

201231143A

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患等克服研究事業

先天性異常の疾患群の診療指針と治療法開発をめざした  
情報・検体共有のフレームワークの確立

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 小崎健次郎

平成25(2013)年3月

# 目 次

I. 平成24年度構成員名簿	1
II. 総括研究報告書	
平成24年度総括研究報告	3
小崎 健次郎 (慶應義塾大学・医学部・臨床遺伝学センター)	
III. 分担研究報告書	
1. ヒストンアセチル化・メチル化異常症の検出法に関する研究	13
吉浦 孝一郎 (長崎大学大学院医歯薬学総合研究科)	
2. コステロ症候群・CFC症候群類縁疾患に関する研究	17
松原 洋一 (東北大学大学院・医学系研究科)	
3. 先天性異常の疾患群に関する調査研究に関する研究；インプリンティング異常症	21
緒方 勤 (浜松医科大学・小児科)	
4. Prader-Willi 症候群と Angelman 症候群との診断基準と 健康チェックの手引き作成に関する研究	27
齋藤 伸治 (名古屋市立大学大学院・医学研究科)	
5. インプリンティング異常症ベックウィズ・ビーデマン症候群に関する研究	32
副島 英伸 (佐賀大学医学部分子生命学講座)	
6. マルファン症候群類縁疾患の患者レジストリー	37
森崎 裕子 (国立循環器病研究センター研究所)	
7. マルファン症候群の日本人に適した診断基準と治療指針の作成	40
平田 恭信 (東京大学医学部附属病院・循環器内科)	
8. 染色体脆弱症候群に関する研究	45
松浦 伸也 (広島大学・原爆放射線医科学研究所)	
9. 海外の患者リクルートサイトの研究 これを用いた、日本のリクルートサイトの構築	48
小崎 里華 (国立成育医療研究センター・器官病態系内科部・遺伝診療科)	
10. ヤング・シンプソン症候群の診療指針確立と情報・検体共有のためのシステム構築	51
黒澤 健司 (神奈川県立こども医療センター・遺伝科)	
11. 先天性異常症候群の疾患特異的情報の患者家族への提供に関する研究	56
大橋 博文 (埼玉県立小児医療センター・遺伝科)	
12. 先天異常症候群を有する患者の外来診療データベースの構築と 疾患特異的研究者との情報共有に関する研究	63
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)	
13. CHARGE 症候群および Rubinstein-Taybi 症候群の疾患特異的健康手帳作成	66
岡本 伸彦 (地方独立行政法人大阪府立病院機構・大阪府立母子保健総合医療センター)	
14. 上信越成育医療施設としての支援機能および Wolf-Hirschhorn 症候群に関する研究	74
古庄 知己 (信州大学医学部・遺伝子診療部)	
15. 国内既承認薬ライブラリーを用いた治療薬スクリーニング	81
佐谷 秀行 (慶應義塾大学医学部先端医科学研究所)	
16. 先天性異常の疾患群の診療指針と治療法開発をめざした疾患 iPS 細胞の作製	83
赤松 和土 (慶應義塾大学医学部生理学教室)	
17. 研究全体をカバーする倫理的な共通のフレームワークの作成と 検体管理に関する研究	86
増井 徹 (独立行政法人医薬基盤研究所 難病・疾患資源研究部)	
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	89

V. 研究成果の刊行物・別冊 .....	105
----------------------	-----

〔 I 〕

平成24年度構成員名簿

平成24年度 厚生労働省科学研究費補助金  
難治性疾患等克服研究事業

「先天異常症候群の登録システムと治療法開発をめざした情報検体共有のフレームワークの確立」

区分	氏名	所属	職名
研究代表者	小崎健次郎	慶應義塾大学医学部 臨床遺伝学センター	教授
研究分担者	吉浦孝一郎	長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科	教授
	松原 洋一	東北大学大学院 医学系研究科	教授
	緒方 勤	浜松医科大学 小児科	教授
	齋藤 伸治	名古屋市立大学大学院 医学研究科	教授
	副島 英伸	佐賀大学医学部分子生命科学講座	教授
	森崎 裕子	国立循環器病研究センター研究所 分子生物学部	室長
	平田 恭信	東京大学医学部附属病院 循環器内科	特任准教授
	松浦 伸也	広島大学 原爆放射線医科学研究所	教授
	小崎 里華	独立行政法人国立成育医療研究センター 器官病態系内科部 遺伝診療科	医長
	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
	大橋 博文	埼玉県立小児医療センター 遺伝科	科長
	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	部長
	岡本 伸彦	地方独立行政法人大阪府立病院機構 大阪母子保険総合医療センター 遺伝診療科	主任部長
	古庄 知己	信州大学医学部附属病院 遺伝子診療部	講師
佐谷 秀行	慶應義塾大学医学部 先端医科学研究所	教授	
赤松 和土	慶應義塾大学医学部 生理学教室	講師	
増井 徹	独立行政法人医薬基盤研究所 難病疾患資源研究部	部長	

# 〔Ⅱ〕

## 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）  
総括研究報告書

「先天性異常の疾患群の診療指針と治療法開発をめざした  
情報・検体共有のフレームワークの確立」

研究代表者 小崎 健次郎  
慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター 教授

研究要旨

先天性異常の疾患群の領域では10余の研究奨励班が組織され、各班が個別の疾患の患者概数の把握、原因遺伝子の決定、遺伝子変異解析系の確立などの成果を挙げてきた。しかし、研究成果の診療現場や患者家族への還元、②遺伝子変異陽性患者の登録（レジストリー）、診断・治療研究の研究資源の確立は、各班共通の懸案となっていた。本研究では、ヒストンアセチル化・メチル化異常症、ゲノム刷り込み異常症・片親性ダイソミー、③マルファン症候群関連疾患、コストロ・CFC症候群関連疾患、早老症関連疾患の領域について専門医群の両者を含む重層的・複合的な臨床研究ネットワーク体制を構築した。各領域について分子遺伝学的診断プロトコルの確立、標準的治療法の策定、新たな薬物治療法の開発、新たな疾患概念の確立、個別化薬物治療法への発展を進めた。

