, 植松貢, 土屋滋. 「小脳血管芽腫を合併した3p-症候群の1例」第52回日本小児神経学会総会 (5月20日~22日, 福岡)
89. 植松貢, 福與なおみ, 中山東城, 沼田有里佳, 小林朋子, 柿坂庸介, 萩野谷和裕, 土屋滋. 「結節性硬化症に合併したWest症候群に対するピバガバトリンの使用プロトコール」第44回日本てんかん学会

- 総会 (10月14日～15日、岡山)
90. 福與なおみ、隈部俊宏、三上仁、前多治雄、萩野谷和裕、植松貢、土屋滋. 「再発した dysembryoplastic neuroepithelial tumor(DNET)により痙攣発作が増悪した男児の1例」第44回日本てんかん学会総会 (10月14日～15日、岡山)
91. 福與なおみ、岡本信彦、黒澤健司、松本直道、萩野谷和裕、植松貢、土屋滋、富田博秋. 「本邦におけるソトス症候群の診断の実態調査」日本人類遺伝学会第55回大会 (大宮、10月30日)
92. Imamura A, Ono S, Hashida A, Kurotaki N, Ozawa H, Yoshiura KI, Okazaki Y: Copy number analysis in monozygotic twins discordant for autistic disorder. 10th World congress of biological Psychiatry, Prague, Czech Republic[2011/5/29]
93. Ono S, Kikuchi T, Kurotaki N, Imamura A, Kinoshita A, Ozawa H, Yoshiura KI: Mutation and copy number analysis in paroxysmal kinesigenic dyskinesia families. 10th World congress of biological Psychiatry, Prague, Czech Republic[2011/5/29]
94. Kurotak N, Tasaki S, Mishima H, Ono S, Imamura A, Kikuchi T, Nishida N, Tokunaga K, Yoshira K, Ozawa H: Identification of novel schizophrenia loci by homozygosity mapping using DNA microarray analysis. The 61st Annual Meeting of the American Society of Human Genetics, Montreal, Canada[2011/10/11-15]
95. 黒滝直弘, 小澤寛樹. Rare variant 仮説に基づいた精神疾患解明のための遺伝解析. 第7回統合失調症研究会. 東京[2011/2/5]
96. 黒滝直弘, 野畑宏之, 野中俊輔, 西原浩司, 小澤寛樹. プロナンセリンへの切り替えて効果を示した統合失調症3例. 第33回日本生物学的精神医学会. 東京都[2011/5/21-22]
97. 久保達哉, 蓬萊彰士, 小澤寛樹, 黒滝直弘. mECTでの麻酔時にサクシニルコリン投与によりカテコラミン誘発性心室頻拍CPVTを来たした一例. 第33回日本生物学的精神医学会. 東京都[2011/5/21-22]
98. 黒滝直弘, 田崎真也, 三嶋博之, 小野慎治, 今村明, 菊池妙子, 西田奈央, 徳永勝士, 吉浦孝一郎, 小澤寛樹. ホモ接合マッピングによる統合失調症の感受性遺伝子の同定. 第56回日本人類遺伝学会. 千葉[2011/11/9-12]
99. 三嶋博之, 黒滝直弘, 木下晃, 金澤伸雄, 井田弘明, 吉浦孝一郎. SNPマイクロアレイを用いたホモザイゴシティマッピング. 第56回日本人類遺伝学会. 千葉[2011/11/9-12]
100. Naohiro Kurotaki. 2010 Sotos Syndrome Support Association Conference (July 9-11, 2010 at Dallas, U.S.A.)
101. 小野慎治, 今村明, 橋田あおい, 黒滝直弘, 田崎真也, 小澤寛樹, 吉浦孝一郎「統合失調症および自閉症一卵性双生児不一致例におけるゲノム構造変化の検証」第106回日本精神神経学会学術総会 (5月20-22日於広島国際会議場・アステールプラザ, 広島)
102. 黒滝直弘「プロナンセリンへの切り換えを行い精神症状が改善した4例」長崎市医師会学術講演会 (8月6日於ホテルニュー長崎, 長崎)
103. 磨井章智, 秦伸之, 畑田けい子, 黒滝直弘, 小澤寛樹「大うつ病に対するセルトラリン急速増量法の有効性評価」第20回日本臨床精神神経薬理学会・第40回日本神経精神薬理学会合同年会 (9月15-17日於仙台国際センター, 仙台)
104. 黒滝直弘, 富田博秋, 福與なおみ, 岡本伸彦, 黒澤健司, 松本直通, 小澤寛樹「ソトス症候群の総括的ケアについて - 遺伝解析から当事者のサポートシステムの確立まで -」第32回日本生物学的精神神経学会 (10月7日於リーガロイヤルホテル小倉, 北九州)
105. 富田博秋, 小野千晶, 兪志前, 田邊陽一郎, 福與なおみ, 西村章, 黒滝直弘, 黒澤健司, 岡本伸彦, 松本直通「ソトス症候群罹患者リンパ芽球のマイクロアレイ解析～NSD1の下流で発現調節を受ける遺伝子群の検索～」第55回日本人類遺伝学会大会 (10月27-30日於大宮ソニックスシティ, さいたま)
106. 黒滝直弘, 富田博秋, 岡本伸彦, 黒澤健司, 福與なおみ, 松本直通, 小澤寛樹「ソトス症候群サポートシステムの確立についての課題」第63回九州精神神経学会 (10月29日於アルカスSASEBO, 佐世保)
107. 野畑宏之, 杉本流, 野中俊輔, 木下裕久, 中野健, 野口学, 山下浩, 黒滝直弘, 小澤寛樹「プロナンセリンが著効した統合失調症の2症例」第63回九州精神神経学会 (10月29日於アルカスSASEBO, 佐世保)
108. 酒井武仁, 黒滝直弘, 小澤寛樹「薬剤惹起性精神症状に関する考察」第63回九州精神神経

