

201128251A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

1p36 欠失症候群の実態把握と合併症診療ガイドライン作成

(H23-難治-一般-213)

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 山本 俊至
東京女子医科大学統合医科学研究所

平成 24(2012)年 3 月

目 次

| | |
|--|----------|
| I. 総括研究報告 | |
| 1p36欠失症候群の実態把握と合併症診療ガイドライン作成 山本俊至 | 1 |
| II. 分担研究報告 | |
| 1. 1p36欠失症候群の診断と染色体欠失と臨床症状の関連解析 山本俊至 | 13 |
| 2. 1p36欠失症候群の療育ガイドライン作成に向けての検討 平澤恭子 | 21 |
| 3. 1p36欠失症候群のてんかん治療ガイドライン作成 前垣義弘 | 25 |
| 4. 1p36欠失症候群の臨床診断基準の作成 松尾真理 | 28 |
| 5. 希少疾患、特に染色体異常症候群の疫学調査における一般的な 問題点と今後の在り方 佐藤康仁 | 31 |
| 6. 1p36欠失症候群の第一次全国調査結果と今後の患者登録における 方針の検討 星 佳芳、下島圭子、佐藤康仁、山本俊至 | 35 |
| III. 資料 | |
| 第1回班会議プログラム | 55 |
| 第1回班会議資料 | 56 |
| 第1回班会議議事録 | 79 |
| 家族会アンケート調査票 | 82 |
| IV. 研究成果の刊行に関する一覧表 | 87 |
| V. 研究成果の刊行物・別冊(なし) | |

1p36 欠失症候群の実態把握と合併症診療ガイドライン作成

研究代表者 山本 俊至 東京女子医科大学統合医科学研究所・准教授

研究要旨

研究目的:

1p36 欠失症候群は 1 番染色体短腕末端のサブテロメア領域の部分欠失が原因となり、重度精神発達遅滞、難治てんかん、突出した下顎や落ち窪んだ眼などの特徴的な症状を示すが、小児科医の間ではまだ広く認知されていない。そこで本邦における実態を把握し、患者の詳細な臨床症状を収集分析し、診断基準・治療指針を確立し、患者の QOL の向上に資することを目的とする。

研究方法:

1. 全国実態調査: 全国の患者数を把握するために、関係学会の協力を得て行った全国一次調査を元に二次調査を実施し、患者の症状、発達状況、合併症の有無などについて詳細に把握する。
2. 診断支援と詳細解析: 全国調査で明らかになった症例のうち、未診断の症例については診断の支援を行い、既に診断が確定している症例に関してはさらにアレイ CGH 法による詳細な欠失範囲を同定し、染色体型と臨床症状との関連を明らかにする。
3. 合併症診療ガイドラインの作成: 上記の結果を元に診断方法や、合併症診療、療育指導のためのガイドラインを作成し、ホームページを通じて広く公開する。
4. 患者会の支援と情報発信: 初年度に設立を支援した患者家族の会と協同して家族会アンケート調査を行う。また、共同でシンポジウムを開催し、情報を共有し、患者と家族の QOL の向上に努める。

結果と考察:

初年度に行った全国一次調査により 84 例の症例の存在を確認できた。これらの症例に関して二次調査を実施した。このうち同意が得られた 35 例に関してアレイ CGH による詳細な欠失領域の解析を行い、染色体型と臨床症状との関連を検討した。疑い症例に関しては、検体の提出のあった 9 例に関してアレイ CGH 解析を行い、診断の支援を行った。これまでに得られた知見は、研究班が立ち上げたホームページで逐次情報公開できるようにしている。一方、本研究班が設立を支援した患者家族の会と協同して患者家族を対象としたアンケート調査を実施し、医療者ではわからない患者の実態把握を行った。そして第 2 回、第 3 回と計 2 回に及ぶ家族会交流会を主催し、研究班が集約した情報を提供した。

結論:

これまで本邦における 1p36 欠失症候群の実態についてはほとんどわかっていなかった。今回全国調査を実施し、100 名弱の患者情報の集約ができた。この情報は、研究班が立ち上げたホームページからも逐次情報公開を行っているが、より集約し、最終年度における合併症診療ガイドラインの作成を目指していく。さらに患者家族の会がより自立した自助組織となるよう主導し、患者とその家族の QOL の向上に努めていく予定である。

研究組織

研究代表者

山本 俊至 東京女子医科大学統合医科学研究所・准教授

研究分担者

平澤 恭子 東京女子医科大学医学部小児科・准教授

前垣 義弘 鳥取大学医学部脳神経小児科・准教授

松尾 真理 東京女子医科大学附属遺伝子医療センター・非常勤講師

佐藤 康仁 東京女子医科大学 医学部 衛生学公衆衛生学(2)教室・准講師

星 佳芳 北里大学医学部衛生学公衆衛生学教室・講師

A. 研究目的

1p36 欠失症候群は1番染色体短腕末端のサブテロメア領域の部分欠失が原因となり、重度精神発達遅滞、難治てんかん、突出した下顎や落ち窪んだ眼などの特徴的な症状を示す。染色体サブテロメア欠失の中でも最も頻度が高く、出生 5,000 人に一人発症すると考えられているが、一般小児科医における認知度が低く、未診断のまま原因不明の重度精神発達遅滞児として重度心身障害児施設に入所している例が多いと考えられ、正確な有病率はわかっていない。1p36 欠失は非常に微細で、通常の染色体検査ではほとんど検出することが困難であり、疾患を疑った場合には、領域特異的なプローブを用いて欠失を確認する FISH 法が必要であるということも診断率が低い原因であった。近年、全サブテロメアを FISH 法によりスクリーニングする全サブテロメア FISH 法や、全サブテロメアに対する特

殊 probe により簡便に解析する MLPA 法、さらにサブテロメアだけではなく、全染色体領域のコピー数異常を網羅的に解析することができるアレイ CGH 法など、細胞遺伝学的検査の発展に伴い、1p36 欠失症候群の正確な診断が得られるようになってきた。

本研究においては、1p36 欠失症候群の本邦における実態を把握して正確な有病率を疫学的に調査するとともに、患者の詳細な臨床症状を収集分析し、診断基準・治療指針を確立することを目的とする。患者の日常生活の QOL を左右するてんかん症状などは、欠失範囲と関連していると考えられることから、アレイ CGH によりゲノム構造を解析し、genotype-phenotype の関連性を明らかにする。さらに患者家族を対象としたシンポジウムを開催し、患者と医師研究者間、患者相互の情報交換を促進し福祉の向上に努める。

