

一も統合されて削除されるなど、大きな変更がなされた。今後日本での診断基準にも大きな影響を与えると思われる。

このように臨床面ではさまざまな診断上の改良がなされ、対応する治療が試みられるなど、わずかながら進歩しつつあるが、その原因と発症メカニズムに関してはいまだ不明である。以前より遺伝的要因が大きいと考えられているが 2014 年に発表された二報の大規模ゲノム研究から以下のことが分かってきた。1) 多くの自閉症のこどもでは新しい突然変異が引き金となって発症する。2) ほぼ全ての突然変異はヘテロに起こる。3) IQ の高い群と低い群では発症に関わる遺伝子のタイプが違う。

これらの事実から示唆されることは、変異の起こった遺伝子を調べることで自閉症を更に詳しく分類できるということ、そして興味深いことに、原因遺伝子のもう片方は正常であるということである。すなわち、自閉症とは遺伝子機能の質の問題と言うよりも量によって規定された病気なのではないだろうか。

21 番染色体上にコードされる *DYRK1a* は自閉症の発症確率を著しく高める *de novo* 突然変異の候補遺伝子として同定されている。ヘテロ変異により減少したタンパク発現量を増加させるような化合物のスクリーニングが行われるなど、たいへん注目されている。一方で、知的発達障害を呈するが自閉症スペクトラム障害を

発症しないダウン症候群において、トリソミーによるこの *DYRK1A* の発現増加が中枢神経症状に大きな役割を果たすことが示されるなど、単純な発言量増加は新たな副作用を引き起こす可能性が高く、生体内ネットワークのホメオスターシスに基づいた繊細な調整 (fine-tuning of the expression) が極めて重要と考えられる。そこで私たちは近年大きな注目を集めているゲノム編集技術を用いて *DYRK1a* の遺伝子量 (gene dosage) を正確に操作することにより、「欠失型」「ヘテロ型」「正常型」「トリソミー型」の各 iPS 細胞を樹立する。さらにその神経分化誘導法を確立し、表現型を解析することにより、正常型からヘテロ欠失型になる場合にどのような異常が引き起こされるのか、トリソミー型による過剰発現によってどのような副作用が危惧されるのか、などについて詳細な検討を行いたい。これらの研究を通じて自閉症スペクトラム障害のあらたな疾患モデルの樹立を目指すとともに、創薬スクリーニング系の確立ならびに新たな治療法の開発へと近づくことができると思われる。

初年度である今年度は、まずヒト iPS 細胞におけるゲノム編集技術の確立と、神経分化誘導法の確立を目指した。

## B. 研究方法

1. ヒト iPS 細胞におけるゲノム編集技術の確立  
相同組換え頻度が低い細胞におい

てはコンベンショナルな遺伝子組み換えは容易でないが、ゲノム編集技術の開発が進むにつれヒト iPS 細胞においても遺伝子の改変が可能となってきた。当研究室ではゲノム編集技術の黎明期よりその導入に取りかかり、OPEN method と呼ばれる Bacterial Two Hybrid 法に基づく Zinc Finger Nuclease の合成、Golden Gate 法に基づく TALEN 作製、そして CRISPR/Cas9 システムの導入、と新しい技術をその都度取り入れてきた。これらの系がヒト iPS 細胞で十分に機能することを改めて確認することともに、さらに染色体工学の応用により染色体そのものを改変することが可能かどうかについて、検討を行った。

本来の目的である *DYRK1a* については、SNP によるアレルの同定がいまだできていないため、まずは同じ 21 番染色体上にコードされる *RUNX1* のターゲティングを行った。まずオープンウェブである TALEN Targeter 2.0 を用いて *RUNX1* 内の標的配列の決定を行い、つぎに Golden Gate Cloning 法を用いてこの標的部位に対して左右 3 個ずつの TALEN を作製した。各組み合わせによる TALEN ペアの切断効率について SSA assay 法によって評価を行った。得られた最も効率の高い TALEN をドナー DNA とともに遺伝子導入し、薬剤選択によってターゲティングされたクローンを得た。また 1 本の染色体に染色体除去カセットを導入することによって、染色体除去が可能かどうかも検討した。

## 2. ヒト iPS 細胞における神経分化誘導法の確立

安定した細胞分化を可能にするため、胚様体(Embryoid Body;EB)から接着培養にいたるプロトコールをもちいて神経系への分化誘導を行った。4 日間の EB 形成 (+dual SMAD inhibition) のちマトリゲル上へ接着培養し、9 日目にロゼットを分離して再度培養を行った。

## C. 研究結果

ピューロマイシンによる薬剤選択後得られた iPS 細胞コロニーを PCR にて確認したところ、約 7 割のクローンで目的の DNA 配列の挿入が確認された。また QRT-PCR により *RUNX1* の発現量の減少も確認された。

染色体除去法については、染色体除去カセットの挿入に成功した iPS 細胞に対して Cre リコンビナーゼを誘導し、FIAU によるネガティブセレクションを行ったところ、得られたコロニーのうちやく 1 割程度と効率は低いながらも染色体の除去されたクローンを得ることができた。染色体除去の確認は、核型解析・SNP・STR 解析等によって行った。

一方、神経分化誘導については、EB 形成後 9 日目に見られたロゼットを採取し、再培養を行うことでほぼ均一な神経前駆細胞を得ることができた。現在さらに成熟した神経細胞への成長を促しているところである。

