

201128284B

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

コストロ症候群・CFC症候群類縁疾患の
診断基準作成と治療法開発に関する研究
(H22-難治-一般-122)

平成22年度～平成23年度 総合研究報告書
研究代表者 松原 洋一

平成24年(2012)3月

コストロ症候群・CFC症候群類縁疾患の診断基準作成と治療法開発に関する研究

平成22年度～平成23年度 総合研究報告書

■ 目 次

I. 総合研究報告

コストロ症候群・CFC症候群類縁疾患の診断基準作成と治療法開発に関する研究

松原 洋一 1

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 11

III. 研究成果の刊行物・別刷 17

I . 総合研究報告

「コストロ症候群・CFC症候群類縁疾患の診断基準作成と治療法開発に関する研究」

研究代表者 松原洋一 東北大学・大学院医学系研究科・教授

研究要旨

コストロ症候群・CFC (cardio-facio-cutaneous) 症候群は、特異的顔貌・心疾患・骨格異常・精神遅滞・皮膚症状・易発がん性を示す常染色体優性遺伝性疾患である。2005～2006年に私たちがはじめてこれらの症候群の原因遺伝子を同定し、遺伝子診断が可能となって以来、相次いで患者が発見されるようになった。しかしながら、いずれも疾患研究の歴史が浅く症例数も少ないため、その自然歴や長期予後は不明である。本研究では、まず両疾患の診断の手引を作成するとともに、dysmorphology の専門家である分担研究者とともに、これまでの臨床医学的知見、分子遺伝学的知見、文献など探索をおこなって暫定的な診断基準を作成した。次に、平成22年および平成23年に、両疾患の患者・家族と臨床医・研究者を交えたシンポジウムをわが国で初めて開催し、情報提供と意見交換を行った。全国からそれぞれ27家族83人、25家族84名の参加を得て活発な交流が行われた。また、平成21年度に開始した全国調査に引き続いて2次調査を行い、両疾患の日本における罹患数の算出を行い、その病態や合併症について解析を行った。これらの調査で18-32歳の成人患者15人の生活状況・合併症が初めて明らかになった。さらに、全国調査時に遺伝子診断の希望のあった症例について、既知遺伝子の遺伝子解析を行うとともに、新規病因遺伝子の探索のためにエクソーム解析を開始した。また、両症候群における臨床所見の詳細な検討として、MDCTによる歯科口腔所見の評価、摂食障害についての経管栄養または胃瘻の状況、病因遺伝子と臨床像の関連の検討などをおこなった。本研究により、日本において初めて両疾患の罹患数と有病率が推定でき、成人における生活歴や合併症が明らかになった。

分担研究者

緒方 勤 (国立成育医療研究センター・研究所)
黒澤健司 (神奈川県立こども医療センター・遺伝科)
川目 裕 (お茶の水女子大学・大学院)
岡本伸彦 (大阪府立母子保健総合医療センター・遺伝診療科)
大橋博文 (埼玉県立小児医療センター・遺伝科)
水野誠司 (愛知県心身障害者コロニー中央病院)
栗山進一 (東北大学・大学院医学系研究科)
呉 繁夫 (東北大学・大学院医学系研究科)

研究協力者

青木洋子 (東北大学・大学院医学系研究科)
新堀哲也 (東北大学・大学院医学系研究科)

井上晋一 (東北大学・大学院医学系研究科)
阿部 裕 (東北大学・大学院医学系研究科)
斎藤由佳 (東北大学・大学院医学系研究科)
井泉瑠美子 (東北大学・大学院医学系研究科)
西恵理子 (愛知県心身障害者コロニー中央病院)
松村友佳子 (愛知県心身障害者コロニー中央病院)
谷合弘子 (愛知県心身障害者コロニー中央病院)

A. 研究目的

コストロ症候群およびCFC (cardio-facio-cutaneous) 症候群は、中等度～重度の精神遅滞や発達障害を示し、そのなかには経口摂取や歩行を獲得できず生涯介護が必要なケースも知られている。しかしながら、いずれの疾患についてもその研究の歴史は浅

く、とくに遺伝子診断が導入されて他の類似疾患との明確な鑑別が可能となってからは、まだ5年しか経過していない。そのため、各疾患の自然歴や長期予後は不明である。さらに、患児（患者）の育児・教育・療育・介護における問題点や課題についても不明な点が多く、患者家族の戸惑いが大きい。本研究班では、両症候群の診断基準の作成、患者数の把握、臨床症状及び合併症の把握、遺伝子型／表現型相関解析、さらに分子標的治療法開発の検討を目的としている。

私たちは、平成21年度に、診断の手引を作成するとともにその時点での暫定診断基準を作成し、それをもとに全国一次調査を実施した。

平成22、23年度の本研究では、これまでの臨床医学的知見、分子遺伝学的知見、文献など探索をおこなって暫定的な診断基準を作成した。次に医療者と患者家族の詳細な情報交換と交流をおこなうために、患者・家族と臨床医・研究者を交えたシンポジウムをわが国で初めて開催した。つぎに、全国2次調査結果を分析して、患者数の推定、臨床症状・合併症の把握、臨床所見の詳細な解析をおこなった。また、病因遺伝子変異の解析および新規病因遺伝子探索を実施した。さらに治療法開発のためのモデルマウスの作製に成功した。

B. 研究方法

1) コステロ症候群・CFC症候群の診断基準の作成

Dysmorphologyの専門家である分担研究者とともに、これまでの臨床医学的知見、分子遺伝学的知見、文献など探索をおこない、診断基準作成を検討した。

2) コステロ症候群・CFC症候群シンポジウムを平成22年度と平成23年度に開催した。

3) 全国2次調査を実施し、患者数の推定をおこなうとともに、合併症や臨床像を検討した。これまで明らかでなかった成人例のQOL(quality of life)について詳細な調査を行った。

4) 遺伝子解析と新規遺伝子の探索をおこなった。

5) 疾患モデルマウスの作製をおこなった。

(倫理面への配慮)

