

6Mb 以内の欠失を有する患者では、痙攣の発症が遅く、重積の頻度も少なかった。また、CTBP1 遺伝子を含む 0.84-1.3Mb 領域が痙攣発症と関係していることが推測された。

FISH 法による詳細な解析が、構造異常の確定に有用であった 1 例を経験した。G 分染法では、46,XY,del(4)(p15.3p16.1)[26]/46,XY[4]との結果であったが、アレイ CGH では、12Mb の端部欠失を示す結果であった(図 2)。欠失範囲に複数の FISH プローブを設計し、詳細な FISH 解析を施行したところ、短腕端部から 2.3-2.7Mb および 12Mb の端部欠失がモザイクの状態で存在することが明らかになった。すなわち、正常核型に見えた 4 番染色体は小さい端部欠失であった。以上から、G 分染法とアレイ CGH において整合性のとれない結果が出た場合には、FISH による詳細な解析が有用なこともあることが示された。

その他の染色体異常症における自然歴構築および健康管理指針の構築

<18 トリソミーの包括的調査>

65 人のフルトリソミー児の情報を収集しえた。女児は 44 人であった。17% (11/65) が出生前に超音波異常所見より疑われ、羊水染色体検査で確定診断された。57% (37/65) が帝王切開で出生した。出生時の平均在胎週数は 38 週 6 日であり、平均体重は 1920g (-2.6SD) であった。51% (24/47) が無呼吸発作を生じた。13 人が痙攣発作を起こし、発症年齢の中央値は 2 か月 (0 日~2 歳) であった。全員、全身強直性痙攣であった。1 人で消失、2 人で軽快、6 人で特変なく持続、2 人で増悪した。36% (18/50) が主治医より集中治療/積極的治療を提示された。45% (27/60) が間欠的強制換気 (IMV) による人工呼吸管理を受け、そのおよそ半数が抜管できた。9 人が食道閉鎖、臍帯ヘルニア、先天性心疾患の手術、また、気管切開術を受けた。15% (8/55) が全量経口摂取でき、45% (29/64) が自宅退院できた。緩徐ながらも着実な精神運動発達が認められ、10 歳以上の長期生存者のうち 2 人が独歩可能となった。1 歳以上の長期生存と有意な相関があった臨床的特徴は、出生後に診断されること、未熟性がないこと、出生時体重が重いこと、食道閉鎖がないこと、抜管できたこと、特別な工夫なく経口摂取できること、退院できること、であった。親たちは、18 トリソミー児を前向きに育てており、児も生存している限り親や同胞と交流できているようであった (Kosho et al., 2013, accepted)。

D. 考察

上信越成育医療施設としての先天性異常疾患群患者への支援機能の構築

本プロジェクトを通じて、複数の先天異常症候群に関する多施設・多職種共同診療体制が確立したことにより、当該疾患に関する合併症の早期発見、早期治療を含めた医療の質は飛躍的に向上した。また、他の稀な先天異常症候群の診療においても、プロジェクトを通じてつながっていった人的交流関係により、プラスの作用が現れ始めている。

現在、こうして生まれ始めた連携の芽をさらに発展させるため、信州大学に図 3 のような「包括的臨床遺伝ネットワーク構想」を提案しているところである。

Wolf-Hirschhorn 症候群における病態解明、自然歴および健康管理指針の構築

本邦初の本症に関する包括的調査を行った。染色体の正確な構造決定において、アレイ CGH と FISH 法による詳細な解析を組み合わせることの重要性が認識された。分子細胞遺伝学的検討と症状との相関から、CTBP1 遺伝子を含む 0.84-1.3Mb 領域が痙攣発症と関係していることが推測された。

今回の臨床調査および最新の文献の検討により、以下のような本邦の現場に合わせた診療指針 (案) を作成した。

出生時～新生児期

1. 診断：臨床症状から疑われたら、染色体 G 分染色法、Wolf-Hirschhorn 症候群の責任領域のプローブを用いた FISH を行う。
2. 入院：新生児集中治療、各種合併症の検索、きめ細やかなファミリーケアを実現できる総合（地域）周産期医療センターでの入院管理を考慮する。
3. 栄養：経管栄養による安定した栄養管理を基本とする。経口摂取は慎重に開始し、喘鳴や誤嚥を認める場合には胃食道逆流のスクリーニングを行う。
4. 循環器：50%が先天性疾患を有するため、全例で心エコーを含めたスクリーニングを行う。
5. 泌尿器：30%以上が尿路奇形（腎無形成、嚢胞性異形成・低形成、oligomeganephroma、馬蹄腎、膀胱外反、閉塞性腎症など）を有するため、全例で腎エコー、検尿によるスクリーニングを行うとともに、発熱時には尿路感染症を疑う。
6. 骨格系：60-70%は骨格系に異常を認めるため、baseline の全身骨 X 線写真を撮影する。
7. 中枢神経系：～80%が脳奇形を有し、50-100%は痙攣を発症し、精神運動発達遅滞は必発であるため、baseline の脳 MRI、脳波を実施する。
8. 眼科：baseline の眼科診察で、先天性形態異常（視神経コロボーマ、眼瞼低形成など）のスクリーニングを行う。
9. 耳鼻科：伝音性（40%）および感音性（15%）難聴のリスクがあるため、baseline の耳鼻科診察および ABR による先天的聴器異常および難聴のスクリーニングを行う。
10. 免疫系：69%が抗体産生異常を有するため、全例で baseline の IgG/A/M スクリーニングを行う。
11. 臨床遺伝学的支援：臨床遺伝専門医に紹介し、検診、遺伝カウンセリングにより疾患受容など心理社会的支援を行うとともに、家族計画上の相談に対応する。アレイ CGH に基づく詳細な構造解析により、正確な情報提供を図る。
12. サポートグループの案内：フォーシーズン (<http://homepage2.nifty.com/f-season/index.html>)、染色体起因しょうがいじの親の会 Four Leaf Clover (<http://www.eve.ne.jp/FLC/>) がある。

乳児期

1. 小児科診療：地域中核病院小児科での定期検診が健康管理の軸となる。成長・栄養状態の評価と対応（経管栄養が長期化する見込みであれば、胃瘻造設を考慮）、痙攣発作を生じた場合の精査・加療、心臓・腎臓合併症の状況に応じた検診と治療、感染症の予防と罹患時の対応、その他救急時の対応など。
2. 全身状態が落ち着いたら（半年前後）、療育的支援の導入を考慮する。最初は全身運津発達の評価と向上のための理学療法と摂食のための言語療法が標準的である。手先の動きが出てくる 1 歳頃から作業療法の導入も考慮する。
3. 眼科、耳鼻科の定期検診を継続する。頻回の精査・加療すべき合併症があれば、その方針に沿って、特段急を要する問題がなければ、半年毎程度の検診を計画する。
4. 臨床遺伝専門医による検診を継続し、心理社会的支援、家族計画上の相談に対応する。

幼児期～学童期

1. 小児科診療（定期検診、合併症の治療、救急対応）を継続する。
2. 個別の療育的支援を継続する。地域通園施設での集団的療育による支援を考慮する。就学が近づけば、合併症および発達段階に合った教育環境を相談する（特別支援学校の利用を中心に）。
3. 臨床遺伝専門医による検診を継続し、心理社会的支援を行う。片親の均衡型染色体構造異常に関連した構造異常を有する患児の場合、再発率が一般よりも高いため、羊水染色体検査を含めた出生前診断についても有用性・留意点などについて相談する。

