

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

「九州地区，成育医療施設としての支援機能，補助診断としての遺伝子診断，ヒストンアセチル化・メチル化異常症による先天異常症候群—歌舞伎症候群」

研究分担者 吉浦 孝一郎

長崎大学原爆後障害医療研究所・教授

研究要旨

ヒストンアセチル化・メチル化異常症について，診断基準・重症度分類・全身管理のチェックポイントを適用しながら，遺伝子診断の結果と照合し，臨床遺伝専門医の臨床診断と遺伝子診断結果の合致率/非合致率の検討，遺伝子変異陽性例と陰性例の違いなど検討する。特に，歌舞伎症候群（KS）についてコンサルトが多く，KSについての研究が主である。そのために，臨床遺伝専門医からの症例コンサルトについては，遺伝子診断を実施し臨床の補助を行い，遺伝子診断結果と臨床症状の収集にあたる。

コンサルトを受け遺伝子診断に携わった症例は，以下のものである。歌舞伎：14+10（変異有り+変異なし），Rubinstein-Taybi：2+1，発作性運動誘発性舞蹈アテトーゼ：1+0，自己免疫性リンパ増殖症候群：1+0，コルネリア・デ・ランゲ症候群（NIPBL, RAD21, SMC3, HDAC8, SMC1A, STAG2, ESCO1, ESCO2, MAU2）：2+1，Nagar症候群（SF3B）：1+0，Van der Woude症候群（IRF6）：1+0，Tricho-rhino-phalangeal 症候群 1型：1+0，Noonan 症候群（PTPN11）：1+0，Sotos 症候群（NSD1）：2+0，Simpson Golabi 症候群（PTCH1）：1+0，CHARGE 症候群（CHD7）：1+0，多発性外骨腫：1+0。

吉浦孝一郎・長崎大学原爆後障害医療研究所・教授

A. 研究目的

ヒストンアセチル化・メチル化異常症について，診断基準・重症度分類・全身管理のチェックポイントを適用しながら，遺伝子診断の結果と照合し，臨床遺伝専門医の臨床診断と遺伝子診断結果の合致率/非合致率の検討，遺伝子変異陽性例と陰性例の違いなど検討する。遺伝子診断による変異陽性例と変異陰性例について臨床症状の比較検討を行い，患者診断・管理について臨床診断側と遺伝子診断側から互いに補完できるような診断体制，診断基準の改定に寄与していく。

特に，歌舞伎症候群（KS）についてコンサルトが多く，KSについての研究が主である。そのために，臨床遺伝専門医からの症例コンサルトについては，多くの遺伝性疾患の遺伝子診断を実施し臨床の補助を行い，遺伝子診断結果と臨床症状の収集にあたる。特に，長く研究を継続しているは，主たる研究対象疾患である。歌舞伎症候群は，筋緊張低下，発達遅延，知的障害に加え，下眼瞼外側1/3の外反を含む特徴

的顔貌，指尖部の隆起，特徴的な鼻尖部や耳が臨床診断の根拠となる。しかし，KMT2D遺伝子とKDM6A遺伝子の変異陰性例が20～30%程度認められ，逆に症状がそろっていないがKMT2D変異例が存在するなど，KMT2D変異症候群（歌舞伎症候群）の症状は多様であり，患者症状を基本としつつ遺伝子解析を取り入れて，症例を蓄積し，生誕時～小児期～成人期～中高齢期までの臨床像を明らかにすることで，個別患者への対応のガイドライン策定が可能となる。そのため，典型例と非典型例の両方を遺伝子診断解析対応とし，病態と遺伝子変異との対応の検討をおこない，患者管理の基礎データ蓄積を図ることが目的である。

同時にDNAメチル化を検査対象とする簡便な検査法の発展開発を目指した。ヒストン修飾酵素異常症は，最終的にはDNAメチル化としてゲノム上にエピジェネティック変化を刻印しているのではないかと考え，簡便なターゲット領域CpGアイランドメチル化解析法の開発も目指し，患者群の管理のために，遺伝子診断とは異

なった重症度分類・患者層別化の方法を開発することを目的とした。

B. 研究方法

変異解析は、いわゆるターゲット・再シーケンスとして、個別遺伝子の capture オリゴヌクレオチドによってターゲット部位の濃縮後に次世代シーケンサーにて塩基配列を決定した。次世代シーケンサーにて見つかった変異の確定と、遺伝子サイズが小さい場合の変異探索に、キャピラリーシーケンサーを用いた。

DNA メチル化解析は、NEBNext Enzymatic Methyl-seq (EM-seq) を利用し、DNA 濃縮と組み合わせ、DNA メチル化解析法を考案した。HCT116 DKO 細胞由来の非メチル化 DNA と同細胞由来メチル化 DNA を適切量混合して、メチル化割合の算定が可能かを検討した。また、それに引き続き、歌舞伎症候群で変化が認められる CpG アイランドに絞って、Capture-EMseq にてメチル化プロファイリングを実施した。

コンサルトを受け遺伝子診断に携わった症例は、以下のものである。歌舞伎：24例、Rubinstein-Taybi：3例、発作性運動誘発性舞踏アテトーゼ (PRRT2)：1例、自己免疫性リンパ増殖症候群 (TNFAIP3)：1例、コルネリア・デ・ランゲ症候群 (NIPBL, RAD21, SMC3, HDAC8, SMC1A, STAG2, ESCO1, ESCO2, MAU2)：3例、Nagar症候群 (SF3B)：1例、Van der Woude症候群 (IRF6)：1例、Trichorhino-phalangeal 症候群 1型：1例、Noonan 症候群 (PTPN11)：1例、Sotos 症候群 (NSD1)：2例、Simpson Golabi 症候群 (PTCH1)：1例、CHARGE 症候群 (CHD7)：1例、多発性外骨腫：1例。

(倫理面への配慮)

解析を依頼された症例は、全ゲノムシーケンスおよび全ゲノムエピゲノムシーケンス解析が可能となるようにインフォームド・コンセントを得て解析を実施している。試料は、今後の解析のために DNA を保管している。解析に関するヒトゲノム・遺伝子火使役研究倫理審査は、長崎大学で受け許可の元で実施している。

