

# 〔Ⅱ〕

## 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）  
総括研究報告書

国際標準に立脚した奇形症候群領域の診療指針に関する学際的・網羅的検討

研究代表者 小崎 健次郎  
慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター 教授

**研究要旨**

奇形疾患群の領域では10余の研究奨励班が組織され、各班が個別の疾患の患者概数の把握、原因遺伝子の決定、遺伝子変異解析系の確立などの成果を挙げてきた。しかし、①研究成果の診療現場や患者家族への還元、②遺伝子変異陽性患者の登録（レジストリー）、診断・治療研究の研究資源の確立は、各班共通の懸案となっていた。本研究では、ヒストンアセチル化・メチル化異常症、ゲノム刷り込み異常症・片親性ダイソミー、③マルファン症候群関連疾患、コステロ・CFC症候群関連疾患、早老症関連疾患の領域について専門医群の両者を含む重層的・複合的な臨床研究ネットワーク体制を構築した。各領域について分子遺伝学的診断プロトコルの確立、標準的治療法の策定、新たな薬物治療法の開発、新たな疾患概念の確立、個別化薬物治療法への発展を進めた。①疾患特異的成長手帳（年齢別の診療の手引）によるフォローアップ指針の明文化、②遺伝子変異陽性患者の登録、③患者由来研究資源の活用のための基盤整備を実行した。これまで45疾患の診断基準と重症度分類を作成し、検討した。同様に、年齢別の診療の手引についても全45疾患を作成検討した。研究班で診断基準の作成に関与した疾患のうち、マルファン症候群・ロイスディーツ症候群、エーラスダンロス症候群（血管型）、プラダー・ウィリ症候群、アンジェルマン症候群、ウイリアムズ症候群、アペール症候群、クルーゾン病については、指定難病の診断に必要な遺伝学的検査であることが評価され、保険適応となった。代表的な45の先天異常症候群について、エビデンスにもとづく正確な診断と、診断に基づく適切なフォローアップという一連の流れについて、標準化を進めることができた。

**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
森崎 裕子	公益財団法人日本心臓血圧研究振興会附属榊原記念病院 医長
増井 徹	慶應義塾大学医学部 臨床遺伝学センター 教授
仁科 幸子	国立研究開発法人国立成育医療研究センター 感覚器・形態外科部 眼科医員
松永 達雄	独立行政法人国立病院機構東京医療センター 臨床研究センター 聴覚・平衡覚研究部 部長
小崎 里華	国立研究開発法人国立成育医療研究センター生体防御系内科部 遺伝診療科 医長
青木 洋子	国立大学法人東北大学大学院医学系研究科 遺伝医療学分野 教授
森山 啓司	国立大学法人東京医科歯科大学大学院・医歯学総合研究科 教授
黒澤 健司	地方独立行政法人神奈川県立病院機構 神奈川県立こども医療センター 遺伝科部長
大橋 博文	埼玉県立小児医療センター 遺伝科 科長・部長
古庄 知己	国立大学法人信州大学医学部附属病院 遺伝子診療部 准教授
緒方 勤	国立大学法人浜松医科大学 医学部 小児科学講座 教授
齋藤 伸治	公立大学法人名古屋市立大学大学院 医学研究科新生児・小児医学分野 教授
水野 誠司	愛知県心身障害者コロニー中央病院 臨床第一部 部長
岡本 伸彦	地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪府母子保健総合医療センター・ 遺伝診療科 主任部長
松浦 伸也	国立大学法人広島大学 原爆放射線医科学研究所 教授
副島 英伸	国立大学法人佐賀大学医学部分子生命科学講座 教授
吉浦 孝一郎	国立大学法人長崎大学原爆後障害医療研究所・人類遺伝学 教授
沼部 博直	国立大学法人お茶の水女子大学基幹研究院自然科学系 教授
樋野村亜希子	国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 難病資源研究室 技術補助員
難波 栄二	国立法科大学鳥取大学 生命機能研究支援センター 教授

## A. 研究目的

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

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

本研究班の研究代表者・研究分担者は平成24年度から奇形症候群領域の疾患別班を統合し、日本小児遺伝学会を挙げて「先天性異常の疾患群の診療指針と治療法開発をめざした情報・検体共有のフレームワークの確立」班を組織し、さらに平成26年度より「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」班と発展させた。

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

■ 45疾患の診療指針の症状・合併症を体系的にデータベース化し、診療指針の策定・改訂を行い、合併症の回避を通じた医療水準の向上に資する。わが国が世界に誇る母子手帳をモデルとして、具体的にチェックポイントを明示した診療指針「疾患特異的成長手帳」としてプライマリーケア医・患者家族に向けて提供する。エビデンスを以て診療指針を考案する。

- ① 臨床症状・合併症を国際標準 Human Phenotype Ontology [HPO] 形式により体系的・網羅的に集積・登録する（全年度）。集積情報から、各症候群に特異的な合併症・成人合併症の類型化を行う（2年度～）。後者は小児期から成人期へのトランジションの問題の解決に寄与する。
- ② 変異陽性の患者が客観的疾患概念を満たすことに着目し、これまで蓄積した日本人変異陽性患者の情報を国際標準 LOVD/VCF 形式に従い集積した上で、上記 HPO データと連関させる（全年度）。個人情報を取り除いた状態で、国内外の臨床医・研究者に公開し、活用を図る（2年度～）。
- ③ 非典型症例について遺伝子診断を行い（2年度）、変異陽性の非典型例から、疾患概念の拡張、臨床診断基準の拡張と修正を行い、その感度・特異度の向上を図る（3年度）。

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

### 疾患特異的成長手帳の必要性

稀少疾患については医療者・患者家族のいずれにとっても情報が限られている。一方で、医療者向け情報については国内外の医療制度の相違のために、海外の資料を国内にそのまま当てはめることは困難で、患者家族向けの情報については個人ウェブサイトやブログ等に散見されるものの、個別の事例や合併症に関するやや偏った記載が見られ、患者・家族が混乱している場合も少なくない。さらに新生児期に発症する疾患については乳児期、幼児期、学童期、成人期と必要な医療的管理が年齢とともに変化してゆくという特徴を有しており、年齢に応じた診療の手引の作成が求められる。

そこで、本研究班ではプライマリーケア医師・患者家族に対して、年齢に応じた疾患の手引きを提供する目的で「疾患特異的成長手帳」を作成した。疾患横断的に共通のフォーマットを提示することで、医療関係者の利便性の向上を目指すとともに、先天異常症候群領域の診療の患者の年齢に応じたチェックポイントを明示し、診療の標準化することを目的とした。

### 遺伝子変異陽性患者の全国分布の把握

稀少疾患については、自然歴や合併症に関する情報が限られており、遺伝子診断等により正確な診断がつけられている患者集団を把握することが、研究を進める上で必須である。また、先天異常症候群は従来、治療が困難な疾患と考えられてきたが、H25年度までの研究班では、信号伝達分子の異常や、エピジェネティックな異常など、治療可能性の観点から期待できる疾患を中心に研究を進めた。研究班の開始後、動物モデルで治療可能性が示唆されている疾患が国内外で増えてきている。そこで将来的な薬物治療の実施を念頭においた場合、全国の遺伝子変異陽性患者数の所在の概要に関する把握が求められる。患者の個人情報に抵触しない形で、患者の所在を把握する手法の確立が必要である。本研究では、遺伝子変異陽性例の受療施設をデータベース化することにより、患者個人のプラ

イバシーを保護しつつ、患者・主治医と研究者の継続的な連携を確保することを企図した。

### 患者由来研究資源の活用のための基盤

稀少遺伝性疾患の遺伝子診断法や治療法の研究において、患者検体は最も貴重な研究リソースとなる。変異陽性患者由来のゲノム DNA をバンク化することで遺伝子診断の品質管理における陽性対照として活用可能となる。過去に神奈川県立こども医療センター（黒澤研究分担者）等で採取され、バンク化されているリンパ球細胞株の iPS 研究への利用法の確立も待たれる。本研究では、研究リソースとするための方法の最適化を行うとともに、医薬基盤研を通じて研究班内外の研究者に公開するためのフレームワークを設計・運用を目的とした。

## **B. 研究方法**

### 研究班の体制

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

### 研究対象

当該ネットワークを活用し「主要な奇形症候群の診療指針に関する学際的・網羅的検討」を行った。これまでの班研究で対象としてきた主要な奇形症候群に加えて、障害の一部について健康保険の適応が認められている奇形症候群をも対象とし、45 疾患の全身的な管理について、エビデンスに基づいた診療指針の確立・普及を行った。国際展開を視野に入れ、EU 稀少疾患ネットワーク Orphanet 診療指針の妥当性をわが国の状況を勘案して評価した。

### 臨床症状と合併症と変異のデータベース登録

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

### 疾患特異的成長手帳

集積した合併症データをエビデンスとして、健康管理のための年齢別のチェックリストを作成・公開し、月齢別・年齢別の診療上の留意点を明示した。わが国の医療環境下における妥当性を検証した。チェックリストを実際に外来で運用して問題点を抽出し、担当医・患者・家族からのフィードバックを集積した。

### 非典型症例の遺伝子診断による臨床診断基準の再評価

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

### 遺伝子変異陽性患者の登録

既に遺伝子診断により確定診断されている患者のレジストリーを作成した。レジストリーに個人情報登録せず、主治医名（受療施設名）のみ登録した。レジストリーの登録を進めるとともに遺伝子変異のリストを（独）医薬基盤研究所の坂手の協力を得てウェブサイトに公開した。レジストリーを活用して、先天異常症候群に関する全国共同研究を進めた。

なお、遺伝子診断は各施設の倫理委員会の承認を経て実施した。倫理的な配慮から、遺伝子診断の結果は各施設内で個人情報削除の上、全データを単一データファイルとした。当該ファイルから個人のゲノム情報を特定することは不可能である。上記の処理作業は各施設で完遂した。

### 患者由来研究資源の活用のための基盤

登録のあり方について日本小児遺伝学会の倫理委員会で討議し、学会と研究班の連携の枠組みを策定した。神奈川県立こども医療センター・慶應義塾大学医学部と医薬基盤研究所の倫理委員会による承認を受け、施設間でMTA契約を交わした。他の研究機関での遺伝子診断時の標準品として使用に供することができた。末梢血リンパ球を収集し、再生医療の実現化プロジェクト「疾患特異的 iPS 細胞を活用した難病研究：疾患特異的 iPS 細胞技術を用いた神経難病研究」研究班を含む疾患特異的研究者グループに提供することができた（樋野村ら）。国内の医学における諸指針の規定を検討し、倫理的な共通基盤のバックアップを構築した（増井ら）。

（倫理面への配慮）

ヒト検体を採取する際には、試料等提供者の個人情報の保護、検体提供の任意性、提供を受けた検体の取り扱い方、得られる研究成果の医学的貢献度等について、試料等提供者ないしはその保護者に十分に説明したうえで、文書により同意を得る。個人情報の外部への持ち出し禁止、試料等の匿名化など個人情報の保護に努め、個人情報の保護に関する法律、行政機関の保有する個人情報の保護に関する法律（平成15年法律第58号）、独立行政法人等の保有する個人情報の保護に関する法律（平成15年法律第59号）及び地方公共団体等において個人情報の保護に関する法律第11条の趣旨を踏まえて制定される条例等を遵守する。

ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針の遵守： 遺伝子変異解析による変異陽性例の表現型の詳細な解析はヒトの家系情報を含めた身体的、遺伝的な情報の収集と、遺伝子解析から成り立っており、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」の適用範囲内であり当該ガイドラインを遵守して実施する。必要に応じ、慶應義塾大学臨床遺伝学センター・各臨床遺伝専門医療施設の遺伝外来において遺伝カウンセリングを提供する。次世代シーケンサーを用いた先天異常症のゲノム研究に関しては、慶

應義塾大学医学部倫理委員会・国立成育医療研究センター等に倫理審査を申請し既に承認されている。臨床データを班研究として共有し、集積したデータを公開する際には、本人の同意の上、個人情報を取り去った上で実施する。

生体試料のバンク化利用： 生体試料（主にゲノムDNA）を連結不能匿名化した上、バンク化して利用することについて慶應義塾大学医学部の倫理申請による承認が得られている。試料を連結不能匿名化するため、個人情報の漏洩のリスクは最小化される。

### **C. 研究結果**

#### 臨床症状と合併症と変異のデータベース登録

当初の計画通り、順調に進行中である。前年度に構築を完了したセントラルデータベース <https://phenotips.cmg.med.keio.ac.jp> を用いて、Human Phenotype Ontology 形式に従って体系的・網羅的な表現型・症状の集積・登録を継続している。当該システムを用いて全班員で双方向的なやりとりを継続している。さらに米国 NIH が前年度から開始している先天異常症候群の変異陽性例の表現型の国際共有のプロジェクト” Genetic Syndromes in Diverse Populations” に日本代表としての参画を継続している。

研究班で診断基準の作成に関与した疾患のうち、マルファン症候群・ロイスディーツ症候群、エーラスダンロス症候群（血管型）、ブラダー・ウィリ症候群、アンジェルマン症候群、ウイリアムズ症候群、アペール症候群、クルーズン病については、指定難病の診断に必要な遺伝学的検査であることが評価され、保険適応となった。

#### 疾患特異的成長手帳

本研究班の対象は当初 37 疾患であったが、患者会等の要望もあり 45 疾患に拡大した。そのうち、新規追加疾患も含む 29 は昨年度「小児慢性特定疾患」に認定されている。さらに、4 疾患が平成 27 年 1 月第 1 次指定難病、16 疾患が平成 27 年 12 月第 2 次指定難病として認定された。また、これに加えて 16 疾患が第 3 次指定難病候補となり、4 疾患が「先天異常症候群」として第 3 次指定難病に認定された。これらの疾患を含む全 45 疾患に関してすでに対象基準を策定し、重症度分類も策定した。診断基準・重症度分類に関しては難病指定の過程で行われた議論も踏まえ、一部改訂も行った。加え

て、診療ガイドラインについて平成 28 年度は、カムラティ・エンゲルマン症候群、9q34 欠失症候群、コルネリア デ ランゲ症候群、スミス・レムリ・オピッツ症候群、ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群、ビールズ症候群、ランガー・ギーディオン症候群について策定し、45 疾患全てについて診療ガイドラインの策定を終え、成長手帳（診療の手引き）の作成・公開を行った。また、日本小児遺伝学会と連携し、診断基準・診療ガイドラインの普及を図っている。

### 患者由来研究資源の活用のための基盤

平成 27 年 1 月より、「難病の患者に対する医療等に関する法律」が施行され、新たな医療費助成の対象となる指定難病 306 疾病が指定難病検討委員会にて選定された。20 以上の疾病の難病指定について等研究班が関与したことを踏まえ、本研究では、本法で特に重要な、医療費助成の対象となる指定難病の選定と基本方針の策定、それぞれの検討過程において、何が課題とされており、今後注視すべきものは何かを把握することを目的とした。難病法成立以降の指定難病検討委員会並びに難病対策委員会の議事録データをテキストマイニングの手法を用いて分析し、難病対策に関する議論の主軸を明確化し、将来的に検討が必要な課題について考察した。

### D. 考察

適切な時期に必要な診療を行い、合併症の予防や早期診断を行うことは患者の QOL 向上に寄与する。本研究で策定した疾患特異的成長手帳は、合併症の予防・早期診断という観点から医療の標準化と稀少疾患の診療の施設間・主治医間格差の解消を促すと期待される。疾患特異的成長手帳は、患者が幼少期においては、プロスペクティブに、今後起こりうる問題に対処するための指針となる。一方で、患者が成人に達した際には、レトロスペクティブにこれまで受けてきた各診療科での治療の記録となりうる。先天異常症候群の多くは多数の診療科における定期的な受診を要するが、年齢の上昇とともに、フォローアップの間隔は長くなり、一時的には受診が不要となることもある。この場合、カルテの保存年限の問題で、診療の記録が失われ、成人に達したあと、小児期の治療内容が不詳となる事態が発生する。多数の診療科にわたる診療記録の要点が長期にわたり記録される疾患特異的成長手帳は、

