

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

一次調査

確定例84例

二次調査

確定例52例の調査票

38例のマイクロアレイ解析

計39例

疑い例20名

10例のマイクロアレイ解析

異常あり  
5例

異常なし  
5例

1p36欠失  
2例  
(2例分調査票)

その他  
del(2)  
del(8)  
del(X)

## 1p36 欠失症候群の診断と染色体欠失と臨床症状の関連解析

研究代表者 山本 俊至 東京女子医科大学統合医科学研究所・准教授

### 研究要旨

#### 研究目的:

1p36 欠失症候群は 1 番染色体短腕末端のサブテロメア領域の部分欠失が原因となり、重度精神発達遅滞、難治てんかん、突出した下顎や落ち窪んだ眼などの特徴的な症状を示すが、染色体の異常は患者によってさまざまであり、そのことが診断をより困難にさせている。そこで本邦患者における 1p36 欠失症候群の診断を支援するシステムを構築すべきと考えた。また、染色体欠失領域と臨床症状のかかわりを明らかにするためには、診断がついた患者における染色体欠失範囲をさらに詳細に解析すべきと考えた。

#### 研究方法:

全国調査で明らかになった症例のうち、未診断の症例と、既に診断が確定した症例に関してアレイ CGH 法による迅速かつ詳細な診断と欠失範囲の同定を行った。その結果から、染色体型と臨床症状との関連を明らかにすることを試みた。

#### 結果と考察:

全国調査を通じて 1p36 欠失症候群の疑いありとして新たに 1 例について相談を受けた。これらの症例と、1p36 欠失症候群の確定例 10 例に関してアレイ CGH によるゲノムコピー数解析を追加解析した。疑い症例は 1p36 欠失ではなかった。追加解析を行った 1p36 確定例に関しては、これまでに解析した症例と合わせ検討した。

#### 結論:

アレイ CGH で解析した結果、欠失範囲は患者によりさまざまであった。計 45 例の欠失範囲の結果と、臨床症状の結果を比較し、詳細な染色体型・臨床症状関連を明らかにした。一方、疑い症例のうち 1p36 欠失が認められた症例は 2 割程度であったが、他の染色体の微細構造異常を合わせると半数以上で何らかの異常が認められた。このことは 1p36 欠失症候群は臨床症状だけでは診断が困難であり、アレイ CGH による解析が診断に有用であることが示唆された。

#### A. 研究目的

1p36 欠失症候群は 1 番染色体短腕末端のサブテロメア領域の部分欠失が原因となり、重度精神発達遅滞、難治てんかん、突出した下顎や落ち窪んだ眼などの特徴的な症状を示す。染色体サブテロメア欠失の中でも最も頻度が高く、出生 5,000 人に一人発症すると考えられているが、一般小児科医における認知度が低く、未診断のまま

となっている例が非常に多く存在すると考えられる。顔貌の特徴は乳児期早期には判断は難しく、1 歳以降にならないと明らかになってこないことが診断を困難にさせている。そこで、本症候群に関する全国調査を行い、そのことにより啓発活動を行って、潜在的な 1p36 欠失症候群患者の掘り起しを行うことが重要であると考えた。そのために、迅速に診断を支援することができる体制を整え、

さらに診断が確定した症例に関しては染色体欠失領域と臨床症状との関連について明らかにし、その情報を臨床現場や患者家族に還元し、より精度の高い診断や患者支援に応用すべきと考えた。

## B. 研究方法

### (1) 診断支援

全国調査により明らかになった疑い症例に関して、迅速に診断を支援するために、希望する患者家族に関しては、確定診断例におけるアレイCGHによる詳細解析のシステムを利用し、血液検体の提供により、迅速かつ正確に診断を行うシステムを構築した。

### (2) アレイCGH法による解析

疫学調査で把握できた患者のうち、1p36領域の詳細な欠失範囲が不明の患者であって、患者家族が研究の趣旨に賛同し、解析を希望する場合には、血液検体の提供を受け、アレイCGH法による詳細な欠失範囲の同定を行った。アレイ解析には、Agilent社製44K Human Genome Arrayを用いた。解析機器は東京女子医科大学統合医科学研究所に設置されている機器を使用した。対象サンプルは、血液検体から抽出したゲノムDNAを解析に供するが、不特定多数の検体であって、肝炎ウイルスの感染の有無が明らかでないため、解析実施者の危険を軽減するため、初年度に導入した自動DNA抽出器を利用した。

### (3) 倫理面への配慮

本研究においては患者情報に基づく疫学調査を行うことから、個人情報に配慮す

る必要があるため、東京女子医科大学の倫理委員会に申請し、承認を得た。アレイCGH解析については、書面に基づく説明と書面によるインフォームド・コンセントを得て実施する。収集される検体には、二重連結可能匿名化番号を付与し、匿名化番号、同意書のコピー1部、および患者情報票のコピー1部について個人情報管理者が管理する。個人情報と匿名化後のIDを連結する対応表はコンピューターの外部記憶装置に保存し、鍵のかかるキャビネット内で個人情報管理者が保管する。試料等に関するデータベースをコンピューターを用いて取り扱う場合は、インターネットや他のコンピューターから切り離れた状態で取り扱う。

## C. 研究結果

### (1) 診断支援

これまでに計10例の1p36欠失症候群疑いの患者検体の提供を受けて解析したが、疑い症例10例中2例において1p36欠失を認めた。残りの8例中3例に関しては、2番染色体長腕サブテロメア欠失、8番染色体の中間部欠失とX染色体欠失を認めたが、5例はまったく異常がなかった。1p36欠失症候群が疑われる場合には、半数の症例で何らかの染色体異常があり、そのうち4割が1p36欠失症候群であった。

### (2) アレイCGH法による詳細解析

これまでに計45例を対象として解析を行った。これらの欠失範囲は2-Mb領域から10-Mbまでとさまざまであった。このうち2例はテロメア欠失を伴わない中間部欠失、3例は別の染色体との不均衡転座、2例はモザイク欠失であった。

## D. 考察

アレイ CGH で明らかになった 1p36 欠失症候群患者の染色体欠失範囲は、患者毎に異なっていたが、中核となる顔貌の特徴や精神発達遅滞、てんかんなどの症状は共通していた。

中核症状以外の合併症の有無は、患者毎に異なっており、欠失範囲が大きいほど合併症を来す可能性が高いことが明らかになった(別紙資料参照)。

## E. 結論

1p36 欠失症候群患者の中核となる症状を規定する領域はテロメアから 2-Mb の領域であることが明らかになった。これよりさらに欠失範囲が大きくなると、それに合わせてさまざまな合併症を生じることが示唆された。今後は欠失範囲を明らかにすることにより、合併しやすい症状をあらかじめ予測し、必要な検査を行うことが望ましい。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Yamamoto T, Matsuo M, Shimada S, Sangu N, Shimojima K, Aso S, Saito K. De novo triplication of 11q12.3 in a patient with developmental delay and distinctive facial features. *Mol Cytogenet* (in press)
- 2) Shimada S, Okamoto N, Hirasawa K, Yoshii K, Tani Y, Sugawara M, Shimojima K, Osawa M, Yamamoto T. Clinical manifestations of Xq28 functional disomy involving MECP2 in one female and two male patients. *Am J Med Genet* (in press)
- 3) Okamoto N, Ohmachi K, Shimada S,

Shimojima K, Yamamoto T. 101 kb deletion of chromosome 4p16.3 limited to WHSCR2 in a patient with mild phenotype of Wolf-Hirschhorn syndrome. *Am J Med Genet* (in press)

- 4) Abe Y, Kobayashi S, Wakusawa K, Tanaka S, Inui T, Yamamoto T, Kunishima S, Haginoya K. Bilateral periventricular nodular heterotopia with megalencephaly: a case report. *J Chil Neurol* (in press)
- 5) Kobayashi S, Inui T, Wakusawa K, Tanaka S, Nakayama T, Uematsu M, Takayanagi M, Yamamoto T, Haginoya K. A case of atypical benign partial epilepsy with action myoclonus. *Seizure* (in press)
- 6) Okumura A, Hayashi M, Shimojima K, Ikeno M, Uchida T, Takanashi J, Okamoto N, Hisata K, Shoji H, Saito A, Furukawa T, Kishida T, Shimizu T, Yamamoto T. Whole-exome sequence for a unique brain malformation with periventricular heterotopia, cingulate polymicrogyria, and midbrain tectal hyperplasia. *Neuropathology* (in press)
- 7) Shichiji M, Ito Y, Shimojima K, Nakamu H, Oguni H, Osawa M, Yamamoto T. A cryptic microdeletion including MBD5 occurring within the breakpoint of a reciprocal translocation between chromosomes 2 and 5 in a patient with developmental delay and obesity. *Am J Med Genet* (in press)
- 8) Okumura A, Shimojima K, Kubota T, Abe S, Yamashita S, Imai K, Okanishi T, Enoki H, Fukasawa T, Tanabe T, Dibbens LM, Shimizu T, Yamamoto T. PRRT2 mutation in Japanese children with benign infantile epilepsy. *Brain Dev* (in press)

