

- 4) 山本佳世乃, 川目 裕. 遺伝性疾患に関わるクライアントへのライフストーリーインタビューの効果. 第 35 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会. 京都, 2011 年 6 月
- 5) 深野智華, 山本佳世乃, 川目 裕. 遺伝性疾患を有するクライアントや家族の遺伝情報に対する理解不足や誤解について. 第 35 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会. 京都, 2011 年 6 月
- 6) 安田有理, 山本佳世乃, 川目 裕. Fabry 病を有する成人患者における心理社会的問題に関する文献検討. 第 35 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会. 京都, 2011 年 6 月
- 7) 飯倉立夏, 山本佳世乃, 川目 裕 : Costello 症候群の摂食障害についての文献検討. 第 34 回日本小児遺伝学会, 横浜, 2011 年 8 月
- 8) 齋藤敦子, 山本佳世乃, 川目 裕 : 精神遅滞を合併する遺伝性疾患における問題行動の文献検討. 第 34 回日本小児遺伝学会, 横浜, 2011 年 8 月
- 9) 荒川経子, 奥原かおり, 鬼沢典朗, 川目 裕. 総合周産期母子医療センターにおける看護師としての認定遺伝カウンセラーの活動. 第 10 回日本遺伝学会学術集会, 東京, 2011 年 9 月
- 10) 岩柳実穂, 山本佳世乃, 川目 裕. DTC (Direct-to-Consumer) 遺伝子検査 : 利用対象者の意識と現状についての文献的検討. 第 56 回日本人類遺伝学会大会. 千葉, 2011 年 11 月

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

表 1 Costello 症候群の経口摂取開始の報告

文献	経口摂取開始時期	摂食障害の状況
Gregersen and Viljoen,2004	出生後	哺乳障害があったが, 6ヶ月までには良好な経口摂取が可能となる
Teebi and Shaabani,1993	出生後	1歳6ヶ月まで摂食は乏しかったが経管栄養は行っていない
Davies et al.,1994	出生後	1時間毎にスプーンで経口栄養摂取を行った
Gripp et al.,2008	1歳3ヶ月	胃瘻造設, GERD. 17ヶ月時に胃瘻閉鎖
Johnson et al.,1998	1歳6ヶ月	哺乳瓶での摂食・液体の経口摂取が可能となる
Kerr et al.,1998	3歳6ヶ月	むせながらも経口摂取可能となったが, 食べ物に興味はない
Kerr et al.,1998	3歳9ヶ月	スプーンを用いて自食が可能となる
Johnson et al.,1998	7歳6ヶ月	少量だが経口摂取を受け入れるようになる

## 資料 1

### アンケート調査ご協力のお願い

コストロ症候群、CFC 症候群、ヌーナン症候群を有する子どもさんの摂食に関する調査

#### 調査の目的とご協力のお願い

本調査は、コストロ症候群、CFC 症候群、ヌーナン症候群の子どもさんとそのご家族に対して、摂食（食べること）に関しての多くの情報を蓄積して、より良い対応法を明らかにする目的で行います。子どもさんから青年、成人の方までの食べることの状況とその経過を把握させていただくことによって、より多くの情報を蓄積することができます。大変お忙しいところですが、ぜひご協力いただけますようお願いいたします。

#### 個人情報保護と結果の取り扱いについて

回答は無記名式となっております。調査結果については、個人が特定されたりすることはありません。なお、調査結果を研究の目的以外に利用することはありません。

#### ご協力の同意について

本調査は、同意書の署名をいただくことはせず、アンケートの回答をもってご同意いただく形式となっております。調査へのご協力は任意のものとなります。

アンケート記入後は、2 ページ目以降を、同封の返信用封筒にて郵送くださいますようお願い申し上げます。

2012 年 3 月 日までにご返送をお願いいたします。

研究分担者：お茶の水女子大学大学院人間文化創成科学研究科ライフサイエンス専攻遺伝カウンセリングコース 川目 裕

〒112-8610 東京都文京区大塚 2-1-1

TEL:03-5978-5587、FAX:03-5978-5131、E-mail:kawame.hiroshi@ocha.ac.jp

研究代表者：松原洋一、青木洋子

東北大学大学院医学系研究科・遺伝病学分野

東北大学病院・遺伝科

〒980-8574 仙台市青葉区星陵町 1-1

電話：022-717-8137、FAX：022-717-8142

## アンケート用紙

### I. お子さんに関する質問

お子さんの現在の年齢： \_\_\_\_\_ 歳 \_\_\_\_\_ か月                      性別： 男性 女性

お子さんの身長： \_\_\_\_\_ cm、                      体重： \_\_\_\_\_ g あるいは Kg

診断名：

遺伝子診断の有無： 有    (遺伝子名： \_\_\_\_\_ )                      無

発達の様子

- できるようになった年月齢をご記入ください、まだ到達していないときには、「未」とご記入ください。

首が座る ( \_\_\_\_\_ )、                      お座り ( \_\_\_\_\_ )

