

201231072B

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）

ヤング・シンプソン症候群の病態解明と
医療管理指針作成に関する研究

平成 23～24 年度 総合研究報告書

研究代表者 黒澤 健司

平成 25 年（2013）年 3 月

目次

I. 総合研究報告

ヤング・シンプソン症候群の病態解明と医療管理指針作成に関する研究	1
黒澤健司	

II. 分担研究報告

ヤング・シンプソン症候群の医療管理リーフレットの作成	15
升野光雄	

先天性奇形症候群の地域ベースでのサポート体制に関する研究	19
近藤達郎	

Young-Simpson 症候群及び眼瞼裂狭小を伴う奇形症候群の鑑別診断に関する研究	21
水野誠司	

ヤング・シンプソン症候群の内分泌学的特性	26
安達昌功	

III. 資料	29
---------	----

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	55
--------------------	----

V. 研究成果に関する刊行物・別刷	61
-------------------	----

I. 総合研究報告

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）
総合研究報告書

ヤング・シンプソン症候群の病態解明と医療管理指針作成に関する研究

研究代表者 黒澤 健司

地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立こども医療センター遺伝科 部長

研究要旨

原因不明で疾患概念も明確でなかったヤング・シンプソン症候群の3年におよぶ研究により、exome解析による責任遺伝子（Histone acetyltransferase KAT6B/MYST4）の同定、診断基準の作成（主要6症状と診断補助項目）、発生頻度の推定（少なくとも10-20万出生に1例）、表現型と遺伝子型の相関（典型例 exon 18 に集中に対して、非典型例は他の exon に変異が局在）、医療管理指針（症状別、年齢別、自然歴に応じた管理指針）、生体試料の保存（5家系）、患者家族への情報還元（3階に及ぶ家族会開催と「症候群カード作成」）、などを明らかにすることができた。しかし、病態は依然として不明なことが多く、根本的な治療に至っていない。今後、さらにiPS細胞の樹立などを通して、研究を進める必要がある。

分担研究者

升野光雄 川崎医療福祉大学医療福祉学部医療福祉学科 教授
近藤達郎 総合発達医療福祉センター
みさかえの園むつみの家
診療部長
水野誠司 愛知県心身障害者コロニー
中央病院 臨床第一部長
安達昌功 地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立こども医療センター内分泌代謝科 部長
山内 泰子 川崎医療福祉大学医療福祉学部医療福祉学科 准教授

研究協力者

町田治郎 地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立こども医療センター整形外科 部長
黒田友紀子 同 遺伝科 医師
大橋育子 同 遺伝科 医師
成戸卓也 同 研究員
井田一美 同 研究員
西川智子 同 認定遺伝カウンセラー
榎本啓典 JAとりで総合医療センター小児科 医師
富永牧子 昭和大学横浜市北部病院小児科 医師

A. 研究目的

当研究班の分担研究者らは、ヤング・シンプソン症候群を、成長障害、重度精神遅滞、特異顔貌、骨格・外性器異常など多臓器症状を示す先天奇形症候群と定義づけた (Masuno, Am J Med Genet 1999; Kondoh, Am J Med Genet 2000)。本疾患の概念確立に本研究組織の研究者たちが大きく貢献し、国際的にも認められてきた。しかも、その診断には Dymorphology の深い知識と経験は不可欠である。本研究の目的は、1) ヤング・シンプソン症候群の診断基準作成、2) 合併症の実態を把握し、医療管理指針作成、3) exome 解析による原因遺伝子同定、4) 病態解明の手がかりである生物試料の保存 (株化リンパ芽球の作成保存)、である。平成 22-23 年度までに、上記 1) - 4) を達成し、ホームページを開設して研究成果を患者および患者家族に還元し、難治性疾患のよりよい医療管理指針作成を公開した。これらは学会等でも報告し (Enomoto ら、米国人類遺伝学会 2010、2011; 榎本ら、日本人類遺伝学会 2010、日本小児科学会 2011)、責任遺伝子をついに KAT6B と同定した。平成 24 年度において重点的に取り組む課題は、1) ヤング・シンプソン症候群の診断基準に基づいた正しい診断による疑い例再評価、2) 遺伝子診断に基づいた臨床症状の再評価、医療管理指針の見直し、3) 遺伝子型-表現型の相関の解明、4) 疾患モデル動物の作成と解析、5) 遺伝子診断に基づく正しい情報の公開還元、である。

B. 研究方法

【臨床情報の収集と詳細な臨床症状の評価】

1. 患者臨床情報データベース作成 (黒澤、升野、山内)

全国の医療機関・療育機関から収集された患者の医療情報 (平成 23 年度 2 次調査情報による合併症のスペクトラム、および合併症管理状況) をまとめて、データベースの作成を行う。

2. 疾患の自然歴作成 (黒澤、近藤、水野、安達)

多臓器にわたる合併症を明らかにし、それぞれの項目ごとの医療管理体制を時系列で (成長に従い、かつ長期の観察体制での情報を重視し) まとめる。また、成長を含めた内分泌学的評価をまとめる。

3. 診断未定例の再評価 (黒澤、升野、近藤、水野)

平成 22 年度で得られた発生頻度推測を元に、診断未定症例の再評価を呼び掛け、平成 24 年度も引き続き基幹施設内で再検討を行う。

4. 自然歴に基づいた医療管理プロトコルの作成 (黒澤、升野、近藤、水野、安達)

平成 23 年度までに作成された合併症に対する医療管理プロトコルを再度見直す。対症療法が基本ではあるものの、自然歴に基づいた早期発見早期治療は、結果として長期予後の改善と医療コストの軽減を期待できる。

5. 患者および患者家族への情報の還元 (黒澤、升野、近藤、水野、安達)

平成 22-23 年度研究で得られた情報をインターネット上に公開し、医療サイドに対して潜在症例の再評価を呼び掛ける。一方で患者および患者家族に対しては生活管理を含めた適切な情報還元を行う。さらに遺伝子診断確定症例の症状を参考に再検討を経た医療管理指針を公開する。

