

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
総括研究報告書

染色体微細欠失重複症候群の包括的診療体制の構築

研究代表者 倉橋 浩樹
藤田医科大学・総合医科学研究所・分子遺伝学・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欠失重複症候群の包括的診療体制の構築を目的として、国内の多施設共同研究により、代表的な 31 疾患に関して、全国調査による国内患者の把握や、診療情報の収集と分析、診断基準、診療ガイドラインの策定を実施する。本年度は、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をおこなった。また、すでに指定難病になっている代表的な 5 疾患に関して、とくに成人期移行という観点からの分析を行った。その結果、エマヌエル症候群（11/22 混合トリソミー）に関して、10 名ほどの成人期の患者を把握し、情報収集を行うことができた。地方の中心都市 2 箇所で小規模の患者会を開催し、成人期患者と小児期患者の家族を繋ぐことができた。今後、地域の医療機関の内科系医療従事者に疾患の認知度を高めていく啓発活動が重要であると思われる。

研究分担者

大橋博文 埼玉県立小児医療センター・遺伝科・科長兼部長
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・教授
涌井敬子 信州大学医学部・遺伝医学教室・講師

化するため、症状は複数の遺伝子の量的変化の効果の合算として現れ（隣接遺伝子症候群）、単一遺伝子病よりも重症となることが多い。従来は G 分染法による染色体検査によるスクリーニングや、特定の疾患に関しては FISH 法での診断が行われてきたが、近年、マイクロアレイ染色体検査が臨床応用され、検出感度が飛躍的に向上した。欧米では 2005 年頃から臨床応用され、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、すでに欧米では多発奇形・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。日本でも、マイクロアレイ染色体検査が診断に必須な疾患が指定難病や小児慢性特定疾患に認定されはじめ、その臨床的有用性は高いという認識は拡大しているものの、一方で、高コストという問題があり、まだ保険収載されていない。

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、量的効果により遺伝子機能に直接影響するため、先天性疾患や知的障害の原因となることが多い。CNV のある染色体領域に依存して含まれる遺伝子の種類が異なるので、症状にはバリエーションがある。ただ、CNV に含まれる数多くの遺伝子量が同時に変

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、マイクロアレイ染色体検査で診断されるような多発奇形・発達遅滞の患者の診療をおこなう中で、個々の疾患の診断基準や重症度基準、診療ガイドライン作成を行ってきた。一部の代表的な疾患に関してはすでに先行研究班で臨床的実態調査がなされており、小児期の疾患の自然歴に関しては十分な情報が集まった。一方で、患者さんの多くは小児期の医療管理の充実化により疾患の予後が改善し長期生存が可能となっており、成人期治療へのトランジションが重要となってきたが、これら稀少疾患の成人期の臨床情報は皆無に等しい。直面している患者さんやご家族は移行期や成人期の疾患の臨床情報を必要としており、また、小児期の患者さんのご家族も安心材料としての長期的な情報を欲している。そこで、本研究では先行研究を継続する形で、3年間を通じて、現在すでに作成している患者レジストリーを利用して、長期生存例の直近の情報を入手し、疫学的調査を行うことを第一の目的とする。1年目には、代表的な5疾患(1p36欠失症候群、4p欠失症候群、5p欠失症候群、スミスマゲニス症候群、エマヌエル症候群)に関して、成人期患者の情報収集を行う。2年目は、収集した情報を分析して、当該疾患の症状の特徴を抽出し、その対処法や合併症の予防法をリスト化する。そして、3年目には、代表的な5疾患に関して、成人期移行も踏まえた新たな診療ガイドラインの作成を行う。そして、対象疾患の残りの26疾患に関しては、頻度の低い疾患群なので、引き続き患者サンプルの収集とマイクロアレイ染色体検査を行い、ある程度の情報が集積した疾患から、順次、新規に診断基準の策定などを行うことを目標とする。

B. 研究方法

代表的な5疾患に関しては、先行研究ですでに作成している患者レジストリーを利用して、

患者情報を、とくに長期生存例の直近の情報を入手し、疫学的調査を行う。研究代表者倉橋浩樹がエマヌエル症候群(指定難病204)、大橋博文(以下、敬称略)が5p欠失症候群(指定難病109)、黒澤健司がスミスマゲニス症候群(指定難病202)、山本俊至が1p36欠失症候群(指定難病197)、涌井敬子が4p欠失症候群(指定難病198)を担当する。また、リストの32疾患(研究代表者を含む研究分担者5名が6疾患ずつを担当)(資料1)に関しては、患者数の少ない稀少疾患であるので、さらに多くの診断未確定患者の発掘のために、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。この調査は、日本小児遺伝学会(黒澤健司理事長、本研究の研究分担者)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解析にて診断を確定させる。最終的には、診断につながる臨床診断基準を策定し公開する。

