

様々な表現手段を用いての理解を促すことも重要かもしれない。就学については地域の状況や親の意向、合併症の程度も考慮して総合的に対応する。歩行の不安定性はこの時期も目立つために、安全面は重視する。第二次性徴の発来は男女ともに認めるが、男児でやや遅い傾向がある。調査数が少ないため限定されるが、二次性徴の発来時期とパターンは一般健常集団との差は小さい。しかし、女児では不順月経などが目立つことがある。

#### 青年期以降

青年期以降の情報は乏しいが、退行や能力低下などは目立っていない。医療管理としては専門医による定期医療管理が必要である。

#### **【結語】**

ヤング・シンプソン症候群の医療管理指針についてまとめた。上記は、臨床診断に基づいた症例に関する調査によるものであり、今後遺伝子レベルでの診断が可能となったことから、遺伝子型と症状の相関関係に関する情報が蓄積され、医療管理指針の見直しも必要となる。我が国においては、ヤング・シンプソン症候群の疾患概念はまだ確立されて間もないために周知されておらず、潜在的未診断例が多く存在することが予想される。生涯にわたる医療管理指針の策定および分子レベルでの病態の解明が重要課題である。

平成24年度厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患等克服研究事業  
「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24年11月23日

## ヤング・シンプソン症候群 研究報告 2012

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  
黒澤健司

「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

## Young-Simpson症候群 -1-

- 1987年にYoungとSimpsonが初例を報告
- 初例の主な症状は、先天性心疾患、甲状腺機能低下、重度精神遅滞、眼瞼裂狭小などの特徴的な顔貌
- 本邦からも報告
  - Masuno M, et al. 1999. Young-Simpson syndrome: further delineation of a distinct syndrome with congenital hypothyroidism, congenital heart defects, facial dysmorphism, and mental retardation. Am J Med Genet. 84(1):8-11.
  - Kondoh I, et al. 2000. Young-Simpson syndrome comprising transient hypothyroidism, normal growth, macular degeneration and torticollis. Am J Med Genet. 90(1):85-6.
- Ohdo症候群との異同は常に議論
  - ✓ 1986年にOhdoらが報告した家族例が初例
  - ✓ 主症状は眼瞼裂狭小、眼瞼下垂、発達遅滞、歯牙の低形成、先天性心疾患、難聴
- 両者が混在した呼称・概念も提唱されてきた
  - Ohdo症候群 Say/Barber/Biesecker/Young-Simpson type など

## Young-Simpson症候群 -2-

**診断基準の策定** (H22年度 厚労科研 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」より)

- **精神遅滞** 中等度～重度
- **眼症状** 眼瞼裂狭小は必須、弱視・鼻涙管閉塞など
- **骨格異常** 下肢関節拘縮・内反足など
- **甲状腺機能低下症**
- **外性器異常** 特に男性例での停留精巣・矮小陰茎
- 除外診断 他の奇形症候群あるいは染色体異常を除外できる
- 補助項目
  - 羊水過多
  - 新生児期の哺乳不良
  - 難聴
  - 行動特性
  - 泌尿器系異常

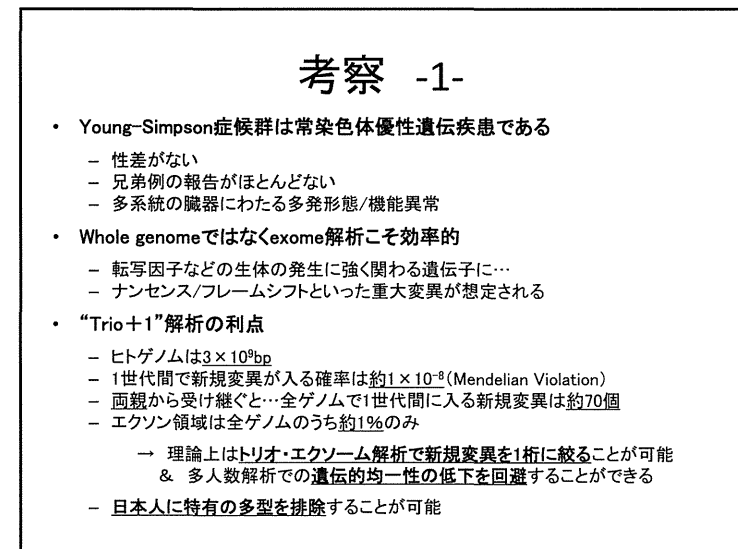
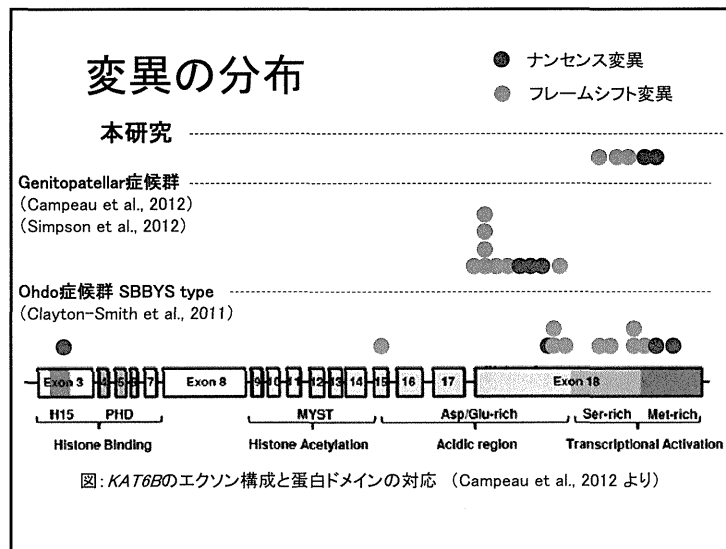
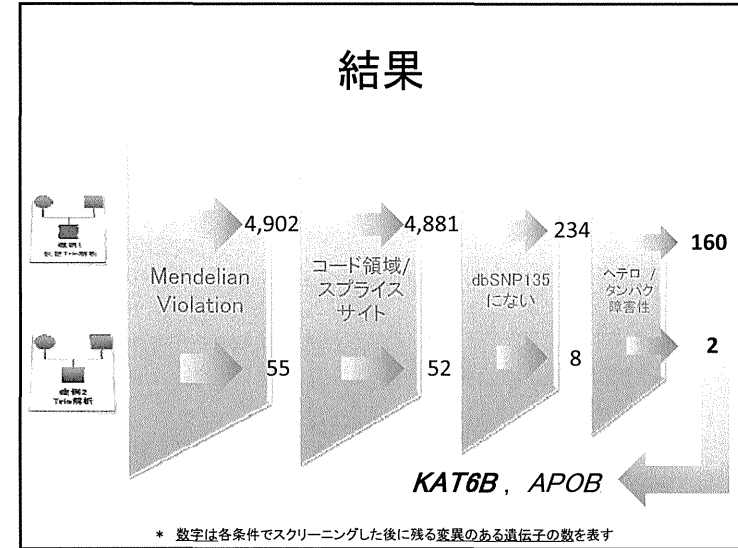
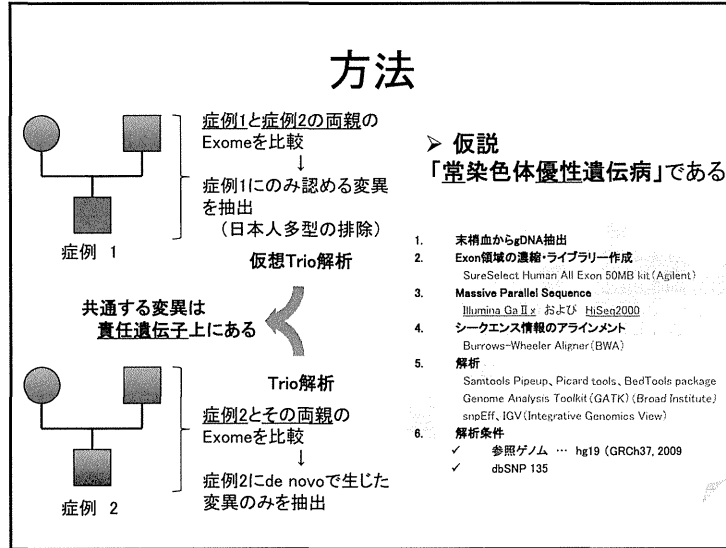
## 研究目的 と 対象

- 遺伝形式
  - 責任遺伝子
  - 病態生理
- いずれも未確定であった (2011年11月現在)
- 責任遺伝子の同定
- 明確な疾患単位として確立
- 症例の集積や病態の解明・治療法の探索

