

図1 症例2の RevealSM SNP マイクロアレイ結果 15 q 14 領域に 4.5Mb の欠失を認めた (▽)。欠失範囲内に *SPRED1* 遺伝子が含まれていた (図下段の右方)。

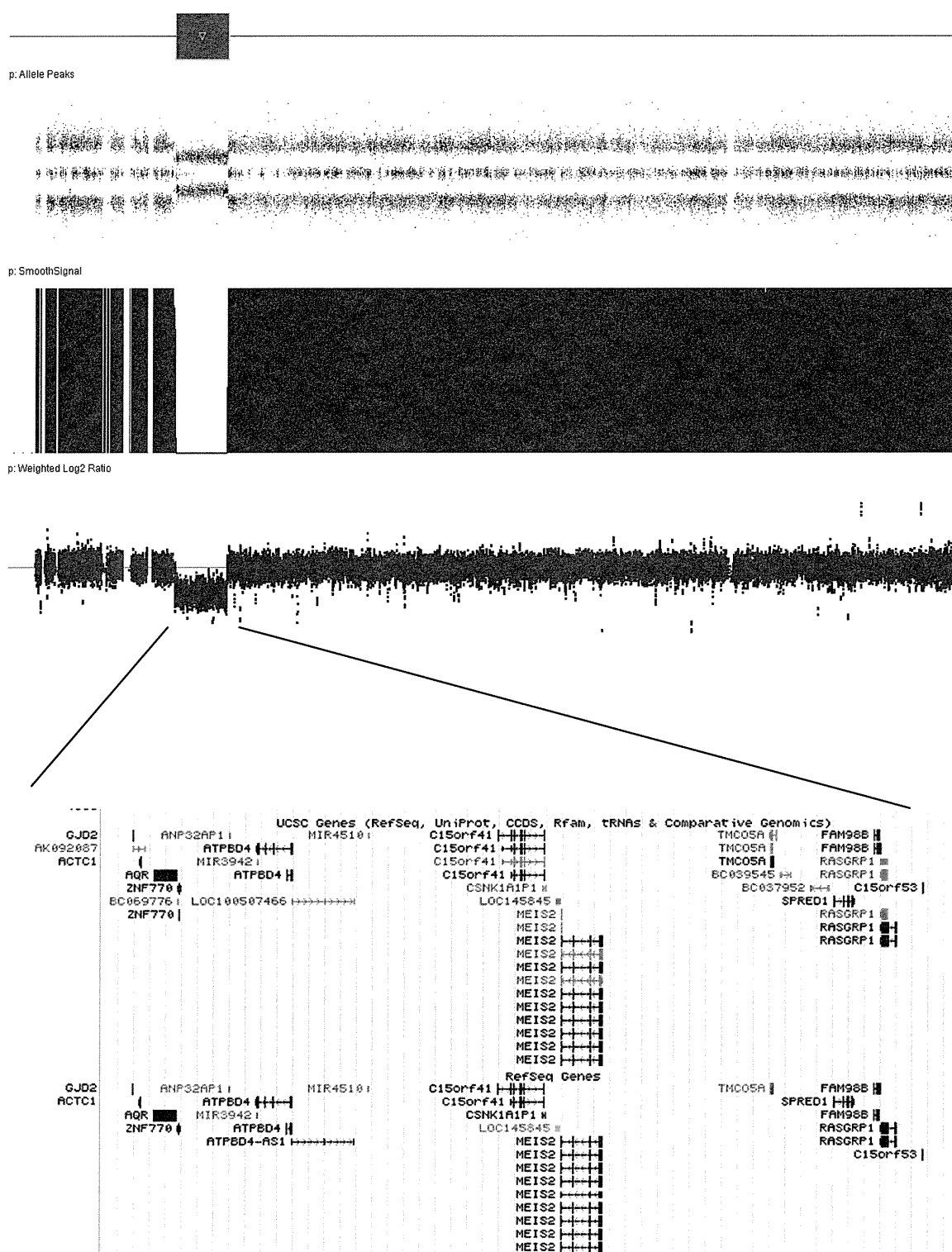
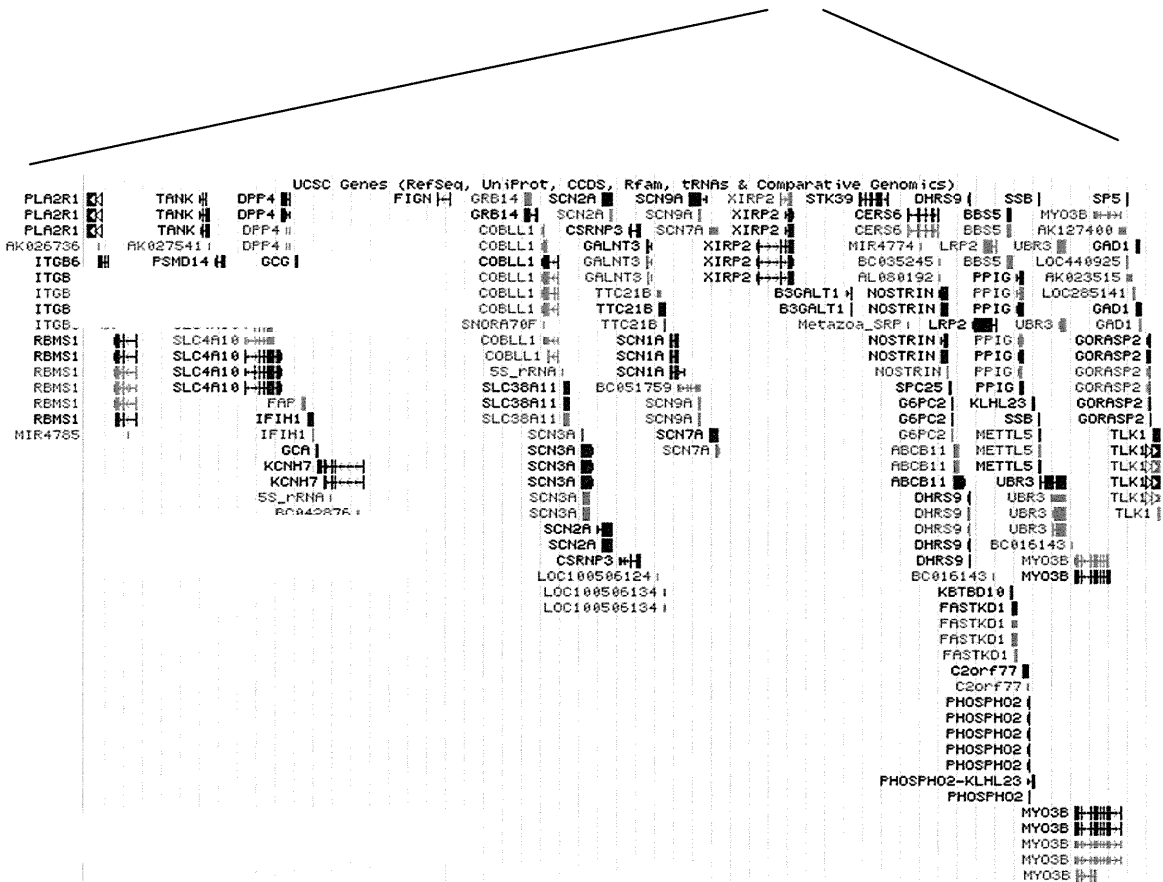
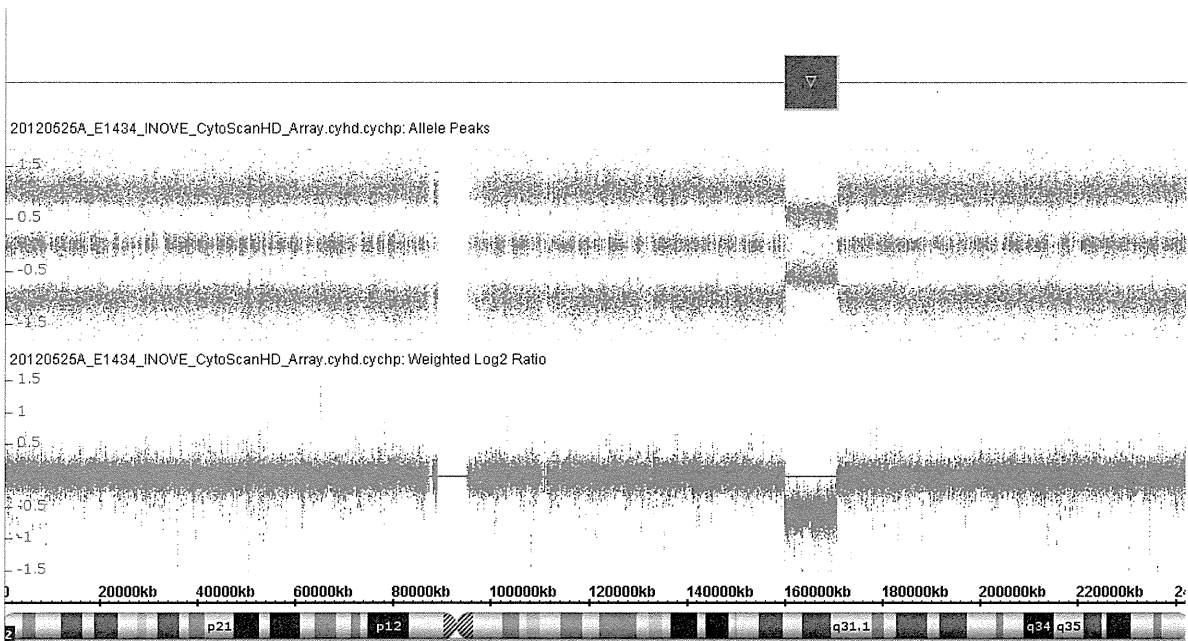