つかまり立ち ( \_\_\_\_\_ )、                      独歩 ( \_\_\_\_\_ )

意味のある言葉を話す ( \_\_\_\_\_ )、                      二語文 ( \_\_\_\_\_ )

- 発達指数・知能指数などの検査をおこなっていましたらご記入ください

---

---

例：“発達指数 65 (2歳時)” あるいは、“3歳時に1歳8か月の発達” など

## 睡眠の様子

- 現在、お子さんの睡眠について、(1)か(2)のどちらかに丸をしてください

- (1) 毎日、よく寝てくれる  
(2) ねかせづらい、すぐに起きてしまうなど睡眠の課題がある

- (1)を選んだ方、以前に不眠や睡眠の課題の有無について、また、何歳頃からよく眠れるようになったか、ご記入ください

( )

- (2)を選んだ方、睡眠の課題の程度とその様子であてはまるものを選んでください

おおよその頻度：

- (1) ほぼ毎日 (2) 週に1、2日 (3) 月に2、3日 (4) 2、3か月に1日

睡眠の様子：

- (1) 入眠に時間がかかる、寝かせづらい  
(2) 寝るが、少しの音や刺激で、あるいは何もなくても、すぐにおきてしまう  
(3) 一度おきると寝かせづらい  
(4) 朝、早くおきる  
(5) その他： \_\_\_\_\_

## 合併症の様子

合併症状などとしてお子さんに認めるものがあれば、チェックしてください。また、カッコ内にご記入ください

心臓：

- 不整脈（種類： \_\_\_\_\_、年齢 \_\_\_\_\_）  
肺動脈狭窄  
心筋の肥厚  
心筋症  
内反足など関節拘縮  
胃食道逆流症  
けいれん（ひきつけ）  
腫瘍（種類： \_\_\_\_\_、年齢 \_\_\_\_\_）  
乳頭腫（いぼ）  
眼振  
近視、遠視、乱視、弱視  
その他（ \_\_\_\_\_ ）

## II. 摂食・食事に関する質問

### 第1部

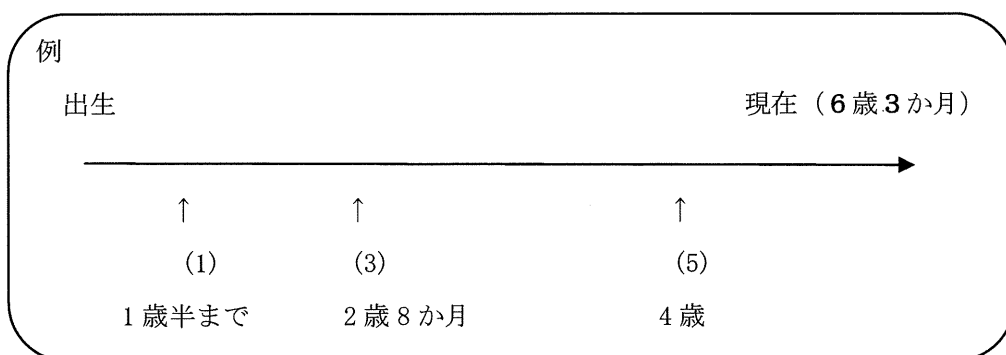

1. お子さんの現在の摂食の状態としても最も当てはまるものを1つだけ選んで、番号に丸をつけてください。
  - (0) 口から食べることは安全ではない、あるいは口から食べることができない/食べることを好まないため、すべての栄養はチューブ栄養（経鼻・胃瘻）で摂っている。
  - (1) いくらかは口から食べることができるが、特定の工夫（特定の食感や形態の調整、食べるときに特定の姿勢、特定の道具など）が必要であり、多くの栄養はチューブ栄養で摂っている。
  - (2) いくらかは口から食べることができ、上記のような工夫は必要ない。しかし、多くの栄養はチューブ栄養で摂っている。
  - (3) 口から食べることが可能で、工夫が必要のこともあるが、多くの栄養は口から摂っている。時にチューブ栄養が必要になる。
  - (4) 口から食べることができるが、特別の工夫が必要。しかし、チューブ栄養は必要ない。
  - (5) 特別な工夫をしなくても口から食べることができる。またチューブ栄養も必要ない。
  
2. 現在の口からの食事（経口摂取）とチューブ栄養の割合について、最も当てはまる組み合わせの番号にひとつ丸をつけてください。

	<u>お口から</u>	<u>チューブから</u>
(0)	0 %	100 %
(1)	25 %	75 %
(2)	50 %	50 %
(3)	75 %	25 %
(4)	100 %	0 %