先天異常症候群の受診記録の要約として機能すると期待される。

本研究で扱う先天異常症候群は小児慢性特定疾患治療研究事業においても検討されており、疾患特異的成長手帳は上記の小児期から成人へのトランジションの問題解決に貢献するものと期待される。疾患特異的成長手帳の作成・運用はトランジション問題を有する他の難治性疾患の診療にも応用可能である。

先天異常症候群のような稀少疾患では患者家族のみならず、患者に関わる児童福祉、学校教育関係者などが必要とする情報は得られにくく、患児の健康管理に不安を持つ場合が少くない。本管理指針には、医療機関と教育・福祉関係者との連携を促進する働きも期待できる。本研究においても大橋らが、先天異常症候群疾患特異的成長手帳に資する教育的配慮に関わる基礎的な検討を行った。

今回の手帳の作成に際して、疾患毎に起草したあと、研究分担者間で疾患間の記載方法の統一を図った。この結果、先天異常症候群の共通の特徴として、難聴・言語療法、屈折障害と眼鏡の使用、咬合障害と矯正歯科治療などに関する方針の記載の充実が求められることが必要であり、全国の小児耳鼻科医師・眼科医師・歯科医師との連携の必要が明らかとなったが、本年度からはその専門医が加わり、疾患特異的成長手帳に関して、各専門医師より網羅的な検討が行われた。

疾患特異的成長手帳については、小児科関連学術集会等で配布を行い、難病の診療の全国均てん化に直接的に寄与した。

### [施策への直接反映の可能性]

奇形症候群領域での診断精度の向上と合併症回避を通じた医療水準の向上に貢献する。集積データの臨床医・研究者による活用という難病事業に共通する課題の解決に反映させる。研究班で診断基準の作成に関与した疾患のうち、マルファン症候群・ロイスディーツ症候群、エーラーズダンロス症候群（血管型）、プラダー・ウィリ症候群、アンジェルマン症候群、ウィリアムズ症候群、アペール症候群、クルーズン病については、指定難病の診断に必要な遺伝学的検査であることが評価され、保険適応となった。今後、他の指定難病の確定診断のための遺伝学的検査についても、順次、保険適応として認められることが期待される。

### [政策形成の過程等に活用される可能性]

- ① 平成 23 年「今後の難病対策の検討に当たって」では、「希少・難治性疾患は遺伝子レベルの変異が一因であるものが少なくない」と示されている。本計画での遺伝子変異のデータベースの国際的な視点からの取り扱いは、遺伝子変

異により発症する難病対策の国際連携のプロトタイプとなり、事業の国際化に貢献する。

- ② 本計画では国立高度専門医療研究センターと日本小児遺伝学会が連携し、非典型症例の診断を支援する奇形症候群医療支援ネットワークを形成する。国により計画されている難病医療支援ネットワークのプロトタイプとなる。

[間接的な波及効果]

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

研究成果は学術的・国際的・社会的意義も有する。

先天異常症候群の医療管理の手引きを包括的に示すことは本研究班の大きな目標の一つであった。生下時から症状がある結果、医療的なニーズは年齢ごとに変化し、その変化を包含する形での医療管理の手引きが必要であった。一部の疾患については海外において、疾患特異的成長手帳と同様の試みはあるものが、大部分の疾患については前例がなく、今回の研究で45疾患について年齢に応じた手引きを作成することができたのは大きな成果であった（小崎ら）。患者の年齢に応じたチェックポイントを明示した疾患特異的成長手帳は、わが国が世界に誇る「母子手帳」を難病の診療に外挿した独創的な冊子であり、今後は英訳を進め、国際的な活用を進めたい。

本医療管理の手引きは本研究班のネットワーク活動を通じて得られたが、このネットワーク活動を通じて、多くの共同研究が遂行され、下記を含む、高い学術的な成果も得られている。

ヌーナン症候群の新たな病院遺伝子 RASA2、A2ML1、RRAS、RIT1 に関する情報収集と分析を行った（松原ら）。

マルファン症候群・ロイスディーツ症候群について NGS 手法を用いた遺伝学的検査法を検討したが、臨床応用にたるものであることが示された（森崎ら）。

改正された2つの医学研究に関する倫理指針の動向についてフォローをして、それぞれの重要な情報を収集し、検討した（増井ら）。

Septo-optic-pituitary dysplasia、WAGR 症候群など遺伝子診断された奇形症候群の患者における眼合併症と病態、視機能障害について、最

新の機器を用いた網羅的かつ詳細な検査システムを用いて解析し、視機能の早期評価に有用な知見を得た。各種の奇形症候群に対し、眼科的管理を主眼とした年齢別診療指針を作成した。（仁科ら）。

Waardenburg 症候群（WS1）と臨床診断され、原因遺伝子 PAX3 に変異を認めなかった2症例について他の WS の原因遺伝子による発症の可能性について検討し、EDNRB 遺伝子、MITF 遺伝子の変異が遺伝的原因として同定された。優勢遺伝形式の PAX3 遺伝子変異の場合と異なり、EDNRB 遺伝子の特定の変異では劣性遺伝として発症する可能性が示された。（松永ら）。変異陽性コステロ症候群・CFC 症候群患者における詳細な臨床症状を評価し、その遺伝子—表現型相関を確認し、年齢に応じた診療指針を作成した（青木ら）。

RSS 患者の全身および口腔内に関する所見ならびに、側面および正面頭部 X 線規格写真を用いて顎顔面形態について検討し、その年齢別特徴を明らかにした（森山ら）。

Kleefstra 症候群を検出し、その遺伝学的結果と臨床症状をまとめ、医療管理についても検討した（黒澤ら）。プラダーウィリー症候群非典型例の臨床像についてまとめた（大橋ら）。エーラス・ダンロス症候群関連疾患・コフィンサイリス症候群の網羅的な遺伝子診断を実施し、遺伝子変異と症状の関係を明らかにした（古庄ら）。Temple 症候群（第14染色体母性ダイソミー関連疾患）について、本邦における32例の詳細な解析を行い、分子遺伝学的診断法や臨床診断ガイドラインについて提言した（緒方ら）。Angelman 症候群（AS）および Prader-Willi 症候群（PWS）に対する体系的遺伝学的解析方法を確立した（齋藤ら）。先天異常症候群の症例を集積し、Williams 症候群の行動特性、Escobar 症候群の臨床像について解析し、患者家族会を開催しその効果や問題点について検討した（水野ら）。歌舞伎症候群の新規合併症として頭蓋縫合早期癒合症の発症頻度につき検討を行い、念頭におくべき合併症であると結論づけた（岡本ら）。ゲノム編集法を用いて、WDR62 を原因とする小頭症のモデル細胞を樹立して、分裂期キナーゼ PLK1 による真性小頭症原因遺伝子産物 WDR62 のリン酸化を介した細胞分裂軸制御機構を明らかにした（松浦ら）。Beckwith-Wiedemann 症候群（BWS）14例の遺伝子解析をおこない、新規の CDKN1C 変異によって発症した症例を見出した。Sotos 症候群（SS）の原因遺伝子である NSD1 の変異が変異がインプリント DMR の DNA メチル化に及ぼす影響を（副島ら）。遺伝子変異陰性の Kabuki 症候群について検討を行い、新規遺伝子の探索を行った（吉浦ら）。ハーラーマン・ストライフ症候群の全国における有病率ならびにその自然歴を収集し、evidence based な診断基準、医学

的管理指針の策定を行った（沼部ら）。脆弱 X 症候群関連疾患および脆弱 X 症候群について CGG 繰り返し配列の診断法ならびに遺伝カウンセリング体制について検討した（難波ら）。

本プロジェクトの成果を最大限活用する方法には下記があげられる。

#### 疾患特異的成長手帳の対象疾患数の増加と継続的な更新

疾患特異的成長手帳の臨床的有用性が示されたので、手帳が対象とする疾患の数を増やしてゆく予定である。本手帳は、患者家族が持ち歩き、各科の担当医がチェックをし、記載をする方式となっている。患者会等に配布し、普及を図る計画である。

一方で、手帳を実際の患者の診療に用いて、内容が適切かどうかについて検討を続け、必要に応じてアップデートすることが求められる。先天異常症候群の専門家ばかりでなく、一般小児科医や患児の保護者の意見も取り入れて、適宜改訂を行う必要がある。また、今後、各疾患について国内外から新たな合併症が見いだされると考えられる。ネットワーク内での診療経験の共有や、文献例からの新しい医学的知見も盛り込んで最新の内容を保持することが必要と考えられる。

これまでは個別の先天異常疾患ごとに研究を行っていたが、研究リソースを共有することでより効率的に研究を進めることができた。例えば、成果についても個別の疾患ごとではなく、小冊子のフォームとすることで、患者家族や担当医の利便性をはかることができた。発信元も医薬基盤研究所・日本小児遺伝学会などから、先天異常症候群全般を対象としたパッケージとして提供を続ける予定である。

疾患特異的成長手帳の起草にあたっては、研究分担者間あるいは疾患間で共通の考え方の下に成長手帳の作成を進めることができた。先天異常症候群はそれぞれ特有の臨床所見、経過を認める。国立成育医療研究センターや国立循環器病研究センターなどのナショナルセンターと小児専門病院などセンター機能を持つ医療機関を研究分担者に含めたため、数万人に 1 人程度の疾患であっても一定数の症例の蓄積が可能であった。これまでの研究班活動等による遺伝子診断により診断の確実な症例の情報を全国から集積することで、エビデンスの高い管理指針を疾患特異的成長手帳として公開することができた。

本研究班は、疾患特異的研究者のグループと先天性異常の包括的専門医のグループが重層的・複合的に連携して研究を展開した。さらに基盤

研という公的な共通リソースを活用できたため、効率的に研究を実施することができた。

## E. 結論

平成 25 年度までの研究班で、疾患毎に起草したあと、研究分担者間で疾患間の記載方法の統一を図った。この結果、先天異常症候群の共通の特徴として、難聴・言語療法、屈折障害と眼鏡の使用、咬合障害と矯正歯科治療などに関する方針の記載の充実が求められることが必要であり、全国の小児耳鼻科医師・眼科医師・歯科医師との連携の必要が明らかとなったが、平成 26 年度からはその専門医が加わり、疾患特異的成長手帳に関して、各専門医師より網羅的な検討が行われた。

母子手帳を踏襲した疾患特異的成長手帳を 37 疾患について整備し、患者の年齢に応じたチェックポイントを明記することができた。

## F. 健康危惧情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 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) Aoki Y, Niihori T, Inoue SI, Matsubara Y. Recent advances in RASopathies. J Hum Genet. 61(1):33-9, 2016.
- 3) Higasa K, Miyake N, Yoshimura J, Okamura K, Niihori T, Saitsu H, Doi K, Shimizu M, Nakabayashi K, Aoki Y, Tsurusaki Y, Morishita S, Kawaguchi T, Migita O, Nakayama K, Nakashima M, Mitsui J, Narahara M, Hayashi K, Funayama R, Yamaguchi D, Ishiura H, Ko WY, Hata K, Nagashima T, Yamada R, Matsubara Y, Umezawa A, Tsuji S, Matsumoto N, Matsuda F. Human genetic variation database, a reference database of genetic variations in the Japanese population. J Hum Genet. 61(6):547-53, 2016.
- 4) Honda A, Umegaki-Arao N, Sasaki T, Nakabayashi K, Hata K, Matsubara Y, Tanikawa A, Amagai M, Kubo A. Somatic HRAS p.G12S mosaic mutation causes

- unilaterally distributed epidermal nevi, woolly hair and palmoplantar keratosis. *J Dermatol*. 2017 Mar 11. doi: 10.1111/1346-8138.13801
- 5) Morisaki T, Morisaki H: Genetics of hereditary large vessel diseases. *J Hum Genet* 61: 21-26, 2016.
  - 6) Ishiwata T, Tanabe N, Shigeta A, Yokota H, Tsushima K, Terada J, Sakao S, Morisaki H, Morisaki T, Tatsumi K: Moyamoya disease and artery tortuosity as rare phenotypes in a patient with an elastin mutation. *Am J Med Genet A* 170: 1924-1927, 2016.
  - 7) 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.
  - 8) Aoki R, Srivatanakul K, Osada T, Hotta K, Sorimachi T, Matsumae M, Morisaki H: Endovascular treatment of a dural arteriovenous fistula in a patient with Loeys-Dietz syndrome: A case report. *Interv Neuroradiol* 23: 206-210, 2017.
  - 9) 森崎裕子: マルファン症候群、ロイス・ディーツ症候群 日本小児科学会雑誌 120: 1579-1586, 2016.
  - 10) 森崎裕子, 森崎隆幸: 遺伝性大動脈疾患: NGS 時代の遺伝子診断 日本血栓止血学会誌 28: 41-49, 2017.
  - 11) 森崎裕子: 遺伝カウンセリングが必要な循環器疾患と実際 *HeartView* 21: 433-439, 2017.
  - 12) 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* 61: 157-162, 2016.
  - 13) Katagiri S, Nishina S, Yokoi T, Mikami M, Nakayama Y, Tanaka M, Azuma N. Retinal structure and function in eyes with optic nerve hypoplasia. *Sci Rep*. 2017 Feb 16;7:42480. doi: 10.1038/srep42480.
  - 14) Nishina S, Katagiri S, Nakazawa A, Kiyotani C, Yokoi T, Azuma N. Atypical intravitreal growth of retinoblastoma with a multi-branching configuration. *Am J Ophthalmol Case Rep*, in press
  - 15) Ozawa H, Yamane M, Inoue E, Yoshida-Uemura T, Katagiri S, Yokoi T, Nishina S, Azuma N. Long-term surgical outcome of conventional trabeculectomy for childhood glaucoma. *Jpn J Ophthalmol*, 2017 Mar 16. doi: 10.1007/s10384-017-0506-0. [Epub ahead of print]
  - 16) Katagiri S, Tanaka S, Yokoi T, Hayashi T, Matsuzaka E, Ueda K, Yoshida-Uemura T, Arakawa A, Nishina S, Kadonosono K, Azuma N. Clinical features of a toddler with bilateral bullous retinoschisis with a novel RS1 mutation. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 5: 76-80, 2017.
  - 17) Yoshida-Uemura T, Katagiri S, Yokoi T, Nishina S, Azuma N. Different foveal schisis patterns in each retinal layer in eyes with hereditary juvenile retinoschisis evaluated by en-face optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 255 (4): 719-723, 2017.
  - 18) Katagiri S, Yokoi T, Mikami M, Nishina S, Azuma N. Outer retinal deformity detected by optical coherence tomography in eyes with foveal hypoplasia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 254 (11): 2197-2201, 2016.
  - 19) Nakayama Y, Katagiri S, Yokoi T, Ui M, Nishina S, Azuma N. Successful scleral buckling of late-onset visual decrease in eye with retinal folds. *Doc Ophthalmol*. 133 (2): 145-149, 2016.
  - 20) Yaguchi Y, Katagiri S, Fukushima Y, Yokoi T, Nishina S, Kondo M, Azuma N. Electroretinographic effects of retinal dragging and retinal folds in eyes with familial exudative vitreoretinopathy. *Sci Rep*. 2016 Jul 26;6:30523. doi: 10.1038/srep30523.
  - 21) Yokoi T, Nishina S, Fukami M, Ogata T, Hosono K, Hotta Y, Azuma N. Genotype-Phenotype Correlation of the PAX6 Gene Mutations in Aniridia. *Human Genome Variation*, 2016, 3: 15052
  - 22) Katagiri S, Yokoi T, Nishina S, Azuma N. Structure and morphology of radial retinal folds with familial exudative vitreoretinopathy. *Ophthalmology*. 123(3): 666-668, 2016.
  - 23) Sarafino M, Trivedi RH, Levin AV, Wilson ME, Nucci P, Lambert SR, Nischal KK, Plager DA, Bremond-Gignac D, Kekunnaya R, Nishina S, Tehrani NN, Ventura MC. Use of the Delphi process in paediatric cataract management. *Br J Ophthalmol*, 100(5): 611-615, 2016.
  - 24) Yokoi T, Nakayama Y, Nishina S, Azuma N. Abnormal traction of the vitreous detected by swept-source optical coherence tomography is related to the maculopathy associated with optic disc pits. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 254: 675-682, 2016.
  - 25) 吉田 朋世、仁科 幸子、萬東 恭子、赤池 祥子、越後貫 滋子、横井 匡、東 範行: 乳児内斜視早期手術後の両眼視機能. *眼臨紀*. 10 (1): 58-63, 2017.
  - 26) 伊藤里美・仁科幸子: 小児ロービジョンケア. *眼科* 58 (12): 1487-1492, 2016

