

201324057A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

疾病中心から患者中心の希少難治性疾患研究を
可能とする患者支援団体と専門家集団との
ネットワーク構築に関する研究

平成 25 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 福嶋 義光

平成26(2014)年 3月

研究報告書目次

I. 研究班構成員名簿	1
II. 総括研究報告	3
疾病中心から患者中心の希少難治性疾患研究を可能とする 患者支援団体と専門家集団とのネットワーク構築に関する研究	4
福嶋義光	
参考資料	23
資料1. 第37回日本遺伝カウンセリング学会学術集会 発表スライド	24
資料2. 日本人類遺伝学会第58回大会 発表ポスター	26
III. 分担研究報告	27
1. 疾病中心から患者中心の希少難治性疾患研究を可能とする 患者支援団体と専門家集団とのネットワーク構築に関する研究	28
福嶋義光, 松原洋一, 野村文夫, 斎藤加代子, 高田史男, 小杉眞司, 玉置知子, 櫻井晃洋, 関島良樹, 涌井敬子, 加藤光広	
参考資料	39
資料1. 第4回班会議議事録	40
2. 疾病中心から患者中心の希少難治性疾患研究を可能とする 患者支援団体と専門家集団とのネットワーク構築に関する研究	43
小泉二郎	
参考資料	51
資料1. R-7000@LIVE&MARKET広報ポスター	52
資料2. 京都新聞「希少難病支援の輪」	56
資料3. 読売新聞「医療ルネサンス 難病とともに:まず患者同士をつなぐ」	57
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	59
V. 研究成果の刊行物・別刷	61

研究班構成員名簿

平成 25 年度 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)

疾病中心から患者中心の希少難治性疾患研究を可能とする

患者支援団体と専門家集団とのネットワーク構築に関する研究 研究班構成員名簿

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研究代表者	福嶋 義光	信州大学医学部遺伝医学・予防医学講座	教 授
研究分担者	松原 洋一	国立成育医療研究センター	研究所長
	野村 文夫	千葉大学大学院医学研究院分子病態解析学	教 授
	斎藤加代子	東京女子医科大学附属遺伝子医療センター	所長・教授
	高田 史男	北里大学大学院医療系研究科臨床遺伝医学講座	教 授
	小杉 眞司	京都大学大学院医学研究科医療倫理学・遺伝医療学	教 授
	玉置 知子	兵庫医科大学遺伝学講座・臨床遺伝部	教 授
	櫻井 晃洋	札幌医科大学医学部遺伝医学	教 授
	関島 良樹	信州大学医学部第三内科	准 教 授
	涌井 敬子	信州大学医学部遺伝医学・予防医学講座	講 師
	加藤 光広	山形大学医学部小児科学講座	講 師
	小泉 二郎	NPO 法人 希少難病患者支援事務局 (SORD・ソルド)	代表理事
研究協力者	古庄 知己	信州大学医学部附属病院遺伝子診療部	准 教 授
	中村 勝哉	信州大学医学部附属病院遺伝子診療部	講 師
	河村 理恵	信州大学医学部遺伝医学・予防医学講座	リサーチ・ レジデント
	黄瀬恵美子	信州大学医学部附属病院遺伝子診療部	認定遺伝 カウンセラー
	石川 真澄	信州大学医学部附属病院遺伝子診療部	認定遺伝 カウンセラー
	中岡 亜希	NPO 法人 希少難病患者支援事務局 (SORD・ソルド)	副代表 理事
	加賀 俊裕	NPO 法人 希少難病患者支援事務局 (SORD・ソルド)	事務局長
	澤田 豊康	NPO 法人 希少難病患者支援事務局 (SORD・ソルド)	団体職員
	衣川 雄真	株式会社 free × FREE Project	システム エンジニア

厚生労働科学研究費補助金

総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)

総括研究報告書

疾病中心から患者中心の希少難治性疾患研究を可能とする
患者支援団体と専門家集団とのネットワーク構築に関する研究

研究代表者 福嶋義光 信州大学医学部 教授

研究要旨:

希少難治性疾患研究においては、患者と研究者とが深い信頼関係の基に連携できる体制を構築することが望まれる。特に、難治性疾患克服研究事業(以下、研究事業)に未採択の疾患や未分類の希少疾患においては、今まで研究推進のための有効な手立てはなかった。本研究では、患者支援団体、臨床診断支援グループ、遺伝子医療部門、遺伝学的検査部門等のネットワークを構築することにより、従来の疾病中心の考え方から脱却し、患者がたった一人であっても研究を推進することのできる研究支援システムの構築を目指す。

平成24年度に基本的なネットワークを構築し、NPO法人希少難病患者支援事務局(SORD)に登録されている希少難病患者の臨床診断・遺伝学的検査を開始した。平成25年度には、拠点研究班、およびその他の研究班と連携し、できるだけ多くの希少難治性疾患の研究を推進させた。登録患者の臨床診断支援については、「研究・災害手帳」のシステム導入と遠隔会議システムの導入により、平成25年度以降、臨床診断支援のペースを高めることが出来た。また、研究アンケートを用いることで、研究参加希望者が何を求めているかを把握することができるため、的確な情報提供や診断支援が可能となった。さらに、いくつかの希少疾患については患者・家族の協力を得て、拠点研究班と連携することにより、疾病の解明を可能とする研究に結びつけることができた。

また、広報活動として、希少難病患者・家族と専門家との交流会や、公的支援のない希少難病の患者活動と疾患研究を民間で支援していくためのチャリティーイベントを通して、本研究班の紹介や遺伝カウンセリング・遺伝子診療部の存在・役割の周知、および遺伝や遺伝子に関する不安を解消するきっかけ作りの機会となった。

数千種類以上存在する希少難治性疾患の研究を網羅的に推進させるためには、本研究班により構築された全国的ネットワークが継続して活動できるようにすることが望まれる。

研究分担者

松原洋一	(国立成育医療研究センター, 研究所長)
野村文夫	(千葉大学大学院, 教授)
斎藤加代子	(東京女子医科大学附属遺伝子医療センター, 所長・教授)
高田史男	(北里大学大学院, 教授)
小杉眞司	(京都大学大学院, 教授)
玉置知子	(兵庫医科大学, 教授)
櫻井晃洋	(札幌医科大学, 教授)
関島良樹	(信州大学, 准教授)
涌井敬子	(信州大学, 講師)
加藤光広	(山形大学, 講師)
小泉二郎	(NPO法人 希少難病患者支援事務局 (SORD), 代表理事)