遺伝子解析本研究における遺伝子解析研究は3省庁

の「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に沿って行った。本研究は、すでに東北大学医学部倫理委員会の承認を得ている(承認番号 2006-233)。また疫学研究に関しては疫学研究に関する倫理指針に沿って行った。疫学研究に関しては、東北大学医学部倫理委員会の承認を得ている(承認番号 2009-256)。

C. 研究結果

1) コステロ症候群・CFC症候群の診断基準の作成

研究班の総括として、2012年時点での診断基準を作成した。現段階では、各疾患の遺伝子変異がまだ完全に解明されていないこと、長期的予後、特に成人例の臨床所見が明らかではないことから、暫定診断基準を作成した(図1、図2)。また、今後の診療の参考のための診断の手引を合わせて作成した(図3)

2) コステロ症候群・CFC症候群シンポジウムの開催

松原は、他の分担研究者らとともに、コステロ症候群およびCFC(cardio-facio-cutaneous)症候群の患者・家族と臨床医・研究者を交えたシンポジウムをわが国で初めて開催し、情報提供と意見交換を行った(図4)。平成22年度には、全国から27家族83人、平成23年度の第2回シンポジウムでは、25家族84名の参加を得て活発な交流が行われた。

前半は研究班からの講演を行ったが後半には患者家族からの質問と班員による回答、あるいは全体での討議であったが、①睡眠障害による対応②摂食障害に対する工夫(食べるきっかけになる食物、与え方など)③けいれんに対する治療④日本とアメリカにおける歩行訓練・療育の相違⑤療育と保育との優先順位、などが患者家族からの問題点として挙げられた。このうち摂食障害については研究班からのアンケートを行うことを予定している。

また平成23年度のシンポジウムでは、2011年8月にアメリカシカゴで行われたInternational meeting on genetic syndromes of the Ras/MAPK pathwayにおける研究発表の内容についても患者家族に報告した。またその際、ビデオに録画してきたアメリカの家族会代表(いずれも罹患者の母)から日本の家族へのメッセージを紹介した。

研究班では患者家族への病気や遺伝子・遺伝形式などの情報を提供するために、第1回シンポジウム終

(図1)

コステロ症候群 暫定診断基準(2012)

下記の臨床症状のいずれかを有し、かつHRAS遺伝子変異が同定されること。

<臨床症状>

- ・特徴的な顔貌
- ・相対的大頭症
- ・カールしていて疎な毛髪・手足の深いしわ
- ・柔らかく緩い皮膚
- ・短頸・指関節の可動性亢進
- ・出生後の哺乳障害・精神遅滞
- ・心疾患(肥大型心筋症、不整脈など)
- ・悪性腫瘍(膀胱癌、神経芽細胞腫、横紋筋肉腫など)

(図2)

CFC症候群 暫定診断基準(2012)

下記の臨床症状のいずれかを有し、遺伝子解析にてBRAF・MEK1・MEK2・KRAS遺伝子のいずれかに変異が同定された場合は、CFC症候群と確定診断される。しかしながら、CFC症候群の約40%では原因遺伝子が不明のため、遺伝子変異が同定されない場合でも本症を否定することはできない。

<臨床症状>

- ・特徴的な顔貌
- ・相対的大頭症
- ・カールした毛髪
- ・短頸
- ・低身長
- ・精神遅滞
- ・言語発達遅滞
- ・心疾患(肥大型心筋症、肺動脈狭窄症、不整脈など)
- ・皮膚症状(毛孔角化症、角化症、色素沈着症など)

コステロ症候群・CFC 症候群 診断の手引



ふっくらとした頬
分厚い唇・大きな口
眼間離開・内眼角贅皮
広い鼻根部
短く平べったい鼻

色黒
耳介低位
カールした毛髪



高い前頭部
側頭部狭窄
上眼瞼部の低形成
眼間離開・内眼角贅皮
眼瞼下垂

薄い眉毛
短い鼻
耳介低位
カールした毛髪

<いずれの疾患も>

しばしばヌーナン症候群と診断されている

合併症:

- ・精神遅滞/成長障害
- ・先天性心疾患(ASD, PS)
- ・肥大型心筋症
- ・伸びのよい皮膚、しわの深い手、皮膚の角化
- ・色素沈着・色黒・ほくろ
- ・腫瘍発生



* 東北大学遺伝病学分野では遺伝子診断を提供しています

上記の写真は、患者さんの承諾を得て掲載しています。
この書類は病院内で管理して頂き、廃棄の際にもシュレッダーなどのご配慮をお願いいたします。

厚生労働省科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)
「コステロ症候群・CFC 症候群類縁疾患の診断基準作成と患者数把握に関する研究」班

コステロ症候群・CFC 症候群 診断の手引(続き)

コステロ症候群

<定義・概念>

ヌーナン症候群に類似した臨床症状を示す常染色体優性遺伝性疾患。

<病因・病態生理>

細胞内シグナル伝達経路である RAS/MAPK の構成分子 HRAS 遺伝子の異常による。

<発生頻度>

日本では少なくとも 123 人いると推定される。

<症状・診断>

顔貌：特徴的な顔貌（写真参照）。

成長：出生時は LFD の場合もあるが、その後は成長障害・低身長がみられ、相対的に頭囲は大きい。

心臓：肥大型心筋症（40%）、不整脈（42%）、肺動脈狭窄など

皮膚：手足の深いしわ、色黒、角化、柔らかく緩い皮膚、カールした毛髪、乳頭腫（顔・肛門周囲）

骨格系：手関節／手指の尺骨側への偏位、弛緩して柔らかい手指関節、足関節の位置異常（内反足、外反足）、アキレス腱の硬化、肘やひざの関節開排制限、

発育・発達：哺乳摂食障害、乳児期の強い人見知り・過敏性、精神運動発達遅延、成長すると社交性に富む。けいれん、Chiari 奇形の合併。

腫瘍：約 10%に合併。乳児期に横紋筋肉腫、神経芽細胞腫、学童期以降に膀胱腫瘍

その他：新生児期の低血糖、成人期の骨粗鬆症。

CFC 症候群

<定義・概念>

ヌーナン症候群に類似した臨床症状を示す常染色体優性遺伝性疾患。

<病因・病態生理>

細胞内シグナル伝達経路である RAS/MAPK の構成分子である BRAF, MEK1, MEK2, KRAS 遺伝子のいずれかの異常による。これらの遺伝子異常の頻度は BRAF（～50%）、MEK1/2（～15%）、KRAS（<5%）となっている。