## D. 考察

上記の結果により、ヒト iPS 細胞において効率的なゲノム編集がかかること、とくに染色体改変も可能であり、そのゲノム発現量を厳密に制御することが可能である。一方で神経分化誘導法も確立しつつあり、ほぼ均一な神経前駆細胞を得るに至っている。今後、DYRK1a のターゲティングを行い、その死刑細胞への影響を探っていききたい。

## E. 結論

TALEN および CRISPR/Cas9 システムをもちいたゲノム編集技術は、ヒト iPS 細胞においても有効であり、単一遺伝子の改変、変異の修復、染色体の除去などさまざまな就職を加えることが可能である。今後自閉症患者からの疾患特異的 iPS 細胞および健常児からの iPS 細胞へ利用することにより、さまざまなモデル系を得ることができると思われる。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

北島 康司、坂野 公彦、平田 克弥、大森 早也佳、荒堀 仁美、松浪 桂、

谷口 英俊、和田 和子、大藪 恵一：ダウン症候群における病態発症メカニズムの解明、第 117 回日本小児科学会学術集会（2014 年 4 月 11 日、名古屋）

北島 康司、坂野 公彦、大森 早也佳、平田 克弥、那波 伸敏、和田 和子、荒堀 仁美、谷口 英俊、大藪 恵一：疾患特異的ヒト iPS 細胞をもちいたダウン症候群の病態解析、第 37 回日本小児遺伝学会学術集会（2014 年 4 月 10 日、名古屋）

北島 康司、坂野 公彦、大森 早也佳、平田 克弥、荒堀 仁美、松浪 桂、谷口 英俊、和田 和子、橋井 佳子、大高 真奈美、中西 真人、佐久間 哲史、山本 卓、大藪 恵一：Analysis of transient abnormal myelopoiesis in Down syndrome using gene editing technologies、第 76 回日本血液学会学術集会（2014 年 10 月 31 日、大阪）

