

- assessment of medically assisted reproduction and advanced maternal ages in the development of Prader-Willi syndrome due to UPD(15)mat. *Clin Genet* doi: 10.1111/cge.12691. 2015 [Epub ahead of print].
- 96) Matsushita R, Isojima T, Takaya R, Satake E, Yamaguchi R, Kitsuda K, Nagata E, Sano S, TNakanishi T, Nakagawa Y, Ohzeki T, Ogata T, Fujisawa Y\*: Development of waist circumference percentiles for Japanese children and an examination of their screening utility for childhood metabolic syndrome. *BMC Public Health* (in press).
- 97) Kon M, Saio K, Mitsui T, Miyado M, Igarashi M, Moriya K, Nonomura K, Shinohara M, Ogata T, Fukami M\*: Copy-Number Variations of the Azoospermia Factor Region or SRY Are Not Associated with the Risk of Hypospadias. *Sex Dev* (in press).
- 98) Saito K, matsuzaki T, Iwasa T< Miyado M< Saito H, Hasegawa T, Homma K, Inoue E, Kubota T, Irahara M, Ogata T, Fukami M\*: Multiple Androgen Biosynthesis Pathways Are Operating in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *J Steroid Biochem Mol Biol* (Accepted).
- 99) Ogata T, Kagami M. Kagami-Ogata syndrome: a clinically recognizable upd(14)pat and related disorder affecting the chromosome 14q32.2 imprinted region. *J Hum Genet* doi: 10.1038/jhg.2015.113. 2015 (Epub ahead of print)
- 100) Fukami M\*. Seki A, Ogata T. SHOX Haploinsufficiency as a Cause of Syndromic and Non-Syndromic Short Stature. *Mol Syndromol* (accepted).
- 101) Negishi Y\*, Miya F\*, Hattori A, Mizuno K, Hori I, Ando N, Okamoto N, Kato M, Tsunoda T, Yamasaki M, Kanemura Y, Kosaki K, Saitoh S. Truncating mutation in NFIA causes brain malformation and urinary tract defects. *Hum Genome Var* 2:15007, 2015. \* Equal contribution.
- 102) Saitoh S. Clinical, molecular, and neurophysiological features in Angelman syndrome. *J Pediatr Epilepsy* 4:17-22, 2015.
- 103) Ohba C, Shiina M, Tohyama J, Haginoya K, Lerman-Sagie T, Okamoto N, Blumkin L, Lev D, Mukaida S, Nozaki F, Uematsu M, Onuma A, Kodera H, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Tanaka F. GRIN1 mutations cause encephalopathy with infantile-onset epilepsy, and hyperkinetic and stereotyped movement disorders. *Epilepsia*.2015 ; 56 : 841-8
- 104) Miyake N, Tsurusaki Y, Koshimizu E, Okamoto N, Kosho T, Jane Brown N, Yang Tan T, Jia Jiunn Yap P, Suzumura H, Tanaka T, Nagai T, Nakashima M, Saito H, Niikawa N, Matsumoto N. Delineation of clinical features in Wiedemann-Steiner syndrome caused by KMT2A mutations. *Clin Genet*.2015; Mar 25. doi: 10.1111/cge.12586.;
- 105) Shimojima K, Okamoto N, Yamamoto T. Characteristics of 2p15-p16.1 microdeletion syndrome: review and description of two additional patients. *Congenit Anom (Kyoto)*.2015; 55:125-32.
- 106) Oiso N, Okamoto N, Akiduki-Yachi M, Tatebayashi M, Itoh T, Satou T, Kawada A. Human papilloma virus-infected genital warts in a girl with Costello syndrome. *Eur J Dermatol*.2015; 25:184
- 107) Saito H, Fukai R, Ben-Zeev B, Sakai Y, Mimaki M, Okamoto N, Suzuki Y, Monden Y, Saito H, Tziperman B, Torio M, Akamine S, Takahashi N, Osaka H, Yamagata T, Nakamura K, Tsurusaki Y, Nakashima M, Miyake N, Shiina M, Ogata K, Matsumoto N. Phenotypic spectrum of GNAO1 variants: epileptic encephalopathy to involuntary movements with severe developmental delay. *Eur J Hum Genet*. 2015. doi: 10.1038/ejhg.2015.92.
- 108) Ueda K, Yamada J, Takemoto O, Okamoto N. Eight patients with Williams syndrome and craniosynostosis. *Eur J Med Genet*. 2015;58:355-7
- 109) Naruto T, Okamoto N, Masuda K, Endo T, Hatsukawa Y, Kohmoto T, Imoto I. Deep

- intronic GPR143 mutation in a Japanese family with ocular albinism *Sci Rep*. 2015 Jun 10;5:11334
- 110) Takeuchi A, Okamoto N, Fujinaga S, Morita H, Shimizu J, Akiyama T, Ninomiya S, Takanashi JI, Kubo T. Progressive brain atrophy in Schinzel-Giedion syndrome with a SETBP1 mutation. *Eur J Med Genet*. 2015;58:369-371
- 111) Shimojima K, Okamoto N, Tamasaki A, Sangu N, Shimada S, Yamamoto T. An association of 19p13.2 microdeletions with Malan syndrome and Chiari malformation. *Am J Med Genet A*. 2015; 167A:724-30.
- 112) Fujiwara I, Murakami Y, Niihori T, Kanno J, Hakoda A, Sakamoto O, Okamoto N, Funayama R, Nagashima T, Nakayama K, Kinoshita T, Kure S, Matsubara Y, Aoki Y. Mutations in PIGL in a patient with Mabry syndrome. *Am J Med Genet A*. 2015;167A:777-85
- 113) Nakagawa T, Taniguchi-Ikeda M, Murakami Y, Nakamura S, Motooka D, Emoto T, Satake W, Nishiyama M, Toyoshima D, Morisada N, Takada S, Tairaku S, Okamoto N, Morioka I, Kurahashi H, Toda T, Kinoshita T, Iijima K. A novel PIGN mutation and prenatal diagnosis of inherited glycosylphosphatidylinositol deficiency. *Am J Med Genet A*. 2015; doi: 10.1002/ajmg.a.37397.
- 114) Miyamoto T, and Matsuura S. Ciliopathy in PCS(MVA) syndrome. *Oncotarget*. 2015;22:6(28):24582-3.
- 115) 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*, 88(3):261-266, 2015
- 116) Ito Y, Maehara K, Kaneki E, Matsuoka K, Sugahara N, Miyata T, Kamura H, Yamaguchi Y, Kono A, Nakabayashi K, Migita O, Higashimoto K, Soejima H, Okamoto A, Nakamura H, Kimura T, Wake N, Taniguchi T, Hata K. Novel Nonsense Mutation in the NLRP7 Gene Associated with Recurrent Hydatidiform Mole. *Gynecol Obstet Invest*. 2015 Nov 26. [Epub ahead of print]
- 117) Ohtsuka Y, Higashimoto K, Oka T, Yatsuki H, Jozaki K, Maeda T, Kawahara K, Hamasaki Y, Matsuo M, Nishioka K, Joh K, Mukai T, Soejima H. Identification of consensus motifs associated with mitotic recombination and clinical characteristics in patients with paternal uniparental isodisomy of chromosome 11. *Hum Mol Genet*. First published online: January 28, 2016
- 118) 東元健、副島英伸. Beckwith-Wiedemann 症候群 (BWS). *臨床画像*. 31(10 増刊号):189-191, 2015
- 119) 東元健、副島英伸. Beckwith-Wiedemann syndrome. *日本臨床 家族性腫瘍学—家族性腫瘍の最新研究動向—*. 73(増刊号 6):59-63, 2015
- 120) Tomoshige K, Matsumoto K, Tsuchiya T, Oikawa M, Miyazaki T, Yamasaki N, Mishima H, Kinoshita A, Kubo T, Fukushima K, Yoshiura KI, Nagayasu T. Germline mutations causing familial lung cancer. *J Hum Genet* 60 (10): 597-603, 2015. doi: 10.1038/jhg.2015.75.
- 121) Tamura S, Higuchi K, Tamaki M, Inoue C, Awazawa R, Mitsuki N, Nakazawa Y, Mishima H, Takahashi K, Kondo O, Imai K, Morio T, Ohara O, Ogi T, Furukawa F, Inoue M, Yoshiura KI, Kanazawa N. Novel compound heterozygous DNA ligase IV mutations in an adolescent with a slowly-progressing radiosensitive-severe combined immunodeficiency. *Clin Immunol* 160 (2): 255-260, 2015. doi: 10.1016/j.clim.2015.07.004.
- 122) Oikawa M, Yano H, Matsumoto M, Otsubo R, Shibata K, Hayashi T, Abe K, Kinoshita N, Yoshiura KI, Nagayasu T. A novel diagnostic method targeting genomic instability in intracystic tumors of the breast. *Breast Cancer* 22 (5): 529-535, 2015. doi: 10.1007/s12282-013-0516-9.