C. 研究結果

Rubinstein-Taybi症候群1例、歌舞伎症候群4例は遺伝子変異が認められなかった。

発作性運動誘発性舞踏アテトーゼ (PRRT2) 1例、Rubinstein-Taybi (CREBBP, EP300) 2例、自己免疫性リンパ増殖症候群 (TNFAIP3) 1例、歌舞伎症候群 (KMT2D, KDM6A) 9例の遺伝子診断を補助的に活用し

た。遺伝子診断確定例が、発作性運動誘発性舞踏アテトーゼ 1, Rubinstein-Taybi症候群1例、自己免疫性リンパ増殖症候群1例、歌舞伎症候群5例が遺伝子診断でも変異が確定された。変異確定された歌舞伎症候群のうち1例は、KMT2D遺伝子の3'UTR の新生変異であった。本例は、タンパク翻訳に直接関係しない遺伝子部分の変異であるので、なぜ歌舞伎症候群の原因であるかは不明である。

歌舞伎症候群のCpGアイランドのメチル化解析において、メチル化アレル頻度を用いた主成分分析の結果、歌舞伎症候群は、特異的な歌舞伎クラスターを形成していた。ただし、歌舞伎クラスターに含まれない変異陽性例や、歌舞伎クラスターに含まれない変異陰性例も存在する。歌舞伎クラスターには、変異が見つからない患者も含まれ、非理患者は全く含まれておらず、CpGメチル化解析を検査ととらえると特異度100%であった。

D. 考察

歌舞伎症候群は、筋緊張低下、発達遅延、知的障害に加え、下眼瞼外側 1/3 の外反を含む特徴的顔貌、指尖部の隆起、特徴的な鼻尖部や耳が臨床診断の根拠となる。しかし、KMT2D 遺伝子と KDM6A 遺伝子の変異陰性例が 20~30%程度認められ、逆に症状がそろっていないが KMT2D 変異例が存在するなど、KMT2D 変異症候群 (歌舞伎症候群) の症例は多様であり、遺伝子解析を基盤として症例を蓄積し、生誕時~小児期~成人期~中高齢期までの臨床像を明らかにすることで個別の症例についての将来の予測を伝えたり、管理を容易にすることができたりする。ただし、残念ながら、歌舞伎症候群においては、変異の有り無しで症状の決定的な差異は認められないようである。

KMT2D 遺伝子の 3'UTR 部位の de novo (新生) 変異は、患者のみの遺伝子診断では、原因変異である結論付けることは不可能である。今後、どのような機序で疾患になっているのかを解明する必要があるが、厚生行政の観点からは、先天異常一遺伝子疾患の遺伝子診断は、トリオで実施することの重要性が強調される。また、可能な限り UTR 領域も解析対象に含めるべきであると考えられる。

DNA メチル化解析法は、既知の部位が判っている (疾患との対応が付いている) 場合には、メチル化割合を算出して診断が可能であると考えられる。既知の疾患でメチル化 DNA の割合が変化しているものに関しては、診断可能なシステムを立ち上げることが出来た。歌舞伎症候群の CpG メチル化プロファイリングは、検査として有効であると同時に患者の層別化に

有効な可能性がある。今後、解析試料数を増やしてさらに検討が必要である

歌舞伎症候群に限らず、ある症候群を疑われてから実施する遺伝子診断において、典型例・非典型例のいずれからでも、既知の原因遺伝子に変異が見つかる陽性例と変異が見つからない陰性例が混在する。非典型例では変異陰性例が多いが、遺伝子診断だけでは確定診断検査としては不十分で、臨床遺伝専門医の臨床診断は尊重されるべきであると考え。変異陰性例をゲノム研究の視点から見ると、変異陰性例は新規の病原遺伝子の発見に繋がる可能性があり、典型例であるから遺伝子診断を省略して良いことにはならないと考える。また、今回のようなメチル化解析が診断のツールとして有効となってくれば、将来的には変異陰性例もゲノム診断（メチル化プロファイリング診断）の対象可能となる。遺伝子変異が無いからとの理由で臨床診断が覆されるべきではない。

E. 結論

原因不明の神経発達遅滞や免疫不全症の網羅的な遺伝子診断（エクソーム解析）から KMT2D 遺伝子変異が認められることもある。特定疑わしい遺伝性疾患で変異が認められない場合や全くの新規症候群の場合には、網羅的な遺伝子診断が有効に機能することが公知となっており、網羅的遺伝子診断を実施して、変異陰性例も情報収集して将来の患者さん管理に役立てることが肝要である。特に、ヒストンアセチル化・メチル化酵素遺伝子異常症は、神経発達遅滞の非特異的病態が前面に出ること多く、網羅的遺伝子解析も、日本全体として、遺伝子検査態勢の充実が求められる。

ヒストン修飾酵素異常症に対する CpG アイランドメチル化頻度解析は、今後、患者層別化、病態解析、診断の手段として利用出来る可能性がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 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. Tryggestad, S. Chernausek, 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

- 2) 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. Ragge, 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
- 3) A. Seki, T. Ishikawa, X. Daumy, H. Mishima, J. Barc, R. Sasaki, K. Nishii, K. Saito, M. Urano, S. Ohno, S. Otsuki, H. Kimoto, A. E. Baruteau, A. Thollet, S. Fouchard, S. Bonnaud, P. Parent, Y. Shibata, J. P. Perrin, H. Le Marec, N. Hagiwara, S. Mercier, M. Horie, V. Probst, K. I. Yoshiura, R. Redon, J. J. Schott, and N. Makita, „Progressive Atrial Conduction Defects Associated With Bone Malformation Caused by a Connexin-45 Mutation, J Am Coll Cardiol, vol. 70 no. 3, 358-370,2017,
- 4) Y. Oshima, T. Yamamoto, T. Ishikawa, H. Mishima, A. Matsusue, T. Umehara, T. Murase, Y. Abe, S. I. Kubo, K. I. Yoshiura, N. Makita, and K. Ikematsu, „Postmortem genetic analysis of sudden unexpected death in infancy: neonatal genetic screening may enable the prevention of sudden infant death., J Hum Genet, vol. 62 no. 11, 989-995,2017
- 5) M. Motokawa, S. Watanabe, A. Nakatomi, T. Kondoh, T. Matsumoto, K. Morifuji, H. Sawada, T. Nishimura, H. Nuno, K. I. Yoshiura, H. Moriuchi, and S. Dateki, „A hot-spot mutation in CDC42 (p.Tyr64Cys) and novel phenotypes in the third patient with Takenouchi-Kosaki

