

マイクロアレイ染色体検査でみつける染色体微細構造異常症候群の

診療ガイドラインの確立

研究代表者 倉橋 浩樹

藤田保健衛生大学・総合医科学研究所・分子遺伝学研究部門・教授

研究要旨

本研究では、マイクロアレイ染色体検査により診断される、多発奇形・発達遅滞を主症状とする染色体微細構造異常症候群の診療ガイドラインの確立を目的として、国内の多施設共同研究により、代表的な 30 疾患に関して、全国調査による国内患者の把握や、臨床診断基準、重症度判定基準の策定を実施する。昨年度に引き続き、実臨床の中での新規患者の掘り起こしに向けたマイクロアレイ染色体検査、ならびに診療情報の収集、チェックなどを行った。一方で、未診断症例に関しては、第一段階のスクリーニング検査としてのエクソーム解析も平行しておこない、その有用性の検討を行った。その結果、XHMM アルゴリズム（エクソーム隠れマルコフモデル法）による定量の有用性が確認されたが、感度は十分ではなく、二次検査の必要もあり、当面はマイクロアレイ染色体検査と併用する必要があることが確認された。

研究分担者

大橋博文 埼玉県立小児医療センター遺伝科・科長

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

山本俊至 東京女子医科大学統合医科学研究所・准教授

涌井敬子 信州大学医学部遺伝医学・予防医学教室 講師

A. 研究目的

染色体の欠失や重複のような微細構造異常によるコピー数の変化（copy number variation: CNV）は、器官発生に関わる転写因子や、ヒストン修飾因子、クロマチン因子などの転写調節因子が遺伝子の量的効果の影響を受けやすいため、先天性疾患の原因となることが多い。従来は G 分染法による染色体検査や FISH 法での診断が行われてきたが、マイクロアレイ染色体検査の普及により、CNV の検出

感度が飛躍的に向上した。欧米では、多発奇形・発達遅滞の原因の精査としては従来の染色体検査にかわる第 1 選択の診断ツールとされている。多発奇形・発達遅滞の患者で G 分染法では 3% であった異常検出率が、マイクロアレイ染色体検査の導入により、15-20% の患者で責任変異を同定できるとされ、数多くの新規疾患も定義された。日本でも、すでに 5000 以上の患者データが蓄積されている。しかし、網羅的検査に特有の意義不明の CNV の解釈（variation of unknown significance: VUS）、偶発的所見（incidental findings: IF）や二次的所見（secondary findings: SF）への対応などの問題点が未解決であり、検査提供体制が整っているとはいえない。昨年、マイクロアレイ染色体検査が診断に必須な疾患が小児慢性特定疾患に追加されるなど、臨床的有用性は高いものの、高コストの問題があり、自費診療の中で一部の患者がその恩恵を被るにとどまる。また、近年は、多発奇形・発達遅滞の患者の原因の精査としては、次世代シーケンサーによるエク

ソーム解析の台頭もあり、十分な検査適応の指針が必要である。

研究代表者を含む本研究班員はこれまで、厚生労働省難治性疾患克服研究事業の支援も受け、多発奇形・発達遅滞の患者の原因の精査としてのマイクロアレイ染色体検査を診療の中でおこなってきた。本研究ではそれを継続する形で、3年間を通じて、患者サンプルの収集とマイクロアレイ染色体検査を行う。各施設で合計年間500例ほどの解析を目標とする。そして、3年目には、代表的な30疾患(1年目に見直し、2疾患を加え、合計32疾患)に関して、新たな臨床診断基準の作成、そして、個々の構造異常の発生メカニズムの解析を行うことを目標とする。これまでにリストの30疾患の多くには診療ガイドラインはなく、本研究は極めて有用な成果を創出する。

また、近年は、多発奇形・発達遅滞の患者の原因へのアプローチとしては、次世代シーケンサーによるエクソーム解析の有用性が確立した。このエクソーム解析はリード数を定量することでCNVを同定することが可能であり、マイクロアレイ染色体検査と同等のデータを創出することができる可能性があるため、多発奇形・発達遅滞の責任変異のスクリーニングにおいて第一選択となりうる。本研究では、多発奇形・発達遅滞の責任変異のスクリーニング法としてのマイクロアレイ染色体検査とエクソームの定量の感度や精度を比較し、その有用性を検討する。