学会（10月29日於アルカスSASEBO, 佐世保）

109. 小池玄文, 中野健, 野口学, 野畑宏之, 山下浩, 杉本流, 黒滝直弘, 小澤寛樹「統合失調症様の幻聴を伴う神経ペーチェット病の1例」第63回九州精神神経学会（10月29日於アルカスSASEBO, 佐世保）

110. 野口学, 小野慎治, 今村明, 田崎真也, 黒滝直弘, 吉浦孝一郎, 小澤寛樹「統合失調症一卵性不一致例におけるゲノム構造変化の検証」第63回九州精神神経学会（10月29日於アルカスSASEBO, 佐世保）

111. 渡邊尚子, 金替伸治, 杉本流, 原田直樹, 黒滝直弘, 小澤寛樹「炭酸リチウム中毒で腎性尿崩症を来した双極性障害の1例」第9回Bipolar Disorder研究会（11月20日於東京国際フォーラム, 東京）

112. 黒滝直弘, 小澤寛樹「Rare variant仮説に基づく統合失調症の遺伝子解析と新規薬物治療」第43回精神神経系薬物治療研究報告会（12月3日於千里ライフサイエンスセンター, 豊中）

113. 磨井章智, 秦伸之, 畑田けい子, 黒滝直弘, 小澤寛樹「大うつ病に対するセルトラリン急速増量法の有効性評価」第97回長崎精神神経科集談会（12月18日於長崎大学医学部良順会館, 長崎）

114. 黒滝直弘, 小澤寛樹「Rare variant 仮説に基づいた精神疾患解明のための遺伝解析」第7回統

合失調症研究会（2011年2月5日於東京ステーションコンファレンス, 東京）

## H. 知的所有権の取得状況（予定を含む。）

### 1) 特許取得:

Australian Patent Application 2005258161

Akil; Huda; Bunney, JR.; William E.; Choudary;

Prabhakara V.; Evans; Simon J.; Jones; Edward G.; Li;

Jun; Lopez; Juan F.; Thompson; Robert C.; Myers;

Richard; Tomita; Hiroaki; Vawter; Marquis P; Watson;