【病態解明のための基礎的研究】

6. 生体試料の収集と保存（黒澤、升野、水野）

既に平成 22-23 年度研究でリサーチリソースとして生体試料 5 症例の保管がなされている。樹立された株化リンパ芽球は分子遺伝学的手法による病因説明の際の有力な試料として保管される。

7. Exome 解析による病因遺伝子の同定（黒澤、升野、近藤、水野）

平成 23 年度研究で Exome 解析により同定達成されたヤング・シンプソン症候群責任遺伝子 KAT6B の遺伝子解析をさらに推進する。これまでの蓄積症例全てにわたって遺伝子解析を行い（Sanger シーケンス）、上記、計画 1. での臨床症状と遺伝子型との相関関係を明らかにする。また、上記、計画 4. での診断未定例の解析を進める（他施設への呼びかけ）。既に 12 例を解析し、5 例の変異陽性確定例を確認した。KAT6B に変異ない場合にはさらに exome trio 解析を進めることも視野に入れる。

8. ヤング・シンプソン症候群変異未検出例における探索的 Exome 解析（黒澤）

対象は、典型例と考えられながら KAT6B exon 18 に変異が検出されなかった女性で、臨床評価及び症状は、これまで報告されて期。診断基準 6 項目のうち、5) 以外は満たしている。400k 高密度オリゴプローブによるマイクロアレイ CGH で変異がないことを確認している。父母の exome 解析を同時に行う trio 解析の方法を採用した。exome 解析に関する方法論の概要は、ほぼ昨年と同様である。SureSelect Human All Exon 50MB Kit (Agilent) を用いてライブラリー作成（自動化）し、HiSeq2000 で解析を行った。得られたデータの処理には各種パイプラインを構築した。今回、データ解析は国立遺伝学研究所、理化学研究所、

こども医療センターの 3 つの施設で行い、結果の確定を行った。

○倫理面への配慮

【マイクロアレイ CGH による診断解析】

「原因不明多発奇形症候群のゲノムワイドな病因解析」(平成 22 年 7 月 2 日承認)

【難病・がん等の疾患分野の医療の実用化 研究事業一般研究班との連携】

「全ゲノム解析による先天異常疾患の病因遺伝子解析」(平成 23 年 11 月 17 日承認)

【生体試料の保管】

「診断および難病克服をめざした先天異常症候群の皮膚線維芽細胞の保存(平成 21 年 9 月 4 日承認)」

【生体試料の難病研究資源バンク(独立行政法人医薬基盤研究所)への細胞寄託】

「先天異常症候群患者の保存細胞の公的難病研究資源バンクへの寄託」(平成 22 年 8 月 11 日承認、平成 24 年 8 月 29 日修正再承認)

【次世代シーケンサーによる網羅的遺伝子解析研究】

「次世代シーケンサーを用いた遺伝性疾患の解析研究」(平成 24 年 8 月 29 日承認)

【Exome 解析】

「ヤング・シンプソン症候群の病因説明」(平成 22 年 7 月 26 日承認)

C・D. 研究結果と考察

・研究班全体としての研究成果

- 1) 発生頻度（10-20 万出生に 1 例）を推定（平成 22 年度）
- 2) 診断基準の策定（平成 22 年）
- 3) 全国調査による国内患者数の推定（平

成 22 年、23 年度)

4) 医療管理指針の作成 (平成 23 年、平成 24 年度)

5) 原因遺伝子を Exome 解析により KAT6B と同定 (平成 23 年度)

6) ホームページによる情報公開 (平成 22 年度～)

7) 患者家族会の開催・情報公開 (平成 22, 23, 24 年度開催)

8) 典型例 5 例に KAT6B の変異を検出、診断基準の正確さを証明 (平成 23-24 年度)

9) KAT6B 遺伝子変異を有する患者 5 名の株化リンパ芽球の保存 (平成 22-24 年度)

10) マイクロアレイ CGH と Exome 解析による第 2 の責任遺伝子探索に着手 (解析中)

11) 患者家族に渡す医療管理のポイント作成 (平成 24 年度)

・各分担研究項目の成果 (箇条書き)

1) 発生頻度の推定【黒澤・升野】

2) 診断基準作成【黒澤・升野・水野・近藤・安達】

3) 内分泌学的異常症の病態を明らかにした【安達】

①ヤング・シンプソン症候群では、原発性甲状腺機能低下症の合併がほぼ必発と考えられた。

a) 自験 6 例では全例が血中 TSH 10 μ IU/mL 以上を呈し、甲状腺ホルモン剤を投与されていた。

b) 検査した 4 例中 2 例では甲状腺低形成を認めた。

②性腺機能低下症は女兒に比し男児でより高頻度であった。

a) 自験男性 4 例は、全例が生下時より両

側停留精巣を呈していた。

b) 成人年齢となった 1 例では、明らかな中枢性性腺機能低下の所見を呈していた。

c) 自験女性 2 例中、1 例が続発性無月経で治療中であった。

4) 診療指針作成【黒澤・升野・水野・近藤・安達】

5) 先天奇形症候群における情報還元の在り方を明示【升野・山内・近藤】

6) ホームページ作成【黒澤・升野・山内】

7) 生体試料保管【黒澤・近藤・水野】

8) Exome 解析による原因遺伝子同定【黒澤・近藤・水野】

9) 全国調査による患者実態の把握【黒澤・升野・山内】

10) 患者家族への医療管理ポイント提供【升野・山内】

11) Young-simpson 症候群患児の臨床症状及び合併症、特に整形外科的合併症について症例報告資料と診療指針案を作成【水野】

12) 先天異常症候群の診療に特化し外来診療に活用できる施設内データベースを作成【水野】

13) 最新の医学的知見を患者家族に還元するための症候群別患者家族会の開催【水野】

14) ヤング・シンプソン症候群変異未検出例における探索的 Exome 解析【黒澤】

15) ヒストン修飾異常症としてのヤング・シンプソン症候群と Rubinstein-Taybi 症候群の臨床像の比較検討【升野】

16) 先天性奇形症候群の地域ベースでのサポート体制に関する研究【近藤】

17) Young-Simpson 症候群と類似した特徴を有した 16p13.3 重複症候群の女兒例の臨床像に関する研【水野】

18) ヤング・シンプソン症候群の内分泌

学的特性の検討【安達】

19) 希少難病の健康管理を目的とした症候群カードの作成【山内】

E. 結論

原因不明で疾患概念も明確でなかったヤング・シンプソン症候群の3年におよぶ研究により、責任遺伝子の同定、診断基準の作成、発生頻度の推定、表現型と遺伝子型の相関、医療管理指針、生体試料の保存、患者家族への情報還元の有様、などを明らかにすることができた。しかし、病態は依然として不明なことが多く、根本的な治療に至っていない。今後、さらにiPS細胞の樹立などを通して、研究を進める必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

