

PTEN phosphatase and tensin homolog 158350 Cowden disease
 PTEN phosphatase and tensin homolog 158350 Lhermitte-Duclos syndrome
 PTEN phosphatase and tensin homolog 605309 Macrocephaly/autism syndrome
 PTEN phosphatase and tensin homolog 276950 VATER association with macrocephaly and ventriculomegaly
 PTF1A "pancreas specific transcription factor, 1a" 609069 " Diabetes mellitus, permanent neonatal, with cerebellar agenesis"
 PTHLH parathyroid hormone-like hormone 613382 Brachydactyly type E2
 PTPN11 "protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 11" 151100 Leopard syndrome
 PTPN11 "protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 11" 607785 " Leukemia, juvenile myelomonocytic"
 PTPN11 "protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 11" 156250 Metachondromatosis
 PTPN11 "protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 11" 163950 Noonan syndrome 1
 RAB23 "RAB23, member RAS oncogene family" 201000 Carpenter syndrome
 RAB27A "RAB27A, member RAS oncogene family" 607624 Griscelli syndrome type 2
 RAB3GAP1 RAB3 GTPase activating protein subunit 1 (catalytic) 600118 Warburg micro syndrome 1
 RAB3GAP2 RAB3 GTPase activating protein subunit 2 (non-catalytic) 212720 Martsolf syndrome
 RAF1 v-raf-1 murine leukemia viral oncogene homolog 1 611554 LEOPARD syndrome 2
 RAF1 v-raf-1 murine leukemia viral oncogene homolog 1 611553 Noonan syndrome 5
 RAG1 recombination activating gene 1 609889 " Alpha/beta T-cell lymphopenia with gamma/delta T-cell expansion, severe cytomegalovirus infection, and autoimmunity"
 RAG1 recombination activating gene 1 233650 Combined cellular and humoral immune defects with granulomas
 RAG1 recombination activating gene 1 603554 Omenn syndrome
 RAG1 recombination activating gene 1 601457 " Severe combined immunodeficiency, B cell-negative"
 RAX retina and anterior neural fold homeobox 611038 " Microphthalmia, isolated 3"
 RB1 retinoblastoma 1 109800 Bladder cancer
 RB1 retinoblastoma 1 259500 Osteosarcoma
 RD3 retinal degeneration 3 610612 Leber congenital amaurosis 12
 RDH12 retinol dehydrogenase 12 (all-trans/9-cis/11-cis) 612712 Leber congenital amaurosis 13
 RDH5 retinol dehydrogenase 5 (11-cis/9-cis) 136880 Fundus albipunctatus
 RECQL4 RecQ protein-like 4 218600 Baller-Gerold syndrome
 RECQL4 RecQ protein-like 4 266280 RAPADILINO syndrome
 RECQL4 RecQ protein-like 4 268400 Rothmund-Thomson syndrome
 RELN reelin 257320 " Lissencephaly syndrome, Norman-Roberts type"
 REN renin 613092 " Hyperuricemic nephropathy, familial juvenile 2"
 REN renin 267430 Renal tubular dysgenesis
 RGS9 regulator of G-protein signaling 9 608415 Bradyopsia
 RGS9BP regulator of G protein signaling 9 binding protein 608415 Bradyopsia
 RHO rhodopsin 610445 " Night blindness, congenital stationery, autosomal dominant 1"
 RLBP1 retinaldehyde binding protein 1 607475 Bothnia retinal dystrophy
 RLBP1 retinaldehyde binding protein 1 136880 Fundus albipunctatus
 RLBP1 retinaldehyde binding protein 1 607476 Newfoundland rod-cone dystrophy
 RLBP1 retinaldehyde binding protein 1 136880 Retinitis punctata albescens
 ROR2 receptor tyrosine kinase-like orphan receptor 2 113000 Brachydactyly type B1
 ROR2 receptor tyrosine kinase-like orphan receptor 2 268310 " Robinow syndrome, autosomal recessive"
 RP1 retinitis pigmentosa 1 (autosomal dominant) 180100 Retinitis pigmentosa-1
 RP2 retinitis pigmentosa 2 (X-linked recessive) 312600 Retinitis pigmentosa-2
 RPE65 retinal pigment epithelium-specific protein 65kDa 204100 Leber congenital amaurosis 2
 RPGR retinitis pigmentosa GTPase regulator 304020 Cone-rod dystrophy-1
 RPGR retinitis pigmentosa GTPase regulator 300455 " Retinitis pigmentosa, X-linked, and sinorespiratory infections, with or without deafness"
 RPGR retinitis pigmentosa GTPase regulator 300029 Retinitis pigmentosa-3
 RPGRIP1 retinitis pigmentosa GTPase regulator interacting protein 1 608194 Cone-rod dystrophy 13
 RPGRIP1L RPGRIP1-like 216360 COACH syndrome

