

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（難病関連分野）  
「分野横断型全国コンソーシアムによる先天異常症の遺伝要因の解明と  
遺伝子診断ネットワークの形成」  
総合研究報告書

小児神経疾患次世代シーケンサー解析に関する研究

研究分担者 大阪府立母子保健総合医療センター遺伝診療科岡本伸彦

研究要旨

次世代シーケンサーを用いて小児神経疾患と関連する284 遺伝子のエクソン塩基配列を標的として解析するシステムを構築し、原因不明の小児神経疾患の原因遺伝子同定を目的とする研究を行った。標的解析40例全例で解析が終了した。標的遺伝子解析では現時点で13例で病的意義が確認できた。全ゲノム解析では14家系で5家系で変異が同定できた。診断困難な小児神経疾患では次世代シーケンサー解析は有効な解析手段と考えられた。現時点で病的意義の確認されていないものもあり、さらに検討を継続する方針である。

共同研究者

川戸和美、山本悠斗、松田圭子、三島祐子  
(大阪府立母子保健総合医療センター遺伝診療科)

宮冬樹 (理化学研究所ゲノム医科学研究センター情報解析研究チーム)

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)

加藤光広 (山形大学医学部小児科)

山崎麻美 (高槻病院小児脳神経外科)

金村米博 (大阪医療センター臨床研究センター再生医療研究室)

小崎健次郎 (慶応義塾大学医学部臨床遺伝学センター)

A. 研究目的

臨床症状や一般的な検査データのみでは原因不明の小児神経疾患の変異遺伝子同定を試みた。まず、次世代シーケンサーを用いて小児神経疾患と関連する284 遺伝子配列を網羅的に解析するシステムを構築した。このシステムで結論が得られなかった症例の一部はさらに全エクソーム解析も行った。

遺伝子の面から原因を同定し、詳細な病態解析、治療方法の検討をすすめることが目的である。

B. 研究方法

遺伝子解析は中枢神経の発生関連遺伝子やイオンチャンネル遺伝子など神経疾患との関連が

高いと考えた284 遺伝子を選択した。詳細は年度毎の分担研究報告書に記載した。

(倫理面) 解析にあたっては遺伝カウンセリングを実施し、書面で意思確認を得た。

C. 研究結果

表に今回の解析対象疾患と変異同定症例数を示す。診断名が複数存在する場合は主要なものに分類した。全例、中枢神経の異常に加えて、精神運動発達遅滞を認めた。

全40例で標的遺伝子解析が終了した。全例で複数の nonsynonymous 変異が同定された。nonsynonymous 変異でアミノ酸置換が生じていても、親の一方に同じ変異が生じている場合や、*in silico* 解析で病的意義の低いものは疾患との関連がないものと判断した。標的遺伝子解析に加えて個別の解析も行った結果、13例で病的意義が確認できた。

D. 考察

標的遺伝子解析で原疾患が判明した例について簡略に述べる。MRI 画像や症例の詳細は年度毎の分担研究報告書に記載した。

1) 脳梁欠損症

脳梁欠損症の男児では、*PTPN11* 遺伝子変異を同定した。すでに Noonan 症候群で報告されている変異であり、確定的であった。Noonan 症候群の遺伝子であるが、児の顔貌は Noonan 症候群の所見に合致した。Noonan 症候群では非典型的な合併症であった。

2) 皮質形成異常症

重度精神運動発達遅滞、脳波異常の女兒例。頭部MRIで側脳室拡大、白質容量減少、前頭葉に有意な厚脳回を認めた。標的遺伝子解析で*ACTB* 遺伝子変異を同定した。両親に変異はなく、Baraitser-Winter 症候群と診断した。

### 3) 小脳低形成

小脳低形成男児例で*AHI* 遺伝子のミスセンス変異をホモ接合で同定した。Joubert 症候群と判明した。*AHI1* は繊毛の機能に重要な役割をもち、いわゆる ciliopathy の一種であり、臨床像と合致した。

橋小脳低形成の4例は*CASK* 遺伝子異常による mental retardation and microcephaly with pontine and cerebellar hypoplasia (MICPCH: MIM ID #300749)であった。

*CASK* はシナプスに存在し、転写因子 *TBR1* と相互作用する足場蛋白であり、*RELN* など大脳皮質の発生に関与する遺伝子群の発現を調節する。*CASK* の変異が小頭症や脳幹小脳低形成の原因である。女兒が患者として認識されるX連鎖性疾患である。

変異を同定した2症例はともに臨床的、画像的にもMICPCHに合致する所見であった。

### 4) 小頭症

小頭症で、レット症候群様の手もみ動作のある小頭症症例において*FOXG1* 遺伝子変異を同定した。この遺伝子は標的遺伝子に入っていなかったが、別途サンガー法で解析して診断した。

標的遺伝子解析で異常を認めなかった小頭症2例で、横浜市市立大学遺伝学松本直通教授との共同研究で、非常に稀な既知遺伝子変異を同定した。別途報告予定である。

### 5) 大頭症

重度精神運動発達遅滞の女兒。*DYRK1A* 遺伝子のナンセンス変異を認めた。*DYRK1A* は dual-specificity tyrosine phosphorylation-regulated kinase (DYRK) family に属するプロテインキナーゼである。*DYRK1A* は神経細胞の増殖や分化を通じて脳の成長に関わる。*DYRK1A* は21番染色体長腕に座位がある。ダウン症候群ではトリソミー効果のために*DYRK1A* が過剰に発現することが知的障害や小頭症の原因のひとつとされている。マウスにおける*Dyrk1a* ハプロ不全では脳容量の減少がみられた。ヒトにおいても*DYRK1A* 遺伝子変異による知的障害、てんかん、小頭症の報告が散見される。今回の症例は小頭症でなく、頭囲は大であった。*DYRK1A* 遺伝子変異では小頭症が必発の所見でないことが考えられた。今後は類似症例に対して、*DYRK1A* 遺伝子の解析を行う予定である。

### 6) その他

重度精神運動発達遅滞、Angelman症候群様の脳波異常を呈する女兒において、*GABRD* (神経伝達物質GABAの受容体の構成成分) の変異を同定した。

### 全エクソーム解析

全エクソーム解析は17家系で実施し、現時点で14家系の解析が終了した。6家系で責任遺伝子が同定された。

(1) 1例で小脳低形成関連遺伝子の変異を同定したが、既報がなく、新規疾患遺伝子の可能性がある。

(2) 皮膚弛緩症症例で*ALDH18A1* 変異を同定した。この遺伝子は $\Delta^1$ -pyrroline-5-carboxylate synthase、P5C合成酵素をコードしており、低プロリン血症、低オルニチン血症、低シトルリン血症、低アルギニン血症、高アンモニア血症などの代謝異常に加えて、重度精神運動発達遅滞、関節過伸展(不安定性、皮膚過剰弾性、顕著な皮膚弛緩を呈する。臨床的にも合致した。

Cutis laxa(皮膚弛緩症)は複数の原因遺伝子が知られている、全身結合組織の異常などを特徴とする先天異常症候群である。本症例は大脳皮質の異常を伴ったことで解析対象とした。

この症例の*ALDH18A1* 変異はヘテロであったが、両親に変異はみられなかった。この遺伝子はヘテロ接合の場合、dominant negative効果で発症することが知られており、病的意義が存在すると考えられた。皮膚弛緩症は鑑別すべき病態が多いが、今回の解析で確定にいたり、今後の治療にむけて有用な結果が得られた。

(3) 重度知的障害、特異顔貌症例で*CREBBP* 遺伝子変異を同定した。この遺伝子はRubinstein-Taybi症候群の責任遺伝子であり、特異顔貌が診断に重要である。本児はやや非典型的であったが、Rubinstein-Taybi症候群と診断された。

(4) 別の知的障害症例では*GRIN2A* 変異を認めた。*GRIN2A* は、Laundau-Kleffner症候群の責任遺伝子であり、てんかん性失語と関連する。本例はてんかん発作はないが、有意語が獲得できず、遺伝子変異と言語機能の関連が示唆された。

(5) 原因不明の知的障害、てんかん、MRI白質病変の兄弟で、アミノ酸代謝に関わる新規遺伝子変異を複合型ヘテロ接合で同定した。別途報告予定である。

(6) 脳梁低形成、知的障害、視神経萎縮の男児例でRAS-MAPK系の新規遺伝子変異を同定し

た。病原性は強いが、基礎的実験で裏付けを行う予定である。

全エクソーム解析では他にも多くのde novo変異が同定されたが、疾病との関連が不明確なものについてはさらなる継続的な研究を予定している。

## E. 結論

神経疾患と関連する284 遺伝子配列を網羅的に解析するシステムを構築し、神経疾患の解析を行った。標的解析40例全例で解析が終了した。マイクロアレイなど他の方法を組み合わせることで、その中で13例で病因解明に至った。

過去に報告されている典型例とは異なる所見を呈する場合もあり、表現型の多様性が認められた。標的遺伝子解析では最初から特定の疾患を疑って解析するわけではないので、結果的に非典型例でも変異が同定される可能性がある。

次世代シーケンサーを用いた標的解析は多数の遺伝子解析を効率的に実施できるが、神経疾患の責任遺伝子は年々増加しており、全エクソーム解析の重要性が高まると考えられる。現時点で責任遺伝子の同定に至らなかった症例に対しては、さらに検討中である。

正確な診断のもとに今後の予後予測、注意すべき合併症の早期把握、治療方針決定や遺伝カウンセリングに有用な情報が得られた。

今後はさらに次世代シーケンサーを用いた全エクソーム解析の重要性が高まることが予想される。

## F. 研究発表

- 1) 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.* 2012. 131: 99-110
- 2) Misako Naiki, Seiji Mizuno, Kenichiro Yamada, Yasukazu Yamada, Reiko Kimura, Makoto Oshiro, **Nobuhiko Okamoto**, Yoshio Makita, Mariko Seishima, and Nobuaki Wakamatsu MBTPS2 mutation causes BRESEK/BRESHECK syndrome. *Am J Med Genet.* 2012. 158A: 97-102
- 3) Yukiko Kawazu, Noboru Inamura, Futoshi Kayatani, **Nobuhiko Okamoto**, Hiroko Morisaki Prenatal complex congenital heart disease with Loeys-Dietz syndrome. *Cardiology in the Young.* 2012. 22: 116-119
- 4) 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.* 2012. 78: 803-810
- 5) 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. 158A: 514-518
- 6) 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. 2012. 44: 376-378
- 7) Honda S, Hayashi S, Nakane T, Imoto I, Kurosawa K, Mizuno S, **Okamoto N**, Kato M, Yoshihashi H, Kubota T, Nakagawa E, Goto Y, Inazawa J. The incidence of hypoplasia of the corpus callosum in patients with dup (X)(q28) involving MECP2 is associated with the location of distal breakpoints. *Am J Med Genet A.* 2012. 158A: 1292-1303
- 8) 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.* 2012. 158A: 1083-1094
- 9) 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.* 2012. 57: 593-600
- 10) 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.* 2012. 55: 400-403