<発生頻度>

日本では少なくとも 177 人いると推定される。

<症状・診断>

顔貌：特徴的な顔貌（写真参照）。側頭部の狭窄、眉や上眼瞼部の低形成が特徴的。

心臓：肥大型心筋症、心房中隔欠損症、肺動脈狭窄がある。

発育・発達：精神運動遅滞は比較的重度で、けいれんを合併することもある。筋力低下のために歩行が獲得できないこともある。

皮膚：カールした脆弱な毛髪、手足の緩い皮膚、しわの深い手掌・足底、色黒、角化、黒子、色素斑

その他：しばしば精神遅滞の重度なヌーナン症候群と診断されている。寝たきりや歩行を獲得できず、重症心身障害児(者)施設入所の方もいます。

コステロ症候群・CFC症候群 シンポジウム

日時 平成22年10月17日(日) 14:30~16:30

会場 国立成育医療研究センター・病院
(東京都世田谷区大蔵2-10-1)

プログラム

- 研究班の活動報告 (14:30~)
コステロ症候群・CFC症候群のこれまでの研究と今後の研究計画 (東北大学 松原洋一)
- コステロ症候群の症状と診断について (14:45~)
(お茶ノ水女子大学 川目 裕)
- CFC症候群の症状と診断について (15:05~)
(大阪府立母子総合医療センター 岡本伸彦)
- 休憩 (15:25~)
- FAXで頂いた質問に対する回答と説明 (15:35~) (研究班のメンバー)
- 質問・情報交換 (16:00~16:45)
- 閉会の挨拶 (16:45) (東北大学 松原洋一)

このシンポジウムは、平成22年度厚生労働省科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)「コステロ症候群・CFC症候群類縁疾患の診断基準作成と治療法開発に関する研究」により援助を受けています。

研究代表者 松原洋一(東北大学)
研究分担者 青木洋子(東北大学)、大橋博文(埼玉県立小児医療センター)、緒方 勤(国立成育医療センター研究所)、岡本伸彦(大阪府立母子保健総合医療センター)、川目 裕(お茶の水女子大学)、奥山進一(東北大学)、興 真夫(東北大学)、黒澤健司(神奈川県立こども医療センター)、水野誠司(愛知県心身障害者コロニー中央病院) 五十音順

第2回コステロ症候群・CFC症候群 シンポジウム

日時 平成23年9月19日(月・祝) 14:30~16:30

会場 国立成育医療研究センター・病院
(東京都世田谷区大蔵2-10-1)

プログラム

- 開会の挨拶 (14:30~) (東北大学 松原洋一)
- RAS/MAPK症候群の研究最前線 (14:35~) (東北大学 青木洋子)
- 医療のなかの希少難病 (14:50~)
(神奈川県立こども医療センター 黒澤健司)
- 2011 RAS/MAPK pathway syndrome国際学会の報告 (15:05~)
(東北大学 新堀哲也)
- 質問・情報交換 (15:20~)
- 閉会の挨拶 (16:30) (東北大学 松原洋一)

このシンポジウムは、平成23年度厚生労働省科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)「コステロ症候群・CFC症候群類縁疾患の診断基準作成と治療法開発に関する研究」により援助を受けています。

研究代表者 松原洋一(東北大学)
研究分担者 大橋博文(埼玉県立小児医療センター)、岡本伸彦(大阪府立母子保健総合医療センター)、緒方 勤(国立成育医療センター研究所)、川目 裕(お茶の水女子大学)、奥山進一(東北大学)、興 真夫(東北大学)、黒澤健司(神奈川県立こども医療センター)、水野誠司(愛知県心身障害者コロニー中央病院) 五十音順

共催 内閣府先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム)「RAS/MAPKシグナル伝達異常の遺伝・病態の解明とその治療戦略」
研究代表者 青木洋子(東北大学)

成育医療研究開発「成育障害疾患の個別化と長期手続支援」
研究代表者 深見真紀(国立成育医療研究センター研究所)
研究分担者 松原洋一(東北大学)

了時に患者向けの疾患サマリーを作成し(コステロ症候群は川目、CFC 症候群は岡本が作成)、シンポジウ

ム終了後に参加家族と希望者に郵送した。これに加え、研究班では分担研究者の川目を中心に患者家族向けの正式な疾患パンフレット作成を開始した。

3) 全国2次調査とその解析

青木・松原は、昨年度の全国調査の一次調査に引き続き2次調査を行い、両疾患の日本における罹患数の算出を行い、その病態について解析を行った。その結果、現時点での日本におけるコステロ症候群・CFC 症候群の患者数は、それぞれ123人(95%信頼区間、50-202)、177人(95%信頼区間、58-295)で、有病率はそれぞれ1.0、1.4(人口100万人対)と推定された。調査対象患者における臨床所見と合併症は表1のような頻度で観察された。

表 1

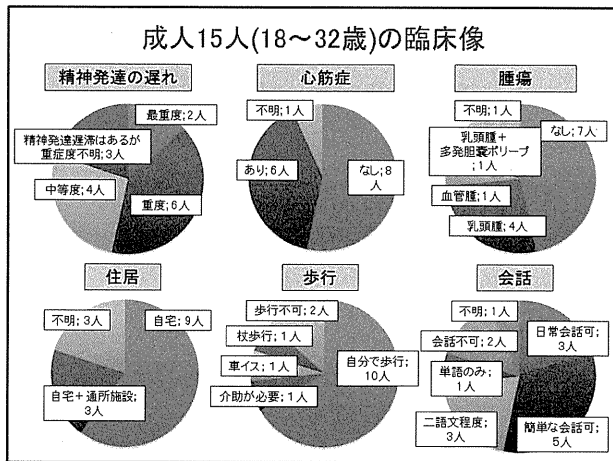
	コステロ症候群 (n=35)	CFC症候群 (n=48)
成長・発達		
精神運動発達遅滞	80%	96%
成長障害	66%	31%
成長ホルモン分泌不全	14%	6%
中枢神経系		
脳構造異常	9%	8%
てんかん	17%	23%

