

201324080B

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患等克服研究事業

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

平成24年度～平成25年度 総合研究報告書

研究代表者 小崎健次郎

平成26(2014)年3月

# 目 次

I. 研究班構成員名簿	1
II. 総合研究報告書	
1. 平成24～25年度総括研究報告	3
小崎 健次郎 (慶應義塾大学・医学部・臨床遺伝学センター)	
2. 遺伝子変異陽性患者の全国分布の把握と登録	22
小崎 健次郎 (慶應義塾大学・医学部・臨床遺伝学センター)	
3. ヒストンアセチル化・メチル化異常症の検出法に関する研究	26
吉浦 孝一郎 (長崎大学大学院医歯薬学総合研究科)	
4. Ras/MAPKシグナル伝達異常関連症候群に関する研究	30
松原 洋一 (独立行政法人国立成育医療研究センター・研究所)	
5. 先天性異常の疾患群に関する調査研究に関する研究；インプリンティング異常症	34
緒方 勤 (浜松医科大学・小児科)	
6. Prader-Willi 症候群と Angelman 症候群との診断基準と 健康チェックの手引き作成に関する研究	39
齋藤 伸治 (名古屋市立大学大学院・医学研究科)	
7. インプリンティング異常症バックウイズ・ビーデマン症候群に関する研究	47
副島 英伸 (佐賀大学医学部分子生命学講座)	
8. マルファン症候群類縁疾患の患者レジストリー	55
森崎 裕子 (国立循環器病研究センター・研究所)	
9. マルファン症候群の日本人に適した診断基準と治療指針の作成	64
武田 憲文 (東京大学医学部附属病院・循環器内科)	
10. 染色体脆弱症候群に関する研究	70
松浦 伸也 (広島大学・原爆放射線医科学研究所)	
11. 「疾患特異的成長手帳」作成に関する研究	73
小崎 里華 (独立行政法人国立成育医療研究センター・器官病態系内科部・遺伝診療科)	
12. ヤング・シンプソン症候群の診療指針確立と情報・検体共有のためのシステム構築	78
黒澤 健司 (地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立こども医療センター・遺伝科)	
13. 先天性異常症候群の疾患特異的情報の患者家族への提供に関する研究	85
大橋 博文 (埼玉県立小児医療センター・遺伝科)	
14. 先天異常症候群研究事業への患者家族の参加と情報提供に関する研究	90
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)	
15. CHARGE 症候群および Rubinstein-Taybi 症候群の疾患特異的健康手帳作成	95
岡本 伸彦 (地方独立行政法人大阪府立病院機構・大阪府立母子保健総合医療センター)	
16. 上信越成育医療施設としての支援機能および Wolf-Hirschhorn 症候群に関する研究	103
古庄 知己 (信州大学医学部・遺伝子診療部)	
17. 国内既承認薬ライブラリーを用いた治療薬スクリーニング	122
佐谷 秀行 (慶應義塾大学医学部先端医科学研究所)	
18. 先天性異常の疾患群の診療指針と治療法開発をめざした疾患 iPS 細胞の作製	124
赤松 和土 (慶應義塾大学医学部生理学教室)	
19. 研究全体をカバーする倫理的な共通のフレームワークの作成と 検体管理に関する研究	128
増井 徹 (独立行政法人医薬基盤研究所 難病・疾患資源研究部)	
III. 資料	137
資料1：診断の手引き	
資料2：診療の手引き (疾患特異的成長手帳)	

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表 .....	177
V. 研究成果の刊行物・別冊 .....	211



〔 I 〕

研究班構成員名簿

厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業

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

区分	氏名	所属	職名
研究代表者	小崎健次郎	慶應義塾大学医学部 臨床遺伝学センター	教授
研究分担者	吉浦孝一郎	長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科	教授
	松原 洋一	独立行政法人国立成育医療研究センター・研究所	所長
	緒方 勤	浜松医科大学 小児科	教授
	齋藤 伸治	名古屋市立大学大学院 医学研究科	教授
	副島 英伸	佐賀大学医学部分子生命科学講座	教授
	森崎 裕子	国立循環器病研究センター研究所	室長
	武田 憲文	東京大学医学部附属病院 循環器内科	特任助教
	松浦 伸也	広島大学 原爆放射線医科学研究所	教授
	小崎 里華	独立行政法人国立成育医療研究センター 器官病態系内科部 遺伝診療科	医長
	黒澤 健司	地方独立行政法人神奈川県立病院機構 神奈川県立こども医療センター 遺伝科	部長
	大橋 博文	埼玉県立小児医療センター 遺伝科	科長
	水野 誠司	愛知県心身障害者コロニー中央病院 臨床第一部	部長
	岡本 伸彦	地方独立行政法人大阪府立病院機構 大阪母子保険総合医療センター 遺伝診療科	主任部長
	古庄 知己	信州大学医学部附属病院 遺伝子診療部	准教授
	佐谷 秀行	慶應義塾大学医学部 先端医科学研究所	教授
	赤松 和土	慶應義塾大学医学部 生理学教室	講師
増井 徹	独立行政法人医薬基盤研究所 難病疾患資源研究部	部長	

〔Ⅱ〕

総合研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）  
総合研究報告書

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

研究代表者 小崎 健次郎  
慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター 教授

研究要旨

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

研究分担者

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

## A. 研究目的

本研究班の研究代表者・研究分担者は先天性異常の疾患群の領域において10余の研究奨励班を組織し、個別の疾患の患者概数の把握、原因遺伝子の決定、遺伝子変異解析系の確立などの成果を挙げてきた。標準的診療の確立と治療法の研究の発展のため、該当する研究班間で共通のフレームワークを適用した、研究活動を展開することが極めて有効と考えられる。

平成23年度までの研究で、□研究成果の診療現場や患者家族への還元、□遺伝子変異陽性患者の登録（レジストリー）、□診断・治療研究の研究資源の確立が各班共通の懸案として認識されていた。そこで本プロジェクトでは、特定の疾患に特化した研究者群と各地の成育医療施設で包括的に先天異常患者の診療に従事しつつ多数班の研究分担者として研究を支えている専門医群の両者を含む重層的・複合的な臨床研究ネットワーク体制を構築し、上記の課題を組織的・体系的な解決に取り組んだ。

具体的には、先天異常を専門としない一般医師および患者家族へのわかりやすい診療ガイドラインを統一的な方法で提供する必要がある。また、先天異常一般については、内科的治療は困難と考えられてきたが、マルファン症候群など一部の疾患について内服薬による予後の改善（disease modifying drug）の先鞭がつけられており、疾患特異的 iPS 細胞や病変組織に対応する細胞などの生物資源を用いた候補薬のスクリーニングが待たれている。

### 疾患特異的成長手帳の必要性

稀少疾患については医療者・患者家族のいずれにとっても情報が限られている。一方で、医療者向け情報については国内外の医療制度の相違のために、海外の資料を国内にそのまま当てはめることは困難で、患者家族向けの情報については個人ウェブサイトやブログ等に散見されるものの、個別の事例や合併症に関するやや偏った記載が見られ、患者・家族が混乱している場合も少なくない。さらに新生児期に発症する疾患については乳児期、幼児期、学童期、成人期と必要な医療的管理が年齢とともに変化してゆくという特徴を有しており、年齢に応じた診療の手引の作成が求められる。

そこで、本研究班ではプライマリケア医師・患者家族に対して、年齢に応じた疾患の手引きを提供する目的で「疾患特異的成長手帳」を作成した。疾患横断的に共通のフォーマットを提示することで、医療関係者の利便性の向上を目指すとともに、先天異常症候群領域の診療の患者の年齢に応じたチェックポイントを明示し、診療の標準化することを目的とした。

### 遺伝子変異陽性患者の全国分布の把握

稀少疾患については、自然歴や合併症に関する情報が限られており、**遺伝子診断等により正確な診断がつけられている患者集団を把握**することが、研究を進める上で必須である。また、先天異常症候群は従来、治療が困難な疾患と考えられてきたが、本研究班では、**信号伝達分子の異常や、エピジェネティックな異常など、治療可能性の観点から期待できる疾患を中心に研究を進めた**。研究班の開始後、動物モデルで治療可能性が示唆されている疾患が国内外で増えてきている。そこで将来的な薬物治療の実施を念頭においた場合、全国の遺伝子変異陽性患者数の所在の概要に関する把握が求められる。**患者の個人情報に抵触しない形で、患者の所在を把握する手法の確立が必要である。**

本研究では、遺伝子変異陽性例の受療施設をデータベース化することにより、患者個人のプライバシーを保護しつつ、患者・主治医と研究者の継続的な連携を確保することを企図した。

### 患者由来研究資源の活用のための基盤

稀少遺伝性疾患の遺伝子診断法や治療法の研究において、患者検体は最も貴重な研究リソースとなる。変異陽性患者由来のゲノム DNA をバンク化することで遺伝子診断の品質管理における陽性対照として活用可能となる。患者組織・細胞由来の iPS 細胞は、疾患モデルの作成や、治療法の開発に際して不可欠なリソースとなる。**皮膚生検は侵襲性が高く、特に小児患者から協力を得ることが困難であるため、末梢血を用いた iPS 誘導法の確立を目指した。**また過去に神奈川県立こども医療センター（黒澤研究分担者）等で採取され、バンク化されているリンパ球細胞株の iPS 研究への利用法の確立も待たれる。本研究では、研究リソースとするための方法の最適化を行うとともに、医薬基盤研を通じて研究班内外の研究者に公開するためのフレームワークを設計・運用を目的とした。既承認薬を網羅するライブラリーを作成済みである研究分担者の佐谷の協力を得て、**患者由来細胞・患者の変異を有する細胞を用いた既承認薬のスクリーニングの基盤の構築も進めた。**