(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や、アンケートによる疾患情報収集に関する研究は、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」藤田医科大学・ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会、HG13-003。「日本における t(11;22)染色体転座保因者およびエマヌエル症候群患者の疫学調査」藤田医科大学・医学研究倫理審査委員会、HM15-157。)

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。本研究の対象疾患は、当研究班の前身である「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」の対象疾患 32 疾患から、MECP2 重複症候群を対象から外した 31 疾患となっている。これら染色体微細欠失重複症候群 31 疾患の掘り起こしを行った。

(2) 染色体微細構造異常症 31 疾患の自然歴把握について

2018 年 8 月 26 日に、第 1 回「染色体微細欠失重複症候群の包括的診療体制の構築研究班」班会議を行った。研究代表者が研究計画の概要、班員の役割、予算の概要などを説明した。対象疾患が多すぎるとの意見があり、当面は、それぞれの担当する 5 つの代表的疾

患(1p36 欠失症候群、4p 欠失症候群、5p 欠失症候群、スミスマゲニス症候群、11/22 混合トリソミー)に関する情報収集を行い、その他の疾患に関しては徐々に新規診断例を増やして、臨床情報を集めていくこととした。

(3) エマヌエル症候群について

エマヌエル症候群については、7 年前に完了した先行研究で国内 35 名の患者登録を行った。20 名にアンケート調査ができ、年長者は 15 歳以上が 5 名であった。その内訳は、15 歳、20 歳 2 名、27 歳、31 歳であった。身長は男性が -3SD 以下、女性は -1.5SD 以下、体重は男性、約 -2.5SD 以下、女性は約 -0.5SD 以下となり、成長障害がみられた。15 歳以下に比べるとミキサー食等の無形食から有形食への変化はあるものの、完全な普通食の摂取は難しく、成長期の栄養不足が原因であると考えられた。歩行は、補助者、補助具を用いて可能であったが、トイレの自立は難しい。聴覚は中耳炎に起因する軽度から中等度の問題が残っていたが、概ね聞こえており、家族の言葉を理解しているようであった。有意語は難しいが、指によるサイン等を獲得し、家族とコミュニケーションをとっている。患者が描いた絵や粘土細工による個展を開いた家族もある。エマヌエル症候群の患者は、様々な臨床症状を呈するが、成長とともに安定し、生命予後はよいと考えられた。また、重度の精神発達遅滞、運動発達遅滞を呈するが、個々にあったコミュニケーション法を獲得することで、患者、家族の QOL が向上すると考えられた。

先行研究の終了後、徐々に把握している患者は加齢し成人期に達する患者が増えている。また、追加で把握している患者の数も増加している。本研究においては、把握している成人患者に対するアンケート調査において成人期の情報を集めるために、成人例に焦点を当てた質問表作成に取り組んでいる。まずは、若年患者の家族が成人例の何を知りたいのかを事前に調査することとした。

藤田医科大学病院・臨床遺伝科(遺伝カウンセリング室)には、全国から新規に診断されたエマヌエル症候群の患者が来談される。その面談の中で、成人期の患者の家族に何を聞きたいのか、質問リストを作成してもらっている。また、本年度は福岡(2018年4月21日)と仙台(2018年5月12日)で数組みの患者家族が集まる小規模な患者会を開催し、そこで成人期患者の情報や、小児期患者の家族が何を知りたがっているのかの情報を収集した(資料2)。また、今後もこのような小規模の集まりができるよう、患者の居住地がわかるような「友だちマップ」というシステムを作成し、研究代表者が運営するエマヌエル症候群の患者と家族の支援サイトの上で運用している。患者の家族も、近隣で同じ疾患の家族がお互いの存在を認識できるようにするためのポスターを作成した。

D. 考察

染色体微細欠失重複症候群のような稀少難病は小児期に診断されるため、診断時に症例報告がなされ、小児期の臨床情報は容易に入手可能であるが、予後の改善により長期生存例が増え、シームレスな移行期・成人期治療へのトランジションが重要となってきた。本研究では、代表的疾患の成人期情報を収集し、診療ガイドラインに反映させる形で公開することを目指している。

代表的疾患の解析から進めているが、患者会のようなフェイストゥーフェイスの機会が、患者の家族は先輩方から直接に情報を聞くことができるし、じかに成人期の患者と接触することでイメージが湧きやすい。また、底に参加した医療従事者も効率的に情報収集ができる。エマヌエル症候群の場合、長時間の移動が難しい患者が多いため、大都市で行われるような大規模な患者会では参加しにくいという問題がある。そこで、小規模ながらも各地方の主要都市で患者会を開催することがで