研究協力者

古庄知己	(信州大学医学部附属病院, 准教授)
中村勝哉	(信州大学医学部附属病院, 講師)
河村理恵	(信州大学, リサーチ・レジデント)
黄瀬恵美子	(信州大学医学部附属病院, 認定遺伝カウンセラー)
石川真澄	(信州大学医学部附属病院, 認定遺伝カウンセラー)
中岡亜希	(NPO法人 希少難病患者支援事務局 (SORD), 副代表理事)
加賀俊裕	(NPO法人 希少難病患者支援事務局 (SORD), 事務局長)
澤田豊康	(NPO法人 希少難病患者支援事務局 (SORD), 団体職員)
衣川雄真	((株)free × FREE Project), システムエンジニア)
香取久之	(NPO法人 希少難病患者支援事務局 (SORD), 事務局長 兼 患者代表)
高野亨子	(信州大学, 助教)

A. 研究目的

希少難治性疾患の種類は、5000～7000存在し、少なくとも70%程度は遺伝子の変化によるものと考えられている。希少難治性疾患対策として、個々の疾患ごとに研究を推進することは極めて重要であるが、現在、難治性疾患克服研究事業に採択されている疾患は、300程度であり、その他の疾患の研究は重点的には進められていないのが現状である。希少難治性疾患研究をさらに推進するためには、従来の研究事業では採択されていない疾患や未分類の疾患を含め網羅的に希少難病患者の臨床情報を収集し、臨床的診断を行い、既知の疾患ではないことを従来の遺伝学的検査により否定した上で、次世代遺伝子解析装置による解析・研究に移行させることが有効である。

研究代表者は、今までに全国遺伝子医療部門連絡会議<<http://www.idenshiiryoubumon.org/>>を組織化するなど遺伝子医療(遺伝カウンセリングおよび遺伝学的検査)体制の全国的な整備を行うとともに、希少難病支援団体と深い信頼関係を築いてきた。

NPO法人希少難病患者支援事務局(SORD)<<http://www.sord.jp/>>は希少難病患者・家族間のコミュニティ形成、および希少難病の研究推進を目的に平成20年に設立された非営利団体で、全国にいる希少難治性疾患患者の参加を促している。SORDは主に2つの登録システムを運用しており、登録者間の情報交換や交流を目的とした「Re:me-リミイ」と、災害対策自助ツールとして開発された「災害手帳」とがある。SORDは希少難病患者支援団体であるが、厚生労働省が定める国内対象患者数5万人未満の疾患に留まらず、アク

セス制限は設けなくて患者自身が希少難病と思えば希少難病としての登録を可能にしており、すでにRe:meには466名、研究・災害手帳には124名が登録している。その他、SORDの旧登録システムへの登録患者が355名(上記システム登録患者との重複有り)おり、随時上記システムへの登録移行を誘導している。これらのSORD登録システムに登録している方の中には難治性疾患克服研究事業に採択されていない疾患に罹患している患者が多数含まれていると推定される。

本研究の目的は、SORD、遺伝子医療(遺伝カウンセリング)部門、遺伝学的検査部門、拠点研究班、およびその他の研究班など、希少難治性疾患研究の推進に必要な部門間の有機的連携ネットワークシステムを構築し、すべての領域にわたる難治性疾患の研究を推進させるための基盤を構築することである。本研究は、難治性疾患克服研究としてdisease-orientedの研究から、真に患者・当事者が願っているpatient-orientedの研究へのパラダイムシフトを促すものである。

平成24年度に基本的なネットワークを構築したので、平成25年度は、拠点研究班、およびその他の研究班と連携し、できるだけ多くの希少難治性疾患の研究を推進させる。

B. 研究方法

本ネットワークの全体像を図1に示す。

①希少難病患者支援団体における患者登録

研究分担者の小泉が代表を務めるSORDは希少難病患者・家族間のコミュニティー形成、および希少難病の研究推進を目的に平成20年に設立された全国組織で、基本的な

患者登録システムはすでに構築されている。平成26年3月現在、466名が登録されており、その登録者は全国に分布している。

従来の登録システムである「災害手帳」に、診断支援を求めているかどうか、研究協力をする意思があるかどうか意思表示を明確にできる「研究・災害手帳」のシステムを平成24年度に開発し、平成25年度は登録を進める。

さらに、フォーラム開催、ホームページなど様々な広報活動により、登録患者数を増加させる。研究を実施する際に必要となるインフォームドコンセントの取得、患者の個人情報管理、および患者と主治医との連絡を継続してSORDが行う。

②登録患者の臨床診断支援

本研究では、希少難治性疾患のうち、1)生殖細胞系列遺伝子変異によると考えられる遺伝性疾患、および2)原因不明の多発奇形・精神遅滞(MCA/MR)を対象とする。

臨床診断支援グループは、多領域にわたる希少難治性疾患の診療・研究を行っている医師(研究分担者、研究協力者等)により構成され、SORDから提供される基本情報をもとに、遠隔会議システムにより、原則として月に1回1時間程度、会合の機会をもつ。SORDから1回につき20例程度の新しい症例が提示され、一例ごとに研究に結びつける前提として臨床診断、鑑別診断のために必要な検査項目、不足する情報等について検討する。必要な場合には、SORDを介し、患者本人あるいは、患者の主治医から詳細な情報を得て、確定診断のための方向性を定める。最終的に既知の遺伝性疾患が疑われ、遺伝学的検査の実施が必要となった場合には、SORDとの連携を基礎に患者・主治医に生体試料採取

を依頼し、遺伝学的検査部門に解析を依頼する。

③遺伝カウンセリングの実施

遺伝子医療部門では、希少難治性疾患患者の診断に必要な遺伝学的検査が考慮された場合の遺伝カウンセリングを担当する。全国遺伝子医療部門連絡会議には、全ての大学病院を含む 103 の医療施設が登録されており、このネットワークを通じて、全国から登録される希少難治性疾患患者・家族に対する遺伝カウンセリングに責任をもつ。

④遺伝学的検査の実施、および他の研究班との連携

遺伝学的検査部門は、既設の難治性疾患克服研究事業で採択されている研究班、および NPO 法人オーファンネット・ジャパン (ONJ) <orphan-net@onj.jp>等よりなる。ONJ は全国の希少遺伝性疾患に対する遺伝学的検査提供施設の連携、および検査を依頼する医療機関との間のコーディネートを行うことを目的に、平成 19 年に設立された非営利団体で、国内外の検査機関、研究機関との連携により、約 2000 種類の遺伝学的検査の実施が可能である。

