

**厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患等克服研究事業**

**先天性異常の疾患群の診療指針と治療法開発をめざした  
情報・検体共有のフレームワークの確立**

**平成24年度～平成25年度 総合研究報告書**

**研究代表者 小崎健次郎**

**平成26(2014)年3月**

# 目 次

・ 研究班構成員名簿	.....
・ 総合研究報告書	.....
1 . 平成 2 4 ~ 2 5 年度総括研究報告	.....
小崎 健次郎 ( 慶應義塾大学・医学部・臨床遺伝学センター )	
2 . 遺伝子変異陽性患者の全国分布の把握と登録	.....
小崎 健次郎 ( 慶應義塾大学・医学部・臨床遺伝学センター )	
3 . ヒストンアセチル化・メチル化異常症の検出法に関する研究	.....
吉浦 孝一郎 ( 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 )	
4 . Ras/MAPKシグナル伝達異常関連症候群に関する研究	.....
松原 洋一 ( 独立行政法人国立成育医療研究センター・研究所 )	
5 . 先天性異常の疾患群に関する調査研究に関する研究 ; インプリンティング異常症	.....
緒方 勤 ( 浜松医科大学・小児科 )	
6 . Prader-Willi 症候群と Angelman 症候群との診断基準と 健康チェックの手引き作成に関する研究	.....
齋藤 伸治 ( 名古屋市立大学大学院・医学研究科 )	
7 . インプリンティング異常症ベックウィズ・ビーデマン症候群に関する研究	.....
副島 英伸 ( 佐賀大学医学部分子生命学講座 )	
8 . マルファン症候群類縁疾患の患者レジストリー	.....
森崎 裕子 ( 国立循環器病研究センター・研究所 )	
9 . マルファン症候群の日本人に適した診断基準と治療指針の作成	.....
武田 憲文 ( 東京大学医学部附属病院・循環器内科 )	
1 0 . 染色体脆弱症候群に関する研究	.....
松浦 伸也 ( 広島大学・原爆放射線医科学研究所 )	
1 1 . 「疾患特異的成長手帳」作成に関する研究	.....
小崎 里華 ( 独立行政法人国立成育医療研究センター・器官病態系内科部・遺伝診療科 )	
1 2 . ヤング・シン普森症候群の診療指針確立と情報・検体共有のためのシステム構築	.....
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 )	
1 3 . 先天性異常症候群の疾患特異的情報の患者家族への提供に関する研究	.....
大橋 博文 ( 埼玉県立小児医療センター・遺伝科 )	
1 4 . 先天異常症候群研究事業への患者家族の参加と情報提供に関する研究	.....
水野 誠司 ( 愛知県心身障害者コロニー中央病院・臨床第一部 )	
1 5 . CHARGE 症候群および Rubinstein-Taybi 症候群の疾患特異的健康手帳作成	.....
岡本 伸彦 ( 地方独立行政法人大阪府立病院機構・大阪府立母子保健総合医療センター )	
1 6 . 上信越成育医療施設としての支援機能および Wolf-Hirschhorn 症候群に関する研究	.....
古庄 知己 ( 信州大学医学部・遺伝子診療部 )	
1 7 . 国内既承認薬ライブラリーを用いた治療薬スクリーニング	.....
佐谷 秀行 ( 慶應義塾大学医学部先端医科学研究所 )	
1 8 . 先天性異常の疾患群の診療指針と治療法開発をめざした疾患 iPS 細胞の作製	.....
赤松 和土 ( 慶應義塾大学医学部生理学教室 )	
1 9 . 研究全体をカバーする倫理的な共通のフレームワークの作成と 検体管理に関する研究	.....
増井 徹 ( 独立行政法人医薬基盤研究所 難病・疾患資源研究部 )	
・ 資料	.....
資料 1 : 診断の手引き	
資料 2 : 診療の手引き ( 疾患特異的成長手帳 )	

- . 研究成果の刊行に関する一覧表 .....
- . 研究成果の刊行物・別冊 .....

厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業

「先天異常症候群の登録システムと治療法開発をめざした情報検体共有のフレームワークの確立」

区分	氏名	所属	職名
研究代表者	小崎健次郎	慶應義塾大学医学部 臨床遺伝学センター	教授
研究分担者	吉浦孝一郎	長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科	教授
	松原 洋一	独立行政法人国立成育医療研究センター・研究所	所長
	緒方 勤	浜松医科大学 小児科	教授
	齋藤 伸治	名古屋市立大学大学院 医学研究科	教授
	副島 英伸	佐賀大学医学部分子生命科学講座	教授
	森崎 裕子	国立循環器病研究センター研究所	室長
	武田 憲文	東京大学医学部附属病院 循環器内科	特任助教
	松浦 伸也	広島大学 原爆放射線医科学研究所	教授
	小崎 里華	独立行政法人国立成育医療研究センター 器官病態系内科部 遺伝診療科	医長
	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
	大橋 博文	埼玉県立小児医療センター 遺伝科	科長
	水野 誠司	愛知県心身障害者コロニー中央病院 臨床第一部	部長
	岡本 伸彦	地方独立行政法人大阪府立病院機構 大阪母子保健総合医療センター 遺伝診療科	主任部長
	古庄 知己	信州大学医学部附属病院 遺伝子診療部	准教授
	佐谷 秀行	慶應義塾大学医学部 先端医科学研究所	教授
赤松 和土	慶應義塾大学医学部 生理学教室	講師	
増井 徹	独立行政法人医薬基盤研究所 難病疾患資源研究部	部長	

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）  
総合研究報告書

「先天性異常の疾患群の診療指針と治療法開発をめざした  
情報・検体共有のフレームワークの確立」

研究代表者 小崎 健次郎  
慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター 教授

**研究要旨**

先天性異常の疾患群の領域では10余の研究奨励班が組織され、各班が個別の疾患の患者概数の把握、原因遺伝子の決定、遺伝子変異解析系の確立などの成果を挙げてきた。しかし、研究成果の診療現場や患者家族への還元、遺伝子変異陽性患者の登録（レジストリー）診断・治療研究の研究資源の確立は、各班共通の懸案となっていた。本研究では、ヒストンアセチル化・メチル化異常症、ゲノム刷り込み異常症・片親性ダイソミー、マルファン症候群関連疾患、コストロ・CFC症候群関連疾患、早老症関連疾患の領域について専門医群の両者を含む重層的・複合的な臨床研究ネットワーク体制を構築した。各領域について分子遺伝学的診断プロトコルの確立、標準的治療法の策定、新たな薬物治療法の開発、新たな疾患概念の確立、個別化薬物治療法への発展を進めた。成長発達・合併症の情報を収集し、健康管理のための、年齢別のチェックリスト「疾患特異的成長手帳」の原案を作成・公開した。

**研究分担者**

吉浦 孝一郎	長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 教授
松原 洋一	独立行政法人国立成育医療研究センター・研究所 所長
緒方 勤	浜松医科大学 小児科 教授
齋藤 伸治	名古屋市立大学大学院 医学研究科新生児小児医学分野 教授
副島 英伸	佐賀大学医学部分子生命科学講座 教授
森崎 裕子	国立循環器病センター 室長
武田 憲文	東京大学医学部附属病院 循環器内科 特任助教
松浦 伸也	広島大学 原爆放射線医科学研究所 教授
小崎 里華	独立行政法人国立成育医療研究センター 器官病態系内科部遺伝診療科 医長
黒澤 健司	独立地方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
大橋 博文	埼玉県立小児医療センター 遺伝科 科長
水野 誠司	愛知県心身障害者コロニー中央病院 臨床第一部 部長
岡本 伸彦	地方独立行政法人大阪府立病院機構 大阪府立母子保健総合医療センター 遺伝診療科 主任部長
古庄 知己	信州大学医学部 遺伝子診療部 准教授
佐谷 秀行	慶應義塾大学医学部 先端医科学研究所 教授
赤松 和土	慶應義塾大学医学部 生理学教室 講師
増井 徹	独立行政法人医薬基盤研究所 難治疾患資源研究部 部長

## A . 研究目的

本研究班の研究代表者・研究分担者は先天性異常の疾患群の領域において10余の研究奨励班を組織し、個別の疾患の患者概数の把握、原因遺伝子の決定、遺伝子変異解析系の確立などの成果を挙げてきた。標準的診療の確立と治療法の研究の発展のため、該当する研究班間で共通のフレームワークを適用した、研究活動を展開することが極めて有効と考えられる。

平成23年度までの研究で、□研究成果の診療現場や患者家族への還元、□遺伝子変異陽性患者の登録（レジストリー）、□診断・治療研究の研究資源の確立が各班共通の懸案として認識されていた。そこで本プロジェクトでは、特定の疾患に特化した研究者群と各地の成育医療施設で包括的に先天異常患者の診療に従事しつつ多数班の研究分担者として研究を支えている専門医群の両者を含む重層的・複合的な臨床研究ネットワーク体制を構築し、上記の課題を組織的・体系的な解決に取り組んだ。

具体的には、先天異常を専門としない一般医師および患者家族へのわかりやすい診療ガイドラインを統一的な方法で提供する必要がある。また、先天異常一般については、内科的診療は困難と考えられてきたが、マルファン症候群など一部の疾患について内服薬による予後の改善（disease modifying drug）の先鞭がつけられており、疾患特異的iPS細胞や病変組織に対応する細胞などの生物資源を用いた候補薬のスクリーニングが待たれている。

### 疾患特異的成長手帳の必要性

稀少疾患については医療者・患者家族のいずれにとっても情報が限られている。一方で、医療者向け情報については国内外の医療制度の相違のために、海外の資料を国内にそのまま当てはめることは困難で、患者家族向けの情報については個人ウェブサイトやブログ等に散見されるものの、個別の事例や合併症に関するやや偏った記載が見られ、患者・家族が混乱している場合も少なくない。さらに新生児期に発症する疾患については乳児期、幼児期、学童期、成人期と必要な医療的管理が年齢とともに変化してゆくという特徴を有しており、年齢に応じた診療の手引の作成が求められる。

そこで、本研究班ではプライマリケア医師・患者家族に対して、年齢に応じた疾患の手引きを提供する目的で「疾患特異的成長手帳」を作成した。疾患横断的に共通のフォーマットを提示することで、医療関係者の利便性の向上を目指すとともに、先天異常症候群領域の診療の患者の年齢に応じたチェックポイントを明示し、診療の標準化することを目的とした。

### 遺伝子変異陽性患者の全国分布の把握

稀少疾患については、自然歴や合併症に関する情報が限られており、遺伝子診断等により正確な診断がつけられている患者集団を把握することが、研究を進める上で必須である。また、先天異常症候群は従来、治療が困難な疾患と考えられてきたが、本研究班では、信号伝達分子の異常や、エピジェネティックな異常など、治療可能性の観点から期待できる疾患を中心に研究を進めた。研究班の開始後、動物モデルで治療可能性が示唆されている疾患が国内外で増えてきている。そこで将来的な薬物治療の実施を念頭においた場合、全国の遺伝子変異陽性患者数の所在の概要に関する把握が求められる。患者の個人情報に抵触しない形で、患者の所在を把握する手法の確立が必要である。

本研究では、遺伝子変異陽性例の受療施設をデータベース化することにより、患者個人のプライバシーを保護しつつ、患者・主治医と研究者の継続的な連携を確保することを企図した。

### 患者由来研究資源の活用のための基盤

稀少遺伝性疾患の遺伝子診断法や治療法の研究において、患者検体は最も貴重な研究リソースとなる。変異陽性患者由来のゲノムDNAをバンク化することで遺伝子診断の品質管理における陽性対照として活用可能となる。患者組織・細胞由来のiPS細胞は、疾患モデルの作成や、治療法の開発に際して不可欠なリソースとなる。皮膚生検は侵襲性が高く、特に小児患者から協力を得ることが困難であるため、末梢血を用いたiPS誘導法の確立を目指した。また過去に神奈川県立こども医療センター（黒澤研究分担者）等で採取され、バンク化されているリンパ球細胞株のiPS研究への利用法の確立も待たれる。本研究では、研究リソースとするための方法の最適化を行うとともに、医薬基盤研を通じて研究班内外の研究者に公開するためのフレームワークを設計・運用を目的とした。既承認薬を網羅するライブラリーを作成済みである研究分担者の佐谷の協力を得て、患者由来細胞・患者の変異を有する細胞を用いた既承認薬のスクリーニングの基盤の構築も進めた。

## B . 研究方法

### 研究班体制

疾患特異的研究者のグループと先天性異常の包括的専門医のグループが重層的・複合的に連携して研究を展開した。

疾患特異的研究者のグループ：平成 23 年度までの疾患毎の研究班の代表者を中心に組織した。

i) ヒストンアセチル化・メチル化異常症(小崎健次郎、小崎里華、吉浦、古庄) ii) ゲノム刷り込み異常症・片親性ダイソミー(緒方・齋藤・大橋) iii) マルファン症候群関連疾患(森崎、平田) iv) RAS 信号伝達系関連疾患(松原) v) 早老症関連疾患(松浦)。

先天性異常の包括的専門医のグループ：研究奨励分野の約 10 余りの先天性異常の疾患群の研究班の研究分担者として、異なる疾患群の自然歴・検体の収集に成果を上げた全国の成育医療施設の先天性異常の専門医によるグループ(大橋、小崎里華、黒澤、水野、岡本、古庄)を形成した。上記の疾患特異的研究者のグループと連携して、患者のレジストリーへの登録や検体の収集を進めた。

当班班員のうち 3 名は、難病・がん等の疾患分野の実用化事業の拠点班(松原)・一般班(吉浦、小崎健次郎)の代表者であり、班全体の効率的な遺伝子診断の実施を担当した。疾患特異的 iPS 細胞研究者(赤松)と既承認薬ライブラリー・スクリーニング担当者(佐谷)は、全ての疾患特異的研究者の橋渡し研究を支援した。

#### 疾患特異的成長手帳の作成

疾患特異的成長手帳：成長発達・合併症の情報を収集し、健康管理のための、年齢別チェックリスト「疾患特異的成長手帳」を作成した。主に遺伝子診断などで確定した診断の確実な患者群の情報を勘案して作成した。16 疾患について作成した疾患特異的成長手帳は別添の通りである。

意見の集積に際しては、デルファイ法に準じた考え方を適用した。すなわち、当該先天異常症候群を診療する機会の多い臨床医(小崎健・岡本・水野・黒澤・緒方・齋藤・古庄・小崎里ら)と当該疾患の研究者(松原・吉浦・松浦・副島・森崎・平田ら)がそれぞれ独自に意見を出し合い、相互参照を行って再び意見を出し合う作業により多くの専門家の意見を収斂させた。特に、患者のアウトカムの改善に有用か(科学的根拠、理解可能性、行動可能性、患者にとって意味があるか)、指標の実施(実現可能性)の観点から評価した。

比較的頻度が低い合併症であっても、予後に対する影響が大きいものや治療可能な合併症は疾患特異的成長手帳に言及することが望ましいと考えた。

先天異常症候群は新生児期から、小児科、小児外科、心臓外科、眼科、耳鼻咽喉科、口腔外科、形成外科、整形外科など多彩な診療科による長期な対応が必要である。そこで、小児内科のみ

ならず、外科系診療科との連携を視野に入れた記載を行った。

疾患特異的成長手帳には、「必要に応じて遺伝子診断を実施」と記載したが、先天異常の遺伝子診断を継続的に提供しうる仕組みはわが国には存在せず、公的研究費補助金に依存している状況である。特に疾患原因遺伝子が同定された後は、疾患原因遺伝子の同定を目的とする研究費での研究プロジェクトの遂行が困難となっている。本研究では副島らが、課金により外部医療機関等からの検査を実施しうる仕組みを起案し、運営を開始した。

#### 遺伝子変異陽性患者の登録

既に遺伝子診断により確定診断されている患者のレジストリーを作成した。レジストリーに個人情報登録せず、主治医名(受療施設名)のみ登録した。レジストリーの登録を進めるとともに遺伝子変異のリストを(独)医薬基盤研究所の増井の協力を得てウェブサイト公開した。レジストリーを活用して、先天異常症候群に関する全国共同研究を進めた。

なお、遺伝子診断は各施設の倫理委員会の承認を経て実施した。倫理的な配慮から、遺伝子診断の結果は各施設内で個人情報を削除した上、全データを単一データファイルとした。当該ファイルから個人のゲノム情報を特定することは不可能である。上記の処理作業は各施設で完遂した。

#### 患者由来研究資源の活用のための基盤

登録のあり方について日本小児遺伝学会の倫理委員会で討議し、学会と研究班の連携の枠組みを策定した。神奈川県立こども医療センター・慶應義塾大学医学部と医薬基盤研究所の倫理委員会による承認を受け、施設間で MTA 契約を交わした。他の研究機関での遺伝子診断時の標準品として使用に供することができた。末梢血リンパ球を収集し、再生医療の実現化プロジェクト「疾患特異的 iPS 細胞を活用した難病研究：疾患特異的 iPS 細胞技術を用いた神経難病研究」研究班を含む疾患特異的研究者グループに提供することができた。

赤松らは、末梢血および不死化リンパ芽球株からの iPS 細胞の樹立および神経分化誘導を試みた。本研究班のメンバーが不死化リンパ芽球株を多数有していることに鑑み、当該プロジェクトに取り組んだ。EBV を用いて作成した不死化リンパ芽球株に遺伝子導入を行い iPS 細胞を樹立した。樹立した T 細胞由来の iPS 細胞を神経分化誘導を行い、疾患解析に用いることが可能かを検討した。

増井らは、患者・家族に積極的に先天異常症候群の iPS 研究への協力を呼びかけ、研究機関や研究に参加している医療機関を紹介するためのウェブサイトを構築した。

吉浦らは Chromatin-Immunoprecipitation Sequence 法 (ChIP-Seq 法) の効率化、標準化を行った。本研究班は、ヒストンメチル化・アセチル化の異常を伴う先天異常症候群を多く扱っている。メチル化・アセチル化を網羅的に解析する手法の確立が待たれていた。KAPA DNA polymerase を使用し、emulsion PCR にてシーケンス鑄型を調整することで、これまでよりは偏りのない data を出すことが可能で、全ゲノムを対象としたエピジェネティック解析が可能となった。

(倫理面への配慮)

ヒト検体を採取する際には、試料等提供者の個人情報保護、検体提供の任意性、提供を受けた検体の取り扱い方、得られる研究成果の医学的貢献度等について、試料等提供者ないしはその保護者に十分に説明したうえで、文書により同意を得る。個人情報の外部への持ち出し禁止、試料等の匿名化など個人情報の保護に努め、個人情報の保護に関する法律、行政機関の保有する個人情報の保護に関する法律 (平成 15 年法律第 58 号) 独立行政法人等の保有する個人情報の保護に関する法律 (平成 15 年法律第 59 号) 及び地方公共団体等において個人情報の保護に関する法律第 11 条の趣旨を踏まえて制定される条例等を遵守する。

ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針の遵守: 遺伝子変異解析による変異陽性例の表現型の詳細な解析はヒトの家系情報を含めた身体的、遺伝的な情報の収集と、遺伝子解析から成り立っており、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」の適用範囲内であり当該ガイドラインを遵守して実施する。必要に応じ、慶應義塾大学臨床遺伝学センター・各臨床遺伝専門医療施設の遺伝外来において遺伝カウンセリングを提供する。次世代シーケンサーを用いた先天異常症のゲノム研究に関しては、慶應義塾大学医学部倫理委員会・国立成育医療研究センター等に倫理審査を申請し既に承認されている。

生体試料のバンク化利用: 生体試料 (主にゲノム DNA) を連結不能匿名化した上、バンク化して利用することについて慶應義塾大学医学部の倫理申請による承認が得られている。試料を連結不能匿名化するため、個人情報の漏洩のリスクは最小化される。

iPS 細胞株の樹立: 慶應義塾大学医学部倫理委員会により「神経疾患患者からの iPS 細胞株の樹立とそれを用いた疾患解析に関する研究」が既に承認 (平成 20 年 6 月 18 日) されている。

## C . 研究結果

疾患特異的成長手帳によるフォローアップ指針の明文化

先天異常症候群領域の 16 疾患における疾患毎・年齢ごとにチェックすべき点について疾患特異的成長手帳を作成した (別添)。

かかりつけ医師や家族がチェックポイントをチェックし、さらに各科の担当医が追記することを前提としている。16 種の先天異常症候群の標準的な医療の進め方をプライマリケア医師・患者家族の視点から時系列に沿って明示した。年齢別の管理指針や合併症の予見のためのスクリーニング検査のあり方や早期治療を示す内容となっており、患者家族への一貫した情報の提供や非専門家の主治医への標準的な治療方針を提示することが可能となった。

健康管理については内科的な問題だけでなく、心理発達や視聴覚、整形外科、歯科口腔まで、様々な視点から記載を行った。日本小児遺伝学会のホームページ上で印刷可能な電子媒体として公開した。

遺伝子変異陽性患者の登録

遺伝子診断等により診断が確実である患者群について受療施設を含めてデータベース管理することで、各疾患の医療ニーズ・医療経済的ニーズの把握が可能となった。

具体的には遺伝子変異情報を登録し、国際標準の標記とし、受療施設名を含めてデータベース化した。これらの症例は診断が確実な症例であり、臨床症状等の情報は今後、臨床研究を進めるうえでエビデンスの高い資料と考え得る。さらに、今後、一般的な遺伝子検査法としての普及が見込まれる次世代シーケンサーのデータフォーマットとして一般的な VCF (Variant Call Format) に変換した上、受療施設情報を取り去り、日本人における先天異常症候群の病的遺伝子変異を統合した VCF ファイルを完成した。今後、本研究班の活動範囲を超えて、全国の大学病院や検査会社等で参照・活用できるデータとなった。

変異陽性患者由来のゲノム DNA は、ポジティブ・コントロールとして遺伝子診断の質的保証に重要な役割を果たし、標準的診断法の確立に貢献すると期待される。研究実施中の 2013 年 4 月 1 日に改正ゲノム指針が施行され、連結可能匿名化での分譲が正式に認められ、共同事業内の研究者には相互提供可能となったため、倫理申請の計画を修正した上、研究班内でポジティブ・コントロールとしての相互利用を開始した。



## 治療研究推進のための研究資源の蓄積

赤松らは末梢血からリンパ球から iPS 細胞を樹立する方法を確立・最適化した。従来の皮膚生検に依存する方法と異なり、小児に対する侵襲性が低く、患者さんに iPS 研究への参加をお願いする上での障壁を下げる上で大きな意義があった。Angelman 症候群については、患者会と連携し、新しい末梢血からの樹立法に従って、各種の遺伝子型の患者サンプルを集積し、厚生労働省・文部科学省共同の再生医療の実現化プロジェクト「疾患特異的 iPS 細胞を活用した難病研究：疾患特異的 iPS 細胞技術を用いた神経難病研究」研究班に提供することができた。

さらに、赤松らは不死化リンパ芽球からの iPS 細胞の樹立および神経分化誘導に成功した。本研究班の研究者のネットワークでは各疾患について多数の不死化リンパ芽球のストックを有しており、これらが iPS 細胞研究リソースとして使用の道を開いた意義は大きい。先天異常症候群領域におけるトランスレーション研究の加速が期待できる。

並行して医薬基盤研究所の増井らは iPS 研究への参加を希望される患者・家族に研究を促すためのウェブサイトを開発し、倫理的な観点からの評価を受けた。Web を用いることで、どこからでも、誰でもアクセスが可能な、iPS 細胞研究への患者の主体的な参加の支援システムを構築した。( [http://raredis.nibio.go.jp/ips\\_bridge/](http://raredis.nibio.go.jp/ips_bridge/) ) 疾患特異的 iPS 研究について広報し、研究参加を希望する患者・家族を、研究プロジェクトに参加して、検体の採取を実施している施設を紹介するためのウェブサイトとなった。わが国では前例のないユニークなシステムである。

また、佐谷らにより、マルファン症候群の候補薬の同定のための、1200 の既承認薬の効率的・系統的な drug library の in vitro スクリーニング系を稼働させることができた。ブタの遺伝子改変及び核移植技術をベースにしてマルファン症候群の原因遺伝子 FBN1 変異を有するブタ細胞の供与を受けた( 明治大学農学部長嶋比呂志教授らより提供 )。この細胞を用いて既承認薬のスクリーニング系を確立した。この細胞のもつ FBN1 遺伝子変異は、本研究班の活動で同定したマルファン症候群の患者の FBN1 遺伝子変異と同一である。既存薬スクリーニングによって、TGF- $\beta$  シグナルの下流でマトリクス産生などの間葉系性質を抑制できる候補薬を見出したので、それらの FBN1 遺伝子変異ブタ線維芽細胞に対する作用を、形態並びに遺伝子発現レベルで検討した。これらの薬剤のうちの一つ( compound A1 ) は既承認薬であるが、血中濃度値と同程度の範囲で、FBN1 変異ブタ線維芽細胞の形質並びに遺伝子発現をより上皮性に变化させることを見出した。特に細胞外マトリクスの発現を有

意に抑制することがわかり、TGF- $\beta$  を起点とするシグナルが抑制されていることが示唆された。compound A1 は既承認薬であり、早期の治験を目指す。

## D. 考察

適切な時期に必要な診療を行い、合併症の予防や早期診断を行うことは患者の QOL 向上に寄与する。本研究で策定した疾患特異的成長手帳は、合併症の予防・早期診断という観点から医療の標準化と稀少疾患の診療の施設間・主治医間格差の解消を促すと期待される。

疾患特異的成長手帳は、患者が幼少期においては、プロスペクティブに、今後起こりうる問題に対処するための指針となる。

一方で、患者が成人に達した際には、レトロスペクティブにこれまで受けてきた各診療科での診療の記録となりうる。先天異常症候群の多くは多数の診療科における定期的な受診を要するが、年齢の上昇とともに、フォローアップの間隔は長くなり、一時的には受診が不要となることもある。この場合、カルテの保存年限の問題で、診療の記録が失われ、成人に達したあと、小児期の治療内容が不詳となる事態が発生する。多数の診療科にわたる診療記録の要点が長期にわたり記録される疾患特異的成長手帳は、先天異常症候群の受診記録の要約として機能すると期待される。

本研究で扱う先天異常症候群は小児慢性特定疾患治療研究事業においても検討されており、疾患特異的成長手帳は上記の小児期から成人へのトランジションの問題解決に貢献するものと期待される。疾患特異的成長手帳の作成・運用はトランジション問題の解決を有する他の難治性疾患の診療にも応用可能である。

先天異常症候群のような稀少疾患では患者家族のみならず、患者に関わる児童福祉、学校教育関係者などが必要とする情報は得られにくく、患児の健康管理に不安を持つ場合が少なくない。本管理指針には、医療機関と教育・福祉関係者との連携を促進する働きも期待できる。

今回の手帳の作成に際して、疾患毎に起草したあと、研究分担者間で疾患間の記載方法の統一を図った。この結果、先天異常症候群の共通の特徴として、難聴・言語療法、屈折障害と眼鏡の使用、咬合障害と矯正歯科治療などに関する方針の記載の充実が求められることが必要であり、全国の小児耳鼻科医師・眼科医師・歯科医師との連携の必要が明らかとなった。今後の研究班の班構成の際に勘案すべき事項と考えられた。

既承認薬のスクリーニング系を用いてマルファン症候群について候補薬が得られた。マルファ

ン症候群については遺伝子変異陽性の患者が国立循環器病センターと東京大学で合わせて 500 名近くに上っており、当研究班活動では最も患者数の多い疾患であり、既存薬のなかから候補薬が得られたことは大きな成果であった。ヒトの遺伝子変異を導入したブタが既に生まれれており、今後はこの動物個体を使って Proof-of-concept が行われる計画である。有効性が証明されれば臨床試験が開始されると期待されるが、この 500 名の集団の存在は、臨床試験のコホートについて勘案する際の重要な基礎データとなる。既存薬スクリーニングのための研究資源として、ヒト遺伝子変異導入ブタと並んで、患者由来の iPS 細胞を介して誘導された各種組織・細胞の利用が期待される。本プロジェクト開始当時は、皮膚繊維芽細胞からの iPS 細胞の樹立が一般的な方法であった。しかし、研究分担者の赤松らの研究や国内外の研究の進展により、末梢血からの iPS 細胞の樹立がルーチンになった。これを受けて、研究参加を希望される方をリクルートするサイトを整備した。一方で、これまで各疾患の研究者が蓄積してきた検体の研究利用を促進することも必要である。研究分担者の赤松らは EB ウイルスによって不死化されたリンパ球から iPS 細胞を効率よく作成する方法を確立した。研究班の中では、数百の不死化リンパ球が蓄積されており、患者からの再同意等の適切な倫理的な手続きを減れば、研究リソースとしての利用が可能となる。共通資源としての利用を前提に、研究分担者の黒澤（神奈川県立子供医療センター）と増井（独立行政法人医薬基盤研究所）は両施設の倫理委員会の承認を得ることができ、バンクを通じた検体の供与を開始している。

今回の研究班では、研究対象疾患の選定にあたり、治療可能性が期待できるヒストン脱アセチル化やメチル化の異常症を中心に選択した。研究機関中に海外のグループが、カブキ症候群のモデルマウスに対して、ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤（histone deacetylase inhibitor (HDAC inhibitor)）を投与することで、記憶障害を改善したとの報告を行っている。遺伝子変異そのものを修復しなくても症状の改善が期待できるという proof-of-concept であり、遺伝子診断等で、確実に診断を行い、主治医を介したレジストリーの枠組みを用いて患者のコホートを確保しておくことが重要である。本研究を通じて、ヒストン脱アセチル化やメチル化の異常症のうち原因遺伝子の変異が陽性である患者とを 200 名以上登録している。臨床試験のコホートについて勘案する際の重要な基礎データとなると期待される。

研究開始時に掲げた以下の目標を概ね達成できたと考えられる。

母子手帳を踏襲した疾患特異的成長手帳を 16 疾患について整備し、患者の年齢に応じたチェックポイントを明記することができた。日本小児遺伝学会で、ホームページを介した配布を開始している。

受療施設を登録する遺伝子変異のレジストリーを確立した。個人のプライバシーを保護しつつ、患者・主治医と研究者の継続的な連携が可能となった。

既承認薬を網羅するライブラリーを作成済みである研究分担者の佐谷の協力を得て、患者由来細胞を用いた既承認薬のスクリーニングの基盤を構築することができた。マルファン症候群については候補薬を得るに至った。

今回の研究では、赤松らが末梢血由来から iPS 細胞を介して標的細胞を作製する方法の改良に成功した。また研究班内でストックしているリンパ芽球の使用も iPS 細胞に誘導して治療薬の研究に供することが可能であることが示された。

共同事業内の研究者への連結可能匿名化による分譲を可能とする倫理的な枠組みが完成し、運用を開始した。

研究班全体でネットワークを形成し、対象疾患に関する英文研究報告を、約 150 報行った。

研究成果は学術的・国際的・社会的意義も有する。

先天異常症候群の医療管理の手引きを包括的に示すことは本研究班の大きな目標の一つであった。生下時から症状がある結果、医療的なニーズは年齢ごとに変化し、その変化を包含する形での医療管理の手引きが必要であった。一部の疾患については海外において、疾患特異的成長手帳と同様の試みはあるものが、大部分の疾患については前例がなく、今回の研究で 16 疾患について年齢に応じた手引きを作成することができたのは大きな成果であった。患者の年齢に応じたチェックポイントを明示した疾患特異的成長手帳は、わが国が世界に誇る「母子手帳」を難病の診療に外挿した独創的な冊子であり、今後は英訳を進め、国際的な活用を進めたい。

本医療管理の手引きは本研究班のネットワーク活動を通じて得られたが、このネットワーク活動を通じて、多くの共同研究が遂行され、下記を含む、高い学術的な成果も得られている。

松浦らは、研究期間中に早老症 PCS (MVA) 症候群の詳細な解析により、原因遺伝子である BUB1B の翻訳領域外に遺伝子変異を同定し、創刊 100 年伝統を有する米国科学アカデミー紀要 PNAS にその成果を発表することができた。

PCS (MVA) 症候群は世界で 40 例のみしか報告がなく、そのうちの 30% はわが国から報告であり、しかもその全例は松浦により把握されている。その成果を上記の疾患特異的成長手帳に反映させることができた。PCS (MVA) 症候群についてはこれまで自然歴や合併症に関する情報はほとんど存在せず、今回作られた疾患特異的成長手帳も世界で初めてのものである。

古庄らは先天異常症候群の担当医のネットワークを通じ、Wolf-Hirschhorn 症候群班の 22 例の自然歴に関する包括的研究を American Journal of Medical Genetics 誌に報告し、その成果を上記の疾患特異的成長手帳に反映させることができた。

緒方らは、本研究の対象となるインプリンティング疾患表現型陽性患者約 400 例から臨床症状と末梢血検体を集積し、その全例において、現在実施しうる発症原因の解析を終了した。中でも CDKN1C の機能亢進変異が Silver-Russell 症候群の原因の一つであることを世界で初めて示した。CDKN1C の機能亢進変異は、IMAGe 症候群（子宮内発育遅滞、骨幹端異形成、副腎低形成、男児外性器異常）の原因であることが最近示されていたが、CDKN1C の高度機能亢進変異が IMAGe 症候群を、軽度機能亢進変異がシルバラーセル症候群を生じることを見出した。

副島らは、Beckwith 症候群の重要な合併症である肝芽腫の発症機構について解析した。一部の DMR のメチル化は腫瘍化に先立って起こる可能性が示唆された。高頻度にエピゲノム・ゲノム異常を示す DMR の存在は、刷り込み遺伝子の発現異常が肝芽腫発生に関連することを示唆した。特に、11p15 領域は 12 例中 10 例にエピゲノム・ゲノム異常が見られたことから、腫瘍発生に重要な役割を果たしていることが示唆された。小崎らは Beckwith 症候群の類縁疾患である Simpson-Golabi 症候群においても肝芽腫が起きることを示し、その進展にカテニン遺伝子が関与していることを世界で初めて示した。

松原らは、RIT1 遺伝子の変異が Noonan 症候群の原因となることを世界で初めて明らかにした。

これらの研究の成功の背景には稀少疾患を集積する本研究班の全国的な専門医のネットワークが大きな役割を果たした。

本プロジェクトの成果を最大限活用する方法には下記があげられる。

### 1．疾患特異的成長手帳の対象疾患数の増加と継続的な更新

疾患特異的成長手帳の臨床的有用性が示されたので、手帳が対象とする疾患の数を増やしてゆ

く予定である。本手帳は、患者家族が持ち歩き、各科の担当医がチェックをし、記載をする方式となっている。患者会等に配布し、普及を図る計画である。

一方で、手帳を実際の患者の診療に用いて、内容が適切かどうかについて検討を続け、必要に応じてアップデートすることが求められる。先天異常症候群の専門家ばかりでなく、一般小児科医や患児の保護者の意見も取り入れて、適宜改訂を行う必要がある。また、今後、各疾患について国内外から新たな合併症が見いだされると考えられる。ネットワーク内での診療経験の共有や、文献例からの新しい医学的知見も盛り込んで最新の内容を保持することが必要と考えられる。

### 2．患者の変異の登録

登録された変異を有する細胞の作製 (iPS を介するまたはブタを用いたヒト疾患モデル) → 既承認薬のライブラリー・スクリーニングという一連の流れの各要素の最適化を行うことができた。一部の疾患については候補薬を得ることができた。今後は、疾患数を増やし、より多くの疾患に対する候補薬の同定に結び付けてゆく計画である。

国内外の遺伝子編集技術の進展に伴い、ヒトの変異を導入したブタの作成はより容易になると考えられ、遺伝性疾患に対する薬剤開発における新しい流れになると期待される。候補薬が得られた場合、登録した主治医のデータベースを通じて、臨床治験への参加希望者をリクルートすることになる。

### 3．疾患の治療可能性の向上

遺伝子変異そのものの修正ではなく、エピゲノムを修飾することによって、症状の改善を図る治療法の開発が国内外で高まっている。この流れを受けて、全ゲノムを対象とした DNA のメチル化、ヒストンのメチル化・アセチル化等のエピジェネティックプロファイリングを行う必要がある。吉浦らは、免疫沈降法と次世代シーケンサーによる遺伝子解析の技術を組み合わせたプロファイリング法の最適化に成功しており、このプロトコルの使用により患者の治療可能性の評価や、治療後の効果判定に使用可能であると期待される。

これまでは個別の先天異常疾患ごとに研究を行っていたが、研究リソースを共有することでより効率的に研究を進めることができた。例えば、成果についても個別の疾患ごとではなく、小冊子のフォームとすることで、患者家族や担当医

の利便性をはかることができた。発信元も医薬基盤研究所・日本小児遺伝学会などから、先天異常症候群全般を対象としたパッケージとして提供を続ける予定である。

疾患特異的成長手帳の起草にあたっては、研究分担者間あるいは疾患間で共通の考え方の下に成長手帳の作成を進めることができた。先天異常症候群はそれぞれ特有の臨床所見、経過を認める。国立成育医療研究センターや国立循環器病研究センターなどのナショナルセンターと小児専門病院などセンター機能を持つ医療機関を研究分担者に含めたため、数万人に1人程度の疾患であっても一定数の症例の蓄積が可能であった。これまでの研究班活動等による遺伝子診断により診断の確実な症例の情報を全国から集積することで、エビデンスの高い管理指針を疾患特異的成長手帳として公開することができた。本研究班は、疾患特異的研究者のグループと先天性異常の包括的専門医のグループが重層的・複合的に連携して研究を展開した。さらに基盤研という公的な共通リソースを活用できたため、効率的に研究を実施することができた。

約 1500 種類の既承認薬を含むスクリーニング系を確立している佐谷らを研究グループに新たに含めることで、マルファン症候群について候補薬を同定することができた。既承認薬は安全性や薬物動態に関するデータが豊富であることから、前臨床試験において良好な結果が得られた場合は、実臨床に応用するまでの障壁が少なく、早期に臨床試験に持ち込むことが可能であり、今後の研究展開において効率が高いと期待される。今後、稀少遺伝性疾患の研究は遺伝子診断から治療研究に移行してゆくと思われる。幅広い専門家との研究交流の重要性が再認識された。

## E . 結論

平成 23 年度までの研究で、□研究成果の診療現場や患者家族への還元、□遺伝子変異陽性患者の登録（レジストリー）、□診断・治療研究の研究資源の確立が各班共通の懸案として認識されていた。そこで本プロジェクトでは、特定の疾患に特化した研究者群と各地の成育医療施設で包括的に先天異常患者の診療に従事しつつ多数班の研究分担者として研究を支えている専門医群の両者を含む重層的・複合的な臨床研究ネットワーク体制を構築し、上記の課題を組織的・体系的な解決に取り組んだ。

母子手帳を踏襲した疾患特異的成長手帳を16疾患について整備し、患者の年齢に応じたチェックポイントを明記することができた。受療施設を登録する遺伝子変異のレジストリーを確立した。個人のプライバシーを保護しつつ、

患者・主治医と研究者の継続的な連携が可能となった。

既承認薬を網羅するライブラリーを用いた既承認薬のスクリーニングの基盤を構築することができた。マルファン症候群について、候補薬を得ることができた。

末梢血由来・株化リンパ芽球からiPS細胞を介して標的細胞を作製する方法の改良に成功した。共同事業内の研究者への連結可能匿名化による分譲を可能とする倫理的な枠組みが完成し、運用を開始した。

## F . 健康危機情報

なし

## G . 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Nishina S, Kosaki R, Yagihashi T, Azuma N, Okamoto N, Hatsukawa Y, Kurosawa K, Yamane T, Mizuno S, Tsuzuki K, Kosaki K. Ophthalmic features of CHARGE syndrome with CHD7 mutations. *Am J Med Genet A*. 2012;158(3):514-518.
- 2) Kosaki R, Kaneko T, Torii C, Kosaki K. EEC syndrome-like phenotype in a patient with an IRF6 mutation. *Am J Med Genet A*. 2012;158(5):1219-1220.
- 3) Takenouchi T, Nakazawa M, Kanemura Y, Shimozato S, Yamasaki M, Takahashi T, Kosaki K. Hydrocephalus with Hirschsprung disease: severe end of X-linked hydrocephalus spectrum. *Am J Med Genet A*. 2012;158(4):812-5.
- 4) Tanaka R, Takenouchi T, Uchida K, Sato T, Fukushima H, Yoshihashi H, Takahashi T, Tsubota K, Kosaki K. Congenital corneal staphyloma as a complication of Kabuki syndrome. *Am J Med Genet A*. 2012;158(8):2000-2002.
- 5) Yagihashi T, Kosaki K, Okamoto N, Mizuno S, Kurosawa K, Takahashi T, Sato Y, Kosaki R. Age-dependent change in behavioral feature in Rubinstein-Taybi syndrome. *Congenit Anom* . 2012;52(2):82-86.
- 6) Nomura T, Takenouchi T, Fukushima H, Shimozato S, Kosaki K, Takahashi T. Catastrophic Autonomic Crisis With Cardiovascular Collapse in Spinal Muscular Atrophy With Respiratory Distress Type 1. *J Child Neurol*. 2012 Aug 16.
- 7) Takenouchi T, Enomoto K, Nishida T, Torii C, Okazaki T, Takahashi T, Kosaki K. 12q14 microdeletion syndrome and short stature with or without relative macrocephaly. *Am J Med Genet A*. 2012;158A(10):2542-4.
- 8) Takenouchi T, Okuno H, Kosaki R, Ariyasu D, Torii C, Momoshima S, Harada N, Yoshihashi

- H, Takahashi T, Awazu M, Kosaki K. Microduplication of Xq24 and Hartsfield syndrome with holoprosencephaly, ectrodactyly, and clefting. *Am J Med Genet A*. 2012;158A(10):2537-41.
- 9) Takenouchi T, Yagihashi T, Tsuchiya H, Torii C, Hayashi K, Kosaki R, Saitoh S, Takahashi T, Kosaki K. Tissue-limited ring chromosome 18 mosaicism as a cause of Pitt-Hopkins syndrome. *Am J Med Genet A*. 2012;158A(10):2621-3.
  - 10) Osumi T, Miharuru M, Fuchimoto Y, Morioka H, Kosaki K, Shimada H. The germline TP53 mutation c.722 C>T promotes bone and liver tumorigenesis at a young age. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;15;59(7):1332-3.
  - 11) Takenouchi T, Nishina S, Kosaki R, Torii C, Furukawa R, Takahashi T, Kosaki K. Concurrent deletion of BMP4 and OTX2 genes, two master genes in ophthalmogenesis. *Eur J Med Genet*. 2013 ;56(1):50-53.
  - 12) Takenouchi T, Hida M, Sakamoto Y, Torii C, Kosaki R, Takahashi T, Kosaki K. Severe congenital lipodystrophy and a progeroid appearance: Mutation in the penultimate exon of FBN1 causing a recognizable phenotype. *Am J Med Genet A*. 2013;161(12):3057-3062.
  - 13) Kosaki R, Takenouchi T, Takeda N, Kagami M, Nakabayashi K, Hata K, Kosaki K. Somatic CTNNB1 mutation in hepatoblastoma from a patient with Simpson-Golabi-Behmel syndrome and germline GPC3 mutation. *Am J Med Genet A*. (in press)
  - 14) Takenouchi T, Shimizu A, Torii C, Kosaki R, Takahashi T, Saya H, Kosaki K. Multiple café au lait spots in familial patients with MAP2K2 mutation. *Am J Med Genet A* (in press)
  - 15) Mutai H, Suzuki N, Shimizu A, Torii C, Namba K, Morimoto N, Kudoh J, Kaga K, Kosaki K, Matsunaga T. Diverse spectrum of rare deafness genes underlies early-childhood hearing loss in Japanese patients: a cross-sectional, multi-center next-generation sequencing study. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8(1):172.
  - 16) Sasaki K, Mishima H, Miura K, Yoshiura KI. Uniparental disomy analysis in trios using genome-wide SNP array and whole-genome sequencing data imply segmental uniparental isodisomy in general populations. *Gene* 2013 Jan 10;512(2):267-74. 2012.
  - 17) Yamada A, Ishikawa T, Ota I, Kimura M, Shimizu D, Tanabe M, Chishima T, Sasaki T, Ichikawa Y, Morita S, Yoshiura KI, Takabe K, Endo I. High expression of ATP-binding cassette transporter ABC11 in breast tumors is associated with aggressive subtypes and low disease-free survival. *Breast Cancer Res Treat* 137(3): 773-782, 2013.
  - 18) Ishikawa T, Toyoda Y, Yoshiura K, Niikawa N. Pharmacogenetics of human ABC transporter ABC11: new insights into apocrine gland growth and metabolite secretion. *Front. Genet*. 3:306. 2013.
  - 19) Higashijima A, Miura K, Mishima H, Kinoshita A, Jo O, Abe S, Hasegawa Y, Miura S, Yamasaki K, Yoshida A, Yoshiura K, Masuzaki H. Characterization of placenta-specific microRNAs in fetal growth restriction pregnancy. *Prenat Diagn*. 2013 Mar;33(3):214-22. 2013.
  - 20) Abe S, Miura K, Kinoshita A, Mishima H, Miura S, Yamasaki K, Hasegawa Y, Higashijima A, Jo O, Sasa K, Yoshida A, Yoshiura K, Masuzaki H. Copy number variation of the antimicrobial-gene, defensin beta 4, is associated with susceptibility to cervical cancer. *J Hum Genet*. 58(5):250-253. 2013.
  - 21) Kashiwama K, Nakazawa Y, Pilz D, Guo C, Shimada M, Sasaki K, Fawcett H, Wing J, Lewin S, Carr L, Yoshiura K, Utani A, Hirano A, Yamashita S, Greenblatt D, Nardo T, Stefanini M, McGibbon D, Sarkany R, Fassih H, Takahashi Y, Nagayama Y, Mitsutake N, Lehmann AR, and Ogi T. Malfunction of the ERCC1/XPF endonuclease results in diverse clinical manifestations and causes three nucleotide excision-repair-deficient disorders, Cockayne Syndrome, xeroderma pigmentosum and Fanconi Anemia. *Am J Hum Genet*, 2013 92(5):807-819.
  - 22) Hamaguchi D, Miura K, Abe S, Kinoshita A, Miura S, Yamasaki K, Yoshiura KI, Masuzaki H. Initial viral load in cases of single human papillomavirus 16 or 52 persistent infection is associated with progression of later cytopathological findings in the uterine cervix. *J Med Virol*. 2013. [Epub ahead of print]
  - 23) Miyake N, Koshimizu E, Okamoto N, Mizuno S, Ogata T, Nagai T, Kosho T, Ohashi H, Kato M, Sasaki G, Mabe H, Watanabe Y, Yoshino M, Matsuishi T, Takanashi J, Shotelersuk V, Tekin M, Ochi N, Kubota M, Ito N, Ihara K, Hara T, Tonoki H, Ohta T, Saito K, Matsuo M, Urano M, Enokizono T, Sato A, Tanaka H, Ogawa A, Fujita T, Hiraki Y, Kitanaka S, Matsubara Y, Makita T, Taguri M, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saito H, Yoshiura K, Matsumoto N, Niikawa N. MLL2 and KDM6A mutations in patients with Kabuki syndrome. *AM J Med Gene A*. 2013 Sep;161(9):2234-2243.
  - 24) Nakao K, Oikawa M, Arai J, Mussazhanova Z, Kondo H, Shichijo K, Nakashima M, Hayashi T, Yoshiura K, Hatachi T, Nagayasu T. A Predictive Factor of the Quality of Microarray

- Comparative Genomic Hybridization Analysis for Formalin-fixed Paraffin-embedded Archival Tissue. 2013. *Diagn Mol Pathol*. Sep;22(3):174-180.
- 25) Hasegawa Y, Miura K, Furuya K, Yoshiura K, Masuzaki H. Identification of Complete Hydatidiform Mole Pregnancy-Associated MicroRNAs in Plasma. *Clin Chem*. 2013. Sep;59(9):1410-1412.
  - 26) Ogi T, Nakazawa Y, Sasaki K, Guo C, Yoshiura K, Utani A, Nagayama Y. [Molecular cloning and characterisation of UVSSA, the responsible gene for UV-sensitive syndrome]. *Seikagaku*. 2013. Mar;85(3):133-144. Review. Japanese.
  - 27) Enosawa S, Horikawa R, Yamamoto A, Sakamoto S, Shigeta T, Nosaka S, Fujimoto J, Tanoue A, Nakamura K, Umezawa A, Matsubara Y, Matsui A, Kasahara M. Hepatocyte transplantation using the living donor reduced-graft in a baby with ornithine transcarbamylase deficiency: A novel source for hepatocytes. *Liver Transpl*. 2013. [Epub ahead of print]
  - 28) Sekiguchi K, Maeda T, Suenobu S, Kunisaki N, Shimizu M, Kiyota K, Handa YS, Akiyoshi K, Korematsu S, Aoki Y, Matsubara Y, Izumi T. A transient myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm in a patient with cardio-facio-cutaneous syndrome and a germline BRAF mutation. *Am J Med Genet A*. 161(10):2600-3, 2013.
  - 29) Aoki Y, Niihori T, Banjo T, Okamoto N, Mizuno S, Kurosawa K, Ogata T, Takada F, Yano M, Ando T, Hoshika T, Barnett C, Ohashi H, Kawame H, Hasegawa T, Okutani T, Nagashima T, Hasegawa S, Funayama R, Nagashima T, Nakayama K, Inoue S, Watanabe Y, Ogura T, Matsubara Y. Gain-of-function mutations in RIT1 cause Noonan syndrome, a RAS/MAPK pathway syndrome. *Am J Hum Genet* 93(1):173-80, 2013.
  - 30) Izumi R, Niihori T, Aoki Y, Suzuki N, Kato M, Warita H, Takahashi T, Tateyama M, Nagashima T, Funayama R, Abe K, Nakayama K, Aoki M, Matsubara Y. Exome sequencing identifies a novel TTN mutation in a family with hereditary myopathy with early respiratory failure. *J Hum Genet*. 58(5):259-66, 2013.
  - 31) Aoki Y, Matsubara Y. Ras/MAPK syndromes and childhood hemato-oncological diseases. *Int J Hematol*. 97(1):30-6, 2013.
  - 32) Asano M, Fujimura T, Wakusawa C, Aoki Y, Matsubara Y, Aiba S. A case of almost unilateral focal dermal hypoplasia resulting from a novel mutation in the PORCN gene. *Acta Derm Venereol*. 93(1):120-1, 2013.
  - 33) Ninomiya M, Kondo Y, Niihori T, Nagashima T, Kogure T, Kakazu E, Kimura O, Aoki Y, Matsubara Y, Shimosegawa T. Sequential analysis of amino acid substitutions with hepatitis B virus in association with nucleos(t)ide analogue treatment detecting by deep sequencing. *Hepatol Res*. 2013 [Epub ahead of print]
  - 34) Fukami M, Miyado M, Nagasaki K, Shozu M, Ogata T: Aromatase excess syndrome: a rare autosomal dominant disorder leading to pre- or peri-pubertal onset gynecomastia. *Pediatr Endocr Rev* (in press).
  - 35) Kato F, Hamajima T, Hasegawa T, Amano N, Horikawa R, Nishimura G, Nakashima S, Fuke T, Sano S, Fukami M, Ogata T: IMAGE syndrome: clinical and genetic implications based on investigations in three Japanese patients. *Clin Endocrinol* (in press)
  - 36) Kitsuda K, Yamaguchi R, Nagata E, Nakagawa Y, Ohzeki T, Ogata T, Nakanishi T: Hypertrophic cells in hypophagic intrauterine growth retarded rats without catch-up growth. *Kitasato Med J* (in press).
  - 37) Higashimoto K, Jozaki K, Kosho T, Matsubara K, Sato T, Yamada D, Yatsuki H, Maeda T, Ohtsuka Y, Nishioka K, Joh K, Koseki H, Ogata T, Soejima H: A novel de novo point mutation of OCT-binding site in the IGF2/H19-imprinting control region in a patient with Beckwith-Wiedemann syndrome. *Clin Genet* (in press).
  - 38) Yagasaki H, Nakane T, Saito T, Koizumi K, Kobayashi K, Ogata T: Disorder of sex development in an infant with molecularly confirmed 46,XY,der(10)t(10;21)(q21.1;q21.3). *Am J Med Genet A* (in press).
  - 39) Tsuchiya T, Shibata M, Numabe H, Jinnno T, Nakabayashi K, Nishimura G, Nagai T, Ogata T, Fukami M: Compound heterozygous deletions in pseudoautosomal region 1 in an infant with mild manifestations of Langer mesomelic dysplasia. *Am J Med Genet A* (in press).
  - 40) Nakashima S, Watanabe Y, Okada J, Ono H, Nagata E, Fukami M, Ogata T: Critical role of Yp inversion in PRKX/PRKY-mediated Xp;Yp translocation in a patient with 45,X testicular disorder of sex development. *Endocr J* 2013 Oct 3. [Epub ahead of print].
  - 41) Shihara D, Miyado M, Nakabayashi K, Shozu M, Nagasaki K, Ogata T, Fukami M: Aromatase excess syndrome in a family with upstream deletion of CYP19A1. *Clin Endocrinol* 2013. [Epub ahead of print].
  - 42) Nagasaki K, Asami T, Sato H, Ogawa Y, Kikuchi T, Saitoh A, Ogata T, Fukami M: Long term follow up study for a patient with Floating-Harbor syndrome due to a hotspot SRCAP mutation. *Am J Med Genet A*

- (accepted).
- 43) Fujisawa Y, Yamaguchi R, Satake E, Ohtaka K, Nakanishi T, Ozono K, Ogata T: Identification of AP2S1 Mutation and Effects of Low Calcium Formula in an Infant with Hypercalcemia and Hypercalciuria. *J Clin Endocrinol Metab* 98 (12): E2022–2027.
  - 44) Fukami M, Suzuki J, Nakabayashi K, Tsunashima R, Ogata T, Shozu M, Noguchi S: Lack of genomic rearrangements involving the aromatase gene CYP19A1 in breast cancer. *Breast Cancer* 2013 Apr 30. [Epub ahead of print].
  - 45) Fukami M, Tsuchiya T, Vollbach H, Brown KA, Abe S, Ohtsu S, Wabitsch M, Gurger H, Sompson ER, Emezawa A, Nakabayashi K, Bulun SE, Shozu M, Ogata T: Genomic basis of aromatase excess syndrome: recombination- and replication-mediated rearrangements leading to CYP19A1 overexpression. *J Clin Endocrinol Metab* 98 (12): E2013–2021, 2013.
  - 46) Fukami M, Homma K, Hasegawa T, Ogata T: Backdoor pathway for dihydrotestosterone biosynthesis: implications for normal and abnormal human sex development. *Dev Dyn* 242(4): 320–329, 2013.
  - 47) Fujisawa Y, Yamaguchi R, Nagata E, Satake E, Sano S, Matsushita R, Kitsuta K, Nakashima S, Nakanishi T, Nakagawa Y, Ogata T: The lipid fraction of human milk initiates adipocyte differentiation in 3T3-L1 cells. *Early Hum Dev.* 2013 Jun 8. doi:pii: S0378-3782(13)00114-X. 10.1016/j.earlhumdev.2013.05.002. [Epub ahead of print]
  - 48) Hayashi M, Kataoka Y, Sugimura Y, Kato F, Fukami M, Ogata T, Homma K, Hasegawa T, Oiso Y, Sasano H, Tanaka H: A 68-year-old phenotypically male patient with 21-hydroxylase deficiency and concomitant adrenocortical neoplasm producing testosterone and cortisol. *Tohoku J Exp Med* 231 (2): 75–84, 2013.
  - 49) Igarashi M, Dung VC, Suzuki E, Ida S, Nakacho M, Nakabayashi K, Mizuno K, Hayashi Y, Kohri K, Kojima Y, Ogata T, Fukami M: Cryptic genomic rearrangements in three patients with 46,XY disorders of sex development. *PLoS One* 8 (7): e68194, 2013.
  - 50) Ohishi A, Ueno D, Ogata T: Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and adrenal hemorrhage in a Filipino neonate with hyperbilirubinemia. *AJP Rep* 3 (1): 5–8, 2013.
  - 51) Matsumura T, Imamichi Y, Mizutani T, Ju Y, Yazawa T, Kawabe S, Kanno M, Ayabe T, Katsumata N, Fukami M, Inatani M, Akagi Y, Umezawa A, Ogata T, Miyamoto K: Human glutathione S-transferase A (GSTA) family genes are regulated by steroidogenic factor 1 (SF-1) and are involved in steroidogenesis. *FASEB J* 27 (8): 3198–3208, 2013.
  - 52) Fukami M, Iso M, Sato N, Igarashi M, Seo M, Kazukawa I, Kinoshita E, Dateki S, Ogata T: Submicroscopic deletion involving the fibroblast growth factor receptor 1 gene in a patient with combined pituitary hormone deficiency. *Endocr J* 60 (8): 1013–1020, 2013.
  - 53) Yamaguchi R, Kato F, Hasegawa T, Katsumata N, Fukami M, Matsui T, Nagasaki K, Ogata T: A novel homozygous mutation of the nicotinamide nucleotide transhydrogenase gene in a Japanese patient with familial glucocorticoid deficiency. *Endocr J* 60 (7): 855–859, 2013.
  - 54) Ayabe T, Matsubara K, Ogata T, Ayabe A, Murakami N, Nagai T, Fukami M: Birth seasonality in Prader-Willi syndrome resulting from chromosome 15 microdeletion. *Am J Med Genet A* 161 (6):1495–1497, 2013.
  - 55) Fuke T, Mizuno S, Nagai T, Hasegawa T, Horikawa R, Miyoshi Y, Muroya K, Kondoh T, Numakura C, Sato S, Nakabayashi K, Tayama C, Hata K, Sano S, Matsubara K, Kagami M, Yamazawa K, Ogata T: Molecular and clinical studies in 138 Japanese patients with Silver-Russell syndrome. *PLoS One* 8 (3): e60405, 2013.
  - 56) Nagasaki K, Tsuchuya S, Saitoh A, Ogata T, Fukami M: Neuromuscular symptoms in a patient with familial pseudohypoparathyroidism type Ib diagnosed by methylation-specific multiplex ligation-dependent probe amplification. *Endocr J* 60 (2): 231–236, 2013.
  - 57) Sekii K\*, Itoh H, Ogata T, Iwashima S\*: Possible contribution of fetal size and gestational age to myocardial tissue Doppler velocities in preterm fetuses. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 167 (1):121, 2013.
  - 58) Suzuki-Suwanai A, Ishii T, Haruna H, Yamataka A, Narumi S, Fukuzawa R, Ogata T, Hasegawa T: A report of two novel NR5A1 mutation families: possible clinical phenotype of psychiatric symptoms of anxiety and/or depression. *Clin Endocrinol* 78 (6): 957–965, 2013.
  - 59) Matsubara K, Ogata T: Advanced maternal age at childbirth and the development of uniparental disomy. A commentary on the proportion of uniparental disomy is increased in Prader-Willi syndrome due to an advanced maternal childbearing age in Korea. *J Hum Genet* 58 (3): 118–119, 2013.
  - 60) Yoneda Y, Haginoya K, Kato M, Osaka H, Yokochi K, Arai H, Kakita A, Yamamoto T, Otsuki Y, Shimizu S, Wada T, Koyama N, Mino Y, Kondo N, Takahashi S, Hirabayashi S, Takanashi J, Okumura A, Kumagai T, Hirai

- S, Nabetani M, Saitoh S, Hattori A, Yamasaki M, Kumakura A, Sugo Y, Nishiyama K, Miyatake S, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Matsumoto N, Saito H. Phenotypic spectrum of COL4A1 mutations: porencephaly to schizencephaly. *Ann Neurol* 73:48-57, 2013.
- 61) Suzumori N, Kaname T, Muramatsu Y, Yanagi K, Kumagai K, Mizuno S, Naritomi K, Saitoh S, Sugiura-Ogasawara M. Prenatal diagnosis of X-linked recessive Lenz microphthalmia syndrome. *J Obstet Gynaecol Res* 39:1545-1547, 2013.
- 62) Hamajima N, Johmura Y, Suzuki S, Nakanishi M, Saitoh S. Increased protein stability of CDKN1C causes a gain-of-function phenotype in patients with IMAGE syndrome. *PLoS One* 8:e75137, 2013
- 63) Higashimoto K, Jozaki K, Kosho T, Matsubara K, Fuke T, Yamada D, Yatsuki H, Maeda T, Ohtsuka Y, Nishioka K, Joh K, Koseki H, Ogata T, Soejima H. A novel de novo point mutation of the OCT-binding site in the IGF2/H19-imprinting control region in a Beckwith-Wiedemann syndrome patient. *Clin Genet*, published online: 4 December 2013
- 64) Rumbajan JM, Maeda T, Souzaki R, Mitsui K, Higashimoto K, Nakabayashi K, Yatsuki H, Nishioka K, Harada R, Aoki S, Kohashi K, Oda Y, Hata K, Saji T, Taguchi T, Tajiri T, Soejima H, Joh K. Comprehensive analyses of imprinted differentially methylated regions reveal epigenetic and genetic characteristics in hepatoblastoma. *BMC Cancer*, 13:608, 2013
- 65) Miyazaki H<sup>†</sup>, Higashimoto K<sup>†</sup>, Yada Y<sup>†</sup>, A. Endo T<sup>¶</sup>, Sharif J<sup>¶</sup>, Komori T, Matsuda M, Koseki Y, Nakayama M, Soejima H, Handa H, Koseki H, Hirose S, Nishioka K. Ash11 methylates Lys36 of histone H3 independently of transcriptional elongation to counteract Polycomb silencing. *PLoS Genet*, 9(11):e1003897, 2013 (<sup>†,¶</sup> equal contribution)
- 66) Higashimoto K<sup>†</sup>, Maeda T<sup>†</sup>, Okada J<sup>†</sup>, Ohtsuka Y, Sasaki K, Hirose A, Nomiyama M, Takayanagi T, Fukuzawa R, Yatsuki H, Koide K, Nishioka K, Joh K, Watanabe Y, Yoshiura KI, Soejima H. Homozygous deletion of DIS3L2 exon 9 due to non-allelic homologous recombination between LINE-1s in a Japanese patient with Perlman syndrome. *Eur J Hum Genet*, 21(11):1316-1319, 2013 (<sup>†</sup> equal contribution) (doi: 10.1038/ejhg.2013.45)
- 67) Soejima H, Higashimoto K. Epigenetic and genetic alterations of the imprinting disorder Beckwith-Wiedemann syndrome and related disorders. *J Hum Genet*, 58(7): 402-409, 2013
- 68) Fukuda K, Ichiyanagi K, Yamada Y, Go Y, Udono T, Wada S, Maeda T, Soejima H, Saitou N, Ito T, Sasaki H. Regional DNA methylation differences between humans and chimpanzees are associated with genetic changes, transcriptional divergence and disease genes. *J Hum Genet*, 58(7):446-454, 2013
- 69) Misago N, Joh K, Soejima H, Narisawa Y. Multiple mucocutaneous (palisaded encapsulated) neuromas may be a distinct entity. *JAMA Dermatol*, 149(4):498-500, 2013
- 70) Komiyama M, Ishiguro T, Yamada O, Morisaki H, Morisaki T: Hereditary hemorrhagic telangiectasia in Japanese patients. *J Hum Genet* (in press)
- 71) Kono AK, Higashi M, Morisaki H, Morisaki T, Naito H, Sugimura K: Prevalence of dural ectasia in loeys-dietz syndrome: comparison with marfan syndrome and normal controls. *PLoS One* 8:e75264, 2013.
- 72) Hayashi S, Utani A, Iwanaga A, Yagi Y, Morisaki H, Morisaki T, Hamasaki Y, Hatamochi A: Co-existence of mutations in the FBN1 gene and the ABCC6 gene in a patient with Marfan syndrome associated with pseudoxanthoma elasticum. *J Dermatol Sci* 72:325-327, 2013.
- 73) Akizu N, Cantagrel V, Schroth J, Cai N, Vaux V, McCloskey D, Naviaux RK, Van Vleet J, Fenstermaker AG, Silhavy JL, Scheliga JS, Toyama K, Morisaki H, Sonmez FM, Celep F, Oraby A, Zaki MS, Al-Baradie R, Faqeh EA, Saleh MAM, Spencer E, Rosti RO, Scott E, Nickerson E, Gabriel S, Morisaki T, Holmes EW, Gleeson JG: AMPD2 regulates GTP synthesis and is mutated in a potentially treatable neurodegenerative brainstem disorder. *Cell* 154:505-517, 2013.
- 74) Li P, Ogino K, Hoshikawa Y, Morisaki H, Toyama K, Morisaki T, Morikawa K, Ninomiya H, Yoshida A, Hashimoto K, Shirayoshi Y, Hisatome I: AMP deaminase 3 plays a critical role in remote reperfusion lung injury. *Biochem Biophys Res Commun* 434:131-136, 2013.
- 75) Katsuragi S, Neki N, Yoshimatsu J, Ikeda T, Morisaki H, Morisaki T: Acute aortic dissection (Stanford type B) during pregnancy. *J Perinatol* 33:484-485, 2013.
- 76) Takahashi Y, Fujii K, Yoshida A, Morisaki H, Kohno Y, Morisaki T: Artery tortuosity syndrome exhibiting early-onset emphysema with novel compound heterozygous SLC2A10 mutations. *Am J Med Genet A* 161:856-859, 2013.
- 77) Ochiai H., et al. TALEN-mediated single-base-pair editing identification of an intergenic mutation upstream of BUB1B as causative of PCS (MVA) syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* Epub ahead of print (2013)



- 78) Sakuma T., et al. Repeating pattern of non-RVD variations in DNA-binding modules enhances TALEN activity. *Sci Rep Epub ahead of print* (2013)
- 79) Miyamoto R., et al. Exome sequencing reveals a novel MRE11 mutation in a patient with progressive myoclonic ataxia. *J Neurol Sci Epub ahead of print* (2013)
- 80) Sasaki A, Sumie M, Wada S, Kosaki R, Kuroswa K, Fukami M, Sago H, Ogata T, Kagami M. Prenatal genetic testing for a microdeletion at chromosome 14q32.2 imprinted region leading to UPD(14)pat-like phenotype. *Am J Med Genet A*. 2013 Nov 20. doi: 10.1002/ajmg.a.36185. [Epub ahead of print]
- 81) Takenouchi T, Saito H, Oishi N, Fukushima H, Kosaki R, Torii C, Takahashi T, Kenjiro K. Daytime somnolence in an adult with Smith-Magenis syndrome. *Am J Med Genet A*. 2013 Jul;161A(7):1803-5.
- 82) Nakajima M, Mizumoto S, Miyake N, Kogawa R, Iida A, Ito H, Kitoh H, Hirayama A, Mitsubuchi H, Miyazaki O, Kosaki R, Horikawa R, Lai A, Mendoza-Londono R, Dupuis L, Chitayat D, Howard A, Leal GF, Cavalcanti D, Tsurusaki Y, Saitsu H, Watanabe S, Lausch E, Unger S, Bonafé L, Ohashi H, Superti-Furga A, Matsumoto N, Sugahara K, Nishimura G, Ikegawa S. Mutations in B3GALT6, which Encodes a Glycosaminoglycan Linker Region Enzyme, Cause a Spectrum of Skeletal and Connective Tissue Disorders. *Am J Hum Genet*. 2013 Jun 6;92(6):927-34.
- 83) Ishikawa A, Enomoto K, Tominaga M, Saito T, Nagai JI, Furuya N, Ueno K, Ueda H, Masuno M, Kurosawa K. Pure duplication of 19p13.3. *Am J Med Genet A*. 2013 Sep;161(9):2300-4
- 84) Yasuda S, Imoto K, Uchida K, Machida D, Yanagi H, Sugiura T, Kurosawa K, Masuda M. Successful Endovascular Treatment of a Ruptured Superior Mesenteric Artery in a Patient with Ehlers–Danlos Syndrome. *Ann Vasc Surg*. 2013;27(7):975.e1-5.
- 85) Nagase H, Ishikawa H, Kurosawa K, Furuya N, Itani Y, Yamanaka M. Familial severe congenital diaphragmatic hernia: left herniation in one sibling and bilateral herniation in another. *Congenit Anom (Kyoto)*.
- 86) Ochiai D, Ohashi H, Hisazumi-Watanabe H, Sato Y, Yakubo K, Fukuiya T. Simpson-Golabi-Behmel syndrome diagnosed by postmortem magnetic resonance imaging, restricted autopsy, and molecular genetics: a case report. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013 [Epub ahead of print]
- 87) Takahashi M, Ohashi H. Craniofacial and dental malformations in Costello syndrome: A detailed evaluation using multi-detector row computed tomography. *Congenit Anom*. 201 53:67-72
- 88) Hirai M, Muramatsu Y, Mizuno S, Kurahashi N, Kurahashi H, Nakamura M. Developmental changes in mental rotation ability and visual perspective-taking in children and adults with Williams syndrome. *Front Hum Neurosci*. 2013 Dec 11;7:856
- 89) Shimizu K, Wakui K, Kosho T, Okamoto N, Mizuno S, Itomi K, Hattori S, Nishio K, Samura O, Kobayashi Y, Kako Y, Arai T, Oh-Ishi T, Kawame H, Narumi Y, Ohashi H, Fukushima Y. Microarray and FISH-based genotype-phenotype analysis of 22 Japanese patients with Wolf-Hirschhorn syndrome. *Am J Med Genet A*. 2013 Dec 19. [Epub ahead of print]
- 90) Fuke T, Mizuno S, Nagai T, Hasegawa T, Horikawa R, Miyoshi Y, Muroya K, Kondoh T, Numakura C, Sato S, Nakabayashi K, Tayama C, Hata K, Sano S, Matsubara K, Kagami M, Yamazawa K, Ogata T. Molecular and clinical studies in 138 Japanese patients with Silver-Russell syndrome. *PLoS One*. 2013;8(3):e60105.
- 91) Okamoto N, Ohmachi K, Shimada S, Shimojima K, Yamamoto T. 109 kb deletion of chromosome 4p16.3 in a patient with mild phenotype of Wolf-Hirschhorn syndrome. *Am J Med Genet A*. 2013;161:1465-9.
- 92) Okamoto N, Fujii T, Tanaka J, Saito K, Matsui T, Harada N. A clinical study of patients with pericentromeric deletion and duplication within 16p12.2-p11.2. *Am J Med Genet A*. 2013 Nov 20. doi: 10.1002/ajmg.a.36217. [Epub ahead of print]
- 93) Ohba C, Okamoto N, Murakami Y, Suzuki Y, Tsurusaki Y, Nakashima M, Miyake N, Tanaka F, Kinoshita T, Matsumoto N, Saitsu H. PIGN mutations cause congenital anomalies, developmental delay, hypotonia, epilepsy, and progressive cerebellar atrophy. *Neurogenetics*. 2013 Nov 20. [Epub ahead of print]
- 94) Tsurusaki Y, Okamoto N, Ohashi H, Mizuno S, Matsumoto N, Makita Y, Fukuda M, Isidor B, Perrier J, Aggarwal S, Dalal A, Al-Kindy A, Liebelt J, Mowat D, Nakashima M, Saitsu H, Miyake N, Matsumoto N. Coffin-Siris syndrome is a SWI/SNF complex disorder. *Clin Genet*. 2013 Jul 1. doi: 10.1111/cge.12225. [Epub ahead of print]
- 95) Wada T, Ban H, Matsufuji M, Okamoto N, Enomoto K, Kurosawa K, Aida N. Neuroradiologic Features in X-linked  $\alpha$ -Thalassemia/Mental Retardation Syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013 May 16. [Epub ahead of print]

- 96) Hitomi Yatsuki • Ken Higashimoto • Kosuke Jozaki • Kayoko Koide • Junichiro Okada • Yoriko Watanabe • Nobuhiko Okamoto • Yoshinobu Tsuno • Yoko Yoshida • Kazutoshi Ueda • Kenji Shimizu • Hirofumi Ohashi • Tsunehiro Mukai • Hidenobu Soejima • Novel mutations of CDKN1C in Japanese patients with Beckwith-Wiedemann syndrome. *Genes and Genetics*
- 97) Miyatake S, Murakami A, Okamoto N, Sakamoto M, Miyake N, Saitsu H, Matsumoto N. A de novo deletion at 16q24.3 involving ANKRD11 in a Japanese patient with KBG syndrome. *Am J Med Genet A*. 2013;161A:1073-7.
- 98) Shimada S, Okamoto N, Hirasawa K, Yoshii K, Tani Y, Sugawara M, Shimojima K, Osawa M, Yamamoto T. Clinical manifestations of Xq28 functional disomy involving MECP2 in one female and two male patients. *Am J Med Genet A*. 2013;161A:1779-85.
- 99) Shimada S, Okamoto N, Nomura S, Fukui M, Shimakawa S, Sangu N, Shimojima K, Osawa M, Yamamoto T. Microdeletions of 5.5 Mb (4q13.2-q13.3) and 4.1 Mb (7p15.3-p21.1) associated with a saethre-chotzen-like phenotype, severe intellectual disability, and autism. *Am J Med Genet A*. 2013;161:2078-83.
- 100) Shimada S, Okamoto N, Ito M, Arai Y, Momosaki K, Togawa M, Maegaki Y, Sugawara M, Shimojima K, Osawa M, Yamamoto T. MECP2 duplication syndrome in both genders. *Brain Dev*. 2013;35:411-9.
- 101) Iida A, Okamoto N, Miyake N, Nishimura G, Minami S, Sugimoto T, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saitsu H, Shiina M, Ogata K, Watanabe S, Ohashi H, Matsumoto N, Ikegawa S. Exome sequencing identifies a novel INPPL1 mutation in opsismodysplasia. *J Hum Genet*. 2013;58:391-4.
- 102) Miyake N, Mizuno S, Okamoto N, Ohashi H, Shiina M, Ogata K, Tsurusaki Y, Nakashima M, Saitsu H, Niikawa N, Matsumoto N. KDM6A Point Mutations Cause Kabuki Syndrome. *Hum Mutat*. 2013;34:108-10
- 103) Yokoo N, Marumo C, Nishida Y, Iio J, Maeda S, Nonaka M, Maihara T, Chujoh S, Katayama T, Sakazaki H, Matsumoto N, Okamoto N. A case of Toriello-Carey syndrome with severe congenital tracheal stenosis. *Am J Med Genet A*. 2013;161:2291-3.
- 104) Okumura A, Hayashi M, Shimojima K, Ikeno M, Uchida T, Takanashi JI, Okamoto N, Hisata K, Shoji H, Saito A, Furukawa T, Kishida T, Shimizu T, Yamamoto T. Whole-exome sequencing of a unique brain malformation with periventricular heterotopia, cingulate polymicrogyria and midbrain tectal hyperplasia. *Neuropathology*. 2012 Dec 13.
- 105) Kodera H, Nakamura K, Osaka H, Maegaki Y, Haginoya K, Mizumoto S, Kato M, Okamoto N, Iai M, Kondo Y, Nishiyama K, Tsurusaki Y, Nakashima M, Miyake N, Hayasaka K, Sugahara K, Yuasa I, Wada Y, Matsumoto N, Saitsu H. De Novo Mutations in SLC35A2 Encoding a UDP-Galactose Transporter Cause Early-Onset Epileptic Encephalopathy. *Hum Mutat*. 2013 ;34:1708-14.
- 106) Koshimizu E, Miyatake S, Okamoto N, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Saitsu H, Matsumoto N. Performance Comparison of Bench-Top Next Generation Sequencers Using Microdroplet PCR-Based Enrichment for Targeted Sequencing in Patients with Autism Spectrum Disorder. *PLoS One*. 2013 Sep 16;8(9):e74167.
- 107) Nakajima J, Okamoto N, Shiraishi J, Nishimura G, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saitsu H, Kawashima H, Matsumoto N, Miyake N. Novel FIG4 mutations in Yunis-Varon syndrome. *J Hum Genet*. 2013 Oct 3. doi: 10.1038/jhg.2013.104. [Epub ahead of print]
- 108) Ichikawa K, Kadoya M, Wada Y, Okamoto N. Congenital disorder of glycosylation type Ic: report of a Japanese case. *Brain Dev*. 2013;35:586-9.
- 109) Nishi E, Takamizawa S, Iio K, Yamada Y, Yoshizawa K, Hatata T, Hiroma T, Mizuno S, Kawame H, Fukushima Y, Nakamura T, Kosho T. Surgical intervention for esophageal atresia in patients with trisomy 18. *Am J Med Genet Part A (Epub ahead of print)*.
- 110) Kosho T, Kuniba H, Tanikawa Y, Hashimoto Y, Sakurai H. Natural history and parental experience of children with trisomy 18 based on a questionnaire given to a Japanese trisomy 18 parental support group. *Am J Med Genet Part A* 161A(7): 1531-1542, 2013.
- 111) Kosho T, Okamoto N, Ohashi H, Tsurusaki Y, Imai Y, Hibi-Ko Y, Kawame H, Homma T, Tanabe S, Kato M, Hiraki Y, Yamagata T, Yano S, Sakazume S, Ishii T, Nagai T, Ohta T, Niikawa N, Mizuno S, Kaname T, Naritomi K, Narumi Y, Wakui K, Fukushima Y, Miyatake S, Mizuguchi T, Saitsu H, Miyake N, Matsumoto N. Clinical correlations of mutations affecting six components of the SWI/SNF complex: detailed description of 21 patients and a review of the literature. *Am J Med Genet Part A* 161A(6): 1221-1237, 2013.
- 112) Tsurusaki Y, Kosho T, Hatasaki K, Narumi Y, Wakui K, Fukushima Y, Doi H,