- 27) 仁科 幸子：内斜視に対する手術治療. 眼科 特集斜視治療アップデート 58 (3): 251-257, 2016.
- 28) 仁科 幸子：小児科医が知っておきたい小児眼科の知識—乳児期の斜視と両眼視機能—. 東京小児科医学会報 35 (1): 61-66, 2016.
- 29) Yamamoto N, Kanno A, Matsunaga T\*. Genetics of Inner Ear Malformation and In Cochlear Implantation in Children with Inner Ear Malformation and Cochlear Nerve Deficiency. Kaga K (Ed.). Springer: Tokyo. 2016; 47-59
- 30) Masuda M, Mutai H, Arimoto Y, Nakano A, Matsunaga T\*. A novel frameshift variant of COCH supports the hypothesis that haploinsufficiency is not a cause of autosomal dominant nonsyndromic deafness 9. Biochem Biophys Res Commun. 2016; 469(2):270-274
- 31) Namba K, Mutai H, Takiguchi Y, Yagi H, Okuyama T, Oba S, Yamagishi R, Kaneko H, Shintani T, Kaga K, Matsunaga T\*. Molecular impairment mechanisms of novel OPA1 mutations predicted by molecular modeling in patients with autosomal dominant optic atrophy and auditory neuropathy spectrum disorder. Otol Neurotol 2016; 37(4):394-402
- 32) Matsunaga T\*, Morimoto N. The auditory phenotype of children harboring mutations in the prestin gene. Acta Otolaryngol 2016; 136(4):397-401
- 33) Minami SB, Mutai H, Namba K, Sakamoto K, Matsunaga T\*. Clinical characteristics of a Japanese family with hearing loss accompanied by compound heterozygous mutations in LOXHD1. Auris Nasus Larynx 2016; 43(6):609-613
- 34) Wasano K\*, Matsunaga T, Ogawa K, Kunishima S. Late onset and high-frequency dominant hearing loss in a family with MYH9 disorder. Eur Arch Otorhinolaryngol 2016; 273(11):3547-3552
- 35) Takano K\*, Ogasawara N, Matsunaga T, Mutai H, Sakurai A, Ishikawa A, Himi T. A novel nonsense mutation in the NOG gene causes familial NOG-related symphalangism spectrum disorder. Hum Genome Variation 2016; 3:16023
- 36) Kanno A, Mutai M, Namba K, Morita N, Nakano A, Ogahara N, Sugiuchi T, Ogawa K, Matsunaga T\*. Frequency and Specific Characteristics of the Incomplete Partition Type III Anomaly in Children. Laryngoscope 2016; [Epub ahead of print]PubMed PMID: 27577114
- 37) Kitao K, Mizutani K\*, Nakagawa S, Matsunaga T, Fukuda S, Fujii M. Recovery of endocochlear potential after severe damage to lateral wall fibrocytes following acute cochlear energy failure. Neuroreport 2016; 27(15):1159-1166
- 38) Hosoya M, Fujioka M, Sone T, Okamoto S, Akamatsu W, Ukai H, Ueda HR, Ogawa K, Matsunaga T, Okano H\*. Cochlear cell modeling using disease-specific iPSCs unveils a degenerative phenotype and suggests treatments for congenital progressive hearing loss. Cell Rep. 2017; 18(1):68-81
- 39) Kasakura-Kimura N, Masuda M, Mutai H, Masuda S, Morimoto N, Ogahara N, Misawa H, Sakamoto H, Saito K, Matsunaga T\*. WFS1 and GJB2 mutations in patients with bilateral low-frequency sensorineural hearing loss. Laryngoscope 2017; (in press)
- 40) Mutai H, Watabe T, Kosaki K, Ogawa K, Matsunaga T\*. Mitochondrial mutations in maternally inherited hearing loss. BMC Medical Genetics 2017;18:32 (in press)
- 41) Morimoto N, Mutai H, Namba K, Kaneko H, Kosaki R, Matsunaga T\*. Homozygous EDNRB Mutation in a Patient with Waardenburg Syndrome Type 1. Acta Oto-Laryngologica 2017; (in press)
- 42) 松永達雄\*. ミトコンドリア DNA の遺伝子変異によるアミノグリコシドの副作用（感音難聴）の発症予測 In：奥山虎之、山本俊至・編集. 遺伝学的検査・診断・遺伝カウンセリングの上手な進めかた. 診断と治療社：東京 2016; 166-168
- 43) 松永達雄\*. 遺伝子診断・平衡障害 In：永井良三・シリーズ総監修. 山嵜達也、小川郁、丹生健一、久育男、森山寛、宇佐美真一・編集. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科研修ノート改訂第2版. 診断と治療社：東京 2016; 622
- 44) 松永達雄\*. 新しい検査・解釈 遺伝子とめまい疾患. JOHNS：東京 2016; 32(1):45-48
- 45) 永井遼斗、松永達雄\*. 図説シリーズ「目で見る遺伝医学」—難聴の遺伝医学. 国立医療学会誌「医療」：東京 2016; 70(3):160-166
- 46) 松永達雄\*、山本修子、村山圭. 指定難病制度を踏まえたミトコンドリア病の診療. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科：東京 2016; 88(3):240-247
- 47) 南修司郎、榎本千江子、加藤秀敏、山本修子、細谷誠、若林毅、利國桂太郎、松永達雄、加我君孝. 当医療センターで初回人工内耳手術を行った聴覚障害児 138 児の療育先及びその後の就学状況調査. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 (in press)
- 48) 松永達雄\*. 遺伝性難聴と内耳再生医療. 日本医事新報：東京 2017; 印刷中
- 49) Watanabe S, Shimizu K, Ohashi H, Kosaki R, Okamoto N, Shimojima K, Yamamoto T, Chinen Y, Mizuno S, Dowa Y, Shiomi N, Toda Y, Tashiro K, Shichijo K, Minatozaki K, Aso S, Minagawa K, Hiraki Y, Shimokawa O, Matsumoto T, Fukuda M, Moriuchi H, Yoshiura K, Kondoh T. Detailed analysis of 26 cases of

- 1q partial duplication/triplication syndrome. *Am J Med Genet A*. 2016 ;170(4):908-17.
- 50) Ishimaru D, Gotoh M, Takayama S, Kosaki R, Matsumoto Y, Narimatsu H, Sato T, Kimata K, Akiyama H, Shimizu K, Matsumoto K. Large-scale mutational analysis in the EXT1 and EXT2 genes for Japanese patients with multiple osteochondromas. *BMC Genet*. 2016 ;17(1):52.
- 51) 小崎里華 : 心疾患と染色体異常、単一遺伝病 心臓病児者の幸せのために 2016 ; 70-78
- 52) 小崎里華 : Rubinstein-Taybi 症候群 小児内科(48) 2016 ; 1386-89
- 53) Uemura R, Tachibana D, Kurihara Y, Pooh RK, Aoki Y, Koyama M. Prenatal findings of hypertrophic cardiomyopathy in a severe case of Costello syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 48(6):799-800, 2016.
- 54) Okamoto N, Nakao H, Niihori T, Aoki Y. Patient with a novel purine-rich element binding protein A mutation. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2017 doi: 10.1111/cga.12214. [Epub ahead of print]
- 55) Lin W, Izu Y, Smriti A, Kawasaki M, Pawaputanon C, Böttcher RT, Costell M, Moriyama K, Noda M, Ezura Y. Profillin1 is expressed in osteocytes and regulate cell shape and migration. *J cell Physiol*. 2017. (in press)
- 56) Shiga M, Ogawa T, Ekprachayakoon I, Moriyama K. Orthodontic treatment and long-term management of a patient with Marfan syndrome. *Cleft Palate-Craniofacial J*. 2017. (in press)
- 57) Duarte C, Kobayashi Y, Morita J, Kawamoto T, Moriyama K. A preliminary investigation of the effect of relaxin on bone remodelling in suture expansion. *The European Journal of Orthodontics*. 2017. (in press)
- 58) Sawada H, Ogawa T, Kataoka K, Baba Y, Moriyama K. Measurement of distraction force in maxillary distraction osteogenesis for cleft lip and palate. *Journal of Craniofacial Surgery*. 28(2): 406-412, 2017.
- 59) Koda N, Sato T, Shinohara M, Ichinose S, Ito Y, Nakamichi R, Kayama T, Suzuki H, Moriyama K, Asahara H. The transcription factor mohawk homeobox regulates homeostasis of the periodontal ligament. *Development*. 144(2): 313-320, 2017.
- 60) Ikeda M, Miyamoto JJ, Takada JJ, Moriyama K. Association between 3-dimensional mandibular morphology and condylar movement in subjects with mandibular asymmetry. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 151(2): 324-334, 2017.
- 61) Yahiro K, Higashihori N, Moriyama K. Histone methyltransferase Setdb1 is indispensable for Meckel's cartilage development. *Biochem Biophys Res Commun*. 482(4): 883-888, 2017.
- 62) Ogura K, Iimura T, Makino Y, Sugie-Oya A, Takakura A, Takao-Kawabata R, Ishizuya T, Moriyama K, Yamaguchi A. Short-term intermittent administration of parathyroid hormone facilitates osteogenesis by different mechanisms in cancellous and cortical bone. *Bone Reports*. 16(5) :7-14, 2016.
- 63) Tumurkhuu T, Fujiwara T, Komazaki Y, Kawaguchi Y, Tanaka T, Inazawa J, Ganburged G, Bazar A, Ogawa T, Moriyama K. Association between maternal education and malocclusion in Mongolian adolescents: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 6(11): e012283, 2016.
- 64) Sato C, Ogawa T, Tsuge R, Shiga M, Tsuji M, Baba Y, Kosaki K, Moriyama K. Systemic and maxillofacial characteristics of 11 Japanese children with Russell-Silver syndrome. *Congenit Anom (Kyoto)*. 56(5) :217-225, 2016.
- 65) Sato M, Baba Y, Haruyama N, Higashihori N, Tsuji M, Suzuki S, Moriyama K. Clinicostatistical analysis of congenitally missing permanent teeth in Japanese patients with cleft lip and/or palate. *Orthodontic Waves*. 75(2): 41-45, 2016.
- 66) Ono H, Kurosawa K, Wakamatsu N, Masuda S. Hearing impairment in a female infant with interstitial deletion of 2q24.1q24.3. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2016 Dec 30. doi: 10.1111/cga.12207. [Epub ahead of print]
- 67) Ono H, Kurosawa K, Wakamatsu N, Masuda S. Hearing impairment in a female infant with interstitial deletion of 2q24.1q24.3. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2016 Dec 30. doi: 10.1111/cga.12207. [Epub ahead of print]
- 68) Nakajima M, Kou I, Ohashi H; Genetic Study Group of the Investigation Committee on the Ossification of Spinal Ligaments., Ikegawa S. Identification and Functional Characterization of RSPO2 as a Susceptibility Gene for Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament of the Spine. *Am J Hum Genet*. 99:202-7, 2016
- 69) Watanabe S, Shimizu K, Ohashi H, Kosaki R, Okamoto N, Shimojima K, Yamamoto T, Chinen Y, Mizuno S, Dowa Y, Shiomi N, Toda Y, Tashiro K, Shichijo K, Minatozaki K, Aso S, Minagawa K, Hiraki Y, Shimokawa O, Matsumoto T, Fukuda M, Moriuchi H, Yoshiura K, Kondoh T. Detailed analysis of 26 cases of 1q partial duplication/triplication syndrome. *Am J Med Genet A*. 2016 170:908-17
- 70) Shiohama T, Fujii K, Hino M, Shimizu K, Ohashi H, Kambe M, Nakatani Y, Mitsunaga T, Yoshida H, Ochiai H, Shimojo N. Coexistence of neuroblastoma and ganglioneuroma in a girl with a hemizygous deletion of chromosome 11q14.1-23.3. *Am J Med Genet A*. 2016 170:492-7.

- 71) Mochida K, Amano M (corresponding author), Miyake N, Matsumoto N, Hatamochi A, Kosho T (corresponding author). Dermatan 4-O-sulfotransferase 1-deficient Ehlers-Danlos syndrome complicated by a large subcutaneous hematoma on the back. *J Dermatol.* 2016, 43, 832-3.
- 72) Kono M, Hasegawa-Murakami Y, Sugiura K, Ono M, Toriyama K, Miyake N, Hatamochi A, Kamei Y, Kosho T, Akiyama M. *Acta Derm Venereol.* 2016 Aug 23;96(6):830-1.
- 73) Kosho T, Carey JC. Does medical intervention affect outcome in infants with trisomy 18 or trisomy 13? *Am J Med Genet A.* 2016 Apr;170(4):847-9.
- 74) Miyake T, Kiniwa Y, Kosho T, Nakano H, Okuyama R. Hypohidrotic ectodermal dysplasia: A report of two cases. *J Dermatol.* 2017 Apr;44(4):479-481.
- 75) Nishi E, Masuda K, Arakawa M, Kawame H, Kosho T, Kitahara M, Kubota N, Hidaka E, Katoh Y, Shirahige K, Izumi K. Exome sequencing-based identification of mutations in non-syndromic genes among individuals with apparently syndromic features. *Am J Med Genet A.* 2016 Nov;170(11):2889-2894.
- 76) Carey JC, Kosho T. Perspectives on the care and advances in the management of children with trisomy 13 and 18. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2016 Sep;172(3):249-50.
- 77) Akazawa Y, Motoki N, Tada A, Yamazaki S, Hachiya A, Matsuzaki S, Kamiya M, Nakamura T, Kosho T, Inaba Y. Decreased Aortic Elasticity in Children With Marfan Syndrome or Loeys-Dietz Syndrome. *Circ J.* 2016 Oct 25;80(11):2369-2375.
- 78) Takahashi J, Hirabayashi H, Hashidate H, Ogihara N, Mukaiyama K, Komatsu M, Inaba Y, Kosho T, Kato H. Challenges of Transarticular Screw Fixation in Young Children: Report of Surgical Treatment of a 5-Year-Old Patient's Unstable Os-Odontoidum. *Asian Spine J.* 2016 Oct;10(5):950-954.
- 79) Ideta H, Uchiyama S, Hayashi M, Kosho T, Nakamura Y, Kato H. Painful locking of the wrist in a patient with pseudoachondroplasia confirmed by COMP mutation. *J Surg Case Rep.* 2017 Jan 2;2017(1). pii: rjw216.
- 80) Mizumoto S, Kosho T, Hatamochi A, Honda T, Yamaguchi T, Okamoto N, Miyake N, Yamada S, Sugahara K. Defect in dermatan sulfate in urine of patients with Ehlers-Danlos syndrome caused by a CHST14/D4ST1 deficiency. *Clin Biochem.* 2017 Feb 24. pii: S0009-9120(16)30553-7. [Epub ahead of print]
- 81) Malfait F, Francomano C, Byers P, Belmont J, Berglund B, Black J, Bloom L, Bowen JM, Brady AF, Burrows NP, Castori M, Cohen H, Colombi M, Demirdas S, De Backer J, De Paepe A, Fournel-Gigleux S, Frank M, Ghali N, Giunta C, Grahame R, Hakim A, Jeunemaitre X, Johnson D, Juul-Kristensen B, Kapferer-Seebacher I, Kazkaz H, Kosho T, Lavallee ME, Levy H, Mendoza-Londono R, Pepin M, Pope FM, Reinstein E, Robert L, Rohrbach M, Sanders L, Sobey GJ, Van Damme T, Vandersteen A, van Mourik C, Voermans N, Wheeldon N, Zschocke J, Tinkle B. The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2017 Mar;175(1):8-26.
- 82) Brady AF, Demirdas S, Fournel-Gigleux S, Ghali N, Giunta C, Kapferer-Seebacher I, Kosho T, Mendoza-Londono R, Pope MF, Rohrbach M, Van Damme T, Vandersteen A, van Mourik C, Voermans N, Zschocke J, Malfait F. The Ehlers-Danlos syndromes, rare types. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2017 Mar;175(1):70-115.
- 83) Oba H, Takahashi J, Takano K, Inaba Y, Motobayashi M, Nishimura G, Kuraishi S, Shimizu M, Ikegami S, Futatsugi T, Uehara M, Kosho T, Kato H, Uno K. Rigid Occipitocervical Instrumented Fusion for Atlantoaxial Instability in an 18-month-old Toddler with Brachytelephalangic Chondrodysplasia Punctata: A Case Report. *Spine (Phila Pa 1976).* 2017 [Epub ahead of print].
- 84) Mizumoto S, Kosho T, Yamada S, Sugahara K. Pathophysiological Significance of Dermatan Sulfate Proteoglycans Revealed by Human Genetic Disorders. *Pharmaceuticals (Basel).* 2017 Mar 27;10(2). pii: E34.
- 85) 古庄知己：出生前診断、信州の進むべき道は？～新型出生前診断時代を迎えて～. 特集「生命倫理」, 長野医報, 2016, 634, 21-8.
- 86) 古庄知己：信大病院の窓：遺伝子診療部の取り組み. 長野医報, 2016, 650, 24-7<総説>
- 87) 古庄知己：染色体異常, 先天奇形症候群. ガイドラインと最新文献による小児科学レビュー2016- '17. 五十嵐隆監修, 三浦大, 島袋林秀編集, pp51-61, 総合医学社, 東京, 2016(5/8).
- 88) 古庄知己：出生前診断への対応. 新生児のプライマリケア. 日本小児科学会新生児委員会編, pp24-28, 診断と治療社, 東京, 2016(5/20).
- 89) 古庄知己：エーラスダンロス症候群の特徴と治療の現状. 指定難病最前線 Volume 26. 新薬と臨牀 65 (11) : 124-130, 2016 (11/10).
- 90) 古庄知己：Ehlers-Danlos 症候群 Kosho type. 日本人が貢献した先天異常症候群. 小児科診療, 2016, 79, 1761-9.
- 91) 古庄知己：性染色体異常症. 周産期医学必修知識第 8 版. 『周産期医学』編集委員会企画, 板橋家頭夫, 楠田聡, 関沢明彦, 細

