

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

「頭蓋癒合の異常とする先天異常症候群等の研究」

研究分担者 岡本 伸彦

大阪母子医療センター(研究所) 遺伝診療科 主任部長・研究所長

研究要旨

3年間にわたって関西地区、成育医療施設としての支援機能、頭蓋癒合の異常とする先天異常症候群等の研究を行った。平成29年度は当センターを受診した歌舞伎症候群60例について、発達状況と合併症の関連について検討を行った。歌舞伎症候群の20%以上で頭蓋縫合早期癒合症の合併がみられた。平成30年度はAu-Kline症候群において頭蓋縫合早期癒合が重要な合併症のひとつであることを報告した。令和元年度は当センターでの最近10年間の頭蓋縫合早期癒合症例の臨床遺伝学的検討を行った。ウィリアムズ症候群、歌舞伎症候群、ヌーナン症候群をはじめとする一般的な先天異常症候群において頭蓋縫合早期癒合が重要な合併症のひとつであることを確認した。

研究協力者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

大阪母子医療センター遺伝診療科 西恵理子（副部長）、植田紀美子（副部長）、長谷川結子（医師）
松田圭子、三島祐子、川戸和美（遺伝カウンセラー）

A. 研究目的

大阪母子医療センターは関西地区において成育医療施設としての重要な役割を持つ。多数の染色体異常症や遺伝性疾患を有する小児が受診する。臨床遺伝学的診療の中で、染色体異常症や先天異常症候群等の中に頭蓋縫合早期癒合症の合併がしばしばみだされる傾向があることに気づいた。アペール症候群、ファイファー症候群、クルーゾン症候群、Saethre-Chotzen症候群などは頭蓋縫合早期癒合症の合併が主要徴候の症候群である。これら以外にウィリアムズ症候群、ヌーナン症候群などの一般的な先天異常症候群においても頭蓋縫合早期癒合が重要な合併症のひとつであることを報告した。

歌舞伎症候群についても平成29年の本研究報告書で報告した。歌舞伎症候群は比較的頻度の高い先天異常症候群であり、1万人に1人程度の可能性もある。大多数は孤発例であるが、常染色体優性遺伝の家系が存在する。特異顔貌、精神運動発達遅滞、内臓奇形、成長障害、内分泌異常など多彩な症状を認める。平成29年度の研究では歌舞伎症候群において頭蓋縫合早期癒合

症が約20%の症例で認められ、有意に多い合併症であることを報告した。

平成30年度には、新規症候群であるAu-Kline症候群2例で頭蓋縫合早期癒合症の合併を報告し、本症候群においても頭蓋縫合早期癒合が重要な合併症のひとつであることを報告した。Au-Kline症候群はHNRNPK遺伝子の機能欠失型変異による新しい症候群である。本症候群は歌舞伎症候群との鑑別が重要視されている。

令和元年度はこうした研究に加え、最近10年間に経験した頭蓋縫合早期癒合症を呈する染色体異常症や先天異常症候群を総合的に検討した。

B. 研究方法

大阪母子医療センターを受診した染色体異常症や先天異常症候群例について、合併症や臨床経過を後方視的に検討した。頭蓋縫合早期癒合症について着目した。

(倫理面への配慮)

遺伝子診断にあたっては倫理面の配慮を行い、全例に遺伝カウンセラーによるカウンセリングを実施した

C. 研究結果

染色体異常や先天異常症候群において頭蓋縫合早期癒合症を多数例で同定した。合計54例であった。

表にその一覧をあげる。

表

疾患名	症例数
歌舞伎症候群	11例
ウィリアムズ症候群	10例
CFC症候群	4例
ヌーナン症候群	3例
ダウン症候群	3例
9p-症候群	3例
ブラダー・ウィリ症候群	2例
Au-Kline症候群	2例
その他1例のみの症例 合計16例 前頭骨幹端異形成症、KAT6A異常症、 Langer-Giedion症候群など	

D. 考察

アペール症候群、ファイファー症候群、クルーゾン症候群、Saethre-Chotzen 症候群などは頭蓋縫合早期癒合症の合併が主要徴候であることが広く知られた症候群である。これら以外にウィリアムズ症候群、ヌーナン症候群などの一般的な先天異常症候群においても頭蓋縫合早期癒合がしばしば報告される。ウィリアムズ症候群については Ueda らが、頭蓋縫合早期癒合症を 8 例で合併したことを報告した。その後も症例数が増えた。脳外科的対応を要する例も含まれた。ヌーナン症候群についても Ueda らが頭蓋縫合早期癒合症の合併についてすでに報告した。

歌舞伎症候群は有名な症候群であり、比較的頻度も高い。過去には散発的に歌舞伎症候群と頭蓋縫合早期癒合症の合併の報告がみられた。平成 29 年度は大阪母子医療センター遺伝診療科で経験した歌舞伎症候群 60 例における検討において、頭蓋縫合早期癒合症は少なくとも歌舞伎症候群の 20%以上で合併することが示唆された。低年齢でまだ CT による評価を行っていない例もあり、合併率はさらに高い可能性がある。頭蓋縫合早期癒合症は歌舞伎症候群の重要な合併症であるといえる。歌舞伎症候群はヒストン修飾異常が原因であるが、頭蓋縫合早期癒合の発症機序については今後のさらなる検討が必要である。

また、歌舞伎症候群については国際共同研究を行い、標準的な国際診断クライテリアを構築した (J Med Genet. 2019;56:89-95)。

Au-Kline 症候群は *HNRNPK* 遺伝子の機能欠失型変異による新しい先天異常症候群である。

2015 年に Au らが報告して以降、症例数が増加している。Au-Kline 症候群は歌舞伎症候群との鑑別が重要視されている。我々は平成 30 年度の本研究班において、Au-Kline 症候群 2 症例で頭蓋縫合早期癒合症の経験を報告した。最近の Au らの 12 例のまとめにおいても 4 例で頭蓋縫合早期癒合、2 例で前頭隆起 (metopic ridge) を認めており、Au-Kline 症候群においては頭蓋形態異常や頭蓋縫合早期癒合が重要な合併症のひとつであることは確定的である。