11) 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*.2012. 22: 1140-1144

12) 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

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

表 解析の対象となった症例の診断分類

	標的解析 症例数	標的解析で 確定	全Exome 家系数	全Exome で確定
先天性水頭症	1	0	0	0
脳梁欠損症 低形成	2	1	1	1
全前脳胞症	0	0	0	0
皮質形成異常症	4	1	2	0
小脳形成異常症	9	5(1)	1	1
小頭症	15	4(3)	5	0
大頭症	1	1	0	0
白質異常	3	0	1	1
てんかん	4	0	1	0
その他	1	1	3	3
	40	13(4)	17	6

( )は今回の研究で変異が同定できなかったが、別途の手段で診断に至ったもの

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（難病関連分野）  
総合研究報告書

東日本圏における患者情報収集（中枢神経奇形・奇形症候群）と遺伝子解析に関する  
研究

研究分担者 加藤光広 山形大学医学部附属病院 小児科 講師

研究要旨

ヒトの脳形成にはたくさんの分子が関与し、遺伝子変異による脳形成異常が数多く報告されている。遺伝子座異質性の著明な小頭症を中心とする脳形成異常の原因遺伝子同定を目的として、初年度は小頭症の臨床解析を、2年度は標的候補遺伝子解析を、3年度はトリオ検体を用いた全エクソーム解析を行った。小頭症42家系48例のうち真正小頭症は5家系5例で、他の脳形成異常を併発する孤発例が多かった。34家系の標的候補遺伝子では小頭症2家系に変異を認めたが、16家系の全エクソーム解析では臨床情報と併せ6家系に原因遺伝子と推測される変異を同定した。国内の脳形成異常の症例は孤発例が多く、遺伝子座異質性の強い疾患もしくは多面効果のみられる遺伝子については、標的候補遺伝子解析よりもトリオ検体を用いた全エクソーム解析が有用である。

A. 研究目的

ヒトの脳形成にはたくさんの分子が関与し、遺伝子変異による脳形成異常が数多く報告されている。以前は病理学的な分類が脳形成異常の主体であったが、近年は頭部MRIを用いた画像診断が主体となり、さらには分子病態を考慮した分類に変遷している。脳形成異常の原因遺伝子を明らかにすることは、遺伝相談のために臨床的に重要であるし、基礎研究への還元がなされることによって、脳形成の機構解明にもつながる。遺伝型と表現型の関連性が強い *DCX* や *LIS1*, *ARX* 遺伝子については画像所見と他の臨床情報によって原因遺伝子の推定がなされるが、複数の原因遺伝子が同じ表現型を示す遺伝子座異質性をきたす疾患の報告が増えており、表現型から原因遺伝子を推定することは必ずしも容易ではない。また、一つの遺伝子が複数の表現型をきたす多面効果もしくは多面変異も報告が増加しており、表現型をもとにした候補遺伝子解析には限界が生じてきている。次世代シーケンサーは、網羅的なリシーケンシングが可能であり、上述の問題を解決できると推測される。

本研究では、遺伝子座異質性の著明な小頭症を中心とする脳形成異常の原因遺伝子同定を目的として、初年度は小頭症の臨床解析と Sanger 法による既知遺伝子解析を、2年度は標的候補遺伝子解析を、3年度はトリオ検体を用いた全エクソーム解析を行った。

B. 研究方法

初年度：山形大学医学部小児科の脳形成障害データベースから小頭症を呈する42家系48例（男28例、女20例）を抽出し、Barkovichらの分類に基づき画像所見による細分類を行った。また、難治性の下痢を併発する真正小頭症の1家系で *ARX* 遺伝子解析を、橋小脳低形成を併発する小頭症2家系4例で *TUBA1A* 遺伝子解析を行った。

2年度：脳形成異常34家系34例（先天性水頭症6例、全前脳胞症3例、皮質形成異常症9例、小脳形成異常3例、小頭症11例、脊髄髄膜瘤1例、眼底異常1例）に対し、次世代シーケンサーを用いて標的候補遺伝子解析を行った。小脳低形成を伴う滑脳症の姉妹例1家系に対し、全エクソーム解析を行った。小脳低形成を伴うてんかん性脳症6家系6例については横浜市立大学で全ゲノムアレイ解析と全エクソーム解析を行った。

3年度：脳形成異常16家系19例（小頭症8家系10例、脊髄性筋萎縮症を伴う滑脳症1例、多小脳回2家系3例、脳室周囲異所性灰白質2例、高CK血症を伴う皮質形成異常症1例、水頭症1例、脳梁欠損症1例）および脳室周囲異所性灰白質の2例を除く両親28例（トリオ検体14家系）に対し全エクソーム解析を行った。

（倫理面への配慮）

遺伝子解析は山形大学医学部倫理審査委員会の承認を受け行われた。

### C. 研究結果

初年度：42家系48例中、1.皮質の厚さが正常か薄い小頭症は19家系23例で、そのうち橋小脳低形成を伴う症例が4家系5例、白質障害を伴う症例が5家系7例、真正小頭症が5家系5例に認められた。2.皮質の厚さが厚い小頭症(小滑脳症)は、12家系14例で、そのうち著明な橋小脳低形成を伴うBarth typeは4家系4例に認められた。3.多小脳回もしくは他の皮質形成異常を伴う小頭症は11家系11例で、そのうち脳梁欠損を伴うものが5家系5例であった。ARXおよびTUBA1Aには変異は認められなかった。

2年度：標的候補遺伝子解析で、小頭症2家系2例にPNKP遺伝子に共通のホモ接合ミスセンス変異を認めた。1家系は同胞発症であり、Sanger法で検証した結果、患児と罹患同胞は同変異(c.1286C>G, p.A429G)のホモ接合、両親はヘテロ接合であることを確認した。正常対照200検体には同変異を認めなかった。解析途中の1家系を除く、他の小頭症8家系でも2~10個(平均5個)の遺伝子にヘテロ接合変異を認めたが、ホモ接合変異はなかった。小脳低形成を伴うてんかん性脳症の男児2例にCASK遺伝子の変異、エクソン2を含む111Kbの微細欠失と一塩基置換(c.1A>G)、を認めた。

3年度：13家系で1から9個の劣性もしくはde novo変異が同定された。臨床情報を併せると、小頭症2家系でASPMに複合ヘテロのナンセンス変異とフレームシフト変異、脳梁欠損症1例でEPG5に複合ヘテロのナンセンス変異、高CK血症を伴う皮質形成異常症の1例でPOMT2にミスセンス変異とスプライシング部分の複合ヘテロ変異、水頭症の1例でTUBA1Aにde novoのミスセンス変異、脊髄性筋萎縮症を伴う滑脳症の1例でDYNC1H1にde novoのミスセンス変異を同定し、それぞれ疾患原因遺伝子と考えられた。

### D. 考察

真正小頭症は5家系5例のみでいずれも孤発例であり、家族性発症が多い既報告とは異なっていた。その一方、白質障害や脳梁欠損、橋小脳低形成などを併発する例が多かった。抽出元の脳形成障害データベースは、原因遺伝子の説明が早かった滑脳症を中心として構築されてお

り、細分類の症例頻度に偏りが生じたものと考えられる。本邦では生活水準の高さおよび遺伝知識の普及により連鎖解析に有用な大家系や血族婚は現在ほとんど経験されないが、稀少疾患の小家系や孤発例の原因遺伝子同定に次世代シーケンサーを用いたエクソームシーケンサーの有用性が示されており、新規の原因遺伝子同定につながることを期待される。

真正小頭症以外の小頭症の原因は未解明なものが多い。脳梁欠損を伴う症例でAKT3変異が、滑脳症を伴う症例でWDR62とTUBA1A変異が、脳梁欠損、橋小脳低形成を伴う症例でTUBA1A変異が報告されているのみである。滑脳症か脳梁欠損か橋小脳低形成を伴う症例ではTUBA1A変異のスクリーニングを終え、今回の解析ではTUBA1A変異を認めなかった。これらは次世代シーケンサーによる網羅的な標的候補遺伝子解析の良い対象となりうる。

PNKP遺伝子は、2010年に、早期に発症する難治性のてんかん発作と発達遅滞を呈する小頭症(MCSZ)7家系の原因遺伝子として報告された(Shen J, et al. Nat Genet, 2010)。常染色体劣性遺伝形式を示し、フレームシフト変異とスプライシング変異の他、ホモ接合のミスセンス変異(p.E326K)も血族婚の3家系で報告されているが、今回同定された変異の報告はなく、新しい変異であった。2家系とも同じ変異であったが、縁戚関係は知られておらず、出身地も遠く離れている。PNKPのp.A429G変異は変異機能予測ソフトの判定では病原性が低く判定されており、疾患原因として確定するためには機能解析が必要である。

CASK遺伝子はXp11.4に位置し、主に女性の小頭と橋小脳低形成を伴うX連鎖性精神遅滞の原因遺伝子として知られている。男児の報告は1例のみであり、今回2症例の男児でCASK変異が同定され、推測どおり男児では女児よりも重症であることが確認された。

全エクソーム解析を行い小頭症を中心とする脳形成異常16家系中6家系に疾患原因と考えられる変異を同定した。昨年まで行ったカスタムキャプチャー法では、同じ小頭症を主とする脳形成異常34家系中2家系しか疾患原因と考えられる変異が同定できておらず、トリオ検体を用いた全エクソーム解析の優位性が確認された。

### E. 結論

国内の脳形成異常の症例は孤発例が多く、遺伝子座異質性の強い疾患もしくは多面効果のみ

られる遺伝子については、標的候補遺伝子解析よりもトリオ検体を用いた全エクソーム解析が有用である。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

Saitsu 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, Saitsu 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

Toba S, Tamura Y, Kumamoto K, Yamada M, Takao K, Hattori S, Miyakawa T, Kataoka Y, Azuma M, Hayasaka K, Amamoto M, Tominaga K, Wynshaw-Boris A, Wanibuchi H, Oka Y, Sato M, Kato M, Hirotsune S. Post-natal treatment by a blood-brain-barrier permeable calpain inhibitor, SNJ1945 rescued defective function in lissencephaly. *Sci Rep* (2013);3:1224