B. 研究方法

日本全国の主な診療施設の小児科もしくは遺伝診療科に連絡を取り、染色体微細構造異常が疑われるような多発奇形・発達遅滞の患者のサーベイランス、患者登録を行う。とくに、リストの32疾患(資料1)に関しては診断未確定患者の発掘のために、診断につながる臨床情報を公開する。この調査は、日本小児遺伝学会(小崎健次郎理事長、本研究の

研究協力者)との連携のもとに行う。集まった患者情報に基づいて、詳細な臨床情報と末梢血サンプルの収集を行う。末梢血サンプルに対しては、研究代表者を含む各研究分担者が個々の施設でマイクロアレイ染色体検査、必要に応じてFISH解析を行う。各施設の合計として年間500例ほどの解析を目標とする。

研究代表者を含む各研究分担者の研究施設には、すでにマイクロアレイ染色体検査を行う設備が整っており、これまでに臨床検査として行ってきた十分な実績がある。その際、ダウン症候群などの染色体異数性による疾患のような、従来のG分染法が有用である疾患や、22q11欠失症候群などのように疾患特異的FISH解析が第1選択になるような疾患を、表現型で除外できるように、染色体微細構造異常の診断のためのマイクロアレイ染色体検査の適応を決めるガイドラインを確立する。

多発奇形・発達遅滞の患者の原因の精査としてマイクロアレイ染色体検査による診断を進め、疾患責任CNVが確定しない場合にはエクソーム解析へと進めた。一方で、症例によってはエクソーム解析を先行させ、その定量により疾患責任CNVの候補を推定し、二次検査としてマイクロアレイ染色体検査、MLPA法、qPCR法により確認した。エクソームのデータはターゲットエクソーム解析、全エクソーム解析ともに、Log2変換法や隠れマルコフモデル(exome hidden Markov model: XHMM)によるアルゴリズムなどを用いて観察研究として比較検討を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針を遵守して行った。解析試料の取得は書面でのインフォームドコンセントの上でおこない、研究対象者に対するプライバシーの保護など、人権擁護上の問題については十分に配慮したうえで行った。各関連施

設から送付される試料は、試料提供機関において連結可能匿名化が行われ、研究代表者や研究分担者の所属機関には匿名化された試料と、予めチェックリストとして作成した臨床データのみが送付されることとした。試料は研究代表者や研究分担者の所属機関にて保管し、研究期間終了後に同意書に基づき破棄を行う予定である。データは研究代表者や研究分担者の所属機関内の鍵のかかるキャビネットに研究期間内、保管する。報告又は発表に際しては、被験者のプライバシー保護に十分配慮する。偶発的所見を含めた、発生しうる諸問題には、各施設の遺伝カウンセリング部門が対応する。マイクロアレイ染色体検査に関する研究は、すでに研究代表者や研究分担者の所属機関のヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会の承認を得ている（「染色体コピー数異常症に関する研究」藤田保健衛生大学・ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会、平成22年3月12日承認、5年後再承認、#86。）。

C. 研究結果

（1）マイクロアレイ染色体検査について

研究代表者を含め各班員が、所属施設における実臨床の中での新規患者の発見に向けたマイクロアレイ染色体検査、ならびに診療情報のチェックを行った。本研究の対象疾患である、染色体微細構造異常症 30 疾患の掘り起こしを行った。

（2）染色体微細構造異常症 30 疾患について

昨年度の第1回「マイクロアレイ染色体検査でみつける染色体微細構造異常症候群の診療ガイドラインの確立研究班」班会議で対象疾患の見直しを行い、当初の30疾患に9q34欠失症候群と1q重複症候群の2疾患の追加を行い、対象疾患を32疾患に拡大した（資料1）。昨年度までに7つの疾患（1p36欠失

症候群、4p16欠失症候群、5pサブテロメア欠失症候群、11p12-p14欠失症候群、11/22混合トリソミー、1q重複症候群、9q34欠失症候群）に関しては診断基準、重症度判定基準の作成へと進めることができている。

一方、残りの25疾患に関して、順次臨床診断基準の作成をおこなうことに関しては、十分な検討を行った。その結果、疾患によっては難病指定を目指すべき疾患と小児慢性特定疾患を目指すべき疾患があり、それらはすでに「先天異常症候群」や「常染色体異常症」という形で認定されている枠組みに紐付けすることを目指す。個々の疾患の特性は、疾患によって大きく異なるので、診断基準策定は個別に対応する必要があることが確認された。