- 9) Shimada S, Okamoto N, Ito M, Arai Y, Momosaki K, Togawa M, Maegaki Y, Sugawara M, Shimojima K, Osawa M, Yamamoto T. MECP2 duplication syndrome in both genders. *Brain Dev* (in press)
- 10) Usui D, Shimada S, Shimojima K, Sugawara M, Kawasaki H, Shigematu H, Takahashi Y, Inoue Y, Imai K, Yamamoto T. Interstitial duplication of 2q32.1-q33.3 in a patient with epilepsy, developmental delay, and autistic behavior. *Am J Med Genet* (in press)
- 11) Shimojima K, Shimada S, Sugawara M, Yoshikawa N, Niijima S, Urao M, Yamamoto T. Challenges in genetic counseling because of intra-familial phenotypic variation of oral-facial-digital syndrome type 1. *Congenital Anomalies* (in press).
- 12) Okumura A, Hayashi M, Tsurui H, Yamakawa Y, Abe S, Kudo T, Suzuki R, Shimizu T, Yamamoto T. Lissencephaly with marked ventricular dilation, agenesis of corpus callosum, and cerebellar hypoplasia caused by TUBA1A mutation. *Brain Dev* (in press)
- 13) Miya K, Shimojima K, Sugawara M, Shimada S, Tsurui H, Harai-Tanaka T, Nakaoka S, Kanegane H, Miyawaki T, Yamamoto T. A de novo interstitial deletion of 8p11.2 including ANK1 identified in a patient with spherocytosis, psychomotor developmental delay, and distinctive facial features. *Gene* 506: 146-9, 2012.
- 14) Shimojima K, Okamoto N, Suzuki Y, Saito M, Mori M, Yamagata T, Momoi M, Hattori H, Okano Y, Hisata K, Okumura A, Yamamoto T. Subtelomeric deletions of 1q43q44 and severe brain impairment associated with delayed myelination. *J Hum Genet* 57: 593-600, 2012.
- 15) Shimojima K, Inoue T, Imai Y, Arai Y, Komoike Y, Sugawara M, Fujita T, Ideguchi H, Yasumoto S, Kanno H, Hirose S, Yamamoto T. Reduced PLP1 expression in induced pluripotent stem cells derived from a Pelizaeus-Merzbacher disease patient with a partial PLP1 duplication. *J Hum Genet* 57: 580-586, 2012.
- 16) Shimojima K, Okumura A, Mori H, Abe S, Ikeno M, Shimizu T, Yamamoto T. De novo microdeletion of 5q14.3 excluding MEF2C in a patient with infantile spasms, microcephaly, and agenesis of the corpus callosum. *Am J Med Genet* 158A: 2272-6, 2012.
- 17) 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). *Congenital Anomalies* 52: 106-10, 2012.
- 18) Shimada S, Miya K, Oda N, Watanabe Y, Kumada T, Sugawara M, Shimojima K, Yamamoto T. An unmasked mutation of EIF2B2 due to submicroscopic deletion of 14q24.3 in a patient with vanishing white matter disease. *Am J Med Genet* 158A: 1771-7, 2012.
- 19) Shimojima K, Mano T, Kashiwagi M, Tanabe T, Sugawara M, Okamoto N, Arai H, Yamamoto T. Pelizaeus-Merzbacher disease caused by a duplication-inverted triplication-duplication in chromosomal segments including the PLP1 region. *Eur J Med Genet* 55: 400-3, 2012.
- 20) Nakayama T, Nabatame S, Saito Y, Nakagawa E, Shimojima K, Yamamoto T, Kaneko Y,

- Okumura K, Fujie H, Uematsu M, Komaki H, Sugai K, Sasaki M. 8p deletion and 9p duplication in two children with electrical status epilepticus in sleep syndrome. *Seizure* 21: 295-9, 2012.
- 21) Miyatake S, Miyake N, Touho H, Nishimura-Tadaki A, Kondo Y, Okada I, Tsurusaki Y, Doi H, Sakai H, Saitsu H, Shimojima K, Yamamoto T, Higurashi M, Kawahara N, Kawauchi H, Nagasaka K, Okamoto N, Mori T, Koyano S, Kuroiwa Y, Taguri M, Morita S, Matsubara Y, Kure S, Matsumoto N. Homozygous c.14576G>A variant of RNF213 predicts early-onset and severe form of moyamoya disease. *Neurology* 78: 803-810, 2012.
- 22) Shimojima K, Okumura A, Natsume J, Aiba K, Kurahashi H, Kubota T, Yokochi K, Yamamoto T. Spinocerebellar ataxias type 27 derived from a disruption of the fibroblast growth factor 14 gene with mimicking phenotype of paroxysmal non-kinesigenic dyskinesia. *Brain Dev* 34: 230-233, 2012.
- 23) Shimojima K and Yamamoto T. Growth profiles of 34 patients with Wolf-Hirschhorn syndrome. *J Pediatr Genet* 1: 33-37, 2012.
- 24) Takahashi I, Takahashi T, Sawada K, Shimojima K, Yamamoto T. Jacobsen syndrome due to an unbalanced translocation between 11q23 and 22q11.2 identified at age 40 years. *Am J Med Genet A* 158A, 220-223, 2012.
- 25) 山本俊至. 臨床遺伝に関わる人のためのマイクロアレイ染色体検査. 診断と治療社, 東京 (2012).
- 26) 山本俊至. マイクロアレイ染色体検査の臨床応用. *日小児誌* 116; 32-39 (2012).
- 27) 山本俊至. 疾患の責任遺伝子に関する研究の進歩. 脳と発達(in press).
- 28) 山本俊至 & 下島圭子. てんかん診療最前線 アレイ CGH 法 新技術によるてんかんの遺伝子研究. *Epilepsy: てんかんの総合学術誌* 5, 47-52 (2011).
- 29) 山本俊至 & 下島圭子. ゲノムコピー数異常と疾患 iPS 細胞を用いた病態解析. *東京女子医科大学雑誌* 81, 215-219 (2011).
- 30) 山本俊至. 次世代シーケンサーによる遺伝子解析. *小児科* 52, 1591-1597 (2011).
- 31) 下島圭子 & 山本俊至. 【神経系における iPS 細胞 iPS 細胞の活用も含めた神経機能修復の現状と将来】 iPS 細胞の小児神経疾患の病態解析への応用. *脳* 21 14, 218-223 (2011).
- 32) 井上健, 岩城明子, 黒澤健司, 高梨潤一, 出口貴美子, 山本俊至 & 小坂仁. 先天性大脳白質形成不全症 Pelizaeus-Merzbacher 病とその類縁疾患. *脳と発達* 43, 435-442 (2011).
- 33) 元井奈都紀, 田中健之, 根井貴仁, 森本浩之輔, 土橋佳子, 田澤立之, 栗林太, 山本俊至, 有吉紅也 & 中田光. 疾患形成における標的分子の役割 成人発症の GM-CSF 受容体 common  $\beta$  鎖発現異常による先天性肺胞蛋白症症例の分子機序. *分子呼吸器病* 15, 106-110 (2011).
- 34) \*Yamamoto, T, Shimojima, K., Nishizawa, T., Matsuo, M., Ito, M. & Imai, K. Clinical manifestations of the