3. 上記の1の質問の摂食の状態になったおおよその年齢はいつですか  
\_\_\_\_\_歳\_\_\_\_\_か月

4. 上記の年齢に至るまでの出生後からの摂食の状態についても教えてください。下の例に示したように、おおよその状態を上記の(0) から (5)から選んでご記入ください。

出生 現在 ( 歳 か月)



5. 現在の哺乳や摂食の様子、あるいは出生後から現在までの食事の様子について、さらに追加することがあれば、自由にご記入ください。

子どもさんの現在の様子について、以下、どれかの数字に○をしてください。

6. 食事中、あるいは食事の直後のむせや嘔吐をする（食事は経口またはチューブ栄養いずれの場合でも）。

いつも                      ときどき                      なし  
0-----1-----2-----3-----4

7. 歯磨き（あるいは歯ぐきや舌の掃除）は

とても難しい              時に抵抗する              簡単にできる  
0-----1-----2-----3-----4

8. 顔を洗うことは

とても難しい              時に抵抗する              簡単にできる  
0-----1-----2-----3-----4

以下の質問は、第1部の質問1で、(0)以外を選んだ方に回答をお願いします。お子さんがわずかの量でも経口摂取ができる場合には次の第2部の質問への回答をお願いします。

## 第2部

最も当てはまる数字にひとつ丸をつけてください。

1. 口から物を食べる時間が30分以上かかる。

いつも                      ときどき                      なし  
0-----1-----2-----3-----4

2. 口から物を食べる最中に、物をつまらせたり、咳こんだり、吐いたりする。

いつも                      ときどき                      なし  
0-----1-----2-----3-----4

3. 哺乳びんやカップから飲ませようとしたときに、喜んで口をあける。

いつも                      ときどき                      なし  
0-----1-----2-----3-----4



4. 食物や液体を口に溜めて飲み込まない。

いつも                      ときどき                      なし  
0-----1-----2-----3-----4

5. スプーンに対して喜んで口を開ける。

いつも                      ときどき                      なし  
0-----1-----2-----3-----4

6. 食事のときに機嫌が悪くめそめそしたり泣いたりする

いつも                      ときどき                      なし  
0-----1-----2-----3-----4

7. 舌で押し出したり吐き出したりして食物や液体を口から出す

いつも                      ときどき                      なし  
0-----1-----2-----3-----4

8. 楽しんで食べる

いつも                      ときどき                      なし  
0-----1-----2-----3-----4

9. 私は、子どもに食事を与えているときにいらいらしたり、不安な気持ちになる。

いつも                      ときどき                      なし  
0-----1-----2-----3-----4

10. 特に問題なく受けいれて食べてくれる食品についてチェックしてください

- 冷たいもの
- 室温のもの
- 温かいもの
- 液体
- ピューレ状の食べ物
- 食感の異なるものが混ざった食べ物（例：具の入った味噌汁、ひき肉と野菜のスープ）
- つぶして、かたまりが残った状態のもの（例：マッシュポテトや茹でてつぶした野菜）

簡単に噛めるもの（例：クッキー、クラッカー、ポテトチップス、ハンバーグ）

噛むのに力がある食べ物（例：肉、りんご）

11. 口に食事が食べられるようになった際の、その初めの食品は何でしたか  
（例：カレーとバナナ、胡椒のきいた辛いもの、バナナ）

---

12. 現在までの摂食に対してのリハビリテーション、訓練を受けたことがありますか？

はい            いいえ

はいと答えられた方；具体的なリハビリや訓練について、場所や担当者、実際のプログラムなどについてお書きください

以上にてアンケートは終了です。お疲れ様でした。

（摂食・食事に関する質問は、以下の調査票を参考に作成：“Pediatric Assessment Scale for Severe Feeding Problem” Crist W et al., Nutr Clin Pract 19: 403-408, 2004）

## アレイ CGH 解析により NKX2.1 遺伝子欠失を認めた Brain-thyroid-lung 症候群の 1 例

研究分担者 呉 繁夫 東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野 教授

### 研究要旨

昨年度に引き続き、先天異常症の CGH マイクロアレイ解析によるゲノム・コピー数異常のスクリーニングを実施した。今年度は、先天性甲状腺機能低下症、舞踏病様不随意運動、反復性呼吸器感染症の症状の組み合わせから、Brain-thyroid-lung 症候群が疑われた症例におけるアレイ CGH 法の有用性を報告する。本症例では、NKX2.1 遺伝子のエクソン・シーケンス解析では遺伝子変異を認めず、CGH アレイ解析で 14 番染色体 q12-13 領域に NKX2.1 遺伝子を含む 2.6Mb の欠失を認め、遺伝子診断が確定した。