（3）エクソーム解析との関連性

定量的エクソーム解析と、マイクロアレイ染色体検査の比較検討を行った。その結果、全エクソーム解析、ターゲットエクソーム解析ともにエクソームのリード数の定量データは、Log2変換法やXHMMによるアルゴリズムなどを用いることにより、対象疾患が限定されていて候補遺伝子がある場合には十分なCNV検出感度を示し有効である。実際、エクソン数個の微細欠失重複も高感度に検出できる（資料2）。ただ、他の方法での確認のステップが必要であり、マイクロアレイ染色体検査とMLPA法は確定検査として有用であった。一方で、エクソームデータの定量は、第一段階のスクリーニング検査としては、十分な検出感度は得られず、見つからなかった症例にはマイクロアレイ染色体検査の併用が必要であると思われた。

D. 考察

昨年度末の本研究班の班会議で、定量的エクソーム解析と、マイクロアレイ染色体検査の位置づけを検討する必要性を確認し、比較検討を開始した。本年度の研究成果により、

定量的エクソームの有用性は確認された。一方で、エクソーム解析での定量は対象疾患が限定されている場合には有効であるが、まだ第一段階のスクリーニング検査としてマイクロアレイ染色体検査が必要であることを確認した。また、定量的エクソームのデータには確認作業が必要であり、エクソームの二次検査としてのマイクロアレイ染色体検査の重要性も再認識された。今後、全ゲノムシーケンスの低コスト化が進むと、完全にエクソーム解析とマイクロアレイ染色体検査の融合検査としての位置づけとなる可能性が高いが、まだ時間がかかると思われる。それまでの期間は、エクソーム解析とマイクロアレイ染色体検査をうまく併用してゆくことで、可能な限り打ち漏らしを減らす工夫が重要となるであろう。

診断基準、重症度判定基準の作成の作業は実質的には小休止となった。「先天異常症候群」や「常染色体異常症」という大きな枠組みの中でのガイドラインの策定なども考慮されたが、個々の疾患の特性は、疾患によって大きく異なるので、最終的には、診断基準策定は個別に対応する必要があることが確認された。

「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・網羅的検討研究班（小崎班）」とも連携をとりながら、個別の疾患単位で進める必要がある。今後は、残りの対象疾患に関しても同様の検討を進めてゆく予定である。本年度の班会議で、残りの 25 疾患に関して、まず各班員が 1 疾患ずつを選定し、診断基準策定に向けて準備を開始することとした。倉橋浩樹（cat eye 症候群）、大橋博文（2q37 欠失症候群）、黒澤健司（21q サブテロメア欠失）、山本俊至（16p11.2 欠失 / 重複）、涌井敬子（Smith-Magenis 症候群）が担当となり、それぞれの疾患の診断基準策定に向けて準備を開始した。これらの疾患に関しては、診療ガイドラインの整備に向けて研究を進めてゆく。

診療ガイドラインなどの研究成果は、ウェブ上で公開してゆく。また、指定難病認定に向けての準備、その後、これらの疾患の診断に必要な遺伝学的検査としてのマイクロアレイ染色体検査の保険収載などを視野に入れ、研究を進めていく。本研究の成果は、これらの疾患の患者や家族に対する支援、稀少難病の医療や福祉の向上に貢献することが期待される。

E. 結論

本研究では、マイクロアレイ染色体検査により診断される、多発奇形・発達遅滞を主症状とする染色体微細構造異常症候群の診療ガイドラインの確立を目的として、国内の多施設共同研究により、代表的な 32 疾患に関して、全国調査による国内患者の把握や、臨床診断基準、重症度判定基準の策定を開始し、7つの疾患に関しては診断基準、重症度判定基準の作成を行うことができた。次年度以降も、残りの対象疾患に関して、研究代表者を含め各班員が実臨床の中での新規患者の掘り起こしに向けたマイクロアレイ染色体検査、ならびに診療情報の収集、チェックなどを行い、同様の検討を進めてゆく。一方で、エクソーム解析の定量とマイクロアレイ染色体検査との比較検討を行った。エクソーム解析の定量の有用性が明らかとなったが、対象疾患が明らかでない患者のスクリーニング検査や、エクソーム解析の定量の二次検査としてマイクロアレイ染色体検査の重要性が再確認された。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

(1) Inagaki H, Kato T, Tsutsumi M, Ouchi Y, Ohye T, Kurahashi H. Palindrome-mediated translocations in humans: a new mechanistic model for gross chromosomal rearrangements.