- deletion of Down syndrome critical region including DYRK1A and KCNJ6. *Am J Med Genet A* 155A, 113-119 (2011).
- 35) Shimojima, K., Okumura, A., Natsume, J., Aiba, K., Kurahashi, H., Kubota, T., Yokochi, K. & \*Yamamoto, T. Spinocerebellar ataxias type 27 derived from a disruption of the fibroblast growth factor 14 gene with mimicking phenotype of paroxysmal non-kinesigenic dyskinesia. *Brain Dev*, (in press).
- 36) Shimojima, K. & \*Yamamoto, T. Growth profiles of 34 patients with Wolf-Hirschhorn syndrome. *J Ped Genet* (in press).
- 37) Shimojima, K., Okamoto, N., Inazu, T. & \*Yamamoto, T. Tandem configurations of variably duplicated segments of 22q11.2 confirmed by fiber-FISH analysis. *J Hum Genet* 56, 810-812 (2011).
- 38) \*Tohyama, J., Yamamoto, T., Hosoki, K., Nagasaki, K., Akasaka, N., Ohashi, T., Kobayashi, Y. & Saitoh, S. West syndrome associated with mosaic duplication of FOXP1 in a patient with maternal uniparental disomy of chromosome 14. *Am J Med Genet A* 155A, 2584-2588 (2011).
- 39) Hirose, M., \*Haginoya, K., Yokoyama, H., Kikuchi, A., Hino-Fukuyo, N., Munakata, M., Uematsu, M., Iinuma, K., Kato, M., Yamamoto, T. & Tsuchiya, S. Progressive atrophy of the cerebrum in 2 Japanese sisters with microcephaly with simplified gyri and enlarged extraaxial space. *Neuropediatrics* 42, 163-166 (2011).
- 40) \*Okamoto, N., Hatsukawa, Y., Shimojima, K. & Yamamoto, T. Submicroscopic deletion in 7q31 encompassing CADPS2 and TSPAN12 in a child with autism spectrum disorder and PHPV. *Am J Med Genet A* 155A, 1568-1573 (2011).
- 41) Shimojima, K., Okanishi, T. & \*Yamamoto, T. Marfanoid hypermobility caused by an 862 kb deletion of Xq22.3 in a patient with Sotos syndrome. *Am J Med Genet A* 155A, 2293-2297 (2011).
- 42) \*Okumura, A., Yamamoto, T., Shimojima, K., Honda, Y., Abe, S., Ikeno, M. & Shimizu, T. Refractory neonatal epilepsy with a de novo duplication of chromosome 2q24.2q24.3. *Epilepsia* 52, e66-69 (2011).
- 43) Yamashita, S., \*Okumura, A., Yamamoto, T., Shimojima, K., Tanabe, T. & Shimizu, T. SCN1B is not related to benign partial epilepsy in infancy or convulsions with gastroenteritis. *Neuropediatrics* 42, 135-137 (2011).
- 44) \*Sigberg, L., Peippo, M., Sipponen, M., Miikkulainen, T., Shimojima, K., Yamamoto, T., Ignatius, J. & Knuutila, S. 9q22 Deletion--first familial case. *Orphanet J Rare Dis* 6, 45 (2011).
- 45) Shimojima, K., Sugawara, M., Shichiji, M., Mukaida, S., Takayama, R., Imai, K. & \*Yamamoto, T. Loss-of-function



- mutation of collybistin is responsible for X-linked mental retardation associated with epilepsy. *J Hum Genet* 56, 561-565, (2011).
- 46) Liang, J. S., Shimojima, K., Takayama, R., Natsume, J., Shichiji, M., Hirasawa, K., Imai, K., Okanishi, T., Mizuno, S., Okumura, A., Sugawara, M., Ito, T., Ikeda, H., Takahashi, Y., Oguni, H., Osawa, M. & \*Yamamoto, T. CDKL5 alterations lead to early epileptic encephalopathy in both genders. *Epilepsia* 52, 1835-1842 (2011).
- 47) \*Kitoh, H., Kaneko, H., Kondo, M., Yamamoto, T., Ishiguro, N. & Nishimura, G. Spondylometaphyseal dysplasia with cone-rod dystrophy. *Am J Med Genet A* 155A, 845-849 (2011).
- 48) Shimojima, K., Isidor, B., Le Caignec, C., Kondo, A., Sakata, S., Ohno, K. & \*Yamamoto, T. A new microdeletion syndrome of 5q31.3 characterized by severe developmental delays, distinctive facial features, and delayed myelination. *Am J Med Genet A* 155A, 732-736 (2011).
- 49) \*Okamoto, N., Tamura, D., Nishimura, G., Shimojima, K. & Yamamoto, T. Submicroscopic deletion of 12q13 including HOXC gene cluster with skeletal anomalies and global developmental delay. *Am J Med Genet A* 155A, 2997-3001 (2011).
- 50) \*Tanaka, T., Motoi, N., Tsuchihashi, Y., Tazawa, R., Kaneko, C., Nei, T., Yamamoto, T., Hayashi, T., Tagawa, T., Nagayasu, T., Kuribayashi, F., Ariyoshi, K., Nakata, K. & Morimoto, K. Adult-onset hereditary pulmonary alveolar proteinosis caused by a single-base deletion in CSF2RB. *J Med Genet* 48, 205-209 (2011).
- 51) Filges, I., Shimojima, K., Okamoto, N., Rothlisberger, B., Weber, P., Huber, A. R., Nishizawa, T., Datta, A. N., Miny, P. & \*Yamamoto, T. Reduced expression by SETBP1 haploinsufficiency causes developmental and expressive language delay indicating a phenotype distinct from Schinzel-Giedion syndrome. *J Med Genet* 48, 117-122 (2011).
- 52) Kibe, T., Mori, Y., Okanishi, T., Shimojima, K., Yokochi, K. & \*Yamamoto, T. Two concurrent chromosomal aberrations involving interstitial deletion in 1q24.2q25.2 and inverted duplication and deletion in 10q26 in a patient with stroke associated with antithrombin deficiency and a patent foramen ovale. *Am J Med Genet A* 155A, 215-220 (2011).
- 53) Okamoto N, Akimaru N, Matsuda K, Suzuki Y, Shimojima K, Yamamoto T. Co-occurrence of Prader-Willi and Sotos syndromes. *Am J Med Genet* 152A: 2103-2109, 2010.
- 54) Okumura A, Yamamoto T., Kidokoro H, Kato T, Kubota T, Shoji H, Sato H, Shimojima K, Shimizu T. Altered gene expression in umbilical cord mononuclear cells in preterm infants with periventricular leukomalacia. *Early*

Hum Dev 86: 665-7, 2010.

- 55) Shimojima K, Imai K, Yamamoto T. A de novo 22q11.22q11.23 interchromosomal tandem duplication in a boy with developmental delay, hyperactivity, and epilepsy. *Am J Med Genet 152A*: 2820-6, 2010.
- 56) Shimojima K, Sugiura C, Takahashi H, Ikegami M, Takahashi Y, Ohno K, Matsuo M, Saito K, Yamamoto T. Genomic copy number variations at 17p13.3 and epileptogenesis. *Epilepsy Res 89*: 303—309, 2010.
- 57) Inage E, Suzuki M, Minowa K, Akimoto N, Hisata K, Shoji H, Okumura A, Shimojima K, Shimizu T, Yamamoto T. Phenotypic overlapping of trisomy 12p and Pallister-Killian syndrome. *Eur J Med Genet 53*: 159-161, 2010.
- 58) Shimojima K, Inoue T, Hoshino A, Kakiuchi S, Watanabe Y, Sasaki M, Nishimura A, Takeshita- Yanagisawa A, Tajima G, Ozawa H, Kubota M, Tohyama J, Sasaki M, Oka A, Saito K, Osawa M, Yamamoto T. Comprehensive genetic analyses of PLP1 in patients with Pelizaeus-Merzbacher disease applied by array-CGH and fiber-FISH analyses identified new mutations and variable sizes of duplications. *Brain Dev 32*: 171-179, 2010.
- 59) Komoike Y, Fujii K, Nishimura A, Hiraki Y, Hayashidani M, Shimojima K, Nishizawa T, Higashi K, Yasukawa K, Saito H, Miyake N, Mizuguchi T, Matsumoto N, Osawa M, Kohno Y, Higashinakagawa T, Yamamoto T. Zebrafish gene knockdowns imply roles for human YWHAG in infantile spasms and cardiomegaly. *Genesis 48*: 233-243, 2010.
- 60) Komoike Y, Shimojima K, LiangJ-S, Fujii H, Maegaki Y, Osawa M, Fujii S, Higashinakagawa T, Yamamoto T. A functional analysis of GABARAP on 17p13.1 by knockdown zebrafish. *J Hum Genet 55*: 155-162, 2010.
- 61) Shimojima K, Sugiura C, Takahashi H, Ikegami M, Takahashi Y, Ohno K, Matsuo M, Saito K, Yamamoto T. Genomic copy number variations at 17p13.3 and epileptogenesis. *Epilepsy Res 89*: 303-309, 2010.
- 62) Izumi K, Okuno H, Maeyama K, Sato S, Yamamoto T, Torii C, Kosaki R, Takahashi T, Kosaki K. Interstitial microdeletion of 4p16.3: Contribution of WHSC1 haploinsufficiency to the pathogenesis of developmental delay in Wolf-Hirshhorn syndrome. *Am J Med Genet 152A*: 1028-1032, 2010.
- 63) Takatsuki S, Nakamura R, Haga Y, Mitsui K, Hashimoto T, Shimojima K, Saji T, Yamamoto T. Severe pulmonary emphysema in a girl with interstitial deletion of 2q24.2q24.3 including ITGB6. *Am J Med Genet 152A*: 1020-1025, 2010.

