

201128126B

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

エマヌエル症候群の疾患頻度と
その自然歴の実態調査

平成22-23年度 総合研究報告書

研究代表者 倉橋 浩樹

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）
総合研究報告書

エマヌエル症候群の疾患頻度とその自然歴の実態調査

研究代表者 倉橋 浩樹

藤田保健衛生大学・総合医科学研究所・分子遺伝学研究部門・教授

研究要旨

t(11;22)転座はヒトで最も頻度の高い染色体転座である。t(11;22)均衡転座保因者は、無精子症や習慣流産などを生じるが、夫婦の一方が t(11;22)均衡転座保因者の場合、生まれる子の 1/10 は染色体不均衡による先天異常症候群を発症し、エマヌエル症候群と呼ばれる。本研究では、エマヌエル症候群の自然歴と発生頻度の調査のために、(1)疾患の認知度の拡大をはかる事業、(2)疾患の自然歴と発生頻度の調査研究、(3)疾患の発生頻度の理論値の算出の基礎研究、をおこなった。認知度の拡大のためには、研究代表者の運営するウェブサイトの充実化、海外の症例報告の日本語訳のアップロード、総説の出版などをおこなった。疾患の自然歴と発生頻度の調査のためにおこなったアンケート調査の結果、35名のエマヌエル症候群の患者と、38名の t(11;22)均衡転座保因者の存在が確認された。患者の男女比はほぼ同数で、最高齢は31才の男性であった。心疾患は88%に、口蓋裂は76%、けいれんが65%にみられ、易感染性は18%と予想外に頻度が低かった。聴力障害に関わる耳の疾患が予想外に高頻度にみられた(76%)。一方、転座特異的 PCR による、精子における t(11;22)均衡転座の発生頻度は、数万分の1と算定され、このデータから、エマヌエル症候群の患者数を試算した。その結果、日本には12184人の t(11;22)保因者が存在し、エマヌエル症候群の患者数は、理論上743人となった。アンケート調査による患者数は理論値よりはるかに少なく、調査のバイアスを考慮に入れても、本症候群の認知度の低さが浮き彫りとなった。今後、患者や家族のみならず、医療従事者に対しても本疾患の臨床情報を積極的に公開し、継続的に啓蒙活動をしてゆくことが、患者やその家族の QOL の向上に必須であると考えられた。

研究分担者

柳原格 大阪府立母子保健総合医療センター・研究所・免疫部門・部長

菅井裕行 国立大学法人宮城教育大学・特別支援教育講座・教授

大橋博文 埼玉県立小児医療センター・遺伝科・科長兼部長

配列が十字架型の特殊な DNA 立体構造をとることによってゲノムが不安定になり、繰り返し転座が発生することがわかっている。この転座は遺伝子を破壊しないため、均衡型保因者は無症状であるが、不妊、習慣流産をきたしやすく、また、子の10%に特異顔貌、口蓋裂、小下顎、心奇形、発達遅延などを持つ先天異常症候群の児が生まれる。この症候群は、t(11;22)の22番転座派生染色体を一本過剰に持つことで発症するが、これまでは、染色体検査の核型の所見から、過剰22番派生染色体症候群や、11/22混合トリソミー、部分トリソミー11/22、11/22不均衡転座などと

A. 研究目的

t(11;22)転座は生殖細胞系列では、ロバートソン型転座に次いで頻度の高い染色体転座である。わたしたちのこれまでの研究で、両染色体にある AT 含量の多いパリンδροーム

種々の、しかも複雑な名称で呼ばれてきたため、共通の疾患としてあまり認識されず、単に染色体異常症のひとつとして扱われてきた。近年、本疾患を長年にわたり研究してきたフィラデルフィア小児病院のエマヌエル博士にちなんでエマヌエル症候群と命名された。こうしてなじみやすい疾患名のついたことの波及効果は計り知れないものがある。患者やその家族は、インターネットなどで疾患の検索がしやすくなり、容易に情報が得られるようになった。また、医療従事者にとってもひとつの疾患アイデンティティーができたことで、大きな疫学調査が可能となり、新しい疾患の特徴などがわかるよい機会となっている。

本症候群はエマヌエル症候群という名前がついてからも稀な疾患という捉えられ方をしているが、実際の疾患頻度は認識されているよりもはるかに高い可能性がある。わたしたちはすべての t(11;22)転座の切断点がそれぞれの染色体の数百塩基内に集積していることを明らかにし、その配列を利用することで転座特異的 PCR による本転座の新しい診断技術を開発した。この技術を用いて1分子検出の感度で PCR をおこなうと、染色体が正常の健常人男子の精子で新生転座を検出することができた。その頻度は転座切断点の多型の影響はあるものの、おおむね約 1/10000 で、この頻度から想定される一般人口中のエマヌエル症候群の頻度はこれまでの症例報告から予想する頻度よりも高いと考えられる。まさに疾患の認知度の問題の低さがうきぼりにされる事実であり、本疾患の疫学調査をおこなうにはまず疾患の認知度をあげる事業をおこない、それと協調した疫学調査研究が必要となる。

本研究では、エマヌエル症候群の認知度をあげながら、疾患頻度とその自然歴の実態調査をおこない、その結果を一般に公開することで患者やその家族に還元することで支援をおこなうと同時に、医療従事者に対しても啓

蒙活動をおこなうことで、さまざまな角度から厚生行政に貢献することを目的とする。

B. 研究方法

本研究事業の概略を示した(資料1)。疾患の頻度と自然歴の実態調査はアンケート調査によっておこなった。まず、第1次アンケートとして往復ハガキを用いて、全国の医療系大学の附属病院の産婦人科、小児科、遺伝科に243通、小児病院ならびに周産期センターに57通、市町村立病院の小児科産婦人科に302通、重症心身障害施設に133通、合計735通を投函した。第1次アンケートでは、施設で診療中のエマヌエル症候群の患者数と、t(11;22)均衡型転座保因者の数を問い合わせた(資料2)。また同時に、第2次アンケートへの協力の意志を質問し、協力の意志を示した施設には第2次アンケートを送付した。第2次アンケートでは、患者、もしくはそのご家族に研究の主旨を説明した後に同意書をとったうえで、エマヌエル症候群の患者と、t(11;22)均衡型転座保因者の臨床経過に関する詳細な質問をおこなった(資料3)。

アンケート調査の弱点を補うために分子生物学的手法で疾患頻度の理論値の算出を試みた。十分なインフォームドコンセントの上で健康な男性ボランティアから唾液と精子の提供をうけた。唾液では、t(11;22)転座の11番、22番染色体側の転座切断点(PATRR11、PATRR22)の多型の遺伝子型をPCRとシーケンシングで同定した。精子では、t(11;22)新生転座の頻度を、転座特異的PCRを1分子検出感度でおこなうことで算出した。転座産物のシーケンス解析により、転座の由来アリルを同定した。また、卵子は研究用サンプルを得ることができず、卵子における発生頻度を検討することができないため、t(11;22)均衡転座の新生転座保因者とその父母の末梢血サンプルを得て、t(11;22)転座産物のPCRと、11番22番両染色体の転座切

断点 (PATRR11、PATRR22) の多型解析をおこない、新生転座の親由来を検討した。最終的には、t(11;22)転座とエマヌエル症候群に関する種々の疫学調査を利用して、新生転座頻度から疾患頻度を試算した。

(倫理面への配慮)