- syndrome., *J Hum Genet*, vol. 63 no. 3, 387-390,2018
- 6) Y. Morimoto, M. Shimada-Sugimoto, T. Otowa, S. Yoshida, A. Kinoshita, H. Mishima, N. Yamaguchi, T. Mori, A. Imamura, H. Ozawa, N. Kurotaki, C. Ziegler, K. Domschke, J. Deckert, T. Umekage, M. Tochigi, H. Kaiya, Y. Okazaki, K. Tokunaga, T. Sasaki, K. I. Yoshiura, and S. Ono, „Whole-exome sequencing and gene-based rare variant association tests suggest that PLA2G4E might be a risk gene for panic disorder., *Transl Psychiatry*, vol. 8 no. 1,41,2018
 - 7) Y. Morimoto, S. Ono, A. Imamura, Y. Okazaki, A. Kinoshita, H. Mishima, H. Nakane, H. Ozawa, K. I. Yoshiura, and N. Kurotaki, „Deep sequencing reveals variations in somatic cell mosaic mutations between monozygotic twins with discordant psychiatric disease., *Hum Genome Var*, vol. 4,17032,2017
 - 8) K. Miura, T. Kurabayashi, C. Satoh, K. Sasaki, T. Ishiguro, K. I. Yoshiura, and H. Masuzaki, „Fetiform teratoma was a parthenogenetic tumor arising from a mature ovum., *J Hum Genet*, vol. 62 no. 9, 803-808,2017
 - 9) M. Kitajima, K. Miura, T. Inoue, Y. Murakami, Y. Kitajima, N. Murakami, K. Taniguchi, K. I. Yoshiura, and H. Masuzaki, „Two consecutive successful live birth in woman with 17alpha hydroxylase deficiency by frozen-thaw embryo transfer under hormone replacement endometrium preparation., *Gynecol Endocrinol*, vol. 34 no. 5, 381-384,2018
 - 10) A. Iwanaga, Y. Okubo, M. Yozaki, Y. Koike, Y. Kuwatsuka, S. Tomimura, Y. Yamamoto, H. Tamura, S. Ikeda, K. Maemura, E. Tsuiki, T. Kitaoka, Y. Endo, H. Mishima, K. I. Yoshiura, T. Ogi, H. Tanizaki, M. Wataya-Kaneda, T. Hattori, and A. Utani, „Analysis of clinical symptoms and ABCC6 mutations in 76 Japanese patients with pseudoxanthoma elasticum., *J Dermatol*, vol. 44 no. 6, 644-650,2017
 - 11) T. Ishikawa, S. Ohno, T. Murakami, K. Yoshida, H. Mishima, T. Fukuoka, H. Kimoto, R. Sakamoto, T. Ohkusa, T. Aiba, A. Nogami, N. Sumitomo, W. Shimizu, K. I. Yoshiura, H. Horigome, M. Horie, and N. Makita, „Sick sinus syndrome with HCN4 mutations shows early onset and frequent association with atrial fibrillation and left ventricular noncompaction., *Heart Rhythm*, vol. 14 no. 5, 717-724,2017
 - 12) M. Horai, S. Satoh, M. Matsuo, M. Iwanaga, K. Horio, T. Jo, Y. Takasaki, Y. Kawaguchi, H. Tsushima, S. Yoshida, M. Taguchi, H. Itonaga, Y. Sawayama, J. Taguchi, Y. Imaizumi, T. Hata, Y. Moriuchi, D. Haase, K. I. Yoshiura, and Y. Miyazaki, „Chromosomal analysis of myelodysplastic syndromes among atomic bomb survivors in Nagasaki., *Br J Haematol*, vol. 180 no. 3, 381-390,2018
 - 13) S. Dateki, A. Nakatomi, S. Watanabe, H. Shimizu, Y. Inoue, H. Baba, K. I. Yoshiura, and H. Moriuchi, „Identification of a novel heterozygous mutation of the Aggrecan gene in a family with idiopathic short stature and multiple intervertebral disc herniation., *J Hum Genet*, vol. 62 no. 7, 717-721,2017
 - 14) T. Asano, H. Furukawa, S. Sato, M. Yashiro, H. Kobayashi, H. Watanabe, E. Suzuki, T. Ito, Y. Ubara, D. Kobayashi, N. Iwanaga, Y. Izumi, K. Fujikawa, S. Yamasaki, T. Nakamura, T. Koga, T. Shimizu, M. Umeda, F. Nonaka, M. Yasunami, Y. Ueki, K. Eguchi, N. Tsuchiya, S. Tohma, K. I. Yoshiura, H. Ohira, A. Kawakami, and K. Migita, „Effects of HLA-DRB1 alleles on susceptibility and clinical manifestations in Japanese patients with adult onset Still's disease., *Arthritis Res Ther*, vol. 19 no. 1,199,2017
 - 15) H. Hidaka, K. Higashimoto, S. Aoki, H. Mishima, C. Hayashida, T. Maeda, Y. Koga, H. Yatsuki, K. Joh, H. Noshiro, R. Iwakiri, A. Kawaguchi, K. I. Yoshiura, K. Fujimoto, and H. Soejima, „Comprehensive methylation analysis of imprinting-associated differentially methylated regions in colorectal cancer,” *Clin Epigenetics*, vol. 10, no. 1, pp. 150, Dec 4, 2018.
 - 16) T. Kikuri, H. Mishima, H. Imura, S. Suzuki, Y. Matsuzawa, T. Nakamura, S. Fukumoto, Y. Yoshimura, S. Watanabe, A. Kinoshita, T. Yamada, M. Shindoh, Y. Sugita, H. Maeda, Y. Yawaka, T. Mikoya, N. Natsume, and K. I. Yoshiura, „Patients with SATB2-associated syndrome exhibiting multiple odontomas,” *Am J Med Genet A*, vol. 176, no. 12, pp. 2614-2622, Dec, 2018.
 - 17) T. Shirakawa, Y. Nakashima, S. Watanabe, S. Harada, M. Kinoshita, T. Kihara, Y. Hamasaki, S. Shishido, K. I. Yoshiura, H. Moriuchi, and S. Dateki, „A novel heterozygous GLI2 mutation in a patient with congenital urethral stricture and renal hypoplasia/dysplasia leading to end-stage renal failure,” *CEN Case Rep*, vol. 7, no. 1, pp. 94-97, May, 2018.
 - 18) K. Kiyota, K. I. Yoshiura, R. Houbara, H. Miyahara, S. Korematsu, and K. Ihara, „Auto-immune disorders in a child with PIK3CD variant and 22q13 deletion,” *Eur J Med Genet*, vol. 61, no. 10, pp. 631-633, Oct, 2018.
 - 19) Y. S. Hori, A. Yamada, N. Matsuda, Y. Ono, D. Starenki, N. Sosonkina, K. I. Yoshiura, N. Niikawa, and T. Ohta, „A Novel Association between the 27-bp Deletion and 538G>A