臨床診断支援グループで遺伝学的検査が必要と判断された場合には、すでに存在する研究班の候補となる症例については、研究班と連携し、遺伝学的検査を行う。研究班がない場合には ONJ への遺伝学的検査の依頼を考慮する。

遺伝学的検査の結果、既知の遺伝性疾患であることが判明した場合には、遺伝子医療部門において、遺伝カウンセリングを患者・家族に行う中で、検査結果が伝えられ、今後の

医療・ケアに役立てられる。

遺伝学的検査の結果、既知の遺伝性疾患ではなく、次世代遺伝子解析装置による解析・研究を行う意義があると考えられる場合には、拠点研究班にサンプルおよび臨床データを送る。

(倫理面への配慮)

申請する研究はヒトゲノム解析研究であり、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守し、とくに下記の点に留意し、研究を実施した。

- ① インフォームドコンセント:本研究の主旨、方法、危険性の有無などの説明は、本研究への参加を希望する患者に対し、NPO 法人希少難病患者支援事務局 (SORD) が行い、文書で同意の意思を確認する。希少難治性疾患の研究推進を願う患者・家族からスタートする研究であるため、希望していない患者に研究への参加を強要することはない。研究参加に同意した後も、不利益を被ることなく自由に研究への参加の拒否ができることについても伝える。
- ② 個人情報保護:本研究では、連結可能匿名化することにより、個人情報を保護する。臨床データおよび生体試料が研究者に送られる場合には、SORD において匿名化がなされ、連結表は SORD 内におかれる。
- ③ 遺伝カウンセリング:結果を開示する際には遺伝カウンセリングを行う必要があるが、本研究においては、全国各地域に遺伝子医療部門の関係者が関与しているので、SORD、患者、主治医と連携した上で、遺伝カウンセリングを実

施する。

- ④ 本研究計画は「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」(平成 13 年・平成 16 年・平成 17 年, および平成 24 年改正)を遵守して組織された信州大学医学部遺伝子解析倫理委員会において承認されている。

C. 研究結果

①希少難病患者支援団体における患者登録

SORD において希少難病患者の災害対策自助ツールとしてすでに開発されていた「災害手帳」を平成 24 年度に「研究・災害手帳」に改変し, 研究支援の側面をもたせた「研究アンケート」機能を新たに加え, さらに活用しやすいシステムに整備した。

「研究・災害手帳」

本研究班研究分担者の監修のもと既存の「災害手帳」を「研究・災害手帳」に改変した。「研究・災害手帳」では希少難病患者・家族自身が個人情報(氏名・住所等), 病歴(時系列に沿って記載), 疾患情報(疾患名や主治医, 使用薬剤等), 緊急情報(災害発生時の緊急連絡先等), 生活情報(使用医療機器, 生活上の留意点等)の5つの項目についての情報を登録することができ, 登録情報は随時加筆修正が行えるシステムとなった。

平成 24 年 12 月より運用を開始し, 登録を呼びかけ, 平成 26 年 3 月現在, 124 名が研究・災害手帳に登録され, 研究アンケートに記載があるのは, 95 名であった。

「研究アンケート」

「研究・災害手帳」内に本研究班への参加を希望する患者自身がその意思表示を行える「研究アンケート」機能を新たに加え, 患者自身が抱える要望や問題点について, 記載・登録が出来るよう整備した。研究参加希望の意思表示を行っている患者のうち, まずはすぐに本研究への参加が可能と考えられた 67 例の基本情報と研究アンケート情報を SORD にて匿名化し, 研究および診断支援のために本研究班員内で共有した。

②登録患者の臨床診断支援

平成 25 年は「研究・災害手帳」に登録があり, すぐに本研究への参加が可能と考えられた 67 例について, 一例ごとに臨床診断支援の検討を行った。検討にあたり, まず, 登録患者の臨床診断支援が円滑に進むように検討記録のフォーマットを作成した。また, 遠隔会議システムの導入により, 専門医グループによる検討会を定期的(原則として月1回1時間)に実施し, 診断支援を進める上での検討事項や進捗状況などを共有した。検討事項として, 個別事例ごとの進め方, 主治医や他領域の専門家との連携, 本研究班の対象, 適切な医療機関に既にかかっている研究参加希望者への対応が挙げられた。

個別事例の検討では, 研究アンケートの内容, SORD を通じて患者にコンタクトを取る意義があるか, 診断支援を進めるために不足する情報があるか, 専門医へ紹介する必要があるかを中心に検討を行った。平成 26 年 3 月現在まで, 67 例について検討した。詳細については, 分担研究報告書1に記載する。

③遺伝カウンセリングの実施

平成 24 年 10 月 27 日に開催された全国遺伝子医療部門連絡会議において、本ネットワークを紹介し、必要な場合には、希少難治性疾患患者・家族に対する遺伝カウンセリングの実施を依頼した。

「研究・災害手帳」に登録があった 67 例のうち、遺伝カウンセリングを希望していた 2 例については、近隣の遺伝カウンセリング施設や専門医のいる遺伝子医療部門の情報を伝えたことにより、近日中に遺伝カウンセリングを行うべく受診予定である。また、本研究班が関与し、患者情報を整理していくことで、正しい診断がついたケースが 1 例あり、こちらも遺伝カウンセリングの実施を検討中である。

④遺伝学的検査の実施、および他の研究班との連携

遺伝学的検査が必要と判断された症例に、遺伝学的検査を行う準備を進めた。

すでに存在する研究班の候補となる症例については、研究班との連携を検討している。遺伝学的検査の結果、既知の遺伝性疾患ではなく、次世代遺伝子解析装置による解析・研究を行う意義があると考えられる場合には、拠点研究班にサンプルおよび臨床データを送ることとしている。

責任遺伝子未解明の同一の骨系統疾患 3 例については、拠点研究班の了解が得られ、SORD および患者主治医を介して、患者・家族からのインフォームドコンセントの取得、および検体採取が近日中に行われることになっている。

大頭症を伴う多小脳回の 2 例に対しては、厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等克服研究事業)「傍シルビウス裂症候群の病

態に基づく疾患概念の確立と新しい治療法の開発に関する研究班」(加藤光広班長)にて、遺伝子解析研究拠点施設の横浜市立大学との共同研究で次世代シーケンサーを用いた全エクソームシーケンスを行い、患児と両親の検体間で変異を比較し病的変異が同定された。

神経・筋・精神疾患の 1 例については、患者よりインフォームドコンセントを得て、末梢血を採取し、東海大学にて iPS 細胞を樹立しており、今後、iPS 細胞から神経細胞への分化誘導を行い、治療薬開発の研究を行うこととしている。