本研究は、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針、疫学研究に関する倫理指針、臨床研究に関する倫理指針を遵守して行った。アンケート調査は書面でのインフォームドコンセントの上でおこない、個人の人権に十分に配慮した。各施設から、返信される調査用紙は、資料提供機関(対象機関)において連結可能匿名化を行い、研究代表者の所属機関には匿名化されたデータのみが送付されるよう配慮した。さらに調査用紙は総合医科学研究所・分子遺伝学教室内の鍵のかかるキャビネットに研究期間内、保管した。研究期間終了後に調査用紙はシュレッターにかけて、破棄をおこなう。報告又は発表に際しては、被験者のプライバシー保護に十分配慮する。アンケート調査に関しては、藤田保健衛生大学・疫学臨床研究等倫理審査委員会の承認を得た上でおこなった(「日本におけるt(11;22)染色体転座保因者およびエマヌエル症候群患者の疫学調査」平成19年7月10日承認、#07-071)。ゲノム研究に関しては、藤田保健衛生大学・ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会の承認を得た上でおこなった(「染色体異常症の発生機構に関する研究」平成16年10月4日承認、#40。平成21年5月22日再承認、#83。「染色体転座の切断点に関する研究」平成20年3月25日承認、#60。)

C. 研究結果

(1) 疾患の認知度をあげる試み

平成21年度におこなったフィージビリティ研究に引き続き、疾患の認知度をあげることに取り組んだ。研究代表者は、エマヌエル

症候群の患者とその家族に向けてのウェブサイト運営しており、エマヌエル症候群とt(11;22)の情報を発信している。このウェブサイトを積極的に更新し充実化を行った(資料4)。まず、サイトのリニューアルをおこなった。t(11;22)均衡転座保因者のかたがウェブサイトを訪れる場合、エマヌエル症候群のご家族が訪問される場合と、エマヌエル症候群のお子様を持たないt(11;22)均衡転座保因者のかたが訪問される場合とでは、必要な情報が異なり、画一的なウェブサイトの構成では不都合が生じる可能性がある。そこでウェブサイトの入り口で訪問者をソートするようにデザインし直した。また、例年通り、ウェブサイトの内容のアップデートも随時平行しておこなった。海外からエマヌエル症候群のまとまった数の症例報告のレビュー

(Carter et al. Am J Med Genet A 149A(8): 1712-21, 2009) と、t(11;22)均衡転座保因者の乳癌発生のリスクに関するレビュー(Carter et al. Am J Med Genet A 152A(1): 212-4, 2010) が出版されたので、出版元Wiley社と著者の許可を取ったうえで、平易な日本語に翻訳してウェブサイトアップロードした。カナダで運営されているエマヌエル症候群の情報サイトがリニューアルされたので、管理者であるセントピエール氏の許可を取ったうえで、内容の一部を平易な日本語に翻訳してウェブサイトアップロードした。次子を望まれているt(11;22)均衡転座保因者のためには、着床前診断に関する最新の情報を公開した。また、患者会の設立に向けて、カナダのエマヌエル症候群の患者会を運営されているセントピエール氏(前出)と患者代表とが連絡をとれるようにセットアップした。

次に、医療従事者に向けての情報発信としては、遺伝カウンセリングに従事している医師やカウンセラーが教科書のように利用しているウェブサイトGeneReview(日本語版)に、エマヌエル症候群の項目の翻訳を投稿し、

掲載していただいた。また、そのアップデートを行った(資料5)。また、雑誌「小児科」にエマヌエル症候群と t(11;22)に関する総説を投稿し、出版された。また、遺伝医学セミナーの Small Group Meeting において、遺伝医療を志す医療従事者に対して、エマヌエル症候群の遺伝カウンセリングの実際を指導した(資料6)。他に情報発信としては、各種学会においてエマヌエル症候群や t(11;22)に関する学術発表を積極的におこなった。これらによって患者やその家族に最新の情報を提供するのみならず、医療従事者に対しても情報発信を通じて疾患の認知度をあげ、疫学調査が円滑に進むよう努めた。

(2) エマヌエル症候群と t(11;22) の実態調査

疾患の実態調査に関してはアンケート調査をおこなった。全国の医療系大学の附属病院、小児病院ならびに周産期センター、市町村立病院などの小児科、産婦人科、遺伝科に合計 735 通の第 1 次アンケートを投函した。その結果、454 通の返事をいただいた。その内訳は、t(11;22)転座保因者が 35 名、エマヌエル症候群の患者が 38 名おられることがわかった。実際、この数字は予想通り、理論値をはるかに下回るものだった。

エマヌエル症候群の患者や転座保因者がおられるとの返事をもらった施設に対して、詳細な実態調査の第 2 次アンケートを送付した。回収率は悪かったが、17 例の自然歴が解析できた。男性が 8 人、女性が 9 人で男女差はなかった。年齢は生後 1 年に満たない乳児が 2 名、最高齢は 31 才の男性であった。症状では、先天性心疾患は 15 例 (88%) に、口蓋裂は 13 例 (76%) に見られ高頻度であった。腎奇形は 3 例 (18%)、鎖肛は 2 例 (12%) と頻度が低かった。そんな中で、これまであまり知られていなかった症状としては耳の疾患が 13 例 (76%) と高頻度に見られた。ま

た、けいれんは 11 例 (65%) と高頻度で、予防内服を続けている症例が多かった。易感染性は染色体疾患での合併症ではよく知られており、かつ重篤な感染症の合併は予後に影響するが、易感染性を示した症例は 3 例 (18%) と頻度が低かった。

表. 各症状とその頻度

先天性心疾患	15/17	88%
口蓋裂	13/17	76%
特異顔貌	10/17	59%
腎奇形	3/17	18%
鎖肛	2/17	12%
易感染性	3/17	18%
耳の疾患	13/17	76%
けいれん	11/17	65%

t(11;22)転座保因者に関しては、エマヌエル症候群の患児の出産時の年齢は父 35.2 才、母 31.6 才と、とくに高齢とは無関係と思われた。13 例 (76%) が少なくとも 1 回の流産を経験していたが、3 回以上の流産を繰り返した例は 2 例 (12%) のみであった。乳癌を発症した保因者はいなかった。

(3) 疾患頻度の理論値算出の試み

アンケート調査の弱点を補うために、分子生物学的手法を用いて、エマヌエル症候群の頻度の理論値を計算することを試みた。前述のように、1 分子検出感度の t(11;22)転座特異的 PCR を用いて、精子での t(11;22)新生転座の発生頻度は約 1/10000 と大雑把には算出できたが、卵子での発生頻度は、材料をえることができないため、精子と同じ方法では計算することができない。わたしたちは t(11;22)新生転座保因者の転座染色体の親由来を調べた。10 例のサンプルを得ることができ、転座切断点の多型解析の結果、9 例全例が父親由来である (1 例は多型が not informative) という結果をえた。すなわち、転座は精子でのみ発生しており、卵子では発

生しておらず、精子での発生頻度のみから疾患の頻度が計算できることがわかった (Ohye et al. 2010)。

t(11;22)では両染色体の転座切断点が数百塩基に集中していることから、PCRにより転座を検出することができる。核型健常の日本人男性の精子では、t(11;22)新生転座の発生頻度は、切断点近傍の塩基配列多型の影響を受け個人差がある。すでに、11番染色体側に関しては、PATRR11の多型頻度と、それぞれの多型に対するt(11;22)新生転座の発生頻度のデータは得ている。本年度は、22番染色体側に関してPATRR22の多型頻度と、それぞれの多型に対するt(11;22)新生転座の発生頻度のデータを得た。PATRR22にはPATRR11ほど大きな変化を示す多型アリルはなかったが、PATRR11と同様にt(11;22)新生転座の発生頻度は、PATRR22の多型の影響を受け、PATRR22のサイズが大きいほど、また、配列が中央を中心にして対称的であるほど転座頻度は高かった (Tong et al. 2010)。ただし、日本人ではPATRR11もPATRR22もt(11;22)新生転座の発生頻度に影響するタイプの配列多型のアリル頻度は低く、日本人全体としての新生転座頻度を考える場合には、ほとんどその影響を無視できることがわかった。

