

- Meeting, Baltimore, Maryland. 2015年2月21-25日
- 35) 松永達雄、杉内智子、南修司郎、加我君孝 CDH23 遺伝子/PCDH15 遺伝子の二重ヘテロ接合が次世代シーケンス解析で同定された1難聴家系 第115回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 福岡市 2014年5月14-17日
- 36) 南修司郎、松永達雄、阪本浩一、加我君孝 次世代シーケンシングで LOXHD1 遺伝子変異が認められた先天性難聴1家系の報告 第115回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 福岡市 2014年5月14-17日
- 37) 細谷誠、藤岡正人、神崎晶、松永達雄、小川郁 ENDRED 症候群特異的疾患 iPS 細胞の樹立 115回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 福岡市 2014年5月14-17日
- 38) 森田訓子、安井拓也、伊藤健、松永達雄 当初 GJB2 遺伝子変異と思われていた SLC26A4 遺伝子変異による難聴症例の検討 第9回日本小児耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 浜松市 2014年6月6-7日
- 39) 貫野彩子、岡本康秀、小川郁、松永達雄 内耳道拡大と蝸牛奇形を示した5家系 日本耳鼻咽喉科学会東京都地方部会例会 第204回学術講演会 新宿区 2014年7月19日
- 40) 務台英樹、藤井正人、松永達雄 DBA/2J マウスの難聴進行を抑制したエピジェネティクス調節剤の分子機構解析 第24回日本耳科学会総会・学術講演会 新潟市 2014年10月15日-18日
- 41) 松永達雄、務台英樹、難波一徳、益田慎、加我君孝 複数要因が疑われる難聴家系における次世代シーケンサーを用いた遺伝子解析 第24回日本耳科学会総会・学術講演会 新潟市 2014年10月15日-18日
- 42) 増田正次、務台英樹、有本友季子、仲野敦子、甲能直幸、松永達雄 COCH フレームシフト変異の分子病態と遺伝子診断に関する考察 第24回日本耳科学会総会・学術講演会 新潟市 2014年10月15日-18日
- 43) 細谷誠、藤岡正人、渡部孝太郎、松永達雄、小川郁 ヒト患者由来 PENDRED 症候群特異的 iPS 細胞を用いたヒト内耳 PENDRIN 陽性細胞の解析 第24回日本耳科学会総会・学術講演会 新潟市 2014年10月15日-18日
- 44) 藤岡正人、細谷誠、渡部孝太郎、川浦光弘、加我君孝、松永達雄、小川郁 MYO15A 新規遺伝子変異症例からの疾患特異的 iPS 細胞の樹立 第24回日本耳科学会総会・学術講演会 新潟市 2014年10月15日-18日
- 45) 貫野彩子、森田訓子、仲野敦子、小河原昇、杉内智子、松永達雄 POU3F4 遺伝子変異5家系の臨床遺伝学的検討 第24回日本耳科学会総会・学術講演会 新潟市 2014年10月15日-18日
- 46) 和佐野浩一郎、務台英樹、難波一徳、小淵千絵、増田佐和子、松永達雄、小川郁 常染色体劣性遺伝を示した KCNQ4 変異に伴う遺伝性難聴 日本人類遺伝学会 第59回大会 江戸川区 2014年11月19日-22日
- 47) 笠倉奈津子、増田正次、増田佐和子、阪本浩一、小河原昇、三澤逸人、甲能直幸、松永達雄 両側性低音障害型感音難聴の分子遺伝学的検討 第59回日本聴覚医学会総会・学術講演会 下関市 2014年11月27日-28日
- 48) 松永達雄、守本倫子、鈴木法臣、原真理子、土橋奈々 次世代シーケンス解析で外有毛細胞モーター蛋白 prestin 遺伝子に変異が同定された1難聴家系 第59回日本聴覚医学会総会・学術講演会 下関市 2014年11月27日-28日
- 49) 仲野敦子、有本友季子、松永達雄、高橋典子、斎藤伸子、工藤典代 補聴器装用での療育指導が有効であった Auditory neuropathy spectrum disorder の一症例—新生児聴覚スクリーニング後5年の経過 第59回日本聴覚医学会総会・学術講演会 下関市 2014年11月27日-28日
- 50) 和佐野浩一郎、松永達雄、小川郁 先天性血小板減少と進行性難聴により発見された MYH9 異常症の1家系 第59回日本聴覚医学会総会・学術講演会 下関市 2014年11月27日-28日
- 51) 北尾恭子、守本倫子、仲野敦子、有本友季子、杉内智子、増田佐和子、岡本康秀、森田訓子、加我君孝、松永達雄 遺伝子解析を行った Auditory Neuropathy における DPOAE の経過 第59回日本聴覚医学会総会・学術講演会 下関市 2014年11月27日-28日
- 52) 藤岡正人、細谷誠、松永達雄、小川郁、岡野栄之 MYO15A 新規遺伝子変異症例からの疾患特異的 iPS 細胞の樹立 第14回日本再生医療学会総会 横浜市 2015年3月19日-21日
- 53) 細谷誠、藤岡正人、渡部孝太郎、岡本理志、曾根岳史、松永達雄、赤松和土、小川郁、岡野栄之 ヒト患者由来 PENDRED 症候群特異的 iPS 細胞を用いたヒト内耳 PENDRIN 陽性細胞の解析 第14回日本再生医療学会総会 横浜市 2015年3月19日-21日
- 54) C. Hatano, T. Yokoi, K. Wakui, K. Enomoto, Y. Kuroda, I. Ohashi, R. Kosaki, K. Kurosawa. Contiguous deletion of CADPS2 and GRM8 associates with severe autism spectrum disorder. American Society of Human Genetics, 2014.10.21
- 55) K. Kosaki, T. Takenouchi, A. Watanabe, H. Miyake, T. Abe, C. Torii, K. Nakabayashi, K. Hata, R. Kosaki. Recurrent hydrocephalus by POMT2 mutation unraveled by exome sequencing of DNA from preserved Umbilicus. American Society of Human Genetics, 2014.10.19