⑤広報活動

(1) R-7000 LIVE&MARKET

DONATION PARTY 2014 in KYOTO

公的支援のない希少難病の患者活動と疾患研究を、民間で支援していくためのチャリティーイベント R-7000@LIVE&MARKET(平成 26 年 3 月 1 日)が小泉二郎研究分担者を中心に企画され、ホームページ等により広く広報した。また、本チャリティーイベントには、登山家 三浦雄一郎氏等の著名人や、大日本住友製薬株式会社等の製薬企業、新日本製薬株式会社、株式会社エイチ・アイ・エスなど大手民間企業の協力、また、京都を中心とした飲食店・販売店などの商店、NPO 団体や個人小物作家など、他分野の方々が可能な範囲内での関わりを持っており、これまで希少難病問題に接することがなかった人々への啓発に繋がったと考える。

また、希少難病患者・家族の交流会では、内分泌疾患や神経疾患などの枠を超えた患者や、難病患者の生の声を聞きたいという学生、臨床遺伝専門医や認定遺伝カウンセラー

がテーブルを囲み交流した。患者からは、自身の疾患が定まるまでの苦労や、医療者や家族の理解がなかなか得られなかったもどかしさなどが語られた。中には、それらの苦難をなんとか乗り越え、患者会を発足したという方もいた。自身の経験を語ることで、他の人の力になれたらという強い思いを語られる方もいた。これらの意見を受け、福嶋研究代表者より、この二年間で築き上げてきた患者支援団体(SORD)と専門家集団とのネットワークや、政府が提示している今後の難病施策の方向性を紹介し、それに対する期待が語られた。

(2) ホームページの管理運営

研究班の事業および進行状況を広報するホームページの管理運営をした。ホームページは一日平均 1500 人のアクセスがあり、多くの方に希少疾患の現状および研究事業について周知できた。

<<https://www.sord.jp/ministry>>

(3) ポスターの配布

希少難病の周知を目的としたポスターの設置を行った。本年度はチャリティーイベント R-7000@LIVE&MARKET の実施によりイベント周知ポスターを中心に掲載依頼を行っているが、イベント終了後も、イベント周知ポスターを設置していただいた企業・団体施設に対して希少難病の周知を依頼することとしている。

⑥ 意見交換

(1) 班会議

本研究の進め方、課題等を討議するため、平成26年3月2日に第4回班会議を行った。詳細については、分担研究報告書1に記載す

る。

(2) 学会発表

本研究班の活動を学術集会にて発表し、情報交換を行った(資料1, 2 参照)。

D. 考察

国際的には、5000～7000種類も存在するといわれている希少難治性疾患のうち、少なくとも70%程度は遺伝子の変化によるものである。現在、難治性疾患克服研究事業に採択されている疾患は、約300程度であり、網羅的に希少難治性疾患の研究を推進するには限界がある。そこで、われわれは、従来の研究事業では採択されていない疾患や未分類の疾患の罹患者、および希少難病患者支援団体の協力を得て、希少難病患者の臨床情報を収集し、臨床的診断を支援し、既知の疾患ではないことを従来の遺伝学的検査により否定した上で、次世代遺伝子解析装置による解析・研究に移行させるネットワーク構築を開始した。

SORD において既存の患者情報登録システムを、研究支援の側面をもたせた「研究アンケート」機能を新たに加え、さらに活用しやすいシステムである「研究・災害手帳」を構築することができ、登録数は順調に増加している。登録患者の臨床診断支援については、この「研究・災害手帳」のシステム導入と遠隔システムの導入により、平成 25 年度以降、ネットを介して臨床診断支援がより円滑に行われるようになり、臨床診断支援のペースを高めることが出来た。具体的には、専門医グループによる検討を原則月1回1時間行い、研究アンケートに応じた情報提供のもと、遺伝カウンセリングに繋

がったもの、他の研究班へつながったものなど、SORD、遺伝子医療(遺伝カウンセリング)部門、遺伝学的検査部門、拠点研究班、およびその他の研究班など、希少難治性疾患研究の推進に必要な部門間の有機的連携ネットワークシステムを構築した。さらに、今回構築したネットワークによる具体的な成果としては、大頭症を伴う多小脳回の2例で新しい遺伝子変異を同定したこと、および責任遺伝子未解明の同一の骨系統疾患3例について、拠点研究班の理解が得られ、SORD および患者主治医を介して、患者・家族からのインフォームドコンセントの取得、および検体採取が近日中に行われることになっていることなどがある。患者数が極めて少ない疾患においても、拠点研究班と連携することにより、疾病の解明を可能とする研究に結びつけることができたことは学術的にも意義があると考えられる。

本研究の目的は、SORD、遺伝子医療(遺伝カウンセリング)部門、遺伝学的検査部門、拠点研究班、およびその他の研究班など、希少難治性疾患研究の推進に必要な部門間の有機的連携ネットワークシステムを構築することであり、平成 24 年度に基本的なネットワークを構築し、適宜見直しを行い、平成 25 年度以降、このネットワークを用いた臨床診断支援および網羅的な希少難病疾患研究を推進させるための活動を開始させることができた。今後、関係者の協力により、遠隔会議システムを用いた臨床診断支援および各種情報提供、SORD との連携などの活動は継続することとしているが、5000〜7000 人とされる希少難病の研究が病名によって排除されないようにするためには、本研究で構築されたネットワークを維持・発展させていく必要がある。

E. 結論

患者支援団体、臨床診断支援グループ、遺伝子医療部門、遺伝学的検査部門、拠点研究部門、等の連携を図るネットワークシステムがほぼ構築され、運用を開始した。このネットワークの推進により、未診断例や未採択疾患を含め全ての希少難治性疾患の研究が進むことが期待され、継続的支援が望まれる。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

国内論文発表

- 1) 河村理恵, 福嶋義光. 希少難病患者支援事務局(SORD)との連携による難治性疾患克服研究事業. 内分泌・糖尿病・代謝内科37(5): 584-90. 2013
- 2) 野村文夫ほか. 遺伝情報の取り扱いに関するアンケート結果の報告. 日本遺伝カウンセリング学会誌 34:123-28. 2013
- 3) Sato T, Ishigaki K, Kajino S, Saito T, Murakami T, Kato I, Funatsuka M, Saito K, Osawa M. Insomnia in Patients with Fukuyama Congenital Muscular Dystrophy. J Tokyo Wom Med Univ. 83(Extra):E42-E46. 2013
- 4) 伊藤万由里, 斎藤加代子, 大澤眞木子. 日本における脊髄性筋萎縮症の臨床実態調査. 東女医大誌 83. (臨時増刊):E52-E57. 2013