学童期～

1. 小児科診療（定期検診、合併症の治療、救急対応）を継続する。
2. 個別の療育的支援を継続する。
3. 適切な教育環境を準備する。

その他の染色体異常症における自然歴構築および健康管理指針の構築

<18 トリソミーの包括的調査>

本調査により、帝王切開、人工呼吸管理などの積極的治療を行うことにより、児の生命予後は改善し、児は生存している限り緩徐ながらも精神運動

面の発達を遂げ、家族と何らかの交流を持ち、そしてそのことが、家族にとってのかけがえのない時間を提供している様子が明らかになった。最近の新生児集中治療、心臓手術など積極的治療の有効性を示す報告（Graham et al., 2004; Kosho et al., 2006; Kaneko et al., 2008; Kaneko et al., 2009; Maeda

et al., 2011) および親の思いに関する報告 (Walker et al., 2008; Bruns, 2010; Janvier et al., 2012) を含めて、本症児への積極的治療の妥当性を示唆するものであると考えられた。

E. 結論

上信越を代表する成育医療施設である信州大学医学部附属病院を中心に、ブラダーウィリ症候群、ジストロフィン異常症、ファブリー病、先天性難聴などに関する多施設・多職種連携診療体制が構築され、機能している。

Wolf-Hirschhorn 症候群患者における染色体構造異常の正確な把握には、アレイ CGH と FISH 法による詳細な解析を組み合わせたことが有用である。また、*CTBP1* 遺伝子を含む 0.84-1.3Mb 領域が痙攣発症と関係している可能性がある。

18 トリソミーは重篤な疾患であるが、帝王切開、人工呼吸管理などの積極的治療を行うことにより、児の生命予後は改善し、児は生存している限り緩徐ながらも精神運動面の発達を遂げ、家族と何らかの交流を持ち、そしてそのことが、家族にとってのかけがえのない時間を提供していた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) **Kosho T**, Kuniba H, Tanikawa Y, Hashimoto Y, Sakurai H. Natural history and parental experiences of children with trisomy 18 based on a questionnaire given to a Japanese Trisomy 18 Parental Support Group. *Am J Med Genet A* (accepted).
- 2) **Kosho T**, Okamoto N, Ohashi H, Tsurusaki Y, Imai Y, Hibi-Ko Y, Kawame H, Homma T, Tanabe S, Kato M, Hiraki Y, Yamagata T, Yano S, Sakazume S, Ishii T, Nagai T, Ohta T, Niikawa N, Mizuno S, Kaname T, Naritomi K, Narumi Y, Wakui K, Fukushima Y, Miyatake S, Mizuguchi T, Saitsu H, Miyake N, Matsumoto N. Clinical correlations of mutations affecting six components of the SWI/SNF complex: detailed description of 21 patients and a review of the literature. *Am J Med Genet A* (in press).
- 3) **Miyake N**, **Kosho T**, **Matsumoto N**. Ehlers-Danlos syndrome associated with glycosaminoglycan abnormalities. In: *Progress in heritable soft tissue disease*, Springer (in press).
- 4) Tsurusaki Y[#], ***Kosho T**[#] (# denotes equal contribution), Hatake K, Narumi Y, Wakui K, Fukushima Y, Doi H, Saitsu H, **Miyake N**, ***Matsumoto N** (*: co-correspondence). Exome sequencing identifies an *OFD1* mutation in a family of X-linked lethal congenital malformation syndrome: delineation of male Oral-facial-digital syndrome type 1. *Clin Genet* 83(2): 135-144, 2012.

- 5) Kondo E, Nishimura T, **Kosho T** (corresponding author), Inaba Y, Mitsuhashi S, Ishida T, Baba A, Koike K, Nishino I, Nonaka I, Furukawa T, Saito K. Recessive RYR1 mutations in a patient with severe congenital nemaline myopathy with ophthalmoplegia identified through massively parallel sequencing. *Am J Med Genet A*. 2012 Apr;158A(4):772-8
- 6) Motobayashi M, Nishimura-Tadaki A, Inaba Y, **Kosho T** (corresponding author), Miyatake S, Niimi T, Nishimura T, Wakui K, **Fukushima Y**, **Matsumoto N**, Koike K. Neurodevelopmental features in 2q23.1 microdeletion syndrome: Report of a new patient with intractable seizures and review of literature. *Am J Med Genet Part A* 158 (4): 861-868, 2012.
- 7) **古庄知己**. きこえと遺伝子2 (宇佐美真一編), 金原出版, 2012.

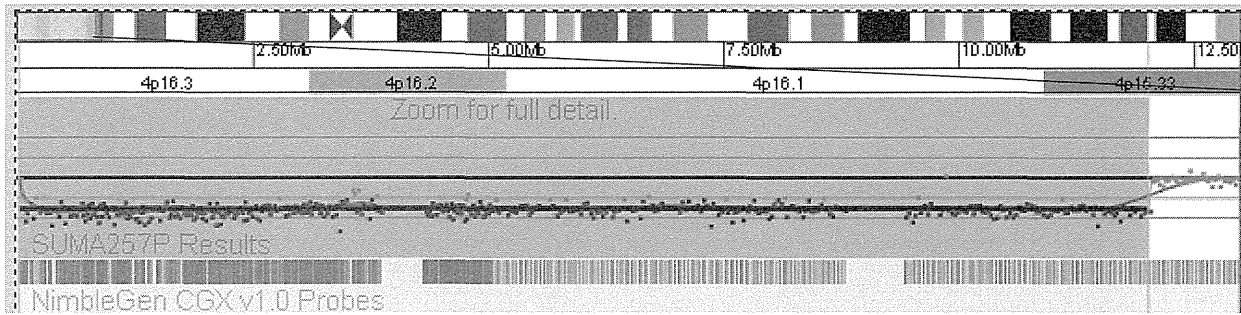
2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)
なし