## 2. 著書

- 1) 山本俊至, 編. 1p36 欠失症候群ハンドブック, 東京: 診断と治療社, 2012.

- 2) 山本俊至, 著. 臨床遺伝に関わる人のためのマイクロアレイ染色体検査, 東京:診断と治療社, 2012.
3. 学会発表
- 1) 島田姿野, 下島圭子, 松尾真理, 平澤恭子, 前垣義弘, 大澤真木子, 山本俊至. 1p36 欠失症候群の全国実態調査. 第 35 回日本小児遺伝学会学術集会, 2012.4.18-19, 久留米.
- 2) 山本俊至. 精神・神経症状を来したダウン症候群児・者の長期フォロー. 第35回日本小児遺伝学会学術集会, 2012.4.18-19, 久留米.
- 3) 臼井大介, 今井克美, 重松秀夫, 川崎肇, 下島圭子, 山本俊至, 高橋幸利. 精神発達遅滞とてんかんを示した 2 番染色体長腕部分重複の 1 例. 第 115 回日本小児科学会学術集会, 2012.4.20-22, 福岡.
- 4) 島田姿野, 下島圭子, 松尾真理, 平澤恭子, 前垣義弘, 大澤真木子, 山本俊至. 1p36 欠失症候群家族のピアカウンセリング. 第 36 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会, 2012.6.8-10, 松本.
- 5) 下島圭子, 島田姿野, 菅原みどり, 近藤章子, 赤星進二郎, 古川徹, 山本俊至. 原因不明の脳白質形成不全症におけるエクソーム解析. 第 36 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会, 2012.6.8-10, 松本.
- 6) 前垣義弘, 島田姿野, 下島圭子, 松尾真理, 平澤恭子, 山本俊至. 1p36 欠失症候群のてんかんの特徴: 全国調査の集計結果. 第 54 回日本小児神経学会総会, 2012.5. 17-19, 札幌.
- 7) 平澤恭子, 下島圭子, 島田姿野, 前垣義弘, 松尾真理, 大澤真木子, 山本俊至. 1p36 欠失症候群の発達経過. 第 54 回日本小児神経学会総会, 2012.5. 17-19, 札幌.
- 8) 島田姿野, 下島圭子, 松尾真理, 平澤恭子, 前垣義弘, 大澤真木子, 山本俊至. 1p36 欠失症候群の全国実態調査結果. 第 54 回日本小児神経学会総会, 2012.5. 17-19, 札幌.
- 9) 山本俊至, 下島圭子, 島田姿野, 近藤章子, 赤星進二郎. 次世代シーケンサーを用いたトリオサンプルのエクソーム解析による原因不明 Pelizaeus-Merzbacher 病患者の診断. 第 54 回日本小児神経学会総会, 2012.5. 17-19, 札幌.
- 10) 山本俊至, 下島圭子, 島田姿野, 前垣義弘, 奥村彰久, 今井克美, 岡本伸彦. 小児神経疾患患者 700 例を対象としたマイクロアレイ染色体検査の診断応用. 第 54 回日本小児神経学会総会, 2012.5. 17-19, 札幌.
- 11) 下島圭子, 山本俊至. 疾患患者由来 iPS 細胞の樹立と病態解析: 中枢神経障害への応用. 第 54 回日本小児神経学会総会, 2012.5. 17-19, 札幌.
- 12) 島田姿野, 下島圭子, 大澤真木子, 山本俊至. 進行性脳白質障害の包括的遺伝子解析. 第 54 回日本小児神経学会総会, 2012.5. 17-19, 札幌.
- 13) 山本俊至. 先天性小児神経疾患領域における遺伝医学の進歩. 第 52 回日本先天異常学会学術集会 2012.7.6-8, 東京.
- 14) 下島圭子, 奥村彰久, 森壘, 安部信

- 平, 池野充, 清水俊明, 山本俊至. MEF2C を含まない 5q14.3 微細欠失. 第 52 回日本先天異常学会学術集会 2012.7.6-8, 東京.
- 15) 岡本伸彦, 島田姿野, 下島圭子, 山本俊至. Wolf-Hirschhorn 症候群責任領域の微細欠失例. 第 52 回日本先天異常学会学術集会 2012.7.6-8, 東京.
- 16) 島田姿野, 下島圭子, 松尾真理, 平澤恭子, 前垣義弘, 大澤真木子, 山本俊至. 本邦における 1p36 欠失症候群実態調査. 第 52 回日本先天異常学会学術集会 2012.7.6-8, 東京.
- 17) 三宮範子, 菅原みどり, 猪田浩理, 島田姿野, 下島圭子, 山本俊至. SH3BP2 変異を認めたケルビズム症例. 第 52 回日本先天異常学会学術集会 2012.7.6-8, 東京.
- 18) 山本俊至. 細胞遺伝学の進歩. 日本人類遺伝学会第 57 回大会 2012.10.24-27, 東京.
- 19) 山本俊至. Current Issue 細胞遺伝学の進歩. 日本人類遺伝学会第 57 回大会 2012.10.24-27, 東京.
- 20) 山本俊至. Luncheon エクソーム解析の前にやっておくべきこと. 日本人類遺伝学会第 57 回大会 2012.10.24-27, 東京.
- 21) 島田姿野, 岡本伸彦, 三宮範子, 菅原みどり, 下島圭子, 大澤真木子, 山本俊至. 重度精神発達遅滞と Saethre-Chotzen 症候群を来した 7p21.1 欠失症例. 日本人類遺伝学会第 57 回大会 2012.10.24-27, 東京.
- 22) 菅原みどり, 下島圭子, 島田姿野, 三宮範子, 今井克美, 山本俊至. 乳幼児てんかん脳症患者における包括的遺伝子診断. 日本人類遺伝学会第 57 回大会 2012.10.24-27, 東京.
- 23) 衛藤薫, 塩田睦記, 石垣景子, 島田姿野, 下島圭子, 山本俊至, 大澤真木子. 3p21.31 領域の微細欠失症候群の 1 例. 日本人類遺伝学会第 57 回大会 2012.10.24-27, 東京.
- 24) 諸戸雅治, 千代延友裕, 徳田幸子, 小坂喜太郎, 森田高史, 吉田路子, 森岡茂己, 森本昌史, 山本俊至, 細井創. Ectodermal dysplasia, hypohidrotic, with hypothyroidism and agenesis of the corpus callosum の 1 例. 日本人類遺伝学会第 57 回大会 2012.10.24-27, 東京.
- 25) 石原尚子, 夏目淳, 根来民子, 渡邊一功, 山本俊至. PRRT2 遺伝子変異が同定された infantile convulsions and choreoathetosis syndrome の 1 家系例. 日本人類遺伝学会第 57 回大会 2012.10.24-27, 東京.
- 26) 藤巻理沙, 滝澤美保, 尾形真規子, 富岡光枝, 内丸亮子, 伊藤聡, 鶴見昌史, 浅井邦也, 渡辺淳, 楠智里, 卯木聡, 前川聡, 西尾善彦, 山本俊至, 岩崎直子, 内潟安子. MODY5 診断における表現型の有用性と遺伝子型の関連について-10 症例の検討-. 日本人類遺伝学会第 57 回大会 2012.10.24-27, 東京.
- 27) 三宮範子, 菅原みどり, 猪田浩理, 島田姿野, 下島圭子, 山本俊至. SH3BP2 変異を認めたケルビズム症例. 日本人類遺伝学会第 57 回大会 2012.10.24-27, 東京.