ければ、短時間の移動で目的地に着くことができ、いろんな年齢層の患者の家族が患者の家族が集まる場ができ、そこで種々の情報を得ることができる。

本研究で成果が上がれば、小児期に患者登録をして、そのフォローアップ調査をしながら移行期・成人期の情報を充実化して行くというスキームができあがる。また、社会福祉としても、これまでは小児科が診療の中心であり、もともと公費負担が充実している中に、小児慢性特定疾患もあり、患者さんのご家族の負担は大きくなかったが、移行期・成人期となると障害者認定や難病指定が重要となる。個々の疾患単位での難病指定にも限界があるが、本研究のように類縁疾患を一括りにする方法により、小児慢性特定疾患の「常染色体異常」や、指定難病の「先天異常症候群」というような枠組みで対象疾患をまとめて分析して行く方法論ができ、他の疾患群にも応用可能となる。遺伝学的検査の保険収載に関しても、現行の枠組みは個々の疾患単位でのFISHなどによる診断法に適用されているが、診断の時点では診断名が付いていないので実際的ではない。類縁疾患を一括りにして染色体微細欠失重複症候群の遺伝学的診断という名目の下に、マイクロアレイ染色体検査のような網羅的解析法を保険適応にして行くひとつのきっかけになれば良いと考えている。

E. 結論

本研究では、多発奇形・発達遅滞を主症状とする染色体微細欠失重複症候群の成人期移行を見据えた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5疾患に関して、とくにエマヌエル症候群について全国調査による国内成人患者の実態調査を開始した。地域ごとの小規模患者会が充実すれば、医療サイドの対応に先行して、患者の家族が自ら対応して行ける体制が整うことが期待され、平行して進めてゆく。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

(1) Kumar R, Gardner A, Homan CC, Douglas E, Mefford H, Wiczorek D, Lüdecke HJ, Stark Z, Sadedin S, Broad CMG, Nowak CB, Douglas J, Parsons G, Mark P, Loidi L, Herman GE, Mihalic Mosher T, Gillespie MK, Brady L, Tarnopolsky M, Madrigal I, Eiris J, Domènech Salgado L, Rabionet R, Strom TM, Ishihara N, Inagaki H, Kurahashi H, Dudding-Byth T, Palmer EE, Field M, Gecz J. Clinical and functional assessment of novel variation in THOC2, an essential component of nuclear mRNA export machinery. **Hum Mutat**. 2018; 39(8): 1126-1138.

(2) 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**. 2018; 93(4): 931-933.

(3) Katagiri S, Iwasa M, Hayashi T, Hosono K, Yamashita T, Kuniyoshi K, Ueno S, Kondo M, Ueyama H, Ogita H, Shichida Y, Inagaki H, Kurahashi H, Kondo H, Ohji M, Hotta Y, Nakano T. Genotype determination of the OPN1LW/OPN1MW genes: novel disease-causing mechanisms in Japanese patients with blue cone monochromacy. **Sci Rep**. 2018; 8(1): 11507.

(4) Tahara S, Tahara T, Horiguchi N, Kato T, Shinkai Y, Yamashita H, Yamada H, Kawamura T, Terada T, Okubo M, Nagasaka M, Nakagawa Y, Shibata T, Yamada S, Urano M, Tsukamoto T, Kurahashi H, Kuroda M, Ohmiya N. DNA

methylation accumulation in gastric mucosa adjacent to cancer after Helicobacter pylori eradication. **Int J Cancer**. 2019, in press.

(5) Tsutsumi M, Fujita N, Suzuki F, Mishima T, Fujieda S, Watari M, Takahashi N, Tonoki H, Moriwaka O, Endo T, Kurahashi H. A constitutional jumping translocation involving the Y and acrocentric chromosomes. **Asian J Androl**, 2019, in press.

(6) 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**. 2019, in press.

(7) Hayano S, Okuno Y, Tsutsumi M, Inagaki H, Fukasawa Y, Kurahashi H, Kojima S, Takahashi Y, Kato T. Frequent intragenic microdeletions of elastin in familial supraaortic stenosis. **Int J Cardiol**. 2018, in press.

(8) Miura H, Kawamura Y, Hattori F, Kozawa K, Ihira M, Ohye T, Kurahashi H, Yoshikawa T. Chromosomally integrated human herpesvirus 6 in the Japanese population. **J Med Virol**. 2018; 90(10): 1636-1642.

(9) 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; 176(5): 1245-1248.

(10) Kawai M, Tsutsumi M, Suzuki F, Sameshima K, Dowa Y, Kyoya T, Inagaki H, Kurahashi H. Two siblings with 11qter deletion syndrome that had been rescued in their mother by uniparental disomy. **Eur J Med Genet**. 2018; S1769-7212(18): 30164-2.