## B. 研究方法

### 研究班体制

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



疾患特異的研究者のグループ:平成23年度までの疾患毎の研究班の代表者を中心に組織した。

i) **ヒストンアセチル化・メチル化異常症** (小崎健次郎、小崎里華、吉浦、古庄)、ii) **ゲノム刷り込み異常症・片親性ダイソミー** (緒方・齋藤・大橋)、iii) **マルファン症候群関連疾患** (森崎、平田)、iv) **RAS 信号伝達系関連疾患** (松原)、v) **早老症関連疾患** (松浦)。

先天性異常の包括的専門医のグループ:研究奨励分野の約10余りの先天性異常の疾患群の研究班の研究分担者として、異なる疾患群の自然歴・検体の収集に成果を上げた全国の成育医療施設の先天異常の専門医によるグループ(大橋、小崎里華、黒澤、水野、岡本、古庄)を形成した。上記の疾患特異的研究者のグループと連携して、患者のレジストリーへの登録や検体の収集を進めた。

当班班員のうち3名は、**難病・がん等の疾患分野の実用化事業の拠点班(松原)・一般班(吉浦、小崎健次郎)**の代表者であり、班全体の効率的な遺伝子診断の実施を担当した。疾患特異的iPS細胞研究者(赤松)と既承認薬ライブラリー・スクリーニング担当者(佐谷)は、全ての疾患特異的研究者の橋渡し研究を支援した。

#### 疾患特異的成長手帳の作成

疾患特異的成長手帳:成長発達・合併症の情報を収集し、健康管理のための、年齢別チェックリスト「疾患特異的成長手帳」を作成した。主に遺伝子診断などで確定した診断の確実な患者群の情報を勘案して作成した。**16疾患について作成した疾患特異的成長手帳は別添の通りである。**

意見の集積に際しては、**デルファイ法に準じた考え方を適用した。**すなわち、当該先天異常症候群を診療する機会の多い臨床医(小崎健・岡本・水野・黒澤・緒方・齋藤・古庄・小崎里ら)と当該疾患の研究者(松原・吉浦・松浦・副島・森崎・平田ら)がそれぞれ独自に意見を出し合い、相互参照を行って再び意見を出し合う作業により多くの専門家の意見を収斂させた。特に、患者のアウトカムの改善に有用か(科学的根拠、理解可能性、行動可能性、患者にとって意味があるか)、指標の実施(実現可能性)の観点から評価した。

比較的頻度が低い合併症であっても、予後に対する影響が大きいものや治療可能な合併症は疾患特異的成長手帳に言及することが望ましいと考えた。

先天異常症候群は新生児期から、小児科、小児外科、心臓外科、眼科、耳鼻咽喉科、口腔外科、形成外科、整形外科など多彩な診療科による長期な対応が必要である。そこで、**小児内科のみ**

**ならず、外科系診療科との連携を視野に入れた記載を行った。**

疾患特異的成長手帳には、「必要に応じて遺伝子診断を実施」と記載したが、先天異常の遺伝子診断を継続的に提供しうる仕組みはわが国には存在せず、公的研究費補助金に依存している状況である。特に疾患原因遺伝子が同定された後は、疾患原因遺伝子の同定を目的とする研究費での研究プロジェクトの遂行が困難となっている。本研究では副島らが、**課金により外部医療機関等からの検査を実施しうる仕組みを起案し、運営を開始した。**

#### 遺伝子変異陽性患者の登録

既に遺伝子診断により確定診断されている患者のレジストリーを作成した。レジストリーに個人情報登録せず、主治医名(受療施設名)のみ登録した。レジストリーの登録を進めるとともに遺伝子変異のリストを(独)医薬基盤研究所の増井の協力を得てウェブサイト公開した。レジストリーを活用して、先天異常症候群に関する全国共同研究を進めた。

なお、遺伝子診断は各施設の倫理委員会の承認を経て実施した。倫理的な配慮から、遺伝子診断の結果は各施設内で個人情報を削除した上、全データを単一データファイルとした。当該ファイルから個人のゲノム情報を特定することは不可能である。上記の処理作業は各施設で完遂した。

#### 患者由来研究資源の活用のための基盤

**登録のあり方について日本小児遺伝学会の倫理委員会で討議し、学会と研究班の連携の枠組みを策定した。**神奈川県立こども医療センター・慶應義塾大学医学部と医薬基盤研究所の倫理委員会による承認を受け、施設間でMTA契約を交わした。他の研究機関での遺伝子診断時の標準品として使用に供することができた。**末梢血リンパ球を収集し、再生医療の実現化プロジェクト「疾患特異的iPS細胞を活用した難病研究:疾患特異的iPS細胞技術を用いた神経難病研究」研究班を含む疾患特異的研究者グループに提供することができた。**

赤松らは、末梢血および不死化リンパ芽球株からのiPS細胞の樹立および神経分化誘導を試みた。本研究班のメンバーが不死化リンパ芽球株を多数有していることに鑑み、当該プロジェクトに取り組んだ。EBVを用いて作成した不死化リンパ芽球株に遺伝子導入を行いiPS細胞を樹立した。樹立したT細胞由来のiPS細胞を神経分化誘導を行い、疾患解析に用いることが可能かを検討した。

増井らは、患者・家族に積極的に先天異常症候群の iPS 研究への協力を呼びかけ、研究機関や研究に参加している医療機関を紹介するためのウェブサイトを構築した。

吉浦らは **Chromatin-Immunoprecipitation Sequence 法 (ChIP-Seq 法) の効率化、標準化** を行った。本研究班は、ヒストンメチル化・アセチル化の異常を伴う先天異常症候群を多く扱っている。メチル化・アセチル化を網羅的に解析する手法の確立が待たれていた。KAPA DNA polymerase を使用し、emulsion PCR にてシーケンス鋳型を調整することで、これまでよりは偏りのない data を出すことが可能で、全ゲノムを対象としたエピジェネティック解析が可能となった。

(倫理面への配慮)

ヒト検体を採取する際には、試料等提供者の個人情報保護、検体提供の任意性、提供を受けた検体の取り扱い方、得られる研究成果の医学的貢献度等について、試料等提供者ないしはその保護者に十分に説明したうえで、文書により同意を得る。個人情報の外部への持ち出し禁止、試料等の匿名化など個人情報の保護に努め、個人情報の保護に関する法律、行政機関の保有する個人情報の保護に関する法律 (平成 15 年法律第 58 号)、独立行政法人等の保有する個人情報の保護に関する法律 (平成 15 年法律第 59 号) 及び地方公共団体等において個人情報の保護に関する法律第 11 条の趣旨を踏まえて制定される条例等を遵守する。

ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針の遵守： 遺伝子変異解析による変異陽性例の表現型の詳細な解析はヒトの家系情報を含めた身体的、遺伝的な情報の収集と、遺伝子解析から成り立っており、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」の適用範囲内であり当該ガイドラインを遵守して実施する。必要に応じ、慶應義塾大学臨床遺伝学センター・各臨床遺伝専門医療施設の遺伝外来において遺伝カウンセリングを提供する。次世代シーケンサーを用いた先天異常症のゲノム研究に関しては、慶應義塾大学医学部倫理委員会・国立成育医療研究センター等に倫理審査を申請し既に承認されている。

生体試料のバンク化利用： 生体試料 (主にゲノム DNA) を連結不能匿名化した上、バンク化して利用することについて慶應義塾大学医学部の倫理申請による承認が得られている。試料を連結不能匿名化するため、個人情報の漏洩のリスクは最小化される。

iPS 細胞株の樹立： 慶應義塾大学医学部倫理委員会により「神経疾患患者からの iPS 細胞株の樹立とそれを用いた疾患解析に関する研究」が既に承認 (平成 20 年 6 月 18 日) されている。

## C. 研究結果

疾患特異的成長手帳によるフォローアップ指針の明文化

先天異常症候群領域の 16 疾患における疾患毎・年齢ごとにチェックすべき点について疾患特異的成長手帳を作成した (別添)。

**かかりつけ医師や家族がチェックポイントをチェックし、さらに各科の担当医が追記することを前提としている。16 種の先天異常症候群の標準的な医療の進め方をプライマリケア医師・患者家族の視点から時系列に沿って明示した。**年齢別の管理指針や合併症の予見のためのスクリーニング検査のあり方や早期治療を示す内容となっており、患者家族への一貫した情報の提供や非専門家の主治医への標準的な治療方針を提示することが可能となった。

健康管理については内科的な問題だけでなく、心理発達や視聴覚、整形外科、歯科口腔まで、様々な視点から記載を行った。日本小児遺伝学会のホームページ上で印刷可能な電子媒体として公開した。