- Saitsu H, Miyake N, Matsumoto N. Exome sequencing in a family with an X-linked lethal malformation syndrome: clinical consequences of hemizygous truncating OFD1 mutations in male patients. *Clin Genet* 83(2): 135-144, 2013.
- 113) Sugiura K, Takeichi T, Tanahashi K, Ito Y, Kosho T, Saida K, Uhara H, Okuyama R, Akiyama M. Lamellar ichthyosis in a collodion baby caused by CYP4F22 mutations in a non-consanguineous family outside the Mediterranean. *J Dermatol Sci* 72(2): 193-195, 2013.
- 114) Nitta H, Unoki M, Ichiyonagi K, Kosho T, Shigemura T, Takahashi H, Velasco G, Francastel C, Picard C, Kubota T, Sasaki H. Three novel ZBTB24 mutations identified in Japanese and Cape Verdean type 2 ICF syndrome patients. *J Hum Genet* 58(7): 455-460, 2013.
- 115) Tanaka K, Sekijima Y, Yoshida K, Tamai M, Kosho T, Sakurai A, Wakui K, Ikeda S, Fukushima Y. Follow-up nationwide survey on predictive genetic testing for late-onset hereditary neurological diseases in Japan. *J Hum Genet* 58(8): 560-563, 2013.
- 116) Oshima H, Ishikawa T, Yoshida GJ, Naoi K, Maeda Y, Naka K, Ju X, Yamada Y, Minamoto T, Mukaida N, Saya H and Oshima M: TNF- $\alpha$ /TNFR1 signaling promotes gastric tumorigenesis through induction of Nox1 and Gna14 in tumor cells. *Oncogene* 2013 (doi: 10.1038/onc.2013.356)
- 117) Takenouchi T, Shimizu A, Torii C, Kosaki R, Takahashi T, Saya H and Kosaki K: Multiple cafe' au lait spots in familial patients with MAP2K2 mutation. *Am J Med Genet* (in press)
- 118) Yoshida GJ, Saya H. Inversed relationship between CD44 variant and c-Myc due to oxidative stress-induced canonical Wnt activation. *Biochem Biophys Res Commun*. 2013 [Epub ahead of print]
- 119) Ishimoto T, Sugihara H, Watanabe M, Sawayama H, Iwatsuki M, Baba Y, Okabe H, Hidaka K, Yokoyama N, Miyake K, Yoshikawa M, Nagano O, Komohara Y, Takeya M, Saya H, Baba H. Macrophage-derived reactive oxygen species suppress miR-328 targeting CD44 in cancer cells and promote redox adaptation. *Carcinogenesis*. 2013 [Epub ahead of print]
- 120) Yoshida GJ, Saya H. EpCAM expression in the prostate cancer makes the difference in the response to growth factors. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014 ;443(1):239-245.
- 121) Matsuo M, Shimodaira T, Kasama T, Hata Y, Echigo A, Okabe M, Arai K, Makino Y, Niwa S, Saya H, Kishimoto T. Katanin p60 Contributes to Microtubule Instability around the Midbody and Facilitates Cytokinesis in Rat Cells. *PLoS One*. 2013;8(11):e80392.
- 122) Fierro S, Seishima R, Nagano O, Saya H, Einaga Y. In vivo pH monitoring using boron doped diamond microelectrode and silver needles: application to stomach disorder diagnosis. *Sci Rep*. 2013;3:3257. .
- 123) Jin Y, Tachibana I, Takeda Y, He P, Kang S, Suzuki M, Kuhara H, Tetsumoto S, Tsujino K, Minami T, Iwasaki T, Nakanishi K, Kohmo S, Hirata H, Takahashi R, Inoue K, Nagatomo I, Kida H, Kijima T, Ito M, Saya H, Kumanogoh A. Statins decrease lung inflammation in mice by upregulating tetraspanin CD9 in macrophages. *PLoS One*. 2013;8(9):e73706.
- 124) Hirano T, Satow R, Kato A, Tamura M, Murayama Y, Saya H, Kojima H, Nagano T, Okabe T, Fukami K. Identification of novel small compounds that restore E-cadherin expression and inhibit tumor cell motility and invasiveness. *Biochem Pharmacol*. 2013 ;86(10):1419-1429.
- 125) Yoshida GJ, Saya H, Zouboulis CC. Three-dimensional culture of sebaceous gland cells revealing the role of prostaglandin E2-induced activation of canonical Wnt signaling. *Biochem Biophys Res Commun*. 2013 ;438(4):640-646.
- 126) Wada T, Ishimoto T, Seishima R, Tsuchihashi K, Yoshikawa M, Oshima H, Oshima M, Masuko T, Wright NA, Furuhashi S, Hirashima K, Baba H, Kitagawa Y, Saya H, Nagano O. Functional role of CD44v-xCT system in the development of spasmodic polypeptide-expressing metaplasia. *Cancer Sci*. 2013;104(10):1323-1329.
- 127) Oikawa T, Nakamura A, Onishi N, Yamada T, Matsuo K, Saya H. Acquired expression of NFATc1 downregulates E-cadherin and promotes cancer cell invasion. *Cancer Res*. 2013 ;73(16):5100-5109.
- 128) Kitagawa M, Fung SY, Onishi N, Saya H, Lee SH. Targeting Aurora B to the equatorial cortex by MKlp2 is required for cytokinesis. *PLoS One*. 2013;8(6):e64826.
- 129) Bao Y, Mukai K, Hishiki T, Kubo A, Ohmura M, Sugiura Y, Matsuura T, Nagahata Y, Hayakawa N, Yamamoto T, Fukuda R, Saya H, Suematsu M, Minamishima YA. Energy management by enhanced glycolysis in G1-phase in human colon cancer cells in vitro and in vivo. *Mol Cancer Res*. 2013;11(9):973-985.
- 130) Nishimura K, Oki T, Kitaura J, Kuninaka S, Saya H, Sakaue-Sawano A, Miyawaki A, Kitamura T. APC(CDH1) targets MgcRacGAP for destruction in the late M

- phase. *PLoS One*. 2013;8(5):e63001.
- 131) Kim M, Kim M, Lee S, Kuninaka S, Saya H, Lee H, Lee S, Lim DS. cAMP/PKA signalling reinforces the LATS-YAP pathway to fully suppress YAP in response to actin cytoskeletal changes. *EMBO J*. 2013;32(11):1543-1555.
- 132) Sampetean O, Saya H. Characteristics of glioma stem cells. *Brain Tumor Pathol*. 2013 ;30(4):209-214
- 133) Ishikawa T, Shimizu T, Ueki A, Yamaguchi SI, Onishi N, Sugihara E, Kuninaka S, Miyamoto T, Morioka H, Nakayama R, Kobayashi E, Toyama Y, Mabuchi Y, Matsuzaki Y, Yamaguchi R, Miyano S, Saya H. Twist2 functions as a tumor suppressor in murine osteosarcoma cells. *Cancer Sci*. 2013;104(7):880-888.
- 134) Atsumi Y, Inase A, Osawa T, Sugihara E, Sakasai R, Fujimori H, Teraoka H, Saya H, Kanno M, Tashiro F, Nakagama H, Masutani M, Yoshioka K. The Arf/p53 protein module, which induces apoptosis, down-regulates histone H2AX to allow normal cells to survive in the presence of anti-cancer drugs. *J Biol Chem*. 2013;288(19):13269-13277.
- 135) Osawa T, Atsumi Y, Sugihara E, Saya H, Kanno M, Tashiro F, Masutani M, Yoshioka K. Arf and p53 act as guardians of a quiescent cellular state by protecting against immortalization of cells with stable genomes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2013 ;432(1):34-39.
- 136) Higurashi N, Uchida T, Christoph L, Misumi Y, Okada Y, Akamatsu W, Imaizumi Y, Zhang B, Nabeshima K, Mori M, Katsurabayashi S, Shirasaka S, Okano H and Hirose S. A human Dravet syndrome model from patient induced pluripotent stem cells. *Mol Brain* 2013 May 2;6(1):19.
- 137) Kim C, Kim W, Lee H, Ji E, Choe YJ, Martindale JL, Akamatsu W, Okano H, Kim HS, Nam SW, Gorospe M, Lee EK. The RNA binding protein, HuD regulates autophagosome formation in pancreatic  $\beta$  cells by promoting autophagy-related gene 5 expression. *J Biol Chem*. 2013 Nov 25. [Epub ahead of print]
- 138) Bundo M, Toyoshima M, Ueda J, Nemoto-Miyake T, Sunaga F, Toritsuka M, Ikawa D, Kakita A, Okada Y, Akamatsu W, Kato M, Okano H, Kasai K, Kishimoto T, Nawa H, Yoshikawa T, Kato T, Iwamoto K. Increased L1 Retrotransposition in the Neuronal Genome in Schizophrenia. *Neuron* in press.
- 139) Kohara, N. Hirayama, S. Shioda, M. Ozawa, A. Ohtani, E. Kawaguchi, M. Iemura, N. Matsunaga, A. Momiyama, M. Kobori, T. Masui. Japanese Cultured Cell Lines

Collection from Hereditary Disease, ISBER 2013 Annual Meeting & Exhibits, May 6-8, 2013

## 2. 学会発表

- 1) 渡辺 聡, 三嶋博之, 朝重耕一, 木下晃, 吉浦孝一郎. Ion AmpliSeq™ Custom Panel を用いたKabuki症候群の変異解析. 第58回日本人類遺伝学会2013年11月20日(水)~23日(土), 仙台
- 2) 大塚康史, 佐々木健作, 城崎幸介, 東元 健, 岡本伸彦, 高間勇一, 窪田昭男, 松本富美, 中山雅弘, 吉浦孝一郎, 副島英伸. シスチン尿症を伴うゲノムワイド父性片親性ダイソミー症例の遺伝子解析. 第58回日本人類遺伝学会2013年11月20日(水)~23日(土), 仙台
- 3) 三嶋博之, 西澤達也, 吉浦孝一郎, 片山俊明. TogoWS REST サービスによるUCSC ゲノムデータベースの利用. 第58回日本人類遺伝学会2013年11月20日(水)~23日(土), 仙台
- 4) 黒滝直弘, 小野慎治, 木下 晃, 新川詔夫, 小澤寛樹, 吉浦孝一郎. PRRT2の変異は発作性運動誘発性ジスキネジアだけでなく良性家族性乳児けいれんの原因でもある. 第58回日本人類遺伝学会2013年11月20日(水)~23日(土), 仙台
- 5) 青山幸平, 水野晴夫, 齋藤伸治. Greig cephalopolysyndactyly 症候群とMODY2を伴う隣接遺伝子症候群の1例. 第36回日本小児遺伝学会学術集会 平成25年4月18日
- 6) 副島英伸. ゲノム・インプリンティングとヒト疾患-間葉性異形成胎盤の分子遺伝学的解析 群馬大学生体調節研究所内分泌・代謝学共同研究拠点セミナー 2013.9.20. 群馬大学
- 7) 副島英伸. インプリンティング疾患Beckwith-Wiedemann症候群と類縁疾患におけるエピゲノム・ゲノム異常. 第5回金沢大学学際科学実験センターシンポジウム「深遠なる疾患エピジェネティクス」2013.7.5. 金沢大学
- 8) 宮崎仁美, 東元 健, 矢田有加里, 遠藤高帆, Sharif Jafar, 小森敏治, 松田正史, 古関庸子, 中山学, 副島英伸, 半田宏, 古関明彦, 広瀬進, 西岡憲一. Ash11 methylates Lys36 of histone H3 independently of transcriptional elongation to counteract Polycomb silencing. 第36回日本分子生物学会年会 2013.12.3-6. 神戸 (1P-0177)
- 9) 副島英伸. Beckwith-Wiedemann症候群と関連疾患におけるゲノム・エピゲノム異常. 日本人類遺伝学会第58回大会「シンポジウム8 先天異常とゲノム・エピゲノム」2013.11.20-23. 仙台 (S8-3プログラム・抄録集 p108)
- 10) 中林一彦, Trujillo Alex Martin, 田山千

- 春、兼城英輔、和氣徳夫、副島英伸、緒方勤、Monk David、秦健一郎、ゲノムワイドDNAメチル化解析によるヒトインプリントーム解明。日本人類遺伝学会第58回大会 203.11.20-23. 仙台 (O27プログラム・抄録集 p126)
- 11) 大塚泰史、佐々木健作、城崎幸介、東元健、岡本信彦、高間勇一、窪田昭男、松本富美、中山雅弘、吉浦孝一郎、副島英伸。シスチン尿症を伴うゲノムワイド父性片親性ダイソミー症例の遺伝子解析。日本人類遺伝学会第58回大会 203.11.20-23. 仙台 (O32プログラム・抄録集 p127)
- 12) 副島英伸、東元健、城崎幸介、八木ひとみ、大塚泰史、前田寿幸、青木早織、岡島翠、坂口勲、大場隆、片淵秀隆。間葉性異形成胎盤における11p15刷り込み領域の分子遺伝学的解析。日本人類遺伝学会第58回大会 203.11.20-23. 仙台 (O70プログラム・抄録集 p137)
- 13) 秋山辰穂、勝村啓史、埴原恒彦、太田博樹、中込滋樹、藤本一真、副島英伸、城圭一郎、木村亮介、石田肇、安河内朗、樋口重和。時計遺伝子 PERIOD2 の多型と光刺激応答の生理的多様性の関係及びその人類学的考察。第67回日本人類学会大会 203.11.1-4. 筑波 (Y-1抄録集 p43)
- 14) 小金淵佳江、中込滋樹、間野修平、石崎直也、河村正二、木村亮介、石田肇、城圭一郎、副島英伸、藤本一真、佐藤公俊、湯澤泉、安井美江、隈部俊宏、藤井清孝、秋山辰穂、埴原恒彦、太田博樹。モヤモヤ病原因遺伝子RNF213の琉球諸島・北部九州ヒト集団における遺伝的多型。第67回日本人類学会大会 203.11.1-4. 筑波 (A-28抄録集 p57)
- 15) 副島英伸、東元健、城崎幸介、八木ひとみ、大塚泰史、前田寿幸、青木早織、岡島翠、坂口勲、大場隆、片淵秀隆。間葉性異形成胎盤における11p15インプリント領域の分子遺伝学的解析。第21回日本胎盤学会学術集会 2013.10.25-26. 名古屋市 (一般演題2-1、プログラム・抄録集p55)
- 16) 青木早織、大場隆、岡島翠、坂口勲、東元健、副島英伸、福永真治、片淵秀隆。本邦における間葉性異形成胎盤の臨床像。第21回日本胎盤学会学術集会 2013.10.25-26. 名古屋市 (一般演題2-2、プログラム・抄録集p55)
- 17) 鮫島梓、米田徳子、森尻昌人、米澤理可、米田哲、塩崎有宏、夫律子、中山雅弘、副島英伸、齋藤滋。母体血中sFlt-1が異常高値を示したPlacental Mesenchymal Dysplasiaの一例。第21回日本胎盤学会学術集会 2013.10.25-26. 名古屋市 (一般演題2-3、プログラム・抄録集p56)
- 18) 副島英伸、東元健、八木ひとみ、青木早織、鮫島梓、齋藤滋、夫律子、中山雅弘、坂口勲、大場隆、片淵秀隆。11p15インプリントドメインのメチル化異常を認めた間葉性異形成胎盤の1例。第20回遺伝性疾患に関する出生前診断研究会 2013.9.28. 鹿児島 (一般演題3、抄録集p10)
- 19) Takamatsu Y, Maeda T, Matsuo M, Higashimoto K, Kawashima M, Matsushima T, Soejima H. Practical use of pyrosequencing analysis to detect Moyamoya disease susceptible gene RNF213 variant c.14576G>A. 3rd International Moyamoya Meeting. 2013.7.12-13. Sapporo (Workshop IV, invited oral speaker)
- 20) 大塚泰史、佐々木健作、城崎幸介、東元健、岡本信彦、高間勇一、窪田昭男、松本富美、中山雅弘、吉浦孝一郎、副島英伸。シスチン尿症を伴うゲノムワイド父性片親性ダイソミー症例の遺伝子解析。第48回日本小児腎臓病学会2013.6.28-29. 徳島 (抄録集p110, 口演O-05, 優秀演題奨励賞受賞)
- 21) 東元健、城崎幸介、八木ひとみ、古庄知己、松原圭子、山田大輔、前田寿幸、大塚泰史、古関明彦、緒方勤、副島英伸。H19DMRメチル化異常で発症するインプリント疾患におけるH19DMRの変異解析。第7回日本エピジェネティクス研究会年会 2013.5.30-31. 奈良 (抄録集p60, ポスターP-36)
- 22) 前田寿幸、東元健、中林一彦、城崎幸介、八木ひとみ、緒方勤、秦健一郎、副島英伸。Beckwith-Wiedemann症候群におけるインプリントDMRのマルチローカスメチル化解析。第7回日本エピジェネティクス研究会年会 2013.5.30-31. 奈良 (抄録集p61, ポスターP-38)
- 23) 長嶋一昭、田中大祐、東元健、八木ひとみ、杉崎和、田原裕美子、小倉かさね、佐藤広規、佐藤雄一、山野言、副島英伸、稲垣暢也。新生児期低血糖合併Beckwith-Wiedemann症候群患者における病態形成機序の検討。第56回日本糖尿病学会年次学術集会 2013.5.16-18. 熊本
- 24) 森崎裕子。Marfan症候群と類縁疾患の原因遺伝子による臨床所見の比較検討。in 第49回日本小児循環器学会。(東京)2013.7.11.
- 25) 森崎隆幸、森崎裕子。フィラミン異常症による大動脈瘤・解離。in 第59回日本人類遺伝学会 (仙台) 2013.11.20.
- 26) 森崎裕子。「遺伝性稀少難病に対する国立循環器病研究センターの取り組み」in 第1回難病医療ネットワーク学会 (大阪) シンポジウム2013.11.9
- 27) 宮本達雄 他。分裂期キネシンKIF2Aを介した細胞増殖に共役した繊毛退縮機構。第35回日本分子生物学会年会 (神戸) 2013年12月
- 28) 宮本達雄 他。人工ヌクレアーゼを用いたヒト培養細胞での一塩基編集：放射線感受性SNPの評価系構築への試み。第56回日本放射線影響学会 (青森) 2013年10

- 月
- 29) 小林純也 他 酸化ストレスによるATMキナーゼの活性制御 第56回日本放射線影響学会(青森)2013年10月
  - 30) 松浦伸也 他 人工ヌクレアーゼによる一塩基編集法を利用したPCS (MVA)症候群の遺伝子間領域変異の同定 第58回日本人類遺伝学会(仙台)2013年11月
  - 31) 富永牧子、黒田友紀子、松井潔、古谷憲孝、升野光雄、黒澤健司 新しいゲノム病13q12欠失症候群の1例 第116回日本小児科学会学術集会 2013.4.19-21. 広島
  - 32) 黒澤健司、黒田友紀子、大橋育子、田上幸治、高野亨子、和田敬仁、井合瑞江、松井潔、小坂仁 自閉症・発達遅滞病因検索としてのマイクロアレイ染色体検査 第55回日本小児神経学会学術集会 2013.5.30-6.1 大分
  - 33) 大橋育子、黒田友紀子、黒澤健司、和田敬二、小坂仁 17P13.3重複症候群の1例 第55回日本小児神経学会学術集会 2013.5.30-6.1 大分
  - 34) 大橋育子、黒田友紀子、井田一美、成戸卓也、永井淳一、水野誠司、升野光雄、黒澤健司 マイクロアレイ染色体検査における「臨床的意義不明」の結果報告と問題点 第37回日本遺伝カウンセリング学会学術集会 2013.6.20-23. 川崎
  - 35) 西悠里、黒田友紀子、大橋育子、成戸卓也、西村玄、黒澤健司 IFT122に変異と遺伝子内重複を認めたCranioectodermal dysplasia(CED)の姉妹例 日本人類遺伝学会第58回大会 2013.11.20-23. 仙台
  - 36) 水野誠司、橋本真帆、菱川容子、木村礼子、山田憲一郎、山田裕一、若松延昭 COACH症候群(JS-H:Joubert syndrome with hepatic disease)の双生児例 第58回日本人類遺伝学会 平成25年11月23日 仙台
  - 37) 水野誠司、村松友佳子、谷合弘子、伊藤弘紀、三宅紀子、松本直通 カブキ症候群患児にみられたDIP関節拘縮と屈曲線消失 第53回日本先天異常学会学術集会 2013年7月21日 大阪
  - 38) 村松友佳子、岡本伸彦、鈴森伸宏、要匡、柳久美子、谷合弘子、熊谷恭子、大林伸太郎、成富研二、齋藤伸治、杉浦真弓、水野誠司 BCOR遺伝子変異を認めたLenz microphthalmia syndromeにおける表現型の検討 第53回日本先天異常学会学術集会 2013年7月21日 大阪
  - 39) 岡本伸彦 他 GPI アンカー合成異常症であるPIGN 異常症の同胞例 日本人類遺伝学会
  - 40) 岡本伸彦 他 次世代シーケンサー解析により診断したSENDA 小児例 日本人類遺伝学会シンポジウム8 先天異常とゲノム・エピゲノム
  - 41) 岡本伸彦 他 1q41q42欠失症候群の1例 日本小児遺伝学会
  - 42) 古庄知己(信州大学医学部附属病院 遺伝子診療部)、三宅紀子(横浜市立大学大学院医学研究科 遺伝学)、福嶋義光(信州大学医学部附属病院 遺伝子診療部)、松本直通(横浜市立大学大学院医学研究科 遺伝学). D4ST1欠損に基づくEhlers-Danlos症候群の遺伝子解析状況 第36回日本小児遺伝学会(平成25年4月18日於 エソール広島、広島)
  - 43) 古庄知己(信州大学医学部附属病院 遺伝子診療部)、三宅紀子(横浜市立大学大学院医学研究科 遺伝学)、福嶋義光(信州大学医学部附属病院 遺伝子診療部). デルマタン4-O-硫酸基転移酵素-1欠損に基づく新型エーラスダンロス症候群の発見 第116回日本小児科学会学術集会(平成25年4月19日 於 広島)
  - 44) 古庄知己、石川 真澄、黄瀬 恵美子、鳴海 洋子、関島 良樹、櫻井 晃洋、丸山 孝子、佐藤 瞳、水内 麻子、山下 浩美、玉井 真理子、河村 理恵、涌井 敬子、福嶋義光(信州大学医学部附属病院 遺伝子診療部). 遺伝性・先天性疾患に関する横断的診療連携体制の構築: 信州大学医学部附属病院遺伝子診療部の挑戦 第37回日本遺伝カウンセリング学会学術集会(平成25年6月20日~23日 於 信州大学医学部附属病院、松本)
  - 45) 古庄知己、岳鳳鳴、坂翔太、積田奈々、笠原優子、岡田尚巳、水本秀二、小林身哉、中山淳、三宅紀子、野村義宏、江良 沢実、籠持淳、石川真澄、涌井敬子、福嶋義光、松本直通、菅原一幸、佐々木克典、武田伸一. デルマタン4-O-硫酸基転移酵素(D4ST1)欠損によるEhlers-Danlos症候群(DDEDS)の疾患モデルの構築と検証. 日本人類遺伝学会第58回大会(平成25年11月21-23日 於: 江陽グランドホテル)
  - 46) 赤松 和土: 招待講演: 多能性幹細胞・神経幹細胞を用いた再生医療と病態解析: 愛知医科大学 細胞治療研究会 2013年3月5日 愛知
  - 47) 赤松 和土: シンポジウム 疾患特異的iPS細胞を用いた病態解明および治療法確立研究: 神経疾患患者由来細胞からの神経系細胞の誘導と病態解析: 日本再生医療学会総会 2013年3月22日 横浜
  - 48) 赤松 和土、岡野 栄之: シンポジウム45 iPS細胞技術を用いた中枢神経系の再生と創薬研究: iPS technology-based cell therapy for damaged CNS and investigation of neural disorders.: 第90回日本生理学会大会2013年3月29日東京
  - 49) 赤松 和土: 特別講演: iPS細胞技術の神経疾患研究・治療への応用 第116回日本小児科学会学術集会2013年4月19日 広島
  - 50) 赤松 和土: 招待講演: iPS細胞技術を用いた神経系の再生医療と疾患解析 第11回横浜小児先端医療セミナー 2013年

5月24日 横浜

- 51) 赤松 和土：招待講演：iPS細胞技術を用いた神経系の再生医療と疾患解析 第2回小児泌尿器科研究会 2013年6月1日 東京
- 52) 赤松 和土：招待講演：iPS細胞を使った神経疾患の治療法の開発：第20回東京血管疾患研究所セミナー 2013年6月8日 東京
- 53) 赤松 和土：シンポジウム 疾患iPS細胞と創薬：神経疾患患者由来細胞からの神経系細胞の誘導と病態解析：炎症再生学会 2013年7月2日 京都
- 54) 赤松 和土：「iPS technology-based regenerative medicine for damaged central nervous system」第11回遺伝子治療学会シンポジウム 2013年7月6日 岡山
- 55) 赤松 和土：「iPS細胞技術を用いた神経疾患研究と治療」第37回日本血液事業学会総会シンポジウム 2013年10月21日 札幌
- 56) 増井徹 「人体由来試料の商業利用の課題について わたしの体はだれのもの？」 第12回日本組織移植学会・学術集会 ラフレさいたま 2013年 8月 3日
- 57) 増井徹 「医学研究における包括的同意」日本医師会「第5回 第 XIII 次生命倫理懇談会」日本医師会館 2013年 8月 22日
- 58) 増井徹、坂手龍一、高橋一郎「遺伝子解析研究の基盤的支援 難病研究資源バンクの取組」講演 日本人類遺伝学会第58回大会 セミナー 江陽グランドホテル 宮城 2013年 11月 23日
- 59) 増井徹、坂手龍一、高橋一郎 「希少疾患の克服に向けて～研究基盤の重要性と

課題」34回日本臨床薬理学会学術総会 ランチョンセミナー 東京国際フォーラム 2013年12月5日

- 60) Masui, T. What's mine is my own? The First International Workshop on Registration of Rarediseases, Tokyo Forum, July 26, 2013
- 61) 倉田 真由美, 深川 明子, 坂手 龍一, 堤 正好, 増井 徹「個人情報 遺伝情報の取扱について 各指針の比較検討から」トーゴーの日シンポジウム 2013 時事通信ホール 東京、2013年 10月 4日
- 62) 坂手龍一、深川明子、平田誠、山下智也、山田弘、高橋一郎、増井徹「創薬・疾患研究をサポートする医薬基盤研究所のデータベース」トーゴーの日シンポジウム 2013 時事通信ホール 東京、2013年 10月 5日

#### H. 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  
(参照) 成果物一覧

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）  
総合研究報告書

遺伝子変異陽性患者の全国分布の把握と登録

研究分担者 小崎 健次郎  
慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター 教授

**研究要旨**

先天異常症候群（奇形症候群）の多くは希少疾患である。治療研究を展開する上では、診断が確定している患者を把握することは重要である。本研究では、遺伝子変異陽性例の受療施設をデータベース化することにより、患者個人のプライバシーを保護しつつ、患者・主治医と研究者の継続的な連携を確保することを企図した。15疾患22遺伝子1286名を登録した。これらの症例は診断が確実な症例であり、臨床症状等の情報は今後、臨床研究を進めるうえでエビデンスの高い資料と考え得る。

**A . 研究目的**

先天異常症候群（奇形症候群）の多くは希少疾患である。過去の研究により、全国の患者数の概数については把握がなされているが、診断の妥当性等についての検証は行われていない。従来、遺伝性疾患の治療は困難と考えられてきたが、遺伝性疾患に対して有効な低分子化合物が開発されたり、遺伝子編集技術の急速内進歩により、遺伝性疾患に対する治療可能性が現実のものとなりつつある。今後、治療研究を展開する上では、診断が確定している患者を把握することは重要である。一般に遺伝子診断の感度は100%ではないが、特異度はほぼ100%であるので、遺伝子変異陽性者を把握することは、今後の研究の発展を考える上で重要である。全国の遺伝子変異陽性患者数の所在の概要に関する把握が求められる。患者の個人情報に抵触しない形で、患者の所在を把握する手法の確立が必要である。

本研究では、遺伝子変異陽性例の受療施設をデータベース化することにより、患者個人のプライバシーを保護しつつ、患者・主治医と研究者の継続的な連携を確保することを企図した。

今後、遺伝子診断が確定診断の手法として普及することが期待される。遺伝子検査法として網羅的な手法である次世代シーケンサーが標準的な解析法になると予測される。次世代シーケンサーの国際標準データフォーマットとして一般的なVCF（Variant Call Format）であることを鑑み、受療施設情報を取り去り、日本人におけ

る先天異常症候群の病的遺伝子変異を統合したVCFファイルを作成し、全国の大学病院や検査会社等で参照・活用できるデータを生成することを目指した。

**B . 研究方法**

各施設から集積されたデータをHGVS（Human Genome Variation Society）が定めるフォーマットに統一した。HGVSフォーマットに統一後、Leiden university medical center が提供するMutalyzerを用いて表記ミスがないかどうかチェックした。レファレンス配列との記載が一致しない変異に関しては修正し、再度チェックを行い、最終的にレファレンス配列と整合性の取ることができなかったフォーマットに関しては、データ提供施設に問い合わせを行った。データ修正後、重複を削除した。提出されたデータがアミノ酸表記のみのものは除外した。

本学で集積したデータに関しては、上述の一連のチェックを行った後、IGV（Integrative Genomics View）の画面をAlamuteで確認し、Mutalyzer等を用いた一連の作業がレファレンス配列との整合性をチェックするのに適切であるか、アミノ酸表記が正しいかを確認した。

**C . 研究結果**

遺伝子変異の詳細な情報が得られた21遺伝子471変異から確実に病的変異と考えられるもの（フレームシフト、ナンセンス、de novoのミスセンス）を抜き出すと、21遺伝子261変異のデー



タとなった。これを次世代シーケンサー等で一般的なVCF (Variant Call Format) に変換し、本人における先天異常症候群の病的遺伝子変異を統合したVCFを作成した。内訳に関しては表1に示す。これは、今後一般的な遺伝子検査法として普及が見込まれる次世代シーケンサーのデータフォーマットとなっており、日本人における先天異常症候群の病的遺伝子変異を統合したデータベースとなった。本研究班の活動範囲を超えて、全国の大学病院や検査会社等で参照・活用できるデータとなった。

#### D . 考察

遺伝子診断等により診断が確実である患者群について受療施設を含めてデータベース管理することで、各疾患の医療ニーズ・医療経済的ニーズの把握が可能となった。同時に全国の大学病院や検査会社等で参照・活用できる疾患原因変異のデータを編纂することができた。

##### 遺伝子変異陽性患者の登録

既に遺伝子診断により確定診断されている患者のレジストリー情報を用いて、レジストリーに個人情報登録せず、主治医名(受療施設名)のみ登録した。レジストリーの登録を進めるとともに遺伝子変異のリストを(独)医薬基盤研究所の増井の協力を得てウェブサイト公開した。レジストリーを活用して、先天異常症候群に関する全国共同研究を進めた。(基盤研:

[http://raredis.nibio.go.jp/malformation/management\\_guidelines](http://raredis.nibio.go.jp/malformation/management_guidelines)、日本小児遺伝学会

[http://p-genet.umin.jp/downloads/management\\_guidelines16.pdf](http://p-genet.umin.jp/downloads/management_guidelines16.pdf))

##### 患者の変異の登録

登録された変異を有する細胞の作製(iPSを介するまたはヒト疾患モデル) 既承認薬のライブラリー・スクリーニングという一連の流れの各要素の最適化を行うことができた。一部の疾患については候補薬を得ることができた。今後は、疾患数を増やし、より多くの疾患に対する候補薬の同定に結び付けてゆく計画である。候補薬が得られた場合、登録した主治医・受療施設のデータベースを通じて、臨床治験への参加希望者をリクルートすることになる。

なお、遺伝子診断は各施設の倫理委員会の承認を経て実施した。倫理的な配慮から、遺伝子診断の結果は各施設内で個人情報を削除した上、全データを単一データファイルとした。当該ファイルから個人のゲノム情報を特定することは不可能である。上記の処理作業は各施設で完遂した。

#### E . 結論

遺伝子診断等により診断が確実である患者群について受療施設を含めてデータベース管理することで、各疾患の医療ニーズ・医療経済的ニーズの把握が可能となった。同時に全国の大学病院や検査会社等で参照・活用できる疾患原因変異のデータを形式で編纂することができた。国際的な病的変異データベースであるLOVDの規定する形式でもデータを整えた。

BRAF	10
BUB1B	2
CDKN1C	8
CHD7	76
CREBBP	26
FBN1	30
HRAS	7
KMT2D	34
KRAS	1
MEK1	2
MEK2	1
MLL2	3
NSD1	7
PTPN11	15
RAF1	4
RIT1	9
SHOC2	1
SOS1	2
TGFBR1	4
TGFBR2	5
UBE3A	14
合計	261

表 1

## F . 研究発表

### 1. 論文発表

Nomura T, Takenouchi T, Fukushima H, Shimozato S, Kosaki K, Takahashi T. Catastrophic Autonomic Crisis With Cardiovascular Collapse in Spinal Muscular Atrophy With Respiratory Distress Type 1. *J Child Neurol*. 2013 ;28(7):949-951.

Takenouchi T, Nishina S, Kosaki R, Torii C, Furukawa R, Takahashi T, Kosaki K. Concurrent deletion of BMP4 and OTX2 genes, two master genes in ophthalmogenesis. *Eur J Med Genet*. 2013 ;56(1):50-53.

Ueda K, Awazu M, Konishi Y, Takenouchi T, Shimozato S, Kosaki K, Takahashi T. Persistent hypertension despite successful dilation of a stenotic renal artery in a boy with neurofibromatosis type 1. *Am J Med Genet A*. 2013 ;161(5):1154-1157.

Takenouchi T, Kosaki R, Torii C, Kosaki K. Daytime somnolence in an adult with Smith-Magenis syndrome. *American Journal of Medical Genetics* . 2013;161(7):1803-1805.

Takenouchi T, Saito H, Maruoka R, Oishi N, Torii C, Maeda J, Takahashi T, Kosaki K. Severe obstructive sleep apnea in Loey-Dietz syndrome successfully treated using continuous positive airway pressure. *Am J Med Genet A*. 2013 ;161(7):1733-1736.

Hirasawa A, Zama T, Akahane T, Nomura H, Kataoka F, Saito K, Okubo K, Tominaga E, Makita K, Susumu N, Kosaki K, Tanigawara Y, Aoki D. Polymorphisms in the UGT1A1 gene predict adverse effects of irinotecan in the treatment of gynecologic cancer in Japanese patients. *J Hum Genet*. 2013;58(12):794-798.

Takenouchi T, Hida M, Sakamoto Y, Torii C, Kosaki R, Takahashi T, Kosaki K. Severe congenital lipodystrophy and a progeroid appearance: Mutation in the penultimate exon of FBN1 causing a recognizable phenotype. *Am J Med Genet A*. 2013;161(12):3057-3062.

Kosaki R, Takenouchi T, Takeda N, Kagami M, Nakabayashi K, Hata K, Kosaki K. Somatic CTNNB1 mutation in hepatoblastoma from a

patient with Simpson-Golabi-Behmel syndrome and germline GPC3 mutation. *Am J Med Genet A*. 2014 Apr;164(4):993-7

Kubo A, Shiohama A, Sasaki T, Nakabayashi K, Kawasaki H, Atsugi T, Sato S, Shimizu A, Mikami S, Tanizaki H, Uchiyama M, Maeda T, Ito T, Sakabe J, Heike T, Okuyama T, Kosaki R, Kosaki K, Kudoh J, Hata K, Umezawa A, Tokura Y, Ishiko A, Niizeki H, Kabashima K, Mitsuhashi Y, Amagai M. Mutations in SERPINB7, Encoding a Member of the Serine Protease Inhibitor Superfamily, Cause Nagashima-type Palmoplantar Keratosis. *Am J Hum Genet*. 2013 ;93(5):945-956.

Takagi M, Ishii T, Torii C, Kosaki K, Hasegawa T. A novel mutation in SOX3 polyalanine tract: a case of kabuki syndrome with combined pituitary hormone deficiency harboring double mutations in MLL2 and SOX3. *Pituitary*. 2013(in press)

Takenouchi T, Hashida N, Torii C, Kosaki R, Takahashi T, Kosaki K. 1p34.3 deletion involving GRIK3: Further clinical implication of GRIK family glutamate receptors in the pathogenesis of developmental delay. *Am J Med Genet A*. 2014 Feb;164(2):456-60

Mutai H, Suzuki N, Shimizu A, Torii C, Namba K, Morimoto N, Kudoh J, Kaga K, Kosaki K, Matsunaga T. Diverse spectrum of rare deafness genes underlies early-childhood hearing loss in Japanese patients: A cross-sectional, multi-center next-generation sequencing study. *Orphanet J. Rare Dis*. 2013;8(1):172

### 2. 学会発表

なし

## 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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）  
総合研究報告書

ヒストンアセチル化・メチル化異常症の検出法に関する研究

研究分担者 氏名 吉浦 孝一郎  
所属機関・職名 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・教授

**研究要旨**

歌舞伎症候群原因遺伝子としてMLL2とKDM6Aが同定され、同症候群の個々の臨床症状は、ヒストンメチル化異常による遺伝子発現低下による可能性が高い。そこで、歌舞伎症候群患者末梢有核血球を用いて、全ゲノムを対象としてヒストンのメチル化プロファイリングを行い歌舞伎症候群症状発現に重要な役割を果たしている遺伝子領域を明らかにすることを目的とした。また、MLL2遺伝子、KDM6A遺伝子ともに変異のない歌舞伎症候群も存在するので、それら患者に共通する変異をExome解析法によって明らかにすることで、ヒストンのメチル化制御を含めたエピジェネティック制御に関わる遺伝子を明らかにすることを第二目的とした。

**A．研究目的**

先天性奇形症候群等の単一遺伝子疾患において、遺伝子変異が根本原因でありながら、病態発現には遺伝子変異に付随しておきてくるヒストンアセチル化・メチル化異常が関わってくるものが広く知られてきた。本研究班内および当教室に全国から収集される種々の疾患群の遺伝子検査、遺伝子変異陽性患者登録と研究資源収集を行いつつ、ヒストンアセチル化・メチル化異常、DNAメチル化異常を検出する手法を開発して病態発症予測を行い患者臨床に役立てることを目的とする。

**B．研究方法**

**1. エピジェネティック解析に向けた患者試料収集**

患者末梢血を収集し、ゲノムDNAを分離・抽出して遺伝子検査に保存および使用する。細胞を分離しそのまま凍結し epigenetics 解析用に保存および使用する。

現有している歌舞伎症候群 DNA 試料は、精製 DNA または EB ウイルスによる株化細胞であり、ヒストンや DNA のエピジェネティック変化の解析は、およそ不可能である。エピジェネティック変化解析には、新鮮細胞あるいはおそらくプライマリー培養細胞（線維芽細胞など）が必要である。新たに遺伝子診断を

依頼される症例、あるいは既収集試料でも臨床サイドで定期的に患者を診ている症例に関しては、新たに全ゲノム解析およびメチル化・アセチル化解析のために再度同意書を取得し直すと同時に、DNA抽出と同時に末梢有核血球の保存事業を行う。末梢有核血球単離は、Blood lysis buffer (NH<sub>4</sub>Cl:155mM, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>:10mM, EDTA:1mM) にて赤血球を溶血させ有核血球を遠心分離すると同時に、HetaSep (Stem Cell technologies)を用いた有核血球分離法により行った。

**2. 歌舞伎症候群患者解析**

昨年度までに、厚生労働科学研究「ゲノム異常症としての歌舞伎症候群原因遺伝子同定と遺伝子情報に基づく成長障害治療可能性の研究開発」において、MLL2 遺伝子が歌舞伎症候群の原因遺伝子の一つであることを明らかにした。その後、KDMA6 が報告されるに至った。しかし、MLL2 遺伝子および KDMA6 遺伝子ともに変異や挿入・欠失がない例がある。今後のエピジェネティック解析のためには、原因遺伝子を多く探索し、パスウェイ解析が欠かせないため、本年も引き続き歌舞伎症候群患者の変異解析と exome 解析を継続した。今後のエピジェネティック解析のためには、MLL2 遺伝子と KDMA6 の変異探索を行いながら、変異陽性例、変異陰性例を区別しつつ収集保存する。変異陰性例については、新規原因遺伝子による可能性が残されており、本年も引き続き歌舞伎症候群患者の変異解析と

exome 解析を継続した。MLL2 遺伝子と KDM6A 遺伝子変異陰性 15 例を対象として exome 解析を実施した。Exon 濃縮は Agilent 社の SureSelect v4+UTR あるいは SureSelect v5 を用い、シーケンサーは Illumina HiSeq2500 システムと 5500xl SOLiD システムを併用した。

### 3. 収集患者試料解析のための Chromatin-Immunoprecipitation Sequence 法 (ChIP-Seq 法) の効率化、標準化

ChIP-Seq 法は、大量のシーケンスが可能となり、また、メチル化ヒストン、アセチル化ヒストン、メチル化シトシン等に対する整備されてきて全ゲノムを対象とした、エピジェネティック変化がもたらされる領域の解析が可能となってきた。我々は、次世代型シーケンサーとして 5500xl SOLiD システムの利点を活かして ChIP-Seq 法が可能になるように、5500xl SOLiD のシーケンスプロトコルを改良した。改良点は、一分子を増幅する emulsion PCR のステップと ChIP された場所が PCR によって偏向して増幅されないように増幅酵素を KAPA DNA polymerase に変更して最適化を行った。また、同時に次世代シーケンスとして世界標準である Illumina HiSeq2500 も使用してシーケンス解析を進めた。

## C. 研究結果

歌舞伎症候群新規患者解析

### 1. エピジェネティック解析に向けた患者試料収集

平成 24 年度に歌舞伎患者試料は、熊本大学小児科 2 例、防衛医科大学小児科 1 例、名古屋市立大学小児科から 1 例、遺伝子診断を依頼された。これらについては、末梢血からの白血球を分離し、保存した。本平成 25 年度、埼玉小児医療センターから 4 例 (MLL2 変異陽性例 2 例、不明 2 例)、北海道医療大学から 2 例 (MLL2 変異陽性例 2 例)、愛知学院大学 1 例 (MLL2 変異陽性例 1 例)、長崎大学 1 例 (MLL2 変異陽性例 1 例)、大阪市立大学から 1 例 (MLL2 変異陽性例 1 例) の 9 例を新規収集した。愛知学院大学の 1 例を除いた 8 例の新鮮血から白血球を分離し、凍結保存した。

### 2. 歌舞伎症候群患者解析

MLL2 および KDM6A に変異のない患者試料が 10 例あり、キャピラリーシーケンサーにてそれら 2 遺伝子の変異スクリーニングが終了していない試料が 9 例ある。最終的にはスクリーニングにて MLL2 (KMT2D) および

KDM6A に変異のない患者試料が 15 例認められた。それらに関し exome 解析を行った。データの解析中であるが、共通に抽出される変異は発見されず、MLL2 (KMT2D)、KDM2 以外の新規原因遺伝子は、見つかっていない。

### 3. 収集患者試料解析のための Chromatin-Immunoprecipitation Sequence 法 (ChIP-Seq 法) の効率化、標準化

1) シーケンサープロトコルの改良：全ゲノムを対象とした DNA のメチル化、ヒストンのメチル化・アセチル化等のエピジェネティックプロファイリング作成のためには、ChIP 後の塩基配列決定時の PCR 反応を均一化することが必要で、そのために次世代シーケンサープロトコル改良をおこなった。プロトコル改良は、通常の exome 解析法にて target 領域を広く塩基配列決定が出来ること (カバー率が高いこと) で評価した。

平均 depth 70 程で depth > 15 領域が 90% 以上となり、SureSelect v4+UTR を使った exome 解析としては、Illumina 社の HiSeq システムを使用した時と同等以上の性能を示した。シーケンサーシステムは、HiSeq2500 も使用しており、今後、ChIP-Seq 実験のデータ比較を SOLiD 法と HiSeq2500 法で行う予定である。

2) ホルマリン固定等の実験条件最適化：ChIP-Seq 法では、ホルマリンによる DNA をヒストンの架橋の強度の最適化が必要であり現在検討中である。また、DNA のメチル化、ハイドロキシメチル化の同定のためにそれらの修飾シトシンの化学修飾が必要で、それらの検討を現在進めている。

## D. 考察

エピジェネティック解析について、インフラ整備は整い実施できる体制を構築できた。KAPA DNA polymerase を使用し、emulsion PCRにてシーケンス鑄型を調整することで、これまでよりは偏りのない data を出すことが可能で、全ゲノムを対象としたエピジェネティック解析が可能となった。

MLL2 および KDM6A 遺伝子変異陰性の患者試料 10 例と変異スクリーニングを経ていない試料 9 例の Exome 解析を通じて新規エピジェネティック制御に関わる新規遺伝子の発見にも注力する。

エピジェネティック解析について、インフラ整備は整い実施できる体制を構築できた。KAPA DNA polymerase を使用し、emulsion PCRにてシ

ーケンス鑄型を調整することで、これまでよりは偏りのないdataを出すことが可能で、全ゲノムを対象としたエピジェネティック解析が可能となった。また現在、患者の実試料（血球や線維芽細胞）の調製法について最適化の検討を行っており、最適化が終了次第、ChIP-Seq法と修飾シトシン解析法にて歌舞伎症候群患者末梢血試料を使用して、エピジェネティック変化部位の特定を目指す。これにより、歌舞伎症候群の個々の症状発症の原因となっている遺伝子領域が個別に特定されていくと期待できる。現状は、まだ患者末梢血を用いたヒストンアセチル化領域を目標とした ChIP-Seq法 によるヒストンアセチル化異常部位の探索を進められていない。歌舞伎症候群でのヒストンアセチル化異常領域の特定は、歌舞伎症候群の症状発現の原因となっている個々の遺伝子を明らかに出来るはずである。既に8例のMLL2遺伝子変異陽性の患者末梢白血球、1例のKDM6A遺伝子変異陽性の線維芽細胞、2例の両遺伝子変異陰性の患者末梢白血球が揃っており、ChIP-Seq法 によるヒストンアセチル化部位の解析を進められる状況に至っている。個々の個別症状改善のための、患者症状改善・治療薬開発に有益な情報の取得を進める。

歌舞伎症候群患者のDNA診断は、MLL2 (KMT2D) およびKDM6Aは、すでにパーソナルタイプの次世代シーケンサーで行われている。これらの2遺伝子に変異が無い症例でも、2例以上で“有害”変異が重なることがなかった。しかし、変異陰性の例も熟練した臨床遺伝医が診断しており、診断カテゴリー自体は、過りがない。原因遺伝子探索は、基礎研究としては継続しつつも、臨床研究としては、治療薬（症状改善薬）探索へと足場を移していくことが望ましいと考える。

歌舞伎症候群患者変異解析の結果、MLL2およびKDM6A遺伝子変異陰性15例を確定させた。これらの試料についてexome解析を行ったが、新規の原因遺伝子はまだ同定できていない。これら MLL2遺伝子・KDM6A遺伝子変異陰性例では、新規変異遺伝子の存在を仮定しなくとも、MLL2遺伝子・KDM6A遺伝子のイントロン変異、微少なexon単位での欠失・重複、あるいはMLL2遺伝子・KDM6A遺伝子自身のエピジェネティック変異の可能性が残っており、それらの可能性の検証を行っていく。

歌舞伎症候群は最終的には、個別遺伝子の変異に注目するよりも、大局的に見て歌舞伎症候群 = ヒストンアセチル化異常疾患と捉えて、治療へ向かう方が、患者へのメリットが大きいようである。アメリカ人類遺伝学会で報告されたように、MLL2遺伝子ノックアウトでは、ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤（histone deacetylase inhibitor (HDAC inhibitor)）投与がマウスの記憶障害を改善したとの報告がなされ、ますます、歌舞伎症候群 = ヒストンアセチル化異常疾患として症状改善薬の開発が可能となっている。

ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤は、ガン治療薬として進められており、それらのガン治療薬の中から抗ガン作用（細胞増殖阻害作用）よりも歌舞伎症候群症状改善作用の方が強い薬剤があると想像される。

そのような、治療薬開発および評価のためにも、歌舞伎症候群モデルマウス作成と薬効評価のシステム開発が今後の課題である。

## E . 結論

研究期間中に、ChIP-Seqの解析までに至らなかった。しかし、プロトコールの確定、試料収集が順調に進んでおり、全ゲノムのヒストンメチル化、ヒストンアセチル化解析、修飾シトシン変化を解析し、歌舞伎症候群の分子病理解明への道筋は付けられた。今後、歌舞伎症候群に現れる個別症状を説明出来る遺伝子を探し、治療および症状軽減のための薬物開発の基礎シーズとしたい。また、原遺伝子が判明していない症例に関しては、exome解析による新規遺伝子の発見をめざす。

歌舞伎症候群は、ヒストンアセチル化異常症との認識が正しいと思われる。すなわち、細胞内のヒストン低アセチル化が原因である。原因遺伝子は MLL2, KDM6A を初めとし多くの遺伝子が関わっている可能性がある。これらの遺伝子変異がもととなり、個別症状発現においては、ヒストンアセチル化異常が引き起こされた別の遺伝子群が関与し、ヒストンアセチル化異常がそれら様々な遺伝子であることに由来して、多彩な臨床症状を呈すると考えられる。

個別症状改善の薬剤開発のためには、ChIP-Seq法 による患者末梢血や線維芽細胞を用いたヒストンアセチル化異常領域（おそらくヒストン低アセチル化領域）の探索は不可欠である。と同時に、歌舞伎症候群の治療薬開発のためには、歌舞伎症候群モデルマウス作成、ヒストンアセチル化異常領域の特定、治療効果評価 in vitro システムの開発（ヒストンアセチル化状態の正常化評価システム等）および治療効果評価マウスシステムの開発が重要である。

## F . 研究発表

### 1. 論文発表

Nakazawa Y, Sasaki K, Mitsutake N, Matsuse M, Shimada M, Nardo T, Takahashi Y, Ohyama K, Ito K, Mishima H, Nomura M, Kinoshita A, Ono S, Takenaka K, Masuyama R, Kudo T, Slor H, Utani A, Tateishi S, Yamashita S, Stefanini M, Lehmann AR, Yoshiura K, Ogi T. Mutations in UVSSA cause UV-sensitive syndrome and impair RNA polymerase II processing in transcription-coupled nucleotide-excision repair. *Nat Genet* 2012 44(5):586-592.

- Matsuse M, Sasaki K, Nishihara E, Minami S, Hayashida C, Kondo H, Suzuki K, Saenko V, Yoshiura K, Mitsutake N, Yamashita S. Copy number alteration and uniparental disomy analysis categorizes Japanese papillary thyroid carcinomas into distinct groups. *PLoS One* 2012;7(4):e36063. Epub 2012 Apr 30.
- Ono S, Yoshiura K, Kinoshita A, Kikuchi T, Nakane Y, Kato N, Sadamatsu M, Konishi T, Nagamitsu S, Matsuura M, Yasuda A, Komine M, Kanai K, Inoue T, Osamura T, Saito K, Hirose S, Koide H, Tomita H, Ozawa H, Niikawa N, Kurotaki N. Mutations in PRRT2 responsible for paroxysmal kinesigenic dyskinesias also cause benign familial infantile convulsions. *J Hum Genet* 2012 May;57(5):338-341. doi: 10.1038/jhg.2012.23. Epub 2012 Mar 8.
- Arai J, Tsuchiya T, Oikawa M, Mochinaga K, Hayashi T, Yoshiura K, Tsukamoto K, Yamasaki N, Matsumoto K, Miyazaki T, Nagayasu T. Clinical and molecular analysis of synchronous double lung cancers. *Lung Cancer* 2012 Aug;77(2):281-287. Epub 2012 May 3.
- Mishima H, Aerts J, Katayama T, Bonnal JP R, Yoshiura K. The Ruby UCSC API: accessing the UCSC genome database using Ruby. *BMC Bioinformatics* 2012, 13:240.
- Hikida M, Tsuda M, Watanabe A, Kinoshita A, Akita S, Hirano A, Uchiyama T, Yoshiura KI. No evidence of association between 8q24 and susceptibility to nonsyndromic cleft lip with or without palate in Japanese population. *Cleft Palate Craniofac J*. 2012 49(6):714-717.
- Ishikawa T, Toyoda Y, Yoshiura K, Niikawa N. Pharmacogenetics of human ABC transporter ABCC11: new insights into apocrine gland growth and metabolite secretion. *Front. Genet.* 2012;3:306. doi: 10.3389/fgene.2012.00306.
- Kawakami A, Migita K, Ida H, Yoshiura K, Arima K, Eguchi K. [109th Scientific Meeting of the Japanese Society of Internal Medicine: educational lecture: 14. Autoinflammatory syndrome]. *Nihon Naika Gakkai Zasshi*. 2012 Sep 10;101(9):2733-2739.
- Sasaki K, Mishima H, Miura K, Yoshiura KI. Uniparental disomy analysis in trios using genome-wide SNP array and whole-genome sequencing data imply segmental uniparental isodisomy in general populations. *Gene* 2013 Jan 10;512(2):267-74. doi: 10.1016/j.gene.2012.10.035. Epub 2012 Oct 27.
- Yamada A, Ishikawa T, Ota I, Kimura M, Shimizu D, Tanabe M, Chishima T, Sasaki T, Ichikawa Y, Morita S, Yoshiura KI, Takabe K, Endo I. High expression of ATP-binding cassette transporter ABCC11 in breast tumors is associated with aggressive subtypes and low disease-free survival. *Breast Cancer Res Treat* 137(3): 773-782, 2013 Feb. doi: 10.1007/s10549-012-2398-5. Epub 2013 Jan 4.
- Ishikawa T, Toyoda Y, Yoshiura K, Niikawa N. Pharmacogenetics of human ABC transporter ABCC11: new insights into apocrine gland growth and metabolite secretion. *Front. Genet.* 3:306. doi: 10.3389/fgene.2012.00306. 2013, Jan 03.
- Higashijima A, Miura K, Mishima H, Kinoshita A, Jo O, Abe S, Hasegawa Y, Miura S, Yamasaki K, Yoshida A, Yoshiura K, Masuzaki H. Characterization of placenta-specific microRNAs in fetal growth restriction pregnancy. *Prenat Diagn.* 2013 Mar;33(3):214-22. doi: 10.1002/pd.4045. Epub 2013 Jan 27.
- Higashimoto K, Maeda T, Okada J, Ohtsuka Y, Sasaki K, Hirose A, Nomiyama M, Takayanagi T, Fukuzawa R, Yatsuki H, Koide K, Nishioka K, Joh K, Watanabe Y, Yoshiura KI, Soejima H. Homozygous deletion of DIS3L2 exon 9 due to non-allelic homologous recombination between LINE-1s in a Japanese patient with Perlman syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2013 Mar 13. doi: 10.1038/ejhg.2013.45. [Epub ahead of print]
- Abe S, Miura K, Kinoshita A, Mishima H, Miura S, Yamasaki K, Hasegawa Y, Higashijima A, Jo O, Sasa K, Yoshida A, Yoshiura K, Masuzaki H. Copy number variation of the antimicrobial-gene, defensin beta 4, is associated with susceptibility to cervical cancer. *J Hum Genet.* 58(5):250-253. 2013 May doi: 10.1038/jhg.2013.7. Epub 2013 Mar 7. Mar 7. doi: 10.1038/jhg.2013.7. [Epub ahead of print]
- Kashiyama K, Nakazawa Y, Pilz D, Guo C, Shimada M, Sasaki K, Fawcett H, Wing J, Lewin S, Carr L, Yoshiura K, Utani A, Hirano A, Yamashita S, Greenblatt D, Nardo T, Stefanini M, McGibbon D, Sarkany R, Fassihi H, Takahashi Y, Nagayama Y, Mitsutake N, Lehmann AR, and Ogi T. Malfunction of the ERCC1/XPF endonuclease results in diverse clinical manifestations and causes three nucleotide excision-repair-deficient disorders, Cockayne Syndrome, xeroderma pigmentosum and Fanconi Anemia. *Am J Hum Genet.* 2013 92(5):807-819. May 2; doi: 10.1016/j.ajhg.2013.04.007. Epub 2013 Apr 25.
- Hamaguchi D, Miura K, Abe S, Kinoshita A, Miura S, Yamasaki K, Yoshiura KI, Masuzaki H. Initial viral load in cases of single human papillomavirus 16 or 52 persistent infection is associated with progression of later cytopathological findings in the uterine cervix. *J Med Virol.* 2013 Aug 19. doi: 10.1002/jmv.23709. [Epub ahead of print]
- Miyake N, Koshimizu E, Okamoto N, Mizuno S, Ogata T, Nagai T, Kosho T, Ohashi H, Kato M, Sasaki G, Mabe H, Watanabe Y, Yoshino M, Matsuishi T, Takanashi J, Shotelersuk V, Tekin M, Ochi N, Kubota M, Ito N, Ihara K, Hara T, Tonoki H, Ohta T, Saito K, Matsuo M, Urano M, Enokizono T,

Sato A, Tanaka H, Ogawa A, Fujita T, Hiraki Y, Kitanaka S, Matsubara Y, Makita T, Taguri M, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saitsu H, Yoshiura K, Matsumoto N, Niikawa N. MLL2 and KDM6A mutations in patients with Kabuki syndrome. *AM J Med Gene A*. 2013 Sep;161(9):2234-2243. doi: 10.1002/ajmg.a.36072. Epub 2013 Aug 2.

Nakao K, Oikawa M, Arai J, Mussazhanova Z, Kondo H, Shichijo K, Nakashima M, Hayashi T, Yoshiura K, Hatachi T, Nagayasu T. A Predictive Factor of the Quality of Microarray Comparative Genomic Hybridization Analysis for Formalin-fixed Paraffin-embedded Archival Tissue. 2013. *Diagn Mol Pathol*. Sep;22(3):174-180. doi: 10.1097/PDM.0b013e31828191de.

Hasegawa Y, Miura K, Furuya K, Yoshiura K, Masuzaki H. Identification of Complete Hydatidiform Mole Pregnancy-Associated MicroRNAs in Plasma. *Clin Chem*. 2013. Sep;59(9):1410-1412. doi: 10.1373/clinchem.2013.206391. Epub 2013 Jul 1. No abstract available.

Ogi T, Nakazawa Y, Sasaki K, Guo C, Yoshiura K, Utani A, Nagayama Y. [Molecular cloning and characterisation of UVSSA, the responsible gene for UV-sensitive syndrome]. *Seikagaku*. 2013. Mar;85(3):133-144. Review. Japanese. No abstract available.

## 2. 学会発表

**ESHG2012 (EUROPEAN Human Genetics CONFERENCE), 2012.6.23-26, Nürnberg, Germany** Tadashi Kaname, Kumiko Yanagi, Yukako Muramatsu, Takaya Tohma, Hiroaki Hanafusa, Konomi Morita, Shinya Ikematsu, Yusuke Itagaki, Hiroko Taniai, Kenji Kurosawa, Seiji Mizuno, Koichiro Yoshiura, Kenji Naritomi. A mutation detected by exome sequencing and phenotypic variability in a family with Lenz microphthalmia syndrome.

**The 13th Annual Bioinformatics Open Source Conference, 2012年7月13-14日, Long Beach Convention Center, Long Beach, CA, USA.** Hiroyuki Mishima, Raoul J.P. Bonnal, Naohisa Goto, Francesco Strozzi, Toshiaki Katayama, Pjotr Prins: Biogem, Ruby UCSC API, and Bioruby. (口演) Hiroyuki Mishima, Raoul J.P. Bonnal, Naohisa Goto, Francesco Strozzi, Toshiaki Katayama, Pjotr Prins: Biogem, Ruby UCSC API, and Bioruby. (ポスター)

**20th Annual International Conference on Intelligent Systems for Molecular Biology, 2012.7.15-17, Long Beach Convention Center, Long Beach, CA, USA.** (06) Hiroyuki Mishima, Jan Aerts, Toshiaki Katayama, Raoul J.P. Bonnal, Koh-ichiro Yoshiura: The Ruby UCSC API: accessing the UCSC Genome Database using Ruby.

**6<sup>th</sup> International Congress on FMF and SAID (Autoinflammation 2010)**

**2010.9.2-9.6, Amsterdam** Ida H, Arima K, Kinoshita A, Nishima H, Kanazawa N, Furukawa F, Yoshiura K, Eguchi K Functional human protein analysis in the post-genome era learning to new autoinflammatory syndrome (Nakajo-Nishimura syndrome) Kanazawa N, Nakatani Y, Ida H, Yoshiura K, Furukawa F National surveillance of Nakajo-Nishimura syndrome (familial Japanese fever) in Japan

**10th World Congress on Inflammation 2011.06.25-29 Paris** Ida H, Arima K, Kinoshita A, Mishima H, Kanazawa N, Furukawa F, Murata S, Yoshiura K-I, Eguchi K A novel mutation of proteasome subunit causes decrease of proteasome activity in Nakajo-Nishimura syndrome (familial Japanese fever) Kanazawa N, Kunimoto K, Mikita N, Furukawa F, Yoshiura K-I, Ida H Nakajo-Nishimura syndrome (familial Japanese fever) and related autoinflammatory disorders accompanied with lipodystrophy

**Annual European Congress of Rheumatology (EULAR 2011) 2011.5.25-28 London** Arima K, Kanazawa N, Mishima H, Kinoshita A, Ida H, Yoshiura K, Eguchi K Decrease of proteasome activity is associated with a novel mutation of the proteasome catalytic subunit in an autoinflammatory disorder, Nakajo-Nishimura syndrome.

**75th annual meeting of the American College of Rheumatology(ACR 2011) 2011.11.5-9 Chicago** Ida H, Arima K, Kanazawa N, Yoshiura KI Proteasome disability syndrome: an analysis of the pathogenesis of a new autoinflammatory syndrome, Nakajo-Nishimura syndrome

**第35回日本小児遺伝学会学術集会 2012年4月18日(水)~19日(木), 久留米大学筑水会館, 久留米.** 11:40~12:30: 次世代シーケンスを中心とした最近の話題. 吉浦孝一郎

**第8回広島大学-長崎大学連携研究事業カンファランス-放射線災害医療の国際教育拠点確立に向けた機関連携事業- 2012年6月2日(土), 場所:長崎大学医学部良順会館ボードインホール, 長崎** 3-7: 次世代シーケンサー SOLiD5500による塩基配列決定の問題点とプロトコルの改良. 吉浦孝一郎, 林田知佐, 川道麻衣子, 佐々木健作, 木下晃, 三嶋博之

**第33回日本炎症再生医学会 H24年7月5日~6日 福岡** プロテアソーム機能不全症(中條-西村症候群)の炎症病態. 井田弘明, 有馬和彦, 金澤伸雄, 吉浦孝一郎

**第52回日本先天異常学会 2012年7月6日(水)~8日(金), 場所:東京女子医科大学弥生記念講堂, 東京** Bohring-Opitz症候群およびOpitz C症候群における遺伝子変異. 要 匡, 柳久美子, 福嶋義光, 蒔田芳男, 水野誠司, 吉浦孝一郎, 新川詔夫, 成富研二

**第63日本皮膚科学会中部支部学術大会2012年10月13日(土)~14日(日), 場所:大阪国際会議場,大阪 シンポジウム1【自己炎症疾患研究の目指すもの】SY1-4: 遺伝子ハンティングの実際.**

**第57回日本人類遺伝学会2012年10月24日(水)~27日(土), 京王プラザホテル, 東京 シンポジウム5(英語セッション)【次世代シーケンサーと疾患ゲノム解析】S5-2: 次世代シーケンサー解析対象疾患の選択.**

O-110: Perlman症候群におけるDIS3L2のエクソン9の欠失はLINE-1間の非相同組み換えによって生じる. 東元 健, 前田寿幸, 八木ひとみ, 岡田純一郎, 佐々木健作, 吉浦孝一郎, 渡邊順子, 副島英伸

P-5: G-band 染色により核型

46,XY,der(3)der(7),inv ins(3;7)(q21;q32q21.1) とされた裂手裂足患児の転座点解析. 柳 久美子, 要 匡, 小口良子, 當間隆也, 泉川良範, 吉浦孝一郎, 新川詔夫, 成富研二

P-12: 全胎状奇胎特異的 microRNA の同定とその臨床応用に関する検討. 長谷川ゆり, 三浦清徳, 東嶋 愛, 城 大空, 阿部修平, 三浦生子, 三嶋博之, 木下 晃, 吉浦孝一郎, 増崎英明

P-130: ホルモン非抵抗性先端異骨症のエクソーム解析. 要 匡, 柳 久美子, 小口良子, 成富研二, 當間隆也, 近藤達郎, 二井英二, 外木秀文, 西村 玄, 吉浦孝一郎, 太田 亨, 新川詔夫, 松浦信夫, Dong-Kyu Jin

**第24回日本小児口腔外科学会総会・学術大会, 2012年11月24日(土), 名古屋市愛知学院大学教育講演6: 次世代シーケンサーを用いた Disease Gene Hunting. 三嶋博之**

**第35回日本分子生物学会年会, 2012年12月11日(火)~14日(金), 福岡市福岡国際会議場・マリンメッセ福岡, 福岡 3W2III-6(口演): ヒトゲノム変異解析ワークフローにおける公共データベース活用. 三嶋博之, 吉浦孝一郎 3P-0053(ポスター): ヒトゲノム変異解析ワークフローにおける公共データベース活用. 三嶋博之, 吉浦孝一郎**

**American Society of Human Genetics, 63rd Annual Meeting, Boston Convention Center & Exhibition Center,**

**October 22-26, 2013, Boston.** An infantile case of hepatomegaly, lactic acidosis, hypoglycemia, ketosis, and hyperlipidemia of unknown etiology. Watanabe Y, Seki Y, Yanagi T, Mizouchi T, Takeuchi T, Iwamoto J, Yoshino M, Watanabe S, Inokuchi T, Yano S, Yoshiura K, Matsuishi T.