これらのデータを総合すると、日本人男性の精子では、平均約1/13681の頻度で新生転座が検出され、卵子からの新生転座の発生はないと考えられる。精子中では、76%程度が均衡型転座として発生しており (未発表データ)、新生児にもそれに相当する数の新生均衡転座保因者が発生していると考えられるので、新生児中の新生転座保因者の発生頻度は1/18241となる。100万人で換算すると、54.8人になる。次にこれらの新生転座保因者から次の世代に転座保因者が生まれる人数を計算する。女性保因者は半数の27.4人が生殖可能、男性の場合は転座染色体に起因すると考えら

れる男性不妊の発生頻度から、24.5人は不妊となり次世代に転座を伝えないので、生殖可能な男性保因者は2.9人とする。転座保因者から転座保因者が生まれる頻度の男女別の疫学データ (男性41.2%、女性55.4%) から、1カップルが平均2人の子どもを持つとした場合に、男性からは3.2人、女性からは22.6人の合計25.8人の転座保因者が第2世代として生まれる。この割合で順に次の世代が生まれていくとすると、100万人あたり103人の転座保因者が存在するという計算になる。日本の総人口を1億1800万人とすると、現在日本には12184人のt(11;22)保因者が存在することになる。保因者の男女比は同数だとして、生殖可能な転座保因者からエマヌエル症候群の生児が生まれる確率は男性保因者から3.6%、女性保因者からは5.9%なので、日本には理論上743人のエマヌエル症候群患者が存在すると推定された (資料7)。この結果は、第55回日本人類遺伝学会にて報告した (大江ら、2010)。

D. 考察

本研究班の最大の目的である、エマヌエル症候群の疾患頻度とその自然歴の実態調査に関しては、回答の得られた第2次アンケート調査に対して、研究代表者は総括的立場から解析を行い、研究班を構成する研究分担者は各方面のエキスパートが集まっており、それぞれの分野の視点で詳細な解析をおこなった。とくに、自験例と文献的考察においては、(1) 繰り返す中耳炎とそれに関連した聴力障害 (柳原格 大阪府立母子保健総合医療センター・研究所・免疫部門・部長)、(2) コミュニケーション障害、とくに発語障害 (菅井裕行 国立大学法人宮城教育大学・特別支援教育講座・教授)、(3) 遺伝カウンセリング上での支援 (大橋博文 埼玉県立小児医療センター・遺伝科・科長兼部長)、の3点が、家族の共通した訴えであった。そこで研究分担者

ではこれらの3点を中心に解析をおこなっていただいた。

これまでから知られているエマヌエル症候群の主要症状である先天性心疾患や口蓋裂の発生頻度は予想通り高かった。予想外に高頻度だった症状は耳の疾患（76%）であった。聴力障害はコミュニケーション能力に直結するため、患者や家族のQOLに大きく影響する。聴力障害の頻度が高いことを知り、早期に介入することが重要である。一方、染色体異常症では頻度が高く、生命予後を左右する合併症である易感染性は予想外に頻度が低く（18%）、家族や医療従事者の努力により感染症はうまくコントロールされているものと思われた。

大きな問題点としては、2次アンケートの回収率の悪いことがあげられる。ひとつの理由としては患者の来院頻度が少ないということがある。例えば遺伝科がフォローアップしている場合に、安定した病状の患者さんの場合は、年に1-2回来院する程度であろう。アンケートの内容が患者さんの家族にしか記載できないようなものも含んでいるため、ご家族にお渡ししてしまうと、回収に時間がかかってしまう。ウェブを利用したアンケート回収システムを構築する必要があると思われた。

ただし、アンケート調査自体には本質的な限界がある。1番の問題点は、対象や回答にバイアスがかかってしまうという点である。ひとつの解決法として、欧米ではすでに設立されている患者会のようなものを立ち上げ、直接に情報をひろいあげる、ということも視野に入れている。

エマヌエル症候群の疾患頻度の理論値の計算に関しては、t(11;22)新生転座の発生頻度に関しては基礎データが出揃ったので、現時点で入手可能な疫学データをもとに計算した。染色体検査を一般人に大規模に行うことはできないため、均衡型転座保因者の一般集団での頻度は、羊水検査などのデータに基づいた

推定値で議論されていた。そのため、まれな染色体異常の頻度や、t(11;22)に特化した一般頻度は全く不明であった。本研究のような、新生転座の発生頻度と均衡型染色体転座保因者の生殖に関する疫学データを土台にして計算するという手法を用いた均衡型染色体異常の一般頻度の理論値の算定は過去に例がなく、国際的にも評価される研究成果だと考えている。これらの研究はフィラデルフィア小児病院遺伝科のエマヌエル博士と密接な連携をとりながらおこない、アメリカ人類遺伝学会にて発表し、また多くの研究成果は英文論文として発表した。

国内における学会発表時には、実際に臨床にたずさわっている医師から、疫学データが実地にそくしていないとの意見があった。使用した疫学データが欧米のデータをもとにしていること、数少ない症例からのデータからの一般化であることなどが、その不一致に影響している可能性がある。実際、習慣流産をきたした均衡転座保因者はこれまでの報告よりも少なかった。今回の集計ではエマヌエル症候群の患者の両親、という限定された中のデータであるが、実際には、習慣流産をきたした夫婦（エマヌエル症候群の患者の出産歴のない）を加えれば頻度は増加すると思われ、これまでの疫学データと大きな相違はないと判断し、それらに基づいて理論値を計算したが、今回のアンケート調査のような日本人の大規模な疫学調査のデータを元にして計算し直す必要があり、今後の課題となった。

最後に、現時点でアンケート調査に基づく日本人での疾患頻度は、予想通り、理論値より遙かに下回った。その理由は、アンケート調査の根本的な欠点を差し引いても、第一線の臨床医の間での疾患の認知度の低さという問題が大きく関与していると考えられる。疾患の認知度をあげるような啓蒙活動を継続し、研究班の充実化、臨床医とのネットワークの充実化をはかりつつ、数年後に再度、大規模

な疫学調査を行う必要がある。

E. 結論

全国で 35 名の日本人エマヌエル症候群患者と、38 名の t(11;22)均衡転座保因者の存在が確認され、うち 17 名のエマヌエル症候群患者の詳細な病歴を追跡することができた。これまであまり知られていなかった臨床的実態が一部明らかになり、患児のフォローアップに有用な情報が得られた。精子での新生転座の発生率から理論値を計算した結果、日本には 12184 人の t(11;22)保因者と、743 人のエマヌエル症候群の患者が存在するという計算になった。実測数は理論値よりもはるかに低く、臨床医の間での疾患の認知度の低さを反映している。疫学調査と平行して、医療従事者に対して疾患の認知度をあげるような啓蒙活動を継続的事業としておこなうことが、患者とその家族の QOL の向上に重要である。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Ohye T, Inagaki H, Kogo H, Tsutsumi M, Kato T, Tong M, Macville M, Medne L, Zackai EH, Emanuel BS, Kurahashi H. Paternal origin of the *de novo* constitutional t(11;22)(q23;q11). *Eur J Hum Genet* 18(7), 783-7, 2010.
- (2) Tong M, Kato T, Yamada K, Inagaki H, Kogo H, Ohye T, Tsutsumi M, Wang J, Emanuel BS, Kurahashi H. Polymorphisms of the 22q11.2 breakpoint region influence the frequency of *de novo* constitutional t(11;22)s in sperm. *Hum Mol Genet* 19(13), 2630-7, 2010.
- (3) Sheridan MB, Kato T, Haldeman-Englert C, Jalali GR, Milunsky JM, Zou Y, Klaes R, Gimelli S, Gemmill RM, Drabkin HA, Hacker AM, Brown J, Tomkins D, Shaikh TH, Kurahashi

H, Zackai EH, Emanuel BS. A new palindrome-mediated recurrent translocation with 3:1 meiotic non-disjunction: the t(8;22)(q24.13;q11.21). *Am J Hum Genet* 87(2), 209-18, 2010.