- 野茂春, 松田義雄, 箕浦茂樹, 山本樹生, 与田仁志責任編集, pp542-544, 東京医学社, 東京, 2016 (12/1)
- 92) 古庄知己: 常染色体異常症. 周産期医学必修知識第8版. 『周産期医学』編集委員会企画, 板橋家頭夫, 楠田聡, 関沢明彦, 細野茂春, 松田義雄, 箕浦茂樹, 山本樹生, 与田仁志責任編集, pp545-549, 東京医学社, 東京, 2016 (12/1)
- 93) 古庄知己: 5p-症候群. 別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No.37 精神医学症候群第2版 I 発達障害・統合失調症・双極性障害・抑うつ障害, pp143-146, 日本臨牀社, 東京, 2017 (3/20)
- 94) 古庄知己: 第12章 遺伝性疾患の分子生物学的、生化学的、細胞学的基礎. トンプソン&トンプソン遺伝医学第2版. 福嶋義光監訳, pp249-296, メディカル・サイエンス・インターナショナル編集・販売, エルセビア・ジャパン発行, 東京, 2017 (3/30)
- 95) 古庄知己: 症例39 網膜芽細胞腫. トンプソン&トンプソン遺伝医学第2版. 福嶋義光監訳, pp530-531, メディカル・サイエンス・インターナショナル編集・販売, エルセビア・ジャパン発行, 東京, 2017 (3/30)
- 96) 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*10(1)430842016
- 97) Matsubara K, Murakami N, Fukami M, Kagami M, Nagai T, Ogata T. Risk assessment of medically assisted reproduction and advanced maternal ages in the development of Prader-Willi syndrome due to UPD(15)mat. *Clin Genet*89 (5)614-6192015
- 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*15831-372016
- 99) Isojima T, Sakazume S, Haegawa T, Ogata T, Nakanishi T, Nagai T, Yokoya S. Growth references for Japanese individuals with Noonan syndrome. *Pediatr Res*79 (4) 543-5482016
- 100) Fujisawa Y, Sakaguchi K, Ono H, Yamaguchi R, Kato F, Kagami M, Fukami M, Ogata T. Combined steroidogenic characters of fetal adrenal and Leydig cells in childhood adrenocortical carcinoma. *J Steroid Biochem Mol Biol*15986-932016
- 101) Asahina M, Endoh Y, Matsubayashi T, Fukuda T, Ogata T. Novel RAB3GAP1 compound heterozygous mutations in Japanese siblings with Warburg Micro syndrome. *Brain Dev*38 (3) 337-3402016
- 102) Yokoi T, Nishina S, Fukami M, Ogata T, Hosono K, Hotta Y, Azuma N. Genotype-phenotype correlation of PAX6 gene mutations in aniridia. *Hum Genome Variat*3150522016
- 103) Shima H, Tanaka T, Kamimaki T, Dateki S, Muroya K, Horikawa R, Kanno J, Adachi M, Naiki Y, Tanaka H, Mabe H, Yagasaki H, Kure S, Matsubara Y, Tajima T, Kashimada K, Ishii T, Asakura Y, Fujiwara I, Soneda S, Nagasaki K, Hamajima T, Kanzaki S, Jinno T, Ogata T, Fukami M. Japanese SHOX study group: Systematic molecular analyses of SHOX in Japanese patients with idiopathic short stature and Leri-Weill dyschondrosteosis. *J Hum Genet*61 (2) 585-5912016
- 104) Okuno M, Yorifuji T, Kagami M, Ayabe T, Urakami T, Kawamura T, Kikuchi N, Yokota I, Toru Kikuchi, Amemiya S, Suzuki J, Ogata T, Sugihara S, Fukami M and The Japanese Study Group of Insulin Therapy for Childhood and Adolescent Diabetes (JSGIT). Chromosome 6q24 methylation defects are uncommon in childhood-onset non-autoimmune diabetes mellitus patients born appropriate-for-gestational age. *Clin Pediatr Endocrinol*25 (3) 99-1022016
- 105) Saito K, Matsuzaki T, Iwasa T, Miyado M, Saito H, Kubota T, Irahara M, Ogata T, Fukami M Blood allopregnanolone levels in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol*85151-1522016
- 106) Luk H-M, Lo F-M I, Sano S, Matsbara K, Nakamura A, Ogata T, Kagami M. Silver-Russell syndrome in a patient with somatic mosaicism for upd(11)mat identified by buccal cell analysis. *Am J Med Genet A*170 (7) 1938-19412016
- 107) Sano S, Nagasaki K, Kikuchi T, Nakabayashi K, Hata K, Fukami M, Kagami M, Ogata T. Beckwith-Wiedemann syndrome and pseudohypoparathyroidism type Ib in a patient with multilocus methylation defects: a female-dominant phenomenon? *J Hum Genet*61 (8) 765-7692016
- 108) Miyamichi D, Asahina M, Nakajima J, Sato M, Hosono K, Nomura T, Negishi T, Miyake N, Hotta Y, Ogata T, Matsumoto N. Novel HPS6 mutations identified by whole-exome sequencing in two Japanese sisters with suspected ocular albinism. *J Hum Genet*61 (9) 839-8422016
- 109) Eggermann T, Brioude F, Russo S, Lombardi MP, Blik J, Maher ER, Larizza L, Prawitt D, Netchine I, Gonzales M, Grønskov K, Tümer Z, Monk D, Mannens M, Chrzanoska K, Walasek MK, Begemann M, Soellner L, Eggermann K, Tenorio J, Nevado J, Moore GE, Mackay DJ, Temple K, Gillissen-Kaesbach G,

- Ogata T, Weksberg R, Algar E, Lapunzina P. Prenatal molecular testing for Beckwith-Wiedemann and Silver-Russell syndromes: a challenge for molecular analysis and genetic counseling. *Eur J Hum Genet* 24 (6) 784-793 2016
- 110) Koyama Y, Homma K, Fukami M, Miwa M, Ikeda K, Ogata T, Murata M, Hasegawa T. Classic and non-classic 21-hydroxylase deficiency can be discriminated from P450 oxidoreductase deficiency in Japanese infants by urinary steroid metabolites. *Clin Pediatr Endocrinol* 25 (2) 37-44 2016
- 111) Miyoshi Y, Yorifuji T, Horikawa R, Takahashi I, Nagasaki K, Ishiguro H, Fujiwara I, Ito J, Oba M, Kawamoto H, Fujisaki H, Kato M, Shimizu C, Kato T, Matsumoto K, Sago H, Takimoto T, Okada H, Suzuki N, Yokoya S, Ogata T, Ozono K. Gonadal function, fertility, and reproductive medicine in childhood and adolescent cancer patients: a national survey of Japanese pediatric endocrinologists. *Clin Pediatr Endocrinol* 25 (2) 45-57 2016
- 112) Moritani M, Yokota I, Horikawa R, Urakami T, Nishii A, Kawamura T, Kikuchi N, Kikuchi T, Ogata T, Sugihara S, Amemiya S; Japanese Study Group of Insulin Therapy for Childhood and Adolescent Diabetes (JSGIT) Identification of monogenic gene mutations in Japanese subjects diagnosed with type 1B diabetes between >5 and 15.1 years of age. *J Pediatr Endocrinol Metab* 229 (9) 1047-1054 2016
- 113) Nakamura A, Hamaguchi E, Horikawa R, Nishimura Y, Matsubara K, Sano S, Nagasaki K, Matsubara Y, Umezawa A, Tajima T, Ogata T, Kagami M, Okamura K, Fukami M. Complex genomic rearrangement within the GNAS region associated with familial pseudohypoparathyroidism Ttype 1b. *J Clin Endocrinol Metab* 101 (7) 2623-2627 2016
- 114) Fujisawa Y, Fukami M, Hasegawa T, Uematsu A, Muroya M, Ogata T. Long-term clinical course in three patients with MAMLD1 mutations. *Endocr J* 63 (9) 835-839 2016
- 115) Naiki Y, Miyado M, Horikawa R, Katsumata N, Onodera M, Pang S, Ogata T, Fukami M. Extra-Adrenal Induction of Cyp21a1 Ameliorates Systemic Steroid Metabolism in a Mouse Model of Congenital Adrenal Hyperplasia. *Endocr J* 63 (10) 897-904 2016
- 116) Montalbano A, Juergensen A, Roeth R, Weiss B, Fukami M, Fricke-Otto S, Binder G, Ogata T, Decker E, Nuernberg G, Hassel 2, Rappold GA Retinoic acid catabolizing enzyme CYP26C1 is a genetic modifier in SHOX deficiency. *EMBO Mol Med* 8 (12) 1455-1469 2016
- 117) Shima H, Yatsuga S, Nakamura A, Sano S, Sasaki T, Katsumata N, Suzuki E, Hata K, Nakabayashi K, Momozawa Y, Kubo M, Okamura K, Kure S, Matsubara Y, Ogata T, Narumi S, Fukami M. NR0B1 frameshift mutation in a boy with idiopathic central precocious puberty. *Sex Dev* 10 (4) 205-209 2016
- 118) Ayabe T, Fukami M, Ogata T, Kawamura T, Urakami T, Kikuchi N, Yokota I, Ihara K, Takemoto K, Mukai T, Nishii A, Kikuchi T, Mori T, Shimura N, Sasaki G, Kizu R, Takubo N, Soneda S, Fujisawa T, Takaya R, Kizaki Z, Kanzaki S, Hanaki K, Matsuura N, Kasahara Y, Kosaka K, Takahashi T, Minamitani K, Matsuo S, Mochizuki H, Kobayashi K, Koike A, Horikawa R, Teno S, Tsubouchi K, Mochizuki T, Igarashi Y, Amemiya S, Sugihara S; Japanese Study Group of Insulin Therapy for Childhood and Adolescent Diabetes (JSGIT). The Japanese Study Group of Insulin Therapy for Childhood and Adolescent Diabetes (JSGIT) Variants associated with autoimmune type 1 diabetes in Japanese children: implications for age-specific effects of cis-regulatory haplotypes at 17q12-q21. *Diabet Med* 33 (12) 1717-1722 2016
- 119) Miyado M, Inui M, Igarashi M, Katoh-Fukui Y, Takasawa K, Hakoda A, Kanno J, Kashimada K, Miyado K, Tamano M, Ogata T, Takada S, Fukami M. The p.R92W variant of NR5A1/Nr5a1 induces testicular development of 46,XX gonads in humans, but not in mice: Phenotypic comparison of human patients and mutation-induced mice. *Biol Sex Differ* 56 (7) eCollection 10.1186/s13293-016-0114-6 2016
- 120) Fukami M, Suzuki E, Shima H, Toki M, Hanew K, Matsubara K, Kurahashi H, Narumi S, Ogata T, Kamimaki T. Complex X-chromosomal rearrangements in two women with ovarian dysfunction: implications for chromothripsis/chromosomal synthesis-dependent and -independent origins of complex genomic alterations. *Cytogenet Genome Res* 150(2) 86-92 2016
- 121) Igarashi M, Takasawa K, Hakoda A, Kanno J, Takada S, Miyado M, Baba T, Morohashi KI, Tajima T, Hata K, Nakabayashi K, Matsubara Y, Sekido R, Ogata T, Kashimada K, Fukami M. Identical NR5A1 missense mutations in two unrelated 46,XX individuals with testicular tissues. *Hum Mutat* 38(1) 39-42 2017
- 122) Asahina M, Endoh Y, Matsubayashi T, Hirano K, Fukuda T, Ogata T. Genomewide array comparative genomic hybridization in 55 Japanese normokaryotypic patients with non-syndromic intellectual disability. *J Pediatr Neurol Disord* 2(1) 108 2016
- 123) Ohishi A, Nishimura G, Kato F, Ono H, Maruwaka K, Ago M, Suzumura H, Hirose E, Uchida Y, Fukami M, Ogata T. Mutation analysis of FGFR1-3 in 11 Japanese patients