遺伝子変異陽性患者の登録

遺伝子診断等により診断が確実である患者群について受療施設を含めてデータベース管理することで、各疾患の医療ニーズ・医療経済的ニーズの把握が可能となった。

具体的には **22 遺伝子 915 変異を登録し、国際標準の標記とし、受療施設名を含めてデータベース化した。**これらの症例は**診断が確実な症例**であり、臨床症状等の情報は今後、**臨床研究を進めるうえでエビデンスの高い資料**と考え得る。

さらに、今後、一般的な遺伝子検査法としての普及が見込まれる**次世代シーケンサーのデータフォーマットとして一般的な VCF (Variant Call Format) に変換した上、受療施設情報を取り去り、日本人における先天異常症候群の病的遺伝子変異を統合した VCF ファイルを完成した。**今後、**本研究班の活動範囲を超えて、全国の大学病院や検査会社等で参照・活用できるデータ**となった。

変異陽性患者由来のゲノム DNA は、ポジティブ・コントロールとして遺伝子診断の質的保証に重要な役割を果たし、標準的診断法の確立に貢献すると期待される。研究実施中の 2013 年 4 月 1 日に改正ゲノム指針が施行され、連結可能匿名化での分譲が正式に認められ、共同事業内の研究者には相互提供可能となったため、倫理申請の計画を修正した上、研究班内で**ポジティブ・コントロール**としての相互利用を開始した。

## 治療研究推進のための研究資源の蓄積

赤松らは末梢血からリンパ球から iPS 細胞を樹立する方法を確立・最適化した。従来の皮膚生検に依存する方法と異なり、小児に対する侵襲性が低く、患者さんに iPS 研究への参加をお願いする上での障壁を下げる上で大きな意義があった。Angelman 症候群については、患者会と連携し、新しい末梢血からの樹立法に従って、各種の遺伝子型の患者サンプルを集積し、厚生労働省・文部科学省共同の再生医療の実現化プロジェクト「疾患特異的 iPS 細胞を活用した難病研究：疾患特異的 iPS 細胞技術を用いた神経難病研究」研究班に提供することができた。

さらに、赤松らは不死化リンパ芽球からの iPS 細胞の樹立および神経分化誘導に成功した。本研究班の研究者のネットワークでは各疾患について多数の不死化リンパ芽球のストックを有しており、これらが iPS 細胞研究リソースとして使用の道を開いた意義は大きい。先天異常症候群領域におけるトランスレーション研究の加速が期待できる。

並行して医薬基盤研究所の増井らは iPS 研究への参加を希望される患者・家族に研究を促すためのウェブサイトを開発し、倫理的な観点からの評価を受けた。Web を用いることで、どこからでも、誰でもアクセスが可能な、iPS 細胞研究への患者の主体的な参加の支援システムを構築した。疾患特異的 iPS 研究について広報し、研究参加を希望する患者・家族を、研究プロジェクトに参加して、検体の採取を実施している施設に紹介するためのウェブサイトとなった。わが国では前例のないユニークなシステムである。

また、佐谷らにより、マルファン症候群の候補薬の同定のための、1200 の既承認薬の効率的・系統的な drug library の in vitro スクリーニング系を稼働させることができた。ブタの遺伝子改変及び核移植技術をベースにしてマルファン症候群の原因遺伝子 FBN1 変異を有するブタ細胞の供与を受けた（明治大学農学部長嶋比呂志教授らより提供）。この細胞を用いて既承認薬のスクリーニング系を確立した。この細胞のもつ FBN1 遺伝子変異は、本研究班の活動で同定したマルファン症候群の患者の FBN1 遺伝子変異と同一である。既存薬スクリーニングによって、TGF- $\beta$  シグナルの下流でマトリクス産生などの間葉系性質を抑制できる候補薬を見出したので、それらの FBN1 遺伝子変異ブタ線維芽細胞に対する作用を、形態並びに遺伝子発現レベルで検討した。これらの薬剤のうちの一つ (compound A1) は既承認薬であるが、血中濃度値と同程度の範囲で、FBN1 変異ブタ線維芽細胞の形質並びに遺伝子発現をより上皮性に変化させることを見出した。特に細胞外マトリクスの発現を有意に抑制することがわかり、TGF- $\beta$  を起点とするシグナルが抑制されて

いることが示唆された。compound A1 は既承認薬であり、早期の治療を目指す。

## D. 考察

適切な時期に必要な診療を行い、合併症の予防や早期診断を行うことは患者の QOL 向上に寄与する。本研究で策定した疾患特異的成長手帳は、合併症の予防・早期診断という観点から医療の標準化と稀少疾患の診療の施設間・主治医間格差の解消を促すと期待される。

疾患特異的成長手帳は、患者が幼少期においては、プロスペクティブに、今後起こりうる問題に対処するための指針となる。

一方で、患者が成人に達した際には、レトロスペクティブにこれまで受けてきた各診療科での治療の記録となりうる。先天異常症候群の多くは多数の診療科における定期的な受診を要するが、年齢の上昇とともに、フォローアップの間隔は長くなり、一時的には受診が不要となることもある。この場合、カルテの保存年限の問題で、診療の記録が失われ、成人に達したあと、小児期の治療内容が不詳となる事態が発生する。多数の診療科にわたる診療記録の要点が長期にわたり記録される疾患特異的成長手帳は、先天異常症候群の受診記録の要約として機能すると期待される。

本研究で扱う先天異常症候群は小児慢性特定疾患治療研究事業においても検討されており、疾患特異的成長手帳は上記の小児期から成人へのトランジションの問題解決に貢献するものと期待される。疾患特異的成長手帳の作成・運用はトランジション問題の解決を有する他の難治性疾患の診療にも応用可能である。

先天異常症候群のような稀少疾患では患者家族のみならず、患者に関わる児童福祉、学校教育関係者などが必要とする情報は得られにくく、患児の健康管理に不安を持つ場合が少なくない。本管理指針には、医療機関と教育・福祉関係者との連携を促進する働きも期待できる。今回の手帳の作成に際して、疾患毎に起草したあと、研究分担者間で疾患間の記載方法の統一を図った。この結果、先天異常症候群の共通の特徴として、難聴・言語療法、屈折障害と眼鏡の使用、咬合障害と矯正歯科治療などに関する方針の記載の充実が求められることが必要であり、全国の小児耳鼻科医師・眼科医師・歯科医師との連携の必要が明らかとなった。今後の研究班の班構成の際に勘案すべき事項と考えられた。

既承認薬のスクリーニング系を用いてマルファン症候群について候補薬が得られた。マルファン症候群については遺伝子変異陽性の患者が国立循環器病センターと東京大学で合わせて 500 名近くに上っており、当研究班活動では最も患者数

の多い疾患であり、既存薬のなかから候補薬が得られたことは大きな成果であった。

ヒトの遺伝子変異を導入したブタが既に生まれしており、今後はこの動物個体を使って

Proof-of-concept が行われる計画である。

有効性が証明されれば臨床試験が開始されると期待されるが、この 500 名の集団の存在は、臨床試験のコホートについて勘案する際の重要な基礎データとなる。

既存薬スクリーニングのための研究資源として、ヒト遺伝子変異導入ブタと並んで、患者由来の iPS 細胞を介して誘導された各種組織・細胞の利用が期待される。本プロジェクト開始当時は、皮膚繊維芽細胞からの iPS 細胞の樹立が一般的な方法であった。しかし、研究分担者の赤松らの研究や国内外の研究の進展により、末梢血からの iPS 細胞の樹立がルーチンになった。これを受けて、研究参加を希望される方をリクルートするサイトを整備した。

一方で、これまで**各疾患の研究者が蓄積してきた検体の研究利用を促進**することも必要である。研究分担者の赤松らは**EB ウイルスによって不活化されたリンパ球から iPS 細胞を効率よく作成する方法を確立した**。研究班の中では、**数百の不活化リンパ球が蓄積**されており、患者からの再同意等の適切な倫理的な手続きを減れば、研究リソースとしての利用が可能となる。共通資源としての利用を前提に、研究分担者の黒澤（神奈川県立子供医療センター）と増井（独立行政法人医薬基盤研究所）は両施設の倫理委員会の承認を得ることができ、バンクを通じた検体の供与を開始している。

今回の研究班では、研究対象疾患の選定にあたり、治療可能性が期待できるヒストン脱アセチル化やメチル化の異常症を中心に選択した。研究機関中に海外のグループが、**カブキ症候群のモデルマウス**に対して、**ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤** (histone deacetylase inhibitor (HDAC inhibitor)) を投与することで、記憶障害を改善したとの報告を行っている。遺伝子変異そのものを修復しなくても症状の改善が期待できるという proof-of-concept であり、遺伝子診断等で、確実に診断を行い、主治医を介したレジストリーの枠組みを用いて患者のコホートを確保しておくことが重要である。本研究を通じて、ヒストン脱アセチル化やメチル化の異常症のうち原因遺伝子の変異が陽性である患者とを 200 名以上登録している。臨床試験のコホートについて勘案する際の重要な基礎データとなると期待される。

研究開始時に掲げた以下の目標を概ね達成できたと考えられる。

① 母子手帳を踏襲した疾患特異的成長手帳を 16 疾患について整備し、患者の年齢に応じたチェックポイントを明記することができた。日本小児遺伝学会で、ホームページを介した配布を開始している。