- 56) R Kosaki, T Takenouchi, Y Tsukahara, R Horikawa, K Kosaki Four-decade-old Mummified Umbilici Making Retrospective Molecular Diagnosis of Ornithine Carbamoyltransferase Deficiency European Society of Human Genetics, 2014.6.9
- 57) 加藤芙弥子 松本直通 鶴崎美德 小崎里華 中島信一 深見真紀 緒方勤 SKI 遺伝子変異が同定された Shprinzen-Goldberg 症候群の男児 第 59 回日本人類遺伝学会 2014.11.20
- 58) 仁科幸子 小崎里華 横井匡 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 59 回日本人類遺伝学会 2014.11.20
- 59) 小崎里華 水口浩一 師田 信人 鳥居千春 小崎 健次郎: PTDSS 変異を有した Lenz-Majewski 症候群の 1 例: 合併症としての頭蓋頸椎移行部狭窄 第 59 回日本人類遺伝学会 2014.11.20
- 60) 高橋健 佐々木愛子 大寺由佳 兼重昌夫 太崎友紀子 小川浩平 杉林里佳 小澤克典 和田友香 梅原永能 和田誠司 小崎里華 伊藤裕司 左合治彦: 当院で出生前に 13 トリソミーと診断された 31 症例の臨床経過 第 59 回日本人類遺伝学会 2014.11.20
- 61) 武内俊樹 山口有 谷川瑛子 鳥居千春 小崎里華 岡野栄之 小崎健次郎: PDGFRB 遺伝子変異による過成長を特徴とする新規症候群 第 59 回日本人類遺伝学会 2014.11.20
- 62) 丸岡亮 武内俊樹 清水厚志 鳥居千春 三須久美子 日傘幸一郎 松田文彦 太田有史 谷戸克己 倉持 朗 有馬好美 大塚藤男 吉田雄一 森山啓司 小崎里華 新村真人 佐谷秀行 小崎健次郎 第 6 回日本レックリングハウゼン病学会学術大会 2014. 11.16
- 63) 小崎里華 武内俊樹 堀川玲子 塚原優己 小崎健次郎: 乾燥臍帯を用いた遺伝カウンセリングの有用性 第 54 回日本先天異常学会 2014.7.27
- 64) 佐々木愛子 藤田秀樹 和田誠司 西山深雪 藤村千鶴子 小崎里華 左合治彦: 開放性神経管障害に対するスクリーニングとしてのクアトロテスト TM の意義 第 38 回日本遺伝カウンセリング学会 2014.6.29
- 65) 西山深雪 井原千琴 佐々木愛子 和田誠司 太崎友紀子 杉林里佳 梅原永能 上原麻理子 藤村千鶴子 藤田秀樹 小崎里華 左合治彦: 当院における NIPT 外来受診患者 849 名の居住地分布の検討 第 38 回日本遺伝カウンセリング学会 2014.6.28
- 66) 藤村千鶴子 藤田秀樹 奥山虎之 和田誠司 左合治彦 小崎里華: 出産を前提に出生前診断を考慮して遺伝カウンセリングを受けた 8 例の検討 第 38 回日本遺伝カウンセリング学会 2014.6.28
- 67) 小崎里華 武内俊樹 武田憲子 鏡雅代 中林一彦 秦健一郎 小崎健次郎 Simpson-Golabi 症候群に発症した肝芽腫のエクソーム解析 第 37 回日本小児遺伝学会学術集会 2014. 4.10
- 68) 山口有 鳥居千春 武内俊樹 渡邊淳 三宅秀彦 小崎里華 中林一彦 秦健一郎 小崎健次郎: 凍結保存臍帯により確定診断に至った家族性先天性水頭症 第 37 回日本小児遺伝学会学術集会 2014. 4.10
- 69) 青木洋子、新堀哲也、岡本伸彦、水野誠司、黒澤健司、緒方勤、井上晋一、松原洋一「ヌーナン症候群の新規原因遺伝子 RIT1 の同定」第 117 回日本小児科学会学術集会 2014 年 4 月 11-13 日
- 70) Aoki Y, Niihori T, Inoue SI and Matsubara Y 「Molecular analysis of RASopathies using next generation sequencer」The 14 th East Asian Union of Human Genetics (EAUHGS) Annual Meeting. 2014 年 11 月 20 日
- 71) 青木洋子「次世代シーケンサーを用いた希少遺伝性疾患の遺伝子解析研究の現状」日本人類遺伝学会第 59 回大会 「診療における次世代シーケンサーの活用と課題」シンポジスト 2014 年 11 月 19-22 日
- 72) 鈴木尋之、辻美千子、森田淳平、丸岡亮、鈴木聖一、森山啓司. 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.第 54 回日本先天異常学会学術集会、神奈川、平成 25 年 7 月 26-27 日.
- 73) Suzuki H, Tsuji M, Moriyama K. Examination about the abnormality of the number and the eruption of the teeth in 16 cases of cleidocranial dysplasia. Sarawak, Oct 17-20th, 2014
- 74) 黒澤健司 診療における次世代シーケンス解析 - 結果のまとめ方と伝え方 - 第 38 回日本遺伝カウンセリング学会 2014.27-29. 東大阪市
- 75) 黒澤健司 小児科診療における次世代シーケンス解析. 第 59 回日本人類遺伝学会 2014.11.20-22. 東京
- 76) 古庄知己、坂翔太、積田奈々、笠原優子、岳鳳鳴、水本秀二、小林身哉、中山淳、野村義宏、三宅紀子、松本直通、涌井敬子、福嶋義光、簗持淳、菅原一幸、佐々木克典、武田伸一、岡田尚巳: DDEDS の疾患モデルとしての D4st1 欠損マウスの表現型解析. 第 37 回日本小児遺伝学会 (平成 26 年 4 月 10 日 於名古屋市立大学、名古屋)
- 77) 古庄知己, 三宅紀子, 福嶋義光. D4ST1-deficient Ehlers-Danlos 症候群における iPS 細胞とノックアウトマウスの確立. 第 117 回日本小児科学会学術集会 (平成 26 年 4 月 11-13 日 於 名古屋国際会議場)
- 78) 古庄知己、山口智美、石川真澄、黄瀬恵美子、涌井敬子、福嶋義光: 次世代シーケンサ ion

- PGM を用いた遺伝性結合組織疾患の候補遺伝子解析. 第 37 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会 (平成 26 年 6 月 27 日~29 日 於 近畿大学ノーベンバーホール、東大阪)
- 79) Kosho T, Saka S, Tsumita N, Kasahara Y, Mizumoto S, Yue F, Kobayashi M, Nakayama J, Miyake N, Nomura Y, Hatamochi A, Fukushima Y, Matsumoto N, Sugahara K, Sasaki K, Takeda S, Okada T: Phenotypic Features of Knockout Mice for dermatan 4-O-sulfotransferase 1 (D4ST1)-deficient Ehlers-Danlos Syndrome (DDEDS). The European Human Genetics Conference 48th, Milan, May 31-June 3, 2014.
- 80) 古庄知己、山口智美、石川真澄、黄瀬恵美子、高野亨子、中村勝哉、涌井敬子、福嶋義光：次世代シーケンシング PGM を用いた遺伝性結合組織疾患パネル解析. 日本人類遺伝学会第 59 回大会 (2014/11/19-22 於：タワーホール船堀, 東京)
- 81) Kosho T, Ishikawa M, Kise E, Takahashi J, Yuzuriha S, Fukushima Y. Intra-nasal DDAVP administration for the prevention of massive subcutaneous hematoma in dermatan 4-O-sulfotransferase 1 (D4ST1)-deficient Ehlers-Danlos Syndrome (DDEDS). American Society of Human Genetics 64th Annual Meeting, San Diego, Oct 18-22, 2013.
- 82) 古庄知己：「EDS 研究の現状」2014 年度 JEFA 総会 (2014/6/14 於 鎌倉芸術館)
- 83) 古庄知己：「遺伝子診療に関する基本～難聴遺伝子診療外来での経験から～」第 6 回難聴遺伝子の研究会 (2014/7/5 於 慶應義塾大学病院)
- 84) 古庄知己：「難病対策のあり方を考える～医師の立場から～遺伝カウンセリングを中心に」神経疾患ケアシンポジウム (2014/7/12 於 信州大学医学部附属病院)
- 85) 古庄知己：「血管奇形を伴う奇形症候群の遺伝学的背景」第 11 回血管腫・血管奇形研究会 (2014/7/20 於 信州大学医学部附属病院)
- 86) 古庄知己：「長野県における新型出生前診断への対応」飯田市立病院勉強会 (2014/9/17 於 飯田市立病院)
- 87) 古庄知己：「先天代謝異常症と遺伝カウンセリング」第 10 回長野県稀少難病治療研究会 (2014/10/10 於 信州大学医学部附属病院)
- 88) 古庄知己：「長野県における新型出生前診断への対応」新生児看護セミナー (2014/11/15 於 長野県立こども病院)
- 89) 古庄知己：「障がいを持つ子どもたちが安心して暮らせる社会をめざして！」NPO 法人未来の風「療育センターらいふ・みらい」設立 10 周年記念式典 (2014/11/29 於 ホテル翔峰)
- 90) 古庄知己：「信州家族性腫瘍ネットワーク (仮) 構築の提案」第 20 回信州遺伝子診療研究会 (2015/1/30 於 信州大学医学部)
- 91) Takao Togawa, Tokio Sugiura, Koichi Ito, Takeshi Endo, Atsuo Kikuchi, Natsuko Ichinoi, Shigeo Kure, Shinji Saitoh. Comprehensive mutation analysis using Ion PGM in 95 patients with neonatal intrahepatic cholestasis. 64th Annual Meeting of American Society of Human Genetics, San Diego, USA, 10/18-21/2014
- 92) Yutaka Negishi, Ayako Hattori, Ikumi Hori, Naoki Ando, Fuyuki Miya, Tsunoda Tatsuhiko, Nobuhiko Okamoto, Mitsuhiro Kato, Mami Yamasaki, Yonehiro Kanemura, Kenjiro Kozaki, Shinji Saitoh. Truncating mutation of NFIA causes a brain malformation and urinary tract defect. 64th Annual Meeting of American Society of Human Genetics, San Diego, USA, 10/18-21/20
- 93) 堀いくみ、上田博子、伊藤孝一、服部文子、杉浦時雄、長崎理香、加藤丈典、安藤直樹、齋藤伸治 当院における胎児期脳室拡大児 41 例の検討、日本小児科学会学術集会 平成 26 年 4 月 11-13 日 (名古屋)
- 94) 服部文子、堀いくみ、根岸豊、安藤直樹、伊藤哲哉、齋藤伸治 デュシエンヌ型筋ジストロフィーにおける心拍変動の特性 (第一報) 第 56 回日本小児神経学会学術集会 平成 26 年 5 月 29-31 日 (浜松)
- 95) 根岸豊、堀いくみ、服部文子、安藤直樹、伊藤哲哉、齋藤伸治 当院におけるミトコンドリア病に対するピルビン酸ナトリウム療法 の経過 第 56 回日本小児神経学会学術集会 平成 26 年 5 月 29-31 日 (浜松)
- 96) 堀いくみ、根岸豊、服部文子、安藤直樹、早川文雄、辻健史、久保田哲夫、奥村彰久、夏目淳、齋藤伸治 重症・劇症型脳症の臨床的検討 第 56 回日本小児神経学会学術集会 平成 26 年 5 月 29-31 日 (浜松)
- 97) 根岸豊、堀いくみ、服部文子、安藤直樹、齋藤伸治、水野健太郎、宮冬樹、角田達彦、岡本伸彦、加藤光広、山崎麻美、金村米博、小崎健次郎 NFIA 遺伝子変異は 1p32-p31 欠失症候群の中核症状を規定する 第 59 回日本人類遺伝学会 平成 26 年 11 月 20-22 日 (東京)
- 98) 横井摂理、石原尚子、夏目淳、堤真紀子、大江瑞恵、加藤武馬、稲垣秀人、柳原格、齋藤伸治、倉橋浩樹 水無脳症を呈した TUBA1A 遺伝子異常の一例 第 59 回日本人類遺伝学会 平成 26 年 11 月 20-22 日 (東京)
- 99) 宮本達雄 他 放射線感受性 SNP の定量的評価系構築のためのヒト培養細胞における一塩基編集法の開発 第 55 回原子爆弾後障害研究会 (長崎) 2014 年 6 月
- 100) 宮本達雄 他 ヒト分裂期チェックポイント欠損症における PLK1-KIF2A 経路の