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* (2013);73:48-57

加藤光広：脳・脊髄形成異常、皮質形成異常、Dandy-Walker 奇形、Chiari 奇形、二分脊椎 遠藤文夫総編集 小児科診断・治療指針 中山書店 p. 744-748, 2012年9月

加藤光広：小脳奇形 小児疾患の診断治療基準 第4版 小児内科増刊号 東京医学社 44:678-679, 2012

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

### 2. 学会発表

Mitsuhiro Kato, Yuichi Takami, Kimio Minagawa, Tamiko Negoro, Jun Natsume, Kiyoshi Hayasaka: Mutation analysis of TUBA1A in patients with lissencephaly sequence. 2011 Pediatric Academic Societies' & Asian Society for Pediatric Research Joint Meeting, April 30 - May 3, 2011, Denver, Colorado, USA

Mitsuhiro Kato: Lissencephaly and related disorders. International Child Neurology Congress (ICNC) Pre Congress Symposium Malformations of Cortical Development, May 27, 2012, Brisbane, Australia

Mitsuhiro Kato: The genetic background of cortical dysplasias. 2013 Cortical Dysplasia Symposium, Children's Epilepsy Association of Taiwan. January 13, 2013, Tainan, Taiwan

加藤光広：脳形成障害の遺伝型と表現型. 第52回日本神経病理学会 シンポジウム「脳形成障害とオミックス」講演：京都 2011年6月3日

加藤光広：脳形成異常の分子病態とMRI診断. 教育講演. 第6回小児神経放射線研究会：京都 2011年10月29日

加藤光広：大脳皮質形成異常とてんかんの分子病態. 新潟脳神経研究会特別例会：新潟 2013年4月16日

## 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

## 眼先天異常の遺伝子診断に関する研究

研究分担者 仁科 幸子  
独立行政法人 国立成育医療研究センター 感覚器・形態外科部 眼科医員

### 研究要旨

眼先天異常は小児の視覚障害原因の第1位を占め、多くは病因不明で有効な治療法が確立されていない。眼先天異常の内訳は多種多様であるが、全身疾患・奇形症候群に伴う比率が高い。

本研究では中枢神経系・感覚器が発生学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、コンソーシアムを編成し、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した。

第一に、すでに難聴と中枢神経奇形に対し成果を挙げている遺伝子変異解析パネルを、眼科領域にも応用するために設計を行った。各種の遺伝子・遺伝子疾患のデータベースから眼科疾患関連遺伝子を抽出して、857 遺伝子・1130 疾患の対照表を作成した。本リストを用い眼科領域でも効率よく遺伝子解析を行うことが可能となった。

これを利用して、慶應義塾大学臨床遺伝学センターおよび国立成育医療研究センターに精査加療目的にて受診した小角膜・小眼球・先天白内障などの前眼部の眼先天異常患児、さらに視神経乳頭の先天異常、網膜硝子体変性症などの後眼部の眼先天異常患児、奇形症候群に伴う眼先天異常患児に対して、遺伝学的検索を進めている。また、さまざまな眼先天異常に対し、遺伝要因による病態の解明のため、新たな機器・評価法を導入して前眼部～後眼部の形態・機能について精密な解析を加えた。これらの研究の推進によって、眼先天異常に対し効率的な遺伝子診断が可能となり、病態解明と治療法の開発に寄与すると期待される。

### A. 研究目的

眼先天異常は小児の視覚障害原因の第1位、約57%を占め、依然として病因不明で有効な治療法のない疾患が多い。眼先天異常の内訳は多種多様であるが、いずれも全身疾患・奇形症候群に伴う比率が高く、特に中枢神経系異常の検索が、病因診断のため必須となる。

本計画では中枢神経系・感覚器が発生学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、コンソーシアムを編成し、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している。

これまでの研究で、難聴と中枢神経奇形の分野で、既知遺伝子群の変異解析を行うため解析パネルの設計と運用を開始している。感度・特異度とも極めて高く、既知遺伝子群の遺伝子診断に極めて有用であることが示されている。この成果を用いて、眼科領域においても臨床応用可能なパネルの設計を行った。これを利用して、臨床現場において、さまざまな眼先天異常患児に対し、遺伝学的検索を進め、病態の解明に寄与することを目的とした。

### B. 研究方法

1) 眼先天異常の遺伝子変異解析パネルの設計

各種の遺伝子・遺伝性疾患のデータベース GeneCards(<http://www.genecards.org/>)を利用して、眼の異常のある疾患名一原因遺伝子対について網羅的なリストの作成を行った。GeneCards は OMIM, SWISS-PROT, Genatlas, GeneTests, GAD, GDPInfo, bioalma, Leiden, Atlas, BCGD, TGDB, HGMD などの遺伝子データベースを統合したデータベースである。

2013年3月の GeneCards データベースによれば 6237 の遺伝子が、疾患と関与する遺伝子"disease genes"として登録されている、このうちもつとも権威ある遺伝性疾患データベースである OMIM (<http://www.omim.org/>)に掲載されていて、かつ eye というキーワード合致する遺伝子名に絞り込みを行うと、857 遺伝子が得られた。

さらに米国保健研究所・OMIM が維持している国際表記遺伝子名と疾患名のリストのファイル mim2gene.txt を利用して、眼科疾患関連遺伝子名と疾患名の対照表を作成した。2つのファイル共通 key を遺伝子名とし、Unix/Linux の標準コマンド join



を用いて共通 key で結合した。

## 2) 奇形症候群に伴う眼合併症の検討

慶應義塾大学臨床遺伝学センター・国立成育医療研究センター遺伝診療科をはじめ本研究コンソーシアムで遺伝子解析を実施している各種奇形症候群の眼合併症につき眼科的精査を行った。眼異常の合併率、異常部位と程度、黄斑部の形成、併発症の有無、屈折異常、視力などを詳細に検索し臨床像を検討した。はじめに、CHARGE 症候群、Hallermann-Streiff 症候群、Stickler 症候群など高頻度に眼異常を合併するものを対象とした。

## 3) 眼先天異常に対する遺伝子診断と病態解明

慶應義塾大学臨床遺伝学センターおよび国立成育医療研究センターに精査加療目的で受診した眼先天異常患児に対し、眼科的精査・治療を行うとともに、全身検索、家族歴を聴取し、遺伝要因につき解析した。また病態解明のため、光干渉断層計 (optical coherence tomography: OCT)、全視野および黄斑局所網膜電図 (electroretinogram: ERG) を新たに導入して精密な形態・機能解析を行った。

対象疾患は両眼性の小角膜・小眼球症、先天白内障、先天緑内障、先天無虹彩、網脈絡膜コロボーマ、種々の網膜ジストロフィー、網膜硝子体変性、視神経乳頭異常などの眼先天異常 70 例である。

(倫理面への配慮)

遺伝子変異解析はヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針を遵守して実施された。随時、慶應義塾大学臨床遺伝学センター・国立成育医療研究センター遺伝診療科において遺伝カウンセリングを提供した。眼科所見については、患者家族に十分な説明を行い、書面にて検査結果の二次利用について同意を得た。診療録の調査や選択された症例の解析にあたっては、匿名化し、個人が特定できないように配慮した。

## C. 研究結果

### 1) 眼先天異常の遺伝子変異解析パネルの設計

方法に示した順に解析を進め、857 遺伝子・1130 疾患の眼科疾患関連遺伝子名と疾患名の対照表を得ることができた。

(付表)

### 2) 奇形症候群に伴う眼合併症の検討

眼異常を合併する奇形症候群は多数存在するが、希少疾患が多いため十分な眼科的精査がなされていないのが現状である。本研究期間内に CHARGE 症候群、Hallermann-Streiff 症候群、Stickler 症候群など高頻度に眼異常を合併する症候群を対象として検討を行った。視力障害に対する更なる治療法を開発するために、遺伝要因の解析と病態の解明を進めている。

### 3) 眼先天異常に対する遺伝子診断と病態解明

全身疾患を高頻度に合併する両眼性の小角膜・小眼球・先天白内障など前眼部の眼先天異常患児、視神経乳頭の先天異常、網膜硝子体変性症などに対し、解析パネルの運用を進めている。また 2013 年度内に新たに小眼球症や先天無虹彩、視神経低形成、網膜硝子体変性・ジストロフィーなどの患児 70 例 (0 歳~24 歳) に対し、遺伝的検索とともに全身麻酔下検査を実施して、従来の眼科学的検査・治療に加えて光干渉断層計 (optical coherence tomography: OCT)、全視野および黄斑局所網膜電図 (electroretinogram: ERG) を新たに導入して精密な形態・機能解析を行い、遺伝要因に関わる病態の解明を進めた。

## D. 考察

ヒトの眼科疾患に関わる遺伝子のリストを編纂することが出来た。この 857 遺伝子を標的遺伝子とした解析系を作成して、効率よく遺伝性眼疾患のスクリーニングを行うことが可能になった。また眼科疾患関連遺伝子名と疾患名の対照表は、次世代シーケンサーによるエクソーム解析において、見つかった変異の解釈にも有用であった。

本研究班の目的を推進するために、眼科領域において、さまざまな眼先天異常に対し全身異常の合併を検討し遺伝要因の検索、奇形症候群に伴う眼合併症を詳細に検討した。

現在、遺伝子検索とともに新規の機器を用いた眼病変の精密な形態・機能検査および評価を行っており、更なる病態解明につながると考えられる。

遺伝子変異解析パネルを運用して、効率的な遺伝子診断法を確立・普及させること、これに基づく病態解析・治療法の開発を推進することが今後の課題である。

## E. 結論

本研究班の目的を推進するために、眼科領域において臨床応用可能な遺伝子変異解析パネルを設計した。これを用いることにより、種々の眼先天異常に対しても、効率的な遺伝子診断が可能になり、新規の形態・機能評価法の導入と併せて病態解明に寄与すると期待される。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

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: 50-53, 2013

Yokoi T, Toriyama N, Yamane T, Nakayama Y, Nishina S, Azuma N.

Development of a premacular vitreous pocket. *JAMA Ophthalmol.* 2013, 131(8): 1095-1096.

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.* 2013, 17(4): 411-413.

Morimoto N, Ogiwara H, Miyazaki O, Kitamura M, Nishina S, Nakazawa A, Maekawa T, Morota N. Gorham-Stout syndrome affecting the temporal bone with cerebrospinal fluid leakage. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2013, 77(9): 1596-1600.