- Mutation in the ABCC11 Gene.” *Hum Biol*, vol. 89, no. 4, pp. 305-307, Oct, 2017.
- 20) S. Sato, H. Itonaga, M. Taguchi, Y. Sawayama, D. Imanishi, H. Tsushima, T. Hata, Y. Moriuchi, H. Mishima, A. Kinoshita, K. I. Yoshiura, and Y. Miyazaki, “Clonal dynamics in a case of acute monoblastic leukemia that later developed myeloproliferative neoplasm,” *Int J Hematol*, vol. 108, no. 2, pp. 213-217, Aug, 2018.
 - 21) Y. Murakami, K. Miura, S. Sato, A. Higashijima, Y. Hasegawa, S. Miura, K. I. Yoshiura, and H. Masuzaki, “Reference values for circulating pregnancy-associated microRNAs in maternal plasma and their clinical usefulness in uncomplicated pregnancy and hypertensive disorder of pregnancy,” *J Obstet Gynaecol Res*, vol. 44, no. 5, pp. 840-851, May, 2018.
 - 22) T. Koga, K. Migita, T. Sato, S. Sato, M. Umeda, F. Nonaka, S. Fukui, S. Y. Kawashiri, N. Iwamoto, K. Ichinose, M. Tamai, H. Nakamura, T. Origuchi, Y. Ueki, J. Masumoto, K. Agematsu, A. Yachie, K. I. Yoshiura, K. Eguchi, and A. Kawakami, “MicroRNA-204-3p inhibits lipopolysaccharide-induced cytokines in familial Mediterranean fever via the phosphoinositide 3-kinase gamma pathway,” *Rheumatology (Oxford)*, vol. 57, no. 4, pp. 718-726, Apr 1, 2018.
 - 23) K. Shimizu, D. Oba, R. Nambu, M. Tanaka, E. Oguma, K. Murayama, A. Ohtake, K. I. Yoshiura and H. Ohashi. Possible mitochondrial dysfunction in a patient with deafness, dystonia, and cerebral hypomyelination (DDCH) due to BCAP31 Mutation. *Mol Genet Genomic Med*;8.e1129.2020
 - 24) 吉浦孝一郎, “全ゲノム関連解析研究 (GWAS)の原理と考え方,” *遺伝子医学*, vol. 9, no. 1, pp. 114-121, 2019.01, 2019.
 - 25) S. Dateki, S. Watanabe, H. Mishima, T. Shirakawa, M. Morikawa, E. Kinoshita, K. I. Yoshiura and H. Moriuchi. A homozygous splice site ROBO1 mutation in a patient with a novel syndrome with combined pituitary hormone deficiency. *J Hum Genet*;64.341-346.2019
 - 26) H. Shimizu, S. Watanabe, A. Kinoshita, H. Mishima, G. Nishimura, H. Moriuchi, K. I. Yoshiura and S. Dateki. Identification of a homozygous frameshift variant in RFLNA in a patient with a typical phenotype of spondylocarpotarsal synostosis syndrome. *J Hum Genet*;64.467-471.2019
 - 27) Y. Morimoto, S. Yoshida, A. Kinoshita, C. Satoh, H. Mishima, N. Yamaguchi, K. Matsuda, M. Sakaguchi, T. Tanaka, Y. Komohara, A. Imamura, H. Ozawa, M. Nakashima, N. Kurotaki, T. Kishino, K. I. Yoshiura and S. Ono. Nonsense mutation in CFAP43 causes normal-pressure hydrocephalus with ciliary abnormalities. *Neurology*;92.e2364-e2374.2019
 - 28) Y. Yamashita, A. Nishikawa, Y. Iwahashi, M. Fujimoto, I. Sasaki, H. Mishima, A. Kinoshita, H. Hemmi, N. Kanazawa, K. Ohshima, K. I. Imadome, S. I. Murata, K. I. Yoshiura, T. Kaisho, T. Sonoki and S. Tamura. Identification of a novel CCDC22 mutation in a patient with severe Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis and aggressive natural killer cell leukemia. *Int J Hematol*;109.744-750.2019
 - 29) S. Matsuno, H. Furuta, K. Kosaka, A. Doi, T. Yorifuji, T. Fukuda, T. Senmaru, S. Uraki, N. Matsutani, M. Furuta, H. Mishima, H. Iwakura, M. Nishi, K. Yoshiura, M. Fukui and T. Akamizu. Identification of a variant associated with early-onset diabetes in the intron of the insulin gene with exome sequencing. *J Diabetes Investig*;10.947-950.2019
 - 30) H. Mishima, H. Suzuki, M. Doi, M. Miyazaki, S. Watanabe, T. Matsumoto, K. Morifuji, H. Moriuchi, K. I. Yoshiura, T. Kondoh and K. Kosaki. Evaluation of Face2Gene using facial images of patients with congenital dysmorphic syndromes recruited in Japan. *J Hum Genet*;64.789-794.2019
 - 31) D. Masui, S. Fukahori, T. Mizuochi, Y. Watanabe, K. Fukui, S. Ishii, N. Saikusa, N. Hashizume, N. Higashidate, S. Sakamoto, A. Takato, K. I. Yoshiura, Y. Tanaka and M. Yagi. Cystic biliary atresia with paucity of bile ducts and gene mutation in KDM6A: a case report. *Surg Case Rep*;5.132.2019
 - 32) Y. Hamaguchi, M. Aoki, S. Watanabe, H. Mishima, K. I. Yoshiura, H. Moriuchi and S. Dateki. KAT6B-related disorder in a patient with a novel frameshift variant (c.3925dup). *Hum Genome Var*;6.54.2019
 - 33) M. Shibano, A. Watanabe, N. Takano, H. Mishima, A. Kinoshita, K. I. Yoshiura and T. Shibahara. Target Capture/Next-Generation Sequencing for Nonsyndromic Cleft Lip and Palate in the Japanese Population. *Cleft Palate Craniofac J*;57.80-87.2020
 - 34) A. Tanaka, M. Matsuse, V. Saenko, T. Nakao, K. Yamanouchi, C. Sakimura, H. Yano, E. Nishihara, M. Hirokawa, K. Suzuki, A. Miyauchi, S. Eguchi, K. I. Yoshiura, S. Yamashita, T. Nagayasu and N. Mitsutake. TERT mRNA Expression as a Novel Prognostic Marker in Papillary Thyroid Carcinomas. *Thyroid*;29.1105-1114.2019
 - 35) Y. Endo, T. Koga, M. Nakashima, H. Mishima, K. I. Yoshiura and A. Kawakami. Atypical