- 123) Hasegawa Y, Miura K, Higashijima A, Abe S, Miura S, Yoshiura KI, Masuzaki H. Increased Levels of Cell-Free miR-517a and Decreased Levels of Cell-Free miR-518b in Maternal Plasma Samples From Placenta Previa Pregnancies at 32 Weeks of Gestation. *Reprod Sci* 22 (12): 1569-1576, 2015. doi: 10.1177/19337191115589407.
- 124) Gohda Y, Oka S, Matsunaga T, Watanabe S, Yoshiura K, Kondoh T, Matsumoto T. Neonatal case of novel KMT2D mutation in Kabuki syndrome with severe hypoglycemia. *Pediatr Int* 57 (4): 726-728, 2015. doi: 10.1111/ped.12574.
- 125) Miura K, Higashijima A, Mishima H, Miura S, Kitajima M, Kaneuchi M, Yoshiura K, Masuzaki H. Pregnancy-associated microRNAs in plasma as potential molecular markers of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 10 (5): 1202-1208.e1, 2015. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.01.041.
- 126) Miura K, Higashijima A, Hasegawa Y, Abe S, Miura S, Kaneuchi M, Yoshiura KI, Masuzaki H. Circulating levels of maternal plasma cell-free miR-21 are associated with maternal body mass index and neonatal birth weight. *Prenat Diagn* 35 (5): 509-511, 2015. doi: 10.1002/pd.4509.
- 127) Morisaki S, Miura K, Higashijima A, Abe S, Miura S, Hasegawa Y, Yoshida A, Kaneuchi M, Yoshiura KI, Masuzaki H. Effect of labor on plasma concentrations and postpartum clearance of cell-free, pregnancy-associated, placenta-specific microRNAs. *Prenat Diagn* 35 (1): 44-45, 2015. doi: 10.1002/pd.4479.
- 128) 倉田真由美、小崎健次郎、和田敬仁、樋野村 亜希子、深川明子、平田誠、松山晃文：インターネットを活用した研究参加希望者支援システムの構築。医学のあゆみ。2015, Vol.254, No.3, pp246-252.
- 129) 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
2. 学会発表
- 1) 小崎健次郎. 遺伝的な立場から 日本小児科学会 第 118 回 2015 年 4 月 大阪
  - 2) 樋野村亜希子、倉田真由美、平田誠、渡辺智子、松山晃文、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実践報告 第 38 回 日本小児遺伝学会学術集会 2015 年 7 月 横浜
  - 3) 山口有、武内俊樹、吉武明弘、志水秀行、小崎健次郎 手術適応判断に分子遺伝学診断が有用だった SMAD 3 変異陽性家族例 2015 年 7 月 横浜
  - 4) 武内俊樹、粟津緑、小崎健次郎 ラッセルシルバー症候群の成人像と Barker-Brenner 仮説の生物学的根拠 第 55 回 日本先天異常学会学術集会 2015 年 7 月 横浜
  - 5) H. Morisaki, M. Horiuchi, J. Yoshimatsu, T. Yokoyama, M. Iwasa, Y. Takahashi, Y. Kawazu, N. Okamoto, T. Morisaki: Connective tissue disorders presenting severe arterial tortuosity in the perinatal period 65th Annual Meeting of American Society of Human Genetics.(Baltimore, USA): 2015.10.6-10.
  - 6) 森崎裕子、堀内緑、吉松淳、横山岳彦、岩佐充二、高橋喜子、河津由紀子、岡本伸彦、吉田晶子、伊田和史、森崎隆幸：幼児期以前に大動脈蛇行を認めた先天性結合織異常症の臨床像の検討 第 60 回日本人類遺伝学会 (東京) 2015.10.14-17.
  - 7) 森崎裕子、白石公、森崎隆幸：血管型エーラス・ダンロス症候群；小児期・青年期での臨床像の検討 第 51 回 日本小児循環器学会 (東京) 2015.7.16
  - 8) 森崎裕子：遺伝性大動脈瘤・解離の遺伝子診断 第 46 回日本心臓血管外科学会 (特別講演) (名古屋) 2016.2.1
  - 9) Tohru Masui, Presentation of Japan: Ethical issues. In The 2nd meeting of ISO/TC 276/WG 2 “Biobanks and bioresources” in Shenzhen, China on 13th/14th April 2015.
  - 10) Tohru Masui, Presentation from Japan: Japanese agenda on Biobanks and Biobanking, in the 2nd WG ISO TC 276 Meeting, WG2, in Tokyo, Japan, from 26 to 27 October 2015.

- 11) Tohru Masui, "What do we want?" Round Table Discussion 2: Genome editing: current developments and challenges" in Sharing science, sharing values: the challenge of diversity. 3 décembre 2015, Toulouse, France
- 12) Tohru Masui, Biobank and biobanking in Japan, Our experience. In 2015 Symposium on Research Ethics in Biobanking The Ethics and Governance Council of Taiwan Biobank, Academia Sinica. Taiwan
- 13) Co-sponsor: IRB, Academia Sinica, Taiwan. November 6 to 8, 2015., Academia Sinica, Taipei, Taiwan
- 14) 増井徹 医療ビッグデータ時代の医科学研究と臨床遺伝学の倫理的課題、第60回人類遺伝学会 シンポジウム4 オミックス・ビッグデータ解析による遺伝医学の推進、2015年10月15日
- 15) 増井徹 教育講演 バイオバンクの倫理的基礎、第一回クリニカルバイオバンク研究会 シンポジウムプログラム 2015年10月4日 岡山大学
- 16) 増井徹、ISO 国際標準化—幹細胞との関わり ISO/TC 276 (Biotechnology)の状況、第2回 JHUBB シンポジウム、2015年12月6日、東京
- 17) 増井徹、Short History of Biobanks and Biobanking. 放射線影響研究所ワークショップ、2016年2月3日、広島
- 18) 仁科幸子. Best of AAO 弱視斜視・小児・神経眼科. 第119回日本眼科学会総会, 札幌, 2015.4
- 19) 仁科幸子、八木橋めぐみ、萬東恭子、鹿田千尋、赤池祥子、越後貫滋子、上村朋世、横井匡、東範行. 先天性疾患における黄斑異常と両眼視機能. 第71回日本弱視斜視学会総会・第40回日本小児眼科学会総会合同学会, 神戸, 2015.6
- 20) 上村朋世、八木橋めぐみ、横井匡、仁科幸子、東範行. 急性網膜壊死が疑われた眼サルコイドーシスの一例. 第71回日本弱視斜視学会総会・第40回日本小児眼科学会総会合同学会, 神戸, 2015.6
- 21) 仁科幸子. 頭位異常. 第31回日本弱視斜視学会講習会, 神戸, 2015.6
- 22) 仁科幸子. 小児の神経眼科. 第69回日本臨床眼科学会, 名古屋, 2015.10
- 23) 上村朋世、横井匡、仁科幸子、東範行. 両眼の収縮性乳頭周囲ぶどう腫の1例. 第69回日本臨床眼科学会, 名古屋, 2015.10
- 24) 小澤紘子、山根みお、上村朋世、八木橋めぐみ、片桐聡、横井匡、中山百合、仁科幸子、東範行. 小児の発達緑内障の治療成績に関する検討. 第69回日本臨床眼科学会, 名古屋, 2015.10
- 25) Katagiri S, Yokoi T, Nishina S, Azuma N. Detailed structure and morphology from retinal dragging to radial retinal folds associated with familial exudative vitreoretinopathy. Distinguished Papers Symposium 1, 第54回日本網膜硝子体学会, 東京, 2015.12
- 26) 仁科幸子. 乳幼児健診の現状. 東京23区小児の見えるを護る会, 東京, 2015.1
- 27) 仁科幸子. 先天性疾患の治療—両眼視の獲得をめざす—. 第2回雪明・新潟眼科フォーラム, 新潟, 2015.2
- 28) 仁科幸子. 先天性疾患と両眼視. 北海道大学大学院医学研究科眼科学分野リサーチカンファレンス, 札幌, 2015.3
- 29) 仁科幸子. 乳幼児の前眼部診療. 第18回川崎市眼疾患研究会, 川崎, 2015.5
- 30) 仁科幸子. 小児の斜視と弱視. 第48回町田市医師会学術講演会, 町田, 2015.6
- 31) 仁科幸子. 乳幼児の前眼部診療. 第257回長野県眼科医会集談会・第38回信州臨床眼科研究会, 松本, 2015.6
- 32) 仁科幸子. 先天性疾患の治療—両眼視の獲得をめざす—. 岩手眼科学術セミナー, 盛岡, 2015.7
- 33) 仁科幸子. 乳幼児健診での効果的な視覚スクリーニング. 日本小児科学会健康診査委員会, 東京, 2015.7
- 34) 仁科幸子. 注意したい小児の緑内障. 第7回小児眼科診療セミナー, 東京, 2015.9
- 35) 仁科幸子. 先天性疾患の治療—両眼視の獲得をめざす—. 第8回水道橋眼科フォーラム, 東京, 2015.10
- 36) 仁科幸子. 乳幼児の斜視弱視診療. 第3回眼科臨床勉強会 IN 宮崎, 宮崎, 2015.10
- 37) 仁科幸子. 弱視の診療. 東京都眼科医会卒後研修会, 東京, 2015.11

