

査部担当者→コミッショナー→承認→ 6箇所あるいずれかの testing center に検査の依頼→ regional genetic center の患者主治医→患者という順序で検査が行われる。コミッショナーは主治医による検査の依頼が合理的かどうか判断し、臨床的意義の薄い検査が多数行われ、無駄に医療資源が浪費されることがないようにチェックポイントの役目を果たしている (assessment and prioritisation)。
regional genetic center から testing center に検査を依頼する際にコストが算出され、各 regional genetic center から依頼できる 1 年あたりの上限が決められており、国全体で遺伝子診断のために拠出される資金の総額が制限されるようになっている。

④次世代シーケンサーの臨床応用

2013 年の春に英国では次世代シーケンサーを用いた 13 件の臨床検査が新たに国営保険で実施可能な検査として認可された。

具体例の一部を示すと、家族性肥大型心筋症が 13 遺伝子、Charcot-Marie-Tooth 病が 54 遺伝子、先天性ミオパチーが 22 遺伝子、色素性乾皮症関連が 16 遺伝子、糖原病が 13 遺伝子、Noonan 関連疾患が 12 遺伝子、脳奇形が 8 遺伝子などが含まれている。

III EU 全体としての取り組み

EU では、臨床検査として、質の高い遺伝子検査を提供できるように EU 加盟国間での共同事業が営まれている。

疾患ごとに「Center of Expertise」を指定し、臨床診断に関する臨床医へのアドバイス、疾患に対する患者への情報提供とあわせて各症例に対して、遺伝子診断の実施の妥当性に関するアドバイスや実際の遺伝子診断を担当している。

これらの Center of Expertise に関する情報や疾患そのものに対する情報ウェブサイトが EU の下部組織である Orphanet (本部はパリ) により運

営され、西ヨーロッパ全体をカバーするネットワークを形成している。英国以外の欧州各国では ISO15189 による認証が行われている。

D. 考察

わが国においても難治性疾患克服事業により各種の遺伝性疾患に対して Center of expertise に相当する施設が成熟しつつある。今後、わが国においても診療のための遺伝子診断を持続可能な社会システムとして定着させるためには、米国および英国のそれぞれの特徴を参考にしてわが国独自の枠組みを作り上げてゆく必要がある。検査実施価格の設定方法や国がゲノム解析研究から臨床検査への橋渡しを行うという政策については米国の取り組みが、臨床的意義がある検査を国が設定し、症例ごとに検査実施の補助の可否をコミッショナーが判断し、国内の限られた検査室が referral center として遺伝子検査を実施する方法については英国の取り組みが参考になると考えられた。

医療資源の効率的な活用のために、どのような遺伝子の診断に臨床的有用性があるかについてわが国におけるコンセンサスをまとめてゆく必要がある。議論を始める上で参考になるのは英国において公的に臨床的有用性が認められている疾患のリストであろう。

<http://www.ukgtn.nhs.uk/gtn/Home>

遺伝性疾患の発症頻度には民族差があるものの、各疾患の遺伝子診断の臨床的有用性には民族差があるとは考えにくく、英国の取り組みの結果を速やかにわが国に導入してよいと思われる。検査の実施によって得られる情報に関する詳しい説明と同意が求められる。たとえば、検査の感度・特異度に関する情報は必須であろう。上述の米国 GeneDx では疾患や遺伝子検査にかかわる詳細な説明が記載されている。今後、わが国におけるインフォームドコンセントの書式を考える上で、参考とすべきである。

<http://www.genedx.com/>

当研究班、松原博士らの研究によれば、全国で単一遺伝子疾患に対する遺伝子診断が行われており、実施されている遺伝子診断の種類は米国・英国に匹敵する。しかしながら、検査を担当している研究室の規模が小さく、人材確保や質の保証の点で不安定である。この問題の解決にあたっては英国のシステム UKGTN が参考となる。UKGTN の日本版をプロトタイプとして稼働させ、わが国のニーズにあったシステムを構築することが合理的であろう。

稀少疾患の分子遺伝学的検査の実施に際しては、一般的な臨床検査の質保証の基準とは異なる特殊な配慮が必要である。非常に多くの稀少疾患があり、検出される遺伝子変異の種類は無数に近く存在し、全く報告されていないものが見出されることも多いためである。しかしながら、稀少疾患の分子遺伝学的検査においてもその情報が診療情報の一部として利用される可能性があるという観点から、検査の質保証に関して一定の基準が必要なことは明らかであり、検査提供者を対象とした本ガイドライン作成が必要である。検査を依頼する臨床医としては、「遺伝学的検査に関するガイドライン」があるが、検査提供者については日本人類遺伝学会「稀少遺伝性疾患の分子遺伝学的検査を実施する際のベストプラクティス・ガイドライン」等が参考になると思われる。当該ガイドラインに詳述されているが、非同義アミノ酸置換の病的意義の解釈は特に困難で、わが国における非病的な変異や病的な変異のデータベースの充実が求められる。米国において、登録が開始された Clinvar は優れたユーザーインターフェースを有しており、わが国におけるデータベースの設計に際して、学ぶべき点が多い。

持続可能な遺伝子診断システムの構築のためには、長期的には臨床検査会社による参入が望ましい。検査会社の参入の障壁には、1 疾患あたりの患者数が少ないこと、保険の点数が遺伝子のサイズにかかわらず 4000 点に固定されていることが含まれる。米国における CPT コードの如く、遺

伝子の大きさに応じたコストの体系の確立と次世代シーケンサー技術の導入による検査コストの低下が待たれる。また、比較的頻度の高い疾患をまとめてパネル検査として提供することは、企業側からみると患者数の確保につながるものと期待される。