**第9回広島大学-長崎大学連携研究事業カンファレンス -放射線災害医療の国際教育拠点確立に**

**向けた機関連携事業- 2013年6月1日(土), 場所: 広島大学電キャンパス, 広島** 地域集積して認められた筋萎縮性側索硬化症6名の exome 解析. 吉浦孝一郎, 木下晃, 三嶋博之, 佐々木健作, 辻野彰, 川上純

**公開シンポジウム - 次世代遺伝子解析装置を用いた難病の原因究明, 治療法開発研究プロジェクトの成果 - 平成25年7月13日13時~17時, 場所: 都市センターホテル コスモスホール 3.** 個別疾患に対するアプローチ及び地域での取り組みについて 地域蓄積・収集した稀少難病の遺伝子原因究明と遺伝性疾患診断システムの構築. 吉浦孝一郎

**第58回日本人類遺伝学会2013年11月20日(水)~23日(土), 江陽グランドホテル, 仙台**

O19: Ion AmpliSeq™ Custom Panel を用いた Kabuki 症候群の変異解析. 渡辺 聡, 三嶋博之, 朝重耕一, 木下晃, 吉浦孝一郎

O32: シスチン尿症を伴うゲノムワイド父性片親性ダイソミー症例の遺伝子解析. 大塚康史, 佐々木健作, 城崎幸介, 東元 健, 岡本伸彦, 高間勇一, 窪田昭男, 松本富美, 中山雅弘, 吉浦孝一郎, 副島英伸

O44: TogoWS REST サービスによる UCSC ゲノムデータベースの利用. 三嶋博之, 西澤達也, 吉浦孝一郎, 片山俊明

O67: PRRT2 の変異は発作性運動誘発性ジスキネジアだけでなく良性家族性乳児けいれんの原因でもある. 黒滝直弘, 小野慎治, 木下 晃, 新川詔夫, 小澤寛樹, 吉浦孝一郎

P156: Craniosynostosis, collagenopathy 220 疾患を対象とした可変追加型遺伝子診断パネルの作成と実践. 要 匡, 柳 久美子, 比嘉真紀, 知念安紹, 當間隆也, 泉川良範, 新川詔夫, 吉浦孝一郎, 成富研二

**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



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）  
総合研究報告書

Ras/MAPK シグナル伝達異常関連症候群に関する研究

研究分担者 松原洋一 国立成育医療研究センター・研究所長

**研究要旨**

Ras/MAPKシグナル伝達異常関連症候群は、コステロ症候群、CFC (cardio-facio-cutaneous) 症候群、ヌーナン症候群などを総称する疾患概念である。いずれも特異的顔貌・心疾患・骨格異常・精神遅滞・皮膚症状・易発がん性などを示す常染色体優性遺伝性疾患で、細胞内のRas/MAPKシグナル伝達経路に関わる遺伝子の先天性異常によって引き起こされる。これらの疾患群の病因・病態はまだ十分に解明されておらず、また自然歴も不明な点が多い。本分担研究では、まず全国調査によって両疾患の日本における罹患数の算出を行い、その病態や合併症について解析を行った。この調査結果を参考に、コステロ症候群およびCFC症候群の診療の手引を作成した。さらに、ヌーナン症候群における新規病因遺伝子の探索を行い、これまでに報告されていないRIT1遺伝子を同定した。

**研究協力者**

緒方 勤(国立成育医療研究センター・研究所)  
黒澤健司(神奈川県立こども医療センター・遺伝科)  
川目 裕(東北大学・東北メディカル・メガバンク機構遺伝子診療支援・遺伝カウンセリング分野)  
岡本伸彦(大阪府立母子保健総合医療センター・遺伝診療科)  
大橋博文(埼玉県立小児医療センター・遺伝科)  
水野誠司(愛知県心身障害者コロニー中央病院)  
栗山進一(東北大学・大学院医学系研究科)  
呉 繁夫(東北大学・大学院医学系研究科)  
青木洋子(東北大学・大学院医学系研究科)  
新堀哲也(東北大学・大学院医学系研究科)  
井上晋一(東北大学・大学院医学系研究科)  
阿部 裕(東北大学・大学院医学系研究科)  
斎藤由佳(東北大学・大学院医学系研究科)  
井泉瑠美子(東北大学・大学院医学系研究科)

**A . 研究目的**

Ras/MAPK シグナル伝達異常関連症候群は、コステロ症候群、CFC (cardio-facio-cutaneous) 症候群、ヌーナン症候群などを総称する疾患概念である。いずれも特異的顔貌・心疾患・骨格異常・精神遅滞・皮膚症状・易発がん性などを示す常染色体優性遺伝性疾患で、細胞内のRas/MAPK シグナル伝達経路に関わる遺伝子の先天性異常によって引き起こされる。これらの疾患群の病因・病態はまだ十分に解明されておらず、また自然歴も不明な点が多い。

本分担研究では、まずコステロ症候群およびCFC 症候群の全国調査を実施した。その調査結果を踏まえて、両疾患の診療の手引のための疾

患特異的成長手帳を作成した。また、ヌーナン症候群の病因解明を目的として新規病因遺伝子の探索をおこなった。

**B . 研究方法**

1) コステロ症候群およびCFC 症候群に関する全国調査

本分担研究に先行して実施したコステロ症候群・CFC 症候群の全国一次調査をもとに、患者を現在フォローしている医療機関を対象に調査用紙を送付して情報を取得した。

2) 疾患特異的成長手帳の作成

成書の「Preventive Management of Children with Congenital Anomalies and Syndromes」(Wilson GN, Cooley WC著, Cambridge University Press, 2000) をベースとして、本分担研究者及び研究協力者による知見を加えて作成した。

3) ヌーナン症候群における新規病因遺伝子の探索

既知の病因遺伝子に変異が認められなかったヌーナン症候群患者14名から得られたゲノムDNAを検体とし、次世代シーケンサーを用いたエクソーム解析によって病因遺伝子の探索を行った。さらに、180人の患者検体にたいして新規病因遺伝子の変異解析を行った。

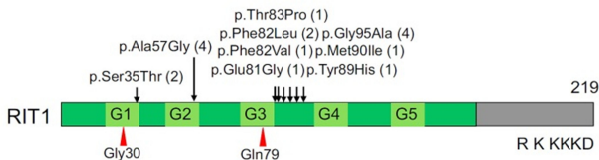
**C . 研究結果**

1) ヌーナン症候群における新規病因遺伝子の探索

14名の患者検体のエクソーム解析によって、RIT1遺伝子の変異が同定された。次に180名の患

者検体においてRIT遺伝子の解析を行ったところ、17名(9%)に遺伝子変異が同定された。遺伝子変異の種類とその位置を図1に示す。遺伝子変異の多くは、RIT1遺伝子のswitch1と呼ばれる部分に集中していた。

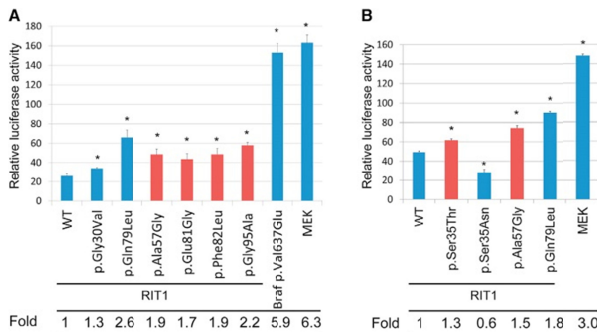
(図1)



臨床病型の検討では、RIT1遺伝子変異をもつ患者はヌーナン症候群の中でも肥大型心筋症の合併率が高いことが判明した。

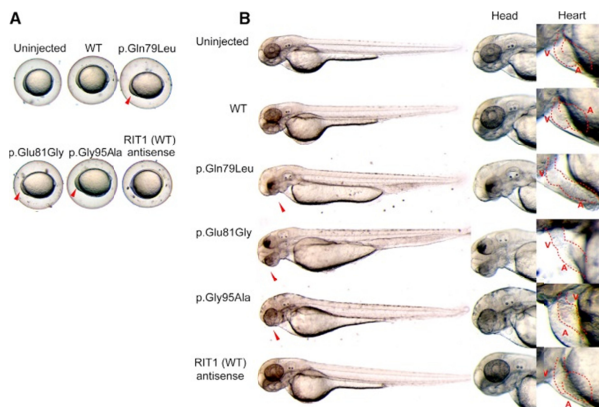
次に、患者で認められた変異RIT1遺伝子をNIH3T3細胞で発現させ、シグナル伝達経路下流にあるELK1による転写活性をルシフェラーゼアッセイで測定したところ、正常対照に比較して亢進していることが明らかとなった(図2の赤で示した部分)。

(図2)



さらに患者で同定された遺伝子変異をゼブラフィッシュに導入したところ、心臓の異常や頭部の変形が確認された(図3)。心拍も正常対照に比較して著明な徐脈を示した。

(図3)



## 2) 疾患特異的成長手帳の作成

コステロ症候群およびCFC症候群の診療の手引のための疾患特異的成長手帳を作成した(資料2:診療の手引き)。それぞれ年齢に応じて必要なチェック項目と必要に応じて連携すべき診療部門を示した。

## D. 考察

本分担研究者は、これまでに600例以上のRAS/MAPK症候群に対して遺伝子診断を提供してきた。そのうち約40%ははまだ原因が不明であり、新たな原因遺伝子の検索を行っている。今回、次世代シーケンサーを用いた解析によって新たにRIT1遺伝子に異常を持つ症例の存在が明らかとなった。同定された変異は、これまでにRas/MAPKシグナル伝達異常関連症候群で認められた他の遺伝子変異と同様、Ras/MAPKシグナル伝達経路を活性化するものであった。また、変異を導入したゼブラフィッシュで観察された形態学的異常は、ヌーナン症候群患者で認められる表現型に類似しているものと考えられた。本研究成果は、これまで機能が不明であったRASサブファミリーのRIT1が古典的癌原遺伝子RAS(HRAS, KRAS, NRAS)と同じ働きを持つ可能性があることを初めて示すとともに、同疾患の病態の解明や治療への道を切り開くものとして期待される。

臨床的には、コステロ症候群およびCFC症候群の自然歴や合併症が次第に明らかになりつつある。とくに心筋症や悪性腫瘍の合併は生命予後に大きく関与するため、定期的なモニタリングと早期発見・早期介入が不可欠である。この点に鑑み、診療の手引のための疾患特異的成長手帳を作成した。わが国における今後の診療に活用することで、患者のQOLの向上にもつながることが期待される。

## E. 結論

コステロ症候群・CFC症候群のわが国における患者数の推定を行うとともに、臨床症状と合併症を詳細に検討した。この解析結果を踏まえて、両症候群の診療の手引を作成した。また、ヌーナン症候群の新規病因遺伝子を同定することに成功した。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- Enosawa S, Horikawa R, Yamamoto A, Sakamoto S, Shigeta T, Nosaka S, Fujimoto J, Tanoue A, Nakamura K, Umezawa A, Matsubara Y, Matsui A, Kasahara M. Hepatocyte transplantation using the living

- donor reduced-graft in a baby with ornithine transcarbamylase deficiency: A novel source for hepatocytes. *Liver Transpl.* 2013 Nov 23. doi: 10.1002/lt.23800. [Epub ahead of print]
- 2) Sekiguchi K, Maeda T, Suenobu S, Kunisaki N, Shimizu M, Kiyota K, Handa YS, Akiyoshi K, Korematsu S, Aoki Y, Matsubara Y, Izumi T. A transient myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm in a patient with cardio-facio-cutaneous syndrome and a germline BRAF mutation. *Am J Med Genet A.* 161(10):2600-3, 2013.
  - 3) Miyake N, Koshimizu E, Okamoto N, Mizuno S, Ogata T, Nagai T, Kosho T, Ohashi H, Kato M, Sasaki G, Mabe H, Watanabe Y, Yoshino M, Matsuishi T, Takanashi J, Shotelersuk V, Tekin M, Ochi N, Kubota M, Ito N, Ihara K, Hara T, Tonoki H, Ohta T, Saito K, Matsuo M, Urano M, Enokizono T, Sato A, Tanaka H, Ogawa A, Fujita T, Hiraki Y, Kitanaka S, Matsubara Y, Makita T, Taguri M, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saito H, Yoshiura K, Matsumoto N, Niikawa N. MLL2 and KDM6A mutations in patients with Kabuki syndrome. *Am J Med Genet A.* 161(9):2234-43, 2013.
  - 4) Aoki Y, Niihori T, Banjo T, Okamoto N, Mizuno S, Kurosawa K, Ogata T, Takada F, Yano M, Ando T, Hoshika T, Barnett C, Ohashi H, Kawame H, Hasegawa T, Okutani T, Nagashima T, Hasegawa S, Funayama R, Nagashima T, Nakayama K, Inoue S, Watanabe Y, Ogura T, Matsubara Y. Gain-of-function mutations in RIT1 cause Noonan syndrome, a RAS/MAPK pathway syndrome. *Am J Hum Genet* 93(1):173-80, 2013.
  - 5) Izumi R, Niihori T, Aoki Y, Suzuki N, Kato M, Warita H, Takahashi T, Tateyama M, Nagashima T, Funayama R, Abe K, Nakayama K, Aoki M, Matsubara Y. Exome sequencing identifies a novel TTN mutation in a family with hereditary myopathy with early respiratory failure. *J Hum Genet.* 58(5):259-66, 2013.
  - 6) Aoki Y, Matsubara Y. Ras/MAPK syndromes and childhood hemato-oncological diseases. *Int J Hematol.* 97(1):30-6, 2013.
  - 7) Asano M, Fujimura T, Wakusawa C, Aoki Y, Matsubara Y, Aiba S. A case of almost unilateral focal dermal hypoplasia resulting from a novel mutation in the PORCN gene. *Acta Derm Venereol.* 93(1):120-1, 2013.
  - 8) Ninomiya M, Kondo Y, Niihori T, Nagashima T, Kogure T, Kakazu E, Kimura O, Aoki Y, Matsubara Y, Shimosegawa T. Sequential analysis of amino acid substitutions with hepatitis B virus in association with nucleos(t)ide analogue treatment detecting by deep sequencing. *Hepatol Res.* 2013 [Epub ahead of print]
  - 9) Komatsuzaki S, Sakamoto O, Fuse N, Uematsu M, Matsubara Y, Ohura T. Clinical Reasoning: A young man with progressive subcortical lesions and optic nerve atrophy. *Neurology.* 79(7):e63-8, 2012.
  - 10) Saito Y, Aoki Y, Muramatsu H, Makishima H, Maciejewski JP, Imaizumi M, Rikiishi T, Sasahara Y, Kure S, Niihori T, Tsuchiya S, Kojima S, Matsubara Y. Casitas B-cell lymphoma mutation in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res.* 36(8):1009-15, 2012.
  - 11) Metoki H, Ohkubo T, Obara T, Akutsu K, Yamamoto M, Ishikuro M, Sakurai K, Iwama N, Katagiri M, Sugawara J, Hirose T, Sato M, Kikuya M, Yagihashi K, Matsubara Y, Yaegashi N, Mori S, Suzuki M, Imai Y; BOSHI Study Group. Daily serial hemodynamic data during pregnancy and seasonal variation: the BOSHI study. *Clin Exp Hypertens.* 34(4):290-6, 2012.
  - 12) Abe Y, Aoki Y, Kuriyama S, Kawame H, Okamoto N, Kurosawa K, Ohashi H, Mizuno S, Ogata T, Kure S, Niihori T, Matsubara Y; Costello and CFC syndrome study group in Japan. Prevalence and clinical features of Costello syndrome and cardio-facio-cutaneous syndrome in Japan: findings from a nationwide epidemiological survey. *Am J Med Genet A.* 158A(5):1083-94, 2012.
  - 13) Miyatake S, Miyake N, Touho H, Nishimura-Tadaki A, Kondo Y, Okada I, Tsurusaki Y, Doi H, Sakai H, Saito H, Shimojima K, Yamamoto T, Higurashi M, Kawahara N, Kawachi H, Nagasaka K, Okamoto N, Mori T, Koyano S, Kuroiwa Y, Taguri M, Morita S, Matsubara Y, Kure S, Matsumoto N. Homozygous c.14576G>A variant of RNF213 predicts early-onset and severe form of moyamoya disease. *Neurology.* 78(11):803-10, 2012.
  - 14) Kikuchi A, Arai-Ichinoi N, Sakamoto O, Matsubara Y, Saheki T, Kobayashi K, Ohura T, Kure S. Simple and rapid genetic testing for citrin deficiency by screening 11 prevalent mutations in SLC25A13. *Mol Genet Metab.* 105(4):553-8, 2012.
  - 15) Narisawa A, Komatsuzaki S, Kikuchi A, Niihori T, Aoki Y, Fujiwara K, Tanemura M, Hata A, Suzuki Y, Relton CL, Grinham J, Leung KY, Partridge D, Robinson A, Stone V, Gustavsson P, Stanier P, Copp AJ, Greene ND, Tominaga T, Matsubara Y, Kure S. Mutations in genes encoding the glycine cleavage system predispose to neural tube defects in mice and humans. *Hum Mol Genet.* 21(7):1496-503, 2012.
  - 16) Patrinos GP, Smith TD, Howard H, Al-Mulla F, Chouchane L, Hadjisavvas A, Hamed SA, Li XT,

Marafie M, Ramesar RS, Ramos FJ, de Ravel T, El-Ruby MO, Shrestha TR, Sobrido MJ, Tadmouri G, Witsch-Baumgartner M, Zilfalil BA, Auerbach AD, Carpenter K, Cutting GR, Dung VC, Grody W, Hasler J, Jorde L, Kaput J, Macek M, Matsubara Y, Padilla C, Robinson H, Rojas-Martinez A, Taylor GR, Vihinen M, Weber T, Burn J, Qi M, Cotton RG, Rimoïn D; (International Confederation of Countries Advisory Council). Human variome project country nodes: Documenting genetic information within a country. *Hum Mutat.* 33(11):1513-9, 2012.

## 2. 学会発表

- 1) 松原洋一 次世代シーケンサーによる遺伝性疾患研究・診療のパラダイムシフト 日本人類遺伝学会第 58 回大会、仙台、平成 25 年 11 月

## **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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）  
総合研究報告書

先天性異常の疾患群に関する調査研究に関する研究；  
インプリンティング異常症

研究分担者 緒方勤 浜松医科大学小児科 教授

### 研究要旨

本研究班の目的は、患者の表現型（症状）・遺伝子変異・担当医を登録するシステムの確立、そこから得られる患者自然歴にもとづく治療ガイドライン「疾患別母子手帳」の作成、手術時残余検体・皮膚検体を活用した疾患特異的iPS細胞株の作成、既承認薬を用いた候補薬スクリーニング体制の構築である。われわれは、この目的達成のために、インプリンティング異常症、特に、第14染色体父性・母性ダイソミー症候群、シルバーラッセル症候群、プラダーウイリ症候群を主として研究を実施し、患者集積、遺伝子診断フローチャート、診断基準をまとめることができた。また、第14染色体父性ダイソミー症候群表現型陽性患者の皮膚繊維芽細胞を用いてiPS細胞を作成中である。さらに、IMAGe症候群におけるCDKN1C変異の同定、CDKN1C軽度機能亢進変異やコピー数増加がシルバーラッセル症候群のサブタイプを形成することを見いだした。これらの成果は、本研究班の目的達成に直接的に貢献しているものである。

### A．研究目的

本研究班の目的は、患者の表現型（症状）・遺伝子変異・担当医を登録するシステムの確立、そこから得られる患者自然歴にもとづく治療ガイドライン「疾患別母子手帳」の作成、手術時残余検体・皮膚検体を活用した疾患特異的iPS細胞株の作成、既承認薬を用いた候補薬スクリーニング体制の構築である。このために、現在までに先天性異常疾患群の領域で組織された20余の研究奨励分野研究班からだされた患者概数の把握、原因遺伝子の決定・遺伝子変異解析系の確立などの成果を統合・発展させることが重要である。これには、標準的診療の確立と治療法の研究の発展のため、該当する20余の研究班間で共通の枠組みを適用した、研究活動を展開することが極めて有効と考えられる。具体的には、先天異常を専門としない一般医師および患者家族へのわかりやすい診療ガイドラインを統一的な方法で提供する必要がある。また、先天異常については、内科的治療は困難と考えられてきたがマルファン症候群など一部の疾患について内服薬による予後の改善（disease modifying drug）の先鞭がつけられており、疾患特異的iPS細胞の樹立と病変組織に対応する細胞の樹立と、当該細胞もちいた候補薬のスクリーニングが待たれている。

われわれは、本年度、先天異常疾患のうち、インプリンティング異常症について、患者集積、遺伝子診断フローチャート、診断基準についてまとめた。

### B．研究方法

本研究の遂行にあたっては、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針を遵守して行い、検体は、書面によるインフォームド・コンセントを取得後に収集した。

なお、下記の研究課題が、浜松医科大学倫理委員会にて承認されていることを付記する。

- 成長障害における遺伝的原因の探索
- 先天性奇形症候群における遺伝的原因の探索
- 胎児・胎盤の成長・発達における遺伝および環境因子の検討

分子生物学的解析では、シーケンス解析、メチル化解析、マイクロサテライト解析、アレイCGH解析、MLPA解析など、現在なしうる解析をほぼ全て行った。

### C．研究結果

#### 患者検体の集積

既に本研究の対象となるインプリンティング疾患表現型陽性患者約400例から臨床症状と末梢血検体を集積し、その全例において、現在実施している発症原因の解析を終了した。また、比較的少数例ではあるが胎盤集積もなされている。さらに、DMR同定に有用である全染色体父性ダイソミーモザイク症例や全染色体母性ダイソミーキメラ症例も見出した（表1）。

#### 第14染色体父性・母性ダイソミー症候群

39例の第14染色体父性ダイソミー症候群表現型陽性患者の遺伝的原因は図1のように診断された。これにより遺伝子診断フローチャートが完成した。また、これらの患者の解析から父性ダイソミー症候群の診断基準案は表2のように、第14染色体母性ダイソミー症候群の診断基準案は表3のようにまとめられた。

さらに、これらの患者の解析から、以下のことが判明した。(1) 配偶子形成時に樹立されるIG-DMRは胎盤におけるインプリンティングセンター(IC)である。(2) 受精後に樹立されるMEG3-DMRは個体にお

けるICである。(3) IG-DMRは個体におけるMEG3-DMRのメチル化パターン制御機能を有する。(4) MEG3-DMRにはCTCFタンパク結合部位が存在する。(5) Upd(14)pat症候群の表現型は主に父性発現遺伝子RTL1の過剰発現による。(6) Upd(14)mat症候群の表現型は主に父性発現遺伝子DLK1およびRTL1の発現低下に起因する。(7) 母性発現遺伝子RTL1asにコードされるmicroRNAはRTL1の発現抑制機能を有する。

次に、インプリンティング遺伝子が胎盤形成に重要な役割を演じていることから、第14染色体父性ダイソミー患者の胎盤組織を検討した。その結果、患者胎盤では、末梢絨毛の過形成、血管内皮細胞とpericytesの過形成、RTL1の過剰発現が認められた(図2)。これは、胎盤組織の異常を同定した初めての成果である。

また、われわれは、第14染色体父性ダイソミー症候群表現型陽性患者のうち、世界で唯一のIG-DMR単独欠失症例とMEG3-DMR単独エピソード変異症例、ならびに世界で数例しか報告されていないIG-DMRとMEG3-DMRの両者のエピソード変異症例の皮膚繊維芽細胞を用いてiPS細胞を作成中である。

### シルバーラッセル症候群

138例のシルバーラッセル症候群表現型陽性患者の遺伝的原因は図3のように診断された。また、その診断基準案は表4のようにまとめられた。さらに、以下のことが判明した。(1) 日本人シルバーラッセル症候群の31.2%はH19-DMRの低メチル化を、6.5%は第7染色体母性ダイソミーを有する。H19-DMRの低メチル化患者は、出生時の相対的頭囲拡大、身長・体重の重度の低下、半身低形成などを高頻度に伴い、第7染色体母性ダイソミー患者は、言語発育遅滞を高頻度に伴う。(2) IGF2が脳では例外的に両親性発現を示すことに一致して、H19-DMRの低メチル化患者では、IGF2の発現量を反映するメチル化係数が、修正時の身長・体重・胎盤重量と良く相関し、頭囲とは相関しなかった。(3) その母性ダイソミーがSRSを生じる第7染色体長腕には、胎盤特異的DMRが存在する。(4) 第17染色体長腕の微小欠失は、SRS発症原因の一つであり、この領域には候補遺伝子が存在する。(5) エピソード変異の2.4%において、複数のメチル化異常(低メチル化と高メチル化の両者)が認められ、これは、エピソード変異を有する患者の一部においてメチル化の開始・維持に異常が存在する可能性を示唆する。

### プラダーウィリ症候群

209例のプラダーウィリ症候群表現型陽性患者の遺伝的原因は図4のように診断された。さらに、以下のことが判明した。(1) PWSと診断された患者の一部は、upd(14)mat症候群を有する。(2) PWS-IC周辺の配列は、極微細欠失(約75 kb)患者におけるAngelman症候群(AS)発症に関与する(AS発症最少領域が母由来第15染色体から欠失するとASを発症するが、AS発症最少領域とPWS-IC周辺配列が同時に欠失するとASを生じない)。(3) PWS-ICにはCTCF結合配列が存在する。

### IMAGe症候群

最近IMAGe症候群(子宮内発育遅滞、骨幹端異形成、副腎低形成、男児外生殖器異常)の原因が、インプリンティング遺伝子(母性発現遺伝子)CDKN1Cの機能亢進変異であることが示された。われわれは、本邦

におけるIMAGe症候群3例を解析し、2例においてCDKN1Cの機能亢進変異を同定した(表5)。そして、(1) IMAGe症候群表現型がシルバーラッセル症候群の表現型を含むこと、(2) 相対的頭囲拡大が存在し、これはCDKN1Cが脳においてのみ両親性発現を示すことに一致すること、(3) 副腎低形成が糖質ステロイドのみの欠乏症状を伴いうること、(4) 外生殖器異常が、胎盤低形成に起因する胎盤ゴナドトロピン分泌低下に起因することを、世界で初めて見出した。さらに、その後の文献データから、CDKN1Cの高度機能亢進変異がIMAGe症候群を、軽度機能亢進変異がシルバーラッセル症候群を生じることを見出した。

### シルバーラッセル症候群サブタイプの提唱

われわれは、IMAGe症候群患者がシルバーラッセル症候群表現型を呈するものの、左右非対称を欠くこと、また、相対的頭囲拡大の程度が軽度であることを見いだした(表5)。さらに、2例において、11p15遠位部のCDKN1Cを含む母由来染色体過剰が、まさしくシルバーラッセル症候群表現型を呈するものの、左右非対称を欠くことや相対的頭囲拡大の程度が軽度であることを見いだした。この母由来染色体過剰は、CDKN1C発現過剰以外の遺伝子発現増かを伴わないことから、CDKN1Cの軽度機能亢進変異とコピー数増加が、Nechineらにより提唱されたシルバーラッセル症候群診断基準を満足するものの、左右非対称の欠落や相対的頭囲拡大により特徴づけられるシルバーラッセル症候群のサブタイプを構築することを世界で初めて見いだした。

### インプリンティング疾患における原因別発症頻度の解析

インプリンティング疾患は、ダイソミー、エピソード変異、インプリンティング領域の欠失、インプリンティング遺伝子内変異によって発症する。われわれは、自験例と文献例を解析し、その原因別発症頻度を解析した。その結果は表6に示す通りである。プラダーウィリ症候群とアンジェルマン症候群において欠失が多いことは、インプリンティング領域の両側にlow-copy repeatが存在することで説明される。また、単一遺伝子疾患としてのインプリンティング疾患も存在し、これらのことは、包括的な解析の必要性を示唆する。

### 個々のインプリンティング遺伝子変異解析

66個のインプリンティング遺伝子を含む成長関連遺伝子を対象としてTarget Enrichment解析を行い、成長障害患者の2例において父親由来発現遺伝子RTL1遺伝子にミスセンス置換を見出し、また、同時に複数の遺伝子変異を同定している。

### D. 考察

以上の成果は、本研究班の目的である患者の表現型(症状)・遺伝子変異・担当医を登録するシステムの確立、そこから得られる患者自然歴にもとづく治療ガイドライン「疾患別母子手帳」の作成、手術時残余検体・皮膚検体を活用した疾患特異的iPS細胞株の作成、既承認薬を用いた候補薬スクリーニング体制の構築の全てに直接的に貢献しうるものである。さらに、インプリンティング疾患診断の普及に応用できるものである。

## E . 結論

以上の成果は、本研究班の目的である患者の表現型（症状）・遺伝子変異・担当医を登録するシステムの確立、そこから得られる患者自然歴にもとづく治療ガイドライン「疾患別母子手帳」の作成、手術時残余検体・皮膚検体を活用した疾患特異的iPS細胞株の作成、既承認薬を用いた候補薬スクリーニング体制の構築の全てに直接的に貢献しているものである。さらに、インプリンティング疾患診断の普及に応用できるものである。

## F . 研究発表

### 論文発表

1. Kato F, Hamajima T, Hasegawa T, Amano N, Horikawa R, Nishimura G, Nakashima S, Fuke T, Sano S, Fukami M, Ogata T: IMAge syndrome: clinical and genetic implications based on investigations in three Japanese patients. *Clin Endocrinol* (in press)
2. Higashimoto K, Jozaki K, Kosho T, Matsubara K, Sato T, Yamada D, Yatsuki H, Maeda T, Ohtsuka Y, Nishioka K, Joh K, Koseki H, Ogata T, Soejima H: A novel *de novo* point mutation of OCT-binding site in the *IGF2/H19*-imprinting control region in a patient with Beckwith-Wiedemann syndrome. *Clin Genet* (in press).
3. Tsuchiya T, Shibata M, Numabe H, Jinnno T, Nakabayashi K, Nishimura G, Nagai T, Ogata T, Fukami M: Compound heterozygous deletions in pseudoautosomal region 1 in an infant with mild manifestations of Langer mesomelic dysplasia. *Am J Med Genet A* (in press).
4. Nakashima S, Watanabe Y, Okada J, Ono H, Nagata E, Fukami M, Ogata T: Critical role of Yp inversion in *PRKX/PRKY*-mediated Xp;Yp translocation in a patient with 45,X testicular disorder of sex development. *Endocr J* 2013 Oct 3. [Epub ahead of print].
5. Shihara D, Miyado M, Nakabayashi K, Shozu M, Nagasaki K, Ogata T, Fukami M: Aromatase excess syndrome in a family with upstream deletion of *CYP19A1*. *Clin Endocrinol* 2013 Sep 18. doi: 10.1111/cen.12329. [Epub ahead of print].
6. Fujisawa Y, Yamaguchi R, Satake E, Ohtaka K, Nakanishi T, Ozono K, Ogata T: Identification of *AP2S1* Mutation and Effects of Low Calcium Formula in an Infant with Hypercalcemia and Hypercalciuria. *J Clin Endocrinol Metab* 98 (12): E2022–2027.
7. Fukami M, Suzuki J, Nakabayashi K, Tsunashima R, Ogata T, Shozu M, Noguchi S: Lack of genomic rearrangements involving the aromatase gene *CYP19A1* in breast cancer. *Breast Cancer* 2013 Apr 30. [Epub ahead of print].
8. Fukami M, Tsuchiya T, Vollbach H, Brown KA, Abe S, Ohtsu S, Wabitsch M, Gurger H, Sompson ER, Emezawa A, Nakabayashi K, Bulun SE, Shozu M, Ogata T: Genomic basis of aromatase excess syndrome: recombination- and replication-mediated rearrangements leading to *CYP19A1* overexpression. *J Clin Endocrinol Metab* 98 (12): E2013–2021, 2013.
9. Igarashi M, Dung VC, Suzuki E, Ida S, Nakacho M, Nakabayashi K, Mizuno K, Hayashi Y, Kohri K, Kojima Y, Ogata T, Fukami M: Cryptic genomic rearrangements in three patients with 46,XY disorders of sex development. *PLoS One* 8 (7): e68194, 2013.

10. Fukami M, Iso M, Sato N, Igarashi M, Seo M, Kazukawa I, Kinoshita E, Dateki S, Ogata T: Submicroscopic deletion involving the fibroblast growth factor receptor 1 gene in a patient with combined pituitary hormone deficiency. *Endocr J* 60 (8): 1013–1020, 2013.
11. Yamaguchi R, Kato F, Hasegawa T, Katsumata N, Fukami M, Matsui T, Nagasaki K, Ogata T: A novel homozygous mutation of the nicotinamide nucleotide transhydrogenase gene in a Japanese patient with familial glucocorticoid deficiency. *Endocr J* 60 (7): 855–859, 2013.
12. Fuke T, Mizuno S, Nagai T, Hasegawa T, Horikawa R, Miyoshi Y, Muroya K, Kondoh T, Numakura C, Sato S, Nakabayashi K, Tayama C, Hata K, Sano S, Matsubara K, Kagami M, Yamazawa K, Ogata T: Molecular and clinical studies in 138 Japanese patients with Silver-Russell syndrome. *PLoS One* 8 (3): e60405, 2013.
13. Ogata T, Sano S, Nagata E, kato F, Fumaki M: *MAMLD1* and 46,XY disorders of sex development. *Semi Reprod Med* 30 (5): 410–416, 2012.
14. Miyado M, Nakamura M, Miyado K, Morohashi K, Sano S, Nagata E, Fukami M, Ogata T: *Mamld1* deficiency significantly reduces mRNA expression levels of multiple genes expressed in mouse fetal Leydig cells but permits normal genital and reproductive development. *Endocrinology* 153 (12): 6033–6040, 2012.
15. Ogata T, Fukami M, Yoshida R, Nagata E, Fujisawa Y, Yoshida A, Yoshimura Y: Haplotype analysis of *ESR2* in Japanese patients with spermatogenic failure. *J Hum Genet* 57 (7): 449–452, 2012.

### 学会発表

1. Ogata T: Cytochrome P450 Oxidoreductase Deficiency: A Unique Disease Leading to Disorders of Sex Development in Both 46,XY and 46,XX Patients. Invited Lecture. In: The 6th International Symposium on the Biology of Vertebrate Sex Determination. April 23–27, 2012. Kona Hawaii, USA.
2. Ogata T: Genetics of DSD (Disorders of sex development). In: Disorders of sex development. The 15<sup>th</sup> International and 14<sup>th</sup> European Congress of Endocrinology (ICE/ECE). May 5–9, 2012, Florence, Italy.
3. 緒方勤: エピジェネティクスと小児成長発達. 第115回日本小児科学会学術集会教育講演. 2012年4月20–22日, 福岡.

## G . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得  
該当なし
2. 実用新案登録  
該当なし
3. その他  
該当なし

表 1. 現在までに検体が集積されたインプリンティング疾患患者とその発症原因の概要 (遺伝子解析で除外された症例は除く)

疾患	検体数 (胎盤数)	ダイソミー	エピ変異	欠失	その他・ 原因不明
Upd(14)pat 症候群	39 (13)	24 (Ch.14)	7 (IG- & MEG3-DMR) (Ch.14)	6	2
Upd(14)mat 症候群	12 (0)	6 (Ch.14)	2 (IG- & MEG3-DMR) (Ch.14)	4	0
Silver-Russell 症候群	150 (8)	9 (Ch.7)	43 (H19-DMR) (Ch.11)	0	98
Prader-Willi 症候群	192 (0)	39 (Ch.15)	3 (SNRPN-DMR) (Ch.15)	117	33

Upd(14)pat/mat 症候群：第 14 染色体父性/母性ダイソミー表現型陽性症候群

表 2. 14番染色体父親性ダイソミーおよび類縁疾患  
診断基準 (案)

主症状

- 羊水過多
- 胎盤過形成
- 特徴的な小胸郭(コートハンガー型、ベル型)と呼吸障害
- 腹壁の異常(臍帯ヘルニア、腹直筋離開)
- 特徴的顔貌(まんまるな頬、前額部突出、眼瞼裂狭小、平坦な鼻梁、小顎、前向き鼻孔、突出した人中)

副症状

- 発達遅延
- 摂食障害
- 翼状頸・短頸
- 喉頭軟化症
- 関節拘縮
- 側弯症
- 鼠径ヘルニア

表 3. 14番染色体母親性ダイソミーおよび類縁疾患  
診断基準 (案)

主症状

- 低出生体重
- 低身長
- 新生児期、乳幼児期の筋緊張低下
- 小さな手

副症状

- 哺乳障害
- 運動発達障害(軽度)
- 思春期早発傾向
- くりかえす中耳炎
- 前額突出
- 小顎
- 関節過伸展
- 肥満

表 4. シルバーラッセル症候群

診断基準 (案)

- 必須条件: 生下時身長あるいは体重が-2SD以下  
これに加えて、下記5つのマイナークライテリア中の3つ以上を満足するもの
- [1] 生後の成長障害(2歳以降の身長が-2 SD以下)
  - [2] 生下時の相対的頭囲拡大(身長あるいは体重 SDSと頭囲SDSの差が1.5以上)
  - [3] 早期の前頭部突出
  - [4] 左右非対称
  - [5] 早期摂食障害

表 5. IMAGE 症候群患者と軽度 CDKN1C 機能亢進変異を有する患者におけるシルバーラッセル症候群表現型

	Case 1	Case 2	Case 3	Brioude et al. <sup>2</sup>
Mandatory criteria				
IUGR <sup>a</sup>	Yes	Yes	Yes	4/4
Scoring system criteria				
Postnatal short stature ( $\leq -2$ SDS)	Yes	Yes	Yes	4/4
Relative macrocephaly <sup>b</sup>	Yes	Yes	Yes	4/4 <sup>c</sup>
Prominent forehead during early childhood	Yes	Yes	Yes	4/4
Body asymmetry	No	No	No	0/4
Feeding difficulties during early childhood and/or low BMI ( $\leq -2.0$ SDS) around 2 years of age	Yes	Yes	Unknown	3/4 (1/4 & 2/4) <sup>d</sup>

表 6. インプリンティング疾患における原因別発症頻度

Relative frequency of genetic mechanisms in imprinting disorders					
	UPD(14)pat-like phenotype	BWS	SRS	AS	PWS
Uniparental disomy	65.4%	16%	10%	3-5%	25% (25%)
	UPD(14)pat	UPD(11)pat (mosaic)	UPD(7)mat	UPD(15)pat	UPD(15)mat
Cryptic deletion	19.2%	Rare	...	70%	70% (72%)
Cryptic duplication	...	...	Rare	...	...
Epimutation					
Hypermethylation	15.4%	9%	...	...	2-5% (2%)
Affected DMR	IG-DMR/MEG3-DMR	H19-DMR	...	...	SNRPN-DMR
Hypomethylation	...	44%	>38%	2-5%	...
Affected DMR	...	KvDMR1	H19-DMR	SNRPN-DMR	...
Gene mutation	...	5%	...	10-15%	...
Mutated gene	...	CDKN1C	...	UBE3A	...
Unknown	...	25%	>40%	10%	...
Reference	This study	17	18	19	8, 19

BWS: Beckwith-Wiedemann syndrome; SRS: Silver-Russell syndrome; AS: Angelman syndrome; and PWS: Prader-Willi syndrome.  
Patients with abnormal karyotypes are included in BWS and AS, and not included in SRS. In PWS, the data including patients with abnormal karyotypes are shown, and those from patients with normal karyotype alone are depicted in parentheses.



図 1

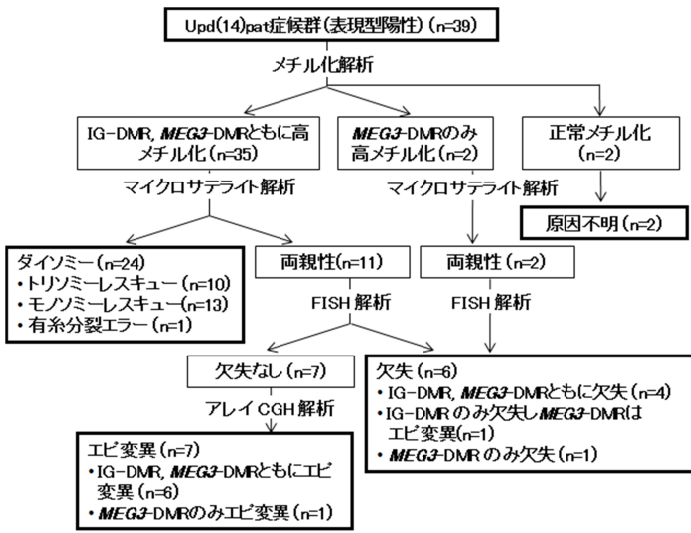


図2。第14染色体父性ダイソミーにおける胎盤解析：  
父性ダイソミー胎盤 正常胎盤

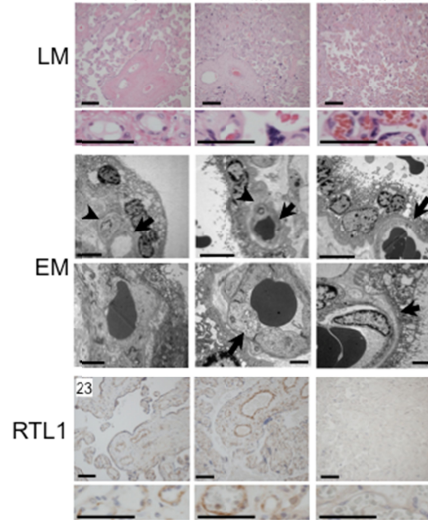


図 3

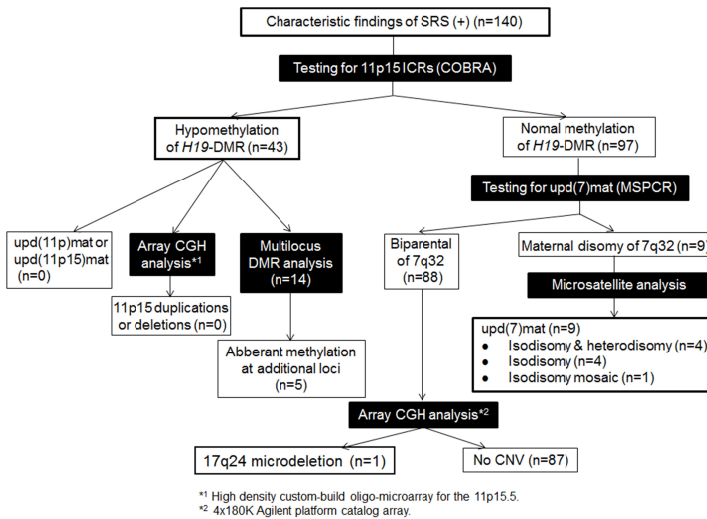
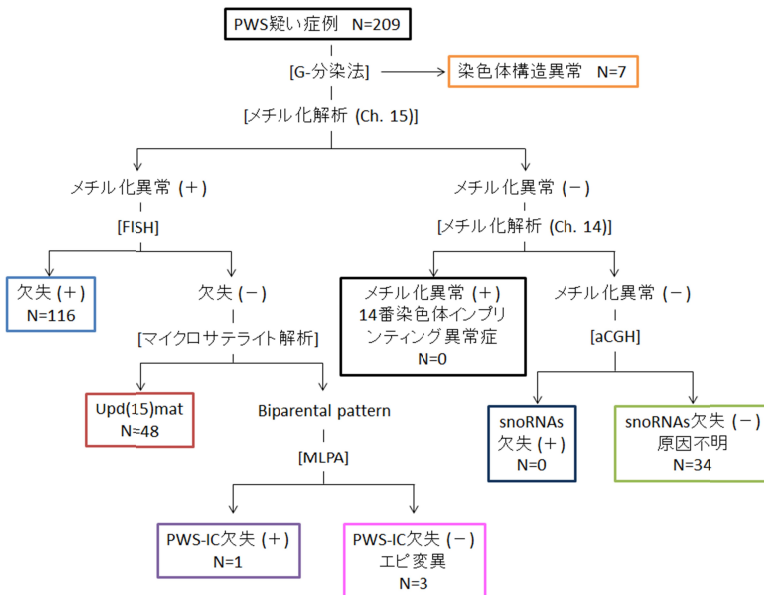


図 4



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）  
総合研究報告書

Prader-Willi 症候群と Angelman 症候群との  
診断基準と健康チェックの手引き作成に関する研究

研究分担者 齋藤伸治  
名古屋市立大学大学院医学研究科新生児・小児医学分野・教授

**研究要旨**

Prader-Willi 症候群（PWS）と Angelman 症候群（AS）とはゲノム刷り込み現象に関連し、中枢神経症状を主体とする疾患である。いずれも遺伝学的診断によりそれぞれ98%、90%の診断が可能である。しかし、適切に遺伝学的診断を実施するためには、臨床的な診断基準が必要である。さらに、遺伝学的診断法の導入により、早期診断が可能になったため、見通しをもった健康管理を示すことが望まれる。本研究では、欧米で用いられている診断基準をもとに本邦におけるPWSとASとの診断基準（案）を作成した。さらに、それぞれの健康チェックの手引きおよび年齢別診療の手引きの作成を行った。これらの作成により、PWSおよびASの診療の標準化と均てん化を目指した。今後の研究において、本邦におけるこれらの診断基準および健康チェックの手引きおよび年齢別診療の手引きの有用性の検討が課題である。

**A . 研究目的**

Prader-Willi 症候群（PWS）と Angelman 症候群（AS）とはゲノム刷り込み現象に関連する代表的な疾患である。ともに中枢神経症状を主要な症状とし、発達の遅れなどにより新生児期から乳児期に疑われる。発生頻度は両疾患ともに、出生15,000に1人と比較的頻度が高い。いずれも遺伝学的診断により確定診断が可能であり、PWSでは98%とほぼ全例の診断が可能である。ASでは90%が遺伝学的に確定診断が可能と考えられている。しかし、適切に遺伝学的診断を実施するためには、臨床的な診断基準が必要である。また、遺伝学的診断法の導入により、早期診断が可能となったため、長期的にわたる見通しをもった健康管理を行うことが重要である。そこで、本研究においては、欧米で用いられている診断基準をもとに本邦におけるPWSとASとの診断基準（案）の作成と、それぞれの疾患における健康チェックの手引きおよび疾患別診療の手引きの作成を目的とした。

**B . 研究方法**

診断基準（案）の作成においては、欧米で広く使用されている診断基準を参考にした。具体的には、PWSではGunay-Augun et al. Pediatrics 2001;108:e92のDNA診断の適応基準を参考にした。ASではWilliams et al. Am J Med Genet 2006;140A:413-418.を参考にした。PWSは原則として遺伝学的に診断が可能な疾患であるので、遺伝学的診断の適応基準をもって、診断基準（案）とした。

健康チェックの手引き作成にあたっては、Cassidy and Allanson. Management of Genetic Syndrome. 第3版およびWilson and Cooley. Preventive Management of Children with Congenital Anomalies and Syndromes. Cambridge University Press, 2000を参考にした。

**C . 研究結果**

1) PWS 診断基準（案）

診断時年齢	DNA 診断の適応基準
出生～2 歳	1. 哺乳障害を伴う筋緊張低下
2～6 歳	1. 哺乳障害の既往と筋緊張低下 2. 全般的な発達遅延
6～12 歳	1. 筋緊張低下と哺乳障害の既往 （筋緊張低下はしばしば持続） 2. 全般的な発達遅延 3. 過食（食欲亢進、食べ物への異常なこだわり）と中心性肥満 （適切な管理がなされない場合）
13 歳～成人	1. 知的障害、通常は軽度精神遅滞 2. 過食（食欲亢進、食べ物への異常なこだわり）と中心性肥満 （適切な管理がなされない場合） 3. 視床下部性腺機能低下、そして / もしくは、典型的な行動の問題（易怒性や強迫症状など）

## 2) AS 診断基準 (案)

### A. 常に存在 (100%)

- ・ 発達遅滞、重度
- ・ 運動もしくはバランスの障害、通常は失調性歩行、もしくは四肢の振戦運動、時に短い急速な動きや鈍い運動
- ・ 特徴的な行動、容易に引き起こされる笑い、易興奮制、上肢の常動運動
- ・ 言語遅滞、有意語はほとんど存在しない、表出性言語は言語理解や非言語性コミュニケーションより劣る。

### B. しばしば存在 (80%)

- ・ 頭囲の成長障害、一般的には2歳までに-2SD以下となる。小頭症は15q11-q13欠失例に多い。
- ・ てんかん発作、一般的に3歳未満で発症する。てんかん発作の程度は年齢とともに減少するが、生涯持続する。
- ・ 脳波異常、特徴的なパターンを示す。脳波異常は2歳前から出現し、臨床的な発作に先行し、時に発作の有無と関連しない。

### C. 時に出現 (20-80%)

- ・ 平坦な後頭部
- ・ 後頭部の溝
- ・ 舌の突出
- ・ 舌の突出；哺乳/嚥下障害
- ・ 哺乳障害、乳児期の体幹の筋緊張低下
- ・ 下顎突出
- ・ 大きな口、歯間のすきま
- ・ 流涎
- ・ 口にもものを入れる動作
- ・ 斜視
- ・ 家族と比べて皮膚の低色素症、薄い色の髪の毛、薄い色の虹彩 (欠失型の患者のみ)
- ・ 下肢の腱反射亢進
- ・ 歩行時に上肢を拳上し屈曲する
- ・ 歩行時に足を開き、足首を外転する
- ・ 熱に感受性が高い
- ・ 睡眠障害、睡眠時間が短い
- ・ 水が好き、ある種の紙やプラスチックのような縮れた感触を好む。
- ・ 食行動の異常
- ・ 肥満 (年長児)
- ・ 側彎
- ・ 便秘

### 3) PWS の健康チェックの手引き 別紙添付 (表 1)

### 4) AS の健康チェックの手引き 別紙添付 (表 2)

### 5) PWS 年齢別診療の手引き (資料 2)

### 6) AS 年齢別診療の手引き (資料 2)

## D. 考察

PWSはほとんどの診断が遺伝学的に可能である。そのため、診断基準の役割は、いかに早期に適切な遺伝学的診断に結びつくかが重視されている。今回の検討では、2001年のGunay-Augunらの報告に基づき、診断基準(案)を作成した。この基準では、確実な診断である遺伝学的診断が遅滞なく実施されることを目的としているため、一般的な臨床診断基準よりは甘い基準である。たとえば、2歳までの基準は筋緊張低下のみとなっている。その意味で、PWSは遺伝学的診断が可能である以上、見逃してはいけない疾患として位置づけられる。実際、私たちがこれまでに遺伝学的診断を依頼された200名を超える患者においては、全例でこの基準を満たしていた。しかし、実際にPWSと遺伝学的に診断された例は半数程度に過ぎない。残りの患者の中に、PWS以外の染色体微細コピー数異常などが少なからず存在することを報告してきている。このように、今回の診断基準(案)を満たすなかには、PWS以外の患者が多く含まれることを理解することが重要である。

ASの診断基準として欧米において一般的に用いられているWilliamsの基準は、PWSと比較するとより一般的な臨床診断基準といえる。しかし、ASにおいても90%が遺伝学的に確定診断されるために、臨床のみの診断基準の意味は必ずしも高くない。PWS同様にどのような場合に遺伝学的診断を行うかの判断が重要である。そのため、欧米においても、臨床のみから確定診断するための診断基準の作成を行う方向性は示されていない。実際、Williamsの基準の満たした症例のなかに、TCF4やSLC9A6などのASとは異なる遺伝子異常が存在することは明らかである。

このようにPWSとASとにおける診断基準は遺伝学的診断の実施を前提とする状況となっている。PWSとASとの遺伝学的背景は複雑であり、確定診断のためには体系的な遺伝学的解析が必要である。しかし、日本においては、欠失を同定するFISH法のみが保険収載されており、その他の解析は保険診療で行うことはできない。私たちの研究室で未だに多くの症例の確定診断を行っている状況である。DNAメチル化テストは欠失以外の片親性ダイソミーや刷り込み変異を同定することができ、PWSでは98%の検出率であるため、早急な保険収載が望まれる。

PWSおよびASでは適切な遺伝学的診断が行われることで、1歳前に確定診断を得ることができ、早期診断を健康管理に生かすためには、年齢に応じた健康チェックが欠かせない。そこで、それぞれの疾患についての健康チェックの手引きの作成を行った。いずれの疾患も症状の幅が広く、また、年齢における重要な症状が変化する。健康チェックの手引きについては、多くの関係者との

意見交換を行い、アップデートすることで充実した内容にすることが重要である。

さらに、年齢別診療の手引きの作成を行った。この年齢別診療の手引きは、各年齢における診療のうえでの重点を示すことで、必ずしも遺伝専門医でなくとも一定レベルの診療ができることを目指した。そして、その成果を日本小児遺伝学会のホームページを通して会員に公開した。そうすることで、本邦におけるPWSおよびAS診療の標準かと均てん化に寄与することが期待される。

PWSは特に、年齢による症状の変化が著しい。そして、それぞれの年齢ごとにもっとも気をつけない症状が変化する。そのため、PWSの診療においては、今現在存在する症状のみでなく、今後出現することが予想される症状に対して備えておく必要がある。本診療の手引きはそのような意味で重要な役割を果たすことができると考える。

ASにおける診療の手引きもPWSと同様に、見通しを持って診療を進めるために有益である。特に、けいれんやてんかんに対して発症前から注意を行うことができると、家族は慌てることなく、対応ができるようになる。また、稀な合併症を知ること、適切な時期に、他の専門科を受診することができる。

このようにこれらの診療の手引きは臨床的に有用と考えられる。しかし、広く使用されるためには、アクセス良く、入手できることが重要である。本診療の手引きは日本小児遺伝学会のホームページから、ダウンロードが可能である。このような有用性は研究班と関連学会との連携の重要性を示していると考えられる。

## E . 結論

PWSとASとの診断基準の作成を行った。両疾患とも遺伝学的診断の占める位置が高いため、早期に遺伝学的診断に結びつける役割が診断基準の主要な働きである。さらに、健康チェックの手引きおよび年齢別診断と手引きの作成を行った。広く意見を求めて、完成版の作成を目指している。

## F . 研究発表

### 1. 論文発表

1. Hayashi S, et al. Clinical application of array-based comparative genomic hybridization by two-stage screening for 536 patients with mental retardation and multiple congenital anomalies. *J Hum Genet* 56:110-124, 2011.
2. Sato K, et al. Genetic analysis of two Japanese families with progressive external ophthalmoplegia and parkinsonism. *J Neurol* 258:1327-1332, 2011.
3. Takahashi Y, et al. A loss-of-function mutation in the SLC9A6 gene causes X-linked mental retardation resembling Angelman syndrome. *Am*

*J Med Genet Part B: Neuropsychiatric Genetics* 156:799-807, 2011.

4. Tohyama J, et al. West Syndrome Associated with Mosaic Duplication of FOXP1 in a Patient with Maternal Uniparental Disomy of Chromosome 14. *Am J Med Genet Part A* 155A:2584-2588, 2011.
5. Sudo A, et al. Successful cochlear implantation in a patient with mitochondrial hearing loss and m.625G > A transition. *J Laryngol Otol* 125:1282-1285, 2011.
6. Hosoki K et al. Hand-foot-genital syndrome with a 7p15 deletion demonstrates a clinically recognizable syndrome. *Pediatr Int* 54:e22-25, 2012.
7. Hosoki K et al. Clinical Phenotype and Candidate Genes for the 5q31.3 Microdeletion Syndrome. *Am J Med Genet A* 158A:1891-1896, 2012.
8. Kawamura R et al. Visualization of the spatial positioning of the *SNRPN*, *UBE3A*, and *GABRB3* genes in the normal human nucleus by three-color 3D-fluorescence in situ hybridization. *Chromosome Res* 20:659-672, 2012.
9. Tsurusaki Y et al. A *DYNCH1* mutation causes a dominant spinal muscular atrophy with lower extremity predominance. *Neurogenetics* 13:327-332, 2012.
10. Takenouchi T et al. Tissue-limited ring chromosome 18 mosaicism as a cause of Pitt-Hopkins syndrome. *Am J Med Genet A* 158A:2621-3, 2012.
11. Egawa K et al. Decreased tonic inhibition in cerebellar granule cells causes motor dysfunction in a mouse model of Angelman syndrome. *Sci Transl Med* 4:163ra157, 2012.
12. Ueda H, et al. Combination of Miller-Dieker syndrome and VACTERL association causes extremely severe clinical presentation. *Eur J Pediatr* (in press)
13. Suzumori N, et al. Prenatal diagnosis of X-linked recessive Lenz microphthalmia syndrome. *J Obstet Gynaecol Res* 39:1545-7, 2013.
14. Hamajima N, et al. Increased protein stability of CDKN1C causes a gain-of-function phenotype in patients with IMAGE syndrome. *PLoS One* 8:e75137, 2013.
15. Yoneda Y, et al. Phenotypic spectrum of *COL4A1* mutations: porencephaly to schizencephaly. *Ann Neurol* 73:48-57, 2013.

### 2. 学会発表

- 1) 齋藤伸治ら. 5q31 微細欠失は乳児期の筋緊張低下と重度精神遅滞を示す新しい症候群である、第 53 回日本小児神経学会総会 平成 23 年 5 月 26-28 日 (東京)
- 2) 高野亨子ら. Prader-Willi 症候群の摂食の改善について 第 53 回日本小児神経学会総会、平成 23 年 5 月 26-28 日 (東京)

- 3) 細木華奈ら. PWS 様表現型を示す微細染色体異常、第 56 回日本人類遺伝学会 平成 23 年 11 月 10-12 日 (幕張)
- 4) Hosoki K, et al. 5q31.3 microdeletion syndrome is a clinically discernible new syndrome characterized by severe neonatal hypotonia, feeding difficulties, respiratory distress, and severe developmental delay. 61th Annual Meeting of American Society of Human Genetics, Montreal, Canada, 10/12-15/2011
- 5) 根岸豊ら. Three siblings of Leigh syndrome associated with a mitochondrial m.3697G>A mutation. 第 54 回日本小児神経学会 平成 24 年 5 月 17-19 日 (札幌)
- 6) 齋藤伸治ら. *DYNC1H1* 変異は特異な大腿四頭筋優位神経原性筋萎縮症の原因となる、第 57 回日本人類遺伝学会 平成 24 年 10 月 25-27 日 (東京)
- 7) Hosoki K et al. Submicroscopic chromosomal rearrangements in patients with an Angelman syndrome-like phenotype. 62th Annual Meeting of American Society of Human Genetics, San Francisco, USA, 11/7-10/2012
- 8) Saitoh S et al. A *DYNC1H1* mutation causes a quadriceps-dominant neurogenic muscular atrophy. 62th Annual Meeting of American Society of Human Genetics, San Francisco, USA, 11/7-10/2012
- 9) Saitoh S et al. Molecular genetic investigation on patients with Angelman syndrome in Japan: experience on 168 deletion-negative cases. 2012 Meeting of Angelman syndrome Foundation. Washington DC, USA, 6/26-17, 2012.
- 10) Togawa T, et al. Comprehensive mutation analysis by next generation sequencing in patients with neonatal intrahepatic cholestasis. 63rd Annual Meeting of American Society of Human Genetics, Boston, USA, 10/22-26/2013
- 11) Hosoki K, Saitoh S. Molecular and clinical study of 30 Angelman syndrome patients with *UBE3A* mutations. 63rd Annual Meeting of American Society of Human Genetics, Boston, USA, 10/22-26/2013
- 12) Negishi Y, et al. Homoplasmy of a mitochondrial 3697G>A mutation causes Leigh syndrome. 63rd Annual Meeting of American Society of Human Genetics, Boston, USA, 10/22-26/2013
- 13) 青山幸平ら. Greig cephalopolysyndactyly 症候群と *MODY2* を伴う隣接遺伝子症候群の 1 例. 第 36 回日本小児遺伝学会学術集会 平成 25 年 4 月 18 日
- 14) 根岸豊ら. ミトコンドリア DNA 3697G>A ホモプラスミー変異は Leigh 脳症の原因となる. 第 58 回日本人類遺伝学会 平成 25 年 11 月 20-23 日 (仙台)

#### **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

表 1. Prader-Willi 症候群の健康チェックの手引き

	新生児期・乳児期	幼児期
総合的	遺伝学的診断(DNA メチル化テスト・FISH 法) 遺伝カウンセリング 家族支援(患者会の紹介)	栄養指導・肥満防止 成長ホルモン適応の検討
成長	経管栄養により栄養の保障	PWS 成長曲線での評価 成長ホルモン適応の検討
発達と行動	適切な療育に繋げる	知的発達評価 適切な療育
肥満		栄養指導による肥満の予防
内分泌	停留精巣の評価(男児) 甲状腺ホルモンの評価	成長ホルモンの評価 甲状腺ホルモンの評価
筋骨格	筋緊張低下の評価	側彎の評価
その他	斜視の評価	

	学童期	成人期
総合的	肥満の予防と self esteem の確立。	適切な生活の場の確保 精神症状の出現に注意する。
成長	成長の評価。	
発達と行動	発達に応じた教育。	精神症状(抑うつや強い衝動性)が出現する場合は精神科相談。
肥満	栄養管理と GH 療法。	生涯にわたる栄養管理。 GH 療法中止によるリバウンドに注意。
内分泌	二次性徴評価。 性ホルモン評価と補充療法の検討。	性ホルモン補充療法の検討。
筋骨格	側彎の出現に注意。	側彎と骨粗しょう症の管理
その他	肥満合併症(糖尿病、閉塞性無呼吸)に注意。	肥満合併症(糖尿病、閉塞性無呼吸)に注意。

表 2. Angelman 症候群の健康チェックの手引き

	乳児期	幼児期
総合的	遺伝学的診断と遺伝カウンセリング（80%以上は診断できる）。 家族支援（患者会の紹介）	発達支援とてんかんの管理。
発達	4 か月健診では気づかれないことが多いが、10 か月健診は通過しない。 適切な療育を考慮。	歩行開始の平均は5歳であるが、歩行を獲得しない場合もある。 有意語の獲得は困難。 適切な療育環境の整備。
けいれん・てんかん	発熱時のけいれんに注意。 てんかんの評価と抗てんかん薬の適応評価。	抗てんかん薬の適応評価。
行動	睡眠障害の評価と対応。	多動、自閉傾向に対する理解と対応。 睡眠障害の評価と対応。
その他	斜視の評価	

	学童期	成人期
総合的	適切な支援教育。 継続的なりハビリテーション。	生活の場の確保。 継続的なりハビリテーション。
発達	言語理解より言語表出が強く障害される。 病態を熟知した療育・教育。	能力の退行に注意。
けいれん・てんかん	抗てんかん薬の継続。 振戦の評価と対応。	抗てんかん薬の継続。 振戦の評価と対応。
行動	多動、自閉傾向に対する理解と対応。 睡眠障害の評価と対応。	加齢に伴う運動能力の減退に注意。
その他		肥満に注意。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）  
総合研究報告書

インプリンティング異常症ベックウィズ・ビーデマン症候群に関する研究

研究分担者 副島英伸  
佐賀大学医学部分子生命科学講座 教授

**研究要旨**

ベックウィズ・ビーデマン症候群（BWS）はゲノムインプリンティング異常症であるが、インプリンティング機構の本態は不明な点が多い。本研究では、本邦 BWS 症例についてゲノム・エピゲノム解析を行い、発症原因の分子機構を明らかにすることを目的とした。解析の結果、165 症例の発症原因別の頻度が明らかとなった。ART 出生児の頻度を発症原因別に集計したが、有意差を認めなかった。また、既知の発症原因の遺伝子解析については、有償化を実施し、問題なく解析が進んでいる。一方、*H19*DMR 高メチル化は受精後、特に着床後に生じ、モザイクになることが示唆された。その原因の 1 つとして、*H19*DMR 内の A2 リピートに存在する OCT 結合サイトの変異を見出し、その分子機構の一端を明らかにした。*CDKN1C* 変異は、CKI ドメインのミスセンス変異と QT ドメインの欠失に集約されることから、変異による不十分な細胞周期抑制が BWS 表現型の原因と判明した。さらに、メチル異常に比べ、*CDKN1C* 変異はモザイクでないため特徴的な症状がそろって出現すると考えられた。BWS に合併することが多い肝芽腫についてゲノム刷り込みに関連する 33 カ所の DMR のメチル化を包括的に解析し、そのエピゲノム・ゲノム異常の特徴を見出した。さらに、BWS の鑑別診断の 1 つである Perlman 症候群において、LINE-1 を介した non-allelic homologous recombination (NAHR) に起因する *DIS3L2* エキソン 9 のホモ欠失を認めた。本領域は、LINE-1 による NAHR のホットスポットであることが示唆された。

**A . 研究目的**

過成長、巨舌、臍帯（臍）ヘルニアを三主徴とするベックウィズ・ビーデマン症候群（BWS）（OMIM #130650）は、ゲノムインプリンティング異常症である。疾患遺伝子座は11番染色体短腕15領域（11p15）の刷り込み領域で、これまでに本領域において5種類のゲノム・エピゲノム変異が見出されている（*KvDMR1* 脱メチル化（*KvDMR1*-LOM）、*H19*DMR 高メチル化（*H19*DMR-GOM）、父性片親性ダイソミー（patUPD）*CDKN1C* 遺伝子変異、11p15領域を含む染色体異常）。しかし、これら既知のゲノム・エピゲノム変異が生じる原因、つまりインプリンティング機構の本態は不明な点が多い。本研究では、本邦BWS症例について、ゲノム・エピゲノム解析を行い発症原因の分子機構を明らかにすることを目的とした。また、BWSに合併することが多い胎児性腫瘍として知られる肝芽腫とインプリンティング異常との関連性を明らかにするため、33カ所のインプリントDMRのメチル化状態を解析した。

**B . 研究方法**

これまでに当研究室で収集した症例のうち、Weksbergら（Eur J Hum Genet, 2010）、DeBaunetら（J Pediatr, 1998）、Elliotら（Clin Genet, 1994）の診断基準のうちいずれかにに合致する165症例について既知のゲノム・エピゲノム解析を施行した（2014年3月10日現在）。解析には、主に末梢血由来のゲノムDNAを用いた。*KvDMR1*-LOMについては、メチル化感受性制限

酵素*NotI*とメチル化非感受性制限酵素*BamHI*の組合せ、*H19*DMR-GOMについては、メチル化感受性制限酵素*MluI*とメチル化非感受性制限酵素*PstI*の組合せでゲノムDNAを消化しサザンプロットを行った。メチル化インデックス（%）は、FLA-7000 fluoro-image analyzerを用いて測定した。patUPDについては、11p15のShort tandem repeat (STR) マーカー（*DIIS1997*, *HUMTH01*, *DIIS1984*）をPCRで増幅したのち、Applied Biosystems 3130 genetic analyzerで電気泳動し、GeneMapper softwareで各アレル由来PCR産物のピーク高を計測してモザイク率を算出した。*H19*DMR-GOM症例については、*H19*DMR自身の塩基配列をシーケンス法にて解析した。また、*CDKN1C*の変異についてもシーケンス法にて解析した。染色体異常は、染色体検査の結果を用いた。

肝芽腫の解析については、弧発例11例とBWS合併例1例の腫瘍組織、隣接肝組織からゲノムDNAを抽出し、33カ所のインプリントDMRのメチル化状態をMALDI-TOF-MSおよびbisulfite-pyrosequencing法で解析した。正常コントロールとして、3例の肝臓組織（他疾患で死亡した小児肝2例、先天性胆道閉鎖症の小児肝1例）を用いた。また、STRマーカーを用いて、コピー数異常、UPDの有無について解析した。

また、当初BWSと診断され、後にPerlman症候群（OMIM #267000）と確定診断された症例について、原因遺伝子*DIS3L2*の変異解析を行った。



## C. 研究結果

### 1. 発症原因別頻度

発症原因別の頻度を表 1 に示す。既知の異常なし症例が 47 例 (28%) を占めたことから、未同定の原因の存在が示唆された。KvDMR1-LOM で ART 出生児 7 例を認めたが、発症原因別の ART の頻度については有意差を認めなかった (2x6 表 二乗検定)。また、染色体異常はすべて 11p15 領域の部分トリソミーであった。

表 1 発症原因別頻度 (n = 165)

発症原因	症例数	頻度	生殖補助医療
KvDMR1-LOM	50	30%	7 (顕微授精 1、体外受精 2、人工授精 2、排卵誘発 2)
H19DMR-GOM	12	7%	1 (排卵誘発)
patUPD モザイク	37	23%	1 (人工授精)
CDKN1C 変異	12	7%	0
Trisomy 11	7	4%	0
既知の異常なし	47	29%	3 (排卵誘発)

### 2. 発症原因 (5 種類) の解析費用の有償化

発症原因 (5 種類) の解析費用の実費相当分 (5 万円) を患者負担あるいは医療機関負担とした。これ以外の詳細な解析 (H19DMR の変異解析や 11p15 以外のインプリント DMR のメチル化解析など) については、無償とした。有償化に当たっては、佐賀大学医学部倫理委員会での審議・承認を経て、佐賀大学内の規則を改定し、患者負担用と医療機関負担用の 2 種類の書式を準備した。解析依頼の際に、患者負担か医療機関負担のどちらかを選択して、該当する書式で申し込む形式を取った。有償化以降 35 例の解析を行った。

### 3. H19DMR-GOM の発生時期と原因に関する検討

H19DMR-GOM がいつ生じるのか不明であった。H19DMR-GOM 症例のうち 2 例 (BWS047、bwsh21-015) で胎盤組織も収集できたため、末梢血と胎盤の H19DMR の DNA メチル化状態について解析した。末梢血 (患児組織) と胎盤 (胚体外組織) でメチル化状態が異なることがわかった。具体的には、BWS047 では、末梢血で 100% メチル化、胎盤で 70% メチル化を示し、bwsh21-015 では、末梢血で 90% メチル化、胎盤で 71% メチル化を示した。H19DMR 内の SNP を用いて親由来アレルを区別した上で、母由来アレルに異常メチル化が生じていることを確認した。また、STR 解析で 11p15.5 領域が 2 コピーであること、サザンプロットとシーケンス解析で H19DMR 内に欠失や変異がないことを確認した。これらの結果から、本来 50% で維持されているはずの H19DMR の DNA メチル化が、着床後の *de novo* メチル化に巻き込まれたため

に H19DMR-GOM が生じると考えられた (論文 1)。

また、H19DMR-GOM の一因として本領域の微小欠失・点変異が報告されているが、本邦例の解析報告はない。そこで、H19DMR にメチル化異常を認めた本邦の BWS 12 例と Silver-Russell 症候群 (SRS; SRS では 40-60% の患者で H19DMR-LOM を示す; 計 13 例) について、H19DMR の変異解析を行った。SRS では、全ての症例で変異を認めなかったが、1 例の BWS において、H19DMR 内に存在する A2 リピートの OCT 結合サイトに *de novo* の一塩基変異を認めた (GRCh37/hg19, chr11:2,023,018C>T)。この変異は母性アレルに生じており、EMSA 解析により OCT4 の結合を阻害することが明らかとなった。これらの結果から、母性アレル H19DMR に OCT4 の結合することにより、着床後の *de novo* メチル化から H19DMR をプロテクトしていると考えられた (論文 11)。

### 3. CDKN1C 変異症例の解析

CDKN1C 変異症例は 12 例であったが、このうち二組の同胞例が含まれていたため、変異の種類としては 10 種類であった。このうち 3 種類は既に論文発表されているので (Hatada et al., Nat Genet, 1996; Hatada et al., Hum Genet, 1997; Li et al., Genomics, 2001) 新規変異例 6 例についての解析結果を示す (表 2)。

表 2 CDKN1C 変異 (論文 3 より改変)

Patient	Amino Acid Change	Protein Domain	Inheritance
BWS059	p.G234fsX36	QT	maternal (grandfather)
bwsh21-055A & 055B	p.L154fsX117	PAPA	maternal
bwsh21-073	p.W61R	CKI	maternal
bwsh21-098	p.Y91H	CKI	maternal (grandmother)
bwsh21-129	p.P106fsX20	CKI 直下	maternal

bwsh21-055A と bwsh21-055B は同胞

bwsh21-055A と bwsh21-055B は同胞であったため、新規変異の種類は 5 種類でフレームシフト 3 種類 (p.G234fsX36、p.L154fsX117、p.P106fsX20)、ミスセンス変異 2 種類 (p.W61R、p.Y91H) であった。ナンセンス変異とミスセンス変異については、健常人 100 名に認められないことを確認した。CDKN1C タンパクは、N 末より CKI ドメイン、PAPA リピートドメイン、QT ドメインがあり、CDK インヒビターとして細胞周期を負に制御する。新規 5 種類の変異は CKI ドメインのミスセンス変異と QT ドメインの欠失に集約された。これらの症例では、いわゆる三主徴 (過成長、巨舌、臍 (臍帯) ヘルニア) がみられ、片側肥大、腹腔内臓器腫大および奇形、外性器異常は見られなかった。1 例 (bwsh21-098) において、心臓横紋筋腫がみら

れたが、この症例は結節性硬化症を合併しており、そのために腫瘍が発生したと考えられた(論文3)。

#### 4. 肝芽腫におけるインプリント DMR のメチル化解析

BWS は、Wilms 腫瘍や肝芽腫などの胎児性腫瘍を併発するリスクが高く、これらの腫瘍では 11p15 のインプリント異常が関連することが知られている。そこで、肝芽腫 12 例(弧発例 11 例と BWS 合併例 1 例)について、ゲノム中の 33 カ所のインプリント DMR のメチル化状態を解析した。正常コントロール肝臓、腫瘍隣接肝臓、腫瘍組織をそれぞれ比較したところ、18 カ所のインプリント DMR のメチル化が少なくとも 1 例以上の腫瘍で異常になっており、メチル化異常頻度はインプリント DMR 間で大きく異なっていた。*KvDMR1* と *IGF2-DMR0* がもっとも高頻度に低メチル化を示し、*INPP5Fv2-DMR* と *RBI-DMR* が高頻度に高メチル化を示した。特定のインプリント DMR が腫瘍組織だけでなく隣接肝臓で低メチル化が生じていること、高メチル化は腫瘍組織特異的に生じていることが判明した。また、LINE-1 のメチル化を調べたところ、3 つの検体間で大きな差はないことから、ゲノム全体のメチル化に変化はないことが示唆された。11p15.5 と 20q13.3 では片親性ダイソミーやコピー数異常が見られた(論文 10)。

#### 5. Perlman 症候群の原因遺伝子解析

BWS の鑑別診断の 1 つに常染色体劣性遺伝病の Perlman 症候群がある。症例 BWS055 は、妊娠中に羊水過多、両側腎腫大を認め、出生後には過成長を認めたため、当初 BWS を疑い、11p15.5 の遺伝子解析を行ったが異常を認めなかった。染色体検査も正常であった。児は 175 日齢で敗血症のため死亡し、剖検の結果、Perlman 症候群と診断された。2012 年に Astuti らにより、2q37.1 の *DIS3L2* 遺伝子変異が Perlman 症候群の原因であることが報告されたため、*DIS3L2* の変異解析を行った(Astuti et al., Nat Genet, 2012)。解析の結果、患児においてエキソン 9 のホモ欠失を認めた。両親を解析したところ、エキソン 9 のヘテロ欠失であり、患児は両親から欠失アレルを受け継いで発症したと考えられた。エキソン 9 の上流と下流には LINE-1 が存在することから、欠失の切断端を詳細に解析したところ、欠失は LINE-1 を介した non-allelic homologous recombination (NAHR) で生じたことが示唆された。さらに、父由来の欠失断端と母由来の欠失断端では配列が異なることがわかった(論文 8)。

#### D. 考察

発症原因(5種類)の頻度については、国内最大級の症例数を解析することで、その頻度を明らかにした。また、発症原因と ART との関連性については有意差を認めなかった。BWS の症状に関する解析については、これまでの厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)

の研究でおこなっているため、ここでは症状に関する考察は割愛し、解析費用の有償化について若干の考察を加える。これまでの解析の経験から、BWS をはじめとするインプリンティング疾患の遺伝子解析のニーズが存在することは確実である。一方で、解析費用の全額を研究費で充当した場合は、研究期間が終了すれば遺伝子解析を継続することはできない。そこで、基本的な既知の発症原因(5種類)の解析に限って、実費相当分を有償化した。このことにより、患者および医療現場には、遺伝子異常により予測されるリスク等を還元することができ、且つより詳細な研究に研究費を充当できるようになると考えられる。これまでに特に問題なく、遺伝子解析を進めることができており、今後の遺伝子解析のモデルケースになると考えられる。

一般に、受精後にはゲノム全体の脱メチル化が生じ、着床以降に *de novo* の再メチル化がおこる。着床以降は、個体では再メチル化が高率に生じるが、胎盤組織では再メチル化は緩やかに生じる。この間、インプリント DMR のメチル化は 50% に維持されている。今回の *H19DMR-GOM* 症例の DNA メチル化解析から、末梢血(患児組織)と胎盤(胚体外組織)ではメチル化状態が異なり、末梢血でより高いメチル化状態(末梢血で 90-100%、胎盤で 70%)であることがわかった。このことは、本来 50% で維持されているはずの *H19DMR* の DNA メチル化が、着床後の再メチル化に巻き込まれたことを意味する。一方、*bwsh21-015* の末梢血は 90% メチル化を示した。加えて他の *H19DMR-GOM* 症例も 66-90% と様々な程度のメチル化異常を示すことが明らかとなっている。これは、メチル化異常が受精後に起こりモザイクとなっていることを示している。これらの結果から、*H19DMR* の高メチル化は受精後、特に着床後に生じることが強く示唆された。

一方、*H19DMR* は、非メチル化母性アレルに CTCF 蛋白が結合することによって、メチル化感受性インシュレーターとして機能し、*IGF2/H19* ドメインの刷り込み遺伝子の発現を制御している。この領域のメチル化異常は、*IGF2* と *H19* の発現異常を引き起こし、表現型が相反する 2 つの成長障害疾患 BWS と SRS の原因となる。これまでに、OCT 結合サイトに点変異・微小欠失を認めた数例の BWS 症例が欧米より報告されている。マウスでは、OCT に隣接する SOX 配列も含んだ SOX-OCT モチーフが母性アレルの非メチル化の維持に重要であることが *in vitro* でも、*in vivo* でも報告されている。さらに、ヒトで認められた変異部位は全て A2 リピート内の OCT 結合サイトに存在し、このサイトはマウスに 1 カ所しかないマウス OCT 結合サイトに相当する。従って、ヒトにおいて A2 リピート内に存在する OCT 結合サイトに変異が生じると、OCT が結合できずその結果高メチル化となり、CTCF が遊離し *IGF2* と *H19* の発現異常を誘導することが示唆された。*H19DMR-GOM* の一因を明らかにすることができた。

新規6例の*CDKN1C*変異は、CKIドメインのミスセンス変異とQTドメインの欠失に集約された。両ドメインとも細胞周期を抑制するために重要であることが明らかにされていることから、これらの変異により細胞周期の抑制が不十分となりBWSの表現型が現れたと考えられる。症状としては、いわゆる三主徴（過成長、巨舌、臍（臍帯）ヘルニア）がそろって認められた。一般にBWSの症状は多様である。これは、メチル化異常とpatUPDはモザイクで、組織毎にモザイク率が異なることが理由とされている。しかし、*CDKN1C*変異については、変異は原則母由来なので患児のすべての細胞で変異が存在する。このため特徴的な症状がそろって認められると考えられる。

肝芽腫の解析から、肝芽腫ではゲノム全体のメチル化が比較的保たれているが、一部のDMRのメチル化は腫瘍化に先立って起こる可能性が示唆された。高頻度にエピゲノム・ゲノム異常を示すDMRの存在は、刷り込み遺伝子の発現異常が肝芽腫発生に関連することを示唆している。特に、11p15領域は12例中10例にエピゲノム・ゲノム異常が見られたことから、腫瘍発生に重要な役割を果たしていることが示唆された。

Perlman症候群は、極めて希な常染色体劣性遺伝病で、BWSの鑑別診断として重要な疾患である。今回解析した症例では、エキソン9のホモ欠失を認めた。この欠失は、LINE-1によるNAHRに起因すると考えられたが、父由来の欠失断端と母由来の欠失断端が異なる配列であることがわかった。*Alu*を介したNAHRが多くの疾患の原因として見出されているのに対し、LINE-1によるNAHRは極めて希で本症例が世界で4例目（疾患としても4つめ）である。さらに、両親は非血族結婚であり、父由来の欠失断端と母由来の欠失断端が異なる配列であることから、それぞれの祖先で独立して欠失が生じたと考えられる。Astutiらは、エキソン9の欠失を異なる人種の3症例で見出していることから（Astuti et al., Nat Genet, 2012）、*DIS3L2*遺伝子のエキソン9はLINE-1によるNAHRのホットスポットであることが示唆される。

## E . 結論

3つの診断基準のいずれかに合致する165症例のBWSについて既知の発症原因別頻度を明らかにした。ARTと発症原因の間に相関関係は認められなかった。また、既知の発症原因の遺伝子解析については、有償化を実施し、問題なく解析が進んでいる。

BWSにおける*H19*DMR-GOMは受精後、特に着床後に生じ、モザイクになることが強く示唆された。*H19*DMR-GOMの一因として、A2リピート内に存在するOCT結合サイトの変異を見出し、その分子機構の一端が明らかになった。

*CDKN1C*変異は、CKIドメインのミスセンス変異とQTドメインの欠失に集約され、変異による不十分な細胞周期抑制がBWS表現型の原因と考えられた。メチル異常に比べ、*CDKN1C*変異についてはモザイクでないため特徴的な症状がそろって出現すると考えられた。