### 研究協力者

菊池敦生、植松 貢

（東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野）

### A. 研究目的

昨年度から先天異常が疑われる症例に対し、アレイ CGH 解析を実施している。今回、先天性甲状腺機能低下症、運動発達遅滞、舞踏病様不随意運動、反復性呼吸器感染症を呈する 6 歳女児の解析例を報告する。臨床症状から Brain-thyroid-lung 症候群が疑われたが、責任遺伝子である NKX2.1 遺伝子アレイ CGH 解析にて NKX2.1 遺伝子の欠失を見出したので報告する。

### B. 研究方法

患児の末梢血からゲノム DNA を抽出した。NKX2.1 遺伝子変異解析は、最初に全蛋白翻訳領域を PCR 法にて増幅し、直接シーケンス法にて行った。アレイ CGH 解析は、アジレント社製 Human Genome CGH マイクロアレイ 244k を用いてゲノム・コピー異常を解析した。

（倫理面への配慮）

本研究は、東北大学医学部倫理委員会の承認を受けており、解析にあたってはインフォームド・コンセントを書面で得た上で実施した。

### C. 研究結果

【症例】6 歳、女児。周産期、出産時に特に異常を認めなかった。甲状腺機能低下症の新生児スクリーニングの精査にて先天性甲状腺機能低下症との診断を受け、甲状腺ホルモン製剤の補充療法を続けている。知的発達は正常であるが、運動発達は遅れ、お座りは 12 カ月、独歩は 38 カ月で初めて可能になった。体幹部の筋緊張低下を認め、刺激時の舞踏病様不随意運動が著明であった。頭部 MRI 検査では異常を認めなかった。1 歳 6 か月頃から、呼吸器感染症を繰り返すようになり、1 年間で 5 回、市中病院へ入院している。両親に血族婚なく、同様な症状を示す家族もない（図 1 に家系図を示す）。

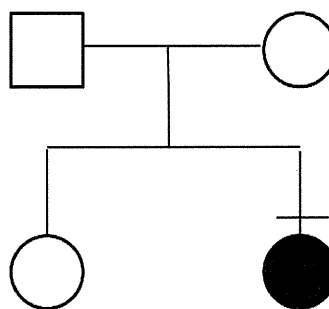


図 1 Brain-thyroid-lung 症候群が疑われた女児の家系図

## 【遺伝子解析】

先天性甲状腺機能低下症、舞踏病様不随意運動、反復性呼吸器感染症の症状の組み合わせから、Brain-thyroid-lung 症候群が疑われ、エクソン・シーケンスによる、NKX2.1 遺伝子変異解析をおこなったが、変異を見出すことは出来なかった。そこで、アジレント社製 Human Genome CGH マイクロアレイ 244k を用いて、遺伝子コピー数異常を検索したところ、14q12-13 領域に 2.6Mb の欠失を認めた (図 1)。

## D. 考察

Brain-thyroid-lung 症候群は、先天性甲状腺機能低下症、舞踏病様不随意運動、反復性呼吸器感染症を特徴とする遺伝性疾患で、常染色体優性遺伝を示す。今回の症例では、両親の遺伝子解析は実施出来なかったが、両親ともに無症状であることから、新規突然変異による 2.6Mb の欠失と考えられる。発症機序としては本症のように NKX2.1 遺伝子の全領域欠失する症例で本症を呈することから、ハプロ不全によるものと推察される。本症例では、遺伝子解析として通常行われているエクソン・シーケンスが実施されたが遺伝子変異を見出す事が出来なかった。そこで、遺伝子コピー数異常を疑い、アレイ CGH 解析を行い、遺伝子欠失を証明する事が出来た。

## E. 結論

先天異常症の解析にアレイ CGH 解析は、有用な解析手段と考えられた。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 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 in *RNF213* is the strong predictor for early-onset and severe form of Moyamoya disease. Neurology (in press)

gy (in press)

- 2) Uematsu M, Haginoya K, Kikuchi A, Nakayama T, Kakisaka Y, Numata Y, Kobayashi T, Hino-Fukuyo N, Fujiwara I, Kure S. Hypoperfusion in caudate nuclei in patients with brain-lung-thyroid syndrome. J Neurol Sci (in press)
- 3) Narisawa A, Komatsuzaki S, Kikuchi A, Niihori T, Aoki Y, Fujiwara K, Tanemura M, Hata A, Suzuki Y, Relton CL, Stanier P, Grinham J, Leung KY, Partridge D, Robinson A, Stone V, Gustavsson P, Copp AJ, Greene NDE, Tominaga T, Matsubara Y, Kure S. Mutations in genes encoding the glycine cleavage system predispose to neural tube defects. Hum Mol Genet (in press)
- 4) Kikuchi A, Arai-Ichinoi N, Sakamoto O, Matsubara Y, Saheki T, Kobayashi K, Ohura T, Kure S. Simple and rapid genetic testing for citr in deficiency by screening 11 prevalent mutations in SLC25A13. Mol Genet Metab (in press)