E. 結論

冒頭に、わが国において保険診療で実施されている遺伝子診断の数が欧米と比較して 1/10 程度未満であることを述べた。しかし国内の大学や研究機関で研究として実施されている遺伝子の総数の 500 は海外と比較して遜色するものでは無い。普及しつつある次世代シーケンサーの分析技術と、臨床検査会社の品質管理のノウハウ、わが国の各大学・研究機関が有する遺伝子診断分析結果の解釈可能な人的資源を組み合わせることにより、遺伝子解析を確かな医療技術として国民に貢献することが可能になるであろう。企業の参入を期待する場合には、遺伝子検査が現行の保険制度の一部として認められ、適正な価格設定が行われることが前提となることは論を待たない。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

(発表雑誌名巻号・頁・発行年なども記入)

1. 論文発表

1. Takenouchi T, Nishina S, Kosaki R, Torii C, Furukawa R, Takahashi T, Kosaki K. Concurrent deletion of BMP4 and OTX2 genes, two master genes in ophthalmogenesis. *Eur J Med Genet.* 2013;56(1):50-53.
2. Nishina S, Kosaki R, Yagihashi T, Azuma N, Okamoto N, Hatsukawa Y, Kurosawa K, Yamane T, Mizuno S, Tsuzuki K, Kosaki K. Ophthalmic features of CHARGE syndrome with CHD7 mutations. *Am J Med Genet A.* 2012;158(3):514-518.
3. Takenouchi T, Nakazawa M, Kanemura Y, Shimozato S, Yamasaki M, Takahashi

- T, Kosaki K. Hydrocephalus with Hirschsprung disease: severe end of X-linked hydrocephalus spectrum. *Am J Med Genet A*. 2012;158(4):812-5.
4. Tanaka R, Takenouchi T, Uchida K, Sato T, Fukushima H, Yoshihashi H, Takahashi T, Tsubota K, Kosaki K. Congenital corneal staphyloma as a complication of Kabuki syndrome. *Am J Med Genet A*. 2012;158(8):2000-2002.
5. Yagihashi T, Kosaki K, Okamoto N, Mizuno S, Kurosawa K, Takahashi T, Sato Y, Kosaki R. Age-dependent change in behavioral feature in Rubinstein-Taybi syndrome. *Congenit Anom*. 2012;52(2):82-86.
6. Takenouchi T, Enomoto K, Nishida T, Torii C, Okazaki T, Takahashi T, Kosaki K. 12q14 microdeletion syndrome and short stature with or without relative macrocephaly. *Am J Med Genet A*. 2012;158A(10):2542-4
7. Takenouchi T, Okuno H, Kosaki R, Ariyasu D, Torii C, Momoshima S, Harada N, Yoshihashi H, Takahashi T, Awazu M, Kosaki K. Microduplication of Xq24 and Hartsfield syndrome with holoprosencephaly, ectrodactyly, and clefting. *Am J Med Genet A*. 2012;158A(10):2537-41.
8. Takenouchi T, Yagihashi T, Tsuchiya H, Torii C, Hayashi K, Kosaki R, Saitoh S, Takahashi T, Kosaki K. Tissue-limited ring chromosome 18 mosaicism as a cause of Pitt-Hopkins syndrome. *Am J Med Genet A*. 2012;158A(10):2621-3.

2.学会発表

平成 23 年 2 月 5 日 市民公開シンポジウム

「わが国における、効果的な遺伝子診断の提供システムのあり方」

診療利用のための遺伝子診断・海外の動向について

平成 23 年 11 月 12 日 日本人類遺伝学会後援シンポジウム

「稀少疾患の遺伝学的検査：いかに持続可能なシステムを構築するか」

わが国に即した遺伝学的検査のプロバイダー支援のあり方を検討する。

H.知的所有権の取得状況（予定を含む）

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

神経疾患の遺伝学的検査提供体制に関する研究

研究分担者 青木 正志¹⁾

研究協力者 加藤昌昭¹⁾、割田 仁¹⁾、高橋俊明²⁾

1) 東北大学神経内科 2) 国立病院機構西多賀病院

研究要旨

遺伝性神経疾患の臨床経験または遺伝子診断実施経験実績を調査し、それに基づき神経疾患の遺伝学的検査提供体制の必要性・重要性及び附帯する課題について検討した。神経疾患の遺伝子診断をどのような実施体制で行うか、その費用負担をどうするのか、検査体制の質の評価、遺伝子検査結果の解釈をどのように担保するかなどの課題を検討して行く必要があると考えられた。特に症例数の少ない希少神経疾患の遺伝子診断を企業およびアカデミアでどのように分担して行うか、その費用負担をどうするのか、検査体制の質の評価、遺伝子検査結果の解釈をどのように担保するか、さらにはそれに関わる人材育成などの課題を検討して行く必要があると考えられた。

A.研究目的

神経内科領域においては、遺伝性疾患の診療を行う機会は比較的多く、対象とする疾患の種類も多い。遺伝性疾患の診断において常に病因となっている突然変異を同定すること（遺伝子診断）が必須というわけではないが、遺伝子診断により確定診断のつくことは、診療の根本をなすもので、その臨床的有用性は基本的に疑問の余地はない。

しかしながら、保険収載されている遺伝病学的検査はその一部に過ぎず国内における遺伝学的検査提供体制は十分な状況とは言えない。このような背景を踏まえ、臨床遺伝学的問題や倫理的問題を含め、神経疾患の中でも、特に希少疾患に対する検査提供体制を構築するに考慮すべき点の検討を行った。

B.研究方法

これまでの遺伝子診断の経験、実績数に基づいて、

遺伝子診断の臨床的有用性を調査し、臨床遺伝学的問題点を含め、検査提供体制を構築するに際しての臨床現場からの要望・提言の基礎資料とする。また、家族性筋萎縮性側索硬化症（家族性 ALS）および *dysferlin* 異常症に関する遺伝子診断を分担した。

（倫理面への配慮）

インフォームド・コンセントに基づく解析についての解析数及び結果についての集計である。個人同定情報、プライバシーに関わる情報は含まれない。

C.研究結果

本研究班で行った調査から、1年間で行った遺伝学的検査の疾患別件数は10例未満が64%を、100例未満が91%を占めることが明らかとなった。すなわちこのように頻度の低い検査は、企業が担当