肝芽腫についてゲノム刷り込みに関連するDMRのメチル化を包括的に解析し、そのエピゲノム・ゲノム異常の特徴を見出した。

BWSの鑑別診断の1つであるPerlman症候群の1例において、LINE-1によるNAHRに起因する*DIS3L2*エキソン9のホモ欠失を認めた。本領域は、LINE-1によるNAHRのホットスポットであることが示唆された。

## F . 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Higashimoto K, Nakabayashi K, Yatsuki H, Yoshinaga H, Jozaki K, Okada J, Watanabe Y, Aoki A, Shiozaki A, Saito S, Koide K, Mukai T, Hata K, Soejima H. Aberrant methylation of H19-DMR acquired after implantation was dissimilar in soma versus placenta of patients with Beckwith-Wiedemann syndrome. Am J Med Genet Part A, 158A:1670-1675, 2012
- 2) Hiura H, Okae H, Miyauchi N, Sato F, Sato A, Van De Pette M, John RM, Kagami M, Nakai K, Soejima H, Ogata T, Arima T. Characterization of DNA methylation errors in patients with imprinting disorders conceived by assisted reproduction technologies. Hum Reprod, 27(8):2541-2548, 2012
- 3) Yatsuki H, Higashimoto K, Jozaki K, Koide K, Okada J, Watanabe Y, Okamoto N, Tsuno Y, Yoshida Y, Ueda K, Shimizu K, Ohashi H, Mukai T, Soejima H. Novel Mutations of *CDKN1C* in Japanese Patients with Beckwith-Wiedemann Syndrome. Genes & Genomics, 35(2):141-147, 2013
- 4) Adachi H, Takahashi I, Higashimoto K, Tsuchida S, Noguchi A, Tamura H, Arai H, Ito T, Masue M, Nishibori H, Takahashi T, Soejima H. Congenital hyperinsulinism in an infant with paternal uniparental disomy on chromosome 11p15: Few clinical features suggestive of Beckwith-Wiedemann syndrome. Endocr J. 60(4):403-408, 2013
- 5) Misago N, Joh K, Soejima H, Narisawa Y. Multiple mucocutaneous (palisaded encapsulated) neuromas may be a distinct entity. JAMA Dermatol, 149(4):498-500, 2013
- 6) Soejima H, Higashimoto K. Epigenetic and genetic alterations of the imprinting disorder Beckwith-Wiedemann syndrome and related disorders. J Hum Genet, 58(7): 402-409, 2013

- 7) Fukuda K, Ichiyonagi K, Yamada Y, Go Y, Udono T, Wada S, Maeda T, Soejima H, Saitou N, Ito T, Sasaki H. Regional DNA methylation differences between humans and chimpanzees are associated with genetic changes, transcriptional divergence and disease genes. *J Hum Genet*, 58(7):446-454, 2013
- 8) Higashimoto K<sup>†</sup>, Maeda T<sup>†</sup>, Okada J<sup>†</sup>, Ohtsuka Y, Sasaki K, Hirose A, Nomiyama M, Takayanagi T, Fukuzawa R, Yatsuki H, Koide K, Nishioka K, Joh K, Watanabe Y, Yoshiura KI, Soejima H. Homozygous deletion of *DIS3L2* exon 9 due to non-allelic homologous recombination between LINE-1s in a Japanese patient with Perlman syndrome. *Eur J Hum Genet*, 21(11):1316-1319, 2013 († equal contribution)
- 9) Miyazaki H<sup>†</sup>, Higashimoto K<sup>†</sup>, Yada Y<sup>†</sup>, A. Endo T<sup>¶</sup>, Sharif J<sup>¶</sup>, Komori T, Matsuda M, Koseki Y, Nakayama M, Soejima H, Handa H, Koseki H, Hirose S, Nishioka K. Ash11 methylates Lys36 of histone H3 independently of transcriptional elongation to counteract Polycomb silencing. *PLoS Genet*, 9(11):e1003897, 2013 (†, ¶ equal contribution)
- 10) Rumbajan JM, Maeda T, Souzaki R, Mitsui K, Higashimoto K, Nakabayashi K, Yatsuki H, Nishioka K, Harada R, Aoki S, Kohashi K, Oda Y, Hata K, Saji T, Taguchi T, Tajiri T, Soejima H, Joh K. Comprehensive analyses of imprinted differentially methylated regions reveal epigenetic and genetic characteristics in hepatoblastoma. *BMC Cancer*, 13:608, 2013
- 11) Higashimoto K, Jozaki K, Kosho T, Matsubara K, Fuke T, Yamada D, Yatsuki H, Maeda T, Ohtsuka Y, Nishioka K, Joh K, Koseki H, Ogata T, Soejima H. A novel de novo point mutation of the OCT-binding site in the *IGF2/H19*-imprinting control region in a Beckwith-Wiedemann syndrome patient. *Clin Genet*, published online: 4 December 2013
- 12) Ohnishi K, Semi K, Yamamoto T, Shimizu M, Tanaka A, Mitsunaga K, Okita K, Osafune K, Arioka Y, Maeda T, Soejima H, Moriwaki H, Yamanaka S, Woltjen K, Yamada Y. Premature termination of reprogramming *in vivo* leads to cancer development through altered epigenetic regulation. *Cell*, 156(4), 663-677, 2014
- 13) Court F, Tayama C, Romanelli V, Martin-Trujillo A, Iglesias-Platas I, Okamura K, Sugahara N, Simón C, Moore H, Harness JV, Keirstead H, Sanchez-Mut JV, Kaneki E, Lapunzina P, Soejima H, Wake N, Esteller M, Ogata T, Hata K, Nakabayashi K, Monk D. Genome-wide parent-of-origin DNA methylation analysis reveals the intricacies of the human imprintome and suggests a germline methylation independent establishment of imprinting. *Genome Res*. Published in Advance January 8, 2014
- 14) 東元健、副島英伸 . Beckwith-Wiedemann 症候群と小児腫瘍 . 遺伝子医学 MOOK25 第 2 章エピジェネティクスと病気 4 . 不妊・先天異常 監修：佐々木裕之、編集：中尾光善、中島欽一、メディカルドゥ、大阪、pp195-201, 2013
- 15) 前田寿幸、東元健、副島英伸 . Beckwith-Wiedemann 症候群と Silver-Russell 症候群 . 小児科臨床 66(増刊号):1308-1314, 2013
- 16) 副島英伸 . Beckwith-Wiedemann 症候群 , Sotos 症候群 . 周産期医学 43(3):377-382, 2013
2. 学会発表  
招待講演
- 1) 副島英伸 . インプリンティング疾患 Beckwith-Wiedemann 症候群と類縁疾患におけるエピゲノム・ゲノム異常 . 第 5 回金沢大学学際科学実験センターシンポジウム「深遠なる疾患エピジェネティクス」2013.7.5. 金沢大学
- 2) 副島英伸 . ゲノム・インプリンティングとヒト疾患-間葉性異形成胎盤の分子遺伝学的解析 群馬大学生体調節研究所内分泌・代謝学共同研究拠点セミナー 2013.9.20. 群馬大学
- 一般発表
- 1) Janette M. Rumbajan, 前田寿幸、田尻達郎、東元 健、宗崎良太、田口智章、副島英伸、城 圭一郎 . 肝芽腫におけるインプリント DMR 異常メチル化のゲノムワイド検索 . 第 6 回日本エピジェネティクス研究会年会 2012.5.14-15. 東京 (抄録集 p78, ポスターPA-44)
- 2) 田山千春、Alejandro Martin Trujillo、緒方勤、副島英伸、David Monk、秦健一郎、中林一彦 . 全ゲノム片親性ダイソミー症例の DNA メチル化解析によるヒトインプリント遺伝子座位の網羅的解析 . 第 6 回日本エピジェネティクス研究会年会 2012.5.14-15. 東京 (抄録集 p84, ポスターPA-56)
- 3) 前田寿幸、城崎幸介、八木ひとみ、東元 健、副島英伸 . Beckwith-Wiedemann 症候群エピ変異症例のゲノム網羅的 DNA メチル化解析 . 第 6 回日本エピジェネティクス研究会年会 2012.5.14-15. 東京 (抄録集 p85, ポスターPA-58)
- 4) 大塚泰史、前田寿幸、城崎幸介、八木ひとみ、東元 健、副島英伸 . Beckwith-Wiedemann 症候群における片親性父性ダイソミーの多様性と臨床症状との関連 . 第 6 回日本エピジェネティクス研究会年会 2012.5.14-15. 東京 (抄録集 p128, ポスターPA-64)

- 5) 外木秀文、奥原宏治、飯塚進、高橋伸浩、徳富智明、服部司、太田亨、副島英伸．Silver - Russell 症候群の遺伝学的異常の検討．第 35 回小児遺伝学会学術集会 2012.4.19. 久留米市 (プログラム・抄録集 p28)
- 6) 大町和美、三島祐子、松田圭子、副島英伸、岡本伸彦．Beckwith-Wiedemann 症候群の遺伝カウンセリング．第 36 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会 21012.6.8-10. 信州大学医学部
- 7) 副島英伸、東元 健、田尻達郎．肝芽腫におけるメチル化インプリント DMR のゲノムワイド検索．第 71 回日本癌学会学術総会 2012.9.19-21. 札幌市 (Proceedings, p256, English oral session, E-2058)
- 8) 高松裕一郎、前田寿幸、松尾宗明、東元 健、河島雅到、松島俊夫、副島英伸．パイロシークエンス法を用いたもやもや病感受性遺伝子 RNF213 の c.14576G>A 多型解析．日本脳神経外科学会第 71 回学術総会 2012.10.17-19. 大阪 (ポスター 3P-08-P107-04)
- 9) 副島英伸、Janette Rumbajan、前田寿幸、東元 健、宗崎良太、田口智章、田尻達郎．肝芽腫におけるインプリント DMR メチル化異常のゲノムワイド検索．日本人類遺伝学会第 57 回大会 2012.10.24-27. 東京 (O-50 プログラム・抄録集 p139)
- 10) 中林一彦、田山千春、Trujillo Alex Martin、岡村浩司、緒方勤、副島英伸、Monk David、秦健一郎．全ゲノム片親性ダイソミー症例の DNA メチル化解析によるヒトインプリントーム解明．日本人類遺伝学会第 57 回大会 2012.10.24-27. 東京 (O-52 プログラム・抄録集 p139)
- 11) 大塚泰史、城崎幸介、前田寿幸、八木ひとみ、東元 健、副島英伸．Beckwith-Wiedemann 症候群における片親性父性ダイソミーの多様性と臨床症状との関連．日本人類遺伝学会第 57 回大会 2012.10.24-27. 東京 (O-53 プログラム・抄録集 p140)
- 12) 前田寿幸、城崎幸介、八木ひとみ、東元 健、副島英伸．Beckwith-Wiedemann 症候群エピソード症例におけるインプリント DMR の網羅的メチル化解析．日本人類遺伝学会第 57 回大会 2012.10.24-27. 東京 (O-54 プログラム・抄録集 p140)
- 13) 東元 健、城崎幸介、八木ひとみ、古庄知己、松原圭子、山田大輔、前田寿幸、大塚泰史、古関明彦、緒方勤、副島英伸．H19-DMR にメチル化異常を認めたインプリント疾患における H19-DMR の変異解析．日本人類遺伝学会第 57 回大会 2012.10.24-27. 東京 (O-55 プログラム・抄録集 p154)
- 14) 東元 健、前田寿幸、八木ひとみ、岡田純一郎、佐々木健、吉浦孝一郎、渡邊順子、副島英伸．Perlman 症候群における *DIS3L2* のエクソン 9 の欠失は LINE-1 間の非相同組換えによって生じる．日本人類遺伝学会第 57 回大会 2012.10.24-27. 東京 (O-110 プログラム・抄録集 p140)
- 15) Maeda T, Jozaki K, Yatsuki H, Higashimoto K, Soejima H. Genome-wide quantitative DNA methylation analysis of imprinted DMRs in patients with Beckwith-Wiedemann Syndrome by MALDI-TOF MS technology. The American Society of Human Genetics 62nd Annual Meeting (poster 3432T). 2012. 11. 6-10. San Francisco, California, USA
- 16) Nakabayashi K, Trujillo AM, Tayama C, Kagami M, Soejima H, Ogata T, Monk D, Hata K. DNA methylation analysis of reciprocal genome-wide UPDs to define imprinted differentially methylated regions in the human genome. The American Society of Human Genetics 62nd Annual Meeting (poster 3499T). 2012. 11. 6-10. San Francisco, California, USA
- 17) Ohtsuka Y, Jozaki K, Maeda T, Yatsuki H, Higashimoto K, Soejima H. The relationship between paternal uniparental disomy and clinical features in patients with Beckwith-Wiedemann syndrome. The American Society of Human Genetics 62nd Annual Meeting (poster 3519T). 2012. 11. 6-10. San Francisco, California, USA
- 18) 田山千春、アレックス マーティン、岡村浩司、緒方勤、副島英伸、デビッド モンク、秦健一郎、中林一彦．全ゲノム片親性ダイソミー症例の DNA メチル化解析によるヒトインプリントーム解明．第 35 回日本分子生物学会年会 2012.12.11-14. 福岡 (1W11-7 プログラム p63; 1P-0118 プログラム p195)
- 19) 東元 健、城崎幸介、八木ひとみ、古庄知己、松原圭子、山田大輔、前田寿幸、大塚泰史、古関明彦、緒方勤、副島英伸．H19-DMR メチル化異常で発症するインプリント疾患における H19-DMR の変異解析．第 35 回日本分子生物学会年会 2012.12.11-14. 福岡 (2P-0148 プログラム p300)
- 20) Janette M. Rumbajan, Toshiyuki Maeda, Tatsuro Tajiri, Ken Higashimoto, Ryota Souzaki, Tomoaki Taguchi, Hidenobu Soejima, Keiichiro Joh. Genome-wide Screening of Aberrant Methylations of Imprinted DMRs in Hepatoblastomas. 第 35 回日本分子生物学会年会 2012.12.11-14. 福岡 (2P-0454 プログラム p342)
- 21) 長嶋一昭、田中大祐、東元 健、八木ひとみ、杉崎 和、田原 裕美子、小倉かさね、佐藤広規、佐藤雄一、山野 言、副島英伸、稲垣暢也．新生児期低血糖合併 Beckwith-Wiedemann 症候群患者における病態形成機序の検討．第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会 2013.5.16-18. 熊本

- 22) 東元 健、城崎幸介、八木ひとみ、古庄知己、松原圭子、山田大輔、前田寿幸、大塚泰史、古関明彦、緒方勤、副島英伸。H19DMR メチル化異常で発症するインプリント疾患における H19DMR の変異解析。第 7 回日本エピジェネティクス研究会年会 2013.5.30-31. 奈良(抄録集 p60, ポスターP-36)
- 23) 前田寿幸、東元健、中林一彦、城崎幸介、八木ひとみ、緒方勤、秦健一郎、副島英伸。Beckwith-Wiedemann 症候群におけるインプリント DMR のマルチローカスメチル化解析。第 7 回日本エピジェネティクス研究会年会 2013.5.30-31. 奈良(抄録集 p61, ポスターP-38)
- 24) 大塚泰史、佐々木健作、城崎幸介、東元健、岡本信彦、高間勇一、窪田昭男、松本富美、中山雅弘、吉浦孝一郎、副島英伸。シスチン尿症を伴うゲノムワイド父性片親性ダイソミー症例の遺伝子解析。第 48 回日本小児腎臓病学会 2013.6.28-29. 徳島(抄録集 p110, 口演 O-05, 優秀演題奨励賞受賞)
- 25) Takamatsu Y, Maeda T, Matsuo M, Higashimoto K, Kawashima M, Matsushima T, Soejima H. Practical use of pyrosequencing analysis to detect Moyamoya disease susceptible gene RNF213 variant c.14576G>A. 3rd International Moyamoya Meeting. 2013.7.12-13. Sapporo (Workshop IV, invited oral speaker)
- 26) 副島英伸、東元健、八木ひとみ、青木早織、鮫島梓、齋藤滋、夫律子、中山雅弘、坂口勲、大場隆、片淵秀隆。11p15 インプリントドメインのメチル化異常を認めた間葉性異形成胎盤の 1 例。第 20 回遺伝性疾患に関する出生前診断研究会 2013.9.28. 鹿児島(一般演題 3, 抄録集 p10)
- 27) 副島英伸、東元健、城崎幸介、八木ひとみ、大塚泰史、前田寿幸、青木早織、岡島翠、坂口勲、大場隆、片淵秀隆。間葉性異形成胎盤における 11p15 インプリント領域の分子遺伝学的解析。第 21 回日本胎盤学会学術集会 2013.10.25-26. 名古屋市(一般演題 2-1, プログラム・抄録集 p55)
- 28) 青木早織、大場隆、岡島翠、坂口勲、東元健、副島英伸、福永真治、片淵秀隆。本邦における間葉性異形成胎盤の臨床像。第 21 回日本胎盤学会学術集会 2013.10.25-26. 名古屋市(一般演題 2-2, プログラム・抄録集 p55)
- 29) 鮫島梓、米田徳子、森尻昌人、米澤理可、米田哲、塩崎有宏、夫律子、中山雅弘、副島英伸、齋藤滋。母体血中 sFlt-1 が異常高値を示した Placental Mesenchymal Dysplasia の一例。第 21 回日本胎盤学会学術集会 2013.10.25-26. 名古屋市(一般演題 2-3, プログラム・抄録集 p56)
- 30) 秋山辰穂、勝村啓史、埴原恒彦、太田博樹、中込滋樹、藤本一真、副島英伸、城圭一郎、木村亮介、石田肇、安河内朗、樋口重和。時計遺伝子 PERIOD2 の多型と光刺激応答の生理的多様性の関係及びその人類学的考察。第 67 回日本人類学会大会 203.11.1-4. 筑波(Y-1 抄録集 p43)
- 31) 小金淵佳江、中込滋樹、間野修平、石崎直也、河村正二、木村亮介、石田肇、城圭一郎、副島英伸、藤本一真、佐藤公俊、湯澤泉、安井美江、隈部俊宏、藤井清孝、秋山辰穂、埴原恒彦、太田博樹。モヤモヤ病原因遺伝子 RNF213 の琉球諸島・北部九州ヒト集団における遺伝的多型。第 67 回日本人類学会大会 203.11.1-4. 筑波(A-28 抄録集 p57)
- 32) 副島英伸。Beckwith-Wiedemann 症候群と関連疾患におけるゲノム・エピゲノム異常。日本人類遺伝学会第 58 回大会「シンポジウム 8 先天異常とゲノム・エピゲノム」203.11.20-23. 仙台(S8-3 プログラム・抄録集 p108)
- 33) 中林一彦、Trujillo Alex Martin、田山千春、兼城英輔、和氣徳夫、副島英伸、緒方勤、Monk David、秦健一郎。ゲノムワイド DNA メチル化解析によるヒトインプリントーム解明。日本人類遺伝学会第 58 回大会 203.11.20-23. 仙台(O27 プログラム・抄録集 p126)
- 34) 大塚泰史、佐々木健作、城崎幸介、東元健、岡本信彦、高間勇一、窪田昭男、松本富美、中山雅弘、吉浦孝一郎、副島英伸。シスチン尿症を伴うゲノムワイド父性片親性ダイソミー症例の遺伝子解析。日本人類遺伝学会第 58 回大会 203.11.20-23. 仙台(O32 プログラム・抄録集 p127)
- 35) 副島英伸、東元健、城崎幸介、八木ひとみ、大塚泰史、前田寿幸、青木早織、岡島翠、坂口勲、大場隆、片淵秀隆。間葉性異形成胎盤における 11p15 刷り込み領域の分子遺伝学的解析。日本人類遺伝学会第 58 回大会 203.11.20-23. 仙台(O70 プログラム・抄録集 p137)
- 36) 佐々木かりん、右田王介、中林一彦、東元健、前田寿幸、橋本和法、松井英雄、副島英伸、高田史男、秦健一郎。胎児発育異常症例の網羅的ゲノム・エピゲノム解析。日本人類遺伝学会第 58 回大会 203.11.20-23. 仙台(O111 プログラム・抄録集 p147)
- 37) 宮崎仁美、東元 健、矢田有加里、遠藤高帆、Sharif Jafar、小森敏治、松田正史、古関庸子、中山学、副島英伸、半田宏、古関明彦、広瀬進、西岡憲一。Ash11 methylates Lys36 of histone H3 independently of transcriptional elongation to counteract Polycomb silencing. 第 36 回日本分子生物学会年会 2013.12.3-6. 神戸(1P-0177)

**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

平成 24-25 年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）  
総合研究報告書

マルファン症候群類縁疾患の患者レジストリー

研究分担者 森崎裕子  
国立循環器病研究センター研究所 分子生物学部室長

**研究要旨**

マルファン症候群は、*FBNI* 遺伝子の変異により結合組織の主要成分のひとつであるフィブリリンの質的あるいは量的異常をきたし、クモ状指・側弯・胸郭異常・扁平足などの骨格症状、水晶体偏位・近視・乱視などの眼症状、大動脈瘤/解離・僧帽弁異常などの心血管症状など全身性に多彩な表現型を呈する遺伝性疾患である。また2004年、従来マルファン症候群2型と呼ばれていた一群の疾患群が、TGF- $\beta$ 受容体遺伝子の機能異常により発症することが示され、2005年新たにロイス・ディーツ症候群と命名された。さらに、近年、その他のTGF- $\beta$ シグナル伝達系の遺伝子の機能異常により骨格系・心血管系にマルファン症候群類似の所見を呈するものがあることが明らかにされている。

当研究室は、2002年より診断を目的としてマルファン症候群の遺伝子解析を施行しているが、今年度より、「先天性異常の疾患群の診療指針と治療法開発をめざした情報・検体共有のフレームワークの確立」研究の一環として、マルファン症候群類縁疾患の患者レジストリーを作ることを目指し、国内関連医療機関より依頼された患者の遺伝子診断を行うとともに、国立循環器病研究センター受診患者については、同院結合織病外来にて患者の診断及び治療・管理をおこなっている。2013年12月末の時点において、当研究室で遺伝子解析により遺伝子変異が同定されているのは、*FBNI* 遺伝子変異385例、*TGFBR1* 遺伝子変異34例、*TGFBR2* 遺伝子変異33例、*SMAD3* 遺伝子変異16例、*TGFBR2* 遺伝子変異2例、*COL3A1* 遺伝子変異32例、*SKI* 遺伝子変異2例、*CHST* 遺伝子変異9例、*FLNA* 遺伝子変異9例である。うち24-25年度の2年間で新たに138例について遺伝子変異を同定した。

また、2010年7月に創設された当院結合織病外来では、遺伝子診断により確定したマルファン症候群（*FBNI* 遺伝子変異）167名、ロイス・ディーツ症候群（*TGFBR1*, *TGFBR2*, *SMAD3*, *TGFBR2* 遺伝子変異）42名をはじめとして、関連疾患の疑われる患者511名について、定期検査・投薬治療・歯周病チェック・遺伝カウンセリング等の遺伝診療を進めている。平成24-25年度の2年間では、マルファン症候群類縁疾患を疑われて受診した新規患者283名のうち83名が遺伝学的にマルファン症候群あるいはロイス・ディーツ症候群と確定診断され、うち77例については遺伝子変異も確定した。さらに、遺伝子検査により診断確定した当該疾患患者については、手術時の血管組織検体の保存、および将来に向けて患者由来線維芽細胞を作成し凍結保存を行った。

その他、「先天性異常の疾患群の診療指針と治療法開発をめざした情報・検体共有のフレームワークの確立」研究の一環として、「マルファン症候群」「ロイス・ディーツ症候群」の小児期における疾患特異的成長手帳を作成した。

**A . 研究目的**

マルファン症候群は、*FBNI* 遺伝子の変異により結合組織の主要成分のひとつであるフィブリリンの質的あるいは量的異常をきたし、クモ状指・側弯・胸郭異常・扁平足などの骨格症状、水晶体偏位・近視・乱視などの眼症状、大動脈瘤/解離・僧帽弁異常などの心血管症状など全身性に多彩な表現型を呈する遺伝性疾患である。また2004年、従来マルファン症候群2型と呼ばれていた一群の疾患群が、TGF- $\beta$  受容体遺伝子の機能異常により発症することが示され、翌年新たにロイス・ディーツ症候群と命名され、さらに、近年、その他の TGF- $\beta$  シグナル伝達系の機能異常により骨格系・心血管系にマルファン症候群類似の所見を呈するものがあることが明らかにされてき

た。こうした流れの中で、マルファン症候群の診断基準も2010年に改訂されている。その中で、診断においても、遺伝子診断に重きをおかれ、新たな診断基準では、大動脈基部拡大と *FBNI* 遺伝子の病的変異の2者のみでマルファン症候群と診断されうることとなった。

国立循環器病研究センターでは、1998年より、研究を目的として、2002年からは診断を目的として、診療の中で遺伝子解析を活用し、患者や家族の診断に役立ててきたが、今回、本研究において、マルファン症候群類縁疾患の患者レジストリーを作ることとなり、今年度は、さらに遺伝子解析を進め、遺伝子診断により診断の確定した患者の収集を行うとともに、将来に向けて、組織検体および患者由来線維芽細胞のストックを行った。



また、「先天性異常の疾患群の診療指針と治療法開発をめざした情報・検体共有のフレームワークの確立」研究の一環として「マルファン症候群」「ロイス・ディーツ症候群」の小児期における疾患特異的成長手帳を作成する。

## B．研究方法

1) 遺伝子解析：当院結合織病外来を受診した患者、および他院より解析を依頼された患者について、遺伝子解析の同意を得た上で血液を採取し、末梢血リンパ球より抽出したゲノム DNA を用いて遺伝子解析を行った。また、手術例については、組織を用いた解析も併用した。

解析は、末梢血リンパ球より抽出したゲノム DNA を用い、*FBNI*、*TGFBR1*、*TGFBR2* の各遺伝子については全翻訳領域のエクソン領域、*FBN2* 遺伝子については第 22 - 36 エクソン領域について PCR 法で増幅したのち直接シークエンス法にて塩基配列を決定し遺伝子変異の解析を行った。さらに、当院にて手術を施行された患者については、術中摘出組織より抽出した RNA およびこれより作成した初代血管組織培養細胞から抽出した RNA を用いた RT-PCR 解析も併用した。また、診断のために皮膚生検を行った患者についても、同様に RT-PCR 解析を行った。上記の方法にて遺伝子変異が同定されなかった症例については、臨床症状に応じて、*COL3A1*、*ACTA2*、*TGFBR2*、*SMAD3*、*SKI* 各遺伝子について解析を行った。また、一部の症例についてはエクソーム解析も併用した。

### (倫理面への配慮)

本研究における患者検体を用いた遺伝子解析については、既に国立循環器病センター倫理委員会の承認を得ており、施設および国などの指針を遵守し、書面によりインフォームド・コンセントを受けて研究を実施するなど、倫理面への配慮を十分に行った。他院から遺伝子解析のみ依頼された患者については、依頼先の医療機関における倫理委員会の承認を得てから解析に臨み、また、臨床情報については、共通の患者情報シートにより情報収集をおこなった。なお、遺伝子解析はすべて連結可能匿名化の上で行われた。

2) 遺伝診療：当院結合織病外来では、マルファン症候群類縁の結合織異常が疑われた患者について、臨床的所見、家族歴、遺伝子検査を含めた総合的な診断システムのもとに確定診断を行い、定期検査・投薬治療・遺伝カウンセリングを含めた全身管理を行っている。診断においては、成人は身体所見・家族歴および遺伝子診断を基本とし、小児は、家族歴と身体所見による診断を基本とし、必要に応じて遺伝子検査を併用しながら、改訂ゲント基準にもとづき確定診断を行った。

### 3) 患者組織由来細胞の収集

国立循環器病研究センター病院血管外科にて、マルファン症候群および類縁のロイス・ディーツ症候群の診断で大動脈人工血管置換手術を施行された患者のうち、今年度は新たに31症例について、術中摘出組織を中膜および外膜に鈍的に分離し、それぞれ、DMEM (10%FBS加)、5%CO<sub>2</sub>、37 の条件下で組織培養を行い、そこより単離された初代血管組織培養細胞(平滑筋細胞、血管線維芽細胞)について、P1～P2の継代条件のものをTCプロテクターに懸濁して凍結し、-133 の条件下で凍結保存を行った。

### 4) 疾患特異的成長手帳の作成

プライマリケア医師・患者家族に対して、年齢に応じた疾患の手引きを提供する目的で「疾患特異的成長手帳」を作成する。具体的には、「Preventive Health Care for Children with Genetic Conditions」を参照し、本邦の実情に合わせて、各年齢ごとのチェックポイントをまとめる。

## C．研究結果

### 1) 遺伝子解析

2012年4月より2013年12月に当院結合織病外来を受診し新たに遺伝子解析の同意を得た患者182例、および他院より解析を依頼された新規患者173例、計355例における解析では、*FBNI* 遺伝子変異を97例、*TGFBR1* 遺伝子変異を13例、*TGFBR2* 遺伝子変異を4例、*SMAD3* 遺伝子変異を4例で同定しており、計118例で、原因遺伝子が同定され、マルファン症候群あるいはロイス・ディーツ症候群と確定診断された。また、その他11例において、その他の関連遺伝子の変異を同定した。また、マルファン症候群あるいはロイス・ディーツ症候群として診断依頼された患者のうち2例において、類縁の Shprnzen-Goldberg 症候群の原因遺伝子として昨年度新規に報告された *SKI* 遺伝子に病原性の明らかなミスセンス変異が同定された。これらの2例は、ともに臨床的にも Shprnzen-Goldberg 症候群の所見に合致しており、遺伝子診断がより適切であることが示された。

これまでの研究の成果も加えると、当院における遺伝子解析により、2013年12月末の時点において、*FBNI* 遺伝子変異385例、*TGFBR1* 遺伝子変異34例、*TGFBR2* 遺伝子変異33例、*SMAD3* 遺伝子変異16例、*TGFBR2* 遺伝子変異2例、*COL3A1* 遺伝子変異32例、*SKI* 遺伝子変異2例、*CHST* 遺伝子変異9例が同定されている。

その他、上行大動脈拡張に関節過可動性を合併し、マルファン症候群あるいはエーラス・ダンロス症候群として紹介された患者7例において、エクソーム解析により *FLNA* 遺伝子変異が同定され

た。*FLNA* 遺伝子は異所性灰白質の原因遺伝子として知られており、一部の症例で、上行大動脈拡張、エーラスダンロス症候群様の皮膚関節所見を認めることが知られており、脳 MRI 検査の結果 7 例のうち 5 例において異所性灰白質が確認された。一部の *FLNA* 遺伝子異常に上行大動脈瘤や心臓弁異常の合併を認めることは知られていたが、今回の解析では全例で心臓血管系の異常を認めており、異所性灰白質を認めた場合は、心血管系の精査が必要であると考えられた。

## 2) 遺伝診療

国立循環器病研究センター結合織病外来に登録されている患者のうち、改訂ゲント基準によりマルファン症候群と診断された患者は 190 名で、うち 160 名は遺伝子診断により *FBNI* 遺伝子変異を同定されており、さらに 7 例については、*FBNI* 遺伝子変異陽性の家族歴をもとに診断されている。その他、2 名については、水晶体偏位のみで心血管系・骨格系には陽性所見を認めず、Ectopia Lentis 症候群としてフォローされている。

一方、マルファン症候群では、当院受診例では、8 例を除く 182 例(96%)で有意な大動脈基部拡張を認めたが、他院からの紹介例では、大動脈基部拡張を認めないとされた症例が、成人例(16 才以上)71 例中 11 例(15%)あった。この傾向は特に小児においてさらに顕著であり、当院結合織病外来受診例では、31 例中 28 例(90%)で有意な大動脈基部拡張を認めているのに対し、他院からの紹介例では、拡張を認めたのは 60 例中 40 例(67%)に過ぎない。これは、当院が循環器病専門病院であり、受診患者の傾向にある程度の偏りがあることは否定できないが、紹介患者を例にとっても、大動脈基部拡張の評価が十分になされていない例も少なからずあることは経験しており、循環器科専門医による評価の必要性が痛感された。

一方、*SMAD3* 遺伝子、*TGF $\beta$ 2* 遺伝子変異を含む広義のロイス・ディーツ症候群と診断された患者は 40 名で、全例で大動脈瘤/解離を認めるが、マルファン症候群と異なり、骨格系所見は顕著でない例、大動脈基部ではなく上行～弓部大動脈に拡張を認める例など、臨床所見は多岐にわたり、診断には遺伝子検査がより有効であった。

また、当院結合織病外来受診のマルファン症候群小児(16 才以下)37 例と、ロイス・ディーツ症候群小児 27 例において、大動脈拡張傾向を比較したところ、小児における大動脈基部径の Z 値(体表面積より算出した平均値からのずれ)は、マルファン症候群で 4.1、ロイス・ディーツ症候群は 8.8 であり、ロイス・ディーツ症候群は小児期より強い拡張傾向を認めることが示された。

## 3) 患者組織由来細胞の収集

24-25 年度は新たに 31 症例について細胞を保存した。

## 4) 疾患特異的成長手帳の作成

「マルファン症候群」「ロイス・ディーツ症候群」の小児期における疾患特異的成長手帳を作成した(資料 2:診療の手引き)。

## D. 考察

マルファン症候群は、*FBNI* 遺伝子の変異により結合組織の主要成分のひとつであるフィブリリンの質的あるいは量的異常をきたし、クモ状指・側弯・胸郭異常・扁平足などの骨格症状、水晶体偏位・近視・乱視などの眼症状、大動脈瘤/解離・僧帽弁異常などの心血管症状など全身性に多彩な表現型を呈する遺伝性疾患である。また 2004 年、従来マルファン症候群 2 型と呼ばれていた一群の疾患群が、TGF- $\beta$  受容体遺伝子の機能異常により発症することが示され、2005 年新たにロイス・ディーツ症候群と命名された。さらに、近年、その他の TGF- $\beta$  シグナル伝達系の機能異常により骨格系・心血管系にマルファン症候群類似の所見を呈するものがあることが明らかにされ、広義のロイス・ディーツ症候群とする動きもでてきた。こうした流れの中で、マルファン症候群の診断基準も 2010 年に改訂されている。その中で、診断においても、遺伝子診断に重きをおかれ、新たな診断基準では、大動脈基部拡大と *FBNI* 遺伝子の病的変異の 2 者のみでマルファン症候群と診断されうることとなった。

一方、マルファン症候群の原因遺伝子である *FBNI* 遺伝子は、遺伝子全長 230kb、coding 領域だけでも 8.6 kb、65 エクソンからなる巨大遺伝子であり、遺伝子解析自体容易でないことから、従来、本邦においては、当センターや一部の研究組織以外では診断を目的とした遺伝子解析は積極的にはなされてこなかった、という事情がある。国立循環器病研究センターでは、1998 年より、研究を目的として、2002 年からは診断を目的として、診療の中で遺伝子解析を活用し、患者や家族の診断に役立ててきた。2013 年 12 月末の時点においては、関連するロイス・ディーツ症候群などのマルファン症候群類縁疾患の患者 481 名において遺伝子変異を同定している。病的 *FBNI* 遺伝子変異を有するものは、ほぼ全例で大動脈病変を呈しているが、臨床所見から、3 例は、水晶体偏位のみで骨格系症状や心血管系病変に乏しい Ectopia Lentis 症候群、1 例は、異なる骨格症状を呈する Geleophysic Dysplasia と診断された。

2010 年に開設された国立循環器病研究センター結合織病外来に新規登録されている患者のうち、改訂ゲント基準によりマルファン症候群と診

断された患者は 190 名で、うち 160 名は遺伝子診断により *FBNI* 遺伝子変異を同定されており、さらに 7 例については、*FBNI* 遺伝子変異陽性の家族歴を考慮したうえで新基準に基づいて診断されている。

マルファン症候群では、当院受診例では、ほとんどの症例で有意な大動脈基部拡張を認めたが、他院からの紹介例では、認めないとされた症例も多かった。また、この傾向は特に小児においてさらに顕著であった。これは、当院が循環器病専門病院であり、受診患者の傾向にある程度の偏りがあることは否定できないが、紹介患者を例にとっても、大動脈基部拡張の評価が十分になされていない例も少なからずあることは経験しており、循環器科専門医による評価の必要性が痛感された。

一方、*SMAD3* 遺伝子、*TGFB2* 遺伝子変異を含む広義のロイス・ディーツ症候群と診断された患者は 40 名で、全例で大動脈瘤/解離を認めるが、マルファン症候群と異なり、骨格系所見は顕著でない例、大動脈基部ではなく上行～弓部大動脈に拡張を認める例など、臨床所見は多岐にわたった。以上より、遺伝子診断の併用は、より正確な診断に有効であると考えられた。

また、小児例において、大動脈拡張傾向をマルファン症候群とロイス・ディーツ症候群と比較したところ、ロイス・ディーツ症候群は小児期より強い拡張傾向を認めることが示され、ロイス・ディーツ症候群では、小児期より積極的な医療介入の必要性があることが示された。

## E . 結論

マルファン症候群類縁疾患の患者レジストリーの作成を目的として、今年度も昨年度に引き続き、日本全国から依頼された検体を含めて遺伝子解析を進め、遺伝子診断により診断の確定した患者の収集を行うとともに、結合織病外来にてより詳細な患者情報を収集し、さらに将来に向けて、組織検体および患者由来線維芽細胞のストックを行った。

## F . 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Morisaki H, Yamanaka I, Iwai N, Miyamoto Y, Kokubo Y, Okamura T, Okayama A, and Morisaki T, *CDH13* gene coding T-cadherin influences variations in plasma adiponectin levels in the Japanese population. *Hum Mutat.* **33**(2): p. 402-410.(2012).
- 2) Kawazu Y, Inamura N, Kayatani F, Okamoto N, and Morisaki H, Prenatal complex congenital heart disease with Loey's-Dietz syndrome. *Cardiol Young.* **22**(1): p. 116-119.(2012).
- 3) Iba Y, Minatoya K, Matsuda H, Sasaki H, Tanaka H, Morisaki H, Morisaki T, Kobayashi J, and Ogino H, Surgical experience with aggressive aortic pathologic process in Loey's-Dietz syndrome. *Ann Thorac Surg.* **94**(5): p. 1413-1417.(2012).
- 4) Toyama K, Morisaki H, Cheng J, Kawachi H, Shimizu F, Ikawa M, Okabe M, and Morisaki T, Proteinuria in AMPD2-deficient mice. *Genes Cells.* **17**(1): p. 28-38.(2012).
- 5) Cheng J, Morisaki H, Toyama K, Ikawa M, Okabe M, and Morisaki T, AMPD3-deficient mice exhibit increased erythrocyte ATP levels but anemia not improved due to PK deficiency. *Genes Cells.* **17**(11): p. 913-922.(2012).
- 6) 森崎裕子, 森崎隆幸, 「大動脈疾患による遺伝子異常」Annual Review 循環器 2012, 山口徹 他編, 中外医学社. p. 240 - 246. (2012)
- 7) 森崎裕子, 平田恭信, 森崎隆幸, 第 4 回遺伝カウンセリングアドバンスセミナー マルファン症候群. 日本遺伝カウンセリング学会誌. **33**(4): p. 209-212.(2012).
- 8) 森崎裕子, 吉田晶子, 森崎隆幸, 稀少遺伝性循環器疾患に対する包括的医療体制 - 「結合織病外来」・臨床遺伝専門医および認定遺伝カウンセラーの役割. 日本遺伝カウンセリング学会誌. **33**(1): p. 77-81.(2012).
- 9) 森崎裕子, エーラス・ダンロス症候群. 臨床雑誌内科. **109**(6): p. 1049-1051.(2012).
- 10) 森崎裕子, 「ロイス・ディーツ症候群」先天代謝異常症候群, 遠藤文夫編 日本臨床社 p. 731-735. (2012)
- 11) 森崎裕子, 森崎隆幸, 特発性/遺伝性肺動脈性高血圧症の遺伝子解析. *Cardiac Practice.* **24**(1): p. 31-36.(2013).
- 12) Takahashi Y, Fujii K, Yoshida A, Morisaki H, Kohno Y, and Morisaki T, Artery tortuosity syndrome exhibiting early-onset emphysema with novel compound heterozygous *SLC2A10* mutations. *Am J Med Genet A.* **12**(10): p. 35776.(2013).
- 13) JCS Joint Working Group, Guidelines for Diagnosis and Treatment of Aortic Aneurysm and Aortic Dissection (JCS 2011). *Circ J.* **77**(3): p. 789-828.(2013).
- 14) Komiyama M, Ishiguro T, Yamada O, Morisaki H, Morisaki T: Hereditary hemorrhagic telangiectasia in Japanese patients. *J Hum Genet* (in press)
- 15) Kono AK, Higashi M, Morisaki H, Morisaki T, Naito H, Sugimura K: Prevalence of dural ectasia in loey's-dietz syndrome: comparison with Marfan syndrome and normal controls. *PLoS One* 8:e75264, 2013.
- 16) Hayashi S, Utani A, Iwanaga A, Yagi Y, Morisaki H, Morisaki T, Hamasaki Y, Hatamochi A: Co-existence of mutations in the *FBN1* gene and the *ABCC6* gene in a

patient with Marfan syndrome associated with pseudoxanthoma elasticum. *J Dermatol Sci* 72:325-327, 2013.

- 17) Akizu N, Cantagrel V, Schroth J, Cai N, Vaux V, McCloskey D, Naviaux RK, Van Vleet J, Fenstermaker AG, Silhavy JL, Scheliga JS, Toyama K, Morisaki H, Sonmez FM, Celep F, Oraby A, Zaki MS, Al-Baradie R, Faqeih EA, Saleh MAM, Spencer E, Rosti RO, Scott E, Nickerson E, Gabriel S, Morisaki T, Holmes EW, Gleeson JG: AMPD2 regulates GTP synthesis and is mutated in a potentially treatable neurodegenerative brainstem disorder. *Cell* 154:505-517, 2013.
- 18) Li P, Ogino K, Hoshikawa Y, Morisaki H, Toyama K, Morisaki T, Morikawa K, Ninomiya H, Yoshida A, Hashimoto K, Shirayoshi Y, Hisatome I: AMP deaminase 3 plays a critical role in remote reperfusion lung injury. *Biochem Biophys Res Commun* 434:131-136, 2013.
- 19) Katsuragi S, Neki N, Yoshimatsu J, Ikeda T, Morisaki H, Morisaki T: Acute aortic dissection (Stanford type B) during pregnancy. *J Perinatol* 33:484-485, 2013.
- 20) Takahashi Y, Fujii K, Yoshida A, Morisaki H, Kohno Y, Morisaki T: Artery tortuosity syndrome exhibiting early-onset emphysema with novel compound heterozygous *SLC2A10* mutations. *Am J Med Genet A* 161:856-859, 2013.
- 21) 森崎裕子:「大動脈瘤と遺伝子。」*Heart View* 17, 60-65 (2013).
- 22) 森崎裕子、森崎隆幸:「遺伝性大動脈疾患の診断」大動脈外科の要点と盲点 (高本眞一編) p.53 - 58 (文光堂, 2013).

## 2. 学会発表

- 1) 森崎裕子. 遺伝性結合織病と大血管病変. in 第42回日本心臓血管外科学会.(秋田)2012.4.18.

- 2) 森崎裕子. SMAD3 遺伝子変異を認めた若年性・家族性胸部大動脈瘤・解離患者の臨床的特徴. in 第57回日本人類遺伝学会(東京)2012.12.26.
- 3) Morisaki H, Yamanaka I, Yoshida A, Sultana R, Tanaka H, Iba Y, Sasaki H, Matsuda H, Minatoya K, Kosho T, Okamoto N, Kawame A, and Morisaki T. High incidence of SMAD3 mutations in thoracic aortic aneurysm and/or dissection (TAAD)patients. in 62nd Annual Meeting of American Society of Human Genetics.(San Francisco, USA):2012.11.6-12.
- 4) 森崎裕子. Marfan 症候群と類縁疾患の原因遺伝子による臨床所見の比較検討. in 第49回日本小児循環器学会.(東京)2013.7.11.
- 5) 森崎隆幸、森崎裕子. フィラミン異常症による大動脈瘤・解離. in 第59回日本人類遺伝学会(仙台)2013.11.20.
- 6) 森崎裕子. 「遺伝性稀少難病に対する国立循環器病研究センターの取り組み」in 第1回難病医療ネットワーク学会(大阪)シンポジウム2013.11.9
- 7) Morisaki H, Yamanaka I, Yoshida A, Sultana R, Minatoya K, Shiraishi I, Ichikawa H, Kosho T, Sonoda H and Morisaki T. FLNA mutations found in patients with thoracic aortic aneurysm/dissections. in 63rd Annual Meeting of American Society of Human Genetics.(Boston, USA):2013.10.22-25.

## 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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）  
総合研究報告書

マルファン症候群の日本人に適した診断基準と治療指針の作成

研究分担者 武田憲文  
東京大学医学部附属病院 循環器内科 特任助教

### 研究要旨

我々は本症患者の便宜を図るため関連する院内10科でマルファン外来を2005年に開設し、各科が横断的に診療する体制を整えた。その上で、日本人の体格に適した診断基準を作成し、予後を規定する心血管合併症の易発症例を早期に同定することを目標とした。マルファン外来への総受診者は455名、うち442症例につきGhent基準の診断項目が十分評価されていた。平均年齢28.8（3-81）歳、女性が209名（47.3%）であった。成人例ではGhent基準陽性は131症例（40.7%）であり、バルサルバ洞拡大が88.9%、水晶体脱臼が49.2%と高率に認められた一方、骨の大基準を満たしたのは23.2%と低かった。骨の基準のうち手首親指徴候、偏平足、高口蓋が高頻度であった。また、肺尖ブレブ（26.7%）、萎縮皮膚線状（52.1%）、硬膜拡張（64.9%）もGhent陽性例において比較的多く認められた。同意が得られた症例については*FBNI*遺伝子の変異解析を行い、Ghent陽性例では78%に変異が認められた。2010年に新Ghent基準がDietzらより提唱されたが、バルサルバ洞拡大・水晶体脱臼および遺伝素因に重点を置くものであり、我々の施設の症例においても厳格な旧基準と92%の一致率を認め、本邦患者にも適応可能と考えられた。マルファン症候群において血中*TGFβ1*濃度は高値を示すものの、健常者との差はわずかであった。アンジオテンシン受容体拮抗薬は少なくとも未成年においては大動脈基部の拡張速度を有意に減少させた。また近年、種々の動脈硬化症の発生に歯周病菌の関与が示されているが、大動脈瘤を易発症するマルファン症候群において歯周病が高頻度に認められ、かつそれに関与する菌種を同定した。また大動脈瘤手術や出産に関する実態調査も行った。本症のような多系統疾患では本外来のような総合的診療が必要であり、今後このシステムを全国に広めていきたい。

### 研究協力者

自治医科大学循環器内科学部門  
准教授 今井靖  
東京通信病院 病院長 平田恭信

### A. 研究目的

マルファン症候群は約5000名に1人の発症率で、結合織の脆弱性を特徴とする遺伝性疾患である。患者は種々のハンディキャップを背負い、また心血管疾患により若年死を来すことも少なくない。本症では確定診断が難しいこと、生命予後を規定する大動脈瘤に直接関わる遺伝子変異が明らかでないこと、遺伝子変異とその機能発現・表現型との関係も不明なこと、さらに大動脈瘤の進行予防法が確立されていない点が早急に解決されるべきである。

そこで我々は関連する院内10科でマルファン外来を開設し、各科が横断的に本症患者を同時に診療する体制を整えた。当外来受診者の遺伝子を含む臨床データを解析し、日本人の体格に適した診断基準を作成する。

### B. 研究方法

(1)マルファン症候群における臨床データベースの構築  
マルファン症候群の専門外来を受診する患者およびその家族の臨床像について網羅的なデータベース構築を行い、臨床像、予後、治療効果などについて解析する。

### (2)新・旧診断基準の解析

マルファン症候群はGhentの基準により診断されるが、本基準は測定項目が多い上に、日本人の体格を反映しておらず、しばしば確診に至らない。そこで日本人患者の診断基準項目を集計する。さらに昨年新たに発表された改訂Ghent基準の有用性について解析する。

### (3)マルファン症候群における遺伝子解析

本症の原因遺伝子としてフィブリリン1(*FBN1*)と*TGFβ*受容体の変異が報告されているが、遺伝子解析は非常に煩雑である。我々は直接シーケンシング法・DNAチップを用いたarray解析を併用し遺伝子変異解析を実施した。臨床情報と遺伝子変異の双方に関するデータベースを構築し、遺伝子変異部位と上記臨床像と対比する。さらに*FBN1*変異を用いて確定診断の精度を向上させる。

### (4)マルファン症候群の非侵襲的診断に有用な因子の解析

本症の病態生理の理解のため、また診断の一助としての血液マーカー、および生理検査指標を探索する（血中*TGFβ*濃度、大動脈脈波伝播速度・内皮機能の解析など）。

### (5)大動脈瘤を有する症例に対する薬物ならびに外科的早期介入治療

大動脈基部などの拡張を示す患者では*TGFβ*活性を抑制するアンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)の効果を調べる。一方、大動脈径が45mmに達した患者には大動脈の人工血管への置換手術を勧める。この早期介入手術の結果を生命予後、再手術ならびにQOLについて50~55mm以上で手術した自験例ならびに全国調査データと比較する。

(6)妊娠・出産に関するガイドラインの作成  
本症患者の安全な出産のための方策を講じる。  
および全国におけるマルファン症候群の妊娠・出  
産例について調査を行う。

(7)本症患者における歯周病の実態調査  
他の動脈硬化性心血管病変では、歯周病菌が心血  
管疾患に影響しているが、これまでにマルファン  
症候群の大動脈病変の進展における歯周病の関  
与を、菌の種別ごとに明らかにした報告はない。  
マルファン症候群における歯周病と歯周病菌感  
染の実態を明らかにする。

## C. 研究結果

1. 当院マルファン専門外来を受診し、Ghent  
基準に基づいて評価した 442 症例につき検討した。  
成人患者数は 322 名であり、平均年齢は  $34.1 \pm 11.1$   
歳、男女比はほぼ 1:1 であった。Ghent 基準にお  
いてマルファン症候群と診断されたのは 40.7%に  
当たる 131 例であった。Ghent 陽性成人例におい  
てバルサルバ洞径の拡大あるいは上行大動脈解  
離の既往を有する症例が 92.4%にも上っており、  
水晶体亜脱臼が 49.2%と高率に認められた一方、  
骨の大基準を満たしたのは 23.2%と低かった。こ  
れは欧米人では典型的な身体的特徴を呈する症  
例が多いとされており、表現型には民族差が存在  
することを念頭に置く必要があると考えられた。  
骨の基準のうち手首親指徴候、偏平足、高口蓋が  
高頻度であった。また、肺尖ブレブ (26.7%)、萎  
縮皮膚線状 (52.1%)、硬膜拡張 (64.9%) も Ghent  
陽性例において比較的多く認められた。診断基準  
の一つである「指極長/身長 $>1.05$ 」の当院マルフ  
アン症例における陽性率は 23.4%であり、海外の  
データの 55%と比べて低値であった。Ghent 基準  
陽性例では平均 1.017、Ghent 基準陰性例では平均  
1.012 であり ( $P=0.28$ )、マルファン症例において高  
値である傾向はあるものの、差は決して大きく  
ないことも判明した。また、Ghent 陽性例で手首  
徴候陽性 62.6%、親指徴候陽性 41.4%であり、  
Ghent 陰性例ではそれぞれ 36.4%、18.8%であ  
った。新 Ghent 基準では両方陽性の場合の配点を  
多くしているが、これに該当するのは Ghent 陽性  
で 40.4%、陰性で 16.5%であった。マルファンの  
症例においても陽性率が半分程度に留まる一方  
で、非マルファン症例においても少なからず認  
められる所見であった。これらの症例の中には  
Loeys-Deitz 症候群やその他の結合組織疾患の  
症例が含まれている可能性もあり、今後の検討  
を要する。

日本人のマルファン症候群においては、心血  
管系や眼、硬膜の所見が多い反面、典型的なマル  
ファン体型でない症例も多数含まれていた。骨の  
表現型と、大動脈の拡大や解離形成には明らか  
な相関は認められなかった。

2. 改訂 Ghent 基準では、水晶体亜脱臼、バ  
ルサルバ洞の拡大あるいは上行大動脈解離、遺  
伝性 (マルファン症候群と確定診断された血縁者  
がいる、あるいは FBN1 変異が遺伝子検査で検出  
される) の 3 つを評価し、うち 2 つを満たせば診  
断に至る。従来の Ghent 基準と改定 Ghent 基準の  
一致率は約 92.4%と良好であった。従来の Ghent

では陽性であったが改訂 Ghent では陰性にな  
ったものの多くは、心血管の表現型を有してい  
ないマルファン様体型の症例や Ectopina Lentis  
syndrome、MASS 表現型に分類されるものと思  
われる。その一方で、心血管系の異常を有する  
が表現型が揃わないため診断に至れなかった 11  
症例が、改訂 Ghent では診断に達することが  
できていた。先述の通り日本人のマルファン  
症候群においては骨の大基準を満たす症例は  
多くなく、臨床現場では改訂 Ghent 基準  
(2010 年)を用いてより簡便かつ迅速に診断  
を行うことが可能になるものと推定する。

3. 144 症例に遺伝子検査を施行し、85 症例  
に FBN1 変異が検出された。変異は FBN1 の 65  
エクソン全体に偏りなく分布し、その内訳は、  
スプライス変異 12 症例、ナンセンス変異 15  
症例、フレームシフト 10 症例、ミスセンス  
変異 48 症例であった。そしてミスセンス  
変異 48 症例のうち、25 症例は比較的病的  
意義の大きいと言われているシステイン残  
基に関わる変異であった。変異の種類  
の割合はこれまでの欧米の報告と同様であ  
った。79 症例において改訂 Ghent 基準が  
十分に評価されており、73 症例が基準陽  
性であった。残り 6 症例は、マルファン血  
縁者であるが、臨床的には表現型が不十分  
なケースであった。遺伝子変異毎に臨床表  
現型の相違について検証したところ、

スプライス変異、ナンセンス変異、フレーム  
シフト変異などの premature termination  
codon (PTC) を形成する変異においては、  
全身スコアがミスセンス変異に比べて有意  
に大きい、システイン残基に関わるミス  
センス変異 (特に元来システインであるもの  
が別なアミノ酸に変異するもの) では水  
晶体亜脱臼を合併する傾向にある、バルサ  
ルバ洞拡大は PTC $>$ システイン残基に関  
わるミスセンス変異 (特に元来システイン  
であるものが別なアミノ酸に変異するもの)  
 $>$ その他のミスセンス変異の順に多い。

FBN1 変異が検出された症例のうち、新旧  
Ghent 基準が十分に評価されていたのは 63  
症例であった。先述の通り 6 症例は新旧  
Ghent 基準ともに陰性であった。57 例中、  
旧 Ghent 基準では 8 例、新 Ghent 基準  
では 9 例において FBN1 変異が診断の  
決め手となった。その一方、FBN1 遺伝  
子変異を認めなかった 42 例のうち、従来  
の Ghent 基準では 16 例、改訂 Ghent 基  
準では 14 例が臨床的にはマルファン症  
候群の特徴を有していた。これらの症例  
に関しては、TGFBRI/2 の変異が原因  
であることや、その他の類縁疾患が混在  
していることが予想され、さらなる解析  
を加えている。また次世代シーケンサ  
による遺伝子解析を行える体制を整え、  
2014 年 1 月から全エクソン解析による  
遺伝子変異解析を開始した。

4. マルファン症候群の基準を満たさない  
家族性大動脈解離・瘤家系について遺伝  
子解析を実施したところ、同胞 6 名中 3  
名が大動脈解離を来した兄弟姉妹にお  
いて、解離例に共通した MYH11 変異が  
検出された。MYH11 は従来、大動脈解  
離と動脈管開存の家系として文献報告が  
なされてい

たが、我々の経験した症例は大動脈解離に限定されている家系であり貴重な症例と考えられた。

5. マルファン症候群における血管内皮機能マルファン症候群 39 例について前腕動脈駆血による血流依存性血管拡張反応(Flow Mediated Dilation: FMD)による血管内皮機能の評価を行った。血流依存性血管拡張は  $6.5 \pm 2.4\%$  であった。FMD は体表面積で補正した上行大動脈径とは負の相関を示し( $R = -0.39, p = 0.02$ )、その関連性は多変量解析を行っても認められた。従ってマルファン症候群においては上行大動脈径の拡大がある症例ほど内皮機能低下が認められることから、血管内皮機能保持を目指した治療がマルファン症候群の血管イベント抑制につながるか否か今後検証が必要と考えられる。

6. 当院における最近のマルファン症候群患者の分娩成績は 11 例の内、3 例で解離等の心血管イベントを主に産褥期に起こした。これらは現行ガイドラインに則った上でのイベント発症であった。1064 病院へアンケート調査を依頼し、609 病院より回答が得られた。うち 36 病院で、マルファン症候群合併妊娠を取り扱っていた。2 次調査票の回収できた妊娠についてアンケート結果を解析中である。

7. 32 名のマルファン症候群の患者(未投薬 22 名、ARB または  $\beta$  遮断薬投薬中 10 名)と健常人 30 名において、ELISA 法における TGF $\beta$ 1 濃度はマルファン症候群患者全体  $1.50 \pm 0.41$  ng/ml であるのに対し、健常者では  $1.20 \pm 0.28$  ng/ml ( $p=0.001$ )と有意にマルファン症候群において高値を示した。しかし両群間の差は小さく、マルファン症候群の病態生理における TGF の関与を否定しないものの、バイオマーカーとして使うことは難しいものと考えられた。マルファン症候群の薬物未投薬群(22 名)  $1.54 \pm 0.41$  ng/ml とマルファン薬物治療群(10 名)  $1.41 \pm 0.42$  ng/ml との差異も認めなかった。

8. マルファン症候群における歯周病の実態調査を行った。マルファン症候群専門外来受診のマルファン患者 40 例および年齢・性別をマッチングした 14 例の健常者で比較を行った。マルファン症候群患者においては歯周病重症度 CPI 3 または 4(4 段階評価で 0 はなし、4 は最重症を指す)が 87.5% に達し、健常者の 35.7% からは明らかに高頻度であった(CPI マルファン症候群  $2.90 \pm 0.12$ 、年齢性別マッチさせた健常者  $1.64 \pm 0.32$ )。また残存歯本数もマルファン症候群で優位に少なかった(マルファン症候群  $26.7 \pm 0.4$ 、健常者  $28.4 \pm 0.4$ )。したがってマルファン症候群では歯周病がより重症でかつ高頻度に認められ、心臓血管合併症の多い本症候群では口腔衛生の改善が求められるものと考えた。また口腔内、歯周ポケット内における Pg 菌(歯周病の原因となる代表的な菌種)抗体陽性率は 60%、Aa 菌は 44% であり、Tf, Td, Pi 菌は全例陽性であった。これらの中で、Pg と Aa 菌の両陽性患者と両陰性患

者を比較すると、家族歴、骨病変、皮膚病変の陽性率が高かった。

9. 日本全国における心臓外科手術のデータベース Japan Cardiovascular Surgery Database (JCVSD) を活用し日本人マルファン症候群における外科手術の実績・臨床的パラメーターについて解析を行った。2008-2011 年までに実施された 845 例の心臓外科手術症例について検討、早期死亡率は 4.4%Z(37/845)で、腎不全、呼吸不全が大きな周術期死亡規定因子であった。大動脈解離、大動脈破裂の症例はいままなお予後不良であり、緊急手術を回避できるようきめ細やかなフォローアップが必要と考えられた。

大動脈弁輪拡張症に対する待機手術の自験例は次の通りであった。平均年齢 33.5 歳、男女比 48:28、マルファン症候群 56 例(74%)、手術時の Valsalva 径はマルファン  $53.4 \pm 8.2$ mm、非マルファン  $58.6 \pm 8.3$ mm で有意差を認めた( $p=0.02$ )。5 年生存率はマルファン 83%、非マルファン 93%(有意差なし)。3 度以上の大動脈弁逆流(AR)再発を 10 例に認め、5 年 AR 回避率はマルファンで 84%、非マルファンで 77%(有意差なし)。5 年大動脈弁置換回避率はマルファンで 87%、非マルファンで 100%(有意差なし)であった。

10. 投薬と大動脈径拡張速度との関係

当院において大動脈の経時的変化をフォローしえた成人症例は 80 例であった。このうち、21 例は初診時の時点で起部大動脈置換術の適応であった(平均バルサルバ洞径  $57.6 \pm 14.8$  mm, Z score  $12.1 \pm 7.1$ )。自己弁温存術が 13 例に施行されている。残り、59 例は無投薬あるいは投薬で経過観察されている。平均観察期間は  $34.0 \pm 20.2$  月であった。バルサルバ洞は初診時には  $40.1 \pm 3.7$ mm (Z score  $3.59 \pm 1.34$ ) であり、平均  $0.053 \pm 0.103$  mm/月で拡大した。無投薬で経過したのは 21 例あり、残りの 38 例にはフォロー開始時あるいは経過中に  $\beta$  遮断薬あるいはアンジオテンシン受容体阻害剤(ARB) あるいは両方の投与が行われた。瘤径拡大のため 8 例に経過中に基部置換術が施行された(7 例が自己弁温存)。フォローアップ期間中に新規に  $\beta$  遮断薬を開始された 7 例では、内服に伴いバルサルバ洞径の拡大速度が  $0.16$  mm/月から  $0.00$  mm/月へ有意に低下した( $P < 0.05$ )。新規に ARB が開始された 10 例では投与量が比較的低用量(losartan  $0.40 \pm 0.13$  mg/kg/day)であったこともあり投与前  $0.12$  mm/月、投与後  $0.15$  mm/月と大動脈径進展抑制効果ははっきりしなかった。

初診時に手術適応とされた症例の全身スコアは  $5.60 \pm 2.52$ 、経過観察の方針となった症例は  $5.22 \pm 3.05$  ( $P=0.6$ )と手術群で高い傾向があるものの有意ではなかった。経過中の大動脈拡大進展速度に関しても、進展速度が速い群において全身スコアが高い傾向にあるものの、有意ではなかった。今回の検討では、拡張期血圧が大動脈拡大進展速度と相関しており、マルファン症候群では若年の血圧があまり高くない層においても積極的な降圧治療が望ましいものと考えられた。

## D. 考察

### 日本人に適した診断基準の作成に向けて

これまでの Ghent 基準は測定項目が多く、全てを網羅するには CT、心エコー、骨撮影などの多くの検査と少なくとも循環器内科、眼科、整形外科を受診せねばならなかった。新基準はより簡便でかつ正診率も劣らず、本邦患者に対しても適切な診断基準と考えられた。

マルファン症候群の診断において遺伝子変異の有無は診断基準の一つであり非常に重要であるが、実地臨床においてはコスト・時間などの問題から遺伝子診断が行われることは稀である。我々は遺伝子診断の迅速化・低コスト化を図るため DNA チップを採用しマルファン症候群原因遺伝子の FBN1, TGFBR2 遺伝子を搭載した DNA チップを作成し、今回の厚生労働省科学研究費を用いて本法による遺伝子解析を実施した。約 8 割の症例において遺伝子変異（合計 76 変異、重複あり）を検出しえた。Cys 残基が関連したミスセンス変異と眼症状との間の相関や、欠失変異でやや重症の傾向があり、更なる検討を加えている。

### 社会的意義

マルファン症候群患者は正確な診断がつかない、多数の病院にかからねばならないなどの困難が多く、我々の開設したマルファン外来には現在、遠方からも患者が訪れるようになった。患者の受診負担を減らしたばかりでなく、遺伝子解析が可能な施設に限られていることも関係すると思われる。同様の総合診療が可能な診療形態を導入しようとする他施設からの問い合わせも少なくない。今後、我々の遺伝子解析法を含めた診療方法の普及にも努めたい。

### 実用化が期待される診断法・治療法

1) 大動脈基部などの拡張を示す患者では従来から  $\beta$  遮断薬が投与されていることが多い。また近年は TGF $\beta$  活性を抑制するアンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)が投与され始めている。ただし、投与のタイミングや用量設定、治療上のターゲットとする指標など引き続き検討が必要である。

2) 現在、大動脈径が 45mm に達した患者には大動脈の人工血管への置換手術を勧めている。この早期介入手術の結果を生命予後、再手術ならびに QOL について 50~55mm 以上で手術した自験例ならびに全国調査データと比較中である。

3) 近年、大動脈瘤を含む種々の動脈硬化症の発生に歯周病菌の関与が示されている。しかし具体的な病原菌ならびにその役割までは明らかにされていない。同様に大動脈瘤を形成しやすいマルファン症候群に関しては報告が限られている。本症は顎が小さいことが多く、そのための歯列異常により歯周病が年齢の割に多いと推測されている。また最近では歯槽骨そのものに易発症性と関連する性状があるとも考えられている。以上のことより本研究では FBN1 の遺伝子変異の確定された患者における歯周病の有無とその菌の同定を試みた。これまでの日本人統計と比較して、マルファン症候群患者においては、年齢の割に歯周病の罹患率は高率かつ重症であり、歯周病菌陽性

率も高率であった。また、Pg および Aa 菌感染の有無は、歯周病の状態のみならず、全身性変化にも影響している可能性がある。本研究の進展により歯周病の早期治療も大動脈瘤の予防につながる可能性がある。

4) TGF $\beta$  がマルファン症候群の病態に關与する可能性は高いが、血中 TGF $\beta$  値はマルファン症候群において高値を示すものの、対照群との差が小さく、その診断・評価のためのマーカーとして使用することは困難と考えられた。

5) マルファン症候群において、血管内皮機能指標である FMD は体表面積で補正した上行大動脈径と負の相関を示し( $R = -0.39, p = 0.020$ )、その関連性は多変量解析を行っても認められた。従ってマルファン症候群においては上行大動脈径の拡大がある症例ほど内皮機能低下が認められることから、血管内皮機能保持を目指した治療がマルファン症候群の血管イベント抑制につながるのか今後検証が必要と考えられる。

6) 本院における本症患者の出産に伴う心血管イベントの発生率は国内外のガイドラインに基づいて実施しているにも関わらず実に 30%に達した。早急な対策を講ずるための全国調査を施行中である。

## E. 結論

東京大学医学部附属病院に開設したマルファン症候群に特化したマルファン外来における診療活動を通じて、その診断には遺伝子解析が重要であること、新Ghent基準が本邦患者にも有用であること、早期診断により疾患進展の予防策を講じることの重要性が明らかとなった。本症のような多系統疾患における総合診療体制の必要性を説き、その普及を目指したい。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Ogawa N, Imai Y, Nishimura H, Kato M, Takeda N, Nawata K, Taketani T, Morota T, Takamoto S, Nagai R, Hirata Y. Circulating transforming growth factor  $\beta$ -1 level in Japanese patients with Marfan syndrome. *Int Heart J* 2013;54:23-6
- 2) Ashigaki N, Suzuki J, Ogawa M, Watanabe R, Aoyama N, Kobayashi N, Hanatani T, Sekinishi A, Zempo H, Tada Y, Takamura C, Wakayama K, Hirata Y, Nagai R, Izumi Y, Isobe M. Periodontal bacteria aggravate experimental autoimmune myocarditis in mice. *Am J Physiol Heart Circ Phys* 2013;304:H740-8
- 3) Tanaka T, Ogawa M, Suzuki J, Sekinishi A, Itai A, Hirata Y, Nagai R, Isobe M. Inhibition of I kappaB phosphorylation prevents load-induced cardiac dysfunction in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2012;303:H1435-H1445
- 4) Kobayashi N, Suzuki J, Ogawa M, Aoyama N, Hanatani T, Hirata Y, Nagai R, Izumi Y, Isobe M. Periodontal pathogen accelerates neointimal



- formation after arterial injury with enhanced expression of matrix metalloproteinase-2. *J Vasc Res* 2012;49:417-424
- 5) Sekinishi A, Suzuki J, Aoyama N, Ogawa M, Watanabe R, Kobayashi N, Hanatani T, Ashigaki N, Hirata Y, Nagai R, Izumi Y, Isobe M. Periodontal pathogen *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* deteriorates pressure overload-induced myocardial hypertrophy in mice. *Int Heart J* 2012;53:324-330
  - 6) Myojo M, Iwata H, Kohro T, Sato H, Kiyosue A, Ando J, Sawaki D, Takahashi M, Fujita H, Hirata Y, Nagai R. Prognostic implication of macrocytosis on adverse outcomes after coronary intervention. *Atherosclerosis*. 2012;221:148-53.
  - 7) Suzuki JI, Ogawa M, Hishikari K, Watanabe R, Takayama K, Hirata Y, Nagai R, Isobe M. Novel effects of macrolide antibiotics on cardiovascular diseases. *Cardiovasc Ther*. 2012;30:301-7.
  - 8) Higashikuni Y, Takaoka M, Iwata H, Tanaka K, Hirata Y, Nagai R, Sata M. Aliskiren in combination with valsartan exerts synergistic protective effects against ventricular remodeling after myocardial infarction in mice. *Hypertens Res*. 2012;35:62-9.
  - 9) Higashikuni Y, Sainz J, Nakamura K, Takaoka M, Enomoto S, Iwata H, Tanaka K, Sahara M, Hirata Y, Nagai R, Sata M. The ATP-binding cassette transporter subfamily G member 2 protects against pressure overload-induced cardiac hypertrophy and heart failure by promoting angiogenesis and antioxidant response. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32:654-61.
  - 10) Imai Y, Wang G, Watanabe M, Hara K, Manabe I, Maemura K, Horikoshi M, Ozeki A, Itoh C, Sugiyama T, Kadowaki T, Yamazaki T, Nagai R. Associations of variations in the MRF2/ARID5B gene with susceptibility to type 2 diabetes in the Japanese population. *J Hum Genet*2012;57: 727-733.
  - 11) Takeda N, Jain R, Li D, Li L, Lu MM, Epstein JA. *Lgr5* identifies progenitor cells capable of taste bud regeneration after injury. *PLoS One*. 2013;8:e66314.
  - 12) Takeda N, Jain R, LeBoeuf MR, Wang Q, Lu MM, Epstein JA. Interconversion between intestinal stem cell populations in distinct niches. *Science*. 2011;334:1420-4.
  - 13) Takeda N, Jain R, Leboeuf MR, Padmanabhan A, Wang Q, Li L, Lu MM, Millar SE, Epstein JA. *Hopx* expression defines a subset of multipotent hair follicle stem cells and a progenitor population primed to give rise to K6+ niche cells. *Development*. 2013;140:1655-64.
  - 14) Suzuki JI, Imai Y, Aoki M, Fujita D, Aoyama N, Tada Y, Akazawa H, Izumi Y, Isobe M, Komuro I, Nagai R, Hirata Y. High incidence and severity of periodontitis in patients with Marfan syndrome in Japan. *Heart Vessels*. 2013 epub.
  - 15) Takata M, Amiya E, Watanabe M, Omori K, Imai Y, Fujita D, Nishimura H, Kato M, Morota T, Nawata K, Ozeki A, Watanabe A, Kawarasaki S, Hosoya Y, Nakao T, Maemura K, Nagai R, Hirata Y, Komuro I. Impairment of flow-mediated dilation correlates with aortic dilation in patients with Marfan syndrome. *Heart Vessels*. 2013 epub.
  - 16) Sakamoto A, Ishizaka N, Imai Y, Nagai R. Serum levels of IgG4 and soluble interleukin-2 receptor in patients with abdominal and thoracic aortic aneurysm who undergo coronary angiography. *Atherosclerosis*. 2012;221:602-3.
  - 17) Sakamoto A, Ishizaka N, Saito K, Imai Y, Morita H, Koike K, Kohro T, Nagai R. Serum levels of IgG4 and soluble interleukin-2 receptor in patients with coronary artery disease. *Clin Chim Acta*. 2012;413:577-81
  - 18) Miyairi T, Miyata H, Taketani T, Sawaki D, Suzuki T, Hirata Y, Shimizu H, Motomura N, Takamoto S. Risk Model of Cardiovascular Surgery in 845 Marfan Patients Using the Japan Adult Cardiovascular Surgery Database. *Intern Heart J* 2013;54:401-404
  - 19) 藤田大司、今井靖、平田恭信：先天代謝異常症候群 マルファン症候群。別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ 2012;20,712-715.
  - 20) 今井靖、藤田大司、平田恭信：先天代謝異常症候群 マルファン関連病（類縁疾患）。別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ 2012;20,716-720.
  - 21) 藤田大司、今井靖、平田恭信：【知っておきたい内科症候群】循環器《先天性疾患》 マルファン症候群。内科 2012;109: 1059-1061.
  - 22) 藤田大司、今井靖、平田恭信 マルファン症候群の経過・治療・予後 1.内科治療 最新医学・別冊「新しい診断と治療のABC42」大動脈瘤・大動脈解離 改訂第2版 第4章 管理・治療 pp244-252, 2013
  - 23) 藤田大司、今井靖、平田恭信 循環器遺伝子診療の新展開-遺伝子型から臨床へ- マルファン症候群 心臓2014;46(1):21-26.
- ## 2. 学会発表
- 1) 藤田 大司, 今井 靖, 青木 美穂子, 西村 敬史, 加藤 昌義, 嶋田 正吾, 竹谷 剛, 師田 哲郎, 平田 恭信, 永井 良三：日本人マルファン症候群における大動脈拡大の自然経過および薬物介入効果の検討。第 60 回日本心臓病学会(金沢、2012.9.14-16)
  - 2) 鈴木 淳一, 今井 靖, 磯部 光章, 永井 良三, 平田 恭信：心血管疾患発症進展における遺伝・環境的要因 歯周病と心血管疾患の関連 マルファン症候群患者における観察とマウ

ス大動脈瘤モデルでの検討。(金沢、2012.9.14-16)

- 3) 清水 信隆, 犬塚 亮, 林 泰佑, 進藤 考洋, 香取 竜生, 青木 美穂子, 藤田 大司, 今井 靖, 平田 恭信 当院マルファン外来における遺伝子解析の現状。第 48 回日本小児循環器学会(京都、2012,7,5-7)
- 4) 進藤考洋, 犬塚亮, 林泰佑, 清水信隆, 小野博, 香取竜生, 今井靖, 平田恭信: 当院における小児 Marfan 症候群患者に対する ARB 投与の治療成績の検討。第 48 回日本小児循環器学会(京都、2012,7,5-7)
- 5) 今井 靖、藤田大司、西村敬史、加藤昌義、青木美穂子、平田恭信、嶋田正吾、縄田寛、竹谷剛、師田哲郎、犬塚亮、香取竜生、小野貴司、竹下克志、兵頭博信、愛新覚羅維、永原幸、前田恵理子、赤羽正章、後藤順、高本真一: 当院のマルファン専門外来における診療体制と日本人患者の臨床像。第 42 回日本心臓血管外科学会(秋田、2012.4.18-20)
- 6) 藤田大司, 今井靖, 平田恭信 マルファン症候群合併妊娠における大動脈解離の危険性: 東大病院マルファン外来における経験 第 61 回日本心臓病学会(熊本 2013 年 9 月 20-22 日)
- 7) Fujita D, Imai Y, Takeda N, Hirata Y et al. Risk Factors for Acute Aortic Event in Japanese Marfan Patients. Can we predict aortic dissection? 第 78 回日本循環器学会(東京、2014 年 3 月 21-23 日)
- 8) Imai Y, Fujita D, Takeda N, Hirata Y. Comprehensive evaluation and multidisciplinary management of Marfan syndrome patients 第 78 回日本循環器学会(東京、2014 年 3 月 21-23 日)
- 9) Fujita D, Imai Y, Takeda N, Hirata Y et al. Risk