	コステロ症候群 (n=35)	CFC症候群 (n=48)
悪性腫瘍		
腫瘍合併の有無	3%	4%
循環器		
肥大型心筋症	51%	29%
肺動脈狭窄	9%	33%
先天性心奇形	11%	25%
不整脈	46%	19%

またこれまで日本におけるコステロ症候群・CFC 症候群の成人症例は明らかでなかったが、全国調査より18-32歳の成人が15人いることが明らかになった(コステロ症候群:6人、CFC 症候群9人)。成人例における症状、これまでの腫瘍合併や、現在の生活拠点・QOL(quality of life)を調査したところ、成人例の多くは中等度から重度の精神遅滞があるものの、歩行や摂食はある程度可能で、持続的な入院はしておらず自宅で暮らしていることが明らかになった。ただBRAF 遺伝子変異を持つCFC 症候群2人においては寝たきりで摂食に対しても介助が必要であった。また成人例では悪性腫瘍を合併した既往を持つ罹患患者はいなかった。本研究により初めてコステロ症候群・CFC 症候群成人例の生活状況が明らかになった(図5)。

また、これらと関連した臨床症状の詳細な検討として以下のような分担研究がおこなわれた。

(図 5)



大橋は、コストロ症候群の歯科口腔所見の特徴を明らかにするために MDCT を用いた検討を試みた。頭蓋顔面・歯科口腔所見の標準的評価法としては、側貌頭部 X 線規格撮影、パノラマ X 線撮影、歯型模型解析が用いられる。しかし知的障害をもつ年少時期の患児ではこれらの本人の協力を要する検査は困難であるため、その代替法として MDCT の応用を考えた。まず 6 例のヒト頭蓋骨を用いた比較検討で、MDCT はこれらの代替法として信頼性があることを確認した。次に本法を用いて本症患者 4 名（男 2 名、女 2 名；年齢は 5 ～ 7 歳）を対象に検討した。その結果、頭蓋骨に対する顔面骨の矮小化、突出傾向のある顔貌、狭窄歯列弓、歯の矮小化などの特徴をもつ傾向を認めた。本研究と連携して、研究結果の報告と歯科口腔健康管理についての情報提供、ならびに家族同士の交流を目的に年 1 回の本症の集団外来を開催し、H22 年、H23 年とも 6 家族が参加した。

水野は、MEK2 変異を持つ CFC 症候群患児の臨床所見を詳細に検討するとともに、遺伝子診断の結果をもとに行う遺伝カウンセリングのあり方について検討した。また BRAF 変異を有する CFC 症候群の 1 例において生後約 5 年間の摂食障害を示した。口腔から上部消化管において解剖学的な異常はなくまた誤嚥や流涎もないことから機能的な異常の存在も推定されず、味覚や触覚の過敏性がその原因の一つであると考えられた。

黒澤は、BRAF 遺伝子変異 CFC 症候群 3 例、HRAS 変異 Costello 症候群 3 例の自然歴をまとめた。CFC 症候群では、1) 就学後の環境の変化に敏感で、小学校後半から周期性嘔吐症や自傷行動などが目立ち始

める、2) 小学校高学年から中学ころからてんかん発作が増悪傾向にある、といった点が特徴としてあげられた。こうした行動特性は、CFC 症候群の MEK1/2 変異症例や、他の RAS/MAPK 疾患と異なる。Costello 症候群では、思春期以降の心理変化も重要と考えられた。今後、より長期の医療管理に基づいた自然歴研究が必要と考えられる。

岡本は、CFC 症候群としてフォローしていた 2 例において、SHOC2 遺伝子変異が判明し、臨床像を詳細に分析した。また血管系病変をもつ類縁疾患である Macrocephaly-cutis marmorata teleangiectasia congenita 4 例について臨床像を詳細に分析した。

川目は、コストロ症候群の治療と健康管理の解明のために、摂食障害についての文献的検索を実施し、摂食障害の状況、経管栄養または胃瘻の利用状況、経口摂取の状況を検討した。この結果をもとに主任研究者によって把握された我が国の Costello 症候群の患児の摂食障害の調査を行う予定である。調査票については、同じく摂食嚥下障害を主徴にもつ CHARGE 症候群に対する摂食に関する調査票をもとに質問紙を作成した。

緒方は、文献解析により、コストロ症候群では、ヌーナン症候群に比し、粗な顔貌、幅広い鼻根部、弛緩性皮膚、加齢に伴う色素沈着増加、深い手掌・足底皮線、顔面または肛門周囲の乳頭腫、早期老化および脱毛、多源性心房性頻脈、中等度の精神遅滞、手首および指の尺骨偏位が特徴的であること、一方、CFC 症候群では、ヌーナン症候群に比しより粗な顔貌、重度の哺乳障害、毛孔性角化症、薄い眉毛と睫毛、魚鱗癬、眉毛瘢痕性紅斑、高度の精神発達遅滞が特徴的であることを明らかにした。次に、患者・家族との双方向性を維持しながら、専属スタッフが行う長期システムの設計に着手した。そして、最も重要な患者・家族への情報還元として、患者・家族への冊子・ニュースレター配布を行うこととした。

4) 遺伝子解析と新規遺伝子の探索

青木・松原は、全国調査時に遺伝子診断の希望のあった 42 例について遺伝子解析を行い、既知の遺伝子の変異を 25 例に同定した。遺伝子変異が同定されていない患者についてはエクソーム解析を実施し、現

在データを解析中である。

呉は、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。19 例のうちうち 2 例にサブテロメア領域の欠損を認め、その臨床的特徴を検討した。