② 受療施設を登録する遺伝子変異のレジストリーを確立した。個人のプライバシーを保護しつつ、患者・主治医と研究者の継続的な連携が可能となった。

③ 既承認薬を網羅するライブラリーを作成済みである研究分担者の佐谷の協力を得て、患者由来細胞を用いた既承認薬のスクリーニングの基盤を構築することができた。マルファン症候群については候補薬を得るに至った。

④ 今回の研究では、赤松らが末梢血由来から iPS 細胞を介して標的細胞を作製する方法の改良に成功した。また研究班内でストックしているリンパ球の使用も iPS 細胞に誘導して治療薬の研究に供することが可能であることが示された。

⑤ 共同事業内の研究者への連結可能匿名化による分譲を可能とする倫理的な枠組みが完成し、運用を開始した。

⑥ 研究班全体でネットワークを形成し、対象疾患に関する英文研究報告を、約 150 報行った。

研究成果は学術的・国際的・社会的意義も有する。

先天異常症候群の医療管理の手引きを包括的に示すことは本研究班の大きな目標の一つであった。生下時から症状がある結果、医療的なニーズは年齢ごとに変化し、その変化を包含する形での医療管理の手引きが必要であった。一部の疾患については海外において、疾患特異的成長手帳と同様の試みはあるものが、大部分の疾患については前例がなく、今回の研究で 16 疾患について年齢に応じた手引きを作成することができたのは大きな成果であった。患者の年齢に応じたチェックポイントを明示した疾患特異的成長手帳は、**わが国が世界に誇る「母子手帳」を難病の診療に外挿した独創的な冊子**であり、今後は英訳を進め、国際的な活用を進めたい。

本医療管理の手引きは本研究班のネットワーク活動を通じて得られたが、このネットワーク活動を通じて、多くの共同研究が遂行され、下記を含む、高い学術的な成果も得られている。

松浦らは、研究期間中に早老症 PCS (MVA) 症候群の詳細な解析により、原因遺伝子である BUB1B の翻訳領域外に遺伝子変異を同定し、創刊 100 年伝統を有する米国科学アカデミー紀要 PNAS にその成果を発表することができた。PCS (MVA) 症候群は世界で 40 例のみしか報告がなく、そのうちの 30% はわが国から報告であり、しかもその全例は松浦により把握されて



いる。その成果を上記の疾患特異的成長手帳に反映させることができた。PCS (MVA) 症候群についてはこれまで自然歴や合併症に関する情報はほとんど存在せず、今回作られた疾患特異的成長手帳も世界で初めてのものである。

古庄らは先天異常症候群の担当医のネットワークを通じ、Wolf-Hirschhorn 症候群班の 22 例の自然歴に関する包括的研究を American Journal of Medical Genetics 誌に報告し、その成果を上記の疾患特異的成長手帳に反映させることができた。

緒方らは、本研究の対象となるインプリンティング疾患表現型陽性患者約 400 例から臨床症状と末梢血検体を集積し、その全例において、現在実施しうる発症原因の解析を終了した。中でも **CDKN1C の機能亢進変異が Silver-Russell 症候群の原因の一つであることを世界で初めて示した**。CDKN1C の機能亢進変異は、IMAGe 症候群（子宮内発育遅滞、骨幹端異形成、副腎低形成、男児外性器異常）の原因であることが最近示されていたが、CDKN1C の高度機能亢進変異が IMAGe 症候群を、軽度機能亢進変異がシルバーラッセル症候群を生じることを見出した。

副島らは、Beckwith 症候群の重要な合併症である肝芽腫の発症機構について解析した。一部の DMR のメチル化は腫瘍化に先立って起こる可能性が示唆された。高頻度にエピゲノム・ゲノム異常を示す DMR の存在は、刷り込み遺伝子の発現異常が肝芽腫発生に関連することを示唆した。特に、11p15 領域は 12 例中 10 例にエピゲノム・ゲノム異常が見られたことから、腫瘍発生に重要な役割を果たしていることが示唆された。小崎らは Beckwith 症候群の類縁疾患である Simpson-Golabi 症候群においても肝芽腫が起きることを示し、その進展に  $\beta$  カタニン遺伝子が関与していることを世界で初めて示した。

松原らは、RIT1 遺伝子の変異が Noonan 症候群の原因となることを世界で初めて明らかにした。

これらの研究の成功の背景には稀少疾患を集積する本研究班の全国的な専門医のネットワークが大きな役割を果たした。

本プロジェクトの成果を最大限活用する方法には下記があげられる。

### 1. 疾患特異的成長手帳の対象疾患数の増加と継続的な更新

疾患特異的成長手帳の臨床的有用性が示されたので、手帳が対象とする疾患の数を増やしてゆく予定である。本手帳は、患者家族が持ち歩き、各科の担当医がチェックをし、記載をする方式

となっている。患者会等に配布し、普及を図る計画である。

一方で、手帳を実際の患者の診療に用いて、内容が適切かどうかについて検討を続け、必要に応じてアップデートすることが求められる。先天異常症候群の専門家ばかりでなく、一般小児科医や患児の保護者の意見も取り入れて、適宜改訂を行う必要がある。また、今後、各疾患について国内外から新たな合併症が見いだされると考えられる。ネットワーク内での診療経験の共有や、文献例からの新しい医学的知見も盛り込んで最新の内容を保持することが必要と考えられる。

### 2. 患者の変異の登録

登録された変異を有する細胞の作製 (iPS を介するまたはブタを用いたヒト疾患モデル) → 既承認薬のライブラリー・スクリーニングという一連の流れの各要素の最適化を行うことができた。一部の疾患については候補薬を得ることができた。今後は、疾患数を増やし、より多くの疾患に対する候補薬の同定に結び付けてゆく計画である。

国内外の遺伝子編集技術の進展に伴い、ヒトの変異を導入したブタの作成はより容易になると考えられ、遺伝性疾患に対する薬剤開発における新しい流れになると期待される。候補薬が得られた場合、登録した主治医のデータベースを通じて、臨床治験への参加希望者をリクルートすることになる。

### 3. 疾患の治療可能性の向上

遺伝子変異そのものの修正ではなく、エピゲノムを修飾することによって、症状の改善を図る治療法の開発が国内外で高まっている。この流れを受けて、全ゲノムを対象とした DNA のメチル化、ヒストンのメチル化・アセチル化等のエピジェネティックプロファイリングを行う必要がある。吉浦らは、免疫沈降法と次世代シーケンサーによる遺伝子解析の技術を組み合わせたプロファイリング法の最適化に成功しており、このプロトコルの使用により患者の治療可能性の評価や、治療後の効果判定に使用可能であると期待される。

これまでは個別の先天異常疾患ごとに研究を行っていたが、研究リソースを共有することでより効率的に研究を進めることができた。例えば、成果についても個別の疾患ごとではなく、小冊子のフォームとすることで、患者家族や担当医の利便性をはかることができた。発信元も医薬基盤研究所・日本小児遺伝学会などから、先天

異常症候群全般を対象としたパッケージとして提供を続ける予定である。

疾患特異的成長手帳の起草にあたっては、研究分担者間あるいは疾患間で共通の考え方の下に成長手帳の作成を進めることができた。先天異常症候群はそれぞれ特有の臨床所見、経過を認める。国立成育医療研究センターや国立循環器病研究センターなどのナショナルセンターと小児専門病院などセンター機能を持つ医療機関を研究分担者に含めたため、数万人に1人程度の疾患であっても一定数の症例の蓄積が可能であった。これまでの研究班活動等による遺伝子診断により診断の確実な症例の情報を全国から集積することで、エビデンスの高い管理指針を疾患特異的成長手帳として公開することができた。本研究班は、疾患特異的研究者のグループと先天性異常の包括的専門医のグループが重層的・複合的に連携して研究を展開した。さらに基盤研という公的な共通リソースを活用できたため、効率的に研究を実施することができた。

約1500種類の既承認薬を含むスクリーニング系を確立している佐谷らを研究グループに新たに含めることで、マルファン症候群について候補薬を同定することができた。既承認薬は安全性や薬物動態に関するデータが豊富であることから、前臨床試験において良好な結果が得られた場合は、実臨床に応用するまでの障壁が少なく、早期に臨床試験に持ち込むことが可能であり、今後の研究展開において効率が高いと期待される。今後、稀少遺伝性疾患の研究は遺伝子診断から治療研究に移行してゆくと思われる。幅広い専門家との研究交流の重要性が再認識された。

## E. 結論

平成23年度までの研究で、□研究成果の診療現場や患者家族への還元、□遺伝子変異陽性患者の登録（レジストリー）、□診断・治療研究の研究資源の確立が各班共通の懸案として認識されていた。そこで本プロジェクトでは、**特定の疾患に特化した研究者群と各地の成育医療施設で包括的に先天異常患者の診療に従事しつつ多数班の研究分担者として研究を支えている専門医群の両者を含む重層的・複合的な臨床研究ネットワーク体制を構築し、上記の課題を組織的・体系的な解決に取り組んだ。**