成長発達・合併症の情報を収集し、健康管理のための、年齢別のチェックリスト「疾患特異的成長手帳」の原案を作成・公開した。

研究分担者

吉浦 孝一郎	長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 教授
松原 洋一	東北大学大学院 医学系研究科 教授
緒方 勤	浜松医科大学 小児科 教授
齋藤 伸治	名古屋市立大学大学院 医学研究科新生児小児医学分野 教授
副島 英伸	佐賀大学医学部分子生命科学講座 教授
森崎 裕子	国立循環器病センター 室長
平田 恭信	東京大学医学部附属病院 循環器内科 特任准教授
松浦 伸也	広島大学 原爆放射線医科学研究所 教授
小崎 里華	独立行政法人国立成育医療研究センター 器官病態系内科部遺伝診療科 医長
黒澤 健司	独立地方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診療科 部長
大橋 博文	埼玉県立小児医療センター 遺伝科
水野 誠司	愛知県心身障害者コロニー中央病院 臨床第一部 部長
岡本 伸彦	地方独立行政法人大阪府立病院機構 大阪府立母子保健総合医療センター 遺伝診療科 主任部長
古庄 知己	信州大学医学部 遺伝子診療部 講師
佐谷 秀行	慶應義塾大学医学部 先端医科学研究所 教授
赤松 和土	慶應義塾大学医学部 生理学教室 講師
増井 徹	医薬基盤研究所 難病・資材研究部 部長

研究協力者

鏡 雅代	国立成育医療研究センター研究所 分子内分泌研究部 上級研究員
永井 敏郎	獨協大学越谷病院 小児科 教授
芳賀 伸彦	東京大学大学院医学系研究科 外科専攻 感覚・運動機能医学講座 リハビリテーション医学分野 教授
加藤 光広	山形大学医学部附属病院 小児科
吉橋 博史	東京都都立小児総合医療センター 臨床遺伝科 医長
沼部 直博	京都大学大学院 医学研究科 社会健康医学系専攻 健康管理学講座 医療倫理学 准教授
武内 俊樹	慶應義塾大学医学部 地域小児医療調査研究講座 助教

## A. 研究目的

先天性異常疾患群の領域では10余の研究奨励班が組織され、各班が個別の疾患の患者概数の把握、原因遺伝子の決定、遺伝子変異解析系の確立などの成果を挙げてきた。しかし、①研究成果の診療現場や患者家族への還元、②遺伝子変異陽性患者の登録（レジストリー）、③診断・治療研究の研究資源の確立は、各班共通の懸案となっていた。本計画では、各班の疾患特異的研究者と各地の成育医療施設で包括的に先天異常患者の診療に従事しつつ多数班の研究分担者として研究を支えている専門医群の両者を含む重層的・複合的な臨床研究ネットワーク体制を構築し、上記の課題の組織的・体系的な解決を図った。

## B. 研究方法

疾患特異的研究者のグループと先天性異常の包括的専門医のグループが重層的・複合的に連携して研究を展開した。

疾患特異的研究者のグループ：公募要項に示された疾患の研究に関係する平成23年度までの研究班の代表者を中心に組織した。① ヒストンアセチル化・メチル化異常症（小崎健次郎、小崎里華、吉浦、古庄）、② ゲノム刷り込み異常症・片親性ダイソミー（緒方・齋藤・大橋）、③ マルフアン症候群関連疾患（森崎、平田）、④ コステロ・CFC症候群関連疾患（松原）、⑤ 早老症関連疾患（松浦）。

先天性異常の包括的専門医のグループ：研究奨励分野の約20の先天性異常の疾患群の研究班の研究分担者として、異なる疾患群の自然歴・検体の収集に成果を上げた全国の成育医療施設の先天異常の専門医によるグループ（大橋、小崎里華、黒澤、水野、岡本、古庄）を形成した。上記の疾患特異的研究者のグループと連携して、患者のレジストリーへの登録や検体の収集を進めた。

疾患特異的iPS細胞研究者（赤松）と既承認薬ライブラリー・スクリーニング担当者（佐谷）は、全ての疾患特異的研究者の橋渡し研究を支援した。疾患特異的成長手帳：成長発達・合併症の情報を収集し、健康管理のための、年齢別のチェックリスト「疾患特異的成長手帳」の原案を作成・公開した。プライマリケア医・患者家族に対して、診療ガイドライン「疾患特異的成長手帳」を理解しやすい共通フォーマットにより提供している。初年度は7疾患について整理した。

レジストリーの設計： 遺伝子変異陽性患者について登録を行い、主要症状の有無の表、具体的な遺伝子変異、主治医連絡先をデータベース化する。初年度は10疾患について整理した。疾患について最新の情報を提供する得る目的で、6疾患について、集団外来・患者家族と研究班員、患者家族間の交流会をおこなった。

手術検体の収集：先天性異常の包括的専門医のグループ内の医師が経過観察している患者の中で、手術の予定が立案された場合、患者（代

諾者）に対して手術残余検体ないし皮切部の皮膚提供を要請した。

## C. 研究結果

共通の情報・検体共有のフレームワークを確立したことにより、各分担研究項目について下記の具体的な成果を得た。

疾患特異的研究者のグループ：

①ゲノムインプリンティング異常症・片親性ダイソミー（緒方・齋藤・大橋・副島ら担当）  
＜分子遺伝学的診断プロトコルの確立＞ 緒方・齋藤・副島は本研究の対象となるインプリンティング疾患表現型陽性患者（緒方ら約500例、副島ら約200例、齋藤ら約100例）から臨床症状と末梢血検体を集積し、その全例において、現在実施しうる発症原因の解析を終了、インプリンティング異常症の分子遺伝学的診断の運用実績についてとりまとめ、プロトコルを策定した。

＜標準的治療法の策定＞ インプリンティング異常症について新たな治療指針を策定した。古庄はプラダー・ウィリ症候群の治療方針について長野県下における県内統一プロトコルを策定・実践した。大橋らは、インプリンティング異常症の学童期の教育支援のあり方について取りまとめた。

＜新たな薬物治療法の開発＞ 齋藤らは Angelman症候群マウスモデルを用いてシナプス外選択的GABA受容体拮抗薬（THIP）を用いて薬理学的変化を測定した。

②ヒストン・アセチル化メチル化異常症（岡本・水野・黒澤・古庄・吉浦ら担当）

＜網羅的な分子遺伝学的病態診断法の開発＞ 吉浦らはゲノムDNAのメチル化異常や、ヒストンのメチル化・アセチル化の異常を包括的に検出し、プロファイリングするための新しいプロトコルを開発した。すなわち、メチル化・アセチル化によって修飾されたゲノムDNA断片を免疫沈降法によって回収し、メチル化・アセチル化による修飾を受けているゲノム領域を決定する方法である。

＜標準的治療法の策定＞CHARGE症候群・Rubinstein-Taybi症候群・Wolf-Hirschhorn症候群・Young-Simpson症候群・Kabuki症候群の臨床的分析に基づいて、共通フォーマットの疾患特異的成長手帳を作成した。

＜新たな疾患概念の確立＞ 岡本・水野らは、Kabuki症候群の2番目の疾患原因遺伝子KDM6Aの同定に貢献した。KDM6AはKabuki症候群の第1の原因遺伝子MLL2と協働するヒストン脱メチル化酵素であり、ヒストン異常症の原因となる分子ネットワークの理解に貢献した。