申請者らのこれまでのアレイ CGH 法による 1p36 欠失症候群の診断経験から、本症候群は年齢とともに症状が変化し、顔貌の特徴も変化していくので、特に乳児期においては臨床症状から本疾患を疑うことが困難であると考えている。本研究においては、まず疫学調査を行い、本邦における実態を把握した後、研究に協力いただける患者から検体を採取し、genotype-phenotype の関連性を明らかにし、患者の経年的な症状の変化をまとめ、患者の QOL 向上に最も係わると考えられるてんかん発作等の合併症に対する有効な治療法をまとめる。

B. 研究方法

(1) 実施計画と経過

1. 全国実態調査

全国の患者数を把握するために、関係

学会の協力を得て行った全国一次調査を元に二次調査を実施し、患者の症状、発達状況、合併症の有無などについて詳細に把握する。

2. 診断支援と詳細解析

疫学調査で把握した既に診断が確定している症例のうち、通常の G-band 法による診断に留まり、アレイ CGH 法などによる欠失範囲の同定が行われていない患者のうち、家族が研究の趣旨に賛同し、解析を希望する症例において、検体を採取してアレイ CGH 法により詳細な欠失範囲を同定する。アレイ CGH 解析は研究代表者(山本俊至)が研究協力者と東京女子医科大学統合医科学研究所において実施する。当該研究所にはアレイ CGH 解析を実施するための設備がすでに整っており、これまでに 500 例の原因不明精神発達遅滞児において解析した実績があるので、可能な限り多くの症例を解析し、より詳細な結果を得ることを目標とする。

全国調査で明らかになった症例のうち、疑い診断のままであって確定診断が行われていない症例についてはアレイ CGH 法による診断の支援を行う。

ここで得られた結果は、疫学調査による臨床症状の収集解析結果と、ゲノム解析の結果を突き合わせることにより、genotype-phenotype を評価し、それによって、欠失範囲の大きさにより患者の予後予測をすることが可能となると考える。ここで確立された genotype-phenotype の評価システムは、ホームページなどを通じて広く公開する。

ゲノム解析に伴い、両親の染色体均衡

転座に由来する不均衡転座であることが判明することがあり、遺伝カウンセリングで対応しなければならない場合がある。この場合には、研究分担者(松尾真理)が東京女子医科大学遺伝子医療センターにおいて対応する。遠方の患者であって、地域に遺伝カウンセリングを実施する医療機関がない場合には、研究代表者(山本俊至)が、近隣の医療機関に出張して遺伝カウンセリングを行う。

3. 合併症診療ガイドラインの作成

上記の結果を元に診断方法や、合併症診療、療育指導のためのガイドラインを作成し、ホームページを通じて広く公開する。

4. 患者会の支援と情報発信

初年度に設立を支援した患者家族の会と協同して家族に対して直接アンケート調査を行う。このことにより、全国調査の対象とした医療者では把握できていない患者の実態をより詳細に把握できるものとする。

得られた情報は、患者家族の会と共同でシンポジウムを開催して発表し、情報を共有することにより、患者と家族の QOL の向上に努める。

(2) 倫理面への配慮

本研究においては患者情報に基づく疫学調査を行うことから、個人情報に配慮する必要があるため、東京女子医科大学の倫理委員会に申請し、承認を得た。アレイ CGH 解析については、書面に基づく説明と書面によるインフォームド・コンセントを得て実施する。収集される検体には、二重連結可能匿名化番号を付与し、匿名化番号、同

意書のコピー1部、および患者情報票のコピー1部について個人情報管理者が管理する。個人情報と匿名化後のIDを連結する対応表はコンピューターの外部記憶装置に保存し、鍵のかかるキャビネット内で個人情報管理者が保管する。試料等に関するデータベースをコンピューターを用いて取り扱う場合は、インターネットや他のコンピューターから切り離れた状態で取り扱う。

C. 研究結果

1. 実態調査

初年度において日本小児神経学会と日本小児遺伝学会の協力を得て、全国の小児診療拠点を中心に 1p36 欠失症候群患者の全国調査を行った。全国調査の対象は、日本小児神経学会においては共同研究支援委員会の承認を得て、全ての小児神経専門医を対象とし、日本小児遺伝学会においては、全ての学会員を対象とし、全 1189 名に一次調査用紙を送付した。一次調査は 1p36 欠失症候群患者の診療の有無と、疑い症例の有無についての調査を行った。その結果 84 名の患者の存在が明らかになった。これらの症例に対してより詳細な二次調査を行ったところ、52 名に関して回答があった。

2. 診断支援と詳細解析

全国調査で把握された患者のうち、欠失範囲が詳細にはわかっていない患者であって、ご家族が本研究の主旨に賛同され、協力いただいた患者 35 例について、アレイ CGH 解析を実施した。その結果欠失範囲は最大 12-Mb であり、最小は 2-Mb であった。欠失断端にはホットスポットはなく、症例

毎にさまざまであった。他の染色体と不均衡転座を来していた症例は 3 例。1p36 のテロメア欠失がない、中間部欠失が 2 例。サブテロメアモザイク欠失が 2 例認められた。

疑い症例に関しては 9 例解析した。このうち 2 例は 1p36 の欠失が認められたが、3 例ではまったく別の染色体における異常が認められた。これらは del(2)、del(8)と del(X)であった。これらに関して 1p36 との鑑別が必要であるということが考えられる。残りの 4 例ではまったく異常が認められなかった。

本研究における患者サンプル提供に協力していただいたのは以下の 27 施設である。愛知県心身障害者コロニー中央病院小児内科、大阪医科大学小児科、大阪船員保険病院、大阪府立母子保健総合医療センター、加古川市民病院小児科、京都第一赤十字病院小児科、京都大学医学部附属病院遺伝子診療部、京都府立医科大学小児科、慶応義塾大学臨床遺伝学センター、国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター小児科、国立病院機構小倉医療センター小児科、埼玉県立小児医療センター遺伝科、滋賀県立小児保健医療センター、昭和大学医学部小児科、東京女子医科大学小児科、東京女子医科大学遺伝子医療センター、東京都立神経病院小児科、東京都立東部療育センター、東部島根心身障害医療福祉センター、独立行政法人国立成育医療研究センター、獨協医科大学越谷病院小児科、鳥取大学医学部脳神経小児科、豊田市こども発達センター、日本大学板橋病院小児科、広島市こども療育センター、宮城県拓桃医療療育センター、和歌山県立医科大学小児科。ここに謝辞を申し上げる。