図2 症例3の RevealSM SNP マイクロアレイ結果  
 2q24 に *SCN1A* などのてんかん遺伝子群の欠失 (▽) を認めた。



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

先天多発奇形精神遅滞 (MCA/MR) 患児を対象とした診療データベースの構築と  
マイクロアレイスクリーニングの検討

研究分担者 水野誠司  
愛知県心身障害者コロニー中央病院 臨床第一部長

**研究要旨**

多発奇形/精神遅滞を有する先天異常児の臨床においては、臨床診断の鍵となる患者の小奇形、合併症、成長発達歴などの患者情報を短時間の外来診療の中で把握していることが困難なため、現場において活用できる患者情報のデータベースを市販のデータベースソフトで診療用のデータベースを構築した。このデータベースを用いることにより複数の診療情報が一画面に表示され、また複数の患者から特定の小奇形をキーワードとして検索を行うことができる。これは汎用の電子カルテでは行えず、奇形症候群の診療に有用なツールである。

今回研究分担者の所属する病院診療科に通院中の患者から、診断が未確定の先天多発奇形/精神遅滞 (MCA/MR) 患者を特定のキーワードを用いて抽出した 42 例を対象に、マイクロアレイ染色体検査(限界感度約 150Kb)を順次施行し、4 名のコピー数異常を診断した。4 例中 3 例は過去に報告があり症候群として OMIM に登録されている染色体微細異常症候群であり、1 例については現在欠失領域との関連を検討中である。先天多発奇形/精神遅滞 (MCA/MR) の一般診療において、マイクロアレイ解析の有用性は高いと考えられた。

**研究協力者**

黒澤健司(神奈川県立こども医療センター遺伝科)

**A. 研究目的**

先天異常症候群の形態的診断の難しさの一つは、医師が把握すべき患児の身体情報や病歴、成長発達過程の情報が多岐にわたる膨大な量であり、それを診察時に十分に理解していなければならないことである。

通常、稀少な先天異常症候群は当初診断不明の先天奇形・精神遅滞として受診し、長期間フォローアップの過程で、ディスモルフォロジーによる診断及び遺伝学的検査により確定診断に至る。稀少な疾患においては、Dysmorphology による診断は一つのアートであり、知識と経験を有する特定の医師の存在に負うところが大きい。医療の継続性と普遍性においては特定の人間の能力に依存することは好ましくない。

診断未確定例を含めた先天異常症候群の効率的な診療と家族への情報提供、診断のための身体所見情報検索、類縁疾患の検出が容易に行えることを目的として、市販のデータベースソフトを用いた施設内の診療データベースを作成した。

**B. 研究方法**

1) 汎用データベースソフトにて先天異常症候群診断用の施設内データベースを作成。2010 年～2012 年 12 月の間に受診歴のある患児から、本データベースを用いて特定の検索語句を用いて先天多発奇形/精神遅滞 (MCA/MR) 症例を抽出する。いずれも染色体 G バンド分染法で異常が検出されていない症例を抽出対象とした。

- 2) 該当した診断未定の MCA/MR 患児を対象に、保護者の同意を得られた症例に対して、マイクロアレイ解析（アジレント社 Array-CGH (Human Genome CGH Microarray 60A Kit, Agilent Technologies, Santa Clara, CA)）を施行する。
- 3) 異常所見を呈した患児についてその臨床所見を提示する。