③マルファン症候群関連疾患、早老症関連疾患（平田・森崎・松浦・小崎・佐谷ら担当）

＜分子遺伝学的診断プロトコルの確立＞ マルフアン症候群関連疾患は、TGFβ-シグナル伝達の異常症として理解されるようになった。平



田・森崎・小崎らは当該パスウェイを網羅する効率的な遺伝子診断法を開発・運用した。

＜標準的診療指針の策定＞ 平田・森崎らは欧米人を中心に作成された新旧の国際基準（Ghent基準および改訂Ghent基準）をわが国に適用することの可否や注意すべき点を明確にすることが出来た。

＜新たな疾患概念の確立＞ 小崎らはマルファン症候群の原因遺伝子の変異により松浦らが専門とする早老症を主徴とする特異的な表現型を発症することを発見した。

＜新たな薬物治療法の開発＞ 平田らはアンギオテンシン受容体拮抗薬は大動脈基部の拡張速度を有意に減少させることを示した。佐谷らはマルファン症候群のマルファン症候群の原因遺伝子であるFBN1の変異細胞を用いた表現型解析システムの構築を行った

④コストロ・CFC症候群関連疾患（松原・小崎ら担当）

＜分子遺伝学的診断プロトコルの確立＞ 松原らはコストロ症候群・CFC症候群および類縁疾患であるNoonan症候群は、RAS MAPキナーゼのシグナル伝達の異常として理解されるようになった。当該パスウェイを網羅する効率的な遺伝子診断法を開発・運用した。

＜新たな疾患概念の確立＞、小崎らはCFC症候群の原因遺伝子とされてきたMEK2遺伝子の変異により神経線維腫症1型の症状を呈することを世界で始めて示した。また、神経皮膚黒色腫の患者がHRAS変異の体細胞モザイクであることを示した。

＜個別化薬物治療法への発展＞ RAS MAPキナーゼ系に先天的な遺伝子変異を有する患者の相当数が後天的に悪性腫瘍を発症する。例えば、上述のHRAS変異陽性の患者は、メラノーマで一般に用いられるBRAF阻害剤に不応と予測可能であることを示した。

先天性異常の包括的専門医のグループ：研究奨励分野の約20の先天性異常の疾患群の研究班の研究分担者として、異なる疾患群の自然歴・検体の収集に成果を上げた全国の成育医療施設の先天異常の専門医によるグループ（大橋、小崎里華、黒澤、水野、岡本、古庄）を形成した。上記の疾患特異的研究者のグループと連携して、患者の検体の収集を進めた。水野は研究班のレジストリーのプロトタイプとなるデータベースを設計した。

#### D. 考察

共通のフレームワークの利用により、個別の研究班が培ってきたノウハウを共有することができた。また、初年度研究期間中に、山中博士によるノーベル賞の受賞が報道され、先天異常疾患患者・家族における研究への期待と、研究への協力の機運が高まった。このようなトレンドを受けて、疾患特異的iPS研究を促進するためのフレームワークの体制整備が喫緊の課題である。

遺伝子診断の方法論については、初年度研究期間中にデスクトップ型次世代シーケンサーが急

速に普及したことから、同法を用いる場合の研究プロトコルの共有を進める必要がある。

研究班で編纂した「疾患特異的成長手帳」は印刷可能な電子ファイルとしてウェブサイトに掲載しているが、プライマリケアを担当する小児科医や患者家族に有効に届ける新たな方策の検討が必要である。

#### E. 結論

いわばオールジャパンの単一の研究班として各種の先天性異常の疾患群について共通の情報・検体共有のフレームワークを確立したことにより、「分子遺伝学的診断プロトコルの確立」、「標準的治療法の策定」、「新たな疾患概念や薬物治療法の開発」という観点から、効率的に具体的な成果を上げることが出来た。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Nishina S, Kosaki R, Yagihashi T, Azuma N, Okamoto N, Hatsukawa Y, Kurosawa K, Yamane T, Mizuno S, Tsuzuki K, Kosaki K. Ophthalmic features of CHARGE syndrome with CHD7 mutations. *Am J Med Genet A*. 2012;158(3):514-518.
- 2) Kosaki R, Kaneko T, Torii C, Kosaki K. EEC syndrome-like phenotype in a patient with an IRF6 mutation. *Am J Med Genet A*. 2012;158(5):1219-1220.
- 3) Takenouchi T, Nakazawa M, Kanemura Y, Shimozato S, Yamasaki M, Takahashi T, Kosaki K. Hydrocephalus with Hirschsprung disease: severe end of X-linked hydrocephalus spectrum. *Am J Med Genet A*. 2012;158(4):812-5.
- 4) Tanaka R, Takenouchi T, Uchida K, Sato T, Fukushima H, Yoshihashi H, Takahashi T, Tsubota K, Kosaki K. Congenital corneal staphyloma as a complication of Kabuki syndrome. *Am J Med Genet A*. 2012;158(8):2000-2002.
- 5) Yagihashi T, Kosaki K, Okamoto N, Mizuno S, Kurosawa K, Takahashi T, Sato Y, Kosaki R. Age-dependent change in behavioral feature in Rubinstein-Taybi syndrome. *Congenit Anom*. 2012;52(2):82-86.
- 6) Nomura T, Takenouchi T, Fukushima H, Shimozato S, Kosaki K, Takahashi T. Catastrophic Autonomic Crisis With Cardiovascular Collapse in Spinal Muscular Atrophy With Respiratory Distress Type 1. *J Child Neurol*. 2012 Aug 16.
- 7) Takenouchi T, Enomoto K, Nishida T, Torii C, Okazaki T, Takahashi T, Kosaki K. 12q14 microdeletion syndrome and short stature with or without relative macrocephaly. *Am J Med Genet A*. 2012;158A(10):2542-4

- 8) Takenouchi T, Okuno H, Kosaki R, Ariyasu D, Torii C, Momoshima S, Harada N, Yoshihashi H, Takahashi T, Awazu M, Kosaki K. Microduplication of Xq24 and Hartsfield syndrome with holoprosencephaly, ectrodactyly, and clefting. Am J Med Genet A. 2012;158A(10):2537-41.
- 9) Takenouchi T, Yagihashi T, Tsuchiya H, Torii C, Hayashi K, Kosaki R, Saitoh S, Takahashi T, Kosaki K. Tissue-limited ring chromosome 18 mosaicism as a cause of Pitt-Hopkins syndrome. Am J Med Genet A. 2012;158A(10):2621-3.
- 10) Osumi T, Miharuru M, Fuchimoto Y, Morioka H, Kosaki K, Shimada H. The germline TP53 mutation c.722 C>T promotes bone and liver tumorigenesis at a young age. Pediatr Blood Cancer. 2012;15;59(7):1332-3.