3. 合併症診療ガイドラインの作成

初年度に全国実態調査を実施する前提として暫定的な診断基準を作成したが、より充実した合併症診療ガイドラインを作成するため、今回の全国調査の結果や、家族会を対象としたアンケート調査結果を元に、より具体的な合併症診療ガイドラインの作成に着手した。本ガイドラインは最終年度における完成を見込んでいる。現在までに明らかになった情報は、本研究班が立ち上げたホームページ (<http://square.umin.ac.jp/ch1p36/>) に掲載し、広く一般に公開している。

4. 患者会の支援と情報発信

初年度に本研究班の支援により設立された患者家族の会と協力して、平成 23 年度において、平成 23 年 6 月 5 日(日)と 11 月 23 日(祝)の 2 回において東京女子医科大学外来センター5F 大会議室を会場として公開シンポジウムを開催し、患者家族の会交流会を同時に行った。公開シンポジウムには日本人類遺伝学会など、関連の学会に呼び掛けたところ、都内数カ所の医療施設の医師とコメディカルが参加した。また、元来、研究班のメンバーが診療に当たっている患者家族、および、関連学会からの呼び掛けや、ホームページでの掲載を見て応募してきた患者とその家族(のべ 32 家族)が参加した。

第 1 回公開シンポジウムにおいては、研究代表者(山本俊至)が当研究班の活動報告を行い、続いて質疑応答を行った。引き続き行われた患者家族の交流会においては、患者さんの実際の生活面における療

育の問題点について活発な意見交換が行われた。また、摂食訓練などについて、専門医師からのアドバイスなどもあった。



第 2 回公開シンポジウムにおいては、家族の会を対象として行ったアンケート調査の結果を提示し、患者家族の会と情報共有した。そして次年度以降の活動方針などについて議論された。



患者家族の会では、インターネット上の専用書き込みサイトを立ち上げており、日常的な悩みなどについてはいつでも相談できる。会に参加した患者家族は、同じ疾患を抱える人と初めて出会える機会を経験し、一様に参加して良かったと感想を述べていた。同じ疾患の患者同士でしか分かり合えない悩みなどは、いわゆる peer counseling と呼ばれるこのような話し合いの機会が有効である。

その後患者会のホームページ (<http://square.umin.ac.jp/ch1p36/ch1p36>.)

html)も開設されている。このホームページは、難病センターのホームページからもリンクされている。これらの活動により新規に加入する会員も増えている。

5. 臨床診断基準(案)の作成

全国調査の結果、1p36 欠失症候群患者においては、ほぼ全ての患者において、特徴的な顔貌が認められた。また、この特徴は年齢と共に認識されやすくなる傾向があると推測された。精神遅滞、筋緊張低下、てんかんなどの神経学的合併症の頻度が高く、小児神経科医、療育の介入が管理上重要と考えられる。心奇形は生命予後に影響を及ぼすため、生後早期よりその有無を評価し対応することが重要である。複数の合併症を併せ持つことが多く、乳幼児期から複数科でのフォローアップが必要になると推測される。

今後は本調査および患者家族を対象とした調査の結果を元に、合併症診療ガイドラインを策定し、小児科医をはじめとする医療関係者、患者家族に情報提供していく予定である。

6. 合併症診療ガイドライン(案)の作成

全国調査から得られたデータのうち、てんかんについて集計したところ、てんかんは74.1%と高率に合併していた。発症年齢は、1歳未満が全体の81.4%を占めており、そのうち生後6か月未満の発症が多かった(62.8%)。発作型は、部分発作も全般発作もあり多彩であった。乳児期発症の35例中8例は経過中に點頭てんかんと診断されていた(初発が點頭てんかんであったのは2例、他の発作型から點頭てんかんに移行し

たのは6例)。知的障害が軽い症例には、てんかん合併例が少ない傾向を認めた。頭部画像所見は多彩であり、てんかん発症との関連は明瞭ではなかった。発作型に合わせて、種々の抗けいれん薬が処方されていたが、どの薬剤も一定の有効性を認めた。発作の最終予後の判明した20例中15例は発作抑制されていたが、月単位(1例)や日単位(4例)の難治例も存在した。

これらの結果を踏まえ、最終年度には1p36 欠失症候群におけるてんかんの治療ガイドラインを策定する予定である。

7. 療育ガイドライン(案)の作成

最終年度における療育ガイドラインの策定に向け、研究班によって行われた全国実態調査および家族会アンケート調査の結果の中から運動発達、言語発達、摂食行動、その他の行動上の問題などの出現状況を調査した。

その結果、運動発達の遅れは全例に認めるものの、平均3歳で独歩を獲得していた。一方で言語の遅れは大きく、有意味語を用いたコミュニケーションの確立が難しい場合が多い。また新生児期から乳児期早期にかけては摂食行動に問題が見られることが多いが、その後改善し過食に転じる場合もあり注意が必要である。自傷、昼夜逆転など生活介助上問題となる行動も高頻度に認められた。乳児期の遅れは高度であるが、発達とともに獲得していく機能も少なくとも有効な療育的介入は不可欠である。また行動面での問題などもあり、それらも考慮に入れた包括的な医療療育を考えていくことが重要と思われる。

したがって1p36 欠失症候群の児のQOL

を高めるための包括的医療介入が必要であると考えられた。これらの結果を踏まえ、最終年度に療育ガイドラインを策定したい。

D. 考察

本研究による全国一次調査の結果明らかになった患者数は84例である。この結果は予測される数よりはるかに少ない結果であった。その理由としては、本疾患がまだあまり認知されていないこと、調査対象が限られた学会の会員や医療施設であること、調査票の回収率が低かったことなどが挙げられる。また、報告された患者数が地域によってかなりばらついていることが明らかになってきた。このことは、本症候群の診断レベルが地域、あるいは医療施設によってかなりばらついているによると考えられる。ほぼ全数が正確に把握できていると考えられ、人口対比で最も患者数が多かった鳥取県での概算では、28,600出生あたり1人と考えられ、この値が日本における患者頻度と推定される。

アレイCGHで明らかになった1p36欠失症候群患者の染色体欠失範囲は、患者毎に異なっていたが、中核となる症状は共通しており、これまでの情報をより詳細に検討し、最終年度には genotype-phenotype 関連を明らかにする予定である。

2年目にあたる今年度は、研究班が設立を支援した患者家族会と協同して計2回の公開シンポジウムを開催した。また、患者家族の会を直接対象としたアンケート調査も実施し、より生活に即した患者情報が収集できた。

E. 結論

初年度から着手している全国調査の結果を踏まえて、最終年度に診断基準・治療指針を完成させる予定である。この叩き台となる診断基準(案)、てんかん診療ガイドライン(案)、療育ガイドライン(案)についてはすでに研究班が立ち上げたホームページ上で広く公開している。研究班が設立を支援した患者家族の会とともに、患者のQOL向上のため、より多くの情報を集約して共有できるシステムを構築していく予定である。