(11) Boda H, Miyata M, Inagaki H, Shinkai Y, Kato T, Yoshikawa T, Kurahashi H. FOXA2 gene mutation in a patient with congenital complex pituitary hormone deficiency. **Eur J Med Genet**.

2018; S1769-7212(18): 30408-7.

(12) Suzumori N, Inagaki H, Ohtani A, Kumagai K, Takeda E, Yoshihara H, Sawada Y, Inuzuka S, Iwagaki S, Takahashi Y, Kurahashi H, Sugiura-Ogasawara M. Compound heterozygous RYR1 mutations by whole exome sequencing in a family with three repeated affected fetuses with fetal akinesia. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol**. 2018; S0301-2115(18): 30971-0.

(13) Ito M, Nishizawa H, Tsutsumi M, Kato A, Sakabe Y, Noda Y, Ohwaki A, Miyazaki J, Kato T, Shioyama K, Sekiya T, Kurahashi H, Fujii T. Potential role for nectin-4 in the pathogenesis of pre-eclampsia: a molecular genetic study. **BMC Med Genet**. 2018;19(1): 166.

(14) Yokoi K, Nakajima Y, Inagaki H, Tsutsumi M, Ito T, Kurahashi H. Exonic duplication of the OTC gene by a complex rearrangement that likely occurred via a replication-based mechanism: a case report. **BMC Med Genet**. 2018; 19(1): 210.

(15) Ohwaki A, Nishizawa H, Aida N, Kato T, Kambayashi A, Miyazaki J, Ito M, Urano M, Kiriyama 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; 38(7):1023-1025.

(16) Yamaguchi T, Yamaguchi M, Akeno K, Fujisaki M, Sumiyoshi K, Ohashi M, Sameshima H, Ozaki M, Kato M, Kato T, Hosoba E, Kurahashi H. Prenatal diagnosis of premature chromatid separation/mosaic variegated aneuploidy (PCS/MVA) syndrome. **J Obstet Gynaecol Res**. 2018; 44(7): 1313-1317.

(17) 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, in press.

(18) Noda Y, Kato T, Kato A, Nishizawa H, Miyazaki J, Ito M, Terasawa S, Sekiya T, Fujii T, Kurahashi H. Potentially effective method for fetal gender determination by non-invasive prenatal testing for X-linked disease. **Congenit Anom (Kyoto)**. 2018, in press.

(19) Tsuchiya H, Akiyama T, Kuhara T, Nakajima Y, Ohse M, Kurahashi H, Kato T, Maeda Y, Yoshinaga H, Kobayashi K. A case of dihydropyrimidinase deficiency incidentally detected by urine metabolome analysis. **Brain Dev**. 2018; S0387-7604(18): 30381-4.

(20) Ishihara N, Inagaki H, Miyake M, Kawamura Y, Yoshikawa T, Kurahashi H. A case of early onset life-threatening epilepsy associated with a novel ATP1A3 gene variant. **Brain Dev**. 2018; S0387-7604(18): 30256-0.

(21) Hitachi K, Nakatani M, Takasaki A, Ouchi Y, Uezumi A, Ageta H, Inagaki H, Kurahashi H, Tsuchida K. Myogenin promoter-associated lncRNA Myoparr is essential for myogenic differentiation. **EMBO Rep**. 2019, in press.

(22) Inagaki H, Ota S, Nishizawa H, Miyamura H, Nakahira K, Suzuki M, Nishiyama S, Kato T, Yanagihara I, Kurahashi H. Obstetric complication-associated ANXA5 promoter polymorphisms may affect gene expression via DNA secondary structures. **J Hum Genet**. 2019, in press.

(23) 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、小児血液・がん学会雑誌 55(2), 153-158, 2018.

(24) 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, 2018.

(25) 宮井俊輔、鈴木史彦、加藤武馬、西澤春紀、倉橋浩樹. 胎児異常に対する遺伝学的ア

プローチ、遺伝子医学 28号, 9(2), 2019.

(26) 亀井宏一、稲垣秀人、森崇寧、藤丸拓也、蘇原映誠、濱崎祐子、宍戸清一郎、義岡孝子、緒方謙太郎、岡田麻理、小椋雅夫、佐藤舞、倉橋浩樹、石倉健司. *PKD1* の複合ヘテロ接合体変異を示し ARPKD と類似した臨床像を呈した男児例. 日本小児腎不全学会雑誌 Vol.38、152-155, 2018.

(27) 利光正岳、小川真紀、小堀周作、永岡晋一、倉橋浩樹、室月淳. 胎児採血により児の低頻度モザイクを出生前診断するも分娩児には正常核型であった一例、日本周産期・新生児医学会雑誌、54(4), 1124-1130, 2018.