phenotype without fever in a Japanese family with an autosomal dominant transmission of familial Mediterranean fever due to heterozygous MEFV Thr577Asn mutations. Clin Exp Rheumatol;37 Suppl 121.161-162.2019

- 36) M. Taguchi, H. Mishima, Y. Shiozawa, C. Hayashida, A. Kinoshita, Y. Nannya, H. Makishima, M. Horai, M. Matsuo, S. Sato, H. Itonaga, T. Kato, H. Taniguchi, D. Imanishi, Y. Imaizumi, T. Hata, M. Takenaka, Y. Moriuchi, Y. Shiraiishi, S. Miyano, S. Ogawa, K. I. Yoshiura and Y. Miyazaki. Genome analysis of myelodysplastic syndromes among atomic bomb survivors in Nagasaki. Haematologica;105358-365.2020

2. 学会発表

(1) 国際学会

European Human Genetics Conference, 2017. May 27-30, Copenhagen, Denmark.(Poster: P05) Watanabe R., Ohno S., Aiba T., Ishikawa T., Nakano Y., Aizawa Y., Hayashi K., Murakoshi N., Nakajima T., Yagihara N., Shigemizu D., Mishima H., Sudo T., Higuchi C., Takahashi A., Sekine A., Minamino N., Makiyama T., Tanaka Y., Murata H., Hayashi M., Iwasaki Y., Watanabe A., Tachibana M., Morita H., Miyamoto Y., Yoshiura K., Tsunoda T., Watanabe H., Kurabayashi M., Nogami A., Kihara Y., Makita N., Shimizu W., Horie M., Tanaka T. Identification of novel long QT syndrome-associated mutations by targeted sequencing analyses. European Human Genetics Conference, 2017. May 27-30, Copenhagen, Denmark. 【ポスター】(Plenary Session: PL2.3) Gordon C.T., Xue S., Yigit G., Filali H., Chen K., Rosin N., Yoshiura K., Oufademl M., Beck T., Dion C., Sefiani A., Kayserili H., Murphy J., Chatdokmaiprai C., Hillmer A., Wattanasirichaigoon D., Lyonnet S., Magdinier F., Javed A., Blewitt M., Amiel J., Wollnik B., Reversade B. De novo gain-of-function mutations in the epigenetic regulator SMCHD1 cause Bosma arhinia microphthalmia syndrome. 【口演】

American Society of Human Genetics Annual Meeting 2017, 2017 October 17-21, Orland, USA. (Poster: 1843W) Yoriko Watanabe, Satoshi Watanabe, Chisei Sato, Sachiko Ogasawara, Jun Akiba, Masayoshi Kage, Hirohisa Yano, Kaori Fukui, Tatsuki Mizuochi, Shoji Yano, Kiyoshi Hayasaka, Yushiro Yamashita, Takumi Kawaguchi, Takuji Torimura, Koh-ichiro Yoshiura. Identification of I287S homozygous mutation in the MLX gene in an infant with non-alcoholic steatohepatitis: A case report. American

Society of Human Genetics Annual Meeting 2017, 2017 October 17-21, Orland, USA. 【ポスター】

The 2nd International Symposium of the Network-type Joint Usage/Research Center for Radiation Disaster Medical Science, Feb 3-4, 2018, Ryojyun Hall, Nagasaki University, Nagasaki, Japan.(P-28) Kinoshita A., Mishima H., Saitoh S., Yoshiura K., Novel transcript of IPTR1 contributes to the development of anterior eye segment. 【ポスター】

(2) 国内学会

第59回日本小児神経学会学術集会, 2017年6月15日(木)-17日(土), 大阪国際会議場, 大阪. (Poster: P-159) 里龍晴, 原口康平, 森山薫, 渡辺聡, 神村直久, 吉浦孝一郎, 森内浩幸. A case of epileptic encephalopathy combine with various involuntary movement, sever psychomotor retardation with KCNA2 gene mutation. 【ポスター】

第24回遺伝性疾患に関する出生前診断研究会, 久留米大学病院本館第一会議室, 2017年9月9日(土), 久留米, 福岡. 三春範夫, 吉浦孝一郎, 佐々木晃, 正路貴代. 全エクソーム解析で判明したosteogenesis imperfectaの1例. 【口演】

日本人類遺伝学会 第62回大会, 2017年11月15日(水)~18日(土), 神戸国際会議場, 神戸. The 62nd Annual Meeting of the Japan Society of Human Genetics, 2017, 11, 15-18. Kobe. (P-197) 鳥尾倫子, 古賀のりこ, 赤峰哲, 吉浦孝一郎, 酒井康成, 大賀正一. BCORナンセンス変異にもとづくOFCD症候群の一例. 【ポスター】

(O-25) Hitomi Shimizu, Hideki Motomura, Satoshi Watanabe, Hiroyuki Mishima, Hiroyuki Moriuchi, Koh-ichiro Yoshiura, Sumito Dateki. Genetic and clinical analyses in Japanese Patients with Sitosterolemia. 【口演】