Stanley “Genes and pathways differentially expressed

in bipolar disorder and/or major depressive

disorder”(Date of Acceptance: May 6, 2011)

才津浩智, 松本直通. 孔脳症および周産期脳出血の検出方法. 特願2011-247457（平成23年11月11日）

才津浩智, 松本直通. び慢性大脳白質形成不全症の検出方法. 特願2011-226488(平成23年10月14日)

松本直通, 土井宏. 常染色体劣性遺伝性脊髄小脳変性症の検出方法. 特願 2011-136277(平成23年6月20日)

新川詔夫, 松本直通, キャサリンポイリュー, グエナーレビラウド, グラームジョンドウ・マルファン症候群診断用プローブ, 及び当該プローブを用いたスクリーニング法. 特許 4706193号(平成23年3月25日)

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

富田博秋, 小野千晶, 兪志前. ソトス症候群の診断に有用な末梢血マーカーについて(特許出願準備中)

2) 実用新案登録: なし

3) その他: なし

# 資 料

# 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

## NSD1 Microdeletion Analyses

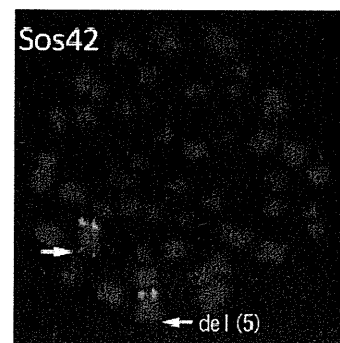
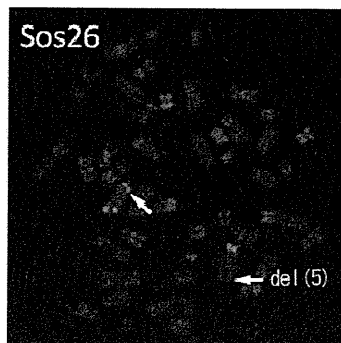
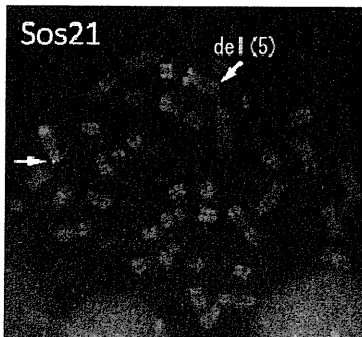
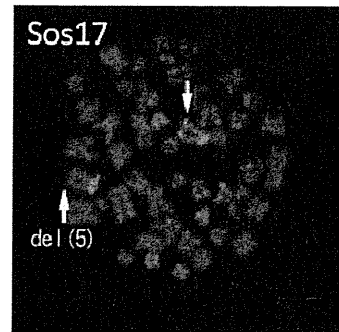
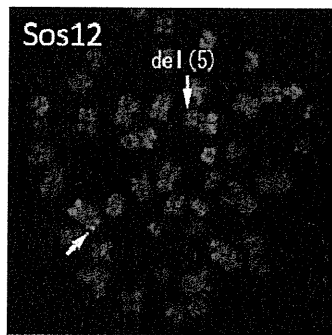
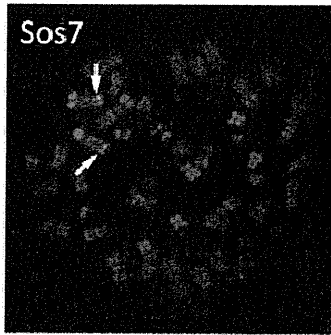
		SOT12	SOT11	SOT10	SOT1	SOT4	SOT3	SOT17	SOT19	SOT20
	POSITION RELATIVE TO NSD1(kb)	645 cen	391 cen	383 cen	181 cen	26 cen	Intra-genic	Intra-genic	284 tel	290 tel
★ D	Sos3	[Microdeletion]								
★ D	Sos4	[Microdeletion]								
★ D	Sos5	[Microdeletion]								
	Sos7	[Microdeletion]								
	Sos9	[Microdeletion]								
★ D	Sos12	[Microdeletion]								
★ D	Sos17	[Microdeletion]								
★ D	Sos21	[Microdeletion]								
★ D	Sos26	[Microdeletion]								
★ D	Sos42	[Microdeletion]								
	Sos86	[Microdeletion]								
	Sos121	[Microdeletion]								

The position relative to the first base of NSD1 is given for markers centromeric (cen) to NSD1. The position relative to the last base of NSD1 is given for markers telomeric (tel) to NSD1. Marker positions are based on the UCSC Human Genome Project Working Draft.