2 . 学会発表

(1) Kurahashi H, Kato T, Shinkai Y, Kato M. Towards optimization of PGD for recurrent t(11;22) carrier. International Society for Prenatal Diagnosis – 22nd International Conference, Antwerp, Belgium, August 8-11, 2018.

(2) Kato T, Inagaki H, Shinkai Y, Kato A, Kawamura R, Tsutsumi M, Ikeda M, Mizuno S, Makita Y, Saito N, Ochi N, Kurahashi H. How does DNA break for formation of three-way translocations? Breakpoint complexity in three-way translocations. 68th annual meeting of American Society of Human Genetics. San Diego, CA, USA, October 16-20, 2018.

(3) Kato T, Kato M, Shinkai Y, Nishizawa H, Endo T, Kani C, Ochi M, Hayashi S, Inazawa J, Kurahashi H. Optimization of PGD for recurrent t(11;22) carrier. PGDIS 2018, Bangkok, May 4-6, 2018.

(4) Sasaki H, Ichino M, Takahara K, Fukami N, Ishikawa K, Kusaka M, Shiroki R, Inagaki H, Kurahashi H. Relevance of genetic mutations and disease severity in Japanese tuberous sclerosis. International tuberous sclerosis complex research conference 2018, Tokyo, Sep 13-15, 2018.

(5) 倉橋浩樹 .JPLSG-Cseq17 準備会、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班会議、東京、Apr 15, 2018.

(6) 倉橋浩樹 . Japan PGD Consortium (JAPCO) の果たすべき使命、第 16 回 JISART シンポジウム、長崎、Jun 3, 2018.

(7) 倉橋浩樹 .解析施設からみた PGT-A の問題点と近未来展望、第 25 回セント・ルカ セミナー、大分、Jun 10, 2018.

(8) 倉橋浩樹 . 網羅的手法による着床前診断の現状と問題点 . New Insights of Molecular Genetics on Growth Disorders、東京、Jun 30, 2018.

(9) 倉橋浩樹 . 染色体異常の発生メカニズム - 男と女- 第 1 回 Chubu Cytogenetics Conference、豊明、Jul 14, 2018.

(10) 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、東京、Jul 19, 2018.

(11) 倉橋浩樹 . 染色体異常の発生メカニズム - 2 つの G トリソミー- . 第 58 回日本先天異常学会、名古屋、Jul 28, 2018.

(12) 倉橋浩樹 . 網羅的手法による着床前診断の現状と問題点 第 49 回日本小児神経学会東海地方会、名古屋、Jul 28, 2018.

(13) 倉橋浩樹 . がん遺伝子検査 . 藤田保健衛生大学・公開講座、豊明、Aug 15, 2018.

(14) 倉橋浩樹 . 網羅的手法による次世代型着床前診断の現状と問題点. 第 58 回日本臨床化学会年次学術集会、名古屋、Aug 25, 2018.

(15) 倉橋浩樹、染色体解析はシーケンス解析に置き換わるのか? 第 25 回臨床細胞遺伝学セミナー、東京、Aug 26, 2018.

(16) 倉橋浩樹 . 臨床染色体学 . 第 28 回遺伝医学セミナー、大阪、Sep 7, 2018.

(17) 倉橋浩樹 . 小児腎疾患と精密医療 . 第 40 回日本小児体液研究会、名古屋、Sep 15, 2018.

(18) 倉橋浩樹 . ゲノム医療と包括的出生前診療体制の整備 第 25 回遺伝性疾患に関する出

生前診断研究会、長崎、Sep 29, 2018.

(19) 倉橋浩樹 . 進化する単一遺伝子病の着床前診断 . 日本人類遺伝学会第 63 回大会、横浜、Oct 11, 2018.

(20) 倉橋浩樹 . 染色体の臨床遺伝学 . 日本人類遺伝学会第 63 回大会、横浜、Oct 11, 2018.

(21) 倉橋浩樹 . 網羅的手法による着床前診断の現状と問題点 . 第 21 回日本 IVF 学会、名古屋、Oct 28, 2018.

(22) Kurahashi H. Obstetric complication-associated ANXA5 promoter polymorphisms affect gene expression via DNA secondary structure. Annexins Japan 4th Annual Meeting, Tokyo, Dec 8, 2018.

(23) 倉橋浩樹 . がんの遺伝子検査 . 名古屋市公開講座 がんについて、今伝えたいこと ~ 予防・治療・共生~、豊明、Dec 12, 2018.

(24) 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、東京、Jan 17, 2019.

(25) 加藤武馬、宮井俊輔、鈴木史彦、成悠希、加藤麻希、稲垣秀人、新谷光央、池田敏郎、倉橋浩樹 . Breakage-fusion-bridge cycle による胎児胎盤のモザイク染色体構造異常、日本人類遺伝学会第 63 回大会、横浜、Oct 11, 2018.