### 【解析対象】

- 診断基準を満たすYoung-Simpson症候群の典型5症例
- うち4例で全ゲノムマイクロアレイ解析を施行  
(Agilent SurePrint G3 Human CGHMicroarray kit 2x400k)  
→ 全例で病的意義のあるゲノムコピー数異常を認めなかった
- うち2例についてExome解析
- うち1例は表現型正常な両親もExome解析

… Trio+1 Exome解析



## 考察 -2-

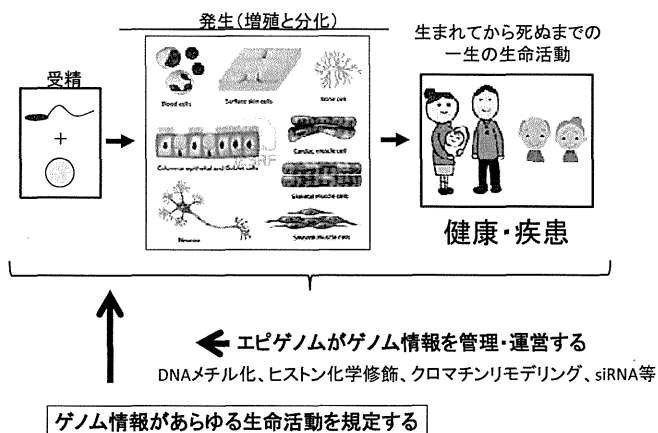
- 変異分布の偏り
  - 種間でよく保存されている“C末端(主にExon 18)”にナンセンス変異・フレームシフト変異が集中している。
  - LCLでの変異mRNA発現は低下していない。(Campeau et al.,2012)
    - 機能獲得性? または 優性阻害効果?
- KAT6B (10q22.2) の機能
  - MOZ/MORF複合体の一部でHistone Acetyltransferase活性あり
    - 他にも同様の機序をもつ奇形症候群
      - Kabuki症候群 (*MLL2*)
      - Rubinstein-Taybi症候群 (*CREBBP*)
      - Sotos症候群 (*NSD1*)
    - …いずれも腫瘍との関連が報告されている遺伝子
  - RUNX2依存性の転写に関与
    - 骨格の発生過程での異常が想定される
  - orthologである*Myst4*のホモ接合変異マウスでは、小眼球や顔面頭蓋の形態異常、中枢神経系の異常が指摘されている。

## ヒストン修飾因子異常という概念

Histone Acetyltransferase	Phosphorylase
Kabuki症候群 <i>MLL2</i>	Coffin-Lowry症候群 <i>RSK2</i>
Kleefstra症候群 <i>EHMT1</i>	
Young-Simpson症候群 <i>KAT6B</i>	
Rubinstein-Taybi症候群 <i>CBP/P300</i>	

他にも、先天奇形症候群の多くがヒストン修飾分子異常を原因とする  
Sotos症候群(*NSD1*), Wolf-Hirschhorn 症候群(*NSD2/WHSC1*), ……

塩基配列の変化を伴わないエピゲノム情報が生命活動を調節する



## 考察 -3-

- 当初の解析対象に加えなかった疑い症例6では*KAT6B*に変異は認められなかった。
- 別の疑い症例で、アレイCGH解析でゲノム微細構造異常を検出した。
  - 第2の責任遺伝子の存在
  - 例) MOZ/MORF複合体の他の構成蛋白/遺伝子

## これからの ヤング・シンプソン症候群研究

第2の原因遺伝子の発見を目指す。  
生体試料(細胞)の保管⇒多くの研究者に研究をしてもらう  
iPS細胞を作成して、本当の発症メカニズムを解明する。

日本経済新聞 2012年(平成24年)10月17日(木曜日)

### 難病助成の対象拡大へ 厚労省 一部で自己負担増も

厚生労働省は17日、難病の診断や治療に苦しむ患者の救済策として、難病助成の対象を拡大する方針を示した。対象となる疾患の範囲を大幅に広げ、一部の患者は自己負担が増える可能性がある。また、研究費助成の対象となる疾患も拡大する。2009年度から始めた難病研究費助成の対象となる疾患は、現在約130種類。これに新たに約100種類を追加する。対象となる疾患は、人口の0.1%未満で、診断が困難な疾患とする。また、一部の患者は自己負担が増える可能性がある。また、研究費助成の対象となる疾患も拡大する。2009年度から始めた難病研究費助成の対象となる疾患は、現在約130種類。これに新たに約100種類を追加する。対象となる疾患は、人口の0.1%未満で、診断が困難な疾患とする。

**難病助成の対象となる疾患(部分)**

	患者数			
	1000人以下(不明含む)	1000人以上 5万人未満	5万人を超え 人口の0.1%未満	人口の0.1%未満を 超える
診断基準あり	約70	約80	10以下	10以下
診断基準に準ずるものあり	約100	約60	10以下	10以下
診断基準なし	約40			

(注)分限を整理中の疾患も含む。このほか要件(類型不明、治療法未確立など)に該当しない約130疾患も対象から外れた。

厚労省は17日、難病の診断や治療に苦しむ患者の救済策として、難病助成の対象を拡大する方針を示した。対象となる疾患の範囲を大幅に広げ、一部の患者は自己負担が増える可能性がある。また、研究費助成の対象となる疾患も拡大する。2009年度から始めた難病研究費助成の対象となる疾患は、現在約130種類。これに新たに約100種類を追加する。対象となる疾患は、人口の0.1%未満で、診断が困難な疾患とする。

## 結語

- KAT6BがYoung-Simpson症候群の責任遺伝子であることを確認した。
- Young-Simpson症候群は明確な一疾患単位である。
- 病態解明を目指して、さらに研究を継続する。
- 得られた情報が医療体制の充実に結び付くように関連方面に働きかけ、理解を得る。

### 難病助成疾患300超に拡大 厚労省 財源確保へ法制化も

一部は自己負担増も

厚生労働省は17日、難病の診断や治療に苦しむ患者の救済策として、難病助成の対象を拡大する方針を示した。対象となる疾患の範囲を大幅に広げ、一部の患者は自己負担が増える可能性がある。また、研究費助成の対象となる疾患も拡大する。2009年度から始めた難病研究費助成の対象となる疾患は、現在約130種類。これに新たに約100種類を追加する。対象となる疾患は、人口の0.1%未満で、診断が困難な疾患とする。

**難病助成の対象となる疾患(部分)**

	患者数			
	1000人以下(不明含む)	1000人以上 5万人未満	5万人を超え 人口の0.1%未満	人口の0.1%未満を 超える
診断基準あり	約70	約80	10以下	10以下
診断基準に準ずるものあり	約100	約60	10以下	10以下
診断基準なし	約40			

(注)分限を整理中の疾患も含む。このほか要件(類型不明、治療法未確立など)に該当しない約130疾患も対象から外れた。

日本経済新聞  
平成24年10月30日



# Trio-exome sequencing identifies mutations of the gene encoding the histone acetyltransferase *KAT6B/MYST4* in individuals with the Young-Simpson syndrome.

Kenji Kurosawa<sup>1</sup>, Keisuke Enomoto<sup>1</sup>, Tatsuro Kondoh<sup>2</sup>, Seiji Mizuno<sup>3</sup>, Masanori Adachi<sup>4</sup>, Kohji Muroya<sup>4</sup>, Yasuko Yamanouchi<sup>6</sup>, Tomoko Nishikawa<sup>1</sup>, Noritaka Furuya<sup>1</sup>, Makiko Tominaga<sup>1</sup>, Yukiko Kuroda<sup>1</sup>, Takuya Naruto<sup>1</sup>, Kazumi Ida<sup>1</sup>, Thierry Sengstag<sup>5</sup>, Ri-ichiroh Manabe<sup>5</sup>, Mitsuo Masuno<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Division of Medical Genetics, Kanagawa Children's Medical Center, Yokohama. <sup>2</sup>Division of Developmental Disabilities, The Misakaenosono Mutsumi Developmental, Medical and Welfare Center, Isahaya. <sup>3</sup>Department of Pediatrics, Central Hospital, Aichi Human Service Center, Kasugai, Aichi. <sup>4</sup>Division of Endocrinology and Metabolism, Kanagawa Children's Medical Center, Yokohama. <sup>5</sup>Omics Science Center, RIKEN Yokohama Institute, Yokohama. <sup>6</sup>Genetic Counseling Program, Graduate School of Health and Welfare, Kawasaki University of Medical Welfare, Kurashiki, Japan.