- Adachi M, Kurosawa K (他3名), Hasegawa T. Ruvalcaba syndrome revisited. *Am J Med Genet Part A* 2010;152A:1854-7.
- Tsuyusaki Y, Kurosawa K. * (他5名、*責任著者) 1p36 deletion syndrome associated with Prader-Willi-like phenotype. *Pediatr Int* 2010;52:547-550.
- Osaka H, Kurosawa K (10人中7番目), Inoue K. Disrupted SOX10 regulation of GJB2 transcription causes Pelizaeus-Merzbacher-like disease. *Ann Neurol* 2010;68:250-254.
- Hayashi S, Mizuno S, Kurosawa K (29人中5、6番目), 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*. 2010 Oct 28. [Epub ahead of print]
- Komatsuzaki S, Mizuno S, Kurosawa K (20人中12、13番目), Matsubara Y. Mutation analysis of the SHOC2 gene in Noonan-like syndrome and in hematologic malignancies. *J Hum Genet*. 2010 Sep 30. [Epub ahead of print]
- Tsuji M, Kurosawa K (9人中8番目), Osaka H. 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase deficiency with progressive polyneuropathy in an infant. *Brain Dev*. 2010 Sep 16. [Epub ahead of print]
- Saito Y, Kurosawa K (10人中3番目), Sasaki M. Polymicrogyria and infantile spasms in a patient with 1p36 deletion syndrome. *Brain Dev*. 2010 Aug 12. [Epub ahead of print]
- 黒澤健司 神経線維腫症1型における分子細胞遺伝学的スクリーニング 日レ病会誌 2010;1:35-37.
- Yamanaka M, Kurosawa K (8人中8番目) Prenatal findings of paternal uniparental disomy 14: Report of four patients. *Am J Med Genet Part A* 2010;152A:789-791.
- Tsuji M, Kurosawa K (11人中6番目), Osaka H. A new case of GABA transaminase deficiency detected with proton MR spectroscopy. *J Inherit Metab Dis* 2010;33:85-90.
- Osaka H, Kurosawa K (8人中7番目), Yamashita S. Mild phenotype in Pelizaeus-Merzbacher disease caused by a PLP1-specific mutation. *Brain Dev* 2010;32:703-7.
- Kobayashi T, Kurosawa K (26人中18番目), Mizuno 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. *Hum Mutat* 2010;31:284-94.
- Yamada K, Mizuno S (10人中9番目), Wakamatsu N. Characterization of a de novo balanced t(4;20)(q33;q12) translocation in a patient with mental retardation. *Am J Med Genet A* 2010 Nov 17. [Epub ahead of print]
- 近藤達郎 ダウン症候群患者の QOL 向上のための塩酸ドネペジル療法. *Japan J Rehabil Med* 2010
- Kondoh T* (18人中1番目*責任著者), Moriuchi H. Donepezil significantly improves abilities in daily lives of female Down syndrome patients with severe cognitive impairment: a 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Psychiat in Med* 2010
- 近藤達郎* (*責任著者)、森内浩幸 ダウン症候群患者への塩酸ドネペジル療法. *日本小児科学会雑誌* 2010;114:15-22.
- Liu J, Kondoh T (15人中9番目), Krantz I. Genome Wide DNA Methylation Analysis in Cohesin Mutant Human Cell Lines. *Nucleic Acids Research*, 2010;38:5657-71.
- Oikawa M, Kondoh T (7人中3番目), Yoshiura KI. Familial brain arteriovenous malformation maps to 5p13-q14, 15q11-q13 or 18p11: Linkage analysis with clipped fingernail DNA on high-density SNP Array. *Eur J Med Genet* 2010;53:244-9.
- 近藤達郎. QOL向上のための塩酸ドネペジル療法. *ダウン症候群児・者のヘルスケアマネジメント* 岡本伸彦、巽 純子 監修 かもがわ出版 京都 2010年7月15日. pp179-187.
- Adachi M* (7人中1番目、*責任著者), Uchida S. Increased Na reabsorption via the Na-Cl cotransporter in autosomal recessive pseudohypoaldosteronism. *Clin Exp Nephrol* 2010;14:228-32.
- Narumi S, Adachi M (5人中4番目), Hasegawa T. Transcription factor mutations and congenital hypothyroidism: systematic genetic screening of a population-based cohort of Japanese patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1981-5.
- Dateki S, Adachi M (15人中8番目), Ogata T. Heterozygous orthodontic homeobox 2 mutations are associated with variable pituitary phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:756-64.
- Asakura Y, Adachi M (7人中7番目). A patient with Pendred syndrome whose goiter progressed with normal serum thyrotropin and iodine organification. *Am J Med Genet A* 2010;152A:1793-7.
- Asakura Y, Adachi M (4人中4番目). Growth hormone response to GH-releasing peptide-2 in children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2010;23:473-480.
- 黒澤健司 細胞遺伝学的診断のアルゴリズム *日本臨牀* 68(Suppl 8):170-176, 2010.
- 黒澤健司 外表奇形 小児内科 42:1123-1125, 2010.
- 黒澤健司 (訳) 形態異常の記載法—写真と用語の解説 鼻と人中. *小児内* 2010;42:1298-1315.

升野光雄 遺伝カウンセリングのポイント
ト 7) 多因子遺伝：口唇裂・口蓋裂
遺伝子医学 MOOK 別冊 遺伝カウンセ
リングハンドブックメディカル・ドゥ
中新美保子、三村邦子、山内泰子、中尾美
華、松田美鈴、稲川喜一、篠山美香、山
本真弓、佐藤康守、森口隆彦 口唇裂・
口蓋裂の母親の次子妊娠に関する医療
職者の意識調査 日本口蓋裂学会雑誌
2010;35:207-210.