母子手帳を踏襲した疾患特異的成長手帳を16疾患について整備し、患者の年齢に応じたチェックポイントを明記することができた。

受療施設を登録する遺伝子変異のレジストリーを確立した。個人のプライバシーを保護しつつ、患者・主治医と研究者の継続的な連携が可能となった。

既承認薬を網羅するライブラリーを用いた既承認薬のスクリーニングの基盤を構築することができた。マルファン症候群について、候補薬を得ることができた。

末梢血由来・株化リンパ芽球からiPS細胞を介して標的細胞を作製する方法の改良に成功した。共同事業内の研究者への連結可能匿名化による分譲を可能とする倫理的な枠組みが完成し、運用を開始した。

## F. 健康危惧情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Nishina S, Kosaki R, Yagihashi T, Azuma N, Okamoto N, Hatsukawa Y, Kurosawa K, Yamane T, Mizuno S, Tsuzuki K, Kosaki K. Ophthalmic features of CHARGE syndrome with CHD7 mutations. *Am J Med Genet A*. 2012;158(3):514-518.
- 2) Kosaki R, Kaneko T, Torii C, Kosaki K. EEC syndrome-like phenotype in a patient with an IRF6 mutation. *Am J Med Genet A*. 2012;158(5):1219-1220.
- 3) Takenouchi T, Nakazawa M, Kanemura Y, Shimozato S, Yamasaki M, Takahashi T, Kosaki K. Hydrocephalus with Hirschsprung disease: severe end of X-linked hydrocephalus spectrum. *Am J Med Genet A*. 2012;158(4):812-5.
- 4) Tanaka R, Takenouchi T, Uchida K, Sato T, Fukushima H, Yoshihashi H, Takahashi T, Tsubota K, Kosaki K. Congenital corneal staphyloma as a complication of Kabuki syndrome. *Am J Med Genet A*. 2012;158(8):2000-2002.
- 5) Yagihashi T, Kosaki K, Okamoto N, Mizuno S, Kurosawa K, Takahashi T, Sato Y, Kosaki R. Age-dependent change in behavioral feature in Rubinstein-Taybi syndrome. *Congenit Anom*. 2012;52(2):82-86.
- 6) Nomura T, Takenouchi T, Fukushima H, Shimozato S, Kosaki K, Takahashi T. Catastrophic Autonomic Crisis With Cardiovascular Collapse in Spinal Muscular Atrophy With Respiratory Distress Type 1. *J Child Neurol*. 2012 Aug 16.
- 7) Takenouchi T, Enomoto K, Nishida T, Torii C, Okazaki T, Takahashi T, Kosaki K. 12q14 microdeletion syndrome and short stature with or without relative macrocephaly. *Am J Med Genet A*. 2012;158A(10):2542-4.
- 8) Takenouchi T, Okuno H, Kosaki R, Ariyasu D, Torii C, Momoshima S, Harada N, Yoshihashi H, Takahashi T, Awazu M, Kosaki K. Microduplication of Xq24 and Hartsfield

- syndrome with holoprosencephaly, ectrodactyly, and clefting. *Am J Med Genet A*. 2012;158A(10):2537-41.
- 9) Takenouchi T, Yagihashi T, Tsuchiya H, Torii C, Hayashi K, Kosaki R, Saitoh S, Takahashi T, Kosaki K. Tissue-limited ring chromosome 18 mosaicism as a cause of Pitt-Hopkins syndrome. *Am J Med Genet A*. 2012;158A(10):2621-3.
  - 10) Osumi T, 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*. 2012;15;59(7):1332-3.
  - 11) 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*. 2013 ;56(1):50-53.
  - 12) Takenouchi T, Hida M, Sakamoto Y, Torii C, Kosaki R, Takahashi T, Kosaki K. Severe congenital lipodystrophy and a progeroid appearance: Mutation in the penultimate exon of FBN1 causing a recognizable phenotype. *Am J Med Genet A*. 2013;161(12):3057-3062.
  - 13) Kosaki R, Takenouchi T, Takeda N, Kagami M, Nakabayashi K, Hata K, Kosaki K. Somatic CTNNB1 mutation in hepatoblastoma from a patient with Simpson-Golabi-Behmel syndrome and germline GPC3 mutation. *Am J Med Genet A*. (in press)
  - 14) Takenouchi T, Shimizu A, Torii C, Kosaki R, Takahashi T, Saya H, Kosaki K. Multiple café au lait spots in familial patients with MAP2K2 mutation. *Am J Med Genet A* (in press)
  - 15) Mutai H, Suzuki N, Shimizu A, Torii C, Namba K, Morimoto N, Kudoh J, Kaga K, Kosaki K, Matsunaga T. Diverse spectrum of rare deafness genes underlies early-childhood hearing loss in Japanese patients: a cross-sectional, multi-center next-generation sequencing study. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8(1):172.
  - 16) Sasaki K, Mishima H, Miura K, Yoshiura KI. Uniparental disomy analysis in trios using genome-wide SNP array and whole-genome sequencing data imply segmental uniparental isodisomy in general populations. *Gene* 2013 Jan 10;512(2):267-74. 2012.
  - 17) Yamada A, Ishikawa T, Ota I, Kimura M, Shimizu D, Tanabe M, Chishima T, Sasaki T, Ichikawa Y, Morita S, Yoshiura KI, Takabe K, Endo I. High expression of ATP-binding cassette transporter ABC11 in breast tumors is associated with aggressive subtypes and low disease-free survival. *Breast Cancer Res Treat* 137(3): 773-782, 2013.
  - 18) Ishikawa T, Toyoda Y, Yoshiura K, Niikawa N. Pharmacogenetics of human ABC transporter ABC11: new insights into apocrine gland growth and metabolite secretion. *Front. Genet*. 3:306. 2013.
  - 19) Higashijima A, Miura K, Mishima H, Kinoshita A, Jo O, Abe S, Hasegawa Y, Miura S, Yamasaki K, Yoshida A, Yoshiura K, Masuzaki H. Characterization of placenta-specific microRNAs in fetal growth restriction pregnancy. *Prenat Diagn*. 2013 Mar;33(3):214-22. 2013.
  - 20) Abe S, Miura K, Kinoshita A, Mishima H, Miura S, Yamasaki K, Hasegawa Y, Higashijima A, Jo O, Sasa K, Yoshida A, Yoshiura K, Masuzaki H. Copy number variation of the antimicrobial-gene, defensin beta 4, is associated with susceptibility to cervical cancer. *J Hum Genet*. 58(5):250-253. 2013.
  - 21) Kashiyama K, Nakazawa Y, Pilz D, Guo C, Shimada M, Sasaki K, Fawcett H, Wing J, Lewin S, Carr L, Yoshiura K, Utani A, Hirano A, Yamashita S, Greenblatt D, Nardo T, Stefanini M, McGibbon D, Sarkany R, Fassih H, Takahashi Y, Nagayama Y, Mitsutake N, Lehmann AR, and Ogi T. Malfunction of the ERCC1/XPF endonuclease results in diverse clinical manifestations and causes three nucleotide excision-repair-deficient disorders, Cockayne Syndrome, xeroderma pigmentosum and Fanconi Anemia. *Am J Hum Genet*, 2013 92(5):807-819.
  - 22) Hamaguchi D, Miura K, Abe S, Kinoshita A, Miura S, Yamasaki K, Yoshiura KI, Masuzaki H. Initial viral load in cases of single human papillomavirus 16 or 52 persistent infection is associated with progression of later cytopathological findings in the uterine cervix. *J Med Virol*. 2013. [Epub ahead of print]
  - 23) 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, Saito H, Yoshiura K, Matsumoto N, Niikawa N. MLL2 and KDM6A mutations in patients with Kabuki syndrome. *AM J Med Gene A*. 2013 Sep;161(9):2234-2243.
  - 24) Nakao K, Oikawa M, Arai J, Mussazhanova Z, Kondo H, Shichijo K, Nakashima M, Hayashi T, Yoshiura K, Hatachi T, Nagayasu T. A Predictive Factor of the Quality of Microarray Comparative Genomic Hybridization Analysis for Formalin-fixed Paraffin-embedded

