

201415070A

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患等政策研究事業

国際標準に立脚した奇形症候群領域の  
診療指針に関する学際的・網羅的検討

平成26年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 小崎健次郎

平成27(2015)年3月

# 目 次

I. 平成26年度構成員名簿	1
II. 総括研究報告書	
平成26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)	
III. 分担研究報告書	
1. ヌーナン症候群関連疾患の研究	23
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)	
2. 「マルファン症候群」「ロイス・ディーツ症候群」	26
森崎 裕子 (独立行政法人国立循環器病研究センター・分子生物学部)	
3. データベースの構築、疫学、ウェブサイトによる公開、倫理的な共通基盤のバックアップ	31
増井 徹 (慶應義塾大学医学部・臨床遺伝学センター)	
4. 視覚器の異常を主徴とする奇形症候群の研究	34
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)	
5. ワルデンブルグ症候群の分子遺伝学的分類と聴覚障害の特徴に関する研究	37
松永 達雄 (独立行政法人国立病院機構東京医療センター 聴覚障害研究室)	
6. Phenotype Ontology 形式に従った臨床症状の体系的・網羅的集積および登録	41
小崎 里華 (独立行政法人国立成育医療研究センター 生体防御系内科部 遺伝診療科)	
7. コステロ症候群・CFC症候群類縁疾患に関する研究	44
青木 洋子 (東北大学大学院医学系研究科 遺伝病学分野)	
8. 鎖骨頭蓋異形成症 16 例における歯数および萌出の異常に関する検討	47
森山 啓司 (東京医科歯科大学大学院・医歯学総合研究科・顎顔面矯正学分野)	
9. トリーチャーコリンズ症候群類縁疾患の疾患パネル解析と健康管理指針	49
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)	
10. 先天異常症候群疾患特異的成長手帳に資する教育的配慮に関わる基礎検討	51
大橋 博文 (埼玉県立小児医療センター・遺伝科)	
11. エーラス・ダンロス症候群など結合織の異常を主徴とする奇形症候群およびコフィン・サイリス症候群	66
古庄 知己 (信州大学医学部附属病院・遺伝子診療部)	
12. インプリンティング異常症	82
緒方 勤 (浜松医科大学・小児科)	
13. Angelman 症候群と Pitt-Hopkins 症候群の診断法の確立	90
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)	
14. Mowat-Wilson 症候群の臨床診断と健康管理指針に関する研究	93
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. コッフィン・ローリー症候群の臨床的検討と診療指針作成	97
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健総合医療センター・遺伝診療科)	
16. PCS (MVA) 症候群の発症機序に関する研究	104
松浦 伸也 (広島大学・原爆放射線医科学研究所)	
17. 過成長を主徴とする奇形症候群に関する研究	107
副島 英伸 (佐賀大学医学部分子生命科学講座)	
18. 歌舞伎症候群の遺伝子およびゲノム診断の有効性の検討	112
吉浦 孝一郎 (長崎大学・原爆後障害医療研究所)	
19. ウェブサイトを介した担当医登録による患者の難病研究への橋渡しプロジェクト	117
坂手 龍一 (独立行政法人医薬基盤研究所 難病・疾患資源研究部)	
20. ハーラーマン・ストライフ症候群	120
沼部 博直 (お茶の水女子大学・大学院 人間文化創成科学研究科)	

IV. 資料	
資料 1 : 診断の手引き .....	121
資料 2 : 診療の手引き (疾患特異的成長手帳) .....	137
V. 研究成果の刊行に関する一覧表 .....	193
VI. 研究成果の刊行物・別冊 .....	213

〔 I 〕

平成26年度班員名簿

平成26年度 厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患等克服研究事業

国際標準に立脚した奇形症候群領域の診療指針に関する学際的・網羅的検討

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	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
	森崎 裕子	独立行政法人国立循環器病研究センター 分子生物学部	室長
	増井 徹	慶應義塾大学医学部 臨床遺伝学センター	教授
	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
	松永 達雄	独立行政法人国立病院機構東京医療センター 聴覚障害研究室	室長
	小崎 里華	独立行政法人国立成育医療研究センター 生体防御系内科部 遺伝診療科	医長
	青木 洋子	東北大学医学系研究科 遺伝病学分野	准教授
	森山 啓司	東京医科歯科大学大学院・医歯学総合研究科・顎顔面矯正学分野	教授
	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
	古庄 知己	信州大学医学部附属病院・遺伝子診療部	准教授
	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
	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健総合医療センター・遺伝診療科	主任部長
	松浦 伸也	広島大学・原爆放射線医科学研究所	教授
副島 英伸	佐賀大学医学部分子生命科学講座	教授	
吉浦 孝一郎	長崎大学・原爆後障害医療研究所	教授	
坂手 龍一	独立行政法人医薬基盤研究所 難病・疾患資源研究部	研究員	
沼部 博直	お茶の水女子大学・大学院 人間文化創成科学研究科	教授	

# 〔Ⅱ〕

## 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）  
総括研究報告書

国際標準に立脚した奇形症候群領域の診療指針に関する学際的・網羅的検討

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、コストロ・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。①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、②遺伝子変異陽性患者の登録、③患者由来研究資源の活用のための基盤整備を実行した。

研究分担者

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
森崎 裕子	独立行政法人国立循環器病研究センター 分子生物学部	室長
増井 徹	慶應義塾大学医学部 臨床遺伝学センター	教授
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
松永 達雄	独立行政法人国立病院機構東京医療センター 聴覚障害研究室	室長
小崎 里華	独立行政法人国立成育医療研究センター 生体防御系内科部 遺伝診療科	医長
青木 洋子	東北大学医学系研究科 遺伝病学分野	准教授
森山 啓司	東京医科歯科大学大学院・歯学総合研究科・顎顔面矯正学分野	教授
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
古庄 知己	信州大学医学部附属病院・遺伝子診療部	准教授
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
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健総合医療センター 遺伝診療科 主任部長	
松浦 伸也	広島大学・原爆放射線医科学研究所	教授
副島 英伸	佐賀大学医学部分子生命科学講座	教授
吉浦 孝一郎	長崎大学・原爆後障害医療研究所	教授
坂手 龍一	独立行政法人医薬基盤研究所 難病・疾患資源研究部	研究員
沼部 博直	お茶の水女子大学・大学院 人間文化創成科学研究科	教授

A. 研究目的

奇形症候群の各疾患は、① 患者数は～数百名、② 遺伝子異常を背景に有するものの遺伝子異常がどのように発症に至るのが依然として不明、③ エピジェネティクスやシグナル伝達修飾薬による症状の緩和が期待されるものの、効果的な治療法が未確立、④ 医学管理の必要性から生涯の療養が必要で、難病の4要件を満たす。

さらに、奇形症候群においては合併症が多臓器にわたることから、旧来の臓器別診療科体系の中では最善の医療を提供することは困難である。

本研究班の研究代表者・研究分担者は平成24年度から奇形症候群領域の疾患別班を統合し、日本小児遺伝学会を挙げて「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」班を組織している。

■ 奇形症候群では合併症が多臓器にわたり、臓器別体系の中では最善の医療を提供することは困難である。全国各地域の専門医・ナショナルセンター（国立成育医療研究 C・国立循環器病研究 C）と先天異常を専門とする耳鼻科専門医・眼科専門医・歯科専門医が連携し、「奇形症候群医療支援ネットワーク」を形成する。

■ 37 疾患の診療指針の症状・合併症を体系的にデータベース化し、診療指針の策定・改訂を行い、合併症の回避を通じた医療水準の向上に資する。わが国が世界に誇る母子手帳をモデルとして、具体的にチェックポイントを明示した診療指針「疾患特異的成長手帳」としてプライマリーケア医・患者家族に向けて提供する。エビデンスを以て診療指針を考案する。

#### ① 臨床症状・合併症を国際標準 Human

Phenotype Ontology[HPO]形式により体系的・網羅的に集積・登録する（全年度）。集積情報から、各症候群に特異的な合併症・成人合併症の類型化を行う（2 年度～）。後者は小児期から成人期へのトランジションの問題の解決に寄与する。