## H. 知的所有権の取得状況

### 1. 特許取得

なし

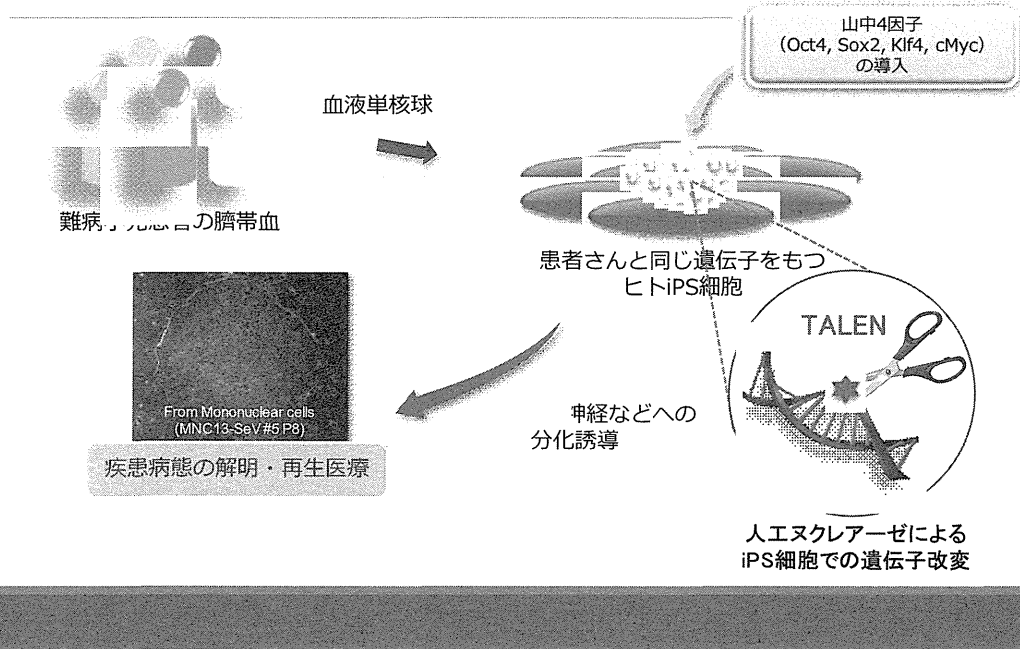
### 2. 実用新案特許

なし

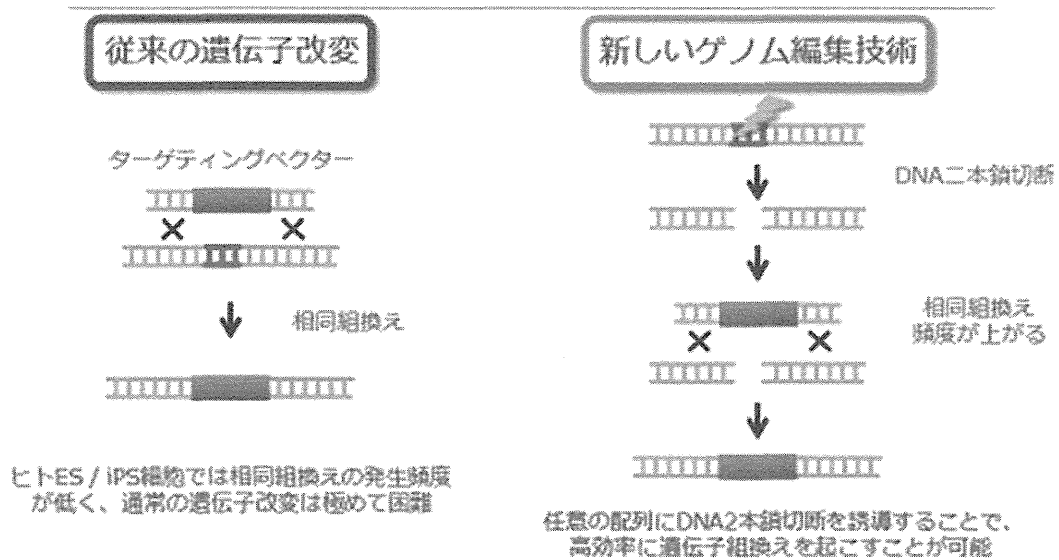
### 3. その他

なし

## iPS細胞をもちいた小児難病の病態解明

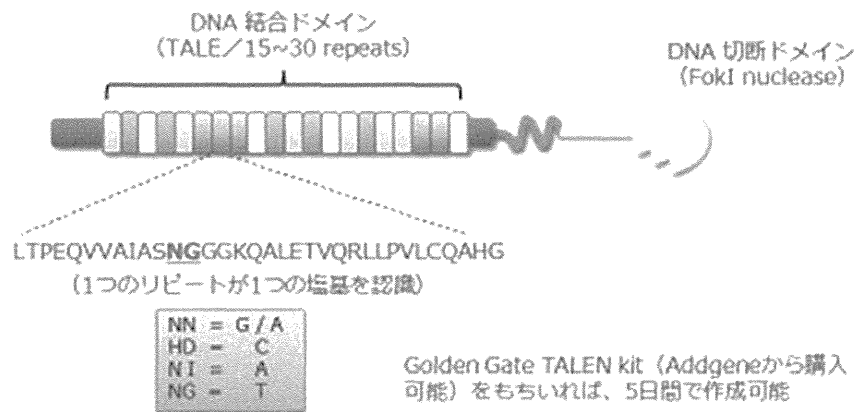


## 従来の遺伝子改変と新しいゲノム編集技術

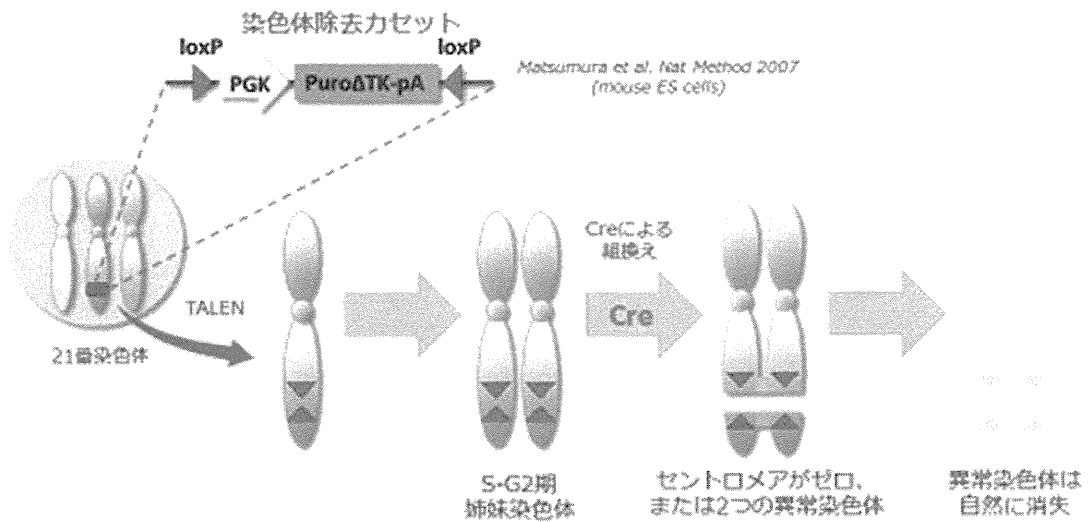


# TALE Nuclease

**TALEN** (Transcription Activator-like Effectors Nuclease)



## 特異的染色体除去 Targeted Chromosomal Elimination



### Ⅲ. 学会等発表実績

学 会 等 発 表 実 績

1. 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
19番染色体p13.2の微細欠失を示す3女児例（口頭）	下島圭子, 岡本伸彦, 玉崎章子, 山本俊至.	第37回日本小児遺伝学会学術集会	2014. 4. 10	国内
希少疾患研究においては症例報告の積み重ねが重要である（口頭）	山本俊至	研究活性化シンポジウム, 第117回日本小児科学会学術集会	2014. 4. 11～13	国内
微細なゲノムコピー数異常が中枢神経の発達に及ぼす影響（口頭）	山本俊至	知的障害シンポジウム, 第117回日本小児科学会学術集会	2014. 4. 11～13	国内
[シンポジウム]ゲノムコピー数異常が自閉症スペクトラム障害の原因となる（口頭）	山本俊至	第56回日本小児神経学会学術集会	2014. 5. 28～31	国内
[教育講演]小児神経科医が知っておくべき遺伝学的検査の現状と倫理社会的諸問題（口頭）	山本俊至	第56回日本小児神経学会学術集会	2014. 5. 28～31	国内
HEPACAMを含む11q23.3-24.2の微細欠失により発症したMegalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cyst (MLC)（口頭）	島田姿野, 久保田雅也, 下島圭子, 山本俊至, 永田智	第56回日本小児神経学会学術集会	2014. 5. 28～31	国内
16q12.2-21微細欠失により精神運動発達遅滞・焦点性てんかん・特徴的所見を示した1男児例（ポスター）	山崎佐和子, 池野観寿, 遠山潤, 下島圭子, 山本俊至	第56回日本小児神経学会学術集会	2014. 5. 28～31	国内
乳児良性部分てんかんの遺伝子診断の有用性と課題（ポスター）	三宮範子, 下島圭子, 奥村彰久, 山本俊至	第38回日本遺伝カウンセリング学会学術集会	2014. 6. 26～29	国内
非医療系学部学生への遺伝学教育とボランティア体験の重要性～出張講義の感想から見えてきたこと～（口頭）	下島圭子, 三宮範子, 島田姿野, 影山優子, 沼部博直, 山本俊至	第38回日本遺伝カウンセリング学会学術集会	2014. 6. 26～29	国内

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
エクソーム解析によりTUBB4Aに点突然変異を認め た Pelizaeus-Merzbahcer病類似の先天性白質脳症（ポスター）	下島圭子, 奥村彰久, 池野充, 才津浩智, 松本直通, 山本俊至	第54回日本先天異常学会学術集会	2014. 7. 26～27	国内
精神運動発達遅滞、難聴、耳介変形などCHARGE症候群類似の症状を示した10q26微細欠失の1例（ポスター）	三宮範子, 下島圭子, 酒井規夫, 岡本伸彦, 安藤智博, 山本俊至	第54回日本先天異常学会学術集会	2014. 7. 26～27	国内
[シンポジウム7；てんかん症候群原因遺伝子の探求—臨床へのメッセージ：あなたの症例が新たな発見につながる時—]どのようなてんかん症例でアレイCGHを進めるべきか？（口頭）	山本俊至	第48回日本てんかん学会学術集会	2014. 10. 1～3	国内
[シンポジウム疾患iPS細胞]小児難病研究における疾患iPS細胞利用（口頭）	山本俊至, 下島圭子	第87回日本生化学会大会	2014. 10. 15～18	国内
[シンポジウム2：次世代医療と先天代謝異常]マイクロアレイ染色体検査による先天代謝異常の診断（口頭）	山本俊至	第56回日本先天代謝異常学会総会/第12回アジア先天代謝異常症シンポジウム	2014. 11. 13～15	国内
7p22.1微細欠失を認め低身長を呈する男児；ACTBハプロ不全との関わり（ポスター）	下島圭子, 奈良井哲, 山本俊至	日本人類遺伝学会第59回大会/日本遺伝子診療学会第21回大会	2014. 11. 19～22	国内
PRRT2変異による乳児良性部分てんかん患者の遺伝学的特徴（ポスター）	三宮範子, 下島圭子, 奥村彰久, 山本俊至	日本人類遺伝学会第59回大会/日本遺伝子診療学会第21回大会	2014. 11. 19～22	国内
新規KCNT1変異を確認したEpilepsy of infancy with migrating focal seizuresの1例	島田姿野, 山本俊至, 平野嘉子, 小国弘量, 永田智	日本人類遺伝学会第59回大会/日本遺伝子診療学会第21回大会	2014. 11. 19～22	国内
PLP1を含むXq22の微細欠失は女児における重度精神運動発達遅滞と行動異常の原因となる（口頭）	山本俊至, 下島圭子, 荒川千賀子	日本人類遺伝学会第59回大会/日本遺伝子診療学会第21回大会	2014. 11. 19～22	国内



発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
[シンポジウム；乳幼児てんかん性脳症の遺伝子診断]マイクロアレイ染色体検査による乳幼児てんかん性脳症のゲノム診断（口頭）	山本俊至	日本人類遺伝学会第59回大会/日本遺伝子診療学会第21回大会	2014. 11. 19～ 22	国内
Mutational and functional analysis of Glucose transporter 1 deficiency syndrome	Nakamura S, Osaka H, Muramatsu S, Aoki S, Jimbo EF, Yamagata T	The 63rd Annual Meeting for the American Society of Human Genetics.	2014. 10. 18～ 22. San Diego.	国外
Manifestations of Xp22.2 - 22.13 and Xp21.3 microduplications	Goto M, Matsumoto A, Kojima K, Eriko F Jimbo EF, Mori M, Osaka H, Yamagata T	The 63rd Annual Meeting for the American Society of Human Genetics.	2014. 10. 18～ 22. San Diego.	国外
Mutational and functional analysis of Glucose transporter 1 deficiency syndrome	Nakamura S, Osaka H, Muramatsu S, Aoki S, Jimbo E, Yamagata T	The 63rd Annual Meeting for the American Society of Human Genetics.	2014. 10. 18～ 22. San Diego.	国外
A rapid screening with direct sequencing from blood samples for the diagnosis of Leigh syndrome	Osaka H, Shimbo H, Murayama K, Ohtake A, Aida N	Mitochondrial Medicine	2014: Pittsburgh, PA June 4～ 7, 2014.	国外
ガバペンチンが有効であったGNAO1変異をもつヒョレアアテトーシスの一例	高木真理子, 佐藤睦美, 安西里恵, 奥田美津子, 露崎悠, 高野亨子, 井合瑞江, 中村和幸, 才津浩智, 小坂仁, 山下純正	第56回日本小児神経学会	2014. 5. 28～ 2014. 5. 30. 浜松	国内

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
重度精神遅滞，難治性てんかんの臨床像を示し，PIGO遺伝子変異が同定された1例	安西里恵，佐藤睦美，高木真理子，奥田美津子，露崎悠，高野亨子，井合瑞江，中村和幸，才津浩智，小坂仁，山下純正	第56回日本小児神経学会	2014. 5. 28～ 2014. 5. 30. 浜松	国内
Whole exome sequencing reveals molecular basis of childhood cerebellar atrophy	Osaka H, Tsuyusaki Y, Iai M, Yamashita S, Shimozawa N, Eto Y, Saitsu H	第56回日本小児神経学会	2014. 5. 28～ 2014. 5. 30. 浜松	国内
Effect of CYP2C19 polymorphisms on stiripentol administration in cases of Dravet syndrome	Kouga T, Takagi M, Anzai R, Sato M, Okuda M, Takano K, Iai M, Yamashita S, Osaka H	第56回日本小児神経学会	2014. 5. 28～ 2014. 5. 30. 浜松	国内
ミトコンドリア DNA m. 3243A>T変異を認めた mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes の1例	池田尚広，山崎雅世，鈴木峻，門田行史，小坂仁，杉江秀夫，新保裕子，山形崇倫	第56回日本小児神経学会	2014. 5. 28～ 2014. 5. 30. 浜松	国内
Infantile Neuroaxonal Dystrophy様の脳MRI所見を示したSLC9A6変異を有する一例	山本亜矢子，和田敬仁，新保裕子，松本直通，小坂仁	第56回日本小児神経学会	2014. 5. 28～ 2014. 5. 30. 浜松	国内
治療可能な小脳失調：Cerebral Folate Transport Deficiencyの同胞例	露崎悠，井合瑞江，安西里恵，佐藤睦美，高木真理子，奥田美津子，高野亨子，小坂仁，山下純正，才津浩智	第56回日本小児神経学会	2014. 5. 28～ 2014. 5. 30. 浜松	国内

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
当院における副腎白質ジストロフィー6例の臨床的検討	宮内彰彦，門田行史，池田尚広，川原勇太，長嶋雅子，小坂仁，杉江秀夫，森本哲，渡辺浩史，下泉秀夫，下澤伸行，山形崇倫	第56回日本小児神経学会	2014. 5. 28～ 2014. 5. 30. 浜松	国内
非造影灌流画像，ASLで最も鋭敏にとらえたMELASの脳卒中様発作の一例	奥田美津子，佐藤睦美，安西里恵，高木真理子，露崎悠，高野亨子，井合瑞江，小坂仁，山下純正	第56回日本小児神経学会	2014. 5. 28～ 2014. 5. 30. 浜松	国内
頸部動脈解離による脳梗塞	佐藤睦美，高木真理子，安西里恵，奥田美津子，露崎悠，高野亨子，小坂仁，井合瑞江，山下純正	第56回日本小児神経学会	2014. 5. 28～ 2014. 5. 30. 浜松	国内
くも膜下出血を合併したReversible cerebral vasoconstriction syndromeの女児例	吉原尚子，和田敬仁，高木真理子，佐藤睦美，安西里恵，奥田美津子，露崎悠，小坂仁，高野亨子，井合瑞江，山下純正	第56回日本小児神経学会	2014. 5. 28～ 2014. 5. 30. 浜松	国内
早期ステロイドパルス療法によるけいれん重積型急性脳症発症予防効果の検討	池田尚広，山形崇倫，谷口祐子，宮内彰彦，石井朋之，長嶋雅子，門田行史，小坂仁，杉江秀夫	第56回日本小児神経学会	2014. 5. 28～ 2014. 5. 30. 浜松	国内
日内変動を伴うジストニアを認める自閉症スペクトラム障害の男児例	宮内彰彦，門田行史，長嶋雅子，杉江秀夫，小黒範子，小坂仁，山形崇倫	第61回日本小児神経学会関東地方会	2014. 9. 20. 筑波	国内

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
The migration of glial progenitors derived from the cortical ventricular zone	Tabata H, Sasaki M, Takebayashi H, Ema M, Ikenaka K, Nagata K, Nakajima K	Cortical Development Conference 2014	2014. 5. 25. (Crete, Greece)	国外
シンポジウム：変貌する自閉症スペクトラム障害の医療：病態に立脚した診断から治療へ。自閉症スペクトラム障害の病態関連遺伝子の機能解析	永田浩一，浜田奈々子，松本歩，山形崇倫	第56回日本小児神経学会	2014. 5. 28～ 2014. 5. 30. 浜松	国内
Comprehensive approach with an analytical battery to understand pathophysiological role of RFX19A2BP1, a "hub" gene in the ASD gene transcriptome network	Hamada N, Ito H, Tabata H, Nagata K	Keystone Symposia on Molecular and Cellular Biology Pathways of Neurodevelopmental Disorders	2015. 3. 18. (Tahoe)	国外
Possible molecular and architectural relationship between brain development and angiogenesis	Inaguma Y, Tabata H, Higashi Y, Hattori M, Nagata K	International Vascular Biology Meeting 2014	2014. 4. 14. (Kyoto)	国内
SIL1-HSPA5 chaperone system plays an important role in the developing cerebral cortex	Inaguma Y, Hamada N, Mizuno M, Ito H, Tabata H, Nagata K	Cortical Development Conference 2014	2014. 5. 24. (Crete, Greece)	国外
Possible role of A2BP1, an autism-related molecule, in developing cerebral cortex	Nagata K, Hamada N, Ito H, Iwamoto I, Morishita R, Tabata H	FENS Forum 2014	2014. 7. 8. (Milan)	国外
Establishment of an in vivo electroporation method into postnatal newborn neurons in the dentate gyrus	Ito H, Morishita R, Iwamoto I, Nagata K	American Society for Cell Biology Annual Meeting	2014. 12. 8. (Philadelphia)	国外

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
Role of A2BP1, a candidate gene for ASD, in establishing the architecture of the developing cerebral cortex	Nagata K, Hamada N, Ito H, Iwamoto I, Morishita R, Tabata H	American Society for Neuroscience Meeting	2014.12.18. (Washington DC)	国外
Unique migration of glia progenitors during the cortical plate development in mice	Tabata H, Sasaki M, Takebayashi H, Ema M, Ikenaka K, Nagata K, Nakajima K	International Symposium of Neurovascular Wiring	2015.1.28. (Kyoto)	国内
SIL1欠損神経細胞の移動に関するライブイメージング解析	稲熊裕, 浜田奈々子, 田畑秀典, 伊東秀記, 水野誠, 永田浩一	日本実験動物学会総会	2014.5.14. (札幌)	国内
SIL1, a causative cochaperone gene of Marinesco-Sjögren syndrome, plays an essential role in establishing the architecture of the developing cerebral cortex	浜田奈々子, 稲熊裕, 田畑秀典, 水野誠, 西村嘉晃, 伊東秀記, 大野欽司, 永田浩一	第78回日本生化学会中部支部例会	2014.5.24. (名古屋)	国内
発達障害患者における時計関連遺伝子の変異解析	松本歩, 楊志亮, 中山一大, 神保恵理子, 岩本禎彦, 永田浩一, 山形崇倫	第56回日本小児神経学会学術集会	2014.5.30. (浜松)	国内
自閉症スペクトラム障害の病態関連遺伝子の機能解析	永田浩一, 浜田奈々子, 松本歩, 山形崇倫	第56回日本小児神経学会学術集会	2014.5.30. (浜松)	国内
脳神経系におけるコシヤペロン蛋白質の役割をin vivo, ex vivoで解析する	稲熊裕, 浜田奈々子, 永田浩一	東海実験動物研究会	2014.8.30 (名古屋)	国内
Autism risk gene, A2BP1, plays an essential role in cortical development	浜田奈々子, 田畑秀典, 伊東秀記, 永田浩一	第37回日本神経科学大会	2014.9.12. (横浜)	国内

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
皮質脳室帯由来グリア前駆細胞がとる特徴的な移動様式	田畑秀典、佐々木恵、竹林浩秀、依馬正次、池中一裕、永田浩一、仲嶋一範	日本神経科学大会	2014. 9. 12. (横浜)	国内
自閉症原因遺伝子A2BP1の 大脳皮質形成における機能解析	浜田奈々子、伊東秀記、田畑秀典、永田浩一	第57回日本神経化学会大会	2014. 9. 29 (奈良)	国内
自閉症性障害におけるLin7B遺伝子の関与	水野誠、永田浩一、浜田奈々子、松本歩、山形崇倫	神経化学会大会	2014. 9. 30 (奈良)	国内
エレクトロポレーション法による生後マウス海馬歯状回における神経新生の解析	伊東秀記、森下理香、岩本郁子、永田浩一	日本神経化学会大会	2014. 10. 1. (奈良)	国内
自閉症原因遺伝子A2BP1の 大脳皮質形成における機能解析	永田浩一、浜田奈々子、伊東秀記、田畑秀典	日本神経化学会大会	2014. 10. 1. (奈良)	国内
自閉症・知的障害原因遺伝子A2BP1の 大脳皮質形成における機能解析	浜田奈々子、伊東秀記、田畑秀典、永田浩一	第87回日本生化学会大会	2014. 10. 16. (京都)	国内
発達期におけるマウス海馬神経細胞のイメージング技術開発	永田浩一、伊東秀記、森下理香、岩本郁子	日本臨床分子形態学会学術集会	2014. 10. 17. (東京)	国内
疾患特異的iPS細胞を用いた免疫疾患の解析について	齋藤潤	大阪リウマチカンファレンス	2014. 4. 19. 大阪	国内
疾患 i P S細胞を用いた血液・免疫疾患の病態解析	齋藤潤	第5回小児炎症研究会	2014. 6. 21. 東京	国内
疾患特異的iPS細胞を用いた免疫疾患の病態解析	齋藤潤	第6回炎症性腸疾患と免疫を語る会	2014. 6. 26. 横浜	国内
疾患特異的iPS細胞を用いた免疫疾患の病態解析	齋藤潤	横浜小児先端セミナー	2014. 9. 12. 横浜	国内
再生医療用iPS細胞ストックのドナーリクルートについて	齋藤潤	日本臓器保存生物医学学会	2014. 11. 28. 大阪	国内
疾患 i P S細胞を用いた血液疾患の病態解析	齋藤潤	京大病院iPS細胞・再生医療研究会	2015. 1. 30. 京都	国内

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
iPS細胞研究の現状について	齋藤潤	徳洲会グループ平成27年1月度医療経営戦略セミナー	2015. 1. 31. 横浜	国内
ダウン症候群における病態発症メカニズムの解明	北畠康司、坂野公彦、平田克弥、大森早也佳、荒堀仁美、松浪桂、谷口英俊、和田和子、大藪恵一	第117回日本小児科学会学術集会	2014. 4. 11. 名古屋	国内
疾患特異的ヒトiPS細胞をもちいたダウン症候群の病態解析	北畠康司、坂野公彦、大森早也佳、平田克弥、那波伸敏、和田和子、荒堀仁美、谷口英俊、大藪恵一	第37回日本小児遺伝学会学術集会	2014. 4. 10. 名古屋	国内
Analysis of transient abnormal myelopoiesis in Down syndrome using gene editing technologies	北畠康司、坂野公彦、大森早也佳、平田克弥、荒堀仁美、松浪桂、谷口英俊、和田和子、橋井佳子、大高真奈美、中西真人、佐久間哲史、山本卓、大藪恵一	第76回日本血液学会学術集会	2014. 10. 31. 大阪	国内

2. 学会誌・雑誌等における論文掲載

掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所（学会誌・雑誌等名）	発表した時期	国内・外の別
Pontine malformation, undecussated pyramidal tracts, and regional polymicrogyria: a new syndrome.	Irahara K, Saito Y, Sugai K, Nakagawa E, Saito T, Komaki H, Nakata Y, Sato N, Baba K, Yamamoto T, Chan WM, Andrews C, Engle EC, Sasaki M.	Pediatr Neurol 50: 384-8, 2014.	2014	国外
Mild developmental delay and obesity in two patients with mosaic 1p36 deletion syndrome.	Shimada S, Maegaki Y, Osawa M, Yamamoto T.	Am J Med Genet A 164A: 415-420, 2014.	2014	国外
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.	Yamamoto T, Togawa M, Shimada S, Sangu N, Shimojima K, Okamoto N.	Am J Med Genet A 164A: 634-638, 2014.	2014	国外
Growth patterns of patients with 1p36 deletion syndrome.	Sangu N, Shimojima K, Shimada S, Ando T, Yamamoto T.	Congenit Anom (Kyoto) 54: 82-86, 2014.	2014	国外
Epidemiological, clinical, and genetic landscapes of hypomyelinating leukodystrophies.	Numata Y, Gotoh L, Iwaki A, Kurosawa K, Takanashi J, Deguchi K, Yamamoto T, Osaka H, Inoue K.	J Neurol 261: 752-758, 2014.	2014	国外



掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所 (学会誌・雑誌等名)	発表した時期	国内・外の別
Overlapping microdeletions involving 15q22.2 narrow the critical region for intellectual disability to NARG2 and RORA.	Yamamoto T, Mencarelli MA, Di Marco C, Mafalda M, Vascotto M, Balestri P, Gérard M, Mathieu-Dramard M, Andrieux J, Breuning M, Hoffer MJV, Ruivenkamp CAL, Shimada S, Sangu N, Shimojima K, Umez R, Kawame H, Matsuo M, Saito K, Renieri A, Mari F.	Eur J Med Genet 57: 163-168, 2014.	2014	国外
An emerging phenotype of Xq22 microdeletions in females with severe intellectual disability, hypotonia, and behavioral abnormalities.	Yamamoto T, Wilsdon A, Joss S, Isidor B, Erlandsson A, Suri M, Sangu N, Shimada S, Shimojima K, Le Caignec C, Samuelsson L, Stefanova M.	J Hum Genet 59: 300-306, 2014.	2014	国外
Novel compound heterozygous mutations of POLR3A revealed by whole-exome sequencing in a patient with hypomyelination.	Shimojima K, Shimada S, Tamasaki A, Akaboshi S, Komoike Y, Saito A, Furukawa T, Yamamoto T.	Brain Dev 36: 315-321, 2014.	2014	国外
Whole-exome sequencing identifies a de novo TUBA1A mutation in a patient with sporadic malformations of cortical development: a case report.	Shimojima K, Narita A, Maegaki Y, Saito A, Furukawa T, Yamamoto T.	BMC Res Notes 7: 465, 2014.	2014	国外
SLC16A2 mutations in tw	Yamamoto T, Shimojima K, Umemura A, Uematsu M, Nakayama T, Inoue K.	Hum Genome Variation 1: 14010, 2014.	2014	国外
MLC1 mutations in Japanese patients with megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts.	Shimada S, Shimojima K, Masuda T, Nakayama Y, Kohji T, Tsukamoto H, Matsubasa T, Oka A, Yamamoto T.	Hum Genome Variation 1: 14019, 2014.	2014	国外

掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所（学会誌・雑誌等名）	発表した時期	国内・外の別
Bilateral periventricular nodular heterotopia with megalencephaly: a case report.	Abe Y, Kobayashi S, Wakusawa K, Tanaka S, Inui T, Yamamoto T, Kunishima S, Haginoya K.	J Child Neurol 29: 818-822, 2013	2014	国外
A de novo TUBB4A mutation in a patient with hypomyelination mimicking Pelizaeus-Merzbacher disease.	Shimajima K, Okumura A, Ikeno M, Nishimura A, Saito A, Saito H, Matsumoto N, Yamamoto T.	Brai Dev 37 :281-5, 2015.	2014	国外
Microarray analysis of 50 patients reveals the critical chromosomal regions responsible for 1p36 deletion syndrome-related complications.	Shimada S, Shimajima 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.	Brain Dev [in press]	2014	国外
A case of pontine tegmental cap dysplasia with comorbidity of oculoauriculovertebral spectrum.	Chong PF, Haraguchi K, Torio M, Kirino M, Ogata R, Matsukura M, Sakai Y, Ishizaki Y, Yamamoto T, Kira R.	Brain Dev. 37:171-4, 2014	2014	国外
Clinical course and images of four familial cases of Allan-Herndon-Dudley syndrome with a novel monocarboxylate transporter 8 gene mutation.	Kobayashi S, Onuma A, Inui T, Wakusawa K, Tanaka S, Shimajima K, Yamamoto T, Haginoya K.	Pediatr. Neurol 51:414-6, 2014	2014	国外

掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所 (学会誌・雑誌等名)	発表した時期	国内・外の別
Neuropsychological profiles of patients with 2q37.3 deletion associated with developmental dyspraxia.	Ogura K, Takeshita K, Arakawa C, Shimojima K, Yamamoto T.	Am J Med Genet B 165B: 684-90, 2014.	2014	国外
Clinical impacts of genomic copy number gains at Xq28.	Yamamoto T, Shimojima K, Shimada S, Yokochi K, Yoshitomi S, Yanagihara K, Imai K, Okamoto N.	Hum Genome Variation 1: 14001, 2014.	2014	国外
A novel KCNT1 mutation in a Japanese patient with epilepsy of infancy with migrating focal seizures.	Shimada S, Hirano Y, Ito S, Oguni H, Nagata S, Shimojima K, Yamamoto T.	Hum Genome Variation 1: 14027, 2014.	2014	国外
3p interstitial deletion including PRICKLE2 in identical twins with autistic features.	Okumura A, Yamamoto T, Miyajima M, Shimojima K, Kondo S, Abe S, Ikeno M, Shimizu T.	Pediatr Neurol 51: 730-3, 2014.	2014	国外
Whole exome sequencing reveals recurrent mutations in BRCA2 and FAT genes in acinar cell carcinomas of the pancreas.	Furukawa T, Sakamoto H, Takeuchi S, Ameri M, Kuboki Y, Yamamoto T, Hatori T, Yamamoto M, Sugiyama M, Ohike N, Yamaguchi H, Shimizu M, Shibata N, Shimizu K, Shiratori K.	Scientific Reports [in press]	2014	国外
Network-based gene expression analysis of vascular wall of juvenile Moyamoya disease.	Okami N, Aihara Y, Akagawa H, Yamaguchi K, Kawashima A, Yamamoto T, Okada Y.	Childs Nerv Syst 31: 399-404, 2014	2014	国外

掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所 (学会誌・雑誌等名)	発表した時期	国内・外の別
Single nucleotide variations in CLCN6 identified in patients with benign partial epilepsies in infancy and/or febrile seizures.	Yamamoto T, Shimojima K, Sangu N, Komoike Y, Ishii A, Abe S, Yamashita S, Imai K, Kubota T, Fukasawa T, Okanishi T, Enoki H, Tanabe T, Saito A, Furukawa T, Shimizu T, Milligan CJ, Petrou S, Heron SE, Dibbens LM, Hirose S, Okumura A.	Plos One [in press]	2014	国外
An association of 19p13.2 microdeletions with Malan syndrome and Chiari malformation.	Shimojima K, Okamoto N, Tamasaki A, Sangu N, Shimada S, Yamamoto T.	Am J Med Genet A [in press]	2014	国外
Epilepsy in 1p36 deletion syndrome is not associated with deletion size.	Yamamoto T, Shimada S, Shimojima K, Ikeda H, Oguni K.	J Pediatr Epilepsy [in press]	2014	国外
Xq28 duplications and epilepsy: Influence of the combinatory duplication of MECP2 and GDI1.	Yamamoto T, Shimada S, Shimojima K, Eto K, Yoshitomi S, Yanagihara K, Imai K, Oguni H, Okamoto N.	J Pediatr Epilepsy [in press]	2014	国外
Epilepsies in children with 2q24.3 deletion/duplication.	Okumura A, Yamamoto T, Kurahashi H, Takasu M.	J Pediatr Epilepsy [in press]	2014	国外
Epilepsy and other symptoms associated with chromosome 9q34.11 microdeletion.	Akiyama T, Yamamoto T.	J Pediatr Epilepsy [in press]	2014	国外
16p11.2 microdeletion/microduplication syndrome and benign infantile epilepsy.	Tsurusawa R, Ihara Y, Ogawa A, Yamamoto T.	J Pediatr Epilepsy [in press]	2014	国外