Azuma N, Ito M, Yokoi T, Nakayama Y, Nishina S. Visual outcomes after early vitreous surgery for aggressive posterior retinopathy of prematurity. *JAMA Ophthalmol.* 2013, 131(10): 1309-1313

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.* 158: 514-518, 2012

Nishina S, Kurosaka D, Nishida Y, Kondo H, Kobayashi Y, Azuma N. Survey of microphthalmia in Japan. *Jpn J Ophthalmol.* 56: 198-202, 2012

Hosono K, Ishigami C, Takahashi M, Park DH, Hirami 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 : 81-87, 2012

Yamasaki T, Kawasaki H, Arakawa S, Shimizu K, Shimizu S, Reiner O, Okano H, Nishina S, Azuma N, Penninger JM, Katada T, Nishina H. Stress-activated protein kinase MKK7 regulates axon elongation in the developing cerebral cortex. *J. Neurosci.* 31(46): 16872-16883, 2011

Suzuki S, Kim O-H, Makita Y, Saito T, Lim

G-Y, Cho T-J, Al-Swaid A, Alrashees S, Sadoon E, Miyazaki O, Nishina S, Superti-Furga A, Unger S, Fujieda K, Ikegawa S, Nishimura G. Axial Spondylometaphyseal Dysplasia: Additional Reports. *Am J Med Genet A.* 155A(10): 2521-2528, 2011

Tanaka M, Nishina S, Ogonuki S, Akaike S, Azuma N. Nishida's procedure combined with medial rectus recession for large-angle esotropia in Duane syndrome. *Jpn J Ophthalmol.* 55(3): 264-267, 2011

Kobayashi Y, Yokoi T, Yokoi T, Hiraoka H, Nishina S, Azuma N. Fluorescein staining of the vitreous during vitrectomy for retinopathy of prematurity. *Retina*, 31(8): 1717-1719, 2011

Hiraki Y, Nishimura A, Hayashidani M, Terada Y, Nishimura G, Okamoto N, Nishina S, Tsurusaki Y, Doi H, Saito H, Miyake N, Matsumoto N. A de novo deletion of 20q11.2-q12 in a boy presenting with abnormal hands and feet, retinal dysplasia, and intractable feeding difficulty. *Am J Med Genet A.* 155: 409-414, 2011

仁科幸子, 若山暁美, 三木淳司, 内海隆, 羅錦營, 林孝雄, 臼井千恵, 大月洋, 宮田学, 佐藤美保, 三村治, 木村亜紀子, 菅澤淳, 中村桂子, 不二門尚: 3D 立体映像の視聴に関する実態調査: 多施設共同研究. *日本眼科学会雑誌* 2013 ; 117(12) : 971-982.

仁科幸子: 小児眼科手術と麻酔. *眼科手術* 2013 ; 26(4) : 521.

仁科幸子: 小児眼科の最近の話題. *日本眼科学会雑誌* 2013 ; 117(5) : 415-417.

伊藤里美, 仁科幸子: 就学前のロービジョンケア. *あたらしい眼科* 2013 ; 30(4) : 431-435.

窪野玲央, 高瀬博, 横井匡, 仁科幸子, 東範行, 望月學: 免疫抑制状態の小児に生じた水痘帯状疱疹ウイルスによる壊死性網膜炎の一例. *眼科臨床紀要* 2013 ; 6(7) : 585-588.

杉山沙織, 小川佳子, 大出尚郎, 仁科幸子, 山田昌和: 周期性内斜視術後に間欠性外斜視を呈した成人の1例. *眼科臨床紀要* 2013 ; 6(12) : 979-982.

仁科幸子: 斜視・弱視診療と両眼視機能最近の話題. *眼科* 2014 ; 56(2) : 292-297.

仁科幸子: 網膜剥離術後の斜視. *眼科手術* 2014 ; 27(1) : 83-87.

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發育異常の画像評価. *眼科臨床紀要* 5: 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: 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: 189-194, 2012

仁科幸子. 乳児の眼鏡. *あたらしい眼科*

28: 38-40, 2011

仁科幸子. 視力障害のフォローアップ. 周産期医学 41: 1396-1398, 2011

初川嘉一、仁科幸子、菅澤淳、木村亜紀子、矢ヶ崎悌司、不二門尚、平野慎也. 小児の間欠性外斜視に対する後転短縮術の治療成績：多施設共同研究. 日本眼科学会雑誌 115: 440-446, 2011

## 2. 学会発表

Nishina S. Retinoblastoma vs. Retinal Dysplasia. Invited speaker of the Symposium “Difficult Problems Non-Strabismus Symposium”, AAPOS&SNEC joint meeting, Singapore, 2013.7

Nishina S, Yokoi T, Nakayama Y, Ui M, Tanaka M, Azuma N. Analysis of retinal structure and function in eyes with optic nerve hypoplasia. AAPOS&SNEC joint meeting, Singapore, 2013.7

Nakayama Y, Tanaka M, Yokoi T, Nishina S, Azuma N. Structure and function of the fovea region in eyes with peripapillary staphyloma. The 8<sup>th</sup> APVRS Congress, Nagoya, Japan, 2013.12

Yokoi T, Nakayama Y, Nishina S, Azuma N. Detailed structure of optic disc pits examined by swept-source OCT. The 8<sup>th</sup> APVRS Congress, Nagoya, Japan, 2013.12

Nishina S. A case with stereopsis following new surgical procedure for large-angle esotropia in Duane syndrome. Invited speaker of the symposium “Challenging cases in pediatric ophthalmology”, 27<sup>th</sup> APAO/SOE Congress, Busan, Korea, 2012.4

Matsushita I, Kondo H, Ishibashi S, Ogata T, Nishina S, Azuma N, Tawara A. Novel mutations in MFRP gene in Japanese patients with microphthalmos. ARVO, Fort Lauderdale, USA, 2012.5

Nakayama Y, Ito M, Yokoi T, Nishina S, Okuyama M, Azuma N. Electroretinography and spectral domain optical coherence tomography in shaken baby syndrome. 2<sup>nd</sup> WCPOS, Milan, Italy, 2012.9

Nishina S. Survey of microphthalmia in Japan. Pre-Academy IOPS Pediatric Ophthalmology and Strabismus Day, Chicago, USA, 2012.11

Nishina S, Yokoi T, Nakayama Y, Ui-Ito M, Yamane T, Noda E, Tanaka M, Azuma N. Analysis of retinal structure and function in eyes with optic nerve hypoplasia. 第51回日本網膜硝子体学会 Distinguished investigators' forum, 甲府, 2012.11

Yamane T, Ui-Ito M, Yokoi T, Nakayama Y, Nishina S, Azuma N. Surgical outcomes of tractional retinal detachment associated with familial exudative vitreoretinopathy. 第51回日本網膜硝子体学会 Distinguished

investigators' forum, 甲府, 2012.11

Yokoi T, Ui R, Ito M, Nakayama Y, Nishina S, Azuma N. Analysis of retinal structure and function in eyes with foveal hypoplasia. 第50回日本網膜硝子体学会, 東京, 2011.12

仁科幸子. 診断のポイント. 第36回日本眼科手術学会 教育セミナー “未熟児網膜症の診断と治療”, 福岡, 2013.1

仁科幸子. 小児の斜視. 第95回富山大学眼科臨床カンファレンス, 富山, 2013.1

仁科幸子. 小児眼科診療のポイント. 第3回高知県眼科女性医師の会, 高知, 2013.2

仁科幸子. 小児の斜視・弱視. 第1回ORCA, 名古屋, 2013.4

横井匡、鳥山直樹、山根敬浩、中山百合、仁科幸子、東範行. Swept-source OCTによる黄斑前硝子体ポケットの形成過程の検討. 第117回日本眼科学会総会, 東京, 2013.4

中山百合、横井匡、仁科幸子、奥山真紀子、東範行. Shaken Baby Syndromeにおける眼底出血好発部位の検討. 第117回日本眼科学会総会, 東京, 2013.4

仁科幸子. 小児の斜視. 福井県眼科医会学術講演会, 福井, 2013.5

仁科幸子、横井匡、中山百合、東範行、松岡健太郎、中澤温子. 胎生血管系遺残に網膜芽細胞腫を発症した1例. 第38回日本小児眼科学会総会, 広島, 2013.7

横井匡、中山百合、仁科幸子、東範行. 小児眼底疾患における Swept-Source OCTの有用性. 第38回日本小児眼科学会総会, 広島, 2013.7

仁科幸子. 幼小児の前眼部診療. 日本眼科医会第66回生涯教育講座:前眼部アップデート, 東京, 2013.7

仁科幸子. 幼小児の前眼部診療. 日本眼科医会第66回生涯教育講座:前眼部アップデート, 神戸, 2013.7

仁科幸子. 幼小児の前眼部診療. 日本眼科医会第66回生涯教育講座:前眼部アップデート, 名古屋, 2013.8

仁科幸子. 幼小児の前眼部診療. 日本眼科医会第66回生涯教育講座:前眼部アップデート, 福岡, 2013.8

仁科幸子. 小児眼疾患の診かた. 第2回西濃眼科ゼミナール, 大垣, 2013.9

仁科幸子. 小児斜視患者に対する ORTeの使用経験. 第67回日本臨床眼科学会ランチョンセミナー “進化を遂げた次世代の視機能検査・訓練装置～3D Visual Function Trainer-ORTe”, 横浜, 2013.11

仁科幸子. 小児の神経眼科. 第67回日本臨床眼科学会インストラクションコース “やさしい神経眼科”, 横浜, 2013.11

仁科幸子. 白内障と緑内障. 日本眼科学会専門医制度第59回講習会 プライマリ・ケア・シリーズ 55 “乳幼児の診察”, 横浜, 2013.11

仁科幸子. 斜視と弱視. 東京都眼科医会

卒後研修会, 東京, 2013.11

仁科幸子. 乳幼児の前眼部診療. 平成 25 年度第 2 回滋賀県眼科医会学術集談会, 大津, 2013.12

仁科幸子. 小児白内障手術. 第 37 回日本眼科手術学会, 京都, 2014.1

仁科幸子. 小児の斜視手術と両眼視. 第 3 回神奈川県視能訓練士の会講演会, 横浜, 2014.2

仁科幸子. 乳幼児の前眼部診療. 東京都眼科医会講演会・第 9 回多摩眼科フォーラム, 東京, 2014.3

松下五佳、近藤寛之、石橋真吾、田原昭彦、緒方勤、仁科幸子、東範行. 真性小眼球における MFRP 遺伝子. 第 116 回日本眼科学会総会, 東京, 2012.4

仁科幸子. 乳児内斜視の治療戦略. 術前検査・治療. 第 116 回日本眼科学会総会, 東京, 2012.4

仁科幸子. 乳幼児の眼疾患. 平成 24 年度東京都弱視教育研究会, 東京, 2012.4

仁科幸子. 小児の斜視. 第 9 回青森視能訓練士の会, 青森, 2012.5

仁科幸子. 乳幼児の斜視. 第 6 回四国 eye ランドセミナー, 高松, 2012.5

仁科幸子. 乳幼児の眼疾患と検査. 第 45 回道南眼科集談会, 函館, 2012.6

仁科幸子、伊藤牧子、横井匡、中山百合、山根敬浩、東範行、松岡健太郎、中澤温子. 急速に増大する嚢胞を伴った小眼球症の治療経験. 第 37 回日本小児眼科学会総会, 名古屋, 2012.6