## 2. 学会発表

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

<p>ヒストンアセチル化・メチル化異常症 <b>CHARGE</b>症候群</p>
<p>必発症状：  ① 耳介奇形を伴う両側性難聴  ② 低身長  ③ 発達遅滞 を有する症例のうち、</p> <p>大症状：  ① 眼コロボーマ（種類を問わない）  ② 「後鼻孔閉鎖または口蓋裂」  ③ 顔面神経麻痺または非対称な顔</p> <p>小症状：  ① 心奇形  ② 食道気管奇形  ③ 矮小陰茎または停留精巣（男児）または小陰唇低形成（女児）</p> <p>→大症状2以上または大症状1+小症状2を有する症例をCHARGE症候群と診断。</p>
<p>ヒストンアセチル化・メチル化異常症 <b>歌舞伎</b>症候群</p>
<p>1) 特徴的な顔貌（～100%）  下眼瞼外側 1/3 の外反・切れ長の眼瞼裂（ほぼ 100%）、外側 1 / 2 が疎な弓状の眉、先端がつぶれた鼻、短い鼻中隔、突出した大きな耳介変形</p> <p>2) 骨格系の異常（～92%）  指短縮（特に V 指、中節骨短縮）、脊柱側弯、椎体矢状裂、肋骨異常など</p> <p>3) 軽度～中等度精神遅滞（～92%）</p> <p>4) 生後始まる成長障害（低伸長）（～88%）</p> <p>5) 皮膚紋理異常（～90%）  指尖部の隆起（finger pad）、指三叉 c,d の欠損、小指球部蹄状紋増加など</p>
<p>ヒストンアセチル化・メチル化異常症 <b>Rubinstein-Taybi</b> 症候群</p>
<p>必発症状： 発達遅滞。  主要症状：① 幅広の拇指・幅広の母趾  ② コルメラの延長  ③ 濃い眉毛・長い睫毛</p> <p>発達遅滞を伴い、①・②・③を満たす場合に Rubinstein-Taybi 症候群と診断</p>
<p>ヒストンアセチル化・メチル化異常症 <b>Wolf-Hirschhorn syndrome</b></p>
<p>臨床的特徴から疑い、G 分染法または FISH 法により本症の責任領域の欠失を示すことで診断される。</p> <p>1) 顔貌上の特徴  “ギリシャ兵士のヘルメット様”と称される鼻の特徴  前頭部の連続する幅広い鼻稜</p> <p>その他の特徴  小頭症  前額が広く、眉間が目立つ  眼間開離  内眼角ぜい皮  高く弓状の眉毛  短い人中  下を向いた口</p>

<p>小顎症          低形成耳介（突起やろう孔を伴う）          2) 出生前に始まり、出生後も続く成長障害          3) 発達遅滞および知的障害          主に下肢の筋緊張低下および筋肉の発育不良</p>	
<p>ゲノム刷り込み現象 <b>Prader-Willi 症候群</b></p>	
<p>Prader-Willi 症候群に対する DNA 診断の適応基準（Gunay-Aygun et al, Pediatrics 2001;108:e92.）</p>	
<p>診断時年齢</p>	<p>DNA 診断の適応基準</p>
<p>出生～2 歳</p>	<p>1. 哺乳障害を伴う筋緊張低下</p>
<p>2～6 歳</p>	<p>1. 哺乳障害の既往と筋緊張低下          2. 全般的な発達遅延</p>
<p>6～12 歳</p>	<p>1. 筋緊張低下と哺乳障害の既往（筋緊張低下はしばしば持続）          2. 全般的な発達遅延          3. 過食（食欲亢進、食べ物への異常なこだわり）と          中心性肥満（適切な管理がなされない場合）          4. 糖尿病          5. 側弯</p>
<p>13 歳～成人</p>	<p>1. 知的障害、通常は軽度精神遅滞          2. 過食（食欲亢進、食べ物への異常なこだわり）と          中心性肥満（適切な管理がなされない場合）          3. 視床下部性腺機能低下、そして／もしくは、          典型的な行動の問題（易怒性や強迫症状など）          4. 肥満の進行に伴う高血圧、心合併症</p>
<p>ゲノム刷り込み現象 <b>Angelman 症候群</b></p>	
<p>A. 常に存在（100%）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 発達遅滞、重度</li> <li>・ 運動もしくはバランスの障害、通常は失調性歩行、もしくは四肢の振戦運動、時に短い急速な動きや鈍い運動</li> <li>・ 特徴的な行動、容易に引き起こされる笑い、易興奮性、上肢の常動運動</li> <li>・ 言語遅滞、有意語はほとんど存在しない、表出性言語は言語理解や非言語性コミュニケーションより劣る。</li> </ul>	
<p>B. しばしば存在（80%）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 頭囲の成長障害、一般的には2歳までに-2SD以下となる。小頭症は15q11-q13欠失例に多い。</li> <li>・ てんかん発作、一般的に3歳未満で発症する。てんかん発作の程度は年齢とともに減少するが、生涯持続する。</li> <li>・ 脳波異常、特徴的なパターンを示す。脳波異常は2歳前から出現し、臨床的な発作に先行し、時に発作の有無と関連しない。</li> </ul>	
<p>C. 時に出現（20-80%）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 平坦な後頭部</li> <li>・ 後頭部の溝</li> <li>・ 舌の突出</li> <li>・ 舌の突出；哺乳／嚥下障害</li> <li>・ 哺乳障害、乳児期の体幹の筋緊張低下</li> <li>・ 下顎突出</li> <li>・ 大きな口、歯間のすきま</li> <li>・ 流涎</li> <li>・ 口にもものを入れる動作</li> </ul>	

- ・ 斜視
- ・ 家族と比べて皮膚の低色素症、薄い色の髪の毛、薄い色の虹彩（欠失型の患者のみ）
- ・ 下肢の腱反射亢進
- ・ 歩行時に上肢を挙上し屈曲する
- ・ 歩行時に足を開き、足首を外転する
- ・ 熱に感受性が高い
- ・ 睡眠障害、睡眠時間が短い
- ・ 水が好き、ある種の紙やプラスチックのような縮れた感触を好む。
- ・ 食行動の異常
- ・ 肥満（年長児）
- ・ 側彎
- ・ 便秘

Williams CA et al., American Journal of Medical Genetics 140A:413–418, 2006から改変

#### ゲノム刷り込み現象 **Beckwith** 症候群

##### 主症状

- ・ 巨舌
- ・ 巨大児
- ・ 腹壁欠損（臍帯ヘルニア、腹直筋解離、臍ヘルニア）
- ・ 耳垂の線状溝・耳輪後縁の小窩
- ・ 片側肥大
- ・ 胎児性腫瘍