Factors for Acute Aortic Event in Japanese Marfan Patients. Can we predict aortic dissection? 第 78 回日本循環器学会学術集会 2014 年 3 月 21-23 日、東京

- 10) 兵藤博信 マルファン症候群における妊娠例 日本成人先天性心疾患学会 第 8 回成人先天性心疾患セミナー(東京 2013 年 6 月 15-16 日)
- 11) 今井靖、藤田大司、兵藤博信、小野貴司 日本遺伝カウンセリング学会 第 4 回遺伝カウンセリングアドバンスセミナー(テーマ:マルファン症候群)(東京 2012 年 12 月 8~9 日)

## 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

## I. 班友

東京大学循環器内科  
西村敬史、加藤昌義、青木美穂子、藤田大司、高橋政夫、清未有宏、鈴木淳一、小室一成  
自治医科大学 永井良三  
東京大学小児科 犬塚亮  
聖路加国際病院産婦人科 兵藤博信  
東京厚生年金病院整形外科 小野貴司  
東京医科歯科大学歯周病学教室 / 循環器内科  
青山典生、小林奈穂、花谷智哉、吉田明日香、芦垣紀彦、和泉雄一、磯部光章

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）  
総合研究報告書

染色体脆弱症候群に関する研究

分担研究者 松浦伸也

広島大学 教授

**研究要旨**

染色体脆弱症候群の標準的診断法の確立と合併症の予見・早期治療による医療の質の向上を目的として、染色体脆弱症候群の代表的疾患の一つである PCS (MVA) 症候群の症例を収集して、診断基準と診療ガイドラインを策定した。また、収集した患者細胞を用いて、疾患の病因と病態について検討した。

**A. 研究目的**

本研究は、染色体脆弱症候群の標準的診断法の確立と合併症の予見、早期治療による医療の質の向上を目的としている。また、疾患発症のメカニズムの解明により、将来的な治療法の開発を目指している。本年度は、PCS (MVA) 症候群について検討した。

**B. 研究方法**

1) PCS (MVA) 症候群の症例を収集して、臨床症状と合併症知見を蓄積した。この結果に基づいて診断基準と診療ガイドラインを作成した。

2) PCS (MVA) 症候群の患者細胞を用いて病因および病態の解明を試みた。

**C. 研究結果**

1) PCS (MVA) 症候群は、海外の 25 例と国内の 15 例が知られている。これまでに国内のほぼ全ての症例を収集して、臨床症状と合併症を検討した。患児は出生前から発育遅滞 (81%) を示し、重度の小頭症 (88%) を呈していた。小脳虫部の低形成を伴う Dandy-Walker 奇形を示し (75%)、生後数ヶ月から難治性けいれんを発症していた (88%)、両眼の白内障 (100%)、小眼球症・口蓋裂・男児の外性器異常・肥満をときに認めた。ウィルムス腫瘍 (80%) または横紋筋肉腫 (40%) を発症していた。ウィルムス腫瘍は両側性が多く、腎嚢胞を伴うことが多かった。原因タンパク質は、紡錘体形成チェックポイントの主要因子である BUBR1 であるが、最近私たちは BUBR1 が細胞表面に存在する一次繊毛の形成にも必須であることを報告した (Miyamoto et al. *Hum Mol Genet* 2011)。これらの結果から、本疾患で見られる Dandy-Walker 奇形や腎嚢胞・肥満は、繊毛病の症状であることが明らかとなった。

染色体核型は基本的に正常だがすべての染色体で姉妹染色分体が分離した染色分体早期解離 (PCS) を 49~87% の頻度で観察した。また、末梢血リンパ球の染色体数を計測すると、10% 以上の細胞で染色体数の異常が見られた。

以上の結果から、PCS (MVA) 症候群の診断基準を以下のとおり提案する。

下記の臨床症状を持ち、特徴的な染色体所見を示した場合、PCS(MVA)症候群と診断する。

**【臨床症状】**

主症状

出生前から始まる低身長と低体重

小頭症、両眼の白内障

Dandy-Walker 奇形、生後数ヶ月から始まる難治性けいれん

ウィルムス腫瘍または横紋筋肉腫の合

併

副症状

小眼球症

口蓋裂

外性器異常

肥満

**【染色体所見】**

染色分体早期解離 (PCS) 陽性細胞を 49~87%、かつ多彩異数性モザイク (MVA) 陽性細胞を 10% 以上認める。

**【遺伝子所見】**

紡錘体形成チェックポイント遺伝子 *BUB1B* のコード領域または遺伝子間領域に変異を認める。

次に、PCS (MVA) 症候群患児の両親と主治医から、患児の日常生活および診療における問題点について聞き取りを行って、診療ガイドラインの作成を試みた。以下に、新生児期から学童期までの健康管理ガイドライン (案) を示す (表 1, 表 2)。

表1. 早老症 PCS (MVA) 症候群  
 新生児期 乳児期 健康管理ガイドライン (案)

	新生児期	乳児期
総合的	症状から本疾患が疑われた場合、染色体検査と悪性腫瘍の精査を実施する。	総合診察・身体計測・遺伝カウンセリングなど
発達・神経	運動発達評価、脳神経検査、けいれんの精査と加療、家族支援	精神運動発達評価、脳神経検査、けいれんの精査と加療、家族支援
心臓・循環器	心エコー・心電図・胸部レントゲン	定期検査
消化器	経口栄養管理・嚥下障害の評価管理	経口栄養管理・嚥下障害の評価管理
耳鼻咽喉科	聴力検査	定期検査
眼科	白内障・小眼球の精査	白内障の精査・治療、視力検査、視能訓練、定期的眼科検診
泌尿器・内分泌	腹部CT検査による悪性腫瘍の精査、外性器の精査	悪性腫瘍の精査・治療、成長評価、骨年齢検査
歯科・口腔	口唇口蓋裂の検査、哺乳力評価	口唇裂修復術

表2. 早老症 PCS (MVA) 症候群  
 幼児期 学童期 健康管理ガイドライン

	幼児期	学童期以降
総合的	総合診察、身体発育評価、療育機関との連携・遺伝カウンセリング	総合診察、身体発育評価、学校との連携、学習面のサポート
発達・神経	修学相談、精神運動発達評価、けいれんの加療	修学相談、精神運動発達評価、けいれんの加療
心臓・循環器	定期検査	定期検査
消化器	嚥下障害の評価管理	嚥下障害の評価管理
耳鼻咽喉科	定期検査	定期検査
眼科	視能訓練、定期的眼科検診	視能訓練、定期的眼科検診
泌尿器・内分泌	悪性腫瘍の精査・治療、成長評価、骨年齢検査	悪性腫瘍の発悪性腫瘍の精査、成長評価、骨年齢検査
歯科・口腔	定期的歯科健診、齲歯予防	定期的歯科健診、齲歯予防

2) PCS (MVA) 症候群は、紡錘体形成チェックポイント遺伝子 *BUB1B* の変異により、*BUBR1* タンパク質の量が正常の 50% 以下になることにより発症する (Matsuura et al. *AJMG* 2006)。これま

での研究から、国内症例はすべて、*BUB1B* のヌルタイプの変異と、コード領域に変異はないが発現低下したアレルの複合ヘテロ接合体であることが判明している。本研究では、この「コード領域に変異が見られない *BUB1B* 遺伝子」について次世代シーケンサーを用いて詳細に解析した。その結果、原因変異の有力候補として新規の一塩基置換を遺伝子間領域に同定した。この一塩基置換が原因変異であるか否かの判定には、これをヒト正常細胞に導入して、*BUBR1* タンパク質の量が低下するかどうか調べるのが有効である。そこで、人工ヌクレアーゼを作成して、これを利用して、一塩基置換をヒト正常細胞に導入した。得られた細胞は、PCS (MVA) 症候群患者細胞と同様に、*BUBR1* タンパク質の量が低下して、PCS 頻度が高くなった。さらに、この一塩基置換を両アレル性に持つ PCS (MVA) 症候群患者 1 例を経験した。以上の結果から、この一塩基置換が、PCS (MVA) 症候群の原因変異であることを証明した。

#### D. 考察

PCS (MVA) 症候群の症例を収集して臨床症状を検討し、本疾患の診断基準と診療ガイドラインを策定した。未だ症例数が少なく、今後さらなる改定が必要と思われるが、まずはベッドサイドで利用できる診断基準と診療ガイドラインが作成できた。

原因遺伝子 *BUB1B* は厳密な発現制御を受けている。本研究で、患者の *BUB1B* 遺伝子の上流 44kb に原因変異 (一塩基置換) を同定した。これにより本疾患患者 (日本人症例) の遺伝子診断が初めて可能となった。本研究は、遺伝子間領域の異常とヒト遺伝病の因果関係を初めて証明した例として、*PNAS* 誌に Commentary 解説論文が紹介され、注目を集めた (Urnov FD. Human genome editing as a tool to establish causality. *PNAS* 111, 1233-1234, 2014)。

今後さらに、この原因変異による発症メカニズムを解明して、最終的に *BUB1B* の転写を正常化させる薬剤を開発したい。こうした薬剤が得られれば、PCS (MVA) 症候群患児で見られる難治性てんかんや精神発達遅滞の治療薬に利用できると期待される。

#### E. 結論

- 1) PCS (MVA) 症候群の診断基準と診療ガイドラインを策定した。
- 2) *BUB1B* 遺伝子近傍の遺伝子間領域に、PCS (MVA) 症候群の原因変異を同定した。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Sakuma T., et al. Efficient TALEN construction and evaluation methods for human cell and animal applications. *Genes Cells* Epub ahead of print (2013)
- 2) Kobayashi J., et al. Nucleolin participates in DNA double-strand break-induced damage

response through MDC1-dependent pathway. *PLoS One* 2012; 7(11); e49245

- 3) Ochiai H., *et al.* Zinc-finger nuclease-mediated targeted insertion of reporter genes for quantitative imaging of gene expression in sea urchin embryos. *Proc Natl Acad Sci USA* 109; 10915-10920, 2012
- 4) 落合 博 他 TALE nuclease (TALEN)を用いた培養細胞におけるゲノム編集 **実験医学** 31, 95-100, 2013
- 5) Ochiai H., *et al.* TALEN-mediated single-base-pair editing identification of an intergenic mutation upstream of *BUB1B* as causative of PCS (MVA) syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* Epub ahead of print (2013)
- 6) Sakuma T., *et al.* Repeating pattern of non-RVD variations in DNA-binding modules enhances TALEN activity. *Sci Rep* Epub ahead of print (2013)
- 7) Miyamoto R., *et al.* Exome sequencing reveals a novel MRE11 mutation in a patient with progressive myoclonic ataxia. *J Neurol Sci* Epub ahead of print (2013)

## 2. 学会発表

- 1) 落合 博 他 人工ヌクレアーゼを利用した遺伝子間領域に存在する一塩基変異導入によるヒト疾患モデル細胞の樹立 第35回日本分子生物学会年会(福岡)2012年12月
- 2) 宮本達雄 他 紡錘体形成チェックポイント欠損症における分裂期キナーゼPLK1による一次繊毛抑制機構 第35回日本分子生物学会年会(福岡)2012年12月
- 3) 小林純也 他 ATMキナーゼの活性制御におけるMRE11/RAD50/NBS1複合体の役割 第35回日本分子生物学会年会(福岡)2012年12月
- 4) 落合 博 他 人工ヌクレアーゼ TALEN を利用した DSB 導入とその応用 第55回日本放射線影響学会(仙台)2012年9月
- 5) 宮本達雄 他 分裂期キネシンを標的とした単極性紡錘体形成の誘導法の探索 第55回日本放射線影響学会(仙台)2012年9月

- 6) 小林純也 他 低線量率放射線細胞応答におけるヒストン修飾の役割 第55回日本放射線影響学会(仙台)2012年9月
- 7) 宮本達雄 他 分裂期キネシン KIF2A を介した細胞増殖に共役した繊毛退縮機構 第35回日本分子生物学会年会(神戸)2013年12月
- 8) 宮本達雄 他 人工ヌクレアーゼを用いたヒト培養細胞での一塩基編集:放射線感受性 SNP の評価系構築への試み 第56回日本放射線影響学会(青森)2013年10月
- 9) 小林純也 他 酸化ストレスによる ATM キナーゼの活性制御 第56回日本放射線影響学会(青森)2013年10月
- 10) 松浦伸也 他 人工ヌクレアーゼによる一塩基編集法を利用した PCS (MVA)症候群の遺伝子間領域変異の同定 第58回日本人類遺伝学会(仙台)2013年11月
- 11) Ochiai H, *et al.* Identification of an extragenic mutation of *BUB1B* gene for PCS (MVA) syndrome and functional analysis using TAL effector nucleases. 63rd annual meeting of American Society of Human Genetics, Boston, Oct 2013

## 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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）  
分担研究報告書

「疾患特異的成長手帳」作成に関する研究

研究分担者 小崎 里華  
国立成育医療研究センター 器官病態系内科部 遺伝診療科 医長

### 研究要旨

稀少疾患についての情報源は医療者・患者家族のいずれにとっても限られているのが現状である。疾患については乳児期、幼児期、学童期、成人期と必要な医療的管理が年齢とともに変化してゆくという共通の特徴を有しており、年齢に応じた診療の手引の作成が求められる。本研究班では医師・患者家族に対して、年齢に応じた手引きを提供する目的で「疾患特異的成長手帳」を作成を試みた。疾患横断的に共通のフォーマットを提示することで、医療関係者の利便性の向上を目指すとともに、先天異常症候群領域の診療の患者の年齢に応じたチェックポイントを明示し、診療の標準化の基盤整備を行った。

### A．研究目的

稀少疾患についての情報源は医療者・患者家族のいずれにとっても限られているのが現状である。一部の疾患については海外では医療者向け情報が存在するが、内外の医療制度の相違のために、海外の資料を国内にそのまま当てはめることは困難である。患者家族向けの情報については個人ウェブサイトやブログ等に散見されるものの、個別の事例や合併症に関するやや偏った記載が見られ、患者・家族が混乱している場合も少なくない。さらに新生児期に発症する疾患については乳児期、幼児期、学童期、成人期と必要な医療的管理が年齢とともに変化してゆくという共通の特徴を有しており、年齢に応じた診療の手引の作成が求められる。

そこで、本研究班ではプライマリケア医師・患者家族に対して、年齢に応じた疾患の手引きを提供する目的で「疾患特異的成長手帳」を作成を試みた。疾患横断的に共通のフォーマットを提示することで、医療関係者の利便性の向上を目指すとともに、先天異常症候群領域の診療の患者の年齢に応じたチェックポイントを明示し、診療の標準化することを目的とした。

### B．研究方法

疾患特異的成長手帳の作成にむけて、成長発達・合併症の情報を収集し、健康管理のための、年齢別チェックリスト「疾患特異的成長手帳」を作成した。主に遺伝子診断などで確定した診断の確実な患者群の情報を勘案して作成した。16疾患について作成した疾患特異的成長手帳は別添の通りである。

意見の集積に際しては、デルファイ法に準じた考え方を適用した。すなわち、当該先天異常症候群を診療する機会の多い臨床医（小崎健・岡本・水野・黒澤・緒方・齋藤・古庄・小崎里

ら）と当該疾患の研究者（松原・吉浦・松浦・副島・森崎・平田ら）がそれぞれ独自に意見を出し合い、相互参照を行って再び意見を出し合う作業により多くの専門家の意見を収斂させた。特に、患者のアウトカムの改善に有用か（科学的根拠、理解可能性、行動可能性、患者にとって意味があるか）指標の実施（実現可能性）の観点から評価した。

比較的頻度が低い合併症であっても、予後に対する影響が大きいものや治療可能な合併症は疾患特異的成長手帳に言及することが望ましいと考えた。

先天異常症候群は新生児期から、小児科、小児外科、心臓外科、眼科、耳鼻咽喉科、口腔外科、形成外科、整形外科など多彩な診療科による長期な対応が必要である。そこで、小児内科のみならず、外科系診療科との連携を視野に入れた記載を行った。

疾患特異的成長手帳には、「必要に応じて遺伝子診断を実施」と記載したが、先天異常の遺伝子診断を継続的に提供しうる仕組みはわが国には存在せず、公的研究費補助金に依存している状況である。特に疾患原因遺伝子が同定された後は、疾患原因遺伝子の同定を目的とする研究費での研究プロジェクトの遂行が困難となっている。本研究では副島らが、課金により外部医療機関等からの検査を実施しうる仕組みを起案し、運営を開始した。

### C．研究結果

疾患特異的成長手帳によるフォローアップ指針の明文化を達成した。すなわち、先天異常症候群領域の16疾患における疾患毎・年齢ごとにチェックすべき点について疾患特異的成長手帳の作成を行った（資料2：診療の手引き）。

かかりつけ医師や家族がチェックポイントをチェックし、さらに各科の担当医が追記することを前提としている。15種の先天異常症候群の標準的な医療の進め方をプライマリケア医師・患者家族の視点から時系列に沿って明示した。年齢別の管理指針や合併症の予見のためのスクリーニング検査のあり方や早期治療を示す内容となっており、患者家族への一貫した情報の提供や非専門家の主治医への標準的な治療方針を提示することが可能となった。

健康管理については内科的な問題だけでなく、心理発達や視聴覚、整形外科、歯科口腔まで、様々な視点から記載を行った。基盤研のホームページ上で印刷可能な電子媒体として公開した ([http://raredis.nibio.go.jp/malformation/management\\_guidelines](http://raredis.nibio.go.jp/malformation/management_guidelines))。

## D．考察

適切な時期に必要な診療を行い、合併症の予防や早期診断を行うことは患者のQOL向上に寄与する。本研究で策定した疾患特異的成長手帳は、合併症の予防・早期診断という観点から医療の標準化と稀少疾患の診療の施設間・主治医間格差の解消を促すと期待される。

疾患特異的成長手帳は、患者が幼少期においては、プロスペクティブに、今後起こりうる問題に対処するための指針となる。

一方で、患者が成人に達した際には、レトロスペクティブにこれまで受けてきた各診療科での治療の記録となりうる。先天異常症候群の多くは多数の診療科における定期的な受診を要するが、年齢の上昇とともに、フォローアップの間隔は長くなり、一時的には受診が不要となることもある。この場合、カルテの保存年限の問題で、診療の記録が失われ、成人に達したあと、小児期の治療内容が不詳となる事態が発生する。多数の診療科にわたる診療記録の要点が長期にわたり記録される疾患特異的成長手帳は、先天異常症候群の受診記録の要約として機能すると期待される。

本研究で扱う先天異常症候群は小児慢性特定疾患治療研究事業においても検討されており、疾患特異的成長手帳は上記の小児期から成人へのトランジションの問題解決に貢献するものと期待される。疾患特異的成長手帳の作成・運用はトランジション問題の解決を有する他の難治性疾患の診療にも応用可能である。

先天異常症候群のような稀少疾患では患者家族のみならず、患者に関わる児童福祉、学校教育関係者などが必要とする情報は得られにくく、患児の健康管理に不安を持つ場合が少なくない。本管理指針には、医療機関と教育・福祉関係者との連携を促進する働きも期待できる。

今回の手帳の作成に際して、疾患毎に起草したあと、研究分担者間で疾患間の記載方法の統

一を図った。この結果、先天異常症候群の共通の特徴として、難聴・言語療法、屈折障害と眼鏡の使用、咬合障害と矯正歯科治療などに関する方針の記載の充実が求められることが必要であり、全国の小児耳鼻科医師・眼科医師・歯科医師との連携の必要が明らかとなった。今後の研究班の班構成の際に勘案すべき事項と考えられた。

一部の疾患については海外において、疾患特異的成長手帳と同様の試みはあるものが、大部分の疾患については前例がなく、今回の研究で16疾患について年齢に応じた手引きを作成することができたのは大きな成果であった。患者の年齢に応じたチェックポイントを明示した疾患特異的成長手帳は、わが国が世界に誇る「母子手帳」を難病の診療に外挿した独創的な冊子であり、国際的・社会的意義は重要であると考えられる。今後は英訳を進め、国際的な活用を進めたい。

疾患特異的成長手帳の臨床的有用性が示されたので、今後は、手帳が対象とする疾患の数を増やしてゆく予定である。本手帳は、患者家族が持ち歩き、各科の担当医がチェックをし、記載をする方式となっている。患者会等に配布し、普及を図る計画である。

一方で、手帳を実際の患者の診療に用いて、内容が適切かどうかについて検討を続け、必要に応じて継続的にアップデートすることが求められる。先天異常症候群の専門家ばかりでなく、一般小児科医や患児の保護者の意見も取り入れて、適宜改訂を行う必要がある。また、今後、各疾患について国内外から新たな合併症が見いだされると考えられる。ネットワーク内での診療経験の共有や、文献例からの新しい医学的知見も盛り込んで最新の内容を保持することが必要と考えられる。

## E．結論

本研究班ではプライマリケア医師・患者家族に対して、年齢に応じた疾患の手引きを提供する目的で16疾患を対象に「疾患特異的成長手帳」を作成した。疾患横断的に共通のフォーマットを提示することで、医療関係者の利便性の向上を目指すとともに、先天異常症候群領域の診療の患者の年齢に応じたチェックポイントを明示し、診療の標準化の基盤整備を行った。

## F．研究発表

### 1. 論文発表

1. Kosaki R, Takenouchi T, Takeda N, Kagami M, Nakabayashi K, Hata K, Kosaki K. Somatic CTNNB1 mutation in hepatoblastoma from a patient with Simpson-Golabi-Behmel syndrome and

- germline GPC3 mutation. *Am J Med Genet A.* (Epub ahead of print ) Jan.2014
2. Takeuchi T, Hayashida N, Torii C, Kosaki R, Takahashi T, Saya H, Kosaki K. 1p34.3 deletion involving GRIK3: Further clinical implication of GRIK family glutamate receptors in the pathogenesis of developmental delay. *Am J Med Genet A.* 164(2):456-60. Feb., 2014
  3. Takeuchi T, Shimizu A, Torii C, Kosaki R, Takahashi T, Saya H, Kosaki K. Multiple café au lait spots in familial patients with MAP2K2 mutation. *Am J Med Genet A.* 164(2):392-6. Feb. 2014
  4. Sasaki A, Sumie M, Wada S, Kosaki R, Kuroswa K, Fukami M, Sago H, Ogata T, Kagami M. Prenatal genetic testing for a microdeletion at chromosome 14q32.2 imprinted region leading to UPD(14)pat-like phenotype. *Am J Med Genet A.* 164A(1):264-6. Jan. 2014
  5. Kubo A, Shiohama A, Sasaki T, Nakabayashi K, Kawasaki H, Atsugi T, Sato S, Shimizu A, Mikami S, Tanizaki H, Uchiyama M, Maeda T, Ito T, Sakabe J, Heike T, Okuyama T, Kosaki R, Kosaki K, Kudoh J, Hata K, Umezawa A, Tokura Y, Ishiko A, Niizeki H, Kabashima K, Mitsuhashi Y, Amagai M. Mutations in SERPINB7, Encoding a Member of the Serine Protease Inhibitor Superfamily, Cause Nagashima-type Palmoplantar Keratosis. *Am J Hum Genet.* 7:93(5):945-56 Nov. 2013
  6. Takenouchi T, Hida M, Sakamoto Y, Torii C, Kosaki R, Takahashi T, Kosaki K. Severe congenital lipodystrophy and a progeroid appearance: Mutation in the penultimate exon of FBN1 causing a recognizable phenotype. *Am J Med Genet A.* 161(12):3057-62. Dec. 2013
  7. Takenouchi T, Saito H, Oishi N, Fukushima H, Kosaki R, Torii C, Takahashi T, Kosaki K. Daytime somnolence in an adult with Smith-Magenis syndrome. *Am J Med Genet A.* 161A(7):1803-5. Jul. 2013
  8. Nakajima M, Mizumoto S, Miyake N, Kogawa R, Iida A, Ito H, Kitoh H, Hirayama A, Mitsubuchi H, Miyazaki O, Kosaki R, Horikawa R, Lai A, Mendoza-Londono R, Dupuis L, Chitayat D, Howard A, Leal GF, Cavalcanti D, Tsurusaki Y, Saitsu H, Watanabe S, Lausch E, Unger S, Bonafé L, Ohashi H, Superti-Furga A, Matsumoto N, Sugahara K, Nishimura G, Ikegawa S. Mutations in B3GALT6, which Encodes a Glycosaminoglycan Linker Region Enzyme, Cause a Spectrum of Skeletal and Connective Tissue Disorders. *Am J Hum Genet.* 6:92(6):927-34. Jul. 2013
  9. Takenouchi T, Nishina S, Kosaki R, Torii C, Furukawa R, Takahashi T, Kosaki K. Concurrent deletion of BMP4 and OTX2 genes, two master genes in ophthalmogenesis. *Eur J Med Genet.* 56(1):50-3. 2013
  10. Takenouchi T, Yagihashi T, Tsuchiya H, Torii C, Hayashi K, Kosaki R, Saitoh S, Takahashi T, Kosaki K. Tissue-limited ring chromosome 18 mosaicism as a cause of Pitt-Hopkins syndrome. *Am J Med Genet A.* 158(A)(10):2621-3. 2012
  11. Takenouchi T, Okuno H, Kosaki R, Ariyasu D, Torii C, Momoshima S, Harada N, Yoshihashi H, Takahashi T, Awazu M, Kosaki K. Microduplication of Xq24 and Hartsfield syndrome with holoprosencephaly, ectrodactyly, and clefting. *Am J Med Genet A.* 158(A)(10):2537-41. 2012
  12. Kosaki R, Nagao K, Kameyama K, Suzuki M, Fujii K, Miyashita T. Heterozygous tandem duplication within the PTCH1 gene results in nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Am J Med Genet A.* 158(7):1724-28. 2012
  13. Yagihashi T, Kosaki K, Okamoto N, Mizuno S, Kurosawa K, Takahashi T, Sato Y, Kosaki R. Age-dependent change in behavioral feature in Rubinstein-Taybi syndrome. *Congenit Anom (Kyoto).* 52(2):82-6. 2012
  14. Miyazaki O, Nishimura G, Sago H, Horiuchi T, Hayashi S, Kosaki R. Prenatal diagnosis of fetal skeletal dysplasia with 3D CT. *Pediatr Radiol.* 42(7):842-52. 2012
  15. Kosaki R, Kaneko T, Torii C, Kosaki K. EEC syndrome-like phenotype in a patient with an IRF6 mutation. *Am J Med Genet A.* 158A(5):1219-20. 2012
  16. Nishina S, Kosaki R, Yagihashi T, Azuma N, Okamoto N, Hatsukawa Y, Kurosawa K, Yamane T, Mizuno S, Tsuzuki K, Kosaki K. Ophthalmic features of CHARGE syndrome with CHD7 mutations. *Am J Med Genet A.* 158A(3):514-8. 2012
  17. Okamoto N, Hayashi S, Masui A, Kosaki R, Oguri I, Hasegawa T, Imoto I, Makita Y, Hata A, Moriyama K, Inazawa J. Deletion at chromosome 10p11.23-p12.1 defines characteristic phenotypes with marked midface retrusion. *J Hum Genet.* 57(3):191-6. 2012
  18. Kasahara M, Sakamoto S, Kanazawa H, Karaki C, Kakiuchi T, Shigeta T, Fukuda A, Kosaki R, Nakazawa A, Ishige M,



- Nagao M, Shigematsu Y, Yorifuji T, Naiki Y, Horikawa R. Living-donor liver transplantation for propionic acidemia. *Pediatr Transplant*.16(3):230-4.2012
19. 小崎里華: 遺伝の基礎知識・考え方 月刊母子保健12月号 2013
  20. 小崎里華 : 遺伝性内分泌疾患に関する遺伝カウンセリング 内分泌・糖尿病・代謝内科 vol.37 No.4 2013
  21. 小崎里華 : 先天異常の分類 小児科臨床 6巻増刊号 2013
- ## 2. 学会発表
1. Narumi Y, Nishina S, Tokimoto M, Aoki Y, Kosaki R, Kosho T, Murata T, Takada F, Fukushima Y. Missense mutation of *MAF* in a Japanese pedigree with congenital cataract. *American Society of Human Genetics*, 2013
  2. Kosaki R, Takenouchi T, Takeda N, Kagami M, Nakabayashi K, Hata K, Kosaki K. Somatic *CTNNB1* mutation in hepatoblastoma from a patient with Simpson-Golabi-Behmel syndrome and germline *GPC3* mutation. *American Society of Human Genetics*, 2013
  3. Kosaki R, Takenouchi T, Hida M, Sakamoto Y, Torii C, Takahashi T, Kosaki K. Sever congenital lipodystrophy and a progeroid appearance: Mutation in the penultimate exon of *FBN1* causing a recognizable phenotype. *European Society of Human Genetics*, 2013 6.9
  4. Shimizu A, Torii C, Suzuki N, Mutai, J, kudoh H, Kosaki R, Mmatsunaga T, Kosaki K. Rapid and efficient mutation in the hundreds of target genes by bench-top next generation sequencer with custom target capture method. *American Society of Human Genetics*, 2012
  5. 鳴海洋子 仁科幸子 時光元温 青木洋子 小崎 里華 涌井敬子 村田敏規 高田史男 古庄知己 福嶋義光 : 先天性白内障家系におけるMAF遺伝子変異の同定 第58回 日本人類遺伝学会 2013.11.22
  6. 佐々木 愛子 藤田 秀樹 和田 誠司 小崎 里華 堀川 玲子 左合 治彦 : 高齢妊娠を契機に羊水検査を行いX/Y 混合性性腺異形成と診断された3 例の臨床経過 第58回 日本人類遺伝学会 2013.11.22
  7. 藤田 秀樹 小崎 里華 : FGFR2 変異を確認したBeare-Stevenson 症候群の一例 第58回 日本人類遺伝学会 2013.11.22
  8. 小崎健次郎 小崎里華 : 先天異常症候群診断パネルの臨床応用 第3回 NGS現場の会 2013.9.4
  9. 藤田秀樹 小崎里華 : 20q端部欠失を認めたVATER連合に類似す多発奇形症例第53回 日本先天異常学会 2013.7.22
  10. 佐々木愛子 藤田秀樹 和田誠司 住江正大 杉林里佳 上出泰山 岡田朋美 太崎友紀子 藤村千鶴子 李紅蓮 小崎里華 左合治彦 : 日本における出生前診断の現況 第37回 日本遺伝カウンセリング学会 2013 6.21
  11. 竹澤祐介 余谷暢之 石黒精 紙谷万里子 益田博司 師田信人 小崎里華 宮寄治 西村玄 阪井裕一 : 当センターで経験した点状軟骨異形成症の環軸亜脱臼に関する臨床的経過の検討 第116回 日本小児学会学術集会 2013.4.20
  12. 高木優樹 藤田秀樹 小崎里華 内木康博 鳴海覚志 三宅紀子 鶴崎美德 才津浩智 中島光子 松本直通 西村玄 長谷川奉延 : SERPINH1遺伝子変異による骨形成不全症の本邦初発例 第36回 日本小児遺伝学会学術集会 2013.4.17
  13. 藤田 秀樹 小崎里華 : 染色体G分染法で48,XYYYと49,XYYYYのモザイクを認めた一例 第36回 日本小児遺伝学会学術集会 2013.4.17.
  14. 岡田 朋美 大柴 葉子 佐々木 愛子 谷口 公介 杉林 里佳 住江 正大 和田 誠司 柿 島 裕樹 小須賀 基通 小崎 里華 小澤 伸 晃 左合 治彦 : 羊水検査においてFISH 法 (AneuVysion) とG-band 法 で異なった核型結果が得られた2 症例 第57回 日本人類遺伝学会 2012.10.26
  15. 藤田 秀樹 小崎 里華 : 当院で経験した未診断の発達遅滞・先天性多発奇形症例のアレイCGH 解析( 続報) 第57回 日本人類遺伝学会 2012.10.26
  16. 和田 友香 花井 彩江 佐々木 愛子 藤田 秀樹 小崎 里華 : 近四倍体と18 トリソミーのモザイクの1 女児例 第57回 日本人類遺伝学会 2012.10.26
  17. 鳥居千春 丸岡亮 清水厚志 小崎里華 小崎健次郎 : 次世代シーケンサーを用いた先天奇形症候群の網羅的診断 第52回 日本先天異常学会 2012.7.6
  18. 藤田秀樹 小崎里華 : アレイCGHで1q24-q25領域に欠失を認めた精神運動発達遅滞児についての検討 第52回 日本先天異常学会 2012.7.6
  19. 三須久美子 桐林和代 佐谷秀行 鳥居千春 小崎里華 小崎健次郎 : 神経線維腫症1型の遺伝様式に関する患者家族の誤解の類型化 第36回 日本遺伝カウンセリング学会 2012 6.10
  20. 岡田朋美 佐々木愛子 黒田くみ子 上田英梨子 江川真希子 杉林里桂 住江正大 李紅蓮 藤田秀樹 小崎里華 左合治彦 : 成育医療研究センターにおける周産期遺伝カウ

セリング体制 第36回 日本遺伝カウンセリング学会 2012.6.9

21. 武内俊樹 下郷幸子 山崎麻美 小崎里華  
小崎健次郎 高橋高雄: L1CAM変異により  
発症した先天性水頭症とHirshsprung 病の  
合併例 第54回 日本小児神経学会総会  
2012.4.19
22. 柳橋達彦 小崎健次郎 小崎里華 吉橋博史  
井原正博 高橋孝雄: Williams症候群におけ  
る欠失範囲の大きさと発達遅滞の重症度との  
関係 第115回 日本小児学会学術集会  
2012.4.22
23. 一宮優子 石黒精 中館尚也 前川貴伸 小  
崎里華 藤田秀樹 阪井裕一 : TPO受容体作  
動薬が有効であった3p12-13欠失の難治性慢

性ITP 第115回 日本小児学会学術集会  
2012.4.22

24. 藤田 秀樹 小崎里華 : アレイCGHで2p部  
分欠失を認めた自閉症患者についての検討  
第35回 日本小児遺伝学会学術集会  
2012.4.19

#### **G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む.)**

1. 特許取得  
無し
2. 実用新案登録  
無し
3. その他  
無し

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）  
総合研究報告書

ヤング・シンプソン症候群の診療指針確立と情報・検体共有のためのシステム構築

分担研究者 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

## 研究要旨

京浜地区成育医療施設である神奈川県立こども医療センターを中心として、希少難病の一つである奇形症候群ヤング・シンプソン症候群の診療指針をまとめた。診断基準を明確にし、遺伝子診断も診断基準に組み入れた。診療指針は、年齢ごと、臓器・症状ごとにまとめ、診療に有用な情報となるように組み合わせた。平成 25 年度に新たにゲノム微細欠失例を 2 例検出したために、診断基準の見直しを反映させた。こうした希少難病の多くにおいて研究が進まない理由として生体試料の不足があげられるため、治療法開発に不可欠となる検体共有のための難病バンクへの細胞寄託システムを整備した。さらなる疾患の拡大と治療を目指した基礎研究の推進が課題である。

### A．研究目的

先天異常は全出生の約 3%を占め、先進国の新生児乳児死亡の原因の 30%以上を占める。わが国においても平成 18 年度の「死因順位第 10 位までの死因別死亡の状況」では、乳児（35.2%）、新生児（39.4%）いずれも、「先天奇形、変形及び染色体異常」が第 1 位となっている。しかし、実際にはその多く（50 - 60%）が原因不明であり、原因として多因子遺伝（20 - 25%）、環境要因（7 - 10%）、遺伝子変異（7 - 8%）、染色体異常（6 - 7%）などが推測されている。

従来原因不明とされてきた奇形症候群が遺伝子レベルで解析可能となり、これら奇形症候群の病因遺伝子がしばしばヒトの発生や他の多くの遺伝子の発現調節に関わる重要な役割を負っていることが解明されつつある。一般に、先天性多発奇形症候群の多くが遺伝子異常を原因としており、根本治療は困難で、発生頻度は数万出生に 1 例である場合がほとんどである。こうした希少難治性疾患である奇形症候群の診療指針を明らかにすることは極めて重要である。医療サイドの理解が得られ、合併症管理に有用となる。さらに自然歴に関する情報は、将来に対する親の不安を取り除くことを可能とし、結果として長期的予後の改善が期待できる。

神奈川県立こども医療センターは、京浜地区成育医療施設として、先天奇形症候群を含めた希少難病の医療管理を行っている。今回、奇形症候群の一つであるヤング・シンプソン

症候群の診療指針をまとめ、さらに治療法開発に不可欠となる検体共有のための難病バンクへの細胞寄託システムを整備したので、その流れをまとめた。平成 25 年度には、診断基準の見直しや、難病バンクの検体共有の拡大を検討した。

### B．研究方法

ヤング・シンプソン症候群は、1987 年に顔貌異常、先天性心疾患、甲状腺機能低下症、重度精神遅滞を呈する原因不明の奇形症候群で、その病因・病態の解明が進みつつある。平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「ヤング・シンプソン症候群の診断基準作成と実態把握に関する研究（研究代表者黒澤健司）」により、臨床像は極めて均一であり、症候群としても明確な疾患範疇として確立できることがわかった。2011 年に海外のグループにより責任遺伝子が KAT6B と同定されて以降、遺伝子レベルでの正確な診断に基づく診療指針の確立が重要となっている。上記研究班で収集された遺伝子レベルでの確定症例の各臨床症状を見直し、新たに診療指針をまとめた。合併症の羅列でなく、成長・発達ごとの指針となるように配慮した。さらに、ヤング・シンプソン症候群は、histone acetyltransferase 活性を有す KAT6B を原因遺伝子とするが、その発症メカニズムはほとんど解明されていない。そこで、基礎研究の促進を目的として、検体共有のための難病バ

ンク（独立行政法人医薬基盤研究所難病研究資源バンク）への細胞寄託を進めるため、施

設内倫理審査および寄託手続きについてまとめた。

## C. 研究結果

### 診断基準：

- 1) 精神遅滞：中等度から重度
- 2) 眼症状：眼瞼裂狭小を必須として付随する弱視・鼻涙管閉塞など
- 3) 骨格異常：内反足など
- 4) 内分泌学的異常：甲状腺機能低下症
- 5) 外性器異常：主に男性で停留精巣および矮小陰茎
- 6) 除外診断：他の奇形症候群あるいは染色体異常症を除外できる
- 7) 遺伝子診断により KAT6B 遺伝子に疾患特異的変異を検出する。また、マイクロアレイ染色体等で KAT6B を含む 10q22.2 領域の微細欠失を原因とすることもある。

### 補助項目：

羊水過多、新生児期の哺乳不良、難聴、行動特性、泌尿器系異常

### 鑑別診断・同義語：

Ohdo 症候群

Say/Barber/Biesecker/Young-Simpson type of Ohdo

Blepharophimosis-mental retardation (BMR) 症候群

除外診断：眼瞼裂狭小・眼瞼下垂・逆内眼角贅皮症候群（眼瞼裂狭小症候群；

Blepharophimosis ptosis epicanthus inversus syndrome BPES）

他の染色体異常症（上述 BPES 微細欠失型 3q22.3 欠失症候群も含め）

### 診療指針

#### 新生児期

出生後間もなくからの、呼吸障害、哺乳障害が目立ち、多くの医療管理が必要となる。哺乳不良に関しては経管栄養も検討する。新生児・周産期専門医が揃った施設での医療管理が望ましい。呼吸障害に対しては呼吸評価のもとでの適切な呼吸管理が必要となる。内反足は出生時から目立つものが多く、小児整形外科医による評価と対応（ギプス固定など）を必要とする。甲状腺機能低下は新生児期から検査上明らかになることがあるので、評価このころから自閉的傾向から人懐こい行動への大きな変化が目立ってくる。社会性の獲得が進むことと一致しているかもしれない。

を行う。異常がない場合も再評価は必要。心臓超音波による先天性心疾患の検索は不可欠である。著しい脳奇形などは報告されていないが、新生児脳超音波検査も必要である。新生児聴覚検査（ALGO）検査で難聴が指摘される場合には、言語聴覚専門士、小児耳鼻咽喉科専門医による評価が必要となる。新生児期にはほとんど目をあけることがなく、眼瞼裂狭小もあり、眼科的評価が極めて難しい。小児眼科専門医師の評価が不可欠である。症状の組み合わせから、比較的早い段階でヤング・シンプソン症候群を鑑別の一つに挙げるべきである。ただし、除外診断は重要で、他の奇形症候群や染色体異常症を各種の検査解析で否定したのちに、ヤング・シンプソン症候群の診断を下すことが望ましい。上述のように新生児乳児期から医療管理を必要とされることが多いために、両親の理解を得るためにも早い段階での診断は重要であるが、医療サイドには慎重な対応が求められる。

#### 乳児期

親の疾患理解と、各専門領域の合併症管理が本格的に進む時期である。耳鼻咽喉科では難聴評価とそれに対する補聴器の作成、整形外科では内反足に対するギプス固定と難治例に対する観血的修復術の計画策定、眼科では積極的な眼科的評価が求められる。新生児期の哺乳障害は、乳児期には改善傾向が認められ、経口哺乳練習も組み入れて行く。リハビリテーションの参加も自宅での生活リズムが安定した時点で考慮すべき問題である。新生児からこの乳児期までは、強いそり返りとそれと矛盾する筋緊張低下が目立つので、小児リハビリテーション専門医の評価と訓練は重要である。不明熱を繰り返す場合には、泌尿器系合併症を疑い、小児泌尿器の専門医の評価を受ける。また、外性器異常（停留精巣など）についても同様である。

#### 幼児期

集団療育への参加も社会性獲得の手段として重要である。内反足手術と治療の結果、歩装具での立位歩行が促される。運動能力の拡

大がみられる時期である。言語も含めた多方面からの療育訓練が求められる。眼科では正確な評価が可能となり、本格的な眼鏡処方となされることになる。

#### 幼児期後期から学童期

手術を要する医療管理も一段落の時期となる。身辺自立を目指した生活指導も重要となる。表出言語と理解言語の差が極めて大きいことは考慮すべきことで、様々な表現手段を用いての理解を促すことも重要かもしれない。就学については地域の状況や親の意向、合併症の程度も考慮して総合的に対応する。歩行の不安定性はこの時期も目立つために、安全面は重視する。第二次性徴の発来は男女ともに認めるが、男児でやや遅い傾向がある。調査数が少ないため限定されるが、二次性徴の発来時期とパターンは一般健常集団との差は小さい。しかし、女児では不順月経などが目立つことがある。

#### 青年期以降

青年期以降の情報は乏しいが、退行や能力低下などは目立っていない。医療管理としては専門医による定期医療管理が必要である。

### 次世代シーケンサーとマイクロアレイ染色体検査を組み合わせた診断体制の確立

これまで、変異が集中する KAT6B exon 18 を中心に分析を進めてきたが、exome 解析により exon 16 に新規の変異症例を経験したことから、全エクソンの迅速診断システムの確立が重要と考え、次世代シーケンサーを用いた変異スクリーニング体制を確立した。KAT6B 遺伝子全 exon18 領域を 7 つの PCR 産物でカバーできるようにプライマーを設計し、PCR 産物 LA-PCR を併用)を Nextera (Illumina) で処理し(ライブラリー化)卓上型次世代シーケンサー-MiSeq (Illumina) を用いて、極めて効率的に迅速に解析するシステムを確立した。その結果、10 - 15 サンプルは同時解析が可能であることを確認した。このことにより疑い例の迅速解析が可能となった。また、read depths は極めて高く(数千以上)その信頼度も高いことが確認できた。また、この手法により、収集新規サンプルに変異陽性を検出した。

診断未定 2 例についてマイクロアレイ染色体 (SurePrint G3 8x60k、Agilent

Technologies) で、KAT6B を含むゲノム微細欠失を検出した。微細欠失によるヤング・シンプソン症候群はこれまで報告がなく、新しい発症メカニズムおよび病態の検討に極めて有用な症例と考えられた。

### 難病研究資源バンクへの細胞寄託

図 1 のような形での流れを確立し、平成 25 年度に検体共有をより広く進めるための見直しを図った。また、倫理審査承認を得た。

### D. 考察

平成 24 年度ではヤング・シンプソン症候群の診療指針の作成を達成した。ヤング・シンプソン症候群は、国内ではほとんど報告がなく、極めてまれな奇形症候群と考えられてきた。しかし、今回責任遺伝子が同定され、遺伝子診断により明確な診断が得られた症例は、京浜地区成育医療施設である神奈川県立こども医療センター1 施設だけでも確定例 4 例が確認された。さらに疑い例もあげると数例の追加症例が想定され、10 万出生に 1 例と想定された発生頻度に矛盾ないことが推察される。国内他の地域での診断症例がないのは、診断基準や診療指針が明確でないことに由来するかもしれないので、今回の確立は極めて重要と思われる。さらに、ヤング・シンプソン症候群責任遺伝子 KAT6B は、histone acetyltransferase 活性を有し、MOZ/MORF 複合体を構成して転写活性を有するタンパクである。同様の histone acetyltransferase 活性を有する転写因子として CREBBP があり、これも臨床的には Rubinstein-Taybi 症候群の原因遺伝子として知られている。また、さらに同様に histone methyltransferase の一つである MLL2 も代表的奇形症候群の一つである Kabuki 症候群の責任遺伝子である。ヤング・シンプソン症候群をはじめとしたこれらのヒストンタンパク修飾因子を原因とする奇形症候群の病態は、極めて複雑で、医療管理上も困難を伴う。正確な病態解明と新規治療法の開発のためには、患者由来の細胞を用いた実際の病態に即した疾患モデルの構築が必要となる。そのためにも、今回の難病バンク寄託のシステムを確立・拡大見直ししたことは有意義と考えられた。

## E . 結論

奇形症候群の一つであるヤング・シンプソン症候群の診療指針をまとめ、さらに治療法開発に不可欠となる検体共有のための難病バンクへの細胞寄託システムを整備した。従来病態が不明とされてきた希少難治性疾患である奇形症候群の診療指針を明らかにすることは極めて重要である。医療サイドの理解が得られ、合併症管理に有用となる。さらに自然歴に関する情報は、将来に対する親の不安を取り除くことを可能とし、結果として長期的予後の改善が期待できる。さらなら疾患の拡大と治療を目指した基礎研究の推進が課題である。

## F . 研究発表

### 1 . 論文発表

石川亜貴、榎本啓典、古谷憲孝、室谷浩二、朝倉由美、安達昌功、黒澤健司 CHARGE 症候群 26 例の臨床的検討 日児誌 2012;116:1357-1364.

Tachibana Y, Aida N, Enomoto K, Iai M, Kurosawa K. A case of Sjögren-Larsson syndrome with minimal MR imaging findings facilitated by proton spectroscopy. *Pediatr Radiol.* 2012;42:380-382.

Kurosawa K, Enomoto K, Tominaga M, Furuya N, Sameshima K, Iai M, Take H, Shinkai M, Ishikawa H, Yamanaka M, Matsui M, Masuno M. Spastic quadriplegia in Down syndrome with congenital duodenal stenosis/atresia. *Cong Anom* 2012;52:78-81.

Kurosawa K, Masuno M, Kuroki Y. Trends in occurrence of twin births in Japan. *Am J Med Genet Part A* 2012;158A:75-77.

Kurosawa K, Tanoshima-Takei M, Yamamoto T, Ishikawa H, Masuno M, Tanaka Y, Yamanaka M. Sirenomelia with a de novo balanced translocation 46,X,t(X;16)(p11.2;p12.3). *Cong Anom* 2012;52:106-110.

Enomoto K, Kishitani Y, Tominaga M, Ishikawa A, Furuya N, Aida N, Masun M, Yamada K, Kurosawa K. Expression Analysis of a 17p Terminal Deletion, including YWHAЕ, but not PAFAH1B1, associated with normal brain structure

on MRI in a young girl. *Am J Med Genet Part A* 2012;158A:2347-2352.

Soneda A, Teruya H, Furuya N, Yoshihashi H, Enomoto K, Ishikawa A, Matsui K, Kurosawa K. Proportion of malformations and genetic disorders among cases encountered at a high-care unit in a children's hospital. *Eur J Pediatr* 2012;171:301-305.

Asakura Y, Muroya K, Sato T, Kurosawa K, Nishimura G, Adachi M. First case of a Japanese girl with Myre syndrome due to a heterozygous SMAD4 mutation. *Am J Med Genet A.* 2012;158:1982-6.

Aoki Y, Niihori T, Banjo T, Okamoto N, Mizuno S, Kurosawa K, Ogata T, Takada F, Yano M, Ando T, Hoshika T, Barnett C, Ohashi H, Kawame H, Hasegawa T, Okutani T, Nagashima T, Hasegawa S, Funayama R, Nagashima T, Nakayama K, Inoue S, Watanabe Y, Ogura T, Matsubara Y. Gain-of-Function Mutations in RIT1 Cause Noonan Syndrome, a RAS/MAPK Pathway Syndrome. *Am J Hum Genet* 2013;93(1):173-80.

Ishikawa A, Enomoto K, Tominaga M, Saito T, Nagai JI, Furuya N, Ueno K, Ueda H, Masuno M, Kurosawa K. Pure duplication of 19p13.3. *Am J Med Genet A.* 2013 Sep;161(9):2300-4

Yasuda S, Imoto K, Uchida K, Machida D, Yanagi H, Sugiura T, Kurosawa K, Masuda M. Successful Endovascular Treatment of a Ruptured Superior Mesenteric Artery in a Patient with Ehlers-Danlos Syndrome. *Ann Vasc Surg.* 2013;27(7):975.e1-5.

### 2 . 学会発表

黒澤健司、富永牧子、榎本啓典、石川亜貴、齋藤敏幸、永井淳一、和田敬仁、小坂仁、古谷憲孝、升野光雄 マイクロアレイ染色体検査の需要の推定 第35回日本小児遺伝学会 2012.4.19. 久留米

富永牧子、榎本啓典、石川亜貴、古谷憲孝、安達昌功、小坂仁、升野光雄、黒澤健司 小児病院におけるマイクロアレイCGHの臨床導入 第115回日本小児科学会 2012.4.20-22. 福岡

- 黒澤健司、富永牧子、和田敬仁、鮫島希代子、石川亜貴、高野亨子、井合瑞江、小坂仁、山下純正 小児病院におけるマイクロアレイ CGH 染色体検査の問題点 第 54 回日本小児神経学会 2012.5.17-19. 札幌
- 榎本啓典、近藤達郎、水野誠司、安達昌功、室谷浩二、眞鍋理一郎、SengstagThierry、富永牧子、石川亜貴、黒田友紀子、古谷憲孝、西川智子、山内泰子、井田一美、成戸卓也、升野光雄、黒澤健司 Trio+1 エクソーム解析による Young-Simpson 症候群の責任遺伝子同定 第 57 回日本人類遺伝学会 2012.10.24-27. 東京
- 黒田友紀子、榎本啓典、富永牧子、古谷憲孝、斎藤敏幸、永井淳一、升野光雄、黒澤健司 知的障害、肥満を認めた 17p13.1-p13.2 重複の女兒例 第 57 回日本人類遺伝学会 2012.10.24-27. 東京
- 大城亜希子、富永牧子、古谷憲孝、黒田友紀子、井合瑞江、升野光雄、黒澤健司 Down 症候群責任領域を含む 2.6Mb の 21q22 部分欠失の一男児例 第 57 回日本人類遺伝学会 2012.10.24-27. 東京
- 成戸卓也、井田一美、黒田友紀子、富永牧子、榎本啓典、古谷憲孝、黒澤健司 デスクトップ型次世代シーケンサーを用いた歌舞伎症候群の MLL2 遺伝子変異解析 第 57 回日本人類遺伝学会 2012.10.24-27. 東京
- 井田一美、成戸卓也、富永牧子、黒田友紀子、古谷憲孝、中川栄二、後藤雄一、升野光雄、黒澤健司 MID1 遺伝子の一部を含む Xp22.2 に 310kb の微細欠失を認めた Opitz/BBB 症候群の 1 家系 第 57 回日本人類遺伝学会 2012.10.24-27. 東京
- 榎本啓典、菅原祐之、保立麻美子、元吉八重子、畠井芳穂、水谷修紀、黒澤健司 まれな合併症を伴う TSC2-PKD1 隣接遺伝子症候群の一例 第 57 回日本人類遺伝学会 2012.10.24-27. 東京
- Yamanouchi Y, Nishikawa T, Enomoto K, Furuya N, Mizuno S, Kondo T, Adachi M, Muroya K, Masuno M, Kurosawa K. Support for patients with Young-Simpson syndrome, their families and other peoples concerned: Study of patients and family group meetings. 62nd America Society of Human Genetics, San Francisco 2012.11.6-10.
- Kurosawa K, Enomoto K, Kondoh T, Mizuno S, Adachi M, Muroya K, Yamanouchi Y, Nishikawa T, Furuya N, Tominaga M, Kuroda Y, Naruto T, Ida K, Sengstag T, Manabe R, Masuno M. Trio-exome sequencing identifies mutations of the gene encoding the histone acetyltransferase KAT6B/MYST4 in individuals with the Young-Simpson syndrome. 62nd America Society of Human Genetics, San Francisco 2012.11.6-10.
- Kuroda Y, Saito T, Nagai J, Ida K, Naruto T, Masuno M, Kurosawa K. Microdeletion of 19p13.3 in a girl with Peutz-Jeghers syndrome, intellectual disability, hypotonia, and dysmorphic features. 62nd America Society of Human Genetics, San Francisco 2012.11.6-10.
- Enomoto K, Sugawara Y, Hotate H, Motoyoshi Y, Hatai Y, Mizutani S, Kurosawa K. TSC2-PKD1 contiguous deletion syndrome with aortic stenosis and severe myopia. 62nd America Society of Human Genetics, San Francisco 2012.11.6-10.
- 黒田友紀子、大橋育子、井田一美、成戸卓也、升野光雄、黒澤健司 Marfan 類縁疾患に対する次世代シーケンサーを用いたターゲットシーケンス解析 第 36 回日本小児遺伝学会学術集会 2013.4.18. 広島
- 黒田友紀子、大橋育子、高野亨子、和田敬仁、小坂仁、松井潔、黒澤健司 先天奇形症候群での次世代シーケンサーによる網羅的遺伝子解析 . 第 116 回日本小児科学会学術集会 2013.4.19-21. 広島
- 黒田友紀子、大橋育子、高野亨子、和田敬二、松井潔、小坂仁、黒澤健司 次世代シーケンサーを用いた小児神経疾患のターゲットシーケンス解析のワークフロー . 第 55 回日本小児神経学会学術集会 2013.5.30-6.1 大分

黒田友紀子、大橋育子、松浦久美、西川智子、  
黒澤健司 次世代シーケンサーを用いた  
遺伝子解析における遺伝カウンセリング  
第 37 回日本遺伝カウンセリング学会  
学術集会 2013.6.20-23.

Kuroda Y, Ohashi I, Saito T, Nagai J, Ida K,  
Naruto T, Masuno M, Kurosawa K.  
Targeted next-generation sequencing  
for the molecular genetic diagnostics of  
mandibulofacial dysostosis. 63rd  
American Society of Human Genetics,  
2013.10.22-26. Boston

成戸卓也、黒田友紀子、大橋育子、黒澤健司  
ベンチトップ型次世代シーケンサーを用  
いた小児疾患ターゲットシーケンスの  
臨床応用 日本人類遺伝学会第 58 回大  
会 2013.11.20-23. 仙台

大橋育子、黒田友紀子、成戸卓也、真鍋理一  
郎、吉武和敏、池尾一穂、黒澤健司 エ

クソーム解析により新規疾患関連遺伝子  
変異を同定した多発奇形・発達遅滞同胞  
例 日本人類遺伝学会第 58 回大会  
2013.11.20-23. 仙台

黒田友紀子、大橋育子、成戸卓也、高野亨子、  
和田敬仁、黒澤健司 Ciliopathy  
(Joubert 類縁疾患) パネルを用いた網  
羅的遺伝子解析 日本人類遺伝学会第  
58 回大会 2013.11.20-23. 仙台

## **G . 知的財産権の出願・登録状況**

### **1 . 特許取得**

なし

### **2 . 実用新案登録**

なし

### **3 . その他**

なし



課題名 「先天異常症候群患者の保存細胞の難病研究資源バンクへの  
寄託」により収集された患者試料の受入（共同事業）

### 情報および試料の流れ図

試料 →  
情報 ……→

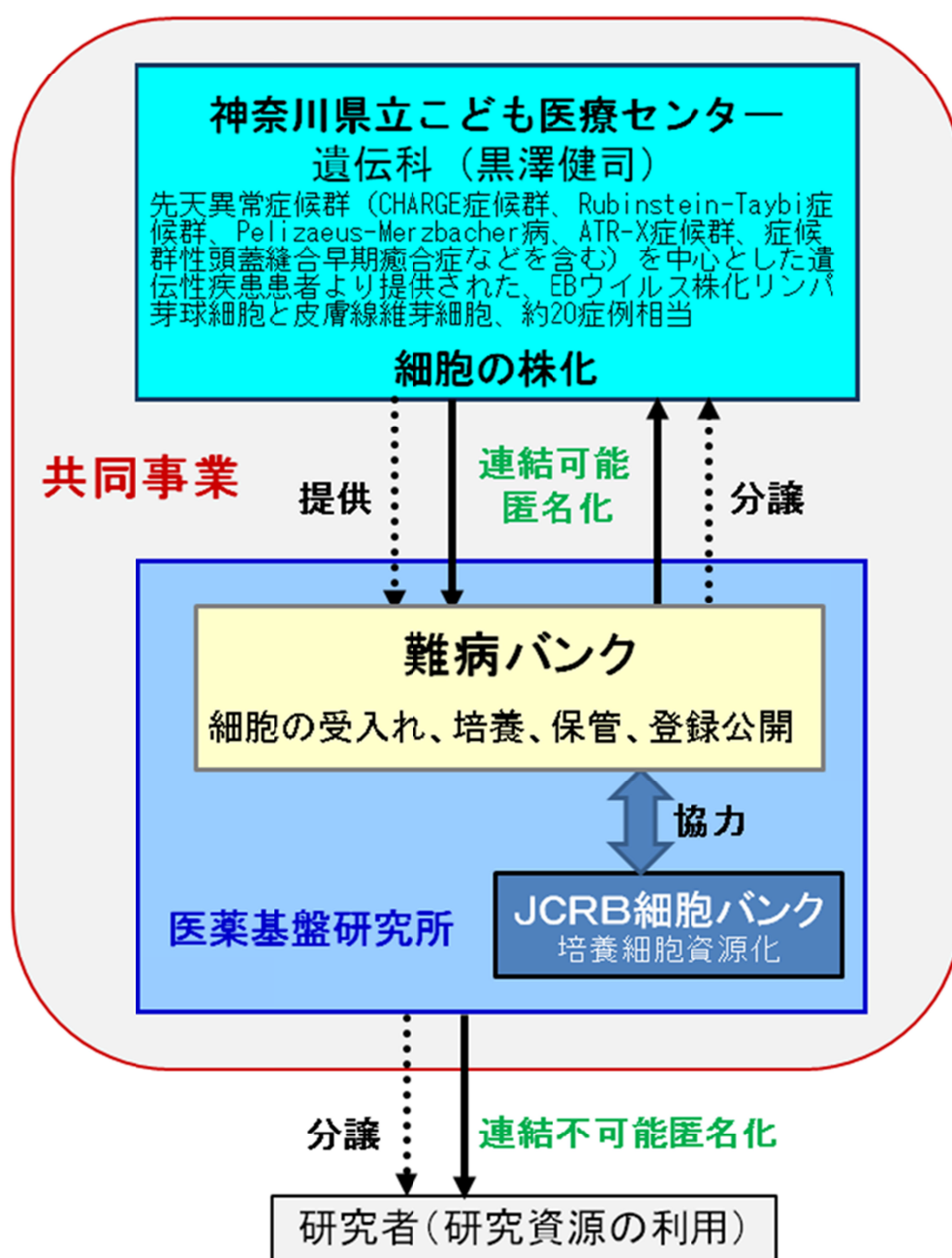


図 1



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）  
総合研究報告書

先天性異常症候群の疾患特異的情報の患者家族への提供に関する研究

研究分担者 氏名 大橋 博文  
埼玉県立小児医療センター遺伝科

**研究要旨**

本分担研究として、以下の3点を行った、1) アンジェルマン症候群の疾患特異的成長手帳の作成。本研究班全体として作成した、先天異常症候群16疾患に関する疾患特異的成長手帳の中の1つとして作成。2) 先天異常症候群の集団外来の推進。先天異常症候患者家族への情報の還元と心理支援の実践を目的としたもので、平成24年度は、6月から12月まで、毎月2回、計14回の外来を開催した。参加家族数は2～30（平均12）家族、他県からの参加家族も平均3家族あった。アンケート（回収率67%）では、とてもよかった71%、よかった28%をあわせて99%。どちらでもないとの評価の方が1名のみであった。平成25年度は、計15回の外来を開催した。参加家族数は4～27家族（平均12家族；他県からの参加も平均3家族）であり、合計すると、参加家族数は延べ181家族、参加人数は407名となった。新たな形態の集団外来として、個別の疾患の枠を超えた疾患横断的な集団外来の開催も試みた。3) “ダウン症候群における社会性に関連する能力の退行用様症状の診断の手引き”の策定と周知。治験として“退行用症状が認められ、日常生活能力に支障がみられるダウン症候群患者を対象にしたプラセボ対照二重盲検比較試験及び非盲検長期継続試験”が行われているが、その前提として、このいわゆる急激退行とい病態の定義が明確となり、社会的な認知を得ることが重要と考えられるため、この病態についての診断の手引きの策定と周知を行った。

研究協力者

清水 健司（埼玉県立小児医療センター遺伝科）  
西牧 謙吾（国立特別支援教育総合研究所）

**A．研究目的**

先天異常症候群の疾患特異的な自然歴情報の臨床現場への還元は必ずしも十分に系統だっているとは言いがたい。そういった疾患情報を家族へ還元につなげるために、分担研究では次の3点を進めた。1) アンジェルマン症候群の疾患特異的成長手帳の作成。疾患の自然歴に基づく年齢に応じたアンジェルマン症候群の疾患特異的健康管理手帳の作成を進めた。2) 先天異常症候群の集団外来の推進。種々の先天異常症候群について、患者が通院する医療施設での疾患集団外来の開催を通じた患者家族への情報提供と心理支援の実践を行う。3) ダウン症候群における社会性に関連する能力の退行様症状の診断の手引き”の策定と周知。ダウン症候群の青年期以降に日常生活適応の水準が急激に低下する病態があり、“急激退行”（菅野らが1993年に提唱）と称され、その基盤には脳内のコリン作動性障害の存在が指摘されている。このコリン作動性障害を改善するア

セチルコリンエステラーゼ阻害薬（アルツハイマー型認知症の対症薬）である塩酸ドネペジルの有効性が臨床研究により示唆されている。それを受けて治験として“退行用症状が認められ、日常生活能力に支障がみられるダウン症候群患者を対象にしたプラセボ対照二重盲検比較試験及び非盲検長期継続試験”が行われることとなった。その前提として、このいわゆる急激退行とい病態の定義が明確となり、社会的な認知を得ることが重要と考えられるため、この病態についての診断の手引きの策定と周知を行うこととした。

**B．研究方法**

**1) アンジェルマン症候群の疾患特異的成長手帳の作成。**

小崎班全体で、疾患横断的に共通のフォーマットを検討し、それに従った患者の年齢に応じたチェックポイントを明示したアンジェルマン症候群の疾患特異的成長手帳を作成する。また、平成21年度に本分担研究者が研究代表者として行った「アンジェルマン症候群の病態と教育的対応の連携に関する研究」から、本症98名の患児の担任教師から実際の教育状況をアンケート調査で取

集・整理して本症の教育ガイドブックを作成するための準備として、その構成の検討も行った。

## 2) 先天異常症候群の集団外来の実践

基本的に毎月2疾患を取り上げて、埼玉県立小児医療センターに通院中の患者家族に郵送で集団外来開催の案内を行い、事前申し込みの予約を行う。集団外来のプログラムは、医療サイドからの情報提供と自由意見交流会か、自由意見交流会単独とした。これらの集団外来の進行コーディネーターは医師ではなく認定遺伝カウンセラーが担当した。集団外来参加者全員での集合写真撮影を行い、参加者に後日郵送した。また、平成24年度には、参加者にアンケートを行った。アンケートの内容は、今の気持ちとして、外来に参加してよかったか？、目的を果たすことができたか？、役に立つ情報が得られたか？、次回の集団外来に参加したいか？という観点から、とてもそう思う、そう思う、どちらでもない、そう思わない、全くそう思わない、の5段階の中から選択し、さらに具体的な気持ちを自由に記載してもらった。また、現在子育てに困っていること、または工夫していることなどについても記載してもらったこととした。取り上げる疾患の選定については、比較的頻度が高く受診患者数が多い疾患をはじめ、共有すべき重要な情報や新たな知見がある場合、臨床研究の推進との関連がある場合、新たに診断を受けた患児や集団外来開催の家族からの希望が多い場合などを勘案して決定した。

## 3) “ダウン症候群における社会性に関連する能力の遅延様症状の診断の手引き”の策定と周知。

本研究班と密接に連携している日本小児遺伝学会（理事長：小崎健次郎研究班長；薬事委員長：大橋博文県有分担者）として、診断の手引きを策定し、学会ホームページから公開する。2010年度難治性疾患克服研究事業「急激退行症（21トリソミーに伴う）の実態調査と診断基準の作成」研究班が提唱した診断基準（平成22年度 総括・分担研究報告書；平成23（2011）年3月）を参考にした。

## C. 研究結果

### 1) アンジェルマン症候群の疾患特異的成長手帳の作成

本研究班全体として策定した共通フォーマットに則して、アンジェルマン症候群の疾患特異的健康管理手帳を作成した。また、今後の課題となったが、アンジェルマン症候群の教育現場で使用できるような教育ガイドブックの作成の準備として、ガイドブックの構成として、a) アンケートの趣旨、b) アンジェルマン症候群の医学的情報（原因、遺伝性、病態、症状、治療など）c) アンケート実施方法の解説、d) 収集したアンケートの大まかな解析（回収率、地域、年齢、タイプ別など）e) アンケート収集データ（基本的に全てを載せる）f) 質問項目別に類型化し代表的実践例を記載、g) エンジェルマンの会（全国の親の会）の紹介、h) まとめ、とすることを検討した。

### 2) 先天異常症候群の集団外来の実践

平成24年度に開催した集団外来の状況を表1に示す。本年6月から12月まで、毎月2回、計14回

表1. 平成24年度開催 先天異常症候群 日付順開催状況とアンケート結果

日付	疾患名	参加人数	家族数	他県より 家族数	他県より 総人数	アンケート					アンケート 回収率
						とてもよ かった	よかった	どちらで もない	あまり よくな かった	よくな かった	
2012/6/12	ウィリアムス症候群	65	24	9	20	13	4				70.83%
2012/6/19	18q-リソグ18症候群	21	8	1	2	7					87.50%
2012/7/10	2q-症候群	6	2	0	0	1					50.00%
2012/7/31	2回コフィンシリス症候群	15	7	0	0	3	3				85.71%
2012/8/21	ラッセルシルバー症候群	15	6	1	2	1	1				33.33%
2012/8/28	ヤコブセン症候群(11q-症候群)	9	3	0	0	2					66.67%
2012/9/11	コステロ症候群	13	6	0	0	3	3				100.00%
2012/9/18	ソトス症候群	28	15	3	3	10	3				86.67%
2012/10/16	22q11欠失症候群	61	30	3	4	19	9				93.33%
2012/10/19	WAGR症候群	12	7	1	2	3	2	1			71.43%
2012/11/13	コルネリアデランゲ症候群	25	10	1	6	2	2				40.00%
2012/11/20	モザイクDS	23	8	0	0	2	2				50.00%
2012/12/11	カブキ症候群	29	17	8	14	6					35.29%
2012/12/18	ブラダーウィリー症候群	49	25	17	7	未	未				
	2012年開催回数 14回										
	2012年合計	371	168	44	60	72	29	1			
	2012年平均	26.50	12.00	3.14	4.29	71.0%	28.0%	1.0%			66.98%

の開催だった。参加家族数は2～30（平均12）家族、他県からの参加家族も平均3家族あった。アンケート（回収率67%）では、とてもよかった71%、よかった28%をあわせて99%。どちらでもないとの評価の方が1名のみであった。

平成25年度は、4月から12月まで、月2回を基本に、計15回開催した（表2）。参加家族数は4～27家族（平均12家族）、他県からの参加も平均3家族であった。すべての外来を合計すると、参加家族数は延べ181家族、参加人数は407名となった。平成25年度の新たな集団外来の試みとして、個別の疾患の枠を超えた疾患横断的な集団外来を開催した。1）ピット・ホプキンス症候群とモワット・ウィルソン症候群の合同集団外来。互いに稀少疾患であり、それぞれ3家族と2家族をフォロー中であった。2疾患ともに重度の発達遅滞などの共通する症状をもつ。共通点と差異とを意識しつつ、疾患の自然歴と健康管理の情報提供と家族間の交流を行ったが、アンケート結果では大変有意義との回答を得た。2）就学をテーマとして疾患横断的な集団外来。疾患の種類を問わず、共通して多くの患児・家族が遭遇する課題がある。その代表の1つが就学問題である。本年、この就学をテーマとして疾患横断的な集団外来を開催した。具体的には、個別の集団外来を開催している23疾患（発達遅滞を伴う）の患児の中で、2015年度就学予定（5才児）と2016年就学予定（4才児）のもの62名を選び、外来の案内を行った。その結果16人（総人数31人）が参加した。

### 3)「ダウン症候群における社会性に関連する能力の遅延様症状」の診断の手引きの策定と周知。

日本小児遺伝学会を通して、以下のように本病態の診断の手引きを策定し学会ホームページから公開した。

<診断の手引き>下記の9診断項目の中で、比較的短期間に該当項目がでそい、それらが数か月以上持続する項目数が5以上の場合「確定」、2-4の場合「疑い」、0-1項目の場合「否定」とする。なお、類似の症状を呈する除外疾患を鑑別する必要がある。

診断項目：

- (1) 動作緩慢（Motor retardation）
- (2) 乏しい表情（Lack of facial expression）
- (3) 会話・発語の減少（Mutism）
- (4) 対人関係において、反応が乏しい（Lack of interpersonal response）
- (5) 興味消失（Markedly diminished interest or pleasure）
- (6) 閉じこもり（Social withdrawal）
- (7) 睡眠障害（Sleep disturbance）
- (8) 食欲不振（Appetite loss）
- (9) 体重減少（Weight loss）

注釈：発症前の状況や日常生活能力において個人差が非常に大きいことと、知的障害がありコミュニケーションが充分に取ることが難しいことも想定されるため、本人に加え、本人を良く知るケアギバーからの情報の聴取が重要である。また、

表2. 2013年度開催 先天異常症候群集団外来開催状況

日付	疾患名	テーマ	家族数	参加人数	他県よりの家族数	他県よりの総人数
2013/4/30	18q-リング18症候群	疾患の自然歴と健康管理	6	11	1	2
2013/5/14	チャージ症候群	疾患の自然歴と健康管理	8	16	1	3
2013/6/4	5p-症候群	疾患の自然歴と健康管理	11	32	3	9
2013/6/11	コフィン・シリス症候群	疾患の自然歴と健康管理	6	14	2	5
2013/8/6	陥裂狭小症候群	疾患の自然歴と健康管理	4	12	0	0
2013/7/2	ヤコブセン症候群	疾患の自然歴と健康管理	5	12	1	2
2013/8/27	ソトス症候群	疾患の自然歴と健康管理	17	52	2	7
2013/9/3	22q11欠失症候群	疾患の自然歴と健康管理	17	35	2	6
2013/9/10	ルビンシュタイン・タイビ症候群	疾患の自然歴と健康管理	6	13	0	0
2013/10/8	ピット・ホプキンス症候群 モワット・ウィルソン症候群	疾患の自然歴と健康管理	5	13	2	5
2013/10/29	ヌーナン症候群	疾患の自然歴と健康管理	19	38	3	7
2013/11/5	疾患横断的研修会	就学について	16	31	5	11
2013/11/12	カブキ症候群	先輩のお母さんの話	17	32	11	22
2013/12/3	ウィリアムス症候群	作業療法的発達特性	27	60	10	23
2013/12/17	プラダー・ウィリー症候群	カレーバイキング	17	36	4	13

2013年開催回数 15回

2013年合計	181	407	47	115
2013年平均	12	27	3	8

その状況が環境整備などでも数ヶ月以上持続するものを所見として取り上げる。(1)から(9)の諸症状は、経時的に個々に出現し、項目数が増加して行くこともあるし、該当項目がほぼ同時に出現してくる事もある。しかし、上記のように該当項目数が判定時に一定の数に到達することを確認する事が診断に必要である。

除外疾患：

- (1) 脳炎・脳腫瘍・髄膜炎・頭部外傷などを合併している、または後遺症を来したもの
- (2) 環軸脱臼で症状を呈したもの
- (3) 高度難聴・高度視力異常を来しているもの
- (4) 甲状腺機能異常症
- (5) 日常生活に影響を与えうる肝疾患に罹患しているもの
- (6) 関節炎、重度筋炎に罹患しているもの
- (7) うつ病
- (8) てんかん
- (9) 広汎性発達障害
- (10) 上記以外の、原因が特定できる器質性疾患

## D. 考察

### 1) アンジェルマン症候群の疾患特異的成長手帳の作成

アンジェルマン症候群の自然歴情報に基づいた成長過程に沿った健康管理手帳を作成した。こういった手帳の作成によって医療ケアの標準化をはかることは全国的な本症患者の健康管理の質の向上に寄与する者と考えられる。また、今後、この手帳の内容を拡大して、教師向けの教育支援ガイドブックへと発展が望まれる。

### 2) 先天異常症候群の集団外来の実践

先天異常症候群のほとんどは稀少疾患である。それゆえに、診断された患者家族の不安と孤独は深いものとなる。先天異常症候群の診断と健康管理のためのフォローアップは医療機関で行われる。その医療機関で開催される集団外来は、上記の不安と孤独をもつ患者家族の心理的支援として大変有益と思われる。また新たに、疾患横断的な集団外来にも取り組んだ。疾患は異なっても、共通した心配点をもつことは稀ではない。症状が類似する疾患同士、あるいは共通したテーマを設定しての集団外来は、きわめて稀少な疾患の集団外来開催の実現、また効率のよい情報提供と家族間での意見交換に役立つ一つの方法と考えられた。