Kurosawa K, Enomoto K, Tominaga M,
Furuya N, Sameshima K, Iai M, Take H,
Shinkai M, Ishikawa H, Yamanaka M,
Matsui M, Masuno M. Spastic
quadriplegia in Down syndrome with
congenital duodenal stenosis/atresia.
Cong Anom 2012 (in press)

Kurosawa K, Masuno M, Kuroki Y. Trends in
occurrence of twin births in Japan. Am J
Med Genet Part A 2012;158A:75-77.

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 2012;171:301-305.

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]

Kurosawa K, Tanoshima-Takei M, Yamamoto
T, Ishikawa H, Masuno M, Tanaka Y,
Yamanaka M. Sirenomelia with a de
novo balanced translocation
46,X,t(X;16)(p11.2;p12.3). Cong Anom

(in press)

Masuno M, Watanabe A, Naing BT, Shimada
T, Fujimoto W, Ninomiya S, Ueda Y,
Kadota K, Kotaka T, Kondo E,
Yamanouchi Y, Ouchi K, Kuroki Y.
Ehlers-Danlos syndrome, vascular type: A
novel missense mutation in the *COL3A1*
gene. Congenit Anom (Kyoto), in press.

黒澤健司 確定診断とその進め方 遺伝
子医学 MOOK 別冊「遺伝カウンセリ
ングハンドブック」 福嶋義光編 メ
ディカルドゥ p58-9, 2011.7 大阪

黒澤健司 先天奇形、先天奇形症候群、
Dysmorphology 遺伝子医学 MOOK
別冊「遺伝カウンセリングハンドブ
ック」 福嶋義光編 メディカルドゥ
p76-9, 2011.7 大阪

黒澤健司 予想外の結果が得られた場
合：次世代シーケンス 遺伝子医学
MOOK 別冊「遺伝カウンセリングハ
ンドブック」 福嶋義光編 メディカ
ルドゥ p345-7, 2011.7 大阪

升野光雄. 応用編 1. 遺伝カウンセリ
ングのポイント 7) 多因子遺伝：口唇
裂・口蓋裂. 遺伝子医学 MOOK 別冊 遺
伝カウンセリングハンドブック, 福嶋
義光編, メディカル・ドゥ, p317-321,
2011.

升野光雄, 山内泰子. 資料編 1. 三次遺
伝カウンセリング施設一覧. 遺伝子医
学 MOOK 別冊 遺伝カウンセリングハ
ンドブック, 福嶋義光編, メディカ
ル・ドゥ, p350-351, 2011.

升野光雄, 山内泰子. 資料編 2. 臨床遺
伝専門医の所属先一覧 (二次・三次遺
伝カウンセリング施設). 遺伝子医学
MOOK 別冊 遺伝カウンセリングハ
ンドブック, 福嶋義光編, メディカル・ド

- ウ, p352-356, 2011.
- 升野光雄, 黒木良和. 資料編 18. 関連書籍. 遺伝子医学 MOOK 別冊 遺伝カウンセリングハンドブック, 福嶋義光編, メディカル・ドゥ, p407-410, 2011.
- Kondoh T* (18人中1番目*責任著者), Moriuchi H. Donepezil significantly improves abilities in daily lives of female Down syndrome patients with severe cognitive impairment: a 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Psychiat in Med* 2011;41:71-89.
- 近藤達郎 ダウン症者にまつわる現状について. 長崎県小児科医会 2011;27: 53-67.
- 森淳子、近藤達郎 汎発性黒子症. 症候群ハンドブック(中山書店;東京). p681, 2011.
- 近藤達郎 ダウン症候群患者の QOL 向上のための塩酸ドネペジル療法. *Jpn J Rehabil Med* 2011;48: 307-313.
- 近藤達郎、バンビの会編. ダウン症者・家族が幸せに暮らすために. 晃洋書房、京都、2011年7月30日.
- Kinoshita F, Kondoh T, (他7名) Miller syndrome with novel dihydroorotate dehydrogenase gene mutations. *Pediatr Int.* 2011;53:587-91.
- 近藤達郎 染色体検査結果の評価. A. 染色体異常の種類. 遺伝子分析科学. 日本臨床検査同学院、遺伝子分析科学認定士制度委員会編集. 宇宙堂八木書店、東京、2011年10月10日、pp188-197.
- Naiki M, Mizuno S (10人中2番目), Wakamatsu N. MBTPS2 mutation causes BRESEK/BRESHECK syndrome. *Am J Med Genet A.* 2011 Nov 21. [Epub ahead of print]
- Niihori T, Mizuno S, (24人中6番目), Matsubara Y. HRAS mutants identified in Costello syndrome patients can induce cellular senescence: possible implications for the pathogenesis of Costello syndrome. *J Hum Genet.* 2011;56:707-15.
- Mizuno S, (7人中1番目), Wakamatsu N. Clinical and genomic characterization of siblings with a distal duplication of chromosome 9q (9q34.1-qter). *Am J Med Genet A,* 2011;155:224-2280.
- Liang JS, Mizuno S, (18人中9番目), Yamamoto T. CDKL5 alterations lead to early epileptic encephalopathy in both genders. *Epilepsia* 2011;52:1835-42.
- 曾根田明子, 室谷浩二, 朝倉由美, 安達昌功, 小田洋一郎 乳児特発性高カルシウム血症と考えられる一例. *小児科臨床* 2011;64:471-477.
- 曾根田明子, 安達昌功, 室谷浩二, 朝倉由美, 住吉好雄, 春木英一, 山上祐次 神奈川県における先天性中枢性甲状腺機能低下症の疫学的調査 第一報 *日本マス・スクリーニング学会誌* 2011;21:23-28.
- Kurosawa K, Enomoto K, Tominaga M, Furuya N, Sameshima K, Iai M, Take H, Shinkai M, Ishikawa H, Yamanaka M, Matsui M, Masuno M. Spastic quadriplegia in Down syndrome with congenital duodenal stenosis/atresia. *Cong Anom* 2012;52:78-81.
- Kurosawa K, Masuno M, Kuroki Y. Trends in occurrence of twin births in Japan. *Am J Med Genet Part A* 2012;158A:75-77.
- 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* 2012;171:301-305.