(26) 河村理恵、加藤武馬、宮井俊輔、鈴木史彦、成悠希、田中敬子、長坂美和子、池田真理子、倉橋浩樹 . Report of a 46,XX/46,XY with parthenogenetic chimera. 日本人類遺伝学会第 63 回大会、横浜、Oct 11, 2018.

(27) 近藤麻子、石原尚子、佐々木ひと美、岡西徹、藤本礼尚、大江瑞恵、佐藤労、倉橋浩樹 . 結節性硬化症の遺伝学的検査の現状と課題 . 日本人類遺伝学会第 63 回大会、横浜、Oct 11, 2018.

(28) 大谷綾乃、鈴森伸宏、熊谷恭子、犬塚早紀、武田恵利、吉原紘行、澤田祐季、杉浦真弓、岩垣重紀、高橋雄一郎、稲垣秀人、倉橋浩樹 . 胎児水腫と死産を繰り返す *RYRI* 複合ヘテロ接合性変異が判明した一例 . 日本人類

遺伝学会第 63 回大会、横浜、Oct 11, 2018.

(29) 利光正岳、小川真紀、小堀周作、永岡晋一、倉橋浩樹、室月淳 . 経皮的臍帯血採取により児の低頻度モザイクを出生前診断した 1 例 . 日本人類遺伝学会第 63 回大会、横浜、Oct 11, 2018.

(30) 河合美紀、堤真紀子、加藤武馬、稲垣秀人、倉橋浩樹 . 色素失調症のモザイク変異と X 染色体の不活化の偏りの検討 . 日本人類遺伝学会第 63 回大会、横浜、Oct 11, 2018.

(31) 堤真紀子、服部浩佳、藤田尚子、河合美紀、倉橋浩樹 . X;13 均衡型相互転座を伴い *RBI* 遺伝子に切断点がない網膜芽細胞腫患者の分子遺伝学的解析 . 日本人類遺伝学会第 63 回大会、横浜、Oct 11, 2018.

(32) 石原尚子、稲垣秀人、倉橋浩樹 . *GABRB1* variant を認めた先天性筋緊張低下症の 1 例 . 日本人類遺伝学会第 63 回大会、横浜、Oct 11, 2018.

(33) 馬場剛、遠藤利明、真里谷奨、久野芳佳、森下美幸、水内将人、川俣あかり、寺本瑞絵、石岡伸一、寺田倫子、鷹巣祐子、加藤武馬、倉橋浩樹、石川亜貴、櫻井晃洋、齋藤豪 . 着床前診断を経て不育症の原因ではないと判断した 10 番染色体腕間逆位の症例 . 日本人類遺伝学会第 63 回大会、横浜、Oct 11, 2018.

(34) 木村栞菜、久野千恵子、大江瑞恵、倉橋浩樹、佐藤労 . 多因子遺伝病における遺伝カウンセリングの必要性と疾患理解へ遺伝学的知識が及ぼす影響 . 日本人類遺伝学会第 63 回大会、横浜、Oct 11, 2018.

(35) 七里由衣、木村栞菜、藤盛伸美、倉橋浩樹、佐藤労、大江瑞恵 . 映画上映を通じた遺伝リテラシー向上への取り組み . 日本人類遺伝学会第 63 回大会、横浜、Oct 11, 2018.

(36) 加藤良美、倉橋浩樹、佐藤労、大江瑞恵 . 直接ヒアリングで分かった成人期以降のダウン症候群をもつ方の両親が必要とする支援 . 日本人類遺伝学会第 63 回大会、横浜、Oct 11, 2018.