する上では incentive が作用せず、アカデミアが担当することが望ましいと考えられた。神経疾患領域でも検査会社が担当すべき範囲と、アカデミアが担当すべき範囲を明確にする必要がある。

家族性 ALS

当科で収集した常染色体優性遺伝の遺伝形式が疑われる 104 家系について遺伝子解析を行った。SOD1, FUS/TLS, TAR DNA-binding protein 43 kDa (TDP43), Valosin-containing protein (VCP) の他に新たに原因遺伝子として報告された C9ORF72 および PFN1 についての解析を加えて行った。その結果、25 家系に SOD1 異常、10 家系に FUS/TLS 遺伝子異常を認めた。TDP43, VCP, C9ORF72 および PFN1 に関しては遺伝子異常を伴う家系は 104 家系内では認めなかった。

Dysferlin 異常症

Dysferlin 遺伝子解析は、ゲノム DNA を各エクソンに polymerase chain reaction (PCR)-Single strand conformation polymorphism (SSCP) 法にて変異を検出し直接塩基配列決定法で同定している。この方法で dysferlin 遺伝子変異の確定しなかったものの dysferlin 異常症が疑われる患者を対象として解析を行った。対象の内訳は筋障害の分布が三好型のものが 17 人、他の遠位型が 4 人、遠位型以外が 15 人だった。

筋障害の分布が三好型のものの免疫染色は 2 人で正常、3 人で陰性、1 人で弱い染色、他未施行。c.2675G>A 変異が 1 人、c.2997G>T 変異が 2 人、変異と断定できない変化が 3 人にみられた。5 人で血清 CK 値が低いと思われた。他の遠位型は免疫染色未施行。3 人で血清 CK 値が低いと思われた。遠位型以外は免疫染色が 10 人で陰性、4 人で弱い染色、1 人で未施行。c.2494C>T 変異が 1 人、変異と断定できない変化が 1 人にみられた。2 人で血清 CK 値が低いと思われた。遺伝子変異がみつからない検査方法上の可能性として SSCP の感度が低い、プロモーターやイントロンなど未

検索の部位に変異、大きな欠失や重複の存在などが考えられる。変異が 1 アレル見つかったものは dysferlin 異常症の可能性が高いと思われるが 1 人血清 CK 値が低かった。これは血清 CK 値の低くなる c.2997G>T 変異だったため判断が難しい。免疫染色が陰性のものに血清 CK 値が低いものはなかった。これも dysferlin 異常症の可能性が高いと思われる。免疫染色が陰性ではない異常の 4 人中 3 人は血清 CK 値が低く dysferlin 異常症とするには慎重さを要すると思われた。筋障害の分布が三好型のものでも免疫染色が正常や血清 CK 値の低いものがあった。

D. 考察

神経疾患の遺伝子診断は臨床的に有用であり、その需要も一般に高い。その一方で対象とする疾患の種類は多く、希少疾患が多いために提供体制の構築に当たっては、頻度に基づいた配慮も必要と考えられ、企業のみならずアカデミアが担当すべき範囲も広いと考えられる。検査提供体制の構築に当たっては、同時に臨床遺伝医学や検査結果の解釈についての支援体制などの充実・向上も進める必要がある。さらに、わが国の最近の動向として common disease を重視する結果、希少疾患に対する医療が軽視されがちな風潮もあり懸念される場所である。特に、希少神経疾患・難病の診療および研究において経験の深い人材の育成は喫緊の課題となっている。

E. 結論

神経疾患の遺伝子診断をどのような実施体制で行うか、その費用負担をどうするのか、検査体制の質の評価・遺伝子検査結果の解釈をどのように担保するかなどの課題を検討して行く必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G.研究発表

(発表雑誌名巻号・頁・発行年なども記入)

1. 論文発表

Izumi R, Suzuki N, Nagata M, Hasegawa T, Abe Y, Saito Y, Mochizuki H, Tateyama M, Aoki M. A case of late onset riboflavin-responsive multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency manifesting as recurrent rhabdomyolysis and acute renal failure. *Intern Med*. 2011; 50(21): 2663-8

Suzuki N, Takahashi T, Suzuki Y, Narikawa K, Kudo S, Suzuki H, Tateyama M, Aoki M. An autopsy case of a dysferlinopathy patient with cardiac involvement. *Muscle Nerve*. 2012 45(2): 298-9

Takahashi T, Aoki M, Suzuki N, Tateyama M, Yaginuma C, Sato H, Hayasaka M, Sugawara H, Ito M, Abe-Kondo E, Shimakura N, Ibi T, Kuru S, Wakayama T, Sobue G, Fujii N, Saito T, Matsumura T, Funakawa I, Mukai E, Kawanami T, Morita M, Yamazaki M, Hasegawa T, Shimizu J, Tsuji S, Kuzuhara S, Tanaka H, Yoshioka M, Konno H, Onodera H, Itoyama Y. Clinical features and a mutation with late onset of limb girdle muscular dystrophy 2B. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013; 84: 433-40

2. 学会発表

青木正志、鈴木直輝、割田 仁、加藤昌昭、水野秀紀、島倉奈緒子、今野秀彦、加藤信介、糸山泰人

FUS/TLS 遺伝子異常に伴う日本人家族性 ALS における遺伝子変異と臨床型、病理に関する検討
第 52 回日本神経学会総会 2011 年 5 月 18-20 日
名古屋