- 亢進による織毛病発症機構 第57回日本放射線影響学会(鹿児島)2014年10月
- 101) 柳原啓見 他 紫外線損傷応答における放射線修復因子 NBS1 の機能とマウスモデルの作製 第57回日本放射線影響学会(鹿児島)2014年10月
- 102) 角田治美 他 横紋筋肉腫治療終了後、長期寛解を維持している染色分体早期解離(PCS)症候群の姉弟例 第56回日本小児血液・がん学会(岡山)2014年11月
- 103) 松浦伸也 他 次世代シーケンサーとゲノム編集法を用いた非コード領域の原因変異の解析 第59回日本人類遺伝学会(東京)2014年11月
- 104) 宮本達雄 他 ヒト紡錘体チェックポイント欠損症における細胞増殖に共役した一次織毛退縮制御の破綻による織毛病発症機構 第37回日本分子生物学会年会(横浜)2014年11月
- 105) Royba E, et al. Individual difference of radiosensitivity evaluated by semi-automatic cytokinesis-block micronucleus assay. The 4th International symposium of Phoenix Leader Education Program for Renaissance from Radiation Disaster (広島)2015年2月
- 106) Akutsu SN, et al. Chromosomal analysis in myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia cell lines through the cytokinesis block micronucleus assay (CBMA) and cytogenetic study. The 4th International symposium of Phoenix Leader Education Program for Renaissance from Radiation Disaster (広島)2015年2月
- 107) Yanagihara H, et al. NBS1 initiates UV damage tolerance. The 30th RBC-NIRS International symposium (京都)2015年2月
- 108) Miyamoto T, et al. Constitutive activation of cell proliferation coupled-ciliary disassembly in a spindle assembly checkpoint-deficiency syndrome. The 5th International symposium of RIRBM, Hiroshima University (広島)2015年3月
- 109) Royba E, et al. Individual difference of radiosensitivity evaluated by semi-automatic cytokinesis-block micronucleus assay. The 5th International symposium of RIRBM, Hiroshima University (広島)2015年3月
- 110) 前田寿幸. Beckwith-Wiedemann 症候群におけるインプリント DMR のマルチローカスメチル化解析. 第69回佐賀小児科地方会 2014.4.5. 佐賀
- 111) 大塚泰史. Beckwith-Wiedemann 症候群における片親性父性ダイソミーの遺伝学多様性と臨床症状との関連. 第69回佐賀小児科地方会 2014.4.5. 佐賀
- 112) 中林一彦、Court Franck、田山千春、Romanelli Valeria、副島英伸、和氣徳夫、Esteller Manel、緒方勤、秦健一郎、Monk David. Genome-wide parent-of-origin DNA methylation analysis reveals the intricacies of the human imprintome and suggests a germline methylation independent control of imprinting in the placenta. 第8回日本エピジェネティクス研究会年会 2014.5.25-27. 東京大学(抄録集 p46, ポスターP-7)
- 113) 西岡憲一、Hitomi Miyazaki, Ken Higashimoto, Yukari Yada, Takaho A. Endo, Jafar Sharif, Manabu Nakayama, Hidenobu Soejima, Haruhiko Koseki, Susumu Hirose. Ash11 methylates Lys36 of histone H3 independently of transcriptional elongation to counteract Polycomb silencing. 第8回日本エピジェネティクス研究会年会 2014.5.25-27. 東京大学(抄録集 p55, ポスターP-26)
- 114) 前田寿幸、Rumbajan Janette Mareska、東元 健、中林一彦、八木ひとみ、秦健一郎、城圭一郎、副島英伸. Beckwith-Wiedemann 症候群と肝芽腫における multiple methylation defect の解析. 第8回日本エピジェネティクス研究会年会 2014.5.25-27. 東京大学(抄録集 p83, ポスターP-81)
- 115) 副島英伸、Rumbajan Janette Mareska、畑田出穂、中林一彦、秦健一郎、青木茂久、関博之、竹田省、城圭一郎. Small for gestational age (SGA) 胎盤のゲノムワイド DNA メチル化解析. 日本人類遺伝学会第59回大会 2014.11.19-22. 東京(2P-016 プログラム・抄録集 p343)
- 116) 平成25年度長崎県医師会母体保護法指定医師研修会 平成26年3月2日(日), 長崎県医師会館. 産婦人科における臨床遺伝学-ゲノム医療の展開- 総論.
- 117) 第18回小児血液セミナー 平成26年4月5日(土), ANAクラウンプラザホテル福岡. 「小児血液・主要研究における全エクソーム解析の可能性」次世代シーケンサーを用いた疾患解析法~総論
- 118) 第57回日本形成外科学会総会・学術集会 平成26年4月9日(水)~11日(金), 長崎ブリックホール. 特別企画「予防的乳房切除の今後」特別企画1-1 遺伝子診断が医療にもたらすもの
- 119) 平成26年度長崎県高等学校理科教育研究会第55回定期大会総会, 2014年5月23日(金)長崎県佐世保北高校. 医学系研究のための高等学校理科から医学部学生教育について
- 120) 第23回日本組織適合性学会大会@長崎大学良順会館 ランチョンセミナー 次世代シーケンサーで何が出来るのか 平成26年9月14日(日)
- 121) 第10回広島大学-長崎大学連携研究事業カンファレンス -放射線災害医療の国際

教育拠点確立に向けた機関連携事業- 2014年5月31日(土), 場所:長崎大学良順会館専斎ホール, 長崎. digital PCR を利用した rare variant/mutation 検出法の検討. 渡辺聡, 朝重耕一, 吉浦孝一郎, 三嶋博之, 木下晃