本年度の研究ではダウン症候群の 3 例、ブラダー・ウィリ症候群の 2 例で頭蓋縫合早期癒合症がみられた。こうした疾患群では頭囲増加が不良な例や頭蓋形態に異常を認める例では積極的な CT 検査が必要と考えられる。他に、9p-症候群では三角頭蓋の合併に注意する必要がある。

3 年間の研究を通じて、ヒストン修飾系の疾患や RASopathy 関連症候群は頻度が高く、日常診療において注意が必要であると考えられた。診察の際に頭部形態、大泉門の大きさ、頭囲発育曲線などに注意を払う必要がある。ただし、全例が脳神経外科的治療の対象になるわけではなく、外科治療の適応は脳神経外科の判断が必要となる。

E. 結論

アペール症候群、ファイファー症候群、クルーゾン症候群、Saethre-Chotzen 症候群などは頭蓋縫合早期癒合症の合併が主要徴候の症候群である。これら以外にも染色体異常症や先天異常症候群では頭蓋縫合早期癒合症の頻度は高い場合があり、経過をフォローする上で注意すべき合併症である。放置すると頭蓋内圧上昇から、頭痛などの症状が出現する可能性がある。長期的には神経発達に影響する可能性があり、頭部 CT などによる的確な診断が必要である。頭蓋形成術などの外科的対応が必要な場合があるが、適応については脳神経外科との検討が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) T. Mizuguchi, M. Nakashima, M. Kato, N. Okamoto, H. Kurahashi, N. Ekhilevitch, M. Shiina, G. Nishimura, T. Shibata, M. Matsuo, T. Ikeda, K. Ogata, N. Tsuchida, S. Mitsushashi, S. Miyatake, A. Takata, N. Miyake, K. Hata, T. Kaname, Y. Matsubara, H. Saitsu, and N. Matsumoto, Loss-of-function and gain-of-function mutations in PPP3CA cause two

- distinct disorders., *Hum Mol Genet*, vol. 27 no. 8, 1421-1433,2018
- 2) N. Hamada, Y. Negishi, M. Mizuno, F. Miya, A. Hattori, N. Okamoto, M. Kato, T. Tsunoda, M. Yamasaki, Y. Kanemura, K. Kosaki, H. Tabata, S. Saitoh, and K. I. Nagata, „Role of a heterotrimeric G-protein. Gi2. in the corticogenesis: possible involvement in periventricular nodular heterotopia and intellectual disability., *J Neurochem*, vol. 140 no. 1, 82-95,2017
 - 3) D. Shigemizu, F. Miya, S. Akiyama, S. Okuda, K. A. Boroevich, A. Fujimoto, H. Nakagawa, K. Ozaki, S. Niida, Y. Kanemura, N. Okamoto, S. Saitoh, M. Kato, M. Yamasaki, T. Matsunaga, H. Mutai, K. Kosaki, and T. Tsunoda, „IMSindel: An accurate intermediate-size indel detection tool incorporating de novo assembly and gapped global-local alignment with split read analysis., *Sci Rep*, vol. 8 no. 1,5608,2018
 - 4) A. Unzaki, N. Morisada, K. Nozu, M. J. Ye, S. Ito, T. Matsunaga, K. Ishikura, S. Ina, K. Nagatani, T. Okamoto, Y. Inaba, N. Ito, T. Igarashi, S. Kanda, K. Ito, K. Omune, T. Iwaki, K. Ueno, M. Yahata, Y. Ohtsuka, E. Nishi, N. Takahashi, T. Ishikawa, S. Goto, N. Okamoto, and K. Iijima, „Clinically diverse phenotypes and genotypes of patients with branchio-oto-renal syndrome., *J Hum Genet*, vol. 63 no. 5, 647-656,2018
 - 5) K. Ueda, M. Yaoita, T. Niihori, Y. Aoki, and N. Okamoto, „Craniosynostosis in patients with RASopathies: Accumulating clinical evidence for expanding the phenotype., *Am J Med Genet A*, vol. 173 no. 9, 2346-2352,2017
 - 6) T. Shiohama, K. Fujii, K. Shimizu, H. Ohashi, T. Takatani, N. Okamoto, G. Nishimura, M. Kato, and N. Shimojo, „Progressive subglottic stenosis in a child with Pallister-Killian syndrome., *Congenit Anom (Kyoto)*,