島倉奈緒子、鈴木直輝、加藤昌昭、割田 仁、水野秀紀、今野秀彦、加藤信介、糸山泰人、青木正志

日本人家族性 ALS における遺伝子変異と臨床型、病理に関する検討

第 56 回人類遺伝学会 2011 年 11 月 10-12 日 千葉県幕張

青木正志

ALS の遺伝学 Update

第 53 回日本神経学会総会 2012 年 5 月 22-25 日
東京

加藤昌昭、割田 仁、鈴木直輝、島倉奈緒子、青木正志

日本人家族性 ALS における遺伝子変異と臨床型の検討

第 53 回日本神経学会総会 2012 年 5 月 22-25 日
東京

H. 知的所有権の取得状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

神経疾患における遺伝子診断体制の確立に関する考察

研究分担者 小野寺理 新潟大学脳研究所分子神経疾患資源解析

研究要旨

神経疾患は遺伝性難治性希少疾患が多い、しかし、遺伝子検査の多くは保険収載されておらず、それ故に、その診断体制が極めて貧弱である。これに対して有効な診断体制の構築が望まれる。基本理念は診断可能な疾患は、保険診療内で診断可能とする道筋をつけることである。具体的には遺伝子検査として一括化するのではなく、各々の検査方法に基づいた、きめ細やかな保険点数の設定と、保険収載の推進が望まれる。また医療サイドには、本技術を特別視せず、全ての医師が理解し、扱える知識として広げていく必要がある。また、カンセリングに関しては、対面だけでは無い方法でのカンセリングを認め、医療アクセスへの平等性を担保すべきである。来る次世代シークエンサーの時代に向けて、その情報を有効に扱い、真に希少性疾患の克服に邁進できるシステムの構築が期待される。

A. 研究目的

遺伝性神経疾患の診断体制の構築を計る

B, C. 研究結果および考察

神経疾患は難治性の変性疾患が多い。これらの病態機序に基づいた治療方法の開発のため、多くの遺伝性神経疾患にて原因遺伝子の検索が進められてきた。その結果、認知症、パーキンソン病、脊髄小脳変性症、痙性対麻痺、筋ジストロフィー症 Charcot-Marie-Tooth 病 運動神経病 等において、いずれも多くの遺伝子が同定されるに至った。遺伝子の解明により、これらは数十種類以上の異なる機能を持つ遺伝子の異常を背景としていることが判明した。また一方、同一遺伝子異常であっても様々な表現型を取り得ることも解ってきている。これらの発見により、古典的に臨床症状により分類されてきた疾患群が、病態機序により再分類される可能性も考えられるに至っている。これらの疾患の治療方針に関して、根本原因毎の治療、それらに共通するパスウェイの治療、症状を緩和させる治療の三種類の方向性がある。これらは、いずれも極めて希な疾患群に属する。そのため、真にこれらの希少疾患の克服を考えるのであれば、その病態の正確な把握は必須である。し

かし、その遺伝子異常毎の疾患頻度、またその重症度の把握は十分には進んでいない。その最大の理由は、これらの疾患の遺伝子診断を行っていくしっかりとしたシステムが存在しない事にある。

新潟大学での2004年から2010年までの遺伝子診断の実績では、遺伝子診断の平均年間診断数は186例で、近年増加している。施設外からの依頼が内部の3倍である。陽性率は37%である。遺伝子診断の需要がそれなりに高いことが推察される。未発症者診断の適応もあり、これまでに22例について施行し、半数が陽性であった。これらのうち18例は外部症例であった。

このように、一定のニーズがあるが、いまだ本邦では遺伝子診断が医療として普及しないであろう。その原因は、日本の保健医療制度の存在と、倫理問題を前にモラトリアムに陥っている本邦特有の状況にある。さらに事態を複雑にしているのは遺伝医療専門医の議論である。

まず、本邦では混合診療が許されないため、遺伝子診断が保険診療に取り入れられない限りその

普及には限界がある。残念ながら、この研究班が終了する現時点でも神経疾患で、遺伝子診断が保険診療で認められている物は驚くほど少ない。この20年の進歩は実際、これらの研究は研究の為の研究であったのであろうかと無力感さえ感じる。この原因として、多くの疾患ではまだ治療方法が確立していないため、遺伝子診断に関する保険認可が送れていると考えていた。しかし、副腎白質ジストロフィー症など、早期発見、早期治療が必要な疾患に対しても、遅々として進んでいない。これから視ると保険収載されないのは単にこのような要因のみでは無いように思う。むしろ、これは学会レベルでも問題でもあり、それを十分に吸い上げる能力の無い現在の保険点数を決めるシステムの限界であろう。また、ようやく認められた一部疾患に対しても、その保険点数が低く設定され、保険収載後に民間検査会社が撤退するという事態にも至っている。我々が考えなくていけないことは、寄与が明らかな物に関して、その診断にかかる費用に見合った保険点数のついた保険診療とするように提案することである。

遺伝子診断はPCRのみですむ簡便な物から、巨大な遺伝子の塩基配列解析まで多岐に及ぶ。企業も、各々の検査に見合った保険点数があれば、積極的に介入する可能性が有る。またこれらの検査も大学より、企業で一括管理した方が、質は担保される。今のように、各研究室頼みにしている現状は、質の担保がされない。是非、各疾患において、主な検査会社の意見を取り入れた上で、保険収載の道を模索していただきたい。その際、遺伝診断として一括して保険点数をつけるのではなく、遺伝子毎の細かな遺伝子診断検査の保険点数設定を行うべきである。このことが、遺伝性疾患の患者さんの医療機関アクセスの平等性を担保し、各医師の遺伝性疾患に関する能力の上昇につながる。さらに、カウンセリングに関して、Skypeや電話などによるカウンセリングを認め、その費用を換算できるような知恵が必要である。

次に医療サイドの倫理の問題がある。本邦では何故か遺伝子診断に限ってその検査を囲い込む方向に向いてしまい、診断を一般化してこなかった。

そのため遺伝性疾患に関しては無意識の無視が生じ、それらの患者さんが以前にまして医療サイドから無視される現状も伝え聞く。また、昨今、遺伝性疾患に関して、若い医師の間では専門医ではないという理由で暗黙のうちに無視する傾向が芽生えていることを真に懸念する。