- 5) 高澤みゆき,舟塚真,石垣景子,齋藤加代子,大澤眞木子. 筋ジストロフィー患者と家族の震災体験について～家族会での報告および症例を通して～. 東女医大誌 83(臨時増刊):E236-E243. 2013
- 6) 山内あけみ,齋藤加代子. 神経線維腫症 1 型の健康管理. 小児科診療. 76(7):1111-15. 2013
- 7) 浦野真理,齋藤加代子. 脊髄性筋萎縮症の遺伝カウンセリング. 東女医大誌 83(臨時増刊):E651-E655. 2013
- 8) 齋藤加代子,浦野真理. 神経筋疾患における小児医療から成人医療への移行:遺伝子診断および遺伝カウンセリングを通じた介入. 診断と治療. 101(12):1887-90. 2013
- 9) 齋藤加代子,松尾真理. 2 遺伝・先天性疾患 I 基礎的知識. 臨床病態学小児科編. 66-71, 2013. ヌーヴェルヒロカワ, 東京
- 10) 齋藤加代子. 遺伝カウンセリング. 小児神経学の進歩 13-21. 2013. 診断と治療社, 東京
- 11) 齋藤加代子,久保祐二. 脊髄性筋萎縮症. すべてがわかる ALS・運動ニューロン疾患. 116-24, 2013. 中山書店, 東京
- 12) 齋藤加代子. 病気と遺伝子出生前診断. ニュートン別冊遺伝とゲノムどこまでわかるのか,2013; 108-113, ニュートンプレス, 東京
- 13) 鳥嶋雅子,小杉眞司. 家族性膵癌の遺伝カウンセリング. 胆と膵 34(7):565-568, 2013
- 14) 小杉眞司. 多発性内分泌腫瘍症1型一疫学, 診断, 遺伝医療. 日本内分泌・甲状腺外科学会雑誌30 (2):98-101, 2013
- 15) 漆原尚巳,川上浩司,中山健夫,黒川達夫,小杉眞司. データベース研究への誘い. 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 44(6):471-479, 2013
- 16) 玉置知子. 染色体異常症と細胞遺伝学. pp49-67, 遺伝医学やさしい系統講義 18 講. 監修 福嶋義光 編集 日本人類遺伝学会第55回大会事務局 メディカル・サイエンス・インターナショナル東京, 2013
- 17) 田中敬子, 関島良樹, 吉田邦広, 水内麻子, 山下浩美, 玉井真理子, 池田修一, 福嶋義光. 信州大学医学部附属病院遺伝子診療部における遺伝性神経筋疾患の発症前診断の現状. 臨床神経学 5(3): 196-204, 2013
- 18) 加藤光広. 【小児脳神経外科の課題】 脳形成異常と遺伝子 脳神経外科ジャーナル 22(4);252-255, 2013
- 19) 加藤光広. 【てんかんの新治療戦略と課題】 臨床てんかん学における分子遺伝学の寄与 医薬ジャーナル 49(5);1299-1303
- 20) 加藤光広. 脳形成障害(含:滑脳症,多小脳回,脳梁欠損症) 今日の神経疾患治療指針第2版 医学書院 東京 621-623, 2013

国内学会発表

- 1) 河村理恵,松原洋一,野村文夫,齋藤加代子,高田史男,小杉眞司,玉置知子,櫻井晃洋,関島良樹,涌井敬子,加藤光広,小泉二郎,加賀俊裕,黄瀬恵美子,中村勝哉,古庄知己,石川真澄,福嶋義光: 疾病中心から患者中心の希少難治性疾患研究を可能とする患者支援団体と専門家集団とのネットワーク構築(第二報). 日本人類遺伝

- 学会第58回大会, 仙台, 2013年11月
- 2) 河村理恵, 松原洋一, 野村文夫, 斎藤加代子, 高田史男, 小杉眞司, 玉置知子, 櫻井晃洋, 関島良樹, 涌井敬子, 加藤光広, 小泉二郎, 加賀俊裕, 福嶋義光: 疾病中心から患者中心の希少難治性疾患研究を可能とする患者支援団体と専門家集団とのネットワーク構築. 第37回日本遺伝カウンセリング学会学術集会, 川崎, 2013年6月
 - 3) 福嶋義光: わが国の難病対策と遺伝医療 希少難病対策に必要な遺伝医療ネットワーク構築. 第37回日本遺伝カウンセリング学会学術集会, 川崎, 2013年6月
 - 4) 井泉瑠美子, 新堀哲也, 青木洋子, 鈴木直輝, 加藤昌昭, 割田仁, 高橋俊明, 豎山真規, 長嶋剛史, 舟山亮, 阿部康二, 中山啓子, 青木正志, 松原洋一: **Miofibrillar myopathy** の大家系における次世代シーケンサーを用いた新たな原因遺伝子の同定. 日本人類遺伝学会第58回大会, 仙台, 2013年11月
 - 5) 緒方勤, 田中紀子, 河合昌彦, 深見真紀, 新堀哲也, 青木洋子, 松原洋一: エクソーム解析によりTBX1変異が同定された家族性の特徴的顔貌・鼻咽頭閉鎖不全・低Ca血症を呈する5例. 日本人類遺伝学会第58回大会, 仙台, 2013年11月
 - 6) 井泉瑠美子, 新堀哲也, 青木洋子, 鈴木直輝, 加藤昌昭, 割田仁, 高橋俊明, 豎山真規, 長嶋剛史, 舟山亮, 中山啓子, 松原洋一, 青木正志: **Miofibrillar myopathy**の大家系での次世代シーケンサーを用いた原因遺伝子の同定. 第54回日本神経学会学術大会, 仙台, 2013年5月
 - 7) 青木洋子, 新堀哲也, 井上晋一, 松原洋一: 次世代シーケンサーを用いたヌーナン症候群の遺伝子診断と新規原因遺伝子検索. 第116回日本小児科学会学術集会, 広島, 2013年4月
 - 8) 新堀哲也, 青木洋子, 番匠俊博, 岡本伸彦, 水野誠司, 黒澤健司, 緒方勤, 高田史男, 長谷川奉延, 舟山亮, 長嶋剛史, 中山啓子, 井上晋一, 渡邊裕介, 小椋利彦, 松原洋一: エクソームシーケンセスによるNoonan症候群新規原因遺伝子RIT1の同定. 日本人類遺伝学会第58回大会, 仙台, 2013年11月
 - 9) 野村文夫ほか: 千葉大学病院における遺伝カウンセリングロールプレイ実習. 第37回日本遺伝カウンセリング学会学術集会, 川崎, 2013年6月
 - 10) 野村文夫, 池上弥生, 近藤達郎, 黒木良和, 玉井真理子, 平原史樹, 村上裕美, 遊佐浩子, 吉田邦弘, 小杉眞司. 遺伝情報の取り扱いに関するアンケート結果—倫理問題検討委員会報告—. 第37回日本遺伝カウンセリング学会学術集会, 川崎, 2013年6月
 - 11) 斎藤加代子, 神経筋疾患を抱える子ども達の思春期の課題. 第116回日本小児科学会学術集会, 広島, 2013年4月
 - 12) 斎藤加代子. 遺伝の基礎知識. 第93回東京小児科医会学術講演会, 東京, 2013年6月
 - 13) 久保祐二, 伊藤万由里, 青木亮子, 斎藤加代子. 脊髄性筋萎縮症におけるSMN遺伝子のcopy数の解析と遺伝カウンセリング学会への応用. 第37回日本遺伝カウンセリング学会学術集会, 川崎, 2013年6月
 - 14) 渡辺基子, 松尾真理, 浦野真理, 斎藤加代子. 発症前診断をを求める理由と診断結果