(4) Kurahashi H, Inagaki H, Kogo H, Ohye T, Tsutsumi M, Kato T, Tong M, Emanuel BS. The constitutional t(11;22): implications for a novel mechanism responsible for gross chromosomal rearrangement. *Clin Genet* 78(4), 299-309, 2010.

(5) Kogo H, Kowa-Sugiyama H, Yamada K, Bolor H, Tsutsumi M, Ohye T, Inagaki H, Taniguchi M, Toda T, Kurahashi H. Screening of genes involved in chromosome segregation during meiosis I: towards the identification of genes responsible for infertility in humans. *J Hum Genet* 55(5), 293-9, 2010.

(6) Nishiyama S, Kishi T, Kato T, Suzuki M, Nishizawa H, Pryor-Koishi K, Sawada T, Nishiyama Y, Iwata N, Udagawa Y, Kurahashi H. *CD9* gene variations are not associated with female infertility in humans. *Gynecol Obstet Invest* 69(2), 116-21, 2010.

(7) Nishizawa H, Kato T, Ohta S, Nishiyama S, Pryor-Koishi K, Suzuki M, Tsutsumi M, Inagaki H, Kurahashi H, Udagawa Y. Genetic variation in the indoleamine 2,3-dioxygenase gene in pre-eclampsia. *Am J Reprod Immunol* 64(1), 68-76, 2010.

(8) Nishizawa H, Kurahashi H. Genetic variation in the indoleamine 2,3-dioxygenase gene in pre-eclampsia (Reply). *Am J Reprod Immunol* 64(5), 317, 2010.

(9) Nagao S, Morita M, Kugita M, Yoshihara D, Yamaguchi T, Kurahashi H, Calvet JP, Wallace DP. Polycystic kidney disease in Han:SPRD C_y rats is associated with elevated expression and mislocalization of SamCystin. *Am J Physiol Renal Physiol* 299(5), F1078-86, 2010.

(10) Ichino M, Kusaka M, Kuroyanagi Y, Mori T, Morooka M, Sasaki H, Shiroki R, Shishido S,

- Kurahashi H, Hoshinaga K. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin is a potential non-invasive marker for renal scarring in patients with vesicoureteral reflux. *J Urol* 183(5), 2001-7, 2010.
- (11) Kusaka M, Kuroyanagi Y, Ichino M, Sasaki H, Maruyama T, Hayakawa K, Shiroki R, Sugitani A, Kurahashi H, Hoshinaga K. Serum tissue inhibitor of metalloproteinases 1 (TIMP-1) predicts organ recovery from delayed graft function after kidney transplantation from donors after cardiac death. *Cell Transplant* 19(6), 723-9, 2010.
- (12) Inoue Y, Mori T, Sakurai A, Mitani Y, Toyoda Y, Ishikawa T, Hayashizaki Y, Yoshimura Y, Kurahashi H, Sakai Y. Correlation of axillary osmidrosis to a SNP in the ABCC11 gene determined by the smart-amplification process (SMAP). *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 63(8), 1369-74, 2010.
- (13) Ohtsuki M, Morimoto S, Izawa H, Ismail TF, Ishibashi-Ueda H, Kato Y, Horii T, Isomura T, Suma H, Nomura M, Hishida H, Kurahashi H, Ozaki Y. Angiotensin converting enzyme 2 gene expression increased compensatory for left ventricular remodeling in patients with end-stage heart failure. *Int J Cardiol* 145(2), 333-4, 2010.
- (14) Kato T, Inagaki H, Tong M, Kogo H, Ohye T, Yamada K, Tsutsumi M, Emanuel BS, Kurahashi H. DNA secondary structure is influenced by genetic variation and alters susceptibility to *de novo* translocation. *Mol Cytoenet* 4, 18, 2011.
- (15) Taniguchi-Ikeda M, Kobayashi K, Kanagawa M, Yu CC, Mori K, Oda T, Kuga A, Kurahashi H, Akman HO, DiMauro S, Kaji R, Yokota T, Takeda S, Toda T. Pathogenic exon-trapping by SVA retrotransposon and rescue in Fukuyama muscular dystrophy. *Nature* 478(7367), 127-31, 2011.
- (16) Tsutsumi M, Kogo H, Kowa-Sugiyama H, Inagaki H, Ohye T, Kurahashi H. Characterization of a novel mouse gene encoding an SYCP3-like protein that re-localizes from the XY body to the nucleolus during prophase of male meiosis I. *Biol Reprod* 85(1), 165-71, 2011.
- (17) Miyamura H, Nishizawa H, Ota S, Suzuki M, Inagaki A, Egusa H, Nishiyama S, Kato T, Pryor-Koishi K, Nakanishi I, Fujita T, Imayoshi Y, Markoff A, Yanagihara I, Udagawa Y, Kurahashi H. Polymorphism in annexin A5 gene promoter in Japanese women with recurrent pregnancy loss. *Mol Hum Reprod* 17(7), 447-52, 2011.
- (18) Nishiyama S, Kishi T, Kato T, Suzuki M, Bolor H, Udagawa Y, Kurahashi H. A rare *synaptonemal complex protein 3* gene variant is associated with unexplained female infertility. *Mol Hum Reprod* 17(4), 266-71, 2011.
- (19) Nishizawa H, Ota S, Suzuki M, Kato T, Sekiya T, Kurahashi H, Udagawa Y. Comparative gene expression profiling of placentas from patients with severe pre-eclampsia and unexplained fetal growth restriction. *Reprod Biol Endocrinol* 9, 107, 2011.
- (20) Nishizawa H, Suzuki M, Pryor-Koishi K, Sekiya T, Tada S, Kurahashi H, Udagawa Y. Impact of indoleamine 2,3-dioxygenase on the antioxidant system in the placentas of severely pre-eclamptic patients. *Syst Biol Reprod Med* 57(4), 174-8, 2011.
- (21) Kugita M, Nishii K, Morita M, Yoshihara D, Kowa-Sugiyama H, Yamada K, Yamaguchi T, Wallace DP, Calvet JP, Kurahashi H, Nagao S. Global gene expression profiling in early-stage polycystic kidney disease in the Han:SPRD Cy rat identifies a role for RXR signaling. *Am J Physiol Renal Physiol* 300(1), F177-88, 2011.
- (22) Yoshihara D, Kurahashi H, Morita M,