- (37) 片山美恵子、倉橋浩樹、大江瑞恵、佐藤 芳．疾病の原因が遺伝病であると認識することがスティグマに与える影響．日本人類遺伝学会第 63 回大会、横浜、Oct 11, 2018.
- (38) 太崎友紀子、新谷光央、小林裕明、池田敏郎、鈴木史彦、宮井俊輔、加藤武馬、倉橋浩樹．16 トリソミーモザイクの一例．日本人類遺伝学会第 63 回大会、横浜、Oct 11, 2018.
- (39) 太田志代、中岡義晴、庵前美智子、中野達也、倉橋浩樹．複数生検細胞を用いた、単一遺伝子疾患着床前診断における間接診断法の有用性．日本人類遺伝学会第 63 回大会、横浜、Oct 11, 2018.
- (40) 宮井俊輔、佐藤 芳、倉橋浩樹．多項目夫婦妊娠前遺伝性疾患保因者検査の課題似ついて．日本人類遺伝学会第 63 回大会、横浜、Oct 11, 2018.
- (41) 森山育実、倉橋浩樹、大江瑞恵、佐藤 芳．Marfan 症候群のある娘の妊娠・出産に関する親の思い．日本人類遺伝学会第 63 回大会、横浜、Oct 11, 2018.
- (42) 加藤慎也、倉橋浩樹、佐藤 芳、大江瑞恵．二次的所見として見つかった先天性 QT 延長症候群を家族へ開示する際の支援．日本人類遺伝学会第 63 回大会、横浜、Oct 11, 2018.
- (43) 大江瑞恵、倉橋浩樹．稀少疾患における遺伝カウンセリング 第 42 回遺伝カウンセリング学会、仙台、June, 28-Jul 1, 2018.
- (44) 森山育実、倉橋浩樹、大江瑞恵、佐藤 芳．Marfan 症候群のある男性の拳児選択に影響する要因．第 42 回遺伝カウンセリング学会、仙台、June, 28-Jul 1, 2018.
- (45) 近藤麻子、石原尚子、大江瑞恵、佐藤 芳、倉橋浩樹．結節性硬化症の遺伝学的検査の結果開示に関する考察 第 42 回遺伝カウンセリング学会、仙台、June, 28-Jul 1, 2018.
- (46) 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から臨床遺伝教育を考える 第 42 回遺伝カウンセリング学会、仙台、June, 28-Jul 1, 2018.
- (47) IRUD-P で変異同定に至らなかった事例に対する着床前診断．加藤麻希、稲垣秀人、石原尚子、大江瑞恵、倉橋浩樹．第 42 回遺伝カウンセリング学会、仙台、June, 28-Jul 1, 2018.
- (48) 大江瑞恵、倉橋浩樹．エマヌエル症候群の家族の集いの地域ごとで小規模の開催の意義．第 42 回遺伝カウンセリング学会、仙台、June, 28-Jul 1, 2018.
- (49) 藤盛伸美、倉橋浩樹、佐藤 芳、大江瑞恵．ダウン症候群告知からみた遺伝カウンセラーの必要性．第 42 回遺伝カウンセリング学会、仙台、June, 28-Jul 1, 2018.
- (50) 河合美紀、倉橋浩樹．色素失調症患者と家族からの遺伝カウンセリングへの期待．第 42 回遺伝カウンセリング学会、仙台、June, 28-Jul 1, 2018.
- (51) 小川真紀、小堀周作、永岡晋一、利光正岳、川目裕、倉橋浩樹、室月淳．出生前診断により児の低頻度モザイクが判明した一例．第 42 回遺伝カウンセリング学会、仙台、June, 28-Jul 1, 2018.
- (52) 紫加田令子、倉橋浩樹、大江瑞恵、佐藤 芳．地域医療支援病院における遺伝カウンセラーのあり方 第 42 回遺伝カウンセリング学会、仙台、June, 28-Jul 1, 2018.
- (53) 加藤由衣、倉橋浩樹、佐藤 芳、大江瑞恵．筋ジストロフィーの子どもをもつ両親間の関係性を強めるための円環的認識論 第 42 回遺伝カウンセリング学会、仙台、June, 28-Jul 1, 2018.
- (54) 野田佳照、西澤春紀、吉澤ひかり、寺澤すみれ、大脇晶子、宮崎純、坂部慶子、伊藤真友子、倉橋浩樹、藤井多久磨．NIPT による胎児性別判定の精度向上を目指した解析手法．第 70 回日本産科婦人科学会学術集会、仙台、May, 10-13, 2018.
- (55) 利光正岳、小堀周作、永岡晋一、倉橋浩樹、室月淳．経皮的臍帯血採取による胎児血の G 分染法で胎児常染色体モザイクを確定診

断した一例 第 70 回日本産科婦人科学会学術集会、仙台、May, 10-13, 2018.

(56) 吉澤ひかり、西澤春紀、市川亮子、加藤武馬、西尾永司、古川博、上林あす香、倉橋浩樹、藤井多久磨．同一症例の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 4 回産科婦人科遺伝診療学会、東京、December, 14-15, 2018.

(57) 市川亮子、大谷清香、鳥居裕、宮村浩徳、西澤春紀、藤井多久磨、小林尚美、内海俊明、加藤麻希、河合美紀、森山育実、河村理恵、大江瑞恵、池田真理子、倉橋浩樹．当院における遺伝性乳癌卵巣癌症候群に対する診療経験．第 4 回産科婦人科遺伝診療学会、東京、December, 14-15, 2018.

(58) 野田佳照、西澤春紀、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、市川亮子、倉橋浩樹、藤井多久磨．不妊治療後の品胎に合併した胎児共存奇胎の 1 例 第 4 回産科婦人科遺伝診療学会、東京、December, 14-15, 2018.

(59) 加藤武馬、倉橋浩樹．染色体構造異常の解析．第 41 回日本小児遺伝学会学術集会、名古屋、Jan 11-12, 2019.