- Archival Tissue. 2013. *Diagn Mol Pathol*. Sep;22(3):174-180.
- 25) Hasegawa Y, Miura K, Furuya K, Yoshiura K, Masuzaki H. Identification of Complete Hydatidiform Mole Pregnancy-Associated MicroRNAs in Plasma. *Clin Chem*. 2013. Sep;59(9):1410-1412.
  - 26) Ogi T, Nakazawa Y, Sasaki K, Guo C, Yoshiura K, Utani A, Nagayama Y. [Molecular cloning and characterisation of UVSSA, the responsible gene for UV-sensitive syndrome]. *Seikagaku*. 2013. Mar;85(3):133-144. Review. Japanese.
  - 27) Enosawa S, Horikawa R, Yamamoto A, Sakamoto S, Shigeta T, Nosaka S, Fujimoto J, Tanoue A, Nakamura K, Umezawa A, Matsubara Y, Matsui A, Kasahara M. Hepatocyte transplantation using the living donor reduced-graft in a baby with ornithine transcarbamylase deficiency: A novel source for hepatocytes. *Liver Transpl*. 2013. [Epub ahead of print]
  - 28) Sekiguchi K, Maeda T, Suenobu S, Kunisaki N, Shimizu M, Kiyota K, Handa YS, Akiyoshi K, Korematsu S, Aoki Y, Matsubara Y, Izumi T. A transient myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm in a patient with cardio-facio-cutaneous syndrome and a germline BRAF mutation. *Am J Med Genet A*. 161(10):2600-3, 2013.
  - 29) Aoki Y, Niihori T, Banjo T, Okamoto N, Mizuno S, Kurosawa K, Ogata T, Takada F, 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.
  - 30) 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.
  - 31) Aoki Y, Matsubara Y. Ras/MAPK syndromes and childhood hemato-oncological diseases. *Int J Hematol*. 97(1):30-6, 2013.
  - 32) Asano M, Fujimura T, Wakusawa C, Aoki Y, Matsubara Y, Aiba S. A case of almost unilateral focal dermal hypoplasia resulting from a novel mutation in the PORCN gene. *Acta Derm Venereol*. 93(1):120-1, 2013.
  - 33) 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]
  - 34) Fukami M, Miyado M, Nagasaki K, Shozu M, Ogata T: Aromatase excess syndrome: a rare autosomal dominant disorder leading to pre- or peri-pubertal onset gynecomastia. *Pediatr Endocr Rev* (in press).
  - 35) Kato F, Hamajima T, Hasegawa T, Amano N, Horikawa R, Nishimura G, Nakashima S, Fuke T, Sano S, Fukami M, Ogata T: IMAGE syndrome: clinical and genetic implications based on investigations in three Japanese patients. *Clin Endocrinol* (in press)
  - 36) Kitsuda K, Yamaguchi R, Nagata E, Nakagawa Y, Ohzeki T, Ogata T, Nakanishi T: Hypertrophic cells in hypophagic intrauterine growth retarded rats without catch-up growth. *Kitasato Med J* (in press).
  - 37) Higashimoto K, Jozaki K, Kosho T, Matsubara K, Sato T, Yamada D, Yatsuki H, Maeda T, Ohtsuka Y, Nishioka K, Joh K, Koseki H, Ogata T, Soejima H: A novel de novo point mutation of OCT-binding site in the IGF2/H19-imprinting control region in a patient with Beckwith-Wiedemann syndrome. *Clin Genet* (in press).
  - 38) Yagasaki H, Nakane T, Saito T, Koizumi K, Kobayashi K, Ogata T: Disorder of sex development in an infant with molecularly confirmed 46,XY,der(10)t(10;21)(q21.1;q21.3). *Am J Med Genet A* (in press).
  - 39) Tsuchiya T, Shibata M, Numabe H, Jinnno T, Nakabayashi K, Nishimura G, Nagai T, Ogata T, Fukami M: Compound heterozygous deletions in pseudoautosomal region 1 in an infant with mild manifestations of Langer mesomelic dysplasia. *Am J Med Genet A* (in press).
  - 40) Nakashima S, Watanabe Y, Okada J, Ono H, Nagata E, Fukami M, Ogata T: Critical role of Yp inversion in PRKX/PRKY-mediated Xp;Yp translocation in a patient with 45,X testicular disorder of sex development. *Endocr J* 2013 Oct 3. [Epub ahead of print].
  - 41) Shihara D, Miyado M, Nakabayashi K, Shozu M, Nagasaki K, Ogata T, Fukami M: Aromatase excess syndrome in a family with upstream deletion of CYP19A1. *Clin Endocrinol* 2013. [Epub ahead of print].
  - 42) Nagasaki K, Asami T, Sato H, Ogawa Y, Kikuchi T, Saitoh A, Ogata T, Fukami M: Long term follow up study for a patient with Floating-Harbor syndrome due to a hotspot SRCAP mutation. *Am J Med Genet A* (accepted).
  - 43) Fujisawa Y, Yamaguchi R, Satake E, Ohtaka



- K, Nakanishi T, Ozono K, Ogata T: Identification of AP2S1 Mutation and Effects of Low Calcium Formula in an Infant with Hypercalcemia and Hypercalciuria. *J Clin Endocrinol Metab* 98 (12): E2022–2027.
- 44) Fukami M, Suzuki J, Nakabayashi K, Tsunashima R, Ogata T, Shozu M, Noguchi S: Lack of genomic rearrangements involving the aromatase gene CYP19A1 in breast cancer. *Breast Cancer* 2013 Apr 30. [Epub ahead of print].
- 45) Fukami M, Tsuchiya T, Vollbach H, Brown KA, Abe S, Ohtsu S, Wabitsch M, Gurger H, Simpson ER, Emezawa A, Nakabayashi K, Bulun SE, Shozu M, Ogata T: Genomic basis of aromatase excess syndrome: recombination- and replication-mediated rearrangements leading to CYP19A1 overexpression. *J Clin Endocrinol Metab* 98 (12): E2013–2021, 2013.
- 46) Fukami M, Homma K, Hasegawa T, Ogata T: Backdoor pathway for dihydrotestosterone biosynthesis: implications for normal and abnormal human sex development. *Dev Dyn* 242(4): 320–329, 2013.
- 47) Fujisawa Y, Yamaguchi R, Nagata E, Satake E, Sano S, Matsushita R, Kitsuta K, Nakashima S, Nakanishi T, Nakagawa Y, Ogata T: The lipid fraction of human milk initiates adipocyte differentiation in 3T3-L1 cells. *Early Hum Dev.* 2013 Jun 8. doi:pii: S0378-3782(13)00114-X. 10.1016/j.earlhumdev.2013.05.002. [Epub ahead of print]
- 48) Hayashi M, Kataoka Y, Sugimura Y, Kato F, Fukami M, Ogata T, Homma K, Hasegawa T, Oiso Y, Sasano H, Tanaka H: A 68-year-old phenotypically male patient with 21-hydroxylase deficiency and concomitant adrenocortical neoplasm producing testosterone and cortisol. *Tohoku J Exp Med* 231 (2): 75–84, 2013.
- 49) Igarashi M, Dung VC, Suzuki E, Ida S, Nakacho M, Nakabayashi K, Mizuno K, Hayashi Y, Kohri K, Kojima Y, Ogata T, Fukami M: Cryptic genomic rearrangements in three patients with 46,XY disorders of sex development. *PLoS One* 8 (7): e68194, 2013.
- 50) Ohishi A, Ueno D, Ogata T: Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and adrenal hemorrhage in a Filipino neonate with hyperbilirubinemia. *AJP Rep* 3 (1): 5–8, 2013.
- 51) Matsumura T, Imamichi Y, Mizutani T, Ju Y, Yazawa T, Kawabe S, Kanno M, Ayabe T, Katsumata N, Fukami M, Inatani M, Akagi Y, Umezawa A, Ogata T, Miyamoto K: Human glutathione S-transferase A (GSTA) family genes are regulated by steroidogenic factor 1 (SF-1) and are involved in steroidogenesis. *FASEB J* 27 (8): 3198–3208, 2013.
- 52) Fukami M, Iso M, Sato N, Igarashi M, Seo M, Kazukawa I, Kinoshita E, Dateki S, Ogata T: Submicroscopic deletion involving the fibroblast growth factor receptor 1 gene in a patient with combined pituitary hormone deficiency. *Endocr J* 60 (8): 1013–1020, 2013.
- 53) Yamaguchi R, Kato F, Hasegawa T, Katsumata N, Fukami M, Matsui T, Nagasaki K, Ogata T: A novel homozygous mutation of the nicotinamide nucleotide transhydrogenase gene in a Japanese patient with familial glucocorticoid deficiency. *Endocr J* 60 (7): 855–859, 2013.
- 54) Ayabe T, Matsubara K, Ogata T, Ayabe A, Murakami N, Nagai T, Fukami M: Birth seasonality in Prader-Willi syndrome resulting from chromosome 15 microdeletion. *Am J Med Genet A* 161 (6):1495–1497, 2013.
- 55) Fuke T, Mizuno S, Nagai T, Hasegawa T, Horikawa R, Miyoshi Y, Muroya K, Kondoh T, Numakura C, Sato S, Nakabayashi K, Tayama C, Hata K, Sano S, Matsubara K, Kagami M, Yamazawa K, Ogata T: Molecular and clinical studies in 138 Japanese patients with Silver-Russell syndrome. *PLoS One* 8 (3): e60405, 2013.
- 56) Nagasaki K, Tsuchuya S, Saitoh A, Ogata T, Fukami M: Neuromuscular symptoms in a patient with familial pseudohypoparathyroidism type Ib diagnosed by methylation-specific multiplex ligation-dependent probe amplification. *Endocr J* 60 (2): 231–236, 2013.
- 57) Sekii K\*, Itoh H, Ogata T, Iwashima S\*: Possible contribution of fetal size and gestational age to myocardial tissue Doppler velocities in preterm fetuses. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 167 (1):121, 2013.
- 58) Suzuki-Suwanai A, Ishii T, Haruna H, Yamataka A, Narumi S, Fukuzawa R, Ogata T, Hasegawa T: A report of two novel NR5A1 mutation families: possible clinical phenotype of psychiatric symptoms of anxiety and/or depression. *Clin Endocrinol* 78 (6): 957–965, 2013.
- 59) Matsubara K, Ogata T: Advanced maternal age at childbirth and the development of uniparental disomy. A commentary on the proportion of uniparental disomy is increased in Prader-Willi syndrome due to an advanced maternal childbearing age in Korea. *J Hum Genet* 58 (3): 118–119, 2013.
- 60) Yoneda Y, Haginoya K, Kato M, Osaka H, Yokochi K, Arai H, Kakita A, Yamamoto T, Otsuki Y, Shimizu S, Wada T, Koyama N, Mino Y, Kondo N, Takahashi S, Hirabayashi S, Takanashi J, Okumura A, Kumagai T, Hirai S, Nabetani M, Saitoh S, Hattori A, Yamasaki M, Kumakura A, Sugo Y, Nishiyama K,