遺伝性疾患は、どの科の臨床を行っても必ず遭遇する疾患で有る。しかし、その診療は各々の疾患で大きく異なる。このことから、包括的な遺伝子診療医の必要性よりも（将来的に遺伝子変異毎の医療が可能となれば、その必要性はあるかもしれないが）、この知識を特別視せず、できるだけ一般化し、広く普及させるべく努力すべきではないだろうか。診療が疾患毎に行われている状況において、遺伝性疾患を包括的に診療するという遺伝子診療の専門医の立ち位置、必然性が見えない。さらに、この様なシステムが構築されたとしても、その維持は大病院では可能かもしれないが、多くの病院では成り立たないであろう。つまり、制度を作れば作るほど、遺伝子医療は、一般から離れた物になっていくと推定される。乱立する学会レベルの専門医制度について、根本的なところでの見直し論が推進している現在において、専門医制度の設定には一定の見直しが入ると考えられる。これらを考えても、むしろ、基本的な遺伝子診断とその知識に関しては、通常の医療としてすべての医師が診る責任がある基本知識であるということ啓蒙、教育することの重要性を強く主張したい。

また、一方で、臨床診断を軽視し、安易に遺伝子診断にたよる傾向にも大きな懸念を感じる。画像検査が脳外科領域での症候学を革新したように、次世代シークエンサーは変性疾患の医療を根本から変えていくのかもしれない。しかし、あくまでも、その多様な症状についての知識が無ければ、疾患名は解っても、患者の種々の訴えに答えることはできない。さらに、そのような観点が無ければ治療方法を模索していくこともできない。我々が遺伝性疾患の克服に向かってきたのは、決して、このような状況を作るためではなかったはずである。近い将来、次世代シークエンサーによる遺伝

子診断は染色体分析と同様の手軽さで行われる可能性さえ考えられる。これらの技術的革新を、実際の医療に結びつけるビジョンの有無と、その構築体制を作ることができるかが問われている。

また、明らかになってきた事実は、遺伝子診断結果の不確実性である。これは従来の表現型に強い影響を与える遺伝子異常では無く、ある程度の危険因子となる、もしくは、ある条件下では強い危険因子となるような遺伝子異常が見いだされていくことが推察される。今までの確立された遺伝性疾患ですら、なかなか保健医療に取り入れられず、かつ取り入れられたとしても、その保険点数算定が、診断方法毎に差別化されず、商業的に十分な利点のない状況、つまり民間が参入してこない現状では、本邦で、これらの技術革新が実際の医療に応用できる可能性については悲観的にならざるをえない。本研究班はこれらの諸問題を解決するために組織された物である。昨年の夏に、本研究班の主催で行われたワークショップは、多くの参加者があり、関心の高さが伺われた。しかし、そこで感じたのは、医師、検査技師、検査会社、臨床心理士、患者支援団体の方向性が極めてばらばらであったことである。この状況で、遺伝子診断に関して包括的な方向性を出すことの困難さを痛感した。しかし、強いリーダーシップをもって、本邦に遺伝子診断に基づく医療を根付かせてほしいと懇願する。それなくしては稀少難病の克服はない。

E. 結論

1. 神経疾患の遺伝子診断は対象とする疾患の数が多い。
2. 遺伝性疾患が診療対象の一定の割合を占めている。
3. 遺伝子診断の需要はかなりあり、大学病院のような高度専門機関以外の一般的な診療場面における必要性・需要がある。
4. 発症者の確定診断、鑑別診断のみならず、未発症者の遺伝子診断の需要も相当数存在する。
5. 安定した検査提供体制の構築・普及と同時に、一般臨床医の臨床遺伝医学的リテラシーの向上、専門的臨床遺伝医学及び遺伝子解析結果の解釈についての支援体制の充実をはかる必要がある。
6. 神経疾患は遺伝性難治性希少疾患が多い、しかし、遺伝子検査の多くは保険収載されておらず、それ故に、その診断体制が極めて貧弱である。本邦なりの診断体制の構築が望まれる
7. 神経分野における遺伝性難治性希少疾患は、臨床症状が極めて酷似し、かつ特定の生化学異常をもたない。そのため、その確定診断は遺伝子検査に委ねられる。
8. 患者サイドから見れば、遺伝情報の提供を求めれば与えられるシステムの構築が要望される。
9. 基本理念は診断可能な疾患は、保険診療内で診断可能とする道筋をつけ、それに十分な報酬体系を構築する。
 - (ア)民間検査会社が検査を行っているにも拘わらず、その保険収載がなされていない疾患群に関して保険収載すること、
 - (イ)民間検査会社が検査を行っていない疾患群に体して、その診断体制を担保する。
10. 下記の事項について、全ての医師が十分に認識するような教育体制が必要
 - (ア)優性遺伝性疾患の検査は十分に理解した上で、検査の可否を決定することが必要である。
 - (イ)発端者に認知症がある場合の検査の同意の取得について論議する必要がある。
 - (ウ)伴性劣性遺伝性に関しては、発端者の娘に体して、その児への影響を示唆する。
 - (エ)出生前診断の可否について明確な共通のガイドラインが必要。
11. インターネットや電話を用いた受カウンセリングを認めるべきである。