5) 疾患モデルマウスの作製

コステロ症候群および CFC 症候群それぞれの、疾患モデルマウスの作製に成功した。現在、表現型の解析を実施中である。

6) その他

栗山は、小児を対象とする医学研究において、代諾者となる親権者が研究について説明された際に、どのように受け止めるかを明らかにするために、インタビュー形式を用いた半構造化面接を行い、その心理・行動様式を解析した。また胎児・新生児・小児・成人を対象とするバイオバンク構築に当たっての課題を検討した。

D. 考察

本研究により、コステロ症候群および CFC 症候群の診断基準（暫定）を策定するとともに、診断の手引を作成することができた。また遺伝子解析についても現時点において最適と考えられる解析アルゴリズムを作成することができた。

本研究期間に 2 回の患者シンポジウムを開催したが、シンポジウム参加者数は予想を大きく上回った。疾患に関する医療者からの情報提供、患者家族同士の情報交換など、熱気に包まれた中での討議がおこなわれ、シンポジウム開催の目的は十分に達せられたと考えられる。シンポジウム終了後のフリートークでは、今後の継続開催を切望する家族が多かった。今後、このネットワークを活用して、長期フォローアップ体制の構築を行っていくことが可能と思われる。

本研究にて初めてコステロ症候群・CFC 症候群の成人における生活状況が明らかになった。成人においては、BRAF 遺伝子変異を持つ 2 人以外は、精神遅滞があるものの、持続的な医療的ケアを必要とすることなく自宅で生活していた。また成人例においては悪性腫瘍の合併がなかった。しかしながら、32 歳以上の患者がどのような生活を送っているか、あるいはどのような合併症を持っているかはいまだ明らかでなく、今

後成人罹患者の自然歴・合併症・腫瘍の合併頻度などが明らかにするための長期フォローアップシステムの構築が重要と考えられた。

また本研究にて、歯科的・整形外科的な合併症や摂食・睡眠障害といった患者家族に密接な問題が明らかになったが、これらの問題については患者ネットワークを活用した調査を行い、コステロ症候群および CFC 症候群患者の診療とケアの指針を提言することが重要であると考えられた。

遺伝子解析については、約 40%の患者における病因遺伝子がいまだに同定されておらず、現在、次世代シーケンサーを用いたエクソーム解析が進行中である。今後も継続して分子遺伝学的な研究を遂行する必要があると考えられる

E. 結論

コステロ症候群および CFC 症候群の診断基準（暫定）を策定するとともに、診断の手引を作成することができた。また遺伝子解析についても現時点において最適と考えられる解析アルゴリズムを作成することができた。また、両症候群シンポジウムを開催するとともに、全国 2 次調査にもとづく患者数の推定、臨床症状と合併症を明らかにすることができた。しかしながら、原因遺伝子が同定されていない症例も多く、長期予後追跡を含めて今後研究を継続することが必要と考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

<2010年>

1. Kobayashi T, Aoki Y, Niihori T, Cavé H, Verloes A, Okamoto N, Kawame H, Fujiwara I, Takada F, Ohata T, Sakazume S, Ando T, Nakagawa N, Lapunzina P, Meneses AG, Gillessen-Kaesbach G, Wiczorek D, Kurosawa K, Mizuno S, Ohashi H, David A, Philip N, Guliyeva A, Narumi Y, Kure S, Tsuchiya S, Matsubara Y. Molecular and clinical analysis of RAF1 in Noonan syndrome and related disorders: dephosphorylation of serine 259 as the essential mechanism for mutant activation. *Human Mut*, 31(3):284-294. 2010
2. Rauen KA, Schoyer L, McCormick F, Lin AE, Allanson JE, Stevenson DA, Gripp KW, Neri G, Carey JC, Legius E, Tartaglia M, Schubert S, Roberts AE, Gelb BD, Shannon K, Gutmann DH, McMahon M, Guerra C, Fagin JA, Yu B, Aoki Y, Neel BG, Balmain A, Drake RR, Nolan GP, Zenker M, Bollag G, Sebolt-Leopold J, Gibbs JB, Silva AJ,