### 3) “ダウン症候群における社会性に関連する能力の退行様症状の診断の手引き”の策定と周知。

“退行様症状がみられ、日常生活能力に支障がみられるダウン症候群患者を対象にE2020の有効性及び安全性を確認するプラセボ対照二重盲検比較試験及び非盲検長期継続試験”が2013年度に開始された。ダウン症候群は頻度が高く、先天異常症候群の代表的疾患である。合併症の治療成績の向上によって生命予後は格段に改善して、その寿命は約60才となり、これから成人期の健康管理は重大な課題となっている。その一つが今まで

できていたことが比較的短期間のうちに急にできなくなり生活に支障を来す“急激退行”の病態である。これに対する塩酸ドネペジル療法の治験が開始されたことは、先天異常症候群における精神神経機能の改善をめざした画期的なことである。今後様々な先天異常症候群に関する治験の進展が期待されるが、その際、学会や研究班による病態の明確な定義や診断基準を整備し、社会的な認定を確立していくことは治験の推進に欠かせない。先天異常症候群の治療を視野にいたれた本研究班と日本小児遺伝学会のこの連携は極めて有意義と考えられる。

## E. 結論

先天異常症候群の疾患特異的な自然歴情報の臨床現場への還元の方法の検討として、1) アンジェルマン症候群の疾患特異的成長手帳の作成、2) 先天異常症候群集団外来の推進、3) ダウン症候群における社会性に関連する能力の退行用症状の診断の手引き”の策定と周知、に取り組んだ。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Miyake N, Koshimizu E, Okamoto N, Mizuno S, Ogata T, Nagai T, Kosho T, Ohashi H, Kato M, Sasaki G, Mabe H, Watanabe Y, Yoshino M, Matsuishi T, Takanashi J, Shotelersuk V, Tekin M, Ochi N, Kubota M, Ito N, Ihara K, Hara T, Tonoki H, Ohta T, Saito K, Matsuo M, Urano M, Enokizono T, Sato A, Tanaka H, Ogawa A, Fujita T, Hiraki Y, Kitanaka S, Matsubara Y, Makita T, Taguri M, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saitsu H, Yoshiura K, Matsumoto N, Niikawa N. MLL2 and KDM6A mutations in patients with Kabuki syndrome. *Am J Med Genet A*. 2013 161:2234-43.
2. Aoki Y, Niihori T, Banjo T, Okamoto N, Mizuno S, Kurosawa K, Ogata T, Takada F, Yano M, Ando T, Hoshika T, Barnett C, Ohashi H, Kawame H, Hasegawa T, Okutani T, Nagashima T, Hasegawa S, Funayama R, Nagashima T, Nakayama K, Inoue S, Watanabe Y, Ogura T, Matsubara Y. Gain-of-function mutations in RIT1 cause Noonan syndrome, a RAS/MAPK pathway syndrome. *Am J Hum Genet*. 2013 93:173-80
3. Takahashi M, Ohashi H. Craniofacial and dental malformations in Costello syndrome: A detailed evaluation using multi-detector row computed tomography. *Congenit Anom*. 2013 53:67-72

4. Kosho T, Okamoto N, Ohashi H, Tsurusaki Y, Imai Y, Hibi-Ko Y, Kawame H, Homma T, Tanabe S, Kato M, Hiraki Y, Yamagata T, Yano S, Sakazume S, Ishii T, Nagai T, Ohta T, Niikawa N, Mizuno S, Kaname T, Naritomi K, Narumi Y, Wakui K, Fukushima Y, Miyatake S, Mizuguchi T, Saitsu H, Miyake N, Matsumoto N. Clinical correlations of mutations affecting six components of the SWI/SNF complex: detailed description of 21 patients and a review of the literature. Am J Med Genet A. 2013 161:1221-37
5. Fujii K, Ohashi H, Suzuki M, Hatsuse H, Shiohama T, Uchikawa H, Miyashita T. Frameshift mutation in the PTCH2 gene can cause nevoid basal cell carcinoma syndrome. Fam Cancer. 12:611-4, 2013
6. Nishimoto H, Mochizuki H, Iida M, Ohashi H. Patient with terminal 9 Mb deletion of chromosome 9p: Refining the critical region for 9p monosomy syndrome with trigonocephaly. Congenit Anom 53: 49-53, 2013
7. Iijima K, Someya T, Ito S, Nozu K, Nakanishi K, Matsuoka K, Ohashi H, Nagata M, Kamei K, Sasaki S. Focal segmental glomerulosclerosis in patients with complete deletion of one WT1 allele. Pediatrics 129: e1621-5, 2012

## 2 . 学会発表

なし。

## G . 知的財産権の出願・登録状況

なし。

## 1 . 特許取得

なし。

## 2 . 実用新案登録

なし。

## 3 . その他

特になし。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）  
総合研究報告書

先天異常症候群研究事業への患者家族の参加と情報提供に関する研究

研究分担者 水野誠司  
愛知県心身障害者コロニー中央病院 臨床第一部長

**研究要旨**

稀少な先天異常症候群の研究は、特定の疾患群を研究対象とする研究者とその患者を診療する臨床医と研究に協力する意志を持つ患者家族との共同作業である。臨床医の役割は研究者に対してはその疾患を臨床的に正確に診断し、研究に資する患者の検体を円滑に研究者に提供することであり、患者家族に対しては疾患に関する情報を提供して疾患の治療、特異的な合併症の予防などにより生活の質の向上を図る。患者家族に対して研究事業への参加を促し、その成果を患者と家族に還元するための一形態としては、全国的な患者家族会がその役割を担う場合があるが、疾患の数に比して実際に存在する患者家族会は少ないため、通院患者を対象に医療機関主導型の集団外来を開催した。同じ先天異常症候群を持つ患児と両親が同一日に集合して診察を受け、疾患概要と最新知見の説明、療育担当者による生活指導、質疑応答と家族の自己紹介、家族間の情報交換の場の提供を行うものである。事後アンケートでは継続的な交流の場と情報提供を求める要望が多く、特に稀少疾患においては疾患別ウェブサイトの構築がその一助になると考えた。集団外来のために費やす準備期間とスタッフの労力は一般病院における保険医療の枠組みでは行い難く制度的な支援も必要である。また集団外来対象患者の選定のため、医療機関における先天異常症候群患者の診療情報管理に遺伝性疾患に特化したデータベースが有用であった。

**A . 研究目的**

先天異常や稀少疾患の研究においては、患者の検体を用いる基礎研究においても患者の臨床情報を扱う臨床研究においても、患者家族の研究事業への協力が不可欠である。

稀少疾患の患者家族への情報提供と研究への参加を依頼する手段として、患者家族の団体を窓口として連携する方法がある。小児科領域の先天異常症候群の患者団体はその疾患数に比して少ない。全国に散在する患者家族が自然発生的に同一疾患を有する他の患者と知り合う機会を得ることは困難であるため、医療や福祉を提供する側が当初はその機会を設定する必要がある。

医学情報のみならず生活全般の情報を求める家族に対する支援の一形態として、同一疾患の患児が特定の日に集合して診療、学習、交流を行う集団外来を定期開催し、それを事後検証することでその意義と今後に向けた問題点を確認する。

**B . 研究方法**

集団外来の対象の選定：

通院中の同疾患の患者を自家製のデータベースから抽出し、参加者10～15名程度を想定して参加者の年齢差が9歳を越えないように年齢幅を設定。

家族への通知

ダイレクトメールで直接患者家族に通知すると同時に病院ウェブサイト掲示した。参加者間の情報交換のための個人情報表示の可否を文書で確認した。患児以外の当日参加家族人数について確認。当日に医師及びスタッフに質問したい事項について記載を求めた。

事後評価

事後評価として参加者に対するアンケート調査、企画及び実施職員の意見聴取、及び費用計算。

**C . 研究結果**

【集団外来の実施】

2008年から2013年までに計16回の集団外来を開催した。

疾患対象と疾患頻度

ダウン症候群（1/700人）、プラダー・ウィリー症候群（1/10000人）、Sotos症候群（1/14000人）、Kabuki症候群（1/32000）、1p36欠失症候群（1/10000人）、Mowat-Wilson症候群（1/100000人）、CHARGE症候群（1/10000人）、ウィリアムズ症候群（1/10000人）、軟骨無形成症（1/25000）、4p-症候群（1/50000人）、5p-症候群（1/10000人）、コルネリアアデラング症候群（1/50000人）、Costello,CFC症候群（1/50000～100000人）



## 集団外来の主な流れ

1. 受付（資料、参加者名簿配布）
2. 医師（小児科、小児神経科、整形外科など）及び療法士による講演（リハビリ、療育関連）
3. 質疑応答
4. 自己紹介
5. 集合写真撮影
6. 自由交流タイム
7. 個別診察

## 参加職員

医師 1~3 名 事務職員 1 名 看護師 2-4 名  
ケースワーカー 1 名 療育部門療育士 1~2 名  
病院保育士 1 名 ボランティア(3~8 名)

## 参加患者数

8 名~20 名

## 主な事前質問事項

複数診療科の医師により治療方針が異なることに対する不安。

同じ遺伝子変異で何故症状が異なるのか知りたい

遺伝子の病的変異の発症メカニズムについて知りたい

当該症候群の患児はどんなことが得意か知りたい。

将来の進路、進学について

食事のリハビリ、言語の療育について

将来の結婚や出産について

歩行時の症状について

## 主なアンケート結果（自由記載抜粋）

このような集まりを毎年開催して欲しい。

同じ悩みを持つご両親の話を聞いて気持ちが楽になった。

同じ市内にいる患者さんを知って嬉しかった。

参加者よりも高い年齢の患児の参加を希望する。

予定があらかじめ早めに周知して欲しい。

託児施設を設けてほしい。学校が休みの期間に開催してほしい。内容は自分が知っていることが多かった。

## 主たる費用（参加者 10 名の場合）

歳入 96 千円

3,200 円×10 人×3 回=96,000 円

3,200 円(再診料 70 点 小児療養指導料 250 点)

支出:(最小の場合)

医師 1 名、事務職員 1 名、看護師 2 名、ケースワーカーまたは遺伝カウンセラー 1 名、療育部門療育士 1 名、病院保育士 1 名の 4 時間相当の労務費用(準備 30 分×2 回+当日 3 時間)

## 【自家製の患者情報データベースの作成】

集団外来に参加する患者の管理には自家製のデータベースソフトを用いた。

これは FileMaker 社のデータベース作成ソフトウェア FileMaker Pro Ver12 (ファイルメーカー社)を用いて、診療と診断に必要な下記の項目でフィールドを作成したもので、一画面で患者の主要な情報が一覧できるように作成し、同一疾患の患児や同じ身体的特徴を有する患児の抽出に有用である。以下に基本的な項目を記載する。

## 【基本診療情報】

氏名、生年月日、性別、同胞の数、家族構成、出生時の父母の年齢、紹介元医療機関、紹介元【遺伝歴、周産期情報】

家系内の主な保因者情報、周産期の仮死の有無。

## 【主要所見】

複数の奇形所見の中で診断的価値があると思われる特記すべき 8 所見を記入。

## 【患者画像】

データベースとは別の領域に患者別フォルダーに身体所見の画像を保存。

## 【診断名】

既知の疾患名を有する場合は、診断名、染色体異常名を記載。未診断の場合は、MCA/MR 他、特記すべき合併症を英語で記載。

## 【身体計測値】

出生時の在胎週数、身長、体重、頭囲を全例記載。現在の身長、体重、頭囲を SD 値で記載。

## 【特徴的身体所見】

自由記載で 160 字の入力が可能。

## 【遺伝学的検査】

染色体 G 分染核型、マイクロアレイ検査(染色体番号と開始点と終点の塩基番号)、遺伝子検査その他の遺伝学的検査

## 【画像及び各種検査結果】

中枢神経系の画像所見、主な画像診断所見、骨年齢、主な検査所見。

## 【合併症及び過去及び現在の医療】

循環器合併症、眼科合併症、耳鼻科合併症、整形外科的合併症、歯科合併症、外科泌尿器合併症、内分泌的合併症、神経科および精神科合

併症の項目を作成して、合併症や必須検査受検の有無、現在の通院状況を記載。

【発達発育歴】

発達のマイルストーンとなる寝返り、坐位、始歩、始語の月齢を記載。DQ 及び IQ の数値も記載。

【療育歴】

【その他】

現在の投薬内容、生活上の問題点、必要な医療的ケアの内容(胃瘻、気管切開など)の項目を設けた。

## D. 考察

先天奇形症候群の診断の患者家族にとっての利益は、合併症の早期診断と治療、次子再罹患率などの遺伝カウンセリング、フォローアップスケジュールの策定、全生活史の理解、同じ疾患の患者家族との交流が可能となること等であるが、患者家族が直接に診断のメリットを感じられるのは、全生活史の理解(将来の理解)と同一疾患患者家族との交流である。

稀少先天異常疾患の研究事業の成果を患者家族に還元する手段の一つとして、同一疾患の患者家族を同一の日時に医療機関で診療と情報提供と交流を行う集団外来を行い検討した。我々が把握する範囲では国内の主要な小児病院及び療育病院の一部で開催されている。

患者支援の一つの形態として同じ疾患を持つ患者家族が特定の日に同じ場所に集い、疾患の最新情報や療育についての指導を受け、患者家族同士で交流する集団外来は有効な支援の方法の一つであると考えられた。特により年齢層を同一にしたグループ外来での家族の満足度が高かった。

十数家族の3時間の集まりのために費やす準備期間、関わるスタッフの数は多大であり、一般病院の採算を考慮した診療では行い難い面もある。稀少疾患のグループ外来が普及するためには制度的な支援も必要であろう。

今回の対象疾患はダウン症候群を除き、1/10000人~1/100000人の疾患であるが、稀少疾患の場合には、一施設だけでは複数の患者家族を集めることは困難であり、全国的な規模で同一疾患の患者家族を集めた企画が必要であろう。また今後課題はさらに稀少な先天奇形症候群の患者家族支援をいかに行うかである。近年のゲノムアレイ法、全エクソン解析の普及によって、特定の診断名を持たない先天異常の診断が可能になったが、その場合には今回のような同一原因の患者同士の交流は更に困難である。

極めて稀な疾患の場合には日本全体及び海外の医療機関との情報交換やDecipherなどの登録患者との交流も医療機関が介在する形で視野に入れるべきであろう。

## E. 結論

先天異常症候群の遺伝学的研究事業への患者家族の参加と研究成果の還元のための一形態として集団外来を実施した。極めて稀な疾患においては医療機関主導の患者家族会の設立が、研究事業の継続と患者家族の継続的な支援に有用であると考えられた。

医療機関における先天異常症候群患者の診療情報管理には、遺伝性疾患に特化したデータベースが有用であった。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Hirai M, Muramatsu Y, Mizuno S, Kurahashi N, Kurahashi H, Nakamura M. Developmental changes in mental rotation ability and visual perspective-taking in children and adults with Williams syndrome. *Front Hum Neurosci.* 2013 Dec 11;7:856

2) Shimizu K, Wakui K, Kosho T, Okamoto N, Mizuno S, Itomi K, Hattori S, Nishio K, Samura O, Kobayashi Y, Kako Y, Arai T, Oh-Ishi T, Kawame H, Narumi Y, Ohashi H, Fukushima Y.

Microarray and FISH-based genotype-phenotype analysis of 22 Japanese patients with Wolf-Hirschhorn syndrome. *Am J Med Genet A.* 2013 Dec 19. [Epub ahead of print]

3) Nishi E, Takamizawa S, Iio K, Yamada Y, Yoshizawa K, Hatata T, Hiroma T, Mizuno S, Kawame H, Fukushima Y, Nakamura T, Kosho T. Surgical intervention for esophageal atresia in patients with trisomy 18. *Am J Med Genet A.* 2013 Dec 5. [Epub ahead of print]

4) Miyake N, Koshimizu E, Okamoto N, Mizuno S, Ogata T, Nagai T, Kosho T, Ohashi H, Kato M, Sasaki G, Mabe H, Watanabe Y, Yoshino M, Matsuishi T, Takanashi J, Shotelersuk V, Tekin M, Ochi N, Kubota M, Ito N, Ihara K, Hara T, Tonoki H, Ohta T, Saito K, Matsuo M, Urano M, Enokizono T, Sato A, Tanaka H, Ogawa A, Fujita T, Hiraki Y, Kitanaka S, Matsubara Y, Makita T, Taguri M, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saitsu H, Yoshiura K, Matsumoto N, Niikawa N.

MLL2 and KDM6A mutations in patients with Kabuki syndrome.  
Am J Med Genet A. 2013 Sep;161(9):2234-43

5) Suzumori N, Kaname T, Muramatsu Y, Yanagi K, Kumagai K, Mizuno S, Naritomi K, Saitoh S, Sugiura-Ogasawara M. Prenatal diagnosis of X-linked recessive Lenz microphthalmia syndrome.  
J Obstet Gynaecol Res. 2013 Nov;39(11):1545-7

6) Aoki Y, Niihori T, Banjo T, Okamoto N, Mizuno S, Kurosawa K, Ogata T, Takada F, Yano M, Ando T, Hoshika T, Barnett C, Ohashi H, Kawame H, Hasegawa T, Okutani T, Nagashima T, Hasegawa S, Funayama R, Nagashima T, Nakayama K, Inoue S, Watanabe Y, Ogura T, Matsubara Y. Gain-of-function mutations in RIT1 cause Noonan syndrome, a RAS/MAPK pathway syndrome.  
Am J Hum Genet. 2013 Jul 11;93(1):173-80.

7) Kosho T, Okamoto N, Ohashi H, Tsurusaki Y, Imai Y, Hibi-Ko Y, Kawame H, Homma T, Tanabe S, Kato M, Hiraki Y, Yamagata T, Yano S, Sakazume S, Ishii T, Nagai T, Ohta T, Niikawa N, Mizuno S, Kaname T, Naritomi K, Narumi Y, Wakui K, Fukushima Y, Miyatake S, Mizuguchi T, Saitsu H, Miyake N, Matsumoto N. Clinical correlations of mutations affecting six components of the SWI/SNF complex: detailed description of 21 patients and a review of the literature.  
Am J Med Genet A. 2013 Jun;161A(6):1221-37.

8) Fuke T, Mizuno S, Nagai T, Hasegawa T, Horikawa R, Miyoshi Y, Muroya K, Kondoh T, Numakura C, Sato S, Nakabayashi K, Tayama C, Hata K, Sano S, Matsubara K, Kagami M, Yamazawa K, Ogata T. Molecular and clinical studies in 138 Japanese patients with Silver-Russell syndrome.  
PLoS One. 2013;8(3):e60105.

9) Miyake N, Mizuno S, Okamoto N, Ohashi H, Shiina M, Ogata K, Tsurusaki Y, Nakashima M, Saitsu H, Niikawa N, Matsumoto N. KDM6A Point Mutations Cause Kabuki Syndrome.  
Hum Mutat. 2013 Jan;34(1):108-10

10) Takanashi J, Okamoto N, Yamamoto Y, Hayashi S, Arai H, Takahashi Y, Maruyama K, Mizuno S, Shimakawa S, Ono H, Oyanagi R, Kubo S, Barkovich AJ, Inazawa J. Clinical and radiological features of Japanese patients with a severe phenotype due to CASK mutations.  
Am J Med Genet A. 2012 Dec;158A(12):3112-8.

11) Yagihashi T, Kosaki K, Okamoto N, Mizuno S, Kurosawa K, Takahashi T, Sato Y, Kosaki R. Age-dependent change in behavioral feature in Rubinstein-Taybi syndrome.  
Congenit Anom (Kyoto). 2012 Jun;52(2):82-6.

12) Honda S, Hayashi S, Nakane T, Imoto I, Kurosawa K, Mizuno S, Okamoto N, Kato M, Yoshihashi H, Kubota T, Nakagawa E, Goto Y, Inazawa J. The incidence of hypoplasia of the corpus callosum in patients with dup (X)(q28) involving MECP2 is associated with the location of distal breakpoints.  
Am J Med Genet A. 2012 Jun;158A(6):1292-303.

13) Tsurusaki Y, Okamoto N, Ohashi H, Kosho T, Imai Y, Hibi-Ko Y, Kaname T, Naritomi K, Kawame H, Wakui K, Fukushima Y, Homma T, Kato M, Hiraki Y, Yamagata T, Yano S, Mizuno S, Sakazume S, Ishii T, Nagai T, Shiina M, Ogata K, Ohta T, Niikawa N, Miyatake S, Okada I, Mizuguchi T, Doi H, Saitsu H, Miyake N, Matsumoto N. Mutations affecting components of the SWI/SNF complex cause Coffin-Siris syndrome.  
Nat Genet. 2012 Mar 18;44(4):376-8

14) Naiki M, Mizuno S, Yamada K, Yamada Y, Kimura R, Oshiro M, Okamoto N, Makita Y, Seishima M, Wakamatsu N. MBTPS2 mutation causes BRESEK/BRESHECK syndrome.  
Am J Med Genet Part A 2012.158A:97-102.

## 2. 学会発表

1) 水野誠司、橋本真帆、菱川容子、木村礼子、山田憲一郎、山田裕一、若松延昭  
COACH 症候群(JS-H:Joubert syndrome with hepatic disease)の双生児例  
第 58 回日本人類遺伝学会 平成 25 年 11 月 23 日 仙台

2) 水野誠司、村松友佳子、谷合弘子、伊藤弘紀、三宅紀子、松本直通  
カブキ症候群患児にみられた DIP 関節拘縮と屈曲線消失  
第 53 回日本先天異常学会学術集会 2013 年 7 月 21 日 大阪

3) 村松友佳子、岡本伸彦、鈴森伸宏、要匡、柳久美子、谷合弘子、熊谷恭子、大林伸太郎、成富研二、齋藤伸治、杉浦真弓、水野誠司  
BCOR 遺伝子変異を認めた Lenz  
microphthalmia syndrome における表現型の  
検討  
第 53 回日本先天異常学会学術集会 2013 年 7  
月 21 日 大阪

4) S. Mizuno, Y. Muramatsu, N. Miyake, N.  
Matsumoto  
Distal interphalangeal joint contracture and  
absence of flexion crease in paediatric  
patients with Kabuki syndrome with MLL2  
mutation  
The European Human Genetics Conference  
Paris, June 8 , 2013

5) Y. Muramatsu, H. Kakizawa, K. Shimizu,  
H. Ohashi, S. Hayashi, J. Inazawa, S. Mizuno

Atypical interstitial deletion of 7q11.23  
containing whole ELN and partial LIMK1:  
Phenotype comparison with typical Williams  
syndrome  
The European Human Genetics Conference  
Paris, June 8 , 2013

**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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）  
分担研究報告書

CHARGE 症候群および Rubinstein-Taybi 症候群の疾患特異的健康手帳作成

研究分担者 大阪府立母子保健総合医療センター 遺伝診療科 岡本伸彦

### 研究要旨

CHARGE 症候群および Rubinstein-Taybi 症候群の健康管理に役立てるために疾患特異的健康手帳を作成した。年代別のガイドラインも作成した。CHARGE 症候群では 18 例の *CHD7* 遺伝子変異陽性例の自験例を、Rubinstein-Taybi 症候群では 16 例の *CREBBP* 遺伝子変異陽性例の自験例のデータを検討した。実際の外来指導でも試験的に使用した。両症候群の長期予後に関する文献資料は乏しく、まだ不明な点も多い。今後の研究の進展や内外の文献資料、他の専門医師、他職種や患者家族の意見を取り入れて内容を適宜更新し、有用性を高める予定である。

### 共同研究者

大阪府立母子保健総合医療センター 遺伝診療科  
大町和美、山本悠斗、井上佳世、三島祐子  
慶應義塾大学臨床遺伝学センター 小崎健次郎

### A. 研究目的

先天異常症候群の中で、CHARGE 症候群(CS) および Rubinstein-Taybi 症候群(RTS)は特有の臨床所見、経過を認める。CS も RTS も多様な合併症があり、多くの診療科の関与が長期にわたって必要な疾患である。新生児期、乳児期、幼児期、学童期、成人期と問題点も変遷する。長期的な面ではまだ不明な点も少なくない。保護者や関係者にとって、日常生活での注意点、合併症の予後予測、将来児はどのように育っていくか、というようなことは非常に気になる点である。CS および RTS の健康管理に役立てるために、遺伝子診断で確定した診断の確実な症例の情報を整理し、疾患特異的健康手帳を作成することが目的である。

また本研究班では治療法開発も重要なテーマであり、次年度に向けた方針も検討した。

### B. 研究方法

当研究班で集積されたデータ、研究分担者が勤務する大阪府立母子保健総合医療センターでフォロー中の CS および RTS 児についての診療経験、内外の文献から健康管理に必要な情報を集積した。実際に外来において CS および RTS 患者の親への疾患の説明に利用した。

CS および RTS について下記の診断基準に適合するとともに、遺伝子診断で変異が陽性の診断が確実な症例をもとに検討を行った。

最初に両疾患の診断基準を次に示す。

CHARGE 症候群(CS)は遺伝子変異により成長発達の遅れ、視聴覚障害、内臓疾患を伴う先天異常症候群である。責任遺伝子は *CHD7* である。CHARGE 症候群の診断基準を示す。

必発症状：

耳介奇形を伴う両側性難聴

低身長

発達遅滞を有する症例のうち、

大症状：

眼コロボーマ（種類を問わない）

「後鼻孔閉鎖または口蓋裂」

顔面神経麻痺または非対称な顔

小症状：

心奇形

食道気管奇形

矮小陰茎または停留精巣（男児）または

小陰唇低形成（女児）

→大症状 2 以上または大症状 1 + 小症状 2 を有する症例を CHARGE 症候群と診断する。

Rubinstein-Taybi 症候群(RTS)の診断基準を示す。

必発症状： 発達遅滞。

主要症状：

幅広の拇指・幅広の母趾

コルメラの延長

濃い眉毛・長い睫毛

発達遅滞を伴い、   を満たす場合に

Rubinstein-Taybi 症候群と診断する。

### C. 研究結果

慶應義塾大学小児科、臨床遺伝学センターにおいて、CS の *CHD7* 遺伝子解析および、RTS の *CREBBP* 遺伝子解析を行った。その結果、CS では 18 例の変異陽性例を診断し、RTS では 16 例の変異陽性例を診断できた。変異陽性例は全例診断基準に適合した。変異は欠失、フレームシフト、ナンセンス変異、ミスセンス変異、フレームシフト変異など多様であった。変異未解析例も含め、1 医療機関としては、CS についても RTS についても多くの症例を経験している。年齢層は 2 歳か

ら成人例まで存在した。遺伝子変異で確定した症例を通じて診療指針、健康管理ガイドラインを作成した。文献的考察も行った。

健康管理ガイドラインでは新生児期、乳児期、幼児期、学童期、成人期にわけて記載し、簡便にチェック項目を確認できるようにした（資料2：診療の手引き）。

#### D．考察

CS や RTS のような稀少な多発先天異常症候群や難治性疾患においては健康管理に必要な情報が十分ではない。英語圏においては各種先天異常症候群の健康管理や長期予後の特徴を整理した論文や成書が多く存在するが、日本独自の資料は乏しいのが現状である。特に、患者家族や患者に関わる通園施設職員、保育士、学校教師などが必要とする情報は得られにくく、患児の健康管理に不安を持つ場合が少なくない。今回、1 医療機関において経験した症例で遺伝子解析によって多数例を確定診断できた。

CS や RTS は新生児期から、小児科、小児外科、心臓外科、眼科、耳鼻咽喉科、口腔外科、形成外科、整形外科など多彩な診療科が長期にわたって対応が必要な疾患である。臨床所見は一定のパターンは有するものの、合併症の内容や重症度も個人差が大きい。長期的にどのような経過をたどるのが注意深いフォローが要求される。

適切な時期に必要な診療を行い、合併症の予防や早期診断を行うことは患者の QOL 向上のために必要である。また、早期に自然歴を把握することで、長期的見通しをもった育児が可能となる。今回作成した健康管理の冊子は患児の健康管理や療育に関わる様々なスタッフ、保護者に有用なものと考えられる。

研究分担者の所属する医療機関においても外来診療に用いており、患者の疑問に答えることができるように対応している。

CS や RTS の長期予後に関する文献資料は乏しいのが現状である。本研究班では一部の年長患者の状況も調査している。こうした新しい内容を加えてさらなる充実をはかることが必要と考えている。

#### E．結論

遺伝子診断で確定した症例の情報をもとに CS および RTS の健康管理ガイドラインを作成した。各分野の専門家や患児の保護者の意見も取り入れて、適宜改訂を行う予定である。今後も自験例や文献例からの新しい医学的知見も盛り込んで更新する予定である。

遺伝子診断で確定した症例の中で iPS 細胞作成を行い、発症機構の解明や治療方法の研究に役立てていく方針である。

#### F．研究発表

- 1) Hayashi S, **Okamoto N**, Chinen Y, Takanashi JI, Makita Y, Hata A, Imoto I, Inazawa J. Novel intragenic duplications and mutations of CASK in patients with mental retardation and

microcephaly with pontine and cerebellar hypoplasia (MICPCH). *Hum Genet.* 2012. 131: 99-110

- 2) Misako Naiki, Seiji Mizuno, Kenichiro Yamada, Yasukazu Yamada, Reiko Kimura, Makoto Oshiro, **Nobuhiko Okamoto**, Yoshio Makita, Mariko Seishima, and Nobuaki Wakamatsu MBTPS2 mutation causes BRESEK/BRESHECK syndrome. *Am J Med Genet.* 2012. 158A: 97-102
- 3) Yukiko Kawazu, Noboru Inamura, Futoshi Kayatani, **Nobuhiko Okamoto**, Hiroko Morisaki Prenatal complex congenital heart disease with Loey-Dietz syndrome. *Cardiology in the Young.* 2012. 22: 116-119
- 4) Miyatake S, Miyake N, Touho H, Nishimura-Tadaki A, Kondo Y, Okada I, Tsurusaki Y, Doi H, Sakai H, Saitu H, Shimojima K, Yamamoto T, Higurashi M, Kawahara N, Kawachi H, Nagasaka K, **Okamoto N**, Mori T, Koyano S, Kuroiwa Y, Taguri M, Morita S, Matsubara Y, Kure S, Matsumoto N. Homozygous c.14576G>A variant of RNF213 predicts early-onset and severe form of moyamoya disease. *Neurology.* 2012. 78: 803-810
- 5) Nishina S, Kosaki R, Yagihashi T, Azuma N, **Okamoto N**, Hatsukawa Y, Kurosawa K, Yamane T, Mizuno S, Tsuzuki K, Kosaki K. Ophthalmic features of CHARGE syndrome with CHD7 mutations. *Am J Med Genet A.* 2012. 158A: 514-518
- 6) Tsurusaki Y, **Okamoto N**, Ohashi H, Kosho T, Imai Y, Hibi-Ko Y, Kaname T, Naritomi K, Kawame H, Wakui K, Fukushima Y, Homma T, Kato M, Hiraki Y, Yamagata T, Yano S, Mizuno S, Sakazume S, Ishii T, Nagai T, Shiina M, Ogata K, Ohta T, Niikawa N, Miyatake S, Okada I, Mizuguchi T, Doi H, Saitu H, Miyake N, Matsumoto N. Mutations affecting components of the SWI/SNF complex cause Coffin-Siris syndrome. *Nat Genet.* 2. 2012. 44: 376-378
- 7) Honda S, Hayashi S, Nakane T, Imoto I, Kurosawa K, Mizuno S, **Okamoto N**, Kato M, Yoshihashi H, Kubota T, Nakagawa E, Goto Y, Inazawa J. The incidence of hypoplasia of the corpus callosum in patients with dup (X)(q28) involving MECP2 is associated with the location of distal breakpoints. *Am J Med Genet A.* 2012. 158A: 1292-1303
- 8) Abe Y, Aoki Y, Kuriyama S, Kawame H, **Okamoto N**, Kurosawa K, Ohashi H, Mizuno S, Ogata T, Kure S, Niihori T, Matsubara Y. Costello and CFC syndrome study group in Japan. Prevalence and clinical features of Costello syndrome and cardio-facio-cutaneous syndrome in Japan: findings from a nationwide epidemiological survey. *Am J Med Genet A.* 2012. 158A: 1083-1094

- 9) Shimojima K, **Okamoto N**, Suzuki Y, Saito M, Mori M, Yamagata T, Momoi MY, Hattori H, Okano Y, Hisata K, Okumura A, Yamamoto T. Subtelomeric deletions of 1q43q44 and severe brain impairment associated with delayed myelination. *J Hum Genet.* 2012. 57: 593-600
- 10) Shimojima K, Mano T, Kashiwagi M, Tanabe T, Sugawara M, **Okamoto N**, Arai H, Yamamoto T. Pelizaeus-Merzbacher disease caused by a duplication-inverted triplication-duplication in chromosomal segments including the PLP1 region. *Eur J Med Genet.* 2012. 55: 400-403
- 11) Wada Y, Kadoya M, **Okamoto N**. Mass spectrometry of apolipoprotein C-III, a simple analytical method for mucin-type O-glycosylation and its application to an

- autosomal recessive cutis laxa type-2 (ARCL2) patient. *Glycobiology.*2012. 22: 1140-1144
- 12) Takanashi J, **Okamoto N**, Yamamoto Y, Hayashi S, Arai H, Takahashi Y, Maruyama K, Mizuno S, Shimakawa S, Ono H, Oyanagi R, Kubo S, Barkovich AJ, Inazawa J. Clinical and radiological features of Japanese patients with a severe phenotype due to CASK mutations. *Am J Med Genet A.* 2012;158A:3112-8

## **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

平成24-25年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）  
総合研究報告書

上信越成育医療施設としての支援機能および Wolf-Hirschhorn 症候群に関する研究

研究分担者 古庄知己 信州大学医学部附属病院遺伝子診療部

研究要旨

上信越地域は広大であり、かつ、1施設で持ちうる診療上の機能が限定的である。従来、先天異常疾患群患者に対する医療的、療育的支援の施設間・主治医間格差が問題となっていた。本プロジェクトにおいて、上信越を代表する成育医療施設である信州大学医学部附属病院を中心に、ブラダーウィリ症候群、ジストロフィン異常症、ファブリー病などに関する多施設・多職種連携診療体制を発展し、「包括的臨床遺伝ネットワーク構想：信州から世界へ」を構築した。

Wolf-Hirschhorn 症候群は、4番染色体短腕の欠失に基づき（責任領域は従来 WHSCR2 とされてきた）顔貌上の特徴、成長障害、精神運動発達遅滞、および痙攣などを生じる症候群である。今回、本症に関する本邦初の実態調査を行った。アレイ CGH と FISH 法による詳細な解析により、複雑な構造異常やモザイクを検出することに成功した。患者における染色体構造異常の正確な把握には、アレイ CGH と FISH 法による詳細な解析を組み合わせることが有用である。また、欠失サイズと内臓などの合併奇形の頻度および痙攣の重症度（乳児期発症、重責）とは相関することを示した。臭化物は痙攣の軽快に有効であると考えられた。さらに、*CPLX1*、*CTBP1* 遺伝子を含む WHSCR2 より遠位の 0.84-1.3Mb 領域も痙攣発症に関係している可能性が示された。アレイ CGH により、*CPLX1*、*CTBP1*、*LETMI* を含む、かつ、サイズが 6 Mb をこえる欠失があれば、早期発症および重責ハイリスク群として、注意深い症状および脳波のフォローと痙攣発症時には早期からの臭化物投与を考慮する必要がある。

18トリソミーは、重篤な先天異常症候群の代表的存在であり、積極的治療を行うべきか、緩和的医療を提供すべきか、様々な意見がある。今回、18トリソミーの会との共同研究で、本症に関する包括的実態調査を行った。少なくない施設で帝王切開、人工呼吸管理などの積極的治療が行われていた。積極的治療により、児の生命予後は改善し、児は生存している限り緩徐ながらも精神運動面の発達を遂げ、家族と何らかの交流を持ち、そしてそのことが、家族にとってのかけがえのない時間を提供していることが明らかになった。また、長野県立こども病院と愛知県心身障害者コロニー中央病院との共同研究により、従来絶対的予後不良因子とされてきた食道閉鎖に対しても、根治術を行うことにより長期生存しうることを世界で初めて示した。

「上信越成育医療施設としての支援機能および Wolf-Hirschhorn 症候群に関する研究」プロジェクトチーム

古庄知己（信州大学医学部附属病院遺伝子診療部、小崎班分担研究者）

福嶋義光（信州大学医学部遺伝医学・予防医学）

涌井敬子（信州大学医学部遺伝医学・予防医学）

大橋博文（埼玉県立小児医療センター遺伝科）

清水健司（埼玉県立小児医療センター遺伝科）

西恵理子（長野県立こども病院遺伝科）

A. 研究目的

上信越成育医療施設としての先天性異常疾患群患者への支援機能の構築

信州大学医学部附属病院は、長野県立こども病院とともに、上信越を代表する成育医療施設である。当地域は広大であり、かつ、1施設で持ちうる診療上の機能が限定的である。従来、先天異常疾患群患者に対する医療的、療育的支援の施設間・主治医間格差が問題となっており、どこに生まれても児にとって最適な支援が受けられるようなシステムの構築が急務であった。



本プロジェクトの目的は、いくつかの代表的な疾患について多施設共同診療体制を構築、統一的な標準プロトコールに沿った医療的、療育的支援を模索することである。

#### Wolf-Hirschhorn 症候群における病態解明、自然歴および健康管理指針の構築

4p-症候群 (Wolf-Hirschhorn syndrome; WHS) は、4 番染色体短腕の欠失に基づき、顔貌上の特徴、成長障害、精神運動発達遅滞、および痙攣などを生じる症候群である。頻度は 1/50,000 出生児と推定されている。男女比は 1:2 と女兒が多い。

G 分染法で検出しえない微細欠失を有する場合には診断されていない症例もあるとされる。～55% は単純な欠失、40～45% が不均衡型相互転座 (de novo の場合、片親が均衡型相互転座保因者の場合)、残りが他の複雑な構造異常により発症する。G 分染法で検出する欠失が 50～60%、責任領域 WHSCR (Wolf-Hirschhorn syndrome critical region) のプローブを用いた FISH 法で検出する欠失が 95% 以上とされる。WHSCR は 4 番染色体短腕末端より約 2Mb に局在する 165kb 領域 (WHSCR1) と 1.3～1.9Mb に局在する 300～600kb 領域 (WHSCR2) とが指摘されている。両領域にまたがる *WHSC1* 遺伝子が 4p-症候群の顔貌上の特徴および精神運動発達遅滞に関与すると推定されている。また、WHSCR2 に局在する *LETM1* 遺伝子が痙攣発症に関係している可能性が示唆されている。

75% 以上の例に認められる症状として、顔貌上の特徴 (Greek warrior helmet appearance, 小頭, 前頭部～眉間の突出, 眼間開離, 内眼角ぜい皮, 弓状眉毛, 短い人中, 両端の下がった口, 小顎, 耳前部突起・ろう孔を伴う耳介低形成), 子宮内に始まる成長障害, 知的障害, 筋緊張低下, 筋低形成, 痙攣・特徴的な脳波異常, 経口摂取困難がある。50～75% の例に認められる症状として、皮膚変化 (血管腫, 大理石様・乾燥した皮膚), 骨格異常, 頭蓋顔面非対称, 眼瞼下垂, 歯の異常, 抗体欠損がある。25～50% の例に認められる症状として、難聴, 心疾患, 視神経・聴神経異常, 口唇口蓋裂, 泌尿生殖器系の異常, 脳構造異常, 型にはまった動き (手を洗う・ぱたぱたする, 体をゆらす) がある。25% 未満の例に見られる症状として、肝臓, 胆嚢, 腸管, 横隔膜, 食道, 肺, 大動脈の異常がある。

生命予後は痙攣, 先天性心疾患, 腎疾患・腎機能の重症度による。神経学的予後については、約 45% が 2～12 歳で歩行可能となる (25% が独立歩行 20% がサポートを得て), 知的障害は軽度 10%, 中等度 25%, 重度 65% である。6% が単純な文章を話す。ほとんどの例がコミュニケーション・スキルを持ち、年齢とともに改善する。18% が自律的に摂食したり, 着替えたり, 簡単は手伝いをする。約 10% が 8～14 歳で日中の排便コントロールが可能となる。全例, 緩徐ながらもあらゆる側面で着実に発達を遂げる。

以上のように、自然歴データが蓄積されつつある本症であるが、痙攣発作の発症機序の詳細を含め、病態には未だ不明な点が多い。また、本邦における本症患者の自然歴に関するまとまった臨床記録は未だない。本プロジェクトの目的は、平成 22-23 年度 Wolf-Hirschhorn 症候群班 (福嶋班) の活動で開始された国内患者に対する臨床的および分子細胞遺伝学的調査の総括を行うことである。さらに、最新の文献および国内診療状況をふまえて、実践的なフォローアップ指針 (案) を作成することである。

#### その他の染色体異常症における自然歴構築および健康管理指針の構築

##### < 18 トリソミーの包括的調査 >

18 トリソミーは、3,500～8,500 人に 1 人の頻度で見られる頻度の高い染色体異常症候群であり、重度成長発達遅滞, 先天性心疾患など多彩な合併症を呈する。13 トリソミーとともに生命予後不良の先天性疾患の代表的存在であり、海外の大規模調査によれば 1 年生存率は 5～10%、主な死亡原因は無呼吸発作とされている。日本の新生児医療現場では、愛護的ケアに重点を置く施設もあれば、積極的治療を考慮する施設もあり、こうした対応上の相違を生じる一因は医療的介入の有効性を含めた自然歴に関する情報の不足にあると考えられる。

近年、積極的治療を進める日本の施設から医療的介入の有効性を含めた重要な知見が報告されており、呼吸・循環・栄養管理を含めた標準的な新生児集中治療により生命予後が改善されること (1 年生存率で 20-30%、主な死亡原因は先天性心疾患・肺高血圧を背景とした心不全・肺高血圧の増悪) (Kosho et al., 2006)。児によっては適切なタイミングの心臓手術により生命予後・QOL が改善

されることが明らかになりつつある ( Kaneko et al., 2008, 2009; Kobayashi et al., 2010; Maeda et al., 2011 )。

本プロジェクトの目的は、本症の診療指針を構築する上での基本となる、より包括的かつ詳細なエビデンスを構築することである。

## B . 研究方法

### 上信越成育医療施設としての先天性異常疾患群患者への支援機能の構築

平成 24-25 年度、多施設、多職種による共同診療体制の構築が求められる疾患/症候群をリストアップし、連携体制構築のための検討会を開催した。

### Wolf-Hirschhorn 症候群における病態解明、自然歴および健康管理指針の構築

全国の小児医療機関に呼びかけ、臨床症状および染色体 G 分染法・4p サブテロメア FISH 法により診断された 22 患者を収集した。アレイ CGH と FISH 法による詳細な染色体構造解析および臨床症状の分析を行った。また、最新の文献および国内診療状況に基づいて、フォローアップ指針(案)の作成を試みた。

### その他の染色体異常症における自然歴構築および健康管理指針の構築

#### < 18 トリソミーの包括的調査 >

2003 年に患者会「18 トリソミーの会」(<http://18trisomy.com/>)が行った質問紙による実態調査結果を見直し、論文化への作業を行った。

従来食道閉鎖は 18 トリソミーのなかでも絶対的予後不良因子とされてきた。積極的に外科的介入を行ってきた 2 施設(長野県立こども病院、愛知県心身障害者コロニー中央病院)における合計 24 症例の治療成績を検討した。

## C . 研究結果

### 上信越成育医療施設としての先天性異常疾患群患者への支援機能の構築

現時点で多施設・多職種共同診療体制を構築しえた疾患/症候群またはテーマはプラダ-ウィリ症候

群、ジストロフィン異常症、ファブリー病、先天性難聴、不妊症、新型出生前検査(NIPT)であり、定期的な検討会を開催している。

NIPT に関しては、信州 NIPT ワーキングを 1-2 か月毎に開催し、信州大学医学部附属病院、県立こども病院を中心に、小児科医、産科医、臨床遺伝専門医、認定遺伝カウンセラー、看護師、助産師、報道関係者、学生が自由に話し合う機会をもっている。県内でのニーズが多いと感じられないこと、導入により通常の出生前診断の質の低下をまねくおそれがあること、検査自体の持つ簡便性と包括性は本質的に優生思想的でありこれまで取り組んできた信州大学医学部附属病院や長野県立こども病院の医療の理念にもととの懸念があることから、現時点で導入には至っていない。

プラダ-ウィリ症候群においては、2 歳前までの成長ホルモン早期導入と早期からの積極的栄養管理からなる県内統一プロトコルを策定、他地域で類を見ない多施設および多科共同診療体制を構築した。取り組みのなかで、早期からの積極的栄養管理によりほとんどの例において本邦における成長ホルモン投与開始基準である身長-2SD 未満にしまうこと、乳幼児期の PWS 児の呼吸障害の主因は中枢性無呼吸・低換気でありこれは早期からの GH 投与で悪化しないこと、定期的 PSG と耳鼻科診察が重要であること、扁桃肥大による閉塞性無呼吸が増悪した場合には扁桃摘出後に GH を安全に再開できること、甲状腺機能低下症を伴うことが少なくないこと、GH 投与直後から活気や反応性が向上すること、しかしながら、ケトosisを伴う無症候性の低血糖が潜在する場合があります。適切な炭水化物摂取を含めたきめ細やかな栄養指導が必要であることなどが明らかになった。これらは、平成 25 年度日本小児科学会で報告した。

ジストロフィン異常症については、初の県内患者実数調査を行い、国立精神・神経医療研究センターが主導する「筋ジストロフィー臨床試験ネットワーク」の施設に認定(単一施設ではなく地域連携チームとしては全国初)された。また、マルファン症候群、エーラスダンロス症候群などの結合組織疾患、ダウン症を初めとする染色体異常症についても実質的には多科・多施設連携共同診療体制を構築しえた。

## Wolf-Hirschhorn 症候群における病態解明、自然歴および健康管理指針の構築

20 例が端部欠失を、2 例が中間部欠失を有し、端部欠失例のうち 4 例が他染色体領域の重複を伴っていた。4p の欠失サイズは 2.06 Mb～29.42 Mb であり、全例において WHSCR2 を含んでいた。

2 例が複雑な構造異常モザイクを呈した。Patient 20 は、G 分染法では“46,XY,del(4)(p15.2p16)”との結果であった。アレイ CGH で明らかな 4p 端部のコピー数減少が検出された(21 Mb、平均 Log<sub>2</sub> 値 -0.775) のに加えて、10q 端部のコピー数が軽度増加(1.27 Mb、平均 Log<sub>2</sub> 値 +0.365) しており、重複モザイクの可能性が示唆された(平均 Log<sub>2</sub> 値は、1 コピーすなわち欠失の場合 -0.8 前後、2 コピーすなわち正常の場合 0 前後、3 コピーすなわち重複の場合 +0.5 前後とされている)。Metaphase FISH で検討したところ、同一切断点を有する転座染色体 der(4)t(4;11)(p15.31;q25) が 22/30 細胞、単純な 4p 端部欠失 del(4)(p15.31) が 8/30 細胞であった。

Patient 15 は、G 分染法では 4p 中間部欠失と正常細胞とのモザイク“46,XY,del(4)(p15.3p16.1)[26]/46,XY[4]”であった。アレイ CGH では、12.01 Mb の 4p コピー数減少における平均 Log<sub>2</sub> 値は -0.764 と単純な欠失を示すものであり、G 分染法の結果と矛盾するのではないかと思われた。Metaphase FISH で検討したところ、欠失切断点(サイズ)の異なる 2 系統の細胞 del(4)(p16.3) (欠失サイズ 2.48-2.66 Mb、11/56 細胞) del(4)(p15.33) (欠失サイズ 12.01 Mb、45/56 細胞) が検出された。

最小欠失例 (Patient 1 ; 2.06 Mb) および中間部欠失例 (Patient 13 ; 8.85 Mb) を除き、典型的な Greek Warrior Helmet 様顔貌を呈した。

欠失サイズが大きいほど、合併症として、先天性心疾患、腎奇形、眼構造異常、口唇口蓋裂、骨格異常を有する頻度が上昇した。

特記すべき合併症として、高コレステロール血症が 5/14 例に、多発性外骨腫が 1 例に認められた。

痙攣の頻度は 95% (20/21 例)、発症月齢の中央値は 9 か月 (1 か月～30 か月)、重責率 (発症例中の重責例の頻度) は 70% (14/20) であった。6 例

が難治性の経過をとった (中央値 3 歳 7 か月 [9 か月～6 歳 0 か月]) のに対し、14 例では軽快または消失した (中央値 6 歳 2 か月 [8 か月～18 歳])。11 例が VPA の投与を、4 例が PB/CZP/CLB/Br (臭化 K/Na) の投与を受けていた。Br (臭化 K/Na) の投与を受けた 4 例全員において、痙攣は軽快した。

症度を検討した。Small deletion type (<6 Mb) では、痙攣発症平均月齢は 16.5 か月 (7～30 か月)、乳児期発症率は 33% (2/6)、重責頻度は 1% (1/6) であった。Intermediate deletion type (6-15 Mb) では、痙攣発症平均月齢は 8.2 か月 (6～12 か月)、乳児期発症率は 89% (8/9)、重責頻度は 100% (9/9) であった。Large deletion type (>15 Mb) では、痙攣発症平均月齢は 6 か月 (1～14 か月)、乳児期発症頻度は 80% (4/5)、重責頻度は 80% (4/5) であった。すなわち、痙攣の重症度においては、欠失サイズと相関 (Small deletion type は、Intermediate / Large deletion type より軽症) すると考えられた。

上記研究成果は American Journal of Medical Genetics 誌に受理され、online publish された (Shimizu et al., 2014)。

## その他の染色体異常症における自然歴構築および健康管理指針の構築

### <18 トリソミーの包括的調査>

65 人のフルトリソミー児の情報を収集しえた。女児は 44 人であった。17% (11/65) が出生前に超音波異常所見より疑われ、羊水染色体検査で確定診断された。57% (37/65) が帝王切開で出生した。出生時の平均在胎週数は 38 週 6 日であり、平均体重は 1920g (-2.6SD) であった。51% (24/47) が無呼吸発作を生じた。13 人が痙攣発作を起こし、発症年齢の中央値は 2 か月 (0 日～2 歳) であった。全員、全身強直性痙攣であった。1 人で消失、2 人で軽快、6 人で特変なく持続、2 人で増悪した。36% (18/50) が主治医より集中治療/積極的治療を提示された。45% (27/60) が間欠的強制換気 (IMV) による人工呼吸管理を受け、そのおよそ半数が抜管できた。9 人が食道閉鎖、臍帯ヘルニア、先天性心疾患の手術、また、気管切開術を受けた。15% (8/55) が全量経口摂取でき、45% (29/64) が自宅退院できた。緩徐ながらも着実な精神運動発達認められ、10 歳以上の長期生存者のうち 2 人が

独歩可能となった。1歳以上の長期生存と有意な相関があった臨床的特徴は、出生後に診断されること、未熟性がないこと、出生時体重が重いこと、食道閉鎖がないこと、抜管できたこと、特別な工夫なく経口摂取できること、退院できること、であった。親たちは、18トリソミー児を前向きに育てており、児も生存している限り親や同胞と交流できているようであった (Kosho et al., Am J Med Genet Part A 161A: 1531-1542, 2013)。

18トリソミー児における食道閉鎖は、絶対的予後不良因子と考えられてきた。これに対し、積極的外科治療を行ってきた長野県立こども病院および愛知コロニー中央病院における24症例の治療成績を検討し、治療の有効性を検討した。9人が姑息的治療のみで、うち6人が胃瘻 +/- 腸瘻、3人が胃瘻と気管食道瘻切除を受けた。15人が根治術(食道吻合および気管食道瘻切除)を受けており、うち10人が一期的手術、5人が二期的手術を受けた。結果、術中死亡例はなかった。17人が経腸栄養を開始でき、うち3人が経口栄養を開始できた。3人が退院できた。1年生存率は根治術群で27%、姑息術群で0%であった。死亡原因の多くは心疾患であった。以上から、18トリソミーにおける食道閉鎖は適切に根治手術が行われれば、必ずしも絶対的予後不良因子にはならないこと、一期的手術よりも二期的の方が安全かもしれないこと、併行して丁寧な心疾患の管理が重要であることが示された。本報告は、18トリソミー児の食道閉鎖のマネジメントに関する世界初の報告であり、American Journal of Medical Genetics誌に受理され、publishされた (Nishi et al., Am J Med Genet Part A 164: 324-330, 2014)。

## D. 考察

### 上信越成育医療施設としての先天性異常疾患群患者への支援機能の構築

本プロジェクトを通じて、複数の先天異常症候群に関する多施設・多職種共同診療体制が確立したことにより、当該疾患に関する合併症の早期発見、早期治療を含めた医療の質は飛躍的に向上した。また、他の稀な先天異常症候群の診療においても、プロジェクトを通じてつながっていった人的交流関係により、プラスの作用が現れ始めている。現在、こうして生まれ始めた連携の芽をさらに発展させるために、また、今後の難病医療の変革を視野に入れて、信州大学医学部附属病院遺伝子診

療部を中心に、院内各科(小児科、脳神経内科、循環器内科、心臓血管外科、整形外科、皮膚科、眼科、耳鼻咽喉科、糖尿病内分泌内科など)および県内多施設と共同して「包括的臨床遺伝ネットワーク構想: 信州から世界へ」を構築することになった。

### Wolf-Hirschhorn 症候群における病態解明、自然歴および健康管理指針の構築

本邦初の本症に関する包括的調査を行った。染色体の正確な構造決定において、アレイ CGH と FISH 法による詳細な解析を組み合わせることの重要性が認識された。

4p 末端から 6Mb 未満の小さい欠失を有する例では、痙攣の発症が遅く、重積の頻度も少ない傾向にあった。従来本症候群における痙攣の責任遺伝子とされていた *LETMI* の欠失を有するが、痙攣を発症していない例の存在(本研究における Patient 13、Maas らの報告における Case 6 [2008])、*LETMI* の欠失を持たないが痙攣を発症したより端部欠失の例の存在 (Faravelli et al., 2007; Maas et al., 2008 の Case 1; Misceo et al., 2012; Zollino et al., 2008) さらに端部の欠失で痙攣を持たない例の存在 (Concolino et al., 2007) から、*LETMI* を含む WHSCR2 よりも遠位の 0.76-1.3 Mb 領域に痙攣発症に関係する遺伝子が局在する可能性が示唆された。

機能的に関連する *CPLX1*、*CTBP1* が候補遺伝子であると考えられた。*CPLX1*、*CTBP1* および *LETMI* を含む大きい欠失において痙攣重責を伴い重症化したことも矛盾しないことであると考えられた。*CPLX1* は、転写 co-repressor として多くの遺伝子の調節領域に作用することが知られている。ラットモデルにおいて、ケトン食や 2DG は Ctpb 活性を刺激し、NRSF 転写因子と共同して、てんかん発症シグナル分子と考えられる BDNF の発現を抑制することが示されている (Garriga-Canut et al., 2006)。*CTBP1* は、syntaxin と結合してシナプス小胞の結合を調整するとされており、Cplx1 欠損マウスで痙攣の報告がある (Reim et al., 2001)。

以上から、WHS における痙攣のマネジメントとして、アレイ CGH により、*CPLX1*、*CTBP1*、*LETMI* を含む、かつ、サイズが 6 Mb をこえる欠失があれば、早期発症および重責ハイリスク群として、

注意深い症状および脳波のフォローと痙攣発症時には早期からの臭化物投与を考慮する必要があると考えられた。

今回の臨床調査および最新の文献の検討により、以下のような本邦の現場に合わせた診療指針（案）を作成した。

表 1：診療指針（案）

#### 出生時～新生児期

1. 診断：臨床症状から疑われたら、染色体 G 分染色法、Wolf-Hirschhorn 症候群の責任領域のプロトタイプを用いた FISH を行う。
2. 入院：新生児集中治療、各種合併症の検索、きめ細やかなファミリーケアを実現できる総合（地域）周産期医療センターでの入院管理を考慮する。
3. 栄養：経管栄養による安定した栄養管理を基本とする。経口摂取は慎重に開始し、喘鳴や誤嚥を認める場合には胃食道逆流のスクリーニングを行う。
4. 循環器：50%が先天性疾患を有するため、全例で心エコーを含めたスクリーニングを行う。
5. 泌尿器：30%以上が尿路奇形（腎無形成、嚢胞性異形成・低形成、oligomeganephroma、馬蹄腎、膀胱外反、閉塞性腎症など）を有するため、全例で腎エコー、検尿によるスクリーニングを行うとともに、発熱時には尿路感染症を疑う。
6. 骨格系：60-70%は骨格系に異常を認めるため、baseline の全身骨 X 線写真を撮影する。
7. 中枢神経系：～80%が脳奇形を有し、50-100%は痙攣を発症し、精神運動発達遅滞は必発であるため、baseline の脳 MRI、脳波を実施する。
8. 眼科：baseline の眼科診察で、先天性形態異常（視神経コロボーマ、眼瞼低形成など）のスクリーニングを行う。
9. 耳鼻科：伝音性（40%）および感音性（15%）難聴のリスクがあるため、baseline の耳鼻科診察および ABR による先天的聴器異常および難聴のスクリーニングを行う。
10. 免疫系：69%が抗体産生異常を有するため、全

例で baseline の IgG/A/M スクリーニングを行う。

11. 臨床遺伝学的支援：臨床遺伝専門医に紹介し、検診、遺伝カウンセリングにより疾患受容など心理社会的支援を行うとともに、家族計画上の相談に対応する。アレイ CGH および Metaphase FISH を活用した詳細な構造解析により、正確な情報提供を図る。
12. サポートグループの案内：フォーシーズン（<http://homepage2.nifty.com/f-season/index.html>）、染色体起因しょうがいじの親の会 Four Leaf Clover（<http://www.eve.ne.jp/FLC/>）がある。

#### 乳児期

1. 小児科診療：地域中核病院小児科での定期検診が健康管理の軸となる。成長・栄養状態の評価と対応（経管栄養が長期化する見込みであれば、胃瘻造設を考慮）、痙攣発作を生じた場合の精査・加療、心臓・腎臓合併症の状況に応じた検診と治療、感染症の予防と罹患時の対応、その他救急時の対応など。
2. 全身状態が落ち着いたら（半年前後）、療育的支援の導入を考慮する。最初は全身運津発達の評価と向上のための理学療法と摂食のための言語療法が標準的である。手先の動きが出てくる 1 歳頃から作業療法の導入も考慮する。
3. 眼科、耳鼻科の定期検診を継続する。頻回の精査・加療すべき合併症があれば、その方針に沿って、特段急を要する問題がなければ、半年毎程度の検診を計画する。
4. 臨床遺伝専門医による検診を継続し、心理社会的支援、家族計画上の相談に対応する。

#### 幼児期～学童期

1. 小児科診療（定期検診、合併症の治療、救急対応）を継続する。
2. 個別の療育的支援を継続する。地域通園施設での集団的療育による支援を考慮する。就学が近づけば、合併症および発達段階に合った教育環境を相談する（特別支援学校の利用を中心に）。
3. 臨床遺伝専門医による検診を継続し、心理社会

的支援を行う。片親の均衡型染色体構造異常に関連した構造異常を有する患児の場合、再発率が一般よりも高いため、羊水染色体検査を含めた出生前診断についても有用性・留意点などについて相談する。

#### 学童期～

1. 小児科診療（定期検診、合併症の治療、救急対応）を継続する。
2. 個別の療育的支援を継続する。
3. 適切な教育環境を準備する。

#### その他の染色体異常症における自然歴構築および健康管理指針の構築

##### <18トリソミーの包括的調査>

本調査により、帝王切開、人工呼吸管理などの積極的治療を行うことにより、児の生命予後は改善し、児は生存している限り緩徐ながらも精神運動面の発達を遂げ、家族と何らかの交流を持ち、そしてそのことが、家族にとってのかけがえのない時間を提供している様子が明らかになった。最近の新生児集中治療、心臓手術など積極的治療の有効性を示す報告（Graham et al., 2004; Kosho et al., 2006; Kaneko et al., 2008; Kaneko et al., 2009; Maeda et al., 2011）および親の思いに関する報告（Walker et al., 2008; Bruns, 2010; Janvier et al., 2012）および今回明らかした食道閉鎖の外科的介入に関するエビデンス（Nishi et al., Am J Med Genet Part A 164: 324-330, 2014）を含めて、本症児への積極的治療の妥当性を示唆するものであると考えられた。

#### E . 結論

上信越を代表する成育医療施設である信州大学医学部附属病院を中心に、プラダ-ウィリ症候群、ジストロフィン異常症、ファブリー病、先天性難聴などに関する多施設・多職種連携診療体制が構築され、「包括的臨床遺伝ネットワーク構想：信州から世界へ」として維持・発展することになった

Wolf-Hirschhorn症候群患者における染色体構造異常の正確な把握には、アレイ CGH と FISH 法による詳細な解析を組み合わせることが有用である。欠失サイズと内臓などの合併奇形の頻度および

痙攣の重症度（乳児期発症、重責）とは相関すると考えられた。また、CTBP1 遺伝子を含む 0.84-1.3Mb 領域に局在する CPLX1、CTBP1 が痙攣発症と関係している可能性がある。アレイ CGH により、CPLX1、CTBP1、LETMI を含む、かつ、サイズが 6 Mb をこえる欠失があれば、早期発症および重責ハイリスク群として、注意深い症状および脳波のフォローと痙攣発症時には早期からの臭化物投与を考慮する必要がある。

18 トリソミーは重篤な疾患であるが、帝王切開、人工呼吸管理、心疾患や食道閉鎖に対する外科的介入などの積極的治療を行うことにより、児の生命予後は改善し、児は生存している限り緩徐ながらも精神運動面の発達を遂げ、家族と何らかの交流を持ち、そしてそのことが、家族にとってのかけがえのない時間を提供していた。

#### F . 研究発表

##### 1 . 論文発表

**Kosho T (corresponding author)**, Mizumoto S, Sugahara K. Carbohydrate (N-acetylgalactosamine 4-O) sulfotransferase 14 (CHST14). In: Handbook of glycosyltransferases and related genes (Taniguchi N, Honke K, Fukuda M, Narimatsu H, Yamaguchi Y, Angata T, eds), Springer (in press).

Shimizu K, Wakui K, **Kosho T (corresponding author)**, Okamoto N, Mizuno S, Itomi K, Hattori S, Nishio K, Samura O, Kobayashi Y, Kako Y, Arai T, Oishi T, Kawame H, Narumi Y, Ohashi H, Fukushima Y. Microarray and FISH-based genotype-phenotype analysis of 22 Japanese patients with Wolf-Hirschhorn syndrome. Am J Med Genet Part A [Epub ahead of print].

Nishi E, Takamizawa S, Iio K, Yamada Y, Yoshizawa K, Hatata T, Hiroma T, Mizuno S, Kawame H, Fukushima Y, Nakamura T, **Kosho T (corresponding author)**. Surgical intervention for esophageal atresia in patients with trisomy 18. Am J Med Genet Part A 164(2): 324-330, 2014.

**Kosho T (corresponding author)**, Kuniba H, Tanikawa Y, Hashimoto Y, Sakurai H. Natural history and parental experience of children with trisomy 18 based on a questionnaire given to a Japanese trisomy 18 parental support group. Am J

Med Genet Part A 161A(7): 1531-1542, 2013.

**Kosho T (corresponding author)**, Okamoto N, Ohashi H, Tsurusaki Y, Imai Y, Hibi-Ko Y, Kawame H, Homma T, Tanabe S, Kato M, Hiraki Y, Yamagata T, Yano S, Sakazume S, Ishii T, Nagai T, Ohta T, Niikawa N, Mizuno S, Kaname T, Naritomi K, Narumi Y, Wakui K, Fukushima Y, Miyatake S, Mizuguchi T, Saitsu H, Miyake N, Matsumoto N. Clinical correlations of mutations affecting six components of the SWI/SNF complex: detailed description of 21 patients and a review of the literature. *Am J Med Genet Part A* 161A(6): 1221-1237, 2013.

Tsurusaki Y, **Kosho T (equal contribution, corresponding author)**, Hatasaki K, Narumi Y, Wakui K, Fukushima Y, Doi H, Saitsu H, Miyake N, Matsumoto N. Exome sequencing in a family with an X-linked lethal malformation syndrome: clinical consequences of hemizygous truncating OFD1 mutations in male patients. *Clin Genet* 83(2): 135-144, 2013.

**Kosho T**. Discovery and delineation of dermatan 4-O-sulfotransferase-1 (D4ST1)-deficient Ehlers-Danlos syndrome. In: *Current Genetics in Dermatology* (Oiso N, Kawada A, eds), InTech, Croatia, pp73-86, 2013.

Miyake N, Kosho T, Matsumoto N. Ehlers-danlos syndrome associated with glycosaminoglycan abnormalities. *Adv Exp Med Biol*. 2014;802:145-59, 2014.

Sugiura K, Takeichi T, Tanahashi K, Ito Y, **Kosho T**, Saida K, Uhara H, Okuyama R, Akiyama M. Lamellar ichthyosis in a collodion baby caused by CYP4F22 mutations in a non-consanguineous family outside the Mediterranean. *J Dermatol Sci*, 2013 [Epub ahead of print].

Nitta H, Unoki M, Ichiyanagi K, **Kosho T**, Shigemura T, Takahashi H, Velasco G, Francastel C, Picard C, Kubota T, Sasaki H. Three novel ZBTB24 mutations identified in Japanese and Cape Verdean type 2 ICF syndrome patients. *J Hum Genet* 58(7): 455-460, 2013.

Tanaka K, Sekijima Y, Yoshida K, Tamai M, **Kosho T**, Sakurai A, Wakui K, Ikeda S, Fukushima Y. Follow-up nationwide survey on predictive genetic testing for late-onset hereditary neurological diseases in Japan. *J Hum Genet*.

58(8): 560-563, 2013.

Miyake N, Koshimizu E, Okamoto N, Mizuno S, Ogata T, Nagai T, **Kosho T**, Ohashi H, Kato M, Sasaki G, Mabe H, Watanabe Y, Yoshino M, Matsuishi T, Takanashi J, Shotelersuk V, Tekin M, Ochi N, Kubota M, Ito N, Ihara K, Hara T, Tonoki H, Ohta T, Saito K, Matsuo M, Urano M, Enokizono T, Sato A, Tanaka H, Ogawa A, Fujita T, Hiraki Y, Kitanaka S, Matsubara Y, Makita T, Taguri M, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saitsu H, Yoshiura K, Matsumoto N, Niikawa N. MLL2 and KDM6A mutations in patients with Kabuki syndrome. *Am J Med Genet Part A* 161(9): 2234-2243, 2013.

Higashimoto K, Jozaki K, **Kosho T**, Matsubara K, Fuke T, Yamada D, Yatsuki H, Maeda T, Ohtsuka Y, Nishioka K, Joh K, Koseki H, Ogata T, Soejima H. A novel de novo point mutation of the OCT-binding site in the IGF2/H19-imprinting control region in a Beckwith-Wiedemann syndrome patient. *Clin Genet* [Epub ahead of print].

Kondo E, Nishimura T, **Kosho T (corresponding author)**, Inaba Y, Mitsuhashi S, Ishida T, Baba A, Koike K, Nishino I, Nonaka I, Furukawa T, Saito K. Recessive RYR1 mutations in a patient with severe congenital nemaline myopathy with ophthalmoplegia identified through massively parallel sequencing. *Am J Med Genet Part A* 158A(4): 772-778, 2012.

Motobayashi M, Nishimura-Tadaki A, Inaba Y, **Kosho T (corresponding author)**, Miyatake S, Niimi T, Nishimura T, Wakui K, Fukushima Y, Matsumoto N, Koike K. Neurodevelopmental features in 2q23.1 microdeletion syndrome: report of a new patient with intractable seizures and review of literature. *Am J Med Genet Part A* 158A(4): 861-868, 2012.

Tsurusaki Y, Okamoto N, Ohashi H, **Kosho T**, Imai Y, Hibi-Ko Y, Kaname T, Naritomi K, Kawame H, Wakui K, Fukushima Y, Homma T, Kato M, Hiraki Y, Yamagata T, Yano S, Mizuno S, Sakazume S, Ishii T, Nagai T, Shiina M, Ogata K, Ohta T, Niikawa N, Miyatake S, Okada I, Mizuguchi T, Doi H, Saitsu H, Miyake N, Matsumoto N. Mutations affecting components of the SWI/SNF complex cause Coffin-Siris syndrome. *Nat Genet* 44(4): 376-378, 2012.

Takezawa Y, **Kosho T**, Matsuda K, Taira C, Ito Y, Hidaka E, Sugano M, Narumi Y, Mizuuchi A, Kobara H, Wakui K, Okumura N, Fukushima Y, Honda T. [Case with intrauterine fetus death: interphase fluorescence in situ hybridization using buccal cells is useful for examining chromosomal abnormalities when placental villus not available]. Rinsho Byori 60(1): 32-36, 2012.

Narumi Y, Shiohara M, Wakui K, Hama A, Kojima S, Yoshikawa K, Amano Y, **Kosho T**, Fukushima Y. Myelodysplastic syndrome in a child with 15q24 deletion syndrome. Am J Med Genet Part A 158A(2): 412-416, 2012.

**古庄知己**：遺伝カウンセリングロールプレイ実習～全人的医学教育としての取り組み～。日本遺伝カウンセリング学会誌 34(1)：20，2013。

**古庄知己**：デルマトン 4-O-硫酸基転移酵素-1 欠損に基づく新型エーラスダンロス症候群の発見と疾患概念の確立。日本遺伝カウンセリング学会誌 34(1): 21-29, 2013.

**古庄知己**：信州大学医学部附属病院遺伝子診療部の取り組み～小児科出身の臨床遺伝科医として思うこと。日本遺伝カウンセリング学会誌 (in press)

**古庄知己**：18 トリソミー児の調査を通じて。ネオネイタルケア 26(5)，2013。

**古庄知己**：遺伝カウンセリングロールプレイ実習～全人的医学教育としての取り組み～。日本遺伝カウンセリング学会誌 34(1)：20，2013。

**古庄知己**：その他の遺伝性大動脈瘤・大動脈解離—血管型エーラスダンロス症候群。最新医学別冊 新しい診断と治療の ABC(42) 大動脈瘤・大動脈解離，鈴木亨，永井良三(編) 85-92, 2013.

**古庄知己**：グリコサミノグリカンの異常と新型 Ehlers-Danlos 症候群(古庄型)。病理と臨床 31(8): 852-860, 2013.

**古庄知己**：18 トリソミー症候群。小児科臨床増刊号『臨床医が知っておきたい先天異常』 66：55-60，2013。

**古庄知己**：4p-症候群，5p-症候群。周産期医学特集『染色体異常と先天異常症候群の診療ガイド』 43(3): 363-367, 2013.

**古庄知己**，福嶋義光：遺伝カウンセリングのノウハウ。臨床と研究 89 巻 5 号：635-640，2012 (5 月)。

**古庄知己**：結合組織疾患—Marfan 症候群と Ehlers-Danlos 症候群。内分泌・糖尿病・代謝内科 34 (3)：210-220，2012。

**古庄知己**：エーラスダンロス症候群。結合組織異常。先天代謝異常症候群 第 2 版，pp721-726，日本臨牀社，大阪，2012(2012/12/20)

**古庄知己**：Marfan 症候群，Ehlers-Danlos 症候群。五十嵐隆(責任編集)，小児疾患の診断治療基準 第 4 版，pp850-853，東京医学社，東京，2012 (2012/11/1)

**古庄知己**：新生児領域における出生前診断の進歩。Fetal & Neonatal Medicine 4(3): 34-39，2012。

## 2. 学会発表

### 一般演題

**古庄知己**，三宅紀子，福嶋義光，松本直通：D4ST1 欠損に基づく Ehlers-Danlos 症候群の遺伝子解析状況。第 36 回日本小児遺伝学会(平成 25 年 4 月 18 日 於 エソール広島、広島)。

**古庄知己**，三宅紀子，福嶋義光：デルマトン 4-O-硫酸基転移酵素-1 欠損に基づく新型エーラスダンロス症候群の発見。第 116 回日本小児科学会学術集会(平成 25 年 4 月 19 日 於 広島)。

**古庄知己**，石川 真澄，黄瀬 恵美子，鳴海 洋子，関島 良樹，櫻井 晃洋，丸山 孝子，佐藤 瞳，水内 麻子，山下 浩美，玉井 真理子，河村 理恵，涌井 敬子，福嶋 義光：遺伝性・先天性疾患に関する横断的診療連携体制の構築：信州大学医学部附属病院遺伝子診療部の挑戦。第 37 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会(平成 25 年 6 月 20 日～23 日 於 信州大学医学部附属病院、松本)。

**古庄知己**，岳鳳鳴，坂翔太，積田奈々，笠原優子，岡田尚巳，水本秀二，小林身哉，中山淳，三宅紀子，野村義宏，江良沢実，籓持淳，石川真澄，涌井敬子，福嶋義光，松本直通，菅原一幸，佐々木克典，武田伸一：デルマトン 4-O-硫酸基転移酵素(D4ST1)欠損による Ehlers-Danlos 症候群(DDEDS)の疾患モデルの構築と検証。日本人類遺伝学会第 58 回大会(2013/11/21-23 於：江陽グランドホテル)。

**Kosho T**，Yue F，Saka S，Tsumita N，Kasahara Y，Okada T，Mizumoto S，Kobayashi M，Nakayama J，Miyake N，Nomura Y，Era T，Hatamochi A，Fukushima Y，Matsumoto N，Sugahara K，Sasaki K，Takeda S: Establishment and Validation of iPS Cells and Knockout Mice for dermatan



4-O-sulfotransferase 1 (D4ST1)-deficient Ehlers-Danlos Syndrome (DDEDS). American Society of Human Genetics 63<sup>rd</sup> Annual Meeting, Boston, Oct 22-26, 2013.

**古庄知己**、清水健司、岡本伸彦、三宅紀子、大橋博文、松本直通、福嶋義光：D4ST1 欠損に基づく Ehlers-Danlos 症候群の診断基準および健康管理指針の構築．第 35 回日本小児遺伝学会（平成 24 年 4 月 19 日 於 久留米大学筑水会館、久留米）。

**古庄知己**、鳴海洋子、関島良樹、櫻井晃洋、福嶋義光、水内麻子、山下浩美、玉井真理子、成田伸代、高橋淳、加藤博之、坂本明之、林田美江、越川めぐみ、出浦美智恵、矢野卓也、唐木千穂：「新・重症関節型エーラスダンロス症候群」3 症例の診療状況．第 36 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会（平成 24 年 6 月 9 日～10 日 於 信州大学医学部附属病院、松本）。

**古庄知己**、福嶋義光、三宅紀子、松本直通、水本修二、菅原一幸、坂翔太、野村義宏、岳鳳鳴、佐々木克典、中山淳、岡田尚巳、武田伸一：デルマタン 4-O-硫酸基転移酵素-1 の欠損による新型 Ehlers-Danlos 症候群の発見、疾患概念の確立、遺伝子治療の開発．第 110 回信州整形外科懇談会（平成 24 年 8 月 18 日 於 信州大学医学部附属病院）。

**古庄知己**、水本秀二、小林身哉、藤田芳和、中山淳、三宅紀子、野村義宏、簗持淳、福嶋義光、菅原一幸、松本直通：デルマタン 4-O-硫酸基転移酵素 (D4ST1) 欠損による Ehlers-Danlos 症候群 (DD-EDS) の病態探索．日本人類遺伝学会第 57 回大会 (2012/10/25-27 於：京王プラザホテル)。

**Kosho T**, Mizumoto S, Kobayashi M, Fujita Y, Nakayama J, Miyake N, Nomura Y, Hatamochi A, Fukushima Y, Sugahara K, Matsumoto N: Pathophysiological features of dermatan 4-O-sulfotransferase 1 (D4ST1)-deficient Ehlers-Danlos syndrome (DD-EDS). American Society of Human Genetics 62<sup>nd</sup> Annual Meeting, San Francisco, Nov 6-10, 2012.