##### 副症状

- ・ 新生児期低血糖
- ・ 腹腔内臓器腫大
- ・ 腎奇形

##### 診断

主症状 3 つ以上または主症状 2 つと副症状 1 つ以上

#### ゲノム刷り込み現象 **Silver-Russell** 症候群

##### 主症状

- ・ 胎児発育遅延
- ・ 生後成長障害
- ・ 特徴的顔貌（相対的大頭、突出した前額、逆三角形の顔など）

##### 副症状

- ・ 骨格の左右非対称
- ・ 第 5 指の短小、内彎
- ・ 合指症
- ・ 耳の奇形頻度が高い(30%–40%)
- ・ 言語発達の遅れ
- ・ 摂食障害
- ・ 筋緊張低下
- ・ 運動発達の遅れ
- ・ 不整な歯
- ・ 猿線
- ・ 口角の下降(下垂)

<p>片親性ダイソミー 14番染色体父親性ダイソミー症候群</p>
<p>主症状</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 特徴的な小胸郭（コートハンガー型、ベル型）と呼吸障害</li> <li>・ 腹壁の異常（臍帯ヘルニア、腹直筋離開）</li> <li>・ 特徴的顔貌（まんまるな頬、前額部突出、眼瞼裂狭小、平坦な鼻梁、小顎、前向き鼻孔、突出した人中）</li> </ul> <p>特徴的な小胸郭+他の主症状1つ以上</p> <p>副症状</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 発達遅延</li> <li>・ 摂食障害</li> <li>・ 翼状頸・短頸</li> <li>・ 喉頭軟化症</li> <li>・ 関節拘縮</li> <li>・ 側弯症</li> <li>・ 鼠径ヘルニア</li> </ul>
<p>片親性ダイソミー 14番染色体母親性ダイソミー症候群</p>
<p>主症状</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 低出生体重</li> <li>・ 低身長</li> <li>・ 新生児期、乳幼児期の筋緊張低下、</li> <li>・ 小さな手</li> </ul> <p>副症状</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 哺乳障害</li> <li>・ 運動発達障害(軽度)</li> <li>・ 思春期早発傾向</li> <li>・ くりかえす中耳炎</li> <li>・ 前額突出</li> <li>・ 小顎</li> <li>・ 関節過伸展</li> <li>・ 肥満</li> </ul>
<p>マルファン症候群 マルファン症候群1型</p>
<p>家族歴がない場合；</p> <p>(1) 大動脈基部病変<sup>注1)</sup> (<math>Z \geq 2</math>) かつ 水晶体偏位 → 「マルファン症候群」*</p> <p>(2) 大動脈基部病変 (<math>Z \geq 2</math>) かつ <i>FBNI</i> 遺伝子変異<sup>注2)</sup> → 「マルファン症候群」</p> <p>(3) 大動脈基部病変 (<math>Z \geq 2</math>) かつ 身体兆候 (<math>\geq 7</math>点) → 「マルファン症候群」*</p> <p>(4) 水晶体偏位 かつ 大動脈病変と関連する <i>FBNI</i> 遺伝子変異<sup>注3)</sup> → 「マルファン症候群」</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 水晶体偏位があっても、大動脈病変と関連する <i>FBNI</i> 遺伝子変異を認めない場合は、身体兆候の有無にかかわらず「水晶体偏位症候群 (ELS)」とする。</li> <li>・ 大動脈基部病変が軽度で (バルサルバ洞径；<math>Z &lt; 2</math>)、身体兆候 (<math>\geq 5</math>点で骨格所見を含む) を認めるが、水晶体偏位を認めない場合は 「<i>MASS</i>」<sup>注4)</sup> とする。</li> <li>・ 僧帽弁逸脱を認めるが、大動脈基部病変が軽度で (バルサルバ洞径；<math>Z &lt; 2</math>)、身体兆候を認めず (<math>&lt; 5</math>点)、水晶体偏位も認めない場合は 「僧帽弁逸脱症候群 (MVPS)」とする。</li> </ul> <p>家族歴<sup>注5)</sup> がある場合；</p> <p>(5) 水晶体偏位 かつ 家族歴 → 「マルファン症候群」</p>

- (6) 身体兆候 (≥7点) かつ 家族歴 →「マルファン症候群」\*  
 (7) 大動脈基部病変 (20歳以上では Z≥2、20歳未満では Z≥3) かつ 家族歴 →「マルファン症候群」\*

\*この場合の診断は、類縁疾患である Shprintzen-Goldberg 症候群、Loeys-Dietz 症候群、血管型エーラス・ダンロス症候群などとの鑑別を必要とし、所見よりこれらの疾患が示唆される場合の判定は、*TGFBR1/2* 遺伝子、*COL3A1* 遺伝子、コラーゲン生化学分析などの諸検査を経てから行うこと。なお、鑑別を要する疾患や遺伝子 (表 1) は、将来変更される可能性がある。

- 注1) 大動脈基部病変：大動脈基部径 (バルサルバ洞径) の拡大 (Zスコアで判定)、または大動脈基部解離  
 注2) *FBNI* 遺伝子変異：別表にくわしく規定される (仔細省略)  
 注3) 大動脈病変と関連する *FBNI* 遺伝子変異：これまでに、大動脈病変を有する患者で検出された *FBNI* 遺伝子変異  
 注4) MASS：近視、僧帽弁逸脱、境界域の大動脈基部拡張 (バルサルバ洞径；Z<2)、皮膚線条、骨格系症状の表現型を有するもの  
 注5) 家族歴：上記の (1) ~ (4) により、個別に診断された発端者を家族に有する

身体兆候 (最大 20 点、7 点以上で身体兆候ありと判定)

- 手首サイン陽性かつ親指サイン陽性 3点  
(手首サイン陽性または親指サイン陽性のいずれかのみ 1点)
- 鳩胸 2点  
(漏斗胸または胸郭非対称のみ 1点)
- 後足部の変形 2点  
(扁平足のみ 1点)
- 肺気胸 2点
- 脊髄硬膜拡張 1点
- 股臼底突出 2点
- 重度の側彎がない状態での、上節/下節比の低下+指極/身長比の上昇 1点
- 側彎または胸腰椎後彎 1点
- 肘関節の伸展制限 1点
- 特徴的顔貌 (5つのうち3つ以上)：長頭、眼球陥凹、眼瞼裂斜下、頬骨低形成、下顎後退 1点
- 皮膚線条 1点
- 近視 (-3D を超える) 1点
- 僧帽弁逸脱 1点

マルファン症候群との鑑別を要する疾患 (表 1)