2. 学会発表

榎本啓典、富永牧子、石川亜貴、古谷憲孝、安達昌功、水野誠司、山内泰子、升野光雄、近藤達郎、黒澤健司

Young-Simpson 症候群の長期的な臨床像—新生児期から青年期にかけて—
第 55 回日本人類遺伝学会
2010.10.27-30. さいたま市

Enomoto K, Furuya N, Adachi M, Mizuno S, Yamanouchi Y, Masuno M, Kondoh T, Kurosawa K. Follow-up and Management of Young-Simpson Syndrome. 60th American Society of Human Genetics 2010.11.2-6. Washington DC. USA.

榎本啓典、岸谷康弘、石川亜貴、古谷憲孝、升野光雄、黒澤健司 LIS1 を含まない 17p13.3 領域の端部欠失を認め低身長・軽度発達遅滞・Miller-Dieker 症候群様の顔貌を呈する 1 女児例 第 33 回日本小児遺伝学会 2010.4.22 盛岡

石川亜貴、岸谷康弘、榎本啓典、古谷憲孝、黒澤健司、吉橋博史、石切山敏 サブテロメア FISH 解析にて診断に至った 19 番染色体短腕部分トリソミーの 1 例 第 33 回日本小児遺伝学会 2010.4.22 盛岡

吉橋博史、林深、黒澤健司、稲澤譲治 欠失型 Greig cephalopolysyndactyly 症候群の 1 例 第 33 回日本小児遺伝学会 2010.4.22 盛岡

小崎里華、黒澤健司、岡本伸彦、水野誠司、

小崎健次郎、峰岸真千子

Rubinstein-Taybi 症候群患者・家族からのニーズ 第 33 回日本小児遺伝学会 2010.4.22 盛岡

榎本啓典、石川亜貴、古谷憲孝、黒澤健司 全サブテロメア FISH による診断未定症例のスクリーニング 第 113 回日本小児科学会 2010.23-25. 盛岡

石川亜貴、榎本啓典、古谷憲孝、朝倉由美、室谷浩二、安達昌功、黒澤健司、小崎健次郎 CHARGE 症候群 24 例の臨床的検討 第 113 回日本小児科学会 2010.23-25. 盛岡

黒澤健司、黒木良和 先天異常モニタリング調査 (KAMP) からみた多胎発生頻度の推移 第 113 回日本小児科学会 2010.23-25. 盛岡

井上健、小坂仁、黒澤健司、高梨潤一、山本俊至、岩城明子 先天性大脳白質形成不全症の診断と治療に向けた研究 第 52 回日本小児神経学会 2010.5.20-22. 福岡

石川亜貴、黒澤健司、山下純正 MECP2、LICAM を含む Xq28 領域の重複を認めた重度精神遅滞の男児例 第 52 回日本小児神経学会 2010.5.20-22. 福岡

関澤浩一、加藤誠久、石井健介、黒澤健司、田辺秀之、岸邦和 染色体構造異常を中心としたヒト核型分析学習ソフトウェアの開発 第 55 回日本人類遺伝学会 2010.10.27-30. さいたま市

Bamshad MJ, Kurosawa K (31 名中 18 番目), Shendure J. Discovery of a gene for kabuki syndrome by exome sequencing and genotype-phenotype relationship in 110 cases. 第 55 回日本人類遺伝学 2010.10.27-30. さいたま市

- 黒澤健司 Cytogenetic Array が遺伝医療にもたらすもの 第 55 回日本人類遺伝学会 2010.10.27-30. さいたま市
- 宮武聡子、山下純正、黒澤健司、三宅紀子、松本直通 劣性遺伝性白質脳症の 1 家系の疾患責任遺伝子解析 第 55 回日本人類遺伝学会 2010.10.27-30. さいたま市
- 富田博秋、小野千晶、愈志前、田邊陽一郎、福與なおみ、西村章、黒滝直弘、黒澤健司、岡本伸彦、松本直通 ソトス症候群罹患リンパ芽球のマイクロアレイ解析—NSD1 の下流で発現調節を受ける遺伝子群の探索— 第 55 回日本人類遺伝学会 2010.10.27-30. さいたま市
- 井上健、岩城明子、小坂仁、黒澤健司、高梨潤一、出口貴美子、山本俊至 先天性大脳白質形成不全症：難治性疾患克服研究による希少性疾患の統合的研究の推進 第 55 回日本人類遺伝学会 2010.10.27-30. さいたま市
- 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 第 55 回日本人類遺伝学会 2010.10.27-30. さいたま市
- 福與なおみ、岡本伸彦、黒澤健司、松本直通、荻野谷和裕、植松貢、土屋滋、富田博秋 本邦におけるソトス症候群の診断の実態調査 第 55 回日本人類遺伝学会 2010.10.27-30. さいたま市
- 富永牧子、鮫島希代子、榎本啓典、石川亜貴、古谷憲孝、和田敬仁、京田学是、小坂仁、黒澤健司 14 番染色体長腕近位部における dosage sensitive genes の推定 第 55 回日本人類遺伝学会 2010.10.27-30. さいたま市
- 石川亜貴、富永牧子、榎本啓典、古谷憲孝、黒澤健司 Sotos 症候群 43 例の臨床的検討 第 55 回日本人類遺伝学会 2010.10.27-30. さいたま市
- 和田敬仁 新保裕子、三谷忠宏、小坂仁、黒澤健司、岡本伸彦 ATR-X 症候群の診断基準の作成 第 55 回日本人類遺伝学会 2010.10.27-30. さいたま市
- 山田裕一、山田憲一郎、水野誠司、古谷憲孝、松尾真理、平木洋子、黒澤健司、斎藤加代子、若松昭延 Mowat-Wilson 症候群典型例における ZFX1B 遺伝子変異 第 55 回日本人類遺伝学会 2010.10.27-30. さいたま市
- Wada T, Shimbo H, Mitani T, Osaka H, Kurosawa K, Okamoto N. Clinical and Molecular genetic study of ATR-X syndrome Patients in JAPAN and proposal of clinical diagnostic criteria of ATR-X syndrome. 60th American Society of Human Genetics 2010.11.2-6. Washington DC. USA.
- Abe Y, Aoki Y, T. Niihori T, Ohashi H, Kurosawa K, Okamoto N, Kawame H, Mizuno S, Ogata T, Kuriyama S, Kure S, Matsubara Y. Prevalence and clinical features of Costello syndrome and cardiofacio-cutaneous syndrome in Japan. 60th American Society of Human Genetics 2010.11.2-6. Washington DC. USA.
- Kurosawa K, Enomoto K, Furuya N, Masuno M, Kuroki K. Trends of the incidence of twin births in Japan. 60th American Society of Human Genetics 2010.11.2-6.