(60) 横井克幸、中島葉子、稲垣秀人、堤真紀子、伊藤哲哉、倉橋浩樹．DNA 複製が関与したメカニズムに起因した複雑構造異常を伴う OTC 遺伝子の部分重複を認めた OTC 欠損症の 1 例．第 41 回日本小児遺伝学会学術集会、名古屋、Jan 11-12, 2019.

(61) 堤真紀子、服部浩佳、秋田直洋、前田尚子、藤田尚子、河合美紀、新海保子、加藤麻希、倉橋浩樹．X;13 均衡型相互転座と発達遅滞を伴う網膜芽細胞腫患者の分子遺伝学的解析．第 41 回日本小児遺伝学会学術集会、名古屋、Jan 11-12, 2019.

(62) 河合美紀、堤真紀子、加藤武馬、稲垣秀人、倉橋浩樹．色素失調症のモザイク変異と X 染色体の不活化の偏りの検討．第 41 回日本小児遺伝学会学術集会、名古屋、Jan 11-12,

2019.

(63) 稲垣秀人、河合美紀、堤真紀子、倉橋浩樹．X 連鎖劣性遺伝の疑われた精神発達遅滞家系のエクソーム解析．第 41 回日本小児遺伝学会学術集会、名古屋、Jan 11-12, 2019.

(64) 池田真理子、長坂美和子、小林千浩、倉橋浩樹、戸田達史．福山型先天性筋ジストロフィーの中枢神経系症状に対する治療法開発．第 41 回日本小児遺伝学会学術集会、名古屋、Jan 11-12, 2019.

(65) 早野聡、奥野友介、堤真紀子、稲垣秀人、深澤佳絵、倉橋浩樹、小島勢二、高橋義行、加藤太一．第 41 回日本小児遺伝学会学術集会、名古屋、Jan 11-12, 2019.

(66) 河村理恵、加藤武馬、宮井俊輔、鈴木史彦、成悠希、田中敬子、長坂美和子、池田真理子、倉橋浩樹．Parthenogenetic maternal と double paternal allele を有するキメラ症例の解析．第 41 回日本小児遺伝学会学術集会、名古屋、Jan 11-12, 2019.

(67) 木部匡哉、稲垣秀人、加藤武馬、倉橋浩樹、池田敏郎．新生児遷延性肺高血圧症を合併した Bohring-Opitz 症候群の一例．第 41 回日本小児遺伝学会学術集会、名古屋、Jan 11-12, 2019.

(68) 谷口英里奈、木許恭宏、池田俊郎、盛武浩、山口昌俊、安達容枝、松澤聡史、大橋昌尚、大庭健一、高木純一、園田徹、倉橋浩樹．第 4 番染色体長腕中間部部分欠失の女兒例．第 41 回日本小児遺伝学会学術集会、名古屋、Jan 11-12, 2019.

(69) 堤真紀子、倉橋浩樹．母親の加齢依存性のトリソミー発生メカニズム．第 41 回日本分子生物学会年会、横浜、Nov 28-30, 2018.

(70) 稲垣秀人、加藤武馬、豊田敦、蒔田芳男、倉橋浩樹．Y 染色体リピート配列を巻き込んだ染色体構造異常症の次世代シーケンサーを用いた解析．第 41 回日本分子生物学会年会、横浜、Nov 28-30, 2018.

(71) 松田有希野、吉貝香里、加藤武馬、宮井

俊輔、加藤麻希、新井千登勢、鈴木篤智、花井里沙、中野英子、倉橋浩樹、澤田富夫 .NGS による染色体解析からみた良好胚盤胞の選択基準 .第 36 回日本受精着床学会総会学術講演会、千葉、Jul 26-27, 2018.

(72) 吉貝香里、松田有希野、加藤武馬、加藤麻希、宮井俊輔、新井千登勢、鈴木篤智、花井理沙、中野英子、倉橋浩樹、澤田富夫. 胚盤胞腔と培養液にみられる染色体核型の由来 . 第 36 回日本受精着床学会総会学術講演会、千葉、Jul 26-27, 2018.

(73) 新井千登勢、吉貝香里、加藤武馬、加藤麻希、松田有希野、中野英子、倉橋浩樹、澤田富夫 . 胚盤胞の外側または胚盤胞腔内に存在する割球の NGS による解析 . 第 36 回日本受精着床学会総会学術講演会、千葉、Jul 26-27, 2018.

(74) 中岡義晴、庵前美智子、中野達也、松本由香、太田志代、加藤武馬、倉橋浩樹、森本義晴 . 単一遺伝子疾患の着床前診断(PGT-M)の臨床成績 . 第 36 回日本受精着床学会総会学術講演会、千葉、Jul 26-27, 2018.

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