(O-41) Yoshiro Morimoto, Shintaro Yoshida, Akira Kinoshita, Hiroyuki Mishima, Naohiro Yamaguchi, Akira Imamura, Naohiro Kurotaki, Hiroki Ozawa, Koh-ichiro Yoshiura, Shinji Ono. Gene-based rare variants association test implicates PLA2G4E as a risk gene for panic disorder. 【口演】

(O-63) Tomohiro Koga, Kiyoshi Migita, Shuntaro Sato, Kiyonori Miura, Hideki Masuzaki, Koh-ichiro Yoshiura, Atsushi Kawakami. MicroRNA-204-3p inhibits TLR4-related cytokines in family Mediterranean fever by targeting the PI3K signaling. 【口演】

(O-82) Akira Kinoshita, Kaname Ohyama, Susumu Tanimura, Katsuya Matsuda, Miroyuki Mishima, Masahiro Nakajima, Shinji Saitoh, Koh-ichiro Yoshiura. Novel transcript of *ITPR1* contributes to the development of anterior eye segment. 【口演】

(P-077) Shinji Saitoh, Akira Kinoshita, Kana Hosoki, Hiroyuki Mishima, Kiyotaka Tomiwa, Naoko Ishihara, Yutaka Negishi, Naoko Asahina, Hideaki Shiraishi, Koh-ichiro Yoshiura. *De novo* mutations in the C-terminal region of *ITPR1* cause aniridia, cerebellar ataxia and intellectual disability, Gillespie syndrome. 【ポスター】

(P-162) Ryo Watanabe, Seiko Ohno, Takeshi Aiba, Taisuke Ishikawa, Yukiko Nakano, Yoshiyasu Aizawa, Kenshi Hayashi, Nobuyuki Murakoshi, Tadashi Nakajima, Nobue Yagihara, Daichi Shigemizu, Hiroyuki Mishima, Takeaki Sudo, Chihiro Higuchi, Atsushi Takahashi, Akihiro Sekine, Naoto Minamino, Takeshi Makiyama, Yoshihiro Tanaka, Hiroshige Murata, Meiso Hayashi, Yuki Iwasaki, Atsuyuki Watanabe, Motomi Tachibana, Hiroshi Morita, Yoshihiro Miyamoto, Koh-ichiro Yoshiura, Tatsuhiro Tsunoda, Hiroshi Watanabe, Masahiro Kurabayashi, Akihiko Nogami, Yasuki Kihara, Naomasa Makita, Wataru Shimizu, Minoru Horie, Toshiro Tanaka. Targeted deep sequencing reveals novel mutations in Japanese long QT syndrome patients. 【ポスター】

(P-228) Kanako Ishii, Vlad Tocan, Noriko Oyama, Naoko Toda, Kazuhiro Okubo, Yoshito Ishizaki, Koh-ichiro Yoshiura, Shouichi Ohga. A case suspected of mitochondrial complex III deficiency carrying BCS1L mutation presented with Fanconi syndrome. 【ポスター】

(P-231) Yoriko Watanabe, Satoshi Watanabe, Chisei Satoh, Sachiko Ogasawara, Jun Akiba, Masayoshi Kage, Hirohisa Yano, Kaori Fukui, Tatsuki Mizuochi, Shoji Yano, Kiyoshi Hayasaka, Yushiro Yamashita, Takumi Kawaguchi, Takuji Torimura, Koh-ichiro Yoshiura. Identification of I285S homozygous mutation on the *MLX* gene in an infant with non-alcoholic steatohepatitis. 【ポスター】

第44回日本胆道閉鎖症研究会, 2017年10月22日(日), 九州大学医学部同窓会館, 福岡.

石原潤, 水落建輝, 高木祐吾, 江田慶輔, 進藤亮太, 弓削康太郎, 福井香織, 渡邊順子, 橋詰直樹, 石井信二, 深堀優, 浅桐公男, 八木実, 吉浦孝一郎. 胆道閉鎖症 I cyst 型を合併した歌舞伎症候群の1例. 【口演】

第51回日本小児内分泌学会, 2017年9月28日(木)-30日(土), 梅田スカイビルタワーウェスト, 大阪. 大久保一宏, 石井加奈子, 大山紀子, トカン ヴラッド, 戸田尚子, 海老原健, 吉浦孝一郎, 井原健二, 大賀正一. 脂肪萎縮性糖尿病に先天性難聴を合併し, *PIK3R1* 遺

伝子に新生突然変異を認め SHORT 症候群と診断した一例. 【ポスター】

第27回臨床内分泌代謝 Update, 2017年11月24日(金)-25日(土), 神戸国際展示場, 兵庫. (EP-06) 大久保一宏, 石井加奈子, 大山紀子, トカン ヴラッド, 戸田尚子, 海老原健, 吉浦孝一郎, 井原健二, 大賀正一. *PIK3R1* 遺伝子に新生突然変異を認め, SHORT 症候群と診断した脂肪萎縮性糖尿病の一例. 【ポスター】

第1回日本循環器学会基礎研究フォーラム, 2018年1月6日(土)-7日(日), 品川インターシティホール, 東京. Ryo Watanabe, Naomasa Makita, Toshihiro Tanaka for Japanese LQTS Deep Sequencing Consortium. Next-generation sequencing targeting disease-associated candidate genes unveils novel missense mutations for long QT syndrome in Japanese patients. 【ポスター】

第40回日本小児遺伝学会学術集会, 2018年1月12日(金)-13日(土), 慶應義塾大学三田キャンパス, 東京. 福井香織, 渡邊順子, 吉浦孝一郎. 顕著な睡眠障害、発達障害を有する *CREBBP* 遺伝子のエクソン31の新規突然変異例. 【ポスター】

第1回日本免疫不全・自己炎症学会総会・学術集会, 2018年1月20日(土)-21日(日), ベルサール神田, 東京. 蒸野寿紀, 南弘一, 鈴木啓之, 森尾友宏, 今井耕輔, 三嶋博之, 吉浦孝一郎, 田村志宣, 山下友佑, 園木孝志. Evans 症候群および低ガンマグロブリン血症を発症した歌舞伎症候群の一例. 【ポスター】