## 2. 学会発表

- 1) 植松貢、菊池敦生、沼田有里佳、福與なおみ、廣瀬 三恵子、萩野谷和裕、呉 繁夫、土屋滋 「尾状核の血流低下を認めた Brain-Thyroid-Lung 症候群の 3 例」 第 62 回北日本小児科学会、2011 年 9 月 11 日 (札幌)
- 2) 菊池敦生、市野井那津子、坂本 修、大浦敏博、佐伯武頼、小林圭子、松原洋一、呉 繁夫 「シトリン欠損症の簡便・迅速な遺伝子診断法の確立 — 感度の更なる改善と 2 年間の運用実績について —」 第 53 回日本先天代謝異常学会総会 2011 年 11 月 24-26 日、東京
- 3) 呉 繁夫、鎌田文顕、青木洋子、阿部裕、新堀哲也、小松崎匠子、菊池敦生、菅野潤子、土屋滋、松原洋一 「モヤモヤ病遺伝的要因の解明 — 疾患感受性遺伝子と創始者変異の同定」 第 114 回日本小児科学会学術集会、2011 年 4 月 15-17 日、東京

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

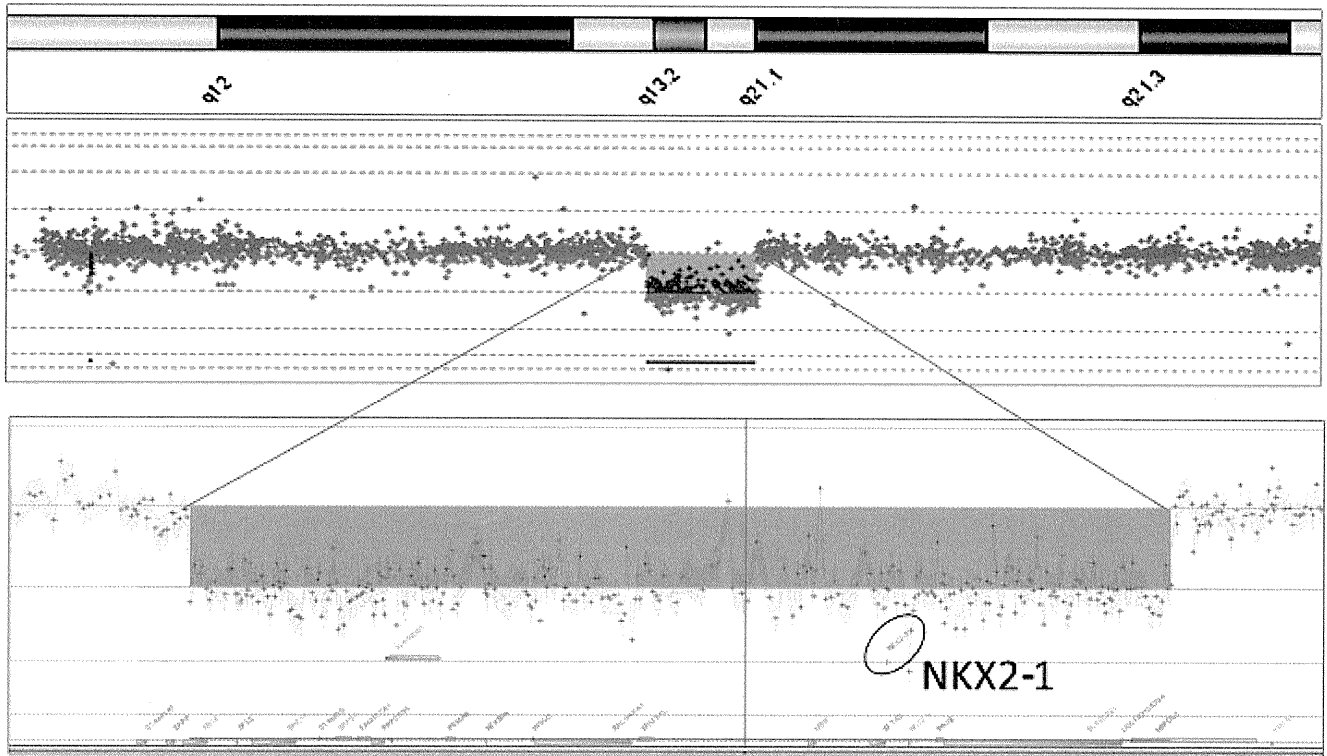


図 症例のアレイ CGH 解析の結果

NKX2.1 遺伝子を含む 14q12-13 領域の蛍光シグナル強度が、約半分に低下している。横軸は染色体上の位置、縦軸は蛍光シグナルの強度を示す。青色は対照検体よりシグナル強度が強い事を、赤色は対照検体よりシグナル強度が弱い事を示す。