- Miyatake S, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Matsumoto N, Saitsu H. Phenotypic spectrum of COL4A1 mutations: porencephaly to schizencephaly. *Ann Neurol* 73:48-57, 2013.
- 61) Suzumori N, Kaname T, Muramatsu Y, Yanagi K, Kumagai K, Mizuno S, Naritomi K, Saitoh S, Sugiura-Ogasawara M. Prenatal diagnosis of X-linked recessive Lenz microphthalmia syndrome. *J Obstet Gynaecol Res* 39:1545-1547, 2013.
- 62) Hamajima N, Johmura Y, Suzuki S, Nakanishi M, Saitoh S. Increased protein stability of CDKN1C causes a gain-of-function phenotype in patients with IMAGE syndrome. *PLoS One* 8:e75137, 2013
- 63) Higashimoto K, Jozaki K, Kosho T, Matsubara K, Fuke T, Yamada D, Yatsuki H, Maeda T, Ohtsuka Y, Nishioka K, Joh K, Koseki H, Ogata T, Soejima H. A novel de novo point mutation of the OCT-binding site in the IGF2/H19-imprinting control region in a Beckwith-Wiedemann syndrome patient. *Clin Genet*, published online: 4 December 2013
- 64) Rumbajan JM, Maeda T, Souzaki R, Mitsui K, Higashimoto K, Nakabayashi K, Yatsuki H, Nishioka K, Harada R, Aoki S, Kohashi K, Oda Y, Hata K, Saji T, Taguchi T, Tajiri T, Soejima H, Joh K. Comprehensive analyses of imprinted differentially methylated regions reveal epigenetic and genetic characteristics in hepatoblastoma. *BMC Cancer*, 13:608, 2013
- 65) Miyazaki H<sup>†</sup>, Higashimoto K<sup>†</sup>, Yada Y<sup>†</sup>, A. Endo T<sup>¶</sup>, Sharif J<sup>¶</sup>, Komori T, Matsuda M, Koseki Y, Nakayama M, Soejima H, Handa H, Koseki H, Hirose S, Nishioka K. Ash11 methylates Lys36 of histone H3 independently of transcriptional elongation to counteract Polycomb silencing. *PLoS Genet*, 9(11):e1003897, 2013 (†,¶ equal contribution)
- 66) Higashimoto K<sup>†</sup>, Maeda T<sup>†</sup>, Okada J<sup>†</sup>, Ohtsuka Y, Sasaki K, Hirose A, Nomiyama M, Takayanagi T, Fukuzawa R, Yatsuki H, Koide K, Nishioka K, Joh K, Watanabe Y, Yoshiura KI, Soejima H. Homozygous deletion of DIS3L2 exon 9 due to non-allelic homologous recombination between LINE-1s in a Japanese patient with Perlman syndrome. *Eur J Hum Genet*, 21(11):1316-1319, 2013 († equal contribution) (doi: 10.1038/ejhg.2013.45)
- 67) Soejima H, Higashimoto K. Epigenetic and genetic alterations of the imprinting disorder Beckwith–Wiedemann syndrome and related disorders. *J Hum Genet*, 58(7): 402-409, 2013
- 68) Fukuda K, Ichiyangi K, Yamada Y, Go Y, Udono T, Wada S, Maeda T, Soejima H, Saitou N, Ito T, Sasaki H. Regional DNA methylation differences between humans and chimpanzees are associated with genetic changes, transcriptional divergence and disease genes. *J Hum Genet*, 58(7):446-454, 2013
- 69) Misago N, Joh K, Soejima H, Narisawa Y. Multiple mucocutaneous (palisaded encapsulated) neuromas may be a distinct entity. *JAMA Dermatol*, 149(4):498-500, 2013
- 70) Komiyama M, Ishiguro T, Yamada O, Morisaki H, Morisaki T: Hereditary hemorrhagic telangiectasia in Japanese patients. *J Hum Genet* (in press)
- 71) Kono AK, Higashi M, Morisaki H, Morisaki T, Naito H, Sugimura K: Prevalence of dural ectasia in loeys-dietz syndrome: comparison with marfan syndrome and normal controls. *PLoS One* 8:e75264, 2013.
- 72) Hayashi S, Utani A, Iwanaga A, Yagi Y, Morisaki H, Morisaki T, Hamasaki Y, Hatamochi A: Co-existence of mutations in the FBN1 gene and the ABCC6 gene in a patient with Marfan syndrome associated with pseudoxanthoma elasticum. *J Dermatol Sci* 72:325-327, 2013.
- 73) Akizu N, Cantagrel V, Schroth J, Cai N, Vaux V, McCloskey D, Naviaux RK, Van Vleet J, Fenstermaker AG, Silhavy JL, Scheliga JS, Toyama K, Morisaki H, Sonmez FM, Celep F, Oraby A, Zaki MS, Al-Baradie R, Faqeih EA, Saleh MAM, Spencer E, Rosti RO, Scott E, Nickerson E, Gabriel S, Morisaki T, Holmes EW, Gleeson JG: AMPD2 regulates GTP synthesis and is mutated in a potentially treatable neurodegenerative brainstem disorder. *Cell* 154:505-517, 2013.
- 74) Li P, Ogino K, Hoshikawa Y, Morisaki H, Toyama K, Morisaki T, Morikawa K, Ninomiya H, Yoshida A, Hashimoto K, Shirayoshi Y, Hisatome I: AMP deaminase 3 plays a critical role in remote reperfusion lung injury. *Biochem Biophys Res Commun* 434:131-136, 2013.
- 75) Katsuragi S, Neki N, Yoshimatsu J, Ikeda T, Morisaki H, Morisaki T: Acute aortic dissection (Stanford type B) during pregnancy. *J Perinatol* 33:484-485, 2013.
- 76) Takahashi Y, Fujii K, Yoshida A, Morisaki H, Kohno Y, Morisaki T: Artery tortuosity syndrome exhibiting early-onset emphysema with novel compound heterozygous SLC2A10 mutations. *Am J Med Genet A* 161:856-859, 2013.
- 77) Ochiai H., et al. TALEN-mediated single-base-pair editing identification of an intergenic mutation upstream of BUB1B as causative of PCS (MVA) syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA Epub ahead of print* (2013)
- 78) Sakuma T., et al. Repeating pattern of non-RVD variations in DNA-binding modules