- 28) 下島圭子, 菅原みどり, 島田姿野, 三宮範子, 山本俊至. iPS 細胞における二次的な染色体再構成についての検討. 日本人類遺伝学会第 57 回大会 2012.10.24-27, 東京.
- 29) 宮武聡子, 東保肇, 三宅紀子, 土井宏, 鶴崎美德, 才津浩智, 下島圭子, 山本俊至, 岡本伸彦, 田栗正隆, 森田智視, 川原信隆, 黒岩義之, 松原洋一, 呉繁夫, 松本直通. RNF213 遺伝子のホモ接合性 14576 多型は、重症型のもやもや病の遺伝マーカーである. 日本人類遺伝学会第 57 回大会 2012.10.24-27, 東京.
- 30) Inoue, K., Numata, Y., Ohkubo, T., Arima, E., Iwaki, A., Kurosawa, K., Takanashi, J., Deguchi, K., Yamamoto, T. & Osaka, H. A comprehensive nationwide epidemiological survey for Pelizaeus-Merzbacher disease and associated disorders in Japan. 12th International Congress of Human Genetics. 2011.10.11-15, Montreal.
- 31) Yamamoto, T., Shimojima, K., Sugawara, M., Shichiji, M., Mukaida, S., Takamaya, R., & Imai, K. Loss-of-function mutation of collybistin is responsible for X-linked mental retardation associated with epilepsy. 12th International Congress of Human Genetics. 2011.10.11-15, Montreal.
- 32) Okamoto, N., Shimojima, K. & Yamamoto, T. Skeletal anomalies and severe language disorder with submicroscopic deletion in 12q13 including HOXC cluster. 12th International Congress of Human Genetics. 2011.10.11-15, Montreal.
- 33) Nishi, E., Mizuno, S. & Yamamoto, T. A novel mutation in GPC3 gene in a patient with Simpson-Golabi-Behmel syndrome. 12th International Congress of Human Genetics. 2011.10.11-15, Montreal.
- 34) Shimojima, K., Isidor, B., Le Caignec, C., Kondo, A., Sakata, S., Ohno, K. & Yamamoto T. A new microdeletion syndrome of 5q31.3 characterized by severe developmental delays, distinctive facial features, and delayed myelination. 12th International Congress of Human Genetics. 2011.10.11-15, Montreal.
- 35) 山本俊至, 下島圭子, 高山留美子, 平澤恭子, 夏目淳, 奥村彰久, 池田浩子, 小国弘量, 今井克美 & 大澤真木子. 小児てんかん脳症における CDKL5 の包括的解析. 第 114 回日本小児科学会学術集会, 2011.4.15-17, 東京.
- 36) 七字美延, 下島圭子, 今井克美 & 山本俊至. Xq11.1 に位置する ARHGEF9 遺伝子の nullisomy は精神遅滞・てんかんの原因となる. 第 114 回日本小児科学会学術集会, 2011.4.15-17, 東京.
- 37) 那須裕郷, 高山留美子, 今井克美, 井上裕文, 松重武志, 下島圭子, 山本俊至, 高橋幸利 & 井上有史. CDKL5 微小欠損に肺炎球菌感染症を反復した IgG2 サブクラス欠損症の 1 例. 第 114 回日本小児科学会学術集会, 2011.4.15-17, 東京.
- 38) 下島圭子 & 山本俊至. 中枢神経病態解析を目指したダウン症候群患者由来 iPS 細胞の樹立. 第 114 回日本小児

- 科学会学術集会, 2011.4.15-17, 東京.
- 39)井上健, 岩城明子, 黒澤健司, 高梨潤一, 出口貴美子, 山本俊至 & 小坂仁. 先天性大脳白質形成不全症の診断基準と疾患分類の作成. 第 53 回日本小児神経学会総会, 2011.5.26-28, 横浜.
- 40)下島圭子, 井上貴仁, 今井由生, 荒井康裕, 藤田貴子, 井手口博, 安元佐和, 廣瀬伸一 & 山本俊至. Pelizaeus-Merzbacher 病患者由来 iPS 細胞の樹立と病態解析. 第 53 回日本小児神経学会総会, 2011.5.26-28, 横浜.
- 41)今井克美, 高山留美子, 美根潤, 那須裕郷, 伊藤智城, 池田浩子, 最上友紀子, 重松秀夫, 高橋幸利, 下島圭子, 山本俊至 & 井上有史. CDKL5 遺伝子異常に伴うてんかんの早期診断の手がかり. 第 53 回日本小児神経学会総会, 2011.5.26-28, 横浜.
- 42)山本俊至, 下島圭子 & 岡本伸彦. Schinzel-Giedion 症候群の原因遺伝子 SETBP1 のハプロ不全は非特異的な精神発達遅滞の原因となる. 第 53 回日本小児神経学会総会, 2011.5.26-28, 横浜.
- 43)山本俊至, 下島圭子, 平澤恭子 & 前垣義弘. 1p36 欠失症候群の本邦における実態と欠失範囲の同定. 第 53 回日本小児神経学会総会, 2011.5.26-28, 横浜.
- 44)西村洋子, 豊嶋大作, 戸川雅美, 近藤章子, 前垣義弘, 大野耕策 & 山本俊至. 皮質下嚢胞を伴う巨脳性白質脳症の 1 例. 第 53 回日本小児神経学会総会, 2011.5.26-28, 横浜.
- 45)下島圭子, Bertland Isidor, Cedric Le Caignec, 近藤章子, 坂田晋史, 大野耕策, 山本俊至. 5q31.3 新規微細欠失症候群. 第 34 回日本小児遺伝学会学術集会, 2011.8.11, 横浜.
- 46)山本俊至, 下島圭子, 菅原みどり, 島田姿野, 成田綾, 前垣義弘, 齋藤聡, 鎌谷直之, 古川徹. トリオサンプルを用いた先天性疾患のエクソーム解析. 日本人類遺伝学会第 56 回大会, 2011.11.10-12, 千葉.
- 47)下島圭子, Bertland Isidor, Cedric Le Caignec, 近藤章子, 坂田晋史, 大野耕策, 山本俊至. 新規微細欠失症候群の確立; 5q31.3 deletion syndrome. 日本人類遺伝学会第 56 回大会, 2011.11.10-12, 千葉.
- 48)山本俊至, 下島圭子, 菅原みどり, 七字美延, 向田壮一, 高山留美子, 今井克美. Collybistin の機能喪失はてんかんを伴う症候性 X 連鎖精神発達遅滞の原因となる. 日本人類遺伝学会第 56 回大会, 2011.11.10-12, 千葉.
- 49)島田姿野, 宮一志, 渡辺祐紀, 熊田知浩, 小田望, 菅原みどり, 下島圭子, 山本俊至. 14q24.3 微細欠失による EIF2B2 の unmasked mutation で発症した Vanishing White Matter disease. 日本人類遺伝学会第 56 回大会, 2011.11.10-12, 千葉.
- 50)下島圭子, 井上貴仁, 今井由生, 荒井康裕, 藤田貴子, 井手口博, 安元佐和, 廣瀬伸一, 山本俊至. Pelizaeus-Merzbacher 病患者由来 iPS 細胞の樹立と病態解析. 日本人類遺伝学会第 56 回大会, 2011.11.10-12, 千葉.