## 資料 2

ソトス症候群罹患者リンパ芽球の欠失 FISH 解析

### NSD1 FISH Analyses

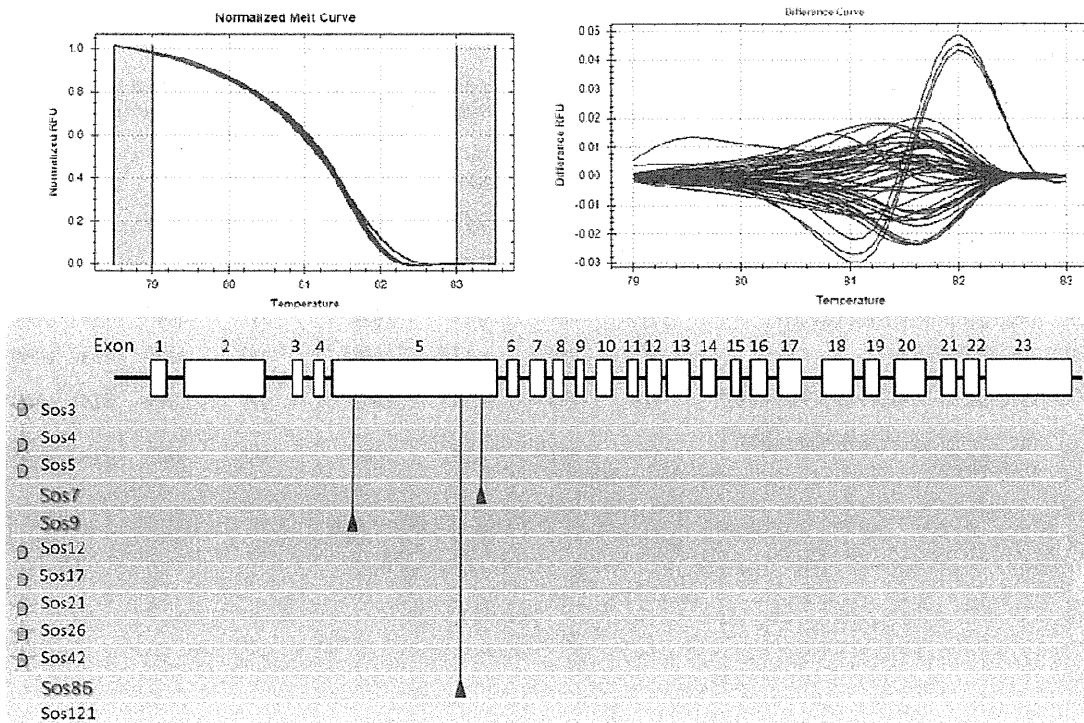




# 資料 3

ソトス症候群罹患者リンパ芽球の変異スクリーニング

## NSD1 Mutation HLM Analyses



資料 4

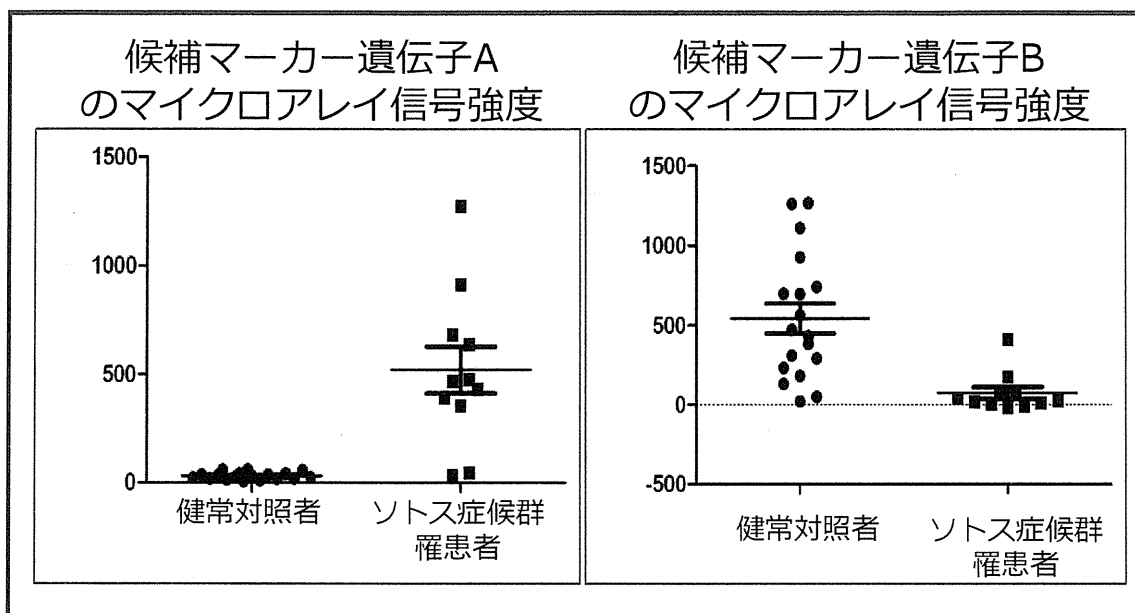
ソトス症候群で顕著に遺伝子発現変化が認められた遺伝子群

## *Gene expression Analyses (Microarray)*

Gene Symbol	Gene Name	Cofort1				Cofort2			
		Sotos-average	Control-average	Fold change	p-value	Sotos-average	Control-average	Fold change	p-value
SFN	Stratifin	740	28	26.22	0.012	337	31	10.89	0.028
FLJ22662	Hypothetical protein FLJ22662	1632	247	6.61	0.011	861	127	6.78	0.009
C1ORF115	Chromosome 1 open reading frame 115	91	509	0.18	0.003	57	231	0.24	0.014
DUSP23	Dual specificity phosphatase 23	121	708	0.17	0.003	71	469	0.15	0.000
PRSS16	Serine protease 16	40	287	0.14	0.000	31	240	0.13	0.000
CXORF57	Chromosome X open reading frame 57	82	646	0.13	0.001	97	645	0.15	0.000
MOSC2	MOCO sulphurase C-terminal domain containing 2	97	771	0.13	0.001	58	430	0.13	0.009