#### ② 変異陽性の患者が客観的疾患概念を満たすことに着目し、これまで蓄積した日本人変異陽性患者の情報を国際標準

LOVD/VCF 形式に従い集積した上で、上記 HPO データと連関させる（全年度）。個人情報を取り除いた状態で、国内外の臨床医・研究者に公開し、活用を図る（2 年度～）。

#### ③ 非典型症例について遺伝子診断を行い（2 年度）、変異陽性の非典型例から、疾患概念の拡張、臨床診断基準の拡張と修正を行い、その感度・特異度の向上を図る（3 年度）。

■ 奇形症候群についてエピジェネティクス修飾薬やシグナル伝達経路の修飾薬による症状の緩和が期待される。そこで臨床試験の実施を念頭におき患者登録を進める。患者の多くは、特定の専門医に長期フォローを受ける点に着目し、患者本人ではなく、患者の担当医を登録するシステムを運用する。研究参加を希望する患者自身による登録ウェブサイトも開発を終えた。変異陽性患者組織・細胞のバンク化、iPS 研究、既承認薬のスクリーニング等の開発研究を間接的に支援する。

### 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ーケア医師・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、H25 年度までの研究班では、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。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。

## B. 研究方法

### 研究班の体制

平成 22 年度より 10 余の奇形症候群研究班が組織され、個別疾患の患者概数の把握・診断基準の策定について検討してきた。平成 24～25 年度に日本小児遺伝学会の全面的支援により「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」班を組織し、各班の疾患特異的研究者と、代表的小児医療施設において先天異常患者の診療・研究に従事する専門医群の複合的な臨床研究ネットワーク体制を構築した。奇形症候群の多くは全身に症状が及ぶことから、平成 26 年度から耳鼻科・眼科・歯科の専門医が参画した。

### 研究対象

当該ネットワークを活用し「主要な奇形症候群の診療指針に関する学際的・網羅的検討」を行った。これまでの班研究で対象としてきた主要な奇形症候群に加えて、障害の一部について健康保険の適応が認められている奇形症候群をも対象とし、37 疾患の全身的な管理について、エビデンスに基づいた診療指針の確立・普及を行った。国際展開を視野に入れ、EU 稀少疾患ネットワーク Orphanet 診療指針の妥当性をわが国の状況を勘案して評価した。

### 臨床症状と合併症と変異のデータベース登録

成長発達・合併症にかかわる臨床情報を体系的に収集し、データベース化する。臨床症状のコーディング系である Human phenotype ontology[HPO]システムに従って、後ろ向きおよび前向きに登録した。登録には国際標準であるデータベース化ツール PhenoTips を使用し、匿名化した上で症状データを研究班内で共有・比較検討する。既に遺伝子診断が行われ診断が確定した例を中心に各疾患ごとに検討した。先行研究班等が遺伝子診断により診断の確定した奇形症候群患者の遺伝子変異を集積し、国際遺伝子変異レジストリー-LOVD 形式にて国際的に公開している。米国 NIH が今年から開始している先天異常症候群の変異陽性例の表現型の国際共有のプロジェクト"Genetic Syndromes in Diverse Populations"に日本代表として国際連携する。患者が自主的な意思で研究者による検体利用を促進するウェブサイトの運用を続ける。

### 疾患特異的成長手帳

集積した合併症データをエビデンスとして、健康管理のための年齢別のチェックリストを作成・公

開し、月齢別・年齢別の診療上の留意点を明示した。わが国の医療環境下における妥当性を検証した。チェックリストを実際に外来で運用して問題点を抽出し、担当医・患者・家族からのフィードバックを集積した。

### 非典型症例の遺伝子診断による臨床診断基準の再評価

典型例は症状の組み合わせから臨床診断が可能であるが、非典型症例についてはエビデンスに基づく診断が困難であり、補助診断としての遺伝子診断が有用となる。提言『難病対策の改革について』(平成 25 年)にて遺伝子診断が難病の診断に重要であると示される通りである。当研究グループにて策定・策定中の臨床診断基準に部分的のみ合致する患者には、遺伝子診断を実施し、変異陽性例の症状幅を明らかにした。

### 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)医薬基盤研究所の坂手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。国内の医学における諸指針の規定を検討し、倫理的な共通基盤のバックアップを構築した(増井ら)。

(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。臨床データを本研究として共有し、集積したデータを公開する際には、本人の同意の上、個人情報を取り去った上で実施する。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。

## C. 研究結果

### 臨床症状と合併症と変異のデータベース登録

当初の計画通り、順調に進行中である。キックオフとして、4月の小児遺伝学会でヨーロッパ稀少疾患団体 Orphanet の創業者セゴレス・エイメ博士により難病患者の症状の国際標準表記である Human Phenotype Ontology 形式を含めた教育セミナーを開催し、班員間で認識を共有することができた。これを受けてセントラルデータベースの構築 <https://phenotips.cmg.med.keio.ac.jp> を完了し、Human Phenotype Ontology 形式に従って体系的・網羅的な表現型・症状の集積・登録を開始した。73件を詳細に登録済みであり、当該シ

ステムを用いて全班員で双方向的なやりとりを継続している。さらに米国 NIH が今年度から開始している先天異常症候群の変異陽性例の表現型の国際共有のプロジェクト "Genetic Syndromes in Diverse Populations" に日本代表としての参画を開始した。

### 疾患特異的成長手帳

本研究班の対象37疾患のうち、13が「小児慢性特定疾患」に新規認定された。これらの13疾患に関して対象基準・重症度分類を策定した。平成26年度に新規追加した24疾患のうち19については新規に診断基準を策定し、日本小児遺伝学会の承認を得た。5疾患について診断基準・重症度分類を策定しており、続いて本研究において診療ガイドラインを策定した。診療ガイドラインは、28疾患について策定済みである。日本小児遺伝学会と連携し、診断基準・診療ガイドラインの普及を図っている。

### 患者由来研究資源の活用のための基盤

研究協力を希望する患者が自らの意思で、ウェブ登録し、iPS研究協力機関に受診することを支援するウェブサイト構築・運用している。平成26年度の10ヶ月間に26430件のアクセスがあり、実際に6件が登録・受診に至った（坂手ら）。

患者の自主的な研究参加というわが国では稀な試みが軌道に乗ったと考えている。さらにiPS以外の検体収集型研究において、患者自らが登録するウェブサイトも運用を開始できた。

生体試料と情報のバンキングについて包括的同意の検討を行い、研究実施の方法によりパターン化が可能であることを示唆した。

## 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。本研究においても大橋らが、先天異常症候群疾患特異的成長手帳に資する教育的配慮に関わる基礎的な検討を行った。

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が、本年度からはその専門医が加わり、疾患特異的成長手帳に関して、各専門医師より網羅的な検討が行われた。

#### [施策への直接反映の可能性]

奇形症候群領域での診断精度の向上と合併症回避を通じた医療水準の向上に貢献する。集積データの臨床医・研究者による活用という難病事業に共通する課題の解決に反映させる。

#### [政策形成の過程等に活用される可能性]

- ① 平成23年「今後の難病対策の検討に当たって」では、「希少・難治性疾患は遺伝子レベルの変異が一因であるものが少なくない」と示されている。本計画での遺伝子変異のデータベースの国際的な視点からの取り扱いは、遺伝子変異により発症する難病対策の国際連携のプロトタイプとなり、事業の国際化に貢献する。
- ② 本計画では国立高度専門医療研究センターと日本小児遺伝学会が連携し、非典型症例の診断を支援する奇形症候群医療支援ネットワークを形成する。国により計画されている難病医療支援ネットワークのプロトタイプとなる。

#### [間接的な波及効果]

- ① 本研究で扱う奇形症候群は小児慢性特定疾患治療研究事業においても取り上げられ、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。
- ② Human phenotype ontologyシステムは奇形症候群のみならず、難病の症状を網羅的・体系的に登録可能で、難病一般の政策研究に活用可能で、データの質の担保に貢献する。

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28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。