G. 研究発表

1. 論文発表

小野寺理：遺伝子診断は誰のためか. 日本遺伝カウンセリング学会誌 87-91 第31巻2号2010年9月

2. 学会発表

小野寺理：遺伝子診断は誰のためか. 第34回日本遺伝子カウンセリング学会学術集会. ランチョンセミナー. 2010年5月29日 東京女子医科大学弥生記念講堂

小野寺理：成人発症神経疾患の出生前診断は許されるか. 甲信越発症前診断研究会 2010年10月3日 新潟東急イン

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

Ⅲ 研究成果の一覧

研究成果の刊行に関する一覧表

辻 省次

英文原著・症例報告

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hara K, Kokubo Y, Ishiura H, Fukuda Y, Miyashita A, Kuwano R, Sasaki R, Goto J, Nishizawa M, Kuzuhara S, and Tsuji S.	TRPM7 is not associated with amyotrophic lateral sclerosis-parkinsonism dementia complex in the Kii peninsula of Japan.	<i>Am.J.Med.Genet.</i>	153B	310-313	2010
Sato K, Yabe I, Fukuda Y, Soma H, Nakahara Y, Tsuji S, and Sasaki H.	Mapping of autosomal dominant cerebellar ataxia without the pathogenic PPP2R2B mutation to the locus for spinocerebellar ataxia 12.	<i>Arch Neurol</i>	67	1257-1262	2010
Mitsui J, Fukuda Y, Azuma K, Tozaki H, Ishiura H, Takahashi Y, Goto J, and Tsuji S.	Multiplexed resequencing analysis to identify rare variants in pooled DNA with barcode indexing employing next-generation sequencing Running Title: Multiplexed resequencing analysis of pooled DNA.	<i>J.Hum.Genet.</i>	55	448-455	2010
Tsuji S.	Genetics of neurodegenerative diseases: insights from high-throughput resequencing.	<i>Hum.Mol.Genet.</i>	19	R65-70	2010
Koike A, Nishida N, Inoue I, Tsuji S, and Tokunaga K.	Replication of a genome-wide association study of panic disorder in a Japanese population.	<i>J.Hum.Genet.</i>	55	91-96	2010
Yoshida M, Takahashi Y, Koike A, Fukuda Y, Goto J, and Tsuji S.	A variation database for amyotrophic lateral sclerosis.	<i>Human Mutation</i>	31	875-884	2010
Mitsui J, Takahashi Y, Goto J, Tomiyama H, Ishikawa S, Yoshino H, Minami N, Smith DI, Lesage S, Aburatani H, Nishino I, Brice I, Hattori N, and Tsuji S.	Mechanisms of genomic instabilities underlying two common fragile site-associated loci, PARK2 and DMD, in germ cell and cancer cell lines.	<i>Amer J Hum Genet</i>	87	75-89	2010

Yamada K, Miura K, Hara K, Suzuki M, Nakanishi K, Kumagai T, Ishihara N, Yamada Y, Kimuwano R, Tsuji S and Wakamatsu N.	A wide spectrum of clinical and brain MRI findings in patients with SLC19A3 mutations.	<i>BMC Medical Genetics</i>	11	171	2010
Matsukawa T, Asheuer M, Takahashi Y, Goto J, Suzuki Y, Shimozawa N, Takano H, Onodera O, Nishizawa M, Aubourg P and Tsuji S.	Identification of novel SNPs of ABCD1, ABCD2, ABCD3 and ABCD4 genes in patients with X-linked adrenoleukodystrophy (ALD) based on comprehensive sequencing and association studies with ALD phenotypes.	<i>Neurogenetics</i>	12	41-50	2011
Yokoseki A, Ishihara T, Koyama A, Shiga A, Yamada M, Suzuki C, Sekijima Y, Maruta K, Tsuchiya M, Date H, Sato T, Tada M, Ikeuchi T, Tsuji S, Nishizawa M and Onodera O.	Genotype-phenotype correlations in early onset ataxia with ocular motor apraxia and hypoalbuminaemia.	<i>Brain</i>	134 (Pt 5)	1387-99	2011
Matsukawa T, Wang X, Liu R, Onuki Y, Kubota A, Hida A, Kowa H, Fukuoka Y, Ishiura H, Mitsui J, Takahashi Y, Aoki S, Takizawa T, Shimizu J, Goto J, Proud CG and Tsuji S.	Adult-onset leukoencephalopathies with vanishing white matter with novel missense mutations in EIF2B2, EIF2B3, and EIF2B5.	<i>Neurogenetics</i>	12	259-61	2011
Ishiura H, Fukuda Y, Mitsui J, Nakahara Y, Ahsan B, Takahashi Y, Ichikawa Y, Goto J, Sakurai T, Tsuji S.	Posterior column ataxia with rh retinitis pigmentosa in a Japanese family with a novel mutation in <i>FLVCR1</i> .	<i>Neurogenetics</i>	12	177-21	2011
Seki N, Takahashi Y, Tomiyama H, Rogaeva E, Murayama S, Mizuno Y, Hattori N, Marras C, Lang AE, St George-Hyslop P, Goto J and Tsuji S.	Comprehensive mutational analysis of LRRK2 reveals variants supporting association with autosomal dominant Parkinson's disease.	<i>J.Hum.Genet.</i>	56	671-675	2011
Iizuka T, Takahashi Y, Sato M, Yonekura J, Miyakawa S, Endo M, Hamada J, Kan S, Mochizuki H, Momose Y, Tsuji S, Sakai F.	Neurovascular changes in prolonged migraine aura in FHM with a novel ATP1A2 gene mutation.	<i>J.Neurol.Neurosurg.Psych.</i>	83	205-212	2011

Doi H, Yoshida, K, Yasuda T, Fukuda M, Fukuda Y, Morita H, Ikeda S, Kato R, Tsurusaki Y, Miyake N, Saitsu H, Sakai H, Miyatake S, Shiina M, Nukina N, Koyano S, Tsuji S, Kuroiwa Y, Matsumoto N.	Exome Sequencing Reveals a Homozygous SYT14 Mutation in Adult-Onset, Autosomal-Recessive Spinocerebellar Ataxia with Psychomotor Retardation.	<i>Amer.J.Hum.Genet.</i>	89	320-327	2011
Hashimoto Maeda M, Mitsui J, Soong B-W, Takahashi Y, Ishiura H, Hayashi S, Shirota Y, Ichikawa Y, Matsumoto H, Arai M, Okamoto T, Miyama S, Shimizu J, Inazawa J, Goto J and Tsuji S.	Increased gene dosage of myelin protein zero causes Charcot-Marie-Tooth disease.	<i>Ann Neurol.</i>	71	84-92	2012
Montenegro G, Rebelo AP, Connell J, Allison R, Babalini C, D'Aloia M, Montieri P, Schüle-Freyer R, Ishiura H, Price J, Strickland A, Gonzalez MA, Baumbach-Reardon L, Deconinck T, Huang J, Bernardi G, Vance JM, Rogers MT, Tsuji S, de Jonghe P, Pericak-Vance MA, Schöls L, Orlacchio A, Reid E, and Züchner S.	Mutations in human Reticulon2 cause axonal degeneration in Hereditary Spastic Paraplegia type 12.	<i>J.Clin.Invest.</i>	122	539-544	2012
Ogawa N, Imai Y, Takahashi Y, Nawata K, Harura K, Nishimura H, Katano M, Takeda N, Kohro T, Morita H, Taketani T, Morota T, Yamazaki T, Goto J, Tsuji S, Takamoto S, Nagai R, Hirata Y.	Evaluating Japanese patients with the Marfan syndrome using high-throughput microarray-based mutational analysis of fibrillin-1 gene.	<i>Am J Cardiol.</i>	108	1801-1807	2011