鑑別される疾患	原因遺伝子
ロイス・ディーツ症候群 (LDS)	<i>TGFBR1/2</i>
Shprintzen-Goldberg 症候群 (SGS)	<i>FBNI</i> and other
先天性拘縮性クモ指症 (CCA)	<i>FBNI</i>
水晶体偏位症候群 (ELS)	<i>FBNI</i> 、 <i>LTBP2</i> 、 <i>ADAMTSL4</i>
ホモシスチン尿症	<i>CBS</i>
家族性胸部大動脈瘤症候群 (FTAA)	<i>TGFBR1/2</i> 、 <i>ACTA2</i>
二尖弁を伴った FTAA (BAV)	
動脈管開存を伴った FTAA (PDA)	<i>MYH11</i>
動脈蛇行症候群 (ATS)	<i>SLC2A10</i>
エーラス・ダンロス症候群 (血管型・心臓弁型・後側弯型)	<i>COL3A1</i> 、 <i>COL1A2</i> 、 <i>PLOD1</i>

<p>訳者注) ELS、MASS、MVPS などの表現は 20 才以上の成人に対して用いる。上記の MFS の診断基準を満足しない小児 (20 才未満) の場合は、将来、症状が進展してくる可能性もあるため、弧発例では、「非特異性結合織病 (non-specific connective tissue disorder)」、家族例及び <i>FBN1</i> 変異陽性例では「潜在性マルファン症候群(potential MFS)」として、経過観察を行う。</p>
<p>マルファン症候群 ロイス・ディーツ症候群</p>
<p>大小動脈瘤・動脈解離・動脈蛇行などの血管病変、マルファン症候群類似の 骨格病変、特徴的顔貌などを有し、TGFBR1 または TGFBR2 遺伝子変異を認める。</p>
<p>コステロ症候群・CFC 症候群類縁疾患 コステロ症候群</p>
<p>下記の臨床症状を有し、かつ HRAS 遺伝子変異が同定されること。          &lt;臨床症状とその合併頻度&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・特徴的な顔貌 (92%)</li> <li>・手足の深いしわ (88%)</li> <li>・相対的大頭症 (85%)</li> <li>・柔らかく緩い皮膚 (77%)</li> <li>・指関節の可動性亢進 (58%)</li> <li>・心疾患 (73%)～肥大型心筋症 (58%)、不整脈 (30%)</li> <li>・患者の約 15%に悪性腫瘍 (膀胱癌、神経芽細胞腫、横紋筋肉腫など) を合併</li> <li>・出生後の哺乳障害 (88%)</li> <li>・精神遅滞 (81%)</li> <li>・カールしていて疎な毛髪(77%)</li> <li>・短頸(58%)</li> </ul> <p>(注) 成人の患者は日本で同定されていないため、本診断基準は未成年にのみ適用される。</p>
<p>コステロ症候群・CFC 症候群類縁疾患 CFC 症候群</p>
<p>下記の臨床症状をもつ患者で、遺伝子解析にて KRAS・BRAF・MEK1・MEK2 の遺伝子変異が同定された場合は、CFC 症候群と確定診断される。しかしながら、CFC 症候群の約 40%では原因遺伝子が不明のため、遺伝子変異が同定されない場合でも本症を否定することはできない。          &lt;臨床症状とその合併頻度&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・特徴的な顔貌 (&gt;92%)</li> <li>・言葉の遅れ (96%)</li> <li>・相対的大頭症(92%)</li> <li>・低身長(76%)</li> <li>・心疾患(84%)：肥大型心筋症 (44%)、肺動脈狭窄症 (36%)、不整脈 (12%)</li> <li>・多彩な皮膚症状：毛孔角化症(60%)、角化症 (56%)、色素沈着症(40%)</li> <li>・精神遅滞(100%)</li> <li>・カールした毛髪(96%)</li> <li>・短頸 (88%)</li> </ul> <p>(注) 成人の患者は日本で同定されていないため、本診断基準は未成年にのみ適用される</p>
<p>早老症 PCS/MVA 症候群診断基準</p>
<p>染色体解析で premature chromatid separation 陽性細胞を 49～87%、かつ mosaic variegated aneuploidy 陽性細胞を 10%以上認める。</p>



〔Ⅲ〕

分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）  
分担研究報告書

ヒストンアセチル化・メチル化異常症の検出法に関する研究

分担研究者 吉浦 孝一郎  
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・教授

研究要旨

歌舞伎症候群原因遺伝子として MLL2 と KDM6A が同定され、同症候群の個々の臨床症状は、ヒストンメチル化異常による遺伝子発現低下による可能性が高い。そこで、歌舞伎症候群患者末梢有核血球を用いて、全ゲノムを対象としてヒストンのメチル化プロファイリングを行い歌舞伎症候群症状発現に重要な役割を果たしている遺伝子領域を明らかにすることを目的とした。また、MLL2 遺伝子、KDM6A 遺伝子ともに変異のない歌舞伎症候群も存在するので、それら患者に共通する変異を Exome 解析法によって明らかにすることで、ヒストンのメチル化制御を含めたエピジェネティック制御に関わる遺伝子を明らかにすることを第二目的とした。

A. 研究目的

先天性奇形症候群等の単一遺伝子疾患において、遺伝子変異が根本原因でありながら、病態発現には遺伝子変異に付随しておきてくるヒストンアセチル化・メチル化異常が関わることが広く知られてきた。そこで、本研究班内および当教室に全国から収集される種々の疾患群の遺伝子検査、遺伝子変異陽性患者登録と研究資源の確立を目指す。同時に、ヒストンアセチル化・メチル化異常、DNA メチル化異常を検出する手法を開発して病態発症予測を行い患者臨床に役立てることを目的とする。

B. 研究方法

1. エピジェネティック解析に向けた患者試料収集

患者末梢血を収集し、ゲノム DNA を分離・抽出して遺伝子検査に保存および使用する。

細胞を分離しそのまま凍結し epigenetics 解析用に保存および使用する。

現有している歌舞伎症候群 DNA 試料は、精製 DNA または EB ウイルスによる株化細胞であり、ヒストンや DNA のエピジェネティック変化の解析は、おおよそ不可能である。新たに遺伝子診断を依頼される症例、あるいは既収集試料でも臨床サイドで定期的に患者を診ている症例に関しては、新たに全ゲノム解析およびメチル化・アセチル化解析のために同意書を取得し直すと同時に、DNA 抽出と同時に末梢有核血球の保存事業を行う。末梢血有核血球単離は、Blood lysis buffer (NH<sub>4</sub>Cl:155mM, KNC03:10mM, EDTA:1mM) にて赤血球を溶血させ有核血球を遠心分離すると同時に、HetaSep (Stem Cell technologies) を用いた有核血球分離法により行った。