 - 7) S. Mizumoto, T. Kosho, A. Hatamochi, T. Honda, T. Yamaguchi, N. Okamoto, N. Miyake, S. Yamada, and K. Sugahara, „Defect in dermatan sulfate in urine of patients with Ehlers-Danlos syndrome caused by a CHST14/D4ST1 deficiency., *Clin Biochem*, vol. 50 no. 12, 670-677,2017
 - 8) J. Tanigawa, H. Mimatsu, S. Mizuno, N. Okamoto, D. Fukushi, K. Tominaga, H. Kidokoro, Y. Muramatsu, E. Nishi, S. Nakamura, D. Motooka, N. Nomura, K. Hayasaka, T. Niihori, Y. Aoki, S. Nabatame, M. Hayakawa, J. Natsume, K. Ozono, T. Kinoshita, N. Wakamatsu, and Y. Murakami, „Phenotype-genotype correlations of PIGO deficiency with variable phenotypes from infantile lethality to mild learning difficulties., *Hum Mutat*, vol. 38 no. 7, 805-815,2017
 - 9) S. Hayashi, D. T. Uehara, K. Tanimoto, S. Mizuno, Y. Chinen, S. Fukumura, J. I. Takanashi, H. Osaka, N. Okamoto, and J. Inazawa, „Comprehensive investigation of CASK mutations and other genetic etiologies in 41 patients with intellectual disability and microcephaly with pontine and cerebellar hypoplasia (MICPCH)., *PLoS One*, vol. 12 no. 8, e0181791,2017
 - 10) 植田 紀美子, 岡本 伸彦 他, CSPP1 変異による Joubert syndrome 本邦第 1 例目, 脳と発達, vol. 49 no. 6, 427-428,2017
 - 11) 豊川 富子, 稲村 昇, 岡本 伸彦 他, 心疾患を合併した歌舞伎症候群の臨床像, 日本小児科学会雑誌, vol. 121 no. 8, 1333-1337,2017
 - 12) 豊川 富子, 稲村 昇, 岡本 伸彦 他, Down 症候群をもつ乳児とその家族に対する集団外来の取り組み, 日本小児科学会雑誌, vol. 121 no. 11, 1872-1878,2017
 - 13) T. Yamamoto, K. Shimojima, Y. Ondo, S. Shimakawa, and N. Okamoto, „MED13L haploinsufficiency syndrome: A de novo frameshift and recurrent intragenic deletions due to parental mosaicism., *Am J Med Genet A*, vol. 173 no. 5, 1264-1269,2017
 - 14) E. Sollis, P. Deriziotis, H. Saitsu, N. Miyake, N. Matsumoto, M. J. V. Hoffer, C. A. L. Ruivenkamp, M. Alders, N. Okamoto, E. K. Bijlsma, A. S. Plomp, and S. E. Fisher, „Equivalent missense variant in the FOXP2 and FOXP1 transcription factors causes distinct neurodevelopmental disorders., *Hum Mutat*, vol. 38 no. 11, 1542-1554,2017
 - 15) K. Shimojima, Y. Ondo, N. Okamoto, and T. Yamamoto, „A 15q14 microdeletion involving MEIS2 identified in a patient with autism spectrum disorder., *Hum Genome Var*, vol. 4,17029,2017
 - 16) K. Shimojima, N. Okamoto, H. Goel, Y. Ondo, and T. Yamamoto, „Familial 9q33q34 microduplication in siblings with developmental disorders and macrocephaly., *Eur J Med Genet*, vol. 60 no. 12, 650-654,2017
 - 17) N. D. Shaw, H. Brand, Z. A. Kupchinsky, H. Bengani, L. Plummer, T. I. Jones, S. Erdin, K. A. Williamson, J. Rainger, A. Stortchevoi, K. Samocha, B. B. Currall, D. S. Dunican, R. L. Collins, J. R. Willer, A. Lek, M. Lek, M. Nassan, S. Pereira, T. Kammin, D. Lucente, A. Silva, C. M. Seabra, C. Chiang, Y. An, M. Ansari, J. K. Rainger, S. Joss, J. C. Smith, M. F. Lippincott, S. S. Singh, N. Patel, J. W. Jing, J.