## INTRODUCTION

### Synonym or related disorders?

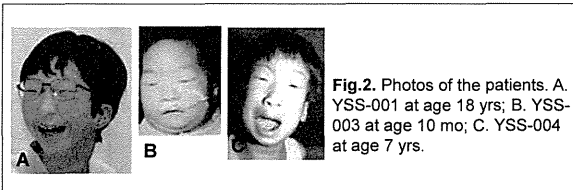
Young-Simpson syndrome (OMIM. 603736)  
 Ohdo syndrome (OMIM.%249620) Autosomal recessive??  
 Say/Barber/Biesecker/Young-Simpson (SBBYS) syndrome  
 Blepharophimosis-mental retardation syndromes (BMRSS)

### Major clinical manifestations

Mental retardation: moderate ~ severe  
 Distinctive facial appearance  
 Blepharophimosis  
 Hypothyroidism  
 Congenital heart disease

### Complicated disorders

Growth retardation  
 Skeletal: contractures, scoliosis, pes equinovarus  
 Hydrocephaly  
 Hypogonadism  
 Characteristic behaviors (Friendly)  
 Epilepsy (Seizures)



**Table 2.** Clinical features of the patients.

Patients	YSS-001		YSS-002		YSS-003		YSS-004		YSS-006		SBBYS	GPS
	M	M	M	M	M	M	M	M	M			
Gender												
Skeletal												
Flexion contractures	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	ND	11/11
Club foot	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	ND	10/11
Long thumbs	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	9/13	ND
Genital abnormalities	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	5/13	6/11
Hydronephrosis	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	ND	10/11
Anal atresia/stenosis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0/13	4/11
CNS												
Developmental delay	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	13/13	11/11
Seizures	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	ND	ND
Congenital heart defects	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6/13	6/11
Hypothyroidism	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	6/13	1/11

SBBYS; Clayton-Smith et al., 2011. GPS; Simpson et al., 2012. Campeau et al., 2012.

## DISCUSSION

### Mutation analysis:

Sequencing of the *KAT6B/MYST4* in 4 additional affected individuals identified disease-causing mutations in all probands, including two recurrent de novo alterations. 5 out of the 6 individuals had the protein-truncating mutations.

### Managements:

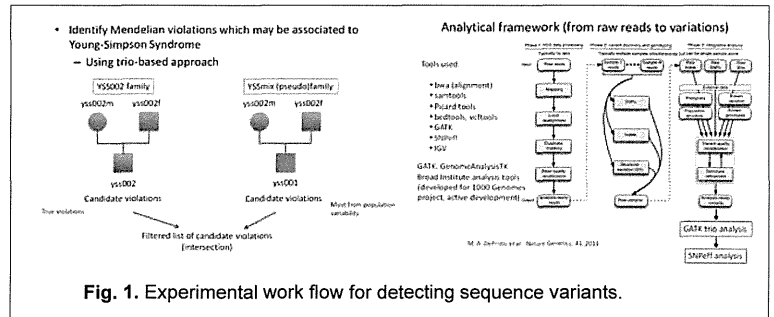
Orthopedics surgical repair, ophthalmologic evaluations, rehabilitation, endocrinology (enzyme supplement), urology, cardiovascular surgery  
 Special education, genetics: genetic counseling.

### Diagnostic criteria

Hypothyroidism is one of the cardinal features.

Trio-based exome sequencing is a powerful approach to discover genes causing sporadic developmental disorders. These findings indicated that histone acetylation has a crucial role in early human development.

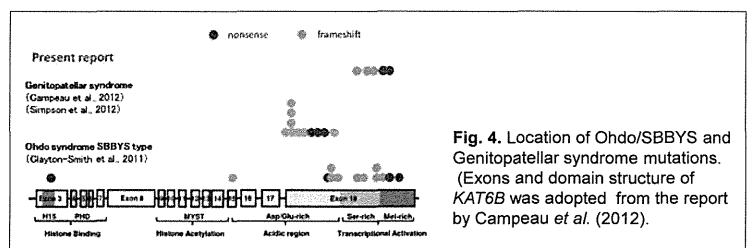
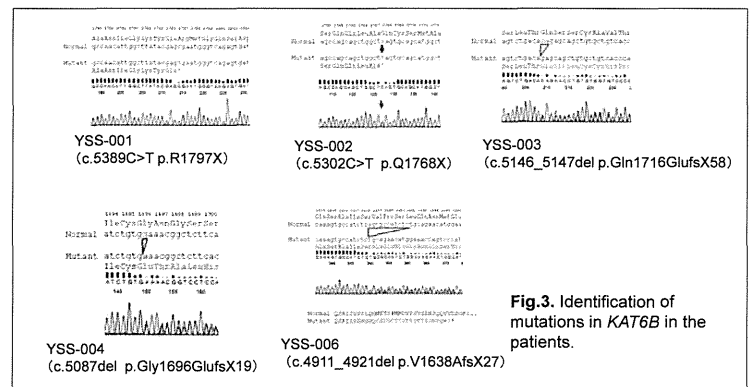
## METHODS



## RESULTS

**Table 1.** Number of candidate SNPs and genes identified based on different filtering strategies.

Cases	All	QC passed	Mendelian violations				Heterozygous	Both in YSS-001/002
			All	ss/indel/ns	Not in dbSNP135	Predicted damaging		
YSS-001	384,495	149,452	4,902	4,881	234	170	160	
YSS-002	359,052	162,615						
YSS-002F	326,419	157,429	55	52	8	6	6	2 ( <i>KAT6B</i> , <i>APOB</i> )
YSS-002M	345,267	163,925						



## ACKNOWLEDGEMENTS

We thank the patient and her family for making this study possible. This research was supported in part by a "Research on Measures for Intractable Diseases" Project: matching funds subsidy from the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan.

# Support for patients with Young-Simpson syndrome, their families and peoples concerned - Study of patients and Family group meeting –

Yasuko YAMANOUCHI<sup>1)</sup>, Tomoko NISHIKAWA<sup>2)</sup>, Keisuke ENOMOTO<sup>2)</sup>, Noritaka FURUYA<sup>2)</sup>,  
Seiji MIZUNO<sup>3)</sup>, Tatsuo KONDO<sup>4)</sup>, Masanori ADACHI<sup>5)</sup>, Kohji MUROYA<sup>5)</sup>,  
Mitsuo MASUNO<sup>1)</sup>, Kenji KUROSAWA<sup>2)</sup>

Genetic Counseling Program, Kawasaki-University of Medical Welfare, Kurashiki, Japan <sup>1)</sup> · Division of Medical Genetics, Kanagawa Children's Medical Center, Yokohama, Japan <sup>2)</sup> · Department of Pediatrics, Center Hospital, Aichi Human Service Center, Kasugai, Aichi, Japan<sup>3)</sup>, Division of Developmental Disabilities, The Misakaenosano Mutsumi Developmental, Medical and Welfare Center , Isahaya, Japan <sup>4)</sup>, Division of Endocrinology and Metabolism, Kanagawa Children's Medical center, Yokohama, Japan <sup>5)</sup>

## <Introduction and Objectives>

Young-Simpson syndrome (YSS) is a rare disorder with only seven cases reported thus far in Japan. Obtaining information about this disorder is therefore difficult, and the patients, their families, and other people concerned tend to be isolated, with no opportunity to meet others affected by the same disorder.

Therefore, they often have questions and concerns about which they cannot consult with general doctors. Not only clarification of the causes of YSS and improvement of diagnosis and treatment, but also support for the patients, families, and people concerned is indispensable particularly for such rare disorders requiring long-term treatment supported by families.

In this study, we examined the usefulness and benefits of group sessions between YSS patients and families as a means of supporting them.



## <Results>

The ages of the children diagnosed as having YSS varied widely from 0 to 10 years. The participants answered that they were anxious about the individual symptoms of YSS, such as impaired vision and hearing, difficulty in food intake, and clubfoot, as well as medical expenses. There was a comment that "I have been asked about the disorder by others, but nobody understands YSS." In addition, some answered that they felt anxious about explaining YSS to their relatives.

1. The participants said that they would like to continue having such sessions in the future. They enjoyed meeting other patients and families affected by the same disorder, as they had been trying to obtain medical information about research and treatments of YSS. The families actively socialized during the information-exchange time. The families hoped that not only the families but also those who support YSS patients (e.g., caretakers, staff and teachers at public institutions) will attend the sessions.

2. Moreover, the participants also commented on how difficult it is to receive proper medical care in their local areas. The participants expressed their concern that when they visit their otolaryngology (ENT) clinics for conditions such as the common cold, the doctors are not aware of the disorder. This may be because YSS is a pleiotropic disorder characterized by skeletal, endocrine, and neurological abnormalities, and few doctors are aware of it. Creating an information card with details of the disorder, medications to avoid, and contact information on doctors with specialized knowledge of this disorder, for presentation to health care staff will likely enable them to receive appropriate medical care.