## C. 研究結果

1) FileMaker 社のデータベース作成ソフトウェア FileMakerPro (ファイルメーカー社) を用いて、診療と診断に必要な下記の項目でフィールドを作成し、一画面で患者の主要な情報が一覧できるように作成した(図 1)。以下にデータベース項目(フィールド)を示す。数字以外のフィールドは全て可変長である。

### 【基本診療情報】

氏名、生年月日、性別、同胞の数、家族構成、出生時の父母の年齢、紹介元医療機関、紹介元医師名。同胞の数は、例として △■○□と家系図を想起できる記号で表示した。家族構成も両親の婚姻状態と保因の有無が一瞥できるよう記号で表示した(例 □/ー●)

### 【遺伝歴、周産期情報】

家系内の主な保因者情報、周産期の仮死の有無など最小限の情報を記述入力。

### 【主要所見】

複数の奇形所見の中で診断的価値があると思われる特記すべき所見を最大 8 項目記入。

### 【患者画像】

データベースとは別の領域に患者別フォルダーに身体所見の画像を保存し、データベース画面からワンクリックで個人のフォルダーを開くことができるようにスクリプトを作成した。

### 【診断名】

既知の疾患名を有する場合は、診断名、染色体異常名を記載。未診断の場合は、MCA/MR 他、特記すべき合併症を英語で入力。

### 【身体計測値】

出生時の在胎週数、身長、体重、頭囲を全例記入。

現在の身長、体重、頭囲は SD 値で記入。【特徴的身体所見】

自由記載で 160 字の入力が可能。部位別のフィールド設定は行っていない。

### 【遺伝学的検査】

染色体 G 分染核型、マイクロアレイ検査(染色体番号と開始点と終点の塩基番号)、遺伝子検査その他の遺伝学的検査を自由記載。

### 【画像及び各種検査結果】

中枢神経系の画像所見、主な画像診断所見、骨年齢、主な検査所見。

### 【合併症及び過去及び現在の医療】

循環器合併症、眼科合併症、耳鼻科合併症、整形外科的合併症、歯科合併症、外科泌尿器合併症、内分泌的合併症、神経科および精神科合併症の項目を作成して、合併症や必須検査受検の有無、現在の通院状況を文章で自由記載。

### 【発達発育歴】

発達のマイルストーンとなる寝返り、坐位、始歩、始語の月齢を記載。DQ 及び IQ の数値も記載。

### 【療育歴】

現在の通学通園場所、受けている療育、取得している障害者手帳、所属する患者会の項目を設けた。

### 【その他】

現在の投薬内容、生活上の問題点、必要な医療的ケアの内容(胃瘻、気管切開など)、自由記載のフォローアップメモ欄を項目を設けた。

### 【インターネット情報とのリンク】

診療中にインターネット上の最新情報にアクセスできるように、診断名最上位の項目をワンクリックで、PubMed, OMIM, GeneReviews から同時に検索が可能になるようにスクリプトを作成した。

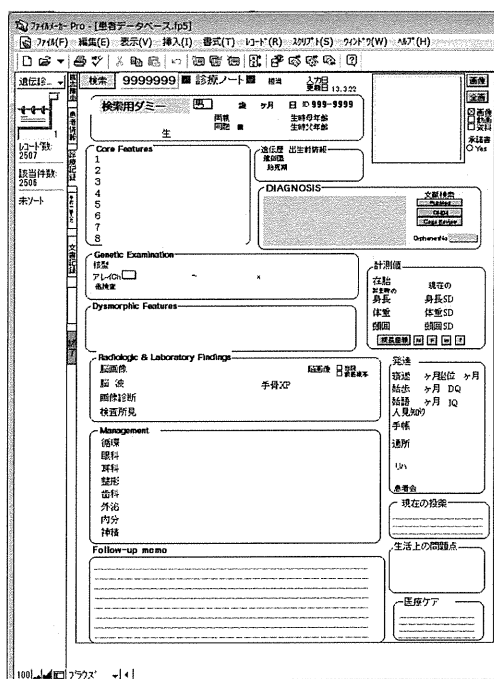


図1 入力表示画面

2) 平成24年12月現在で2465名の患児を登録した。診断未特定の複数の大奇形または小奇形をともなう患者は122名。過去2年以内に通院歴がある症例72例から家族の同意の得られた42名をマイクロアレイ解析の対象とした。

3) 4例に病因と考えられるコピー数の異常を認めた。以下に症例の概容を記載する。

症例1) T.Y. 5歳男児。小腸閉鎖、特徴的顔貌、精神遅滞、成長障害

arr 17p11.2(16,865,923-618,904,953) x 3  
17p11.2 に約 2.0Mb の重複。FISH 解析にて 17p11.2 Smith-Magenis Syndrome 領域のシグナルの過剰を認めた。

Potocki-Lupski 症候群

在胎40週、出生時体重2710g、身長49.4cm、頭囲31.0cmで正常経膈分娩で出生。出生後の腹部膨満があり小腸閉鎖の診断で開腹手術を受ける。運動発達の遅れに生後半年頃に気づかれる。始歩は20ヶ月。

特徴的身体所見として、平坦な鼻根、内眼角贅皮、眼瞼裂斜下、斜視を認める。第5指短小はなし。

循環器合併症なし。脂腺母斑あり。現在の身体計測値SDは、身長-1.5SD、体重-2SD、頭囲-0.5SD。3歳時の発達指数61(KIDS乳幼児発達スケール)。やや多動傾向があり、他者の反応を楽しむ明るい性格特性がある。

症例2) K.M. 4歳女児 先天性心疾患、精神運動発達遅滞、難治性てんかん

arr 17p13.2p13.1(4,387,305-7,352,329) × 1  
17p13.1-p13.2 領域に 3.0Mb の欠失

在胎40週0日に近親婚のない健康な24歳の母と26歳の父から正常経膈分娩で出生。出生時体重3424g、身長52.5cm、頭囲34.5cmの標準計測値。新生児期に心雑音を認め心房中隔欠損と動脈管開存症を診断。筋緊張低下が強く運動発達の遅れを認める。2歳半でつかまり立ち可。人見知りなく、言語理解言語表出無し。3歳から脱力を伴うてんかん発作が始まり、この頃から自発運動が減少し退行を認める。視覚反応が減少し黄斑の低形成～無形成を認めた。