RPGRIP1L RPGRIP1-like 611560 Joubert syndrome 7
 RPGRIP1L RPGRIP1-like 611561 " Meckel syndrome, type 5"
 RPS6KA3 "ribosomal protein S6 kinase, 90kDa, polypeptide 3" 303600 Coffin-Lowry syndrome
 RUNX1 runt-related transcription factor 1 601626 " Leukemia, acute myeloid"
 RUNX1 runt-related transcription factor 1 601399 " Platelet disorder, familial, with associated myeloid malignancy"
 RUNX2 runt-related transcription factor 2 119600 Cleidocranial dysplasia
 SAG S-antigen; retina and pineal gland (arrestin) 258100 Oguchi disease-1
 SALL4 sal-like 4 (Drosophila) 607323 Duane-radial ray syndrome
 SALL4 sal-like 4 (Drosophila) 147750 IVIC syndrome
 SAT1 spermidine/spermine N1-acetyltransferase 1 308800 Keratosis follicularis spinulosa decalvans
 SCN1A "sodium channel, voltage-gated, type I, alpha subunit" 607208 Dravet syndrome
 SCN1A "sodium channel, voltage-gated, type I, alpha subunit" 604233 " Epilepsy, generalized, with febrile seizures plus, type 2"
 SCN1A "sodium channel, voltage-gated, type I, alpha subunit" 607208 " Epilepsy, severe myoclonic, of infancy"
 SCN1A "sodium channel, voltage-gated, type I, alpha subunit" 604403 " Febrile convulsions, familial, 3A"
 SCN1A "sodium channel, voltage-gated, type I, alpha subunit" 609634 " Migraine, familial hemiplegic, 3"
 SCN1B "sodium channel, voltage-gated, type I, beta subunit" 612838 Brugada syndrome 5
 SCN1B "sodium channel, voltage-gated, type I, beta subunit" 612838 " Cardiac conduction defect, nonspecific"
 SCN1B "sodium channel, voltage-gated, type I, beta subunit" 604233 Generalized epilepsy with febrile seizures plus
 SDHA "succinate dehydrogenase complex, subunit A, flavoprotein (Fp)" 613642 " Cardiomyopathy, dilated, 1GG"
 SDHA "succinate dehydrogenase complex, subunit A, flavoprotein (Fp)" 256000 Leigh syndrome
 SDHA "succinate dehydrogenase complex, subunit A, flavoprotein (Fp)" 252011 Mitochondrial respiratory chain complex II deficiency
 SDHB "succinate dehydrogenase complex, subunit B, iron sulfur (Ip)" 612359 Cowden-like syndrome
 SDHB "succinate dehydrogenase complex, subunit B, iron sulfur (Ip)" 606864 Paraganglioma and gastric stromal sarcoma
 SDHB "succinate dehydrogenase complex, subunit B, iron sulfur (Ip)" 115310 " Paraganglioma, familial chromaffin, 4"
 SDHB "succinate dehydrogenase complex, subunit B, iron sulfur (Ip)" 171300 Pheochromocytoma
 SEMA4A "sema domain, immunoglobulin domain (Ig), transmembrane domain (TM) and short cytoplasmic domain, (semaphorin) 4A" 610283 Cone-rod dystrophy 10
 SEMA4A "sema domain, immunoglobulin domain (Ig), transmembrane domain (TM) and short cytoplasmic domain, (semaphorin) 4A" 610282 Retinitis pigmentosa-35
 SERPINA1 "serpin peptidase inhibitor, clade A (alpha-1 antiproteinase, antitrypsin), member 1" 613490 Emphysema due to AAT deficiency
 SERPINA1 "serpin peptidase inhibitor, clade A (alpha-1 antiproteinase, antitrypsin), member 1" 613490 " Emphysema-cirrhosis, due to AAT deficiency"
 SERPINA1 "serpin peptidase inhibitor, clade A (alpha-1 antiproteinase, antitrypsin), member 1" 613490 Hemorrhagic diathesis due to α_1 -antithrombin α_1 Pittsburgh
 SETX senataxin 602433 " Amyotrophic lateral sclerosis 4, juvenile"
 SETX senataxin 606002 Ataxia-ocular apraxia-2
 SFTPC surfactant protein C 610913 " Surfactant metabolism dysfunction, pulmonary, 2"
 SGCA "sarcoglycan, alpha (50kDa dystrophin-associated glycoprotein)" 608099 " Muscular dystrophy, limb-girdle, type 2D"
 SGCB "sarcoglycan, beta (43kDa dystrophin-associated glycoprotein)" 604286 " Muscular dystrophy, limb-girdle, type 2E"
 SGSH N-sulfoglucosamine sulfohydrolase 252900 " Sanfilippo syndrome, type A"
 SH3BP2 SH3-domain binding protein 2 118400 Cherubism
 SH3PXD2B SH3 and PX domains 2B 249420 Frank-ter Haar syndrome
 SHH sonic hedgehog 120200 " Coloboma, ocular"
 SHH sonic hedgehog 142945 Holoprosencephaly-3
 SHH sonic hedgehog 611638 " Microphthalmia, isolated, with coloboma 5"
 SHH sonic hedgehog 147250 Solitary median maxillary central incisor
 SHOX short stature homeobox 249700 Langer mesomelic dysplasia
 SHOX short stature homeobox 127300 Leri-Weill dyschondrosteosis
 SHOX short stature homeobox 300582 " Short stature, idiopathic familial"

SIX1 SIX homeobox 1 608389 Brachiootic syndrome 3

SIX1 SIX homeobox 1 605192 " Deafness, autosomal dominant 23"

SIX3 SIX homeobox 3 157170 Holoprosencephaly-2

SIX5 SIX homeobox 5 610896 Branchiootorenal syndrome 2

SIX6 SIX homeobox 6 212550 " Microphthalmia, isolated, with cataract 2"

SLC12A6 "solute carrier family 12 (potassium/chloride transporters), member 6" 218000 Agenesis of the corpus callosum with peripheral neuropathy

SLC17A5 "solute carrier family 17 (anion/sugar transporter), member 5" 604369 Salla disease

SLC17A5 "solute carrier family 17 (anion/sugar transporter), member 5" 269920 " Sialic acid storage disorder, infantile"

SLC1A1 "solute carrier family 1 (neuronal/epithelial high affinity glutamate transporter, system Xag), member 1" 222730 Dicarboxylicaminoaciduria

SLC1A3 "solute carrier family 1 (glial high affinity glutamate transporter), member 3" 612656 " Episodic ataxia, type 6"

SLC25A4 "solute carrier family 25 (mitochondrial carrier; adenine nucleotide translocator), member 4" 192600 " Cardiomyopathy, familial hypertrophic"

SLC25A4 "solute carrier family 25 (mitochondrial carrier; adenine nucleotide translocator), member 4" 609283 Progressive external ophthalmoplegia with mitochondrial DNA deletions 3

SLC2A1 "solute carrier family 2 (facilitated glucose transporter), member 1" 606777 GLUT1 deficiency syndrome 1

SLC2A1 "solute carrier family 2 (facilitated glucose transporter), member 1" 612126 GLUT1 deficiency syndrome 2

SLC34A2 "solute carrier family 34 (sodium phosphate), member 2" 265100 Pulmonary alveolar microlithiasis

SLC34A2 "solute carrier family 34 (sodium phosphate), member 2" 610441 Testicular microlithiasis