3. We prepared the "Young-Simpson Syndrome Care Card" on which basic symptoms and clinical aspects of YSS are written, so that the patients can receive general treatment from general practitioners, instead of specialized doctors, at their local areas (Fig. 1).

The card is of credit-card size and thus portable. The address of the YSS research team and contact information on a YSS specialized doctor are written on the card for obtaining further information. The card contains information on the basic YSS symptoms, as well as the following clinical aspects of YSS to note: (1) there is no contraindicated drug or test for YSS patients and (2) the cooperation of the patients' families is indispensable during diagnosis because of the difficulty in verbal communication with the patients.

## <Discussion>

1. These sessions were useful as a form of peer counseling, during which the patients and their families were able to discuss their concerns and worries with each other. It was also an opportunity for them to obtain the latest information about this rare disorder, which was otherwise not readily available. It is essential to have support from various health care professionals, such as specialized doctors who are experienced in managing this particular disorder or medical genetics specialists.

2. We prepared the Young-Simpson Syndrome Care Card to help general practitioners who are not specialized in YSS to understand YSS and enable the YSS patients to receive appropriate treatment from general practitioners in their local areas. We are planning to distribute the cards to the YSS patients.

## <Subjects and Methods>

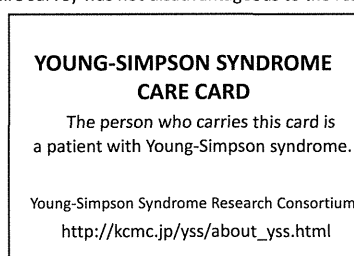
We conducted a survey to determine the usefulness of the group session between YSS patients and families in providing support to them. Our research team organized two "YSS patient and family group sessions" (February 2011 and November 2011, with five families participating in each session). Doctors and researchers, as well as two certified genetic counselors, attended these sessions. Fifteen people from five families (February 2011) and eight people from five families (November 2011) participated in these sessions.

A self-administered questionnaire survey of the participants of the sessions was carried out, and the results were analyzed. The questionnaire items included the following:

(1) the age of the child diagnosed as having YSS, (2) information that was helpful for understanding YSS, (3) difficulties encountered by the respondent concerning the affected child, (4) difficulties encountered by the respondent concerning families and relatives, (5) the benefits obtained by the respondent from the sessions, and (6) comments and requests to the doctors and medical service workers. The questions included both closed and open questions.

The questionnaire was filled out anonymously and the participants placed the response sheet into the collection box. Ethical issues were taken into consideration by explaining the following to the participants in advance: (1) answering the questionnaire was not compulsory and (2) nonparticipation in the questionnaire survey was not disadvantageous to the respondent.

Fig. 1



<p><b>=Major symptoms of Young-Simpson syndrome=</b>                  1) Mental retardation (from moderate to severe )                  2) Endocrinological disorders involving hypothyroidism urogenital disorders (micropenis, undescended testes                  3) Skeletal disorders involving the joint contractures, scoliosis, and talipes varus                  4) Ophthalmological problems involving blepharophimosis, ptosis, astigmatism, and amblyopia</p> <p>- Infancy: sucking disorder, slight respiratory disturbance, deafness, vesico-ureter reflux, frequent occurrence fever of unspecified origin (suspicion of complication of urinary diseases)</p> <p>- School age: large difference between expression and understanding of language, slightly slow manifestation of secondary sexual characteristics in boys</p>	<p><b>Clinical aspects of Young-Simpson syndrome to note</b></p> <p>1. There is <u>no contraindicated drug or test for patients with Young-Simpson syndrome</u>. However, drugs that cannot be used because of the allergic symptoms of the patients should not be administered. Please consult the parents regarding such drugs.</p> <p>2. The cooperation of parents is indispensable during the diagnosis of YSS patients because of their <u>difficulty in verbal communication</u>.</p>
--	--

Name:	Date of birth:
Address:	
Tel:	
Private medical doctor:	
Name of hospital:	
Name of doctor:	Tel:
For inquiries on Young-Simpson syndrome, please contact Dr. Kenji Kurosawa. Kanagawa Children's Medical Center. TEL: 045-711-2351	

## <Acknowledgements>

We thank the patient and her family for making this study possible. This research was supported in part by a "Research on Measures for Intractable Diseases" Project: matching funds subsidy from the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan.

# Follow-up and Management of Young-Simpson Syndrome

Keisuke Enomoto<sup>1)</sup>, Noritaka Furuya<sup>1)</sup>, Masanori Adachi<sup>2)</sup>, Seiji Mizuno<sup>3)</sup>, Yasuko Yamanouchi<sup>4)</sup>, Mitsuo Masuno<sup>4)</sup>, Tatsuro Kondoh<sup>5)</sup>, Kenji Kurosawa<sup>1)</sup>

- 1) Division of Medical Genetics, Kanagawa Children's Medical Center, Yokohama, Japan.
- 2) Division of Endocrinology and Metabolism, Kanagawa Children's Medical Center, Yokohama, Japan.
- 3) Department of Pediatrics, Aichi Prefectural Colony Central Hospital, Kasugai, Aichi, Japan.
- 4) Kawasaki University of Medical Welfare, Kurashiki, Okayama, Japan.
- 5) Institute for The Handicapped, Mutsumi Home, Misakaen-sono, Nagasaki, Japan.

## Introduction

Young-Simpson syndrome (YSS) is a rare congenital multi-system disorder, characterized by hypothyroidism, facial dysmorphic features including blepharophimosis, congenital heart defects, and mental retardation. Following the first report by Young and Simpson (1987), many cases with similar symptoms have been reported. We also had reported three cases in 1999<sup>1)</sup> and 2000<sup>2)</sup>.

Ohdo et al. had also reported a family including three cases characterized by blepharophimosis, ptosis, developmental delay, hypoplastic teeth, congenital heart defect, and hearing impairment (1986). As those symptoms were considerably overlapped with the symptoms of YSS, there have been quite a few discussions on differences among the concept of YSS, Ohdo syndrome, BMRs (Blepharophimosis-Mental Retardation syndrome) SBBYS (Say/Barber/Biesecker/Young-Simpson) type, and BMRs Ohdo type.

To refine the long-term development and phenotype in YSS, we report clinical findings in new patients presenting just typical features of YSS. We also carry out a re-examination, and report the further clinical histories of our three cases previously reported<sup>1) 2)</sup>.

1) Masuno M, Imazumi K, Okada T, Adachi M, Nishimura G, Ishii T, Tachibana K, Kurcki Y: Young-Simpson syndrome: further delineation of a distinct syndrome with congenital hypothyroidism, congenital heart defects, facial dysmorphism, and mental retardation. Am J Med Genet. 1999 May 7;84(1):8-11.  
2) Kondoh T, Kinoshita E, Moriwaki H, Nishikawa N, Matsumoto T, Masuno M: Young-Simpson syndrome comprising transient hypothyroidism, normal growth, muscular degeneration and torticollis. Am J Med Genet. 2000 Jun 3;90(2):85-6.

## Clinical Reports

[Subjects] 7 individuals with diagnosis of Young-Simpson syndrome based on agreement between us  
➤ 6 males and 1 female  
➤ ranging in infant to adult

[Methods] ✓ Full review of their medical records, physical examination, and interview with their principal care giver (mainly parents)  
✓ Summarizing in the table and presentation of their pictures

## Figure. Pictures of Patients with Young-Simpson Syndrome

(A-D) Facial features of the 5 patients with Young-Simpson syndrome. Note the blepharophimosis, ptosis, preauricular pits, malformed and posteriorly rotated ears, bulbous nose, micrognathia, and retrognathia. (E) Whole body image of case 5 in neonate. Note the opisthotonus. (K and L) External genitalia of case 2 and 5. Note the bilateral cryptorchidism and micropenis. (M and N) Lower limbs of case 2 and 5. Note the severe bilateral talipes equinovarus.