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



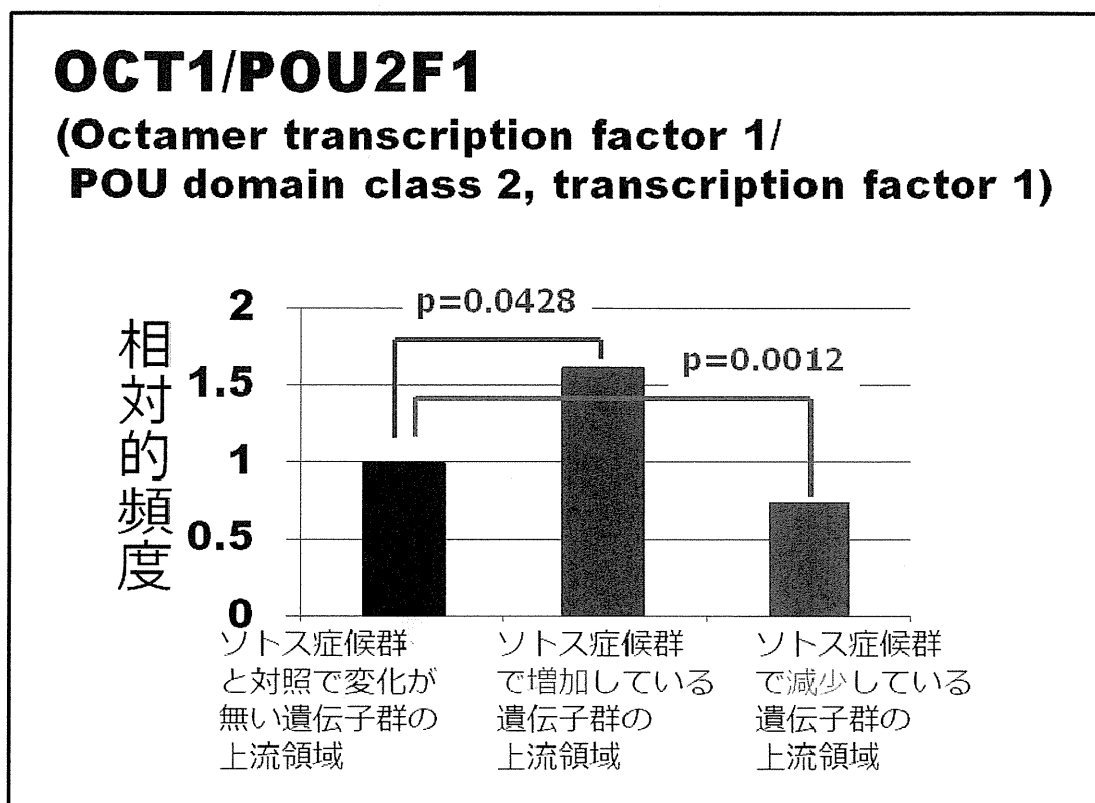
資料 6

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

遺伝子カテゴリ	遺伝子数	変化した 総遺伝子数	%	カテゴリに 属する総 遺伝子数	Enrichment 比	P値
膜結合小胞	15	135	7.5	568	2.50	0.003
アクチン結合	8	195	4.0	247	3.19	0.013
PHRドメイン	3	173	1.5	5	57.78	0.001
解糖系 RING型	4	195	2.0	44	8.97	0.010
Zinc Finger	9	173	4.5	296	2.93	0.012
アポトーシス	13	143	6.5	602	2.04	0.025
ユビキチン化	5	143	2.5	119	3.97	0.037