横井匡、谷口紫、伊藤牧子、中山百合、仁科幸子、東範行、千先園子、矢内俊. ステロイドパルス療法が奏功した小児 Stevens-Johnson 症候群の 2 例. 第 37 回日本小児眼科学会総会, 名古屋, 2012.6

仁科幸子. 3D 映像と両眼視. 第 68 回日本弱視斜視学会シンポジウム“両眼視の発達と回復”, 名古屋, 2012.6

仁科幸子. 先天眼疾患の診断と管理. 第 24 回大阪市眼科研究会, 大阪, 2012.7

仁科幸子. 先天白内障・緑内障の治療. 第 7 回北九州眼科病診連携研究会, 小倉, 2012.7

仁科幸子. 早発型発達緑内障の視機能管理. 第 23 回日本緑内障学会シンポジウム“小児緑内障”, 金沢, 2012.9

仁科幸子. 小児の斜視. 練馬区眼科医会学術講演会, 練馬, 2012.9

仁科幸子. 乳幼児の視力検査. 第 1 回小児眼科診療セミナー, 東京, 2012.9

仁科幸子. 眼症状を伴うてんかんの眼科的管理について. 第 46 回日本てんかん学会シンポジウム“各診療科からみたてんかん”, 東京, 2012.10

仁科幸子、宇井-伊藤牧子、東範行、黒坂大次郎、堀田喜裕、西田保裕、近藤寛之. 小眼球症の手術に関する全国調査. 第 66 回日本臨床眼科学会, 京都, 2012.10

仁科幸子. 乳幼児の眼鏡処方. 第 66 回日本臨床眼科学会モーニングクルーズ“小児の眼鏡処方”, 京都, 2012.10

仁科幸子. 小児の神経眼科. 第 66 回日本臨床眼科学会インストラクションコース“やさしい神経眼科”, 京都, 2012.10

仁科幸子. 斜視と弱視. 東京都眼科医会卒後研修会, 東京, 2012.11

仁科幸子. 小児の斜視. 第 95 回富山大学眼科臨床カンファレンス, 富山, 2013.1

仁科幸子. 診断のポイント. 第 36 回日本眼科手術学会 教育セミナー“未熟児網膜症の診断と治療”, 福岡, 2013.1

仁科幸子. 小児眼科診療のポイント. 第 3 回高知県眼科女性医師の会, 高知, 2013.2

仁科幸子、小崎里華、柳橋達彦、東範行、岡本伸彦、初川嘉一、黒澤健司、山根敬浩、水野誠司、都築欣一、小崎健次郎. CHD7 遺伝子変異による CHARGE 症候群の眼合併症. 第 56 回日本人類遺伝学会, 幕張, 2011.11

仁科幸子、小林百合、横井匡、東範行、近藤寛之、西田保裕. 小眼球症に伴う眼窩發育異常の画像評価. 第 36 回日本小児眼科学会総会, 京都, 2011.7

伊藤牧子、横井匡、小林百合、仁科幸子、東範行、小川学、杉田直. 乳児にみられたカンジダ眼内炎の 1 例. 第 36 回日本小児眼科学会総会, 京都, 2011.7

小林百合、伊藤牧子、横井匡、仁科幸子、東範行、田中三知子. 強膜内陥術の網膜牽引軽減によって視力が向上した網膜ひだの 1 症例. 第 36 回日本小児眼科学会総会, 京都, 2011.7

仁科幸子. 小児の屈折・視力検査の実際. 第 27 回日本弱視斜視学会講習会, 京都, 2011.7

仁科幸子. 小眼球症の診断と管理. 第 34 回獨協医科大学眼科・栃木県眼科医会合同講演会, 宇都宮, 2011.7

仁科幸子、小林百合、伊藤牧子、横井匡、東範行. 小眼球症における黄斑の形態と機能. 第 65 回日本臨床眼科学会, 東京, 2011.10

仁科幸子. 小児の屈折矯正-遠視の屈折矯正. 第 65 回日本臨床眼科学会, 東京, 2011.10

仁科幸子. 小児の斜視. 第 21 回東邦大学第二眼科と世田谷区・渋谷区・目黒区眼科医会合同勉強会, 渋谷, 2011.10

仁科幸子. 小児眼疾患ケーススタディ. 第 13 回西東京眼科フォーラム, 吉祥寺, 2011.11

仁科幸子. 斜視と弱視. 東京都眼科医会卒後研修会, 東京, 2011.11

仁科幸子. もう一度学ぼう! 小児眼科の ABC. 第 15 回千駄木フォーラム, 上野, 2011.12

宇井理人、東範行、仁科幸子、小林百合、横井匡、伊藤牧子. 家族性滲出性硝子体網

膜症に対するバックリング手術. 第 50 回  
日本網膜硝子体学会, 東京, 2011.12  
仁科幸子. 小児白内障手術の術後管理.  
第 35 回日本眼科手術学会, 京都, 2012.1  
仁科幸子. 小眼球症の診断と管理. 第  
146 回宮崎県眼科医会講演会, 宮崎, 2012.2  
仁科幸子. 乳幼児の眼科疾患と検査. 宮  
崎県眼科医会眼科職員上級者講演会, 宮  
崎, 2012.2  
仁科幸子. 小眼球症の診断と管理. 第 14  
回静岡県小児眼科学研究会, 浜松, 2012.3  
仁科幸子. 小眼眼疾患・ケーススタディ.  
第 17 回北陸眼疾患シンポジウム, 金沢,

2012.3

**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

付表：眼科疾患関連遺伝子と疾患の対照表

ABCA4 "ATP-binding cassette, sub-family A (ABC1), member 4" 604116 Cone-rod dystrophy 3  
 ABCA4 "ATP-binding cassette, sub-family A (ABC1), member 4" 248200 Fundus flavimaculatus  
 ABCA4 "ATP-binding cassette, sub-family A (ABC1), member 4" 153800 " Macular degeneration, age-related, 2"  
 ABCA4 "ATP-binding cassette, sub-family A (ABC1), member 4" 248200 " Retinal dystrophy, early-onset severe"  
 ABCA4 "ATP-binding cassette, sub-family A (ABC1), member 4" 601718 Retinitis pigmentosa-19  
 ABCA4 "ATP-binding cassette, sub-family A (ABC1), member 4" 248200 Stargardt disease-1  
 ABCC2 "ATP-binding cassette, sub-family C (CFTR/MRP), member 2" 237500 Dubin-Johnson syndrome  
 ABCC6 "ATP-binding cassette, sub-family C (CFTR/MRP), member 6" 264800 Pseudoxanthoma elasticum  
 ABCC6 "ATP-binding cassette, sub-family C (CFTR/MRP), member 6" 177850 " Pseudoxanthoma elasticum, forme fruste"  
 ABCG5 "ATP-binding cassette, sub-family G (WHITE), member 5" 210250 Sitosterolemia  
 ABCG8 "ATP-binding cassette, sub-family G (WHITE), member 8" 611465 Gallbladder disease 4  
 ABCG8 "ATP-binding cassette, sub-family G (WHITE), member 8" 210250 Sitosterolemia  
 ACADVL "acyl-CoA dehydrogenase, very long chain" 201475 VLCAD deficiency  
 ACE angiotensin I converting enzyme (peptidyl-dipeptidase A) 1 267430 Renal tubular dysgenesis  
 ACTA1 "actin, alpha 1, skeletal muscle" 161800 " Myopathy, actin, congenital, with excess of thin myofilaments"  
 ACTA1 "actin, alpha 1, skeletal muscle" 255310 " Myopathy, congenital, with fiber-type disproportion 1"  
 ACTA1 "actin, alpha 1, skeletal muscle" 161800 " Myopathy, nemaline, 3"  
 ACTA2 "actin, alpha 2, smooth muscle, aorta" 611788 " Aortic aneurysm, familial thoracic 6"  
 ACTB "actin, beta" 607371 " Dystonia, juvenile-onset"  
 ACTC1 "actin, alpha, cardiac muscle 1" 612794 Atrial septal defect 5  
 ACTC1 "actin, alpha, cardiac muscle 1" 613424 " Cardiomyopathy, dilated, 1R"  
 ACTC1 "actin, alpha, cardiac muscle 1" 612098 " Cardiomyopathy, familial hypertrophic, 11"  
 ACTC1 "actin, alpha, cardiac muscle 1" 613424 Left ventricular noncompaction 4  
 ACTG1 "actin, gamma 1" 604717 " Deafness, autosomal dominant 20/26"  
 ACVRL1 activin A receptor type II-like 1 600376 Hereditary hemorrhagic telangiectasia-2  
 ADAM9 ADAM metallopeptidase domain 9 612775 Cone-rod dystrophy 9  
 ADAMTS10 "ADAM metallopeptidase with thrombospondin type 1 motif, 10" 277600 " Weill-Marchesani syndrome, recessive"  
 ADAMTS17 "ADAM metallopeptidase with thrombospondin type 1 motif, 17" 613195 Weill-Marchesani-like syndrome  
 ADAMTSL4 ADAMTS-like 4 225100 " Ectopia lentis, isolated, autosomal recessive"  
 ADIPOQ "adiponectin, C1Q and collagen domain containing" 612556 Adiponectin deficiency  
 AFG3L2 AFG3 ATPase family gene 3-like 2 (S. cerevisiae) 610246 Spinocerebellar ataxia 28  
 AGPS alkylglycerone phosphate synthase 600121 Rhizomelic chondrodysplasia punctata type 3  
 AGTR1 "angiotensin II receptor, type 1" 145500 " Hypertension, essential"  
 AGTR1 "angiotensin II receptor, type 1" 267430 Renal tubular dysgenesis  
 AHI1 Abelson helper integration site 1 608629 Joubert syndrome-3  
 AIFM1 "apoptosis-inducing factor, mitochondrion-associated, 1" 300816 Combined oxidative phosphorylation deficiency 6  
 AIPL1 aryl hydrocarbon receptor interacting protein-like 1 604393 Leber congenital amaurosis 4  
 AIRE autoimmune regulator 240300 " Autoimmune polyendocrinopathy syndrome , type I, with or without reversible metaphyseal dysplasia"  
 ALDH7A1 "aldehyde dehydrogenase 7 family, member A1" 266100 " Epilepsy, pyridoxine-dependent"  
 ALMS1 Alstrom syndrome 1 203800 Alstrom syndrome  
 ALX1 ALX homeobox 1 613456 Frontonasal dysplasia 3  
 ALX3 ALX homeobox 3 136760 Frontorhiny  
 ALX4 ALX homeobox 4 613451 Frontonasal dysplasia 2  
 ALX4 ALX homeobox 4 609597 Parietal foramina 2  
 ANK2 "ankyrin 2, neuronal" 600919 " Cardiac arrhythmia, ankyrin-B-related"  
 ANK2 "ankyrin 2, neuronal" 600919 Long QT syndrome-4  
 AP3B1 "adaptor-related protein complex 3, beta 1 subunit" 608233 Hermansky-Pudlak syndrome 2