Front Genet 7, 125, 2016.

(2) 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(12), 1702-1706, 2016.

(3) Boda H, Uchida H, Takaiso N, Ouchi Y, Fujita N, Kuno A, Hata T, Nagatani A, Funamoto Y, Miyata M, Yoshikawa T, Kurahashi H, Inagaki H. A PDE3A mutation in familial hypertension and brachydactyly syndrome. **J Hum Genet** 61(8), 701-3, 2016.

(4) Taniguchi-Ikeda M, Takeshima Y, Lee T, Nishiyama M, Awano H, Yagi M, Unzaki A, Nozu K, Nishio H, Matsuo M, Kurahashi H, Toda T, Morioka I, Iijima K. Next-generation sequencing discloses a nonsense mutation in the dystrophin gene from long preserved dried umbilical cord and low-level somatic mosaicism in the proband mother. **J Hum Genet** 61(4), 351-5, 2016.

(5) Nagasaka M, Taniguchi-Ikeda M, Inagaki H, Ouchi Y, Kurokawa D, Yamana K, Harada R, Nozu K, Sakai Y, Mishra SK, Yamaguchi Y, Morikoka I, Toda T, Kurahashi H, Iijima K. Novel missense mutation in DLL4 in a Japanese sporadic case of Adams-Oliver syndrome. **J Hum Genet**, in press.

(6) Kato M, Kato T, Hosoba E, Ohashi M, Fujisaki M, Ozaki M, Yamaguchi M, Sameshima H, Kurahashi H. PCS/MVA syndrome caused by an Alu insertion in the BUB1B gene. **Hum Genome Var**, in press.

(7) Markoff A, Kurahashi H, Grandone E, Bogdanova N. Annexin A5 haplotype M2 is not a risk factor for recurrent miscarriages in Northern Europe, is there sufficient evidence? **Reprod Biomed Online** 32(5), 469-73, 2016.

(8) Markoff A, Kurahashi H, Grandone E, Bogdanova N. Authors' response to the letter of Nagirnaja et al., "Response to annexin A5 haplotype M2 is not a risk factor for recurrent miscarriages in Northern Europe, is there sufficient evidence?" **Reprod Biomed Online** 33(1), 116-7, 2016.

(9) Ohye T, Kawamura Y, Inagaki H, Yoshikawa A, Ihira M, Yoshikawa T, Kurahashi H. A simple cytogenetic method to detect chromosomally integrated human herpesvirus-6. **J Virol Methods** 228, 74-8, 2016.

(10) Kohmoto T, Okamoto N, Naruto T, Murata C, Ouchi Y, Fujita N, Inagaki H, Satomura S, Okamoto N, Saito M, Masuda K, Kurahashi H, Imoto I. A case with concurrent duplication, triplication, and uniparental isodisomy at 1q42.12-qter supporting microhomology-mediated break-induced replication model for replicative rearrangements. **Mol Cytogenet** 10, 15, 2017.

(11) Suzuki E, Shima H, Toki M, Hanew K, Matsubara K, Kurahashi H, Narumi S, Ogata T, Kamimaki T, Fukami M. Complex X-Chromosomal Rearrangements in Two Women with Ovarian Dysfunction: Implications of Chromothripsis/Chromoanasythesis-Dependent and -Independent Origins of Complex Genomic Alterations. **Cytogenet Genome Res** 150(2), 86-92, 2016.

(12) Miyazaki J, Nishizawa H, Kambayashi A, Ito M, Noda Y, Terasawa S, Kato T, Miyamura H, Shiogama K, Sekiya T, Kurahashi H, Fujii T. Increased levels of soluble corin in pre-eclampsia and fetal growth restriction. **Placenta** 48, 20-25, 2016.

(13) Yasui T, Suzuki T, Hara F, Watanabe S, Uga N, Naoe A, Yoshikawa T, Ito T, Nakajima Y, Miura H, Sugioka A, Kato Y, Tokoro T, Tanahashi Y, Kasahara M, Fukuda A, Kurahashi H.

Successful living donor liver transplantation for classical maple syrup urine disease. **Pediatr Transplant** 20(5), 707-710, 2016.

(14) Azuma Y, Töpf A, Evangelista T, Lorenzoni PJ, Roos A, Viana P, Inagaki H, Kurahashi H, Lochmüller H. Intragenic DOK7 deletion detected by whole-genome sequencing in congenital myasthenic syndromes. *Neurol Genet*, in press.

(15) Inoue Y, Sakamoto Y, Sugimoto M, Inagaki H, Boda H, Miyata M, Kato H, Kurahashi H, Okumoto T. A family with craniofrontonasal syndrome: the first report of familial cases of craniofrontonasal syndrome with bilateral cleft lip and palate. **Cleft Palate Craniofac J**, in press.

(16) Takaiso N, Nishizawa H, Nishiyama S, Sawada T, Hosoba E, Ohye T, Sato T, Inagaki H, Kurahashi H. Mutation analysis of the JUNO gene in female infertility of unknown etiology. **Fujita Med J** 2(3), 59-61, 2016.

(17) Kawamura Y, Ohye T, Miura H, Ihira M, Kato Y, Kurahashi H, Yoshikawa T. Analysis of the origin of inherited chromosomally integrated human herpesvirus 6 in the Japanese population. **J Gen Virol**, in press.

(18) 倉橋浩樹. 遺伝カウンセリングって何?、難病と在宅ケア、22(1), 57-59, 2016.

(19) 宮崎純、西澤春紀、倉橋浩樹. 染色体異常発生のメカニズム、産科と婦人科、84(1), 49-54, 2017.

(20) 倉橋浩樹. ゲノム医療の現状と遺伝カウンセリング、日本血栓止血学会誌、28(1), 9-15, 2017.

(21) 加藤武馬、西澤春紀、倉橋浩樹. 出生前診断におけるマイクロアレイ検査とNGS、産婦人科の実際、66(4), 497-502, 2017.

2. 学会発表

(1) Kurahashi H, Mechanism for Structural Variation. APAC RGH Symposium, Singapore,

Oct 4, 2016.

(2) Kurahashi H. Palindrome-mediated recurrent translocations in humans. ICHG2016, Kyoto, Japan, Apr 3-7, 2016.

(3) Kato T, Ouchi Y, Inagaki H, Makita Y, Mizuno S, Kurahashi H. Mechanisms of interchromosomal insertional translocation. ICHG2016, Kyoto, Japan, Apr 3-7, 2016.

(4) Inagaki H, Boda H, Uchida H, Takaiso N, Ouchi Y, Fujita N, Kuno A, Hata T, Nagatani A, Funamoto Y, Miyata M, Yoshikawa T, Kurahashi H. A *PDE3A* mutation in familial hypertension and brachydactyly syndrome. ICHG2016, Kyoto, Japan, Apr 3-7, 2016.

(5) Tsutsumi M, Kato T, Inagaki H, Ohye T, Kurahashi H. Spermatogenic failure by impaired meiotic sex chromosome inactivation in a mouse with reciprocal translocation. ICHG2016, Kyoto, Japan, Apr 3-7, 2016.

(6) Sugimoto M, Inagaki H, Tsutsumi M, Inoue Y, Taguchi Y, Boda H, Miyata M, Okumoto T, Yoshikawa T, Kurahashi H. Cell culture model for X-linked disorder: craniofrontonasal dysplasia and severe phenotype in female. ICHG2016, Kyoto, Japan, Apr 3-7, 2016.

(7) Ishihara N, Inagaki H, Miyake M, Ouchi Y, Ohye T, Tsutsumi M, Yoshikawa T, Kurahashi H. A child presenting distinct phenotype in severe alternating hemiplegia with a novel ATP1A3 mutation. ICHG2016, Kyoto, Japan, Apr 3-7, 2016.

(8) Noda Y, Nishizawa H, Kato T, Kambayashi A, Terasawa S, Miyazaki J, Ito M, Kurahashi H, Fujii T. Sex determination of the fetus by noninvasive prenatal testing (NIPT) with maternal blood. ICHG2016, Kyoto, Japan, Apr 3-7, 2016.

(9) Miyazaki J, Nishizawa H, Kambayashi A, Ito M, Noda Y, Terasawa S, Kato T, Miyamura H, Sekiya T, Kurahashi H, Fujii T. Increased levels of soluble corin in patients with pre-eclampsia

and fetal growth restriction. ICHG2016, Kyoto, Japan, Apr 3-7, 2016.

(10) Unzaki A, Taniguchi-Ikeda M, Takeshima Y, Lee T, Awano H, Yagi M, Kurahashi H, Morioka I, Toda T, Matsuo M, Iijima K. Advantage of next generation sequencing in molecular diagnosis in DMD -mutation screening with long preserved dried umbilical cord and detection of mosaicism-. ICHG2016, Kyoto, Japan, Apr 3-7, 2016.

(11) Ohashi M, Yamaguchi M, Ishii M, Yamaguchi T, Akeno K, Fijisaki M, Sumiyoshi C, Sameshima H, Ozaki M, Kato T, Inagaki H, Kurahashi H. Prenatal diagnosis of the Premature chromosome separation/ mosaic variegated aneuploidy (PCS/MVA) syndrome in fetus with microcephalus. ICHG2016, Kyoto, Japan, Apr 3-7, 2016.

(12) Kurahashi H, Kato T, Suzuki M, Tsutsumi M, Ohye T, Inagaki H. De novo translocation frequency of the recurrent constitutional t(11;22)(q23;q11.2) in normal somatic tissues. ESHG2016, Barcelona, Spain, May 21-24, 2016.

(13) Tsutsumi M, Yokoi S, Miya F, Miyata M, Kato M, Okamoto N, Tsunoda T, Yamasaki M, Kanemura Y, Kosaki K, Saitoh S, Kurahashi H. Missense mutations in the *PLK4* gene identified in a patient with autosomal recessive microcephaly and chorioretinopathy. ASHG2016, Vancouver, Canada, Oct 18-22, 2016.

(14) Kato T, Ouchi Y, Inagaki H, Makita Y, Mizuno S, Kurahashi H. Mechanistic analysis and prediction of interchromosomal insertional translocation. ASHG2016, Vancouver, Canada, Oct 18-22, 2016.

(15) Hattori T, Togawa T, Togawa Y, Kawabe H, Kato T, Kurahashi H, Saitoh S, Kouwaki M, Koyama N. 13q22.2q34 tetrasomy mosaicism due to an inverted duplication with a neocentromere. ASHG2016, Vancouver, Canada, Oct 18-22, 2016.

(16) Ishihara N, Sasaki H, Kato T, Inagaki H, Tsutsumi M, Shiroki R, Kurahashi H. Relationship between various clinical features in a genotyped population investigated for tuberous sclerosis complex. ASHG2016, Vancouver, Canada, Oct 18-22, 2016.

(17) Hattori S, Hagihara H, Kameyama T, Ouchi Y, Inagaki H, Kurahashi H, Huang FL, Huang KP, Miyakawa T. Gene expression analysis reveals molecular phenotypes related to schizophrenia in Neurogranin knockout mice. Neuroscience 2016, San Diego, USA, Nov 12-16, 2016.

(18) 倉橋浩樹、造血器腫瘍のクリニカルシークエンスにおける遺伝カウンセリング体制の構築、AMED・臨床ゲノム情報統合データベース整備事業 がん領域における臨床ゲノムデータストレージの整備に関する研究(堀部班) 第1回班会議、名古屋、Sep 1, 2016.

(19) 倉橋浩樹、造血器腫瘍のクリニカルシークエンスにおける遺伝カウンセリング体制の構築、AMED・臨床ゲノム情報統合データベース整備事業 がん領域における臨床ゲノムデータストレージの整備に関する研究(堀部班) 第2回班会議、名古屋、Mar 31, 2017.

(20) 倉橋浩樹、不育症のゲノム医療を目指して、第1回 AMED 不育症班会議 (齋藤班)、東京、Jan 9, 2017.

(21) 倉橋浩樹、不育症のゲノム医療を目指して、第2回 AMED 不育症班会議 (齋藤班)、東京、May 29, 2016.

(22) 倉橋浩樹、染色体構造異常の発生メカニズム、AMED (難治性疾患実用化研究事業)「小児科・産科領域疾患の大規模遺伝子解析ネットワークとエピゲノム解析拠点整備」第1回班会議 (松原班)、東京、Dec 20, 2016.

(23) 倉橋浩樹、ゲノム医療の現状と遺伝カウンセリング、奈良県立医科大学セミナー、奈良、Apr 15, 2016.

(24) 倉橋浩樹、ゲノム医療の現状と遺伝カウンセリング、名古屋第一赤十字病院セミナー、

名古屋、Apr 25, 2016.

(25) 倉橋浩樹、網羅的手法による次世代型着床前診断、第 23 回セントルカ・セミナー、大分、Jun 12, 2016.

(26) 倉橋浩樹、遺伝性乳がん卵巣がんの分子遺伝学概論、第 13 回日本乳癌学会中部地方会、名古屋、Sep 10, 2016.