資料7

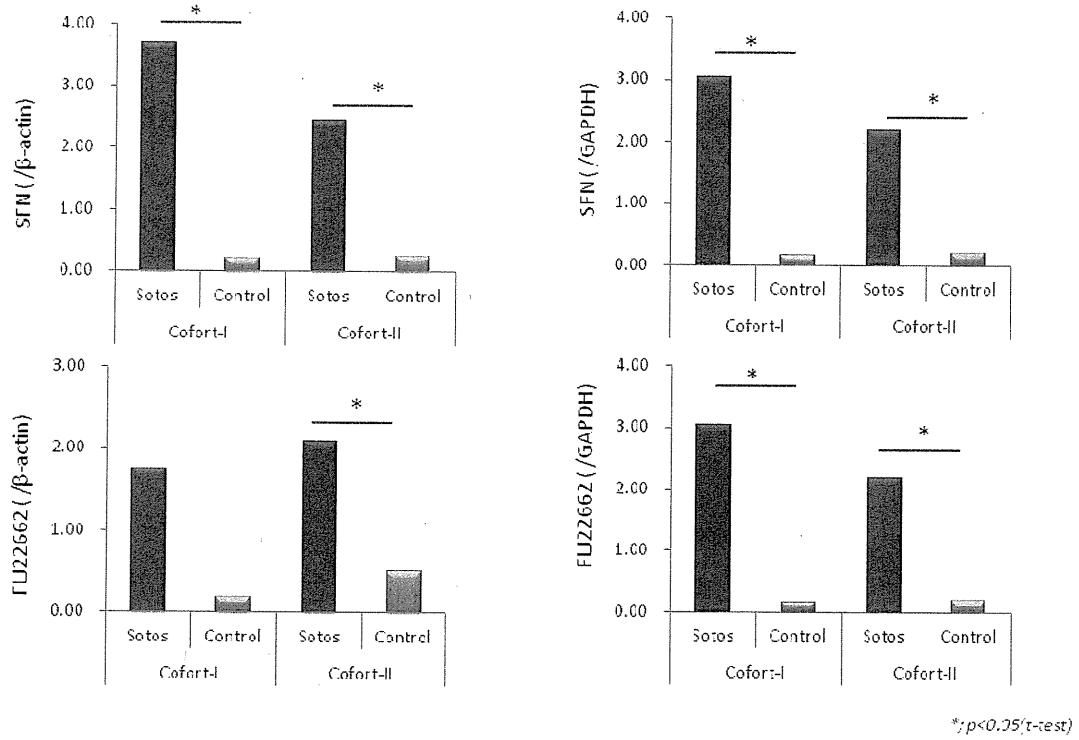
ソトス症候群罹患リンパ芽球における遺伝子発現に関わる転写因子（上流解析結果）



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

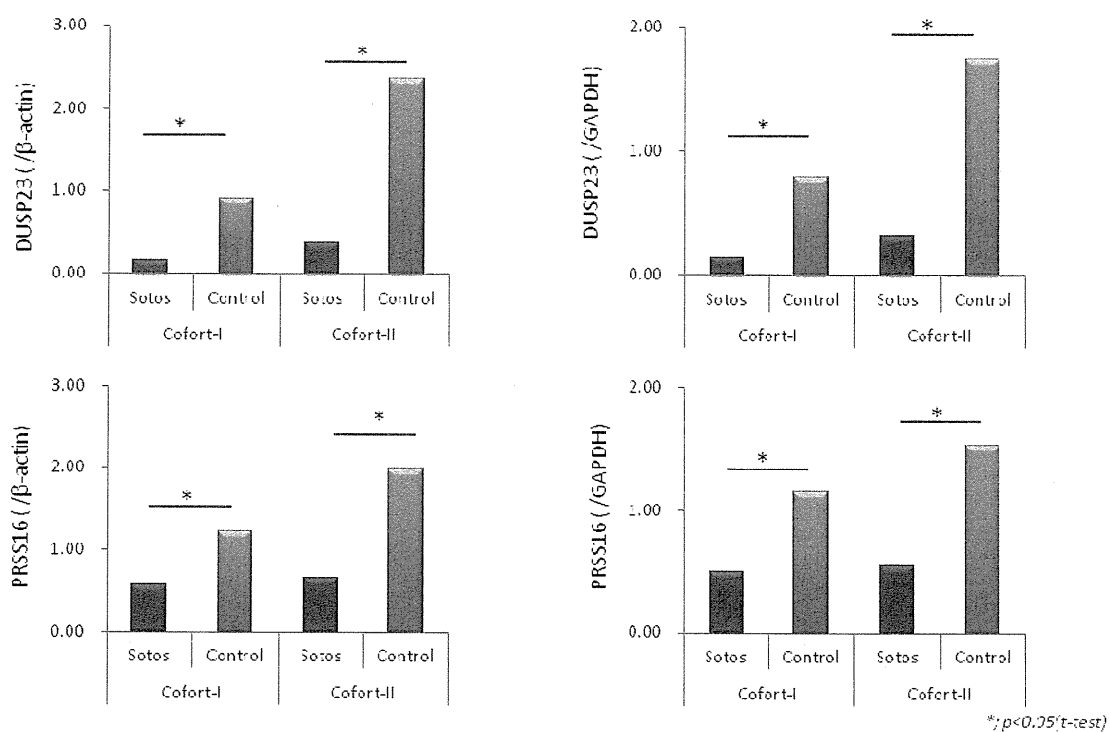
### qRT-PCR Analyses



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

### qRT-PCR Analyses



\*; p<0.05(t-test)

## II. 分担研究報告



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

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  
分担研究課題： ソトス症候群疑い症例における *NFIX* 変異の調査研究

分担研究者 松本直通 横浜市立大学医学研究科遺伝学 教授

研究要旨：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（MSS）の責任遺伝子 *NFIX* が新たに単離された（Am J Hum Genet, 2010）。MSS 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臨床的鑑別や違いなど未解明な点も多い。本年度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 MSS と診断された 1 例を対象に *NFIX* 遺伝子と *RNF135* 遺伝子（Nat Genet, 2007: Sotos 様症候群 6 症例で変異が報告）のスクリーニングを行った。その結果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* は全例で異常を認めなかった。2 つの *NFIX* のミスセンス変異とも正常検体 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。