- 122) 第59回日本人類遺伝学会 2014年11月19日(水)~22日(土), 場所:タワーホール船堀(東京都江戸川区), 東京
- 123) 1B0-1: 家族性肺がんにおける新規責任遺伝子の同定. Novel causative gene of familial non-small cell lung cancer. 朝重耕一, 渡辺聡, 三嶋博之, 木下晃, 松本桂太郎, 及川将弘, 宮崎拓郎, 土谷智史, 山崎直哉, 福島喜代康, 永安 武, 吉浦孝一郎
- 124) 1O1-3: 多発性歯牙腫合併症例を含む SATB2 遺伝子変異症候群の新規変異の同定. Identification of Novel Mutations in Patients with SATB2 Gene Mutation Syndrome without Multiple Odontom. 三嶋博之, 菊入 崇, 三古谷 忠, 木下晃, 吉浦孝一郎
- 125) 1O14-2: ddPCR を用い他 McCune-Albright 症候群の GNAS モザイク変異検出の試み. GNAS mosaic mutation detection of the McCune-Albright syndrome with ddPCR. 渡辺 聡, 伊達木澄人, 中富明子, 木下 晃, 朝重耕一, 木下英一, 三嶋博之, 森内浩幸, 吉浦孝一郎
- 126) 2O3-2: Panic 障害多発家系例に対する Exome 解析. The molecular analysis of familial Panic disorder. 森本芳郎, 小野慎治, 森 貴俊, 黒滝直弘, 吉浦孝一郎, 小澤寛樹
- 127) 3O4-1: 母体血漿中への妊娠関連胎盤特異的 microRNA の流入量および分娩後の消失速度と陣痛との関連について. Effect of labor on plasma concentrations and postpartum clearance of pregnancy-associated, plasma-specific microRNA. 森崎慎太郎, 三浦清徳, 東島 愛, 阿部修平, 三浦生子, 長谷川ゆり, 吉田 敦, 金内優典, 吉浦孝一郎, 増崎英明
- 128) 3O4-2: 母体血と比較して胎児血で高発現する microRNA の同定. Identification of highly expressed microRNAs in fetal blood cells compared maternal blood cells. 東島 愛, 三浦清徳, 三嶋博之, 木下 晃, 塚本大空, 阿部修平, 長谷川ゆり, 吉田 敦, 吉浦孝一郎, 増崎英明
- 129) 3O4-3: 母体血漿中 miR-517a および miR518b は前置胎盤に対する帝王切開時の出血量に関連する. miR-517a and miR518b in maternal plasma as a predictive marker for the hemorrhage volume in placenta previa at delivery. 長谷川ゆり, 三浦清徳, 東島 愛, 阿部修平, 三浦生子, 吉田 敦, 金内優典, 吉浦孝一郎, 増崎英明
- 130) 3O4-4: 母体血漿中 cell-free microRNA 流入量と母体の body mass index および新生児出生体重との関連. Circulating levels of maternal plasma cf-miR-21 are associated with maternal body mass index and neonatal birth weight. 渡 直樹, 三浦清徳, 東島 愛, 長谷川ゆり, 阿部修平, 三浦生子, 村上優子, 三嶋博之, 木下 晃, 金内優典, 吉浦孝一郎, 増崎英明
- 131) 3O4-5: 相胎間輸血症候群発症予測における母胎血漿中胎盤特異的 cell-free mRNA の有用性に関する検討. Predominantly placenta-expressed mRNAs in maternal plasma as predictive markers for twin-twin transfusion syndrome. 村上優子, 三浦清徳, 東島 愛, 長谷川ゆり, 阿部修平, 三浦生子, 三嶋博之, 木下 晃, 金内優典, 吉浦孝一郎, 増崎英明
- 132) 3O11-4: NILM/ASC-US 例における HPV-16 単独感染群と HPV-52 単独感染群の細胞診所見の変化. Single human papillomavirus 16 or 52 infection and later cytological findings in Japanese women with NILM or ASC-US. 阿部修平, 三浦清徳, 三浦生子, 山崎健太郎, 長谷川ゆり, 東島 愛, 吉田 敦, 金内優典, 吉浦孝一郎, 増崎英明
- 133) 坂手龍一, 古江・楠田美保, 松田潤一郎, 小原有弘, 川原信夫, 小阪拓男, 保富康弘, 米田悦啓 「厚生労働省: 創薬・疾患研究用生物資源 - 薬用植物、医学実験用霊長類、ヒト組織、培養細胞、実験動物、幹細胞、難病資源 -」(実物つきパネル展示「バイオリソース勢ぞろい」NBRP) 第37回日本分子生物学会年会、パシフィコ横浜、2014年11月25-27日
- 134) (独) 医薬基盤研究所 難病・疾患資源研究部(坂手龍一、松田潤一郎、松山晃文)、同 霊長類医科学研究センター、同 薬用植物資源研究センター 「(独) 医薬基盤研究所創薬・疾患研究用生物資源・薬用植物、医学実験用霊長類、ヒト組織、培養細胞、実験動物、幹細胞、難病資源」 第87回日本生化学会大会 国立京都国際会館 2014年10月15-18日
- 135) 冨田まや子、平田誠、佐々木光穂、樋野村亜希子、前畑みどり、高橋一朗、増井徹、山野嘉久、吉良潤一、坂手龍一、勝本真平、小原有弘、米田悦啓、松山晃文 「難病研究資源バンクにおける収集試料の HLA タイピング実施による難病研究の推進」 日本組織適合性学会大会、長崎大学熱帯医学研究所、2014年9月13-15日
- 136) 坂手龍一 「希少疾患生体試料バンクの構築」 第二回 希少疾患登録ワークショップ、品川インターシティホール、2014年7月25日
- 137) 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、近畿大学 11 月ホール、2014 年 6 月 27-29 日

138) 坂手龍一 「(独) 医薬基盤研究所 難病研究資源バンクの展開」 BIOtech 2014 アカデミックフォーラム、東京ビッグサイト、2014 年 5 月 14-16 日

139) 増井徹、平田誠、樋野村亜希子、倉田真由美、前畑みどり、茅田まや子、田中早苗、坂手龍一、高橋一朗、渡辺智子、米田悦啓、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 37 回日本小児遺伝学会学術集会、名古屋市立大学桜山キャンパス、2014 年 4 月 10 日

140) 坂手龍一 「独立行政法人医薬基盤研究所 難病研究資源バンク」 第 37 回日本小児遺伝学会学術集会、名古屋市立大学桜山キャンパス、2014 年 4 月 10 日

141) 沼部 博直: Hallermann-Streiff 症候群, 神経症候群 (第 2 版) (IV), p565-568, 日本臨牀社, 2014

H. 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

〔Ⅲ〕

分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

ヌーナン症候群関連疾患の研究

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・研究所長

研究要旨

ヌーナン症候群では、これまでに約70%の症例で病因遺伝子が明らかにされているが、残る症例における病因遺伝子は不明である。最近、新たなヌーナン症候群の病因遺伝子としてRASA2, A2ML1, RRASが報告され、いずれも機能実験などによる確認が行われた。今後、遺伝子診断におけるリストに追加すると共に、臨床病型との相関や悪性腫瘍発生の可能性について検討していくことが重要と考えられる。

研究協力者

青木洋子（東北大学・大学院医学系研究科）
新堀哲也（東北大学・大学院医学系研究科）
井上晋一（東北大学・大学院医学系研究科）

A. 研究目的

本分担研究では、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・網羅的検討のうち、ヌーナン症候群関連疾患について検討を行うことが目的である。

ヌーナン症候群では、これまでに約70%の症例で病因遺伝子が明らかにされている。残る症例については毎年続々と新しい病因遺伝子が報告されている。それらの情報を遅滞なく収集し、ヌーナン症候群の診断基準及び診療指針に取り入れていくことが重要と考えられる。

B. 研究方法

文献検索を中心とする情報収集を行った。（倫理面への配慮）

本分担研究ではヒトの検体や個人情報を扱わないため、倫理委員会での審査などの特段の配慮は必要ないと考えられる。

C. 研究結果

1) RASA2遺伝子の変異によるヌーナン症候群

ハーバード大学のChenらは、既知の病因遺伝子に変異を認めない27名のヌーナン症候群患者に対して、次世代シーケンスを用いた遺伝子解析をおこなった（Proc Natl Acad Sci USA, 111(31):11473-8, 2014）。そ

の結果、すでに報告されているRIT1あるいはMAP2K1遺伝子に変異を持つ患者に加えて、これまでに報告されていないRAS p21 protein activator 2 (RASA2)遺伝子に変異を持つ3人の患者を同定した。同定された変異はRAS/ERK経路を活性化させることが確認され、病因遺伝子と考えられた。変異のうち2つは機能喪失型変異、1つは dominant-negative効果を持つ変異であった。

RASA2の生理的機能については不明な点が多いが、これまでに子宮がん、大腸がん、子宮内膜がんなどで54種類のミスセンスまたはナンセンス変異が報告されている。このことから、RASA2はがん抑制遺伝子である可能性が示唆される。今後、RASA2遺伝子変異を持つヌーナン症候群患者において、悪性腫瘍の発生を注意深くモニターする必要があると考えられる。この他にもSPRY1、MAP3K8遺伝子変異が同定されているがヌーナン症候群との関連は不明である。

また、RIT1およびRASA2遺伝子のいずれにも変異を有する症例があり、いずれの変異もヌーナン症候群の臨床病型に寄与していると考えられた。またRIT1およびTGFB2遺伝子のいずれにも変異を有する症例が同定され、後者の変異によるマルファン症候群としての臨床病型が示唆されている。さらに、Fraser症候群の原因であるFRAS1遺伝子に変異を持つ患者や、von Willebrand病の原因となるVWF遺伝子に変異を持つ患者が同定されており、臨床診断の訂正がなされたと報告された。

2) A2ML1遺伝子の変異によるヌーナン症候群

オランダ、ナイメーヘンのラドバウド大学のVisserらは、ヌーナン症候群患者とその両親の全エクソーム解析解析で、A2ML1遺伝子の新生突然変異を同定した (Eur J Hum Genet. 23(3):317-24, 2015)。155名のヌーナン症候群患者を検索したところ、さらに2名にA2ML1遺伝子の変異が認められた。同定された遺伝子変異をゼブラフィッシュに導入したところ、心奇形などの発生異常が観察されたことからヌーナン症候群の病因であると考えられた。