TGFB3により新規のロイス・ディーツ症候群の原因遺伝子であることを同定した(森崎ら)。ロイス・ディーツ症候群の新たな眼合併症を明らかにした(仁科ら)。ワルデンブルグ症候群の網羅的な遺伝子診断を実施し、遺伝子変異と症状の関係を明らかにした(松永ら)。トリーチャーコリンズ症候群類縁疾患に対して、網羅的な遺伝子診断を実施した(黒澤ら)。エーラス・ダンロス症候群関連の網羅的な遺伝子診断を実施し、遺伝子変異と症状の関係を明らかにした(古庄ら)。Coffin-Lowry症候群の変異陽性例の自然歴からガイドラインを作成した(岡本ら)。鎖骨頭蓋異形成の歯科的合併症について検討を行った(森山ら)。Coffin-Siris症候群の36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(古庄ら)。昨年度青木・松原が発見したNoonan症候群の原因遺伝子RIT1がNoonan症候群の原因として極めて重要であることを明らかにした(青木・松原)。吉浦らはKabuki症候群をプロトタイプとして点変異のみならず、欠失・重複を含む構造異常の検出を行った。

インプリンティング異常症の網羅的な遺伝子診断系を確立した。特に14番染色体父性ダイソミー関連疾患について詳細な臨床像を解明した。過去の遺伝学的研究成果と相まって

Kagami-Ogata 症候群と称されるようになった(緒方ら)。Angelman 症候群と Pitt-Hopkins 症候群という関連する疾患の網羅的な遺伝子診断システムを明らかにし、遺伝子変異と症状の関係を明らかにした(斉藤ら)。過去の報告例を元にして、モワット・ウィルソン症候群の健康管理指針を作成した(水野ら)。

ベックウィズ症候群を含む過成長症候群に対する網羅的な遺伝子診断を行った。父性ダイソミー40症例の中には全ゲノム父性ダイソミーモザイクが6例含まれていた。全ゲノム父性ダイソミーモザイクでは、高率に腫瘍が発生することが知られており、経過観察の上で重要な検査所見と考えられた(副島ら)。

早老症 PCS (MVA) 症候群でみられる Dandy-Walker 奇形や腎嚢胞・肥満が繊維病の症状であることを明らかにした。さらに、微小管脱重合活性をもつ分裂期キネシン分子 KIF2A が PCS (MVA) 患者において活性化していることが、本症候群における繊維形成不全の原因であることを示し、Cell Reports 誌にその成果を発表することができた(松浦ら)。

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。今年度よりハーラーマン・ストライフ症候群の調査を開始した(沼部ら)

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。

#### 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。

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。

#### E. 結論

平成25年度までの研究班で、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が、本年度からはその専門医が加わり、疾患特異的成長手帳に関して、各専門医師より網羅的な検討が行われた。

母子手帳を踏襲した疾患特異的成長手帳を28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。さらに臨床症状と合併症と変異のデータベース登録を行った。

#### F. 健康危惧情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 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*, 164A (2), 993-997, 2014
- 2) Shoji Y, Ida S, Etani Y, Yamada H, Kayatani F, Suzuki Y, Kosaki K, Okamoto N., Endocrinological Characteristics of 25 Japanese Patients with CHARGE Syndrome, *Clin Pediatr Endocrinol.*, 23(2), 45-51, 2014
- 3) Takenouchi T, Matsuzaki Y, Yamamoto K, Kosaki K, Torii C, Takahashi T, Kosaki K., SOX9 dimerization domain mutation mimicking type 2 collagen disorder phenotype. *Eur J Med Genet*, 57(6), 298-301, 2014
- 4) Takenouchi T, Sato W, Torii C, Kosaki K., Progressive cognitive decline in an adult patient with cleidocranial dysplasia., *Eur J Med Genet.*, 57(7), 319~321, 2014
- 5) Yamada Y, Nomura N, Yamada K, Matsuo M, Suzuki Y, Sameshima K, Kimura R, Yamamoto Y, Fukushi D, Fukuhara Y, Ishihara N, Nishi E, Imataka G, Suzumura H, Hamano SI, Shimizu K, Iwakoshi M, Ohama K, Ohta A, Wakamoto H, Kajita M, Miura K, Yokochi K, Kosaki K, Kuroda T, Kosaki R, Hiraki Y, Saito K, Mizuno S, Kurosawa K, Okamoto N, Wakamatsu N., The spectrum of ZEB2 mutations causing the Mowat-Wilson syndrome in Japanese populations., *Am J Med Genet A.*, 164A(8), 1899-1908, 2014
- 6) Okamoto N, Miya F, Tsunoda T, Kato M, Saitoh S, Yamasaki M, Shimizu A, Torii C, Kanemura Y, Kosaki K., Targeted next-generation sequencing in the diagnosis of neurodevelopmental disorders., *Clin Gene*, published online: 13 November 2014
- 7) Takenouchi T, Tsukahara Y, Horikawa R, Kosaki K, Kosaki R., Four-decade-old mummified umbilical tissue making retrospective molecular diagnosis of ornithine carbamoyltransferase deficiency., *Am J Med Genet A.*, 164(10), 2679-2681, 2014
- 8) Yagihashi T, Torii C, Takahashi R, Omori M, Kosaki R, Yoshihashi H, Ihara M, Minagawa-Kawai Y, Yamamoto J, Takahashi T, Kosaki K., Clinical utility of an array comparative genomic Hybridization analysis for Williams Syndrome., *Congenit Anom (Kyoto).*, 54(11), 225-227, 2014
- 9) Okamoto N, Miya F, Tsunoda T, Yanagihara K, Kato M, Saitoh S, Yamasaki M, Kanemura Y, Kosaki K., KIF1A mutation in a patient with progressive neurodegeneration, *J Hum Genet.*, 59(11) 639-641, 2014
- 10) Ogata T, Niihori T, Tanaka N, Kawai M, Nagashima T, Funayama R, Nakayama K, Nakashima S, Kato F, Fukami M, Aoki Y, Matsubara Y., TBX1 mutation identified by exome sequencing in a Japanese family with 22q11.2 deletion syndrome-like craniofacial features and hypocalcemia, *PLoS One.*, 9(3), e91598, 2014
- 11) Dragneva S, Szyszka-Niagolov M, Ivanova A, Mateva L, Izumi R, Aoki Y, Matsubara Y., Seven Novel Mutations in Bulgarian Patients with Acute Hepatic Porphyrias (AHP)., *JIMD Rep*, 16, 57-64, 2014
- 12) Inoue SI, Moriya M, Watanabe Y, Miyagawa-Tomita S, Niihori T, Oba D, Ono M, Kure S, Ogura T, Matsubara Y, Aoki Y., New BRAF knockin mice provide a pathogenetic mechanism of developmental defects and a therapeutic approach in cardio-facio-cutaneous syndrome., *Hum Mol Genet.*, 23(24) 6553-6566, 2014
- 13) Izumi R, Niihori T, Suzuki N, Sasahara Y, Rikiishi T, Nishiyama A, Nishiyama S, Endo K, Kato M, Warita H, Konno H, Takahashi T, Tateyama M, Nagashima T, Funayama R, Nakayama K, Kure S, Matsubara Y, Aoki Y, Aoki M., GNE myopathy associated with congenital thrombocytopenia: A report of two siblings., *Neuromuscul Disord.* 24(12), 1068-1072, 2014
- 14) Nakano E, Masamune A, Niihori T, Kume K, Hamada S, Aoki Y, Matsubara Y, Shimosegawa T., Targeted Next-Generation Sequencing Effectively Analyzed the Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Gene in Pancreatitis., *Dig Dis Sci.*, [Epub ahead of print], 2014
- 15) Nishi E, Mizuno S, Nanjo Y, Niihori T, Fukushima Y, Matsubara Y, Aoki Y, Kosho T., A novel heterozygous MAP2K1 mutation in a patient with Noonan syndrome with multiple lentigine, *Am J Med Genet A*, 167(2), 407-411, 2015
- 16) Kon M, Suzuki E, Dung VC, Hasegawa Y, Mitsui T, Muroya K, Ueoka K, Igarashi N, Nagasaki K, Oto Y, Hamajima T, Yoshino K, Igarashi M, Kato-Fukui Y, Nakabayashi K, Hayashi K, Hata K, Matsubara Y, Moriya K, Ogata T, Nonomura K, Fukami M., Molecular basis of non-syndromic hypospadias: systematic mutation screening and genome-wide copy-number analysis of 62 patients. *Hum Reprod.*, [Epub ahead of prin] 2015
- 17) Fujiwara I, Murakami Y, Niihori T, Kannno J, Hakoda A, Sakamoto O, Okamoto N, Funayama R, Nagashima T, Nakayama K, Kinoshita K, Kure S, Matsubara Y, Aoki