- Kugita M, Hiki Y, Aukema HM, Yamaguchi T, Calvet JP, Wallace DP, Nagao S. PPAR- $\{\gamma\}$ agonist ameliorates kidney and liver disease in an orthologous rat model of human autosomal recessive polycystic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 300(2), F465-74, 2011.
- (23) Ahmed WA, Mori T, Nishimura Y, Kitanaka T, Kato T, Bhardwaj KA, Kurahashi H, Suzuki K. Lack of Association between Orexin Receptor Genes Polymorphisms and Obstructive Sleep Apnea Syndrome in Japanese. *Sleep Biol Rhythms* 9, 73-7, 2011.
- (24) Kurahashi H, Tsutsumi M, Nishiyama S, Kogo H, Inagaki H, Ohye T. Molecular basis of maternal age-related increase in oocyte aneuploidy. *Congenit Anom (Kyoto)*, in press.
- (25) Kurahashi H, Ohye T, Inagaki H, Kogo H, Tsutsumi M. Mechanism of complex gross chromosomal rearrangements: A commentary on Concomitant microduplications of MECP2 and ATRX in male patients with severe mental. *J Hum Genet*, in press.
- (26) Inagaki H, Kurahashi H. Cruciform DNA. *Encyclopedia of Genetics*, 2nd Edition, Elsevier in press.
- (27) 大江瑞恵、倉橋浩樹、エマヌエル症候群の臨床像と遺伝、*小児科* 51(4), 443-450, 2010.
- (28) 大江瑞恵、Liviya Medne、Beverly S. Emanuel、倉橋浩樹、絨毛検査で偶然見つかかり切断点の解析を必要とした胎児 t(11;22)新生転座、*日本遺伝カウンセリング学会誌* 31(3), 169-173, 2010.
- (29) 西山幸江、西澤春紀、大江瑞恵、宇田川康博、倉橋浩樹、産婦人科臨床で扱われる染色体異常、*産婦人科の実際* 60(9), 1277-1285, 2011.
- (30) 宮村浩徳、西澤春紀、宇田川康博、倉橋浩樹、習慣流産とアネキシンA5 遺伝子多型、*検査と技術*、39(11), 1042-1044, 2011.
- (31) 大江瑞恵、倉橋浩樹、生殖細胞系列の細胞分裂-体細胞分裂と減数分裂の違い、*遺伝カウンセリングハンドブック、メディカルドゥ* p120-121、2011.
- (32) 向後寛、倉橋浩樹、哺乳類の減数分裂における HORMAD1 の機能と対合チェックポイントのメカニズム、*藤田学園医学会誌*、印刷中
- ## 2. 学会発表
- (1) Kurahashi H. Palindrome-mediated chromosomal translocation in humans. *FASEB Summer Research Conferences. Biological Impact of Alternatively Structured DNA. Steamboat Springs, Colorado, USA, July 5-10, 2010.*
- (2) Kurahashi H, Tsutsumi M, Egusa H, Nishiyama S, Suzuki M, Kogo H, Inagaki H, Ohye T. Mutation of the *SYCP3* gene in women with recurrent pregnancy loss. *International Symposium on Epigenome Network, Development and Reprogramming of Germ Cells. Fukuoka, Japan, November 22-24, 2010.*
- (3) Ohye T, Inagaki H, Kogo H, Tsutsumi M, Kato T, Tong M, Macville MVE, Medne L, Zackai EH, Emanuel BS, Kurahashi H. Paternal origin of the *de novo* constitutional t(11;22) (q23;q11). *European Society of Human Genetics Conference 2010. Gothenburg, Sweden June 12-15, 2010.*
- (4) Inagaki H, Ohye T, Kogo H, Tsutsumi M, Kato T, Tong M, Emanuel BS, Kurahashi H. GEN1 resolves cruciform-forming palindromic DNA leading to a recurrent translocation in humans. *The 7th 3R Symposium, Toyama, Japan, October 26-30, 2010.*
- (5) Inagaki H, Ohye T, Kogo H, Tsutsumi M, Kato T, Tong M, Emanuel BS, Kurahashi H. GEN1 resolves cruciform-forming palindromic DNA leading to a recurrent translocation in

humans. The American Society of Human Genetics 60th Annual Meeting, Washington DC, USA, November 2-6, 2010.

(6) Inagaki H, Ohye T, Kogo H, Tsutsumi M, Kato T, Tong M, Emanuel BS, Kurahashi H. GEN1 resolves cruciform-forming palindromic DNA leading to a recurrent translocation in humans. Keystone Symposia: Functional Consequences of Structural Variation in the Genome, Steamboat Springs, Colorado, USA, January 8-13, 2011.

(7) Kurahashi H, Miyamura H, Nishizawa H, Ota S, Suzuki M, Inagaki A, Egusa H, Nishiyama S, Kato T, Pryor-Koishi K, Nakanishi I, Fujita T, Imayoshi Y, Negi R, Markoff A, Yanagihara I, Udagawa, Y. Polymorphisms in the annexin A5 gene promoter in Japanese women with recurrent pregnancy loss. European Society of Human Genetics Conference 2011. Amsterdam, Netherlands, May 28-31, 2011.

(8) Miyamura H, Nishizawa H, Ota S, Suzuki M, Inagaki A, Egusa H, Nishiyama S, Kato T, Pryor-Koishi K, Nakanishi I, Fujita T, Imayoshi Y, Markoff A, Yanagihara I, Udagawa Y, Kurahashi H. Polymorphisms in the annexin A5 gene promoter in Japanese women with recurrent pregnancy loss. 59th Annual Clinical Meeting, ACOG, April 30-May 4, 2011, Washington DC, USA.

(9) Miyamura H, Nishizawa H, Ota S, Suzuki M, Inagaki A, Egusa H, Nishiyama S, Kato T, Pryor-Koishi K, Nakanishi I, Fujita T, Imayoshi Y, Markoff A, Yanagihara I, Udagawa Y, Kurahashi H. Polymorphisms in the annexin A5 gene promoter in Japanese women with recurrent pregnancy loss. 27th Annual Meeting of ESHRE - Stockholm 2011, Stockholm, Sweden, July 3-6, 2011.

(10) Inagaki H, Ohye T, Kogo H, Tsutsumi M, Kato T, Tong M, Emanuel BS, Kurahashi H.

Mechanism of recurrent translocation t(11;22) initiated by cruciform conformation of palindromic sequences. The 12th International Congress of Human Genetics, Montreal, Canada, October 11–15, 2011.

(11) Kato T, Sheridan MB, Hacker AM, Inagaki H, Glover TW, Plon SE, Drabkin HA, Gemmill RM, Kurahashi H, Emanuel BS. Identification of a novel palindrome mediated translocation associated with the t(3;8) of hereditary renal cancer. The 12th International Congress of Human Genetics, Montreal, Canada, October 11–15, 2011.

(12) Ohye T, Inagaki H, Kogo H, Tsutsumi M, Emanuel BS, Kurahashi H. Identification of a recombination hotspot sequence at the breakpoint region of the 22q11 deletion using a yeast model. The 12th International Congress of Human Genetics, Montreal, Canada, October 11–15, 2011.

(13) Kogo H, Tsutsumi M, Ohye T, Inagaki H, Kurahashi H. HORMAD1-deficiency causes azoospermia in males and pregnancy loss in females. The 12th International Congress of Human Genetics, Montreal, Canada, October 11–15, 2011.

(14) Tsutsumi M, Kogo H, Inagaki H, Ohye T, Kurahashi H. Mutation in the *SYCP3* gene identified in a woman with recurrent pregnancy loss affect the synaptonemal complex conformation at meiotic prophase I. The 12th International Congress of Human Genetics, Montreal, Canada, October 11–15, 2011.

(15) Inagaki H, Ohye T, Kogo H, Tsutsumi M, Kato T, Tong M, Emanuel BS, Kurahashi H. GEN1 resolves cruciform-forming palindromic DNA leading to a recurrent translocation in humans. Keystone Symposia: Functional consequences of structural variation in the genome, Steamboat Springs, USA, January 8–13,

2011.