招待講演

**古庄知己**：「デルマタン 4-O-硫酸基転移酵素-1 欠損に基づく新型エーラスダンロス症候群 (DDEDS) の発見」第 11 回東北小児成長フォーラム (2014/1/30 於 ホテルメトロポリタン仙台)。

**古庄知己**：「小児科領域における遺伝学の進歩」松本市小児科医会 (2014/1/25 於 松本館丸ノ内ホール)。

**古庄知己**：「遺伝性・先天性疾患を持つ人々を診療し、支援する側から日本の出生前診断を考える～18トリソミーの臨床研究と信州 NIPT ワーキングの取り組みを通じて～」第 156 回染色体研究会 (2013/12/14 於 東京医科大学病院)。

**古庄知己**：「新型出生前検査の実際と問題点～18トリソミーに関する最新の知見を含めて～」第 249 回長野県周産期カンファレンス (2013/11/6 於 信州大学医学部附属病院)。

**古庄知己**：「信州での PWS ケア～信州 PWS プロジェクト～」Meet the Specialists (2013/9/15 於 六本木アカデミーヒルズ)。

**古庄知己**：「18トリソミーの会アンケート調査結果論文化までの道のり」18トリソミーの会公開シンポジウム in 滋賀 (2013/7/14 於 ピアザ淡海 滋賀県立県民交流センター)。

**古庄知己**：「信州大学医学部附属病院遺伝子診療部の取り組み～小児科出身の遺伝科医としての関わりと思い」古庄知己 シンポジウム 2「出生前診断新時代を迎えて」第 37 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会 (平成 25 年 6 月 22 日 於 川崎市産業振興会館、川崎)。

**古庄知己**：「EDS 研究の現状」2013 年度 JEFA 総会 (2013/5/25 於 日本医科大学)。

**古庄知己**：「整形外科疾患は遺伝性・先天性疾患の宝庫～代表的疾患から古庄型 EDS まで～」信州大学医学部整形外科学教室・整形外科セミナー (平成 24 年 9 月 3 日 於 信州大学医学部附属病院)。**古庄知己**「EDS の臨床～基本的なこと、新しいこと～」2012 年度 JEFA 総会 (2012/6/30、於 横浜市浦舟地域ケアプラザ)。

**古庄知己**：「デルマタン硫酸 4-O-硫酸基転移酵素 (D4ST-1) 欠損による新型エーラスダンロス症候群の発見および疾患概念の確立」第 36 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会・市民公開シンポジウム (平成 24 年 6 月 9 日～10 日 於 信州大学医学部附属病院、松本)。

**古庄知己**：「デルマタン硫酸 4-O-硫酸基転移酵素 (D4ST-1) 欠損による新型エーラスダンロス症候群の発見および疾患概念の確立～根治療法の開発をめざして～」**古庄知己** 国立精神・神経医療研究センター神経研究所 所内セミナー (平成 24 年 4 月 20 日 於 研究所 3 号館セミナールーム、小平)。

受賞

**古庄知己**：平成 25 年度日本医師会医学研究奨励賞「デルマトン 4-O-硫酸基転移酵素-1 欠損に基づくエーラスダンロス症候群の病態解明と治療法の開発」(平成 25 年 11 月 1 日 於 日本医師会館)。

**古庄知己**、三宅紀子、福嶋義光：第 116 回日本小児科学会学術集会最優秀演題賞(広島県知事賞)「デルマトン 4-O-硫酸基転移酵素-1 欠損に基づく新型エーラスダンロス症候群の発見」(平成 25

年 4 月 19 日 於 広島)

**古庄知己**、三宅紀子、福嶋義光、松本直通：D4ST1 欠損に基づく Ehlers-Danlos 症候群の遺伝子解析状況。第 36 回日本小児遺伝学会(平成 25 年 4 月 18 日 於 エソール広島、広島)。

#### G . 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）  
総合研究報告書

国内既承認薬ライブラリーを用いた治療薬スクリーニング

研究分担者 佐谷秀行 慶應義塾大学医学部先端医科学研究所 教授

### 研究要旨

先天性異常疾患群の治療薬の開発を行うための薬剤スクリーニングシステムを確立し、実施することが、本分担研究の役割である。最終的には、先天性異常疾患の患者由来iPS細胞を用いて詳細な形質変化を見出し、その病的特性を是正できる薬剤を、既承認薬剤ライブラリーをスクリーニングすることで見出すことを目的とした。そのモデルとして、マルファン症候群の原因遺伝子である*FBNI*に変異を導入したブタの線維芽細胞を用いて実験系を構築し、マルファン症候群患者から樹立したiPS細胞由来の線維芽細胞あるいは血管内皮細胞で薬剤探索を行うためのシステムの構築を行った。

### A．研究目的

先天性異常疾患群の治療薬を、既に承認された薬剤の中から見出し、早期に実臨床に応用することが本分担研究の最終的な目的である。具体的には、本研究事業において取り扱うそれぞれの先天性異常疾患を持つ患者の細胞から線維芽細胞を採取し、iPS細胞を樹立する（研究分担者 赤松らが担当）疾患特有の障害が生じる臓器（組織）の細胞へとiPS細胞を分化させ、その細胞の各種特性を正常のiPS細胞から分化させた細胞と比較を行うことで、病的性質を指標化できるバイオマーカーあるいは表現型を明らかにする。で見出したバイオマーカーあるいは表現型を評価できるアッセイ系を構築する。樹立したアッセイ系を用いて、バイオマーカーあるいは表現型を是正できる化合物のスクリーニングを行う。この際、化合物は既に本分担研究者らのグループが構築している既承認薬ライブラリーを用いて行う。既承認薬は安全性や薬物動態に関するデータが豊富であることから、前臨床試験において良好な結果が得られた場合は、実臨床に応用するまでの障壁が少なく、早期に臨床試験に持ち込むことが可能である。

### B．研究方法

iPS細胞を用いたスクリーニングシステムのインフラを構築する目的でブタの遺伝子改変及び核移植技術をベースにして樹立した（明治大学農学部長嶋比呂志教授らより提供を受けた）*FBNI* 遺伝子変異線維芽細胞を用いて、その特性解析を行った。主として細胞の形態観察、培地中の代謝物の測定、サイトカイン産生、細胞外マトリクス産生などを解析し、*FBNI* 遺伝子変異することで変化する形質、数値について評価を行った。また、既承認薬スクリーニングによって、TGF- $\beta$ シグナルの下流でマトリクス産生などの間葉系性質を抑制できる候補薬を見出したので、それらの*FBNI* 遺伝子変異ブタ線維芽細胞に対する作用を、形態並びに遺伝子発現レベルで検討した。

### C．研究結果

*FBNI* 遺伝子変異を持つ線維芽細胞は、正常のブタ線維芽細胞に比べて、より間葉系性質が強いことが判明した。特に、細胞外マトリクスの産生が高く、理論通りTGF- $\beta$ シグナルを増強した際に見られる変化に合致することが観察された。

私たちは以前、ヒト網膜色素細胞にTGF- $\beta$ とTNF- $\alpha$ を同時に作用させることで、強い間葉系変化を短時間で誘導できる事を見出した（Takahashi et al., *J Biol Chem* 285: 4060-4073, 2010）。指標としては培養プレート上で通常は単層に増殖する細胞が、TGF- $\beta$ とTNF- $\alpha$ を作用させることで、細胞の凝集塊を作る。その時、多くの細胞外マトリクスの分泌が上昇し、間葉系反応時に発現する転写因子が上昇することを確認している。その凝集塊形成（フォーカス形成と呼ぶ）能を、間葉系性質を定量化するシステムとし、保有している既承認薬をスクリーニングした。これらの薬剤の中に、血中濃度と同じ程度あるいは、血中濃度より低い濃度で間葉系性質を阻害できる薬剤を既に4つ見出している。これらの薬剤のうちの一つ

（compound A1）は血中濃度値と同程度の範囲で、細胞の形質並びに遺伝子発現をより上皮性に変化させることを見出した。特に細胞外マトリクスの発現を有意に抑制することがわかり、TGF- $\beta$ を起点とするシグナルが抑制されていることが示唆された。

現在、*FBNI*変異ブタが誕生してきているので、本薬剤の動物実験を開始するための準備を進めている。

### D．考察

本分担研究は各疾患患者の細胞から樹立したiPS細胞を用いて標的細胞へと分化させ、それをベースに既承認薬でスクリーニングすることで、実臨床に応用可能な薬剤を、迅速に見出そうとする試みである。しかし現実には、まだ疾患患者からiPS細胞を樹立し、適切な標的細胞に分化させるステップに時間を要したため、ブタの核移植に

基づく変異細胞を用いてアッセイのインフラ構築を行った。

マルファン症候群は細胞外基質蛋白である fibrillin 1 をコードする遺伝子 (*FBNI*) 変異あるいは TGF- $\beta$  受容体の変異を原因とする遺伝性疾患であり、大動脈瘤とこれに伴う大動脈弁閉鎖不全症を伴う。 fibrillin 1 は TGF- $\beta$  を細胞外でトラップすることにより、TGF- $\beta$  シグナルの強度を制御する。そのため、*FBNI* 変異や TGF- $\beta$  受容体変異によって、TGF- $\beta$  シグナルが細胞内で過剰になることが、マルファン症候群の病態を形成する重要な原因となっているのではないかと考察される。現実に TGF- $\beta$  の中和抗体や、TGF- $\beta$  の上流に位置するアンジオテンシン II 受容体 1 型 (AT1R) 活性のアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) による制御が治療法として有効であることが示唆されている。

私たちは TGF- $\beta$  シグナルが増強した際に、間葉系反応が増強することを、ヒト網膜色素細胞を用いた検討によって明らかにしている (Takahashi et al., *J Biol Chem* 285: 4060-4073, 2010)。本実験系では TNF- $\alpha$  存在下で TGF- $\beta$  シグナルが増強することで、細胞の運動性増加、フィブロネクチンやヒアルロン酸などを中心とした細胞外マトリックスの集積、などの特徴的な変化が誘導され、培養皿上で細胞の集塊形成が安定して見られる。この現象をフォーカス形成と称して報告している。このフォーカス形成能を有意にしかも血中濃度の範囲で抑制する化合物が既承認薬の中に見出されており、これらの薬剤がマトリクス産生など TGF- $\beta$  の下流で活性化されるシグナルを抑制できることが分かった。

また、明治大学の長嶋研では既に *FBNI* 変異ブタが誕生しており、その形質の一部はマルファン症候群と類似の病態であることが分かったので、ブタを用いた前臨床試験を現在計画中である。

今後、本研究で樹立したインフラを用い、iPS 細胞の樹立、適切な細胞への分化、疾患由来細胞の特性検索、アッセイ系の樹立、薬剤スクリーニング、前臨床試験モデルの構築、前臨床試験による概念の証明、というフローで薬剤開発を進める予定である。

## E . 結論

*FBNI* 変異を持つブタ細胞を用いて TGF- $\beta$  シグナルが活性化することで生じる間葉系性質を抑制できる薬剤の効果を検討した。本研究で構築したインフラにより、今後疾患由来の iPS 細胞を用いて同様の実験を行い、薬剤の取得を目指す。

## F . 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Arima Y, Hayashi H, Sasaki M, Hosonaga M, Goto TM, Chiyoda T, Kuninaka S, Shibata T, Ohata H, Nakagama H, Taya Y and Saya H: Induction of ZEB by inactivation of RB is a key determinant of the mesenchymal phenotype of breast cancer. *J Biol Chem* 287: 7896-7906, 2012
- 2) Mima K, Okabe H, Ishimoto T, Hayashi H, Nakagawa S, Kuroki H, Watanabe M, Beppu T, Tamada M, Nagano O, Saya H, and Baba H: CD44s regulates the TGF- $\beta$ -mediated mesenchymal phenotype and is associated with poor prognosis in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 72: 3414-3423, 2012
- 3) Oshima H, Ishikawa T, Yoshida GJ, Naoi K, Maeda Y, Naka K, Ju X, Yamada Y, Minamoto T, Mukaida N, Saya H and Oshima M: TNF- $\alpha$ /TNFR1 signaling promotes gastric tumorigenesis through induction of Nox1 and Gna14 in tumor cells. *Oncogene* 2013 (doi: 10.1038/onc.2013.356)
- 4) Takenouchi T, Shimizu A, Torii C, Kosaki R, Takahashi T, Saya H and Kosaki K: Multiple cafe' au lait spots in familial patients with MAP2K2 mutation. *Am J Med Genet* 164: 392-396, 2014 (doi: 10.1002/ajmg.a.36288)

### 2. 学会発表

なし

## G .知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）  
総合研究報告書

先天性異常の疾患群の診療指針と治療法開発をめざした  
疾患 iPS 細胞の作製

研究分担者 赤松和土 慶應義塾大学 医学部 講師

**研究要旨**

先天性異常疾患群領域の難病研究班10班の疾患特異的研究者と、各地の成育医療施設で包括的に先天異常患者の診療に従事しつつ多数班の研究分担者として研究を支えている専門医群の両者を含む重層的・複合的な臨床研究ネットワーク体制を構築し、課題を組織的・体系的に解決する。研究チーム内での分担研究者の役割は疾患特異的iPS細胞の樹立と蓄積である。分担者は末梢血由来のiPS細胞が良好に神経分化して神経疾患の症状を再現可能であることを示し、さらにストックと増殖が可能な不死化リンパ芽球から誘導したiPS細胞も同様であることを示した。すなわち今後のiPS細胞の樹立は末梢血が第一選択となり当研究班内ですでに蓄積されている不死化リンパ芽球ストックがiPS細胞研究リソースとして用いることができると考えられた。ハイスループットなiPS細胞の樹立方法の確立に成功した。

**A . 研究目的**

本計画では、先天性異常疾患群領域の難病研究班10班の疾患特異的研究者と、各地の成育医療施設で包括的に先天異常患者の診療に従事しつつ多数班の研究分担者として研究を支えている専門医群の両者を含む重層的・複合的な臨床研究ネットワーク体制を構築し、課題を組織的・体系的に解決する。分担者の研究チーム内での分担研究者の役割は疾患特異的iPS細胞の樹立と蓄積である。

**B . 研究方法**

1. 本年度は研究リソースとしての iPS 細胞の可能性を広げるため、また、協力患者の拡大を図るために、侵襲の少ない末梢血を用いた以下の方法の最適化を行った。

末梢血からの iPS 細胞の樹立と神経分化

健康成人から末梢血を採取し、CD3陽性のT細胞を純化し、センダイウイルスを用いて遺伝子導入を行いiPS細胞を樹立した。樹立したT細胞由来のiPS細胞を神経分化誘導を行い、疾患解析に用いることが可能かを検討した。

不死化リンパ芽球株からの iPS 細胞の樹立と神経分化

健康成人からEBVを用いて作成した**不死化リンパ芽球株**に遺伝子導入を行いiPS細胞を樹立した。樹立したT細胞由来のiPS細胞を神経分化誘導を行い、疾患解析に用いることが可能かを検討した。

2. 文部科学省再生医療実現拠点ネットワークプログラム疾患特異的 iPS 細胞を活用した難病研

究「疾患特異的 iPS 細胞技術を用いた神経難病研究」拠点との連携

H24 年度に採択された上記拠点との連携を促進した。本研究班では下記の 5 課題が共同研究課題として拠点と連携している。

Prader-Willi 症候群患者由来の iPS 細胞を用いた疾患発生機序の解明と創薬

Rubinstein-Taybi 症候群 iPS 細胞を用いた新規治療薬開発

Angelman 症候群 iPS 細胞を用いた疾患発生機序の解明と新規治療薬開発

コステロ症候群の発症機序の解明及び薬物治療法開発

CFC 症候群の発症機序の解明及び薬物治療法開発

3. ハイスループットな iPS 細胞の樹立方法の確立

血液細胞・**不死化リンパ芽球株からの iPS 細胞**の樹立方法をさらに簡便化し、多くの症例（～100 症例）の体細胞を一度に iPS 細胞化する樹立系の確立を目指した。1000 個の細胞をセンダイウイルスを用いてリプログラミングし 96well プレート上で約 20 日間で iPS 細胞の樹立を試みた。

(倫理面への配慮)

動物の飼育・管理は慶應義塾大学医学部動物実験ガイドラインを遵守して行われている。また、当研究室におけるヒト ES 細胞の使用については、文部科学省の「ヒト ES 細胞の樹立及び使用

に関する指針」に基づき、平成 19 年 10 月 31 日に「ヒト胚性幹細胞を用いた中枢神経系の再生医学の基礎的研究」として承認され、研究計画はそれに準拠したものとなっている。患者からの iPS 細胞の樹立は「神経疾患患者からの iPS 細胞の樹立とそれを用いた疾患解析に関する研究」として慶應義塾大学医学部倫理委員会の承認を受けており（2008 年 6 月）十分な説明の上で患者の同意の下で行われる。他施設との共同研究においては当該施設においても倫理委員会の承認を受けている。

## C . 研究結果

### 1.末梢血・不死化リンパ芽球由来 iPS 細胞の神経分化

T 細胞から誘導した iPS 細胞は良好に神経分化誘導が可能であり、十分な数のニューロンが誘導された。また、この細胞をアストロサイトと 30 日間共培養することにより、誘導されたニューロンから活動電位を検出することに成功した。さらに、遺伝性パーキンソン病患者末梢血から誘導した iPS 細胞を神経細胞へ分化誘導し、線維芽細胞由来の iPS 細胞から誘導したニューロンで確認されていたミトコンドリアの機能異常再現することに成功した。これらの結果から T 細胞由来 iPS 細胞は従来の線維芽細胞由来の細胞と同様に神経疾患の病態解析に使用可能と考えられる。

不死化リンパ芽球から誘導した iPS 細胞も良好に神経分化誘導が可能であり、これまでの解析では EBV による不死化の影響は分化細胞では従来の（不死化していない）血液細胞由来の iPS 細胞と比較して有意な差を認めていない。遺伝性パーキンソン病患者の表現型を同じ患者の**不死化リンパ芽球株から樹立した iPS 細胞でも再現した**。これらの結果から T 細胞由来 iPS 細胞・不死化リンパ芽球は従来の線維芽細胞由来の細胞と同様に神経疾患の病態解析に使用可能と考えられた。

2.共同研究医課題の中で Prader-Willi 症候群に関してはこれまで 3 例の iPS 細胞を樹立し、解析が進行中である。Angelman 症候群に関しては 3 検体から iPS 細胞を樹立し、現在使用する細胞株の選定を行っている。

3.ハイスルーブットな iPS 細胞の樹立方法の確立 1000 個の T 細胞を 96well 上で約 10 日間で iPS 細胞化することに成功した。さらに培地交換のみで約 25 日間で神経細胞への分化誘導を 96well プレート上で行う培養系を開発した。

## D . 考察

末梢血から作製した iPS 細胞は、T 細胞由来だけでなく、不死化リンパ芽球由来線維芽細胞由来の iPS 細胞も、従来の線維芽細胞由来 iPS

細胞とほぼ同様の分化誘導能力を示し、十分に疾患解析に用いることが出来るのではないかと考えられる。

今後は、より侵襲の低い採血で iPS 細胞が樹立できるという点を患者に周知し、協力を募っていく。受診のタイミングが合わない場合、樹立施設との連携が困難な受診施設では、不死化リンパ芽球化（SRLに依頼可能）を行い。ストックしておくことを検討すべきであろう。現在当研究班内でも不死化リンパ芽球ストックは数多く保有されており、不死化リンパ芽球からの iPS 細胞の樹立および神経分化誘導に成功したことはそれら全てが iPS 細胞研究リソースとして用いることができる可能性を開く重要な結果である。

さらに、今回開発したハイスルーブットな iPS 細胞の樹立方法の開発により、従来は数症例が限界であった iPS 細胞の樹立を一気に簡略化することができた。この方法を用いて疾患に対する遺伝子異常の寄与が高くない症候群の iPS 細胞を多検体で (>100 症例) 樹立し、統計学的処理を行うことにより従来は不可能であった疾患研究を展開することが可能になる。

## E . 結論

末梢血由来の細胞からの iPS 細胞は線維芽細胞と似た性質を持つことが確認され、検体採取に末梢血を用いることにより、研究協力を得やすいのではないかと考えられた。また、患者血液の不死化リンパ芽球化を予め行っておくことにより、樹立施設へ即時検体が運搬することが難しい施設でも研究参加が可能であると考えられた。さらに、当研究班内ですでに蓄積されている不死化リンパ芽球ストックが iPS 細胞研究リソースとして用いることができると考えられる。また、今回開発した新しいハイスルーブットな樹立方法を用いることにより、従来不可能であった遺伝子異常の病態への寄与が大きくない疾患に対しても iPS 細胞を用いた疾患研究が可能になると思われる。

## F . 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Matsui T, Takano M, Yoshida K, Ono S, Fujisaki C, Matsuzaki Y, Toyama Y, Nakamura M, Okano H, **Akamatsu W**. Neural stem cells directly differentiated from partially reprogrammed fibroblasts rapidly acquire gliogenic competency. **Stem Cells**. 2012 Jun;30(6):1109-19. (W.A. is Corresponding author)
- 2) Yagi T, Kosakai A, Ito D, Okada Y, **Akamatsu W**, Nihei Y, Nabetani A, Ishikawa F, Arai Y, Hirose N, Okano H, Suzuki N. Establishment of induced pluripotent stem cells from centenarians for neurodegenerative disease research. **PLoS One**. 2012;7(7):e41572.

- 3) Imamura M, Okuno H, Tomioka I, Kawamura Y, Lin ZY, Nakajima R, **Akamatsu W**, Okano HJ, Matsuzaki Y, Sasaki E, Okano H. Derivation of induced pluripotent stem cells by retroviral gene transduction in Mammalian species. **Methods Mol Biol.** 2012;925:21-48.
- 4) Matsui T, **Akamatsu W**, Nakamura M, Okano H. Regeneration of the damaged central nervous system through reprogramming technology: Basic concepts and potential application for cell replacement therapy. **Exp Neurol.** 2012 Oct 1. pii: S0014-4886(12)00378-0.
- 5) Imaizumi Y, Okada Y, **Akamatsu W**, Koike M, Kuzumaki N, Hayakawa H, Nihira T, Kobayashi T, Ohyama M, Sato S, Takanashi M, Funayama M, Hirayama A, Soga T, Hishiki T, Suematsu M, Yagi T, Ito D, Kosakai A, Hayashi K, Shouji M, Nakanishi A, Suzuki N, Mizuno Y, Mizushima N, Amagai M, Uchiyama Y, Mochizuki H, Hattori N, Okano H. Mitochondrial dysfunction associated with increased oxidative stress and alpha-synuclein accumulation in PARK2 iPSC-derived neurons and postmortem brain tissue. **Mol Brain.** 2012 Oct 6;5(1):35.
- 6) Veraitch O, Kobayashi T, Imaizumi Y, **Akamatsu W**, Sasaki T, Yamanaka S, Amagai M, Okano H, Ohyama M. Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Ectodermal Precursor Cells Contribute to Hair Follicle Morphogenesis In Vivo. **J Invest Dermatol.** 2013 Jan 15. doi: 10.1038/jid.2013.7. [Epub ahead of print]
- 7) Nihei Y, Ito D, Okada Y, **Akamatsu W**, Yagi T, Yoshizaki T, Okano H, Suzuki N. Enhanced aggregation of androgen receptor in induced pluripotent stem cell-derived neurons from spinal and bulbar muscular atrophy. **J Biol Chem.** 2013 Jan 30.
- 8) Ohta S, Imaizumi Y, **Akamatsu W**, Okano H, Kawakami Y. Generation of human melanocytes from induced pluripotent stem cells. **Methods Mol Biol.** 2013;989:193-215. doi: 10.1007/978-1-62703-330-5\_16.
- 9) Higurashi N, Uchida T, Christoph L, Misumi Y, Okada Y, **Akamatsu W**, Imaizumi Y, Zhang B, Nabeshima K, Mori M, Katsurabayashi S, Shirasaka S, Okano H and Hirose S: A human Dravet syndrome model from patient induced pluripotent stem cells. **Mol Brain** 6:19. 2013
- 10) Kim C, Kim W, Lee H, Ji E, Choe YJ, Martindale JL, **Akamatsu W**, Okano H, Kim HS, Nam SW, Gorospe M, Lee EK: The RNA binding protein, HuD regulates autophagosome formation in pancreatic  $\beta$  cells by promoting autophagy-related gene 5 expression. **J Biol Chem.** 289: 112-121. 2014
- 11) Bundo M, Toyoshima M, Ueda J, Nemoto-Miyake T, Sunaga F, Toritsuka M, Ikawa D, Kakita A, Okada Y, **Akamatsu W**, Kato M, Okano H, Kasai K, Kishimoto T, Nawa H, Yoshikawa T, Kato T, Iwamoto K: Increased L1 Retrotransposition in the neuronal genome in Schizophrenia. **Neuron** 81: 306-313. 2014
- 12) DeBoer E, Azevedo R, Vega T, Brodtkin J, **Akamatsu W**, Okano H, Wagner G, Rasin MR. Prenatal deletion of the RNA binding protein HuD disrupts postnatal cortical circuit maturation and behavior. **J Neurosci.** (in press)
2. 学会発表  
 □頭発表  
 (招待講演)
- 1) **赤松和土**: 多能性幹細胞由来神経幹細胞を用いた神経系の再生医療の展望 第116回日本眼科学会総会・シンポジウム13 基礎研究セミナー、2012年4月6日(東京・東京国際フォーラム)
- 2) **赤松和土**: 日本分子生物学会第12回春期シンポジウム 多能性幹細胞から神経幹細胞を生み出す分子機構とその応用 2012年4月26日
- 3) **赤松和土**: 幹細胞生物学を応用した神経疾患 病態研究 第53回日本神経学会大会・シンポジウムS(1)\_4: ALS に対する再生医療の開発、2012年5月23日(東京・東京国際フォーラム)
- 4) **赤松和土**: 招待講演: 多能性幹細胞・神経幹細胞を用いた再生医療と病態解析: 愛知医科大学 細胞治療研究会 2013年3月5日 愛知
- 5) **赤松和土**: シンポジウム 疾患特異的 iPS 細胞を用いた病態解明および治療法確立研究: 神経疾患患者由来細胞からの神経系細胞の誘導と病態解析: 日本再生医療学会総会 2013年3月22日 横浜
- 6) **赤松和土**, 岡野 栄之: シンポジウム 45 iPS 細胞技術を用いた中枢神経系の再生と創薬研究: iPS technology-based cell therapy for damaged CNS and investigation of neural disorders.: 第90回日本生理学会大会 2013年3

月 29 日東京

- 7) **赤松 和土**：特別講演：iPS細胞技術の神経疾患研究・治療への応用 第116回日本小児科学会学術集会2013年4月19日 広島
- 8) **赤松 和土**：招待講演：題名未定 第11回横浜小児先端医療セミナー 2013年5月24日 横浜
- 9) **赤松 和土**：招待講演：iPS細胞技術を用いた神経系の再生医療と疾患解析 第2回小児泌尿器科研究会 2013年6月1日 東京
- 10) **赤松 和土**：招待講演：iPS細胞を使った神経疾患の治療法の開発：第20回東京血管疾患研究所セミナー 2013年6月8日 東京
- 11) **赤松 和土**：シンポジウム 疾患iPS細胞と創薬：神経疾患患者由来細胞からの神経系細胞の誘導と病態解析：**炎症再生学会** 2013年7月2日 京都
- 12) **赤松 和土**：シンポジウム：「iPS

technology-based regenerative medicine for damaged central nervous system」第11回遺伝子治療学会シンポジウム **遺伝子治療学会** 2013年7月6日 岡山

- 13) **赤松 和土**：「iPS細胞技術を用いた神経疾患研究と治療」第37回日本血液事業学会総会シンポジウム 2013年10月21日 札幌

**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



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）  
総合研究報告書

研究全体をカバーする倫理的な共通フレームワークの作成と検体管理に関する研究

研究分担者 増井 徹  
独立行政法人医薬基盤研究所 難病・疾患資源研究部

**研究要旨**

研究班全体で重要な試料と情報の共有体制を構築するために、本研究では医薬基盤研究所の難病研究資源バンク(以下「難病バンク」)をハブとするネットワーク体制の構築を行った。検体の共有体制として難病バンクは有効であることが示された。また、患者と研究計画を橋渡しすることで、より広い範囲での試料と情報の流通を支援する体制について検討を行い、Webシステムを構築した。

**A．研究目的**

難病研究の推進のために、ヒト由来の試料と情報の流通を推し進め、より多くの検体を利用した質の高い研究を行うことを目的とする。そのために必要な施策を本研究班内で推進した。また、患者と研究者・研究計画の橋渡しを行うシステムを構築した。

**B．研究方法**

医薬基盤研究所において、難病バンクを構築している。そこで、難病バンクをハブとして用いて、本研究班内の試料と情報の流通・共有について検討した。以下の3つの点について本年度は検討・実施した。

1. 難病患者を診療し、研究のために試料と情報を収集している医師・研究者間と難病バンクを結ぶシステムを構築した。
2. 難病バンクを介して、患者と患者会の活動と iPS 細胞研究計画を橋渡しする Web システムを構築した。
3. 各医師・研究者が構築した患者情報提供用の HP 等の Web システム（ホームページ）を難病バンクへ移管し、難病バンクがそれらを管理することによる、構築した研究者の管理負担を軽減した。  
1と2においては、倫理審査委員会の審査を最終的な検討の場として用いた。

**C．研究結果**

それぞれについて結果を示す。

1. 難病患者由来の試料と情報の収集のハブとして難病バンクが機能できる

かについて検討を行った。検討の結果、ゲノム医療を支える遺伝子検査の確立と普及のために、典型的症例の陽性対照検体の試料と情報を収集する事業を構築することとした。そこで、本研究班に所属する研究責任者である小崎健次郎と分担研究者黒澤健司との協力を得て、医薬基盤研究所及び研究者が所属する機関の倫理審査委員会の審査を受け承認を得て、収集・資源化、分譲を行った。

(ア) 本研究における課題は、典型症例の陽性対照試料と情報の収集であることから、遺伝子検査が行われ、当該疾患の原因遺伝子の変異が特定された典型症例である既存試料を病名、性別、年齢、病態（200字のサマリー）とともに、難病バンクに収集するための当該患者或いは代諾者の再同意が必要である。ということは、定期的に来診している患者を対象として、試料と情報を得ることが重要である。

再同意に当たって、難病では少数症例であり、添付された試料情報等により、当該患者の個人識別がなされる可能性が皆無ではないことを説明している。例えば患者情報に詳しい当該疾患の患者会のメンバーにより識別される可能性があることなどについて、説明し、同意を得ることが重要であると考えている。

典型症例の陽性対照 DNA の収集により、ゲノム医療の基盤となる遺伝子検査の開発

## iPS細胞研究協力促進のためのシステム全体像

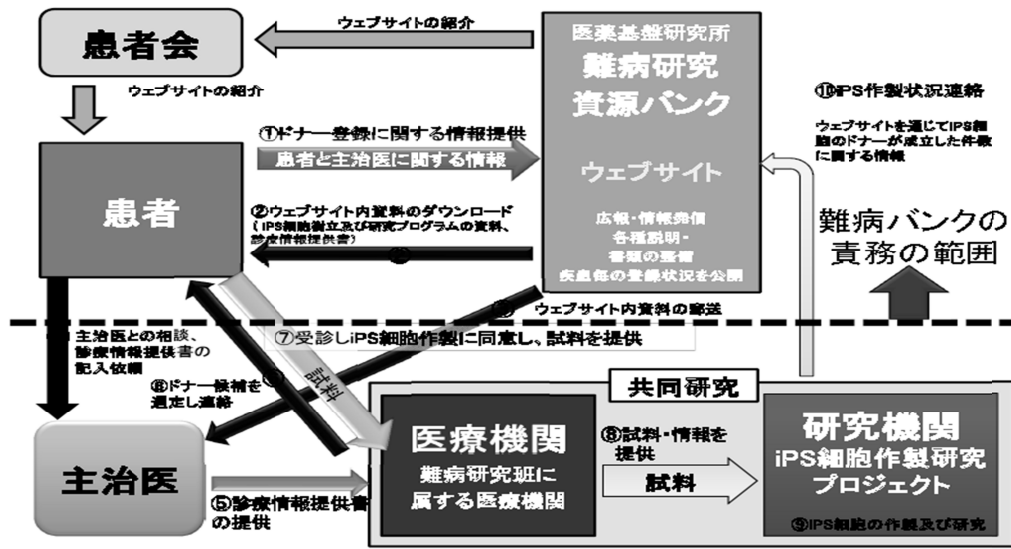


図 1

や維持、或いは企業による参入が支援されると期待される。

2013年度の収集は4検体であり、分譲は6検体行った。

### 2. 患者と研究計画を橋渡しする Web システムの構築

([http://raredis.nibio.go.jp/ips\\_bridge/](http://raredis.nibio.go.jp/ips_bridge/))

(ア) 難病バンク、患者へ iPS 細胞研究の情報を発信する。

研究協力を希望する患者は、Web を通じて、病名、主治医の連絡情報（病院名、住所等）を難病バンクへ登録する。

患者は興味を持った研究計画等についての情報を Web から得る。難病バンクから、主治医に当該研究計画情報、診療情報提供書ひな型及び当該研究を担当する医師の医療機関の受診手順等の情報を郵送文書により提供する。次回受診した際に、患者は主治医と研究参加について話し合う。主治医は診療情報提供書を作成し、当該研究に係る医療機関の受診を手配する。

医療機関は研究機関との研究計画に従って、提供者を選別し、患者に通知。これは、受診後或

いは、前もって診療情報提供書を得た場合は、当該患者の診療前に行われる可能性がある。診療情報提供書の送付等による提供。

医療機関は研究計画に従って、インフォームド・コンセントを取得し患者試料を採取し、研究機関に提供する。

iPS 細胞作製等。

医療機関は難病バンクの Web システム経由での研究参加者の数を難病バンクへ通知する。

（番号は図 1 の数字に対応する）

(イ) ここには、患者、難病バンク、主治医、医療機関、研究機関が関与するが、個々の研究計画と、難病バンクの活動の関係を、間接的にするように注意した。研究計画との連携は深めたいが、深めると研究計画と難病バンク、主治医等を巻き込んだ大きな形での倫理審査が必要となり、身動きが取れなくなる。そこで、研究計画との関係を最小限度にすることを旨としてシステムを構築した。

(ウ) 難病バンクが患者個人情報を得ることなく、患者と研究計画を橋渡しするために、患者主治医の連絡情報を得て、主治医と患者の間の話し合いを促進することで、研究計画へ橋渡しを行う。

(エ) 橋渡しを行う研究計画として、本研究班の班員が多く参加している、慶応大学医学部岡野栄之の研究班を一つの例として、システムを構築した。

(オ) 患者にとって研究が進むことは、自分たちの疾患、或いは難病に苦しむ人たちにとっての夢であるという気持ちが育っていることを強く感じる。しかし、その夢と研究から開発、そして患者の届くまでの現実の間のギャップがあることも確かである。そのことをどのように伝え、患者と研究計画を橋渡しするかに心を砕いた。

(カ) 患者にとって、注意を払った無駄な動きのないシステムを構築することが重要である。そこで、研究計画推進のカギとなる、当該iPS細胞研究計画の分担研究者でもある本研究班分担研究者から、iPS細胞研究事業の進捗情報を得るように声掛けを行っている。

(キ) 患者会、患者への広報(チラシ、ポスター等を作成等)を通じて、iPS細胞研究計画の広報を行った。

(ク) 患者が医療機関に受診、或いはドナーとして選定されて以後は、当該iPS細胞研究計画に沿って、試料採取等が進められる。

(ケ) 現在の対象疾患は以下の6疾患である。

- ルビンシュタイン・テイビ (Rubinstein-Taybi) 症候群
- プラダーウイリ (Prader-Willi) 症候群
- アンジェルマン (Angelman) 症候群
- コステロ (Costello) 症候群

- シー・エフ・シー (CFC 【cardio-facio-cutaneous】) 症候群
- ヤング・シンプソン (Young-Simpson) 症候群

3. 本研究班の分担研究者が構築した、以下の疾患に対する患者への情報提供サイトを難病バンクへ移管した。今後作成者からの修正を受け入れることを予定している。

- Charge 症候群の理解と将来に向けて
- Rubinstein-Taybi 症候群
- Vater 症候群
- ヤング・シンプソン症候群の診断基準作成と実態把握に関する研究班
- モワット・ウイルソン症候群について

## D. 考察

難治性疾患が研究対象として成熟するためには

当該患者の試料と情報が、大量に利用できるシステムが必要であることを、研究に係る医師・研究者との対話の中から実感する。

多検体、多症例の試料と情報が研究に利用することがどうしても必要であるかを考えると以下の2つのことが重要となる。

- 統計的に有意な研究を行うための多検体、多症例
- 層別化した研究を行うための大きな母集団

本研究から、難病バンクのシステムが介在することで、患者への複数の多様な研究に由来するインフォームド・コンセントの煩雑などを軽減することができることが明らかとなった。しかし、その反面、難病バンクは仲介者としての役割を適切に果たすシステムとならなければならない。特に希少性、解析の詳細性、遺伝情報の識別性など、試料と情報を共有する体制の構築については、これまで以上に配慮が必要となっている。

このような中で、患者が自ら研究に参加する決断ができる2.で構築したシステムは重要である。実際には、患者が自らの意思で研究に係ることによって、患者の医学研究への理解も進むことを期待している。また、このシステムは今回は iPS 細胞研究と連携したが、その他の研究とも連携し得ると考えられる点で、優れていると考えている。患者がどこからでも、いつでも参加できる Web の活用は今後の重要な課題である。

## E . 結論

難病研究を支えるための試料と情報の流通及び共有においては、以下の3つの品質について考えなければならない。

物理、化学、生物学的品質  
情報の品質  
倫理的品質

難病バンクは設立当初より、それらを重視して活動を行ってきた。難病バンクが介在することで、患者と研究計画の係りが間接的になる中で、難病バンクが患者への責任において、を重視する必要があることも感じている。

また、今後の活動としての情報の品質を高める努力を行う必要を痛感した。

## F . 研究発表

### 1. 論文発表

○増井徹 第10章 バイオバンク、シリーズ生命倫理学 11 巻 遺伝子と医療編集：玉井真理子、松田純丸善出版 東京 2013 (188-203)

○増井徹 バイオバンクプロジェクトの開始と終了に向けて検討すべき ELSI、平成16年度～平成24年度個人の遺伝情報に応じた医療の実現プロジェクト pp51 - 67

増井徹 ヒトゲノム研究の規制について Organ Biology 2014 (21) :16 - 23

## G . 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

該当なし

### 2. 実用新案登録

該当なし

### 3. その他該当なし

該当なし

## 資料1: 診断の手引き

### ヒストンアセチル化・メチル化異常症 チャージ症候群

必発症状:

- 耳介奇形を伴う両側性難聴
- 低身長
- 発達遅滞 を有する症例のうち、

大症状:

- 眼コロボーマ(種類を問わない)
- 「後鼻孔閉鎖または口蓋裂」
- 顔面神経麻痺または非対称な顔

小症状:

- 心奇形
- 食道気管奇形
- 矮小陰茎または停留精巣(男児)または小陰唇低形成(女児)

大症状2以上または大症状1 + 小症状2を有する症例をCHARGE症候群と診断。

### ヒストンアセチル化・メチル化異常症 歌舞伎症候群

(1) 特徴的な顔貌 (~100%)

下眼瞼外側 1/3 の外反・切れ長の眼瞼裂(ほぼ 100%), 外側 1 / 2 が疎な弓状の眉, 先端がつぶれた鼻, 短い鼻中隔, 突出した大きな耳介変形

(2) 骨格系の異常 (~92%)

指短縮(特にV指、中節骨短縮), 脊柱側弯, 椎体矢状裂、肋骨異常など

(3) 軽度~中等度精神遅滞 (~92%)

(4) 生後始まる成長障害(低伸長)(~88%)

(5) 皮膚紋理異常 (~90%)

指尖部の隆起(finger pad), 指三叉c,dの欠損, 小指球部蹄状紋増加など

### ヒストンアセチル化・メチル化異常症 ルビンシュタイン - テイビ症候群

必発症状: 発達遅滞。

主要症状: 幅広の拇指・幅広の母趾

コルメラの延長

濃い眉毛・長い睫毛

発達遅滞を伴い、 . . . を満たす場合に Rubinstein-Taybi 症候群と診断

## ヒストンアセチル化・メチル化異常症 ウォルフヒルシュホーン 症候群

臨床的特徴から疑い、G 分染法または FISH 法により本症の責任領域の欠失を示すことで診断される。

### 1) 顔貌上の特徴

“ギリシャ兵士のヘルメット様”と称される鼻の特徴  
前頭部の連続する幅広い鼻稜

### その他の特徴

小頭症

前額が広く、眉間が目立つ

眼間開離

内眼角ぜい皮

高く弓状の眉毛

短い人中

下を向いた口

小顎症

低形成耳介（突起やろう孔を伴う）

### 2) 出生前に始まり、出生後も続く成長障害

### 3) 発達遅滞および知的障害

主に下肢の筋緊張低下および筋肉の発育不良

## ゲノム刷り込み現象 プラダーウィリー症候群

Prader-Willi 症候群に対する DNA 診断の適応基準 (Gunay-Aygun et al, Pediatrics 2001;108:e92).

### 診断時年齢

### DNA 診断の適応基準

出生～2 歳

1. 哺乳障害を伴う筋緊張低下

2～6 歳

1. 哺乳障害の既往と筋緊張低下  
2. 全般的な発達遅延

6～12 歳

1. 筋緊張低下と哺乳障害の既往（筋緊張低下はしばしば持続）  
2. 全般的な発達遅延  
3. 過食（食欲亢進、食べ物への異常なこだわり）と  
中心性肥満（適切な管理がなされない場合）

13 歳～成人

1. 知的障害、通常は軽度精神遅滞  
2. 過食（食欲亢進、食べ物への異常なこだわり）と  
中心性肥満（適切な管理がなされない場合）  
3. 視床下部性腺機能低下、そして/もしくは、  
典型的な行動の問題（易怒性や強迫症状など）

## ゲノム刷り込み現象 アンジェルマン症候群

- ・ 発達遅滞、重度
  - ・ 運動もしくはバランスの障害、通常は失調性歩行、もしくは四肢の振戦運動、時に短い急速な動きや鈍い運動
  - ・ 特徴的な行動、容易に引き起こされる笑い、易興奮制、上肢の常動運動
  - ・ 言語遅滞、有意語はほとんど存在しない、表出性言語は言語理解や非言語性コミュニケーションより劣る。
- B. しばしば存在（80%）
- ・ 頭囲の成長障害、一般的には2歳までに-2SD以下となる。小頭症は15q11-q13欠失例に多い。
  - ・ てんかん発作、一般的に3歳未満で発症する。てんかん発作の程度は年齢とともに減少するが、生涯持続する。
  - ・ 脳波異常、特徴的なパターンを示す。脳波異常は2歳前から出現し、臨床的な発作に先行し、時に発作の有無と関連しない。
- C. (20%–80%)時に出現（20-80%）
- ・ 平坦な後頭部
  - ・ 後頭部の溝
  - ・ 舌の突出
  - ・ 舌の突出；哺乳／嚥下障害
  - ・ 哺乳障害、乳児期の体幹の筋緊張低下
  - ・ 下顎突出
  - ・ 大きな口、歯間のすきま
  - ・ 流涎
  - ・ 口にもものを入れる動作
  - ・ 斜視
  - ・ 家族と比べて皮膚の低色素症、薄い色の髪の毛、薄い色の虹彩（欠失型の患者のみ）
  - ・ 下肢の腱反射亢進
  - ・ 歩行時に上肢を拳上し屈曲する
  - ・ 歩行時に足を開き、足首を外転する
  - ・ 熱に感受性が高い

## ゲノム刷り込み現象 バックウイズ-ヴィーデマン症候群

### 主症状

- ・ 巨舌
- ・ 巨大児
- ・ 腹壁欠損（臍帯ヘルニア、腹直筋解離、臍ヘルニア）
- ・ 耳垂の線状溝・耳輪後縁の小窩
- ・ 片側肥大
- ・ 胎児性腫瘍

### 副症状

- ・ 新生児期低血糖
- ・ 腹腔内臓器腫大
- ・ 腎奇形

### 診断

主症状3つ以上または主症状2つと副症状1つ以上

## ゲノム刷り込み現象 シルバーラッセル症候群

### 主症状

- ・胎児発育遅延
- ・生後成長障害
- ・特徴的顔貌（相対的大頭、突出した前額、逆三角形の顔など）

### 副症状

- ・骨格の左右非対称
- ・第5指の短小、内彎
- ・合指症
- ・言語発達の遅れ
- ・摂食障害
- ・口角の下降
- ・筋緊張低下
- ・運動発達の遅れ
- ・不整な歯
- ・猿線

## 片親性ダイソミー 第14番染色体父親性ダイソミーおよびその類縁疾患

### 主症状

- ・特徴的な小胸郭(コートハンガー型、ベル型)と呼吸障害
- ・腹壁の異常(臍帯ヘルニア、腹直筋離開)
- ・特徴的顔貌(前額部突出、眼瞼裂狭小、平坦な鼻梁、小顎、前向き鼻孔、突出した人中)

特徴的な小胸郭+他の主症状1つ以上

### 副症状

- ・発達遅延
- ・摂食障害
- ・翼状頸・短頸
- ・喉頭軟化症
- ・関節拘縮
- ・側弯症
- ・鼠径ヘルニア

## マルファン症候群

家族歴がない場合；

- (1) 大動脈基部病変<sup>注1)</sup>(Z 2)かつ 水晶体偏位 「マルファン症候群」\*
  - (2) 大動脈基部病変(Z 2)かつ *FBN1* 遺伝子変異<sup>注2)</sup> 「マルファン症候群」
  - (3) 大動脈基部病変(Z 2)かつ 身体兆候( 7点) 「マルファン症候群」\*
  - (4) 水晶体偏位 かつ 大動脈病変と関連する *FBN1* 遺伝子変異<sup>注3)</sup> 「マルファン症候群」
- ・水晶体偏位があっても、大動脈病変と関連する *FBN1* 遺伝子変異を認めない場合は、身体兆候の有無にかかわらず「水晶体偏位症候群(ELS)」とする。
  - ・大動脈基部病変が軽度で(バルサルバ洞径；Z<2) 身体兆候( 5点で骨格所見を含む)を認めるが、水晶体偏位を認めない場合は「MASS」<sup>注4)</sup>とする。
  - ・僧帽弁逸脱を認めるが、大動脈基部病変が軽度で(バルサルバ洞径；Z<2) 身体兆候を認めず(<5点) 水晶体偏位も認めない場合は「僧帽弁逸脱症候群(MVPS)」とする。



家族歴<sup>注5)</sup>がある場合；

- (5) 水晶体偏位 かつ 家族歴 「マルファン症候群」
- (6) 身体兆候 (7点) かつ 家族歴 「マルファン症候群」\*
- (7) 大動脈基部病変 (20歳以上では Z 2、20歳未満では Z 3) かつ 家族歴 「マルファン症候群」\*

\*この場合の診断は、類縁疾患である Shprintzen-Goldberg 症候群、Loeys-Dietz 症候群、血管型エーラスダンロス症候群などとの鑑別を必要とし、所見よりこれらの疾患が示唆される場合の判定は、*TGFBR1/2* 遺伝子、*COL3A1* 遺伝子、コラーゲン生化学分析などの諸検査を経てから行うこと。なお、鑑別を要する疾患や遺伝子 (表1) は、将来変更される可能性がある。

注1) 大動脈基部病変：大動脈基部径 (バルサルバ洞径) の拡大 (Zスコアで判定) または大動脈基部解離

注2) *FBN1* 遺伝子変異：別表にくわしく規定される (仔細省略)

注3) 大動脈病変と関連する *FBN1* 遺伝子変異：これまでに、大動脈病変を有する患者で検出された *FBN1* 遺伝子変異

注4) MASS：近視、僧帽弁逸脱、境界域の大動脈基部拡張 (バルサルバ洞径； $Z < 2$ )、皮膚線条、骨格系症状の表現型を有するもの

注5) 家族歴：上記の (1) ~ (4) により、個別に診断された発端者を家族に有する

身体兆候 (最大 20 点、7 点以上で身体兆候ありと判定)

- 手首サイン陽性かつ親指サイン陽性 3点  
(手首サイン陽性または親指サイン陽性のいずれかのみ 1点)
- 鳩胸 2点  
(漏斗胸または胸郭非対称のみ 1点)
- 後足部の変形 2点  
(扁平足のみ 1点)
- 肺気胸 2点
- 脊髄硬膜拡張 1点
- 股臼底突出 2点
- 重度の側彎がない状態での、上節/下節比の低下 + 指極/身長比の上昇 1点
- 側彎または胸腰椎後彎 1点
- 肘関節の伸展制限 1点
- 特徴的顔貌 (5つのうち3つ以上)：長頭、眼球陥凹、眼瞼裂斜下、頬骨低形成、下顎後退 1点
- 皮膚線条 1点
- 近視 (-3D を超える) 1点
- 僧帽弁逸脱 1点

マルファン症候群との鑑別を要する疾患 (表1)

鑑別される疾患	原因遺伝子
ロイス・ディーツ症候群 (LDS)	<i>TGFBR1/2</i>
Shprintzen-Goldberg 症候群 (SGS)	<i>FBN1</i> and other
先天性拘縮性クモ指症 (CCA)	<i>FBN2</i>
水晶体偏位症候群 (ELS)	<i>FBN1</i> 、 <i>LTBP2</i> 、 <i>ADAMTSL4</i>
ホモシスチン尿症	<i>CBS</i>
家族性胸部大動脈瘤症候群 (FTAA)	<i>TGFBR1/2</i> 、 <i>ACTA2</i>
二尖弁を伴った FTAA (BAV)	
動脈管開存を伴った FTAA (PDA)	<i>MYH11</i>
動脈蛇行症候群 (ATS)	<i>SLC2A10</i>
エーラス・ダンロス症候群 (血管型・心臓弁型・後側弯型)	<i>COL3A1</i> 、 <i>COL1A2</i> 、 <i>PLOD1</i>

訳者注) ELS、MASS、MVPS などの表現は 20 才以上の成人に対して用いる。上記の MFS の診断基準を満足しない小児(20 才未満)の場合は、将来、症状が進展してくる可能性もあるため、孤発例では、「非特異性結合織病(non-specific connective tissue disorder)」、家族例及び *FBN1* 変異陽性例では「潜在性マルファン症候群(potential MFS)」として、経過観察を行う。

### ロイス・ディーツ症候群

大小動脈瘤・動脈解離・動脈蛇行などの血管病変、マルファン症候群類似の骨格病変、特徴的顔貌などを有し、*TGFBR1* または *TGFBR2* 遺伝子変異を認める。

### コステロ症候群・CFC 症候群類縁疾患 コステロ症候群

下記の臨床症状を有し、かつ *HRAS* 遺伝子変異が同定されること。

<臨床症状とその合併頻度>

- ・特徴的な顔貌(92%)
- ・手足の深いしわ(88%)
- ・相対的大頭症(85%)
- ・柔らかく緩い皮膚(77%)
- ・指関節の可動性亢進(58%)
- ・心疾患(73%) ~ 肥大型心筋症(58%)、不整脈(30%)
- ・患者の約 15%に悪性腫瘍(膀胱癌、神経芽細胞腫、横紋筋肉腫など)を合併
- ・出生後の哺乳障害(88%)
- ・精神遅滞(81%)
- ・カールしていて疎な毛髪(77%)
- ・短頸(58%)

(注) 成人の患者は日本で同定されていないため、本診断基準は未成年にのみ適用される。

### コステロ症候群・CFC 症候群類縁疾患 CFC 症候群

下記の臨床症状をもつ患者で、遺伝子解析にて *KRAS*・*BRAF*・*MEK1*・*MEK2* の遺伝子変異が同定された場合は、CFC 症候群と確定診断される。しかしながら、CFC 症候群の約 40%では原因遺伝子が不明のため、遺伝子変異が同定されない場合でも本症を否定することはできない。

<臨床症状とその合併頻度>

- ・特徴的な顔貌(>92%)
- ・言葉の遅れ(96%)
- ・相対的大頭症(92%)
- ・低身長(76%)
- ・心疾患(84%) : 肥大型心筋症(44%)、肺動脈狭窄症(36%)、不整脈(12%)
- ・多彩な皮膚症状 : 毛孔角化症(60%)、角化症(56%)、色素沈着症(40%)
- ・精神遅滞(100%)
- ・カールした毛髪(96%)
- ・短頸(88%)

(注) 成人の患者は日本で同定されていないため、本診断基準は未成年にのみ適用される

## 早老症 PCS/MVA 症候群（染色分体早期解離 / 多彩異数性モザイク症候群）

下記の臨床症状を持ち、特徴的な染色体所見を示した場合、PCS(MVA)症候群と診断する。

### 【臨床症状】

#### 主症状

- 出生前から始まる低身長と低体重
- 小頭症、両眼の白内障
- Dandy-Walker 奇形、生後数ヶ月から始まる難治性けいれん
- ウィルムス腫瘍または横紋筋肉腫の合併

#### 副症状

- 小眼球症
- 口蓋裂
- 外性器異常
- 肥満

### 【染色体所見】

染色分体早期解離（PCS）陽性細胞を 49～87%、かつ多彩異数性モザイク（MVA）陽性細胞を 10%以上認める。

## ヤング・シンブソン症候群

診断基準：

- 1) 特徴的な顔貌
- 2) 精神遅滞：中等度から重度
- 3) 眼症状：眼瞼裂狭小を必須として付随する弱視・鼻涙管閉塞など
- 4) 骨格異常：内反足など
- 5) 内分泌学的異常：甲状腺機能低下症
- 6) 外性器異常：主に男性で停留精巣および矮小陰茎

補助項目：

羊水過多、新生児期の哺乳不良、難聴、行動特性、泌尿器系異常  
遺伝子診断により KAT6B 遺伝子に疾患特異的変異を検出する。

除外診断：

他の奇形症候群あるいは染色体異常症を除外できる。特に眼瞼裂狭小・眼瞼下垂・逆内眼角贅皮症候群（あるいは眼瞼裂狭小症候群；Blepharophimosis ptosis epicanthus inversus syndrome BPES）との鑑別は重要。一般に BPES では精神遅滞は目立たないが、微細欠失型の場合は精神遅滞、成長障害、関節症状などを合併することがあり、混同されやすく注意が必要である。また、他の染色体異常症（上述 BPES 微細欠失型 3q22.3 欠失症候群も含め）を除外する必要がある。

## 資料2：診療の手引き（疾患特異的成長手帳）

### チャージ症候群 年齢別 診療の手引き（0-3歳）

年齢	評価	必要により連携	注記
新生児期	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 呼吸：後鼻腔閉鎖・狭窄、食道閉鎖、咽頭気管軟化症 <input type="checkbox"/> 脳神経 / 脳神経検査 <input type="checkbox"/> 検尿 <input type="checkbox"/> 視覚：虹彩・眼底・コロボーマ・小眼球 / 視力検査 <input type="checkbox"/> 聴覚：難聴（高頻度） / 聴力検査（ABR） <input type="checkbox"/> 栄養：哺乳 / 嚥下機能 <input type="checkbox"/> 小奇形に関する全身評価：表情筋、気道 <input type="checkbox"/> 血液検査：(いわゆる)DiGeorge 症候群：胸腺，白血球数 Ca, P <input type="checkbox"/> 心臓：心エコー・心電図 <input type="checkbox"/> 腎臓：尿路奇形 / 腎エコー <input type="checkbox"/> 外性器（男児のみ）：停留精巣・陰茎 <input type="checkbox"/> 頭部エコー・CT <input type="checkbox"/> 両親の疾患の受容 <input type="checkbox"/> 染色体異常の除外	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科 <input type="checkbox"/> 摂食・栄養指導 <input type="checkbox"/> 内分泌科 <input type="checkbox"/> 形成外科 <input type="checkbox"/> 口腔外科 <input type="checkbox"/> 家族支援（ソーシャルワーカー等の紹介）	
3か月	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲（体重増加不良） <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 視覚 <input type="checkbox"/> 聴覚 / 聴力検査 <input type="checkbox"/> 栄養：哺乳 / 嚥下機能 <input type="checkbox"/> 口腔：口唇裂の修復 <input type="checkbox"/> 両親の疾患の受容	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科 <input type="checkbox"/> 小児循環器科 <input type="checkbox"/> 形成外科 <input type="checkbox"/> 口腔外科 <input type="checkbox"/> 摂食・栄養指導 <input type="checkbox"/> 家族支援（保健師訪問）	
6か月	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達 / 療育 <input type="checkbox"/> 視覚：斜視 <input type="checkbox"/> 聴覚 / 聴力検査 / （必要に応じて）補聴器 <input type="checkbox"/> 栄養：哺乳・摂食 / 嚥下機能 <input type="checkbox"/> 頭部 MRI <input type="checkbox"/> 免疫能：(繰り返す感染がみられる場合) <input type="checkbox"/> (必要に応じて) 遺伝学的検査	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科 <input type="checkbox"/> リハビリ科等 <input type="checkbox"/> 家族支援（患者会等への紹介）	
12か月	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達 / 療育 <input type="checkbox"/> 視覚：斜視 <input type="checkbox"/> 聴覚 / 聴力検査 <input type="checkbox"/> 栄養：哺乳・摂食 / 嚥下機能 <input type="checkbox"/> 検尿： <input type="checkbox"/> 免疫能： <input type="checkbox"/> 甲状腺機能：(必要に応じて)	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科 <input type="checkbox"/> 言語聴覚士 <input type="checkbox"/> 家族支援	
18か月	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達 / 療育 <input type="checkbox"/> 栄養：哺乳・摂食 / 嚥下機能	<input type="checkbox"/> 療育等への紹介 <input type="checkbox"/> 言語聴覚士 <input type="checkbox"/> 家族支援	
2歳	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達 / 療育 <input type="checkbox"/> 聴覚 / 聴力検査 <input type="checkbox"/> 栄養：哺乳・摂食 / 嚥下機能 <input type="checkbox"/> 検尿： <input type="checkbox"/> 血圧： <input type="checkbox"/> 免疫能： <input type="checkbox"/> 口腔：口唇裂の修復	<input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科 <input type="checkbox"/> 言語聴覚士 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 形成外科・口腔外科 <input type="checkbox"/> 歯科	
3歳	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 / 顕著な低身長ではソマト <input type="checkbox"/> 発達 / 療育 <input type="checkbox"/> 視覚：屈折検査、視反応・視力の評価 <input type="checkbox"/> 聴覚 / 聴力検査 <input type="checkbox"/> 栄養：哺乳・摂食 / 嚥下機能 <input type="checkbox"/> 検尿： <input type="checkbox"/> 血圧： <input type="checkbox"/> 側弯： <input type="checkbox"/> 甲状腺機能：甲状腺ホルモン	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科 <input type="checkbox"/> 言語聴覚士 <input type="checkbox"/> 歯科 <input type="checkbox"/> 状況により、幼稚園・保育園等への通園準備 <input type="checkbox"/> 視覚支援学校・聴覚支援学校への紹介 <input type="checkbox"/> 家族支援	

どの年齢においても診療の際に遺伝に関する両親からの相談を受け、必要に応じて遺伝カウンセリングを行う。

本手引きは、疾患における全ての合併症を網羅しているわけではないため、必要に応じて他の評価や検査を加える。一方で、各年齢において、チェックリストの全ての合併症が出現するものではない。

各年齢において、必ずしも全ての検査を実施する必要はなく、主治医の判断において診療を進めることが推奨される。

\* 小児遺伝学会 <http://plaza.umin.ac.jp/p-genet/>

チャージ症候群 年齢別 診療の手引き (4-18 歳)

年齢	評価	必要により連携	注記
4 歳 6 歳	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達：発達検査・知能検査等 <input type="checkbox"/> 視覚／視力検査 <input type="checkbox"/> 聴覚／聴覚検査 <input type="checkbox"/> 栄養：摂食 <input type="checkbox"/> 外性器 <input type="checkbox"/> 側弯 <input type="checkbox"/> 免疫能	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科 <input type="checkbox"/> 言語聴覚士 <input type="checkbox"/> 歯科（歯科衛生、矯正歯科） <input type="checkbox"/> 視覚・聴覚支援学校等（視覚・聴覚の二重障害等のため） <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 就学相談	
7 歳 9 歳	<input type="checkbox"/> 学校での状況 <input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 栄養：摂食 <input type="checkbox"/> 外性器 <input type="checkbox"/> 学校での進捗	<input type="checkbox"/> 内分泌科 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 学校との連携	
10 歳 12 歳	<input type="checkbox"/> 学校での状況 <input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達：発達検査・知能検査等 <input type="checkbox"/> 栄養：摂食 <input type="checkbox"/> 視覚／視力検査 <input type="checkbox"/> 聴覚／聴覚検査 <input type="checkbox"/> 検尿 <input type="checkbox"/> 血圧 <input type="checkbox"/> 外性器 <input type="checkbox"/> 性成熟：二次性徴、月経の発来 <input type="checkbox"/> 側弯	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科 <input type="checkbox"/> 歯科 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 学校との連携 <input type="checkbox"/> 進路相談	
中学生	<input type="checkbox"/> 学校での状況 <input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達：発達検査・知能検査 <input type="checkbox"/> 検尿 <input type="checkbox"/> 血圧 <input type="checkbox"/> 視覚／視力検査 <input type="checkbox"/> 聴覚／聴覚検査 <input type="checkbox"/> 思春期 <input type="checkbox"/> 外性器 <input type="checkbox"/> 性成熟 <input type="checkbox"/> 側弯	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科 <input type="checkbox"/> 歯科 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 学校との連携 <input type="checkbox"/> 進路相談	
高校生	<input type="checkbox"/> 学校での状況 <input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達：発達検査・知能検査 <input type="checkbox"/> 視覚／視力検査 <input type="checkbox"/> 聴覚／聴覚検査 <input type="checkbox"/> 検尿 <input type="checkbox"/> 血圧 <input type="checkbox"/> 思春期 <input type="checkbox"/> 性成熟 <input type="checkbox"/> 側弯	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 学校との連携 <input type="checkbox"/> 職業訓練等	
成人	<input type="checkbox"/> 身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 視覚／視力検査 <input type="checkbox"/> 聴覚／聴覚検査 <input type="checkbox"/> 就労 <input type="checkbox"/> 居住環境	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 社会参加支援 <input type="checkbox"/> 成人医療機関との連携	

どの年齢においても診療の際に遺伝に関する両親からの相談を受け、必要に応じて遺伝カウンセリングを行う。

本手引きは、疾患における全ての合併症を網羅しているわけではないため、必要に応じて他の評価や検査を加える。一方で、各年齢において、チェックリストの全ての合併症が出現するものではない。

各年齢において、必ずしも全ての検査を実施する必要はなく、主治医の判断において診療を進めることが推奨される。

\* 小児遺伝学会 <http://plaza.umin.ac.jp/p-genet/>

歌舞伎症候群 年齢別 診療の手引き (0-3 歳)

年齢	評価	必要により連携	注記
新生児期	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲</li> <li><input type="checkbox"/> 低血糖</li> <li><input type="checkbox"/> 視覚：小眼球・コロボーマ</li> <li><input type="checkbox"/> 聴覚：難聴／聴力検査</li> <li><input type="checkbox"/> 栄養：哺乳（必要に応じて経管栄養）</li> <li><input type="checkbox"/> 口蓋裂、粘膜下口蓋垂、粘膜下口蓋裂</li> <li><input type="checkbox"/> 心臓：大動脈狭窄・VSD・ASD / 心エコー・心電図</li> <li><input type="checkbox"/> 遷延性黄疸では胆道閉鎖を考慮する</li> <li><input type="checkbox"/> 排便：鎖肛、肛門狭窄</li> <li><input type="checkbox"/> 両親の疾患の受容</li> <li><input type="checkbox"/> 染色体異常症の除外</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> 摂食・栄養指導</li> <li><input type="checkbox"/> 言語聴覚士による摂食指導</li> <li><input type="checkbox"/> 歯科口腔外科・形成外科</li> <li><input type="checkbox"/> 循環器科</li> <li><input type="checkbox"/> 眼科</li> <li><input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科</li> <li><input type="checkbox"/> 整形外科</li> <li><input type="checkbox"/> 小児外科</li> <li><input type="checkbox"/> 家族支援（ソーシャルワーカー等の紹介）</li> </ul>	眼はぶどう腫重要
3 か月	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲</li> <li><input type="checkbox"/> 視覚：閉眼</li> <li><input type="checkbox"/> 発達：</li> <li><input type="checkbox"/> 栄養：哺乳</li> <li><input type="checkbox"/> 筋緊張低下：出生後の成長障害</li> <li><input type="checkbox"/> 股関節脱臼</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> 摂食・栄養指導</li> <li><input type="checkbox"/> 眼科</li> <li><input type="checkbox"/> 言語聴覚士による摂食指導</li> <li><input type="checkbox"/> 整形外科</li> <li><input type="checkbox"/> 家族支援（保健師訪問）</li> </ul>	
6 か月	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲</li> <li><input type="checkbox"/> 発達／療育</li> <li><input type="checkbox"/> 視覚：閉眼が不十分なときは人工涙腺の使用</li> <li><input type="checkbox"/> 聴覚：繰り返す中耳炎／聴力検査</li> <li><input type="checkbox"/> 栄養：哺乳・摂食／嚥下機能</li> <li><input type="checkbox"/> 胃食道逆流</li> <li><input type="checkbox"/> MRI</li> <li><input type="checkbox"/> (必要に応じて) 遺伝学的検査</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> 歩行に向けた理学療法</li> <li><input type="checkbox"/> 眼科</li> <li><input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科</li> <li><input type="checkbox"/> 整形外科</li> <li><input type="checkbox"/> 家族支援（患者会等）</li> <li><input type="checkbox"/> 摂食・栄養指導</li> <li><input type="checkbox"/> リハビリ科等</li> </ul>	
12 か月	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲</li> <li><input type="checkbox"/> 発達／療育</li> <li><input type="checkbox"/> 栄養：哺乳・摂食（哺乳不良）</li> <li><input type="checkbox"/> 視覚：斜視／視力検査</li> <li><input type="checkbox"/> 聴覚：難聴／聴力検査</li> <li><input type="checkbox"/> 心臓：(大動脈病変のある場合) 心エコー</li> <li><input type="checkbox"/> 痙攣：MRI</li> <li><input type="checkbox"/> 血算</li> <li><input type="checkbox"/> 免疫グロブリン</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> 眼科</li> <li><input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科</li> <li><input type="checkbox"/> 言語聴覚士</li> <li><input type="checkbox"/> 家族支援</li> </ul>	
18 か月	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲</li> <li><input type="checkbox"/> 発達：</li> <li><input type="checkbox"/> 口蓋帆長筋不全</li> <li><input type="checkbox"/> 視覚：</li> <li><input type="checkbox"/> 聴覚：中耳炎</li> <li><input type="checkbox"/> 股関節（歩行を開始している場合）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> 眼科</li> <li><input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科</li> <li><input type="checkbox"/> 言語聴覚士</li> <li><input type="checkbox"/> 療育等への紹介</li> <li><input type="checkbox"/> 家族支援</li> </ul>	
2 歳	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲</li> <li><input type="checkbox"/> 視覚：斜視</li> <li><input type="checkbox"/> 聴覚：滲出性中耳炎 (言語発達は遅れるが) 難聴の除外</li> <li><input type="checkbox"/> 心臓：大動脈病変のある場合 / 心エコー</li> <li><input type="checkbox"/> 扁平足</li> <li><input type="checkbox"/> 肥満への注意</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> 歯科</li> <li><input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科</li> <li><input type="checkbox"/> 言語聴覚士</li> <li><input type="checkbox"/> 家族支援</li> </ul>	
3 歳	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲</li> <li><input type="checkbox"/> 視覚：屈折検査、視反応・視力の評価</li> <li><input type="checkbox"/> 聴覚：滲出性中耳炎、難聴</li> <li><input type="checkbox"/> 心臓：(大動脈病変のある場合) 心エコー</li> <li><input type="checkbox"/> 血算甲状腺ホルモン（2～3年に1回）</li> <li><input type="checkbox"/> 成長ホルモン（低身長の場合）</li> <li><input type="checkbox"/> 免疫グロブリン (自己免疫性溶血性貧血) (特発性血小板減少症)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> 歯科</li> <li><input type="checkbox"/> 眼科</li> <li><input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科</li> <li><input type="checkbox"/> 言語聴覚士</li> <li><input type="checkbox"/> 状況により、幼稚園・保育園等への通園準備</li> <li><input type="checkbox"/> 家族支援</li> </ul>	発達の加速

どの年齢においても診療の際に遺伝に関する両親からの相談を受け、必要に応じて遺伝カウンセリングを行う。

本手引きは、疾患における全ての合併症を網羅しているわけではないため、必要に応じて他の評価や検査を加える。一方で、各年齢において、チェックリストの全ての合併症が出現するものではない。

各年齢において、必ずしも全ての検査を実施する必要はなく、主治医の判断において診療を進めることが推奨される。

\* 小児遺伝学会 <http://plaza.umin.ac.jp/p-genet/>

## 歌舞伎症候群 年齢別 診療の手引き (4-18歳)

年齢	評価	必要により連携	注記
4歳 6歳	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲（成長ホルモン分泌不良） <input type="checkbox"/> 発達：発達検査・知能検査等 <input type="checkbox"/> 聴覚：聴力/聴覚検査 <input type="checkbox"/> 心臓：（大動脈病変のある場合）心エコー <input type="checkbox"/> 早発乳房 <input type="checkbox"/> 血算甲状腺ホルモン（2～3年に1回） <input type="checkbox"/> 成長ホルモン（低身長の場合） <input type="checkbox"/> 骨格：側弯、扁平足 <input type="checkbox"/> 栄養：摂食 <input type="checkbox"/> 成長ホルモン <input type="checkbox"/> 歯列不整、欠歯 <input type="checkbox"/> 構音の評価 <input type="checkbox"/> 行動の問題	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科 <input type="checkbox"/> 言語聴覚士 <input type="checkbox"/> 摂食・栄養指導 <input type="checkbox"/> 矯正歯科 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 就学相談	身辺自立の確立を目指す。
7歳 9歳	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 視覚/視力検査 <input type="checkbox"/> 聴覚/聴覚検査 <input type="checkbox"/> 心臓：（大動脈病変のある場合）心エコー <input type="checkbox"/> 早発乳房 <input type="checkbox"/> 血算甲状腺ホルモン（2～3年に1回） <input type="checkbox"/> 成長ホルモン（低身長の場合） <input type="checkbox"/> 思春期早発 <input type="checkbox"/> 骨格：側弯、扁平足 <input type="checkbox"/> 膝蓋骨脱臼 <input type="checkbox"/> 歯列不整、咬合不整 <input type="checkbox"/> 学校での状況：（学習障害・注意欠陥）	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科 <input type="checkbox"/> 整形外科 <input type="checkbox"/> 歯科矯正 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 学校との連携	
10歳 12歳	<input type="checkbox"/> 学校での状況 <input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達：発達検査・知能検査等 <input type="checkbox"/> 視覚/視力検査 <input type="checkbox"/> 聴覚/聴覚検査 <input type="checkbox"/> 心臓：（大動脈病変のある場合）心エコー <input type="checkbox"/> 血算甲状腺ホルモン（2～3年に1回） <input type="checkbox"/> 成長ホルモン（低身長の場合） <input type="checkbox"/> 肥満 <input type="checkbox"/> 検尿 <input type="checkbox"/> 性成熟：二次性徴、月経の発来 <input type="checkbox"/> 骨格：側弯、扁平足 <input type="checkbox"/> 行動	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科 <input type="checkbox"/> 歯科 <input type="checkbox"/> 整形外科 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 学校との連携 <input type="checkbox"/> 進路相談	
中学生	<input type="checkbox"/> 学校での状況 <input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 視覚/視力検査 <input type="checkbox"/> 聴覚/聴覚検査 <input type="checkbox"/> 心臓：（大動脈病変のある場合）心エコー <input type="checkbox"/> 血算甲状腺ホルモン（2～3年に1回） <input type="checkbox"/> 成長ホルモン（低身長の場合） <input type="checkbox"/> 肥満 <input type="checkbox"/> 行動 <input type="checkbox"/> 性成熟 <input type="checkbox"/> 骨格：側弯	<input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 栄養・摂食の専門家 <input type="checkbox"/> 内分泌科 <input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科 <input type="checkbox"/> 歯科 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 学校との連携 <input type="checkbox"/> 進路相談	
高校生	<input type="checkbox"/> 学校での状況 <input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 視覚/視力検査 <input type="checkbox"/> 聴覚/聴覚検査 <input type="checkbox"/> 心臓：（大動脈病変のある場合）心エコー <input type="checkbox"/> 血算甲状腺ホルモン（2～3年に1回） <input type="checkbox"/> 成長ホルモン（低身長の場合） <input type="checkbox"/> 肥満 <input type="checkbox"/> 検尿 <input type="checkbox"/> 骨格：側弯 <input type="checkbox"/> 行動 <input type="checkbox"/> 心臓 <input type="checkbox"/> 性成熟	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 学校との連携 <input type="checkbox"/> 職業訓練等	
成人	<input type="checkbox"/> 身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 視覚/視力検査 <input type="checkbox"/> 聴覚/聴覚検査 <input type="checkbox"/> 心臓：（大動脈病変のある場合）心エコー <input type="checkbox"/> 血算甲状腺ホルモン（2～3年に1回） <input type="checkbox"/> 成長ホルモン（低身長の場合） <input type="checkbox"/> 就労 <input type="checkbox"/> 居住環境	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 社会参加支援 <input type="checkbox"/> 成人医療機関との連携	