2. 歌舞伎症候群患者解析

昨年度までに、厚生労働科学研究「ゲノム異常症としての歌舞伎症候群原因遺伝子同定と遺伝子情報に基づく成長障害治療可能性の研究開発」において、MLL2 遺伝子が歌舞伎症候群の原因遺伝子の一つであることを明らかにした。その後、KDMA6 が報告されるに至った。しかし、MLL2 遺伝子および KDMA6 遺伝子ともに変異や挿入・欠失がない例がある。今後のエピジェネティック解析のためには、原因遺伝子を多く探索し、パスウェイ解析が欠かせないため、本年も引き続き歌舞伎症候群患者の変異解析と exome 解析を継続した。変異解析が完全ではなかった例のキャピラリーシーケンスを実施し、MLL2 遺伝子と KDM6A 遺伝子変異陰性 10 例、および変異解析を終了していない 4 例の合計 14 名を対象として exome 解析を実施した。

Exon 濃縮は Agilent 社の SureSelect v4+UTR を用い、シーケンサーは、5500x1 SOLiD システムを用いた。

3. 収集患者試料解析のための Chromatin-Immunoprecipitation Sequence 法 (ChIP-Seq 法) の効率化、標準化

ChIP-Seq 法は、大量のシーケンスが可能となり、また、メチル化ヒストン、アセチル化ヒストン、メチル化シトシン等に対する整備されてきて全ゲノムを対象とした、エピジェネティック変化がもたらされる領域の解析が可能となってきた。我々は、次世代型シーケンサーとして 5500x1 SOLiD システムの利点を活かして ChIP-Seq 法が可能になるように、5500x1 SOLiD のシーケンスプロトコルを改良した。改良点は、一分子を増幅する emulsion PCR のステップと ChIP された場所が PCR によって偏向して増幅されないように増幅酵素を KAPA DNA polymerase に変更して最適化を行った。

## C. 研究結果

### 歌舞伎症候群新規患者解析

#### 1. エピジェネティック解析に向けた患者試料収集

歌舞伎患者試料は、熊本大学小児科2例、防衛医科大学小児科1例、名古屋市立大学小児科から1例、遺伝子診断を依頼された。これらについては、末梢血からの白血球を分離し、保存した。今後は、以前歌舞伎症候群患者収集に協力してもらった主治医方々から患者（MLL2 変異陽性例・陰性例含めて）の末梢血を順次お送りいただく予定で、それらのシステムは構築した。順次、変異解析・末梢血保存を行っていく。

#### 2. 歌舞伎症候群患者解析

MLL2 および KDM6A に変異のない患者試料が10例あり、キャピラリーシーケンサーにてそれら2遺伝子の変異スクリーニングが終了していない試料が9例ある。それら合計19例に関し exome 解析を行った。現在、それらのデータの解析中であるが、新規原因遺伝子同定にまで至っていない。

#### 3. 収集患者試料解析のための

#### Chromatin-Immunoprecipitation Sequence 法 (ChIP-Seq 法) の効率化, 標準化

全ゲノムを対象とした DNA のメチル化, ヒストンのメチル化・アセチル化等のエピジェネティックプロファイリング作成のためには, ChIP 後の塩基配列決定時の PCR 反応を均一化することが必要で, そのために次世代シーケンサープロトコル改良をおこなった。プロトコル改良は, 通常の exome 解析法にて target 領域を広く塩基配列決定が出来ること (カバー率が高いこと) で評価した。

平均 depth 70 程で depth > 15 領域が 90% 以上となり, SureSelect v4+UTR を使った exome 解析としては, Illumina 社の HiSeq システムを使用した時と同等以上の性能を示した。

## D. 考察

エピジェネティック解析について, インフラ整備は整い実施できる体制を構築できた。KAPA DNA polymerase を使用し, emulsion PCRにてシーケンス鑄型を調整することで, これまでよりは偏りのない data を出すことが可能で, 全ゲノムを対象としたエピジェネティック解析が可能となった。今後, 患者末梢血収集とともに, ChIP-Seq 法をおこなっていく。

MLL2 および KDM6A 遺伝子変異陰性の患者試料10例と変異スクリーニングを経していない試料9例の Exome 解析を通じて新規エピジェネティック制御に関わる新規遺伝子の発見にも注力する。

## E. 結論

本年度は, ChIP-Seq の解析までに至らなかった。しかし, プロトコルの確定, 試料収集が始まり, 来年度に向けて準備が整った。順次全ゲノムのヒストンメチル化, ヒストンアセチル化解析の変化を解析し, 歌舞伎症候群に現れる個別

症状を説明出来る遺伝子を探していく。また, 原遺伝子が判明していない症例に関しては, exome 解析による新規遺伝子の発見をめざす。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Nakazawa Y, Sasaki K, Mitsutake N, Matsuse M, Shimada M, Nardo T, Takahashi Y, Ohyama K, Ito K, Mishima H, Nomura M, Kinoshita A, Ono S, Takenaka K, Masuyama R, Kudo T, Slor H, Utani A, Tateishi S, Yamashita S, Stefanini M, Lehmann AR, Yoshiura K, Ogi T. Mutations in UVSSA cause UV-sensitive syndrome and impair RNA polymerase II processing in transcription-coupled nucleotide-excision repair. *Nat Genet* 2012 44(5):586-592.
- 2) Matsuse M, Sasaki K, Nishihara E, Minami S, Hayashida C, Kondo H, Suzuki K, Saenko V, Yoshiura K, Mitsutake N, Yamashita S. Copy number alteration and uniparental disomy analysis categorizes Japanese papillary thyroid carcinomas into distinct groups. *PLoS One* 2012;7(4):e36063. Epub 2012 Apr 30.
- 3) Ono S, Yoshiura K, Kinoshita A, Kikuchi T, Nakane Y, Kato N, Sadamatsu M, Konishi T, Nagamitsu S, Matsuura M, Yasuda A, Komine M, Kanai K, Inoue T, Osamura T, Saito K, Hirose S, Koide H, Tomita H, Ozawa H, Niikawa N, Kurotaki N. Mutations in PRRT2 responsible for paroxysmal kinesigenic dyskinesias also cause benign familial infantile convulsions. *J Hum Genet* 2012 May;57(5):338-341. doi: 10.1038/jhg.2012.23. Epub 2012 Mar 8.
- 4) Arai J, Tsuchiya T, Oikawa M, Mochinaga K, Hayashi T, Yoshiura K, Tsukamoto K, Yamasaki N, Matsumoto K, Miyazaki T, Nagayasu T. Clinical and molecular analysis of synchronous double lung cancers. *Lung Cancer* 2012 Aug;77(2):281-287. Epub 2012 May 3.
- 5) Mishima H, Aerts J, Katayama T, Bonnal JP R, Yoshiura K. The Ruby UCSC API: accessing the UCSC genome database using Ruby. *BMC Bioinformatics* 2012, 13:240.
- 6) Hikida M, Tsuda M, Watanabe A, Kinoshita A, Akita S, Hirano A, Uchiyama T, Yoshiura KI. No evidence of association between 8q24 and susceptibility to nonsyndromic cleft lip with or without palate in Japanese population. *Cleft Palate Craniofac J*. 2012 49(6):714-717.
- 7) Ishikawa T, Toyoda Y, Yoshiura K, Niikawa N. Pharmacogenetics of human ABC transporter ABCC11: new insights into apocrine gland growth and metabolite secretion. *Front. Genet.* 2012;3:306. doi: 10.3389/fgene.2012.00306.
- 8) Kawakami A, Migita K, Ida H, Yoshiura K, Arima K, Eguchi K. [109th Scientific Meeting

of the Japanese Society of Internal Medicine: educational lecture: 14. Autoinflammatory syndrome]. *Nihon Naika Gakkai Zasshi*. 2012 Sep 10;101(9):2733-2739.