- Patton EE, Viskochil DH, Kieran MW, Korf BR, Hagerman RJ, Packer RJ, Melese T. Proceedings from the 2009 genetic syndromes of the Ras/MAPK pathway: From bedside to bench and back. *Am J Med Genet A* 152A:4-24,2010
3. Takanashi J, Arai H, Nabatame S, Hirai S, Hayashi S, Inazawa J, Okamoto N, Barkovich AJ. Neuroradiologic features of CASK mutations. *Am J Neuroradiol.* 2010 ;31:1619-22.
 4. Kato H, Yoshida R, Tsukamoto K, Suga H, Eto H, Higashino T, Araki J, Ogata T, Yoshimura K*: Familial cases of atypical clinical features genetically diagnosed as LEOPARD syndrome (multiple lentiginos syndrome). *Int J Dermatol* 49 (10): 1146–1151, 2010.
 5. Dateki S, Fukami M, Uematsu A, Kaji M, Iso M, Ono M, Mizota M, Yokoya S, Motomura K, Kinoshita E, Moriuchi H, Ogata T. Mutation and gene copy number analyses of six pituitary transcription factor genes in 71 patients with combined pituitary hormone deficiency: identification of a single patient with LHX4 deletion. *J Clin Endocrinol Metab* 95 (8): 4043–4047, 2010.
 6. Dateki S, Kosaka K, Hasegawa K, Tanaka H, Azuma N, Yokoya S, Muroya K, Adachi M, Tajima T, Motomura K, Kinoshita E, Moriuchi H, Sato N, Fukami M, Ogata T. Heterozygous OTX2 mutations are associated with variable pituitary phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 95 (2): 756–764, 2010.
 7. Tsuyusaki Y, Yoshihashi H, Furuya N, Adachi N, Osaka H, Yamamoto K, Kurosawa K. 1p36 deletion syndrome associated with Prader-Willi-like phenotype. *Pediatr Int* 2010;52:547-550.
 8. Yamanaka M, Ishikawa H, Saito K, Maruyama Y, Ozawa K, Shibasaki J, Nishimura G, Kurosawa K: Prenatal findings of paternal uniparental disomy 14: Report of four patients. *Am J Med Genet Part A* 2010;152A:789-791.
 9. Shimizu R, Saito R, Hoshino K, Ogawa K, Negishi T, Nishimura J, Mitsui N, Osawa M, Ohashi H. Severe Peters Plus syndrome-like phenotype with anterior eye staphyloma and hypoplastic left heart syndrome: proposal of a new syndrome. *Congenit Anom* 2010 50:197-9
 10. Seiji Mizuno, Daisuke Fukushi, Reiko Kimura, Kenichiro Yamada, Yasukazu Yamada, Toshiyuki Kumagai, Nobuaki Wakamatsu. Clinical and genomic characterization of siblings with a distal duplication of chromosome 9q (9q34.1-qter). *Am J Med Genet A*, 2011 September; 155 (9):224-2280
 11. Naiki M, Mizuno S, Yamada K, Yamada Y, Kimura R, Oshiro M, Okamoto N, Makita Y, Seishima M, Wakamatsu N. MBTPS2 mutation causes BRESHECK syndrome. *Am J Med Genet A*. 2011 Nov 21. [Epub ahead of print]
 12. Hozawa A, Kuriyama S, Watanabe I, Kakizaki M, Ohmori-Matsuda K, Sone T, Nagai M, Sugawara Y, Nitta A, Li Q, Ohkubo T, Murakami Y, Tsuji I. Participation in health check-ups and mortality using propensity score matched ov;51(5):397-402. *Epub* 2010 Sep 7.
 13. Kuriyama S, Nakaya N, Ohmori-Matsuda K, Shimazu T, Kikuchi N, Kakizaki M, Sone T, Sato F, Nagai M, Sugawara Y, Tomata Y, Akhter M, Higashiguchi M, Fukuchi N, Takahashi H, Hozawa A, Tsuji I. The Ohsaki Cohort 2006 Study: design of study and profile of participants at baseline. *J Epidemiol.* 2010;20(3):253-8. *Epub* 2010 Apr 10.
 14. Kuriyama S, Nakaya N, Ohmori-Matsuda K, et al. (total 17, first). The Ohsaki Cohort 2006 Study: design of study and profile of participants at baseline. *Journal of Epidemiology*, 2010; 20: 253-258.
- <2011年>
1. 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 S, 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.* Oct;56(10):707-15, 2011
 2. Ohtake A, Aoki Y, Saito Y, Niihori T, Shibuya A, Kure S, Matsubara Y. Non-Hodgkin lymphoma in a patient with cardio-facio-cutaneous syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol, J Pediatr Hematol Oncol.* Dec;33(8):e342-6, 2011
 3. Aizaki K, Sugai K, Saito Y, Nakagawa E, Sasaki, M, Aoki Y, Matsubara Y. Cardio-facio-cutaneous syndrome with infantile spasms and delayed myelination. *Brain Dev.* 33(2):166-9, 2011
 4. 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.* 2011 Aug 24.
 5. Hayashi S, Imoto I, Aizu Y, Okamoto N, Mizuno S, Kurosawa K, Okamoto N, Honda S, Araki S, Mizutani S, Numabe H, Saitoh S, Kosho T, Fukushima Y, Mitsubuchi H, Endo F, Chinen Y, Kosaki R, Okuyama T, Ohki H, Yoshihashi H, Ono M, Takada F, Ono H, Yagi M, Matsumoto H, Makita Y, Hata A, Inazawa J. Clinical application of array-based comparative genomic hybridization by two-stage screening for 536 patients with mental retardation and multiple congenital anomalies. *J Hum Genet.* 2011 Feb;56(2):110-24.
 6. Inoue H, Mukai T, Sakamoto Y, Kimura C, Kangawa N, Itakura M, Ogata T, Ito Y, Fujieda K: Identification of a novel mutation in the exon 2 splice donor site of the POU1F1/PIT-1 gene in Japanese identical twins with mild combined pituitary hormone deficiency. *Clin Endocrinol* 2011 Jul 2. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04165.x. [Epub ahead of print]
 7. Inoue H, Sakamoto Y, Kangawa N, Kimura C, Ogata T, Fujieda K, Qian, ZR, Sano T, Itakura M. Analysis of expression and structure of the rat GH secretagogue/ghrelin receptor (Ghr) gene: roles of epigenetic modifications in transcriptional regulation. *Mol Cell Endocrinol* 345: 1–15, 2011.
 8. Tachibana Y, Aida N, Enomoto K, Iai M, Kurosawa K. A case of Sjögren-Larsson syndrome with minimal MR imaging findings facilitated by proton spectroscopy. *Pediatr Radiol* 2011 Jun 29. [Epub ahead of print]
 9. Tachibana Y, Aida N, Enomoto K, Iai M, Kurosawa K. A case of Sjögren-Larsson syndrome with minimal MR imaging findings facilitated by proton spectroscopy. *Pediatr Radiol* 2011 Jun 29. [Epub ahead of print]
 10. Hirai N, Matsune K, Ohashi H. Craniofacial and oral features of Sotos syndrome: Differences in patients with submicroscopic