- Washington DC. USA.
- Komatsuzaki S, Aoki Y, Niihori T, Okamoto N, Hennekam RCM, Hopman S, Ohashi H, Mizuno S, Watanabe Y, Kamasaki H, Kondo I, Moriyama N, Kurosawa K, Kawame H, Imaizumi M, Rikiishi T, Tsuchiya S, Kure S, Matsubara Y. SHOC2 mutation analysis in Noonan-like syndrome and hematologic malignancies. 60th American Society of Human Genetics 2010.11.2-6. Washington DC. USA.
- Miyatake S, Miyake N, Yamashita S, Kurosawa K, Matsumoto N. A novel homozygous intronic DARS2 mutation in a family with congenital leukoencephalopathy. 60th American Society of Human Genetics 2010.11.2-6. Washington DC. USA.
- Yamada Y, Yamada K, Mizuno S, Furuya N, Matsuo M, Urano M, Hiraki Y, Kurosawa K, Saito K, Wakamatsu N. Novel mutations of ZFX1B responsible for the typical cases of Mowat-Wilson syndrome. 60th American Society of Human Genetics 2010.11.2-6. Washington DC. USA.
- 近藤達郎: ダウン症候群の温故知新: トータルケアを考える上での諸問題. 第33回日本小児遺伝学会 教育講演. 盛岡. 2010年4月22日.
- 近藤達郎: シンポジウム4: リハ促進的薬物治療の新たな展開「ダウン症候群患者のQOL向上のための塩酸ドネペジル療法」 第47回日本リハビリテーション医学会. 鹿児島. 2010年5月21日
- Kondoh T, Morifuji K, Matsumoto T, Nakane H, Tsukada E, Fukuda M, Doi M, Motomura H, Honda S, Moriuchi H. Natural history of Down syndrome patients in Japan: A questionnaire investigation. 60th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics. Washington DC, Nov 2-6, 2010.
- Nakatomi A, Kondoh T, Mori A, Shiokawa O, Sasaki Y, Harada N, Shimoji T, Fukuda M, Motomura T, Moriuchi H. A heterozygous 3q24-q25 deletion in a patient with the C syndrome. 60th American Society of Human Genetics 2010.11.2-6. Washington DC. USA.
- 山上祐次、山田幸子、菅原緒美、安達昌功、平原史樹、住吉好雄 神奈川県における先天性中枢性甲状腺機能低下症マス・スクリーニング-FT4の有用性とカットオフ値について-. 第37回日本マス・スクリーニング学会 2010.8.29 横浜
- 安達昌功 Clinical Aspect of PORD/Antley-Bixler syndrome. International symposium on pediatric endocrinology, official ICE2010 satellite symposium 2010.4.1. 東京
- 安達昌功 先天性甲状腺機能低下症の新生児マス・スクリーニング. 第8回青森小児内分泌セミナー 2010.5.22. 弘前
- 安達昌功 小児がん治療後の内分泌障害と代謝異常(ランチョンセミナー). 第52回日本小児血液学会総会&第26回日本小児がん学会学術集会 2010.12.19. 大阪
- 山内泰子、升野光雄、黒木良和 日本における認定遺伝カウンセラーの現状 第

80 回日本衛生学会 2010.5.10. 仙台
市川真臣、山内泰子、升野光雄、黒木良和
日本における遺伝カウンセリングに関する
情報資源構築. 第 34 回日本遺伝
カウンセリング学会 2010.5.28. 東京
山内泰子、小野晶子、佐藤有希子、西田千
夏子、升野光雄、黒木良和 日本におけ
る認定遺伝カウンセラーの現状—アン
ケート調査 2010— 第 34 回日本遺伝カ
ウンセリング学 2010.5.29. 東京
山内泰子、升野光雄、中新美保子、稲川喜
一、高尾佳代、三村邦子、森口隆彦、
牧 優子、飛驒美希、市川真臣、黒木
良和 口唇裂・口蓋裂をもつ子どもの母
親が遺伝カウンセリングに求めること
—チーム医療における遺伝カウンセリ
ングの必要性— 日本人類遺伝学会第
55 回 2010.10.28. 大宮
升野光雄、山内泰子 知っておきたい遺伝
子診断の進め方～遺伝カウンセリング
の必要性～第 183 回川崎医学会講演会
2010.7.1. 倉敷 川崎医学会誌
36(3):216, 2010
升野光雄、山内泰子 ヒトの遺伝の理解の
ために～身近な遺伝から遺伝カウンセ
リングまで～ 倉敷市大学連携講座
2010.12.18. 倉敷
山内泰子 遺伝医療における認定遺伝カ
ウンセラーの役割 日本人類遺伝学会
第 55 回 2010.10.29. 大宮 Education
Program2 遺伝医療と社会の接点
水野誠司、西恵理子、丸山幸一、熊谷俊幸
先天多発奇形/精神遅滞症例に対する
全サブテロメア解析の有用性. 第 46 回
中部日本小児科学会 2010.8.22 金沢
水野誠司、西 恵理子、村松 友佳子、若
松 延昭 9q32 欠失の 2 例-ゲシュタ
ルトで認識可能な症候群の可能性-.