過去に同部位の欠失例の報告が無く、現在の臨床症状との関連を検討中である。

現在の身体計測値SDは、身長1SD、体重1SD、頭囲-2SDである。

始歩はヶ月。

発達指数DQは。

染色体Gバンド分染法は46,XX, arr 17p13.2p13.1 × 1であった。その他の遺伝学的検査は全サブテロメア異常なし。

特徴的身体所見として、頭蓋骨早期癒合なし 幅広の口蓋垂(+) 比較的小さな手足を認める。

脳画像はMRI 豊橋市民病院 てんかん C 海馬萎縮

脳波は市民病院 脳波異常

循環器合併症として心房中隔欠損 PDA 豊橋市民1/y いずれOpを診断されている。

眼科的合併症として豊橋市民 内斜視 → 小児C

唐木 Dr を診断されている。

症例 3) O.M. 3 歳女兒。口唇口蓋裂、先天性心疾患、出生前後の成長障害、眼瞼裂狭小眼瞼下垂

arr 16p13.3(1,206,922-6,552,944) x 3

16p13.3 重複症候群

在胎 37 週で出生。出生時体重 1682g、身長 41.5cm、頭囲 29cm、近親婚のない健康な両親 36 歳の母と 35 歳の父から出生。出生前に口唇口蓋裂と先天性心疾患を診断、出生後新生児期に口唇裂と粘膜下口蓋裂、難聴、臍ヘルニア、外反足を診断される。ファロー四徴症を 1 歳 1 ヶ月時に根治術。

出生時から眼瞼裂狭小が認められ、開眼時も瞳孔を覆う眼瞼下垂を伴うため、1 歳 3 ヶ月時に眼瞼挙上術を受けた。主な身体所見

3 歳児の計測値 (SD) : 身長-2.6SD、体重-1.6SD、頭囲-3.2SD。

頭髪 : カールした毛髪、眼周囲 : 眼瞼裂狭小、眼瞼下垂、薄い眉毛、内眼角贅皮、眼間開離。耳介 : 耳介変形 (対耳輪上脚の欠損、耳介低位)。口唇裂、口蓋裂、巨舌。四肢 : 肘関節の拘縮 短い母指、母指の近位付着、第 5 指内彎短小。精神運動発達 :

3 歳時で寝返り可、はいはい不可、坐位不可。有意語無し、言語理解は数語。対人的関心と軽度の人見知りはある。過去に報告例のある 16p13.3 重複症候群 (OMIM613458) 診断し臨床症状の詳細を検討中。

症例 4) I.J. 1 歳女兒 : 鎖肛、著しい成長障害、小脳虫部低形成、

arr 2p16.1p14(60,676,037-65,731,798) x 1

2p14p16.1 に約 5Mb の欠失

在胎 39 週、27 歳の母と 29 歳の父から出生時体重 2484g、身長 44.5cm、頭囲 31cm で正常経陰分娩で出生。出生時に低位鎖肛と小頭を認めた。その後、僧帽弁逆流、頭蓋骨早期閉鎖、斜視、指関節

の伸展制限を診断されている。成長障害が著しく、1 歳 6 ヶ月時の身体計測値 SD は、身長-6SD、体重-3.4SD、頭囲-5SD である。精神運動発達遅滞があり、1 歳 6 ヶ月時に寝返り可、坐位不可。1 時間毎に覚醒する睡眠障害がある。頭部 MRI にて小脳虫部低形成を認める。

過去に報告がある 2p16.1-p15 欠失症候群 (MIM612513) の欠失領域を含み、脳形成異常、指の形態など過去の報告例と類似しており検討中である。

#### D. 考察

先天異常症候群の臨床において診断に必要な身体情報の種類と項目は極めて多く、通常の診療記録としての電子カルテは先天異常症候群の診療を想定して設計されていないために一般の外来診療の中でそれらを記載し確認することは難しい。そこで市販のデータベースソフトを使用して先天異常症候群に特化した施設内の小データベースを設計した。

一面の画面に必要な臨床情報が全て表示され、画像ファイルへのアクセスも瞬時に行え、インターネットでの文献や遺伝情報の検索も可能であり奇形症候群の診断には有用であると考えられる。複数の患者から共通する身体所見でキーワードを検索することは、現行の電子カルテでは不可能であり、先天奇形症候群に特化したデータベースはその点での利用価値が高い。また診療者の主観的なコメントも奇形症候群の診断には参考になることがあり、複数の医療者で診療する場合や、将来担当医が変わる場合を想定した場合にも意義のあることだと考えられる。

これらのデータベースを用いて未診断の先天多発奇形精神遅滞患者を抽出しマイクロアレイスクリーニングを実施し 4 例の微細欠失・重複症例を診断した。4 例中 3 例は過去に報告があり症候群として OMIM に登録されている染色体微細異常症候群であった。過去に報告のない 1 例について現在欠失領域との関連を検討中である。

#### E. 結論

先天異常症候群の診療に特化したデータベースを作成し、染色体 G バンド法及びサブテロメア FISH 解析と奇形診断で原因が特定できない先天多発奇形・精神遅滞を有する患児を抽出した。マイクロアレイ解析にて 4 名の微細欠失/重複の患児を診断し、その臨床症状について記載した。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Miyake N, Mizuno S, Okamoto N, Ohashi H, Shiina M, Ogata K, Tsurusaki Y, Nakashima M, Saitsu H, Niikawa N, Matsumoto N. KDM6A Point Mutations Cause Kabuki Syndrome. *Hum Mutat.* 2012 Oct 17. doi: 10.1002/humu.22229. [Epub ahead of print]

Takanashi J, Okamoto N, Yamamoto Y, Hayashi S, Arai H, Takahashi Y, Maruyama K, Mizuno S, Shimakawa S, Ono H, Oyanagi R, Kubo S, Barkovich AJ, Inazawa J. Clinical and radiological features of Japanese patients with a severe phenotype due to CASK mutations. *Am J Med Genet A.* 2012 Dec;158A(12):3112-8.

Miyake N, Mizuno S, Okamoto N, Ohashi H, Shiina M, Ogata K, Tsurusaki Y, Nakashima M, Saitsu H, Niikawa N, Matsumoto N. KDM6A Point Mutations Cause Kabuki Syndrome. *Hum Mutat.* 2012 Oct 17. doi: 10.1002/humu.22229. [Epub ahead of print]

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 (Kyoto).* 2012 Jun;52(2):82-6.

Honda S, Hayashi S, Nakane T, Imoto I, Kurosawa K, Mizuno S, Okamoto N, Kato M, Yoshihashi H, Kubota T, Nakagawa E, Goto Y, Inazawa J. The incidence of hypoplasia of the corpus callosum in patients with dup (X)(q28) involving MECP2 is associated with the location of distal breakpoints. *Am J Med Genet A.* 2012 Jun;158A(6):1292-303.