- が人生に及ぼす影響について. 第37回日本遺伝カウンセリング学会学術集会, 川崎, 2013年6月
- 15) 浦野真理, 齋藤加代子, 出生前診断に関わる遺伝カウンセリング—当センターの経験から—. 第37回日本遺伝カウンセリング学会学術集会, 川崎, 2013年6月
- 16) 齋藤加代子, 遺伝医療の現在と将来. 第4回遺伝カウンセリング研修会, 2013年7月, 京都
- 17) 久保祐二, 山本友人, 森川悟, 西尾久英, 中島秀樹, 大下智彦, 倉重毅志, 齋藤加代子. 脊髄性筋萎縮症患者における新たな *SMN1* 遺伝子単離法による新規遺伝子変異の同定. 第20回日本遺伝子診療学会大会, 浜松, 2013年7月
- 18) 齋藤加代子, SMA患者登録, 稀少性疾患登録/国際ワークショップ. 東京, 2013年7月
- 19) 齋藤加代子. 調査研究シンポジウム, 日本心理臨床学会第32回秋季大会, 横浜, 2013年8月
- 20) 山内あけみ, 浦野真理, 齋藤加代子. 神経線維腫症1型における発達障害, 知的障害 ~対人関係, 社会への適応を中心に~. 第5回日本レックリングハウゼン病学会学術集会, 東京, 2013年10月
- 21) 松尾真理, 渡辺基子, 小川正樹, 齋藤加代子. 母体血を用いた出生前遺伝子学的検査: 遺伝カウンセリングの現状と課題. 日本人類遺伝学会第58回大会, 仙台, 2013年11月
- 22) 秋澤叔香, 浦野真理, 佐藤裕子, 石谷健, 山内あけみ, 平井康夫, 清水忠夫, 松井英雄, 齋藤加代子. 当センターにおける遺伝性乳がん卵巣がん (HBOC) の遺伝カウンセリングの検討. 日本人類遺伝学会第58回大会, 仙台, 2013年11月
- 23) 山本俊至, 下島圭子, 島田姿野, 三宮範子, 松尾真理, 齋藤加代子. 染色体微細 3 重複には 2 つのパターンが存在する. 日本人類遺伝学会第 58 回大会, 仙台, 2013 年 11 月
- 24) 岩崎直子, 滝澤美保, 井出理沙, 尾形真規子, 齋藤加代子, 内瀉安子. MODY Probability score calculator の日本人 MODY における有用性. 日本人類遺伝学会第 58 回大会, 仙台, 2013 年 11 月
- 25) 山田裕一, 野村紀子, 山田憲一郎, 木村礼子, 福士大輔, 水野誠司, 清水健司, 松尾真理, 齋藤加代子, 若松延昭. Mowat-Wilson 症候群の遺伝子解析: 新たな ZEB2 遺伝子変異. 日本人類遺伝学会第 58 回大会, 仙台, 2013 年 11 月
- 26) 荒川玲子, 久保祐二, 青木亮子, 齋藤加代子. 脊髄性筋萎縮症患者の SMN2 遺伝子コピー数がバルプロ酸投与時の SMN タンパク質発現量に与える影響. 日本人類遺伝学会第 58 回大会, 仙台, 2013 年 11 月
- 27) 浦野真理, 齋藤加代子. 神経筋疾患をもつ子どもたちの思春期の課題. 日本人類遺伝学会第 58 回大会, 仙台, 2013 年 11 月
- 28) 内山智貴, 石谷健, 尾上佳子, 青木貴子, 松井英雄, 齋藤加代子, 菅野仁. ドセタキセル治療による婦人科領域がんの予後予測 SNPs に関する研究. 日本人類遺伝学会第 58 回大会, 仙台, 2013 年 11 月
- 29) 村上裕美, 鳥嶋雅子, 三宅秀彦, 土屋実央, 中國正祥, 柴田有花, 荒井優気, 浦尾充子, 和田敬仁, 小杉眞司. 動画を用いた遺伝カウンセリング教育の試み. 日本人類遺伝学会第 58 回大会, 仙台, 2013 年 11 月