第 55 回日本人類遺伝学会 2010.10.24
さいたま市
Mizuno S, Oshiro M, Seishima M, Okamoto
M, Makita Y, Wakamatsu N. Ectodermal
Dysplasia, Vertebral Anomaly,
Hirschsprung Disease, Growth and Mental
Retardation: A Clinical Report of a Boy
with BRESEK Syndrome. American
Society of Human Genetics, 60th Annual
Meeting, 2010.11.3 Washington D.C.
黒澤健司、石川亜貴、和田敬仁、小坂仁
Multiplex ligation-dependent probe
amplification (MLPA)の臨床応用 第
53 回日本小児神経学会 2011.5.26-27.
横浜
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. European
Human Genetics Conference 2011.
2011.5.28-31. Amsterdam RAI, The
Netherlands.
富永牧子、榎本啓典、石川亜貴、古谷憲孝、
吉橋博史、黒澤健司 全サブテロメア
MLPA 法による多発奇形/精神遅滞
(MCA/MR) の変異スクリーニング
第 114 回日本小児科学会
2011.8.12-14. 東京
黒澤健司、榎本啓典、古谷憲孝、石川亜貴、
富永牧子、和田敬仁、升野光雄、黒木
良和 先天異常モニタリング調査お
よび遺伝外来受診例による先天奇形
症候群発生頻度の推定 第 114 回日
本小児科学会 2011.8.12-14. 東京
島貴史、榎本啓典、古谷憲孝、黒澤健司、
竹内麻希、関藍 先天代謝異常症を明

- らかにした、横紋筋融解症を繰り返した染色体複雑構造異常の1例 第114回日本小児科学会 2011.8.12-14. 東京
- 石川亜貴、富永牧子、榎本啓典、古谷憲孝、上田秀明、康井制洋、黒澤健司 高分解融解曲線分析法 (HRM) による Marfan 症候群原因遺伝子 FBN1 変異スクリーニング
- 黒澤健司、塩味正栄、浜之上聡、永井淳一、齋藤敏幸、榎本啓典、富永牧子、古谷憲孝、升野光雄、気賀沢寿人 del(1)(p22.3p22.1)により Diamond-Blackfan 症候群と好中球減少を呈した1女性例. 第56回日本人類遺伝学会 2011.11.9-12. 千葉
- 石川亜貴、田中藤樹、重富浩子、続晶子、黒澤健司 頭蓋骨早期癒合を呈した7番染色体短腕中間部欠失の女児例. 第56回日本人類遺伝学会 2011.11.9-12. 千葉
- 榎本啓典、菅原祐之、富永牧子、古谷憲孝、安達昌功、水野誠司、山内泰子、升野光雄、近藤達郎、土井庄三郎、水谷修紀、黒澤健司 3q22.3 を含む染色体部分欠失に起因する BPES の臨床像. 第56回日本人類遺伝学会 2011.11.9-12. 千葉
- 黒澤健司、富永牧子、古谷憲孝、和田敬仁、小坂仁、室谷浩二 新しい染色体微細構造異常 - 15q24 欠失症候群の1男児例. 第313回日本小児科学会神奈川県地方会 2011.11.19. 横浜
- 黒澤健司 希少難病と小児病院遺伝科公開シンポジウム・成果発表会「難治性疾患の克服に向けて」 2011.7.10. 東京
- 飛騨美希、山内泰子、牧優子、升野光雄、黒木良和. 患者およびその家族に対する遺伝性疾患のガイドブック作成について. 第35回日本遺伝カウンセリング学会 (2011年6月18日、京都)
- 市川真臣、升野光雄、山内泰子、黒木良和. 日本における遺伝カウンセリングの包括的な情報資源の構築. 第35回日本遺伝カウンセリング学会 (2011年6月18日、京都)
- 山内泰子、千代豪昭、澤田甚一、野正佳余、狭間敬憲、升野光雄、黒木良和、戸田達史. 地域における遺伝性神経難病を対象とした遺伝カウンセリングの取組み - 相談担当者チームに加わった認定遺伝カウンセラー. 第35回日本遺伝カウンセリング学会 (2011年6月18日、京都)
- 升野光雄、渡邊 淳、Naing BT、島田 隆、藤本 亘、二宮伸介、上田恭典、近藤英生、山内泰子、尾内一信、黒木良和. COL3A1 遺伝子新規ミスセンス変異による血管型 Ehlers-Danlos 症候群の1例. 日本人類遺伝学会第56回大会 (2011年11月10日、千葉)
- 山内泰子、山村真弘、永井 敦、杉原 尚、濃野 勉、升野光雄. 地域の大学病院における遺伝医療に関する意識とニーズ - 遺伝医療体制の整備を目的とした事前調査 -. 日本人類遺伝学会第56回大会 (2011年11月10日、千葉)
- 黒澤健司、富永牧子、榎本啓典、石川亜貴、齋藤敏幸、永井淳一、和田敬仁、小坂仁、古谷憲孝、升野光雄 マイクロアレイ染色体検査の需要の推定 第35回日本小児遺伝学会 2012.4.19. 久留米
- 黒澤健司、富永牧子、和田敬仁、鮫島希代子、石川亜貴、高野亨子、井合瑞江、小

坂仁、山下純正 小児病院におけるマイ
クロアレイ CGH 染色体検査の問題点
第 54 回日本小児神経学会
2012.5.17-19. 札幌

Yamanouchi Y, Nishikawa T, Enomoto K,
Furuya N, Mizuno S, Kondo T, Adachi M,
Muroya K, Masuno M, Kurosawa K.
Support for patients with Young-Simpson
syndrome, their families and other peoples
concerned: Study of patients and family
group meetings. 62nd America Society of
Human Genetics, San Francisco
2012.11.6-10.

Kurosawa K, Enomoto K, Kondoh T, Mizuno
S, Adachi M, Muroya K, Yamanouchi Y,
Nishikawa T, Furuya N, Tominaga M,
Kuroda Y, Naruto T, Ida K, Sengstag T,

Manabe R, Masuno M. Trio-exome
sequencing identifies mutations of the
gene encoding the histone
acetyltransferase KAT6B/MYST4 in
individuals with the Young-Simpson
syndrome. 62nd America Society of
Human Genetics, San Francisco
2012.11.6-10.