- 51)井上健, 岩城明子, 黒澤健司, 高梨潤一, 出口貴美子, 山本俊至 & 小坂仁. 先天性大脳白質形成不全症の統合的研究の推進. 第 53 回日本小児神経学会総会, 2011.5.26-28, 横浜.
- 52)島田姿野, 下島圭子, 荒井康裕, 岡本伸彦, 百崎謙, 大野耕策, 山本俊至. MECP2 領域微細重複の 4 例. 日本人類遺伝学会第 56 回大会, 2011.11.10-12, 千葉.
- 53)西恵理子, 村松友佳子, 谷合弘子, 水野誠司, 下島圭子, 山本俊至. 新規変異を認めた Simpson-Golabi-Behmel Syndrome の一例. 日本人類遺伝学会第 56 回大会, 2011.11.10-12, 千葉.
- 54)菅原みどり, 梁昭鉉, 下島圭子, 高山留美子, 夏目淳, 七字美延, 平澤恭子, 今井薫, 岡西徹, 水野誠二, 奥村彰久, 伊藤智城, 池田浩子, 高橋幸利, 小国弘量, 今井克美, 大澤眞木子, 山本俊至. CDKL5 変異は男児における難治性てんかん脳症にも関連している. 日本人類遺伝学会第 56 回大会, 2011.11.10-12, 千葉.
- 55)Yamamoto T, Komoike Y, Shimojima K, Liang J-S, Fujii Y, Maegaki Y, Osawa M, Fujii S, and Higashinakagawa T. A functional analysis of GABARAP on 17p13.1 by knockdown zebrafish. The 60<sup>th</sup> Annual Meeting for American Society of Human Genetics, Washington DC, USA, Nov 2-6, 2010.
- 56) Shimojima K, Komoike Y, Tohyama J, Takahashi S, Páez M-T, Nakagawa E, Goto Y, Ohno K, Ohtsu M, Oguni H, Osawa M, Higashinakagawa T, Yamamoto T. TULIP1 haploinsufficiency with brain development delay. The 60<sup>th</sup> Annual Meeting for American Society of Human Genetics, Washington DC, USA, Nov 2-6, 2010.
- 57) 山本俊至, 下島圭子, 伊藤昌弘, 今井克美. ダウン症候群責任領域のハプロ不全による臨床症状. 第 52 回日本小児神経学会大会、福岡 2010. 5.20~22.
- 58) 下島圭子, 遠山潤, 中川栄二, 後藤雄一, 大野耕策, 大津マユ, 小国弘量, 大澤眞木子, 山本俊至. TULIP1 のハプロ不全は、発達遅滞と難治性てんかんの原因となる. 第 52 回日本小児神経学会大会、福岡 2010. 5.20~22.
- 59) 中山東城, 青天目信, 中川栄二, 斎藤義朗, 下島圭子, 山本俊至, 奥村恵子, 藤江弘美, 植松 貢, 金子 裕, 小牧宏文, 須貝研司, 佐々木征行. Atypical benign partial epilepsy 様のでんかんと呈した 8p 欠失/9p 重複の 2 例: てんかん責任領域の検討. 第 52 回日本小児神経学会大会、福岡 2010. 5.20~22.
- 60) 岡本伸彦, 山本俊至, 下島圭子. 9q34 欠失症候群 5 例の臨床研究. 第 52 回日本小児神経学会大会、福岡 2010. 5.20~22.
- 61) 向田壮一, 今井克美, 下島圭子, 山本俊至, 池上真理子, 池田浩子, 高山留美子, 最上友紀子, 高橋幸利. 点頭てんかんと発症した Williams 症候群の 2 症例. 第 52 回日本小児神経学会大会、福岡 2010. 5.20~22.
- 62) 山本俊至. アレイ CGH によるデジタル

染色体解析における遺伝カウンセリングの重要性. 第 34 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会, 東京, 2010.5.28.

63) 下島圭子, 山本俊至, 浦野真理, 斎藤加代子. 染色体検査における事前説明の重要性に関する考察: 娘の染色体検査結果の受容が困難であった母親の事例より. 第 34 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会, 東京, 2010.5.28.

64) 山本俊至. ランチョン; アレイ CGH 法が臨床遺伝にもたらしたもの. 日本人類遺伝学会第 55 回大会, 大宮,

65) 山本俊至. シンポジウム. Cytogenetic Array-国内の取り組み-. Cytogenetic Array-結果解釈の重要性. 日本人類遺伝学会第 55 回大会, 大宮, 2010.11.25-27.

66) 岡本伸彦, 秋丸憲子, 松田圭子, 下島圭子, 山本俊至. Prader-Willi 症候群とソトス症候群の合併例. 日本人類遺伝学会第 55 回大会, 大宮, 2010.11.25-27.

67) 山本俊至, 下島圭子, 木部哲也, 横地健治. 複数の de novo ゲノムコピー異常が同時に生じることは稀ではない? 日本人類遺伝学会第 55 回大会, 大宮, 2010.11.25-27.

68) 下島圭子, 蔣池勇太, 遠山潤, Paez M-T, 中川栄二, 後藤雄一, 大野耕策, 高橋苑子, 大津真優, 小国弘量, 大澤眞木子, 東中川徹, 山本俊至. TULIP1 のハプロ不全は、発達遅滞と難治性てんかんの原因となる. 日本人類遺伝学会第 55 回大会, 大宮, 2010.11.25-27.

69) 蔣池勇太, 下島圭子, 梁昭鉉, 藤井裕士, 前垣義弘, 大澤眞木子, 藤井早

紀子, 東中川徹, 山本俊至. 17 番染色体 p13.1 領域の微細欠失とゼブラフィッシュによる GABARAP 機能解析. 日本人類遺伝学会第 55 回大会, 大宮, 2010.11.25-27.

70) 蔣池勇太, 下島圭子, 藤井克則, 東浩二, 安川久美, 河野陽一, 大澤眞木子, 藤井早紀子, 東中川徹, 山本俊至. Williams 症候群責任領域近傍の YWHAG は点頭てんかんと心肥大の原因となり得る. 日本人類遺伝学会第 55 回大会, 大宮, 2010.11.25-27.

#### H. 知的所有権の取得状況

##### 1. 特許取得

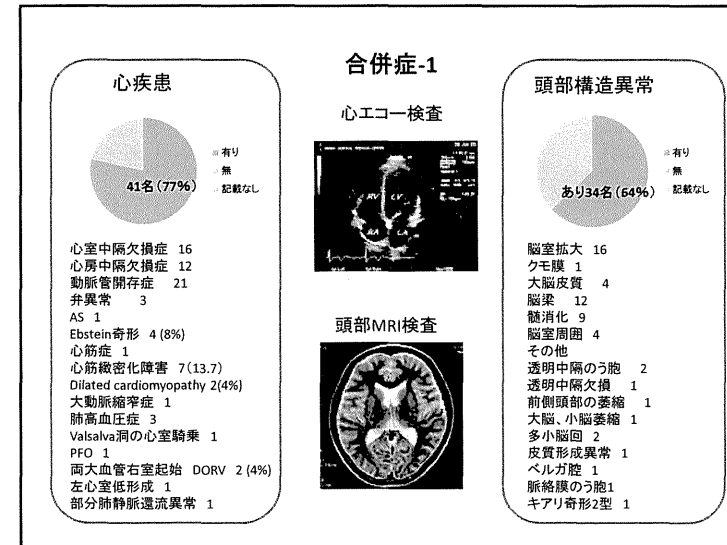
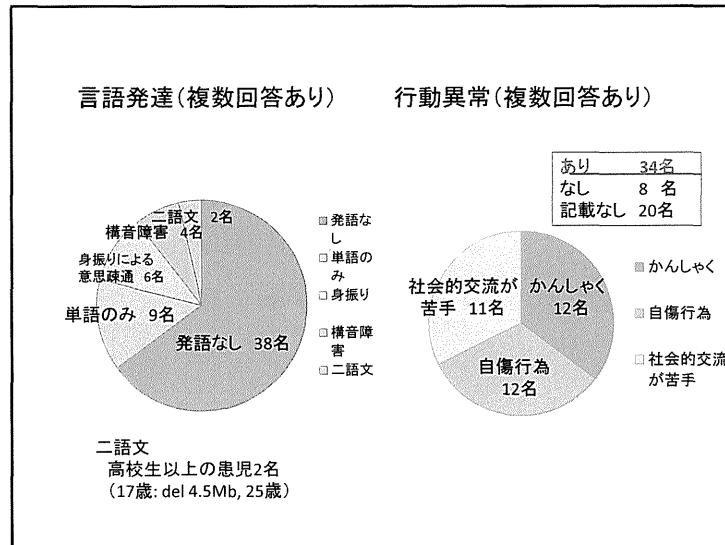
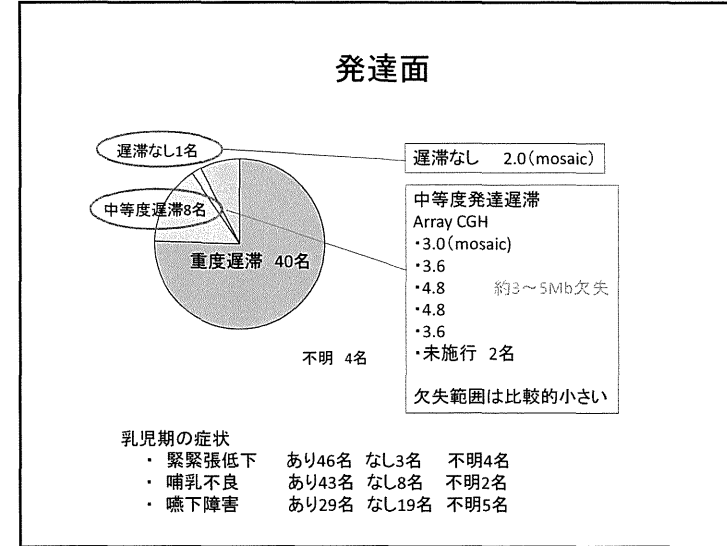
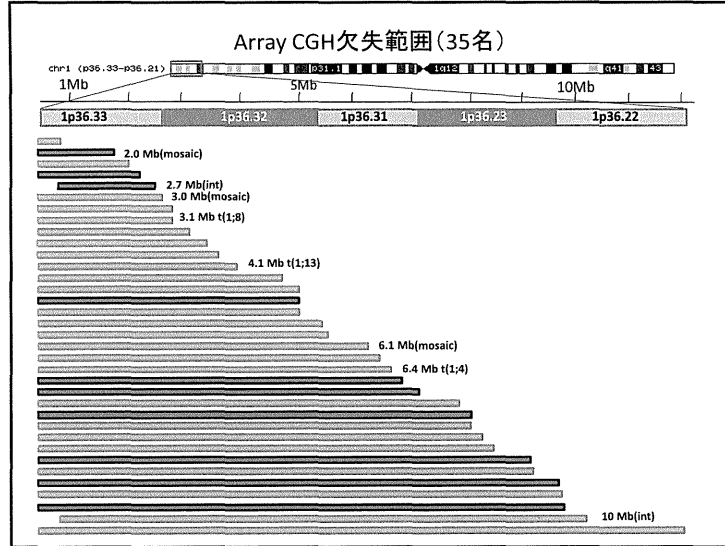
なし