F. 健康危機情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. *Yamamoto, T., Shimojima, K., Nishizawa, T., Matsuo, M., Ito, M. & Imai, K. Clinical manifestations of the deletion of Down syndrome critical region including DYRK1A and KCNJ6. *Am J Med Genet A* 155A, 113-119 (2011).
2. Shimojima, K., Okumura, A., Natsume, J., Aiba, K., Kurahashi, H., Kubota, T., Yokochi, K. & *Yamamoto, T. Spinocerebellar ataxias type 27 derived from a disruption of the fibroblast growth factor 14 gene with mimicking phenotype of paroxysmal non-kinesigenic dyskinesia. *Brain Dev*, (in press).
3. Shimojima, K. & *Yamamoto, T. Growth profiles of 34 patients with Wolf-Hirschhorn syndrome. *J Ped Genet*

- (in press).
4. Shimojima, K., Okamoto, N., Inazu, T. & *Yamamoto, T. Tandem configurations of variably duplicated segments of 22q11.2 confirmed by fiber-FISH analysis. *J Hum Genet* 56, 810-812 (2011).
 5. *Tohyama, J., Yamamoto, T., Hosoki, K., Nagasaki, K., Akasaka, N., Ohashi, T., Kobayashi, Y. & Saitoh, S. West syndrome associated with mosaic duplication of FOXP1 in a patient with maternal uniparental disomy of chromosome 14. *Am J Med Genet A* 155A, 2584-2588 (2011).
 6. 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 extraaxial space. *Neuropediatrics* 42, 163-166 (2011).
 7. *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* 155A, 1568-1573 (2011).
 8. Shimojima, K., Okanishi, T. & *Yamamoto, T. Marfanoid hypermobility caused by an 862 kb deletion of Xq22.3 in a patient with Sotos syndrome. *Am J Med Genet A* 155A, 2293-2297 (2011).
 9. *Okumura, A., Yamamoto, T., Shimojima, K., Honda, Y., Abe, S., Ikeno, M. & Shimizu, T. Refractory neonatal epilepsy with a de novo duplication of chromosome 2q24.2q24.3. *Epilepsia* 52, e66-69 (2011).
 10. Yamashita, S., *Okumura, A., Yamamoto, T., Shimojima, K., Tanabe, T. & Shimizu, T. SCN1B is not related to benign partial epilepsy in infancy or convulsions with gastroenteritis. *Neuropediatrics* 42, 135-137 (2011).
 11. *Siggberg, L., Peippo, M., Sipponen, M., Miikkulainen, T., Shimojima, K., Yamamoto, T., Ignatius, J. & Knuutila, S. 9q22 Deletion--first familial case. *Orphanet J Rare Dis* 6, 45 (2011).
 12. Shimojima, K., Sugawara, M., Shichiji, M., Mukaida, S., Takayama, R., Imai, K. & *Yamamoto, T. Loss-of-function mutation of collybistin is responsible for X-linked mental retardation associated with epilepsy. *J Hum Genet* 56, 561-565, (2011).
 13. Liang, J. S., Shimojima, K., Takayama, R., Natsume, J., Shichiji, M., Hirasawa, K., Imai, K., Okanishi, T., Mizuno, S., Okumura, A., Sugawara, M., Ito, T., Ikeda, H., Takahashi, Y., Oguni, H., Osawa, M. & *Yamamoto, T. CDKL5 alterations lead to early epileptic encephalopathy in both genders. *Epilepsia* 52, 1835-1842 (2011).
 14. *Kitoh, H., Kaneko, H., Kondo, M., Yamamoto, T., Ishiguro, N. & Nishimura, G. Spondylometaphyseal dysplasia with

- cone-rod dystrophy. *Am J Med Genet A* 155A, 845-849 (2011).
15. Shimojima, K., Isidor, B., Le Caignec, C., Kondo, A., Sakata, S., Ohno, K. & *Yamamoto, T. A new microdeletion syndrome of 5q31.3 characterized by severe developmental delays, distinctive facial features, and delayed myelination. *Am J Med Genet A* 155A, 732-736 (2011).
16. *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* 155A, 2997-3001 (2011).
17. *Tanaka, T., Motoi, N., Tsuchihashi, Y., Tazawa, R., Kaneko, C., Nei, T., Yamamoto, T., Hayashi, T., Tagawa, T., Nagayasu, T., Kuribayashi, F., Ariyoshi, K., Nakata, K. & Morimoto, K. Adult-onset hereditary pulmonary alveolar proteinosis caused by a single-base deletion in CSF2RB. *J Med Genet* 48, 205-209 (2011).
18. Filges, I., Shimojima, K., Okamoto, N., Rothlisberger, B., Weber, P., Huber, A. R., Nishizawa, T., Datta, A. N., 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* 48, 117-122 (2011).
19. Kibe, T., Mori, Y., Okanishi, T., Shimojima, K., Yokochi, K. & *Yamamoto, T. Two concurrent chromosomal aberrations involving interstitial deletion in 1q24.2q25.2 and inverted duplication and deletion in 10q26 in a patient with stroke associated with antithrombin deficiency and a patent foramen ovale. *Am J Med Genet A* 155A, 215-220 (2011).
20. 山本俊至. 臨床遺伝に関わる人のためのマイクロアレイ染色体検査. 診断と治療社, 東京 (2012).
21. 山本俊至. マイクロアレイ染色体検査の臨床応用. 日小児誌 116; 32-39 (2012).
22. 山本俊至. 疾患の責任遺伝子に関する研究の進歩. 脳と発達(in press).
21. 山本俊至 & 下島圭子. てんかん診療最前線 アレイ CGH 法 新技術によるてんかんの遺伝子研究. *Epilepsy: てんかんの総合学術誌* 5, 47-52 (2011).
22. 山本俊至 & 下島圭子. ゲノムコピー数異常と疾患 iPS 細胞を用いた病態解析. *東京女子医科大学雑誌* 81, 215-219 (2011).
23. 山本俊至. 次世代シーケンサーによる遺伝子解析. *小児科* 52, 1591-1597 (2011).
24. 下島圭子 & 山本俊至. 【神経系における iPS 細胞 iPS 細胞の活用も含めた神経機能修復の現状と将来】 iPS 細胞の小児神経疾患の病態解析への応用. *脳* 21 14, 218-223 (2011).
25. 井上健, 岩城明子, 黒澤健司, 高梨潤一, 出口貴美子, 山本俊至 & 小坂仁. 先天性大脳白質形成不全症