- deletion and mutation of NSD1 gene. *Am J Med Genet A*. 2011 155:2933-9
11. Zheng W, McLerran DF, Rolland B, Zhang X, Inoue M, Matsuo K, He J, Gupta PC, Ramadas K, Tsugane S, Irie F, Tamakoshi A, Gao YT, Wang R, Shu XO, Tsuji I, Kuriyama S, Tanaka H, Satoh H, Chen CJ, Yuan JM, Yoo KY, Ahsan H, Pan WH, Gu D, Pednekar MS, Sauvaget C, Sasazuki S, Sairenchi T, Yang G, Xiang YB, Nagai M, Suzuki T, Nishino Y, You SL, Koh WP, Park SK, Chen Y, Shen CY, Thornquist M, Feng Z, Kang D, Boffetta P, Potter JD. Association between body-mass index and risk of death in more than 1 million Asians. *N Engl J Med*. 2011 Feb 24;364(8):719-29.
 12. 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*. 2011 Dec 30. [Epub ahead of print]
 13. 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)
 14. 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, Rimo DL, Vihinen M, Van Broeckhoven C. Mutation (variation) databases and registries: a rationale for coordination of efforts. *Nature Rev Genet*. 12(12):881, 2011.
2. 学会発表
1. 2010年11月2-6日 第60回アメリカ人類遺伝学会 (アメリカ、ワシントン) S. Komatsuzaki, Y. Aoki, T. Niihori, N. Okamoto, R.C.M. Hennekam, S. Hopman, H. Ohashi, S. Mizuno, Y. Watanabe, H. Kamasaki, I. Kondo, N. Moriyama, K. Kurosawa, H. Kawame, M. Imaizumi, T. Rikiishi, S. Tsuchiya, S. Kure, Y. Matsubara. *SHOC2* mutation analysis in Noonan-like syndrome and hematologic malignancies
 2. 2010年11月2-6日 第60回アメリカ人類遺伝学会 (アメリカ、ワシントン) Yuka Saito, Yoko Aoki, Tetsuya Niihori, Akira Ohtake, Atsushi Shibuya, Kazuhito Sekiguchi, So-ichi Suenobu, Tatsu Izumi, Hideki Muramatsu, Seiji Kojima, Shigeo Kure, Shigeru Tsuchiya, Yoichi Matsubara. Hematologic abnormalities associated with patients with cardio-facio-cutaneous syndrome.
 3. 2010年10月27-30日 日本人類遺伝学会第55回大会 大宮、小松崎匠子、青木洋子、新堀哲也、岡本伸彦、大橋博文、水野誠司、渡辺順子、近藤郁子、黒澤健司、川目裕、今泉 益栄、力石健、土屋滋、呉繁夫、松原洋一. Noonan 症候群類縁疾患および血液腫瘍細胞における SHOC2 遺伝子変異解析
 4. 2011年5月28-31日 European Human Genetics Conference 2011 (アムステルダム、オランダ) 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.
 5. 2011年7月30日小児神経学会東海地方会 水野誠司 西恵理子 林直子 山田桂太郎 梅村紋子 倉橋宏和 丸山幸一 村松友佳子 中村みほ 熊谷俊幸 SOS1 変異による Noonan 症候群の2例 水野誠司 西恵理子 林直子 山田桂太郎 梅村紋子 倉橋宏和 丸山幸一 村松友佳子 中村みほ 熊谷俊幸
 6. 2011年7月29-31日 International meeting on genetic syndromes of the Ras/MAPK pathway (シカゴ、アメリカ) Aoki Y and Matsubara Y. Epidemiological Features of Costello and CFC Syndromes
 7. 2011年7月29-31日 International meeting on genetic syndromes of the Ras/MAPK pathway. (シカゴ、アメリカ) Tetsuya Niihori, Yoko Aoki, Yoichi Matsubara HRAS mutants identified in Costello syndrome patients can induce cellular senescence: possible implications for the pathogenesis of Costello syndrome
 8. 2011年7月29-31日 International meeting on genetic syndromes of the Ras/MAPK pathway (シカゴ、アメリカ) Y. Abe, Y. Aoki, S. Kuriyama, H. Kawame, N. Okamoto, K. Kurosawa, H. Ohashi, S. Mizuno, T. Ogata, S. Kure, T. Niihori, Y. Matsubara. Epidemiological features of Costello Syndrome and Cardio-facio-cutaneous Syndrome: findings from the first nationwide survey.
 9. 2011年8月11日 小児遺伝学会 横浜 西恵理子、村松 友佳子、谷合 弘子、水野 誠司、斎藤 由佳、青木 洋子、松原 洋一 MEK1 遺伝子の変異を認めた LEOPARD 症候群の男児例
 10. 2011年8月12日-14日 第114回日本小児科学会学術集会 東京 新堀哲也、青木洋子、阿部裕、斎藤由佳、小松崎匠子、松原洋一 コステロ症候群の遺伝子解析および HRAS 変異体の機能解析
 11. 2011年10月11-15日 12th International Congress of Human Genetics (カナダ、モントリオール) Y. Abe, Y. Aoki, S. Kuriyama, H. Kawame, N. Okamoto, K. Kurosawa, H. Ohashi, S. Mizuno, T. Ogata, S. Kure, T. Niihori, Y. Matsubara. Epidemiological features of Costello Syndrome and Cardio-facio-cutaneous Syndrome: findings from the first nationwide survey.
 12. 2011年11月9-12日 日本人類遺伝学会第56回大会 千葉 新堀哲也、青木洋子、岡本伸彦、黒澤健司、大橋博文、水野誠司、川目裕、松原洋一 コステロ症候群の遺伝子解析および HRAS 変異体の機能解析
 13. 2011年11月9-12日 日本人類遺伝学会第56回大会 千葉 阿部裕、青木洋子、栗山進一、川目裕、岡本伸彦、黒澤健司、大橋博文、水野誠司、緒方勤、呉繁夫、新堀哲也、松原洋一 コステロ症候群・CFC 症候群の全国実態調査とその病態に関する研究
 14. 2011年11月26日 東京 第47回遺伝医学研究会 黒澤健司 遺伝医療における Dysmorphology
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
 - なし
 2. 実用新案登録
 - なし
 3. その他

Ⅱ. 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
黒澤健司	染色体異常の理解	千代豪昭	臨床遺伝学講義ノート	オーム出版社	東京	2010	pp37-49
古谷憲孝 黒澤健司	口唇口蓋裂の遺伝	小林眞司	胎児診断から始まる口唇口蓋裂の集学的治療のアプローチ	メジカルビュー社	東京	2010	pp32-38
Kure S	Moyamoya Disease - Over View and Genetic Linkage Study	Cho BK Tominaga T	Moyamoya Disease Update	Springer	New York	2010	41-50

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	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
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