## 難治性疾患克服のためのバイオバンク設計の現状、特に UK Biobank を例として

研究分担者 栗山進一 東北大学大学院医学系研究科分子疫学分野 教授

### 研究要旨

バイオバンクとは、「人体に由来する試料およびそれに関する情報を、医学・科学研究に利用するために、体系的に収集・保管・分配するシステム」である（町野朔・辰井聡子共編、「ヒト由来試料の研究利用－試料の採取からバイオバンクまで－」上智大学出版）。大規模な試料・情報の集積が、疾患の発生メカニズムを解明し、効果的な予防法や治療法の開発に不可欠であることは、国際的に広く認識されており、英国 UK Biobank は、50 万人以上の中老年成人を対象に、前向きコホート研究デザインにより生体試料・関連情報等を収集し終わった、現在のところ世界最大のバイオバンクである。2011 年 11 月 14 日及び 15 日、イギリス Manchester 並びに Oxford の UK Biobank を訪問し、Manchester では施設の視察と共に、Scientific Manager の Dr Kristian Spreckley と討論し、Oxford では、Head of Communications の Dr Andrew Trehearne と議論した。その結果、UK Biobank 視察の結果、難治性疾患等のバイオバンクの設計に当たっては、①プロジェクトの開始までに極めて周到な準備を行うこと、②包括同意に関する手法は、国内事情がまったく異なり、英国の例をわが国に当てはめることはできず、独自の検討が必要であること、③ピッキングの自動化された冷凍保管庫は魅力的であるが、Manchester の業者にそのまま委託することはできず、日本国内を早急に探すべきであること、などが重要であることが明らかとなった。

### 研究協力者

なし

英国 UK Biobank は、50 万人以上の中老年成人を対象に、前向きコホート研究デザインにより生体試料・関連情報等を収集し終わった、現在のところ世界最大のバイオバンクである。

### A. 研究目的

バイオバンクとは、「人体に由来する試料およびそれに関する情報を、医学・科学研究に利用するために、体系的に収集・保管・分配するシステム」である（町野朔・辰井聡子共編、「ヒト由来試料の研究利用－試料の採取からバイオバンクまで－」上智大学出版）。人体に由来する試料には、臓器、組織、血液、尿および DNA を含む。

大規模な試料・情報の集積が、疾患の発生メカニズムを解明し、効果的な予防法や治療法の開発に不可欠であることは、国際的に広く認識されており（OECD, Creation and Governance of Human Genetic Research Database, 2006, p6）、経済における国際競争力にとっても少なからぬ意義を有することから、EU、アメリカ等の諸国は競うようにバイオバンクの整備・推進を図っている。

本研究の目的は、難治性疾患克服に資するわが国のバイオバンク設計に資するため、UK Biobank を訪問して、その歴史、現状ならびに課題を明らかにすることである。

### B. 研究方法

2011 年 11 月 14 日及び 15 日、イギリス Manchester 並びに Oxford の UK Biobank を訪問し、Manchester では施設の視察と共に、Scientific Manager の Dr Kristian Spreckley と討論し、Oxford では、Head of Communications の Dr Andrew Trehearne と議論した。

### C. 研究結果

UK Biobank は 50 万人以上の中老年成人を対象として、血液、尿、唾液などの生体試料ならびに生活

習慣に関する情報、追跡調査の結果得られる情報をバンキングし、研究者等に提供するプロジェクトである。Manchester と Oxford にそれぞれ拠点を有し、Manchester では現在、生体試料の保管を行っている。

UK Biobank は同意取得の点で大いに注目すべき特徴を有する。対象者には研究内容を詳しく説明せず、簡易なリーフレットを読んでもらって、事業の大まかな内容をつかんでもらうのみで、Informed Consent を実施している。これで Whole Genome Sequence は可能か聞いたところ、明確に「Yes」と答えた。ただし、40-69 歳の 50 万人をリクルートするにあたり、注意深くボランティア(潜在的参加者)を選定しているとのことであった。イギリス国民は、自宅近くに必ず GP (General Physician かかりつけ医)を選んでおかないと行けないが、その GP が保有する国民健康サービス(NHS)記録を基に、参加者に郵便で Biobank 事業への参加を呼びかける。この際、Biobank が公的なものであることを示すように郵便の表には NHS のマークを印刷することが大事であるとのことであった。最初の Invitation Letter にはインフォームドコンセントとして、得られる検体を用いてゲノム解析を行うことは明記してある。返事が来た参加者には詳細な情報を載せた Further Information Leaflet を郵送する。およそ 500 万人を Biobank に招待し最終的にはそのうちの 10%が事業に参加意志を示したとのことである。参加希望者は指定された時間に自宅近くのアセスメントセンター(最初は全英で 2 カ所、最大で 7 カ所設置)に赴き、そこで最終的にインフォームドコンセントに同意する。Biobank としては、インフォームドコンセントは無理に取るものではなく、将来的の英国国民全体の健康を守るためという善意の心から自発的に参加して頂くことが重要であるというスタンスであった。現在の同意書では、提供したサンプルの所有は UK Biobank となり参加者の所有権は失われ、将来的にゲノム解析した場合でも、現時点では参加者へのフィードバックは行わない方針である。