- Pelizaeus-Merzbacher 病とその類縁疾患. 脳と発達 43, 435-442 (2011).
26. 元井奈都紀, 田中健之, 根井貴仁, 森本浩之輔, 土橋佳子, 田澤立之, 栗林太, 山本俊至, 有吉紅也 & 中田光. 疾患形成における標的分子の役割成人発症の GM-CSF 受容体 common β 鎖発現異常による先天性肺胞蛋白症症例の分子機序. 分子呼吸器病 15, 106-110 (2011).
2. 学会発表
1. Inoue, K., Numata, Y., Ohkubo, T., Arima, E., Iwaki, A., Kurosawa, K., Takanashi, J., Deguchi, K., Yamamoto, T. & Osaka, H. A comprehensive nationwide epidemiological survey for Pelizaeus-Merzbacher disease and associated disorders in Japan. 12th International Congress of Human Genetics. 2011.10.11-15, Montreal.
 2. Yamamoto, T., Shimojima, K., Sugawara, M., Shichiji, M., Mukaida, S., Takamaya, R., & Imai, K. Loss-of-function mutation of collybistin is responsible for X-linked mental retardation associated with epilepsy. 12th International Congress of Human Genetics. 2011.10.11-15, Montreal.
 3. Okamoto, N., Shimojima, K. & Yamamoto, T. Skeletal anomalies and severe language disorder with submicroscopic deletion in 12q13 including HOXC cluster. 12th International Congress of Human Genetics. 2011.10.11-15, Montreal.
 4. Nishi, E., Mizuno, S. & Yamamoto, T. A novel mutation in GPC3 gene in a patient with Simpson-Golabi-Behmel syndrome. 12th International Congress of Human Genetics. 2011.10.11-15, Montreal.
 5. Shimojima, K., Isidor, B., Le Caignec, C., Kondo, A., Sakata, S., Ohno, K. & Yamamoto T. A new microdeletion syndrome of 5q31.3 characterized by severe developmental delays, distinctive facial features, and delayed myelination. 12th International Congress of Human Genetics. 2011.10.11-15, Montreal.
 6. 山本俊至, 下島圭子, 高山留美子, 平澤恭子, 夏目淳, 奥村彰久, 池田浩子, 小国弘量, 今井克美 & 大澤真木子. 小児てんかん脳症における CDKL5 の包括的解析. 第 114 回日本小児科学会学術集会, 2011.4.15-17, 東京.
 7. 七字美延, 下島圭子, 今井克美 & 山本俊至. Xq11.1 に位置する ARHGEF9 遺伝子の nullisomy は精神遅滞・てんかんの原因となる. 第 114 回日本小児科学会学術集会, 2011.4.15-17, 東京.
 8. 那須裕郷, 高山留美子, 今井克美, 井上裕文, 松重武志, 下島圭子, 山本俊至, 高橋幸利 & 井上有史. CDKL5 微小欠損に肺炎球菌感染症を反復した IgG2 サブクラス欠損症の 1 例. 第 114 回日本小児科学会学術集会, 2011.4.15-17, 東京.
 9. 下島圭子 & 山本俊至. 中枢神経病態解析を目指したダウン症候群患者由来 iPS 細胞の樹立. 第 114 回日本小児科学会学術集会, 2011.4.15-17, 東京.
 10. 井上健, 岩城明子, 黒澤健司, 高梨潤

- 一, 出口貴美子, 山本俊至 & 小坂仁. 先天性大脳白質形成不全症の診断基準と疾患分類の作成. 第 53 回日本小児神経学会総会, 2011.5.26-28, 横浜.
11. 下島圭子, 井上貴仁, 今井由生, 荒井康裕, 藤田貴子, 井手口博, 安元佐和, 廣瀬伸一 & 山本俊至. Pelizaeus-Merzbacher 病患者由来 iPS 細胞の樹立と病態解析. 第 53 回日本小児神経学会総会, 2011.5.26-28, 横浜.
12. 今井克美, 高山留美子, 美根潤, 那須裕郷, 伊藤智城, 池田浩子, 最上友紀子, 重松秀夫, 高橋幸利, 下島圭子, 山本俊至 & 井上有史. CDKL5 遺伝子異常に伴うてんかんの早期診断の手がかり. 第 53 回日本小児神経学会総会, 2011.5.26-28, 横浜.
13. 山本俊至, 下島圭子 & 岡本伸彦. Schinzel-Giedion 症候群の原因遺伝子 SETBP1 のハプロ不全は非特異的な精神発達遅滞の原因となる. 第 53 回日本小児神経学会総会, 2011.5.26-28, 横浜.
14. 山本俊至, 下島圭子, 平澤恭子 & 前垣義弘. 1p36 欠失症候群の本邦における実態と欠失範囲の同定. 第 53 回日本小児神経学会総会, 2011.5.26-28, 横浜.
15. 西村洋子, 豊嶋大作, 戸川雅美, 近藤章子, 前垣義弘, 大野耕策 & 山本俊至. 皮質下嚢胞を伴う巨脳性白質脳症の 1 例. 第 53 回日本小児神経学会総会, 2011.5.26-28, 横浜.
16. 下島圭子, Bertland Isidor, Cedric Le Caignec, 近藤章子, 坂田晋史, 大野耕策, 山本俊至. 5q31.3 新規微細欠失症候群. 第 34 回日本小児遺伝学会学術集会, 2011.8.11, 横浜.
17. 山本俊至, 下島圭子, 菅原みどり, 島田姿野, 成田綾, 前垣義弘, 齋藤聡, 鎌谷直之, 古川徹. トリオサンプルを用いた先天性疾患のエクソーム解析. 日本人類遺伝学会第 56 回大会, 2011.11.10-12, 千葉.
18. 下島圭子, Bertland Isidor, Cedric Le Caignec, 近藤章子, 坂田晋史, 大野耕策, 山本俊至. 新規微細欠失症候群の確立; 5q31.3 deletion syndrome. 日本人類遺伝学会第 56 回大会, 2011.11.10-12, 千葉.
19. 山本俊至, 下島圭子, 菅原みどり, 七字美延, 向田壮一, 高山留美子, 今井克美. Collybistin の機能喪失はてんかんを伴う症候性 X 連鎖精神発達遅滞の原因となる. 日本人類遺伝学会第 56 回大会, 2011.11.10-12, 千葉.
20. 島田姿野, 宮一志, 渡辺祐紀, 熊田知浩, 小田望, 菅原みどり, 下島圭子, 山本俊至. 14q24.3 微細欠失による EIF2B2 の unmasked mutation で発症した Vanishing White Matter disease. 日本人類遺伝学会第 56 回大会, 2011.11.10-12, 千葉.
21. 下島圭子, 井上貴仁, 今井由生, 荒井康裕, 藤田貴子, 井手口博, 安元佐和, 廣瀬伸一, 山本俊至. Pelizaeus-Merzbacher 病患者由来 iPS 細胞の樹立と病態解析. 日本人類遺伝学会第 56 回大会, 2011.11.10-12, 千葉.
22. 井上健, 岩城明子, 黒澤健司, 高梨潤一, 出口貴美子, 山本俊至 & 小坂仁.