Tsurusaki Y, Okamoto N, Ohashi H, Kosho T, Imai Y, Hibi-Ko Y, Kaname T, Naritomi K, Kawame H, Wakui K, Fukushima Y, Homma T, Kato M, Hiraki Y, Yamagata T, Yano S, Mizuno S, Sakazume S, Ishii T, Nagai T, Shiina M, Ogata K, Ohta T, Niikawa N, Miyatake S, Okada I, Mizuguchi T, Doi H, Saitsu H, Miyake N, Matsumoto N. Mutations affecting components of the SWI/SNF complex cause Coffin-Siris syndrome. *Nat Genet.* 2012 Mar 18;44(4):376-8

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 Part A* 2012.158A:97-102.

##### 2. 学会発表

S. Mizuno, M. Oshiro, M. Seishima, N. Okamoto, Y. Makita, N. Wakamatsu. BRESHECK syndrome and IFAP syndrome are allelic disorders caused by mutation in MBTPS2. *European Human Genetics Conference 2012, Nuremberg, Germany 2012.6.*

水野誠司、西恵理子、谷合弘子、村松友佳子 1、青木洋子、松原洋一. 3歳以降まで原因不明の摂食障害を呈した Noonan 症候群及び CFC 症候群の 3 例. 第 35 小児遺伝学会、久留米 2012.4.22

水野誠司、村松友佳子、谷合弘子、齋藤加世子、若松延昭. Mowat-Wilson 症候群の手指及び身体の形態的特徴. 第 52 回日本先天異常学会学術集会 東京 2012.7.6

水野誠司、西恵理子、村松友佳子、黒澤健司、岡本伸彦、鶴崎美徳、三宅紀子、松本直通. Coffin Siris 症候群の 2 例 - ARID1B 欠失例と変異例 - 第 57 回日本人類遺伝学会 2102.10.24

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

該当無し

## 診断未定多発奇形・発達遅滞を示す患者の病因解明

研究分担者 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：**診断未定多発奇形・発達遅滞を示す患者においては、微細な領域のゲノムコピー数異常が関わっていることが多い。これらの患者を対象にマイクロアレイを用いた解析を行うと 17%程度で何らかの変異が認められる。今年度、新たに診断未定多発奇形・発達遅滞を示す患者を対象とした解析を行った。

**研究方法：**多発奇形・発達遅滞を示す患者のうち、従来の G-band 法では異常が認められなかった診断未定患者を対象にマイクロアレイを用いた解析を行った。異常が認められた場合には、基本的に FISH 法で確認し、de novo の有無を調べるために両親解析を行った。なお、本研究は学内の倫理委員会の承認に基づいて行われ、対象者からは書面によるインフォームド・コンセントを取得して行った。

**研究結果：**2人の患者において、過去に1例だけ報告のある 3p21.31 の微細欠失を認めた。患者は2人とも女性であり、乳児期から発達の遅れが認められていた。特徴的な顔貌と低身長、高 CK 血症を認め、頭部 MRI 検査で白質障害を認めた。これらの症状は非常に特徴的であり、臨床的に認識可能な症候群であると考えられた。過去の1例を加えた3例で共通して欠失している約 1-Mb の領域に責任遺伝子が存在すると考えられる。

**結論：**今回、診断未定多発奇形・発達遅滞を示す女性患者2名において、お互いに重なり合う微細欠失を 3p21.31 領域に認めた。この領域の欠失は過去に1例だけ報告があるが、臨床症状には共通した極めて特徴的な所見があり、新規症候群として認識されると考えられた。

### A. 研究目的

診断未定多発奇形・発達遅滞を示す患者においては、微細な領域のゲノムコピー数異常が関わっていることが多い。これらの患者を対象にマイクロアレイを用いた解析を行うと 17%程度で何らかの変異が認められる。今年度、新たに診断未定多発奇形・発達遅滞を示す患者を対象とした解析を行った。

### B. 研究方法

#### (1) 実施計画と経過

多発奇形・発達遅滞を示す患者のうち、従来の G-band 法では異常が認められなかった診断未定患者を対象にマイクロアレイを用いた解析を行った。異常が認められた場合には、基本的に FISH 法で確認し、de novo の有無を調べるために両親解析を行った。なお、本研究は学内の倫理委員会の承認に基づいて行われ、対象者からは書面によるインフォームド・コンセントを取得して行った。症例1は2歳の女性。健康な姉がいる。乳児期より筋緊張低下があり、発達が遅れていた。発達指数は 60 と軽度の遅れを示す。特徴的な顔貌を示し、

血清 CK 値は 1,075U/L と上昇している。大脳側脳室後角周囲白質に両側性に T2-high の領域を認めた。

症例2は14歳の女性。兄は West 症候群の既往があり、発達障害を示している。乳児期より、低身長のために治療を受けている。発達の遅れがあり IQ は 38 と中等度の遅れを示す。特徴的な顔貌があり、血清 CK 値は 465U/L と上昇している。頭部 MRI で大脳側脳室後角周囲白質に両側性に T2-high の領域を認めた。

#### (2) 倫理面への配慮

本研究においては患者情報に基づく遺伝子解析を行うことから、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の承認を得て、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した。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した。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した。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った。

### C. 研究結果

2人の患者において、過去に1例だけ報告のある3p21.31の微細欠失を認めた。患者は2人とも女性であり、乳児期から発達の遅れが認められていた。特徴的な顔貌と低身長、高CK血症を認め、頭部MRI検査で白質障害を認めた。

### D. 考察

これらの症状は非常に特徴的であり、臨床的に認識可能な症候群であると考えられた。過去の1例を加えた3例で共通して欠失している約1-Mbの領域に責任遺伝子が存在すると考えられる。

### E. 結論

今回、診断未定多発奇形・発達遅滞を示す女性患者2名において、お互いに重なり合う微細欠失を3p21.31領域に認めた。この領域の欠失は過去に1例だけ報告があるが、臨床症状には共通した極めて特徴的な所見があり、新規症候群として認識されると考えられた。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) 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)
- 2) 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)
- 3) 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)
- 4) 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)
- 5) 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)

- 6) 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)
- 7) 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)
- 8) 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)
- 9) 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)
- 10) Shimojima K, Shimada S, Sugawara M, Yoshikawa N, Nijima 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).
- 11) 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)
- 12) 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.
- 13) 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.
- 14)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.
- 15)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.
- 16)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.
- 17)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.
- 18)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.
- 19)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.
- 20)Miyatake S, Miyake N, Touho H, Nishimura-Tadaki A, Kondo Y, Okada I, Tsurusaki Y, Doi H, Sakai H, Saito 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.
- 21)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.
- 22)Shimojima K and Yamamoto T. Growth profiles of 34 patients with Wolf-Hirschhorn syndrome. *J Pediatr Genet* 1: 33-37, 2012.
- 23)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.