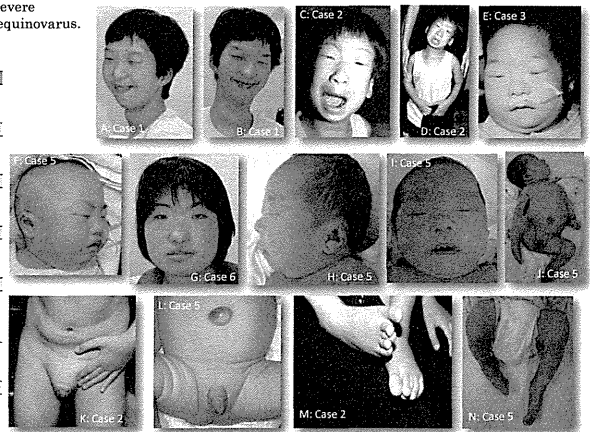


Table. Clinical Details of 7 Patients with Young-Simpson Syndrome

	Case 1*	Case 2*	Case 3	Case 4	Case 5	Case 6*	Case 7
Age at the last examination	18y	18y	9y	5y	7m	20y	9y
Sex	M	M	M	M	M	F	M
Age mother/father (yr)	37 / 43	37 / 43	33 / 31	40 / 44	30 / 31	28 / 33	27 / 33
<b>Cytogenetic analysis</b>							
GTG	46,XY	46,XY	46,XY	46,XY	46,XY	46,XX	46,XY
FISH or array-CGH	22q11.2 no del	22q11.2 no del		targeted BAC array: CNV (-)			targeted BAC array: CNV (-)
<b>Postnatal growth</b>							
weight [g] (SD)	48.2	52.6	21.4 (-1.4)	14.5 (-1.2)	7.68 (-0.5)	69.0	25.85 (-0.7)
height [cm] (SD)	168.0	172.4	119.0 (-2.5)	98.4 (-1.8)	64.0 (-2.2)	148.3	134.3 (+0.2)
OFC [cm] (SD)	59.0			48.7 (-1.3)	42.7 (-1.0)	57.0	54.0
<b>Prenatal growth</b>							
birth weight [g] (SD)	2800 (-0.5)	2720 (-0.7)	2465 (-1.3)	3400 (+1.0)	2410 (-1.4)	2785 (-0.5)	3290 (+0.7)
birth height [cm] (SD)	50.0 (+0.5)	49.0 (±0)	44.5 (-2.1)	51.0 (+1.0)	48.0 (-0.5)	48.3 (±0)	52.0 (+1.4)
OFC [cm] (SD)	36.0 (+1.9)	33.5 (+0.1)	34.4 (+0.8)	37.4 (+2.9)	32.5 (-0.6)	34.5 (+1.1)	35.0 (+1.2)
<b>Neonatal complications</b>							
respiratory disorder	+	-	+	+	+	+	-
oxygenation	~ several months	-	~ 0y5m	~ 1 week	~ several days	-	-
artificial ventilation	-	-	-	-	-	-	-
feeding difficulties	++	++	++	+	++	+	-
tube feeding	-	-	-	+	-	-	-
developmental characteristics	~ 1y4m	~ 1y4m	~ 5y	~ 1 week	at present	-	-
<b>Developmental characteristics</b>							
mental retardation	severe	profound	severe	severe	severe	severe	severe
speech delay	no word	no word	no word	no word	moderate	no word	no word
motor delay	moderate	mild	moderate	moderate	moderate	moderate	moderate
walked alone	4-5y	2y0m	4y0m	4y3m	4y0m	4y6m	4y0m
opisthotonus in infant	+	-	+	++	+	+	-
<b>Craniofacial features</b>							
microcephaly	±	-	-	±	-	±	+
blepharophimosis	+	+	+	+	+	+	+
ptosis	++	++	+	++	++	+	+
strabismus	-	-	-	-	-	-	-
nasolacrimal duct obstruction	+	esotropia	+	+	+	+	-
preauricular fistula	+	-	-	+	+	+	-
low set ears	+	+	+	+	+	+	+
external ear canal stenosis	++ (R)	++	++	++	++	++	++
bulbous nose	+	+	+	+	+	+	+
cleft palate	+	+	+	+	+	+	+
high arched palate	+	+	+	+	+	+	+
micrognathia	+	+	+	+	+	+	+
retrognathia	+	+	+	+	+	+	+
<b>Sensory organs</b>							
eye dysopia	++	++	++	++	+	+	+
ear hearing impairment	-	+	-	+	++	-	-
recurrent otitis media	-	-	-	+	-	-	-
ventilation tubes	-	-	-	+	-	-	-
<b>Central nervous system</b>							
epilepsy	+	-	+	-	-	-	-
brain anomalies	+	-	+	-	-	-	-
details		hypoplasia of corpus callosum, cavity of septum pellucidum	ventricular enlargement				
<b>Cardiovascular system</b>							
cardiac defects	+	-	+	+	+	-	-
details	ASD, VSD, mild PS		ASD		mild valvular PS		
others					prerenal VSD (+)		
<b>Musculo-skeletal abnormalities</b>							
joint contracture of upper limbs	++	++	+	+	-	+	+
joint contracture of lower limbs	++	++	-	++	++	-	-
talipes equinovarus	+++	+	-	+++	+++	-	++
congenital hip dislocation	+	-	-	-	-	-	-
scapula	+	-	-	-	-	-	-
<b>Thyroid abnormalities</b>							
hypothyroidism	+	+	+	+	+	+	-
levothyroxine replacement	+	+	+	+	+	+	-
<b>Genitourinary abnormalities</b>							
cryptorchidism	+	(bil)	+	(bil)	+	(bil)	+
micropenis	-	-	-	-	-	-	-
vesicoureteral reflex	-	-	-	-	-	-	-
posterior urethral valve	-	-	-	-	-	-	-
<b>Puberty</b>							
male penile/testicular development	+	(11y ~)	-	-	-	-	-
pubic hair growth	± (9y9m ~)	-	-	-	-	-	-
voice breaking	+	(18y)	-	-	-	-	-
female mammary development	-	-	-	-	-	12y	12y
pubic hair growth	-	-	-	-	-	15y	15y
menarche	-	-	-	-	-	-	-
<b>Others</b>							
polyhydramnios (+)							hypodontia
renal cyst (+) (R)							
protracted diarrhea in childhood							
anklyloglossia							
torticollis							
polyhydramnios (+)							
polyporous ASD							
astigmatism							
polyhydramnios (+)							
11 ribs (bil)							
irregular menses							
insatiable appetite							
hyperphagia							
protracted diarrhea							
bilateral Mondini malformation							

## Conclusions

➤ These observations support the idea that Young-Simpson Syndrome is a strikingly distinctive clinical entity and a recognizable disorder of newborn.

- Facial dysmorphic features (blepharophimosis, ptosis, preauricular fistula, micrognathia, etc.)
- Hypothyroidism
- Severe mental retardation
- Congenital heart defect
- Skeletal abnormalities (talipes equinovarus, joint contracture of lower limbs)
- Bilateral cryptorchidism in male patient

➤ There are some common behavioral characteristics.

- ◆ Feeding difficulty and Opisthotonus in neonate or infant
- ◆ Expressionless or so-called masked like expression in infant
- ◆ Friendly, sociable, affectionate, or placid in childhood to grown-up

➤ Following complications should be suspected in all of the YSS patients.

- ✓ Respiratory disorder and Feeding difficulties in infant
- ✓ Visual disturbance and Nasolacrimal duct obstruction
- ✓ External ear canal stenosis and Hearing impairment
- ✓ Urinary abnormalities

## Discussion

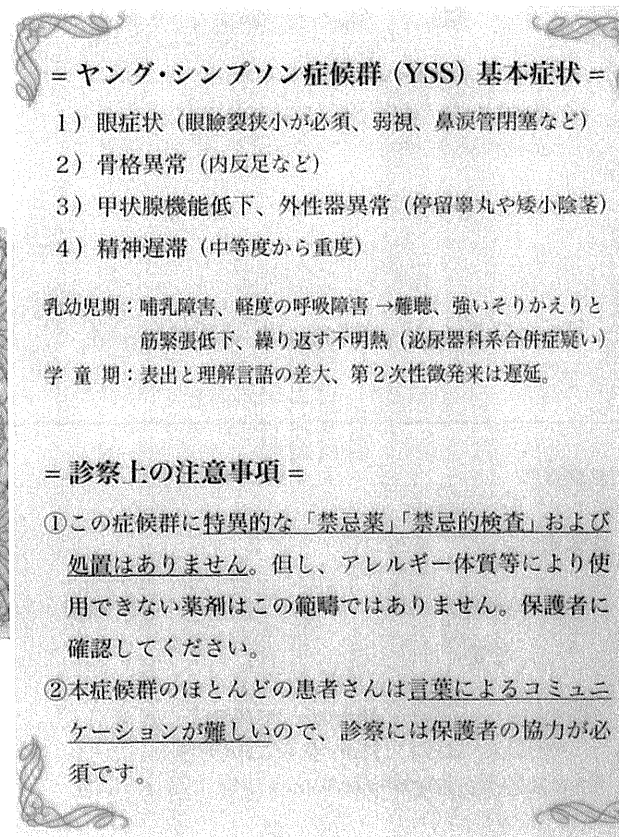
- [Sex] Six of seven patients are male. The female patient (case 6) presents relatively milder phenotypes than male ones. To date, there is no report suggesting a clinical gap between male and female cases.
- [Family history] There is no consanguinity in all families. All of them is single case.
- [Prenatal] Almost all cases present polyhydramnios.
- [Postnatal growth] Normal or slightly short stature.
- [Neurology] Some cases develop epilepsy and mild brain abnormalities.
- [Cardiovascular] Approximately half of cases presents mild congenital heart defects including PS.
- [Musculo-Skeletal] Joint contracture is more severe in lower extremities than upper ones. Talipes equinovarus appears to predominate and it would require some operations.
- [Puberty] There may be delays on male secondary sex characteristics, as female one is possibly normal.