(16) Kogo H, Tsutsumi M, Ohye T, Inagaki H, Kurahashi H. *HORMAD1-dependent synapsis checkpoint in mammalian meiosis*. 2011 FASEB Summer Research Conferences, Genetic Recombination & Genome Rearrangements, Steamboat Springs, USA, July, 24-29, 2011.

(17) Yoshihara D, Kurahashi H, Morita M, Kugita M, Hiki Y, Aukema HM, Yamaguchi T, Calvet JP, Wallace DP, Nagao S. *PPAR-gamma agonist ameliorates kidney and liver disease in an orthologous rat model of human autosomal recessive polycystic kidney disease*. World Congress of Nephrology 2011, Vancouver, Canada, April, 2011.

(18) Yoshihara D, Kugita M, Kurahashi H, Morita M, Hiki Y, Yamaguchi T, Aukema HM, Wallace DP, Calvet JP, Toyohara T, Abe T, Nagao S. *Global gene expression profiling in kidneys of PPAR-gamma agonist-treated PCK rats, an orthologous model of human ARPKD.*, American Society of Nephrology 44th Annual Meeting & Scientific Exposition, Philadelphia, PA USA, November, 2011.

(19) 倉橋浩樹、染色体異常の発生メカニズム、第 17 回臨床細胞遺伝学セミナー、東京、August 28-29, 2010.

(20) 倉橋浩樹、染色体異常症 (不均衡転座)、第 20 回遺伝医学セミナー、大阪、September 3-5, 2010.

(21) 倉橋浩樹、向後寛、堤真紀子、稲垣秀人、大江瑞恵、対合不全のチェックポイントの男女間の違いと不妊・習慣流産、第 55 回日本人類遺伝学会、さいたま、October 28-30, 2010.

(22) 大江瑞恵、加藤武馬、稲垣秀人、向後寛、堤真紀子、童茂清、倉橋浩樹、一般集団における $t(11;22)(q23;q11)$ 均衡型転座保因者数およびエマヌエル症候群患者数推定の試み、第 55 回日本人類遺伝学会、さいたま、October 28-30, 2010.

(23) 稲垣秀人、大江瑞恵、向後寛、堤真紀子、加藤武馬、童茂清、Emanuel BS、倉橋浩樹、Two plasmid system を用いた $t(11;22)$ の発生メカニズムの解析、第 55 回日本人類遺伝学会、さいたま、October 28-30, 2010.

(24) 宮村浩徳、西澤春紀、稲垣文香、江草悠美、藤田富雄、柳原格、宇田川康博、倉橋浩樹 アネキシン A5 遺伝子多型との習慣流産の関連、第 55 回日本人類遺伝学会、さいたま、October 28-30, 2010.

(25) 大江瑞恵、Medne L、Emanuel BS、倉橋浩樹、絨毛検査で偶然見つかかり切断点の解析を必要とした胎児 $t(11;22)$ 新生転座、第 34 回遺伝カウンセリング学会、東京、May 28-30, 2010.

(26) 稲垣秀人、大江瑞恵、向後寛、堤真紀子、加藤武馬、童茂清、Emanuel BS、倉橋浩樹、反復性のヒト染色体転座における十字架型構造依存的二重鎖切断の機構、第 33 回日本分子生物学会年会・第 83 回日本生化学会大会合同大会、神戸、December, 7-10, 2010.

(27) 大江瑞恵、稲垣秀人、向後寛、堤真紀子、倉橋浩樹、酵母におけるパリンドロームを介した染色体転座の発生メカニズム、第 33 回日本分子生物学会年会・第 83 回日本生化学会大会合同大会、神戸、December, 7-10, 2010.

(28) 向後寛、堤真紀子、大江瑞恵、稲垣秀人、倉橋浩樹、哺乳類雄の減数分裂における *HORMAD2* の機能、第 33 回日本分子生物学会年会・第 83 回日本生化学会大会合同大会、神戸、December, 7-10, 2010.

(29) 堤真紀子、西脇愛美、ボロルハスバイラ、向後寛、稲垣秀人、大江瑞恵、倉橋浩樹、卵母細胞の体外培養系を用いた習慣流産原因遺伝子の解析、第 33 回日本分子生物学会年会・第 83 回日本生化学会大会合同大会、神戸、December, 7-10, 2010.

(30) 太田小百合、宮村浩徳、西澤春紀、稲垣文香、江草悠美、藤田富雄、柳原格、宇田川康博、倉橋浩樹、習慣流産におけるアネキシ

- ン A5 遺伝子多型の検討、第 33 回日本分子生物学会年会・第 83 回日本生化学会大会合同大会、神戸、December, 7-10, 2010.
- (31) 向後寛、堤真紀子、大江瑞恵、稲垣秀人、倉橋浩樹、HORMAD1 は哺乳類の減数分裂における対合チェックポイントに必須である、第 115 回日本解剖学会全国学術集会、盛岡、March, 28-30, 2010.
- (32) 向後寛、堤真紀子、大江瑞恵、稲垣秀人、倉橋浩樹、哺乳類の減数分裂における対合チェックポイントの発見—マウス HORMAD1 遺伝子の機能解析—、第 42 回藤田医学会総会、豊明、October, 7-9, 2010.
- (33) 宮村浩徳、西澤春紀、倉橋浩樹、宇田川康博、不育症における annexin A5 遺伝子の解析、第 42 回藤田医学会総会、豊明、October, 7-9, 2010.
- (34) 大江瑞恵、Medne L、Emanuel BS、倉橋浩樹、絨毛検査で偶然見つかかり切断点の解析を必要とした胎児 t(11;22)新生転座、第 13 回中部出生前研究会、名古屋、March 13, 2010.
- (35) 倉橋浩樹、染色体の遺伝学、第 2 回遺伝医学セミナー入門コース、豊中、February 12-13, 2011.
- (36) 倉橋浩樹、染色体検査をオーダーしてみよう！—染色体検査入門編—、第 8 回藤田保健衛生大学医学部小児科後期研修セミナー、知立、July 16, 2011.
- (37) 倉橋浩樹、ダウン症の病態解明—染色体の異常はどのようにして起こるのか？—加齢依存性第 1 減数分裂相同染色体分配異常—第 51 回日本先天異常学会学術集会、東京、July 22-24, 2011.
- (38) 倉橋浩樹、血族結婚、第 21 回遺伝医学セミナー、千葉、September 2-4, 2011.
- (39) 倉橋浩樹、向後寛、堤真紀子、稲垣秀人、大江瑞恵 対合不全のチェックポイントの男女間の違いと不妊・習慣流産、文部科学省・科学研究費補助金・特定領域研究特定領域研究「生殖系列の世代サイクルとエピゲノムネットワーク」第 4 回公開シンポジウム、豊中、November 17-18, 2011.
- (40) 稲垣秀人、倉橋浩樹、パリンドロームを介した染色体転座の発生メカニズムの解明、文部科学省科学研究費・新学術領域研究「ゲノム支援」拡大班会議、大阪、December 17-18, 2011.
- (41) 稲垣秀人、大江瑞恵、向後寛、堤真紀子、加藤武馬、童茂清、Emanuel BS、倉橋浩樹、二段階切断によって引き起こされる染色体転座の発生機構、第 56 回日本人類遺伝学会・第 11 回東アジア人類遺伝学会共同大会、千葉、November 9-12, 2011.
- (42) 大江瑞恵、太田小百合、柘植郁哉、倉橋浩樹・母由来 9 番過剰リング染色体をともなった 9 番染色体父性ダイソミー、第 56 回日本人類遺伝学会・第 11 回東アジア人類遺伝学会共同大会、千葉、November 9-12, 2011.
- (43) 谷口(池田)真理子、小林千浩、金川基、游智傑、小田哲也、久我敦、倉橋浩樹、横田俊文、武田伸一、戸田達史、SVA レトロトランスポゾン挿入による病的 exon-trapping と福山型筋ジストロフィーにおけるレスキュー、第 56 回日本人類遺伝学会・第 11 回東アジア人類遺伝学会共同大会、千葉、November 9-12, 2011.
- (44) 太田小百合、稲垣秀人、宮村浩徳、西澤春紀、柳原格、宇田川康博、倉橋浩樹、ANXA5 遺伝子プロモーター領域のグアニン四重鎖構造と習慣流産、第 56 回日本人類遺伝学会・第 11 回東アジア人類遺伝学会共同大会、千葉、November 9-12, 2011.
- (45) 宮村浩徳、西澤春紀、稲垣文香、江草悠美、藤田富雄、柳原格、宇田川康博、倉橋浩樹 アネキシン A5 遺伝子多型との習慣流産の関連、第 55 回日本人類遺伝学会、さいたま、October 28-30, 2010.
- (46) 大江瑞恵、日比八東、小杉眞司、倉橋浩樹、家族性甲状腺髄様癌患者でみられる S891A 変異により、非典型症状の副腎褐色細