SLC39A13 "solute carrier family 39 (zinc transporter), member 13" 612350 " Spondylocheirodysplasia, Ehlers-Danlos syndrome-like"

SLC39A4 "solute carrier family 39 (zinc transporter), member 4" 201100 Acrodermatitis enteropathica

SLC40A1 "solute carrier family 40 (iron-regulated transporter), member 1" 606069 " Hemochromatosis, type 4"

SLC45A2 "solute carrier family 45, member 2" 606574 " Oculocutaneous albinism, type IV"

SLC4A11 "solute carrier family 4, sodium borate transporter, member 11" 613268 " Corneal dystrophy, Fuchs endothelial, 4"

SLC4A11 "solute carrier family 4, sodium borate transporter, member 11" 217700 Corneal endothelial dystrophy 2

SLC4A11 "solute carrier family 4, sodium borate transporter, member 11" 217400 Corneal endothelial dystrophy and perceptive deafness

SLC4A4 "solute carrier family 4, sodium bicarbonate cotransporter, member 4" 604278 " Renal tubular acidosis, proximal, with ocular abnormalities"

SLC6A3 "solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter, dopamine), member 3" 613135 " Parkinsonism-dystonia, infantile"

SMARCA4 "SWI/SNF related, matrix associated, actin dependent regulator of chromatin, subfamily a, member 4" 613325 Rhabdoid tumor predisposition syndrome 2

SMARCB1 "SWI/SNF related, matrix associated, actin dependent regulator of chromatin, subfamily b, member 1" 609322 Rhabdoid predisposition syndrome 1

SNAI2 snail homolog 2 (Drosophila) 172800 Piebaldism

SNAI2 snail homolog 2 (Drosophila) 608890 Waardenburg syndrome type 2D

SNCA "synuclein, alpha (non A4 component of amyloid precursor)" 127750 " Dementia, Lewy body"

SNCA "synuclein, alpha (non A4 component of amyloid precursor)" 605543 Parkinson disease 4

SOD1 "superoxide dismutase 1, soluble" 105400 " Amyotrophic lateral sclerosis, due to SOD1 deficiency"

SOS1 son of sevenless homolog 1 (Drosophila) 135300 " Fibromatosis, gingival"

SOS1 son of sevenless homolog 1 (Drosophila) 610733 Noonan syndrome 4

SOX2 SRY (sex determining region Y)-box 2 206900 " Microphthalmia, syndromic 3"

SOX2 SRY (sex determining region Y)-box 2 206900 Optic nerve hypoplasia and abnormalities of the central nervous system

SOX3 SRY (sex determining region Y)-box 3 300123 " Mental retardation, X-linked, with isolated growth hormone deficiency"

SOX3 SRY (sex determining region Y)-box 3 312000 " Panhypopituitarism, X-linked"

SOX9 SRY (sex determining region Y)-box 9 114290 Acampomelic campomelic dysplasia

SOX9 SRY (sex determining region Y)-box 9 114290 Campomelic dysplasia with autosomal sex reversal

SOX9 SRY (sex determining region Y)-box 9 114290 Campomelic dysplasia

SPINT2 "serine peptidase inhibitor, Kunitz type, 2" 270420 " Diarrhea 3, secretory sodium, congenital, syndromic"

SPTAN1 "spectrin, alpha, non-erythrocytic 1" 613477 "Epileptic encephalopathy, early infantile, 5"

SPTBN2 "spectrin, beta, non-erythrocytic 2" 600224 Spinocerebellar ataxia-5

STAT1 "signal transducer and activator of transcription 1, 91kDa" 209950 "Mycobacterial infection, atypical, familial disseminated"

STAT3 signal transducer and activator of transcription 3 (acute-phase response factor) 147060 Hyper-IgE recurrent infection syndrome

STIM1 stromal interaction molecule 1 612783 "Immune dysfunction, with T-cell inactivation due to calcium entry defect 2"

STK11 serine/threonine kinase 11 175200 Peutz-Jeghers syndrome

STK11 serine/threonine kinase 11 273300 "Testicular tumor, sporadic"

STRA6 stimulated by retinoic acid gene 6 homolog (mouse) 601186 "Microphthalmia, syndromic 9"

SYNE1 "spectrin repeat containing, nuclear envelope 1" 612998 Emery-Dreifuss muscular dystrophy 4

SYNE1 "spectrin repeat containing, nuclear envelope 1" 610743 "Spinocerebellar ataxia, autosomal recessive 8"

SYP synaptophysin 300802 "Mental retardation, X-linked, with or without epilepsy"

TBP TATA box binding protein 607136 Spinocerebellar ataxia 17

TBX15 T-box 15 260660 Cousin syndrome

TBX3 T-box 3 181450 Ulnar-mammary syndrome

TBX5 T-box 5 142900 Holt-Oram syndrome

TCOF1 Treacher Collins-Franceschetti syndrome 1 154500 Treacher Collins mandibulofacial dysostosis

TF transferrin 209300 Atransferrinemia

TFAP2A transcription factor AP-2 alpha (activating enhancer binding protein 2 alpha) 113620 Branchiooculofacial syndrome

TFAP2B transcription factor AP-2 beta (activating enhancer binding protein 2 beta) 169100 Char syndrome

TG thyroglobulin 274700 Thyroid dysmorphogenesis 3

TGFB1 "transforming growth factor, beta 1" 131300 Camurati-Engelmann disease

TGFB3 "transforming growth factor, beta 3" 107970 Arrhythmogenic right ventricular dysplasia 1

TGFB1 "transforming growth factor, beta-induced, 68kDa" 607541 "Corneal dystrophy, Avellino type"

TGFB1 "transforming growth factor, beta-induced, 68kDa" 121820 "Corneal dystrophy, epithelial basement membrane"

TGFB1 "transforming growth factor, beta-induced, 68kDa" 121900 "Corneal dystrophy, Groenouw type I"

TGFB1 "transforming growth factor, beta-induced, 68kDa" 122200 "Corneal dystrophy, lattice type I"

TGFB1 "transforming growth factor, beta-induced, 68kDa" 608471 "Corneal dystrophy, lattice type IIIA"