- 30) 三宅秀彦,村上裕美,鳥嶋雅子,和田敬仁,小杉眞司.日本の裁判例における「遺伝」の意義について. 日本人類遺伝学会第58回大会, 仙台, 2013年11月
- 31) 鳥嶋雅子,村上裕美,三宅秀彦,土屋実央,中國正祥,柴田有花,荒井優気,浦尾充子,和田敬仁,小杉眞司.動画を用いた遺伝カウンセリング教育の評価. 日本人類遺伝学会第58回大会, 仙台, 2013年11月
- 32) 中國正祥,北尻真一郎,谷口美玲,岡野高之,村上裕美,関根章博,柴田有花,土屋実央,小杉眞司.先天性軟調の遺伝子診断における症例調査. 日本人類遺伝学会第58回大会, 仙台, 2013年11月
- 33) 鳥嶋雅子,佐藤智佳,浦尾充子,小杉眞司.MENの遺伝カウンセリングで求められる対応インタビュー調査を通じて. 日本人類遺伝学会第58回大会, 仙台, 2013年11月
- 34) 土屋実央,柴田有花,中國正祥,小杉眞司.次世代シーケンサーにおけるIncidental findingsの取り扱いに関する検討. 日本人類遺伝学会第58回大会, 仙台, 2013年11月
- 35) 村上裕美,川島雅央,鳥嶋雅子,竹内恵,川口展子,戸井雅和,小杉眞司.乳がん患者の家系情報収集に関する京大病院乳腺外科と遺伝子診療部の協働. 第19回日本家族性腫瘍学会学術集会, 別府, 2013年7月
- 36) 多発性内分泌腫瘍症1型(MEN1)について.小杉眞司,村上裕美,鳥嶋雅子.第19回日本家族性腫瘍学会学術集会 市民公開講座, 別府, 2013年7月
- 37) 菅野康吉,青木大輔,清水千佳子,和泉秀子,吉田輝彦,野水整,大住省三,小杉眞司,田中屋宏爾.遺伝性乳がん卵巣がん(HBOC)の遺伝的リスク評価と遺伝子検査の適応.第19回日本家族性腫瘍学会学術集会 シンポジウム3, 別府, 2013年7月
- 38) 鳥嶋雅子,佐藤智佳,浦尾充子,小杉眞司.MENと診断された方やご家族が医療(者)や遺伝カウンセリングに望むこと:インタビュー調査を通して.第19回日本家族性腫瘍学会学術集会 シンポジウム1, 別府, 2013年7月
- 39) 2013年6月22日.中國正祥,関根章博,水澤精穂,寺西啓,柴田有花,土屋実央,小杉眞司.副作用情報データベースを用いた横紋筋融解症に関するゲノム薬理学的研究.第37回日本遺伝カウンセリング学会学術集会, 川崎, 2013年6月
- 40) 2013年6月22日.柴田有花,櫻井晃洋,土屋実央,中國正祥,山内健司,宗林孝明,小杉眞司.企業が実施する“子どもの潜在能力に関する遺伝子検査”の科学的根拠に関する評価.第37回日本遺伝カウンセリング学会学術集会, 川崎, 2013年6月
- 41) 土屋実央,柴田有花,中國正祥,小杉眞司.次世代シーケンサーにおけるIncidental findingsの取り扱いに関する検討.第37回日本遺伝カウンセリング学会学術集会, 川崎, 2013年6月
- 42) 渡辺智子,中山健夫,沼部博直,北尻真一郎,柴田有花,土屋実央,中國正祥,黄瀬恵美子,袴田しのぶ,鳥嶋雅子,村上裕美,小杉眞司.新生児聴覚スクリーニングの有効性の評価:分析的枠組み(Analytic Framework)に基づく文献的考察.第37

回日本遺伝カウンセリング学会学術集会,
川崎, 2013年6月

割. 東京都医学総合研究所 平成 25 年
度第1回都民講座. 東京, 2013 年 4 月

- 43) シンポジウム「遺伝学的検査に法規制は必要か？」小杉眞司, 柴田有花, 土屋実央, 中國正祥, 鳥嶋雅子, 村上裕美. アカデミアの立場から. 第37回日本遺伝カウンセリング学会学術集会, 川崎, 2013年6月
- 44) 田原やすはる, 高橋由光, 室繁郎, 小杉眞司, 関根章博, 山田亮, 中山健夫, 松田文彦. 第13回血圧臨床脈派研究会, 大阪, 2013年6月
- 45) 山崎雅則, 堀内喜代美, 鈴木眞一, 小杉眞司, 岡本高宏, 内野眞也, 今井常夫, 今村正之, 櫻井晃洋. 多発性内分泌腫瘍症1型 (MEN1) 合併副腎腫瘍がMEN1早期診断に与える影響. 第20回日本遺伝子診療学会大会, 浜松, 2013年7月
- 46) 山崎雅則, 堀内喜代美, 鈴木眞一, 小杉眞司, 岡本高宏, 内野眞也, 今井常夫, 今村正之, 櫻井晃洋. 多発性内分泌腫瘍症1型 (MEN1) に合併する副腎腫瘍の特徴とMEN1診断への影響. 第19回日本家族性腫瘍学会学術集会, 別府, 2013年7月
- 47) 櫻井晃洋. MEN 診療のネットワーク構築. 第 19 回日本家族性腫瘍学会学術集会シンポジウム「MEN 診療体制の現状と課題」別府, 2013 年 7 月
- 48) 加藤光広. 難治性てんかんの分子遺伝学. 第 55 回日本小児神経学会学術集会シンポジウム. 難治性てんかんの病態を探る—分子遺伝学, 病理, 免疫, 代謝異常, 画像, 電気生理. 大分, 2013 年 5 月
- 49) 加藤光広. 脳形成異常の診断・研究の最前線 臨床から～セカンドオピニオンの役割. 東京都医学総合研究所 平成 25 年度第1回都民講座. 東京, 2013 年 4 月
- 海外論文発表
- 1) Tsurusaki Y, Kosho T, Hatasaki K, Narumi Y, Wakui K, Fukushima Y, Doi H, Saito H, Miyake N, Matsumoto N. Exome sequencing in a family with an X-linked lethal malformation syndrome: clinical consequences of hemizygous truncating OFD1 mutations in male patients. *Clin Genet* 83(2):135-44, 2013 Feb.
- 2) Aoki Y, Niihori T, Banjo T, Okamoto N, Mizuno S, Kurosawa K, Ogata T, Takada E, Yano M, Ando T, Hoshika T, Barnett C, Ohashi H, Kawame H, Hasegawa T, Okutani T, Nagashima T, Hasegawa S, Funayama R, Nagashima T, Nakayama K, Inoue S, Watanabe Y, Ogura T, Matsubara Y. Gain-of-function mutations in *RIT1* cause Noonan syndrome, a RAS/MAPK pathway syndrome. *Am J Hum Genet* 93(1):173-80, 2013 Jul.
- 3) Izumi R, Niihori T, Aoki Y, Suzuki N, Kato M, Warita H, Takahashi T, Tateyama M, Nagashima T, Funayama R, Abe K, Nakayama K, Aoki M, Matsubara Y. Exome sequencing identifies a novel TTN mutation in a family with hereditary myopathy with early respiratory failure. *J Hum Genet* 58(5):259-66, 2013 May.
- 4) Ninomiya M, Kondo Y, Niihori T, Nagashima T, Kogure T, Kakazu E, Kimura O, Aoki Y, Matsubara Y, Shimosegawa T. Sequential analysis of amino acid substitutions with hepatitis B