難治性疾患実用化研究事業 免疫アレルギー疾患等実用化研究事業(免疫アレルギー疾患実用化研究分野) 2017年度合同成果報告会「疾患克服への革新と創造」, 2018年2月9日, パシフィコ横浜 会議センター, 横浜, 神奈川. (コンカレントセッション) 水澤英洋, その他. 未診断疾患に対する診断プログラム (IRUD). 【口演】

(K-03) 河合智子, 畑田出穂, 副島英伸, 吉浦孝一郎, 鏡雅代. 胎児発育不全で新規同定した遺伝子変異機能解析: エピゲノム脆弱性を背景とする新たな疾患概念の提唱と世界初のエピゲノム編集技術による治療法開発. 【ポスター】

(K-05) 吉浦孝一郎, 副島英伸, 要匡, 渡邊順子, 園田徹. ヒストン就職酵素異常疾患モデル動物作成と DNA メチル化異常の簡易診断法開発. 【ポスター】

(M-01) 水澤英洋, その他. 未診断疾患に対する診断プログラム (IRUD). 【ポスター】

(N-03) 邊見弘明, 小笹俊哉, 木下晃, 金城紀子, 吉浦孝一郎, 金澤伸雄, 改正恒靖. 中條-西村症

候群様新規プロテアソーム関連自己炎症症候群の病態解明。【ポスター】

(N-12) 川上 純, 古賀智裕, 吉浦孝一郎, 佐藤俊太朗, 山本弘史, 田中義正, 増本純也, 浦野 健, 右田清志, 上松一永, 谷内江 昭宏. 家族性地中海熱 (FMF) インフラマソームシグナル伝達異常をゲノム創薬で解決する開発研究。【ポスター】

(R-50) 黒滝直弘, 小澤寛樹, 白石祐一, 斎藤加代子, 斎藤伸, 吉浦孝一郎, 岩田修永, 城谷圭朗, 蒔田直昌, 本田純久. 臨床データを元に下発作性運動誘発性舞踏アテトーゼ (PKD) の発症機序の解明及び新規治療薬の開発。【ポスター】

第 25 回分子皮膚科学フォーラム, 2018 年 4 月 13-14 日, フォーポイントバイシェラトン 函館, 北海道. 金澤伸雄, 中谷友美, 原知之, 稲葉豊, 国本佳代, 古川福実, 神人正寿, 金城紀子, 水島恒裕, 三嶋博之, 木下晃, 吉浦孝一郎, 邊見弘明, 改正恒康. 中條-西村症候群からプロテアソーム関連自己炎症/免疫不全症候群へ。【口演】

第 3 回 放射線災害・医科学研究拠点カンファレンス, 平成 30 年 6 月 2 日 (土), 長崎大学熱帯医学研究所グローバルヘルス研究棟 1 階大セミナー室, 長崎. 蓬萊真喜子, 三嶋博之, 林田知佐, 木下 晃, 中根允文, 松尾辰樹, 鶴田一人, 柳原克紀, 佐藤信也, 今西大介, 今泉芳孝, 波多智子, 宮崎泰司, 吉浦孝一郎. 爆心地周辺被爆者の子孫における新規一塩基変化の検出。【口演】

宮崎泰司, 蓬萊真喜子, 鳥山愛生, 松尾真稔, 田口正剛, 糸永英弘, 佐藤信也, 澤山靖, 波多智子, 吉浦孝一郎, 岩永正子. 原爆被爆者および非被爆者の骨髄異形成症候群の研究。【口演】

日本人類遺伝学会第 63 回大会, 2018 年 10 月 10 日 (水) -13 日 (土), パシフィコ横浜, 神奈川. (O-91) 三嶋博之, 吉浦孝一郎. 低 depth 全ゲノムシーケンシングによるコピー数バリエーション検出の性能評価. (Evaluation of copy-number variation detection techniques using shallow-depth whole genome sequencing) 【口演】

(P-059) 伊達木澄人, 渡辺 聡, 吉浦孝一郎, 森内浩幸. ROBO1 遺伝子ホモ変異は, 複合型下垂体機能低下症を伴う新たな症候群の原因か? 日本人類遺伝学会第 63 回大会, 2018 年 10 月 10 日 (水) -13 日 (土), パシフィコ横浜, 神奈川。【ポスター】

(P-204) 長谷川ゆり, 東島 愛, 大橋和明, 三浦清徳, 吉浦孝一郎, 増崎英明. 妊娠を契機に深部静脈血栓症を発症し, 原因遺伝子を特定出来た AT-3 欠乏症の 1 例。【ポスター】

(P-209) 渡辺 聡, 伊達木澄人, 里 龍晴, 木原敏晴, 濱口 陽, 吉浦孝一郎, 森内浩幸. KAT6B ヘテロ接合性変異による Genitopatellar 症候群の 2 例。【ポスター】

(P-212) 森本芳郎, 小野慎治, 吉田真太朗, 三嶋博之, 木下 晃, 今村 明, 黒滝直弘, 小澤寛樹, 木住野達也, 吉浦孝一郎, 山口尚宏. CFAP43 遺伝子の機能喪失性変異は正常圧水頭症のリスク因子の可能性がある。【ポスター】

(P-268) 吉田真太朗, 森本芳郎, 小野慎治, 三嶋博之, 木下 晃, 今村 明, 黒滝直弘, 小澤寛樹, 木住野達也, 吉浦孝一郎. ロングリードシーケンサーのみによるヒトゲノム構造異常の評価。【ポスター】

ヤポネシアゲノム新学術領域研究 第一回 A01 班会議, 2018 年 9 月 8 日, 長崎大学原爆後障害医療研究所, 長崎. 吉浦孝一郎. 耳あか型遺伝子ハンティングと今後ヤのポネシアゲノムでの研究計画。【口演】

第 80 回日本血液学会学術集会, 2018 年 10 月 12 日 (金) -14 日 (日), 大阪国際会議場, 大阪. 山下友佑, 田村志宣, 福田有里, 小笹俊哉, 金澤伸雄, 邊見弘明, 吉浦孝一郎 改正恒康, 園木孝志. 新規 LIG4 遺伝子変異を導入した LIG4 症候群モデルマウス。【OS1-11A-4: 口演】

第 72 回日本人類学会大会 公開シンポジウム 2 DNA からみた人の進化 ~故宝来聰博士の業績を顕彰しつつ~. 2018 年 10 月 22 日, 国立遺伝学研究所講堂, 三島, 静岡. 吉浦孝一郎. 日本人のなか耳垢型多型。【口演】