#### G. 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

## 先天性肋骨異常を伴う先天性脊柱変形の病態と重症度の判定基準策定に向けて

研究分担者 川上 紀明  
国家公務員共済組合連合会名城病院整形外科 部長

**研究要旨:**多発奇形を有する小児において骨格の先天性異常の中でも脊柱の形態的異常は脊柱変形や胸郭変形として日常生活のみならず生命維持にも多大な支障を来すことが少なくない。しかしながら、その病態や程度には症例ごとの差が大きくどのような変形が臨床上問題となるのか未だ明らかではない。本研究は先天性脊椎異常に由来する脊柱変形の発生状況と病態を調査することから重症度を判定する基準案を作成することである。肋骨異常を伴う先天性脊柱変形を有する70例における自然経過を調査し、年齢別悪化状態を側彎の大きさ、SAL,などを参考にして私案を作成し報告した。今後、臨床的裏付けを求めて検証する予定である。

### A. 研究目的

多発奇形を有する小児において骨格の先天性異常の中でも脊柱の形態的異常は脊柱変形や胸郭変形として日常生活のみならず生命維持にも多大な支障を来すことが少なくない。しかしながら、その病態や程度には症例ごとの差が大きく、どのような変形が臨床上問題となり、どのような治療をいつ頃開始すべきか、など未だ明確な基準はない。本研究の目的は先天性脊椎異常に由来する脊柱変形の発生状況と病態を調査し、その情報をもとに変形の悪化から生じる病態の重症度を判定する基準を作成することである。

### B. 研究方法

平成21年度から開始された胸郭不全症候群の全国調査にて収集し得た10歳以下の年齢において未治療で、最低2年以上の経過観察し得た肋骨異常を伴った先天性側弯症患者70人を対象とした。症例は以下の3群に分けてその進行度を評価し、肋骨異常、脊椎の奇形タイプを考慮して検討した。

生下時から5-6歳まで経過を観察（乳幼児期：乳児期、幼児期）

5-6歳から10-11歳まで観察できた症例（学童期）  
11歳以後18歳未満で経過を観察（思春期）

### C. 研究結果

症例は56例が片側性の肋骨異常、16例が両側性の肋骨異常を伴っていた。片側性の56例では初診時の側弯は $46.9\pm 26.0^\circ$ であったが、最終観

察時 $65.7\pm 30.7^\circ$ まで進行していた。

両側性の肋骨癒合症例では臨床上問題となる側弯を有せず、Campbellらの一次性の胸郭不全症候群（Thoracic insufficiency syndrome : TIS）の分類ではすべてIIIaに属する胸郭変形を伴っていた。SALも有意な低下は認められなかった。

片側性の症例における側弯の進行度は乳幼児期から幼児期で $5.0\pm 5.6^\circ/\text{年}$ 、幼児期から学童期で $2.3\pm 2.1^\circ/\text{年}$ 、学童期から思春期で $3.8\pm 2.2^\circ/\text{年}$ となっており、乳幼児期で最も悪化していた。臥位から立位への移行期における乳児期では、 $7.8\pm 7.0^\circ/\text{年}$ の最も大きい進行度を示していた。肋骨異常のタイプや部位との関係では、側弯の大きさは混合型、癒合、欠損、近接の順で大きく、進行度では混合、欠損、癒合、近接の順であった。

併存疾患の検討では、Klippel-Feil症候群が12例と最多で、以下、先天性脊髄異常11例、先天性心疾患8例、鎖肛4例、先天性腎奇形2例、等であった。

### D. 考察

各時期における側弯の大きさ、進行度、その胸郭左右差、X線学的特徴、呼吸状態などを考慮し、重症と判断できる状況を10歳以下で3つの年代にまとめて下記のような私案を提案した。  
1.0-2歳

側弯： $>85-90^\circ$

側弯： $45-50^\circ\sim 85-90^\circ$

側弯： $<45-50^\circ$ （少なくとも下記の一つを満たす）

NPPVを必要とする高度胸郭変形

RVA(肋骨脊椎角) $>90^\circ$ の胸郭変形

T5 高位の胸郭横径が T12 高位の 50% 以下  
Jurne 症候群,  
Jarcho-Levine 症候群 (Spondylothoracic type)  
SAL<70%  
側弯の悪化>10°/年  
両側性の肋骨異常を有する症例  
椎骨の奇形と肋骨の異常が胸椎や胸郭で 1/2 以上の存在  
2.年齢 2～6 歳  
側弯:>85-90°  
側弯: 45-50°～85-90°  
側弯悪化 >5°/年、SAL<70% と NPPV が必要  
側弯<45°  
側弯悪化>10°/年と SAL<70%  
NPPV が必要  
3. 6～10 歳  
側弯:>85-90°  
側弯: 45-50°～85-90°  
著しい胸郭変形を伴う  
側弯悪化>5°/年  
Scoliosis:<45°  
側弯悪化>10°/年と SAL<70%  
装具やギプス治療中においても側弯悪化>5°/年

本疾患を評価する場合に呼吸機能データを加えて形態と機能の両方から検討することは大変重要なことである。胸郭変形と脊柱変形の両方を含めた X 線画像データは比較的容易に測定できる。しかし、幼小児における呼吸状態を評価することは重要ではあるが、実際に測定する方法がない。6-7 歳になると呼吸機能検査が可能となり、その後は肺活量や一秒率など比較検討できるデータが得られるようになるが、それ以前は全くもって測定することは不可能である。上記私案ではその点から NPPB などが必要となる状態があるかどうか、を指標として X 線画像パラメーターと同等の位置に加えた。

上記私案は未だ実際の症例にどの程度適合し、治療方針を検討する上にどの程度役立つのか未だ検証される段階には至っていない。考えられる問題点としては、まだ或る一定のレベルまで

悪化はしていないが、将来悪化して呼吸状態が悪くなる患者が私案から落ちてしまうかもしれない点があり、今後、さらに実際の症例にて検討を加え、より臨床に即した重症度評価基準を提唱できるように検討していきたい。

## E. 結論

X 線画像データと呼吸機能を含めた重症度評価基準を年齢群別で分け、試案として報告した。今後、臨床上での検証が必要であり、より臨床使用に適した基準になるように検討を加えていきたい。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

川上紀明、辻太一、小原徹哉、他. 肋骨異常を合併した先天性側弯症;成長期における支援経過の検討. J Spine Res.3: 1770-1474, 2012.

### 2. 学会発表

今釜史郎、石黒直樹、川上紀明、他.胸郭不全症候群患者における死亡原因調査. 第 46 回日本側弯症学会、神戸. 2012 年 10 月 31 日、11 月 1 日.

小野貴司、竹下克志、川上紀明、他.胸郭不全症候群における胸椎の変形が発育や呼吸状態に与える影響. 第 46 回日本側弯症学会、神戸. 2012 年 10 月 31 日、11 月 1 日.