3) RRAS遺伝子の変異によるヌーナン症候群

イタリア、ローマの国立衛生研究所のFlexらは、候補遺伝子解析によって2名のヌーナン症候群患者に2つのRRAS遺伝子変異(生殖細胞系列の変異)を同定した (Hum Mol Genet. 23(16): 4315-4327, 2014)。同定された遺伝子変異をC.elegansで発現させたところ、RAS伝達系の亢進と表現型の異常が認められた。

また、しばしばヌーナン症候群に合併することがある若年性骨髄単球性白血病

(juvenile myelomonocytic leukaemia, JMML) 110症例を検索したところ、そのうち2例にRRAS変異の体細胞変異が同定された。

4) RIT遺伝子の変異によるヌーナン症候群 2013年に私たちの研究グループがヌーナン症候群の新規病因遺伝子としてRIT1を報告した(180人中17人)(Aoki Y, Am J Hum Genet. 93(1):173-80, 2013)が、その後、海外の研究室からもそれを確認する論文が発表されている。上記のChenらの報告の他にも、ポーランドのGosらは106人の患者中4人に、ブラジルのBertolaらは、70人中6人にRIT1遺伝子変異を同定した(Gos M, Am J Med Genet A. 164A(9):2310-6, 2014; Bertola DR, Am J Med Genet A. 164A(11):2952-7, 2014)。

D. 考察

ヌーナン症候群の病因遺伝子として、RASA2, A2ML1, RRASがあらたに報告された。いずれも機能実験などによる確認が行われている。これまで、PTPN11, SOS1, RAF1, KRAS, RIT1, MAP2K1, BRAF, NRAS遺伝子がヌー

ナン症候群の病因として知られているほか、ヌーナン症候群様臨床病型をしめすものとして、SHOC2, CBL遺伝子変異が同定されており、その分子遺伝学的基盤はさらに広がりを見せている。今後も新たな病因遺伝子が発見されてくるものと思われる。

これまでに発見されたヌーナン症候群病因遺伝子はすべて細胞内に存在する分子であったが、新たに発見されたA2ML1遺伝子から産生されるsecreted protease inhibitor α -2-macroglobulin (A2M)-like-1は細胞外に存在している。本症候群の病因病態のスペクトラムを拡大する重要な知見と考えられる。ヌーナン症候群の病因遺伝子は、種々の悪性腫瘍で認められる体細胞変異を起こす遺伝子とのオーバーラップが指摘されている。新たに発見されたRRAS遺伝子についてもJMMLにおける体細胞変異が同定された。RIT1遺伝子についても、最近、Cancer Genome Atlas Research Networkが肺腺癌の13%に観察されると報告している

(Nature 511(7511):543-50, 2014)。今後、ヌーナン症候群患者のフォローを行う上で、留意すべき知見と考えられる。

E. 結論

ヌーナン症候群の病因遺伝子として、RASA2, A2ML1, RRASがあらたに報告された。今後、遺伝子診断におけるリストに追加すると共に、臨床病型との相関や悪性腫瘍発生の可能性について検討していくことが重要と考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 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.

2) 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.

3) 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):6553-66, 2014.

3) 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):1068-72, 2014

4) 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.* 2014 Dec 10. [Epub ahead of print]

5) 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 lentiginos. *Am J Med Genet A.* 2014 Nov 25. doi: 10.1002/ajmg.a.36842. [Epub ahead of print]

6) 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.* 2015 Jan 20. pii: deu364. [Epub ahead of print]

7) 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* (in press)

2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

「マルファン症候群」「ロイス・ディーツ症候群」

研究分担者 森崎裕子

独立行政法人国立循環器病研究センター研究所 分子生物学部室長

研究要旨

マルファン症候群は、*FBNI*遺伝子の変異により結合組織の主要成分のひとつであるフィブリリンの質的あるいは量的異常をきたし、クモ状指・側弯・胸郭異常・扁平足などの骨格症状、水晶体偏位・近視・乱視などの眼症状、大動脈瘤/解離・僧帽弁異常などの心血管症状など、全身性に多彩な表現型を呈する遺伝性疾患である。また2004年、従来マルファン症候群2型と呼ばれていた一群の疾患群が、*TGF-β*受容体遺伝子の機能異常により発症することが示され、2005年新たにロイス・ディーツ症候群と命名された。さらに、近年、その他の*TGF-β*シグナル伝達系の遺伝子の機能異常により骨格系・心血管系にマルファン症候群類似の所見を呈するものがあることが明らかにされ、広義のロイス・ディーツ症候群に分類されている。

今年度の分担研究では、国際標準に立脚した奇形症候群領域の診療指針の網羅的検討を目的として、遺伝学的に診断の確定したロイス・ディーツ症候群の症例を中心に臨床データを再解析し、昨年度の本研究で作成したロイス・ディーツ症候群について年齢別診療手引きの妥当性を検討した。また、これらの疾患の診断を広汎にかつ効率的に行うことをめざし、遺伝子診断のためのあらたな遺伝子解析法についても検討した。さらに、その解析過程で得られたデータを詳細に分析することにより、*TGF-β3*遺伝子を新規のロイス・ディーツ症候群の原因遺伝子として同定した。

A. 研究目的

マルファン症候群およびロイス・ディーツ症候群は、ともに、クモ状指・側弯・胸郭異常・扁平足などの骨格症状、大動脈瘤/解離などの心血管症状などをはじめ全身性に多彩な表現型を呈する常染色体優性遺伝性の疾患であるが、動脈病変の分布と進行度、眼病変、合併症などで相違点があり、治療方針や予後を考える上でも遺伝子検査による鑑別診断がしばしば必要となる。また、血管外病変の比較的軽微な症例では、他の大動脈瘤・解離疾患やエーラス・ダンロス症候群との鑑別がしばしば必要となる。

本研究班では、鑑別診断に有効な臨床データの蓄積と分析、有効な遺伝子解析法について検討した。

B. 研究方法

1) 遺伝診療：当院結合織病外来では、マルファン症候群類縁の結合織異常が疑われた患者について、臨床的所見、家族歴、遺伝子検査を含めた総合的な診断システムのもとに確定診断を行い、定期検査・投薬治療・遺伝カウンセリングを含めた全身管理を行っている。診断においては、成人は身体所見・

家族歴および遺伝子診断を基本とし、小児は、家族歴と身体所見による診断を基本とし、必要に応じて遺伝子検査を併用しながら、改訂ゲント基準にもとづき確定診断を行った。

さらに確定診断されたマルファン症候群およびロイス・ディーツ症候群の臨床所見および経過を解析し、診療指針設定のためとして有用なデータを抽出した。

2) 遺伝子解析：当研究室では、従来、当院結合織病外来を受診した患者、および他院より解析を依頼された患者について、遺伝子解析の同意を得た上で血液を採取し、末梢血リンパ球より抽出したゲノムDNAを用いて遺伝子解析を行っている。

今回の研究では、従来のエクソンPCR-直接シーケンス解析法やMLPA法に代わる新たな遺伝子解析法の可能性を検討することとした。具体的には、候補遺伝子について一期的に解析するために、次世代シーケンサーを用いた解析法の有用性について検討した。具体的には、イルミナ社の

TruSeqCustumAmpliconシステムを用いて21遺伝子1363領域を患者検体ごとにマルチプレックスPCR法にて一期的に増幅し、患者識別のためのタグを付与したのちに8~16

患者検体を混合したものについて、Miseq システムを用いて遺伝子解析を行った。得られたデータについて、アンプリコンごとのカバレッジを検討し、その有用性を検討するとともに、検出された変異についてサンガー法を用いて確認を行い、解析エラーについても検討した。

(倫理面への配慮)

本研究における患者検体を用いた遺伝子解析については、既に国立循環器病センター倫理委員会の承認を得ており、施設および国などの指針を遵守し、書面によりインフォームド・コンセントを受けて研究を実施するなど、倫理面への配慮を十分に行った。他院から遺伝子解析のみ依頼された患者については、依頼先の医療機関における倫理委員会の承認を得てから解析に臨み、また、臨床情報については、共通の患者情報シートにより情報収集をおこなった。なお、遺伝子解析はすべて連結可能匿名化の上で行われた。