- with syndromic craniosynostoses. *Am J Med Genet A* 173(1)157-162 2017
- 124) Ihara K, Fukano C, Ayabe T, Fukami M, Ogata T, Kawamura T, Urakami T, Kikuchi N, Yokota I, Takemoto K, Mukai T, Nishii A, Kikuchi T, Mori T, Shimura N, Sasaki G, Kizu R, Takubo N, Soneda S, Fujisawa T, Takaya R, Kizaki Z, Kanzaki S, Hanaki K, Matsuura N, Kasahara Y, Kosaka K, Takahashi T, Minamitani K, Matsuo S, Mochizuki H, Kobayashi K, Koike A, Horikawa R, Teno S, Tsubouchi K, Mochizuki T, Igarashi Y, Amemiya S, Sugihara S; Japanese Study Group of Insulin Therapy for Childhood and Adolescent Diabetes (JSGIT) FUT2 nonsecretor status links type 1 diabetes susceptibility in Japanese children. *Diabet Med* 34(4)586-589 2017
- 125) Kagami M, Matsubara K, Nakabayashi K, Nakamura A, Sano S, Okamura K, Hata K, Fukami M, Ogata T. Genomewide multilocus imprinting disturbance analysis in Temple syndrome and Kagami-Ogata syndrome. *Genet Med* (in press) doi: 10.1038/gim.2016.123 2016
- 126) Okuno M, Kasahara Y, Onodera M, Takubo N, Okajima M, Suga S, Watanabe N, Suzuki J, Ayabe T, Urakami T, Kawamura T, Kikuchi N, Yokota I, Kikuchi T, Amemiya S, Nakabayashi K, Hayashi KK, Hata KK, Matsubara Y, Ogata T, Fukami M, Sugihara S. Nucleotide substitutions in CD101, the human homolog of a diabetes susceptibility gene in non-obese diabetic mouse, in patients with type 1 diabetes. *J Diabetes Investig* [Epub ahead of print] doi: 10.1111/jdi.12586 2016
- 127) Onda Y, Sugihara S, Ogata T, Yokoya S, Yokoyama T, Tajima N; Type 1 Diabetes (T1D) Study Group Incidence and prevalence of childhood-onset type 1 diabetes in Japan: The T1D Study. *Diabet Med* [Epub ahead of print] doi: 10.1111/dme.13295. 2016
- 128) Ohtaka K, Fujisawa Y, Takada F, Hasegawa Y, Miyoshi T, Hasegawa T, Miyoshi H, Kameda H, Kurokawa-Seo M, Fukami M, Ogata T. FGFR1 Analyses in Four Patients with Hypogonadotropic Hypogonadism with Split-Hand/Foot Malformation: Implications for the Promoter Region. *Hum Mutat* [Epub ahead of print] doi: 10.1002/humu.23178. 2017
- 129) Fukami M, Suzuki E, Izumi Y, Torii T, Narumi S, Igarashi M, Miyado M, Katsumi M, Fujisawa Y, Nakabayashi K, Hata K, Umezawa A, Matsubara Y, Yamauchi J, Ogata T. Paradoxical gain-of-function mutant of the G-protein coupled receptor PROKR2 promotes early puberty. *J Cell Mol Med* [Epub ahead of print] doi: 10.1111/jcmm.13146. 2017
- 130) Kagami M, Nagasaki K, Kosaki R, Horikawa R, Naiki Y, Saito S, Tajima T, Yorifuji T, Numakura C, Mizuno S, Nakamura A, Matsubara K, Fukami M, Ogata T. Temple syndrome: comprehensive molecular and clinical findings in 32 Japanese patients. *Genet Med* (accepted).
- 131) Kitaoka T, Tajima T, Nagasaki K, Kikuchi T, Yamamoto K, Michigami T, Okada S, Fujiwara I, Kokaji M, Mochizuki Hi, Ogata T, Tatebayashi K, Watanabe A, Yatsuga S, Kubota T, Ozono K. Safety and Efficacy of Treatment with Asfotase Alfa in Patients with Hypophosphatasia (HPP) Results from Japanese Physician-Initiated Clinical Trial. *Clin Endocrinol* (accepted)
- 132) 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* 61 (2)87-94 2016
- 133) Fukami M, Seki A, Ogata T. SHOX haploinsufficiency as a cause of syndromic and non-syndromic short stature. *Mol Syndromol* 7(1)42805 2016
- 134) Marchini A, Ogata T, Rappold GAA track record on SHOX: from basic research to complex models and therapy. *Endocr Rev* 37(4)417-448 2016
- 135) Wakeling EL, Brioude F, Lokulo-Sodipe O, O'Connell SM, Salem J, Bliet J, Canton AP, Chrzanowska KH, Davies JH, Dias RP, Dubern B, Elbracht M, Giabicani E, Grimberg A, Grønskov K, Hokken-Koelega AC, Jorge AA, Kagami M, Linglart A, Maghnie M, Mohnike K, Monk D, Moore GE, Murray PG, Ogata T, Petit IO, Russo S, Said E, Toumba M, Tümer Z, Binder G, Eggermann T, Harbison MD, Temple IK, Mackay DJ, Netchine I Diagnosis and management of Silver-Russell syndrome: first international consensus statement. *Nat Rev Endocrinol* [Epub ahead of print] doi: 10.1038/nrendo.2016.138. 2016
- 136) Fukami M, Shima H, Suzuki E, Ogata T, Matsubara K, Kamimaki T. Catastrophic Cellular Events Leading to Complex Chromosomal Rearrangements in the Germline. *Clin Genet* (accepted) [Epub ahead of print] doi: 10.1111/cge.12928. 2016
- 137) Uehara DT, Hayashi S, Okamoto N, Mizuno S, Chinen Y, Kosaki R, Kosho T, Kurosawa K, Matsumoto H, Mitsubuchi H, Numabe H, Saitoh S, Makita Y, Hata A, Imoto I, Inazawa J. SNP array screening of cryptic genomic imbalances in 450 Japanese subjects with intellectual disability and multiple congenital anomalies previously negative for large rearrangements. *J Hum Genet* 61:335-43, 2016.
- 138) Hori I, Miya F, Ohashi K, Negishi Y, Hattori A, Ando N, Okamoto N, Kato M, Tsunoda T, Yamasaki M, Kanemura Y, Kosaki K, Saitoh S. Novel splicing mutation in the ASXL3 gene causing Bainbridge-Ropers syndrome. *Am J Med Genet A*. 170:1863-7, 2016.

- 139) Saitsu H, Watanabe M, Akita T, Ohba C, Sugai K, Ong WP, Shiraishi H, Yuasa S, Matsumoto H, Beng KT, Saitoh S, Miyatake S, Nakashima M, Miyake N, Kato M, Fukuda A, Matsumoto N. Impaired neuronal KCC2 function by biallelic SLC12A5 mutations in migrating focal seizures and severe developmental delay. *Sci Rep* 6:30072, 2016.
- 140) Tsutsumi M, Yokoi S, Miya F, Miyata M, Kato M, Okamoto N, Tsunoda T, Yamasaki M, Kanemura Y, Kosaki K, Saitoh S, Kurahashi H. Novel compound heterozygous variants in PLK4 identified in a patient with autosomal recessive microcephaly and chorioretinopathy. *Eur J Hum Genet* 24:1702-6, 2016.
- 141) Watanabe S, Shimizu K, Ohashi H, Kosaki R, Okamoto N, Shimojima K, Yamamoto T, Chinen Y, Mizuno S, Dowa Y, Shiomi N, Toda Y, Tashiro K, Shichijo K, Minatozaki K, Aso S, Minagawa K, Hiraki Y, Shimokawa O, Matsumoto T, Fukuda M, Moriuchi H, Yoshiura K, Kondoh T. Detailed analysis of 26 cases of 1q partial duplication/triplication syndrome. *Am J Med Genet A*. 2016 Apr;170A(4):908-17.
- 142) Muramatsu Y, Tokita Y, Mizuno S, Nakamura M. Disparities in visuo-spatial constructive abilities in Williams syndrome patients with typical deletion on chromosome 7q11.23. *Brain Dev*. 2017 Feb;39(2):145-153.
- 143) Hirai M, Muramatsu Y, Mizuno S, Kurahashi N, Kurahashi H, Nakamura M. Typical visual search performance and atypical gaze behaviors in response to faces in Williams syndrome. *J Neurodev Disord*. 2016 Oct 24;8:38.
- 144) Negishi Y, Miya F, Hattori A, Johmura Y, Nakagawa M, Ando N, Hori I, Togawa T, Aoyama K, Ohashi K, Fukumura S, Mizuno S, Umemura A, Kishimoto Y, Okamoto N, Kato M, Tsunoda T, Yamasaki M, Kanemura Y, Kosaki K, Nakanishi M, Saitoh S. A combination of genetic and biochemical analyses for the diagnosis of PI3K-AKT-mTOR pathway-associated megalencephaly. *BMC Med Genet*. 2017 Jan 13;18(1):4.
- 145) Hirai M, Muramatsu Y, Mizuno S, Kurahashi N, Kurahashi H, Nakamura M. Preserved search asymmetry in the detection of fearful faces among neutral faces in individuals with Williams syndrome revealed by measurement of both manual responses and eye tracking. *J Neurodev Disord*. 2017 Mar 3;9:8.
- 146) Tanigawa J, Mimatsu H, Mizuno S, Okamoto N, Fukushi D, Tominaga K, Kidokoro H, Muramatsu Y, Nishi E, Nakamura S, Motooka D, Nomura N, Hayasaka K, Niihori T, Aoki Y, Nabatame S, Hayakawa M, Natsume J, Ozono K, Kinoshita T, Wakamatsu N, Murakami Y. Phenotype-genotype correlations of PIGO deficiency with variable phenotypes from infantile lethality to mild learning difficulties. *Hum Mutat*. 2017 Mar 23. doi: 10.1002/humu.23219. [Epub ahead of print]
- 147) 岡本伸彦 日本が貢献した先天異常症候群 Coffin-Siris 症候群小児科診療 791807-18122016
- 148) 岡本伸彦 結節性硬化症小児内科 431520-15232016
- 149) 岡本伸彦 Sener 症候群小児科診療 791282016
- 150) 岡本伸彦 染色体異常・先天奇形症候群 Smith-Lemli-Opitz 症候群小児科診療 7962016
- 151) Takenouchi T, Okamoto N, Ida S, Uehara T, Kosaki K. Further evidence of a mutation in CDC42 as a cause of a recognizable syndromic form of thrombocytopenia. *Am J Med Genet A*. 170A852-52016
- 152) Tsutsumi M, Yokoi S, Miya F, Miyata M, Kato M, Okamoto N, Tsunoda T, Yamasaki M, Kanemura Y, Kosaki K, Saitoh S, Kurahashi H. Novel compound heterozygous variants in PLK4 identified in a patient with autosomal recessive microcephaly and chorioretinopathy. *Eur J Hum Genet* 24:1702-17062016
- 153) Fukuoka M, Kuki I, Kawawaki H, Okazaki S, Kim K, Hattori Y, Tsuji H, Nukui M, Inoue T, Yoshida Y, Uda T, Kimura S, Mogami Y, Suzuki Y, Okamoto N, Saitsu H, Matsumoto N. Quinidine therapy for West syndrome with KCNT1 mutation: A case report. *Brain Dev* 39:80-832017
- 154) Okamoto N, Kimura S, Shimojima K, Yamamoto T. Neurological Manifestations of 2q31 Microdeletion Syndrome. *Congenit Anom (Kyoto)* On line 2017
- 155) Miyake N, Abdel-Salam G, Yamagata T, Eid MM, Osaka H, Okamoto N, Mohamed AM, Ikeda T, Afifi HH, Piard J, van Maldergem L, Mizuguchi T, Miyatake S, Tsurusaki Y, Matsumoto N. Clinical features of SMARCA2 duplication overlap with Coffin-Siris syndrome. *Am J Med Genet A*. 170A2662-702016
- 156) Fujita A, Isidor B, Piloquet H, Corre P, Okamoto N, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saitsu H, Miyake N, Matsumoto N. De novo MEIS2 mutation causes syndromic developmental delay with persistent gastro-esophageal reflux. *J Hum Genet*. 61835-8.2016
- 157) Sangu N, Okamoto N, Shimojima K, Ondo Y, Nishikawa M, Yamamoto T. A de novo microdeletion in a patient with inner ear abnormalities suggests that the 10q26.13 region contains the responsible gene. *Hum Genome Var* 3160082016
- 158) Okamoto N, Toribe Y, Shimojima K, Yamamoto T. Tatton-Brown-Rahman syndrome due to 2p23 microdeletion. *Am J Med Genet A*. 170A1339-42.2016

- 159) 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, Saitu H, Niikawa N, Matsumoto N. Delineation of clinical features in Wiedemann-Steiner syndrome caused by KMT2A mutations. *Clin Genet* 89:115-92016
- 160) Shimojima K, Ondo Y, Nishi E, Mizuno S, Ito M, Ioi A, Shimizu M, Sato M, Inoue M, Okamoto N, Yamamoto T. Loss-of-function mutations and global rearrangements in GPC3 in patients with Simpson-Golabi-Behmel syndrome. *Hum Genome Var* 3:160332016
- 161) Hamada N, Negishi Y, Mizuno M, Miya F, Hattori A, Okamoto N, Kato M, Tsunoda T, Yamasaki M, Kanemura Y, Kosaki K, Tabata H, Saitoh S, Nagata KI. Role of a heterotrimeric G-protein, Gi2, in the corticogenesis: Possible involvement in periventricular nodular heterotopia and intellectual disability. *J Neurochem* 140:92-952017
- 162) Shimada K, Yanagisawa R, Kubota N, Hidaka E, Sakashita K, Ishii E, Matsuura S, Ogiso Y. Wilms tumor accompanied by premature chromatid separation. *Pediatr Blood Cancer*. Epub 2016 Sep 24, DOI: 10.1002/pbc.26255
- 163) Matsuura S, Royba E, Akutsu SN, Ynanagihara H, Ochiai H, Kudo Y, Tashiro H, Miyamoto T. Analysis of individual differences in radiosensitivity using genome editing. *Ann ICRP*. 2016 Mar 24
- 164) 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*. 25(7):1406-1419, 2016
- 165) Rumbajan JM, Yamaguchi Y, Nakabayashi K, Higashimoto K, Yastuki H, Nishioka K, Matsuoka K, Aoki S, Toda S, Takeda S, Seki H, Hatada I, Hata K, Soejima H, Joh K. The HUS1B promoter is hypomethylated in the placentas of low-birth-weight infants. *Gene*, 583(2):141-146, 2016
- 166) 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*, 81(4):353-358, 2016
- 167) 大塚泰史, 副島英伸. モザイク病、インプリンティング. 腎と透析. 82(3):356-362, 2017
- 168) Nikitski A, Rogounovitch T, Bychkov A, Takahashi M, Yoshiura KI, Mitsutake N, Kawaguchi T, Matsuse M, Drozd VM, Demidchik YE, Nishihara E, Hirokawa M, Miyauchi A, Rubanovich AV, Matsuda F, Yamashita S, Saenko VA. Genotype analyses in the Japanese and Belarusian populations reveal independent effects of rs965513 and rs1867277 but do not support the role of FOXE1 polyalanine tract length in conferring risk for papillary thyroid carcinoma. *Thyroid* 27(2): 224-235, 2016. doi:10.1089/thy.2015.0541.
- 169) Uchiyama Y, Nakashima M, Watanabe S, Miyajima M, Taguri M, Miyatake S, Miyake N, Saitu H, Mishima H, Kinoshita A, Arai H, Yoshiura K, Matsumoto N. Ultra-sensitive droplet digital PCR for detecting a low-prevalence somatic GNAQ mutation in Sturge-Weber syndrome. *Sci Rep* 6:22985, 2016. doi:10.1038/srep22985.
- 170) Koga T, Migita K, Sato S, Umeda M, Nonaka F, Kawashiri SY, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Ueki Y, Masumoto J, Agematsu K, Yachie A, Yoshiura K, Eguchi K, Kawakami A. Multiple Serum Cytokine Profiling to Identify Combinational Diagnostic Biomarkers in Attacks of Familial Mediterranean Fever. *Medicine (Baltimore)* 95(16): e3449, 2016. doi:10.1097/MD.0000000000003449.
- 171) Watanabe S, Shimizu K, Ohashi H, Kosaki R, Okamoto N, Shimojima K, Yamamoto T, Chinen Y, Mizuno S, Dowa Y, Shiomi N, Toda Y, Tashiro K, Shichijo K, Minatozaki K, Aso S, Minagawa K, Hiraki Y, Shimokawa O, Matsumoto T, Fukuda M, Moriuchi H, Yoshiura K, Kondoh T. Detailed analysis of 26 cases of 1q partial duplication/triplication syndrome. *Am J Med Genet A* 170(4): 908-917, 2016. doi:10.1002/ajmg.a.37496.
- 172) Dateki S, Watanabe S, Nakatomi A, Kinoshita E, Matsumoto T, Yoshiura K, Moriuchi H. Genetic background of hyperphenylalaninemia in Nagasaki, Japan. *Pediatr Int* 2016 May;58(5): 431-433. doi:10.1111/ped.12924.
- 173) Mussazhanova Z, Akazawa Y, Matsuda K, Shichijo K, Miura S, Otsubo R, Oikawa M, Yoshiura KI, Mitsutake N, Rogounovitch T, Saenko V, Kozykenova Z, Zhetpisbaev B, Shabdarbaeva D, Sayakenov N, Amantayev B, Kondo H, Ito M, Nakashima M. Association between p53-binding protein 1 expression and genomic instability in oncocytic follicular adenoma of the thyroid. *Endocr J* 63(5): 457-467. 2016. doi:10.1507/endocrj.EJ15-0629.
- 174) Migita K, Izumi Y, Jiuchi Y, Iwanaga N, Kawahara C, Agematsu K, Yachie A, Masumoto J, Fujikawa K, Yamasaki S, Nakamura T, Ubara Y, Koga T, Nakashima Y, Shimizu T, Umeda M, Nonaka F, Yasunami M,