<p>Majounie E, Renton AE, Mok K, Dopper EGP, Waite A, Rollinson S, Chiò A, Restagno G, Nicotri A, Laou N, Simon-Sanchez J, van Swieten JC, Abramzon Y, Johnson JO, Sendtner M, Pamphlett R, Orrell RW, Mead S, Sidle KC, Houlden H, Rohrer JD, Morrison KE, Pall H, Talbot K, Anson E, The Chromosome 9-ALS/FTD Consortium, The French research network on FTL/FTLD/ALS, The ITALSGEN Consortium, Hernandez DG, Arepalli S, Sabatelli M, Mora G, Corbo M, Giannini F, Calvo A, Englund E, Borghero G, Floris GL, Remes AM, Laaksvirta H, McCluskey L, Trojanowski JQ, Van Deerlin VM, Schellenberg GD, Nalls MA, Drory VE, Lu C-S, Yeh T-H, Ishiura H, Takahashi Y, Tsuji S, Ber IL, Brice A, Drepper C, Williams N, Kirby J, Shaw P, Hardy J, Tienari PJ, Heutink P, Morris HR, Pickering-Brown S, *Traynor BJ.</p>	<p>C9ORF72 hexanucleotide repeat expansion in sporadic ALS and FTD around the world.</p>	<p><i>Lancet Neurology</i></p>	<p>11</p>	<p>323-30</p>	<p>2012</p>
<p>Ishiura H, Takahashi Y, Mitsui J, Yoshida S, Kihira T, Kokubo Y, Kuzuhara S, Ranum LPW, Tamaoki T, Ichikawa Y, Date H, Goto J, and Tsuji S.</p>	<p><i>C9ORF72</i> repeat expansion in amyotrophic lateral sclerosis in the Kii peninsula of Japan.</p>	<p><i>Arch Neurol</i></p>			<p>2012</p>
<p>Naruse H, Takahashi Y, Kihira T, Yoshida S, Kokubo Y, Kuzuhara S, Ishiura H, Amagasa M, Murayama S, Tsuji S and Goto J.</p>	<p>Mutational Analysis of Familial and Sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis with OPTN Mutations in Japanese Population.</p>	<p><i>Amyotrophic Lateral Sclerosis</i></p>			<p>2012</p>

松原洋一

英文原著・症例報告

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kobayashi T, et al.	Molecular and clinical analysis of RAF1 in Noonan syndrome and related disorders: dephosphorylation of serine 259 as the essential mechanism for mutant activation.	<i>Human Mutation</i>	31	284-294	2010
Ohtake A, et al.	Non-Hodgkin lymphoma in a patient with cardio-cutaneous syndrome.	<i>J Pediatr Hematol Oncol</i>	Online		2010
Komatsuzaki S, et al.	<i>SHOC2</i> mutation analysis in Noonan-like syndrome and hematologic malignancies.	<i>J Hum Genet</i>	55	801-809	2010
Aizaki K, et al.	Cardio-facio-cutaneous syndrome with infantile spasms and delayed myelination.	<i>Brain & Development</i>	33	166-169	2011
Kamada F, Aoki Y, Narisawa A, Abe Y, Komatsuzaki S, Kikuchi A, Kanono 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 <i>RNF213</i> as the first Moyamoya disease gene.	<i>J Hum Genet</i>	56(1)	34-40	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.	<i>Am J Med Genet</i>	155A(1)	192-6	2011
Watanabe Y, Yano S, Niihori T, Aoki Y, Matsubara Y, Toshino M, Matsui T.	A familial case of LEOPARD syndrome associated with a high-functioning autism spectrum disorder.	<i>Brain Dev.</i>	33(7)	576-9	2011
Tamaki Y, Honda M, Muroi Y, Arai T, Sugimura H, Matsubara Y, Kanono S, Ishikawa M, Hiratsuka M.	Novel Single Nucleotide Polymorphism of the CYP2A13 Gene in Japanese Individuals.	<i>Drug Metabolism and Pharmacokinetics</i>	26(5)	544-7	2011

Honda M, Muroi Y, Tamaki Y, Saigusa D, Suzuki N, Tomioka Y, Matsubara Y, Kanno S, Ishikawa M, Hirasawa N, Hiratsuka M.	Functional characterization of CYP2B6 allelic variants in demethylation of anti-malarial artemether.	<i>Drug Metab Dispos.</i>	39(10)	1860-5	2011
Tamaki Y, Arai T, Sugiyama 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.	<i>Drug Metab Pharmacokinetics</i>	26(5)	516-22	2011
Niihori T, Aoki Y, Okamoto N, Kurosawa K, Ohashi H, Mizuno S, Kawawame H, Inazawa J, Oshura T, Arai H, Nabatake S, Kikuchi K, Kuroki Y, Miura M, Tanaka T, Ohtake A, Omori I, Ihara K, Mabe H, Watanabe K, Nijima 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.	<i>J Hum Genet</i>	56(10)	707-15	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.	<i>Seizure</i>		Epub Ahead of print	2011
Wakabayashi Y, Yamazaki K, Narumi Y, Fuseya S, Horigome M, Wakui K, Furushima 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.	<i>Am J Med Genet A</i>	155A (10)	2529-33	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.	<i>Nature Reviews Genes.</i>	12(21)	881	2011