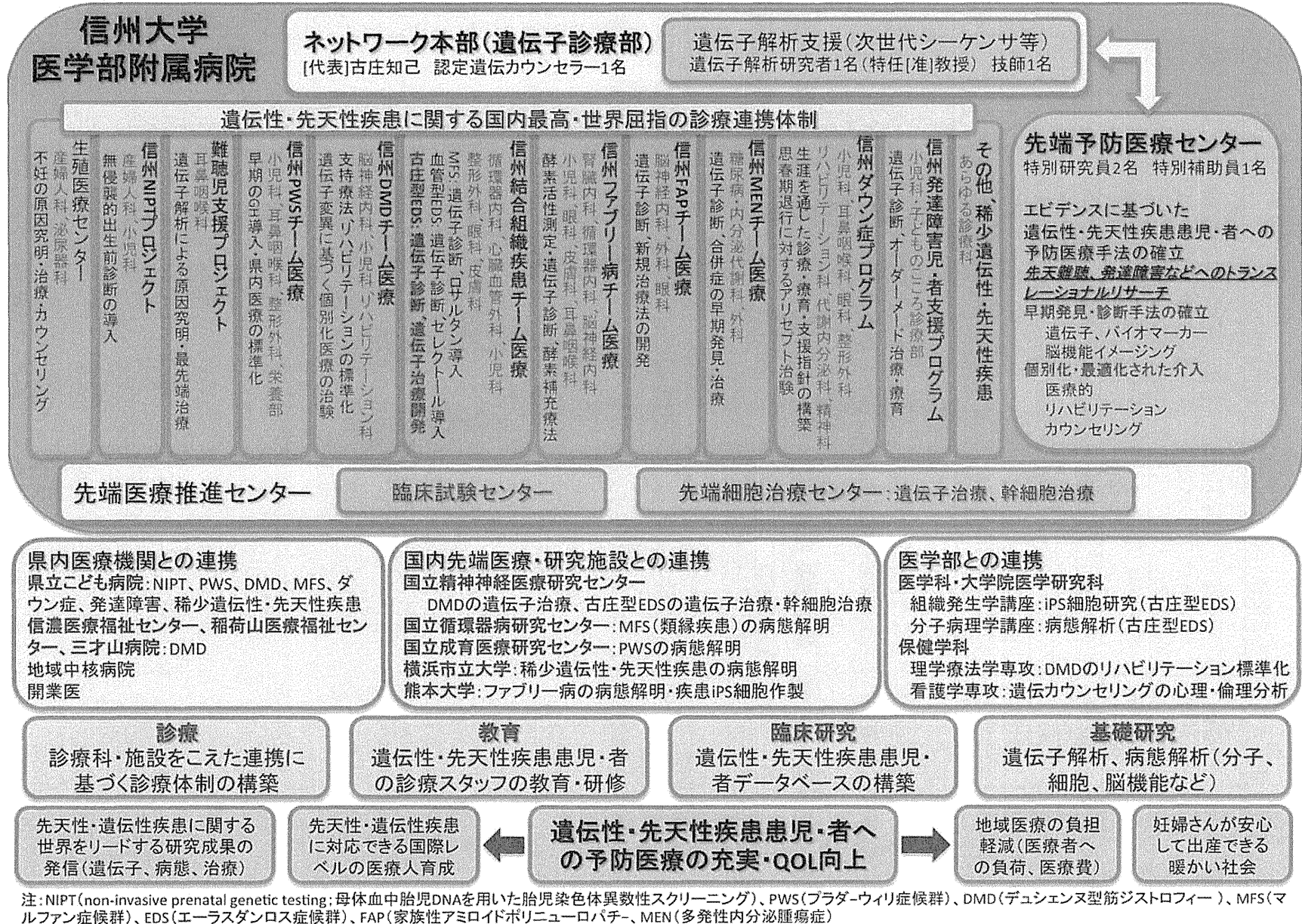
表 1. 主要合併症と欠失範囲との関係 (Shimizu et al., in preparation)

	小	小	中	中	大	大
欠失サイズ	<6Mb (本研究)	<3/5Mb (Zollino et al., 2008))	6~15Mb (本研究)	5~18Mb (Zollino et al., 2008))	>15Mb (本研究)	>22~25Mb (Zollino et al., 2008))
痙攣 (重積)	6/6 (100%) [1/6]	25/26 (96%) -	9/10 (90%) [9/10]	61/76 (80%) -	5/5 (100%) [4/5]	9/10 (90%) -
先天性心疾患	4/6 (67%)	1/47 (2%)	10/11 (91%)	54/103 (52%)	5/5 (100%)	7/10 (70%)
腎奇形 (腎不全)	0/3(0%) [0/3]	1/42 (2%) -	4/11 (36%) [3/11]	31/83 (37%) -	4/5 (80%) [3/5]	6/16 (38%) -
眼科的異常	0/6 (0%)	0/29 (0%)	2/11 (18%)	30/101 (30%)	3/5 (60%)	8/10 (80%)
口唇/口蓋裂	0/6 (0%)	4/49 (8%)	5/11 (45%)	25/102 (25%)	2/5 (40%)	4/9 (44%)
骨格異常	2/6 (33%)	8/29 (28%)	4/11 (36%)	23/58 (37%)	3/5 (60%)	6/18 (33%)

図 2. 本症例におけるアレイ CGH 結果 (Shimizu et al., in preparation)



Comprehensive Clinical Genetics Network Project 包括的臨床遺伝ネットワーク構想: 信州から世界へ



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

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

研究分担者 佐谷秀行 慶應義塾大学医学部先端医科学研究所 教授

研究要旨

先天性異常疾患群の治療薬の開発を行うための薬剤スクリーニングシステムを確立し、実施することが、本分担研究の役割である。基本的には、それぞれの先天性異常疾患の患者由来iPS細胞を用いて詳細な形質変化を見出し、その病的特性を是正できる薬剤を、既承認薬剤ライブラリーをスクリーニングすることで見出すことが目的である。本年度は、マルファン症候群の原因遺伝子であるFBN1に変異を導入したブタの線維芽細胞を用いてモデル実験系を構築し、マルファン症候群患者から樹立したiPS細胞由来の線維芽細胞で薬剤をスクリーニングするためのシステムの構築を行った。

A. 研究目的

先天性異常疾患群の治療薬を、既に承認された薬剤の中から見出し、早期に実臨床に応用することが本分担研究の最終的な目的である。具体的には、①本研究事業において取り扱うそれぞれの先天性異常疾患を持つ患者の細胞から線維芽細胞を採取し、iPS細胞を樹立する（研究分担者 赤松らが担当）、②疾患特有の障害が生じる臓器（組織）の細胞へとiPS細胞を分化させ、その細胞の各種特性を正常のiPS細胞から分化させた細胞と比較を行うことで、病的性質を指標化できるバイオマーカーあるいは表現型を明らかにする。③②で見出したバイオマーカーあるいは表現型を評価できるアッセイ系を構築する。④樹立したアッセイ系を用いて、バイオマーカーあるいは表現型を是正できる化合物のスクリーニングを行う。この際、化合物は既に本分担研究者らのグループが樹立している約1500種類の既承認薬を用いて行う。既承認薬は安全性や薬物動態に関するデータが豊富であることから、前臨床試験において良好な結果が得られた場合は、実臨床に応用するまでの障壁が少なく、早期に臨床試験に持ち込むことが可能である。

B. 研究方法

本年度はシステムのインフラを構築する目的でブタの遺伝子改変及び核移植技術をベースにして樹立した（明治大学農学部長嶋比呂志教授らより提供を受けた）FBN1遺伝子変異線維芽細胞を用いて、その特性解析を行った。主として細胞の形態観察、サイトカイン産生、細胞外マトリクス産生などを計測し、FBN1遺伝子変異することで明確に評価できる形質変化について評価を行った。

C. 研究結果

線維芽細胞はもともと間葉系の細胞ではある、FBN1遺伝子変異を持つ線維芽細胞は、正常のブタ線維芽細胞に比べて、より間葉系性質が強いことが分かった。特に、フィブロネクチンやコラーゲンなどの細胞外マトリクスの産生が高

く、TGF- β シグナルを増強した際に見られる変化に合致することが観察された。

私たちは以前、ヒト網膜色素細胞にTGF- β とTNF- α を同時に作用させることで、強い間葉性変化を短時間で誘導できる事を見出した（Takahashi et al., *J Biol Chem* 285: 4060-4073, 2010）。その間葉系誘導システムを用いることで、約1500種の既承認薬の中に、血中濃度と同じ程度あるいは低い濃度で間葉系性質を阻害できる薬剤を既に4つ見出している。これらの薬剤がFBN1遺伝子変異を持つ線維芽細胞の間葉系性質を抑制することが可能について、細胞の形態変化、運動能力の変化、サイトカイン・マトリクス産生能の変化などを指標として観察を進めている。