- R. Law, N. Ferraro, A. Verloes, A. Rauch, K. Steindl, M. Zweier, I. Scheer, D. Sato, N. Okamoto, C. Jacobsen, J. Tryggstad, S. Chernausk, L. A. Schimmenti, B. Brasseur, C. Cesaretti, J. E. Garcia-Ortiz, T. P. Buitrago, O. P. Silva, J. D. Hoffman, W. Muhlbauer, K. W. Ruprecht, B. L. Loeys, M. Shino, A. M. Kaindl, C. H. Cho, C. C. Morton, R. R. Meehan, V. van Heyningen, E. C. Liao, R. Balasubramanian, J. E. Hall, S. B. Seminara, D. Macarthur, S. A. Moore, K. I. Yoshiura, J. F. Gusella, J. A. Marsh, J. M. Graham, Jr., A. E. Lin, N. Katsanis, P. L. Jones, W. F. Crowley, Jr., E. E. Davis, D. R. FitzPatrick, and M. E. Talkowski, „SMCHD1 mutations associated with a rare muscular dystrophy can also cause isolated arhinia and Bosma arhinia microphthalmia syndrome., Nat Genet, vol. 49 no. 2, 238-248,2017
- 18) N. Okamoto, M. Watanabe, T. Naruto, K. Matsuda, T. Kohmoto, M. Saito, K. Masuda, and I. Imoto, „Genome-first approach diagnosed Cabezas syndrome via novel CUL4B mutation detection., Hum Genome Var, vol. 4,16045,2017
- 19) N. Okamoto, Y. Tsuchiya, F. Miya, T. Tsunoda, K. Yamashita, K. A. Boroevich, M. Kato, S.Saitoh, M. Yamasaki, Y. Kanemura, K. Kosaki, and D. Kitagawa, „A novel genetic syndrome with STARD9 mutation and abnormal spindle morphology., Am J Med Genet A, vol. 173 no. 10, 2690-2696,2017
- 20) N. Okamoto, Y. Tsuchiya, I. Kuki, T. Yamamoto, H. Saito, D. Kitagawa, and N. Matsumoto, „Disturbed chromosome segregation and multipolar spindle formation in a patient with CHAMP1 mutation., Mol Genet Genomic Med, vol. 5 no. 5, 585-591,2017
- 21) N. Okamoto, H. Nakao, T. Niihori, and Y.Aoki, „Patient with a novel purine-rich element binding protein A mutation., Congenit Anom (Kyoto), vol. 57 no. 6, 201-204,2017
- 22) N. Okamoto, F. Miya, T. Tsunoda, M. Kato, S.Saitoh, M. Yamasaki, Y. Kanemura, and K. Kosaki, „Novel MCA/ID syndrome with ASH1L mutation., Am J Med Genet A, vol. 173 no. 6, 1644-1648,2017
- 23) N. Okamoto, F. Miya, Y. Hatsukawa, Y. Suzuki, K. Kawato, Y. Yamamoto, T. Tsunoda, M. Kato, S.Saitoh, M. Yamasaki, Y. Kanemura, and K. Kosaki, „Siblings with optic neuropathy and RTN4IP1 mutation., J Hum Genet, vol. 62 no. 10, 927-929,2017
- 24) N. Okamoto, E. Ehara, Y. Tsurusaki, N. Miyake, and N. Matsumoto, „Coffin-Siris syndrome and cardiac anomaly with a novel SOX11 mutation., Congenit Anom (Kyoto), vol. 58 no. 3, 105-107,2018
- 25) Y. Negishi, F. Miya, A. Hattori, Y. Johmura, M. Nakagawa, N. Ando, I. Hori, T. Togawa, K. Aoyama, K. Ohashi, S. Fukumura, S. Mizuno, A. Umemura, Y. Kishimoto, N. Okamoto, M. Kato, T. Tsunoda, M. Yamasaki, Y. Kanemura, K. Kosaki, M. Nakanishi, and S.Saitoh, „A combination of genetic and biochemical analyses for the diagnosis of PI3K-AKT-mTOR pathway-associated megalencephaly., BMC Med Genet, vol. 18 no. 1,4,2017
- 26) S. Miyatake, N. Okamoto, Z. Stark, M. Nabetani, Y. Tsurusaki, M. Nakashima, N. Miyake, T. Mizuguchi, A. Ohtake, H. Saito, and N. Matsumoto, „ANKRD11 variants cause variable clinical features associated with KBG syndrome and Coffin-Siris-like syndrome., J Hum Genet, vol. 62 no. 8, 741-746,2017
- 27) M. Matsuo, A. Yamauchi, Y. Ito, M. Sakauchi, T. Yamamoto, N. Okamoto, Y. Tsurusaki, N. Miyake, N. Matsumoto, and K. Saito, „Mandibulofacial dysostosis with microcephaly: A case presenting with seizures., Brain Dev, vol. 39 no. 2, 177-181,2017
- 28) M. Koizumi, S. Ida, Y. Shoji, Y. Etani, Y. Hatsukawa, and N. Okamoto, „Endocrine status of patients with septo-optic dysplasia: fourteen Japanese cases., Clin Pediatr Endocrinol, vol. 26 no. 2, 89-98,2017
- 29) T. Kohmoto, N. Okamoto, T. Naruto, C. Murata, Y. Ouchi, N. Fujita, H. Inagaki, S. Satomura, N. Okamoto, M. Saito, K. Masuda, H. Kurahashi, and I. Imoto, „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, vol. 10,15,2017
- 30) T. Kimizu, Y. Takahashi, T. Oboshi, A. Horino, T. Koike, S. Yoshitomi, T. Mori, T. Yamaguchi, H. Ikeda, N. Okamoto, M. Nakashima, H. Saito, M. Kato, N. Matsumoto, and K. Imai, „A case of early onset epileptic encephalopathy with de novo mutation in SLC35A2: Clinical features and treatment for epilepsy., Brain Dev, vol. 39 no. 3, 256-260,2017
- 31) K. Kato, F. Miya, I. Hori, D. Ieda, K. Ohashi, Y. Negishi, A. Hattori, N. Okamoto, M. Kato, T. Tsunoda, M. Yamasaki, Y. Kanemura, K. Kosaki, and S.Saitoh, „A novel missense mutation in the HECT domain of NEDD4L identified in a girl with periventricular nodular heterotopia. polymicrogyria and cleft palate., J Hum Genet, vol. 62 no. 9, 861-863,2017