APC adenomatous polyposis coli 175100 Adenomatous polyposis coli  
 APC adenomatous polyposis coli 114500 " Colorectal cancer, somatic"  
 APC adenomatous polyposis coli 135290 " Desmoid disease, hereditary"  
 APC adenomatous polyposis coli 137215 " Gastric cancer, somatic"  
 APOA1 apolipoprotein A-I 105200 " Amyloidosis, 3 or more types"  
 APOA1 apolipoprotein A-I 604091 Hypoalphalipoproteinemia  
 APOB apolipoprotein B (including Ag(x) antigen) 144010 " Hypercholesterolemia, due to ligand-defective apo B"  
 APOE apolipoprotein E 104310 Alzheimer disease-2  
 APOE apolipoprotein E 611771 Lipoprotein glomerulopathy  
 APOE apolipoprotein E 269600 Sea-blue histiocyte disease  
 ARL6 ADP-ribosylation factor-like 6 209900 Bardet-Biedl syndrome 3  
 ARL6 ADP-ribosylation factor-like 6 613575 Retinitis pigmentosa 55  
 ARSB arylsulfatase B 253200 " Maroteaux-Lamy syndrome, several forms"  
 ARX aristaless related homeobox 300432 " Epilepsy, myoclonic, with mental retardation and spasticity"  
 ARX aristaless related homeobox 308350 " Epileptic encephalopathy, early infantile, 1"  
 ARX aristaless related homeobox 300215 Hydranencephaly with abnormal genitalia  
 ARX aristaless related homeobox 300215 " Lissencephaly, X-linked 2"  
 ARX aristaless related homeobox 300419 " Mental retardation, X-linked 36/43/54"  
 ARX aristaless related homeobox 309510 Partington syndrome  
 ARX aristaless related homeobox 300004 Proud syndrome  
 ASIP agouti signaling protein 611742 " Skin/hair/eye pigmentation 9, dark/light hair"  
 ASPA aspartoacylase 271900 Canavan disease  
 ASS1 argininosuccinate synthase 1 215700 Citrullinemia  
 ATP13A2 ATPase type 13A2 606693 Parkinson disease 9  
 ATRX alpha thalassemia/mental retardation syndrome X-linked 300448 " Alpha-thalassemia myelodysplasia syndrome, somatic"  
 ATRX alpha thalassemia/mental retardation syndrome X-linked 301040 Alpha-thalassemia mental retardation syndrome  
 ATRX alpha thalassemia/mental retardation syndrome X-linked 309580 " Mental retardation-hypotonic facies syndrome, X-linked"  
 ATXN1 ataxin 1 164400 Spinocerebellar ataxia-1  
 ATXN10 ataxin 10 603516 Spinocerebellar ataxia-10  
 ATXN2 ataxin 2 183090 Spinocerebellar ataxia-2  
 ATXN3 ataxin 3 109150 Machado-Joseph disease  
 ATXN7 ataxin 7 164500 Spinocerebellar ataxia-7  
 ATXN8 ataxin 8 608768 Spinocerebellar ataxia 8  
 AXIN1 axin 1 607864 Caudal duplication anomaly  
 AXIN1 axin 1 114550 " Hepatocellular carcinoma, somatic"  
 AXIN2 axin 2 114500 Colorectal cancer  
 AXIN2 axin 2 608615 Oligodontia-colorectal cancer syndrome  
 B3GALT "beta 1,3-galactosyltransferase-like" 261540 Peters-plus syndrome B3GTL  
 BBS1 Bardet-Biedl syndrome 1 209900 Bardet-Biedl syndrome 1  
 BBS2 Bardet-Biedl syndrome 2 209900 Bardet-Biedl syndrome 2  
 BBS4 Bardet-Biedl syndrome 4 209900 Bardet-Biedl syndrome 4  
 BBS7 Bardet-Biedl syndrome 7 209900 Bardet-Biedl syndrome 7  
 BCOR BCL6 corepressor 300166 " Microphthalmia, syndromic 2"  
 BDNF brain-derived neurotrophic factor 209880 " Central hypoventilation syndrome, congenital"  
 BEST1 bestrophin 1 153700 Best macular dystrophy  
 BEST1 bestrophin 1 611809 Bestrophinopathy  
 BEST1 bestrophin 1 193220 " Microcornea, rod-cone dystrophy, cataract, and posterior staphyloma"  
 BEST1 bestrophin 1 613194 " Retinitis pigmentosa, concentric"  
 BEST1 bestrophin 1 613194 Retinitis pigmentosa-50  
 BEST1 bestrophin 1 608161 " Vitelliform macular dystrophy, adult-onset"  
 BEST1 bestrophin 1 193220 Vitreoretinopathopathy

BFSP1 "beaded filament structural protein 1, filensin" 611391 " Cataract, cortical, juvenile-onset"  
 BFSP2 "beaded filament structural protein 2, phakinin" 611597 " Cataract, autosomal dominant, multiple types 1"  
 BFSP2 "beaded filament structural protein 2, phakinin" 604219 " Cataract, congenital"  
 BFSP2 "beaded filament structural protein 2, phakinin" 604219 " Cataract, juvenile-onset"  
 BLOC1S3 "biogenesis of lysosomal organelles complex-1, subunit 3" 203300 Hermansky-Pudlak syndrome 8  
 BMP4 bone morphogenetic protein 4 607932 " Microphthalmia, syndromic 6"  
 BMP4 bone morphogenetic protein 4 600625 Orofacial cleft 11  
 BMPR1A "bone morphogenetic protein receptor, type IA" 174900 " Juvenile polyposis syndrome, infantile form"  
 BMPR1A "bone morphogenetic protein receptor, type IA" 610069 " Polyposis syndrome, hereditary mixed, 2"  
 BMPR1A "bone morphogenetic protein receptor, type IA" 174900 " Polyposis, juvenile intestinal"  
 BMPR1B "bone morphogenetic protein receptor, type IB" 112600 Brachydactyly type A2  
 BMPR1B "bone morphogenetic protein receptor, type IB" 609441 " Chondrodysplasia, acromesomelic, with genital anomalies"  
 BMPR2 "bone morphogenetic protein receptor, type II (serine/threonine kinase)" 178600 " Pulmonary hypertension, familial primary"  
 BMPR2 "bone morphogenetic protein receptor, type II (serine/threonine kinase)" 178600 " Pulmonary hypertension, primary, fenfluramine-associated"  
 BMPR2 "bone morphogenetic protein receptor, type II (serine/threonine kinase)" 265450 Pulmonary venoocclusive disease  
 BRAF v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1 211980 " Adenocarcinoma of lung, somatic"  
 BRAF v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1 115150 Cardiofaciocutaneous syndrome  
 BRCA2 "breast cancer 2, early onset" 605724 " Fanconi anemia, complementation group D1"  
 BRCA2 "breast cancer 2, early onset" 613347 Pancreatic cancer  
 BRCA2 "breast cancer 2, early onset" 176807 Prostate cancer  
 BRCA2 "breast cancer 2, early onset" 194070 Wilms tumor  
 BTD biotinidase 253260 Biotinidase deficiency  
 BUB1B budding uninhibited by benzimidazoles 1 homolog beta (yeast) 114500 Colorectal cancer  
 BUB1B budding uninhibited by benzimidazoles 1 homolog beta (yeast) 257300 Mosaic variegated aneuploidy syndrome  
 C10orf2 chromosome 10 open reading frame 2 251880 " Mitochondrial DNA depletion syndrome, hepatocerebral form"  
 C10orf2 chromosome 10 open reading frame 2 609286 Progressive external ophthalmoplegia with mitochondrial DNA deletions 3  
 C10orf2 chromosome 10 open reading frame 2 271245 " Spinocerebellar ataxia, infantile-onset"  
 C1QTNF5 C1q and tumor necrosis factor related protein 5 605670 " Retinal degeneration, late-onset, autosomal dominant"  
 CA2 carbonic anhydrase II 259730 " Osteopetrosis, autosomal recessive 3, with renal tubular acidosis"  
 CA4 carbonic anhydrase IV 600852 Retinitis pigmentosa-17  
 CABP4 calcium binding protein 4 610427 " Night blindness, congenital stationary, type 2B"  
 CACNA1A "calcium channel, voltage-dependent, P/Q type, alpha 1A subunit" 108500 " Episodic ataxia, type 2"  
 CACNA1A "calcium channel, voltage-dependent, P/Q type, alpha 1A subunit" 141500 " Hemiplegic migraine, familial"  
 CACNA1A "calcium channel, voltage-dependent, P/Q type, alpha 1A subunit" 183086 Spinocerebellar ataxia-6  
 CACNA2D4 "calcium channel, voltage-dependent, alpha 2/delta subunit 4" 610478 Retinal cone dystrophy 4  
 CACNB2 "calcium channel, voltage-dependent, beta 2 subunit" 611876 Brugada syndrome 4  
 CANT1 calcium activated nucleotidase 1 251450 Desbuquois dysplasia  
 CASR calcium-sensing receptor 239200 " Hyperparathyroidism, neonatal"  
 CASR calcium-sensing receptor 146200 " Hypocalcemia, autosomal dominant"  
 CASR calcium-sensing receptor 145980 " Hypocalciuric hypercalcemia, type I"  
 CAV1 "caveolin 1, caveolae protein, 22kDa" 612526 " Lipodystrophy, congenital generalized, type 3"  
 CAV3 caveolin 3 192600 " Cardiomyopathy, familial hypertrophic"  
 CAV3 caveolin 3 123320 " Creatine phosphokinase, elevated serum"  
 CAV3 caveolin 3 611818 Long QT syndrome-9  
 CAV3 caveolin 3 607801 " Muscular dystrophy, limb-girdle, type IC"  
 CAV3 caveolin 3 606072 Rippling muscle disease  
 CBS cystathionine-beta-synthase 236200 " Homocystinuria, B6-responsive and nonresponsive types"  
 CBS cystathionine-beta-synthase 236200 " Thrombosis, hyperhomocysteinemic"  
 CC2D2A coiled-coil and C2 domain containing 2A 216360 COACH syndrome