- Eguchi K, Yoshiura K, Kawakami A. Familial Mediterranean fever is no longer a rare disease in Japan. *Arthritis Res Ther* 18: 175, 2016. doi:10.1186/s13075-016-1071-5.
- 175) Wada H, Matsuda K, Akazawa Y, Yamaguchi Y, Miura S, Ueki N, Kinoshita A, Yoshiura K, Kondo H, Ito M, Nagayasu T, Nakashima M. Expression of Somatostatin Receptor Type 2A and PTEN in Neuroendocrine Neoplasms Is Associated with Tumor Grade but Not with Site of Origin. *Endocr Pathol* 27(3): 179-187, 2016. doi:10.1007/s12022-016-9436-5.
- 176) Konomoto T, Imamura H, Orita M, Tanaka E, Moritake H, Sato Y, Fujimoto S, Harita Y, Hisano S, Yoshiura KI, Nunoi H. Clinical and histological findings of autosomal dominant renal-limited disease with LMX1B mutation. *Nephrology (Carlton)*. 21(9): 765-773, 2016. doi:10.1111/nep.12666.
- 177) Miura K, Mishima H, Yasunami M, Kaneuchi M, Kitajima M, Abe S, Higashijima A, Fuchi N, Miura S, Yoshiura KI, Masuzaki H. A significant association between rs8067378 at 17q12 and invasive cervical cancer originally identified by a genome-wide association study in Han Chinese is replicated in a Japanese population. *J Hum Genet* 61(9): 793-796, 2016.
- 178) Matsuda K, Tateishi S, Akazawa Y, Kinoshita A, Yoshida S, Morisaki S, Fukushima A, Matsuwaki T, Yoshiura KI, Nakashima M. Rapid growth of mitotically active cellular fibroma of the ovary: a case report and review of the literature. *Diagn Pathol* 11(1): 101, 2016. doi:10.1186/s13000-016-0554-7
- 179) 樋野村亜希子、倉田真由美、小原有弘、松山晃文 指定難病はどのように選考されたのかー難病対策の検討委員会における検討過程の要点整理ー [前篇]. 難病と在宅ケア. Vol.22 No.11 : pp.36-39, 2017.3
- 180) 樋野村亜希子、倉田真由美、小原有弘、松山晃文 指定難病はどのように選考されたのかー難病対策の検討委員会における検討過程の要点整理ー [後篇]. 難病と在宅ケア. Vol.22 No.12 : pp.44-47, 2017.3
2. 学会発表
- 1) 松原洋一 : Rasopathies: from molecular mechanism to clinical practice. The 50th Annual Meeting of the Japanese Society for Pediatric Endocrinology/the 9th Biennial Scientific Meeting of the Asia Pacific Paediatric Endocrine Society, 2016年11月10日、東京国際フォーラム
- 2) Morisaki T, Yoshida A, Watanabe T, Ida K, Sasaki H, Oda T, Tanaka H, Minatoya K, Morisaki H : Familial Thoracic Aortic Aneurysms and Dissections (FTAAD) with ACTA2 Mutation in Japanese. The 13th International Congress of Human Genetics, (Kyoto) Apr3-7, 2016
- 3) Morisaki H, Watanabe T, Yoshida A, Ida K, Sasaki H, Minatoya K, Morisaki T: Genetic Aortopathy due to Gene Mutations Related and Not-related to TGF- $\beta$  Signal Pathway in Japan 66th Annual Meeting of American Society of Human Genetics.(Vancouver, Canada) : 2016.10.18-23
- 4) Tohru Masui, Realizing Genomic Medicine in Japan: Role of Ethics Committee in Academic/Corporate Collaboration. Symposium 4B Towards Precision Medicine: Facilitating the Ethical Collections and Use of Specimens in Industry-Sponsored Projects. ISBER, Berlin, April 8, 2016.
- 5) 増井徹 iPS細胞バンクにおける倫理的問題 シンポジウム第53回医学系大学倫理委員会連絡会議、札幌、2016年7月1日
- 6) 増井徹 将来の未知の医学研究を支える同意の在り方. 第2回クリニカルバイオバンク研究会シンポジウム 「バイオバンクの倫理と同意の在り方」 2016年7月24日 札幌
- 7) Tohru Masui Supporting Stem cell research and practice in Japan. EUCeEX Project: Final International Conference. September 22, 2016, Paris. 海外
- 8) 増井徹 バイオバンクと遺伝子診断の温故知新. 日本遺伝子診療学会第23回大会フォーラム企画シンポジウム: ゲノム医療実現の最近の話題 2016年10月7日 東京.
- 9) Tohru Masui About the ethics in the use of human stem cells. International Stem Cell Banking: Current Hurdles and Progress. 2. Informed Consent/ Ethical issues of iPSC. In Seoul, Korea, 2016, Oct19-20. 海外
- 10) 増井徹 生物資源の利用を活性化する場としてのデータベースとそれを支える国際標準化の動向. 第39回分子生物学会年、フォーラムセッション 1F3: モノコト: バイオリソースとデータが拓く今後の生命科学的研究. 2016年11月30日 横浜
- 11) Nishina S. Early detection and management of deprivation amblyopia. Invited speaker of the APSPSOS Symposium “Common Problems in Pediatric Ophthalmology” . 31th APAO Congress, Taipei, Taiwan, 2016.3
- 12) Kondo H, Uchio E, Hayashi T, Nishina S, Azuma N, Kusaka S. Roles of Genes in Phenotypic Diversity and Interocular Asymmetry in Patients with Familial Exudative Vitreoretinopathy. 2016 Annual Meeting, Association for Research in Vision and Ophthalmology, Seattle, 2016.5.
- 13) 吉田朋世、仁科幸子、横井匡、鹿田千尋、萬東恭子、赤池祥子、越後貫滋子、東範行. 乳児内斜視早期手術後の両眼視機能. 第72回日本弱視斜視学会総会・第41回日

- 本小児眼科学会総会合同学会, 横浜, 2016.6
- 14) 細野克博、仁科幸子、宮道大督、横井匡、彦谷明子、佐藤美保、簗島伸生、深見真紀、東範行、堀田喜裕. 次世代シーケンサーを用いたレーバー先天盲の1家系3症例の遺伝子変異解析. 第72回日本弱視斜視学会総会・第41回日本小児眼科学会総会合同学会, 横浜, 2016.6
  - 15) 萬東恭子、松岡真未、新保由紀子、赤池祥子、越後貫滋子、片桐聡、吉田朋世、横井匡、仁科幸子、東範行. 斜視を伴う小児に対する Spot Vision Screener の使用経験. 第57回日本視能矯正学会, 大阪, 2016.10
  - 16) 富田匡彦、横井匡、吉田朋世、高橋真理、片桐聡、仁科幸子、東範行. 網脈絡膜コロボーマの Swept-Source 光干渉断層計像. 第70回日本臨床眼科学会, 京都, 2016.11
  - 17) 高橋真理、富田匡彦、吉田朋世、片桐聡、横井匡、仁科幸子、東範行. 家族性滲出性硝子体網膜症の黄斑上膜に硝子体手術を行った4例. 第70回日本臨床眼科学会, 京都, 2016.11
  - 18) 仁科幸子. 小児の神経眼科. 第70回日本臨床眼科学会, 京都, 2016.11
  - 19) Yoshida T, Katagiri S, Yokoi T, Nishina S, Azuma N. Swept-Source OCT Images of Morning Glory Disc Anomaly and Allied Diseases. Distinguished Papers Symposium, 第55回日本網膜硝子体学会, 東京, 2016.12
  - 20) 宮道大督、仁科幸子、細野克博、横井匡、倉田健太郎、彦谷明子、簗島伸生、佐藤美保、深見真紀、堀田喜裕、東範行. RPGRIP1 遺伝子異常による Leber 先天盲の1家系3症例の臨床像. 第55回日本網膜硝子体学会, 東京, 2016.12
  - 21) Nishina S. Effectiveness of the Spot Vision Screener for Detecting Amblyopia Risk Factors in Young Children. Invited speaker of the Breakfast Symposia. 32th APAO Congress, Singapore, 2017.3
  - 22) 細野克博、仁科幸子、倉田健太郎、宮道大督、横井匡、簗島伸生、深見真紀、佐藤美保、近藤寛之、堀田喜裕、東範行. Leber 先天盲の日本人患者に対する次世代シーケンサーを用いた遺伝子診断. 第121回日本眼科学会総会, 東京, 2017.4
  - 23) 仁科幸子. 小児の斜視ケーススタディ～診断から手術まで. 第13回眼科手術の寺小屋, 東京, 2016.2
  - 24) 仁科幸子. 子どもの眼疾患. 第31回ひとみすこやか研修会, 東京, 2016.3
  - 25) 仁科幸子. 先天性眼疾患の治療—両眼視の獲得をめざす—. 第41回大阪医科大学眼科セミナー, 大阪, 2016.3
  - 26) 仁科幸子. 乳児期に発見したい眼疾患と対処法. Alcon Web カンファレンス～小児眼科関連～, 東京, 2016.3
  - 27) 仁科幸子. 乳幼児の前眼部疾患の診かた. 第25回千葉臨床眼科フォーラム, 幕張, 2016.7
  - 28) 仁科幸子. 小児の弱視早期発見の重要性～弱視スクリーニングの現状と今後の展望～0歳から見つけたい! 小児の眼疾患と弱視. 第5回日本小児診療多職種研究会, 横浜, 2016.7
  - 29) 仁科幸子. 乳幼児健診で気になる眼の病気～チェックすべき点と観察ポイント等. 第10回所沢市乳幼児健康診査医師講習会, 所沢, 2016.8
  - 30) 仁科幸子. 乳幼児の前眼部疾患の診かた. 第6回山形眼科フォーラム, 山形, 2016.10
  - 31) 仁科幸子. 未熟児網膜症の診断と治療の現状. The 2nd SCOOP Meeting, 浜松, 2017.1
  - 32) 仁科幸子. 気をつけたい小児眼疾患・病診連携のポイント. 第12回西東京市眼科医学会学術講演会, 西東京市, 2017.1
  - 33) 仁科幸子. 病診連携 よくある眼底疾患—診断と治療のコンセンサス. 日本眼科医会第72回生涯教育講座, 東京, 2017.2
  - 34) 仁科幸子. 病診連携 よくある眼底疾患—診断と治療のコンセンサス. 日本眼科医会第72回生涯教育講座, 神戸, 2017.2
  - 35) 仁科幸子. 0歳から見つけたい! 小児の眼疾患と弱視. 第550回葛飾区小児科医会講演会, 葛飾, 2017.3
  - 36) 仁科幸子. 病診連携 よくある眼底疾患—診断と治療のコンセンサス. 日本眼科医会第72回生涯教育講座, 名古屋, 2017.3
  - 37) Matsunaga T, Mizutari K, Mutai H, Namba K, Nakano A, Arimoto Y, Masuda S, Morimoto N, Sakamoto H, Kaga K. High prevalence of CDH23 mutations in patients with a common clinical characteristics of early childhood hearing loss and the genotype-phenotype correlations. The 13th International Congress of Human Genetics 2016年4月3-7日, Kyoto, Japan
  - 38) Matsunaga T. An animal model of acute cochlear energy failure and experimental therapeutic strategies. Collegium Oto-Rhino-Laryngologicum Amicitiae Sacrum. 2016年8月28-31日, Bordeaux, France
  - 39) 南修司郎、竹腰英樹、新正由紀子、松永達雄、加我君孝. 当院で幼児期に初回人工内耳手術を行った聴覚障害児138児の療育・就学状況について. 第117回日本耳鼻咽喉科学会通常総会・学術講演会. 愛知県名古屋市 2016年5月18-21日
  - 40) 藤岡正人、松永達雄、長谷部夏希、神崎晶、大石直樹、平賀良彦、鈴木法臣、松崎佐栄子、細谷誠、川浦光弘、小川郁. 母親にのみ新規 EYA4 遺伝子変異を認めた家族性難聴の1例. 第78回耳鼻咽喉科臨床学会総会・学術講演会. 鹿児島県鹿児島市 2016年6月23-24日
  - 41) 永井遼斗、南修司郎、加我君孝、松永達雄. MITF 遺伝子変異が同定された

- Waardenburg 症候群 Type I の当院症例. 第 26 回日本耳科学会総会・学術講演会. 長野県長野市 2016 年 10 月 5-8 日
- 42) 南修司郎、山本修子、細谷誠、松永達雄、加我君孝. Auditory neuropathy spectrum disorder 3 児の人工内耳 EABR 波形の検討. 第 26 回日本耳科学会総会・学術講演会. 長野県長野市 2016 年 10 月 5-8 日
- 43) 細谷誠、藤岡正人、松永達雄、小川郁. 疾患 iPS 研究が示唆する Pendred 症候群に対する低用量シロリムス療法の可能性. 第 26 回日本耳科学会総会・学術講演会. 長野県長野市 2016 年 10 月 5-8 日
- 44) 佐藤裕子、柳澤瞳、守本倫子、小森学、吉浜圭祐、藤井可絵、松永達雄. Auditory Neuropathy 小児の人工内耳術後言語成績. 第 61 回日本聴覚医学会総会・学術講演会. 岩手県盛岡市 2016 年 10 月 19-21 日
- 45) 山澤一樹、山田洋平、務台英樹、松永達雄、込山修、高橋孝雄. 2 回の重篤な出血のエピソードを認め、エクソーム解析によって診断されたヌーナン症候群の一例. 第 39 回日本小児遺伝学会学術集会. 東京都港区 2016 年 12 月 9-10 日
- 46) R. Kosaki, H. Terashima, M. Kubota, K. Kosaki; DNMT3A p.Arg882His somatic mutation recurrently observed in adult acute myeloid leukemia can cause Tatton-Brown-Rahman syndrome when present in germline. European Society of Human Genetics, Barcelona, 2016 5.22
- 47) K. Kosaki, T. Takenouchi, T. Uehara, S. Ida, R. Kosaki, N. Okamoto CDC42 as a new human disease gene associated with thrombocytopenia and intellectual disability. European Society of Human Genetics, Barcelona, 2016.5.24
- 48) Masayo Kagami, Keisuke Nagasaki, Rika Kosaki, Reiko Horikawa, Yasuhiro Naiki, Shinji Saito, Toshihiro Tajima, Akie Nakamura, Keiko Matsubara, Maki Fukami, Tsutomu Ogata: Comprehensive clinical studies in 30 patients molecularly diagnosed with Temple syndrome. The 9th Biennial Scientific Meeting of the Asia Pacific Paediatric Endocrine Society (APPEs), Tokyo, 2016.11.16-17
- 49) R. Kosaki, H. Terashima, M. Kubota, K. Kosaki; Acute Myeloid Leukemia-associated DNMT3A p.Arg882His mutation in a patient with Tatton-Brown-Rahman Overgrowth Syndrome as a constitutional mutation. American Society of Human Genetics 2016, 2016 10.21
- 50) 福原康之、宮寄治、小崎里華 : マイクロアレイ染色体検査にて確定診断された先天性多発性関節脱臼の一例 第 119 回日本小児科学会学術集会, 札幌, 2016 5.12
- 51) 小崎里華: カブキ症候群様の症状を認めた TBL1XR1 新生突然変異症例. 第 58 回日本小児神経学会学術集会, 新宿, 2016.6.4
- 52) 小崎里華, 久保田雅也, 要匡, 小崎健次郎: 次世代シーケンサーを用いた小児遺伝性疾患の診断システムの開発. 第 56 回日本先天異常学会, 姫路, 2016 7.30
- 53) 草野知江子, 堀尚明, 矢口知征, 佐藤吉壮, 伊澤和三, 小崎里華, 小崎健次郎, 西村玄, 長谷川奉延 : 臨床的 Hecht 症候群に MYH8 遺伝子の既報変異を認めなかった 1 例. 第 39 回日本小児遺伝学会学術集会, 三田, 2016. 12.9
- 54) Aoki Y. Update on the molecular genetics and pathogenesis of RASopathies. The 13th International Congress of Human Genetics 2016 年 4 月 3-7 日、京都
- 55) Niihori T, Ouchi-Uchiyama M, Sasahara Y, Kaneko T, Hashii Y, Irie M, Sato A, Saito-Nanjo Y, Funayama R, Nagashima T, Inoue S, Nakayama K, Ozono K, Kure S, Matsubara Y, Imaizumi M, Aoki Y. Mutations in MECOM, encoding oncoprotein EVI1, cause radioulnar synostosis with amegakaryocytic thrombocytopenia. ICHG 2016 The 13th International Congress of Human Genetics 2016 年 4 月 3-7 日、京都
- 56) 矢尾板全子、大場大樹、梅木郁美、水野誠司、岡本伸彦、井上晋一、松原洋一、呉繁夫、新堀哲也、青木洋子 ヌーナン症候群類縁疾患における RIT1 遺伝子解析と臨床的特徴の検討 第 119 回日本小児科学会学術集会 2016 年 5 月 13-15 日、札幌
- 57) 青木洋子 RASopathies: 広がりゆく疾患概念 口頭 第 115 回日本皮膚科学会総会 2016 年 6 月 3 日、京都
- 58) 青木洋子、梅木郁美、大場大樹、西山亜由美、矢尾板全子、井上晋一、松原洋一、新堀哲也 Noonan 症候群と類縁疾患における遺伝子診断体制の確立とその病態解明, 第 23 回日本遺伝子診療学会大会 2016 年 10 月 6 日、東京
- 59) Komazaki Y, Ogawa T, Baba Y, Moriyama k. Postoperative changes of the maxilla after distraction osteogenesis in cleft palate patients - Comparison between internal device and external device. 13th International Cleft Congress, Chennai, India, Feb 8, 2017.
- 60) Akiyama S, Ogura K, Miyamoto JJ, Komazaki Y, Takada J, Moriyama K. Clinical study of Marfan syndrome patients: intraoral characteristics. The 49th Annual Scientific Congress, Korean Association of Orthodontists. Seoul, Korea, Oct 7, 2016.
- 61) Baba Y, Komazaki Y, Miyamoto J, Ogura K, Ahiko N, Baba Y, Tuji M, Moriyama K. Maxillofacial morphology of 4 cases of Marfan-related disorders in mixed dentition stage. The 49th Annual Scientific Congress, Korean Association of Orthodontists. Seoul, Korea, Oct 7, 2016.
- 62) Arimura M, Komazaki Y, Miyamoto JJ, Ogura K, Kobayashi Y, Moriyama K. Clinical study of Japanese Marfan syndrome patients: craniofacial morphology. The 49th Annual

- Scientific Congress, Korean Association of Orthodontists. Seoul, Korea, Oct 7, 2016.
- 63) Moriyama K. Dental Equilibrium Revisited: Soft Tissue Considerations in Treatment of Dentofacial Deformity. The 10th Asia Pacific orthodontic Conference and 11th Annual Meeting of the Indonesian Association of Orthodontists. Bali, Indonesia, Sep 3, 2016.
- 64) Ikeda A, Miyamoto JJ, Usui N, Taira M, Moriyama K. Effect of mastication on satiety using an attentional bias task. 94th General Session & Exhibition of International Association for Dental Research. Seoul, Korea, June 22, 2016.
- 65) Koda N, Shinohara M, Nakamichi R, Ito Y, Ichinose S, Asahara H, Moriyama K. Roles of Transcriptional Factor Mohawk in Periodontal Ligament. 94th General Session & Exhibition of International Association for Dental Research. Seoul, Korea, June 22, 2016.
- 66) Lin W, Ezura Y, Izu Y, Moriyama K., Noda M. Role of Profilin1 in BMP-induced Activities in Skeletal Cells. 94th General Session & Exhibition of International Association for Dental Research. Seoul, Korea, June 22, 2016.
- 67) Uezono M, Takakuda K, Hiratsuka T, Ogasawara T, Oshima S, Sato T, Kikuchi M, Suzuki S, Harada K, Moriyama K. Mechanical properties of newly formed bone around subperiosteal devices evaluated with micro-indentation test. 10th World Biomaterials Congress (WBC). Montreal, Canada, May 17, 2016.
- 68) Tsuji M, Ogura K, Hikita R, Kobayashi Y, Moriyama K. Maxillofacial morphological characteristics of two Japanese patients with chromosome 18p deletion syndrome. International Congress of Human Genetics 2016. Kyoto, Japan, Apr 3, 2016.
- 69) Hikita R, Matsuno S, Asami T, Ogawa T, Baba Y, Tsuji M, Moriyama K. Systemic and craniomaxillofacial characteristics of patients with Williams syndrome. International Congress of Human Genetics 2016. Kyoto, Japan, Apr 3, 2016.
- 70) 小川卓也、村本慶子、森山啓司. 当科にて長期経過観察を行った Klippel-Trenaunay-Weber syndrome の 1 例-顎顔面の成長様相について-.第 75 回日本矯正歯科学会大会、徳島、2016 年 11 月 7 日.
- 71) 八尋浩平、東堀紀尚、森山啓司. 顎顔面発生過程におけるヒストンメチル化酵素 Setdb1 の役割. 第 75 回日本矯正歯科学会大会、徳島、2016 年 11 月 7 日.
- 72) 小林起穂、森山啓司. 頭蓋縫合早期癒合症発症および頭蓋骨縫合部発生に関与する micro RNA の同定. 第 75 回日本矯正歯科学会大会、徳島、2016 年 11 月 7 日.
- 73) 田村明日香、小倉健司、宮本順、駒崎裕子、高田潤一、吉澤英之、呉郁イン、辻美千子、森山啓司. 当分野を受診した Marfan 症候群患者に関する検討-医科領域を含めた臨床症状について-. 第 75 回日本矯正歯科学会大会、徳島、2016 年 11 月 7 日.
- 74) 松村健二郎、小倉健司、宮本順、駒崎裕子、高田潤一、紙本裕幸、疋田理奈、森山啓司. 当分野を受診した Marfan 症候群患者に関する検討-上気道形態および周囲軟組織について-. 第 75 回日本矯正歯科学会大会、徳島、2016 年 11 月 7 日.
- 75) 疋田理奈、辻美千子、小林起穂、小倉健司、森山啓司. 臨床症状から Seathre-Chozen 症候群と診断された 2 症例の顎顔面領域の臨床的特徴について. 第 75 回日本矯正歯科学会大会、徳島、2016 年 11 月 7 日.
- 76) 小林起穂、辻美千子、疋田理奈、小倉健司、森山啓司. 頭蓋縫合早期癒合症 (Craniosynostosis) 患者の顎顔面形態の解析—アペール症候群とクルーズン症候群の比較. 第 56 回日本先天異常学会学術集会. 兵庫、2016 年 7 月 30 日.
- 77) 小川卓也、トムルホーツァサン、小崎健次郎、森山啓司. 矯正歯科を受診して判明した Treacher Collins syndrome の 1 例. 第 40 回日本口蓋裂学会総会. 大阪、2016 年 5 月 26 日.
- 78) Hatano C, Yokoi T, Enomoto Y, Tsurusaki Y, Saito T, Nagai J, Kurosawa K. Dosage Changes of NIPBL cause various types of neurodevelopmental disability. The 13th International Congress of Human Genetics 2016.4.3-7 Kyoto
- 79) Shimbo H, Yokoi T, Mizuno S., Suzumura H, Aida N, Nagai J, Ida K, Enomoto Y, Hatano C, Kurosawa K. Structural brain abnormalities associated with deletion at chromosome 2p16.1. The 13th International Congress of Human Genetics 2016.4.3-7 Kyoto
- 80) Minatogawa M, Iwasaki F, Fukuda K, Hatano C, Yokoi T, Enomoto Y, Ida K, Tsurusaki Y, Harada N, Saitou T, Nagai J, Goto H, Kurosawa K. Early development of rare tumors in individuals with congenital malformation syndrome. The 13th International Congress of Human Genetics 2016.4.3-7 Kyoto
- 81) Tomoki Kosho: “From dysmorphology to human biology: a lesson from the discovery of Ehlers-Danlos syndrome caused by CHST14/D4ST1 deficiency” Concurrent Invited Session, “Clinical Genetics and Dysmorphology” The 13th International Congress of Human Genetics (April 3-7, 2016 Kyoto International Conference Center).
- 82) Tomoki Kosho: “Diagnosis and management of EDS musculocontractural type (EDS caused by CHST14/D4ST1 or DSE deficiency)” EDS International Symposium 2016 (2016/5/3-6 TKP New York Conference Center)

- 83) 古庄知己：「検体提出から診断・治療、そして遺伝カウンセリング」進行性筋疾患セミナー in 信州 2016 (2016/5/26 於 ホテルブエナビスタ)
- 84) 古庄知己：「ゲノム医療実現推進における遺伝子診療部の役割」平成 28 年度信州大学医学部および医学系研究科合同授業・市民公開授業「ゲノム医療実現推進に必要な組織と人材育成」(2016/7/2 於 信州大学松本キャンパス旭総合研究棟)
- 85) 古庄知己：「次世代シーケンサー時代の難聴の遺伝カウンセリング」第 8 回難聴遺伝子の研究会 (2016/7/8)
- 86) 古庄知己：「出生前診断：臨床遺伝専門医の立場から」第 10 回信州医療ワールド夏期セミナー (2016/8/18 於 信州大学医学部附属病院)
- 87) 古庄知己：「遺伝性結合組織疾患の臨床シーケンス」第 63 回日本臨床検査医学会学術集会 (2016/9/4 於 神戸国際会議場)
- 88) 古庄知己：「家族性高コレステロール血症と遺伝カウンセリング」第 12 回長野県稀少難病治療研究会 (2016/9/9 於 ホテルブエナビスタ)
- 89) 古庄知己：「遺伝性・先天性疾患とリハビリテーション：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！」第 12 回小児リハビリテーション研修会 (2016/9/17 於 信州大学地域保健推進センター)
- 90) 古庄知己：「長野県の取り組み」乳がん市民公開講座『リスクの高い人・低い人、どこで相談できるの？』(2016/10/29 於 長野市東部文化ホール)
- 91) 古庄知己：「HBOC の遺伝カウンセリング」遺伝性乳癌卵巣癌 (HBOC) 最前線：分子診断に基づく治療と血縁者へのアプローチ (2016/10/29 於 長野市東部文化ホール)
- 92) 古庄知己：「小児の遺伝性・先天性疾患～診断、治療、家族支援」日本小児歯科学会中部地方会大会 (2016/10/30 於 松本歯科大学図書館)
- 93) 古庄知己：「CHST14/D4ST1 欠損に基づくエーラスダンロス症候群 (古庄型) の発見と疾患概念の確立、それから・・・」第 39 回日本小児遺伝学会学術集会 (2016/12/9 於 慶應義塾大学三田キャンパス)
- 94) 古庄知己：「包括的遺伝医療の実際」文部科学省・課題解決型高度医療人材養成プログラム：北陸認知症プロフェッショナル医療養成プラン (認プロ)・難病克服！次世代スーパードクターの育成 (NGSD) 合同シンポジウム (2016/12/18 於 ANA クラウンプラザ金沢)
- 95) 古庄知己：「CHST14/D4ST1 欠損に基づくエーラスダンロス症候群 (古庄型) の発見と疾患概念の確立、それから・・・」第 26 回プロテオグライカン (PG) フォーラム (2017/2/4 於 東京医科歯科大学)
- 96) 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 91 回日本小児科学会高知地方会 (2017/2/26 於 高知医療センター)
- 97) Tomoki Kosho, Nana Tsumita, Chiaki Masuda, Takahiro Yoshizawa, Fengming Yue, Yuko Kasahara, Shuji Mizumoto, Takuya Hirose, Masashi Uehara, Noriko Miyake, Ken-ichi Matsumoto, Yuki Takahashi, Tomomi Yamaguchi, Masumi Ishikawa, Jun Takahashi, Shuhei Yamada, Kazushige Takehana, Jun Nakayama, Takumi Era, Yoshitsugu Aoki, Yoshihiro Nomura, Naomichi Matsumoto, Yoshimitsu Fukushima, Atsushi Watanabe, Atsushi Hatamochi, Kazuyuki Sugahara, Kiyoshi Matsumoto, Katsunori Sasaki, Shin-ichi Takeda, Takashi Okada: Pathophysiological investigation of Ehlers-Danlos syndrome caused by CHST14/D4ST1 deficiency using iPS cells and knockout mice. 口演. The 13th International Congress of Human Genetics, Kyoto International Conference Center, 2016/4/3-7.
- 98) 古庄知己, 森崎裕子, 三宅紀子, 福嶋義光：D4ST1 欠損に基づくエーラスダンロス症候群 (DDEDS) の国際共同自然歴調査. 口演. 第 119 回日本小児科学会学術集会, ロイトン札幌/さっぽろ芸術文化の館, 2016/4/13-15.
- 99) Tomoki Kosho, Delfien Syx, Tim Van Damme Hiroko Morisaki, Hiroshi Kawame, Tooru Sonoda, Yvonne Hilhorst-Hofstee, Alessandra Maugeri, Jean Pierre Fryns, Nicol C. Voermans, Roberto Mendoza-Londono, Klaas J. Wierenga, Parul Jayakar, Ken Ishikawa, Tomoko Kobayashi, Yoko Aoki, Sohei Watanabe, Toshihiro Ohura, Michihiro Kono, Kosuke Mochida, Kiyoshi Kikkawa, Chiho Tokoroya, Takayuki Morisaki, Cecilia Giunta, Andreas R. Janecke, Noriko Miyake, Fransiska Malfait: Natural history of Ehlers-Danlos Syndrome (EDS) caused by CHST14/D4ST1 deficiency: from an international collaborative clinical study by the International Consortium for EDS. 口演. European Society of Human Genetics 2016, Barcelona Convention Center, 2016/5/21-24.
- 100) 古庄知己, 高野亨子, 福嶋義光：遺伝性結合組織疾患の包括的遺伝子解析をめざして：次世代シーケンサーを活用した自施設でのパネル解析と IRUD への参加. 口演. 第 8 回日本小児科学会長野地方会, 上田市文化会館ホール/中央公民館, 2016/6/26.
- 101) Tomoki Kosho, Fengming Yue, Takumi Era, Jun Nakayama, Tomomi Yamaguchi, Noriko Miyake, Shuji Mizumoto, Shuhei Yamada, Rie Kawamura, Keiko Wakui, Takahiro Yoshizawa, Yuki Takahashi, Kiyoshi Matsumoto, Takuya