#### A. 研究目的

ソトス類縁疾患の中で近年報告された *RNF135* 変異（原因不明の過成長症候群）および *NFIX* 変異（ソトス様症候群あるいは MSS）は、同定された疾患概念が稀かつ欧米での症例であり本邦症例における表現型は明確でない。比較的好く知られたソトス症候群疑いの症例に期せずして混入している可能性あるいは従来ソトス症候群にも *NSD1* 以外の遺伝子変異が同定される可能性がある。本研究は *NSD1* 異常（欠失や点変異）を除外したソトス症候群疑い症例における *NFIX* および *RNF135* 異常が遺伝的に寄与する割合を調査することを目的とした。

#### B. 研究方法

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。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 MSS と診断された 1 例を対象に *NFIX* 遺伝子

と *RNF135* 遺伝子のタンパク質コード領域のエクソン及びエクソン-イントロン境界を対象に PCR 産物を 100-300 bp に成るように設計し High Resolution Melt（HRM）法を用いてスクリーニングを行った。HRM にて変異が疑われる PCR 産物は精製後ダイレクトシーケンス法で検証した。変異・多型については両親検索を行い遺伝性や突然変異の可能性を検討した。

#### C. 研究結果

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。それぞれについて両親検体を検討したが 1 例は両親に認めず新規突然変異であった。もう一例のミスセンス変異は母親由来であったが、臨床的に過成長を疑う所見があった。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。

#### D. 考察

詳細な臨床情報待ちではあるが、臨床的なソトス症候群と MSS の本邦症例の鑑別や特徴など興味深い知見が得られる可能性がある。また同定されたミスセンス変異はこれまで報告のある *NFIX* 遺伝子異常が全て p-torein truncation 型

であるため重要な知見と位置づけられる。

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。

#### E. 結論

ソトス症候群を疑い責任遺伝子 *NSDI* の欠失や点変異を認めない症例 48 例と臨床的に MSS と診断された 1 例を対象に *NFIX* 遺伝子と *RNF135* 遺伝子のスクリーニングを行い、2 例に於いて *NFIX* のミスセンス変異を同定し (4%)、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。ミスセンス変異の報告は世界的に初めてである。*RNF135* は全例で異常を認めなかった。今後、ソトス症候群類縁疾患の責任遺伝子の同定を進め、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、診断が確定する体制を構築していくことが必要である。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

##### 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. (Mar)
2. 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
3. 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
4. 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
5. 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
6. 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
7. 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
8. 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
9. 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
10. 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
  11. 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
  12. 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
  13. 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
  14. 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
  15. 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
  16. 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
  17. 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
  18. 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
  19. 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
  20. 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
  21. 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
  22. 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
  23. 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
24. 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
  25. Narumi Y, Shiihara T, Yoshihara 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
  26. 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
  27. Saitsu H, Matsumoto N. Genetic commentary: De novo mutations in epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 9:806-807, 2011
  28. 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
  29. 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
  30. 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
  31. 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.
  32. 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  $\alpha$ -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.
  33. Saitsu H, Kato M, Okada I, Orii KE, Kondo N, Wada T, Hoshino H, Kubota M, Arai H, Tagawa T, Kimura S, Sudo A, Miyama S, Takami Y, Watanabe T, Nishimura A, Nishiyama K, Miyake N, Osaka H, Hayasaka K, Matsumoto N. STXBP1 mutations in severe infantile epilepsies with suppression-burst pattern. *Epilepsia* 51(12): 2397-2405, 2010
  34. 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
  35. 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
  36. 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
  37. 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.
  38. Doi H, Koyano S, Miyatake S, Matsumoto N, Kameda T, Tomita A, Miyaji Y, Suzuki Y, Sawaiishi Y, Kuroiwa Y. Siblings with the