- virus in association with nucleos(t)ide analogue treatment detecting by deep sequencing. *Hepatol Res* 2013 [Epub ahead of print]
- 5) Nishimura M, Nomura F et al: Human apolipoprotein E resequencing by proteomic analysis and its application to serotyping. PLoS One (in press)
 - 6) Suzuki M, Nagao K, Hatsuse H, Sasaki R, Saito K, Fujii K, Miyashita T. Molecular pathogenesis of keratocystic odontogenic tumors developing in nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 116(3):348-53. 2013 Sep
 - 7) Miyake N, Koshimizu E, Okamoto N, Mizuno S, Ogata T, Nagai T, Kosho T, Ohashi H, Kato M, Sasaki G, Mabe H, Watanabe Y, Yoshino M, Matsuishi T, Takanashi J, Shotelersuk V, Tekin M, Ochi N, Kubota M, Ito N, Ihara K, Hara T, Tonoki H, Ohta T, Saito K, Matsuo M, Urano M, Enokizono T, Sato A, Tanaka H, Ogawa A, Fujita T, Hiraki Y, Kitanaka S, Matsubara Y, Makita T, Taguri M, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saitsu H, Yoshiura K, Matsumoto N, Niikawa N. MLL2 and KDM6A mutations in patients with Kabuki syndrome. *Am J Med Genet A*. 161(9):2234-43. 2013 Sep
 - 8) Nurputra DK, Lai PS, Harahap NI, Morikawa S, Yamamoto T, Nishimura N, Kubo Y, Takeuchi A, Saito T, Takeshima Y, Tohyama Y, Tay SK, Low PS, Saito K, Nishio H. Spinal Muscular Atrophy: From gene discovery to clinical trials. *Ann Hum Genet* 77(5):435-63. 2013 Jul
 - 9) Iwasaki N, Fukawa K, Matsuo M, Urano M, Watanabe M, Ono Y, Tanabe K, Tanizawa Y, Ogata M, Ide R, Takizawa M, Nagata S, Osawa M, Uchigata Y, Saito K. A sibling case of Wolfram syndrome with a novel mutation Y652X in *WFS1*. *Diabetol Int*.2013; in press.
 - 10) Sato Y, Yamauchi A, Urano M, Kondo E, Saito K. Corticosteroid therapy for duchenne muscular dystrophy: improvement of psychomotor function. *Pediatr Neurol*.2013; in press
 - 11) Yamamoto T, Sato H, Lai PS, Nurputra DK, Harahap NI, Morikawa S, Nishimura N, Kurashige T, Ohshita T, Nakajima H, Yamada H, Nishida Y, Toda S, Takanashi J, Takeuchi A, Tohyama Y, Kubo Y, Saito K, Takeshima Y, Matsuo M, Nishio H. Intragenic mutations in SMN1 may contribute more significantly to clinical severity than SMN2 copy numbers in some spinal muscular atrophy (SMA) patients. *Brain Dev*.2013; in press
 - 12) Saito K. Fukuyama congenital muscular dystrophy. (May 2012) in: GeneReviews at GeneTests: Medical Genetics Information Resource [database online]. Copyright, University of Washington, Seattle, 1997-2010. Available at <http://www.genetests.org>.
 - 13) Tabara Y, Takahashi Y, Kohara K, Setoh K, Kawaguchi T, Terao C, Igase M, Yamada R, Kosugi S, Sekine A, Miki T, Nakayama T, Matsuda F. Association of longer QT interval with arterial waveform and lower pulse pressure amplification: the

- Nagahama Study. *Am J Hypertens*; in press.
- 14) Miyuki Nishiyama & Hideaki Sawai & Shinji Kosugi. The Current State of Genetic Counseling Before and After Amniocentesis for Fetal Karyotyping in Japan: A Survey of Obstetric Hospital Clients of a Prenatal Testing Laboratory. *J Genet Counsel* 22:795–804 DOI 10.1007/s10897-013-9632-0. 2013 Dec
- 15) Akiko Yoshida, Yuri Dowa, Hiromi Murakami and Shinji Kosugi. Obtaining subjects' consent to publish identifying personal information: current practices and identifying potential issues. *BMC Medical Ethics* 14:47 doi:10.1186/1472-6939-14-47. 2013 Nov
- 16) Katsuyuki Ando, Kenji Ueshima, Sachiko Tanaka, Shinji Kosugi, Tosiya Sato, Hiroaki Matsuoka, Kazuwa Nakao, Toshiro Fujita. Comparison of the Antialbuminuric Effects of L-/N-type and L-type Calcium Channel Blockers in Hypertensive Patients with Diabetes and Microalbuminuria: The Study of Assessment for Kidney Function by Urinary Microalbumin in Randomized (SAKURA) Trial. *International Journal of Medical Sciences* 10(9):1209-1216. doi: 10.7150/ijms.5508. 2013 Jul
- 17) Toru Yamazaki, Masashi Yamori, Keita Asai, Ikuko Nakano-Araki, Akihiko Yamaguchi, Katsu Takahashi, Akihiro Sekine, Fumihiko Matsuda, Shinji Kosugi, Takeo Nakayama, Nobuya Inagaki, Kazuhisa Bessho, for the Nagahama Study Collaboration Group. Mastication and Risk for Diabetes in a Japanese Population: A Cross-Sectional Study. *PLoS ONE* 8(6): e64113. doi:10.1371/journal.pone.0064113. 2013 Jun
- 18) Increased aortic wave reflection and smaller pulse pressure amplification in smokers and passive smokers confirmed by urinary cotinine levels: the Nagahama Study. Yasuharu Tabara, Yoshimitsu Takahashi, Kazuya Setoh, Shigeo Muro, Takahisa Kawaguchi, Chikashi Terao, Shinji Kosugi, Akihiro Sekine, Ryo Yamada, Michiaki Mishima, Takeo Nakayama, and Fumihiko Matsuda, on behalf of the Nagahama Study Group. *International journal of cardiology*. 168: 2673-2677. 2013 Apr. S0167-5273(13)00447-6. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.03.028. [Epub ahead of print]
- 19) High penetrance of pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia 2 caused by germ line RET codon 634 mutation in Japanese patients. Tsuneo Imai, M.D., Shinya Uchino, M.D, Takahiro Okamoto, M.D., Shinichi Suzuki, M.D., Shinji Kosugi, M.D., Toyone Kikumori, M.D., Akihiro Sakurai, M.D. *European Journal of Endocrinology* 15;168(5):683-7. 2013 Apr. doi: 10.1530/EJE-12-1106.
- 20) Morii-Kashima M, Tsubamoto H, Sato C, Ushioda M, Tomita N, Miyoshi Y, Hashimoto-Tamaoki T, Tamura K, Sawai H, Shibahara H. Development of an integrated support system for hereditary cancer and its impact on gynecologic