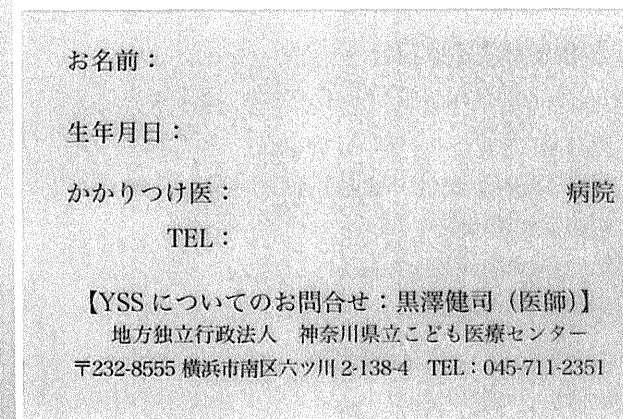
# YOUNG-SYMPSON SYNDROME CARE CARD (カードサイズ)



表紙



表紙裏と  
裏表紙裏



裏表紙

## 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

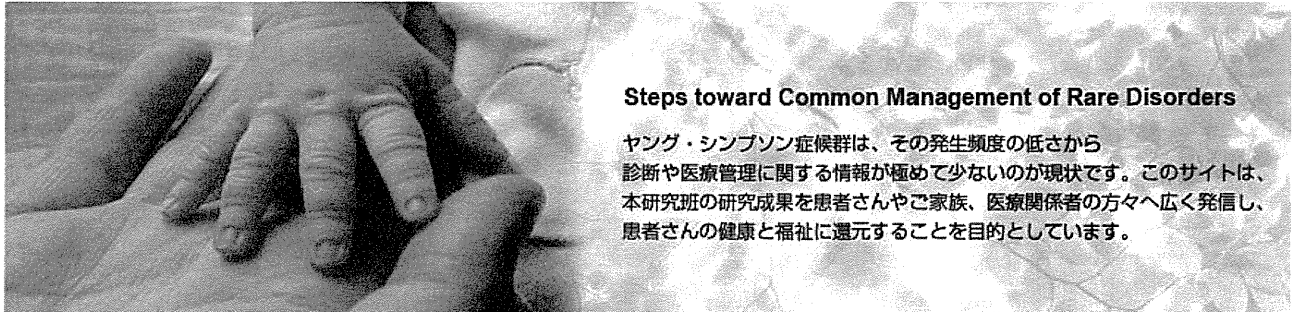
ホーム

ヤング・シンプソン  
症候群について

診断基準と医療管理指針

主な臨床症状

研究班員の紹介



### Steps toward Common Management of Rare Disorders

ヤング・シンプソン症候群は、その発生頻度の低さから診断や医療管理に関する情報が極めて少ないのが現状です。このサイトは、本研究班の研究成果を患者さんやご家族、医療関係者の方々へ広く発信し、患者さんの健康と福祉に還元することを目的としています。

### Contents pick up

#### 主な臨床症状

- 性比
- 家族歴
- 胎生期
- 新生児期の特徴
- 成長
- 頭頸部の特徴
- 感覚器
- 中枢神経系
- 発達・行動特性
- 先天性心疾患
- 甲状腺機能低下
- 第二性徴
- 筋骨格系
- 泌尿・生殖器系

〒232-8555 神奈川県横浜市南区六ツ川2-138-4

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

tel:045-711-2351

難病情報センター  
Japan Intractable Diseases Information Center

厚生労働省  
Ministry of Health, Labour and Welfare

地方独立行政法人  
神奈川県立病院機構  
神奈川県立医療センター

神奈川県立こども医療センター  
遺伝科

## 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

ホーム

ヤング・シンプソン  
症候群について

診断基準と医療管理指針

主な臨床症状

研究班員の紹介

### 診断基準と医療管理指針

ヤング・シンプソン症候群（以下、本症）は、**眼症状**（眼瞼裂狭小は必須、弱視・鼻涙管閉塞など）、**骨格異常**（内反足など）、**甲状腺機能低下症**、**外性器異常**（主に男性で停留精巣および矮小陰茎）、**精神遅滞**などを特徴とする先天奇形症候群です。しかし本症は未だ原因不明であること、限られた数の報告しかないこと、類縁疾患の報告も多いことなどから、詳しい自然経過に基づいた医療管理指針や診断基準などは示されてきませんでした。

そこで本研究班では、神奈川県立こども医療センターなどを中心とした全国の小児専門医療施設における本症の長期にわたる詳しい医療管理経験に基づき、本症の医療管理指針と診断基準をはじめて作成しました。<sup>\*1</sup>

\*1 2010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として正式報告

#### 診断基準

現段階<sup>\*2</sup>で原因遺伝子は未同定のため、臨床症状の組み合わせから診断を検討することになります。文献的考察と本研究班の調査にご協力頂いた患者さんの臨床情報から、下記5項目を基本症状とし、鑑別・除外診断を設けました。また、診断において極めて有用と思われる症状も補助項目として設けました。

\*2 2011年2月現在

#### 基本症状

1. 眼症状：眼瞼裂狭小を必須として付随する弱視・鼻涙管閉塞など
2. 骨格異常：内反足など
3. 内分泌学的異常：甲状腺機能低下症
4. 外性器異常：主に男性で停留精巣および矮小陰茎
5. 精神遅滞：中等度から重度
6. 除外診断：他の奇形症候群あるいは染色体異常症を除外できる

#### 補助項目

羊水過多、新生児期の哺乳不良、難聴、行動特性、泌尿器系異常

#### 除外診断

特に眼瞼裂狭小・眼瞼下垂・逆内眼角贅皮症候群（あるいは眼瞼裂狭小症候群；Blepharophimosis ptosis epicanthus inversus syndrome：BPES）との鑑別は重要です。BPESはFOXL2（3q22.3）遺伝子の異常による常染色体優性遺伝病で浸透率はほぼ100%です。一般にBPESでは精神遅滞は目立ちませんが、欠失型BPESの場合には精神遅滞、成長障害、関節症状などを合併することがあり、本症（ヤング・シンプソン症候群）と混同されやすく注意が必要です。また、それ以外の染色体異常症も除外する必要があります。

#### 検査

現在まで本症の原因遺伝子は明らかにされていないので、遺伝子レベルでの確定は不可能です。しかし、上述のように本症と類似する染色体微細構造異常症などもあることから、それらを鑑別するためにFISH解析やマイクロアレイCGH解析などの検査は適応となります。

#### 医療管理指針

本症（ヤング・シンプソン症候群）の自然歴に基づいた医療管理指針についてまとめました。これは上述の基準などによる臨床診断に基づいて診断された患者さんたちの医療情報をもとにして作成されたものです。そのため、今後遺伝子レベルでの診断が可能となると症状の幅が拡大し、当然この管理指針の見直しも必要となるでしょう。

我が国においては本症の疾患概念はまだ確立されて間もないため、一般臨床医だけでなく研究者の間にもまだまだ周知されていないことから、診断されていない患者さんたちが潜在的に多くいらっしゃる事が予想されます。“生涯にわたる医療管理指針の策定”とともに、“原因遺伝子の同定”やそれに続く分子レベルでの“病態の解明”が重要課題です。

## ヤング・シンプソン症候群の医療管理

	特徴	対応	窓口	福祉サービス
新生児期から乳児期	哺乳不良  甲状腺機能低下症 先天性心疾患（心房中隔欠損症、心室中隔欠損症、肺動脈(弁)狭窄症） 目を開けることが少ない 涙がたまる 難聴、外耳道がせまい 内反足、膝関節の脱臼や拘縮 筋緊張低下、強いそり返り	管を使用して授乳 哺乳指導 先天代謝異常スクリーニング 心臓超音波検査（心エコー） 内科的・外科的治療 視力発達への影響を定期的に評価 鼻涙管閉塞の評価 新生児聴覚スクリーニング	新生児科・小児科 看護・リハビリテーション科 新生児科・小児科 小児循環器専門医  眼科  新生児科、耳鼻咽喉科 整形外科 リハビリテーション科 泌尿器科	療育手帳 <福祉事務所など市町村により窓口が異なります> 小児慢性特定疾患 <保健所> 自立支援医療（育成医療） <保健所または役所>
幼児期	人懐こい性格となる 表出言語と理解言語の差が大きい	集団療育で社会性の獲得 言語療法		特別児童扶養手当 <福祉事務所など市町村により窓口が異なります>
学童期	知的障害（精神遅滞）	学習環境を整える 特別支援学級、特別支援学校	就学相談 <教育委員会> 学校	<福祉事務所など市町村により窓口が異なります> （所得制限があります）
思春期	男性で二次性徴の遅れ 女性の月経不順		小児科	