- 32) E. Imagawa, K. Higashimoto, Y. Sakai, C. Numakura, N. Okamoto, S. Matsunaga, A. Ryo, Y. Sato, M. Sanefuji, K. Ihara, Y. Takada, G. Nishimura, H. Saitsu, T. Mizuguchi, S. Miyatake, M. Nakashima, N. Miyake, H. Soejima, and N. Matsumoto, „Mutations in genes encoding polycomb repressive complex 2 subunits cause Weaver syndrome., Hum Mutat, vol. 38 no. 6, 637-648,2017
- 33) I. Hori, T. Otomo, M. Nakashima, F. Miya, Y. Negishi, H. Shiraishi, Y. Nonoda, S. Magara, J. Tohyama, N. Okamoto, T. Kumagai, K. Shimoda, Y. Yukitake, D. Kajikawa, T. Morio, A. Hattori, M. Nakagawa, N. Ando, I. Nishino, M. Kato, T. Tsunoda, H. Saitsu, Y. Kanemura, M. Yamasaki, K. Kosaki, N. Matsumoto, T. Yoshimori, and S.Saitoh, „Defects in autophagosome-lysosome fusion underlie Vici syndrome, a neurodevelopmental disorder with multisystem involvement., Sci Rep, vol. 7 no. 1,3552,2017
- 34) H. Hanafusa, N. Morisada, Y. Ishida, R. Sakata, K. Morita, S. Miura, M. J. Ye, T. Yamamoto, N. Okamoto, K. Nozu, and K. Iijima, „The smallest de novo 20q11.2 microdeletion causing intellectual disability and dysmorphic features., Hum Genome Var, vol. 4,17050,2017
- 35) C. T. Gordon, S. Xue, G. Yigit, H. Filali, K. Chen, N. Rosin, K. I. Yoshiura, M. Oufadem, T. J. Beck, R. McGowan, A. C. Magee, J. Altmuller, C. Dion, H. Thiele, A. D. Gurzau, P. Nurnberg, D. Meschede, W. Muhlbauer, N. Okamoto, V. Varghese, R. Irving, S. Sigaudy, D. Williams, S. F. Ahmed, C. Bonnard, M. K. Kong, I. Ratbi, N. Fejjal, M. Fikri, S. C. Elalaoui, H. Reigstad, C. Bole-Feysot, P. Nitschke, N. Rague, N. Levy, G. Tuncbilek, A. S. Teo, M. L. Cunningham, A. Sefiani, H. Kayserili, J. M. Murphy, C. Chatdokmaiprai, A. M. Hillmer, D. Wattanasirichaigoon, S. Lyonnet, F. Magdinier, A. Javed, M. E. Blewitt, J. Amiel, B. Wollnik, and B. Reversade, „De novo mutations in SMCHD1 cause Bosma arhinia microphthalmia syndrome and abrogate nasal development., Nat Genet, vol. 49 no. 2, 249-255,2017
- 36) P. J. van der Sluijs, S. Jansen, S. A. Vergano, M. Adachi-Fukuda, Y. Alanay, A. AlKindy, A. Baban, A. Bayat, S. Beck-Wodl, K. Berry, E. K. Bijlsma, L. A. Bok, A. F. J. Brouwer, I. van der Burgt, P. M. Campeau, N. Canham, K. Chrzanowska, Y. W. Y. Chu, B. H. Y. Chung, K. Dahan, M. De Rademaeker, A. Destree, T. Dudding-Byth, R. Earl, N. Elcioglu, E. R. Elias, C. Fagerberg, A. Gardham, B. Gener, E. H. Gerkes, U. Grasshoff, A. van Haeringen, K. R. Heitink, J. C. Herkert, N. S. den Hollander, D. Horn, D. Hunt, S. G. Kant, M. Kato, H. Kayserili, R. Kersseboom, E. Kilic, M. Krajewska-Walasek, K. Lammers, L. W. Laulund, D. Lederer, M. Lees, V. Lopez-Gonzalez, S. Maas, G. M. S. Mancini, C. Marcellis, F. Martinez, I. Maystadt, M. McGuire, S. McKee, S. Mehta, K. Metcalfe, J. Milunsky, S. Mizuno, J. B. Moeschler, C. Netzer, C. W. Ockeloen, B. Oehl-Jaschkowitz, N. Okamoto, S. N. M. Olminkhof, C. Orellana, L. Pasquier, C. Pottinger, V. Riehrmer, S. P. Robertson, M. Roifman, C. Rooryck, F. G. Ropers, M. Rosello, C. A. L. Ruivenkamp, M. S. Sagiroglu, S. Sallevelt, A. S. Calvo, P. O. Simsek-Kiper, G. Soares, L. Solaeche, F. M. Sonmez, M. Splitt, D. Steenbeek, A. P. A. Stegmann, C. Stumpel, S. Tanabe, E. Uctepe, G. E. Utine, H. E. Veenstra-Knol, S. Venkateswaran, C. Vilain, C. Vincent-Delorme, A. T. Vulto-van Silfhout, P. Wheeler, G. N. Wilson, L. C. Wilson, B. Wollnik, T. Kosho, D. Wiczorek, E. Eichler, R. Pfundt, B. B. A. de Vries, J. Clayton-Smith, and G. W. E. Santen, “Correction: The ARID1B spectrum in 143 patients: from nonsyndromic intellectual disability to Coffin-Siris syndrome,” Genet Med, Jan 29, 2019.
- 37) Takata, N. Miyake, Y. Tsurusaki, R. Fukai, S. Miyatake, E. Koshimizu, I. Kushima, T. Okada, M. Morikawa, Y. Uno, K. Ishizuka, K. Nakamura, M. Tsujii, T. Yoshikawa, T. Toyota, N. Okamoto, Y. Hiraki, R. Hashimoto, Y. Yasuda, S. Saitoh, K. Ohashi, Y. Sakai, S. Ohga, T. Hara, M. Kato, K. Nakamura, A. Ito, C. Seiwa, E. Shirahata, H. Osaka, A. Matsumoto, S. Takeshita, J. Tohyama, T. Saikusa, T. Matsuishi, T. Nakamura, T. Tsuboi, T. Kato, T. Suzuki, H. Saitsu, M. Nakashima, T. Mizuguchi, F. Tanaka, N. Mori, N. Ozaki, and N. Matsumoto, “Integrative Analyses of De Novo Mutations Provide Deeper Biological Insights into Autism Spectrum Disorder,” Cell Rep, vol. 22, no. 3, pp. 734-747, Jan 16, 2018.
- 38) Hori, F. Miya, Y. Negishi, A. Hattori, N. Ando, K. A. Boroevich, N. Okamoto, M. Kato, T. Tsunoda, M. Yamasaki, Y. Kanemura, K. Kosaki, and S. Saitoh, “A novel homozygous missense mutation in the SH3-binding motif of STAMBP causing microcephaly-capillary malformation syndrome,” J Hum Genet, vol. 63, no. 9, pp. 957-963, Sep, 2018.
- 39) N. Okamoto, “Okamoto syndrome has features overlapping with Au-Kline syndrome and is caused by HNRNPK mutation,” Am J Med Genet A, vol. 179, no. 5, pp. 822-826, May, 2019.
- 40) Fassio, A. Esposito, M. Kato, H. Saitsu, D. Mei, C. Marini, V. Conti, M. Nakashima, N. Okamoto, A. Olmez Turker, B. Albuz, C. N. Semerci Gunduz, K. Yanagihara, E. Belmonte,