先天性大脳白質形成不全症の統合的研究の推進. 第 53 回日本小児神経学会総会, 2011.5.26-28, 横浜.

23. 島田姿野, 下島圭子, 荒井康裕, 岡本伸彦, 百崎謙, 大野耕策, 山本俊至. MECP2 領域微細重複の 4 例. 日本人類遺伝学会第 56 回大会, 2011.11.10-12, 千葉.
24. 西恵理子, 村松友佳子, 谷合弘子, 水野誠司, 下島圭子, 山本俊至. 新規変異を認めた Simpson-Golabi-Behmel Syndrome の一例. 日本人類遺伝学会第 56 回大会, 2011.11.10-12, 千葉.
25. 菅原みどり, 梁昭鉉, 下島圭子, 高山留美子, 夏目淳, 七字美延, 平澤恭子, 今井薫, 岡西徹, 水野誠二, 奥村彰久, 伊藤智城, 池田浩子, 高橋幸利, 小国弘量, 今井克美, 大澤眞木子, 山本俊至. CDKL5 変異は男児における難治性てんかん脳症にも関連している. 日本人類遺伝学会第 56 回大会, 2011.11.10-12, 千葉.

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他

1p36 欠失症候群の診断と染色体欠失と臨床症状の関連解析

研究代表者 山本 俊至 東京女子医科大学統合医科学研究所・准教授

研究要旨

研究目的:

1p36 欠失症候群は 1 番染色体短腕末端のサブテロメア領域の部分欠失が原因となり、重度精神発達遅滞、難治てんかん、突出した下顎や落ち窪んだ眼などの特徴的な症状を示すが、染色体の異常は患者によってさまざまであり、そのことが診断をより困難にさせている。そこで本邦患者における 1p36 欠失症候群の診断を支援するシステムを構築すべきと考えた。また、染色体欠失領域と臨床症状のかかわりを明らかにするためには、診断がついた患者における染色体欠失範囲をさらに詳細に解析すべきと考えた。

研究方法:

全国調査で明らかになった症例のうち、未診断の症例と、既に診断が確定した症例に関してアレイ CGH 法による迅速かつ詳細な診断と欠失範囲の同定を行った。その結果から、染色体型と臨床症状との関連を明らかにすることを試みた。

結果と考察:

全国調査を通じて 1p36 欠失症候群の疑いありとして 9 例について相談を受けた。これらの症例と、1p36 欠失症候群の確定例 35 例に関してアレイ CGH によるゲノムコピー数解析を行ったところ、疑い症例 9 例中 2 例において 1p36 欠失を認めた。残り 7 例中 3 例に関しては、まったく別の染色体の微細構造異常を認めた。内訳は 2 番染色体長腕サブテロメア欠失、8 番染色体の中間部欠失と X 染色体欠失であった。37 例の確定例に関しては、欠失範囲が 2-Mb 領域から 12-Mb までとさまざまであったが、このうち 2 例はテロメア欠失を伴わない中間部欠失、3 例は別の染色体との不均衡転座、2 例はモザイク欠失であった。

結論:

アレイ CGH で解析した結果、欠失範囲は患者によりさまざまであった。計 40 例の欠失範囲の結果と、臨床症状の結果を比較し、詳細な染色体型・臨床症状関連を明らかにしていく。一方、疑い症例のうち 1p36 欠失が認められた症例は 2 割程度であったが、他の染色体の微細構造異常を合わせると半数以上で何らかの異常が認められた。このことは 1p36 欠失症候群は臨床症状だけでは診断が困難であり、アレイ CGH による解析が診断に有用であることが示唆された。

A. 研究目的

1p36 欠失症候群は 1 番染色体短腕末端のサブテロメア領域の部分欠失が原因となり、重度精神発達遅滞、難治てんかん、突出した下顎や落ち窪んだ眼などの特徴的な症状を示す。染色体サブテロメア欠失の

中でも最も頻度が高く、出生 5,000 人に一人発症すると考えられているが、一般小児科医における認知度が低く、未診断のままとなっている例が非常に多く存在すると考えられる。顔貌の特徴は乳児期早期には判断は難しく、1歳以降にならないと明らかに

なっていないことが診断を困難にさせている。そこで、本症候群に関する全国調査を行い、そのことにより啓発活動を行って、潜在的な 1p36 欠失症候群患者の掘り起しを行うことが重要であると考えた。そのために、迅速に診断を支援することができる体制を整え、さらに診断が確定した症例に関しては染色体欠失領域と臨床症状との関連について明らかにし、その情報を臨床現場や患者家族に還元し、より精度の高い診断や患者支援に応用すべきと考えた。

B. 研究方法

(1) 診断支援

全国調査により明らかになった疑い症例に関して、迅速に診断を支援するために、希望する患者家族に関しては、確定診断例におけるアレイ CGH による詳細解析のシステムを利用し、血液検体の提供により、迅速かつ正確に診断を行うシステムを構築した。

(2) アレイ CGH 法による解析

疫学調査で把握できた患者のうち、1p36 領域の詳細な欠失範囲が不明の患者であって、患者家族が研究の趣旨に賛同し、解析を希望する場合には、血液検体の提供を受け、アレイ CGH 法による詳細な欠失範囲の同定を行った。アレイ解析には、Agilent 社製 44K Human Genome Array を用いた。解析機器は東京女子医科大学統合医科学研究所に設置されている機器を使用した。対象サンプルは、血液検体から抽出したゲノム DNA を解析に供するが、不特定多数の検体であって、肝炎ウイルスの感染の有無が明らかでないため、解析実施

者の危険を軽減するため、初年度に導入した自動 DNA 抽出器を利用した。

(3) 倫理面への配慮

本研究においては患者情報に基づく疫学調査を行うことから、個人情報に配慮する必要があるため、東京女子医科大学の倫理委員会に申請し、承認を得た。アレイ CGH 解析については、書面に基づく説明と書面によるインフォームド・コンセントを得て実施する。収集される検体には、二重連結可能匿名化番号を付与し、匿名化番号、同意書のコピー 1 部、および患者情報票のコピー 1 部について個人情報管理者が管理する。個人情報と匿名化後の ID を連結する対応表はコンピューターの外部記憶装置に保存し、鍵のかかるキャビネット内で個人情報管理者が保管する。試料等に関するデータベースをコンピューターを用いて取り扱う場合は、インターネットや他のコンピューターから切り離れた状態で取り扱う。

C. 研究結果

(1) 診断支援

全体で 9 例の 1p36 欠失症候群疑いの患者検体の提供を受けて解析したところ、疑い症例 9 例中 2 例において 1p36 欠失を認めた。残り 7 例中 3 例に関しては、まったく別の染色体の微細構造異常を認めた。内訳は 2 番染色体長腕サブテロメア欠失、8 番染色体の中間部欠失と X 染色体欠失であった。

(2) アレイ CGH 法による詳細解析

全国調査で 1p36 欠失症候群であるということが把握された患者から、これまでに 35

例の患者検体の提供を受けた。その結果、欠失範囲は2-Mb 領域から10-Mb までとさまざまであった。このうち2例はテロメア欠失を伴わない中間部欠失、3例は別の染色体との不均衡転座、2例はモザイク欠失であった。

D. 考察

アレイ CGH で明らかになった1p36欠失症候群患者の染色体欠失範囲は、患者毎に異なっていたが、中核となる症状は共通していた。今後は得られた情報から、genotype-phenotype 関連を明らかにする。

E. 結論

最終年度において、全国調査で得られた患者の臨床情報とアレイ CGH の結果を比較検討することにより詳細なgenotype-phenotype 関連を明らかにする予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. *Yamamoto, T., Shimojima, K., Nishizawa, T., Matsuo, M., Ito, M. & Imai, K. Clinical manifestations of the deletion of Down syndrome critical region including DYRK1A and KCNJ6. *Am J Med Genet A* 155A, 113-119 (2011).
2. Shimojima, K., Okumura, A., Natsume, J., Aiba, K., Kurahashi, H., Kubota, T., Yokochi, K. & *Yamamoto, T. Spinocerebellar ataxias type 27 derived from a disruption of the fibroblast growth factor 14 gene with mimicking

phenotype of paroxysmal non-kinesigenic dyskinesia. *Brain Dev*, (in press).

3. Shimojima, K. & *Yamamoto, T. Growth profiles of 34 patients with Wolf-Hirschhorn syndrome. *J Ped Genet* (in press).
4. Shimojima, K., Okamoto, N., Inazu, T. & *Yamamoto, T. Tandem configurations of variably duplicated segments of 22q11.2 confirmed by fiber-FISH analysis. *J Hum Genet* 56, 810-812 (2011).
5. *Tohyama, J., Yamamoto, T., Hosoki, K., Nagasaki, K., Akasaka, N., Ohashi, T., Kobayashi, Y. & Saitoh, S. West syndrome associated with mosaic duplication of FOXP1 in a patient with maternal uniparental disomy of chromosome 14. *Am J Med Genet A* 155A, 2584-2588 (2011).
6. Hirose, M., *Haginoya, K., Yokoyama, H., Kikuchi, A., Hino-Fukuyo, N., Munakata, M., Uematsu, M., Iinuma, K., Kato, M., Yamamoto, T. & Tsuchiya, S. Progressive atrophy of the cerebrum in 2 Japanese sisters with microcephaly with simplified gyri and enlarged extraaxial space. *Neuropediatrics* 42, 163-166 (2011).
7. *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* 155A,

- 1568-1573 (2011).
8. Shimojima, K., Okanishi, T. & *Yamamoto, T. Marfanoid hypermobility caused by an 862 kb deletion of Xq22.3 in a patient with Sotos syndrome. *Am J Med Genet A* 155A, 2293-2297 (2011).
 9. *Okumura, A., Yamamoto, T., Shimojima, K., Honda, Y., Abe, S., Ikeno, M. & Shimizu, T. Refractory neonatal epilepsy with a de novo duplication of chromosome 2q24.2q24.3. *Epilepsia* 52, e66-69 (2011).
 10. Yamashita, S., *Okumura, A., Yamamoto, T., Shimojima, K., Tanabe, T. & Shimizu, T. SCN1B is not related to benign partial epilepsy in infancy or convulsions with gastroenteritis. *Neuropediatrics* 42, 135-137 (2011).
 11. *Sigberg, L., Peippo, M., Sipponen, M., Miikkulainen, T., Shimojima, K., Yamamoto, T., Ignatius, J. & Knuutila, S. 9q22 Deletion--first familial case. *Orphanet J Rare Dis* 6, 45 (2011).
 12. Shimojima, K., Sugawara, M., Shichiji, M., Mukaida, S., Takayama, R., Imai, K. & *Yamamoto, T. Loss-of-function mutation of collybistin is responsible for X-linked mental retardation associated with epilepsy. *J Hum Genet* 56, 561-565, (2011).
 13. Liang, J. S., Shimojima, K., Takayama, R., Natsume, J., Shichiji, M., Hirasawa, K., Imai, K., Okanishi, T., Mizuno, S., Okumura, A., Sugawara, M., Ito, T., Ikeda, H., Takahashi, Y., Oguni, H., Osawa, M. & *Yamamoto, T. CDKL5 alterations lead to early epileptic encephalopathy in both genders. *Epilepsia* 52, 1835-1842 (2011).
 14. *Kitoh, H., Kaneko, H., Kondo, M., Yamamoto, T., Ishiguro, N. & Nishimura, G. Spondylometaphyseal dysplasia with cone-rod dystrophy. *Am J Med Genet A* 155A, 845-849 (2011).
 15. Shimojima, K., Isidor, B., Le Caignec, C., Kondo, A., Sakata, S., Ohno, K. & *Yamamoto, T. A new microdeletion syndrome of 5q31.3 characterized by severe developmental delays, distinctive facial features, and delayed myelination. *Am J Med Genet A* 155A, 732-736 (2011).
 16. *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* 155A, 2997-3001 (2011).
 17. *Tanaka, T., Motoi, N., Tsuchihashi, Y., Tazawa, R., Kaneko, C., Nei, T., Yamamoto, T., Hayashi, T., Tagawa, T., Nagayasu, T., Kuribayashi, F., Ariyoshi, K., Nakata, K. & Morimoto, K. Adult-onset hereditary pulmonary alveolar proteinosis caused by a single-base deletion in CSF2RB. *J Med Genet* 48, 205-209 (2011).
 18. Filges, I., Shimojima, K., Okamoto, N., Rothlisberger, B., Weber, P., Huber, A. R., Nishizawa, T., Datta, A. N., 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* 48, 117-122 (2011).
19. Kibe, T., Mori, Y., Okanishi, T., Shimojima, K., Yokochi, K. & *Yamamoto, T. Two concurrent chromosomal aberrations involving interstitial deletion in 1q24.2q25.2 and inverted duplication and deletion in 10q26 in a patient with stroke associated with antithrombin deficiency and a patent foramen ovale. *Am J Med Genet A* 155A, 215-220 (2011).
 20. 山本俊至. 臨床遺伝に関わる人のためのマイクロアレイ染色体検査. 診断と治療社, 東京 (2012).
 21. 山本俊至. マイクロアレイ染色体検査の臨床応用. *日小児誌* 116; 32-39 (2012).
 22. 山本俊至. 疾患の責任遺伝子に関する研究の進歩. *脳と発達*(in press).
 21. 山本俊至 & 下島圭子. てんかん診療最前線 アレイ CGH 法 新技術によるてんかんの遺伝子研究. *Epilepsy: てんかんの総合学術誌* 5, 47-52 (2011).
 22. 山本俊至 & 下島圭子. ゲノムコピー数異常と疾患 iPS 細胞を用いた病態解析. *東京女子医科大学雑誌* 81, 215-219 (2011).
 23. 山本俊至. 次世代シーケンサーによる遺伝子解析. *小児科* 52, 1591-1597 (2011).
 24. 下島圭子 & 山本俊至. 【神経系における iPS 細胞 iPS 細胞の活用も含めた神経機能修復の現状と将来】 iPS 細胞の小児神経疾患の病態解析への応用. *脳* 21 14, 218-223 (2011).
 25. 井上健, 岩城明子, 黒澤健司, 高梨潤一, 出口貴美子, 山本俊至 & 小坂仁. 先天性大脳白質形成不全症 Pelizaeus-Merzbacher 病とその類縁疾患. *脳と発達* 43, 435-442 (2011).
 26. 元井奈都紀, 田中健之, 根井貴仁, 森本浩之輔, 土橋佳子, 田澤立之, 栗林太, 山本俊至, 有吉紅也 & 中田光. 疾患形成における標的分子の役割 成人発症の GM-CSF 受容体 common β 鎖発現異常による先天性肺胞蛋白症症例の分子機序. *分子呼吸器病* 15, 106-110 (2011).
2. 学会発表
 1. Inoue, K., Numata, Y., Ohkubo, T., Arima, E., Iwaki, A., Kurosawa, K., Takanashi, J., Deguchi, K., Yamamoto, T. & Osaka, H. A comprehensive nationwide epidemiological survey for Pelizaeus-Merzbacher disease and associated disorders in Japan. 12th International Congress of Human Genetics. 2011.10.11-15, Montreal.
 2. Yamamoto, T., Shimojima, K., Sugawara, M., Shichiji, M., Mukaida, S., Takamaya, R., & Imai, K. Loss-of-function mutation of collybistin is responsible for X-linked mental retardation associated with epilepsy. 12th International Congress of Human Genetics. 2011.10.11-15, Montreal.
 3. Okamoto, N., Shimojima, K. &