Invitation Letter を送付するときからすでにデータベース運用がされており、Invitation にどれくらい応諾したか、応諾率の時点でモニタリングされている。

また、リクルートメント時に得られたベースライ

ン情報に関しては、血圧や呼吸機能検査などの生理学的検査も含め、すべて電子的に取得しており、ベースライン調査とともにデータベース化の主要部分が完了する仕組みになっている。また、眼科検査などについては画像データのままデータベース化していた。

IT システムでリアルタイムにデータ管理をしているため、どのセンターのデータにばらつきがあり、精度管理が不十分であるかがリアルタイムに把握可能であり、スタッフの再トレーニングに有用であったと報告していた。質問票や問診に関してはパイロット調査の段階で平均所要時間を測定しており、本調査でも継続的に把握していた。

#### D. 考察

UK Biobank 視察の結果、難治性疾患等のバイオバンクの設計に当たっては、以下の点に留意すべきであることがあきらかとなった。

- ①プロジェクトの開始までに極めて周到な準備を行う。
- ②包括同意に関する手法は、国内事情がまったく異なり、英国の例をわが国に当てはめることはできず、独自の検討が必要である。
- ③ピッキングの自動化された冷凍保管庫は魅力的であるが、Manchester の業者にそのまま委託することはできず、日本国内を早急に探すべきである。
- ④UK Biobank の開所式に英国王室が招待されているが、日本にも皇室があるので、もしご協力を仰げれば心強く思われる。
- ⑤UK Biobank は地震への備えは全くしていない。想定しているのは飛行機墜落であるが、そのために建物を補強するのではなく、離れたところにバックアップストレージを用意している。しかし日本の場合は、建物の十分な耐震性、非常時の電源確保、液体窒素の備蓄が必要と思われる。
- ⑥UK Biobank の自動化冷凍保管庫は巨大で、日本の建物内に入れるには2階分吹き抜けにする必要がある。建物設計には導入する冷凍保管庫のサイズを考慮すべきである。
- ⑦パイロット調査の時点ですでにデータシステムをほぼ完成させておき、本調査では微調整のみとすることで、

スムーズな登録が行える。

⑧県、市など行政との連携は極めて大事である。またNPO 法人的な団体との連携をどうするかも考慮する必要がある。

⑨一般市民にどのくらい浸透させるかは、メディアを用いた方法も考えるべきである。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

なし

#### H. 知的所有権の取得状況

なし



### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kagami M, Kato F, Matsubara K, Sato T, Nishimura G, Ogata T	Relative frequency of underlying genetic causes for the development of UPD(14)pat-like phenotype.	J Hum Genet	(accepted)		
Fukami M*, Tsuchiya T, Takada S, Kanbara A, Asahara H, Igarashi A, Kamiyama Y, Nishimura G, Ogata T	Heterozygous cryptic deletion in the SOX9 5' region in a patient with Pierre Robin sequence and hypoplastic left scapula.	Am J Med Genet A	(accepted)		
Miyatake S, Miyake N, Touho H, Nishimura-Tadaki A, Kondo Y, Okada I, Tsurusaki Y, Doi H, Sakai H, Saitsu H, Shimojima K, Yamamoto T, Higurashi M, Kawahara N, Kawauchi H, Nagasaka K, 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
Kikuchi A, Arai-Ichinoi N, Sakamoto O, Matsubara Y, Saheki T, Kobayashi K, Ohura T, Kure S.	Simple and rapid genetic testing for citrin deficiency by screening 11 prevalent mutations in SLC25A13	Mol Genet Metab	Epub ahead of print		2012
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.	171	301-305	2012
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.	131	99-110	2012