- L. Maragliano, K. Ramsey, C. Balak, A. Siniard, V. Narayanan, C. R. R. Group, C. Ohba, M. Shiina, K. Ogata, N. Matsumoto, F. Benfenati, and R. Guerrini, "De novo mutations of the ATP6V1A gene cause developmental encephalopathy with epilepsy," *Brain*, vol. 141, no. 6, pp. 1703-1718, Jun 1, 2018.
- 41) T. Saikusa, M. Hara, K. Iwama, K. Yuge, C. Ohba, J. I. Okada, T. Hisano, Y. Yamashita, N. Okamoto, H. Saitsu, N. Matsumoto, and T. Matsuiishi, "De novo HDAC8 mutation causes Rett-related disorder with distinctive facial features and multiple congenital anomalies," *Brain Dev*, vol. 40, no. 5, pp. 406-409, May, 2018.
- 42) K. Ueda, K. Yanagi, T. Kaname, and N. Okamoto, "A novel mutation in the GATAD2B gene associated with severe intellectual disability," *Brain Dev*, vol. 41, no. 3, pp. 276-279, Mar, 2019.
- 43) K. Yamamoto-Shimajima, N. Okamoto, W. Matsumura, T. Okazaki, and T. Yamamoto, "Three Japanese patients with 3p13 microdeletions involving FOXP1," *Brain Dev*, vol. 41, no. 3, pp. 257-262, Mar, 2019.
- 44) K. Yamamoto-Shimajima, M. Kouwaki, Y. Kawashima, K. Itomi, K. Momosaki, S. Ozasa, N. Okamoto, K. Yokochi, and T. Yamamoto, "Natural histories of patients with Wolf-Hirschhorn syndrome derived from variable chromosomal abnormalities," *Congenit Anom (Kyoto)*, Oct 31, 2018.
- 45) M. Taniguchi-Ikeda, N. Morisada, H. Inagaki, Y. Ouchi, Y. Takami, M. Tachikawa, W. Satake, K. Kobayashi, S. Tsuneishi, S. Takada, H. Yamaguchi, H. Nagase, K. Nozu, N. Okamoto, H. Nishio, T. Toda, I. Morioka, H. Wada, H. Kurahashi, and K. Iijima, "Two patients with PNKP mutations presenting with microcephaly, seizure, and oculomotor apraxia," *Clin Genet*, vol. 93, no. 4, pp. 931-933, Apr, 2018.
- 46) T. Imaizumi, Y. Mogami, N. Okamoto, K. Yamamoto-Shimajima, and T. Yamamoto, "De novo 1p35.2 microdeletion including PUM1 identified in a patient with sporadic west syndrome," *Congenit Anom (Kyoto)*, Jan 2, 2019.
- 47) J. Kennedy, D. Goudie, E. Blair, K. Chandler, S. Joss, V. McKay, A. Green, R. Armstrong, M. Lees, B. Kamien, B. Hopper, T. Y. Tan, P. Yap, Z. Stark, N. Okamoto, N. Miyake, N. Matsumoto, E. Macnamara, J. L. Murphy, E. McCormick, H. Hakonarson, M. J. Falk, D. Li, P. Blackburn, E. Klee, D. Babovic-Vuksanovic, S. Schelley, L. Hudgins, S. Kant, B. Isidor, B. Cogne, K. Bradbury, M. Williams, C. Patel, H. Heussler, C. Duff-Farrier, P. Lakeman, I. Scurr, U. Kini, M. Elting, M. Reijnders, J. Schuurs-Hoeijmakers, M. Wafik, A. Blomhoff, C. A. L. Ruivenkamp, E. Nibbeling, A. J. M. Dingemans, E. D. Douine, S. F. Nelson, D. D. D. Study, V. A. Arboleda, and R. Newbury-Ecob, "KAT6A Syndrome: genotype-phenotype correlation in 76 patients with pathogenic KAT6A variants," *Genet Med*, vol. 21, no. 4, pp. 850-860, Apr, 2019.
- 48) Y. Mogami, Y. Suzuki, Y. Murakami, T. Ikeda, S. Kimura, K. Yanagihara, N. Okamoto, and T. Kinoshita, "Early infancy-onset stimulation-induced myoclonic seizures in three siblings with inherited glycosylphosphatidylinositol (GPI) anchor deficiency," *Epileptic Disord*, vol. 20, no. 1, pp. 42-50, Feb 1, 2018.
- 49) N. Okamoto, T. Kohmoto, T. Naruto, K. Masuda, and I. Imoto, "Primary microcephaly caused by novel compound heterozygous mutations in ASPM," *Hum Genome Var*, vol. 5, pp. 18015, 2018.
- 50) K. Shimajima, N. Okamoto, K. Ohmura, H. Nagase, and T. Yamamoto, "Infantile spasms related to a 5q31.2-q31.3 microdeletion including PURA," *Hum Genome Var*, vol. 5, pp. 18007, 2018.
- 51) M. P. Adam, S. Banka, H. T. Bjornsson, O. Bodamer, A. E. Chudley, J. Harris, H. Kawame, B. C. Lanpher, A. W. Lindsley, G. Merla, N. Miyake, N. Okamoto, C. T. Stumpel, N. Niikawa, and B. Kabuki Syndrome Medical Advisory, "Kabuki syndrome: international consensus diagnostic criteria," *J Med Genet*, vol. 56, no. 2, pp. 89-95, Feb, 2019.
- 52) K. Yamoto, H. Saitsu, G. Nishimura, R. Kosaki, S. Takayama, N. Haga, H. Tonoki, A. Okumura, E. Horii, N. Okamoto, H. Suzumura, S. Ikegawa, F. Kato, Y. Fujisawa, E. Nagata, S. Takada, M. Fukami and T. Ogata. Comprehensive clinical and molecular studies in split-hand/foot malformation: identification of two plausible candidate genes (LRP6 and UBA2).*Eur J Hum Genet*;27.1845-1857.2019
- 53) T. Niihori, K. Nagai, A. Fujita, H. Ohashi, N. Okamoto, S. Okada, A. Harada, H. Kihara, T. Arbogast, R. Funayama, M. Shirota, K. Nakayama, T. Abe, S. I. Inoue, I. C. Tsai, N. Matsumoto, E. E. Davis, N. Katsanis and Y. Aoki. Germline-Activating RRAS2 Mutations Cause Noonan Syndrome.*Am J Hum Genet*;104.1233-1240.2019
- 54) F. Sekiguchi, Y. Tsurusaki, N. Okamoto, K. W. Teik, S. Mizuno, H. Suzumura, B. Isidor, W. P. Ong, M. Haniffa, S. M. White, M. Matsuo, K.