- 38) Hosoya M, Fujioka M, Matsunaga T, Ogawa K, Okano H. A mutated PENDING formed intracellular aggregations and caused increase of susceptibilities for cell stress in the inner ear cells induced from Pendred syndrome patients-specific iPS cells. The 38th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, Hyogo, Japan, 2015. 7.28-31.
- 39) Matsunaga T. Promises and challenges of next generation sequencing in personalized medicine for sensorineural hearing loss. Symposium11: Sensorineural Hearing Loss.13th Japan-Taiwan Conference on Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Tokyo, Japan, 2015.12.3-4.
- 40) 大友章子、北村充、永井遼斗、南修司郎、島田貴信、松永達雄、五島史行、角田晃一、藤井正人、加我君孝. 当院における Pendred 症候群あるいは疑い症例の聴力経過について. 日本耳鼻咽喉科学会東京都地方部会例会第 206 回学術講演会、東京都、2015.3.14.
- 41) 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 PENDING 症候群特異的 iPS 細胞を用いたヒト内耳 PENDING 陽性細胞の解析. 第 14 回日本再生医療学会総会、神奈川県、2015.3.19-21.
- 42) 貫野彩子、森田訓子、仲野敦子、有本友季子、小河原昇、杉内智子、岡本康秀、小川郁、松永達雄. Incomplete partition type III 奇形の臨床遺伝学的検討. 第 116 回日本耳鼻咽喉科学会、東京都、2015.5.20-23.
- 43) 細谷誠、藤岡正人、松永達雄、小川郁. PENDING 症候群疾患特異的 iPS 細胞由来内耳細胞を用いた薬剤スクリーニング. 第 116 回日本耳鼻咽喉科学会、東京都、2015.5.20-23.
- 44) 森貞直哉、野津寛大、松永達雄、飯島一誠. 遺伝子変異を同定した branchio-oto-renal (BOR) 症候群の腎症状に関する検討. 日本小児腎臓病学会学術集会 第 50 回記念大会、兵庫県、2015.6.18-20.
- 45) 細谷誠、藤岡正人、岡本理志、曾根岳史、松永達雄、赤松和土、小川郁、岡野栄之. PENDING 症候群疾患特異的 iPS 細胞由来内耳細胞を用いた薬剤スクリーニング. 第 36 回日本炎症・再生医学会、東京都、2015.7.21-22.
- 46) 務台英樹、仲野敦子、有本友季子、松永達雄. Exome 解析を用いた症候群性難聴に対する原因遺伝子同定の試み. 第 25 回日本耳科学会、長崎県、2015.10.7-10.
- 47) 鈴木法臣、松永達雄、小川郁、守本倫子. 一過性に重篤な神経症状を発症した Waardenburg 症候群の 1 例. 第 25 回日本耳科学会、長崎県、2015.10.7-10.
- 48) 守本倫子、鈴木法臣、小森学、吉浜圭祐、土橋奈々、柳澤瞳、佐藤裕子、松永達雄. EDNRB 遺伝子ホモ接合を有したワールデンブルグ症候群 1 型の 1 例. 第 60 回日本聴覚医学会総会・学術講演会、東京都、2015.10.21-23.
- 49) 永井遼斗、松永達雄、大友章子、南修司郎、藤井正人、加我君孝. 新たな原因遺伝子が同定された Waardenburg 症候群 Type I の 1 例. 日本耳鼻咽喉科学会東京都地方部会例会 第 209 回学術講演会、東京都、2015.11.7
- 50) Hosoya M, Fujioka M, Ogawa K, Matsunaga T, Okano H. A mutated PENDING formed intracellular aggregations and caused increase of susceptibilities for cell stress in the inner ear cells induced from Pendred syndrome patients-specific iPS cells. Association for research in otolaryngology 39th Annual MidWinter Meeting. 2016.2.20-24, San Diego, California, USA
- 51) Matsunaga T. Increasing contribution of genetic tests for hearing loss to patient care. Symposium6: Genetics in Otolaryngology. 16th Japan-Korea Joint Meeting of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery. 2016.3.28-30, Tokyo, Japan
- 52) 青木洋子「遺伝病と血液疾患」第 77 回日本血液学会学術集会 教育講演 2015 年 10 月 17 日
- 53) 青木洋子「RASopathies の最近の進歩」第 7 回日本レックリングハウゼン病学会学術大会 教育講演 2015 年 11 月 29 日
- 54) 青木洋子「RASopathies の新規原因検索とモデルマウス作製」第 38 回日本分子生物学会「希少疾患の分子病態メカニズム」ワークショップ 2015 年 12 月 1-4 日
- 55) Moriyama K. Treatment of surgical and non-surgical Class IIIs, Association of

- Orthodontists Singapore Congress (APOS), Feb 5-9, Mariana Bay Sands, Singapore.
- 56) Yamamoto N, Oshima M, Moriyama K, Tsuji T. Multiplied Tooth Regeneration by Transplantation of a Cleaved tooth germ. 93rd General Session & Exhibition of the IADR: March 11-14, 2015: Boston, Mass., USA.
- 57) Morishita M, Muramatsu T, Hayashi S, Hirai M, Suto Y, Konishi T, Moriyama K, Inazawa J. Exploring mechanisms for chromothripsis by irradiation. American Association for Cancer Research Annual Meeting, Philadelphia, Apr 21, 2015.
- 58) Tsuji M, Naganishi H, Torikai K, Moriyama K. A case of Apert syndrome treated by bimaxillary orthognathic surgery after Le Fort III distraction. The 16th Congress of International Society of Craniofacial Surgery, Maihama, Japan, September 14-18, 2015.
- 59) Ogawa T, Sawada H, Kataoka K, Baba Y, Moriyama K. Measurement of distraction force in maxillary distraction osteogenesis for cleft lip and palate. The 16th Congress of International Society of Craniofacial Surgery, Maihama, Japan, September 14-18, 2015.
- 60) Morita J, Tsuji M, Uezono M, Moriyama K. Characteristic orofacial phenotypes in a patient diagnosed with orofaciadigital syndrome 1. The 8th International Orthodontic Congress. London, Sep 27-30, 2015.
- 61) Takada J, Ogawa T, Sato C, Uezono M, Morita K, Moriyama K. A Case of holoprosencephaly with unilateral cleft lip and palate with maxillary distraction osteogenesis in adolescence. The 8th International Orthodontic Congress. London, Sep 27-30, 2015.
- 62) Akiyama S, Tsuji M, Hiratsuka T, Hikita R, Matsumoto T, Moriyama K. An orthodontic management case of Williams syndrome with severe crowding in lower arch. The 8th International Orthodontic Congress. London, Sep 27-30, 2015.
- 63) Asami T, Hikita R, Shoji A, Matsumoto T, Sato M, Tsuji M, Baba Y, Moriyama K. Clinical study of Williams syndrome patients-Intraoral characteristics- The 8th International Orthodontic Congress. London, Sep 27-30, 2015.
- 64) Matsuno S, Hikita R, Lin W, Matsumoto T, Sato M, Tsuji M, Baba Y, Moriyama K. Clinical study of Williams syndrome patients: Part 1, General findings and characteristics of craniofacial morphology. The 8th International Orthodontic Congress. London, Sep 27-30, 2015.
- 65) Ogura K, Ishizuya T, Moriyama K, Yamaguchi A. Intermittent administration of parathyroid hormone facilitates osteogenesis by different mechanisms in cancellous and cortical bone ASBMR Annual Meeting, Seattle, Washington, USA., Oct 9-12, 2015.
- 66) Moriyama K. "Give thy thoughts with tongue" -The tongue is an eloquent organ in orthodontics, American Association of Orthodontists (AAO) Annual Session. San Francisco, U.S.A., May 16, 2015.
- 67) Keiji Moriyama. Dental education in super-aging society in Japan. 26th SEAODE Annual Scientific Meeting, Bali, Indonesia, August 13, 2015.
- 68) Keiji Moriyama. Consideration of soft tissue in treatment of case with dentoskeletal discrepancies. The 28th TAO annual meeting & 2015 APOS residents forum, Taipei, Taiwan, Dec 6, 2015.
- 69) 庄司あゆみ、小川卓也、樺沢勇司、森山啓司。当分野において長期管理を行った cleidocranial dysplasia の1例。第39回日本口蓋裂学会総会・学術大会。2015年5月21-22日。
- 70) 辻美千子、鳥飼勝行、森山啓司。Le Fort III型骨切り・骨延長術を併用した外科矯正治療により顔貌および咬合改善を行った Apert 症候群 2 症例。第55回日本先天異常学会。2015年7月25-27日。横浜
- 71) 東堀紀尚、劉世穎、八尋浩平、森山啓司。ヒストンメチル化酵素 Whsc1 はレチノイン酸による口蓋裂発症に関与する。第55回日本先天異常学会。2015年7月25-27日。横浜