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
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, Niijima S, 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
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	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
Okamoto N, Hatsukawa Y, Shimojima K, Yamamoto T.	Submicroscopic deletion in 7q31 encompassing CADPS2 and TSPAN12 in a child with autism spectrum disorder and	Am J Med Genet A.	155	1568-1573	2011
Okamoto N, Tamura D, Nishimura G, Shimojima K, Yamamoto T.	Submicroscopic deletion of 12q13 including HOXC gene cluster with skeletal anomalies and global developmental delay.	Am J Med Genet A.	155	2997-3001	2011
Hayashi S, Imoto I, Aizu Y, Okamoto N, Mizuno S, Kurosawa K, Okamoto N, Honda S, Araki S, Mizutani S, Numabe H, Saitoh S, Kosho T, Fukushima Y, Mitsubuchi H, Endo F, Chinen Y, Kosaki R, Okuyama T, Ohki H, Yoshihashi H, Ono M, Takada F, Ono H, Yagi M, Matsumoto H, Makita Y, Hata A, Inazawa J.	Clinical application of array-based comparative genomic hybridization by two-stage screening for 536 patients with mental retardation and multiple congenital anomalies	J Hum Genet.	56(2):	110-124	2011
Seiji Mizuno, Daisuke Fukushi, Reiko Kimura, Kenichiro Yamada, Yasukazu Yamada, Toshiyuki Kumagai, Nobuaki Wakamatsu	Clinical and genomic characterization of siblings with a distal duplication of chromosome 9q (9q34.1-qter)	Am J Med Genet A,	155 (9)	224-2280	2011
Hirai N, Matsune K, Ohashi H.	Craniofacial and oral features of Sotos syndrome: differences in patients with submicroscopic deletion and mutation of NSD1 gene	Am J Med Genet A.	155A	2933-9	2011

Watanabe Y et al.	A familial case of LEOPARD syndrome associated with a high-functioning autism spectrum disorder	Brain Dev	33	576-579	2011
Dateki S, Fukami M, Tanaka Y, Sasaki G, Moriuchi H, Ogata T	Identification of chromosome 15q terminal deletion with telomere sequences and its bearing on genotype-phenotype	Endocr J	58(3)	155-159	2011
Miyazaki O, Nishimura G, Kagami M, Ogata T	Radiological evaluation of dysmorphic thorax in paternal uniparental disomy for chromosome 14.	Ped Radiol	41	1013-1019	2011
Komatsuzaki S et.al	Mutation analysis of the SHOC2 gene in Noonan-like syndrome and in hematologic malignancies.	J Hum Genet	55	801-809	2010
Kobayashi T, Aoki Y, Niihori T, Cavé H, Verloes A, Okamoto N, Kawame H, Fujiwara I, Takada F, Ohata T, Sakazume S, Ando T, Nakagawa N, Lapunzina P, Meneses AG, Gillessen-Kaesbach G, Wieczorek D, Kurosawa K, Mizuno S, Ohashi H, David A, Philip N, Guliyeva A, Narumi Y, Kure S, Tsuchiya S, Matsubara Y.	Molecular and clinical analysis of RAF1 in Noonan syndrome and related disorders: dephosphorylation of serine 259 as the essential mechanism for mutant activation.	Human Mut	31(3)	284-294	2010
Kato H, Yoshida R, Tsukamoto K, Suga H, Eto H, Higashino T, Araki J, Ogata T, Yoshimura K	Familial cases of atypical clinical features genetically diagnosed as LEOPARD syndrome (multiple lentiginos syndrome)	Int J Dermatol	49	1146-1151	2010
Tsuyusaki Y, Yoshihashi H, Furuya N, Adachi N, Osaka H, Yamamoto K, Kurosawa K.	1p36 deletion syndrome associated with Prader-Willi-like phenotype.	Pediatr Int	52	547-550	2010
Hosokawa S, Takahashi N, Kitajima H, Nakayama, Kosaki K, and Okamoto N	Brachmann-de Lange syndrome with congenital diaphragmatic hernia and NIPBL gene mutation.	Congenit Anom (Kyoto).	50	129-132	2010
Okamoto N, Akimaru N, Matsuda K, Suzuki Y, Shimojima K, Yamamoto T.	Co-occurrence of Prader-Willi and Sotos syndromes.	Am J Med Genet A.	152A	2103-2109	2010
Shimizu R, Saito R, Hoshino K, Ogawa K, Negishi T, Nishimura J, Mitsui N, Osawa M, Ohashi H.	Severe Peters Plus syndrome-like phenotype with anterior eye staphyloma and hypoplastic left heart syndrome: proposal of a new syndrome.	Congenit Anom	50	197-199	2010

Kosho T, Miyake N, Hatamochi A, Takahashi J, Kato H, Miyahara T, Igawa Y, Yasui H, Ishida T, Ono K, Kosuda T, Inoue A, Kohyama M, Hattori T, Ohashi H, Nishimura G, Kawamura R, Wakui K, Fukushima Y, Matsumoto N.	A new Ehlers-Danlos syndrome with craniofacial characteristics, multiple congenital contractures, progressive joint and skin laxity, and multisystem fragility-related manifestations.	Am J Med Genet A.	31	1333-1346	2010
Miyake N, Kosho T, Mizumoto S, Furuichi T, Hatamochi A, Nagashima Y, Arai E, Takahashi K, Kawamura R, Wakui K, Takahashi J, Kato H, Yasui H, Ishida T, Ohashi H, Nishimura G, Shiina M, Saito H, Tsurusaki Y, Doi H, Fukushima Y, Ikegawa S, Yamada S, Sugahara K, Matsumoto N.	Loss-of-function mutations of CHST14 in a new type of Ehlers-Danlos syndrome.	Hum Mutat.	31(8)	966-974	2010

(作成上の留意事項)

1. 「研究成果の刊行に関する一覧表」に記入した書籍又は雑誌は、その刊行物又は別刷り一部を添付すること。
2. 研究報告書（当該報告書に含まれる文献等を含む。以下本留意事項において同じ。）は、国立国会図書館及び厚生労働省図書館並びに国立保健医療科学院ホームページにおいて公表されるものであること。研究者等は当該報告書を提出した時点で、公表について承諾したものとすること。
3. 日本工業規格A列4番の用紙を用いること。各項目の記入量に応じて、適宜、欄を引き伸ばして差し支えない。

Ⅲ. 研究成果の刊行物・別刷