- Saito, S. Phadke, T. Kosho, P. Yap, M. Goyal, L. A. Clarke, R. Sachdev, G. McGillivray, R. J. Leventer, C. Patel, T. Yamagata, H. Osaka, Y. Hisaeda, H. Ohashi, K. Shimizu, K. Nagasaki, J. Hamada, S. Dateki, T. Sato, Y. Chinen, T. Awaya, T. Kato, K. Iwanaga, M. Kawai, T. Matsuoka, Y. Shimoji, T. Y. Tan, S. Kapoor, N. Gregersen, M. Rossi, M. Marie-Laure, L. Mcgregor, K. Oishi, L. Mehta, G. Gillies, P. J. Lockhart, K. Pope, A. Shukla, K. M. Girisha, G. M. H. Abdel-Salam, D. Mowat, D. Coman, O. H. Kim, M. P. Cordier, K. Gibson, J. Milunsky, J. Liebelt, H. Cox, S. El Chehadeh, A. Toutain, K. Saida, H. Aoi, G. Minase, N. Tsuchida, K. Iwama, Y. Uchiyama, T. Suzuki, K. Hamanaka, Y. Azuma, A. Fujita, E. Imagawa, E. Koshimizu, A. Takata, S. Mitsunashi, S. Miyatake, T. Mizuguchi, N. Miyake and N. Matsumoto. Genetic abnormalities in a large cohort of Coffin-Siris syndrome patients. *J Hum Genet*;64.1173-1186.2019
- 55) P. J. Van Der Sluijs, S. Jansen, S. A. Vergano, M. Adachi-Fukuda, Y. Alanay, A. Alkindy, A. Baban, A. Bayat, S. Beck-Wodl, K. Berry, E. K. Bijlsma, L. A. Bok, A. F. J. Brouwer, I. Van Der Burg, P. M. Campeau, N. Canham, K. Chrzanoswska, Y. W. Y. Chu, B. H. Y. Chung, K. Dahan, M. De Rademaeker, A. Destree, T. Dudding-Byth, R. Earl, N. Elcioglu, E. R. Elias, C. Fagerberg, A. Gardham, B. Gener, E. H. Gerkes, U. Grasshoff, A. Van Haeringen, K. R. Heitink, J. C. Herkert, N. S. Den Hollander, D. Horn, D. Hunt, S. G. Kant, M. Kato, H. Kayserili, R. Kersseboom, E. Kilic, M. Krajewska-Walasek, K. Lammers, L. W. Laulund, D. Lederer, M. Lees, V. Lopez-Gonzalez, S. Maas, G. M. S. Mancini, C. Marcellis, F. Martinez, I. Maystadt, M. Mcguire, S. Mckee, S. Mehta, K. Metcalfe, J. Milunsky, S. Mizuno, J. B. Moeschler, C. Netzer, C. W. Ockeloen, B. Oehl-Jaschkowitz, N. Okamoto, S. N. M. Olminkhof, C. Orellana, L. Pasquier, C. Pottinger, V. Riehmer, S. P. Robertson, M. Roifman, C. Rooryck, F. G. Ropers, M. Rosello, C. a. L. Ruivenkamp, M. S. Sagiroglu, S. Sallevelt, A. Sanchis Calvo, P. O. Simsek-Kiper, G. Soares, L. Solaeché, F. M. Sonmez, M. Splitt, D. Steenbeek, A. P. A. Stegmann, C. Stumpel, S. Tanabe, E. Uctepe, G. E. Utine, H. E. Veenstra-Knol, S. Venkateswaran, C. Vilain, C. Vincent-Delorme, A. T. Vulto-Van Silfhout, P. Wheeler, G. N. Wilson, L. C. Wilson, B. Wollnik, T. Kosho, D. Wiczorek, E. Eichler, R. Pfundt, B. B. A. De Vries, J. Clayton-Smith and G. W. E. Santen. The ARID1B spectrum in 143 patients: from nonsyndromic intellectual disability to Coffin-Siris syndrome. *Genet Med*;21.1295-1307.2019
- 56) H. Watanabe, K. Higashimoto, N. Miyake, S. Morita, T. Horii, M. Kimura, T. Suzuki, T. Maeda, H. Hidaka, S. Aoki, H. Yatsuki, N. Okamoto, T. Uemura, I. Hatada, N. Matsumoto and H. Soejima. DNA methylation analysis of multiple imprinted DMRs in Sotos syndrome reveals IGF2-DMR0 as a DNA methylation-dependent, P0 promoter-specific enhancer. *FASEB J*;34.960-973.2020
- 57) L. Snijders Blok, T. Kleefstra, H. Venselaar, S. Maas, H. Y. Kroes, A. M. A. Lachmeijer, K. L. I. Van Gassen, H. V. Firth, S. Tomkins, S. Bodek, D. D. D. Study, K. Ounap, M. H. Wojcik, C. Cunniff, K. Bergstrom, Z. Powis, S. Tang, D. N. Shinde, C. Au, A. D. Iglesias, K. Izumi, J. Leonard, A. Abou Tayoun, S. W. Baker, M. Tartaglia, M. Niceta, M. L. Dentici, N. Okamoto, N. Miyake, N. Matsumoto, A. Vitobello, L. Faivre, C. Philippe, C. Gilissen, L. Wiel, R. Pfundt, P. Deriziotis, H. G. Brunner and S. E. Fisher. De Novo Variants Disturbing the Transactivation Capacity of POU3F3 Cause a Characteristic Neurodevelopmental Disorder. *Am J Hum Genet*;105.403-412.2019
- 58) Y. Shoji, S. Ida, T. Niihori, Y. Aoki, N. Okamoto, Y. Etani and M. Kawai. Genotype-phenotype correlation analysis in Japanese patients with Noonan syndrome. *Endocr J*;66.983-994.2019
- 59) T. Yamamoto, T. Imaizumi, K. Yamamoto-Shimajima, Y. Lu, T. Yanagishita, S. Shimada, P. F. Chong, R. Kira, R. Ueda, A. Ishiyama, E. Takeshita, K. Momosaki, S. Ozasa, T. Akiyama, K. Kobayashi, H. Oomatsu, H. Kitahara, T. Yamaguchi, K. Imai, H. Kurahashi, A. Okumura, H. Oguni, T. Seto and N. Okamoto. Genomic backgrounds of Japanese patients with undiagnosed neurodevelopmental disorders. *Brain Dev*;41.776-782.2019
- 60) S. E. Raible, D. Mehta, C. Bettale, S. Fiordaliso, M. Kaur, L. Medne, M. Rio, E. Haan, S. M. White, K. Cusmano-Ozog, E. Nishi, Y. Guo, H. Wu, X. Shi, Q. Zhao, X. Zhang, Q. Lei, A. Lu, X. He, N. Okamoto, N. Miyake, J. Piccione, J. Allen, N. Matsumoto, M. Pipan, I. D. Krantz and K. Izumi. Clinical and molecular spectrum of CHOPS syndrome. *Am J Med Genet A*;179.1126-1138.2019
- 61) N. Okamoto, H. Arai, T. Onishi, T. Mizuguchi and N. Matsumoto. Intellectual disability and dysmorphic features in male siblings arising from a novel TAF1 mutation. *Congenit Anom (Kyoto)*;60.40-41.2020
- 62) N. Okamoto, A. Takata, N. Miyake and N. Matsumoto. RALA mutation in a patient with autism spectrum disorder and Noonan syndrome-like phenotype. *Congenit Anom (Kyoto)*;59.195-196.2019