- enhances TALEN activity. *Sci Rep Epub ahead of print* (2013)
- 79) Miyamoto R., et al. Exome sequencing reveals a novel MRE11 mutation in a patient with progressive myoclonic ataxia. *J Neurol Sci Epub ahead of print* (2013)
- 80) Sasaki A, Sumie M, Wada S, Kosaki R, Kuroswa K, Fukami M, Sago H, Ogata T, Kagami M. Prenatal genetic testing for a microdeletion at chromosome 14q32.2 imprinted region leading to UPD(14)pat-like phenotype. *Am J Med Genet A*. 2013 Nov 20. doi: 10.1002/ajmg.a.36185. [Epub ahead of print]
- 81) Takenouchi T, Saito H, Oishi N, Fukushima H, Kosaki R, Torii C, Takahashi T, Kenjiro K. Daytime somnolence in an adult with Smith-Magenis syndrome. *Am J Med Genet A*. 2013 Jul;161A(7):1803-5.
- 82) Nakajima M, Mizumoto S, Miyake N, Kogawa R, Iida A, Ito H, Kitoh H, Hirayama A, Mitsubuchi H, Miyazaki O, Kosaki R, Horikawa R, Lai A, Mendoza-Londono R, Dupuis L, Chitayat D, Howard A, Leal GF, Cavalcanti D, Tsurusaki Y, Saitsu H, Watanabe S, Lausch E, Unger S, Bonafé L, Ohashi H, Superti-Furga A, Matsumoto N, Sugahara K, Nishimura G, Ikegawa S. Mutations in B3GALT6, which Encodes a Glycosaminoglycan Linker Region Enzyme, Cause a Spectrum of Skeletal and Connective Tissue Disorders. *Am J Hum Genet*. 2013 Jun 6;92(6):927-34.
- 83) Ishikawa A, Enomoto K, Tominaga M, Saito T, Nagai JI, Furuya N, Ueno K, Ueda H, Masuno M, Kurosawa K. Pure duplication of 19p13.3. *Am J Med Genet A*. 2013 Sep;161(9):2300-4
- 84) Yasuda S, Imoto K, Uchida K, Machida D, Yanagi H, Sugiura T, Kurosawa K, Masuda M. Successful Endovascular Treatment of a Ruptured Superior Mesenteric Artery in a Patient with Ehlers–Danlos Syndrome. *Ann Vasc Surg*. 2013;27(7):975.e1-5.
- 85) Nagase H, Ishikawa H, Kurosawa K, Furuya N, Itani Y, Yamanaka M. Familial severe congenital diaphragmatic hernia: left herniation in one sibling and bilateral herniation in another. *Congenit Anom (Kyoto)*.
- 86) Ochiai D, Ohashi H, Hisazumi-Watanabe H, Sato Y, Yakubo K, Fukuiya T. Simpson-Golabi-Behmel syndrome diagnosed by postmortem magnetic resonance imaging, restricted autopsy, and molecular genetics: a case report. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013 [Epub ahead of print]
- 87) Takahashi M, Ohashi H. Craniofacial and dental malformations in Costello syndrome: A detailed evaluation using multi-detector row computed tomography. *Congenit Anom*. 2013 53:67-72
- 88) Hirai M, Muramatsu Y, Mizuno S, Kurahashi N, Kurahashi H, Nakamura M. Developmental changes in mental rotation ability and visual perspective-taking in children and adults with Williams syndrome. *Front Hum Neurosci*. 2013 Dec 11;7:856
- 89) Shimizu K, Wakui K, Kosho T, Okamoto N, Mizuno S, Itomi K, Hattori S, Nishio K, Samura O, Kobayashi Y, Kako Y, Arai T, Oh-Ishi T, Kawame H, Narumi Y, Ohashi H, Fukushima Y. Microarray and FISH-based genotype-phenotype analysis of 22 Japanese patients with Wolf-Hirschhorn syndrome. *Am J Med Genet A*. 2013 Dec 19. [Epub ahead of print]
- 90) Fuke T, Mizuno S, Nagai T, Hasegawa T, Horikawa R, Miyoshi Y, Muroya K, Kondoh T, Numakura C, Sato S, Nakabayashi K, Tayama C, Hata K, Sano S, Matsubara K, Kagami M, Yamazawa K, Ogata T. Molecular and clinical studies in 138 Japanese patients with Silver-Russell syndrome. *PLoS One*. 2013;8(3):e60105.
- 91) Okamoto N, Ohmachi K, Shimada S, Shimojima K, Yamamoto T. 109 kb deletion of chromosome 4p16.3 in a patient with mild phenotype of Wolf-Hirschhorn syndrome. *Am J Med Genet A*. 2013;161:1465-9.
- 92) Okamoto N, Fujii T, Tanaka J, Saito K, Matsui T, Harada N. A clinical study of patients with pericentromeric deletion and duplication within 16p12.2-p11.2. *Am J Med Genet A*. 2013 Nov 20. doi: 10.1002/ajmg.a.36217. [Epub ahead of print]
- 93) Ohba C, Okamoto N, Murakami Y, Suzuki Y, Tsurusaki Y, Nakashima M, Miyake N, Tanaka F, Kinoshita T, Matsumoto N, Saitsu H. PIGN mutations cause congenital anomalies, developmental delay, hypotonia, epilepsy, and progressive cerebellar atrophy. *Neurogenetics*. 2013 Nov 20. [Epub ahead of print]
- 94) Tsurusaki Y, Okamoto N, Ohashi H, Mizuno S, Matsumoto N, Makita Y, Fukuda M, Isidor B, Perrier J, Aggarwal S, Dalal A, Al-Kindy A, Liebelt J, Mowat D, Nakashima M, Saitsu H, Miyake N, Matsumoto N. Coffin-Siris syndrome is a SWI/SNF complex disorder. *Clin Genet*. 2013 Jul 1. doi: 10.1111/cge.12225. [Epub ahead of print]
- 95) Wada T, Ban H, Matsufuji M, Okamoto N, Enomoto K, Kurosawa K, Aida N. Neuroradiologic Features in X-linked  $\alpha$ -Thalassemia/Mental Retardation Syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013 May 16. [Epub ahead of print]
- 96) Hitomi Yatsuki • Ken Higashimoto • Kosuke Jozaki • Kayoko Koide • Junichiro Okada •

- Yoriko Watanabe • Nobuhiko Okamoto • Yoshinobu Tsuno • Yoko Yoshida • Kazutoshi Ueda • Kenji Shimizu • Hirofumi Ohashi • Tsunehiro Mukai • Hidenobu Soejima • Novel mutations of CDKN1C in Japanese patients with Beckwith-Wiedemann syndrome. *Genes and Genetics*
- 97) Miyatake S, Murakami A, Okamoto N, Sakamoto M, Miyake N, Saitsu H, Matsumoto N. A de novo deletion at 16q24.3 involving ANKRD11 in a Japanese patient with KBG syndrome. *Am J Med Genet A*. 2013;161A:1073-7.
- 98) 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 A*. 2013;161A:1779-85.
- 99) Shimada S, Okamoto N, Nomura S, Fukui M, Shimakawa S, Sangu N, Shimojima K, Osawa M, Yamamoto T. Microdeletions of 5.5 Mb (4q13.2-q13.3) and 4.1 Mb (7p15.3-p21.1) associated with a saethre-chotzen-like phenotype, severe intellectual disability, and autism. *Am J Med Genet A*. 2013;161:2078-83.
- 100) 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*. 2013;35:411-9.
- 101) Iida A, Okamoto N, Miyake N, Nishimura G, Minami S, Sugimoto T, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saitsu H, Shiina M, Ogata K, Watanabe S, Ohashi H, Matsumoto N, Ikegawa S. Exome sequencing identifies a novel INPPL1 mutation in opsismodysplasia. *J Hum Genet*. 2013;58:391-4.
- 102) 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*. 2013;34:108-10
- 103) Yokoo N, Marumo C, Nishida Y, Iio J, Maeda S, Nonaka M, Maihara T, Chujoh S, Katayama T, Sakazaki H, Matsumoto N, Okamoto N. A case of Toriello-Carey syndrome with severe congenital tracheal stenosis. *Am J Med Genet A*. 2013;161:2291-3.
- 104) Okumura A, Hayashi M, Shimojima K, Ikeno M, Uchida T, Takanashi JI, Okamoto N, Hisata K, Shoji H, Saito A, Furukawa T, Kishida T, Shimizu T, Yamamoto T. Whole-exome sequencing of a unique brain malformation with periventricular heterotopia, cingulate polymicrogyria and midbrain tectal hyperplasia. *Neuropathology*. 2012 Dec 13.
- 105) Kodera H, Nakamura K, Osaka H, Maegaki Y, Haginoya K, Mizumoto S, Kato M, Okamoto N, Iai M, Kondo Y, Nishiyama K, Tsurusaki Y, Nakashima M, Miyake N, Hayasaka K, Sugahara K, Yuasa I, Wada Y, Matsumoto N, Saitsu H. De Novo Mutations in SLC35A2 Encoding a UDP-Galactose Transporter Cause Early-Onset Epileptic Encephalopathy. *Hum Mutat*. 2013 ;34:1708-14.
- 106) Koshimizu E, Miyatake S, Okamoto N, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Saitsu H, Matsumoto N. Performance Comparison of Bench-Top Next Generation Sequencers Using Microdroplet PCR-Based Enrichment for Targeted Sequencing in Patients with Autism Spectrum Disorder. *PLoS One*. 2013 Sep 16;8(9):e74167.
- 107) Nakajima J, Okamoto N, Shiraishi J, Nishimura G, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saitsu H, Kawashima H, Matsumoto N, Miyake N. Novel FIG4 mutations in Yunis-Varon syndrome. *J Hum Genet*. 2013 Oct 3. doi: 10.1038/jhg.2013.104. [Epub ahead of print]
- 108) Ichikawa K, Kadoya M, Wada Y, Okamoto N. Congenital disorder of glycosylation type Ic: report of a Japanese case. *Brain Dev*. 2013;35:586-9.
- 109) Nishi E, Takamizawa S, Iio K, Yamada Y, Yoshizawa K, Hatata T, Hiroma T, Mizuno S, Kawame H, Fukushima Y, Nakamura T, Kosho T. Surgical intervention for esophageal atresia in patients with trisomy 18. *Am J Med Genet Part A* (Epub ahead of print).
- 110) Kosho T, Kuniba H, Tanikawa Y, Hashimoto Y, Sakurai H. Natural history and parental experience of children with trisomy 18 based on a questionnaire given to a Japanese trisomy 18 parental support group. *Am J Med Genet Part A* 161A(7): 1531-1542, 2013.
- 111) Kosho T, Okamoto N, Ohashi H, Tsurusaki Y, Imai Y, Hibi-Ko Y, Kawame H, Homma T, Tanabe S, Kato M, Hiraki Y, Yamagata T, Yano S, Sakazume S, Ishii T, Nagai T, Ohta T, Niikawa N, Mizuno S, Kaname T, Naritomi K, Narumi Y, Wakui K, Fukushima Y, Miyatake S, Mizuguchi T, Saitsu H, Miyake N, Matsumoto N. Clinical correlations of mutations affecting six components of the SWI/SNF complex: detailed description of 21 patients and a review of the literature. *Am J Med Genet Part A* 161A(6): 1221-1237, 2013.
- 112) Tsurusaki Y, Kosho T, Hatasaki K, Narumi Y, Wakui K, Fukushima Y, Doi H, Saitsu H, Miyake N, Matsumoto N. Exome sequencing in a family with an X-linked lethal