辻太一、川上紀明、小原徹哉、他. EOS に対する Corrective Cast の胸郭形態に与える影響. 第 46 回日本側弯症学会、神戸. 2012 年 10 月 31 日、11 月 1 日.

川上紀明、辻太一、小原徹哉、他. 胸郭・脊柱変形に対する VEPTR を用いた成長温存手術: 60 例の治療成績. 第 46 日本側弯症学会、神戸. 2012 年 10 月 31 日、11 月 1 日.

川上紀明.高度胸郭変形を伴う早期発症側弯症の重症度分類(私案).第 3 回胸郭不全症候群(TIS) 研究報告会、東京.2013 年 2 月 2 日

### Ⅲ. 資料



# 第3回 厚生労働省難治性疾患等克服研究事業

診断未定多発奇形・発達遅滞の実態把握と病因・病態の解明に関する研究班 研究代表者 黒澤健司

## 胸郭不全症候群 (TIS) 研究報告会

会期:2013年2月2日(土) 15:00~18:30

会場:ベルサール八重洲2階ルームA・B

〒103-0028

東京都中央区八重洲1-3-7

【定員数200名】お席には限りがございますのでご了承くださいませ。

15:00-15:02 第3回胸郭不全症候群(TIS)研究報告会開催にあたって

名城病院整形外科 川上紀明 先生

15:02~ 座長:東京大学整形外科 竹下克志 先生

15:02-15:12 1. TIS簡易診断への試案  
鹿児島大学整形外科

山元拓哉 先生

15:13-15:23 2. 動脈管開存術後の遠隔期における問題点  
愛媛大学小児科  
大阪医科大学整形外科

檜垣高史 先生  
藤原憲太 先生

15:23-15:30 Discussion

15:30-15:40 3. TISの死亡例調査(第2報)  
名古屋大学整形外科

今釜史郎 先生

15:40-15:50 4. 早期発症側彎症手術例の呼吸機能  
新潟大学整形外科

平野 徹 先生

15:50-16:00 5. TISにおける胸郭変形のパラメーターと夜間酸素飽和度,体重Zスコアの関係  
東京大学整形外科

小野貴司 先生

16:00-16:10 6. 非先天性早期発症側彎症(EOS)の進行予測-RVAD(Rib-vertebral angle difference)の検討  
名城病院整形外科

辻 太一 先生

16:10-16:20 Discussion

..... 休憩(16:20-16:30) .....

16:30~ 座長:慶應大学整形外科 松本守雄 先生

16:30-16:40 7. EOSに対する早期固定術例とGrowing Rod Graduates(Growing rod治療終了例)  
神戸医療センター整形外科

宇野耕吉 先生

16:40-16:50 8. 重度早期発症側彎症に対するgrowing rod法の治療成績  
慶應義塾大学整形外科

渡辺航太 先生

16:50-17:00 9. 名城病院におけるVEPTR Graduatesの検討  
名城病院整形外科

川上紀明 先生

17:10-17:15 10. 高度胸郭変形を伴う早期発症側彎症の重症度分類(私案)  
名城病院整形外科

川上紀明 先生

17:15-17:20 Discussion

17:20~ 座長:神戸医療センター整形外科 宇野耕吉 先生

17:20-17:50 11. Thorascopic stapling & growing rods using our current semi constrained rods  
Master Hospitals(South Brisbane,Australia):Orthopaedic Surgery:Spinal Geoffrey Askin,MD

17:50-18:20 12. Complications of growing rods and my strategies to try and overcome them  
Southern Cross Hospital(Auckland,NewZealand):Orthopaedic Surgery: Haemish Crawford,MD

18:20 13. 閉会の挨拶  
名城病院整形外科

川上紀明 先生

<事務局>国家公務員共済組合連合会名城病院 整形外科 TIS担当 平岩

TEL:052-201-5311(代) Fax:052-201-5318

MAIL:名城病院 整形外科秘書 <orthosecretary@meijohosp.com>

#### 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
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
山本俊至		山本俊至	1p36欠失症候群ハンドブック	診断と治療社	東京	2012	
山本俊至		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	

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
Tachibana Y, Aida N, Enomoto K, Iai M, Kurosawa K.	A case of Sjögren-Larsson syndrome with minimal MR imaging findings facilitated by proton spectroscopy.	Pediatr Radiol	42	380-2.	2012
Kurosawa K, Enomoto K, Tominaga M, Furuya N, Sameshima K, Iai M, Take H, Shinkai M, Ishikawa H, Yamanaka M, Matsui M, Masuno M.	Spastic quadriplegia in Down syndrome with congenital duodenal stenosis/atresia.	Cong Anom	52	78-81.	2012
Enomoto K, Kishitani Y, Tominaga M, Ishikawa A, Furuya N, Aida N, Masun M, Yamada K, Kurosawa K.	Expression Analysis of a 17p Terminal Deletion, including YWHAE, but not PAFAH1B1, associated with normal brain structure on MRI in a young girl.	Am J Med Genet Part A	158A	2347-2352.	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.	Am J Med Genet A.	158A	2542-4.	2012