D. 考察

本分担研究は各疾患患者の細胞から樹立したiPS細胞を用いて標的細胞へと分化させ、それをベースに既承認薬でスクリーニングすることで、実臨床に応用可能な薬剤を、迅速に見出そうとする試みである。本年度は、まだ疾患患者からiPS細胞を樹立するステップであったことから、ブタの変異細胞を用いてアッセイのインフラ構築を行った。

マルファン症候群は細胞外基質蛋白であるfibrillin 1をコードする遺伝子（FBN1）変異あるいはTGF- β 受容体の変異を原因とする遺伝性疾患であり、大動脈瘤とこれに伴う大動脈弁閉鎖不全症を伴う。fibrillin 1はTGF- β を細胞外でトラップすることにより、TGF- β シグナルの強度を制御する。そのため、FBN1変異やTGF- β 受容体変異によって、TGF- β シグナルが細胞内で過剰になることが、マルファン症候群の病態を形成する重要な原因となっているのではないかと考察される。現実にはTGF- β の中和抗体や、TGF- β の上流に位置するアンジオテンシンII受容体1型（AT1R）活性のアンジオテンシンII受容体拮抗薬（ARB）による制御が治療法として有効であることが示唆されている。

私たちはTGF- β シグナルが増強した際に、間葉系反応が増強することを、ヒト網膜色素細胞を用いた検討によって明らかにしている（Takahashi et al., *J Biol Chem* 285: 4060-4073, 2010）。本実験系で

は TNF- α 存在下で TGF- β シグナルが増強することで、細胞の運動性増加、フィブロネクチンやヒアルロン酸などを中心とした細胞外マトリックスの集積、などの特徴的な変化が誘導され、培養皿上で細胞の集塊形成が安定して見られる。この現象を fibrotic focus formation (FFF) と称して報告している。この FFF を有意にしかも血中濃度の範囲で抑制する化合物が既承認薬の中に見出されており、これらの薬剤の FBN1 変異細胞に対する効果を現在検討しているところである。次年度はマルファン症候群患者から樹立した iPS 細胞を用いて同様の実験を行い、①マルファン症候群患者由来細胞は、TGF- β シグナルが正常の iPS 細胞に比べて増強しているか？②候補となる薬剤はその性質を抑制できるか？について検討を行う。

また、長嶋研では既に FBN1 変異ブタが誕生しており、その形質を解析中なので、明らかにマルファン症候群と類似の病態を呈した場合は、ブタを用いた前臨床試験を計画する予定である。

他の疾患についても本年度の研究で構築したインフラを用い、①iPS 細胞の樹立、②適切な細胞への分化、③疾患由来細胞の特性検索、④アッセイ系の樹立、⑤薬剤スクリーニング、⑥前臨床試験モデルの構築、⑦前臨床試験による概念の証明、というフローで薬剤開発を今後進める予定である。

E. 結論

FBN1 変異を持つブタ細胞を用いて、形質解析を行い、間葉系性質を抑制できる薬剤が候補として上がってきた。今後疾患由来の iPS 細胞を用いて同様の実験を行い、概念の確認を行う。また、本年度の研究を通じて、iPS 細胞を用いた既承認薬スクリーニングのインフラ構築を行うことができた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Arima Y, Hayashi H, Sasaki M, Hosonaga M, Goto TM, Chiyoda T, Kuninaka S, Shibata T, Ohata H, Nakagama H, Taya Y and Saya H: Induction of ZEB by inactivation of RB is a key determinant of the mesenchymal phenotype of breast cancer. *J Biol Chem* 287: 7896-7906, 2012
- 2) Mima K, Okabe H, Ishimoto T, Hayashi H, Nakagawa S, Kuroki H, Watanabe M, Beppu T, Tamada M, Nagano O, Saya H, and Baba H: CD44s regulates the TGF- β -mediated mesenchymal phenotype and is associated with poor prognosis in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 72: 3414-3423, 2012

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

なし

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

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

研究分担者 赤松和土 慶應義塾大学 医学部 講師

研究要旨

先天性異常疾患群領域の難病研究班10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、課題を組織的・体系的に解決する。研究チーム内での分担研究者の役割は疾患特異的iPS細胞の樹立と蓄積である。本年度は末梢血由来のiPS細胞が良好に神経分化誘導可能であることを示し、さらにストックと増殖が可能な不死化リンパ芽球から誘導したiPS細胞も良好に神経分化誘導が可能であることを示した。しなわち当研究班内ですでに蓄積されている不死化リンパ芽球ストックがiPS細胞研究リソースとして用いることができることが明らかになった。

A. 研究目的

本計画では、先天性異常疾患群領域の難病研究班10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、課題を組織的・体系的に解決する。分担者の研究チーム内での分担研究者の役割は疾患特異的iPS細胞の樹立と蓄積である。

B. 研究方法

本年度は研究リソースとしてのiPS細胞の可能性を広げるため、また、協力患者の拡大を図るために、侵襲の少ない末梢血を用いた以下の方法の最適化を行った。

①末梢血からのiPS細胞の樹立と神経分化

健康成人から末梢血を採取し、CD3陽性のT細胞を純化し、センダイウイルスを用いて遺伝子導入を行いiPS細胞を樹立した。樹立したT細胞由来のiPS細胞を神経分化誘導を行い、疾患解析に用いることが可能かを検討した。

②不死化リンパ芽球株からのiPS細胞の樹立と神経分化

健康成人からEBVを用いて作成した不死化リンパ芽球株に遺伝子導入を行いiPS細胞を樹立した。樹立したT細胞由来のiPS細胞を神経分化誘導を行い、疾患解析に用いることが可能かを検討した。

(倫理面への配慮)

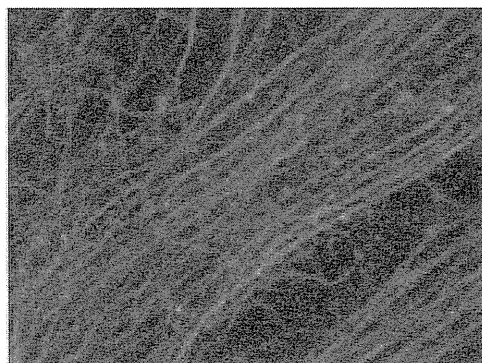
動物の飼育・管理は慶應義塾大学医学部動物実験ガイドラインを遵守して行われている。また、当研究室におけるヒトES細胞の使用については、文部科学省の「ヒトES細胞の樹立及び使用に関する指針」に基づき、平成19年10月31日に「ヒト胚性幹細胞を用いた中枢神経系の再生医学の基礎的研究」として承認され、研究計画はそれに準拠したものとなっている。患者から

のiPS細胞の樹立は「神経疾患患者からのiPS細胞の樹立とそれを用いた疾患解析に関する研究」として慶應義塾大学医学部倫理委員会の承認を受けており（2008年6月）、十分な説明の上で患者の同意の下で行われる。他施設との共同研究においては当該施設においても倫理委員会の承認を受けている。