63) Ueda, K. Yanagi, T. Kaname and N. Okamoto. A novel mutation in the GATAD2B gene associated with severe intellectual disability. Brain Dev;41.276-279.2019

2. 学会発表

- 1) "Germline mutations associated with polycomb repressive complex 2 cause Weaver syndrome (Poster) Imagawa E, Higashimoto K, Sakai Y, Numakura C, Okamoto N, Matsunaga S, Ryo A, Sato Y, Sanefuji M, Ihara K, Takada Y, Nishimura G, Saito H, Mizuguchi T, Miyatake S, Nakashima M, Miyake N, Soejima H, Matsumoto N. The 67th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics. 2017.10.17-21. Orange County Convention Center, Orlando, FL, U.S.A."
- 2) N. Okamoto, H. Sakamoto, K. Yanagi, T. Kaname, Biallelic loss-of-function mutations of EZH1 may cause novel developmental disorder, 欧州人類遺伝学会, イタリア, ポスター, 2018
- 3) K. Yanagi, M. Minatogawa, M. Iso, K. Sato, N. Okamoto, Y. Matsubara, T. Kaname, A large deletion of the MECP2 gene in a Japanese patient with severe phenotype of Rett syndrome, 欧州人類遺伝学会, イタリア, ポスター, 2018
- 4) Nobuhiko Okamoto, Yukinao Shibukawa, Atsushi Takata, Noriko Miyake, Naomichi Matsumoto, A novel mutation in RALA and Noonan-like syndrome, 米国人類遺伝学会, アメリカ サンディエゴ, ポスター, 2018
- 5) Yanagi, K. Minatogawa, M. Takeshita, M. Satou, K. Okamoto N, Matsubara, Y. Kaname, T. Entire structure of MECP2cDNA expressed in a patient with Rett syndrome bearing a large deletion between the exon 4 of MECP2 and the upstream region of IRAK 欧州人類遺伝学会. スウェーデン. ポスター. 2019
- 6) Okamoto N, Miya, F. Tsunoda, T. Kato, M. Saitoh, S. Kanemura, Y. Kosaki, K. .Microcephaly and intellectual disability with novel compound heterozygous WARS

mutations 欧州人類遺伝学会. スウェーデン. ポスター. 2019

- 7) Nishi, E. Uehara, T. Kosaki, K. Okamoto N. The Clinical features of individuals of Hypotonia, ataxia, and delayed development syndrome (HADDS) with recurrent EBF3 mutations 欧州人類遺伝学会. スウェーデン. ポスター. 2019
- 8) Nishi, E. Mishima, Y. Kishimoto, Y. Kaname, T. Okamoto N. Clinical features of individual with Birk Barel syndrome. 米国人類遺伝学会. ヒューストン. ポスター. 2019
- 9) Hosoki, K. Miyatake, S. Miyake, N. Matsumoto, N. Okamoto N. Rare syndromes with X-linked cerebellar hypoplasia revealed by whole-exome sequencing. 米国人類遺伝学会. ヒューストン. ポスター. 2019
- 10) K. Hosoki, S. Miyatake, N. Miyake, N. Matsumoto, N. Okamoto Novel SON de novo mutation in a patient with a severe neurodevelopmental disorder. 米国人類遺伝学会. ヒューストン. ポスター. 2019
- 11) IGF2 overexpression due to IGF2-DMR0 hypomethylation in Sotos syndrome. Higashimoto K, Watanabe H, Miyake N, Morita S, Horii T, Maeda T, Hidaka H, Aoki S, Yatsuki H, Okamoto N, Hatada I, Matsumoto N, Soejima H. The 59th Annual Meeting of The Japanese Teratology Society, The 13th World Congress of The International Cleft Lip and Palate Foundation 2019.7.26-29. 国内、口頭

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし