

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
総合研究報告書

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、整理などを行った。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、複数の遺伝子が欠失・重複する染色体微細構造異常症候群の場合、XHMM アルゴリズム（エクソーム隠れマルコフモデル法）による定量は検出感度が十分に高く、その有用性が確認された。ただ、確認のための二次検査が必要であり、マイクロアレイ染色体検査は定量性の精度が高く、二次検査として有用で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・部長
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・遺伝子医療センター・ゲノム診療科・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

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きた。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、一般臨床検査としての提供体制が整っているとはいえない。近年、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や指定難病に追加されるなど、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。

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

一方で、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、現場での検査適応のため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、厚労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従来は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ていた。一方で、近年のエクソーム解析の普及と低価格化に伴い、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で確定させるという考えもある。本研究ではスクリーニング検査としてエクソーム解析を先行させ、検出されたCNVを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、10年後再承認、HG13-003。）。

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

未診断の多発奇形・発達遅滞患者 88 例に対して、エクソーム・ファーストでアプローチし、Log2 変換法や XHMM によるアルゴリズムなどの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、36 例（41%）に責任変異としての SNV/indel が同定された。一方、構造異常としての CNV は 4 例（5%）に同定された。欠失が 2 例、重複が 2 例であった。既知の疾患責任遺伝子を含んでいたり、*de novo* であったりすることにより、患者の症状の責任変異であると確定した。マイクロアレイ染色体検査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で見つからなかった症例にマイクロアレイ染色体検査を行い、新たな CNV が同定された症例はなかった。以上により、未診断の多発奇形・発達遅滞患者の診断には、エクソーム・ファーストでアプ

ローチし、定量的エクソーム解析で同定された CNV に対しマイクロアレイ染色体検査でヴァリデーションすることが妥当であると思われた。

D. 考察

近年のエクソームの急速な普及と低価格化とが相俟って、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認識し、比較検討を開始した。本年度の研究成果により、定量的エクソームを第一段階のスクリーニング検査として使用した場合に、複数の遺伝子が欠失・重複しているような CNV の検出に関しては、XHMM の有用性が確認された。一方で、定量的エクソームのデータには確認作業が必要であり、確定的検査としての二次検査として、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。エクソーム解析により、塩基レベルの遺伝子変化と、複数の遺伝子が欠失・重複しているような CNV の検出とが同時に可能である点で、スクリーニング検査としてのパフォーマンスは、マイクロアレイ染色体検査を完全に凌駕している。今後、次世代シーケンスのさらなる低コスト化が進むと、未診断患者のスクリーニング検査は、エクソーム・ファーストという位置づけとなる可能性が高い。

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。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エクソーム解析や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が、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研究というタスクができてしまったため、残りの対象疾患に関しては積み残しとなってしまった。今後、新たな研究班を組織し、残りの対象疾患に関して、研究代表者を含めた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に関しては、スクリーニング検査としてのエクソーム解析の定量の有用性が明らかとなったが、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も再確認された。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

(1) [Kurahashi H](#), Kato T, Miyazaki J, Nishizawa H,

- Nishio E, Furukawa H, Miyamura H, Ito M, Endo T, Ouchi Y, Inagaki H, Fujii T. Preimplantation genetic diagnosis/screening by comprehensive molecular testing. **Reprod Med Biol** 15(1), 13-19, 2015.
- (2) Yokoi S, Ishihara N, Miya F, Tsutsumi M, Yanagihara I, Fujita N, Yamamoto H, Kato M, Okamoto N, Tsunoda T, Yamasaki M, Kanemura Y, Kosaki K, Kojima S, Saitoh S, Kurahashi H, Natsume J. TUBA1A mutation can cause a hydranencephaly-like severe form of cortical dysgenesis. **Sci Rep** 5, 15165, 2015.
- (3) Miyazaki J, Ito M, Nishizawa H, Kato T, Minami Y, Inagaki H, Ohye T, Miyata M, Boda H, Kiriyama Y, Kuroda M, Sekiya T, Kurahashi H, Fujii T. Intragenic duplication in the PKHD1 gene in autosomal recessive polycystic kidney disease. **BMC Med Genet** 16(1), 98, 2015.
- (4) Morine M, Kohmoto T, Masuda K, Inagaki H, Watanabe M, Naruto T, Kurahashi H, Maeda K, Imoto I. A unique TBX5 microdeletion with microinsertion detected in patient with Holt-Oram syndrome. **Am J Med Genet A** 167(12), 3192-3196, 2015.
- (5) Nakagawa T, Taniguchi-Ikeda M, Murakami Y, Nakamura S, Motooka D, Emoto T, Satake W, Nishiyama M, Toyoshima D, Morisada N, Takada S, Tairaku S, Okamoto N, Morioka I, Kurahashi H, Toda T, Kinoshita T, Iijima K. A novel PIGN mutation and prenatal diagnosis of inherited glycosylphosphatidylinositol deficiency. **Am J Med Genet A** 170(1), 183-188, 2016.
- (6) Yagasaki H, Shichino H, Shimizu N, Ohye T, Kurahashi H, Yoshikawa T, Takahashi S. Nine-year follow-up in a child with chromosomal integration of human herpesvirus 6 transmitted from an unrelated donor through the Japan Marrow Donor Program. **Transpl Infect Dis** 17(1), 160-1, 2015.
- (7) Miura H, Kawamura Y, Kudo K, Ihira M, Ohye T, Kurahashi H, Kawashima N, Miyamura K, Yoshida N, Kato K, Takahashi Y, Kojima S, Yoshikawa T. Virological analysis of inherited chromosomally integrated human herpesvirus-6 in three hematopoietic stem cell transplant patients. **Transpl Infect Dis** 17(5), 728-31, 2015.
- (8) Tacharoenmuang R, Komoto S, Guntapong R, Ide T, Haga K, Katayama K, Kato T, Ouchi Y, Kurahashi H, Tsuji T, Sangkitporn S, Taniguchi K. Whole genomic analysis of an unusual human G6P[14] rotavirus strain isolated from a child with diarrhea in Thailand: evidence for bovine-to-human interspecies transmission and reassortment events. **PLoS One** 10(9), e0139381, 2015.
- (9) Komoto S, Tacharoenmuang R, Guntapong R, Ide T, Haga K, Katayama K, Kato T, Ouchi Y, Kurahashi H, Tsuji T, Sangkitporn S, Taniguchi K. Emergence and characterization of unusual DS-1-like G1P[8] rotavirus strains in children with diarrhea in Thailand. **PLoS One** 10(11), e0141739, 2015.
- (10) Nakamura Y, Kikugawa S, Seki S, Takahata M, Iwasaki N, Terai H, Matsubara M, Fujioka F, Inagaki H, Kobayashi T, Kimura T, Kurahashi H, Kato H. PCSK5 mutation in a patient with the VACTERL association. **BMC Res Notes** 8, 228, 2015.
- (11) Tsuge I, Morishita M, Kato T, Tsutsumi M, Inagaki H, Mori Y, Yamawaki K, Inuo C, Ieda K, Ohye T, Hayakawa A, Kurahashi H. Novel FATP4 mutations responsible for ichthyosis prematurity syndrome in a Japanese patient. **Hum Genome Var** 2, 15003, 2015.
- (12) Tairaku S, Taniguchi-Ikeda M, Okazaki Y, Noguchi Y, Nakamachi Y, Mori T, Kubokawa I, Hayakawa A, Shibata A, Emoto T, Kurahashi H, Toda T, Kawano S, Yamada H, Morioka I, Iijima K. Prenatal genetic testing for familial severe congenital protein C deficiency. **Hum Genome Var** 2, 15017, 2015.

- (13) 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.
- (14) 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.
- (15) 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.
- (16) 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.
- (17) 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.
- (18) 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.
- (19) 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.
- (20) 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/Chromoanaysynthesis-Dependent and -Independent Origins of Complex Genomic Alterations. **Cytogenet Genome Res** 150(2), 86-92, 2016.
- (21) Miyazaki J, Nishizawa H, Kambayashi A, Ito M, Noda Y, Terasawa S, Kato T, Miyamura H, Shioyama K, Sekiya T, Kurahashi H, Fujii T. Increased levels of soluble corin in pre-eclampsia and fetal growth restriction. **Placenta** 48, 20-25, 2016.
- (22) 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.
- (23) 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.
- (24) Rinaldi VD, Bolcun-Filas E, Kogo H, Kurahashi H, Schimenti JC. The DNA damage checkpoint eliminates mouse oocytes with chromosome synapsis failure. **Mol Cell** 67, 1026-1036.e2, 2017.
- (25) Nakae S, Kato T, Murayama K, Sasaki H, Abe M, Kumon M, Kumai T, Yamashiro K, Inamasu J, Hasegawa M, Kurahashi H, Hirose Y. Remote intracranial recurrence of IDH mutant gliomas is associated with TP53 mutations and an 8q gain.

Oncotarget 8, 84729-84742, 2017.

(26) 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** 3, e152, 2017.

(27) 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** 62, 869, 2017.

(28) 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** 98, 1823-1830, 2017.

(29) Kato T, Ouchi Y, Inagaki H, Makita Y, Mizuno S, Kajita M, Ikeda T, Takeuchi K, Kurahashi H. Genomic characterization of chromosomal insertions: Implication for mechanism leading to the chromothripsis. **Cytogenet Genome Res** 153, 1-9, 2017.

(30) 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.

(31) 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** 4, 17021, 2017.

(32) 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**, 15347, 2018.

(33) Taniguchi-Ikeda M, Morisada N, Inagaki H, Ouchi Y, Takami Y, Tachikawa M, Satake W, Kobayashi K, Tsuneishi S, Takada S, Yamaguchi H, Nagase H, Nozu K, Okamoto N, Nishio H, Toda T, Morioka I, Wada H, Kurahashi H, Iijima K. Two patients with PNKP mutations presenting with microcephaly, seizure, and oculomotor apraxia. **Clin Genet** 93(4), 931-933, 2018.

(34) Ohwaki A, Nishizawa H, Aida N, Kato T, Kambayashi A, Miyazaki J, Ito M, Urano M, Kiriya Y, Kuroda M, Nakayama M, Sonta SI, Suzumori K, Sekiya T, Kurahashi H, Fujii T. Twin pregnancy with chromosomal abnormalities mimicking a gestational trophoblastic disorder and coexistent foetus on ultrasound. **J Obstet Gynaecol**. 2018 Mar 9:1-3.

(35) Terasawa S, Kato A, Nishizawa H, Kato T, Yoshizawa H, Noda Y, Miyazaki J, Ito M, Sekiya T, Fujii T, Kurahashi H. Multiplex PCR in noninvasive prenatal diagnosis for FGFR3-related disorders. **Congenit Anom (Kyoto)**. 2018 Mar 14.

(36) Kibe M, Ibara S, Inagaki H, Kato T, Kurahashi H, Ikeda T. Lethal persistent pulmonary hypertension of the newborn in Bohring-Opitz syndrome. **Am J Med Genet A**. 2018 May;176(5):1245-1248. Prenatal diagnosis of premature chromatid separation/mosaic variegated aneuploidy (PCS/MVA) syndrome.

(37) Yamaguchi T, Yamaguchi M, Akeno K, Fujisaki M, Sumiyoshi K, Ohashi M, Sameshima H, Ozaki M, Kato M, Kato T, Hosoba E, Kurahashi H. **J Obstet Gynaecol Res**. 2018 Apr 19.

(38) Fukami M, Kurahashi H. Clinical consequences of chromothripsis and other catastrophic cellular events. **Methods Mol Biol**. 2018;1769:21-33.

(39) Yokoi K, Nakajima Y, Ohye T, Inagaki H, Wada Y, Fukuda T, Sugie H, Yuasa I, Ito T, Kurahashi H. Disruption of the responsible Gene in a phosphoglucomutase 1 deficiency patient by homozygous chromosomal inversion. **JIMD Rep**. 2018 May 12.

(40) Tsutsumi M, Fujita N, Suzuki F, Mishima T, Fujieda S, Watari M, Takahashi N, Tonoki H, Moriwaka O, Endo T, Kurahashi H. Constitutional jumping translocation involving the Y and acrocentric chromosomes. **Asian J Androl**, in press.

(41) Sharma R, Gardner A, Homan C, Douglas E, Mefford H, Wiczorek D, Stark Z, Nowak C, Douglas J, Parsons G, Mark P, Loidi L, Mosher TM, Herman G, Gillespie M, Brady L, Madrigal I, Domenech Salgado L, Rabionet R, Ishihara N, Inagaki H, Kurahashi H, Palmer E, Field M, Gecz J. Clinical and functional assessment of novel variation in THOC2, an essential component of nuclear mRNA export machinery. **Hum Mutat**, in press.

(42) 加藤武馬、稲垣秀人、堤真紀子、倉橋浩樹. 染色体異常の発生メカニズム、小児内科、47(10)、1813-5、2015.

(43) 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.

(44) 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.

(45) 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.

(46) 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.

(47) 加藤麻希、倉橋浩樹. 造血器腫瘍のクリニカルシーケンスにおける遺伝診療体制の構築、日本小児血液・がん学会雑誌、印刷中

(48) 加藤武馬、倉橋浩樹. 周産期のゲノムシー

ケンスの現状、遺伝子医学 MOOK 34 号、印刷中

2. 学会発表

[2015 年度]

(1) Kurahashi H, Mishra D, Kato T, Inagaki H, Kosho T, Wakui K, Kido Y, Sakazume S, Taniiguchi-Ikeda M, Morisada N, Iijima K, Fukushima Y, Emanuel BS. Breakpoint analysis of the recurrent constitutional t(8;22)(q24.13;q11.21) translocation. European Human Genetics Conference 2015, Glasgow, UK, June 6-9, 2015.

(2) Inagaki H, Miyamura H, Tsutsumi M, Kato T, Nishizawa H, Kurahashi H. Massive parallel sequencing revealed the conformational dynamics of the non-B form DNA at the promoter. 65th annual meeting of American Society of Human Genetics. Baltimore, MA, USA, October 6-10, 2015.

(3) Inagaki H, Ota S, Nishizawa H, Miyamura H, Nakahira M, Suzuki M, Tsutsumi M, Kato T, Nishiyama S, Yanagihara I, Kurahashi H. Deep sequencing of sodium bisulfite-treated genomic DNA revealed in vivo G-quadruplex structure affecting the gene expression of ANXA5 that causes obstetric complications. The 11th International Workshop on Advanced Genomics, Tokyo, May 20-22, 2015.

(4) Kurahashi H, Kato T, Inagaki H, Mishra D, Ouchi Y, Tsutsumi M, Ohye T. Palindrome-mediated chromosomal translocations in humans. International Symposium on Genome Science 2015, Tokyo, January 20-21, 2015.

(5) Kurahashi H. Age-related increase of aneuploidy in human oocytes. IFFS/JSRM International Meeting 2015, Yokohama, April 26-29, 2015.

(6) 倉橋浩樹. 網羅的手法による着床前診断. 第 67 回日本産科婦人科学会学術集会、横浜、April, 10-12, 2015.

- (7) 倉橋浩樹. ヒト卵母細胞における染色体分離異常の加齢依存性増加機構、日本人類遺伝学会第 60 回大会、東京、October, 14-17, 2015.
- (8) 倉橋浩樹. ヒト卵母細胞における加齢依存性染色体分離異常の発生メカニズム、第 1 回産科婦人科遺伝診療学会、長崎、December, 18-19, 2015.
- (9) 倉橋浩樹. 細胞遺伝学の基本. 第 25 回遺伝医学セミナー、千葉、September, 10-12, 2009.
- (10) 倉橋浩樹. 網羅的手法による着床前診断. 北海道出生前診断研究会、札幌、November, 7, 2015.
- (11) 倉橋浩樹、染色体の遺伝学、第 7 回遺伝医学セミナー入門コース、千葉、February, 6-7, 2015.
- (12) 西澤春紀、宮村浩徳、加藤武馬、稲垣秀人、柳原格、倉橋浩樹. 習慣流産における ANXA5 遺伝子プロモーター多型の検討、第 1 回アネキシン研究会、東京、October, 11, 2015.
- (13) 稲垣秀人、宮村浩徳、大江瑞恵、堤真紀子、加藤武馬、西澤春紀、倉橋浩樹. 次世代シーケンサー解析によるプロモータ部位の DNA 高次構造変化の解析、日本人類遺伝学会第 60 回大会、東京、October, 14-17, 2015.
- (14) 加藤武馬、大内雄矢、稲垣秀人、蒔田芳男、水野誠司、倉橋浩樹. 染色体挿入の発生機序. 日本人類遺伝学会第 60 回大会、東京、October, 14-17, 2015.
- (15) 大江瑞恵、水野誠司、村松友佳子、大橋博文、柘植郁哉、岡本伸彦、倉橋浩樹. 小型過剰マーカー染色体の発生メカニズム解明へのアプローチ. 日本人類遺伝学会第 60 回大会、東京、October, 14-17, 2015.
- (16) 堤真紀子、加藤武馬、稲垣秀人、大江瑞恵、倉橋浩樹. 均衡型相互転座保因者モデルマウスにおける減数分裂期の性染色体不活化異常の発生機構の解明. 日本人類遺伝学会第 60 回大会、東京、October, 14-17, 2015.
- (17) 伊藤真友子、宮崎純、寺澤すみれ、野田佳照、宮村浩徳、西澤春紀、藤井多久磨、倉橋浩樹. 羊水を用いた遺伝子解析による常染色体劣性多発性嚢胞腎の出生前診断. 第 67 回日本産科婦人科学会学術集会、横浜、April, 10-12, 2015.
- (18) 池田敏郎、倉橋浩樹、時任ゆり、桑波田知樹、中江光博. 羊水染色体検査で発見された過剰マーカー染色体の遺伝カウンセリング. 第 67 回日本産科婦人科学会学術集会、横浜、April, 10-12, 2015.
- (19) 宮崎純、加藤武馬、西澤春紀、宮村浩徳、西尾永司、大内雄矢、稲垣秀人、越知正憲、竹内一浩、遠藤俊明、藤井多久磨、倉橋浩樹. 着床前診断における次世代シーケンサーの有用性に関する基礎的検討. 第 67 回日本産科婦人科学会学術集会、横浜、April, 10-12, 2015.
- (20) 寺澤すみれ、西澤春紀、伊藤真友子、加藤武馬、大内雄矢、関谷隆夫、藤井多久磨、倉橋浩樹. タナトフォリック骨異形成症に対して胎児 3D-CT と母体血による無侵襲的出生前遺伝子検査による出生前診断を施行した 1 例、第 1 回産科婦人科遺伝診療学会、長崎、December, 18-19, 2015.
- (21) 野田佳照、西澤春紀、加藤武馬、本多真澄、寺澤すみれ、大脇晶子、宮崎純、坂部慶子、伊藤真友子、上林あす香、倉橋浩樹、藤井多久磨. 母体血を用いた無侵襲的出生前遺伝学的検査 (NIPT) による胎児の性別判定、第 1 回産科婦人科遺伝診療学会、長崎、December, 18-19, 2015.
- (22) 斎藤伸道、宇津宮隆史、大津英子、野見山真理、田中温、伊熊慎一郎、加藤武馬、大内雄矢、稲垣秀人、倉橋浩樹. 複雑な染色体組換を有するカップルのマイクロアレイによる着床前診断の検討. 第 1 回産科婦人科遺伝診療学会、長崎、December, 18-19, 2015.
- (23) 池田敏郎、折田有史、新谷光央、加藤武馬、加藤麻希、稲垣秀人、倉橋浩樹、堂地勉. NT 肥厚、Potter sequence を呈した Fryns 症候群の 1 症例. 第 1 回産科婦人科遺伝診療学会、長崎、December, 18-19, 2015.

- (24) 伊熊慎一郎、竹本洋一、田中威づみ、山口貴史、御木多美登、永吉基、田中温、小川昌宣、齋藤伸道、竹田省、倉橋浩樹. 単一遺伝子疾患の着床前診断(PGD)を外部検査機関に委託するまでの過程. 第1回産科婦人科遺伝診療学会、長崎、December, 18-19, 2015.
- (25) 大東由佳、大江瑞恵、西澤春紀、倉橋浩樹、佐藤労. NIPTにおける夫婦の意識調査による遺伝カウンセリングの重要性. 第39回遺伝カウンセリング学会、千葉、June, 25-28, 2015.
- (26) 河合美紀、佐藤労、大江瑞恵、倉橋浩樹. 色素失調症の支援への遺伝カウンセリングの役割. 第39回遺伝カウンセリング学会、千葉、June, 25-28, 2015.
- (27) 大江瑞恵、稲垣秀人、池田敏郎、尾崎守、西澤春紀、宮崎純、伊藤真友子、守屋光彦、倉橋浩樹. 羊水染色体検査の追加検査としてのマイクロアレイの重要性. 第39回遺伝カウンセリング学会、千葉、June, 25-28, 2015.
- (28) 森川真紀、大江瑞恵、倉橋浩樹、佐藤労. 神経線維腫症1型の未成年患者に対する病気の説明と保護者支援の在り方. 第39回遺伝カウンセリング学会、千葉、June, 25-28, 2015.
- (29) 高磯伸枝、大江瑞恵、倉橋浩樹、佐藤労. 「キャリアカウンセリング」理論を活用した遺伝カウンセリングの検討 -若年がん患者の心理・社会的支援にむけて-. 第39回遺伝カウンセリング学会、千葉、June, 25-28, 2015.
- (30) 岡村春江、村田透、大瀬戸久美子、藤井正宏、不破嘉崇、西前香寿、大江瑞恵、倉橋浩樹、佐藤労. 乳がん遺伝カウンセリング開設2年の経験と今後の課題. 第39回遺伝カウンセリング学会、千葉、June, 25-28, 2015.
- (31) 伊藤美月、大江瑞恵、倉橋浩樹、佐藤労. リンチ症候群における日常診療から遺伝カウンセリングまでのボトルネック調査. 第39回遺伝カウンセリング学会、千葉、June, 25-28, 2015.
- (32) 堤真紀子、倉橋浩樹. ヒト卵母細胞におけるコヒーシンの加齢に伴う減少. 第38回日本分子生物学会年会、千葉、December, 1-4, 2015.
- (33) 稲垣秀人、宮村浩徳、大江瑞恵、堤真紀子、加藤武馬、西澤春紀、倉橋浩樹. NGSによるプロモータ部位のDNA高次構造変化の解析. 第38回日本分子生物学会年会、千葉、December, 1-4, 2015.
- (34) 加藤武馬、大内雄矢、稲垣秀人、蒔田芳男、水野誠司、倉橋浩樹. 染色体挿入の発生機序. 第38回日本分子生物学会年会、千葉、December, 1-4, 2015.
- (35) 小原尚美、船戸悠介、大脇さよこ、岡本薫、平井雅之、川口博史、山田緑、舟本有里、倉橋浩樹. 家族性腎性低尿酸血症を認めた運動後急性腎不全の1例. 第51回中部日本小児科学会、名古屋、August, 23, 2015.
- (36) 石原尚子、三宅未紗、中島葉子、松本祐嗣、山本康人、加藤武馬、稲垣秀人、諸岡正史、伊藤哲哉、西野一三、倉橋浩樹、吉川哲史. 筋病理でCollagen VIが陽性であったUllrich病の1例. 第43回日本小児神経学会東海地方会、名古屋、August, 1, 2015.
- [2016年度]
- (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. *APDE3A* 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ケ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ケ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、佐藤労、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、佐藤労、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、佐藤労、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、佐藤労、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、佐藤労、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、佐藤労、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、佐藤労、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、佐藤労、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.

[2017 年度]

(1) Kurahashi H. Screening for Genetic Disease within the Asian context. ASPIRE 3rd Masterclass, Preimplantation Genetic Testing: Screening and Diagnosis, Beijing, China, Oct 12, 2017.

(2) Kurahashi H, Kato T, Kato M, Ouchi Y, Tsutsumi M, Inagaki H. Towards optimization of PGD for recurrent t(11;22) carrier. ESHG2017, Copenhagen, Denmark, May 27-30, 2017.

(3) Inagaki H, Kanyama K, Kato T, Ouchi Y, Yamamoto T, Kurahashi H. Breakpoint analysis of chromosomes having inverted duplication with terminal deletion by NGS. ASHG2017, Orlando, USA, Oct 17-21, 2017.

(4) Ishihara N, Inagaki H, Kawai M, Inuo C, Kurahashi H. Intellectual disability with severe self-injury behavior caused by THOC2 splice site variant. ASHG2017, Orlando, USA, Oct 17-21, 2017.

(5) Taniguchi-Ikeda M, Morisada N, Inagaki H, Okamoto N, Toda T, Morioka I, Kurahashi H, Kazumoto I. Two patients with PNKP mutations presenting microcephaly, seizure, and oculomotor apraxia. ASHG2017, Orlando, USA, Oct 17-21,

2017.

(6) Kato T, Nishiyama S, Nishiyama Y, Yoshikai K, Matsuda Y, Sawada T, Yoshizawa H, Furukawa H, Nishizawa H, Kato M, Kanbayashi A, Kurahashi H. Comprehensive chromosomal analysis of blastomeres with developmental arrest. ISPD2017, SanDiego, USA, Jul 9-12, 2017.

(7) Inagaki H, Kanyama K, Kato T, Ouchi Y, Yamamoto T, Kurahashi H. Breakpoint analysis of chromosomes having inverted duplication with terminal deletion by NGS. 12th International Workshop on Advanced Genomics, Tokyo, Japan, Jun 27-29, 2017.

(8) Ito T, Nakajima Y, Maeda Y, Sakai Y, Gotoh K, Suzuki T, Kurahashi H, Yoshikawa T. Severity and variety of management in 5 patients with methylmalonyl-CoA mutase deficiency. ICIEM2017, Rio de Janeiro, Brazil, Sep 5-8, 2017.

(9) Ishihara N, Inagaki H, Miyake M, Kawamura Y, Yoshikawa T, Kurahashi H. A case of catastrophic early life epilepsy with a novel ATP1A3 mutation. 6th Symposium on ATP1A3 in Disease, Tokyo, Japan, Sep 21-22, 2017.

(10) Ishimaru S, Ishihara N, Mori Y, Miyake M, Hibino H, Kawai M, Inuo C, Tsuge I, Hayakawa M, Kurahashi H. A case of oculoectodermal syndrome with acute transverse myelopathy caused by spinal dural arteriovenous fistula. AOCCN2017, Fukuoka, May 11-14, 2017.

(11) Hattori S, Hagihara H, Takayama Y, Kameyama T, Ouchi Y, Inagaki H, Kurahashi H, Huang FL, Huang KP, Miyakawa T. Neurogranin deficiency causes behavioral and molecular phenotypes related to schizophrenia. Neuroscience 2017, Washington DC, USA, Nov 11-15, 2017.

(12) 倉橋浩樹、造血器腫瘍のクリニカルシーケ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)

- 平成 29 年度第 1 回班会議、名古屋、Dec 22, 2017.
- (13) 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、Jul 2, 2017.
- (14) 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、Jan 14, 2017.
- (15) 倉橋浩樹、網羅的手法による次世代型 PGD ～PGD の実際とこれから、JISART シンポジウム、名古屋、Jun 11, 2017.
- (16) 倉橋浩樹、網羅的手法による次世代型着床前診断、広島生殖医療研究会、広島、Jun 17, 2017.
- (17) 倉橋浩樹、次世代型 PGD/PGS の現状と問題点、第 24 回セントルカ・セミナー、大分、Jun 18, 2017.
- (18) 倉橋浩樹、網羅的手法による遺伝子染色体診断 ～次世代型 PGD の台頭～ 大阪大学 IRUD 講演会、大阪、Jul 11, 2017.
- (19) 倉橋浩樹、網羅的手法による次世代型 PGD、神和メディカル株式会社創立 15 周年記念学術講演会、神戸、Aug 6, 2017.
- (20) 倉橋浩樹、網羅的手法による次世代型着床前診断、第 18 回東北 ART 研究会、仙台、Aug 20, 2017.
- (21) 倉橋浩樹、染色体異常の発生メカニズム -男と女-、第 2 回発生遺伝研究会、徳島、Sep 9, 2017.
- (22) 倉橋浩樹、家族性腫瘍における遺伝子検査と遺伝カウンセリングの実際 Scientific Exchange Meeting (SEM)、名古屋、Oct 7, 2017.
- (23) 倉橋浩樹、遺伝って何だろう？第 2 1 回 FabryNEXT 交流会 in 名古屋、名古屋、Nov 4, 2017.
- (24) 倉橋浩樹、着床前診断の現状と今後の展望、第 1 9 回日本イアンドナルド超音波講座、広島、Nov 5, 2017.
- (25) 倉橋浩樹、造血器腫瘍のクリニカルシーケンスにおける遺伝診療体制の構築、第 5 9 回日本小児血液がん学会学術集会、松山、Nov 9, 2017.
- (26) 倉橋浩樹、次世代型 PGD/PGS の現状と問題点、第 6 2 回日本生殖医学会学術講演会、下関、Nov 16, 2017.
- (27) 倉橋浩樹、Recent advance in our understanding of the molecular nature of chromosomal abnormalities. 日本人類遺伝学会第 6 2 回大会、神戸、Nov 17, 2017.
- (28) 倉橋浩樹、がんと遺伝子検査、藤田保健衛生大学医学部公開講座、豊明、Dec 13, 2017.
- (29) 倉橋浩樹、網羅的手法による着床前診断の現状と問題点、大阪大学医学部全国教授の会 第 5 回総会、Dec 23, 2017.
- (30) 倉橋浩樹、染色体の遺伝学、第 9 回遺伝医学セミナー入門コース、名古屋、Feb 17-18, 2018.
- (31) 倉橋浩樹、PGD/PGS の現状と問題点、日本生殖発生医学会第 1 3 回学術集会、東京、Mar 18, 2018.
- (32) 倉橋浩樹、網羅的手法による PGD/PGS 入門、日本 A-PART 学術講演会 2018、東京、Mar 25, 2018.
- (33) 稲垣秀人、加藤武馬、完山和生、大内雄矢、山本俊至、倉橋浩樹、逆位重複・端部欠失の全ゲノムシーケンスによる切断点解析、日本人類遺伝学会第 6 2 回大会、神戸、Nov 17, 2017.
- (34) 加藤武馬、加藤麻希、吉貝香里、松田有希野、新井千登勢、浅井菜緒美、中野英子、澤田富夫、倉橋浩樹、初期胚に発生する染色体異常は栄養外胚葉に蓄積する、日本人類遺伝学会第 6 2 回大会、神戸、Nov 17, 2017.
- (35) 堤真紀子、藤田尚子、三島隆、藤枝聡子、外木秀文、森若治、遠藤俊明、倉橋浩樹、Y 染色体転座保因者の子に認められた別の染色体への Y の再転座、日本人類遺伝学会第 6 2 回大会、神戸、Nov 17, 2017.
- (36) 加藤麻希、西澤春紀、森山育実、市原慶和、佐藤芳、倉橋浩樹、着床前診断における家系

- 内発端者の遺伝学的情報の重要性、日本人類遺伝学会第62回大会、神戸、Nov 17, 2017.
- (37) 河合美紀、杉本篤哉、平野聡子、石原靖紀、堤真紀子、倉橋浩樹、色素失調症の低頻度モザイク変異解析、日本人類遺伝学会第62回大会、神戸、Nov 17, 2017.
- (38) 藤盛伸美、柘植郁哉、市原慶和、稲垣秀人、堤真紀子、佐藤芳、大江瑞恵、倉橋浩樹、デュシェンヌ型筋ジストロフィー双生児の卵性診断、日本人類遺伝学会第62回大会、神戸、Nov 17, 2017.
- (39) 浅井喜美子、倉橋浩樹、大江瑞恵、佐藤芳、看護職者が受けた遺伝教育の現状と臨床で求められる遺伝看護実践、日本人類遺伝学会第62回大会、神戸、Nov 17, 2017.
- (40) 障害のある子どもを持つ家族への遺伝カウンセラーとしての支援の在り方、久野千恵子、倉橋浩樹、稲垣秀人、杉本賢政、堤真紀子、大江瑞恵、佐藤芳、日本人類遺伝学会第62回大会、神戸、Nov 17, 2017.
- (41) 稲垣秀人、堤真紀子、井上義一、田口佳広、帽田仁子、宮田昌史、奥本隆行、吉川哲史、倉橋浩樹、細胞培養モデルが明らかにした X連鎖の疾患での女性重症化、第40回日本分子生物学会年会、神戸、Dec 6-9, 2017.
- (42) 加藤武馬、稲垣秀人、新海保子、堤真紀子、藤田尚子、山本俊至、倉橋浩樹、メイトペアシーケンスによる染色体構造異常の発生メカニズムの解析、第40回日本分子生物学会年会、神戸、Dec 6-9, 2017.
- (43) 堤真紀子、加藤武馬、稲垣秀人、倉橋浩樹、均衡型相互転座モデルマウスの精子形成における性染色体不活化異常の発生機構、第40回日本分子生物学会年会、神戸、Dec 6-9, 2017.
- (44) 加藤武馬、稲垣秀人、藤田尚子、新海保子、蒔田芳男、水野誠司、梶田光晴、池田敏郎、竹内一浩、柘植郁哉、倉橋浩樹、染色体挿入の発生機序、第40回日本小児遺伝学会学術集会、東京、Jan 12-13, 2018.
- (45) 河合美紀、堤真紀子、鮫島希代子、道和百合、稲垣秀人、倉橋浩樹、失が修復された健全な母親に起因する Jacobsen 症候群の同胞例、第40回日本小児遺伝学会学術集会、第40回日本小児遺伝学会学術集会、東京、Jan 12-13, 2018.
- (46) 堤真紀子、加藤武馬、稲垣秀人、倉橋浩樹、均衡型相互転座保因者モデルマウスにおける精母細胞の性染色体不活化異常、第49回藤田学園医学会、豊明、Oct 12-13, 2017.
- (47) 河合美紀、大江瑞恵、佐藤芳、倉橋浩樹「色素失調症患者と家族の集い」開催からの考察、第49回藤田学園医学会、豊明、Oct 12-13, 2017.
- (48) 加藤麻希、西澤春紀、大江瑞恵、倉橋浩樹、佐藤芳、配偶子提供による妊娠および養子縁組に関する意識調査、第41回遺伝カウンセリング学会、大阪、Jun, 22-25, 2017.
- (49) 河合美紀、大江瑞恵、佐藤芳、倉橋浩樹、「色素失調症患者と家族の集い」開催からの考察、第41回遺伝カウンセリング学会、大阪、Jun, 22-25, 2017.
- (50) 加藤麻希、加藤武馬、大江瑞恵、市原慶和、佐藤芳、倉橋浩樹、25年前のへその緒で出生前診断を回避できたムコ多糖症Ⅱ型の遺伝カウンセリング、第20回中部出生前医療研究会、Mar 4, 2018.
- (50) 吉貝香里、加藤武馬、松田有希野、新井千登勢、浅井菜緒美、中野英子、澤田富夫、倉橋浩樹、NGS を用いた TE・ICM 間における核型一致率の比較、第58回日本乱視学会学術集会、沖縄、Jun 2-3, 2017.
- (51) 松田有希野、加藤武馬、吉貝香里、新井千登勢、中野英子、澤田富夫、倉橋浩樹、5日目、6日目の胚盤胞凍結時の細胞のサイズと染色体解析、第58回日本乱視学会学術集会、沖縄、Jun 2-3, 2017.
- (52) 稲葉美枝、村松友佳子、谷合弘子、野々部典枝、倉橋浩樹、水野誠司、エクソームシーケンスで診断し得た VPS13 遺伝子のエクソン欠失とナンセンス変異を認めた Cohen 症候群