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, Matsubatra Y, Kure S, Matsumoto N.	Homozygous c. 14576G>A variant of RNF213 predicts early-onset and severe form of moyamoya disease	<i>Neurology</i>	78	803-10	2012
Narisawa A, Komastuzaki 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, Tomimaga T, Matsubara Y, Kure S.	Mutations in genes encoding the glycine cleavage system predispose to neurotubule defects in mice and humans.	<i>Hum Mol Genet.</i>	G21	1496-503	2012
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 mutation in SLC25A13	<i>Mol Genet Metab.</i>	105	553-8	2012
Komatsuzaki S, Sakamoto O, Fuse N, Uematsuga M, Matsubara Y, Ohura T	Clinical Reasoning: A young man with progressive subcortical lesions and optic nerve atrophy.	<i>Neurology</i>	79	E63-8	2012
Saito Y, Aoki Y, Muramatsu H, Makishima H, Maciejewski JP, Imaizumi M, Rikiishi T, Sasahara Y, Kure S, Niihori T, Tsuchiya S, Kojima S, Matsubara Y.	Casitas B-cell lymphoma mutation in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia	<i>Leuk Res</i>	36	1009-15	2012

Metoki H, Ohkubo T, Obara T, Akutsu K, Yamamoto M, Ishikuro M, Sakurai K, Iwama N, Kagitani M, Sugawara J, Hirose T, Sato M, Kikuya M, Yagihashi K, Matsubara Y, Yaegashi N, Mori S, Suzuki M, Imai Y; BOSHI Study Group	Daily serial hemodynamic data during pregnancy and seasonal variation: the BOSHI study.	<i>Clin Exp Hypertens</i>	34	290-6	2012
Abe Y, Aoki Y, Kuriyama S, Kawame H, Okamoto N, Kurosawa K, Ohashi H, Mizuno S, Ogata T, Kure S, Niihori T, Matsubara Y	Costello and CFC syndrome study group in Japan. Prevalence and clinical features of Costello syndrome and cardio-facio-cutaneous syndrome in Japan: findings from a nationwide epidemiological survey.	<i>Am J Med Genet A</i>	158A	1083-94	2012
Asano M, Fujimura T, Wakusawa C, Aoki Y, Matsubara Y, Aiba S.	A Case of Almost Unilateral Focal Dermal Hypoplasia Resulting From a Novel Mutation in the Gene.	<i>Acta Derm Venereol.</i>	93	120-121	2012
Patrinou GP, Smith TD, Howard H, Al-Mulla F, Chouchane L, Hadjisavvas A, Hamed SA, Li Xia T, Marafie M, Ramesar RS, Ramos FJ, de Ravel T, El-Ruby MO, Shrestha TR, Sobrido MJ, Tadmouri G, Witsch-Baumgartner M, Zilfalil BA, Auerbach AD, Carpenter K, Cutting GR, Dung VC, Grody W, Hasler J, Jorde L, Kaput J, Mackek M, Matsubara Y, Paddilla C, Robinson H, Rojas-Martinez A, Taylor GR, Vihinen M, Weber T, Burn J, Qi M, Cotton RG, Rimoin D; (International Confederation of Countries Advisory Council).	Human variome project country nodes: Documenting genetic information within a country.	<i>Hum Mutat.</i>	33	1513-9	2012
Izumi R, Niihori T, Suzuki N, Kato M, Warita H, Tateyama M, Aoki M, Takahashi T, Nagashima T, Funayama R, Nakayama N, Abe K, Matsubara Y.	Exome sequencing identifies a novel TTN mutation in a family with myofibrillar myopathy with early respiratory failure.	<i>J Hum Genet</i>	In press		2013

奥山虎之

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
Okuyama T, Tanaka A, Suzuki Y, Ida H, Tanaka T, Cox GF, Eto Y, Orii T.	Japan Elaprase((R)) Treatment (JET) study: Idursulfase enzyme replacement therapy in adult patients with attenuated Hunter syndrome (Mucopolysaccharidosis II, MPS II)	<i>Mol Genet Metab.</i>	Jan(1)	18-25	2010
Furukawa Y, Hamaguchi A, Nozaki I, Iizuka T, Sasagawa T, Shima Y, Demura S, Murakami H, Kawahara N, Okuyama T, Iwasa K, Yamada M.	Cervical pachymeningeal hypertrophy as the initial and cardinal manifestation of mucopolysaccharidosis type I in monozygotic twins with a novel mutation in the alpha-L-iduronidase gene.	<i>J Neurol Sci.</i>	Dec 20.	[Epub ahead of print]	2010
Hayashi S, Imoto I, Aizu Y, Okamoto N, Mizuno S, Kurosawa K, Okamoto N, Honda S, Arakaki S, Mizutani S, Numabe H, Saitoh S, Kosho T, Fukushima Y, Mitsuuchi H, Endo F, Chinen	Clinical application of array-based comparative genomic hybridization by two-stage screening for 536 patients with mental retardation and multiple congenital anomalies	<i>J Hum Genet</i>	Oct 28	[Epub ahead of print]	2010
奥山虎之	ライソゾーム病の診断：わが国のライソゾーム病の病因、病態、診断、治療	<i>血液フロンティア</i>	20	561-564	2010
奥山 虎之 小須賀 基通	先天代謝異常症の遺伝学・遺伝相談	<i>小児科臨床トピクス</i> <i>見逃せない先天代謝異常</i>	23	197-201	2010
Oda E, Tanaka T, Migita O, Okuyama T, et al	Newborn screening for Pompe disease in Japan.	<i>Mol Genet Metab.</i>	104	560-565	2011
Furujo M, Kubo T, Kosuga M, Okuyama T.	Enzyme replacement therapy attenuates disease progression in two Japanese siblings with mucopolysaccharidosis type IV.	<i>Mol Genet Metab.</i>	104	597-602	2011
Shigeto S, Katafuchi T, Okada Y, Okuyama T.	Improved assay for differential diagnosis between Pompe disease and acid α -glucosidase pseudodeficiency on dried blood spots.	<i>Mol Genet Metab.</i>	103	12-17	2011