(27) 倉橋浩樹、Palindrome-mediated chromosomal translocations in humans. 日本放射線影響学会第 59 回大会、広島、Oct 28, 2016.

(28) 倉橋浩樹、網羅的手法による次世代型着床前診断、第 25 回勝川 ART 研究会、名古屋、Oct 29, 2016.

(29) 倉橋浩樹、結節性硬化症における遺伝学的検査、TSC Round Table Meeting in Aichi、名古屋、Oct 31, 2016.

(30) 倉橋浩樹、重症妊娠高血圧腎症におけるアネキシン A5 遺伝子多型の解析、第 2 回アネキシン研究会、札幌、Nov 5, 2016.

(31) 倉橋浩樹、網羅的手法による次世代型着床前診断、第 2 回エンブリオロジストのための PGS/PGD を学ぶ会、高崎、Nov 19, 2016.

(32) 倉橋浩樹、小児における染色体疾患の解析 —NGS での新知見、第 1 回 eurofins 学術セミナー、東京、Dec 10, 2016.

(33) 倉橋浩樹、受ける？受けない？遺伝子検査、藤田保健衛生大学医学部公開講座、豊明、Dec 15, 2016.

(34) 倉橋浩樹、細胞遺伝学的検査と染色体異常の発生機序について、第 8 回遺伝カウンセリングアドバンスセミナー、東京、Jan 28 2017.

(35) 倉橋浩樹、染色体の遺伝学、第 8 回遺伝医学セミナー入門コース、大阪、Feb 5, 2016.

(36) 倉橋浩樹、次世代シーケンサーを用いた着床前診断 (PGD) と出生前診断の最先端、第 17 回関西出生前診療研究会、第 47 回臨床細胞分子遺伝研究会、西宮、Mar 4, 2017.

(37) 河合美紀、佐藤芳、大江瑞恵、倉橋浩樹、色素失調症患者の着床前診断・出生前診断へ

の関心と遺伝カウンセリングの重要性. 第 40 回遺伝カウンセリング学会、京都、Apr, 3-6, 2016.

(38) 加藤麻希、西澤春紀、西尾永司、大江瑞恵、倉橋浩樹、佐藤芳、性差による考え方の違いが配偶子提供による妊娠および養子縁組の選択へ及ぼす影響. 第 40 回遺伝カウンセリング学会、京都、Apr, 3-6, 2016.

(39) 森山育実、倉橋浩樹、大江瑞恵、佐藤芳、Marfan 症候群女性が妊娠出産を決断するための要因の検討. 第 40 回遺伝カウンセリング学会、京都、Apr, 3-6, 2016.

(40) 完山和生、大江瑞恵、倉橋浩樹、佐藤芳、一般市民および認定遺伝カウンセラーに対する Incidental Findings に関する意識調査. 第 40 回遺伝カウンセリング学会、京都、Apr, 3-6, 2016.

(41) 堤真紀子、横井摂理、宮冬樹、宮田昌史、加藤光広、岡本伸彦、角田達彦、山崎麻美、金村米博、小崎健次郎、齋藤伸治、倉橋浩樹、小頭症患者で同定された *PLK4* 遺伝子の新規ミスセンス変異が中心小体複製に与える影響. 第 39 回日本小児遺伝学会学術集会、東京、Dec 9-10. 2016.

(42) 加藤麻希、加藤武馬、大橋昌尚、藤崎碧、山口昌俊、鮫島浩、堤真紀子、稲垣秀人、大江瑞恵、佐藤芳、倉橋浩樹、PCS/MVA 症候群で同定された Alu 配列挿入による BUB1B 変異. 第 39 回日本小児遺伝学会学術集会、東京、Dec 9-10. 2016.

(43) 鈴木江莉奈、島彦仁、土岐真智子、羽二生邦彦、松原圭子、倉橋浩樹、鳴海覚志、緒方勤、上牧務、深見真紀、卵巣機能不全患者 2 例における複雑 X 染色体再構成の同定. 第 39 回日本小児遺伝学会学術集会、東京、Dec 9-10. 2016.

(44) 長坂美和子、池田真理子、稲垣秀人、大内雄矢、西山将宏、栗野宏之、永瀬裕朗、森岡一朗、戸田達史、倉橋浩樹、飯島一誠、症候性てんかんと新生児期に重篤な心機能障害

を認めた兄弟例. 第39回日本小児遺伝学会学術集会、東京、Dec 9-10, 2016.