- 胞腫が初発症状となった1例、遺伝医学合同学術集会 2001、京都、June 16-19, 2011.
- (47) 大江瑞恵、太田小百合、柘植郁哉、倉橋浩樹、母由来9番過剰マーカー染色体をともなった9番染色体父性ダイソミーの1例、第34回日本小児遺伝学会学術集会、横浜、August 11, 2011.
- (48) 稲垣秀人、大江瑞恵、向後寛、堤真紀子、倉橋浩樹、Fate of two DSBs in reciprocal chromosomal translocation.、第34回日本分子生物学会年会、横浜、December, 13-16, 2011.
- (49) 大江瑞恵、太田小百合、柘植郁哉、倉橋浩樹、Analysis of paternal uniparental disomy of chromosome 9 with supernumerary ring chromosome.、第34回日本分子生物学会年会、横浜、December, 13-16, 2011.
- (50) 向後寛、堤真紀子、稲垣秀人、大江瑞恵、倉橋浩樹、HORMAD2は哺乳類雌の減数分裂における対合チェックポイントに必要である、第34回日本分子生物学会年会、横浜、December, 13-16, 2011.
- (51) 堤真紀子、ボロルハスバイラ、向後寛、稲垣秀人、大江瑞恵、倉橋浩樹、Mutation in the SYCP3 gene identified in women with recurrent pregnancy loss affects pairing of the homologous chromosomes during the prophase of meiosis I.、第34回日本分子生物学会年会、横浜、December, 13-16, 2011.
- (52) Tong M, Inagaki H, Kogo H, Ohye T, Tsutsumi M, Kurahashi H. Detection of cruciform DNA structure in transgenic mouse spermatogenic cells.、第34回日本分子生物学会年会、横浜、December, 13-16, 2011.
- (53) 小林千浩、谷口(池田)真理子、金川基、游智傑、小田哲也、久我敦、倉橋浩樹、横田俊文、武田伸一、戸田達史、SVAレトロトランスポゾン挿入による病的 exon-trapping と福山型筋ジストロフィーにおけるレスキュー、第34回日本分子生物学会年会、横浜、December, 13-16, 2011.
- (54) 釘田雅則、吉原大輔、倉橋浩樹、森田美和、比企能之、山口太美雄、豊原敬文、阿部高明、長尾枝澄香(静子)、Transcriptome analysis of kidneys in PPAR-gamma agonist-treated PCK rats, an orthologous model of human ARPKD.、第34回日本分子生物学会年会、横浜、December, 13-16, 2011.
- (55) 向後寛、堤真紀子、稲垣秀人、大江瑞恵、倉橋浩樹、Function of HORMAD2 in mammalian male meiosis.、第88回日本生理学会・第116回日本解剖学会全国学術集会、横浜(誌上開催)、March, 28-30, 2011.
- (56) 堤真紀子、向後寛、稲垣秀人、大江瑞恵、倉橋浩樹、SYCP3変異による習慣流産の発症メカニズムの解析、第43回藤田医学会総会、豊明、October, 6-7, 2011
- (57) 吉原大輔、釘田雅則、山口太美雄、倉橋浩樹、長尾枝澄香(静子)、多発性嚢胞腎ラットPCKにおけるPPAR- γ アゴニストによる治療効果発現に関する網羅的遺伝子発現プロファイリング、第43回藤田医学会総会、豊明、October, 6-7, 2011
- (58) 吉原大輔、倉橋浩樹、森田美和、釘田雅則、比企能之、Aukema Harold、山口太美雄、Calvet James、Wallace Darren、長尾枝澄香(静子)、ヒト多発性嚢胞腎症のラットモデルにおけるPPAR- γ アゴニストの治療効果、第54回日本腎臓学会学術総会、横浜、June, 2011.
- (59) 吉原大輔、釘田雅則、倉橋浩樹、森田美和、比企能之、山口太美雄、豊原敬文、阿部高明、長尾枝澄香(静子)、網羅的遺伝子発現解析を用いた多発性嚢胞腎ラットPCKにおけるPPAR- γ アゴニストによる治療機序の検証、第19回嚢胞性腎疾患研究会、東京、September, 2011.
- (60) 犬塚悠美、関谷隆夫、稲垣文香、宮村浩徳、西澤春紀、多田伸、大江瑞恵、倉橋浩樹、宇田川康博、出生前診断された大腿骨低形成・特異顔貌症候群の1例、第14回中部出生前医療研究会、名古屋、March 5, 2011.