CC2D2A coiled-coil and C2 domain containing 2A 612285 Joubert syndrome 9  
 CC2D2A coiled-coil and C2 domain containing 2A 612284 " Meckel syndrome, type 6"  
 CCND1 cyclin D1 193300 " von Hippel-Lindau disease, modification of"  
 CD151 CD151 molecule (Raph blood group) 609057 Nephropathy with pretibial epidermolysis bullosa and deafness  
 CD320 CD320 molecule 613646 Methylmalonic aciduria due to transcobalamin receptor defect  
 CD36 CD36 molecule (thrombospondin receptor) 608404 Platelet glycoprotein IV deficiency  
 CD59 "CD59 molecule, complement regulatory protein" 612300 CD59 deficiency  
 CD81 CD81 molecule 613496 " Immunodeficiency, common variable, 6"  
 CDH23 cadherin-related 23 601386 " Deafness, autosomal recessive 12"  
 CDH23 cadherin-related 23 601067 " Usher syndrome, type 1D"  
 CDH23 cadherin-related 23 601067 " Usher syndrome, type 1D/F digenic"  
 CDHR1 cadherin-related family member 1 613660 Cone-rod dystrophy 15  
 CDK4 cyclin-dependent kinase 4 609048 Melanoma  
 CDK5RAP2 CDK5 regulatory subunit associated protein 2 604804 " Microcephaly, primary autosomal recessive, 3"  
 CDKN1B "cyclin-dependent kinase inhibitor 1B (p27, Kip1)" 610755 " Multiple endocrine neoplasia, type IV"  
 CDKN1C "cyclin-dependent kinase inhibitor 1C (p57, Kip2)" 130650 Beckwith-Wiedemann syndrome  
 CDKN2A cyclin-dependent kinase inhibitor 2A 151623 Li-Fraumeni syndrome  
 CDKN2A cyclin-dependent kinase inhibitor 2A 155755 Melanoma and neural system tumor syndrome  
 CDKN2A cyclin-dependent kinase inhibitor 2A 155601 " Melanoma, cutaneous malignant, 2"  
 CDKN2A cyclin-dependent kinase inhibitor 2A 606719 Pancreatic cancer/melanoma syndrome  
 CEL carboxyl ester lipase (bile salt-stimulated lipase) 609812 " Maturity-onset diabetes of the young, type VIII"  
 CEP290 centrosomal protein 290kDa 209900 Bardet-Biedl syndrome 14  
 CEP290 centrosomal protein 290kDa 610188 Joubert syndrome 5  
 CEP290 centrosomal protein 290kDa 611755 Leber congenital amaurosis 10  
 CEP290 centrosomal protein 290kDa 611134 Meckel syndrome type 4  
 CEP290 centrosomal protein 290kDa 610189 Senior-Loken syndrome 6  
 CFC1 "cripto, FRL-1, cryptic family 1" 217095 Double outlet right ventricle  
 CFC1 "cripto, FRL-1, cryptic family 1" 605376 " Heterotaxy, visceral, 2, autosomal"  
 CFTR "cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (ATP-binding cassette sub-family C, member 7)" 277180 Congenital bilateral absence of vas deferens  
 CFTR "cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (ATP-binding cassette sub-family C, member 7)" 219700 Cystic fibrosis  
 CHAT choline O-acetyltransferase 254210 " Myasthenic syndrome, congenital, associated with episodic apnea"  
 CHD7 chromodomain helicase DNA binding protein 7 214800 CHARGE syndrome  
 CHD7 chromodomain helicase DNA binding protein 7 146110 Hypogonadotropic hypogonadism  
 CHD7 chromodomain helicase DNA binding protein 7 612370 Kallmann syndrome 5  
 CHM choroideremia (Rab escort protein 1) 303100 Choroideremia  
 CHN1 chimerin (chimaerin) 1 604356 Duane retraction syndrome 2  
 CHRNB2 "cholinergic receptor, nicotinic, beta 2 (neuronal)" 605375 " Epilepsy, nocturnal frontal lobe, 3"  
 CHUK conserved helix-loop-helix ubiquitous kinase 613630 Cocoon syndrome  
 CISD2 CDGSH iron sulfur domain 2 604928 Wolfram syndrome 2  
 CLCN1 "chloride channel, voltage-sensitive 1" 160800 " Myotonia congenita, dominant"  
 CLCN1 "chloride channel, voltage-sensitive 1" 255700 " Myotonia congenita, recessive"  
 CLCN7 "chloride channel, voltage-sensitive 7" 166600 " Osteopetrosis, autosomal dominant 2"  
 CLCN7 "chloride channel, voltage-sensitive 7" 611490 " Osteopetrosis, autosomal recessive 4"  
 CLN3 "ceroid-lipofuscinosis, neuronal 3" 204200 " Ceroid lipofuscinosis, neuronal 3, juvenile"  
 CLN5 "ceroid-lipofuscinosis, neuronal 5" 256731 " Ceroid-lipofuscinosis, neuronal-5, variant late infantile"  
 CLN6 "ceroid-lipofuscinosis, neuronal 6, late infantile, variant" 601780 " Ceroid-lipofuscinosis, neuronal-6, variant late infantile"  
 CLN8 "ceroid-lipofuscinosis, neuronal 8 (epilepsy, progressive with mental retardation)" 600143 " Ceroid lipofuscinosis, neuronal 8"  
 CLN8 "ceroid-lipofuscinosis, neuronal 8 (epilepsy, progressive with mental retardation)" 610003 " Ceroid lipofuscinosis, neuronal, 8, Northern epilepsy variant"

CLRN1 clarin 1 276902 " Usher syndrome, type 3"  
 CNGA3 cyclic nucleotide gated channel alpha 3 216900 Achromatopsia-2  
 CNGB1 cyclic nucleotide gated channel beta 1 268000 Retinitis pigmentosa-45  
 CNGB3 cyclic nucleotide gated channel beta 3 262300 Achromatopsia-3  
 CNGB3 cyclic nucleotide gated channel beta 3 248200 Macular degeneration juvenile  
 CNTN1 contactin 1 612540 " Myopathy, congenital, Compton-North"  
 COCH "coagulation factor C homolog, cochlin (Limulus polyphemus)" 601369 " Deafness, autosomal dominant 9"  
 COG7 component of oligomeric golgi complex 7 608779 " Congenital disorder of glycosylation, type IIe"  
 COL11A1 "collagen, type XI, alpha 1" 154780 Marshall syndrome  
 COL11A1 "collagen, type XI, alpha 1" 604841 " Stickler syndrome, type II"  
 COL11A2 "collagen, type XI, alpha 2" 601868 " Deafness, autosomal dominant 13"  
 COL11A2 "collagen, type XI, alpha 2" 609706 " Deafness, autosomal recessive 53"  
 COL11A2 "collagen, type XI, alpha 2" 215150 Otospondylomegaepiphyseal dysplasia  
 COL11A2 "collagen, type XI, alpha 2" 184840 " Stickler syndrome, type III"  
 COL11A2 "collagen, type XI, alpha 2" 277610 Weissenbacher-Zweymuller syndrome  
 COL18A1 "collagen, type XVIII, alpha 1" 267750 " Knobloch syndrome, type 1"  
 COL1A1 "collagen, type I, alpha 1" 114000 Caffey disease  
 COL1A1 "collagen, type I, alpha 1" 130000 " Ehlers-Danlos syndrome, type I"  
 COL1A1 "collagen, type I, alpha 1" 130060 " Ehlers-Danlos syndrome, type VIIA"  
 COL1A1 "collagen, type I, alpha 1" 166210 OI type II  
 COL1A1 "collagen, type I, alpha 1" 259420 OI type III  
 COL1A1 "collagen, type I, alpha 1" 166220 OI type IV  
 COL1A1 "collagen, type I, alpha 1" 166200 " Osteogenesis imperfecta, type I"  
 COL2A1 "collagen, type II, alpha 1" 200610 Achondrogenesis-hypochondrogenesis type 2  
 COL2A1 "collagen, type II, alpha 1" 132450 " Epiphyseal dysplasia, multiple, with myopia and deafness"  
 COL2A1 "collagen, type II, alpha 1" 156550 Kniest dysplasia  
 COL2A1 "collagen, type II, alpha 1" 604864 Osteoarthritis with mild chondrodysplasia  
 COL2A1 "collagen, type II, alpha 1" 183900 SED congenita  
 COL2A1 "collagen, type II, alpha 1" 184250 " SMED, Strudwick type"  
 COL2A1 "collagen, type II, alpha 1" 271700 Spondyloperipheral dysplasia  
 COL2A1 "collagen, type II, alpha 1" 108300 " Stickler syndrome, type I"  
 COL4A1 "collagen, type IV, alpha 1" 611773 " Angiopathy, hereditary, with nephropathy, aneurysms, and muscle cramps"  
 COL4A1 "collagen, type IV, alpha 1" 607595 Brain small vessel disease with Axenfeld-Rieger anomaly  
 COL4A1 "collagen, type IV, alpha 1" 607595 Brain small vessel disease with hemorrhage  
 COL4A1 "collagen, type IV, alpha 1" 175780 Porencephaly  
 COL4A3 "collagen, type IV, alpha 3 (Goodpasture antigen)" 203780 " Alport syndrome, autosomal recessive"  
 COL4A3 "collagen, type IV, alpha 3 (Goodpasture antigen)" 141200 " Hematuria, benign familial"  
 COL4A4 "collagen, type IV, alpha 4" 203780 " Alport syndrome, autosomal recessive"  
 COL4A5 "collagen, type IV, alpha 5" 301050 Alport syndrome  
 COL5A1 "collagen, type V, alpha 1" 130000 " Ehlers-Danlos syndrome, type I"  
 COL5A1 "collagen, type V, alpha 1" 130010 " Ehlers-Danlos syndrome, type II"  
 COL5A2 "collagen, type V, alpha 2" 130000 " Ehlers-Danlos syndrome, type I"  
 COL8A2 "collagen, type VIII, alpha 2" 609140 " Corneal dystrophy polymorphous posterior, 2"  
 COL8A2 "collagen, type VIII, alpha 2" 136800 " Corneal dystrophy, Fuchs endothelial, 1"  
 COL9A2 "collagen, type IX, alpha 2" 600204 " Epiphyseal dysplasia, multiple, 2"  
 COL9A3 "collagen, type IX, alpha 3" 600969 " Epiphyseal dysplasia, multiple, 3"  
 COX15 "COX15 homolog, cytochrome c oxidase assembly protein (yeast)" 256000 Leigh syndrome due to cytochrome c oxidase deficiency  
 CP ceruloplasmin (ferroxidase) 604290 Cerebellar ataxia  
 CP ceruloplasmin (ferroxidase) 604290 " Hemosiderosis, systemic, due to aceruloplasminemia"  
 CRB1 crumbs homolog 1 (Drosophila) 172870 Pigmented paravenous chorioretinal atrophy