G. 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

なし

II. 分担研究報告

ヤング・シンプソン症候群の医療管理リーフレットの作成

研究分担者 升野 光雄

川崎医療福祉大学 医療福祉学部 医療福祉学科 教授

研究要旨

ヤング・シンプソン症候群は、眼瞼裂狭小、甲状腺機能低下症、停留精巣、内反足、中等度から重度の精神遅滞を特徴とする先天奇形症候群である。本症候群のように多くの診療科の受診を要する希少疾患の医療管理には専門医療機関とかかりつけ医の連携が不可欠である。専門医療機関の総合的な窓口として、臨床遺伝専門医のように先天異常をもつ子供の診療に精通した医師が主治医となることが望ましい。ヤング・シンプソン症候群について患者家族とかかりつけ医の疾患の理解を促し、専門医療機関の主治医とかかりつけ医の連携を図ることで日常診療が円滑に進められるよう、自然歴に基づいた医療管理の概要をまとめたリーフレット（A4横両面印刷3つ折り）を作成した。

リーフレットには、年齢に応じた頻度の高い症状に対して、専門医療機関における医療対応とその窓口、さらに福祉サービス窓口を示した。専門医療機関における治療歴の記載欄も設けた（リーフレット内面）。かかりつけ医による日常診療を円滑に進められるよう、治療上の注意点について、専門医療機関の主治医とかかりつけ医の双方向の記載欄を設けた。かかりつけ医の理解のために臨床診断基準も記載した（リーフレット外面）。さらに患者・家族に対応する医療・保健・教育・療育・福祉関係者の理解を促す資料としても利用可能と思われる。今後、本症候群の患者家族にリーフレットの評価を受け、より実用的なツールにする予定である。

共同研究者

山内 泰子（川崎医療福祉大学 医療福祉学科）

黒木 良和（川崎医療福祉大学）

歴に基づいた医療管理の概要をまとめたリーフレットを作成し、その有用性を検証する。

A. 研究目的

ヤング・シンプソン症候群は、眼瞼裂狭小、甲状腺機能低下症、停留精巣、内反足、中等度から重度の精神遅滞を特徴とする先天奇形症候群である。本症候群のように多くの診療科の受診を要する希少疾患の医療管理には専門医療機関とかかりつけ医の連携が不可欠である。

ヤング・シンプソン症候群について患者家族とかかりつけ医の疾患の理解を促し、専門医療機関の主治医とかかりつけ医との連携により日常診療が円滑に進められることを目的に、自然

B. 研究方法

先天異常をもつ子供の診療に精通した臨床遺伝専門医等が主治医として日常診療について、かかりつけ医との連絡調整役を担える状況を想定してリーフレットを作成した。

平成22年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）「ヤング・シンプソン症候群の診断基準作成と実態把握に関する研究」班により作成された診断基準と自然歴に基づいた医療管理指針の概要を患者家族とかかりつけ医の疾患の理解の一助となるよう、A4横両面印刷3つ折り形式にまとめた。

さらに、専門医療機関の主治医とかかりつけ医の連携を図るため、双方向の連絡欄を設けた。

(倫理面への配慮)

家族の理解しやすいように平易な表現に努めたが、誤解を招かないために専門用語も使用した。

C, D. 研究結果と考察

ヤング・シンプソン症候群医療管理リーフレットの内容として、患者家族とかかりつけ医の双方の疾患理解を促すよう、年齢に応じた頻度の高い症状に対して、専門医療機関における医療対応とその窓口、さらに福祉サービス窓口を示した。専門医療機関における治療歴の記載欄も設けた(資料1-1:リーフレット内面)。

かかりつけ医による日常診療を円滑に進められるよう、治療上の注意点について、専門医療機関の主治医とかかりつけ医の双方向の連絡欄を設けた。かかりつけ医の理解のために臨床診断基準も記載した(資料1-2:リーフレット外面)。

今後、本症候群の患者家族にリーフレットの評価を受け、より実用的なツールに仕上げていく予定である。

E. 結論

専門医療機関とかかりつけ医との連携により日常診療が円滑に進められるよう、ヤング・シンプソン症候群の自然歴に基づいた医療管理の概要をまとめたリーフレットを作成した。

さらに患者・家族に対応する医療・保健・教育・療育・福祉関係者の理解を促す資料としても利用可能と思われる。

先天異常をもつ子供の診療を担当する機会の多い臨床医と臨床遺伝専門医の連携を促進するために、先天奇形症候群の診療に有用な臨床遺伝学関連図書目録(資料2)を作成し、最終年度に最新版に改訂した。

F. 研究発表

1. 論文発表

Kurosawa K, Masuno M, Kuroki Y. Trends in occurrence of twin births in Japan. *Am J Med Genet A*. 2012;158A(1):75-77. (査読有)

Enomoto K, Kishitani Y, Tominaga M, Ishikawa A, Furuya N, Aida N, Masuno M, Yamada K, Kurosawa K. Expression analysis of a 17p terminal deletion, including YWHAE, but not PAFAH1B1, associated with normal brain structure on MRI in a young girl. *Am J Med Genet A*. 2012; 158A(9):2347-2352. (査読有)

Kurosawa K, Enomoto K, Tominaga M, Furuya N, Sameshima K, Iai M, Take H, Shinkai M, Ishikawa H, Yamanaka M, Matsui K, Masuno M. Spastic quadriplegia in Down syndrome with congenital duodenal stenosis/atresia. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2012; 52(2):78-81. (査読有)

Kurosawa K, Tanoshima-Takei M, Yamamoto T, Ishikawa H, Masuno M, Tanaka Y, Yamanaka M. Sirenomelia with a de novo balanced translocation 46,X,t(X;16) (p11.23;p12.3). *Congenit Anom (Kyoto)*. 2012; 52(2):106-110. (査読有)

Masuno M, Watanabe A, Naing BT, Shimada T, Fujimoto W, Ninomiya S, Ueda Y, Kadota K, Kotaka T, Kondo E, Yamanouchi Y, Inoue M, Ouchi K, Kuroki Y. Ehlers-Danlos syndrome, vascular type: A novel missense mutation in the *COL3A1* gene. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2012; 52(4):207-210. (査読有)

升野光雄. 応用編 1. 遺伝カウンセリングのポイント 7) 多因子遺伝: 口唇裂・口蓋裂. 遺伝子医学 MOOK 別冊 遺伝カウンセリング