専門医療機関におけるお子さんの診療情報を控えておきましょう（氏名）

年齢	症状	内服中の薬	手術歴	備考

## 日常の医療管理について ～かかりつけの先生へ～

一般的に、本症候群をもつお子さんの予防接種や感冒時の治療などは通常の対応と変わりません。心臓の手術を控えているなど特に注意が必要な点は下記の専門医療機関の「主治医から、かかりつけ医への伝言」をご覧ください。

日常の診療面でお困りのことなどがありましたら、下記主治医へご相談ください。

主治医から、かかりつけ医への伝言

主治医連絡先

## ヤング・シンプソン症候群の臨床診断基準 <基本症状>

1. 眼症状：眼瞼裂狭小を必須として付随する弱視・鼻涙管閉塞など
2. 骨格異常：内反足など
3. 内分泌学的異常：甲状腺機能低下症
4. 外性器異常：主に男性で停留精巣および矮小陰茎
5. 精神遅滞：中等度から重度
6. 除外診断：他の奇形症候群あるいは染色体異常症を除外できる

### <補助項目>

羊水過多、新生児期の哺乳不良、難聴、行動特性、泌尿器系異常

かかりつけ医から、主治医への伝言

かかりつけ医連絡先

## ヤング・シンプソン症候群の 医療管理

### 一 家族とかかりつけ医の 疾患の理解のために一

平成 23 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病態解明と医療  
管理指針作成に関する研究」班作成

## 資料

### 先天奇形症候群の診療のための臨床遺伝学 関連図書目録

先天奇形症候群の診断と治療には、遺伝医学、臨床遺伝学、遺伝カウンセリング、生命倫理など幅広い知識と技能が求められる。日本では、医学部における臨床遺伝学の卒前教育が不十分であり、日本人類遺伝学会、日本遺伝カウンセリング学会などが、遺伝医学、臨床遺伝学、遺伝カウンセリングの卒後研修セミナーを開催しているが、受講定員は限られており、多忙な臨床医にはセミナー参加の時間的余裕がないことも多い。臨床医の自己研鑽に適した臨床遺伝学関連書籍を網羅した資料もみあたらない。そこで、臨床医が、先天奇形症候群をはじめとした遺伝性疾患の診断、治療にあたり、遺伝医学、臨床遺伝学、遺伝カウンセリングの知識・技能を習得する際に有用な網羅的な図書目録を作成した。これにより、臨床医と臨床遺伝専門医の連携を促進し、ひいては、日本の臨床遺伝診療の向上と先天奇形症候群をはじめとした遺伝性疾患をもつ患者・家族の QOL 向上に寄与すると考えられる。

#### 1. 遺伝医学、人類遺伝学

Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF: Thompson & Thompson Genetics in Medicine, 7th ed., Saunders, Philadelphia, 2007  
福嶋義光 監訳: トンプソン&トンプソン遺伝医学, メディカル・サイエンス・インターナショナル, 東京, 2009  
Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE, Korf BR: Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics, 5th ed., Churchill Livingstone, Philadelphia, 2007

日本人類遺伝学会 企画: 遺伝医学系統講義 e-learning, 全国遺伝子医療部門連絡会議 制作, 2011 (<https://geneticlearning.jp/>)

古関明彦 監訳: 一目でわかる臨床遺伝学, メディカル・サイエンス・インターナショナル, 東京, 2004

新川詔夫, 阿部京子: 遺伝医学への招待, 改訂第4版, 南江堂, 東京, 2008

水谷修紀 監訳: 症例でわかる新しい臨床遺伝学, メディカル・サイエンス・インターナショナル, 東京, 2008

新川詔夫, 吉浦孝一郎 監訳: カラー図解 基礎から疾患までわかる遺伝学, メディカル・サイエンス・インターナショナル, 東京, 2009

村松正實, 木南 凌 監: ヒトの分子遺伝学, 第4版, メディカル・サイエンス・インターナショナル, 東京, 2011

西郷 薫, 佐野弓子, 布山喜章 監訳: 遺伝学用語辞典, 第6版, 東京化学同人, 東京, 2005

室伏きみ子, 滝澤公子 監: 人類遺伝学用語事典, オーム社, 東京, 2008

#### 2. 臨床遺伝学

##### 【遺伝性疾患全般】

Cassidy SB, Allanson JE: Management of Genetic Syndromes, 3rd ed., Wiley-Blackwell, Oxford, 2010

Hennekam RCM, Krantz ID, Allanson JE: Gorlin's Syndromes of the Head and Neck, 5th ed., Oxford University Press, New York, 2010

Stevenson RE, Hall JG: Human Malformations and Related Anomalies, 2nd ed., Oxford University Press, New York, 2006

千代豪昭 監: 遺伝カウンセラーのための臨床遺伝学講義ノート, オーム社, 東京, 2010

小児の症候群:小児科診療 72 巻増刊号, 2009

別冊日本臨床 領域別症候群シリーズ No.33・  
No.34: 先天異常症候群辞典 (上巻・下巻), 日本  
臨床社, 大阪, 2001

#### 【周産期】

Milunsky A, Milunsky J: Genetic Disorders and  
the Fetus: Diagnosis, Prevention and  
Treatment, 6th ed., Wiley-Blackwell, Oxford,  
2010

Shepard TH, Lemire RJ: Catalog of Teratogenic  
Agents, 13th ed., Johns Hopkins University  
Press, Baltimore, 2011

日本生殖医学会 編, 生殖医療ガイドブック 2010,  
金原出版, 東京, 2010

#### 【染色体異常症】

Schinzel A: Catalogue of Unbalanced  
Chromosome Aberrations in Man, 2nd ed.,  
Walter de Gruyter, Berlin, 2001

Shaffer LG, McGowan-Jordan J, Schmid M: ISCN  
(2013): An International System for Human  
Cytogenetic Nomenclature, S. Karger, Basel,  
2013

阿部達生, 藤田弘子: 新 染色体異常アトラス, 南江  
堂, 東京, 1997

稲澤譲治, 蒔田芳男, 羽田 明 編: アレイCGH診  
断活用ガイドブック 知っておきたい染色体微細  
構造異常症, 医薬ジャーナル社, 大阪, 2008

#### 【先天奇形症候群】

Firth HV, Hurst JA, Hall JG: Oxford Desk  
Reference: Clinical Genetics, Oxford University  
Press, New York, 2005

Jones KL: Smith's Recognizable Patterns of  
Human Malformation, 6th ed., Elsevier,  
Philadelphia, 2006

Reardon W: The Bedside Dysmorphologist,  
Oxford University Press, New York, 2008

梶井 正, 黒木良和, 新川詔夫, 福嶋義光 編: 新  
先天奇形症候群アトラス, 南江堂, 東京, 1998

#### 【先天代謝異常症】

Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Childs  
B, Kinzler KW, Vogelstein B: The Metabolic and  
Molecular Bases of Inherited Disease, 8th ed.,  
McGraw-Hill, New York, 2001

日本先天代謝異常学会 編: 症例から学ぶ先天代謝  
異常症 日常診療からのアプローチ, 診断と治療  
社, 東京, 2009

日本先天代謝異常学会 編: 先天代謝異常症  
Diagnosis at a Glance, 診断と治療社, 東京, 2011

#### 【骨系統疾患】

Spranger JW, Brill PW, Nishimura G,  
Superti-Furga A, Unger S: Bone Dysplasias :  
An Atlas of Genetic Disorders of Skeletal  
Development, 3rd ed., Oxford University Press,  
New York, 2012

西村 玄: 骨系統疾患X線アトラス: 遺伝性骨疾患  
の鑑別診断, 医学書院, 東京, 1993

日本整形外科学会小児整形外科委員会 編: 骨系統  
疾患マニュアル, 改訂第2版, 南江堂, 東京, 2007

#### 【その他】

King RA, Rotter JI, Motulsky AG: The Genetic  
Basis of Common Diseases, 2nd ed., Oxford  
University Press, New York, 2002