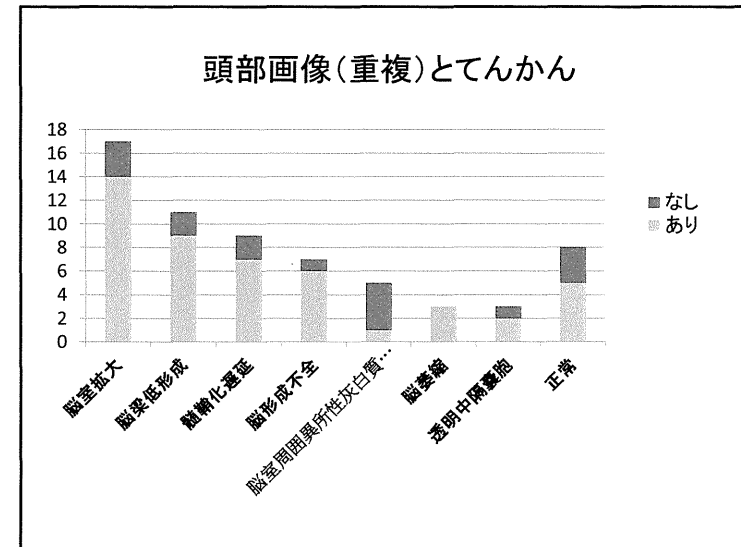
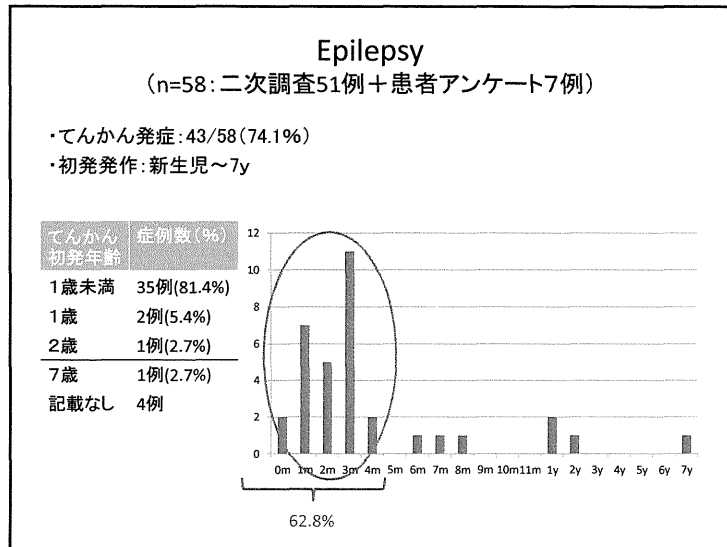
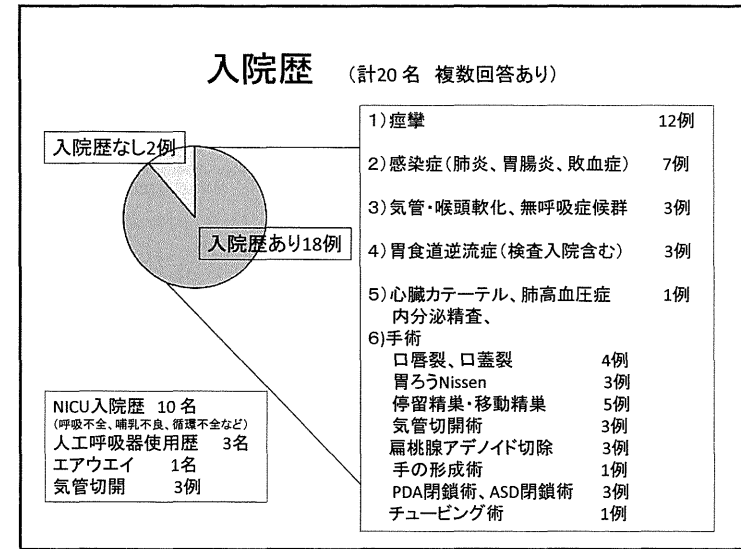
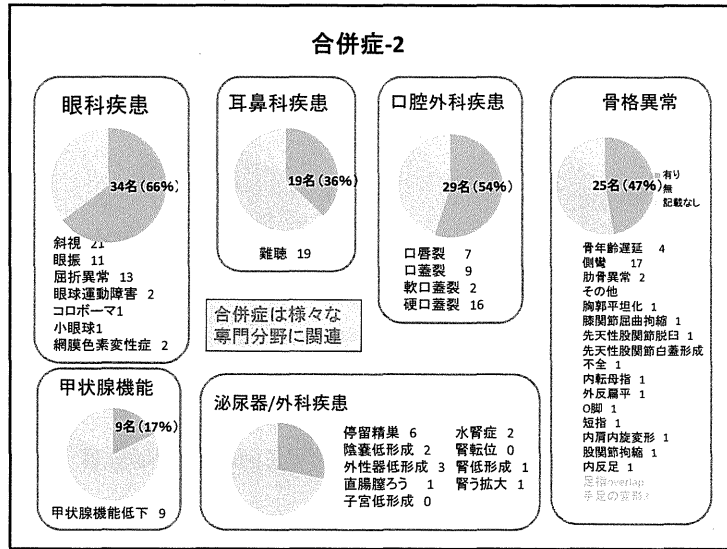
##### 2. 実用新案登録