CRB1 crumbs homolog 1 (Drosophila) 600105 " Retinitis pigmentosa-12, autosomal recessive"  
 CRX cone-rod homeobox 120970 Cone-rod retinal dystrophy-2  
 CRX cone-rod homeobox 268000 " Retinitis pigmentosa, late-onset dominant"  
 CRYAB "crystallin, alpha B" 608810 " Myopathy, cardioskeletal, desmin-related, with cataract"  
 CRYBA1 "crystallin, beta A1" 600881 " Cataract, congenital zonular, with sutural opacities"  
 CRYBA4 "crystallin, beta A4" 610425 " Cataract, lamellar 2"  
 CRYBA4 "crystallin, beta A4" 610426 " Microphthalmia, isolated, with cataract 4"  
 CRYBB1 "crystallin, beta B1" 611544 " Cataract, congenital nuclear, autosomal recessive 3"  
 CRYBB2 "crystallin, beta B2" 601547 " Cataract, cerulean, type 2"  
 CRYBB2 "crystallin, beta B2" 604307 " Cataract, Coppock-like"  
 CRYBB2 "crystallin, beta B2" 607133 " Cataract, sutural, with punctate and cerulean opacities"  
 CRYBB3 "crystallin, beta B3" 609741 " Cataract, congenital nuclear, 2"  
 CRYGC "crystallin, gamma C" 604307 " Cataract, Coppock-like"  
 CRYGD "crystallin, gamma D" 608983 " Cataract, congenital, cerulean type, 3"  
 CRYGD "crystallin, gamma D" 115700 " Cataract, crystalline aculeiform"  
 CRYGD "crystallin, gamma D" 601286 " Cataract, nonnuclear polymorphic congenital"  
 CST3 cystatin C 105150 Cerebral amyloid angiopathy  
 CST3 cystatin C 611953 " Macular degeneration, age-related, 11"  
 CSTB cystatin B (stefin B) 254800 " Epilepsy, progressive myoclonic 1"  
 CTNNB1 "catenin (cadherin-associated protein), beta 1, 88kDa" 114550 Hepatocellular carcinoma  
 CTNNB1 "catenin (cadherin-associated protein), beta 1, 88kDa" 167000 Ovarian cancer  
 CTNNB1 "catenin (cadherin-associated protein), beta 1, 88kDa" 132600 Pilomatricoma  
 CTNS "cystinosin, lysosomal cystine transporter" 219900 " Cystinosis, late-onset juvenile or adolescent nephropathic"  
 CTNS "cystinosin, lysosomal cystine transporter" 219800 " Cystinosis, nephropathic"  
 CTNS "cystinosin, lysosomal cystine transporter" 219750 " Cystinosis, ocular nonnephropathic"  
 CTSD cathepsin D 610127 " Ceroid lipofuscinosis, neuronal, 10"  
 CXCR4 chemokine (C-X-C motif) receptor 4 193670 WHIM syndrome  
 CYCS "cytochrome c, somatic" 612004 Thrombocytopenia 4  
 CYP1B1 "cytochrome P450, family 1, subfamily B, polypeptide 1" 231300 " Glaucoma 3A, primary congenital"  
 CYP1B1 "cytochrome P450, family 1, subfamily B, polypeptide 1" 137760 " Glaucoma, primary open angle, adult-onset"  
 CYP1B1 "cytochrome P450, family 1, subfamily B, polypeptide 1" 137750 " Glaucoma, primary open angle, juvenile-onset"  
 CYP1B1 "cytochrome P450, family 1, subfamily B, polypeptide 1" 604229 Peters anomaly  
 CYP4V2 "cytochrome P450, family 4, subfamily V, polypeptide 2" 210370 Bietti crystalline corneoretinal dystrophy  
 DBH dopamine beta-hydroxylase (dopamine beta-monoxygenase) 223360 Dopamine beta-hydroxylase deficiency  
 DCC deleted in colorectal carcinoma 157600 " Mirror movements, congenital"  
 DCN decorin 610048 " Corneal dystrophy, congenital stromal"  
 DDC dopa decarboxylase (aromatic L-amino acid decarboxylase) 608643 Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency  
 DDR2 discoidin domain receptor tyrosine kinase 2 271665 " Spondylometaepiphyseal dysplasia, short limb-hand type"  
 DLL3 delta-like 3 (Drosophila) 277300 " Spondylocostal dysostosis, autosomal recessive, 1"  
 DMD dystrophin 300376 Becker muscular dystrophy  
 DMD dystrophin 302045 " Cardiomyopathy, dilated, 3B"  
 DMD dystrophin 310200 Duchenne muscular dystrophy  
 DMPK dystrophin myotonia-protein kinase 160900 Myotonic dystrophy  
 DNMT3B DNA (cytosine-5-)-methyltransferase 3 beta 242860 Immunodeficiency-centromeric instability-facial anomalies syndrome  
 DTNBP1 dystrobrevin binding protein 1 203300 Hermansky-Pudlak syndrome 7  
 DYNC2H1 "dynein, cytoplasmic 2, heavy chain 1" 613091 Asphyxiating thoracic dystrophy 3  
 DYNC2H1 "dynein, cytoplasmic 2, heavy chain 1" 263510 " Short rib-polydactyly syndrome, type III"  
 EDARADD EDAR-associated death domain 129490 " Ectodermal dysplasia, anhidrotic, autosomal dominant"  
 EDARADD EDAR-associated death domain 224900 " Ectodermal dysplasia, anhidrotic, autosomal recessive"  
 EDNRB endothelin receptor type B 600501 ABCD syndrome  
 EDNRB endothelin receptor type B 277580 Waardenburg syndrome type 4A

EFEMP1 EGF containing fibulin-like extracellular matrix protein 1 126600 Doyne honeycomb degeneration of retina  
 EFNB1 ephrin-B1 304110 Craniofrontonasal dysplasia  
 EGF epidermal growth factor 611718 " Hypomagnesemia 4, renal"  
 EGFR epidermal growth factor receptor 211980 " Adenocarcinoma of lung, response to tyrosine kinase inhibitor in"  
 EGFR epidermal growth factor receptor 211980 " Nonsmall cell lung cancer, response to tyrosine kinase inhibitor in"  
 EGR2 early growth response 2 607678 Charcot-Marie-Tooth disease type 1D  
 EGR2 early growth response 2 145900 Dejerine-Sottas neuropathy  
 EGR2 early growth response 2 605253 " Neuropathy, congenital hypomyelinating, 1"  
 ELANE "elastase, neutrophil expressed" 162800 " Hematopoiesis, cyclic"  
 ELANE "elastase, neutrophil expressed" 202700 " Neutropenia, severe congenital, autosomal dominant 1"  
 ELN elastin 123700 " Cutis laxa, AD"  
 ELN elastin 185500 Supravalvar aortic stenosis  
 ELOVL4 ELOVL fatty acid elongase 4 600110 " Macular dystrophy, autosomal dominant, chromosome 6-linked"  
 ELOVL4 ELOVL fatty acid elongase 4 600110 Stargardt disease 3  
 EMX2 empty spiracles homeobox 2 269160 Schizencephaly  
 EP300 E1A binding protein p300 114500 Colorectal cancer  
 EP300 E1A binding protein p300 180849 Rubinstein-Taybi syndrome  
 EPAS1 endothelial PAS domain protein 1 611783 " Erythrocytosis, familial, 4"  
 EPHA2 EPH receptor A2 613020 " Cataract, posterior polar, 1"  
 EPHB2 EPH receptor B2 603688 " Prostate cancer, progression and metastasis of"  
 ERCC1 "excision repair cross-complementing rodent repair deficiency, complementation group 1 (includes overlapping antisense sequence)" 610758 Cerebrooculofacioskeletal syndrome 4  
 ERCC2 "excision repair cross-complementing rodent repair deficiency, complementation group 2" 610756 Cerebrooculofacioskeletal syndrome 2  
 ERCC2 "excision repair cross-complementing rodent repair deficiency, complementation group 2" 601675 Trichothiodystrophy  
 ERCC2 "excision repair cross-complementing rodent repair deficiency, complementation group 2" 278730 Xeroderma pigmentosum group D  
 ERCC6 "excision repair cross-complementing rodent repair deficiency, complementation group 6" 214150 Cerebrooculofacioskeletal syndrome 1  
 ERCC6 "excision repair cross-complementing rodent repair deficiency, complementation group 6" 133540 Cockayne syndrome type B  
 ERCC6 "excision repair cross-complementing rodent repair deficiency, complementation group 6" 278800 De Sanctis-Cacchione syndrome  
 ERCC6 "excision repair cross-complementing rodent repair deficiency, complementation group 6" 600630 UV-sensitive syndrome  
 ERCC8 "excision repair cross-complementing rodent repair deficiency, complementation group 8" 216400 Cockayne syndrome type A  
 EXT1 exostosin 1 215300 Chondrosarcoma  
 EXT1 exostosin 1 133700 " Exostoses, multiple, type 1"  
 EYA1 eyes absent homolog 1 (Drosophila) 113650 Branchiootorenal syndrome with cataract  
 EYA1 eyes absent homolog 1 (Drosophila) 113650 Branchiootorenal syndrome  
 EYA1 eyes absent homolog 1 (Drosophila) 166780 Otofaciocervical syndrome  
 EYA4 eyes absent homolog 4 (Drosophila) 605362 " Cardiomyopathy, dilated, 1J"  
 EYA4 eyes absent homolog 4 (Drosophila) 601316 " Deafness, autosomal dominant 10"  
 EYS eyes shut homolog (Drosophila) 602772 Retinitis pigmentosa-25  
 F5 "coagulation factor V (proaccelerin, labile factor)" 227400 Factor V deficiency  
 FA2H fatty acid 2-hydroxylase 612443 " Leukodystrophy, dysmyelinating, and spastic paraparesis with or without dystonia"  
 FAM20C "family with sequence similarity 20, member C" 259775 Raine syndrome  
 FANCA "Fanconi anemia, complementation group A" 227650 " Fanconi anemia, complementation group A"  
 FBLN5 fibulin 5 123700 " Cutis laxa, autosomal dominant"  
 FBLN5 fibulin 5 219100 " Cutis laxa, autosomal recessive"  
 FBLN5 fibulin 5 608895 " Macular degeneration, age-related, 3"