## 2. 学会発表

- 1) **ESHG2012 (EUROPEAN Human Genetics CONFERENCE), 2012.6.23-26, Nürnberg, Germany** Tadashi Kaname, Kumiko Yanagi, Yukako Muramatsu, Takaya Tohma, Hiroaki Hanafusa, Konomi Morita, Shinya Ikematsu, Yusuke Itagaki, Hiroko Taniai, Kenji Kurosawa, Seiji Mizuno, Koichiro Yoshiura, Kenji Naritomi. A mutation detected by exome sequencing and phenotypic variability in a family with Lenz microphthalmia syndrome.
- 2) **The 13th Annual Bioinformatics Open Source Conference, 2012年7月13-14日, Long Beach Convention Center, Long Beach, CA, USA.** Hiroyuki Mishima, Raoul J.P. Bonnal, Naohisa Goto, Francesco Strozzi, Toshiaki Katayama, Pjotr Prins: Biogem, Ruby UCSC API, and Bioruby. (口演) Hiroyuki Mishima, Raoul J.P. Bonnal, Naohisa Goto, Francesco Strozzi, Toshiaki Katayama, Pjotr Prins: Biogem, Ruby UCSC API, and Bioruby. (ポスター)
- 3) **20th Annual International Conference on Intelligent Systems for Molecular Biology, 2012.7.15-17, Long Beach Convention Center, Long Beach, CA, USA.** (06) Hiroyuki Mishima, Jan Aerts, Toshiaki Katayama, Raoul J.P. Bonnal, Koh-ichiro Yoshiura: The Ruby UCSC API: accessing the UCSC Genome Database using Ruby.
- 4) **6<sup>th</sup> International Congress on FMF and SAID (Autoinflammation 2010) 2010.9.2-9.6, Amsterdam** Ida H, Arima K, Kinoshita A, Nishima H, Kanazawa N, Furukawa F, Yoshiura K, Eguchi K Functional human protein analysis in the post-genome era learning to new autoinflammatory syndrome (Nakajo-Nishimura syndrome) Kanazawa N, Nakatani Y, Ida H, Yoshiura K, Furukawa F National surveillance of Nakajo-Nishimura syndrome (familial Japanese fever) in Japan
- 5) **10th World Congress on Inflammation 2011.06.25-29 Paris** Ida H, Arima K, Kinoshita A, Mishima H, Kanazawa N, Furukawa F, Murata S, Yoshiura K-I, Eguchi K A novel mutation of proteasome subunit causes decrease of proteasome activity in Nakajo-Nishimura syndrome (familial Japanese fever) Kanazawa N, Kunitomo K, Mikita N, Furukawa F, Yoshiura K-I, Ida H Nakajo-Nishimura syndrome (familial Japanese fever) and related autoinflammatory disorders accompanied with lipodystrophy
- 6) **Annual European Congress of Rheumatology (EULAR 2011) 2011.5.25-28 London** Arima K, Kanazawa N, Mishima H, Kinoshita A, Ida H, Yoshiura K, Eguchi K Decrease of proteasome activity is associated with a novel mutation of the proteasome catalytic subunit in an autoinflammatory disorder, Nakajo-Nishimura syndrome.
- 7) **75th annual meeting of the American College of Rheumatology(ACR 2011) 2011.11.5-9 Chicago** Ida H, Arima K, Kanazawa N, Yoshiura KI Proteasome disability syndrome: an analysis of the pathogenesis of a new autoinflammatory syndrome, Nakajo-Nishimura syndrome
- 8) **第35回日本小児遺伝学会学術集会 2012年4月18日(水)~19日(木), 久留米大学筑水会館, 久留米.** 11:40~12:30: 次世代シーケンスを中心とした最近の話題. 吉浦孝一郎
- 9) **第8回広島大学-長崎大学連携研究事業カンファランス -放射線災害医療の国際教育拠点確立に向けた機関連携事業- 2012年6月2日(土), 場所: 長崎大学医学部良順会館ボードインホール, 長崎 3-7: 次世代シーケンサーSOLiD5500による塩基配列決定の問題点とプロトコルの改良. 吉浦孝一郎, 林田知佐, 川道麻衣子, 佐々木健作, 木下晃, 三嶋博之**
- 10) **第33回日本炎症再生医学会 H24年7月5日~6日 福岡 プロテアソーム機能不全症(中條-西村症候群)の炎症病態. 井田弘明, 有馬和彦, 金澤伸雄, 吉浦孝一郎**
- 11) **第52回日本先天異常学会 2012年7月6日(水)~8日(金), 場所: 東京女子医科大学弥生記念講堂, 東京 Bohring-Opitz症候群およびOpitz C症候群における遺伝子変異. 要 匡, 柳久美子, 福嶋義光, 蒔田芳男, 水野誠司, 吉浦孝一郎, 新川詔夫, 成富研二**
- 12) **第63回日本皮膚科学会中部支部学術大会2012年10月13日(土)~14日(日), 場所: 大阪国際会議場, 大阪 シンポジウム1【自己炎症疾患研究の目指すもの】SY1-4: 遺伝子ハンティングの実際.**
- 13) **第57回日本人類遺伝学会 2012年10月24日(水)~27日(土), 京王プラザホテル, 東京 シンポジウム5(英語セッション)【次世代シーケンサーと疾患ゲノム解析】S5-2: 次世代シーケンサー解析対象疾患の選択. O-110: Perlman症候群におけるDIS3L2のエクソン9の欠失はLINE-1間の非相同組み換えによって生じる. 東元 健, 前田寿幸, 八木ひとみ, 岡田純一郎, 佐々木健作, 吉浦孝一郎, 渡邊順子, 副島英伸 P-5: G-band 染色により核型46,XY,der(3)der(7),inv ins(3;7)(q21;q32q21.1)とされた裂手裂足患児の転座点解析. 柳久美子, 要 匡, 小口良子, 當間隆也, 泉川良範, 吉浦孝一郎, 新川詔夫, 成富研二**