- Hirose, Jun Minaguchi, Kazushige Takehana, Masashi Uehara, Jun Takahashi, Masumi Ishikawa, Chiaki Masuda, Sonoko Shimazu, Yuko Nitahara-Kasahara, Atsushi Watanabe, Takashi Okada, Ken-ichi Matsumoto, Yoshihiro Nomura, Yoshimitsu Kakuta, Atsushi Hatamochi, Yoshimitsu Fukushima, Katsunori Sasaki: iPS cells-based pathophysiological investigation for large subcutaneous hematomas in Ehlers-Danlos syndrome caused by CHST14/D4ST1 deficiency. 口演. American Society of Human Genetics 65th Annual Meeting, Vancouver Convention Center, 2016/10/18-22.
- 102) 古庄知己, 岳鳳鳴, 江良択実, 籀持淳, 河村理恵, 涌井敬子, 福嶋義光, 佐々木克典: デルマタン 4-O-硫酸基転移酵素 1 (D4ST1) 欠損に基づく Ehlers-Danlos 症候群 (DDEDS) における巨大皮下血腫の病態解明: iPS 細胞を用いた検討. 口演. 第 39 回日本小児遺伝学会学術集会, 2016/12/9-10, 慶應義塾大学三田北館ホール・会議室.
- 103) 堀いくみ, 宮冬樹, 中島光子, 大友孝信, 根岸豊, 服部文子, 安藤直樹, 角田達彦, 西野一三, 金村米博, 吉森保, 松本直通, 小崎健次郎, 齋藤伸治: Vici 症候群 9 例の臨床的および遺伝学的検討. 第 58 回日本小児神経学会学術集会 (東京) 平成 28 年 6 月 3-5 日
- 104) Hori I, Miya F, Ohashi K, Negishi Y, Hattori A, Ando N, Okamoto N, Kato M, Tsunoda T, Yamasaki M, Kanemura Y, Kosaki K, Saitoh S. Novel splicing mutation in the ASXL3 gene causes Bainbridge-Ropers syndrome. 13th International Congress of Human Genetics (Kyoto, Japan). 2016.4.3-7.
- 105) 堀いくみ, 河村理恵, 中林一彦, 家田大輔, 大橋圭, 根岸豊, 服部文子, 杉尾嘉嗣, 涌井敬子, 黒澤健司, 秦健一郎, 副島英伸, 齋藤伸治. CTCF 遺伝子欠失を認めた 2 女児の臨床的および遺伝学的検討. 第 39 回日本小児遺伝学会学術集会 (東京) 平成 28 年 12 月 9-10 日
- 106) 齋藤伸治, 堀いくみ, 稲垣秀人, 宮冬樹, 家田大輔, 根岸豊, 岡本伸彦, 服部文子, 加藤光広, 角田達彦, 山崎 麻美, 金村米博, 小崎健次郎, 倉橋浩樹. ASXL3 遺伝子変異が同定された Bainbridge-Ropers 症候群の 2 例. 第 39 回日本小児遺伝学会学術集会 (東京) 平成 28 年 12 月 9-10 日
- 107) 小林純也, 松浦信也, 小松賢志 他 低線量率放射線照射による細胞内 ROS 上昇と DNA 損傷応答との関係 第 59 回日本放射線影響学会 (広島) 2016 年 10 月
- 108) 河村香寿美, 松浦信也, 小林純也, 他 日本人 AT-LD 患者における MRE11 変異部位と DNA 損傷応答異常との関係 第 59 回日本放射線影響学会 (広島) 2016 年 10 月
- 109) 福満啓博, 松浦信也 他 遺伝性小頭症の原因遺伝子 WDR62 による細胞分裂軸制御機構 第 59 回日本放射線影響学会 (広島) 2016 年 10 月
- 110) Zaharieva Elena, Shinya Matsuura 他 Inflammatory response in primary human endothelial cells subjected to gamma irradiation at different dose rates 第 59 回日本放射線影響学会 (広島) 2016 年 10 月
- 111) 宮本達雄, 松浦信也 他 ATM ヘテロ遺伝子変異は放射線感受性個人差に寄与する 第 59 回日本放射線影響学会 (広島) 2016 年 10 月
- 112) 柳原啓見, 松浦信也 他 ゲノム編集法を用いた NBS1 SNP 導入細胞の作製と放射線感受性の評価 第 59 回日本放射線影響学会 (広島) 2016 年 10 月
- 113) 福満啓博, 松浦信也 他 分裂期キナーゼ PLK1 による真性小頭症原因遺伝子産物 WDR62 のリン酸化を介した細胞分裂軸制御機構 第 39 回
- 114) 宮本達雄, 松浦信也 他 ゲノム編集技術を用いた放射線発がんリスクの個人差を規定する遺伝素因としての ATM ヘテロ遺伝子変異の同定 第 39 回日本分子生物学会 (横浜) 2016 年 11 月
- 115) Kosuke Hosoba, Shinya Matsuura, et al. Generation of PCS(MVA) syndrome-mutation knock-in mice using CRISPR/Cas9 system and ssODN mediated genome editing technology 第 39 回日本分子生物学会 (横浜) 2016 年 11 月
- 116) Tatsuo Miyamoto, Shinya Matsuura, et al. Effect of ATM heterozygous mutations on individual differences of radiosensitivity in human populations 第 75 回日本癌学会学術総会 (横浜) 2016 年 10 月
- 117) Shinya Matsuura, et al. Molecular basis of human BUBR1 deficiency, a central protein of the spindle assembly checkpoint 第 75 回日本癌学会学術総会 (横浜) 2016 年 10 月
- 118) Shinya Matsuura, et al. ATM heterozygous mutations underlying individual differences in radiosensitivity in human populations. ASHG2016 (Vancouver) October, 2016
- 119) Kosuke Hosoba, Shinya Matsuura et al. Generation of PCS (MVA) syndrome mutation knock-in mice using CRISPR/Cas9-mediated genome editing technology. ASHG2016 (Vancouver) October, 2016
- 120) Tatsuo Miyamoto, Shinya Matsuura et al. A combined approach of exome sequencing and genome editing identified WDR62/MCPH2 mutations in patients with primary microcephaly. ASHG2016 (Vancouver) October, 2016
- 121) 宮本達雄, 松浦信也 他 CRISPR/Cas9 システムと ssODN を用いた遺伝性小頭症モデル細胞の樹立 第 1 回日本ゲノム編集学会 (広島) 2016 年 9 月

- 122) 宮本達雄、松浦信也 他 全エクソーム解析とゲノム編集法を用いた遺伝性小頭症の発症機構の解析 第 57 回原子爆弾後障害研究会 (長崎) 2016 年 6 月
- 123) 福満啓博、松浦信也 他 真性小頭症発症機構の分子遺伝学的解析 第 41 回中国地区放射線影響研究会 (広島) 2016 年 7 月
- 124) Yoshinori Masatsuna, Shinya Matsuura, et al. WDR62/MCPH2 mutations identified in patients with primary microcephaly by a combined approach of exome sequencing and genome editing technology. ICHG2016 (Kyoto) April, 2016
- 125) Ekaterina Royba, Shinya Matsuura, et al. Evaluation of individual differences of radiosensitivity using genome editing. The 1st International Symposium of the network-type Joint Usage/Research Center for Radiation Disaster Medical Science. (Hiroshima) February, 2017
- 126) Ekaterina Royba, Shinya Matsuura, et al. Genome editing technique as a useful tool for analysing individual differences of radiosensitivity. The 6th International symposium of Phoenix Leader Education Program for Renaissance from Radiation Disaster (Hiroshima) February, 2017
- 127) Shinya Matsuura; Current research of low dose radiation effects in Hiroshima. GAP related meeting between Hiroshima University and the University of Texas DM Anderson Cancer Center (Hiroshima) July, 2016
- 128) Harumi Fujita, Shinya Matsuura, et al. Genetic characterization of a patient with a progeroid phenotype and mosaic variegated aneuploidy. KEYSTONE SYMPOSIA MEETING, Aging and Mechanism of Aging-Related Disease (Yokohama) May, 2017
- 129) Hidaka H, Higashimoto K, Takara Y, Takedomi H, Okamoto N, Kawakubo H, Yamamoto K, Yamanouchi K, Koga Y, Iwakiri R, Noshiro H, Fujimoto K, Soejima H. Comprehensive methylation analysis of imprinting-associated differentially methylated regions in colorectal cancer. 24th United European Gastroenterology Week. 2016.10.15-19. Vienna, Austria
- 130) Hidaka H, Higashimoto K, Aoki S, Watanabe H, Yatsuki H, Nishioka K, Joh K, Maeda T, Koga Y, Iwakiri R, Noshiro H, Fujimoto K, Soejima H. Comprehensive methylation analysis of imprinting-associated differentially methylated regions in colorectal cancer. The 13th International Congress of Human Genetics. 2016.4.3-7. Kyoto International Conference Center, Japan
- 131) Aoki S, Higashimoto K, Hidaka H, Watanabe H, Ohtsuka Y, Mishima H, Yoshiura KI, Yatsuki H, Nishioka K, Joh K, Ohba T, Katabuchi H, Soejima H. Aberrant methylation at imprinted DMRs is associated with placental mesenchymal dysplasia. The 13th International Congress of Human Genetics. 2016.4.3-7. Kyoto International Conference Center, Japan
- 132) Okamoto N, Miya F, Nishioka K, Soejima H, Tsunoda T, Kato M, Saitoh S, Yamasaki M, Kanemura Y, Kosaki K. Novel MCA/ID syndrome with ASHIL mutation. The 13th International Congress of Human Genetics. 2016.4.3-7. Kyoto International Conference Center, Japan
- 133) 長崎啓祐、東元健、相馬規子、今村勝、齋藤昭彦、副島英伸. DIS3L2 複合ヘテロ変異を同定した長期生存 Perlman 症候群の 1 例. 第 39 回日本小児遺伝学会学術集会 2016.12.9-10. 慶應義塾大学三田キャンパス
- 134) 渡邊英孝、東元健、三宅紀子、前田寿幸、樋高秀憲、青木早織、八木ひとみ、西岡憲一、城圭一郎、松本直通、副島英伸. ソトス症候群とベックウィズ・ビーデマン症候群でオーバーラップする表現型の原因探索. 第 39 回日本小児遺伝学会学術集会 2016.12.9-10. 慶應義塾大学三田キャンパス
- 135) 堀いくみ、河村理恵、中林一彦、家田大輔、大橋圭、根岸豊、服部文子、杉尾嘉嗣、涌井敬子、黒澤健司、秦健一郎、副島英伸、齋藤伸治. CTCF 遺伝子欠失を認めた 2 女児の臨床的および遺伝学的検討. 第 39 回日本小児遺伝学会学術集会 2016.12.9-10. 慶應義塾大学三田キャンパス
- 136) 渡邊英孝、東元健、三宅紀子、前田寿幸、樋高秀憲、青木早織、八木ひとみ、西岡憲一、城圭一郎、森田純代、堀居拓郎、木村美香、畑田出穂、松本直通、副島英伸. NSD1 ハプロ不全は DNA メチル化インプリント異常と遺伝子発現異常を惹起する. 第 39 回日本分子生物学会年会 2016.11.30-12.2. パシフィコ横浜
- 137) 樋高秀憲、東元健、古賀靖大、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 (Comprehensive methylation analysis of imprinting-associated differentially methylated regions in colorectal cancer). 第 75 回日本癌学会学術総会 2016.10.6-8. パシフィコ横浜
- 138) 青木早織、東元健、樋高秀憲、大塚泰史、渡邊英孝、三嶋博之、吉浦孝一郎、大場隆、片渕秀隆、副島英伸. 間葉性異形成胎盤のゲノム・エピゲノム解析. 第 10 回日本エピジェネティクス研究会年会 2016.5.19-20. 千里ライフサイエンスセンター
- 139) 樋高秀憲、東元健、青木早織、渡邊英孝、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. 第 10 回日本エピジェネティクス研究会年会 2016.5.19-20. 千里ライフサイエンスセンター
- 140) 東元健、八木ひとみ、副島英伸. DNA メチル化異常不一致を示す一卵性 2 絨毛膜

- 2 羊膜双胎の Beckwith-Wiedemann syndrome. 第 23 回遺伝性疾患に関する出生前診断研究会 2016.9.24. 長崎大学医学部良順会館
- 141) 青木早織、東元健、樋高秀憲、大塚泰史、渡邊英孝、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. 間葉性異形成胎盤のゲノム・エピゲノム解析. 三大学次世代コンソーシアム 2016.2.13. 熊本大学
- 142) 第一回放射線災害・医科学研究拠点カンファレンス, 平成 28 年 6 月 4 日 (土), 長崎大学良順会館専斎ホール, 長崎. 長崎大学における Initiative on Rare and Undiagnosed Disease in Pediatrics (IRUD-P) 解析についての報告. 吉浦孝一郎, 木下 晃, 三嶋博之, 林田知佐, 近藤達郎, 渡邊順子, 伊達木澄人, 要 匡, 松原洋一 (口頭, 国内)
- 143) 第二十三回遺伝性疾患に関する出生前診断研究会, 平成 28 年 9 月 24 日 (土), 長崎大学良順会館ボードインホール, 長崎. IRUD-P 解析プログラムで判明した FG 症候群を疑われた家族発症例の原因変異. 前川隆太, 佐藤智生, 吉浦孝一郎, 近藤達郎 (口頭, 国内)
- 144) The international Congress of Human Genetics (ICHG2016) April 3 (sun) – 7 (Thu), Kyoto International Conference Center, Japan.Mon(2)-P48: Evaluation of genome-wide association study-identified SNPs at 4q12, 17q12, and 6p21.32 with cervical cancer susceptibility in a Japanese population. Kiyonori Miura, Hiroyuki Mishima, Shuhei Abe, Yuko Murakami, Naoki Fuchi, Ai Higashijima, Yuri Hasegawa, Shoko Miura, Masako Masuzaki, Masanori Kaneuchi, Koh-ichiro Yoshiura, Hideaki Masuzaki.
- 145) The international Congress of Human Genetics (ICHG2016) April 3 (sun) – 7 (Thu), Kyoto International Conference Center, Japan.Mon(2)-P109: Bio-Virtuso: A package of Docker containers for multiple source data retrieval, RDF conversion, and triplestore deployment in a simplified manner. Hiroyuki Mishima, Koh-ichiro Yoshiura.
- 146) The international Congress of Human Genetics (ICHG2016) April 3 (sun) – 7 (Thu), Kyoto International Conference Center, Japan.Tue(3)-P213: Mutations in the patients with Nakajo Nishimura Syndrome-like autoinflammatory diseases. Akira Kinoshita, Nobuo Kanazawa, Noriko Kinjo, Hiroyuki Mishima, Koh-ichiro Yoshiura.
- 147) The international Congress of Human Genetics (ICHG2016) April 3 (sun) – 7 (Thu), Kyoto International Conference Center, Japan.Tue(3)-P232: Aberrant methylation at imprinted DMRs is associated with placental mesenchymal dysplasia. Saori Aoki, Ken Higashimoto, Hidenori Hidaka, Hidetaka Watanabe, Yasufumi Ohtauka, Mishima Hiroyuki, Koh-ichiro Yoshiura, Hitomi Yatsuki, Kenichi Nishioka, Keiichiro Joh, Takashi Ohba, Hidetaka Katabuchi, Hidenobu Soejima.
- 148) The international Congress of Human Genetics (ICHG2016) April 3 (sun) – 7 (Thu), Kyoto International Conference Center, Japan.Wed(4)-P291: Circulation levels of C19Mc-cluster microRNAs in pregnant women with abruptio placenta. Yuri Hasegawa, Kiyonori Miura, Ai Higashijima, Yuko Murakami, Ozora Tsukamoto, Shuhei Abe, Naoki Fuchi, Shoko Miura, Atsushi Yoshida, Hiroyuki Mishima, Akira Kinoshita, Koh-ichiro Yoshiura, Hideaki Masuzaki.
- 149) The international Congress of Human Genetics (ICHG2016) April 3 (sun) – 7 (Thu), Kyoto International Conference Center, Japan.Wed(4)-P293: Normal ranges of plasma concentrations of pregnancy-associated microRNAs during pregnancy. Yuko Murakami, Kiyonori Miura, Ai Higashijima, Naoki Fuchi, Shuhei Abe, Yuri Hasegawa, Atsushi Yoshida, Masanori Kaneuchi, Yuko Murakami, Ozora Tsukamoto, Shoko Miura, Hiroyuki Mishima, Akira Kinoshita, Koh-ichiro Yoshiura, Hideaki Masuzaki.
- 150) Akiko Hinomura, Makoto Hirata, Mayako Tada, Sanae Tanaka, Ryuichi Sakate, Arihiro Kohara, Akifumi Matsuyama. Rare Disease Bank in Japan: To Progress Drug Development Researches.The 8th Asian Network of Research Resource Centers (ANRRC) International Meeting, Kyoto, Sep.20-22, 2016
- 151) 樋野村亜希子, 倉田真由美、小原有弘、松山晃文、小崎健次郎 「テキストマイニングによる新たな難病対策の要点整理と課題抽出」 第 39 回日本小児遺伝学会学術集会 東京 2016 年 12 月 9-10 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