日本放射線影響学会 第 61 回大会, 2018 年 11 月 7~9 日, 長崎ブリックホール, 長崎. 蓬萊真喜子, 三嶋博之, 林田知佐, 木下 晃, 中根充文, 松尾辰樹, 鶴田一人, 柳原克紀, 佐藤信也, 今西大介, 今泉芳孝, 波多智子, 宮崎泰司, 吉浦孝一郎. WS10-4: 次世代シーケンサーを用いた近距離被ばく者世代間での新規突然変異検出。【口演】

ヤポネシアゲノム新学術領域研究 第一回全体会議, 2018 年 11 月 11 日, 青山学院大学青山キャンパス, 創建ビル 14 号館第 16 会議室, 東京. 吉浦孝一郎. A01 班の活動紹介 3。【口演】

第 47 回日本免疫学会学術集会, 2018 年 12 月 10 日 (月) -12 日 (水), 福岡国際会議場, 福岡. 3-H-WS37-3-P: Noriko Kinjo, Hiroyuki Mishima, Akira Kinoshita, Koh-Ichiro Yoshiura, Tsunehiro Mizushima, Jun Hamazaki, Shigeo Murata, Nobuo Kanazawa. A case of neonatal-onset proteasome-associated autoinflammatory syndrome

resembling but distinct from Nakajo-Nishimura syndrome. 【ポスター】

3-H-WS37-4-O/P: Toshiya Ozasa, Hiroaki Hemmi, Akira Kinoshita, Takashi Kato, Takashi Orimo, Izumi Sasaki, Yuri Fukuda-Ohta, Noriko Kinjo, Koh-Ichiro Yoshiura, Tsunehiro Mizushima, Nobuo Kanazawa, Tsuneyasu Kaisho. Analysis of mice varying a novel mutation in a proteasome subunit gene identified in an autoinflammatory disease - Proteasome-associated autoinflammation and immunodeficiency disease (PRAID)-. 【Workshop 口演】

1-E-WS7-2-O/P: Hiroaki Hemmi, Toshiya Ozasa, Akira Kinoshita, Takashi Kato, Takashi Orimo, Izumi Sasaki, Yuri Fukuda-Ohta, Noriko Kinjo, Koh-Ichiro Yoshiura, Tsunehiro Mizushima, Nobuo Kanazawa, Tsuneyasu Kaisho. Impaired development of dendritic cells in proteasome subunit mutant mice. 【Workshop 口演】

日本小児学会長崎地方会，2018年12月16日，長崎市長崎大学病院。三嶋博之，近藤達郎，鈴木寿人，吉浦孝一郎，小崎健次郎：患者顔貌画像による先天性形態異常症候群診断補助システム Face2Gene の本邦症例を用いた性能評価。【口演】

第2回 日本免疫不全・自己炎症学会総会・学術集会，2019年2月2日（土）・3日（日），東京ガーデンテラス紀尾井町 紀尾井カンファレンス，東京。小浴秀樹，山下友佑，田志宣，金澤伸雄，大島孝一，三嶋博之，木下晃，吉浦孝一郎，園木孝志。FAS 遺伝子の compound heterozygous frameshift mutation を有する腸管 MALT リンパ腫の若年例。【口演】

第4回 放射線災害・医科学研究拠点カンファレンス，平成31年6月1日（土），広島大学臨床管理棟3階 大会議室（霞キャンパス），広島。吉浦孝一郎，森本芳郎，吉田真太郎，菰原義弘，松田勝也，中島正洋，三嶋博之，木下晃，小野慎治。ヒト正常圧水頭症の原因遺伝子。【口演】

第59回 日本先天異常学会学術集会，愛知学院大学名城公園キャンパス，2019年7月27日，名古屋。吉浦孝一郎。Genome Sequence for diagnosis and successive research of genetic disorders. 【口演】

第26回 出生前から小児期にわたるゲノム医療フォーラム，九州大学医学部コラボステーショ

ン I 2F 視聴覚ホール，2019年10月27日，福岡。 (1) 高尾真未，宮田海香子，松本正，三嶋博之，三浦清徳，吉浦孝一郎。当院の IRUD の実績と遺伝カウンセリングの実際。【口演】

(3) 宮田海香子，松本正，高尾真未，三嶋博之，三浦清徳，吉浦孝一郎。IRUD によって原因遺伝子が確定した家族の出生前検査に対する思い。【口演】

第64回 日本人類遺伝学会，長崎ブリックホール／長崎新聞社文化ホール，2019年11月6日～9日，長崎。 (S6-4) 長谷川ゆり，宮田海香子，三浦生子，吉浦孝一郎，三浦清徳。周産期領域における遺伝カウンセリング。【口演】

(O2-5) 及川将弘，瀬戸口優美香，榎本康子，久松和史，濱田哲夫，大坪竜太，松本恵，矢野洋，永安武，三嶋博之，木下晃，吉浦孝一郎。乳がん患者における血漿遊離 DNA (cfDNA) 濃度と血漿循環腫瘍 DNA (ctDNA) の解析。【口演】

(O6-5) 古賀智裕，三嶋博之，宮田海香子，三浦清徳，吉浦孝一郎，川上純。次世代シーケンサーを用いた日本全域の家族性地中海熱患者における MEFV 遺伝子の包括的解析。【口演】

(O16-1) 伊達木澄人，里龍晴，渡辺聡，宮田海香子，近藤達郎，松本正，吉浦孝一郎，森内浩幸。LARP7 遺伝子複合ヘテロ接合体変異による Alazami 症候群の2症例。【口演】

(P25-9) 三嶋博之，鈴木寿人，近藤達郎，吉浦孝一郎，小崎健次郎。本邦における先天性形態以上症候群患者の顔貌画像を用いた他診断補助システム Face2Gene の評価。【ポスター】

第42回小児遺伝学会学術集会，沖縄市町村自治会館，2020年2月28日～29日，沖縄。

川野奈々江，福島直喜，吉浦孝一郎，井原健二。重度の成長障害，精神運動発達遅滞を認めた Ogden 症候群の女児例。【口演】（コロナウイルスのため，学会中止）

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