C. 研究結果

1) 遺伝診療：年齢別診療手引き

ロイス・ディーツ症候群については、症状の多様性や原因遺伝子も含めて疾患概念も確立していない疾患であることから、今回の研究班では、当院で遺伝子解析を行った *TGFBR1* および *TGFBR2* 遺伝子変異を有する LDS 患者 111 名について、臨床症状や経過の検討を行った。その結果、昨年度作成した年齢別診療手引きは、患者で認められた症状をほぼ網羅しており、手引きとしても妥当であると判断した。

2-1) 遺伝子解析：新規解析法の開発

従来の Sanger 法の基づくエクソン PCR 直接シーケンス法および MLPA 法に代わる遺伝子解析法として TruSeq Custum Amplicon システムを用いて 21 遺伝子をマルチプレックスで増幅し、Miseq を用いて効率的に解析する方法について検討した。解析の対象となった遺伝子は、①マルファン症候群およびロイス・ディーツ症候群の原因遺伝子として論文報告された遺伝子、②大動脈瘤・解離の原因遺伝子として論文報告された遺伝子、③エーラス・ダンロス症候群の原因遺伝子として報告された遺伝子、④類縁の TGF- β 関連遺伝子から選択した。(表 1)

(表 1) Custum Amplicon 解析遺伝子

<i>FBN1</i>	<i>TGFB1</i>
<i>FBN2</i>	<i>TGFB2</i>
<i>TGFBR2</i>	<i>TGFB3</i>
<i>TGFBR1</i>	<i>NOTCH1</i>
<i>ACTA2</i>	<i>COL1A2</i>
<i>MYH11</i>	<i>COL5A1</i>
<i>MYLK</i>	<i>COL5A2</i>
<i>COL3A1</i>	<i>FLNA</i>
<i>SMAD3</i>	<i>FLNB</i>
<i>SLC2A10</i>	<i>FLNC</i>
<i>SKI</i>	

このうち、実際の解析において、十分な増幅の得られなかった領域数は、*FBN1* の 4 領域、*TGFBR1* の 1 領域、*COL3A1* の 14 領域、*TGFB2* の 1 領域、*TGFB3* の 1 領域、*SMAD3* の 4 領域、*MYH11* の 12 領域、*MYLK* の 7 領域、*COL5A1* の 6 領域、*COL5A2* の 1 領域、であり、これらの領域については、別途 Sanger シークエンス法による追加解析を行った。解析対象は、従来のエクソン PCR 直接シーケンス法による解析にて *FBN1*, *FBN2*, *TGFBR1*, *TGFBR2* 遺伝子において原因変異が同定されなかったマルファン症候群あるいはロイス・ディーツ症候群疑い症例 14 例、大動脈瘤・解離合併症例 14 例、古典型エーラス・ダンロス症候群疑い症例 2 例、血管型エーラス・ダンロス症候群疑い症例 9 例、計 39 例を対象とした。その結果、ロイス・ディーツ症候群の新規遺伝子とされる、*SMAD3*, *TGFB2*, *TGFB3* の遺伝子変異を各 1 例ずつ 3 例、血管型エーラス・ダンロス症候群の原因遺伝子である *COL3A1* 遺伝子変異を 4 例、非症候群性大動脈解離の原因遺伝子である *ACTA2* 遺伝子変異を 1 例、古典型エーラス・ダンロス症候群の原因遺伝子である *COL5A1* あるいは *COL5A2* 遺伝子変異を各 1 例ずつ 2 例、計 10 例において、原因遺伝子が検出された。検出された変異については、全て Sanger シークエンス法にて再確認を行った。また、スプライス変異の一例については、皮膚線維芽細胞を用いた mRNA 解析により、スプライス異常が確認された。さらに、各遺伝子変異について、論文報告された臨床症状(表現型)と遺伝子型との関連を見たところ、臨床診断と遺伝子診断との間に矛盾はなく、原因遺伝子であると判断した。

変異の検出された10例のうち9例については、1塩基置換によるミスセンス・ナンセンス変異あるいはスプライス変異であり、通常の配列解析手法で検出された。残りの1例は、領域欠損により2エクソンを欠失している変異であったが、各アンプリコンごとのカバレッジ数を検体間で比較検討することにより欠損を疑われ、LA-PCR法にて欠損領域が最終確認されたものである。

なお、解析済みの*FBN1*, *TGFBR2*, *TGFBR2* 遺伝子については、新たな変異は検出されていない。

2-2) 遺伝子解析：新規原因遺伝子の同定
「大動脈瘤・解離合併症例の原因探索のための全エクソーム解析研究」のデータを解析することにより、発端者3名について*TGFBR3* 遺伝子変異を検出した。さらに家系解析を追加することにより、この変異がロイス・ディーツ症候群様の症状を呈する家系メンバー計8例で検出され症状を認めない家系メンバーでは検出されないなど、遺伝型・表現型相関をみとめることより、新規のロイス・ディーツ症候群の原因遺伝子であることと同定し、国際会議において発表した(in press)。本研究2-1)のTruSeqCustum Ampliconシステムを用いた解析でも、同遺伝子変異によると考えられる新たな症例を1例みとめている。

D. 考察

マルファン症候群およびロイスディーツ症候群は、ともに生命予後に大きくかわる大動脈瘤・解離を高頻度で合併する遺伝性疾患であるが、血管外合併症、罹患血管の広がりや経過などにおいて、相互に異なる点も多いことから、患者管理においても遺伝子検査により鑑別診断を行うことが、新たなマルファン症候群の診断基準である改訂セント基準の中に明記されている。しかし、マルファン症候群の原因遺伝子である*FBN1* 遺伝子は遺伝子全長230kb、coding領域だけでも8.6 kb、65エクソンからなる巨大遺伝子であり、遺伝子解析自体容易でなかった。同様に、血管型エーラス・ダンロス症候群や古典型エーラス・ダンロス症候群の原因遺伝子である*COL3A1*, *COL5A1*, *COL5A2* 遺伝子も*FBN1* 遺伝子同様、巨大な遺伝子であり、従来は、解析アンプリコンを減らすことを目的として、皮膚線維芽細胞を用いたmRNA解析が行

われていた。mRNA解析による方法は解析アンプリコンを減らすことができる、スプライス異常を検出しやすい、という利点はあるが、解析には皮膚生検を必要とし、さらに、NMD(nonsense mediated decay)がある場合は、変異の検出が困難であるなどの難点もある。今回の*COL3A1* 遺伝子のエクソン欠失変異例でも、エクソン欠失の結果フレームシフトを生じ、早期停止コドンによる変異アレル由来mRNAのNMDを招いたために、mRNAからの検出が非常に困難であった症例であった。こうして領域欠失変異については従来はMLPA法以外のスクリーニングは困難であったが、今回、Custum Amplicon法によるマルチプレックス解析において、検体間のカバレッジを比較することにより、比較的容易に検出することが可能であった。解析の簡易さと変異検出力の高さを考えると、今回の方法は、非常に優れた解析法であるとおもわれた。

また、ロイス・ディーツ症候群については、当初の*TGFBR1* および*TGFBR2* の二つの原因遺伝子のみならず、ここ数年の間に他のTGF- β シグナル伝達系の遺伝子である*TGFBR2*, *SMAD3* も原因遺伝子として同定されてきたが、今回新たに*TGFBR3* 遺伝子も原因遺伝子とされた。原因遺伝子ごとに臨床症状や経過に違いはあるが、それぞれの患者数は現時点では非常に少ないため、臨床症状と遺伝子型の相関については十分に解析されてはならず、症例の蓄積が求められている。しかし、各患者について全ての遺伝子解析をすることは解析を必要とするアンプリコン数の多さから困難である一方、一般的なエクソーム解析は費用対効果の面から、研究以外での対応は難しいのが現状であった。これに対し、今回のCustum Ampliconシステムは、配列解析はもちろんのこと、データ解析の方法を追加することにより、従来のエクソンPCR直接シーケンス法に勝る点もあり、スクリーニング法としては非常に有効であることが示された。もちろん、増幅効率は均一ではなく、カバレッジ数の非常に少ない領域も散在する、シーケンスエラーも一部に存在するため従来法による確認を必要とする、などの短所はあるが、こうした限界を認識したうえでスクリーニング手段をして行うことのメリットは十分にあると考えられる。最近では、PCRによるCustum Amplicon法以

外のマルチプレックス増幅法も次々と開発されており、これらを有効に活用していくことが望ましいと思われた。今後は、これらの解析法について分析精度を向上させ、分析的妥当性を高めていくことが、マルファン症候群およびロイス・ディーツ症候群の遺伝子検査を普及させていくために必要不可欠と思われる。

E. 結論

マルファン症候群およびロイス・ディーツ症候群はともに大動脈瘤・解離を高頻度で合併する遺伝性疾患であり、患者管理のためにも、できるだけ早期に確定診断を受けることが重要である。しかし、しばしば他の大動脈疾患や結合織異常による疾患との鑑別は臨床所見のみからは難しいことも多く、診断において遺伝子診断が有用であることは国際会議においても明言されている。一方で、遺伝子診断のための遺伝子検査は、解析を必要とするアンプリコン数が非常に多いことから、従来のエクソンPCR 直接シーケンス法での解析は容易ではなく、現実には確定診断に至らず不十分な管理体制下に置かれている患者も少なくないことが予測される。今回の Custom Amplicon 法を用いた解析はスクリーニング法としては非常に優れていることが示された。しかし、診断法としては、安定したデータの得られる従前のエクソンPCR 直接シーケンス法の方が現時点では優れているが、新規解析法の分析精度を向上させ、分析的妥当性を高めていくことが、マルファン症候群およびロイス・ディーツ症候群の遺伝子検査を普及させていくためには必要と思われる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) Komiyama M, Ishiguro T, Yamada O, Morisaki H, Morisaki T: Hereditary hemorrhagic telangiectasia in Japanese

patients J Hum Genet 59: 37-41, 2014.

- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) Cheng J, Morisaki H, Toyama K, Sugimoto N, Shintani T, Tandelilin A, Hirase T, Holmes EW, Morisaki T: AMPD1: a novel therapeutic target for reversing insulin resistance BMC Endocr Disord 14: 96, 2014.
- 6) 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(3): p. 73-76.(2014).

2. 学会発表

- 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.
- 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)
- 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)
- 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.
- 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.

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

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

研究分担者 氏名・所属・職位
増井徹 慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター 教授

研究要旨

本研究班が今後計画する生体試料と情報のバンキングに関して、包括的同意の倫理的な検討を行った。特に、国内の医学における諸指針の規定を検討した。幾つかのパターンに分かれた検討が行えることが明らかになった。

A. 研究目的

本研究班が今後計画する生体試料と情報のバンキングに関して、包括的同意の倫理的な検討を行った。特に、国内の医学における諸指針の規定を検討する。

B. 研究方法

医学研究に関する2つの指針「人を対象とした医学系研究の倫理指針（統合指針）」と「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（ゲノム指針）」を検討し、実際の事例と比較して、患者を対象としたバンキングの可能性を検討する。

（倫理面への配慮）

現段階ではヒト試料・情報を取扱いののではないので、配慮の必要はない。

C. 研究結果

2つの医学研究倫理指針においては、「研究対象者等から同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性（統合指針）」或いは「将来的に他のヒトゲノム・遺伝子解析研究に利用される可能性（ゲノム指針）」として、「将来の研究」を視野に入れた項目が書かれているが、明示的に同意が必要がない場合についての記載がなく、それぞれの同意を要請する要件の記載が異なっているなど、混乱が見られる。我が国の中では、バイオバンクが設立されていて、多くのバンクで包括的同意を認めているが、体制が整わないところでは、バンクを前提とした包括的同意を導入することには無理があると考えるのが適切と考えられる。

指針は、同意の適応外、省略等に関して明示的な記載を避けていることがあり、混乱、温度

差などは施設、規模、体制の整備などの違いを反映して起こることが考えられる。

上記2つの指針における同意要請の違いについて、以下に引用する。それは、既存試料の利用に関する部分である。

統合指針では：

第5章 インフォームド・コンセント等

第12 インフォームド・コンセントを受ける手続等

1 インフォームド・コンセントを受ける手続等

(2) 自らの研究機関において保有している既存試料・情報を用いて研究を実施しよう

とする場合のインフォームド・コンセント

ア 人体から取得された試料を用いる研究

研究者等は、必ずしも文書によりインフォームド・コンセントを受けることを要しないが、文書によりインフォームド・コンセントを受けない場合には、3の規定による説明事項について口頭によりインフォームド・コンセントを受け、説明の方法及び内容並びに受けた同意の内容に関する記録を作成しなければならない。ただし、これらの手続を行うことが困難な場合であって次に掲げるいずれかに該当するときには、当該手続を行うことなく、自らの研究機関において保有している既存試料・情報を利用することができる。

（ア）人体から取得された試料が匿名化（連結不可能匿名化又は連結可能匿名化であって当該研究機関が対応表を保有しない場合に限る。）されていること。

（イ）人体から取得された試料が（ア）に該当しない場合であって、その取得時に当該研究における利用が明示されていない別の研究についての同意のみが与えられているときには、次に掲げる要件を満たしていること。

① 当該研究の実施について人体から取得された試料の

利用目的を含む情報を研究対象者等に通知し、又は公開していること。

② その同意が当該研究の目的と相当の関連性があると合理的に認められること。

(ウ) 人体から取得された試料が(ア)及び(イ)のいずれにも該当しない場合において、次に掲げる要件の全てを満たしていること。

① 当該研究の実施について人体から取得された試料の利用目的を含む情報を研究対象者等に通知し、又は公開していること。

② 研究が実施されることについて、研究対象者等が拒否できる機会を保障すること。

③ 公衆衛生の向上のために特に必要がある場合であって、研究対象者等の同意を受けることが困難であること。

イ 人体から取得された試料を用いない研究

研究者等は、必ずしもインフォームド・コンセントを受けることを要しないが、インフォームド・コンセントを受けない場合には、研究に用いられる情報が匿名化(連結不可能匿名化又は連結可能匿名化であって当該研究機関が対応表を保有しない場合に限る。)されている場合を除き、利用目的を含む当該研究についての情報を研究対象者等に通知し、又は公開し、研究が実施されることについて、研究対象者等が拒否できる機会を保障しなければならない。

一方で、ゲノム指針は以下のように述べている

14 研究を行う機関の既存試料・情報の利用

研究責任者は、自らの機関において保存している既存試料・情報をヒトゲノム・遺伝子解析研究に利用する場合(試料・情報を収集・分譲する場合を除く。)には、提供者又は代諾者等から既存試料・情報の利用に係る同意を受け、及び当該同意に関する記録を作成することを原則とする。ただし、当該同意を受けることができない場合には、次のいずれかに該当することについて倫理審査委員会の承認を得て、研究を行う機関の長の許可を受けたときに限り、当該既存試料・情報を利用することができる。

ア当該既存試料・情報が連結不可能匿名化されていること。

イ当該既存試料・情報がアに該当しない場合において、当該既存試料・情報が連結可能匿名化されており対応表を有していないときは、当該ヒトゲノム・遺伝子解析研究の実施について既存試料・情報の利用目的を含む情報を提供者等に通知し、又は公開していること。

ウ当該既存試料・情報がア及びイに該当しない場合にお

いて、既存試料・情報の提供時に当該ヒトゲノム・遺伝子解析研究における利用が明示されていない研究についての同意のみが与えられているときは、次に掲げる要件を満たしていること。

(ア)当該ヒトゲノム・遺伝子解析研究の実施について既存試料・情報の利用目的を含む情報を提供者等に通知し、又は公開していること。

(イ)その同意が当該ヒトゲノム・遺伝子解析研究の目的と相当の関連性があると合理的に認められること。

エ当該既存試料・情報がアからウまでに該当しない場合において、次に掲げる要件の全てを満たしていること又は法令に基づいていること。

(ア)当該ヒトゲノム・遺伝子解析研究により提供者等に危険や不利益が及ぶおそれが極めて少ないこと。

(イ)当該既存試料・情報を用いたヒトゲノム・遺伝子解析研究が公衆衛生の向上のために必要がある場合であること。

(ウ)他の方法では、事実上、当該ヒトゲノム・遺伝子解析研究の実施が不可能であること。

(エ)当該ヒトゲノム・遺伝子解析研究の実施状況について情報の公開を図り、併せて提供者又は代諾者等に問合せ及び試料・情報の研究への利用の拒否をする機会を保障するための措置が講じられていること。

(オ)提供者又は代諾者等の同意を得ることが困難であること。

D. 考察

包括的同意については、明確な研究計画の元に残余試料を最初の研究と関係する研究計画に利用できるシステムは2000年に策定された「ヒトゲノム研究に関する基本原則について」の中で述べられている。それに沿って、例えばBBJは包括的同意を利用する決断をしたと考えられるのだが、それが、ゲノム指針の改正、また、統合指針において、かなり明確に認められるようになった。その動きの中には、実際に行われているバイオバンク事業を認める方向性が明確であると考えられる。

E. 結論

包括的同意が一定の市民権を得たと考えているが、詳細に考えると試料と情報の管理体制の整っていないところで、急速にその導入を考えることはむつかしいと言える。また、口頭同意で良い場合も、それが電話での同意に対応するか、また、統合指針が言う「これらの手続を行うことが困難な場合」とゲノム指針が言う「当

該同意を受けることができない場合」がどのように異なり、それら指針を実際にどのように適応するかなど、現行の医学研究での実務を踏まえながら検討をし、倫理審査委員会で納得してもらえる説明をして責任を果たす必要があることを痛感した。

研究が未知な課題に対する挑戦である以上、こ「包括的同意」を得て研究を行うことは重要な課題である。ただ、資金をかけて体制が整備できない場合に、どのように対処するかについては丁寧に検討しておく必要はある。

F. 研究発表

1. 論文発表

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」、日本評論社、2014年9月

古川洋一・白井泰子・齋藤加代子・増井 徹、座談会1「遺伝子診断を超えて—新しい医療の先駆け」、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、p. 2-15、日本評論社、2014年9月

増井徹 「まとめ: 自分のもので、自分のものでないもの」、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、p50-153、日本評論社、2014年9月

2. 学会発表

招待講演

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.