- Yamamoto, T. Skeletal anomalies and severe language disorder with submicroscopic deletion in 12q13 including HOXC cluster. 12th International Congress of Human Genetics. 2011.10.11-15, Montreal.
4. Nishi, E., Mizuno, S. & Yamamoto, T. A novel mutation in GPC3 gene in a patient with Simpson-Golabi-Behmel syndrome. 12th International Congress of Human Genetics. 2011.10.11-15, Montreal.
 5. Shimojima, K., Isidor, B., Le Caignec, C., Kondo, A., Sakata, S., Ohno, K. & Yamamoto T. A new microdeletion syndrome of 5q31.3 characterized by severe developmental delays, distinctive facial features, and delayed myelination. 12th International Congress of Human Genetics. 2011.10.11-15, Montreal.
 6. 山本俊至, 下島圭子, 高山留美子, 平澤恭子, 夏目淳, 奥村彰久, 池田浩子, 小国弘量, 今井克美 & 大澤真木子. 小児てんかん脳症における CDKL5 の包括的解析. 第 114 回日本小児科学会学術集会, 2011.4.15-17, 東京.
 7. 七字美延, 下島圭子, 今井克美 & 山本俊至. Xq11.1 に位置する ARHGEF9 遺伝子の nullisomy は精神遅滞・てんかんの原因となる. 第 114 回日本小児科学会学術集会, 2011.4.15-17, 東京.
 8. 那須裕郷, 高山留美子, 今井克美, 井上裕文, 松重武志, 下島圭子, 山本俊至, 高橋幸利 & 井上有史. CDKL5 微小欠損に肺炎球菌感染症を反復した IgG2 サブクラス欠損症の 1 例. 第 114 回日本小児科学会学術集会, 2011.4.15-17, 東京.
 9. 下島圭子 & 山本俊至. 中枢神経病態解析を目指したダウン症候群患者由来 iPS 細胞の樹立. 第 114 回日本小児科学会学術集会, 2011.4.15-17, 東京.
 10. 井上健, 岩城明子, 黒澤健司, 高梨潤一, 出口貴美子, 山本俊至 & 小坂仁. 先天性大脳白質形成不全症の診断基準と疾患分類の作成. 第 53 回日本小児神経学会総会, 2011.5.26-28, 横浜.
 11. 下島圭子, 井上貴仁, 今井由生, 荒井康裕, 藤田貴子, 井手口博, 安元佐和, 廣瀬伸一 & 山本俊至. Pelizaeus-Merzbacher 病患者由来 iPS 細胞の樹立と病態解析. 第 53 回日本小児神経学会総会, 2011.5.26-28, 横浜.
 12. 今井克美, 高山留美子, 美根潤, 那須裕郷, 伊藤智城, 池田浩子, 最上友紀子, 重松秀夫, 高橋幸利, 下島圭子, 山本俊至 & 井上有史. CDKL5 遺伝子異常に伴うてんかんの早期診断の手がかり. 第 53 回日本小児神経学会総会, 2011.5.26-28, 横浜.
 13. 山本俊至, 下島圭子 & 岡本伸彦. Schinzel-Giedion 症候群の原因遺伝子 SETBP1 のハプロ不全は非特異的な精神発達遅滞の原因となる. 第 53 回日本小児神経学会総会, 2011.5.26-28, 横浜.
 14. 山本俊至, 下島圭子, 平澤恭子 & 前垣義弘. 1p36 欠失症候群の本邦における実態と欠失範囲の同定. 第 53 回日本小児神経学会総会, 2011.5.26-28, 横浜.
 15. 西村洋子, 豊嶋大作, 戸川雅美, 近藤章子, 前垣義弘, 大野耕策 & 山本俊