C. 研究結果および考察

1.末梢血由来iPS細胞の神経分化

T細胞から誘導したiPS細胞は良好に神経分化誘導が可能であり、十分な数のニューロンが誘導された。また、この細胞をアストロサイトと30日間共培養することにより、誘導されたニューロンから活動電位を検出することに成功した。これらの結果からT細胞由来iPS細胞は従来の線維芽細胞由来の細胞と同様に神経疾患の病態解析に使用可能と考えられる。



(図:T細胞由来iPS細胞から誘導した神経細胞)

2. 不死化リンパ芽球由来iPS細胞の神経分化
不死化リンパ芽球から誘導したiPS細胞も良好に神経分化誘導が可能であり、これまでの解析ではEBVによる不死化の影響は分化細胞では従来の（不死化していない）血液細胞由来のiPS細胞と比較して有意な差を認めていない。おそ

らく従来の線維芽細胞・血液細胞由来の細胞と同様に神経疾患の病態解析に使用可能と考えられる。

D. 考察・今後の展望

末梢血から作製した iPS 細胞は、T 細胞由来だけでなく、不死化リンパ芽球由来線維芽細胞由来の iPS 細胞も、従来の線維芽細胞由来 iPS 細胞とほぼ同様の分化誘導能力を示し、十分に疾患解析に用いることができるのではないかと考えられる。

今後は、より侵襲の低い採血で iPS 細胞が樹立できるという点を患者に周知し、協力を募っていく。受診のタイミングが合わない場合、樹立施設との連携が困難な受診施設では、不死化リンパ芽球化 (SRL に依頼可能) を行い、ストックしておくことを検討すべきであろう。現在当研究班内でも不死化リンパ芽球ストックは数多く保有されており、不死化リンパ芽球からの iPS 細胞の樹立および神経分化誘導に成功したことはそれら全てが iPS 細胞研究リソースとして用いることができる可能性を開く重要な結果である。

E. 結論

先天異常を示す疾患 iPS 細胞を作成し、いくつかの疾患では iPS 細胞から誘導した細胞が患者と同じ表現型を持つことを示した。また、末梢血由来の細胞からの iPS 細胞は線維芽細胞と似た性質を持つことが確認され、検体採取に末梢血を用いることにより、研究協力を得やすいのではないかと考えられた。また、患者血液の不死化リンパ芽球化を予め行うことにより、樹立施設へ即時検体が運搬することが難しい施設でも研究参加が可能であると考えられた。さらに、当研究班内ですでに蓄積されている不死化リンパ芽球ストックが iPS 細胞研究リソースとして用いることができると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Matsui T, Takano M, Yoshida K, Ono S, Fujisaki C, Matsuzaki Y, Toyama Y, Nakamura M, Okano H, **Akamatsu W**. Neural stem cells directly differentiated from partially reprogrammed fibroblasts rapidly acquire gliogenic competency. **Stem Cells**. 2012 Jun;30(6):1109-19. (W.A. is Corresponding author)
- 2) Yagi T, Kosakai A, Ito D, Okada Y, **Akamatsu W**, Nihei Y, Nabetani A, Ishikawa F, Arai Y, Hirose N, Okano H, Suzuki N. Establishment of induced pluripotent stem cells from centenarians for neurodegenerative disease research. **PLoS One**. 2012;7(7):e41572.
- 3) Imamura M, Okuno H, Tomioka I, Kawamura Y, Lin ZY, Nakajima R, **Akamatsu W**, Okano HJ, Matsuzaki Y, Sasaki E, Okano H. Derivation of induced pluripotent stem cells by retroviral gene transduction in Mammalian

species. **Methods Mol Biol**. 2012;925:21-48.

- 4) Matsui T, **Akamatsu W**, Nakamura M, Okano H. Regeneration of the damaged central nervous system through reprogramming technology: Basic concepts and potential application for cell replacement therapy. **Exp Neurol**. 2012 Oct 1. pii: S0014-4886(12)00378-0.
- 5) Imaizumi Y, Okada Y, **Akamatsu W**, Koike M, Kuzumaki N, Hayakawa H, Nihira T, Kobayashi T, Ohyama M, Sato S, Takanashi M, Funayama M, Hirayama A, Soga T, Hishiki T, Suematsu M, Yagi T, Ito D, Kosakai A, Hayashi K, Shouji M, Nakanishi A, Suzuki N, Mizuno Y, Mizushima N, Amagai M, Uchiyama Y, Mochizuki H, Hattori N, Okano H. Mitochondrial dysfunction associated with increased oxidative stress and alpha-synuclein accumulation in PARK2 iPSC-derived neurons and postmortem brain tissue. **Mol Brain**. 2012 Oct 6;5(1):35.
- 6) Veraitch O, Kobayashi T, Imaizumi Y, **Akamatsu W**, Sasaki T, Yamanaka S, Amagai M, Okano H, Ohyama M. Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Ectodermal Precursor Cells Contribute to Hair Follicle Morphogenesis In Vivo. **J Invest Dermatol**. 2013 Jan 15. doi: 10.1038/jid.2013.7. [Epub ahead of print]
- 7) Nihei Y, Ito D, Okada Y, **Akamatsu W**, Yagi T, Yoshizaki T, Okano H, Suzuki N. Enhanced aggregation of androgen receptor in induced pluripotent stem cell-derived neurons from spinal and bulbar muscular atrophy. **J Biol Chem**. 2013 Jan 30.
- 8) Ohta S, Imaizumi Y, **Akamatsu W**, Okano H, Kawakami Y. Generation of human melanocytes from induced pluripotent stem cells. **Methods Mol Biol**. 2013;989:193-215. doi: 10.1007/978-1-62703-330-5_16.

2. 学会発表

口頭発表

(招待講演)

- 1) **赤松和土**: 多能性幹細胞由来神経幹細胞を用いた神経系の再生医療の展望 第116回日本眼科学会総会・シンポジウム13 基礎研究セミナー、2012年4月6日(東京・東京国際フォーラム)
- 2) **赤松和土**: 日本分子生物学会第12回春期シンポジウム 多能性幹細胞から神経幹細胞を生み出す分子機構とその応用 2012年4月26日
- 3) **赤松和土**: 幹細胞生物学を応用した神経疾患 病態研究 第53回日本神経学会大会・シンポジウムS (1) _4: ALS に対する再生医療の開発、2012年5月23日(東京・東京国際フォーラム)

(ポスター発表)

- 1) **Wado Akamatsu**, Takeshi Matsui, Morito Takano, Kenji Yoshida, Ono Soichiro, Yumi Matsuzaki, Masaya Nakamura, Hideyuki Okano. NEURAL STEM CELLS DIRECTLY DIFFERENTIATED FROM PARTIALLY REPROGRAMMED FIBROBLASTS RAPIDLY ACQUIRE GLIOGENIC COMPETENCY, 10th ISSCR meeting June15

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

【海外】

(1) 発明の名称 神経幹細胞製造方法
出願番号 アメリカ 13/127,566
出願日 2011年5月4日
出願人 学校法人慶應義塾
発明者 岡野栄之、赤松和土

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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

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

研究分担者 氏名 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

研究要旨

本研究グループのメンバーが、過去 10 年間ほどの間に行った先天異常症候群の原因遺伝子の変異解析の結果を生かすシステムを作ることを目的とする。難病研究資源バンクが、検査を受け変異陽性であった患者のゲノム試料と情報を収集することで、陽性対照群のライブラリーを構築する。また、患者が自発的に研究参加を表明できる Web システムの構築を行う。これらのシステム構築に必要な倫理的課題を洗い出し、解決系とともに公表することを目指す。