- Y., Mutations in PIGL in a patient with hyperphosphatasia mental retardation syndrome, *Am J Med Genet A*, 印刷中, 2015
- 18) Morisaki H, morisaki T., Loeys-Dietz syndrome, *Pediatr Cardiology and Cardiac Surg*, 30, 232-238, 2014
- 19) Shimizu H, Mori A, Yoshitake A, Yamada T, Morisaki H, Okano H, Yozu R., Thoracic and thoracoabdominal aortic repair under regional spinal cord hypothermia., *Eur J Cardiothorac Surg*, 46, 40-43, 2014
- 20) Nishida K, Tamura S, Yamazaki S, Sugita R, Yamagishi M, Noriki S, Morisaki H., Postoperative mitral leaflet rupture in an infant with Loeys-Dietz syndrome, *Pediatr Int*, 56, e82-85, 2014
- 21) Komiyama M, Ishiguro T, Yamada O, Morisaki H, Morisaki T., Hereditary hemorrhagic telangiectasia in Japanese patients, *J Hum Genet*, 59, 37-41, 2014
- 22) Ishiwata T, Terada J, Tanabe N, Abe M, Sugiura T, Tsushima K, Tada Y, Sakao S, Kasahara Y, Nakanishi N, Morisaki H, Tatsumi K., Pulmonary arterial hypertension as the first manifestation in a patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia, *Intern Med*, 53, 2359-2363, 2014
- 23) Handa T, Okano Y, Nakanishi N, Morisaki T, Morisaki H, Mishima M., BMPR2 gene mutation in pulmonary arteriovenous malformation and pulmonary hypertension: a case report, *Respir Investig*, 52, 195-198, 2014
- 24) Cheng J, Morisaki H, Toyama K, Sugimoto N, Shintani T, Tandelilin A, Hirase T, Holmes EW, Morisaki T., a novel therapeutic target for reversing insulin resistance, *BMC Endocr Disord*, 14, 96, 2014
- 25) 森崎裕子, 遺伝性循環器疾患における遺伝子医療の現状, *医学のあゆみ*, 250, 365-370, 2014
- 26) 森崎裕子, 循環器領域の遺伝カウンセリング, *日本遺伝カウンセリング学会誌*, 35, 73-76, 2014
- 27) 森崎裕子, 森崎隆幸, プリン代謝の新たな役割: ヒト AMPD2 欠損症の発見とそのマウスモデル, *痛風と核酸代謝*, 38, 101-108, 2014
- 28) 増井徹, 齋藤加代子, 菅野純夫 [編集], 「遺伝子診断の未来と畏」, *こころの科学増刊*, 1, 2014
- 29) 古川洋一・白井泰子・齋藤加代子・増井 徹, 遺伝子診断を超えて—新しい医療の先駆け, *こころの科学増刊*, 2-15, 2014
- 30) 増井徹, まとめ: 自分のもので, 自分のものでないもの, *こころの科学増刊*, 150-154, 2014
- 31) Tanaka M, Yokoi T, Ito M, Kobayashi Y, Noda E, Matsuoka K, Nishina S, Azuma N., Three cases of rhegmatogenous retinal detachment associated with regressed retinoblastoma after conservative tumor therapy., *Retin Cases Brief Rep*, 8(3), 101-108
- 32) Yamane T, Yokoi T, Nakayama Y, Nishina S, Azuma N., Surgical outcomes of progressive tractional retinal detachment associated with familial exudative vitreoretinopathy, *Am J Ophthalmol*, 158(5), 1049-1055, 2014
- 33) Narumi Y, Nishina S, Tokimitsu M, Aoki Y, Kosaki R, Wakui K, Azuma N, Murata T, Takada F, Fukushima Y, Kosho T., Identification of a novel missense mutation of MAF in Japanese family with congenital cataract by whole exome sequencing: A clinical report and review of literature., *Am J Med Genet A*, 164A(5), 1272-1276, 2014
- 34) 仁科幸子, 斜視・弱視診療と両眼視機能, *眼科*, 56(2), 292-297, 2014
- 35) 仁科幸子, 網膜剥離術後の斜視, *眼科手術*, 27(1), 83-87, 2014
- 36) 仁科幸子, 3D ビジュアルファンクショントレーナー, *神経眼科*, 31(3), 367-369, 2014
- 37) 松永達雄, よくわかる遺伝子 単一遺伝子異常と疾患 難聴と内分泌の異常, *JOHNS*, 6, 741-744, 2014
- 38) 松永達雄, 難聴の遺伝子診断・遺伝子治療, *脳* 21, 17(3), 290-292, 2014
- 39) 松永達雄, 先天性難聴児の遺伝子変異の研究と診療における新しい動向, *音声言語医学*, 印刷中
- 40) Masuda S, Namba K, Mutai H, Usui S, Miyanaga Y, Kaneko H, Matsunaga T, A Mutation in the Heparin-Binding Site of Noggin as a Novel Mechanism of Proximal Symphalangism and Conductive Hearing Loss, *Biochem Biophys Res Commun*, 447(3), 496-502, 2014
- 41) Yamashita D, Sun G, Cui Y, Mita S, Otsuki N, Kanzaki S, Nibu K, Ogawa K, Matsunaga T, Neuroprotective effects of cutamesine, a ligand of the sigma-1 receptor 1 chaperone, against noise-induced hearing loss., *J Neurosci Res*, In press,
- 42) 大友章子, 南修司郎, 永井遼斗, 松永達雄, 榎本千江子, 坂田英明, 藤井正人, 加我君孝, Waardenburg 症候群 2 型に対する, 人工内耳埋め込み術後の聴覚・言語発達について, *耳鼻咽喉科・頭頸部外科*, 87(2), 173-175, 2015
- 43) Takenouchi T, Yamaguchi Y, Tanikawa A, Kosaki R, Okano H, Kosaki K., Novel Overgrowth Syndrome Phenotype Due to Recurrent De Novo PDGFRB Mutation., *J Pediatr*, 166(2), 483-486, 2015
- 44) Takenouchi T, Kosaki R, Nakabayashi K, Hata K, Takahashi T, Kosaki K., Paramagnetic Signals in the Globus Pallidus as Late Radiographic Sign of Juvenile-Onset GM1 Gangliosidosis., *Pediatr Neurol*, 52(2), 226-229, 2015