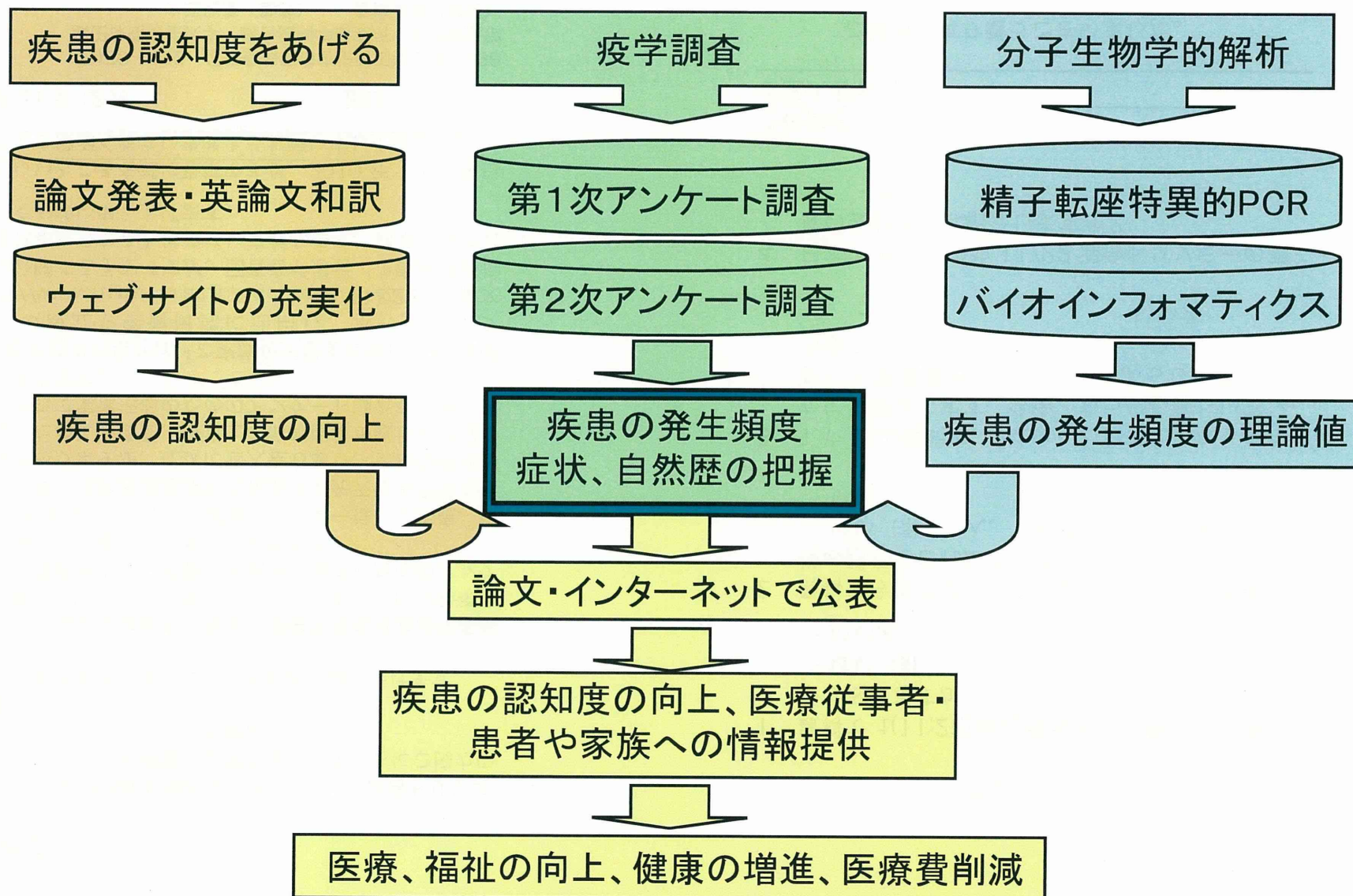
(61) 岩田みさ子、中平久美子、和栗雅子、光田信明、倉橋浩樹、柳原格、中西功、不育症患者におけるアネキシン A5 遺伝子 SNP5 と生児獲得に関する研究、第 56 回日本生殖医学

会、横浜、December 7-9, 2011.

H. 知的財産権の出願・登録状況
特になし

(資料1)

研究の全体像



(資料2)

t(11;22)染色体転座保因者および11/22混合トリソミー(エマヌエル症候群)に関するアンケートにご協力のお願い

謹啓

時下、ますますご清祥のこととお慶び申し上げます。

さて、私どもは厚生労働省の難治性疾患克服研究事業の一環として、11/22混合トリソミー及びt(11;22)染色体転座保因者の方の正確な状況を把握するためのアンケート調査を実施させて頂いております。

ご存知のように11/22混合トリソミーは、心疾患、口蓋裂、精神運動発達遅滞などを呈する先天性多発奇形症候群であります。症状に個人差もあり、また症例数が少ないために医療面、療育上の情報収集が難しい状況です。そこで実情把握のためのアンケート調査をさせて頂いております。

調査の結果の集計は「ご家族を支援する会」(設立計画中)の設立や学術研究に活用し、ホームページ<http://www.fujita-hu.ac.jp/~genome/11&22>や論文等で公開する予定ですが、回答者や患者・ご家族様が特定されるようなことはございませんので、何卒ご協力を宜しくお願い申し上げます。

お忙しいところを誠に恐縮ですが、2010年1月15日までにご投函くださいますようお願い申し上げます。

平成21年12月

謹白

〒470-1192 愛知県豊明市杣掛町田楽ヶ窪1-98
藤田保健衛生大学 総合医科学研究所 分子遺伝学
大江瑞恵(助教) 倉橋浩樹(教授)
Tel: 0562-93-9392; Fax: 0562-93-8831

アンケート

- 1 貴科で t(11;22)転座保因者と診断された患者様はみえますか?
・はい(計 人)
・いいえ
- 2 貴科で今までに、11/22混合トリソミーの患者様の診療をされたことがありますか?
・はい(計 人、男性 人、女性 人)
・いいえ
- 3 1.や 2.の質問で、「はい」とお答えになったかたにお聞きします。今後、もう少し詳しいアンケート調査用紙を送付してもよろしいでしょうか?
・はい
・いいえ
- 4 日本で t(11;22)や 11/22混合トリソミーの家族の会があれば紹介しますか?
・はい
・いいえ

ご機関名 _____

ご記入者名 _____

ご協力、有り難うございました。

(資料3)

「t(11;22)染色体転座保因者および11/22混合トリソミー(エマヌエル症候群)に関する第2次アンケート」へのご協力をお願い

謹啓

時下、益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。

先日はご多忙中にも関わらず、「t(11;22)染色体転座保因者およびエマヌエル症候群に関する第1次アンケート」にご協力いただき有り難うございました。

私ども藤田保健衛生大学 総合医科学研究所 分子遺伝学研究室では2006年の7月に11/22混合トリソミーを含めたt(11;22)に関するホームページ <http://www.fujita-hu.ac.jp/~genome/11&22> を作成し、11/22混合トリソミー患者様のご家族様からの多数のアクセスをいただいております。ご家族様からは、日本でのこの疾患に関する豊富な情報提供を希望する、という内容のEメールも寄せられています。今回の第2次調査へのご協力を何卒宜しくお願いいたします。また、今回のアンケートには患者様またご家族様の同意が必要になるために、先生方には大変お手数をおかけいたしますが、重ね重ね宜しくお願いいたします。

同封いたします書類は、アンケート用紙、説明文書、同意書、返信用封筒です。

[アンケート調査実施に関するお願い]

- ・ 患者様またはご家族様にご説明をしていただき、その後アンケート用紙を患者様またはご家族様にみせていただき、同意が得られましたら、ご記入をお願いいたします。患者様またはご家族様がアンケートの中で、記入を望まない項目がありましたら、その項目にはその旨をお書きください。アンケート用紙の1-5ページは医学的事項も含まれておりますので、ご記入は先生にお願いいたします。6-8ページについては、先生もしくはご家族様のどちらでも結構です。
- ・ ご記入の際には、患者様やそのご家族様の個人が特定できないよう、匿名化をしてください。
- ・ 同意書は先生の方で保管をお願いいたします。完成したアンケート用紙は同封の返信用封筒でご返送ください。
- ・ 用紙が不足いたしましたら、大変申し訳ありませんが、コピーしていただくか、もしくは前述のホームページの「わたしたちからの発信」の項目中の「第2次アンケート調査へのご協力をお願い」に添付しておりますので、ダウンロードをしてご使用ください。
- ・ 尚、同意が得られない患者さまに、不利益が生じることがないように、ご配慮をよろしくお願いいたします。

調査の結果は「ご家族を支援する会」(設立計画中)の設立や学術研究に活用し、ホ

ホームページや学会、論文等で公開する予定です。

尚、本アンケート調査研究は藤田保健衛生大学 疫学研究に関する倫理委員会の承認を得ております。

お忙しいところを誠に恐縮ですが、2010年10月31日までに、ご投函くださいますようお願いいたします。尚、患者様の来院のご都合により期日を超えた場合には、その際にご投函くださいますようお願い申し上げます。

謹白

平成22年3月

〒470-1192 愛知県豊明市沓掛町田楽が窪1-98
藤田保健衛生大学 総合医科学研究所 分子遺伝学
大江 瑞恵（助教） 倉橋 浩樹（教授）