学会発表等

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, 多田まや子, 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

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

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

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

視覚器の異常を主徴とする奇形症候群の研究

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

先天素因による眼疾患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。先天眼疾患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い。さらに眼併発症として白内障、緑内障、網膜剥離を生じ重篤な視覚障害をきたすことが特徴である。

本研究では視覚器の異常を主徴とする奇形症候群を取り上げ、遺伝子変異陽性患者の臨床症状・合併症を国際標準形式により集積・登録した。Marfan症候群と類似の結合組織疾患と考えられているLoyes-Dietz症候群と遺伝子診断された患者の臨床像を眼合併症を中心に解析し、臨床診断基準について検討した。失明に至る重篤な網膜剥離を起こしやすいStickler症候群に対しては、眼科的管理を主眼とした年齢別診療指針を作成した。

今後さらに多くの症候群・症例を集積し、国際標準に立脚した眼科的分析を加えていきたい。遺伝専門医、小児専門医と連携し、生涯にわたる視覚障害を軽減するための診療指針の策定・改訂と提供に寄与していくことが課題である。

A. 研究目的

先天素因による眼疾患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。先天眼疾患の内訳は多種多様で、前眼部形成異常から後眼部、視神経形成異常、全眼球に及ぶ異常まであり、程度もさまざまであるが、視覚障害をきたす両眼性の先天眼疾患は、いずれも全身疾患・奇形症候群に伴う比率が高い。

先天眼疾患の多くは視覚の感受性の高い乳幼児期に発症し、視覚刺激を遮断して弱視を形成するおそれがあるため、できるだけ早く発見して適切に対処する必要がある。治療手段のない疾患でも、保有視機能を評価して眼鏡による屈折矯正を行い、併発症の治療・管理につとめ、ロービジョンケアを早く開始することが患児の視機能の活用と全身の発達につながるため、視覚器の早期スクリーニングは非常に重要である。さらに視覚器を含む奇形症候群では眼併発症として白内障、緑内障、網膜剥離を生じ重篤な視覚障害をきたすことが特徴である。

本研究では視覚器の異常をきたす奇形症候群を対象として、眼症状・眼合併症を国際標準形式により集積してデータベース化すること、遺

伝子診断に基づき分析を行うこと、疾患特異的な診療指針を作成することを目的とした。

B. 研究方法

1) 奇形症候群に伴う眼合併症の集積

本研究を遂行する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子解析を実施している各種奇形症候群のうち、視覚器の異常を主徴とする奇形症候群を取り上げ、遺伝子変異陽性患者の臨床症状・合併症を国際標準形式により本研究班データベースに集積・登録した。

2) Loyes-Dietz 症候群の眼合併症の検討

Marfan 症候群と類似の結合組織疾患と考えられている Loyes-Dietz 症候群と遺伝子診断された女兒の臨床像を眼合併症を中心に解析し、臨床診断基準について検討した。

3) Stickler 症候群の年齢別診療指針の作成
Stickler 症候群の典型的な型（タイプ1）はII型コラーゲン遺伝子（COL2A1）の異常に起因し、小児期に失明に至る重篤な網膜剥離を起こす主要な原因である。全身及び眼科的管理に関し、年齢別診療指針を作成した。

(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) 奇形症候群に伴う眼合併症の集積

CHARGE症候群、Stickler症候群、WAGR症候群など高頻度に眼異常を合併する奇形症候群を取り上げ、遺伝子変異陽性患者の臨床症状・眼合併症を検討して国際標準形式により本研究班データベースに集積・登録した。

2) Loyes-Dietz 症候群の眼合併症の検討

Loyes-Dietz 症候群 (LDS) は *TGFBR1*、*TGFBR2* を原因遺伝子とする結合組織疾患で、心血管病変や骨格異常に関し Marfan 症候群との関連が論議されているが、眼合併症についての報告はきわめて少ない。本研究において、長頭型頭蓋、広い額、両眼隔離、小顎症、咬合異常、外斜視を伴う特徴的な顔貌、心臓血管系異常 (心房中隔欠損、大動脈弁輪拡張、上室・心室期外収縮)、骨格系異常 (側弯症、クモ指症、屈指、足の変形、関節不安定、頭蓋骨早期癒合) に網膜剥離を生じた 12 歳女兒に遺伝学的検査を行った結果、*TGFBR2* Y424H の新生突然変異による LDS と診断された。

本症例の眼合併症を詳細に解析した結果、両眼の周辺部網膜に無血管領域と広汎な網膜硝子体変性を認め、右眼に多発性の網膜裂孔に伴う限局性の網膜剥離を認めた。しかし近視は軽度であり、水晶体偏位は認めなかった。Marfan 症候群と異なり、高度近視や水晶体偏位に対する早期治療は不要であり、一方小児期に周辺部網膜血管異常、網膜硝子体変性に起因する裂孔原性網膜剥離をきたすため厳重な管理が必要であることが示された。LDS と診断された際には、小児期の網膜剥離の早期発見・治療に重点を置く特異的診療指針が必要と考えられた。

3) Stickler症候群の年齢別診療指針の作成

Stickler症候群の典型的な型 (タイプ1) は、眼症状として、強度近視、硝子体の液化と凝集、白内障、網脈絡膜変性、及び網膜剥離の進行による高度の視力障害をきたすことが特徴的である。特に網膜剥離の発生頻度が50~70%と高率であり、失明の原因となる。同症候群は、全身

的に小顎、口蓋裂、顔面正中低形成、進行性の聴覚障害、骨格や関節の異常によって、さまざまな症状をきたし、乳幼児期の呼吸・哺乳障害から成長期、成人に至るまで、眼科的管理を含む診療指針が必要である。

疾患特異的な臨床症状・合併症に基づき、新生児期、生後3ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、2歳、3歳、4~6歳、7~9歳、10~12歳、中学生、高校生、成人に区分し、年齢別診療指針を作成した。眼科的管理の主眼は、屈折異常、白内障、網膜剥離の早期発見・治療と保有視機能の発達を促す屈折矯正・弱視治療の適応である。年齢毎に適した乳幼児視力検査、精密屈折検査、細隙灯頭微鏡検査、眼底検査、屈折矯正の導入の方法と時期について検討し指針を作成した。

D. 考察

本研究班の目的を推進するために、視覚器の異常を主徴とする奇形症候群に対し、遺伝子変異陽性患者の臨床症状・合併症を国際標準形式により本研究班データベースに集積・登録し、さらに非典型例・類似疾患の解析を行い一定の成果を挙げているが、今後、さらなる症候群・症例の集積、眼科的分析を課題としたい。

年齢別全身管理に眼科的管理を加えた疾患特異的診療指針を策定・改訂および提供することによって、視覚障害を回避・軽減するための生涯にわたる医療の標準化が可能と考えられる。

E. 結論

本研究班の目的を推進するために、視覚器の異常を主徴とする奇形症候群を取り上げ、遺伝子変異陽性患者の臨床症状・合併症を国際標準形式によりデータベースに集積・登録した。

Marfan 症候群と類似の Loyes-Dietz 症候群の臨床像を眼合併症を解析した。Stickler 症候群の眼合併症の管理を主眼とした年齢別診療指針を作成した。今後さらに多くの症候群・症例を集積し、国際標準に立脚した眼科的分析を加え、診療指針の策定・改訂と提供に寄与していくことが課題である。

F. 研究発表

1. 論文発表

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, 2014, 8(3): 223-226.

Yamane T, Yokoi T, Nakayama Y, Nishina S, Azuma N. Surgical outcomes of progressive tractional retinal detachment associated with