- 45) Takenouchi T, Ohyagi M, Torii C, Kosaki R, Takahashi T, Kosaki K., Porencephaly in a fetus and HANAC in her father: Variable expression of COL4A1 mutation, *Am J Med Genet A.*,167A(1),156-158,2015
- 46) Nagata E, Kano H, Kato F, Yamaguchi R, Nakashima S, Takayama S, Kosaki R, Tonoki H, Mizuno S, Watanabe S, Yoshiura KI, Kosho T, Hasegawa T, Kimizuka M, Suzuki A, Shimizu K, Ohashi H, Haga N, Numabe H, Horii E, Nagai T, Yoshihashi H, Nishimura G, Toda T, Takada S, Yokoyama S, Asahara H, Sano S, Fukami M, Ikegawa S, Ogata T., Japanese founder duplications/triplications involving BHLHA9 are associated with split-hand/foot malformation with or without long bone deficiency and Gollop-Wolfgang complex., *Orphanet J Rare Dis.*,9(1),125,2014
- 47) Takenouchi T, Sakamoto Y, Miwa T, Torii C, Kosaki R, Kishi K, Takahashi T, Kosaki K., Severe craniosynostosis with Noonan syndrome phenotype associated with SHOC2 mutation: Clinical evidence of crosslink between FGFR and RAS signaling pathways, *Am J Med Genet A.*,164(11),2869-2872,2014
- 48) Maeda T, Higashimoto K, Jozaki K, Hitomi H, Nakabayashi K, Makita Y, Tonoki H, Okamoto N, Takada F, Ohashi H, Migita M, Kosaki R, Matsubara K, Ogata T, Matsuo M, Hamasaki Y, Ohtsuka Y, Nishioka K, Joh K, Mukai T, Hata K, Soejima H., Comprehensive and quantitative multilocus methylation analysis reveals the susceptibility of specific imprinted differentially methylated regions to aberrant methylation in Beckwith-Wiedemann syndrome with epimutations., *Genet Med.*,16(12),903-912,2014
- 49) 小崎 里華, 妊娠と薬物治療ガイドブック, 「調剤と情報」, 9月臨時増刊号, 18-22, 2014
- 50) Fujimoto N, Nakajima H, Sugiura E, Dohi K, Kanemitsu S, Yamada N, Aoki Y, Nakatani K, Shimpo H, Nobori T, Ito M., Bilateral giant coronary aneurysms in a 40-year-old male with Noonan syndrome caused by a KRAS germline mutation., *Int J Cardiol.*,173,e63-66,2014
- 51) Flex E, Jaiswal M, Pantaleoni F, Martinelli S, Strullu M, Fansa EK, Caye A, De Luca A, Lepri F, Dvorsky R, Pannone L, Paolacci S, Zhang SC, Fodale V, Bocchinfuso G, Rossi C, Burkitt-Wright EM, Farrotti A, Stellacci E, Cecchetti S, Ferese R, Bottero L, Castro S, Fenneteau O, Brethon B, Sanchez M, Roberts AE, Yntema HG, van der Burgt I, Cianci P, Bondeson ML, Digilio MC, Zampino G, Kerr B, Aoki Y, Loh ML, Palleschi A, Di Schiavi E, Carè A, Selicorni A, Dallapiccola B, Cirstea IC, Stella L, Zenker M, Gelb BD, Cavé H, Ahmadian MR, Tartaglia M., Activating mutations in RRAS underlie a phenotype within the RASopathy spectrum and contribute to leukaemogenesis, *Hum Mol Genet.*,23,4315-4327,2014
- 52) Maruoka R, Takenouchi T, Torii C, Shimizu A, Misu K, Higasa K, Matsuda F, Ota A, Tanito K, Kuramochi A, Arima Y, Otsuka F, Yoshida Y, Moriyama K, Niimura M, Saya H, Kosaki K., The use of next-generation sequencing in molecular diagnosis of neurofibromatosis type 1: a validation study., *Genet Test Mol Biomarkers.*,18(11),722-735,2014
- 53) Surapornsawasd T, Ogawa T, Tsuji M, Moriyama K., Oculofaciocardiodental Syndrome: Novel BCOR Mutation and Expression in Dental Cells, *J Hum Genet.*,59(6),314-320,2014
- 54) Miyamoto JJ, Yabunaka T, Moriyama K., Cervical characteristics of Noonan syndrome., *Eur J Orthod.*,36(2),226-232,2014
- 55) Hikita R, Kobayashi Y, Tsuji M, Kawamoto T, Moriyama K., Long-term orthodontic and surgical treatment and stability of a patient with Beckwith-Wiedemann syndrome., *Am J Orthod Dentofac Orthop.*,145(5),672-648,2014
- 56) Ogawa T, Sato C, Kawakubo N, Moriyama K., Orthodontic treatment of a patient with hypoglossia., *Cleft Palate Craniofac J.*,52(1),102-109,2015
- 57) Nakayama Y, Baba Y, Tsuji M, Fukuoka H, Ogawa T, Ohkuma M, Moriyama K., Dentomaxillofacial characteristics of ectodermal dysplasia., *Congenital anomalies.*,55(1),42-48,2015
- 58) Kuroda Y, Ohashi I, Saito T, Nagai J, Ida K, Naruto T, Iai M, Kurosawa K., Refinement of the deletion in 8q22.2-q22.3: The minimum deletion size at 8q22.3 related to intellectual disability and epilepsy., *Am J Med Genet.*,164,2104-2108,2014
- 59) Shimizu K, Wakui K, Kosho T, Okamoto N, Mizuno S, Itomi K, Hattori S, Nishio K, Samura O, Kobayashi Y, Kako Y, Arai T, Tsutomu OI, 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.*,164A,597-609,2014
- 60) Kosho T (corresponding author), Okamoto N; Coffin-Siris Syndrome International Collaborators., Genotype-phenotype correlation of Coffin-Siris syndrome caused by mutations in SMARCB1, SMARCA4, SMARCE1, and ARID1A., *Am J Med Genet C Semin Med Genet.*,166(3),262-275,2014
- 61) Kosho T (corresponding author), Miyake N, Carey JC., Coffin-Siris syndrome and related disorders involving components of the BAF (mSWI/SNF) complex: Historical review and recent advances using next generation

- sequencing., *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 166(3), 241-251, 2014
- 62) 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*, 21 (3), 382–385, 2014
- 63) 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*, 164 (3), 731–735, 2014
- 64) 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*, 81(2), 314–316, 2014
- 65) 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*, 164A (2), 505–510, 2014
- 66) 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), -21., *Am J Med Genet A*, 164 (3), 841–843, 2014
- 67) Sasaki A, Sumie M, Eada S, Kosaki R, Kurosawa 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*, 164A (1), 264-266, 2014
- 68) Kitsuda K, Yamaguchi R, Nagata E, Nakagawa Y, Ohzeki T, Ogata T, Ishii M, Nakanishi T, Hypertrophic cells in hypophagic intrauterine growth retarded rats without catch-up growth., *Kitasato Med J*, 44 (1), 38–46, 2014
- 69) 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*, 80 (5), 706–713, 2014
- 70) Court F, Tayama C, Romanelli V, Martin-Trujillo A, Iglesias-Platas I, Okamura K, Sugahara N, Simon C, Moore H, Harness J, Keirstead H, Vicente Sanchez-Mut J, Kaneki E, Lapunzina P, Soejima H, Wake N, Esteller M, Ogata T, Hata K, Nakabayashi K, Monk D., Genome-wide parent-of-origin DNA methylation analysis reveals the intricacies of the human imprintome and suggests a germline methylation independent establishment of imprinting., *Genome Res*, 24 (4), 554–569, 2014
- 71) Amano N, Mukai T, Ito Y, Narumi S, Tanaka T, Yokoya S, Ogata T, Hasegawa T., Identification and functional characterization of two novel NPR2 mutations in Japanese patients with short stature., *J Clin Endocrinol Metab*, 99 (4), E13–18, 2014
- 72) Yamamoto M, Iguchi G, Bando H, Fukuoka H, Suda K, Takahashi M, Nishizawa H, Matsumoto R, Tojo K, Mokubo A, Ogata T, Takahashi Y., A missense single-nucleotide polymorphism in the sialic acid acetyl esterase gene is associated with anti-PIT-1 antibody syndrome., *Endocr J*, 61 (6), 641–644, 2014
- 73) Suzuki J, Azuma N, Dateki S, Soneda S, Muroya K, Yamamoto Y, Saito R, Sano S, Nagai T, Wada H, Endo A, Urakami T, Ogata T, Fukami M., Mutation Spectrum and Phenotypic Variation in Nine Patients with SOX2 abnormalities., *J Hum Genet*, 59(6), 353–356, 2014
- 74) Matsubara K, Kataoka N, Ogita S, Sano S, Ogata T, Fukami M, Katsumata N, Uniparental disomy of chromosome 8 leading to homozygosity of a CYP11B1 mutation in a patient with congenital adrenal hyperplasia: Implication for a rare etiology of an autosomal recessive disorder., *Endocr J*, 61 (6), 629–633, 2014
- 75) Ohishi A, Nakashima S, Ogata T, Iijima S., Early vitamin K deficiency bleeding in a neonate associated with maternal Crohn's disease., *J Perinatol*, 34 (8) 636–639, 2014
- 76) Suzuki E, Yatsuga S, Igarashi M, Miyado M, Nakabayashi K, Hayashi K, Hata K, Umezawa A, Yamada G, Ogata T, Fukami M., De novo frameshift mutation in fibroblast growth factor 8 in a male patient with gonadotropin deficiency., *Horm Res Paediatr*, 81 (2), 139–144, 2014
- 77) Kawamoto T, Nitta H, Murata K, Toda E, Tsukamoto N, Hasegawa M, Yamagata Z, Kayama F, Kishi R, Ohya Y, Saito H, Sago H, Okuyama M, Ogata T, Yokoya S, Koresawa Y, Shibata Y, Nakayama S, Michikawa T, Takeuchi A, Saitoh H., Rationale and study design of the Japan environment and children's study (JECS), *BMC Public Health* 2014 Jan 10; 14:25., doi: 10.1186/1471-2458-14-25
- 78) 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 the OCT-binding site in the IGF2/H19-imprinting control region in a patient with Beckwith-Wiedemann syndrome., *Clin Genet*, 86 (6), 539–544, 2014
- 79) Izumi Y, Suzuki E, Kanzaki S, Yatsuga S, Kinjo S, Igarashi M, Maruyama T, Sano S, Horikawa R, Sato N, Nakabayashi K, Hata K, Umezawa A, Ogata T, Yoshimura Y, Fukami

- M., Genome-wide copy number analysis and systematic mutation screening in 58 patients with hypogonadotropic hypogonadism., *Fertil Steril*, 102 (4), 1130–1136, 2014
- 80) Ishikawa T, Takehara Y, Yamashita S, Iwashima S, Sugiyama M, Wakayama T, Johnson K, Wieben O, Sakahara H, Ogata T., Hemodynamic assessment in a child with renovascular hypertension using time-resolved three-dimensional cine phase-contrast MRI., *J Magn Reson Imaging*, 41 (1), 165–168, 2015
- 81) Nakashima S, Oishi A, Takada F, Kawamura H, Igarashi M, Fukami M, Ogata T., Clinical and molecular studies in four patients with SRY-positive 46,XX testicular disorders of sex development: implications for variable sex development and genomic rearrangements., *J Hum Genet*, 59 (10), 549–553, 2014
- 82) Kagami M, Mizuno S, Matsubara K, Nakabayashi K, Sano S, Fuke T, Fukami M, Ogata T., Epimutations of the IG-DMR and the MEG3-DMR at the 14q32.2 imprinted region in two patients with Silver-Russell syndrome-compatible phenotype., *Eur J Hum Genet* (in press)
- 83) Izumi Y, Musha I, Suzuki E, Iso M, Jinno T, Horikawa R, Amemiya S, Ogata T, Fukami M, Ohtake A., Hypogonadotropic hypogonadism in a female patient previously diagnosed as having Waardenburg syndrome due to a SOX10 mutation., *Endocrine* (in press)
- 84) Nakashima S, Kato F, Kosho T, Nagasaki K, Kikuchi T, Kagami M, Fukami M, Ogata T., Silver-Russell syndrome without body asymmetry in three patients with duplications of maternally derived chromosome 11p15 involving CDKN1C., *J Hum Genet* (in press)
- 85) Miyatake S, Koshimizu E, Fujita A, Fukai R, Imagawa E, Ohba C, Kuki I, Makita Y, Ogata T, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Saitu H, Matsumoto N., Detecting copy number variations in whole exome sequencing data using exome hidden markov model - an expectation of “exome-first” approach., *J Hum Genet* (in press)
- 86) Saito K, Miyado M, Kobori Y, Tanaka Y, Ishikawa H, Yoshida A, Katsumi M, Saito H, Kubota T, Okada H, Ogata T, Fukami M., Copy-number variations in Y chromosomal azoospermia factor regions identified by multiplex ligation-dependent probe amplification., *J Hum Genet* (in press)
- 87) Kagami M, Kurosawa K, Miyazaki O, Ishino F, Matsuoka K, Ogata T., Comprehensive clinical studies in 34 patients with molecularly defined UPD(14)pat and related conditions (Kagami-Ogata syndrome), *Eur J Hum Genet* (in press)
- 88) Igarashi M, Wada Y, Kojima Y, Miyado M, Nakamura M, Muroya K, Mizuno K, Hayashi Y, Nonomura K, Joffri K, Ogata T, Fukami M., Novel splice site mutation in MAMLD1 in a patient with hypospadias., *Sex Dev* (in press)
- 89) Fujisawa Y, Napoli E, Wong S, Song G, Yamaguchi R, Matsui T, Nagasaki K, Ogata T, Giulivi C., Impact of a novel homozygous mutation in nicotinamide nucleotide transhydrogenase on mitochondrial DNA integrity in a case of familial glucocorticoid deficiency., *BBA Clinical* (in press)
- 90) Igarashi M, Mikami H, Katsumi M, Miyado M, Izumi Y, Ogata T, Fukami M., SOX3 overdosage permits normal sex development in females with random X inactivation., *Sex Dev* (in press)
- 91) Momori Katsumia, Hiromichi Ishikawab, Yoko Tanakac, Kazuki Saitoa, d, Yoshitomo Koborie, Hiroshi Okadae, Hidekazu Saitod, Kazuhiko Nakabayashif, Yoichi Matsubarag, Tsutomu Ogataa, h, Maki Fukamia, Mami Miyado., Microhomology-Mediated Microduplication in the Y Chromosomal Azoospermia Factor a (AZFa) Region in a Male with Mild Asthenozoospermia., *Cytogenetic and Genome Research* (in press)
- 92) 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*, 11 (3), 298–305, 2014
- 93) Shozu M, Fukami M, Ogata T., Understanding the pathological manifestations of aromatase excess syndrome: lessons for the clinic., *Expert Rev Endocrinol Metab*, 9 (4), 397–409, 2014
- 94) Fukami M, Ogata T., Cytochrome P450 oxidoreductase deficiency: Rare congenital disorder leading to skeletal malformations and steroidogenic defects., *Pediatr Int* 2014 Oct 8, doi: 10.1111/ped.12518. [Epub ahead of print]
- 95) Ueda H, Sugiura T, Takeshita S, Ito K, Kakita H, Nagasaki R, Kurosawa K, Saitoh S., Combination of Miller-Dieker syndrome and VACTERL association causes extremely severe clinical presentation., *Eur J Pediatr*, 173, 1541–1544, 2014
- 96) Goto M, Saito Y, Honda R, Saito T, Sugai K, Matsuda Y, Miyatake C, Takeshita E, Ishiyama A, Komaki H, Nakagawa E, Sasaki M, Uto C, Kikuchi K, Motoki T, Saitoh S., Episodic tremors representing cortical myoclonus are characteristic in Angelman syndrome due to UBE3A mutations., *Brain Dev*, 37(2), 216–222, 2015
- 97) Negishi Y, Hattori A, Takeshita E, Sakai C, Ando N, Ito T, Goto Y-I, Saitoh S., Homoplasmy of a mitochondrial 3697G>A mutation causes Leigh syndrome., *J Hum Genet*, 59, 405–407, 2014

- 98) Sumi S Miyachi T, Ohya K, Ohashi K, Saitoh S., Application of final DSM-5 criteria for young children with autism spectrum disorder, *Autism-Open Access*, 4, 135, 2014
- 99) 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 A*, 164A(2), 324-330, 2014
- 100) Tsurusaki Y, Okamoto N, Ohashi H, Mizuno S, Matsumoto N, Makita Y, Fukuda M, Isidor B, Perrier J, Aggarwal S, Dalal AB, 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*, 85(6), 548-54, 2014
- 101) Shimada S, Shimojima K, Okamoto N, Sangu N, Hirasawa K, Matsuo M, Ikeuchi M, Shimakawa S, Shimizu K, Mizuno S, Kubota M, Adachi M, Saito Y, Tomiwa K, Haginoya K, Numabe H., Kako Y, Hayashi A, Sakamoto H, Hiraki Y, Minami K, Takemoto K, Watanabe K, Miura K, Chiyonobu T, Kumada T, Imai K, Maegaki Y, Nagata S, Kosaki K, Izumi T, Nagai T, Yamamoto T., Microarray analysis of 50 patients reveals the critical chromosomal regions responsible for 1p36 deletion syndrome-related complications, *Brain Dev*, S0387-7604(14), 00189-2, 2014
- 102) Okamoto N, Ikeda T, Hasegawa T, Yamamoto Y, Kawato K, Komoto T, Imoto I., Early manifestations of BPAN in a pediatric patient, *Am J Med Genet A*, 164A, 3095-3099, 2014
- 103) Ohtsuka Y, Higashimoto K, Sasaki K, Jozaki K, Yoshinaga H, Okamoto N, Takama Y, Kubota A, Nakayama M, Yatsuki H, Nishioka K, Joh K, Mukai T, Yoshiura KI, Soejima H., Autosomal recessive cystinuria caused by genome-wide paternal uniparental isodisomy in a patient with Beckwith-Wiedemann syndrome, *Clin Genet*, Epub ahead of print
- 104) Yasuda Y, Hashimoto R, Fukai R, Okamoto N, Hiraki Y, Yamamori H, Fujimoto M, Ohi K, Taniike M, Mohri I, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saitsu H, Matsumoto N, Miyake N, Takeda M., Duplication of the NPHP1 gene in patients with autism spectrum disorder and normal intellectual ability: a case series, *Ann Gen Psychiatry*, 2014
- 105) Yamamoto T, Togawa M, Shimada S, Sangu N, Shimojima K, Okamoto N., Narrowing of the responsible region for severe developmental delay and autistic behaviors in WAGR syndrome down to 1.6 Mb including PAX6, WT1, and PRRG4, *Am J Med Genet A*, 164A, 634-638, 2014
- 106) Nakajima J, Okamoto N, Tohyama J, Kato M, Arai H, Funahashi O, Tsurusaki Y, Nakashima M, Kawashima H, Saitsu H, Matsumoto N, Miyake N., De novo EEF1A2 mutations in patients with characteristic facial features, intellectual disability, autistic behaviors and epilepsy, *Clin Genet*, Epub ahead of print, 2014
- 107) Hiraki Y, Miyatake S, Hayashidani M, Nishimura Y, Matsuura H, Kamada M, Kawagoe T, Yunoki K, Okamoto N, Yofune H, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saitsu H, Murakami A, Miyake N, Nishimura G, Matsumoto N., Aortic aneurysm and craniosynostosis in a family with Cantu syndrome, *Am J Med Genet A*, 164A, 231-236, 2014
- 108) 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*, 164A, 213-219, 2014
- 109) 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*, 15, 85-92, 2014
- 110) Tsurusaki Y, Koshimizu E, Ohashi H, Phadke S, Kou I, Shiina M, Suzuki T, Okamoto N, Imamura S, Yamashita M, Watanabe S, Yoshiura K, Kodera H, Miyatake S, Nakashima M, Saitsu H, Ogata K, Ikegawa S, Miyake N, Matsumoto N., De novo SOX11 mutations cause Coffin-Siris syndrome, *Nat Commun.*, Jun 2; 5:4011. doi: 10.1038/ncomms5011., 2014
- 111) Miyamoto T, Hosoba K, Ochiai H, Royba E, Izumi H, Sakuma T, Yamamoto T, Dynlacht BD, Matsuura S., The microtubule depolymerizing activity of a mitotic kinesin protein KIF2A drives primary cilia disassembly coupled with cell proliferation., *Cell Reports*, 10, 664-673, 2015
- 112) Porazinski S, Matsuura S. et al., YAP is essential for tissue tension to ensure vertebrate 3D body shape., *Nature*, in press, 2015
- 113) 宮本達雄, 松浦伸也., PCS (MVA) 症候群, 別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ, 29, 411-414, 2014
- 114) 松浦伸也, Nijmegen (ナイミーヘン) 染色体不安定症候群, 別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ, 29, 617-620, 2014
- 115) 宮本達雄, 松浦伸也., DNA 修復障害概論, 別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ, 28, 642-645, 2014
- 116) 落合 博, 松浦伸也., 新規一塩基置換導入法による高発癌性遺伝病の原因変異の同定, *医学のあゆみ*, 252, 153-158, 2015
- 117) Ohnishi K, Semi K, Yamamoto T, Shimizu M, Tanaka A, Mitsunaga K, Okita K, Osafune K, Arioka Y, Maeda T, Soejima H, Moriwaki H,

- Yamanaka S, Woltjen K, Yamada Y, Premature termination of reprogramming in vivo leads to cancer development through altered epigenetic regulation, *Cell*,156(4),663-677,2014
- 118) Takama Y, Kubota A, Nakayama M, Higashimoto K, Jozaki K, Soejima H., Fibroadenoma in Beckwith–Wiedemann syndrome with paternal uniparental disomy of chromosome 11p15.5, *Pediatr Int*,56(6),931-934,2014
- 119) 大場隆, 片渕秀隆, 副島英伸., 間葉性異形成胎盤 Placental mesenchymal dysplasia (PMD) の診断と原因遺伝子, 病理と臨床, 32(5),535-540,2014
- 120) Kaname T, Ki CS, Niikawa N, Baillie GS, Day JP, Yamamura KI, Ohta T, Nishimura G, Mastuura N, Kim OH, Sohn YB, Kim HW, Cho SY, Ko AR, Lee JY, Kim HW, Ryu SH, Rhee H, Yang KS, Joo K, Lee J, Kim CH, Cho KH, Kim D, Yanagi K, Naritomi K, Yoshiura KI, Kondoh T, Nii E, Tonoki H, Houslay MD, Jin DK., Heterozygous mutations in cyclic AMP phosphodiesterase-4D (PDE4D) and protein kinase A (PKA) provide new insights into the molecular pathology of acrodysostosis, *Cell Signal*,26(11),2446-2459,2014
- 121) Miura K, Morisaki S, Abe S, Higashijima A, Hasegawa Y, Miura S, Tateishi S, Mishima H, Yoshiura K, Masuzaki H., Circulating levels of maternal plasma cell-free pregnancy-associated placenta-specific microRNAs are associated with placental weight., *Placenta*,35(10),848-851,2014
- 122) Miura K, Hasegawa Y, Abe S, Higashijima A, Miura S, Mishima H, Kinoshita A, Kaneuchi M, Yoshiura K, Masuzaki H., Clinical applications of analysis of plasma circulating complete hydatidiform mole pregnancy-associated miRNAs in gestational trophoblastic neoplasia: A preliminary investigation, *Placenta*,35(9),787-798,2014
- 123) Miura K, Mishima H, Kinoshita A, Hayashida C, Abe S, Tokunaga K, Masuzaki H, Yoshiura KI., Genome-wide association study of HPV-associated cervical cancer in Japanese women., *J. Med. Virol.*,86(7),1153-1158,2014
- 124) Matsumoto H, Tsuchiya T, Yoshiura K, Hayashi T, Hidaka S, Nanashima A, Nagayasu T., ABCC11/MRP8 Expression in the Gastrointestinal Tract and a Novel Role for Pepsinogen Secretion., *Acta. Histochem. Cytochem.*,47(3),85-94,2014
- 125) Miura K, Higashijima A, Miura S, Mishima H, Yamasaki K, Abe S, Hasegawa Y, Kaneuchi M, Yoshida A, Kinoshita A, Yoshiura K, Masuzaki H., Predominantly placenta-expressed mRNAs in maternal plasma as predictive markers for twin-twin transfusion syndrome., *Prenat. Diagn.*,34(4),345-349,2014
- 126) Abe S, Miura K, Kinoshita A, Mishima H, Miura S, Yamasaki K, Hasegawa Y, Higashijima A, Jo O, Yoshida A, Kaneuchi M, Yoshiura K, Masuzaki H., Single human papillomavirus 16 or 52 infection and later cytological findings in Japanese women with NILM or ASC-US, *J. Hum. Genet.*,59(5),251-255,2014
- 127) Amani D, Khalilnezhad A, Ghaderi A, Niikawa N, Yoshiura KI., Transforming growth factor beta1 (TGFβ1) polymorphisms and breast cancer risk., *Tumour Biol.*,35(5),4757-4764,2014
- 128) Tsukamoto O, Miura K, Mishima H, Abe S, Kaneuchi M, Higashijima A, Miura S, Kinoshita A, Yoshiura K, Masuzaki., Identification of endometrioid endometrial carcinoma-associated microRNA in tissue and plasma., *Gynecol. Oncol.*,132(3),15-721,2014
- 129) 坂手 龍一., 希少疾病・難病の治験の現状 (第1報) ~ 医療現場の意識調査 ~, *Clinical Research Professionals*, in press, 2015
- 130) 坂手 龍一., 希少疾病・難病の治験の現状 (第2報) ~ 製薬企業の意識調査 ~, *Clinical Research Professionals*, in press, 2015