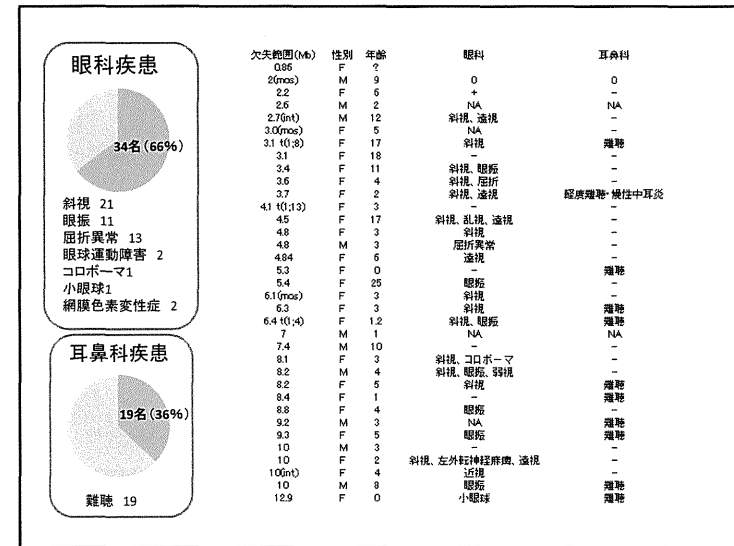
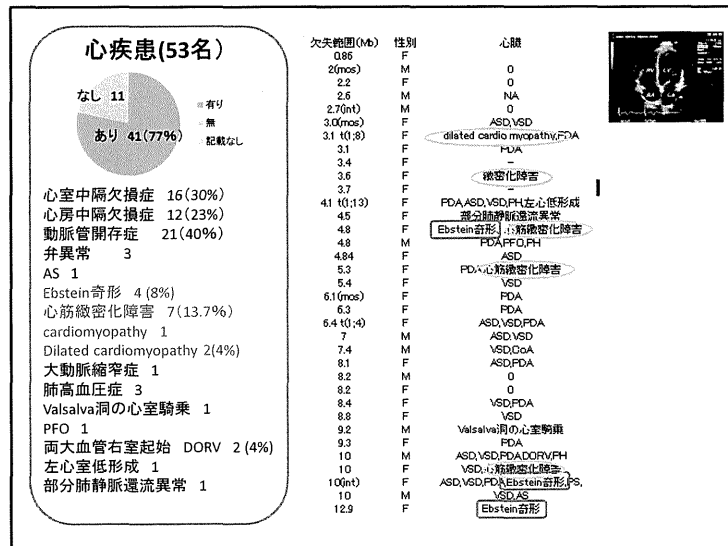
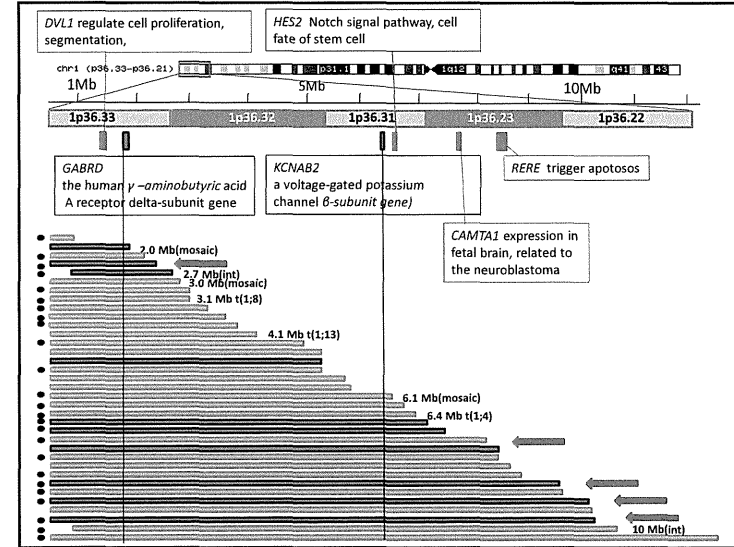
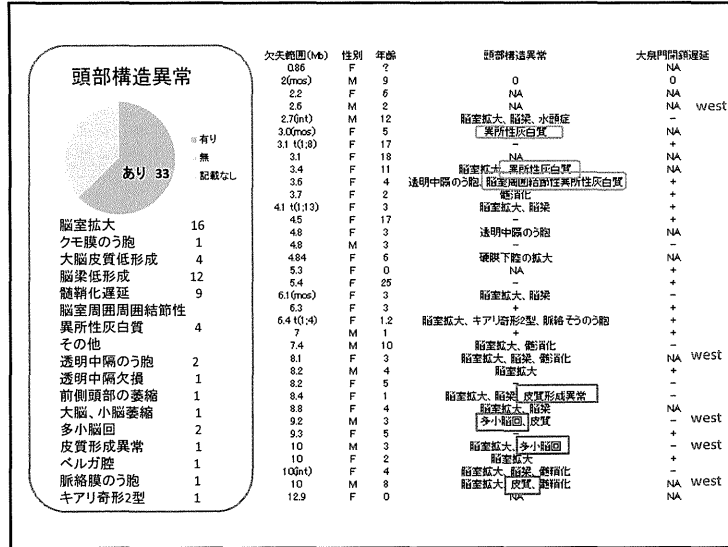
なし

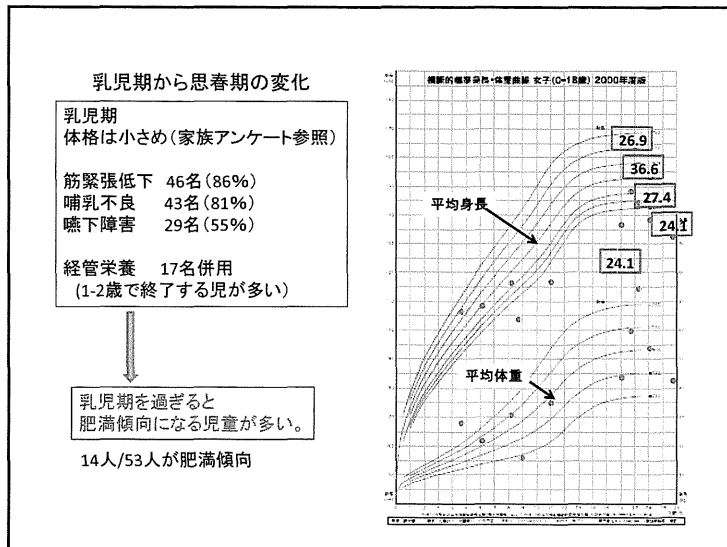
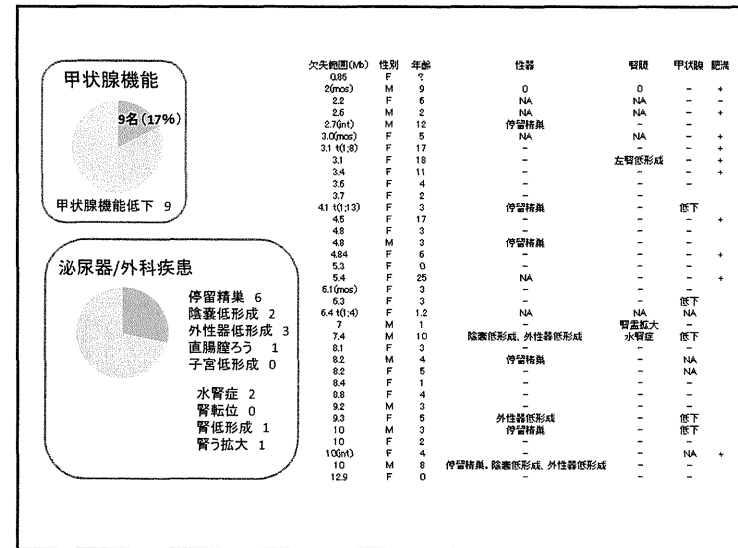
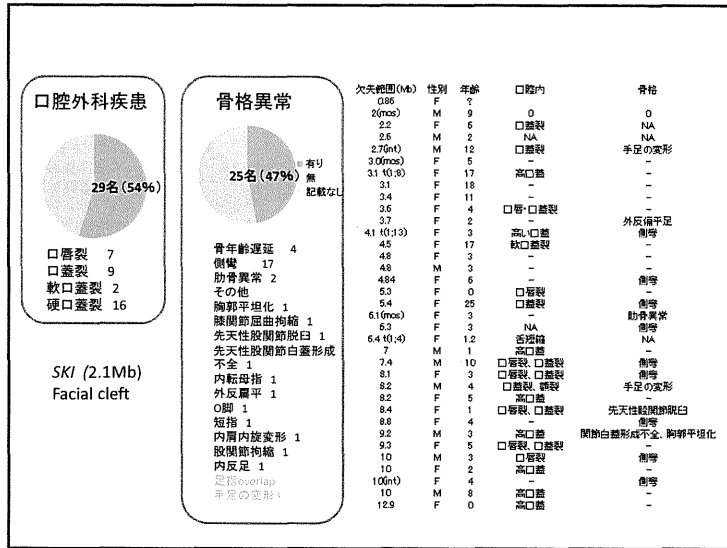
##### 3. その他











## その他

- ・消化器: S状過長症、鎖肛、痔管合流異常、NASH(肥満あり)
- ・重度のアトピー 2名
- ・思春期早発症2名
- ・外耳孔閉鎖、鼻腔狭窄
- ・欠歯