TGFB1 "transforming growth factor, beta-induced, 68kDa" 608470 "Corneal dystrophy, Reis-Bucklers type"

TGFB1 "transforming growth factor, beta-induced, 68kDa" 602082 "Corneal dystrophy, Thiel-Behnke type"

TGFBR2 "transforming growth factor, beta receptor II (70/80kDa)" 133239 "Esophageal cancer, somatic"

TGFBR2 "transforming growth factor, beta receptor II (70/80kDa)" 610168 "Loeys-Dietz syndrome, type 1B"

TGFBR2 "transforming growth factor, beta receptor II (70/80kDa)" 610380 "Loeys-Dietz syndrome, type 2B"

TGM6 transglutaminase 6 609796 "Peeling skin syndrome, acral type"

TH tyrosine hydroxylase 605407 "Segawa syndrome, recessive"

THRB "thyroid hormone receptor, beta" 188570 Thyroid hormone resistance

THRB "thyroid hormone receptor, beta" 274300 "Thyroid hormone resistance, autosomal recessive"

THRB "thyroid hormone receptor, beta" 145650 "Thyroid hormone resistance, selective pituitary"

TIMP3 TIMP metalloproteinase inhibitor 3 136900 Sorsby fundus dystrophy

TNFRSF1A "tumor necrosis factor receptor superfamily, member 1A" 142680 "Periodic fever, familial"

TNXB tenascin XB 606408 Ehlers-Danlos due to tenascin X deficiency

TNXB tenascin XB 130020 "Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type"

TP53 tumor protein p53 202300 Adrenal cortical carcinoma

TP53 tumor protein p53 114480 Breast cancer

TP53 tumor protein p53 260500 Choroid plexus papilloma

TP53 tumor protein p53 114500 Colorectal cancer

TP53 tumor protein p53 114550 Hepatocellular carcinoma

TP53 tumor protein p53 151623 Li-Fraumeni syndrome

TP53 tumor protein p53 151623 Li-Fraumeni-like syndrome

TP53 tumor protein p53 607107 Nasopharyngeal carcinoma

TP53 tumor protein p53 259500 Osteosarcoma

TP53 tumor protein p53 260350 Pancreatic cancer
 TP63 tumor protein p63 103285 ADULT syndrome
 TP63 tumor protein p63 604292 " Ectrodactyly, ectodermal dysplasia, and cleft lip/palate syndrome 3"
 TP63 tumor protein p63 106260 Hay-Wells syndrome
 TP63 tumor protein p63 603543 Limb-mammary syndrome
 TP63 tumor protein p63 129400 Orofacial cleft 8
 TP63 tumor protein p63 129400 Rapp-Hodgkin syndrome
 TP63 tumor protein p63 605289 " Split-hand/foot malformation, type 4"
 TPO thyroid peroxidase 274500 Thyroid dysmorphogenesis 2A
 TRIM37 tripartite motif containing 37 253250 Mulibrey nanism
 TRPC6 "transient receptor potential cation channel, subfamily C, member 6" 603965 " Glomerulosclerosis, focal segmental, 2"
 TRPM1 "transient receptor potential cation channel, subfamily M, member 1" 613216 " Night blindness, congenital stationary, type IC"
 TSC2 tuberous sclerosis 2 606690 " Lymphangioliomyomatosis, somatic"
 TSC2 tuberous sclerosis 2 191100 Tuberous sclerosis-2
 TSHR thyroid stimulating hormone receptor 603373 " Hyperthyroidism, familial gestational"
 TSHR thyroid stimulating hormone receptor 609152 " Hyperthyroidism, nonautoimmune"
 TSHR thyroid stimulating hormone receptor 275200 " Hypothyroidism, congenital, nongoitrous"
 TSPAN12 tetraspanin 12 613310 Exudative vitreoretinopathy 5
 TTBK2 tau tubulin kinase 2 604432 Spinocerebellar ataxia-11
 TTC8 tetratricopeptide repeat domain 8 209900 Bardet-Biedl syndrome 8
 TTC8 tetratricopeptide repeat domain 8 613464 Retinitis pigmentosa 51
 TTN titin 604145 " Cardiomyopathy, dilated, 1G"
 TTN titin 608807 " Muscular dystrophy, limb-girdle, type 2J"
 TTN titin 611705 " Myopathy, early-onset, with fatal cardiomyopathy"
 TTN titin 603689 " Myopathy, proximal, with early respiratory muscle involvement"
 TTN titin 600334 " Tibial muscular dystrophy, tardive"
 TTPA tocopherol (alpha) transfer protein 277460 Ataxia with isolated vitamin E deficiency
 TTR transthyretin 105210 " Amyloidosis, hereditary, transthyretin-related"
 TTR transthyretin 115430 " Carpal tunnel syndrome, familial"
 TUBB3 "tubulin, beta 3 class III" 600638 " Fibrosis of extraocular muscles, congenital, 3A"
 TULP1 tubby like protein 1 600132 Retinitis pigmentosa-14
 TWIST1 twist homolog 1 (Drosophila) 123100 " Craniosynostosis, type 1"
 TWIST1 twist homolog 1 (Drosophila) 101400 Saethre-Chotzen syndrome with eyelid anomalies
 TWIST1 twist homolog 1 (Drosophila) 101400 Saethre-Chotzen syndrome
 TYR tyrosinase (oculocutaneous albinism IA) 203100 " Albinism, oculocutaneous, type IA"
 TYR tyrosinase (oculocutaneous albinism IA) 606952 " Albinism, oculocutaneous, type IB"
 TYR tyrosinase (oculocutaneous albinism IA) 103470 " Waardenburg syndrome/albinism, digenic"
 TYRP1 tyrosinase-related protein 1 203290 " Albinism, brown"
 TYRP1 tyrosinase-related protein 1 278400 " Albinism, rufous"
 USH1C "Usher syndrome 1C (autosomal recessive, severe)" 602092 " Deafness, autosomal recessive 18"
 USH1C "Usher syndrome 1C (autosomal recessive, severe)" 276904 " Usher syndrome, type 1C"
 USH2A "Usher syndrome 2A (autosomal recessive, mild)" 268000 Retinitis pigmentosa-39
 USH2A "Usher syndrome 2A (autosomal recessive, mild)" 276901 " Usher syndrome, type 2A"
 VCAN versican 143200 Wagner syndrome 1
 VDR "vitamin D (1,25- dihydroxyvitamin D3) receptor" 166710 " Osteoporosis, involutional"
 VDR "vitamin D (1,25- dihydroxyvitamin D3) receptor" 277440 " Rickets, vitamin D-resistant, type IIA"
 VLDLR very low density lipoprotein receptor 224050 Cerebellar hypoplasia and mental retardation with or without quadrupedal locomotion 1
 VPS13A vacuolar protein sorting 13 homolog A (S. cerevisiae) 200150 Choreoacanthocytosis
 VSX1 visual system homeobox 1 122000 " Corneal dystrophy, hereditary polymorphous posterior"

VSX1 visual system homeobox 1 148300 Keratoconus
WDR36 WD repeat domain 36 609887 " Glaucoma 1, open angle, G"
WNT4 "wingless-type MMTV integration site family, member 4" 158330 Mullerian aplasia and hyperandrogenism
WNT4 "wingless-type MMTV integration site family, member 4" 611812 SERKAL syndrome
WNT7A "wingless-type MMTV integration site family, member 7A" 228930 Fuhrmann syndrome
WNT7A "wingless-type MMTV integration site family, member 7A" 276820 " Ulna and fibula, absence of, with sever limb deficiency"
WT1 Wilms tumor 1 194080 Denys-Drash syndrome
WT1 Wilms tumor 1 136680 Frasier syndrome
WT1 Wilms tumor 1 608978 Meacham syndrome
WT1 Wilms tumor 1 256370 " Nephrotic syndrome, type 4"
WT1 Wilms tumor 1 194070 " Wilms tumor, type 1"
XDH xanthine dehydrogenase 278300 " Xanthinuria, type I"
XPA "xeroderma pigmentosum, complementation group A" 278700 Xeroderma pigmentosum group A
XPC "xeroderma pigmentosum, complementation group C" 278720 Xeroderma pigmentosum group C
ZEB1 zinc finger E-box binding homeobox 1 613270 " Corneal dystrophy, Fuchs endothelial, 6"
ZEB1 zinc finger E-box binding homeobox 1 609141 " Corneal dystrophy, posterior polymorphous, 3"
ZEB2 zinc finger E-box binding homeobox 2 235730 Mowat-Wilson syndrome
ZIC2 Zic family member 2 609637 Holoprosencephaly-5
ZIC3 Zic family member 3 306955 " Congenital heart defects, nonsyndromic, 1, X-linked"
ZIC3 Zic family member 3 306955 " Heterotaxy, visceral, 1, S-linke"
ZNF513 zinc finger protein 513 613617 Retinitis pigmentosa 58
ZNF592 zinc finger protein 592 606937 " Spinocerebellar ataxia, autosomal recessive 5"
ZNF81 zinc finger protein 81 300498 " Mental retardation, X-linked 45"

厚生労働科学研究費補助金
難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業（難病関係研究分野）
分担研究報告書

iPS 細胞を用いた先天異常症の遺伝要因の解明のためのシステム構築

研究分担者 赤松和土
慶應義塾大学 医学部 講師

研究要旨

臨床データ・検体・次世代シーケンサー技術という研究リソースを全国規模で共有して遺伝要因の解明を目指す。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。本年度は末梢血からのiPS細胞の樹立システムを確立し、さらに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。この結果から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

本計画では中枢神経系・感覚器が発生的に頭部外胚葉という共通の由来を持ち、先天異常の発症に共通の遺伝子経路が関与する可能性が高いことに着目して、既存3コンソーシアムの複合体を新たに編成の上、臨床データ・検体・次世代シーケンサー技術という研究リソースを全国規模で共有して遺伝要因の解明を目指す。研究チーム内での分担研究者の役割は疾患特異的iPS細胞を用いた解析システムの構築である。

B. 研究方法

1. H24年度は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細胞の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細胞の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.樹立したiPS細胞のゲノム不安定性の解析

これまで樹立したiPS細胞のCNV解析を行い、疾患iPS細胞の樹立、分化誘導のプロセスでどの程度ゲノム異常が発生するかというベースのデータを取得した。

3.EBVを用いた不死化リンパ芽球から樹立したiPS細胞において、ゲノム構造の異常が生じていないかをNGSを用いた網羅的解析で検証した。

(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

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、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。

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。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、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という重要な結果である。

3. 樹立したiPS細胞のゲノム不安定性の解析

CGHアレイによるCNV解析では、樹立した細胞株のリプログラミングが不完全な場合にCNVの

異常を生じやすい場合があった。

4. EBV を用いた不死化リンパ芽球から樹立した iPS 細胞に関しては、NGS によるエクソーム、全ゲノム解析のためのサンプル調製が終了し、近日中に解析予定である。

D. 考察

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。

しかしながら一方で iPS 細胞は株によっては樹立・分化のプロセスで CNV 異常を生じやすいクローンが散見され、解析に用いるクローンの選択は慎重に行うべきである。

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。

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っておくことにより、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)

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

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
難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業（難病関係研究分野）
分担研究報告書

先天性疾患における非同義置換のメダカモデルを用いた解析

分担研究者 谷口 善仁
慶應義塾大学医学部 講師

研究要旨

次世代シーケンサーによるゲノム解析により、多数の非同義置換が発見された。これらが先天奇形に与える影響を調べるには、発見された非同義置換の数を考えると、解析を効率的に進めるためのモデルが必要である。メダカは、遺伝子改変可能で体外発生するため、非同義置換の意義を検証するのに有用な脊椎動物モデルである。本研究では、ターゲット遺伝子のアンプリコンリシーケンスと全ゲノムシーケンスにより、ヒト疾患解明の理解に資する有用なメダカモデルを作ることを目的とする。

A. 研究目的

先天奇形を持つ家族のゲノムを次世代シーケンサーで解析すると、多数の非同義置換が発見される。これらが病的な意義を持つかどうかは、タンパクの構造上予測がつくこともあるが、大半の場合は未知である。特に、個体レベルでの意義付けは、発見される非同義置換の種類が多さから解析は困難である。本研究では、変異誘発が容易なメダカをモデルとして、遺伝子—個体間の相関を解析することを目的とする。

B. 研究方法

メダカは小型で変異誘発が容易であり、体外発生をすることから先天異常、特に形態に関する異常についての評価が容易である。脊椎動物であり、発生生物学的な知見や技術が整備されており、ヒト先天奇形の家系から同定された機能未知の非同義置換の病的な意義を調べるのに適している。

魚類胚において発生期における遺伝子機能を調べるには、1) モルフォリノによるノックダウンや合成mRNA注入、2) TILLING法による遺伝子変異体作製、3) 人工ヌクレアーゼによるゲノム編集、という3種類の方法がある。谷口は、ゲノムにランダムに点変異を起こさせたメダカライブラリーから、目的の遺伝子に変異した個体を選別するTILLING法により、数百種類のアミノ酸置換メダカ変異体を作製してきた。その中には、保存性が高いが機能未知の新規変異が含まれている。この方法の有用性は、例えばアザラシ肢症を起こすRoberts症候群の原因遺伝子ESCO2の保存された新規のアミノ酸の非同義置換が早期染色体分離を起こし、胎生致死につながることを示した研究に見られる (Morita, et al. Dev Growth Differ., 2012)。

本研究では、TILLING ライブラリー (5,760 尾の変異誘発メダカのゲノムと精子を保存したライブラリー) から、標的遺伝子のリシーケンスを行うとともに、変異メダカ 1 尾について全ゲノムシーケンスを行い、多くの非同義置換体を得る。

C. 研究結果

本研究では、CHD7 (CHARGE 症候群)、CREBBP (Rubinstein-Taybi 症候群)、NF1 (神経線維腫症)、NSD1 (Sotos 症候群)、TGFBFR (Loeys-Dietz 症候群)、p63 (EEC 症候群)、MC4R (メラノコルチン受容体、肥満)、DRD2 (ドパミン受容体、ジストニア) を標的としてアンプリコンリシーケンスを行う。メダカを始め魚類では進化の過程における全ゲノム重複の過程により、いくつかの遺伝子にはパラログが存在するが、CREBBP 遺伝子は二種類存在した。また、TGFBFR は 1 と 2 の 2 種類存在する。

これらの遺伝子において非同義置換が多く見られる「ホットスポット」にアンプリコンを設定し、Phusion ポリメラーゼにより変異メダカゲノムライブラリーを増幅した。アンプリコン長は、1,064 から 2,951 塩基対であり、合計 24.5Mb になる。

TILLING メダカライブラリーは 96 ウェルプレート 60 枚=5,670 個体から成る。先行研究より、ゲノムは 48 種類を混ぜても次世代シーケンサーで十分な検出感度があることが示されたので、アンプリコン増幅するテンプレートゲノムは $5,670/48=120$ サンプルに減少することができた。最終的に同定できた非同義置換は、どの個体由来かを識別しなくてはならないので、バーコードを付加する必要がある。従来は、PCR 産物破砕、末端平滑化、バーコード付きアダプター付加、PCR 増幅という一連の流れに加え、随所でゲル泳動抽出、QC という煩雑なステップが入り、バイアスのない均質なサンプルの調整が困難であった。しかし、昨年イルミナ社からトランスポゾンを利用して、タグ付、破砕を同時に行う Nextera が発売され、作業が大幅に簡略化されるとともに、良質なシーケンス用ライブラリーを調整することが可能となった。ただ、Nextera は 96 ウェルフォーマット対応であるため、120 サンプル中 80% にあたる 96 サンプルのみを対象として MiSeq によるディープシーケンスを行う予定である。

また、別のアプローチとして、比較的多くのリードを産出できるイルミナの GAIIX を用いて、変異ゲノムの全ゲノムシーケンスを行った。これは、ターゲットを定めてその部分のみシーケンスするわけではなく、全ゲノムを対象としているために、その個体が持つ全点変異をカタログ化できるというメリットがある。

D. 考察

バーコードタグ付けと破碎を同時に行う Nextera がイルミナにサポートされる形でリリースされたこと、小崎研究室にダウンサイジングした次世代シーケンサーである MiSeq が導入されたことは、先天奇形に関するメダカモデル作製を大幅に促進する。今後はシーケンス結果にバイアスが無く、エラーと分離してきちんと変異が拾えるかどうかを検証する。さらに、それらの変異がヒトで同定された非同義置換と同一であるか、あるいは、保存された新規アミノ酸置換であるかなどを調べたのち、有用なものに関しては人工受精を行って変異動物を得ることになる。

逆遺伝学的手法によるメダカ変異体作製は、p53 欠損による高発がん性、ミオスタチン欠損による先天性筋肉肥大、ESCO2 変異による早期染色体分離、PINK1/Parkin 二重欠損変異によるドーパミン神経減少など、哺乳動物の状況を再現するケースがあると同時に、やや異なる場合があることも事実である。しかし、高速に変異体を取得し、小さなスペースで有用な変異体を作製できるのは、メダカをモデル動物として採用する利点である。近年はさらに、ゲノムに特異的に結合し標的配列を切断、破壊するタンパク質を人工的に合成できるようになり、TILLING 法の欠点であるランダムな変異を克服した技術も現れた。さらには、ゼブラフィッシュで標的遺伝子の相同組換えも可能になったという報告もある。相同組換えによるゲノム置換が行えれば、さらに次元の違う形で非同義置換の個体レベルでの機能解析が進んでいくものと思われる。

E. 結論

先天異常を起こす CHD7、CREBBP、NF1、NSD1、TGFBR1、TGFBR2、p63、さらに、MC4R、DRD2 についてアンプリコンシーケンスを行うためのライブラリー作製を行った。各サンプルは、48 個体の変異ゲノムを混ぜたものを使用し、イルミナ社の Nextera によりトランスポゾンタギングを行った。今後、MiSeq によるシーケンス、解析を行い、有用な非同義置換を同定する。また、約 2000 ~ 3000 の点変異を持つと考えられる変異メダカ 1 個体の全ゲノムを GAIIX でシーケンスした。TILLING ライブラリーはランダムに変異を導入する方法であり、今後の解析により、ヒトと同じ置換が見られるものに関しては、人工受精により個体を得て、表現型の解析を行う予定である。次世代シーケンスの技術の進歩、人工ヌクレアーゼによる遺伝子破壊や遺伝子置換技術により、小型魚類の有用性は今後ますます増していくと考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Matsui H, Sato F, Sato S, Koike M, Taruno Y, Saiki S, Funayama M, Ito H, Taniguchi Y, Uemura N, Toyoda A, Sakaki Y, Takeda S, Uchiyama Y, Hattori N, Takahashi R. ATP13A2 Deficiency Induces a Decrease in Cathepsin D Activity, Fingerprint-like Inclusion Body Formation, and Selective Degeneration of Dopaminergic Neurons. *FEBS Lett.*, 2013.
- 2) Matsui H, Gavinio R, Asano T, Uemura N, Ito H, Taniguchi Y, Kobayashi Y, Maki T, Shen J, Takeda S, Uemura K, Yamakado H, Takahashi R. PINK1 and Parkin complementarily protect dopaminergic neurons in vertebrates. *Hum Mol Genet.*, 2013.
- 3) Ishikawa T, Okada T, Ishikawa-Fujiwara T, Todo T, Kamei Y, Shigenobu S, Tanaka M, Saito TL, Yoshimura J, Morishita S, Toyoda A, Sakaki Y, Taniguchi Y, Takeda S, Mori K. ATF6 α / β -mediated Adjustment of ER Chaperone Levels Is Essential for Development of the Notochord in Medaka Fish. *Mol Biol Cell.*, 2013.
- 4) Morita A, Nakahira K, Hasegawa T, Uchida K, Taniguchi Y, Takeda S, Toyoda A, Sakaki Y, Shimada A, Takeda H, Yanagihara I. Establishment and characterization of Roberts syndrome and SC phocomelia model medaka (*Oryzias latipes*). *Dev Growth Differ.* 54(5):588-604, 2012.
- 5) Isoe Y, Okuyama T, Taniguchi Y, Kubo T, Takeuchi H. p53 Mutation suppresses adult neurogenesis in medaka fish (*Oryzias latipes*). *Biochem Biophys Res Commun.* 423(4):627-631, 2012.
- 6) Nakamura S, Watakabe I, Nishimura T, Picard JY, Toyoda A, Taniguchi Y, di Clemente N, Tanaka M. Hyperproliferation of mitotically active germ cells due to defective anti-Müllerian hormone signaling mediates sex reversal in medaka. *Development.* 139(13):2283-2287, 2012.
- 7) Nakamura S, Watakabe I, Nishimura T, Toyoda A, Taniguchi Y, Tanaka M. Analysis of medaka sox9 orthologue reveals a conserved role in germ cell maintenance. *PLoS One.* 7(1):e29982, 2012.
- 8) Ishikawa T, Taniguchi Y, Okada T, Takeda S, Mori K. Vertebrate unfolded protein response: mammalian signaling pathways are conserved in Medaka fish. *Cell Struct Funct.* 36(2):247-259, 2011.

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。）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
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

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	American Journal of Medical Genetics			
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	Pediatr Blood Cancer	59(7)	1332-1333	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 (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.	J Child Neurol			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	52(2)	82-86	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.	Am J Med Genet A	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.	Am J Med Genet A	158A (4)	812-815	2012
Itoh K, Pooh R, Kanemura Y, Yamasaki M, Fushiki S.	Hypoplasia of the spinal cord in a case of fetal akinesia/arthrogryposis sequences.	Neuropathol Appl Neurobiol		in press	2013

<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>2621-2623</p>	<p>2012</p>
<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 (10)</p>	<p>2537-2541</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>1724-1728</p>	<p>2012</p>
<p>Miyazaki O, Nishimura G, Sago H, Horiuichi T, Hayashi S, Kosaki R.</p>	<p>Prenatal diagnosis of fetal skeletal dysplasia with 3D CT.</p>	<p>Pediatr Radiol.</p>	<p>42(7)</p>	<p>842-852</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>1219-1220</p>	<p>2012</p>
<p>Okamoto N, Hayashi S, Masui A, Kosaki R, Oguri I, Hasegawa T, Imoto I, Makita Y, Hata A, Moriyama K, Inazawa J.</p>	<p>Deletion at chromosome 10p11.23-p12.1 defines characteristic phenotypes with marked midface retrusion.</p>	<p>J Hum Genet.</p>	<p>57(3)</p>	<p>191-196</p>	<p>2012</p>
<p>Kasahara M, Sakamoto S, Kanazawa H, Karaki C, Kakiuchi T, Shigeta T, Fukuda A, Kosaki R, Nakazawa A, Ishige M, Nagao M, Shigematsu Y, Yorifuji T, Naiki Y, Horikawa R.</p>	<p>Living-donor liver transplantation for propionic acidemia.</p>	<p>Pediatr Transplant.</p>	<p>16(3)</p>	<p>230-234</p>	<p>2012</p>
<p>Sasaki, T., Niizeki, H, Shimizu, A., Shiohama, A., Hirakiyama, A., Okuyama, T., Seki, A., Kabashima, K., Otsuka, A., Ishiko, A., Tanese, K., Miyakawa, S., Sakabe, J., Kuwahara, M., Amagai, M., Okano, H., Suematsu, M., Kudoh, J.</p>	<p>Identification of mutations in the prostaglandin transporter gene <i>SLCO2A1</i> and its phenotype-genotype correlation in Japanese patients with pachydermoperiostosis.</p>	<p><i>J. Dermatol. Sci.</i></p>	<p>68(1)</p>	<p>36-44</p>	<p>2012</p>