遺伝子診療学 (第2版): 遺伝子診断の進歩とゲノ  
ム治療の展望, 日本臨床 68 巻増刊号 8, 2010

金井正光 監: 臨床検査法提要, 改訂第 33 版, 金原  
出版, 東京, 2010

中村祐輔: これからのゲノム医療を知る, 羊土社,  
東京, 2009

### 3. 遺伝カウンセリングの理論と技術

Uhlmann WR, Schuette JL, Yashar BM: A Guide to Genetic Counseling, 2nd ed., John Wiley & Sons, New Jersey, 2009

Christine Evans: Genetic Counselling: A Psychological Approach, Cambridge University Press, Cambridge, 2006

McCarthy Veach P, LeRoy BS, Bartels DM: Facilitating the Genetic Counseling Process: A Practice Manual, Springer-Verlag, New York, 2003

Weil J: Psychosocial Genetic Counseling, Oxford University Press, New York, 2000

Young ID: Introduction to Risk Calculation in Genetic Counseling, 3rd ed., Oxford University Press, New York, 2007

千代豪昭: 遺伝カウンセリング: 面接の理論と技術, 医学書院, 東京, 2000

### 4. 遺伝カウンセリングの実践

#### 【遺伝性疾患全般】

Harper PS: Practical Genetic Counselling, 7th ed., Hodder Arnold, London, 2010

新川詔夫 監, 福嶋義光 編: 遺伝カウンセリングマニュアル, 改訂第2版, 南江堂, 東京, 2003

#### 【特定領域の遺伝性疾患】

Gardner RJM, Sutherland GR, Shaffer LG: Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling, 4th ed., Oxford University Press, New York, 2012

Schneider K: Counseling about Cancer: Strategies for Genetic Counseling, 3rd ed., John Wiley & Sons, New Jersey, 2011

宇佐美真一 編: きこえと遺伝子: 難聴の遺伝子診断と遺伝カウンセリング, 金原出版, 東京, 2006

宇佐美真一 編: きこえと遺伝子 2: 難聴の遺伝子診断 ケーススタディ集, 金原出版, 東京, 2012

宇都宮譲二, 恒松由記子: 家族性腫瘍遺伝カウンセリング—理論と実際, 金原出版, 東京, 2000

日本神経学会 監: 神経疾患の遺伝子診断ガイドライン 2009, 医学書院, 東京, 2009

林昌洋, 佐藤孝道, 北川浩明 編: 実践 妊娠と薬, 第2版, -10,000例の相談事例とその情報, じほう, 東京, 2010

伊藤真也, 村島温子 編: 薬物治療コンサルテーション 妊婦と授乳, 南山堂, 東京, 2010

#### 【生命倫理】

長崎遺伝倫理研究会: 遺伝カウンセリングを倫理する: ケーススタディー, 診断と治療社, 東京, 2005

福嶋義光 監: 遺伝医療と倫理・法・社会, メディカルドゥ, 大阪, 2007

松田一郎 監, 福嶋義光 編: 遺伝医学における倫理的諸問題の再検討 (WHO/HGN/ETH/00.4), 遺伝医学セミナー実行委員会, 2002

#### 【心理臨床】

伊藤良子 監, 玉井真理子 編: 遺伝相談と心理臨床, 金剛出版, 東京, 2005

玉井真理子: 遺伝医療とこころのケア: 臨床心理士として, 日本放送出版協会, 東京, 2006

#### 【その他】

Genetic Counseling Aids, 5th ed, Greenwood Genetic Center, South Carolina, 2007

千代豪昭: クライアント中心型の遺伝カウンセリング, オーム社, 東京, 2008

野村文夫, 羽田 明 編: チーム医療のための遺伝カウンセリング入門, 中外医学社, 東京, 2007

藤田 潤, 福井次矢, 藤村 聡 編: 一般外来で遺伝の相談を受けたとき, 医学書院, 東京, 2004



ロバート・バックマン 著 (How to Break Bad News), 恒藤 暁 監訳, 前野 宏, 平井 啓, 坂口幸弘 訳: 真実を伝える: コミュニケーション技術と精神的援助の指針, 診断と治療社, 東京, 2000

千代豪昭, 滝澤公子 監: 遺伝カウンセラー: その役割と資格取得に向けて, 真興交易医書出版部, 東京, 2006

#### 【DVD, Video】

劇団 GENETOPIA 公演収録 DVD: あなたのそばに, 信州大学医学部附属病院遺伝子診療部, 2003

劇団 GENETOPIA 公演収録 DVD: 絆, 信州大学医学部附属病院遺伝子診療部, 2006

曾田信子, 齋藤加代子 監: 遺伝カウンセリングの実際: Duchenne 型筋ジストロフィーの保因者を例として(48 分), 医学映像教育センター, 東京, 2009

長谷川知子 監, アンドレア・ファーカス・パテノード博士: APA心理療法ビデオシリーズⅢ: 行動の健康および健康カウンセリング, 第9巻 遺伝問題に対する心理的アプローチ: 遺伝に関する検査とカウンセリング (115分), JIP日本心理療法研究所, 東京, 2006

#### 5. 当事者向け解説書

岡本伸彦, 巽純子 監: ダウン症候群児・者のヘルスケアマネジメント: 支援者のためのガイドブック, かもがわ出版, 東京, 2010

藤田弘子, 大橋博文: ダウン症児すこやかノート, メディカ出版, 大阪, 2006

長谷川知子: プラダー・ウィーリー症候群, 講談社, 東京, 2009

沼部博直 監: マルフアン症候群ガイドブック, 第2版, マルフアンネットワークジャパン, 名古屋, 2008

甲村弘子: 成人ターナー女性, メディカルレビュー, 東京, 2007

川井 充, 大矢 寧 訳: 筋強直性ジストロフィー, 診断と治療社, 東京, 2005

#### 6. 生命倫理

木村利人 編: バイオエシックス・ハンドブック: 生命倫理を越えて, 法研, 東京, 2003

トム・L・ビーチャム 著, 立木教夫, 永安幸正 監訳: 生命医学倫理のフロンティア, 行人社, 東京, 1999

宮坂道夫: 医療倫理学の方法: 原則・手順・ナラティブ, 医学書院, 東京, 2005

生命倫理百科事典 翻訳刊行委員会 編, 日本生命倫理学会 編集協力: 生命倫理百科事典 全5巻, 丸善, 東京, 2007 (5分冊: 分売不可)

#### IV. 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—集学的治療のアプローチ—	メジカルビュー社	東京	2010	pp32-38.
近藤達郎	QOL向上のための塩酸ドネペジル療法	岡本伸彦、巽純子監修	ダウン症候群児・者のヘルスケアマネジメント	かもがわ出版	京都	2010	pp179-187.
近藤達郎		近藤達郎	ダウン症者・家族が幸せに暮らすために	晃洋書房	京都	2011	近藤達郎
水野誠司	22q11. 2欠失症候群	五十嵐 隆	小児疾患の診断治療基準 改訂4版:	東京医学社	東京	2012	134-135
近藤達郎	ダウン症候群	大関武彦、古川 漸、横田 俊一、水口 雅	今日の小児治療指針 第15版	医学書院	東京	2012年	pp179

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
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
Oikawa M, Kuniba H, Kondoh T, Kinoshita A, Nagayasu T, Niikawa N, Yoshiura K.	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	53	244-249	2010

Adachi M, Muroya K, Asakura Y, Kurosawa K, Nishimura G, Narumi S, Hasegawa T.	Ruvalcaba syndrome revisited.	Am J Med Genet Part A	152A	1854-1857	2010
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	1	35-37	2010
黒澤健司	細胞遺伝学的診断のアルゴリズム	日本臨床	86 (増刊号8)	170-176	2010
黒澤健司	外表奇形	小児内科	42	1123-1125	2010
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
Kurosawa K, Masuno M, Kuroki Y	Trends of occurrence of twin births in Japan.	Am J Med Genet Part A	158A	75-77	2012
T.Kondoh, A.Kanno, H. Itoh, M.Nakashima, R.Honda, M. Kojima, M.Noguchi, H.Nakane, H.Nozaki, H.Sasaki, T.Nagai, R.Kosaki, N.Kakee, T.Okuyama, M.Fukuda, M.Ikeda, Y.Shibata, H.Moriuchi	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	41	71-89	2011
近藤達郎	ダウン症者にまつわる現状について	長崎県小児科医学会報誌	27	53-67	2011
森淳子、近藤達郎	汎発性黒子症	症候群ハンドブック		681	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	48	307-313	2011
Kinoshita F, Kondoh T, Komori K, Matsui T, Harada N, Yanai A, Fukuda M, Morifuji K, Matsumoto T	Miller syndrome with novel dihydroorotate dehydrogenase gene mutations	Pediatr Int	53	587-91	2011
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		188-197	2011
近藤達郎	ダウン症候群	今日の小児治療指針	第15版	179	2012
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