## 2. 学会発表

- 1) 小崎 健次郎 網羅的遺伝子診断の臨床応用：難病診断のために シンポジウム 1S2 診療における次世代シーケンサーの活用と課題 第59回日本人類遺伝学会 (東京) 2014.11.20.
- 2) Morisaki H: TGF-β signaling and aortic/pulmonary arterial diseases 第59回日本人類遺伝学会 (東京) 2014.11.22.
- 3) Morisaki H, Morisaki T: TGFB3 pathogenic mutations cause MFS/LDS phenotypes and aortic aneurysms in 3 Japanese families . 9th International Research Symposium on Marfan Syndrome and Related Disorders. 2014.9.26. ( Paris. France)
- 4) Morisaki T, Morisaki H: Genetic analysis of Japanese young-onset or familial thoracic aortic aneurysm and/or dissection. 9th International Research Symposium on Marfan Syndrome and Related Disorders. 2014.9.26. ( Paris. France)
- 5) Morisaki H, Yoshida A, Yamanaka I, Sultana R, Oda T, Tanaka H, Sasaki H, Minatoya K, Matsukawa R, Tsukube T, Kubo N, Morisaki T: TGFB3 pathogenic mutations cause MFS/LDS phenotypes and aortic aneurysms in 3 Japanese families . 64th Annual Meeting of American Society of Human Genetics. (San Diego, USA):2014.10.18-22.

- 6) 森崎裕子. 循環器領域の遺伝カウンセリング第38回日本遺伝カウンセリング学会総会教育講演. (大阪) 2014.6.24.
- 7) Masui, T. What are Influencing Factors of Research Integrity? Workshop on BioBank Governance, in the University of Hong Kong, Centre for Medical Ethics and Law, 20 May, 2014.
- 8) 渡辺智子, 増井徹, 平田誠, 樋野村亜希子, 倉田真由美, 前畑みどり, 冨田まや子, 青木昌子, 田中早苗, 坂手龍一, 高橋一朗, 小崎健次郎 「疾患特異的 iPS 細胞を活用した難病研究への橋渡しプロジェクト」の取り組み第38回日本遺伝カウンセリング学会学術集会 大阪 2014年6月26-29日
- 9) 増井徹, ゲノム研究とゲノム情報の利用の現状と将来, ゲノムテクノロジー164 委員会第49回勉強会, 2015.2.17, 東京
- 10) 増井徹, TC276/ WG2 : Biobank Ethics, ヒト生物試料科学研究会第1回シンポジウム, 2015.1.19, 東京
- 11) Nishina S. Intraocular Lens Implants in Young Infants with Congenital Cataract Should Be Avoided. Invited speaker of the Symposium “Controversies in Pediatric Ophthalmology” World Ophthalmology Congress 2014, Tokyo, Japan, 2014. 4
- 12) Nishina S. Stereopsis in congenital ocular diseases. Invited speaker of APSPOS Symposium “Management of paediatric eye diseases: an Asia-Pacific perspective”, APGC-ISOHK 2014 , Hong Kong, 2014. 9
- 13) Yagihashi M, Nishina S, Manzoku K, Shikada C, Akaike S, Ogonuki S, Uemura T, Yokoi T, Azuma N. Binocular vision in patients with congenital ocular diseases. AAPOS-JAPO-JASA Joint Meeting in Kyoto, Japan, 2014. 11
- 14) Yokoi T, Hosono K, Hotta Y, Nishina S, Azuma N. Mutations of the PAX6 gene in patients with aniridia. AAPOS-JAPO-JASA Joint Meeting in Kyoto, Japan, 2014. 11
- 15) Uemura T, Nishina S, Yokoi T, Nakayama Y, Yagihashi M, Manzoku K, Akaike S, Ogonuki S, Azuma N. Surgical Outcomes of Strabismus with Microphthalmia. XIIth meeting of the ISA in Kyoto, Japan, 2014. 12
- 16) Nishina S, Miki A, Wakayama A, Yagasaki T, Fujikado T. Survey of Strabismus Surgeries in Japan. XIIth meeting of the ISA in Kyoto, Japan, 2014. 12
- 17) 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
- 18) 仁科幸子, 東 範行, 岡 明. 乳幼児健診における視覚スクリーニングの全国調査. 第68回日本臨床眼科学会, 神戸, 2014.11
- 19) 仁科幸子. 先天眼疾患と両眼視. シンポジウム11 眼疾患と両眼視. 第68回日本臨床眼科学会, 神戸, 2014.11
- 20) 仁科幸子. 小児の神経眼科. 第68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”, 神戸, 2014.11
- 21) 仁科幸子, 横井 匡, 東 範行, 小崎里華, 小崎健次郎. 小児期に裂孔原性網膜剥離をきたした Loyes-Dietz 症候群の一例. 第58回日本人類遺伝学会, 東京, 2014.11
- 22) 仁科幸子. 健診における医師・視能訓練士の関わり. シンポジウム2 健診と学校保健を考える. 第39回日本小児眼科学会総会, 京都, 2014.11
- 23) 仁科幸子, 萬東恭子, 鹿田千尋, 赤池祥子, 越後貫滋子. ORTe による小児の検査. ランチオンセミナー3 “日本初の次世代両眼視機能検査・訓練装置 ORTe” 第70回日本弱視斜視学会総会, 京都, 2014.11
- 24) 仁科幸子. 小児の眼疾患. 川崎市医師会学校医部会 学術講演会, 川崎, 2014.5
- 25) 仁科幸子. 小児の斜視 手術方針の立て方. AOS 愛宕眼科手術フォーラム 2014 SPRING, 東京, 2014.5
- 26) 仁科幸子. 先天眼疾患の診断と管理. 平成26年度中国四国講習会, 岡山, 2014.7
- 27) 仁科幸子. 小児眼科の知識整理. 眼科臨床実践講座 2014, 東京, 2014.8
- 28) 仁科幸子. 乳幼児・小児の眼鏡処方. 2014 眼光学チュートリアルセミナー, 東京, 2014.8
- 29) 仁科幸子. 乳幼児の眼疾患～どうスクリーニングするか. 第50回調布小児科医会研修会, 調布, 2014.9
- 30) 仁科幸子. 小児の弱視斜視と両眼視. 第15回HOT, 東京, 2014.10
- 31) 仁科幸子. 小児の斜視と弱視. 東京都眼科医会卒後研修会, 東京, 2014.11
- 32) Matsunaga T, Mutai H, Namba K, Fujioka M, Kaga K. Genetic diagnosis of an isolated case with congenital hearing loss by using targeted gene capture and next-generation sequencing. The 61th CORLAS Meeting, Istanbul, Turkey 2014年8月24-28日
- 33) Hosoya M, Fujioka M, Akamatsu W, Matsunaga T, Ogawa K, Okano H. A mutated anion transporter, PENDRIN, formed intracellular aggregations in the inner ear cells induced from Pendred syndrome patients-specific iPS cells. ISN Special Conference , Tokyo, Japan 2014年9月20-22日
- 34) Mutai H, Miya F, Fujii M, Matsunaga T. Attenuation of Progressive Hearing Loss in DBA/2J Mice by Epigenetic-Modifying Reagents Is Associated with Up-Regulation of the Zinc-Importer Zip4 /Slc39a4 Association for research in otolaryngology 38th Annual MidWinter