の一男児例. 第 59 回小児神経学会、大阪、Jun 15-17, 2017.

(53) 日尾野宏美, 石原尚子, 川口将宏, 後藤研誠, 西村直子, 尾崎隆男, 倉橋浩樹、頭部打撲をきっかけとする反復性脳症の 1 家系における遺伝学的検討. 第 59 回小児神経学会、大阪、Jun 15-17, 2017.

(54) 横井摂理, 堤真紀子, 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、Novel compound heterozygous variants in *PLK4* cause microcephaly and chorioretinopathy. 第 59 回小児神経学会、大阪、Jun 15-17, 2017.

(55) Ishihara N, Sasaki H, Shima S, Miyake M, Hibino H, Kato T, Shiroki R, Kurahashi H、Correlation between neurological deficits and genotype in patients with tuberous sclerosis complex. 第 59 回小児神経学会、大阪、Jun 15-17, 2017.

(56) 松本祐嗣、池住洋平、宮田昌史、近藤朋実、長谷有紗、川井有里、内田英利、中島葉子、帽田仁子、伊藤哲哉、臨床経過より疑い遺伝子検査により Renal tubular dysgenesis と診断した乳児腎不全例、第 52 回小児腎臓病学会、東京、Jun 1-3, 2017.

(57) 亀井宏一、倉橋浩樹、稲垣秀人、藤丸拓也、蘇原映誠、宍戸清一郎、小椋雅夫、佐藤舞、義岡孝子、緒方謙太郎、石倉健司、ARPKD と同様の臨床像を呈し遺伝子解析で *PKD1* の複合ヘテロ変異が疑われた男児例. 第 39 回日本小児腎不全学会、淡路、Sep 21-22, 2017.

(58) 松本祐嗣、池住洋平、近藤朋実、横井克幸、中島葉子、伊藤哲哉、吉川哲史、倉橋浩樹、ネフローゼ症候群を契機に発症し補体 I 因子変異を認めた aHUS の一乳児例、第 47 回日本腎臓学会西部学術大会、岡山、Oct 13-14, 2017.

(59) 河合美紀、堤真紀子、鮫島希代子、道和百合、稲垣秀人、倉橋浩樹、Jacobsen 症候群の同胞例 — 親の解析で見つかった痕跡 —、第 12 回東海小児遺伝カンファレンス、名古屋、

Sep 15, 2017.

(60) 河合美紀、堤真紀子、稲垣秀人、倉橋浩樹、色素失調症 20 家系の遺伝子解析 — 低頻度モザイク変異検出への手がかり —、第 13 回東海小児遺伝カンファレンス、名古屋、Feb 24, 2018.

(61) 大江瑞恵、村松友佳子、水野誠司、秋山秀彦、倉橋浩樹。マイクロアレイ染色体検査によるマーカー染色体の由来検索、第 18 回日本検査血液学会学術集会、札幌、Jul 22-23, 2017.

(62) 加藤麻希、新海保子、加藤武馬、池住洋平、中島葉子、松本祐嗣、稲垣秀人、堤真紀子、倉橋浩樹。Bartter 症候群を例に相同性の高い塩基配列を持つ責任遺伝子における変異解析手法の検討。第 5 回 NGS 現場の会、仙台、May 22-24, 2017.

H. 知的財産権の出願・登録状況
特になし。