Uematsu M, Haginoya K, Kikuchi A, Nakayama T, Kakisaka Y, Numata Y, Kobayashi T, Hino-Fukuyo N, Fujiwara I, Kure S.	Hypoperfusion in caudate nuclei in patients with brain–lung–thyroid syndrome.	J Neurol Sci	Epub ahead of print		2011
Narisawa A, Komatsuzaki S, Kikuchi A, Niihori T, Aoki Y, Fujiwara K, Tanemura M, Hata A, Suzuki Y, Relton CL, Grinham J, Leung KY, Partridge D, Robinson A, Stone V, Gustavsson P, Stanier P, Copp AJ, Greene ND, Tominaga T, Matsubara Y, Kure S.	Mutations in genes encoding the glycine cleavage system predispose to neural tube defects in mice and humans.	Hum Mol Genet.	Epub ahead of print		2011
Adachi M, Abe Y, Aoki Y, Matsubara Y.	Epilepsy in RAS/MAPK syndrome: Two cases of cardio-facio-cutaneous syndrome with epileptic encephalopathy and a literature review.	Seizure	Epub ahead of print		2011
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 A	Epub ahead of print		2011
Auerbach AD, Burn J, Cassiman JJ, Claustres M, Cotton RG, Cutting G, den Dunnen JT, El-Ruby M, Vargas AF, Greenblatt MS, Macrae F, Matsubara Y, Rimoin DL, Vihinen M, Van Broeckhoven C.	Mutation (variation) databases and registries: a rationale for coordination of efforts.	Nature Rev Genet.	12(12)	881	2011
Wakabayashi Y, Yamazaki K, Narumi Y, Fuseya S, Horigome M, Wakui K, Fukushima Y, Matsubara Y, Aoki Y, Kosho T.	Implantable cardioverter defibrillator for progressive hypertrophic cardiomyopathy in a patient with LEOPARD syndrome and a novel PTPN11 mutation Gln510His.	Am J Med Genet A	155A(10)	2529-33	2011
Niihori T, Aoki Y, Okamoto N, Kurosawa K, Ohashi H, Mizuno S, Kawame H, Inazawa J, Ohura T, Arai H, Nabatame S, Kikuchi K, Kuroki Y, Miura M, Tanaka T, Ohtake A, Omori I, Ihara K, Mabe H, Watanabe K, Niihori T, Okano E, Numabe H, Matsubara Y.	HRAS mutants identified in Costello syndrome patients can induce cellular senescence: possible implications for the pathogenesis of Costello syndrome.	J Hum Genet.	56(10)	707-15	2011

Tamaki Y, Arai T, Sugimura H, Sasaki T, Honda M, Muroi Y, Matsubara Y, Kanno S, Ishikawa M, Hirasawa N, Hiratsuka M.	Association between Cancer Risk and Drug-metabolizing Enzyme Gene (CYP2A6, CYP2A13, CYP4B1, SULT1A1, GSTM1, and GSTT1) Polymorphisms in Cases of Lung Cancer in Japan.	Drug Metab Pharmacokinet.	26(5)	516-22	2011
Honda M, Muroi Y, Tamaki Y, Saigusa D, Suzuki N, Tomioka Y, Matsubara Y, Oda A, Hirasawa N, Hiratsuka M.	Functional characterization of CYP2B6 allelic variants in demethylation of antimalarial artemether.	Drug Metab Dispos.	39(10)	1860-5	2011
Tamaki Y, Honda M, Muroi Y, Arai T, Sugimura H, Matsubara Y, Kanno S, Ishikawa M, Hirasawa N, Hiratsuka M.	Novel Single Nucleotide Polymorphism of the CYP2A13 Gene in Japanese Individuals.	Drug Metab Pharmacokinet.	26(5)	544-7	2011
Ohashi H, Suzumori K, Chisaka Y, Sonta S, Kobayashi T, Aoki Y, Matsubara Y, Sone M, Shaffer LG.	Implications of prenatal diagnosis of the fetus with both interstitial deletion and a small marker ring originating from chromosome 5.	Am J Med Genet A.	155A(1)	192-6	2011
Watanabe Y, Yano S, Niihori T, Aoki Y, Matsubara Y, Yoshino M, Matsuishi T.	A familial case of LEOPARD syndrome associated with a high-functioning autism spectrum disorder.	Brain Dev.	33(7)	576-9	2011
Kamada F, Aoki Y, Narisawa A, Abe Y, Komatsuzaki S, Kikuchi A, Kanno J, Niihori T, Ono M, Ishii N, Owada Y, Fujimura M, Mashimo Y, Suzuki Y, Hata A, Tsuchiya S, Tominaga T, Matsubara Y, Kure S.	A genome-wide association study identifies RNF213 as the first Moyamoya disease gene	J Hum Genet.	56(1)	34-40	2011
Yamazawa K, Nakabayashi K, Matsuoka K, Matsubara K, Hata K, Horikawa R, Ogata T	Androgenetic/biparental mosaicism in a girl with Beckwith-Wiedemann syndrome-like and upd(14)pat-like phenotypes.	J Hum Genet	56 (1)	91-93	2011
Fukami M, Muroya K, Miyake T, Iso M, Yokoi H, Suzuki Y, Tsubouchi K, Nakagomi Y, Kikuchi N, Horikawa R, Ogata T	GATA3 abnormalities in six patients with HDR syndrome.	Endocr J	58 (2)	117-121	2011
Soneda S, Yazawa T, Fukami M, Adachi M, Mizota M, Fujieda K, Miyamoto K, Ogata T	Proximal promoter of the cytochrome P450 oxidoreductase gene: identification of microdeletions involving the untranslated exon 1 and critical function of the SP1 binding site.	J Clin Endocrinol Metab	96 (11)	E1881-1887	2011