Tateno C, Miya F, Wake K, Kataoka M, Ishida Y, Yamasaki C, Kakuni M, Wisse E, Verheyen F, noue K, Sato K, Kudo A, Arie S, Itamoto T, Asahara T, Tsunoda T, Yoshizato K	Morphological and microarray analyses of human hepatocytes from xenogeneic host livers.	Lab. Invest.	93	54-71	2013
Fujimoto A, Totoki Y, Abe T, Boroevich KA, Hosoda F, Nguyen HH, Aoki M, Hosono N, Kubo M, Miya F, Arai Y, Takahashi H, Shirakihara T, Nagasaki M, Shibuya T, Nakano K, Watanabe-Makino K, Tanaka H, Nakamura H, Kusuda J, Ojima H, Shimada K, Okusaka T, Ueno M, Shigekawa Y, Kawakami Y, Arihiro K, Ohdan H, Gotoh K, Ishikawa O, Ariizumi S, Yamamoto M, Yamada T, Chayama K, Kosuge T, Yamaue H, Kamatani N, Miyano S, Nakagama H, Nakamura Y, Tsunoda T, Shibata T, Nakagawa H	Whole-genome sequencing of liver cancers identifies etiological influences on mutation patterns and recurrent mutations in chromatin regulators.	Nat. Genet.	44	760-764	2012
Enomoto K, Kishitani Y, Tominaga M, Ishikawa A, Furuya N, Aida N, Masuno 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
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	380-382	2012
Hosoki et al.	Hand-foot-genital syndrome with a 7p15 deletion demonstrates a clinically recognizable syndrome.	Pediatr Int	54	e22-25.	2012
Hosoki et al.	Clinical Phenotype and Candidate Genes for the 5q31.3 Microdeletion Syndrome.	Am J Med Genet A	158A	1891-1896.	2012

Kawamura et al.	Visualization of the spatial positioning of the SNRPN, UBE3A, and GABRB3 genes in the normal human nucleus by three-color 3D-fluorescence in situ hybridization.	Chromosome Res	20	659-672.	2012
Tsurusaki et al.	A DYNC1H1 mutation causes a dominant spinal muscular atrophy with lower extremity predominance.	Neurogenetics	13	327-332.	2012
Egawa et al.	Decreased tonic inhibition in cerebellar granule cells causes motor dysfunction in a mouse model of Angelman syndrome.	Sci Transl Med	4	163ra157.	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
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
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		Epub ahead of Print	2012
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
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
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
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
Shimojima 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
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	400-403	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. 2012;158A:3112-8.	158A	3112-3118	2012
Saitu H, Kato M, Osaka H, Moriyama N, Horita H, Nishiyama K, Yoneda Y, Kondo Y, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Hayasaka K, Matsumoto N	CASK aberrations in male patients with Ohtahara syndrome and cerebellar hypoplasia.	Epilepsia	53	1441-1449	2012
Yoneda Y, Haginoya K, Arai H, Yamaoka S, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Yokochi K, Osaka H, Kato M, Matsumoto N, Saitu H	De Novo and Inherited Mutations in COL4A2, Encoding the Type IV Collagen alpha2 Chain Cause Porencephaly.	Am J Hum Genet	90	86-90	2012
Nakamura K, Kato M, Sasaki A, Kanai M, Hayasaka K	Congenital dysplastic microcephaly and hypoplasia of the brainstem and cerebellum with diffuse intracranial calcification.	J Child Neurol	27	218-221	2012
加藤光広	ARX 遺伝子と介在ニューロン病.抑制性シナプスの基礎と臨床	Clinical Neuroscience	30	1401-1403	2012
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.	Eur J Med Genet	56(1)	50-53	2013
Yokoi T, Toriyama N, Yamane T, Nakayama Y, Nishina S, Azuma N.	Development of a premacular vitreous pocket.	JAMA Ophthalmol		in press	2013
Nakayama Y, Yokoi T, Nishina S, Okuyama M, Azuma N.	Electroretinography and spectral-domain optical coherence tomography detection of retinal damage in shaken baby syndrome.	J AAPOS		in press	2013

Azuma N, Ito M, Yokoi T, Nakayama Y, Nishina S.	Vitreous outcomes after early vitreous surgery for aggressive posterior retinopathy of prematurity.	JAMA Ophthalmol		in press	2013
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 (3)	514-518	2012
Nishina S, Kurosaka D, Nishida Y, Kondo H, Kobayashi Y, Azuma N	Survey of microphthalmia in Japan.	Jpn J Ophthalmol	56(3)	198-202	2012
Hosono K, Ishigami C, Takahashi M, Park DH, Hiramami Y, Nakanishi H, Ueno S, Yokoi T, Hikoya A, Fujita T, Zhao Y, Nishina S, Shin JP, Kim IT, Yamamoto S, Azuma N, Terasaki H, Sato M, Kondo M, Minoshim S, Hotta Y	Two novel mutations in the EYS Gene are possible major causes of autosomal recessive retinitis pigmentosa in the Japanese population.	PLoS ONE	7(2)	e31036	2012
Shigeyasu C, Yamada M, Mizuno Y, Yokoi T, Nishina S, Azuma N	Clinical features of anterior segment dysgenesis associated with congenital corneal opacities.	Cornea	31(3)	293-298	2012
Nishina S, Tanaka M, Yokoi T, Kobayashi Y, Azuma N	Stereopsis after early surgery for bilateral congenital cataracts.	Update on Strabismology, Proceeding of the XIth ISA meeting		282-286	2012
Nishina S, Suzuki Y, Yokoi T, Kobayashi Y, Noda E, Azuma N	Clinical features of congenital retinal folds.	Am J Ophthalmol	153(1)	81-87	2012
仁科幸子、中山百合、横井匡、東範行、近藤寛之、西田保裕	小眼球症に伴う眼窩発育異常の画像評価.	眼科臨床紀要	5(4)	387-391	2012
仁科幸子、東 範行	小児の緑内障治療.	あたらしい眼科	29(1)	7-12	2012
伊藤牧子、仁科幸子	視力障害、斜視、弱視.	小児科診療	75(2)	189-194	2012
Ohta S, Imaizumi Y, Akamatsu W, Okano H, Kawakami Y.	Generation of Human Melanocytes from Induced Pluripotent Stem Cells.	Methods Mol Biol.	989	193-215	2013