A. 研究目的

遺伝情報が医療に利用できる時代を迎えようとしている。その中で、次世代シーケンサーを用いた遺伝子検査を含めて多くの方法が利用されている。そこで、遺伝子変異の検出方法とその検出で陽性となった検体を収集し、変異検出支援プラットフォームを築くこと、今後の遺伝子変異と疾患の研究の基盤を構築することを目的とする。

B. 研究方法

当研究班の研究者と変異陽性の患者試料の収集スキームを組み、そこで問題となる倫理的課題を明らかにしつつ、倫理審査を課題検証ツールとして、問題点とその解決策、また、収集者と提供者、及び、それによって支えられる社会の利益を明らかにする。

C. 研究結果

パイロットとして、以下の活動を行った。

1. 難病研究資源バンクの活動として、変異陽性の先天異常症候群患者の DNA を収集するシステムの構築を慶応大学小崎健次郎と医薬基盤研究所難病研究資源バンクとで計画し、倫理申請を受けた。
①最初は、慶応大学小崎が収集して、すでに変異陽性が確認されている DNA を収集する。目的は、遺伝子変異の検出系の開発者への陽性対照としての提供である。
②次に、慶応大学小崎の元で収集する先天異常症候群の患者試料のバンクを通じて、当該試料の研究資源化を計画する。その際に、改訂ヒトゲノム指針の枠組みがどのように生かせるかを検討する。
③この延長上として、日本小児遺伝学会の学会員を対象とした、先天異常症候群患者の DNA の収集を来年度展開する。これを行なうにあたり、以下の 2 点を考慮する。
一つは、②のシステムを稼働させて、それが成功すること。二つ目は、新ゲノム研究倫理指針で改訂さ、既存試料の研究利用の枠組みと、連結可

能匿名化での試料の分譲可能性、及び収集情報の安全管理措置を考えることが重要である。

2013 年 4 月 1 日に改正ゲノム指針が施行されることになり、具体的に計画を練り実施することが可能となった。

2. 当研究班メンバーが開発し、既に終了している先天性異常症候群の患者への情報提供 Web システムを、4 つの疾患について発掘して、難病研究資源バンクの HP で稼働できるように設定する。

これらサイトを利用して、情報を発信し、難病患者が自らの意思で研究参加を登録できる場を提供することができるかについて、検討する。情報の提供が円滑に行われ、研究に参加する意思のある患者の登録につながるならば、研究者にとっても、患者にとっても、相互に益のある活動となると考えられる。

D. 考察

最初に述べた、遺伝変異陽性 DNA の試料と情報を収集することは、現時点の確定診断を受けた患者由来試料の収集である。

一般に、疾患研究においては、どの疾患に分類されるかわからない症例が集積され、その共通点等に注目して新しい疾患の形、分類、分類法の開発へと進むと考えられる。その点で、遺伝子レベルで確定診断のついた患者試料と情報の研究における研究利用価値は低いと考えられる。そこで、遺伝子変異陽性試料と情報の流通は、それを保有する研究者とそれを利用する研究者の利益との相反は少ないと考えられる。

ただ、確定診断がついたからと言って、病態への予測、治療法が明らかになるわけではない。試料と情報を蓄積し、その患者の追跡情報を集積することができれば、同じ変異を持つ患者の間で異なった帰結、治療効果を明らかにすることができる。このような追跡システムを組むには、研究班単位の時間を超えた活動が必要であり、学会レベルの長期にわたる協力関係の構築が必要となる。

ここで課題となるのは、陽性対照として収集した試料と情報が、次の新しい研究対象となることである。最初から、研究対象となる可能性について

て、インフォームド・コンセントを得る必要があると考えるか、新ゲノム指針の既存試料の枠組みで利用できるシステムを作るかが重要な課題となる。

次に検討を開始した、Web システムを用いた、患者の研究参加登録システムであるが、患者の自主性を重視する意味で、素晴らしいシステムのように思える。

しかし、このシステムの大きな問題は、このシステムで登録をする難病患者すべてが研究対象となるわけではない点である。患者にとって研究対象となることは、単に研究に参加し、次世代の健康に貢献することよりも、その研究を通じて自らの疾患の改善へのヒントが得られるということである。患者の思いを裏切らない形で、このシステムを構築することを行うために、何が必要であるか、考える必要がある。

E. 結論

ヒト疾患の研究のために遺伝子の変異情報だけでなく、ゲノム情報が使える時代が来ること、ヒトゲノムプロジェクトが終結に向かった時代、2000 年前後に、欧米では遺伝子検査フィフアレンスをバンキングする活動が活発となっている。

我々の活動は、2つの方向性を持つ、一つはレトロスペクティブな試料と患者情報の集積によるこの分野のライブラリーを目指すこと。もう一つは、次の遺伝子相互作用を研究する基盤を構築することである。

本活動は以下の広がりを持つ活動として育てる。1. 当該患者試料を解析した方法とその方法の特性に関する情報の収集。2. 一研究班にとどまらず、学会単位の協力を得られるようにする。3. 収集対象とする遺伝要因を持つ疾患領域の拡大。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 増井徹 「試料と情報のネットワーク構築：我が国ならびに海外の事例から」 病理と臨床 2012;30:6:617-623 沢辺元司、新井富生、村山繁雄、清水孝彦、戸田年総、古田耕、増井徹 「東京都健康長寿医療センターの病理解剖由来組織バンクおよび日本における組織バンクの課題」 病理と臨床 2012;30:6:624-628
- 2) 玉腰暁子、佐藤恵子、松井健志、増井徹、丸山英二 「日本における地域住民対象中高齢者コホート研究の現状とゲノム時代の新たなコホート研究構築に向けての提言」 保健医療科学 2012;61:2:155-165
- 3) 増井徹、第 11 章ヒト試料と情報の保存と利用、シリーズ生命倫理学、15 巻医学研究 編集：笹栗俊之、武藤香織、丸善出版、東京 208-220, 1012
- 4) 岩江荘介、増井徹 バイオバンクの倫理的・社会的側面への対応とガバナンスについて 癌と化学療法、2012;39:4:493-497

- 5) 増井徹 ヒトを対象とする研究の倫理：ヘルシンキ宣言の改訂の意味するもの「生命科学・医学と法・生命倫理—生命倫理基本法に向けて—」編集：位田隆一/ドナルド・チャルマーズ、印刷中
- 6) 竹村清、坂口由希、増井徹（訳）、「米国国立がん研究所 ヒト生物資源保管施設のための実務要領」、(National Cancer Institute, Best Practices for Biospecimen Resources 2011)

2. 学会発表

- 1) 増井徹、ヒトを対象とした医学研究のあり方について、兵庫医療大学、医学医療講演会、2012 年 4 月 19 日
- 2) 増井徹 ゲノム指針の改正とバイオバンク事業—個人情報保護、保因者情報、Bio Sample Management セミナー2012、有明コンファレンスセンター、2012 年 4 月 25 日
- 3) 増井徹 医薬基盤研究所の生物資源事業と難病研究 BIOtech2012、第 11 回国際バイオテクノロジー展/技術会議、東京ビックサイト、2012 年 4 月 27 日
- 4) Tohru Masui, On the revision of ethical guidelines for human genome/gene analysis research. In Session III: Cancer Bioinformatics and Others. The 2nd Japan-China Symposium on Cancer Research, 2012 10 May in Makuhari, Chiba
- 5) 増井徹、バイオリソース・バンク事業の現状と課題. 国立長寿医療研究センターセミナー、2012 年 7 月 4 日
- 6) 増井徹 NCGM バイオバンク、ヒトを科学研究の対象とすること、国立国際医療研究センター、病棟医師士長会セミナー、2012 年 7 月 18 日
- 7) 増井徹、高橋一郎、坂手龍一、鈴木哲史、医薬基盤研・難病研究資源バンクと国立国際医療研究センター・バイオバンクの現状と課題、千葉県バイオ・ライフサイエンス・ネットワーク会議バイオバンク研究部会シンポジウム、2012 年 9 月 14 日
- 8) Tohru Masui, Our Dream, Our Burden, and Our Future, UICC session at JCA meeting in Sapporo, 19 September, 2012.
- 9) Tohru Masui, Crossing the boundary, in Symposium: Cross boundary cancer studies, Asia Cancer Forum, Sapporo, 19 September 2012
- 10) 増井徹 医薬基盤研究所・難病研究資源バンクと国立国際医療研究センターのバイオバンクの現状と課題、千葉県バイオ・ライフサイエンス・ネットワーク会議、バイオバンク研究部会シンポジウム 2012 年 9 月 14 日
- 11) 坂手龍一、坂口由希、竹村清、高橋一郎、増井徹：「医薬基盤研究所の公開データベース」トーゴーの日シンポジウム 2012、時事通信ホール、2012 年 10 月 5 日
- 12) 竹村清、坂口由希、岩江荘介、坂手龍一、増井徹：「ヒト由来研究資源の政策・倫理・権利問題について」トーゴーの日シンポジウム 2012、時事通信ホール、2012 年 10 月 5 日

- 13) 増井徹 先端シーケンサーが拓く沖縄生物資源、モデレーター、Bio Japan 2012、パシフィコ横浜、2012年10月10日
- 14) Tohru Masui, Policy and Ethics in Biobanking, Symposium: Biobanks and Cancer Research. The 50th Japanese Society of Clinical Oncology Annual Meeting, Yokohama. 27 October, 2012.
- 15) 増井徹、わたくしのなにごわたくしのものか？ シンポジウム：生命倫理の立場からゲノム解析研究技術の進歩を考える、第57回日本人類遺伝学会 2012年10月27日
- 16) 増井徹、ヒトゲノム・遺伝子解析指針の見直しについてー「バンク」から「収集・分譲を行う機関」へ 第一回ヒト生物資源研究会設立記念シンポジウム、国立がんセンター、2013年1月18日
- 17) 増井徹 ヒトを対象としたライフサイエンス分野での研究倫理ーヒトゲノム・遺伝子解析研究の見直しについて、「ライフサイエンス研究と生命倫理に関する講演」、産総研、2013年2月8日
- 18) 増井徹 ヒトに由来する試料と情報の医学・生物学研究での利用枠組みについて、大阪大学蛋白質研究所セミナー、ビッグデータ時代に向けた医療データベース：医療と生命科学データベースの連携、2013年3月8日

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）
なし

[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
森崎裕子、森崎隆幸、	大動脈疾患による遺伝子異常	山口徹 他	Annual Review 循環器 2012	中外医学社	東京	2012	240-246
森崎裕子	ロイス・ディーツ症候群	遠藤文夫	先天代謝異常症候群	日本臨床社	大阪	2012	731-735

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
Takenouchi T, Kosaki R, Torii C, Kosaki K	Daytime Somnolence in an Adult with Smith-Magenis Syndrome	<i>American Journal of Medical Genetics</i>			
Takenouchi T, Nishina S, Kosaki R, Torii C, Furukawa R, Takahashi T, Kosaki K	Concurrent deletion of BMP4 and OTX2 genes, two master genes in ophthalmogenesis	<i>Eur J Med Genet.</i>	56(1)	50-53	2013
Osumi T, Miharu 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	<i>Pediatr Blood Cancer</i>	59(7)	1332-1333	2012
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.	<i>Am J Med Genet A.</i>	158A (10)	2621-2623	2012
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.	<i>Am J Med Genet A.</i>	158A (10)	2537-2541	2012
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.	<i>Am J Med Genet A</i>	158A (10)	2542-2544	2012

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.	<i>J Child Neurol</i>			2012
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.	<i>Am J Med Genet A</i>	158(8)	2000-2002	2012
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.	<i>Am J Med Genet A</i>	158(4)	812-815	2012
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 IIo processing in transcription-coupled nucleotide-excision repair.	<i>Nature Genet</i>	44(5)	586-592	2012
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.	<i>PLoS One</i>	7(4)	e36063	2012
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.	<i>J Hum Genet</i>	57(5)	338-341	2012
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.	<i>Lung Cancer</i>	77(2)	281-287	2012

Mishima H, Aerts J, Katayama T, Bonnal JP R, Yoshiura K.	The Ruby UCSC API: accessing the UCSC genome database using Ruby.	<i>BMC Bioinformatics</i>	13	240	2012
Hikida M, Tsuda M, Watanabe A, Kinoshita A, Akita S, Hirano A, Uchiyama T, Yoshiura K.	No evidence of association between 8q24 and susceptibility to nonsyndromic cleft lip with or without palate in Japanese population.	<i>Cleft Palate Craniofac J</i>	49(6)	714-717	2012
Ishikawa T, Toyoda Y, Yoshiura K, Niikawa N.	Pharmacogenetics of human ABC transporter ABCC11: new insights into apocrine gland growth and metabolite secretion.	<i>Front. Genet.</i>	3	306	2012
Kawakami A, Migita K, Ida H, Yoshiura K, Arima K, Eguchi K.	Autoinflammatory syndrome	<i>Nihon Naika Gakkai Zasshi</i>	101(9)	2733-2739	2012
Abe Y, Aoki Y, Kuriyama S, Kawame H, Okamoto N, Kurosawa K, Ohashi H, Mizuno S, Ogata T, Kure S, Niihori T, Matsubara Y	Costello and CFC syndrome study group in Japan. Prevalence and clinical features of Costello syndrome and cardio-facio-cutaneous syndrome in Japan: findings from a nationwide epidemiological survey	<i>Am J Med Genet A</i>	158A	1083-94	2012
Komatsuzaki S, Sakamoto O, Fuse N, Uematsu M, Matsubara Y, Ohura T	Clinical Reasoning: A young man with progressive subcortical lesions and optic nerve atrophy.	<i>Neurology</i>	79	E63-8	2012
Kikuchi A, Arai-Ichinoi N, Sakamoto O, Matsubara Y, Saheki T, Kobayashi K, Ohura T, Kure S.	Simple and rapid genetic testing for citrin deficiency by screening 11 prevalent mutations in SLC25A13.	<i>Mol Genet Metab.</i>	105	553-8	2012
Asano M, Fujimura T, Wakusawa C, Aoki Y, Matsubara Y, Aiba S.	A Case of Almost Unilateral Focal Dermal Hypoplasia Resulting From a Novel Mutation in the Gene.	<i>Acta Derm Venereol.</i>	93	120-121	2012

Patrinos GP, Smith TD, Howard H, Al-Mulla F, Chouchane L, Hadjisavvas A, Hamed SA, Li XT, Marafie M, Ramesar RS, Ramos FJ, de Ravel T, El-Ruby MO, Shrestha TR, Sobrido MJ, Tadmouri G, Witsch-Baumgartner M, Zilfalil BA, Auerbach AD, Carpenter K, Cutting GR, Dung VC, Grody W, Hasler J, Jorde L, Kaput J, Macek M, Matsubara Y, Padilla C, Robinson H, Rojas-Martinez A, Taylor GR, Vihinen M, Weber T, Burn J, Qi M, Cotton RG, Rimoin D; (International Confederation of Countries Advisory Council).	Human variome project country nodes: Documenting genetic information within a country.	<i>Hum Mutat.</i>	33	1513-9	2012
Narisawa A, Komatsuzaki S, Kikuchi A, Niihori T, Aoki Y, Fujiwara K, Tanemura M, Hata A, Suzuki Y, Relton CL, Grinham J, Leung KY, Partridge D, Robinson A, Stone V, Gustavsson P, Stanier P, Copp AJ, Greene ND, Tominaga T, Matsubara Y, Kure S	Mutations in genes encoding the glycine cleavage system predispose to neural tube defects in mice and humans.	<i>Hum Mol Genet.</i>	21	1496-503	2013
Izumi R, Niihori T, Suzuki N, Kato M, Warita H, Tateyama M, Aoki M, Takahashi T, Nagashima T, Funayama R, Nakayama N, Abe K, Matsubara Y.	Exome sequencing identifies a novel TTN mutation in a family with myofibrillar myopathy with early respiratory failure.	<i>J Hum Genet</i>	印刷中		2013
Inoue H, Mukai T, Sakamoto Y, Ogata T, et al.	Identification of a novel mutation in the exon 2 splice donor site of the POU1F1/PIT-1 gene in Japanese identical twins with mild combined pituitary hormone deficiency.	<i>Clin Endocrinol</i>	76 (1)	78-87	2012
Sugihara S*, Ogata T, Kawamura T, Urakami T, et al.	Genetic characteristics on HLA-cass II and class I among Japanese type 1A and type 1B diabetic children and their families.	<i>Pediatr Diabetes</i>	13 (1)	33-44	2012

Kagami M, Kato F, Matsubara K, Sato T, Nishimura G, Ogata T*	Relative frequency of underlying genetic causes for the development of UPD(14)pat-like phenotype.	<i>Eur J Hum Genet</i>	20 (9)	928–932	2012
Oto Y*, Obata K, Matsubara K, Ogata T, et al.	Growth hormone secretion and its effect on height in pediatric patients with different genotypes of Prader-Willi syndrome.	<i>Am J Med Genet A</i>	158A (6)	1477–1480	2012
Fuke-Sato T, Yamazawa K, Nakabayashi K, Ogata T* et al.	Mosaic upd(7)mat in a patient with Silver-Russell syndrome: correlation between phenotype and mosaic ratio in the body and the placenta.	<i>Am J Med Genet A</i>	158A (2)	465–468	2012
Stoppa-Vaucher S, Ayabe T, Paquette J, Ogata T, et al.	46, XY gonadal dysgenesis: new <i>SRY</i> point mutation in two siblings with paternal germ line mosaicism.	<i>Clin Genet</i>	82 (6)	505–513	2012
Abe Y, Aoki Y*, Kuriyama S, Ogata T, et al.	Prevalence and clinical features of Costello syndrome and cardio-facio-cutaneous syndrome in Japan: Findings from a nationwide epidemiological survey.	<i>Am J Med Genet A</i>	158A (5)	1083–1094	2012
Koyama Y*, Homma K, Fukami M, Ogata T, et al.	Two-step biochemical differential diagnosis of classical 21-hydroxylase deficiency and cytochrome P450 oxidoreductase deficiency in Japanese infants using uUrinary Pregnanetriolone / Tetrahydrocortisone Ratio and 11b-hydroxyandrosterone by Gas chromatography - mass spectrometry.	<i>Clin Chem</i>	58 (4)	741–747	2012
Sekii K*, Itoh H, Ogata T, et al.	Deterioration of myocardial tissue Doppler indices in a case of fetal hydrothorax as a promising indication for clinical intervention before the development of nonimmune hydrops fetalis.	<i>Arch Gynecol Obstet</i>	286 (4)	1079–1080	2012
Kalfa N, Fukami M, Philibert P, Ogata T, et al.	Screening of <i>MAMLD1</i> mutations in 70 Children with 46,XY DSD: Identification and functional analysis of two new mutations.	<i>PLoS One</i>	7 (3)	e32505	2012

Qin X-Y, Miyado M, Kojima Y, Ogata T, et al	Identification of novel low-dose bisphenol a targets in human foreskin fibroblast cells derived from hypospadias patients.	<i>PLoS ONE</i>	7 (5)	e36711	2012
Sekii K*, Ishikawa T, Ogata T, Itoh H, Iwashima S.	Fetal myocardial tissue Doppler indices before birth physiologically change in proportion to body size adjusted for gestational age in low-risk term pregnancies.	<i>Early Hum Dev</i>	88 (7)	517–523	2012
Fukami M*, Tsuchiya T, Takada S, Ogata T, et al.	Complex genomic rearrangements in the <i>SOX9</i> 5' region in a patient with Pierre Robin sequence and hypoplastic left scapula.	<i>Am J Med Genet A</i>	158A (7)	1529–1534	2012
Ogata T*, Fukami M, Yoshida R, Nagata E, Fujisawa Y, Yoshida A, Yoshimura Y	Haplotype analysis of <i>ESR2</i> in Japanese patients with spermatogenic failure.	<i>J Hum Genet</i>	57 (7)	449–452	2012
Qin X-Y, Kojima Y, Ogata T, et al.	Association of variants in genes involved in environmental chemical metabolism and risk of cryptorchidism and hypospadias	<i>J Hum Genet</i>	57 (7)	434–441	2012
Nagasaki K, Iida T, Ogata T, et al.	<i>PRKARIA</i> mutation affecting cAMP-mediated G-protein-coupled receptor signaling in a patient with acrodysostosis and hormone resistance.	<i>J Clin Endocrinol Metab</i>	97 (9)	E1808–1813	2012
Kagami M, Matsuoka K, Nagai T, Ogata T, et al.	Paternal uniparental disomy 14 and related disorders: placental gene expression analyses and histological examinations.	<i>Epigenetics</i>	7 (10)	1142–1150	2012
Moritani M, Yokota I, Tsubouchi K, Ogata T, et al.	Identification of <i>INS</i> and <i>KCNJ11</i> gene mutations in type 1B diabetes in Japanese children with onset of diabetes before 5 yr of age.	<i>Pediatr Diabetes</i>	2012 Sep 10. doi	10.1111/j.1399-5448.2012.00917.x.	[Epub ahead of print]
Suzuki-Suwanai A, Ishii T, Haruna H, Ogata T, et al.	A report of two novel <i>NR5A1</i> mutation families: possible clinical phenotype of psychiatric symptoms of anxiety and/or depression.	<i>Clin Endocrinol</i>		(accepted)	