- 72) 森山啓司、スラポンサウッド タンヤポン、小川卓也. 希少遺伝性疾患における歯根形態異常. 第 55 回日本先天異常学会 2015 年 7 月 25-27 日. 横浜
- 73) 小川卓也、スラポンサウッド タンヤポン、森山啓司. Oculofaciocardiodental syndrome における変異 BCOR の機能解析による核移行シグナルの同定. 第 60 回日本人類遺伝学会、東京、平成 27 年 10 月 14 日-17 日.
- 74) 放射線照射を用いた Chromothripsis の生成機構の解明. 森下真紀、村松智輝、林深、平井百樹、数藤由美子、小西輝昭、森山啓司、稲澤譲治、日本人類遺伝学会第 60 回大会、2015 年 10 月 15 日、京王プラザホテル (新宿)
- 75) 村本慶子、丸山史人、中川一路、森山啓司. 次世代シーケンサーを用いた口唇口蓋裂患者の口腔細菌叢の網羅的解析. 第 74 回日本矯正歯科学会大会. 2015 年 11 月 18-20 日. 福岡
- 76) 木下理恵、渡辺千穂、伊藤洋介、辻美千子、小川卓也、森山啓司. 矯正歯科外来を受診した福山型筋ジストロフィー 2 例の臨床的特徴について. 第 74 回日本矯正歯科学会大会. 2015 年 11 月 18-20 日. 福岡
- 77) 伴田みさと、伊藤洋介、渡辺千穂、辻美千子、小川卓也、森山啓司. 矯正歯科外来において長期管理を行った先天性ミオパチー 3 例. 第 74 回日本矯正歯科学会大会. 2015 年 11 月 18-20 日. 福岡
- 78) 中村留理子、荒木美祐、渡辺千穂、伊藤洋介、小笠原毅、辻幸佑、山形義紘、辻美千子、小川卓也、森山啓司. 筋原性疾患患者における頭蓋顎顔面形態の特徴について-先天性ミオパチーと筋ジストロフィーの比較-. 第 74 回日本矯正歯科学会大会. 2015 年 11 月 18-20 日.
- 79) 鈴木尋之、辻美千子、鈴木聖一、森山啓司. 鎖骨頭蓋異形成症患者における埋伏歯の形態および位置の三次元的評価. 第 74 回日本矯正歯科学会大会. 2015 年 11 月 18-20 日.
- 80) 小倉健司、辻美千子、疋田理奈、小林起穂、森山啓司. 当分野を受診した 18p-症候群 2 症例の顎顔面形態の特徴. 第 74 回日本矯正歯科学会大会. 2015 年 11 月 18-20 日.
- 81) 八尋浩平、東堀紀尚、森山啓司. ヒストンメチル化酵素 SETDB1 が顎顔面発生過程に及ぼす影響. 第 80 回口腔病学会学術大会. 2015 年 12 月 25、26 日. 東京医科歯科大学
- 82) 羽田野ちひろ、横井貴之、黒田友紀子、大橋育子、安西里恵、井合瑞江、黒澤健司. CASK truncating 変異を有する男児はモザイク例のみ生存しうる. 第 118 回日本小児科学会 2015.4.17-19, 大阪
- 83) 羽田野ちひろ、横井貴之、渡邊肇子、露崎悠、新保裕子、榎本友美、成戸卓也、大橋育子、黒田友紀子、後藤知英、黒澤健司. 遺伝性小児神経領域疾患診断への臨床エクソームの導入. 第 57 回日本小児神経学会 2015.5.28-30 大阪
- 84) 横井貴之、羽田野ちひろ、鶴崎美德、榎本友美、成戸卓也、林至恩、小林正久、井田博幸、黒澤健司. EGFR の機能喪失型変異の複合ヘテロ接合を有する一男児例. 日本人類遺伝学会第 60 回大会 2015.10.14-17. 東京
- 85) 石川亜貴、平川賢史、山下健太郎、黒澤健司、菅野康吉、櫻井晃洋. STK11 遺伝子全エクソン欠失を認めた Peutz-Jeghers 症候群の一例. 日本人類遺伝学会第 60 回大会 2015.10.14-17. 東京
- 86) 古庄知己:「染色体異常症の予後」分野別シンポジウム 10『病的新生児の予後 2015』第 118 回日本小児科学会学術集会 (2015/4/19 於 大阪国際会議場、リーガロイヤルホテル大阪)
- 87) 古庄知己:「難聴を伴いやすい先天異常症候群～ダウン症、その他～」『小児耳鼻咽喉科領域における遺伝子医療』第 10 回日本小児耳鼻咽喉科学会 (2015/5/9 於 軽井沢プリンスホテル)
- 88) 古庄知己:「遺伝医療のあり方について～難聴を中心に～」『小児耳鼻咽喉科領域における遺伝子医療』第 10 回日本小児耳鼻咽喉科学会 (2015/5/9 於 軽井沢プリンスホテル)
- 89) 古庄知己:「信州における出生前診断と妊婦支援のあり方を考える」長野県助産師会記念講演 (2015/5/16 於 ホテル翔峰)
- 90) 古庄知己:「先天代謝異常症と遺伝カウンセリング」乳幼児健診・成人健診から日常診療まで 園医・学校医も実践で役立つセミナー in 松本<知っておきたい難病～早期発見の手掛かり>～ムコ多糖症・ファブリー病を中心に～ (2015/5/23 於 ホテルブエナビスタ)

- 91) Tomoki Kosho: International Collaborative Study on D4ST1-deficient EDS. 2nd Meeting of the International Ehlers-Danlos Syndrome Consortium (2015/6/6 at Glasgow Convention Center)
- 92) 古庄知己:「次世代シーケンスの臨床応用～遺伝性結合組織疾患のパネル解析を中心に～」第39回日本遺伝カウンセリング学会学術集会ランチョンセミナー3 (2015/6/27 於三井ガーデンホテル千葉)
- 93) 古庄知己:「出生前診断」第6回遺伝カウンセリング研修会 (2015/7/10 於 信州大学)
- 94) 古庄知己:「小児」第6回遺伝カウンセリング研修会 (2015/7/10 於 信州大学)
- 95) Tomoki Kosho: “A challenge to establish a multidisciplinary team for the management of HBOC in Shinshu University Hospital”『遺伝性腫瘍のよりよい診療をめざして』(2015/7/16-18 於 ロイトン札幌)
- 96) 古庄知己:「遺伝」『日本新生児成育医学会第19回教育セミナー』(2015/8/20-22 於 ほりでーゆ～四季の郷)
- 97) 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！」松本短期大学看護学科特別講義「生命倫理」(2015/9/11 於 松本短期大学)
- 98) 古庄知己:「家族性腫瘍の基礎」相澤病院勉強会 (2015/9/25 於 相澤病院)
- 99) Tomoki Kosho: “Dermatan 4-O-sulfotransferase 1-Deficiency: a new form of Ehlers-Danlos Syndrome characterized by various malformations and progressive multisystem fragility-related manifestations” BMB2015(第38回日本分子生物学会年会・第88回日本生化学会大会合同大会) ワークショップ「疾患とリンクする糖鎖—新しい研究分野からの挑戦」(2016/12/3 於 神戸国際会議場)
- 100) 古庄知己:「遺伝性腫瘍の基礎」第31回中信がん治療セミナー (2016/2/5 於 ブエナビスタ)
- 101) 古庄知己:「18トリソミーの子どもへの治療に関する最新のエビデンス」企画セッション「18トリソミーの子どもへの急性期治療と家族支援」第18回新生児呼吸療法モニタリングフォーラム (信州フォーラム) (2016/2/18 於 大町市文化会館)
- 102) 古庄知己:「臨床遺伝って面白い! 一人一人を大切にする学問の世界へようこそ」第36回北陸臨床遺伝研究会 (2016/2/21 於 金沢医科大学)
- 103) T. Kosho, D. Syx, T. Van Damme, H. Morisaki, H. Kawame, T. Sonoda, Y. Hilhorst-Hofstee, A. Maugeri, N. Voermans, R. Mendoza-Londono, K. Wierenga, P. Jayakar, K. Ishikawa, T. Kobayashi, Y. Aoki, S. Watanabe, T. Ohura, M. Kono, K. Mochida, T. Morisaki, N. Miyake, M. Malfait: Natural history of dermatan 4-O-sulfotransferase 1 (D4ST1)-deficient Ehlers-Danlos Syndrome (DDEDS): from an international collaborative clinical study by the International Consortium for EDS. American Society of Human Genetics 65nd Annual Meeting, Baltimore, Oct 6-10, 2015. (Plenary presentation)
- 104) 古庄知己、森崎裕子、川目裕、園田徹、石川健、小林朋子、青木洋子、大浦敏博、河野通浩、持田耕介、森崎隆幸、三宅紀子: デルマタン4-O-硫酸基転移酵素1 (D4ST1) 欠損に基づくエーラスダンロス症候群 (DDEDS) の国際共同臨床調査. 日本人類遺伝学会第60回大会 (2015/10/14-17 於 京王プラザホテル)
- 105) 齋藤伸治. 小児神経科医に必要な遺伝学的検査の解釈. 日本小児神経学会学術集会(大阪) 2015年5月29日
- 106) Negishi Y, Miya F, Hattori A, Hori I, Ando N, Okamoto N, Kato M, Tsunoda T, Yamasaki M, Kanemura Y, Kosaki K, Saitoh S. Truncating mutation in NFIA causes brain malformation and urinary tract defects. 日本小児神経学会学術集会 (大阪) 2015年5月29日
- 107) Seiji Mizuno, Yasushi Enokido, Tsuyoshi Morishita, Naoki Hanada, Nobuaki Wakamatsu. Somatic mosaicism for the mutation in PIK3CA and significant activation of Akt/mTOR signaling in a girl with segmental overgrowth; Clinical report of PROS. Annual Meeting of European Society of Human Genetics, Jan 6 2015, Glasgow, UK
- 108) Miyamoto T, et al. Inducible Cas9/CRISPR system as a tool to study DNA damage



- response. The 15th International Congress of Radiation Research (ICRR 2015) (京都) 2015年5月
- 109) Yanagihara H, et al. Generation of SNP-knock-in cells using CRISPR/Cas9 system for elucidation of the effect on radiation sensitivity. The 15th International Congress of Radiation Research (ICRR 2015) (京都) 2015年5月
- 110) 宮本達雄 他 ヒト培養細胞における1本鎖DNAを用いた簡便な放射線感受性候補SNP導入法の開発 第56回原子爆弾後障害研究会 (広島) 2015年6月
- 111) 宮本達雄 他 ゲノム編集法を用いた放射線感受性の個人差を規定する遺伝的素因の同定 第41回中国地区放射線影響研究会 (広島) 2015年7月
- 112) Royba E, et al. Custom-made system for estimation of individual difference of radiosensitivity 第74回日本癌学会学術総会 (名古屋) 2015年10月
- 113) 宮本達雄 他 真性小頭症で同定されたWDR62/MCPH2遺伝子変異とゲノム編集技術を利用した疾患モデル細胞の作製 第60回日本人類遺伝学会 (東京) 2015年10月
- 114) Matsuura S, et al. Analysis of individual difference of radiosensitivity using genome-editing technique. The 3rd International Symposium on the System of Radiological Protection (ICRP 2015) (Korea) 2015年10月
- 115) 政綱宜規 他 真性小頭症で同定されたWDR62/MCPH2遺伝子変異による細胞分裂軸制御不全 第38回日本分子生物学会年会 (神戸) 2015年12月
- 116) Akutsu SN, et al. Insufficiency of BubR1 gene increases structure-chromosomal instability post ionizing radiation. The 5th International symposium of Phoenix Leader Education Program for Renaissance from Radiation Disaster (広島) 2016年2月
- 117) Royba E, et al. Application of genome editing technology into radiation biology for understanding individual difference of radiosensitivity. The 5th International symposium of Phoenix Leader Education Program for Renaissance from Radiation Disaster (広島) 2016年2月
- 118) Maeda T, Mareska RJ, Higashimoto K, Yatsuki H, Nishioka K, Joh K, Soejima H. Comprehensive and quantitative multilocus methylation analysis in Beckwith-Wiedemann syndrome and hepatoblastoma. Clinical Epigenetics Society 5th International Meeting. 2015.3.5-6. Düsseldorf, Germany
- 119) 長嶋一昭、田中大祐、東元健、八木ひとみ、杉崎和、田原裕美子、副島英伸、稲垣暢也. Beckwith-Wiedemann 症候群における新生児期低血糖合併機序の検討. 第112回日本内科学会総会 2015.4.10-12 京都
- 120) Aoki S, Ohba T, Okajima M, Higashimoto K, Soejima H, Katabuchi H. Clinical and histopathological features of placental mesenchymal dysplasia. The 6th Asan-Kumamoto Joint Symposium. 2015.5.23. Kumamoto
- 121) 前田寿幸、城崎幸介、八木ひとみ、東元健、松尾宗明、副島英伸. Beckwith-Wiedemann 症候群エピ変異症例におけるインプリントDMRの包括的メチル化解析. 第57回日本小児神経学会学術集会 2015.5.28-30. 帝国ホテル大阪
- 122) 吉村歩、松原理沙、田中秀門、今市悠太郎、吉田悟、荻田薫、野村武雅、側島健宏、松下博亮、白井憲司、南野初香、元重京子、木部哲也、東元健、副島英伸. Beckwith-Wiedemann 症候群と診断した1絨毛膜2羊膜性双胎の一女兒例. 第137回日本小児科学会静岡地方会 2015.6.7. 静岡県職員会館
- 123) Koganebuchi K, Nakagome S, Mano S, Ishizaki N, Kawamura S, Kimura R, Ishida H, Joh K, Fujimoto K, Soejima H, Sato K, Yasui Y, Kumabe T, Fujii K, Akiyama T, Ogawa M, Hanihara T, Oota H. An evolutionary study of the RNF213 gene associated with Moyamoya disease in the people of the Japanese archipelago. Annual meeting of the Society for Molecular Biology and Evolution. 2015.7.12-16. Vienna, Austria
- 124) 副島英伸. シスチン尿症を伴うゲノムワイド父性片親性ダイソミー症例の遺伝子解析. 第

- 22 回日本遺伝子診療学会大会. 2015.7.17-19. かながわ労働プラザ
- 125) 青木早織、東元健、樋高秀憲、大塚泰史、三嶋博之、吉浦孝一郎、大場隆、片淵秀隆、副島英伸. 間葉性異形成胎盤におけるインプリント DMR のエピジェノタイプ変化. 第 22 回遺伝性疾患に関する出生前診断研究会 2015.10.3. 九州大学
- 126) 青木早織、東元健、樋高秀憲、渡邊英孝、大塚泰史、三嶋博之、吉浦孝一郎、八木ひとみ、西岡憲一、城圭一郎、大場隆、片淵秀隆、副島英伸. 間葉性異形成胎盤のゲノム・エピゲノム解析. 日本人類遺伝学会第 60 回大会 2015.10.14-17. 東京
- 127) 大塚泰史、岡岳彦、川原弘三、八木ひとみ、東元健、副島英伸. Beckwith-Wiedemann 症候群の原因となる片親性父性ダイソミーの切断点領域の解析. 日本人類遺伝学会第 60 回大会 2015.10.14-17. 東京
- 128) 樋高秀憲、東元健、青木早織、渡邊英孝、八木ひとみ、西岡憲一、城圭一郎、前田寿幸、古賀靖大、岩切龍一、能城浩和、藤本一眞、副島英伸. 大腸癌におけるインプリント DMR の包括的メチル化解析. 日本人類遺伝学会第 60 回大会 2015.10.14-17. 東京
- 129) 青木早織、東元健、樋高秀憲、渡邊英孝、大塚泰史、三嶋博之、吉浦孝一郎、八木ひとみ、西岡憲一、城圭一郎、大場隆、片淵秀隆、副島英伸. 間葉性異形成胎盤の分子遺伝学的解析. 第 23 回日本胎盤学会学術集会 2015.11.5-6. 東京
- 130) 統合データベースとオープンライフサイエンス トーゴーの日シンポジウム 平成 27 年 10 月 5 日 (月) ~6 日 (火). 東京大学弥生講堂・一条ホール.
- 131) 原因不明および原因既知の疾患の解析を実施するにあたって~ゲノムからの視点. 吉浦孝一郎. デジタル PCR 最先端テクニカルシンポジウム 2015 年 8 月 28 日 (金), 千里ライフサイエンスセンタービル
- 132) Rare variant 検出限界への挑戦: ddPCR を用いた McCune-Albright 症候群 責任遺伝子 GNAS mosaic 同定の試み. 渡辺聡、吉浦孝一郎
- 133) 平成 27 年度広島大学・長崎大学連携研究カンファレンス 2015 年 6 月 6 日 (土), 場所: 広島大学基礎・社会医学棟 2 階セミナー室 2, 広島.
- 134) 自己炎症疾患の遺伝子解析. 木下晃、吉浦孝一郎
- 135) 第 55 回日本先天異常学会学術集会/第 38 回日本小児遺伝学会学術集会, 2015 年 7 月 25 日 (土) ~27 日 (月), パシフィコ横浜会議センター
- 136) O-16 日本における 1q 部分重複症候群 26 例の検討. 渡辺聡、清水健司、大橋博文、小崎里華、岡本伸彦、知念安紹、水野誠司、道和百合、塩見夏子、東田好広、田代克弥、七條光市、湊崎和範、麻生誠二郎、松本正、福田雅文、吉浦孝一郎、近藤達郎
- 137) Droplet digital PCR を用いた鋭敏なモザイク検出法. 渡辺聡、吉浦孝一郎 第 60 回日本人類遺伝学会 2015 年 10 月 14 日 (水) ~17 日 (土), 場所: 京王プラザホテル, 東京
- 138) 妊娠経過に伴う母体血漿中胎盤特異的 microRNA 流入量に関する検討. 村上優子、三浦清徳、東島愛、阿部修平、淵直樹、長谷川ゆり、三嶋博之、木下晃、吉浦孝一郎、増崎英明 2015 年 10 月 14 日 (水) ~17 日 (土), 場所: 京王プラザホテル, 東京
- 139) 間葉性異形成胎盤のゲノム・エピゲノム解析. 青木早織、東元健、樋高秀憲、渡邊英孝、大塚泰史、三嶋博之、吉浦孝一郎、八木ひとみ、西岡憲一、城圭一郎、大場隆、片淵秀隆、副島英伸 2015 年 10 月 14 日 (水) ~17 日 (土), 場所: 京王プラザホテル, 東京
- 140) 中條-西村症候群様自己炎症性疾患の変異解析. 木下晃、金澤伸雄、金城紀子、三嶋博之、吉浦孝一郎 2015 年 10 月 14 日 (水) ~17 日 (土), 場所: 京王プラザホテル, 東京
- 141) 異所性妊娠における母胎血漿中胎盤特異的 microRNA 流入量の臨床的意義に関する検討. 東島愛、三浦清徳、長谷川ゆり、松本亜由美、北島道夫、三嶋博之、木下晃、吉浦孝一郎、増崎英明 2015 年 10 月 14 日 (水) ~17 日 (土), 場所: 京王プラザホテル, 東京
- 142) Exomiser を用いたエクソーム解析フローと支援ツールの開発. 三嶋博之、吉浦孝一郎 第 23 回日本胎盤学会学術集会, 2015 年 11 月 5 日 (木) ~6 日 (金), 場所: JA 共催ビル カンファレンスホール, 東京
- 143) 間葉性異形成胎盤の分子遺伝学的解析. 青木早織、東元健、樋高秀憲、渡邊英孝、大塚泰史、三嶋博之、吉浦孝一郎、八木ひとみ、西

岡憲一、城圭一郎、大場隆、片渕秀隆、副島英伸 第 23 回日本胎盤学会学術集会, 2015 年 11 月 5 日 (木) ~6 日 (金), 場所: JA 共催ビル カンファレンスホール, 東京

- 144) 樋野村亜希子、倉田真由美、平田誠、渡辺智子、松山晃文、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実践報告」第 38 回日本小児遺伝学会学術集会 横浜 2015 年 7 月 25-27 日
- 145) 倉田真由美、樋野村亜希子、和田敬仁、深川明子、平田誠、松山晃文「インターネットを活用した研究参加支援システムの構築に関する報告」第 38 回日本小児遺伝学会学術集会 横浜 2015 年 7 月 25-27 日
- 146) 夢田まや子、佐々木光穂、平田誠、樋野村亜希子、坂手龍一、西下直希、山野嘉久、吉良潤一、小原有弘、松山晃文「インターネットを活用した研究参加支援タイピング導入による難病研究推進」第 24 回日本組織適合性学会大会 水戸 2015 年 9 月 10-12 日

#### 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

## ヌーナン症候群における遺伝子—表現型相関の研究

研究分担者 松原 洋一

国立研究開発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。2013年に分担研究者らは新たなヌーナン症候群の病因遺伝子としてRIT1遺伝子変異を報告したが、遺伝子診断を継続し新たに14人にRIT1遺伝子陽性を同定しその詳細な臨床症状を検討した。本件研究ではこれまでに報告されたRIT1遺伝子変異陽性患者の臨床症状を検討するとともに、他の遺伝子変異を持つヌーナン症候群の文献的検討を行ない、RIT1遺伝子変異患者特有の表現型を検討した。ヌーナン症候群の遺伝子解析が進んできており、その遺伝子—表現型相関を明らかにすること今後重要と考えられる。

### 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）  
矢尾板全子（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。

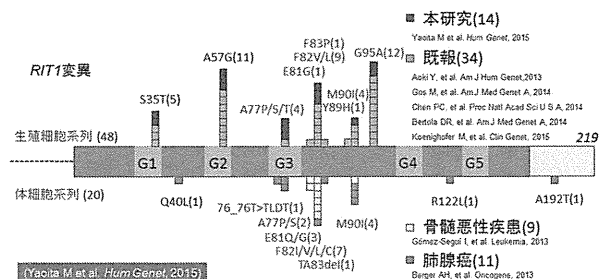
### C. 研究結果

#### 1) これまでに同定されたRIT1遺伝子変異

これまでに生殖細胞系列でのRIT1変異は12種48人の報告があり、全てNoonan症候群の患者であった。生殖細胞変異は48人中32人(67%)がSwitch II region周辺に存在するが、G1ドメイン

のS35Tが5人、Switch I regionを含むG2ドメインにA57G変異が11人存在した。Noonan症候群で同定されたRIT1変異型陽性者における腫瘍の合併は3人で、そのうちわけは顎の巨細胞腫をA57G変異で1人、急性リンパ性白血病をE81G変異で1人、精巣腫瘍をF82Lで1人認めた。死亡は4人で、S35T、A57G、82L、G95Aに1人ずつであった。

### RIT1遺伝子変異のスペクトラム



体細胞系列でのRIT1変異は骨髄性の悪性疾患と肺腺癌で14種類20腫瘍の報告があった。体細胞変異は20人中17人(85%)の変異がSwitch II region周辺に集まっている。生殖細胞系列で頻度が高く同定されているp.S35T, p.A57G, p.G95Aは、体細胞変異としては同定されておらず、その機能の違いによるものなのか今後の検討が必要である。

2) RIT1遺伝子変異陽性患者と他の原因遺伝子変異陽性Noonan症候群患者の臨床症状の比較  
RIT1遺伝子変異陽性のNoonan症候群の臨床症状の特徴を明らかにするためにRIT1変異陽性の患

者の報告6報、PTPN11 8報、RAF1 6報、SOS1 6報、KRAS 8報の臨床症状をまとめ、比較検討した。

RIT1遺伝子変異陽性ヌーナン症候群の臨床的特徴の解明

	Total RIT1		PTPN11		RAF1		SOS1		KRAS(NS+CFC)	
	%	total	%	total	%	total	%	total	%	total
眼瞼下垂	14/31	45	18/29	62	32/43	74*	44/50	88*	21/30	70
低身長	22/42	52	158/224	71*	50/60	83*	42/109	39	27/35	77*
胸郭変形	14/35	40	121/229	53	31/54	57	68/96	71*	23/32	72*
手掌足底の深いしわ	15/27	56					7/38	18*	7/21	33
肥大型心筋症	25/46	56	30/333	9*	46/61	75*	10/101	10*	12/36	33
心室中隔欠損	20/46	43	64/218	29	19/61	31	26/112	23*	9/36	25
心室中隔欠損	10/44	23	11/144	8*	7/39	18	13/87	15	1/28	4*
肺動脈狭窄症	36/47	77	216/333	65	13/49	27*	82/112	73	14/30	47*
動脈管閉存症	11/46	24	12/40	30	2/24	8	0/22	0*	1/23	4*
不整脈	7/35	20			15/31	48*	1/11	9	1/10	10
心疾患あり	47/48	98	199/248	80*	43/45	96	60/72	83*	28/34	82*
知的障害 発達遅滞	9/35	26	11/36	31	26/55	47	15/96	16	32/36	89*

Yachi M et al. Hum Genet. 2015

### <顔貌・骨格>

顔貌についてはRIT1では眼瞼解離が83%、眼瞼裂斜下が64%、眼瞼下垂が45%、耳介低位が85%と、RAF1、SOS1、KRAS遺伝子変異陽性の患者よりもその頻度は少なかった。特に眼瞼裂斜下と眼瞼下垂が少なく、眼周囲の症状が軽度であることが示唆された。

RIT1変異陽性患者の低身長の頻度は52%で、PTPN11、RAF1、KRASより有意に低く、胸郭異常の頻度は40%で、SOS1、KRASより有意に低かった。

主にCostello症候群、CFC症候群で特徴的とされる手掌足底の深い皺は56%で、Noonan症候群としては多かった。

### <心疾患>

Noonan症候群全体では約20%に肥大型心筋症(HCM)の合併が報告されている。RIT1遺伝子変異陽性患者のHCMは56%で、RAF1の75%よりは有意に低い、PTPN11の9%、SOS1の10%より有意に高かった。RIT1変異陽性の患者の中隔欠損の頻度はASDが43%、VSDが23%、中隔欠損全体が56%であった。PTPN11、SOS1、KRASと比べるといずれも高い傾向にあった。RIT1変異陽性の患者のPSの頻度は77%で、RAF1の27%、KRASの47%より有意に高く、PTPN11、SOS1と同程度であった。

RIT1変異陽性の患者の心疾患の特徴をまとめると、RAF1ほどでないもののHCMが多く、PTPN11、SOS1と同様にPSが多い。また頻度は高くないものの、他の遺伝子変異に比べ中隔欠損症、PDAが比較的多い。

### <発育・発達>

哺乳・体重増加不良の頻度は75%で、PTPN11の63%、RAF1の83%、KRASの62%と同じく高かったが、精神発達遅滞は26%でPTPN11の31%と同等で、RAF1の47%、KRASの89%より少なかった。今までRIT1変異陽性のNoonan症候群は軽症ではないかと言われてきたが、死亡例が本研究中の3名含め、全体で4名おり、重症例も存在し、胎児期・新生児期の異常と心疾患が主な原因であることがわかった。

### D. 考察

ヌーナン症候群の原因遺伝子として2013年に同定されたRIT1遺伝子について、これまでに報告された変異スペクトラムをまとめ、その臨床症状をPTPN11、SOS1、RAF1、KRAS変異陽性者と比較した。RIT1遺伝子変異陽性のNoonan症候群では、胎児期・新生児期の異常が多く、顔貌の特徴、胸郭変形が比較的軽度で、PS、HCM、ASDをはじめとした心疾患を合併している可能性が非常に高く、手掌、足底の深い皺が多い。特にRAF1遺伝子変異と共に肥大型心筋症の合併頻度が多いことはこれからの臨床診断や治療方針決定に貢献できる情報と考える。遠隔期の知能発達は悪くなく、胎児期・新生児期の異常と心疾患がコントロールできれば、予後良好な可能性があると考えられた。

RIT1遺伝子変異はヌーナン症候群の中ではPTPN11、SOS1、RAF1に次いで、あるいはRAF1と同等に頻度が高いと考えられている。今後の症例と遺伝子診断の蓄積により、より詳細なヌーナン症候群の遺伝子-表現型相関が明らかになると考えられた。

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。その分子遺伝学的基盤はさらに広がりを見せている。今後新たな病因遺伝子が発見されてくるものと思われる。

### E. 結論

ヌーナン症候群の病因遺伝子として新しく報告されたRIT1遺伝子変異陽性者に特異的な臨床症状を明らかにした。今後、RIT1以外の新規原因遺伝子についても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

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

### 1. 論文発表

1. 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 lentigines. **Am J Med Genet A**. 167:407-11, 2015
2. Aoki Y, Niihori T, Inoue SI, Matsubara Y. Recent advances in RASopathies. **J Hum Genet**. 61(1):33-9, 2015
3. Yaoita M, Niihori T, Mizuno S, Okamoto N, Hayashi S, Watanabe A, Yokozawa M, Suzumura H, Nakahara A, Nakano Y, Hokosaki T, Ohmori A, Sawada H, Migita O, Mima A, Lapunzina P, Santos-Simarro F, García-Miñaur S, Ogata T, Kawame H, Kurosawa K, Ohashi H, Inoue S, Matsubara Y, Kure S, Aoki Y. Spectrum of mutations and genotype-phenotype analysis in Noonan syndrome patients with RIT1 mutations. **Hum Genet**. 135(2):209-22, 2016

### 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

国立研究開発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 (MFS) は、FBN1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。一方、ロイス・ディーツ症候群 (LDS) は、TGF- $\beta$ シグナル伝達系の機能異常により発症する疾患で、2005年にTGFBR1およびTGFBR2が原因遺伝子として報告されたが、その後、TGFB2, SMAD3, TGFB3などの遺伝子変異も類似の臨床症状を呈することが明らかとなり、広義のLDSに分類されている。しかし、臨床所見は原因遺伝子、あるいは遺伝子変異ごとに罹患臓器や重症度等が大きく異なっている。また、LDSは、MFSとの鑑別上、重要とされる疾患であるが、そのためには遺伝子診断が必須である。

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LDSの症例を中心に臨床データを再解析し、とくに心血管系について、MFSとの比較、およびLDSの原因遺伝子による違いの検討を行った。その結果、LDSでは、個人差は大きいものの、全体としてはMFSより解離傾向が強いことが示され、患者管理の上でも、両者の鑑別は重要であると考えられた。

また、遺伝子解析法についても、従来法である、エクソンPCR-直接シーケンス解析法+MLPA法に変わる解析法として、次世代シーケンサーを用いた各種の解析方法を試みた。その結果、従来法で検出できなかった症例についても、新規法で変異同定可能であった症例も存在し、その有用性が示された。

A. 研究目的

マルファン症候群 (MFS) およびロイス・ディーツ症候群 (LDS) 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。

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) 臨床データの集積: 研究対象は、当院結合組織病外来を受診し、解析研究同意を得られたものを対象とした。

当院結合組織病外来では、マルファン症候群類縁の結合組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。

本研究における臨床所見の収集は、当院結合組織病外来時の理学所見、定期的心エコー検査所見、CT画像所見について後方視的に行った。

2) 遺伝子解析: 当研究室では、従来、当院結合組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①エクソンPCR-直接シーケンス解析法、②MLPA法による遺伝子解析を行っている。さらに、2012年からは、上記の従来法による遺伝子解析で変異が特定されなかった症例について、次世代シーケンサーを用いた解析法を併用している。具体的には、③イルミナ社のTruSeqを用いた全エクソーム解析、④アジレント社のHaloplexテクノロジーを用いて27遺伝子のライブラリーを作成し、イルミナ社のMiSeqで解析を行ったHaloplex解析 ⑤イルミナ社のTruSightOneを用いた部分エクソーム解析、⑥イルミナ社のTruSeqCustumAmpliconシステムを用いて21遺伝子1363領域増幅しMiseqシステムを用いて遺伝子解析を行ったパネル解析、の4つの方法で行った。



また、次世代シーケンサーを用いた解析で検出された変異については、全例サンガー法での確認を行った。

#### (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) 遺伝子解析：それぞれの方法で検出された変異数は、

① エクソンPCR-直接シーケンス解析法	575
② MLPA法	17
③ 全エクソーム解析	16
④ Haloplex	0
⑤ TruSightOne	0
⑥ Custom Amplicon	3

であった。

遺伝子ごとの内訳は以下の通りである。

	①	②	③	④	⑤	⑥	total
<i>FBN1</i>	471	14	7	0	0	0	492
<i>TGFBR1</i>	45	0	0	0	0	0	45
<i>TGFBR2</i>	42	3	0	0	0	0	45
<i>SMAD3</i>	14	0	3	0	0	1	18
<i>TGFB2</i>	0	0	2	0	0	1	3
<i>TGFB3</i>	4	0	3	0	0	1	8
	576	17	15	0	0	3	611

*FBN1*, *TGFBR1*, *TGFBR2*変異のほとんどは従来のサンガー法による配列解析で変異が検出されたが、*FBN1*, *TGFBR2*については、MLPAによる解析を必要とする変異も一部存在した。

変異検出数の少ない*SMAD3*, *TGFB2*, *TGFB3*変異の検出については、エクソーム解析が有効であった。また、今回の解析で、*TGFBR1*, *TGFBR2*遺伝子については従前法で十分であったが、*FBN1*遺伝子8

例については、Exonic PCR法では検出できなかったものが7例存在した。このうち5例は、PCR増幅プライマー配列内のSNPの存在により片アレルのみが増幅され、変異が検出されていなかった。また、2例は、全エクソン領域の広範囲欠損によるものであった (MLPA解析はされていなかった)。

#### 2) 臨床経過との相関：

当研究室で遺伝子解析により診断確定したLDS119例のうち、大動脈瘤・解離についての詳細な情報が得られた63例について、臨床所見の検討を行った。

##### A) 診断時大動脈基部径

診断時に大動脈基部が未解離・未手術であった56例について、遺伝子型と基部径との比較を行った。

①18歳以上の成人例における原因遺伝子型別の基部径の平均値は、

*TGFBR1*変異 (N=17) 42.0±10.1(mm)

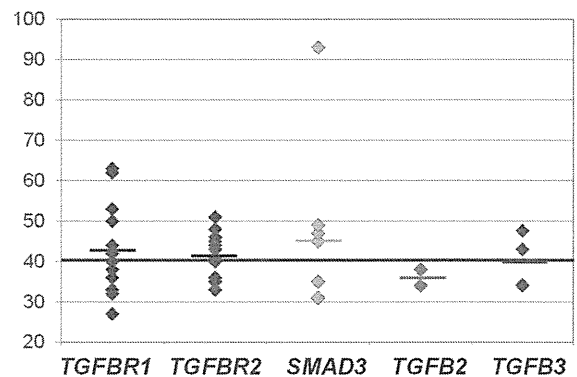
*TGFBR2*変異 (N=15) 40.9±7.8(mm)

*TGFB2*変異 (N= 2) 36.0(mm)

*TGFB3*変異 (N= 4) 39.7±6.7(mm)

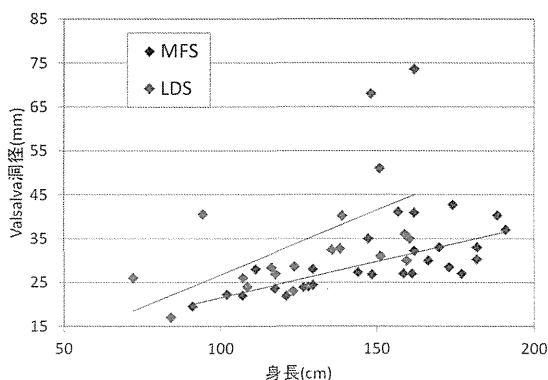
*SMAD3*変異 (N=17) 47.3±19.7(mm)

で有意差はなかった (図1)。また、MFSに比べても有意差はないものと推測された。



(図1) 初診時の大動脈基部径 (未解離成人例)

②17歳以下の小児例については、身長と基部径の相関を検討した。ほとんどの症例はMFSと変わりがなかったが、一部の症例でMFSに比べ明らかな拡張を呈したため、全体としては、LDSで有意な拡張傾向が検出された (図2)。



(図1) 初診時の大動脈基部径 (小児例)

## B) 大動脈解離発症年齢

63例中42例で大動脈解離を発症したが、その年齢は、

*TGFBR1*変異 (N=15) 37.6±10.4(y)

*TGFBR2*変異 (N=17) 27.4±10.1(y)

*TGFB2*変異 (N= 2) 36.0(y)

*TGFB3*変異 (N= 2) 42.0(y)

*SMAD3*変異 (N=17) 53.2±13.9(y)

であり、*TGFBR2*遺伝子変異例で有意に若く、*TGFB3*、*SMAD3*遺伝子変異例は、有意に高齢であった。

全体としては、

A型解離 (N=20) 34.1±11.3(y)

B型解離 (N=22) 37.5±15.0(y)

で、MFSとの間に有意差は認めなかったが、16才以下での解離を4例 (*TGFBR1*変異1例、*TGFBR2*変異3例) で認め、最少年齢は9歳 (*TGFBR2*変異) であった。

## C) 大動脈解離発症時基部径

大動脈解離発症時に大動脈基部径が計測可能であった13例について検討した。

上行解離 (N=3) 47.0±14.2 (mm)

下行解離 (N=10) 39.8±5.0 (mm)

であり、下行解離の発症時の基部径は、MFSに比べると小さい傾向を認めた。さらに、このうち4例は基部径が35mm以下で解離を発症していた。MFSにおいて基部径35mm以下で解離を発症するのは周産期の解離発症例を除くときわめてまれであり、LDSに特徴的であると考えられた。

## D. 考察

MFSおよびLDSは、ともに生命予後に大きくかわかる大動脈瘤・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ゲント基準の中に明記されている。また、LDS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*TGFB2*、*SMAD3*、*TGFB3*も原因遺伝子として同定されてきた。原因遺伝子ごとに臨床症状や経過に違いはあるも、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おらず、症例の蓄積が求められている。

今年度は、通常のエクソンPCR・直接シーケンス解析法やMLPA法を用いて、変異の同定が困難であった症例について、次世代シーケンサーを用いた、全エクソーム解析、Haloplex解析、TruSightOne解析、Custom Amplicon解析など、各種の解析法をためし、検出力の向上を図った。その結果、*FBN1*遺伝子に変異については、従来法で検出できなかったゲノム変異が7例で検出された。その他、他の原因遺伝子の変異も11例で同定された。初回のスクリーニングで検出されなかった原因は、プライマー領域の低頻度SNPの存在で片アレルしか増幅されなかったことが示されており、変異が同定されない場合は、他の解析法を併用することにより検出率が上がることが示された。

臨床症状との相関については、小児LDSでは、MFSに比し、基部径の拡張傾向が強い症例が一部にあることが示されたが、個体差が大きく、成人LDSでは、全体としての有意差は認めなかった。

ただし、LDSでは、①小児期の解離例が存在すること、②約半数(6/13)は基部径が40mm以下で下行解離を発症していること、③解離時の基部径が35mm以下でも下行解離を発症する例が複数存在したこと、が示され、LDSでは、MFS以上に解離傾向が強いことが示された。

## 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。

また今回の研究で、LDSでは、MFSより解離傾向が強いことが示され、患者管理の上でも、両者の

鑑別は重要である。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、従来のサンガー法や MLPA 法に加え、次世代シーケンサーを用いたいくつかの解析法を検討したところ、従来法で検出できなかった症例についても、新規法で変異同定可能であった症例も存在し、その有用性が示された。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 直接シーケンス法が現時点では優れているが、一部の変異については、新規法の方が優れている点もあり、今後は、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により、より効率的に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行うことが可能であると考えられた

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Morisaki T, Morisaki H: Genetics of hereditary large vessel diseases J Hum Genet 61: 21-26, 2016.
- 2) Bertoli-Avella AM, Gillis E, Morisaki H, Verhagen JM, de Graaf BM, van de Beek G, Gallo E, Kruithof BP, Venselaar H, Myers LA, Laga S, Doyle AJ, Oswald G, van Cappellen GW, Yamanaka I, van der Helm RM, Beverloo B, de Klein A, Pardo L, Lammens M, Evers C, Devriendt K, Dumoulein M, Timmermans J, Bruggenwirth HT, Verheijen F, Rodrigus I, Baynam G, Kempers M, Saenen J, Van Craenenbroeck EM, Minatoya K, Matsukawa R, Tsukube T, Kubo N, Hofstra R, Goumans MJ, Bekkers JA, Roos-Hesselink JW, van de Laar IM, Dietz HC, Van Laer L, Morisaki T, Wessels MW, Loeys BL: Mutations in a TGF-beta ligand, TGFB3, cause syndromic aortic aneurysms and dissections J Am Coll Cardiol 65: 1324-1336, 2015.
- 3) Regalado ES, Guo DC, Prakash S, Benseid TA, Flynn K, Estrera A, Safi H, Liang D, Hyland J, Child A, Arno G, Boileau C, Jondeau G, Braverman A, Moran R, Morisaki T, Morisaki H, Pyeritz R, Coselli J, LeMaire S, Milewicz DM: Aortic Disease Presentation and Outcome Associated With ACTA2 Mutations Circ Cardiovasc Genet 8: 457-464, 2015.
- 4) Oda H, Sato T, Kunishima S, Nakagawa K, Izawa K, Hiejima E, Kawai T, Yasumi T, Doi H, Katamura K, Numabe H, Okamoto S, Nakase H, Hijikata A, Ohara O, Suzuki H, Morisaki H, Morisaki T, Nunoi H, Hattori S, Nishikomori R, Heike T: Exon skipping causes atypical phenotypes associated with a loss-of-function mutation in FLNA by restoring its protein function Eur J Hum Genet 24: 408-414, 2016.
- 5) Akazawa Y, Inaba Y, Hachiya A, Motoki N, Matsuzaki S, Minatoya K, Morisaki T, Morisaki H, Kosaki K, Kosho T, Koike K: Reversible cerebral vasoconstriction syndrome and posterior reversible encephalopathy syndrome in a boy with Loeys-Dietz syndrome Am J Med Genet A 167a: 2435-2439, 2015.
- 6) Komiyama M, Terada A, Ishiguro T, Watanabe Y, Nakajima H, Yamada O, Morisaki H: Neuroradiological Manifestations of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia in 139 Japanese Patients Neurol Med Chir (Tokyo) 55: 479-486, 2015.
- 7) Yoshida A, Morisaki H, Nakaji M, Kitano M, Kim KS, Sagawa K, Ishikawa S, Satokata I, Mitani Y, Kato H, Hamaoka K, Echigo S, Shiraishi I, Morisaki T: Genetic mutation analysis in Japanese patients with non-syndromic congenital heart disease J Hum Genet, 2015.
- 8) Tandililin AA, Hirase T, Hudoyo AW, Cheng J, Toyama K, Morisaki H, Morisaki T: AMPD1 regulates mTORC1-p70 S6 kinase axis in the control of insulin sensitivity in skeletal muscle BMC Endocr Disord 15: 11, 2015.
- 9) 森崎裕子: Marfan 症候群, 今日の小児治療指針. 水口雅, 市橋光, 崎山弘 (eds), 医学書院, Tokyo, 188-189, 2015.
- 10) 森崎裕子: Ehlers-Danlos 症候群、Marfan 症候群 小児内科 47: 308-312, 2015.
- 11) 森崎隆幸、森崎裕子: 遺伝性大動脈疾患: マルファン症候群と類縁疾患 循環器内科 77: 316-320, 2015

- 12) 森崎隆幸、森崎裕子：心臓弁膜症を来す遺伝性疾患と分子機序 内科 116：471-474, 2015
- 13) 森崎隆幸、森崎裕子：遺伝性疾患に伴う大動脈疾患 呼吸と循環 63：967-972, 2015
- 14) 森崎隆幸、森崎裕子：遺伝性血管疾患と大動脈解離 大動脈解離－診断と治療のスタンダード p.8-14, 中外医学社
- 15) 森崎裕子、森崎隆幸：多因子遺伝 産婦人科の実際 64: 279-284, 2015.

## 2. 学会発表

- 1) H. Morisaki , M. Horiuchi , J. Yoshimatsu , T. Yokoyama , M. Iwasa , Y. Takahashi , Y. Kawazu , N. Okamoto , T. Morisaki: Connective tissue disorders presenting severe arterial tortuosity in the perinatal period 65<sup>th</sup> Annual Meeting of American Society of Human Genetics.(Baltimore, USA) : 2015.10.6-10.
- 2) 森崎裕子、堀内緑、吉松淳、横山岳彦、岩佐充二、高橋喜子、河津由紀子、岡本伸彦、吉田晶子、伊田和史、森崎隆幸：幼児期以前に大動脈蛇行を認めた先天性結合織異常症の臨床像の検討 第60回日本人類遺伝学会（東京）2015.10.14-17.
- 3) 森崎裕子、白石公、森崎隆幸：血管型エーラス・ダンロス症候群；小児期・青年期での臨床像の検討 第51回日本小児循環器学会（東京）2015.7.16
- 4) 森崎裕子：遺伝性大動脈瘤・解離の遺伝子診断 第46回日本心臓血管外科学会（特別講演）（名古屋）2016.2.16

## 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