(45) 宮崎純、西澤春紀、関谷隆夫、倉橋浩樹、藤井多久磨. 妊娠高血圧腎症および胎児発育不全における corin 発現に関する検討. 第68回日本産科婦人科学会学術講演会, 東京, 2016年4月.

(46) 野田佳照、西澤春紀、上林あす香、加藤武馬、大脇晶子、宮崎純、坂部慶子、伊藤真友子、藤井多久磨、倉橋浩樹. 母体血を用いた無侵襲的出生前遺伝学的検査による胎児の性別判定と次世代シーケンサーによる SNP 解析. 第48回藤田学園医学会, 愛知, 2016年10月.

(47) 寺澤すみれ、西澤春紀、上林あす香、宮崎純、伊藤真友子、野田佳照、坂部慶子、大脇晶子、吉澤ひかり、加藤武馬、大内雄矢、関谷隆夫、倉橋浩樹、藤井多久磨. FGFR3 遺伝子異常症に対する母体血による出生前遺伝子検査の検討. 第2回日本産科婦人科遺伝診療学会, 京都, 2016年12月.

(48) 野田佳照、西澤春紀、上林あす香、加藤武馬、大内雄矢、吉澤ひかり、大脇晶子、坂部慶子、寺澤すみれ、伊藤真友子、宮崎純、倉橋浩樹、藤井多久磨. NIPT による胎児の性別判定と X連鎖劣性遺伝性疾患への臨床応用. 第2回日本産科婦人科遺伝診療学会, 京都, 2016年12月.

(49) 吉澤ひかり、西澤春紀、加藤武馬、上林あす香、吉貝香里、澤田富夫、西山幸江、大脇晶子、宮崎純、野田佳照、坂部慶子、伊藤真友子、宮村浩徳、倉橋浩樹、藤井多久磨. 分割停止胚に対する次世代シーケンサーによる染色体解析. 第2回日本産科婦人科遺伝診療学会学術講演会, 京都, 2016年12月.

(50) 森山育実、西澤春紀、稲垣秀人、大江瑞恵、佐藤芳、倉橋浩樹. 早発乳児てんかん性脳症 (EIEE) の出生前診断. 第20回中部出生前医療研究会, 名古屋, 2017年3月.

(51) 加藤麻希、加藤武馬、大江瑞恵、佐藤芳、

倉橋浩樹、遺伝カウンセリング外来を受診しムコ多糖症 II 型の保因者診断を実施した 1 例. 第20回中部出生前医療研究会, 名古屋, 2017年3月.

(52) 加藤麻希、加藤武馬、大橋昌尚、藤崎碧、山口昌俊、鮫島浩、堤真紀子、稲垣秀人、大江瑞恵、佐藤芳、倉橋浩樹、PCS/MVA 症候群で同定された Alu 配列挿入による BUB1B 変異. 第10回東海小児遺伝カンファレンス, 名古屋, Sep 16, 2016.

(53) 稲葉美枝、河合美紀、村松友佳子、谷合弘子、水野誠司、倉橋浩樹、Cohen 症候群の一男児例. 第10回東海小児遺伝カンファレンス, 名古屋, Sep 16, 2016.

(54) 内田英利、眞鍋正彦、川井有里、長谷有紗、帽田仁子、宮田昌史、畑忠善、完山和生、加藤武馬、稲垣秀人、倉橋浩樹、動脈管開存症で紹介された Cantu 症候群の 1 例. 第10回東海小児遺伝カンファレンス, 名古屋, Sep 16, 2016.

(55) 森山育実、倉橋浩樹、大江瑞恵、佐藤芳、Marfan 症候群女性が妊娠・出産を選択する際に影響する要因. 日本遺伝看護学会第15回学術大会、新潟、Sep 24-25, 2016.

(56) 林孝彰、片桐聡、月花環、稲垣秀人、倉橋浩樹、常岡寛、家族歴聴取を契機に診断された S 錐体 1 色覚の 1 家系第 64 回日本臨床視覚電気生理学会、伊勢、Sep 30-Oct 1, 2016.

(57) 垣田彩子、四馬田恵、高柳武志、牧野真樹、倉橋浩樹、道上敏美、鈴木敦詞、CLCN7 ミスセンス変異による大理石骨病の一家系第 26 回臨床内分泌代謝 Update、大宮、Nov 18-19, 2016.

H. 知的財産権の出願・登録状況
特になし。