<p>Takenouchi T, Okuno H, Kosaki R, Ariyasu D, Torii C, Momoshima S, Harada N, Yoshihashi H, Takahashi T, Awazu M, Kosaki K.</p>	<p>Microduplication of Xq24 and Hartsfield syndrome with holoprosencephaly, ectrodactyly, and clefting.</p>	<p>Am J Med Genet A.</p>	<p>158A</p>	<p>2537-41.</p>	<p>2012</p>
<p>Takenouchi T, Nishina S, Kosaki R, Torii C, Furukawa R, Takahashi T, Kosaki K.</p>	<p>Concurrent deletion of BMP4 and OTX2 genes, two master genes in ophthalmogenesis.</p>	<p>Eur J Med Genet.</p>	<p>56(1)</p>	<p>50-3</p>	<p>2013</p>
<p>Takenouchi T, Yagihashi T, Tsuchiya H, Torii C, Hayashi K, Kosaki R, Saitoh S, Takahashi T, Kosaki K.</p>	<p>Tissue-limited ring chromosome 18 mosaicism as a cause of Pitt-Hopkins syndrome.</p>	<p>Am J Med Genet A.</p>	<p>158A(10)</p>	<p>2621-3</p>	<p>2012</p>
<p>Kosaki R, Nagao K, Kameyama K, Suzuki M, Fujii K, Miyashita T</p>	<p>Heterozygous tandem duplication within the PTCH1 gene results in nevoid basal cell carcinoma syndrome.</p>	<p>Am J Med Genet A.</p>	<p>158(7)</p>	<p>1724-28</p>	<p>2012</p>
<p>Yagihashi T, Kosaki K, Okamoto N, Mizuno S, Kurosawa K, Takahashi T, Sato Y, Kosaki R.</p>	<p>Age-dependent change in behavioral feature in Rubinstein-Taybi syndrome.</p>	<p>Congenit Anom (Kyoto)</p>	<p>52(2)</p>	<p>82-6</p>	<p>2012</p>
<p>Kosaki R, Kaneko T, Torii C, Kosaki K.</p>	<p>EEC syndrome-like phenotype in a patient with an IRF6 mutation.</p>	<p>Am J Med Genet A.</p>	<p>158A(5)</p>	<p>1219-20</p>	<p>2012</p>
<p>Nishina S, Kosaki R, Yagihashi T, Azuma N, Okamoto N, Hatsukawa Y, Kurosawa K, Yamane T, Mizuno S, Tsuzuki K, Kosaki K.</p>	<p>Ophthalmic features of CHARGE syndrome with CHD7 mutations.</p>	<p>Am J Med Genet A.</p>	<p>158A(3)</p>	<p>514-8</p>	<p>2012</p>
<p>Fujii K, Ohashi H, Suzuki M, Hatsuse H, Shiohama T, Uchikawa H, Miyashita T.</p>	<p>Frameshift mutation in the PTCH2 gene can cause nevoid basal cell carcinoma syndrome.</p>	<p>Fam Cancer</p>	<p>Epub ahead of print</p>		<p>2013</p>
<p>Mitsui N, Shimizu K, Nishimoto H, Mochizuki H, Iida M, Ohashi H</p>	<p>Patient with terminal 9 Mb deletion of chromosome 9p: Refining the critical region for 9p monosomy syndrome with trigonocephaly.</p>	<p>Congenit Anom</p>	<p>53</p>	<p>49-53</p>	<p>2013</p>
<p>Iijima K, Someya T, Ito S, Nozu K, Nakanishi K, Matsuoka K, Ohashi H, Nagata M, Kamei K, Sasaki S</p>	<p>Focal segmental glomerulosclerosis in patients with complete deletion of one WT1 allele.</p>	<p>Pediatrics</p>	<p>129</p>	<p>e1621-5</p>	<p>2012</p>

Hayashi S, Okamoto N, Chinen Y, Takanashi JI, Makita Y, Hata A, Imoto I, Inazawa J.	Novel intragenic duplications and mutations of CASK in patients with mental retardation and microcephaly with pontine and cerebellar hypoplasia (MICPCH).	Hum Genet.	131	99-110	2012
Misako Naiki,,Seiji Mizuno,Kenichiro Yamada, Yasukazu Yamada, Reiko Kimura, Makoto Oshiro, Nobuhiko Okamoto, Yoshio Makita, Mariko Seishima, and Nobuaki Wakamatsu	MBTPS2 mutation causes BRESEK/BRESHECK syndrome	Am J Med Genet	158A	97-102	2012
Yukiko Kawazu, Noboru Inamura, Futoshi Kayatani, Nobuhiko Okamoto, Hiroko Morisaki	Prenatal complex congenital heart disease with Loeys–Dietz syndrome	Cardiology in the Young	22	116-119	2012
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
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.	158A	514-518	2012

Tsurusaki Y, Okamoto N, Ohashi H, Kosho T, Imai Y, Hibi-Ko Y, Kaname T, Naritomi K, Kawame H, Wakui K, Fukushima Y, Homma T, Kato M, Hiraki Y, Yamagata T, Yano S, Mizuno S, Sakazume S, Ishii T, Nagai T, Shiina M, Ogata K, Ohta T, Niikawa N, Miyatake S, Okada I, Mizuguchi T, Doi H, Saitsu H, Miyake N, Matsumoto N.	Mutations affecting components of the SWI/SNF complex cause Coffin-Siris syndrome.	Nat Genet. 2	44	376-378	2012
Honda S, Hayashi S, Nakane T, Imoto I, Kurosawa K, Mizuno S, Okamoto N, Kato M, Yoshihashi H, Kubota T, Nakagawa E, Goto Y, Inazawa J.	The incidence of hypoplasia of the corpus callosum in patients with dup (X)(q28) involving MECP2 is associated with the location of distal breakpoints.	Am J Med Genet A..	158A	1292-1303	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.	Am J Med Genet A.	158A	1083-1094	2012
Shimajima K, Okamoto N, Suzuki Y, Saito M, Mori M, Yamagata T, Momoi MY, 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
Shimajima 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	400-403	2012
Wada Y, Kadoya M, Okamoto N.	Mass spectrometry of apolipoprotein C-III, a simple analytical method for mucin-type O-glycosylation and its application to an autosomal recessive cutis laxa type-2 (ARCL2) patient.	Glycobiology.	22	1140-1144	2012

Takanashi J, Okamoto N, Yamamoto Y, Hayashi S, Arai H, Takahashi Y, Maruyama K, Mizuno S, Shimakawa S, Ono H, Oyanagi R, Kubo S, Barkovich AJ, Inazawa J.	Clinical and radiological features of Japanese patients with a severe phenotype due to CASK mutations.	Am J Med Genet A.	158A	3112-3118	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 Part A	158	97	2012
Tsurusaki Y, Okamoto N, Ohashi H, Kosho T, Imai Y, Hibi-Ko Y, Kaname T, Naritomi K, Kawame H, Wakui K, Fukushima Y, Homma T, Kato M, Hiraki Y, Yamagata T, Yano S, Mizuno S, Sakazume S, Ishii T, Nagai T, Shiina M, Ogata K, Ohta T, Niikawa N, Miyatake S, Okada I, Mizuguchi T, Doi H, Saitsu H, Miyake N, Matsumoto N.	Mutations affecting components of the SWI/SNF complex cause Coffin-Siris syndrome	Nat Genet	44	376	2012
Honda S, Hayashi S, Nakane T, Imoto I, Kurosawa K, Mizuno S, Okamoto N, Kato M, Yoshihashi H, Kubota T, Nakagawa E, Goto Y, Inazawa J	The incidence of hypoplasia of the corpus callosum in patients with dup (X)(q28) involving MECP2 is associated with the location of distal breakpoints	Am J Med Genet Part A	158	1292	2012
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 (Kyoto)	52	82	2012
Takanashi J, Okamoto N, Yamamoto Y, Hayashi S, Arai H, Takahashi Y, Maruyama K, Mizuno S, Shimakawa S, Ono H, Oyanagi R, Kubo S, Barkovich AJ, Inazawa J	Clinical and radiological features of Japanese patients with a severe phenotype due to CASK mutations	Am J Med Genet A	158	3112	2012