どの年齢においても診療の際に遺伝に関する両親からの相談を受け、必要に応じて遺伝カウンセリングを行う。

\* 小児遺伝学会 <http://plaza.umin.ac.jp/p-genet/>

## ルビシユタイン - テイビ症候群 年齢別 診療の手引き (0-3 歳)

年齢	評価	必要により連携	注記
新生児期	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 視覚：白内障 <input type="checkbox"/> 聴覚：難聴 / 聴力検査 <input type="checkbox"/> 栄養：哺乳 <input type="checkbox"/> 小奇形に関する全身評価：表情筋、気道、外陰部 <input type="checkbox"/> 心臓 / 心エコー・心電図 <input type="checkbox"/> 頭部 CT <input type="checkbox"/> 腹部エコー（腎エコー、場合により造影検査） <input type="checkbox"/> 検尿 <input type="checkbox"/> 胸腺、白血球数 <input type="checkbox"/> 胸部 X 線 <input type="checkbox"/> 両親の疾患の受容	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科 <input type="checkbox"/> 摂食・栄養指導 <input type="checkbox"/> 内分泌科 <input type="checkbox"/> 家族支援（ソーシャルワーカー等の紹介）	
3 か月	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達：運動発達遅滞 <input type="checkbox"/> 栄養：哺乳 <input type="checkbox"/> 視覚：斜視、白内障 <input type="checkbox"/> 聴覚： <input type="checkbox"/> 血液： <input type="checkbox"/> 検尿： <input type="checkbox"/> 鼻涙管閉鎖・狭窄 <input type="checkbox"/> 胃食道逆流	<input type="checkbox"/> 摂食・栄養指導 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科 <input type="checkbox"/> 泌尿器科 <input type="checkbox"/> 家族支援（保健師訪問）	繰り返す気道感染入院に注意する。
6 か月	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達：運動発達遅滞 / 療育 <input type="checkbox"/> 視覚 / 視力検査 <input type="checkbox"/> 聴覚：中耳炎 / 聴力検査 <input type="checkbox"/> 栄養：哺乳・摂食 / 嚥下機能 <input type="checkbox"/> 胃食道逆流 （繰り返す呼吸器異常症） <input type="checkbox"/> 血液 <input type="checkbox"/> 検尿 <input type="checkbox"/> 頭部 MRI <input type="checkbox"/> 免疫能 <input type="checkbox"/> 生菌状態確認 <input type="checkbox"/> (必要に応じて) 遺伝学的検査	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 摂食・栄養指導 <input type="checkbox"/> 歯科・口腔外科 <input type="checkbox"/> 循環器科 <input type="checkbox"/> 整形外科 <input type="checkbox"/> リハビリ科等	
12 か月	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達：運動発達遅滞 / 療育 <input type="checkbox"/> 栄養：哺乳・摂食 <input type="checkbox"/> 視覚：緑内障、白内障 <input type="checkbox"/> 聴覚：難聴 / 聴力検査 <input type="checkbox"/> 血液 <input type="checkbox"/> 検尿 <input type="checkbox"/> 免疫能	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科 <input type="checkbox"/> 摂食・栄養指導 <input type="checkbox"/> 循環器科 <input type="checkbox"/> 整形外科 <input type="checkbox"/> 家族支援	
18 か月	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 栄養：哺乳・摂食	<input type="checkbox"/> 循環器科 <input type="checkbox"/> 整形外科 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 療育等への紹介	
2 歳	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達：2~4 歳で歩行開始 <input type="checkbox"/> 聴覚 / 聴力検査 <input type="checkbox"/> 栄養：哺乳・摂食 <input type="checkbox"/> 血液 <input type="checkbox"/> 検尿 <input type="checkbox"/> 血圧 (免疫能)	<input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科 <input type="checkbox"/> 言語聴覚訓練 <input type="checkbox"/> 整形外科 <input type="checkbox"/> 歯科・口腔外科	
3 歳	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達：2~4 歳で歩行開始 <input type="checkbox"/> 視覚：屈折検査、視反応・視力の評価 <input type="checkbox"/> 聴覚 / 聴力検査 <input type="checkbox"/> 栄養：哺乳・摂食 <input type="checkbox"/> 検尿： <input type="checkbox"/> 血圧： <input type="checkbox"/> ホルモン検査 <input type="checkbox"/> 歯：齲歯予防・咬合の状態 <input type="checkbox"/> 環軸椎不安定性の評価	<input type="checkbox"/> 歯科・口腔外科 <input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科 <input type="checkbox"/> 言語聴覚訓練 <input type="checkbox"/> 消化器内科 <input type="checkbox"/> 内分泌科 <input type="checkbox"/> 整形外科 <input type="checkbox"/> 状況により、幼稚園・保育園等への通園準備 <input type="checkbox"/> 家族支援	

どの年齢においても診療の際に遺伝に関する両親からの相談を受け、必要に応じて遺伝カウンセリングを行う。

本手引きは、疾患における全ての合併症を網羅しているわけではないため、必要に応じて他の評価や検査を加える。一方で、各年齢において、チェックリストの全ての合併症が出現するものではない。

各年齢において、必ずしも全ての検査を実施する必要はなく、主治医の判断において診療を進めることが推奨される。

\* 小児遺伝学会 <http://plaza.umin.ac.jp/p-genet/>



## ルビシユタイン - テイビ症候群 年齢別 診療の手引き (4-18 歳)

年齢	評価	必要により連携	注記
4 歳 6 歳	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達：発達検査・知能検査等 <input type="checkbox"/> 視覚： <input type="checkbox"/> 聴覚：滲出性中耳炎、扁桃肥大 <input type="checkbox"/> 栄養：摂食 <input type="checkbox"/> 検尿 <input type="checkbox"/> 血圧 <input type="checkbox"/> 側弯	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科 <input type="checkbox"/> 言語聴覚訓練 <input type="checkbox"/> 摂食・栄養指導 <input type="checkbox"/> 整形外科 <input type="checkbox"/> 歯科 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 就学相談	身辺自立の確立を目指す。
7 歳 9 歳	<input type="checkbox"/> 学校での状況 <input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 思春期早発 <input type="checkbox"/> 視覚：屈折異常 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 栄養：摂食 <input type="checkbox"/> 検尿 <input type="checkbox"/> 血圧 <input type="checkbox"/> 血液検査 / 血糖・脂質代謝検査 <input type="checkbox"/> 心臓：心疾患（既往者）、感染性心内膜炎予防 <input type="checkbox"/> 関節：母指変形による機能障害 <input type="checkbox"/> 歯：齲歯予防・咬合の状態 <input type="checkbox"/> 行動面：行動面の問題に対する薬物療法の検討	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科 <input type="checkbox"/> 言語聴覚訓練 <input type="checkbox"/> 摂食・栄養指導 <input type="checkbox"/> 整形外科 <input type="checkbox"/> 循環器科 <input type="checkbox"/> 内分泌科 <input type="checkbox"/> 歯科・口腔外科 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 学校との連携	
10 歳 12 歳	<input type="checkbox"/> 学校での状況 <input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達：発達検査・知能検査等 <input type="checkbox"/> 栄養：摂食 <input type="checkbox"/> 検尿 <input type="checkbox"/> 血圧 <input type="checkbox"/> 血液検査 / 血糖・脂質代謝検査 <input type="checkbox"/> 肥満： <input type="checkbox"/> 心臓：心疾患（既往者）、感染性心内膜炎予防 <input type="checkbox"/> 歯：齲歯予防・咬合の状態 <input type="checkbox"/> 性成熟：二次性徴、月経の発来 <input type="checkbox"/> 側弯 <input type="checkbox"/> 行動面：行動面の問題に対する薬物療法の検討	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科 <input type="checkbox"/> 言語聴覚訓練 <input type="checkbox"/> 摂食・栄養指導 <input type="checkbox"/> 整形外科 <input type="checkbox"/> 循環器科 <input type="checkbox"/> 内分泌科 <input type="checkbox"/> 歯科検診 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 学校との連携 <input type="checkbox"/> 進路相談	
中学生	<input type="checkbox"/> 学校での状況 <input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 視覚 / 視力検査 <input type="checkbox"/> 聴覚 / 聴覚検査 <input type="checkbox"/> 行動 <input type="checkbox"/> 検尿 <input type="checkbox"/> 血圧 <input type="checkbox"/> 血液検査 / 血糖・脂質代謝検査 <input type="checkbox"/> 生活習慣病：肥満、睡眠時無呼吸 <input type="checkbox"/> 思春期早発 <input type="checkbox"/> 性成熟 <input type="checkbox"/> 側弯	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科 <input type="checkbox"/> 内分泌科 <input type="checkbox"/> 整形外科 <input type="checkbox"/> 歯科検診 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 学校との連携 <input type="checkbox"/> 進路相談	
高校生	<input type="checkbox"/> 学校での状況 <input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 視覚 / 視力検査 <input type="checkbox"/> 聴覚 / 聴覚検査 <input type="checkbox"/> 検尿 <input type="checkbox"/> 血圧 <input type="checkbox"/> 血液検査 / 血糖・脂質代謝検査 <input type="checkbox"/> 生活習慣病：肥満、睡眠時無呼吸 <input type="checkbox"/> 肥満： <input type="checkbox"/> 性成熟 <input type="checkbox"/> 側弯	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科 <input type="checkbox"/> 内分泌科 <input type="checkbox"/> 整形外科 <input type="checkbox"/> 歯科検診 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 学校との連携 <input type="checkbox"/> 職業訓練等	
成人	<input type="checkbox"/> 身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 精神・神経疾患 <input type="checkbox"/> 視覚 / 視力検査 <input type="checkbox"/> 聴覚 / 聴覚検査 <input type="checkbox"/> 就労 <input type="checkbox"/> 居住環境 <input type="checkbox"/> 年 1 回の内科的診察 <input type="checkbox"/> 検尿 <input type="checkbox"/> 血圧 <input type="checkbox"/> 血液検査 / 血糖・脂質代謝検査 <input type="checkbox"/> 生活習慣病：肥満、睡眠時無呼吸 <input type="checkbox"/> 心臓：心電図、エコー <input type="checkbox"/> レントゲン <input type="checkbox"/> 腫瘍：消化器系がん、女性では子宮がん、乳がん <input type="checkbox"/> 膝蓋骨、膝・足関節	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科 <input type="checkbox"/> 内科 <input type="checkbox"/> 整形外科 <input type="checkbox"/> 歯科検診 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 精神科 <input type="checkbox"/> 社会参加支援 <input type="checkbox"/> 成人医療機関との連携	

どの年齢においても診療の際に遺伝に関する両親からの相談を受け、必要に応じて遺伝カウンセリングを行う。

## ウォルフヒルシュホーン 症候群 年齢別 診療の手引き (0-3 歳)

年齢	評価	必要により連携	注記
新生児期	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 聴覚：難聴 <input type="checkbox"/> 栄養：哺乳 <input type="checkbox"/> 心臓：心エコー <input type="checkbox"/> 腎臓：腎エコー <input type="checkbox"/> 脳 / (頭部エコー)、脳 MRI、脳波 <input type="checkbox"/> 全身 X 線 <input type="checkbox"/> IgG/A/M <input type="checkbox"/> 痙攣 <input type="checkbox"/> 小奇形に関する全身評価： (脳、眼、骨格、尿路、心臓) <input type="checkbox"/> 免疫不全 <input type="checkbox"/> けいれん <input type="checkbox"/> 両親の疾患の受容 <input type="checkbox"/> 染色体検査 (G 分染法、FISH 法、マイクロアレイによる核型分析)	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科 <input type="checkbox"/> 摂食・栄養指導 <input type="checkbox"/> 内分泌科 <input type="checkbox"/> 形成外科 <input type="checkbox"/> 家族支援(ソーシャルワーカー等の紹介)	
3 か月	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達：運動発達遅滞 <input type="checkbox"/> 栄養：哺乳 <input type="checkbox"/> 痙攣	<input type="checkbox"/> 摂食・栄養指導 <input type="checkbox"/> 家族支援(保健師訪問)	
6 か月	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達 / 療育 <input type="checkbox"/> 聴覚 / 聴力検査 <input type="checkbox"/> 栄養：哺乳・摂食 / 嚥下機能 <input type="checkbox"/> 痙攣	<input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科 <input type="checkbox"/> 摂食・栄養指導 <input type="checkbox"/> リハビリ科等 <input type="checkbox"/> 家族支援	痙攣重責に対する予防・管理は重要。家族への指導。
12 か月	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 栄養：哺乳・摂食 <input type="checkbox"/> 視覚：斜視 <input type="checkbox"/> 聴覚：難聴 / 聴力検査 <input type="checkbox"/> 血液 <input type="checkbox"/> 検尿 <input type="checkbox"/> 免疫能 <input type="checkbox"/> 痙攣	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科 <input type="checkbox"/> 摂食・栄養指導 <input type="checkbox"/> 循環器科 <input type="checkbox"/> 整形外科 <input type="checkbox"/> 家族支援	
18 か月	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 栄養：哺乳・摂食 <input type="checkbox"/> 痙攣	<input type="checkbox"/> 摂食・栄養指導 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科 <input type="checkbox"/> 歯科 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 療育等への紹介	
2 歳	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 視覚： <input type="checkbox"/> 聴覚 / 聴力検査 <input type="checkbox"/> 齲歯 <input type="checkbox"/> 栄養：哺乳・摂食 <input type="checkbox"/> 痙攣	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科 <input type="checkbox"/> 歯科 <input type="checkbox"/> 療育 <input type="checkbox"/> 摂食・栄養指導 <input type="checkbox"/> 家族支援	
3 歳	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 視覚：屈折検査、視反応・視力の評価 <input type="checkbox"/> 聴覚 / 聴力検査 <input type="checkbox"/> 栄養：哺乳・摂食 <input type="checkbox"/> 痙攣 <input type="checkbox"/> 側彎	<input type="checkbox"/> 摂食・栄養指導 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 状況により、幼稚園・保育園等への通園準備	

どの年齢においても診療の際に遺伝に関する両親からの相談を受け、必要に応じて遺伝カウンセリングを行う。

本手引きは、疾患における全ての合併症を網羅しているわけではないため、必要に応じて他の評価や検査を加える。一方で、各年齢において、チェックリストの全ての合併症が出現するものではない。

各年齢において、必ずしも全ての検査を実施する必要はなく、主治医の判断において診療を進めることが推奨される。

\* 小児遺伝学会 <http://plaza.umin.ac.jp/p-genet/>

ウォルフヒルシュホーン 症候群 年齢別 診療の手引き (4-18 歳)

年齢	評価	必要により連携	注記
4 歳 6 歳	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達：発達検査・知能検査等 <input type="checkbox"/> 視覚： <input type="checkbox"/> 聴覚／聴力検査 <input type="checkbox"/> 栄養：摂食 <input type="checkbox"/> 側弯： <input type="checkbox"/> 歯：齲歯、奇形歯、咬合	<input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 就学前支援 <input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科 <input type="checkbox"/> 摂食・栄養指導 <input type="checkbox"/> 歯科 <input type="checkbox"/> 就学相談	
7 歳 9 歳	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 視覚： <input type="checkbox"/> 聴覚： <input type="checkbox"/> 栄養：摂食 <input type="checkbox"/> 側弯 <input type="checkbox"/> 歯：齲歯 <input type="checkbox"/> 学校での状況	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科 <input type="checkbox"/> 摂食・栄養指導 <input type="checkbox"/> 歯科 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 学校との連携	
10 歳 12 歳	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達：発達検査・知能検査等 <input type="checkbox"/> 栄養：摂食 <input type="checkbox"/> 視覚： <input type="checkbox"/> 聴覚： <input type="checkbox"/> 痙攣： <input type="checkbox"/> 側弯： <input type="checkbox"/> 性成熟：二次性徴、月経の発来 <input type="checkbox"/> 側弯 <input type="checkbox"/> 歯：齲歯 <input type="checkbox"/> 学校での状況	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科 <input type="checkbox"/> 摂食・栄養指導 <input type="checkbox"/> 歯科 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 学校との連携 <input type="checkbox"/> 進路相談	
中学生	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 栄養：摂食 <input type="checkbox"/> 視覚／視力検査 <input type="checkbox"/> 聴覚／聴覚検査 <input type="checkbox"/> 歯：齲歯 <input type="checkbox"/> 痙攣 <input type="checkbox"/> 性成熟 <input type="checkbox"/> 側弯 <input type="checkbox"/> 学校での状況	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科 <input type="checkbox"/> 歯科 <input type="checkbox"/> 療育 <input type="checkbox"/> 摂食・栄養指導 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 学校との連携 <input type="checkbox"/> 進路相談	
高校生	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 栄養：摂食 <input type="checkbox"/> 視覚／視力検査 <input type="checkbox"/> 聴覚／聴覚検査 <input type="checkbox"/> 痙攣 <input type="checkbox"/> 性成熟 <input type="checkbox"/> 側弯 <input type="checkbox"/> 歯：齲歯 <input type="checkbox"/> 学校での状況	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科 <input type="checkbox"/> 内分泌科 <input type="checkbox"/> 整形外科 <input type="checkbox"/> 歯科 <input type="checkbox"/> 療育 <input type="checkbox"/> 摂食・栄養指導 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 学校との連携 <input type="checkbox"/> 職業訓練等 <input type="checkbox"/> 進路相談	
成人	<input type="checkbox"/> 身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 認知・精神 <input type="checkbox"/> 視覚／視力検査 <input type="checkbox"/> 聴覚／聴覚検査 <input type="checkbox"/> 歯：齲歯 <input type="checkbox"/> 栄養：摂食 <input type="checkbox"/> 骨密度 <input type="checkbox"/> 就労 <input type="checkbox"/> 居住環境	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科 <input type="checkbox"/> 歯科 <input type="checkbox"/> 栄養・摂食の専門家 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 社会参加支援 <input type="checkbox"/> 成人医療機関との連携	

どの年齢においても診療の際に遺伝に関する両親からの相談を受け、必要に応じて遺伝カウンセリングを行う。

本手引きは、疾患における全ての合併症を網羅しているわけではないため、必要に応じて他の評価や検査を加える。一方で、各年齢において、チェックリストの全ての合併症が出現するものではない。

各年齢において、必ずしも全ての検査を実施する必要はなく、主治医の判断において診療を進めることが推奨される。

\* 小児遺伝学会 <http://plaza.umin.ac.jp/p-genet/>

## ブラダーウィリー症候群 年齢別 診療の手引き (0-3 歳)

年齢	評価	必要により連携	注記
新生児期	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 聴覚 / 聴覚検査 <input type="checkbox"/> 栄養：哺乳 <input type="checkbox"/> 血液検査：血糖値、Ca <input type="checkbox"/> 気道 <input type="checkbox"/> 無呼吸 <input type="checkbox"/> 停留精巣・矮小陰茎 <input type="checkbox"/> 筋緊張低下 <input type="checkbox"/> 染色体検査（第 15 番染色体 PWS 領域 FISH 検査、DNA メチル化テスト） <input type="checkbox"/> 両親の疾患の受け入れ	<input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科 <input type="checkbox"/> 摂食・栄養指導 <input type="checkbox"/> 家族支援（ソーシャルワーカー等の紹介） <input type="checkbox"/> 患者会の紹介	
3 か月	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 視覚：斜視 <input type="checkbox"/> 聴覚 / 聴覚検査 <input type="checkbox"/> 栄養：哺乳 <input type="checkbox"/> 血液検査：血糖値、Ca <input type="checkbox"/> 心臓：心エコー <input type="checkbox"/> 気道 <input type="checkbox"/> 無呼吸 <input type="checkbox"/> 胃食道逆流 <input type="checkbox"/> 股関節脱臼	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科 <input type="checkbox"/> 摂食・栄養指導 <input type="checkbox"/> 家族支援（保健師訪問）	
6 か月	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 栄養：哺乳 <input type="checkbox"/> 視覚：斜視 <input type="checkbox"/> 聴覚： <input type="checkbox"/> 気道 <input type="checkbox"/> 無呼吸 <input type="checkbox"/> 筋緊張低下 <input type="checkbox"/> 停留精巣・矮小陰茎	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科 <input type="checkbox"/> 口腔外科 <input type="checkbox"/> 摂食・栄養指導 <input type="checkbox"/> リハビリ科等 <input type="checkbox"/> 家族支援	
12 か月	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 栄養：哺乳・摂食 <input type="checkbox"/> 視覚：斜視 <input type="checkbox"/> 聴覚： <input type="checkbox"/> 気道 <input type="checkbox"/> 無呼吸 <input type="checkbox"/> 側弯	<input type="checkbox"/> 摂食・栄養指導 <input type="checkbox"/> 家族支援	
18 か月	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重 (BMI)・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 栄養：哺乳・摂食 <input type="checkbox"/> 気道 <input type="checkbox"/> 側弯 <input type="checkbox"/> 無呼吸	<input type="checkbox"/> 摂食・栄養指導 <input type="checkbox"/> 療育等への紹介 <input type="checkbox"/> 家族支援	
2 歳	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重 (BMI)・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 栄養：哺乳・摂食 <input type="checkbox"/> 視覚：斜視 <input type="checkbox"/> 聴覚：中耳炎、聴力 <input type="checkbox"/> 睡眠時無呼吸 <input type="checkbox"/> 停留精巣 / 手術 <input type="checkbox"/> 内分泌：成長ホルモン	<input type="checkbox"/> 摂食・栄養指導 <input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科 <input type="checkbox"/> 歯科 <input type="checkbox"/> 療育 <input type="checkbox"/> 家族支援	成長ホルモンは 2 歳以前、肥満の出る前
3 歳	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重 (BMI)・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 視覚：屈折検査（斜視）、視反応・視力の評価 <input type="checkbox"/> 聴覚 / 聴力検査 <input type="checkbox"/> 栄養：摂食（過食） <input type="checkbox"/> 肥満 <input type="checkbox"/> 内分泌：成長ホルモン <input type="checkbox"/> 血液検査：T <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 内分泌科 <input type="checkbox"/> 摂食・栄養指導 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 状況により、幼稚園・保育園等への通園準備	

どの年齢においても診療の際に遺伝に関する両親からの相談を受け、必要に応じて遺伝カウンセリングを行う。

本手引きは、疾患における全ての合併症を網羅しているわけではないため、必要に応じて他の評価や検査を加える。一方で、各年齢において、チェックリストの全ての合併症が出現するものではない。

各年齢において、必ずしも全ての検査を実施する必要はなく、主治医の判断において診療を進めることが推奨される。

\* 小児遺伝学会 <http://plaza.umin.ac.jp/p-genet/>

## ブラダーウィリー症候群 年齢別 診療の手引き (4-18歳)

年齢	評価	必要により連携	注記
4歳 6歳	<input type="checkbox"/> 成長：身長 / 低身長・体重 (BMI)・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達：発達検査・知能検査等 <input type="checkbox"/> 栄養：摂食 (過食) <input type="checkbox"/> 肥満： <input type="checkbox"/> 視覚：斜視 <input type="checkbox"/> 聴覚：中耳炎、聴力 <input type="checkbox"/> 検尿 <input type="checkbox"/> 血圧 <input type="checkbox"/> 側弯 <input type="checkbox"/> 不整咬合	<input type="checkbox"/> 摂食・栄養指導 <input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科 <input type="checkbox"/> 矯正歯科 <input type="checkbox"/> 療育 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 就学相談	身辺自立の確立を目指す。
7歳 9歳	<input type="checkbox"/> 成長：身長 / 低身長・体重 (BMI)・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 栄養：摂食 (過食) <input type="checkbox"/> 肥満： <input type="checkbox"/> 検尿 <input type="checkbox"/> 血圧	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科 <input type="checkbox"/> 児童精神科 (必要に応じて) <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 学校との連携	
10歳 12歳	<input type="checkbox"/> 学校での状況 <input type="checkbox"/> 成長：身長・体重 (BMI)・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達：(自己肯定感の涵養) <input type="checkbox"/> 栄養：摂食 (過食) <input type="checkbox"/> 肥満： <input type="checkbox"/> 性成熟：二次性徴、月経の発来 <input type="checkbox"/> 側弯 <input type="checkbox"/> 睡眠時無呼吸 <input type="checkbox"/> 検尿 <input type="checkbox"/> 血圧 <input type="checkbox"/> 血液検査：血糖、脂質等 <input type="checkbox"/> 生活習慣病 <input type="checkbox"/> 蜂窩織炎	<input type="checkbox"/> 児童精神科 (必要に応じて) <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 学校との連携 <input type="checkbox"/> 進路相談	思春期の心理的評価と対応が重要。児童精神科の介入も考慮。
中学生	<input type="checkbox"/> 学校での状況 <input type="checkbox"/> 成長：身長・体重 (BMI)・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 栄養：摂食 (過食) <input type="checkbox"/> 肥満： <input type="checkbox"/> 性成熟 <input type="checkbox"/> 側弯 <input type="checkbox"/> 睡眠時無呼吸 <input type="checkbox"/> 行動異常 <input type="checkbox"/> 検尿 <input type="checkbox"/> 血圧 <input type="checkbox"/> 血液検査：血糖、脂質等 <input type="checkbox"/> 生活習慣病 <input type="checkbox"/> 蜂窩織炎	<input type="checkbox"/> 精神科・心理 (必要に応じて) <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 学校との連携 <input type="checkbox"/> 進路相談	思春期の心理的評価と対応が重要。児童精神科の介入も考慮。
高校生	<input type="checkbox"/> 学校での状況 <input type="checkbox"/> 成長：身長・体重 (BMI)・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 栄養：摂食 (過食) <input type="checkbox"/> 肥満： <input type="checkbox"/> 性成熟 <input type="checkbox"/> 側弯 <input type="checkbox"/> 睡眠時無呼吸 <input type="checkbox"/> 行動異常 <input type="checkbox"/> 検尿 <input type="checkbox"/> 血圧 <input type="checkbox"/> 血液検査：血糖、脂質等 <input type="checkbox"/> 生活習慣病 <input type="checkbox"/> 蜂窩織炎	<input type="checkbox"/> 精神科・心理 (必要に応じて) <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 学校との連携 <input type="checkbox"/> 職業訓練等	
成人	<input type="checkbox"/> 身長・体重 (BMI)・頭囲 <input type="checkbox"/> 生涯にわたる栄養管理 <input type="checkbox"/> 心不全 (病的肥満がある場合) <input type="checkbox"/> 睡眠時無呼吸 / 呼吸管理 (BiPAP) (必要に応じて) <input type="checkbox"/> 行動異常 <input type="checkbox"/> 検尿 <input type="checkbox"/> 血圧 <input type="checkbox"/> 血液検査：血糖、脂質等 <input type="checkbox"/> 生活習慣病 <input type="checkbox"/> 蜂窩織炎 <input type="checkbox"/> 就労 <input type="checkbox"/> 居住環境 <input type="checkbox"/> 成長ホルモン療法中止によるリバウンド <input type="checkbox"/> 性ホルモン補充療法 <input type="checkbox"/> 側弯 <input type="checkbox"/> 骨粗鬆症	<input type="checkbox"/> 精神科 (抑うつや強い衝動性が出現した際) <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 社会参加支援 <input type="checkbox"/> 就労施設との連携 <input type="checkbox"/> 成人医療機関との連携	

どの年齢においても診療の際に遺伝に関する両親からの相談を受け、必要に応じて遺伝カウンセリングを行う。

\* 小児遺伝学会 <http://plaza.umin.ac.jp/p-genet/>

## アンジェルマン症候群 年齢別 診療の手引き (0-3歳)

年齢	評価	必要により連携	注記
新生児期	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重（低体重）・頭囲（小頭症は目立たない） <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 聴覚／聴覚検査 <input type="checkbox"/> 栄養：哺乳 <input type="checkbox"/> 両親の疾患の受け入れ <input type="checkbox"/> 染色体検査（第15番染色体AS領域FISH検査、DNAメチル化テスト）	<input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科 <input type="checkbox"/> 摂食・栄養指導 <input type="checkbox"/> 家族支援（ソーシャルワーカー等の紹介）	
3か月	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 視覚： <input type="checkbox"/> 聴覚： <input type="checkbox"/> 栄養：哺乳 <input type="checkbox"/> 両親の疾患の受け入れ	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科 <input type="checkbox"/> 摂食・栄養指導	
6か月	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 栄養：哺乳・摂食 <input type="checkbox"/> 視覚：斜視 <input type="checkbox"/> 聴覚： <input type="checkbox"/> 脳波・頭部MRI <input type="checkbox"/> （必要に応じて）遺伝学的検査	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科 <input type="checkbox"/> 摂食・栄養指導 <input type="checkbox"/> リハビリ科等 <input type="checkbox"/> 家族支援	
12か月	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲（小頭症） <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 栄養：哺乳・摂食 <input type="checkbox"/> 視覚：斜視 <input type="checkbox"/> 聴覚： <input type="checkbox"/> 痙攣（1歳までに25%が発症）／脳波 <input type="checkbox"/> 睡眠 <input type="checkbox"/> 胃食道逆流 <input type="checkbox"/> 不十分な咀嚼	<input type="checkbox"/> 摂食・栄養指導 <input type="checkbox"/> 家族支援	
18か月	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 栄養：哺乳・摂食 <input type="checkbox"/> 痙攣／脳波 <input type="checkbox"/> 睡眠	<input type="checkbox"/> 摂食・栄養指導 <input type="checkbox"/> 療育等への紹介 <input type="checkbox"/> 家族支援	
2歳	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 栄養：哺乳・摂食 <input type="checkbox"/> 視覚：斜視 <input type="checkbox"/> 聴覚： <input type="checkbox"/> 痙攣／脳波 <input type="checkbox"/> 睡眠	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科 <input type="checkbox"/> 摂食・栄養指導 <input type="checkbox"/> 療育 <input type="checkbox"/> 家族支援	
3歳	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 視覚：屈折検査（斜視）、視反応・視力の評価 <input type="checkbox"/> 聴覚／聴力検査 <input type="checkbox"/> 栄養：哺乳・摂食（過食） <input type="checkbox"/> 痙攣（3歳までに90%が発症）／脳波 <input type="checkbox"/> 睡眠	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 摂食・栄養指導 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 状況により、幼稚園・保育園等への通園準備	発達の加速 移動能力の評価は重要

どの年齢においても診療の際に遺伝に関する両親からの相談を受け、必要に応じて遺伝カウンセリングを行う。

本手引きは、疾患における全ての合併症を網羅しているわけではないため、必要に応じて他の評価や検査を加える。一方で、各年齢において、チェックリストの全ての合併症が出現するものではない。

各年齢において、必ずしも全ての検査を実施する必要はなく、主治医の判断において診療を進めることが推奨される。

\* 小児遺伝学会 <http://plaza.umin.ac.jp/p-genet/>

## アンジェルマン症候群 年齢別 診療の手引き (4-18 歳)

年齢	評価	必要により連携	注記
4 歳 6 歳	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重 (BMI)・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達：発達検査・知能検査等、歩行開始は 3 ~ 4 歳 <input type="checkbox"/> 栄養：摂食 (過食) <input type="checkbox"/> 視覚：斜視 <input type="checkbox"/> 聴覚：滲出性中耳炎、聴力 <input type="checkbox"/> 側弯 / 脊椎 X 線 <input type="checkbox"/> 多動傾向 <input type="checkbox"/> 痙攣 <input type="checkbox"/> 睡眠障害	<input type="checkbox"/> 栄養・摂食の専門家 <input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科 <input type="checkbox"/> 整形外科 <input type="checkbox"/> 療育 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 就学相談	
7 歳 9 歳	<input type="checkbox"/> 学校での状況 <input type="checkbox"/> 成長：身長・体重 (BMI)・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 栄養：摂食 (過食) <input type="checkbox"/> 視覚：斜視 <input type="checkbox"/> 聴覚：滲出性中耳炎、聴力 <input type="checkbox"/> 脊椎 X 線 <input type="checkbox"/> 痙攣 <input type="checkbox"/> 睡眠障害 <input type="checkbox"/> 肥満	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 学校との連携	
10 歳 12 歳	<input type="checkbox"/> 学校での状況 <input type="checkbox"/> 成長：身長・体重 (BMI)・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達：発達検査・知能検査等 <input type="checkbox"/> 栄養：摂食 (過食) <input type="checkbox"/> 肥満： <input type="checkbox"/> 性成熟：思春期発来の遅れ (1 ~ 2 年前後) <input type="checkbox"/> 側弯 <input type="checkbox"/> 睡眠時無呼吸	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科 <input type="checkbox"/> 整形外科 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 学校との連携 <input type="checkbox"/> 進路相談	
中学生	<input type="checkbox"/> 学校での状況 <input type="checkbox"/> 成長：身長・体重 (BMI)・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 視覚： <input type="checkbox"/> 聴覚： <input type="checkbox"/> 骨格：側弯 / 脊椎 X 線 <input type="checkbox"/> 栄養：摂食 (過食) <input type="checkbox"/> 肥満： <input type="checkbox"/> 性成熟 <input type="checkbox"/> 睡眠障害 <input type="checkbox"/> 痙攣	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 学校との連携 <input type="checkbox"/> 進路相談	
高校生	<input type="checkbox"/> 学校での状況 <input type="checkbox"/> 成長：身長・体重 (BMI)・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 視覚： <input type="checkbox"/> 聴覚： <input type="checkbox"/> 栄養：摂食 (過食) <input type="checkbox"/> 性成熟：成人の二次性徴は正常 <input type="checkbox"/> 骨格：側弯 / 脊椎 X 線 <input type="checkbox"/> 睡眠障害 <input type="checkbox"/> 痙攣	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 学校との連携 <input type="checkbox"/> 職業訓練等	
成人	<input type="checkbox"/> 身長・体重 (BMI)・頭囲 <input type="checkbox"/> 低身長 (軽度 ~ 正常) 肥満に留意 <input type="checkbox"/> 視覚： <input type="checkbox"/> 聴覚： <input type="checkbox"/> 骨格：側弯 / 脊椎 X 線 <input type="checkbox"/> 睡眠障害 <input type="checkbox"/> 痙攣 <input type="checkbox"/> 精神症状の増悪がある時は胃食道逆流を考慮 <input type="checkbox"/> 就労 <input type="checkbox"/> 居住環境	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 社会参加支援 <input type="checkbox"/> 成人医療機関との連携	

どの年齢においても診療の際に遺伝に関する両親からの相談を受け、必要に応じて遺伝カウンセリングを行う。

本手引きは、疾患における全ての合併症を網羅しているわけではないため、必要に応じて他の評価や検査を加える。一方で、各年齢において、チェックリストの全ての合併症が出現するものではない。

各年齢において、必ずしも全ての検査を実施する必要はなく、主治医の判断において診療を進めることが推奨される。

ベックウィズ-ヴィーデマン症候群 年齢別 診療の手引き (0-3 歳)

年齢	評価	必要により連携	注記
新生児期	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲</li> <li><input type="checkbox"/> 発達：</li> <li><input type="checkbox"/> 視覚：</li> <li><input type="checkbox"/> 聴覚：</li> <li><input type="checkbox"/> 栄養：哺乳</li> <li><input type="checkbox"/> 臍帯ヘルニア</li> <li><input type="checkbox"/> 心臓：心エコー</li> <li><input type="checkbox"/> 腹部：腹部腫瘍 / 腹部診察・腹部エコー</li> <li><input type="checkbox"/> 血液検査：低血糖 / 血糖値、Ca</li> <li><input type="checkbox"/> 巨舌</li> <li><input type="checkbox"/> 気道</li> <li><input type="checkbox"/> 呼吸：巨舌による上気道閉塞、無呼吸</li> <li><input type="checkbox"/> 染色体検査</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> 眼科</li> <li><input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科</li> <li><input type="checkbox"/> 循環器科</li> <li><input type="checkbox"/> 口腔外科</li> <li><input type="checkbox"/> 小児外科</li> <li><input type="checkbox"/> 摂食・栄養指導</li> <li><input type="checkbox"/> 家族支援（ソーシャルワーカーの紹介）</li> <li><input type="checkbox"/> 患者会の紹介</li> </ul>	<p>新生児期早期からの超音波による腹部の精査は重要。</p>
3 か月	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲</li> <li><input type="checkbox"/> 発達：</li> <li><input type="checkbox"/> 呼吸：</li> <li><input type="checkbox"/> 視覚：</li> <li><input type="checkbox"/> 聴覚：</li> <li><input type="checkbox"/> 栄養：哺乳</li> <li><input type="checkbox"/> 心臓：心エコー</li> <li><input type="checkbox"/> 腎臓：腎エコー</li> <li><input type="checkbox"/> 腹部：腹部診察・腹部エコー</li> <li><input type="checkbox"/> 血液検査：血糖値、AFP</li> <li><input type="checkbox"/> 気道</li> <li><input type="checkbox"/> 無呼吸</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> 眼科</li> <li><input type="checkbox"/> 摂食・栄養指導</li> <li><input type="checkbox"/> 家族支援（保健師訪問）</li> </ul>	
6 か月	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲</li> <li><input type="checkbox"/> 発達：</li> <li><input type="checkbox"/> 視覚：</li> <li><input type="checkbox"/> 聴覚：</li> <li><input type="checkbox"/> 鼠径ヘルニア</li> <li><input type="checkbox"/> 血液検査：AFP</li> <li><input type="checkbox"/> 尿検査：VMA・HVA</li> <li><input type="checkbox"/> 腹部：腹部診察・腹部エコー</li> <li><input type="checkbox"/> 神経芽細胞腫</li> <li><input type="checkbox"/> 巨舌</li> <li><input type="checkbox"/> 気道</li> <li><input type="checkbox"/> 無呼吸</li> <li><input type="checkbox"/> (必要であれば) 遺伝学的検査</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> 眼科</li> <li><input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科</li> <li><input type="checkbox"/> 口腔外科</li> <li><input type="checkbox"/> 摂食・栄養指導</li> <li><input type="checkbox"/> 家族支援</li> <li><input type="checkbox"/> 必要に応じて形成外科紹介（例：口腔外科紹介）</li> </ul>	
12 か月	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲</li> <li><input type="checkbox"/> 発達：</li> <li><input type="checkbox"/> 視覚：</li> <li><input type="checkbox"/> 聴覚：</li> <li><input type="checkbox"/> 鼠径ヘルニア：</li> <li><input type="checkbox"/> 血液検査：AFP</li> <li><input type="checkbox"/> 尿検査：VMA・HVA</li> <li><input type="checkbox"/> 腹部：腹部診察・腹部エコー</li> <li><input type="checkbox"/> 気道</li> <li><input type="checkbox"/> 無呼吸</li> <li><input type="checkbox"/> 脚長差 / 脚長計測</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> 眼科</li> <li><input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科</li> <li><input type="checkbox"/> 整形外科（脚長差があれば補高）</li> </ul>	
18 か月	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲</li> <li><input type="checkbox"/> 発達：</li> <li><input type="checkbox"/> 血液検査：AFP</li> <li><input type="checkbox"/> 尿検査：VMA・HVA</li> <li><input type="checkbox"/> 腹部：腹部診察・腹部エコー</li> <li><input type="checkbox"/> 気道</li> <li><input type="checkbox"/> 無呼吸</li> <li><input type="checkbox"/> 脚長差 / 脚長計測</li> </ul>		
2 歳	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲</li> <li><input type="checkbox"/> 発達：</li> <li><input type="checkbox"/> 聴覚：</li> <li><input type="checkbox"/> 血液検査：AFP, T<sub>4</sub></li> <li><input type="checkbox"/> 腹部：腹部診察・腹部エコー</li> <li><input type="checkbox"/> 気道</li> <li><input type="checkbox"/> 無呼吸</li> <li><input type="checkbox"/> 脚長差 / 脚長計測</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> 歯科</li> </ul>	
3 歳	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲</li> <li><input type="checkbox"/> 発達：</li> <li><input type="checkbox"/> 視覚：屈折検査、視反応・視力の評価</li> <li><input type="checkbox"/> 聴覚：</li> <li><input type="checkbox"/> 血液検査：AFP, T<sub>4</sub></li> <li><input type="checkbox"/> 腹部：腹部診察・腹部エコー</li> <li><input type="checkbox"/> 栄養：哺乳・摂食</li> <li><input type="checkbox"/> 気道</li> <li><input type="checkbox"/> 巨舌</li> <li><input type="checkbox"/> 無呼吸</li> <li><input type="checkbox"/> 脚長差 / 脚長計測</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> 眼科</li> <li><input type="checkbox"/> 歯科</li> <li><input type="checkbox"/> 摂食・栄養指導</li> <li><input type="checkbox"/> 言語聴覚士による摂食指導</li> <li><input type="checkbox"/> 形成外科（巨舌があれば）</li> <li><input type="checkbox"/> 言語聴覚士（舌部分切除適応判断のため）</li> <li><input type="checkbox"/> 家族支援</li> <li><input type="checkbox"/> 療育</li> <li><input type="checkbox"/> 状況により、幼稚園・保育園等への通園準備</li> </ul>	



バックウィズ-ヴィーデマン症候群 年齢別 診療の手引き (4-18歳)

年齢	評価	必要により連携	注記
4歳 6歳	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 視覚： <input type="checkbox"/> 聴覚： <input type="checkbox"/> 血液検査：T <sub>4</sub> <input type="checkbox"/> 腹部：腹部診察・腹部エコー <input type="checkbox"/> 検尿 <input type="checkbox"/> 血圧 <input type="checkbox"/> 脚長差 / 脚長計測 <input type="checkbox"/> 側弯	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科 <input type="checkbox"/> 矯正歯科 <input type="checkbox"/> 栄養・摂食の専門家 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 就学相談	発達の加速が目立つ。
7歳 9歳	<input type="checkbox"/> 学校での状況 <input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 血液検査：AFP, T <sub>4</sub> <input type="checkbox"/> 腹部：腹部診察 <input type="checkbox"/> 検尿 <input type="checkbox"/> 血圧 <input type="checkbox"/> 脚長差 / 脚長計測	<input type="checkbox"/> 矯正歯科	
10歳 12歳	<input type="checkbox"/> 学校での状況 <input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 血液検査：AFP, T <sub>4</sub> <input type="checkbox"/> 腹部：腹部診察 <input type="checkbox"/> 検尿 <input type="checkbox"/> 血圧 <input type="checkbox"/> 脚長差 / 脚長計測 <input type="checkbox"/> 性成熟：二次性徴、月経の発来 <input type="checkbox"/> 骨格：側弯	<input type="checkbox"/> 整形外科（脚長差があれば補高） <input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科 <input type="checkbox"/> 歯科 <input type="checkbox"/> 口腔外科	
中学生	<input type="checkbox"/> 学校での状況 <input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 腹部：腹部診察 <input type="checkbox"/> 検尿 <input type="checkbox"/> 血圧 <input type="checkbox"/> 脚長差 / 脚長計測 <input type="checkbox"/> 性成熟 <input type="checkbox"/> 骨格：側弯		
高校生	<input type="checkbox"/> 学校での状況 <input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 腹部：腹部診察 <input type="checkbox"/> 検尿 <input type="checkbox"/> 血圧 <input type="checkbox"/> 脚長差 / 脚長計測 <input type="checkbox"/> 性成熟 <input type="checkbox"/> 骨格：側弯	<input type="checkbox"/> 歯科	
成人	<input type="checkbox"/> 身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 腹部：腹部診察 <input type="checkbox"/> 検尿 <input type="checkbox"/> 血圧 <input type="checkbox"/> 脚長差 / 脚長計測 <input type="checkbox"/> 就労 <input type="checkbox"/> 居住環境	<input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 成人医療機関との連携	

どの年齢においても診療の際に遺伝に関する両親からの相談を受け、必要に応じて遺伝カウンセリングを行う。

本手引きは、疾患における全ての合併症を網羅しているわけではないため、必要に応じて他の評価や検査を加える。一方で、各年齢において、チェックリストの全ての合併症が出現するものではない。

各年齢において、必ずしも全ての検査を実施する必要はなく、主治医の判断において診療を進めることが推奨される。

シルバーラッセル症候群 年齢別 診療の手引き (0-3 歳)

年齢	評価	必要により連携	注記
新生児期	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 聴覚：難聴 <input type="checkbox"/> 栄養：哺乳 <input type="checkbox"/> 心臓：心エコー <input type="checkbox"/> 腹部診察 <input type="checkbox"/> 血糖値：低血糖 <input type="checkbox"/> 脚長差 / 脚長計測 <input type="checkbox"/> 胎盤 <input type="checkbox"/> 両親の疾患の受容	<input type="checkbox"/> 摂食・栄養指導 <input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科 <input type="checkbox"/> 循環器科 <input type="checkbox"/> 家族支援(ソーシャルワーカー等の紹介)	
3 か月	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 栄養：哺乳 <input type="checkbox"/> 口蓋裂 <input type="checkbox"/> 心臓：心エコー <input type="checkbox"/> 腎臓：腎尿路奇形 / 腹部エコー <input type="checkbox"/> 停留精巣、尿道下裂 <input type="checkbox"/> 両親の疾患の受容 <input type="checkbox"/> 染色体検査 (発達の遅れがある場合)	<input type="checkbox"/> 栄養・摂食の専門家 <input type="checkbox"/> 家族支援 (保健師訪問)	
6 か月	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達 / 療育 <input type="checkbox"/> 栄養：哺乳・摂食 / 嚥下機能 <input type="checkbox"/> 停留精巣	<input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科 <input type="checkbox"/> 摂食・栄養指導 <input type="checkbox"/> リハビリ科等 (発達の遅れがある場合) <input type="checkbox"/> 家族支援	経口摂取困難例が存在するため、そのようなときには経管栄養を考慮する。
12 か月	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 栄養：哺乳・摂食 <input type="checkbox"/> 停留精巣 <input type="checkbox"/> 脚長差 / 脚長計測	<input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 療育 <input type="checkbox"/> 摂食・栄養指導 <input type="checkbox"/> 内分泌科 <input type="checkbox"/> 整形外科 (下肢長差のある場合)	
18 か月	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 栄養：哺乳・摂食	<input type="checkbox"/> 内分泌科 <input type="checkbox"/> 歯科 <input type="checkbox"/> 摂食・栄養指導 <input type="checkbox"/> 療育等への紹介 <input type="checkbox"/> 家族支援	
2 歳	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 栄養：哺乳・摂食 <input type="checkbox"/> 脚長差 / 脚長計測	<input type="checkbox"/> 摂食・栄養指導 <input type="checkbox"/> 内分泌科 <input type="checkbox"/> 整形外科 (下肢長差のある場合) <input type="checkbox"/> 療育 <input type="checkbox"/> 家族支援	脚長差が 3 cm 以上であれば靴による矯正を考慮する。
3 歳	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 視覚：屈折検査、視反応・視力の評価 <input type="checkbox"/> 聴覚 / 聴力検査 <input type="checkbox"/> 栄養：哺乳・摂食 <input type="checkbox"/> 内分泌：成長ホルモン <input type="checkbox"/> 歯科検診	<input type="checkbox"/> 内分泌科 <input type="checkbox"/> 摂食・栄養指導 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 状況により、幼稚園・保育園等への通園準備	小顎のため、歯列異常例が多い。成長ホルモン使用基準を満たすか否かを判定する。

どの年齢においても診療の際に遺伝に関する両親からの相談を受け、必要に応じて遺伝カウンセリングを行う。

本手引きは、疾患における全ての合併症を網羅しているわけではないため、必要に応じて他の評価や検査を加える。一方で、各年齢において、チェックリストの全ての合併症が出現するものではない。

各年齢において、必ずしも全ての検査を実施する必要はなく、主治医の判断において診療を進めることが推奨される。

\* 小児遺伝学会 <http://plaza.umin.ac.jp/p-genet/>

シルバーラッセル症候群 年齢別 診療の手引き (4-18歳)

年齢	評価	必要により連携	注記
4歳 6歳	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達：発達検査・知能検査等 <input type="checkbox"/> 栄養：摂食 <input type="checkbox"/> 検尿 <input type="checkbox"/> 血圧 <input type="checkbox"/> 思春期早発 <input type="checkbox"/> 側弯 <input type="checkbox"/> 脚長差 / 脚長計測 <input type="checkbox"/> 歯列、咬合	<input type="checkbox"/> 栄養・摂食の専門家 <input type="checkbox"/> 歯科 <input type="checkbox"/> 整形外科（脚長差のある場合） <input type="checkbox"/> 矯正歯科 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 就学相談	身辺自立達成を目指す。 永久歯萌出と共に、 必要な歯科矯正を考 量する。
7歳 9歳	<input type="checkbox"/> 学校での状況 <input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 検尿 <input type="checkbox"/> 血圧 <input type="checkbox"/> 脚長差 / 脚長計測 <input type="checkbox"/> 側弯 <input type="checkbox"/> 腹部診察 <input type="checkbox"/> 思春期早発	<input type="checkbox"/> 内分泌科 <input type="checkbox"/> 整形外科 <input type="checkbox"/> 矯正歯科 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 学校との連携	性早熟の有無をチェ ックする。
10歳 12歳	<input type="checkbox"/> 学校での状況 <input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達：発達検査・知能検査等 <input type="checkbox"/> 性成熟：二次性徴、月経の発来 <input type="checkbox"/> 側弯 <input type="checkbox"/> 脚長差 / 脚長計測 <input type="checkbox"/> 肥満度 <input type="checkbox"/> 検尿 <input type="checkbox"/> 血圧	<input type="checkbox"/> 整形外科 <input type="checkbox"/> 矯正歯科 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 学校との連携 <input type="checkbox"/> 進路相談	
中学生	<input type="checkbox"/> 学校での状況 <input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 栄養：摂食 <input type="checkbox"/> 性成熟 <input type="checkbox"/> 側弯 <input type="checkbox"/> 脚長差 / 脚長計測 <input type="checkbox"/> 肥満度 <input type="checkbox"/> 検尿 <input type="checkbox"/> 血圧	<input type="checkbox"/> 整形外科 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 学校との連携	
高校生	<input type="checkbox"/> 学校での状況 <input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 性成熟 <input type="checkbox"/> 側弯 <input type="checkbox"/> 脚長差 / 脚長計測 <input type="checkbox"/> 肥満度 <input type="checkbox"/> 検尿 <input type="checkbox"/> 血圧	<input type="checkbox"/> 整形外科 <input type="checkbox"/> 家族支援	
成人	<input type="checkbox"/> 身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 下肢長差 / 脚長計測 <input type="checkbox"/> 生活習慣病：肥満、睡眠時無呼吸 <input type="checkbox"/> 血液検査 / 血糖・脂質代謝検査 <input type="checkbox"/> 年1回の内科的診察 <input type="checkbox"/> 検尿 <input type="checkbox"/> 血圧 <input type="checkbox"/> 就労 <input type="checkbox"/> 居住環境	<input type="checkbox"/> 整形外科 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 社会参加支援 <input type="checkbox"/> 成人医療機関との連携	

どの年齢においても診療の際に遺伝に関する両親からの相談を受け、必要に応じて遺伝カウンセリングを行う。

\* 小児遺伝学会 <http://plaza.umin.ac.jp/p-genet/>

第14 番染色体父親性ダイソミーおよびその類縁疾患 年齢別 診療の手引き (0-3 歳)

年齢	評価	必要により連携	注記
新生児期	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達 <input type="checkbox"/> 栄養：哺乳（哺乳不良、低栄養）／経管栄養 <input type="checkbox"/> 聴覚／聴力検査 <input type="checkbox"/> 視覚／視力検査 <input type="checkbox"/> 呼吸：上気道閉塞、胸郭拡張不全、無呼吸／気管切開 <input type="checkbox"/> 口蓋裂 <input type="checkbox"/> 心臓：心エコー <input type="checkbox"/> 生殖器異常 <input type="checkbox"/> 骨格：胸郭、肺拡張不全 <input type="checkbox"/> 全身レントゲン <input type="checkbox"/> 両親の疾患の受容	<input type="checkbox"/> 呼吸器科 <input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科 <input type="checkbox"/> 摂食・栄養相談 <input type="checkbox"/> 循環器科 <input type="checkbox"/> 泌尿器科 <input type="checkbox"/> 整形外科 <input type="checkbox"/> 家族支援（ソーシャルワーカー等の紹介）	羊水過多などの出生前からの医療管理。新生児早期からの呼吸管理は重要。腹直筋乖離による排便障害、臍帯ヘルニアの手術を要することがある。
3 か月	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 栄養：哺乳（哺乳不良、低栄養）／経管栄養 <input type="checkbox"/> 視覚：斜視／視力検査 <input type="checkbox"/> 聴覚：中耳炎 <input type="checkbox"/> 口蓋裂 <input type="checkbox"/> 心臓：心エコー <input type="checkbox"/> 生殖器異常 <input type="checkbox"/> 骨格：頸椎不安定 <input type="checkbox"/> 誤嚥、胃食道逆流 <input type="checkbox"/> 両親の疾患の受容	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科 <input type="checkbox"/> 摂食・栄養相談 <input type="checkbox"/> 家族支援（保健師訪問）	臨床遺伝専門医による疾患概要の説明 生後数カ月間、人口呼吸器を要することが多い。 腹直筋乖離による排便障害
6 か月	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 栄養：哺乳（哺乳不良、低栄養）／経管栄養 <input type="checkbox"/> 視覚：斜視／視力検査 <input type="checkbox"/> 聴覚：滲出性中耳炎 <input type="checkbox"/> 心臓：心雑音、拡張／心エコー <input type="checkbox"/> 泌尿器・生殖器：腎臓、生殖器異常／尿検査 <input type="checkbox"/> 骨格：胸郭、関節拘縮 <input type="checkbox"/> (必要に応じて) 遺伝学的検査	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 整形外科 <input type="checkbox"/> リハビリ科等	生後数カ月間、人口呼吸器を要することが多い。
12 か月	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 視覚：斜視／視力検査 <input type="checkbox"/> 聴覚：滲出性中耳炎 <input type="checkbox"/> 心臓：心雑音、拡張／心エコー	<input type="checkbox"/> 眼科	この頃まで、夜間酸素を要することが多い。
18 か月	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達：運動遅滞／療育 <input type="checkbox"/> 視覚：斜視／視力検査 <input type="checkbox"/> 聴覚：滲出性中耳炎 <input type="checkbox"/> 心臓：心雑音、拡張／心エコー <input type="checkbox"/> 骨格：関節拘縮、肺拡張不全	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 整形外科 <input type="checkbox"/> 療育等への紹介	
2 歳	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達：運動遅滞／療育 <input type="checkbox"/> 視覚：調節異常 <input type="checkbox"/> 聴覚：滲出性中耳炎 <input type="checkbox"/> 歯科：咬合異常 <input type="checkbox"/> 心臓：心雑音、拡張／心エコー <input type="checkbox"/> 骨格：関節拘縮、肺拡張不全、頸椎不安定性	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 歯科 <input type="checkbox"/> 整形外科	この頃まで、経口摂取が困難で、経管栄養を要することが多い。
3 歳	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達：運動遅滞／療育 <input type="checkbox"/> 視覚：屈折検査、視反応・視力の評価、調節異常 <input type="checkbox"/> 聴覚：滲出性中耳炎 <input type="checkbox"/> 歯科：咬合異常 <input type="checkbox"/> 心臓：心雑音、拡張／心エコー <input type="checkbox"/> 骨格：関節拘縮、肺拡張不全、頸椎不安定性 <input type="checkbox"/> 内分泌：成長ホルモン	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 歯科 <input type="checkbox"/> 循環器科 <input type="checkbox"/> 整形外科 <input type="checkbox"/> 泌尿器科 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 状況により、幼稚園・保育園等への通園準備	発達の加速

どの年齢においても診療の際に遺伝に関する両親からの相談を受け、必要に応じて遺伝カウンセリングを行う。

本手引きは、疾患における全ての合併症を網羅しているわけではないため、必要に応じて他の評価や検査を加える。一方で、各年齢において、チェックリストの全ての合併症が出現するものではない。

各年齢において、必ずしも全ての検査を実施する必要はなく、主治医の判断において診療を進めることが推奨される。

\* 小児遺伝学会 <http://plaza.umin.ac.jp/p-genet/>

第14 番染色体父親性ダイソミーおよびその類縁疾患 年齢別 診療の手引き (4-18歳)

年齢	評価	必要により連携	注記
4歳 6歳	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達：発達検査・知能検査等 <input type="checkbox"/> 視覚： <input type="checkbox"/> 聴覚：滲出性中耳炎 <input type="checkbox"/> 歯科：咬合異常 <input type="checkbox"/> 心臓：(先天性心疾患) / 心エコー <input type="checkbox"/> 睡眠時無呼吸 / 睡眠検査 <input type="checkbox"/> 骨格：関節拘縮、肺拡張不全 <input type="checkbox"/> 内分泌：成長ホルモン	<input type="checkbox"/> 整形外科 <input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 歯科 <input type="checkbox"/> 矯正歯科 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 就学相談	身辺自立へ 向けた指導  この頃 は、呼吸機 能は日常生 活上問題な くなる。
7歳 9歳	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達：就学期 <input type="checkbox"/> 血圧 <input type="checkbox"/> 視覚： <input type="checkbox"/> 聴覚：滲出性中耳炎 <input type="checkbox"/> 歯科：咬合異常 <input type="checkbox"/> 心臓： <input type="checkbox"/> 骨格：関節拘縮、肺拡張不全	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 歯科 <input type="checkbox"/> 泌尿器科 <input type="checkbox"/> 整形外科 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 学校との連携	
10歳 12歳	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達：発達検査・知能検査等 <input type="checkbox"/> 視覚：調節障害 <input type="checkbox"/> 聴覚：滲出性中耳炎 <input type="checkbox"/> 歯科：咬合異常 <input type="checkbox"/> 心臓： <input type="checkbox"/> 骨格：側弯	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 歯科 <input type="checkbox"/> 整形外科 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 学校との連携 <input type="checkbox"/> 進路相談	
中学生	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達 <input type="checkbox"/> 視覚：調節障害 <input type="checkbox"/> 聴覚：滲出性中耳炎 <input type="checkbox"/> 歯科：咬合異常 <input type="checkbox"/> 心臓： <input type="checkbox"/> 性成熟 <input type="checkbox"/> 睡眠時無呼吸 <input type="checkbox"/> 骨格：狭胸郭、側弯	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 歯科 <input type="checkbox"/> 泌尿器科 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 学校との連携 <input type="checkbox"/> 進路相談	
高校生	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 視覚：調節障害 <input type="checkbox"/> 聴覚：滲出性中耳炎 <input type="checkbox"/> 歯科：咬合異常 <input type="checkbox"/> 心臓： <input type="checkbox"/> 骨格：狭胸郭、側弯	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 歯科 <input type="checkbox"/> 整形外科 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 学校との連携 <input type="checkbox"/> 職業訓練等	
成人	<input type="checkbox"/> 身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 視覚：調節障害 <input type="checkbox"/> 聴覚 <input type="checkbox"/> 歯科：咬合異常 <input type="checkbox"/> 心臓： <input type="checkbox"/> 腎・肺 <input type="checkbox"/> 骨格：狭胸郭、関節症、側弯 <input type="checkbox"/> 睡眠時無呼吸 / 睡眠検査 <input type="checkbox"/> 就労 <input type="checkbox"/> 居住環境	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科 <input type="checkbox"/> 整形外科 <input type="checkbox"/> 精神科 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 社会参加支援 <input type="checkbox"/> 成人医療機関との連携	

どの年齢においても診療の際に遺伝に関する両親からの相談を受け、必要に応じて遺伝カウンセリングを行う。

本手引きは、疾患における全ての合併症を網羅しているわけではないため、必要に応じて他の評価や検査を加える。一方で、各年齢において、チェックリストの全ての合併症が出現するものではない。

各年齢において、必ずしも全ての検査を実施する必要はなく、主治医の判断において診療を進めることが推奨される。

\* 小児遺伝学会 <http://plaza.umin.ac.jp/p-genet/>

## マルファン症候群 年齢別 診療の手引き (0-3歳)

年齢	評価	必要により連携	注記
新生児期	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 視覚 <input type="checkbox"/> 聴覚／聴力検査 <input type="checkbox"/> 栄養：哺乳 <input type="checkbox"/> 心臓：心雑音、拡張／心エコー <input type="checkbox"/> 骨格：胸郭、胸郭変形、ヘルニア <input type="checkbox"/> 両親の疾患の受容（親が患者の例が多いこと注意必要）	<input type="checkbox"/> 呼吸器科 <input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科 <input type="checkbox"/> 摂食・栄養指導 <input type="checkbox"/> 循環器科 <input type="checkbox"/> 泌尿器科 <input type="checkbox"/> 整形外科 <input type="checkbox"/> 家族支援（ソーシャルワーカー等の紹介）	新生児期の症状が重篤な場合がある
3か月	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 血圧 <input type="checkbox"/> 視覚：斜視・水晶体偏位 <input type="checkbox"/> 聴覚／聴力検査 <input type="checkbox"/> 栄養：哺乳 <input type="checkbox"/> 心臓：心雑音、拡張／心エコー <input type="checkbox"/> 骨格：頸椎不安定、胸郭変形 <input type="checkbox"/> 麻酔時の注意 <input type="checkbox"/> 両親の疾患の受容	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科 <input type="checkbox"/> 摂食・栄養指導 <input type="checkbox"/> 循環器科 <input type="checkbox"/> 泌尿器科 <input type="checkbox"/> 呼吸器科 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 家族支援（保健師訪問）	
6か月	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 血圧 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 視覚：斜視・水晶体偏位 <input type="checkbox"/> 聴覚／聴力検査 <input type="checkbox"/> 心臓：心雑音、拡張／心エコー <input type="checkbox"/> 泌尿器・生殖器：腎臓、生殖器異常／尿検査 <input type="checkbox"/> 骨格：胸郭、関節弛緩 <input type="checkbox"/> 麻酔時の注意 <input type="checkbox"/> (必要に応じて) 遺伝学的検査	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 循環器科 <input type="checkbox"/> 泌尿器科 <input type="checkbox"/> 整形外科	診断確定すれば他の家族の検索を行う
12か月	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 血圧 <input type="checkbox"/> 視覚：斜視・水晶体偏位 <input type="checkbox"/> 聴覚／聴力検査 <input type="checkbox"/> 心臓：心雑音、拡張／心エコー <input type="checkbox"/> 骨格：肺拡張不全、頸椎不安定 <input type="checkbox"/> 麻酔時の注意	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 循環器科 <input type="checkbox"/> 泌尿器科 <input type="checkbox"/> 呼吸器科	
18か月	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 視覚：斜視・水晶体偏位 <input type="checkbox"/> 聴覚／聴力検査 <input type="checkbox"/> 心臓：心雑音、拡張／心エコー <input type="checkbox"/> 骨格：関節弛緩、胸郭変形、扁平足 <input type="checkbox"/> 麻酔時の注意	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 循環器科 <input type="checkbox"/> 泌尿器科 <input type="checkbox"/> 整形外科	
2歳	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 視覚：近視・乱視 <input type="checkbox"/> 歯科：咬合異常 <input type="checkbox"/> 心臓：心雑音、拡張／心エコー <input type="checkbox"/> 骨格：関節弛緩、胸郭変形 <input type="checkbox"/> 麻酔時の注意	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 歯科 <input type="checkbox"/> 循環器科 <input type="checkbox"/> 整形外科	
3歳	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 視覚：近視・乱視 <input type="checkbox"/> 歯科：咬合異常 <input type="checkbox"/> 心臓：心雑音、拡張／心エコー <input type="checkbox"/> 骨格：関節弛緩、胸郭変形 <input type="checkbox"/> 麻酔時の注意	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 歯科 <input type="checkbox"/> 循環器科 <input type="checkbox"/> 整形外科 <input type="checkbox"/> 泌尿器科 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 状況により、幼稚園・保育園等への通園準備	

どの年齢においても診療の際に遺伝に関する両親からの相談を受け、必要に応じて遺伝カウンセリングを行う。

本手引きは、疾患における全ての合併症を網羅しているわけではないため、必要に応じて他の評価や検査を加える。一方で、各年齢において、チェックリストの全ての合併症が出現するものではない。

各年齢において、必ずしも全ての検査を実施する必要はなく、主治医の判断において診療を進めることが推奨される。

\* 小児遺伝学会 <http://plaza.umin.ac.jp/p-genet/>

**マルファン症候群 年齢別 診療の手引き (4-18歳)**

年齢	評価	必要により連携	注記
4歳 6歳	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 視覚：近視・乱視 <input type="checkbox"/> 歯科：咬合異常 <input type="checkbox"/> 心臓：弁異常、大動脈瘤 / 運動制限 / 降圧剤 <input type="checkbox"/> 硬膜拡張 <input type="checkbox"/> 睡眠時無呼吸 / 睡眠検査 <input type="checkbox"/> 骨格：関節弛緩、胸郭変形、漏斗胸、側弯 <input type="checkbox"/> 麻酔時の注意	<input type="checkbox"/> 整形外科 <input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 歯科 <input type="checkbox"/> 循環器科 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 就学相談	
7歳 9歳	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 血圧 <input type="checkbox"/> 視覚：近視・乱視 <input type="checkbox"/> 歯科：咬合異常 <input type="checkbox"/> 心臓：弁異常、大動脈瘤 / 運動制限 / 降圧剤 <input type="checkbox"/> 泌尿器・生殖器：腎臓、生殖器異常 / 尿検査 <input type="checkbox"/> 骨格：関節弛緩、胸郭変形 <input type="checkbox"/> 麻酔時の注意	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 歯科 <input type="checkbox"/> 循環器科 <input type="checkbox"/> 泌尿器科 <input type="checkbox"/> 整形外科 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 学校との連携	
10歳 12歳	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 視覚：近視・乱視 <input type="checkbox"/> 歯科：咬合異常 <input type="checkbox"/> 心臓：弁異常、大動脈瘤 / 運動制限 / 降圧剤 <input type="checkbox"/> 骨格：胸郭、側弯、ヘルニア <input type="checkbox"/> 麻酔時の注意	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 歯科 <input type="checkbox"/> 循環器科 <input type="checkbox"/> 整形外科 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 学校との連携	
中学生	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 血圧 <input type="checkbox"/> 視覚：近視・乱視 <input type="checkbox"/> 歯科：咬合異常 <input type="checkbox"/> 心臓：弁異常、大動脈瘤 / 運動制限 / 降圧剤 <input type="checkbox"/> 硬膜拡張 (MRI) <input type="checkbox"/> 睡眠時無呼吸 / 睡眠検査 <input type="checkbox"/> 泌尿器・生殖器：腎臓、生殖器異常 / 尿検査 <input type="checkbox"/> 脳脊髄 MRI	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 歯科 <input type="checkbox"/> 循環器科 <input type="checkbox"/> 泌尿器科 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 学校との連携	
高校生	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 視覚：近視・乱視 <input type="checkbox"/> 歯科：咬合異常 <input type="checkbox"/> 心臓：弁異常、大動脈瘤 / 運動制限 / 降圧剤 <input type="checkbox"/> 骨格：胸郭、側弯、ヘルニア	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 歯科 <input type="checkbox"/> 循環器科 <input type="checkbox"/> 整形外科 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 学校との連携	
成人	<input type="checkbox"/> 身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 尿検査 <input type="checkbox"/> 血圧 <input type="checkbox"/> ボディーイメージ、活動指導 <input type="checkbox"/> 視覚：近視・乱視 (毎年) <input type="checkbox"/> 聴覚 / 聴力検査 <input type="checkbox"/> 歯科：咬合異常 <input type="checkbox"/> 心臓：弁異常、大動脈瘤 / 運動制限 / 降圧剤 (毎年) <input type="checkbox"/> 腎・肺の異常 <input type="checkbox"/> 骨格：関節症、側弯、扁平足 <input type="checkbox"/> 硬膜拡張：神経根、骨盤痛 <input type="checkbox"/> 睡眠時無呼吸 / 睡眠検査 <input type="checkbox"/> 脳脊髄 MRI <input type="checkbox"/> 麻酔時の注意	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科 <input type="checkbox"/> 循環器科 <input type="checkbox"/> 整形外科 <input type="checkbox"/> 泌尿器科 <input type="checkbox"/> 呼吸器科 <input type="checkbox"/> 理学療法 / トレーナー <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 成人医療機関との連携	女性では妊娠中に大動脈解離のリスクがある  眼科、循環器科は毎年検診

どの年齢においても診療の際に遺伝に関する両親からの相談を受け、必要に応じて遺伝カウンセリングを行う。

本手引きは、疾患における全ての合併症を網羅しているわけではないため、必要に応じて他の評価や検査を加える。一方で、各年齢において、チェックリストの全ての合併症が出現するものではない。

各年齢において、必ずしも全ての検査を実施する必要はなく、主治医の判断において診療を進めることが推奨される。

\* 小児遺伝学会 <http://plaza.umin.ac.jp/p-genet/>

## ロイス・ディーツ症候群 年齢別 診療の手引き (0-3歳)

年齢	評価	必要により連携	注記
新生児期	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲</li> <li><input type="checkbox"/> 発達：</li> <li><input type="checkbox"/> 視覚</li> <li><input type="checkbox"/> 聴覚 / 聴力検査</li> <li><input type="checkbox"/> 栄養：哺乳</li> <li><input type="checkbox"/> 頭蓋：頭蓋縫合早期癒合症</li> <li><input type="checkbox"/> 口蓋裂・二分口蓋垂</li> <li><input type="checkbox"/> 心臓：心雑音、拡張 / 心エコー</li> <li><input type="checkbox"/> 泌尿器・生殖器：腎臓、生殖器異常 / 腹部超音波検査</li> <li><input type="checkbox"/> 骨格：胸郭、胸郭変形、ヘルニア、関節拘縮、側弯</li> <li><input type="checkbox"/> 両親の疾患の受容</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> 呼吸器科</li> <li><input type="checkbox"/> 眼科</li> <li><input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科</li> <li><input type="checkbox"/> 摂食・栄養指導</li> <li><input type="checkbox"/> 循環器科</li> <li><input type="checkbox"/> 泌尿器科</li> <li><input type="checkbox"/> 整形外科</li> <li><input type="checkbox"/> 家族支援(ソーシャルワーカー等の紹介)</li> </ul>	新生児期の症状が重篤な場合がある
3か月	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲</li> <li><input type="checkbox"/> 発達：</li> <li><input type="checkbox"/> 血圧</li> <li><input type="checkbox"/> 視覚：斜視・視力検査</li> <li><input type="checkbox"/> 聴覚 / 聴力検査</li> <li><input type="checkbox"/> 栄養：哺乳</li> <li><input type="checkbox"/> 口蓋裂</li> <li><input type="checkbox"/> 心臓：心雑音、拡張 / 心エコー</li> <li><input type="checkbox"/> 泌尿器・生殖器：腎臓、生殖器異常 / 尿検査</li> <li><input type="checkbox"/> 骨格：頸椎不安定、胸郭変形、側弯</li> <li><input type="checkbox"/> 麻酔時の注意</li> <li><input type="checkbox"/> 両親の疾患の受容</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> 眼科</li> <li><input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科</li> <li><input type="checkbox"/> 摂食・栄養指導</li> <li><input type="checkbox"/> 循環器科</li> <li><input type="checkbox"/> 泌尿器科</li> <li><input type="checkbox"/> 呼吸器科</li> <li><input type="checkbox"/> 家族支援</li> <li><input type="checkbox"/> 家族支援(保健師訪問)</li> </ul>	
6か月	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲</li> <li><input type="checkbox"/> 血圧</li> <li><input type="checkbox"/> 発達：</li> <li><input type="checkbox"/> 視覚：斜視</li> <li><input type="checkbox"/> 聴覚 / 聴力検査</li> <li><input type="checkbox"/> 心臓：心雑音、拡張 / 心エコー</li> <li><input type="checkbox"/> 泌尿器・生殖器：腎臓、生殖器異常 / 尿検査</li> <li><input type="checkbox"/> 骨格：胸郭、関節拘縮、側弯</li> <li><input type="checkbox"/> 麻酔時の注意</li> <li><input type="checkbox"/> (必要に応じて) 遺伝学的検査</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> 眼科</li> <li><input type="checkbox"/> 循環器科</li> <li><input type="checkbox"/> 泌尿器科</li> <li><input type="checkbox"/> 整形外科</li> </ul>	
12か月	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲</li> <li><input type="checkbox"/> 発達：</li> <li><input type="checkbox"/> 血圧</li> <li><input type="checkbox"/> 視覚：斜視</li> <li><input type="checkbox"/> 聴覚 / 聴力検査</li> <li><input type="checkbox"/> 心臓：心雑音、拡張 / 心エコー</li> <li><input type="checkbox"/> 泌尿器・生殖器：腎臓、生殖器異常 / 尿検査</li> <li><input type="checkbox"/> 骨格：胸郭変形、頸椎不安定、側弯、扁平足</li> <li><input type="checkbox"/> 硬膜拡張：神経根、骨盤痛</li> <li><input type="checkbox"/> 麻酔時の注意</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> 眼科</li> <li><input type="checkbox"/> 循環器科</li> <li><input type="checkbox"/> 泌尿器科</li> <li><input type="checkbox"/> 呼吸器科</li> </ul>	
18か月	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲</li> <li><input type="checkbox"/> 発達：</li> <li><input type="checkbox"/> 視覚：斜視・視力検査</li> <li><input type="checkbox"/> 聴覚 / 聴力検査</li> <li><input type="checkbox"/> 心臓：心雑音、拡張 / 心エコー</li> <li><input type="checkbox"/> 骨格：関節弛緩、胸郭変形、側弯</li> <li><input type="checkbox"/> 頭蓋縫合早期癒合に注意</li> <li><input type="checkbox"/> 麻酔時の注意</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> 眼科</li> <li><input type="checkbox"/> 循環器科</li> <li><input type="checkbox"/> 泌尿器科</li> <li><input type="checkbox"/> 整形外科</li> </ul>	
2歳	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲</li> <li><input type="checkbox"/> 発達：</li> <li><input type="checkbox"/> 視覚：近視・斜視</li> <li><input type="checkbox"/> 歯科：咬合異常</li> <li><input type="checkbox"/> 心臓：心雑音、拡張 / 心エコー</li> <li><input type="checkbox"/> 硬膜拡張：神経根、骨盤痛</li> <li><input type="checkbox"/> 骨格：関節拘縮、胸郭変形、側弯</li> <li><input type="checkbox"/> 頭蓋縫合早期癒合に注意</li> <li><input type="checkbox"/> 麻酔時の注意</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> 眼科</li> <li><input type="checkbox"/> 歯科</li> <li><input type="checkbox"/> 循環器科</li> <li><input type="checkbox"/> 整形外科</li> </ul>	
3歳	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲</li> <li><input type="checkbox"/> 発達：運動遅滞 / 療育</li> <li><input type="checkbox"/> 視覚：屈折検査、視反応・視力(近視)の評価、レンズ</li> <li><input type="checkbox"/> 歯科：咬合異常</li> <li><input type="checkbox"/> 心臓：心雑音、拡張 / 心エコー</li> <li><input type="checkbox"/> 硬膜拡張：神経根、骨盤痛</li> <li><input type="checkbox"/> 泌尿器・生殖器：腎臓、生殖器異常 / 尿検査 / 血圧</li> <li><input type="checkbox"/> 骨格：関節拘縮、胸郭変形、側弯</li> <li><input type="checkbox"/> 麻酔時の注意</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> 眼科</li> <li><input type="checkbox"/> 歯科</li> <li><input type="checkbox"/> 循環器科</li> <li><input type="checkbox"/> 整形外科</li> <li><input type="checkbox"/> 泌尿器科</li> <li><input type="checkbox"/> 家族支援</li> <li><input type="checkbox"/> 状況により、幼稚園・保育園等への通園準備</li> </ul>	

どの年齢においても診療の際に遺伝に関する両親からの相談を受け、必要に応じて遺伝カウンセリングを行う。

\* 小児遺伝学会 <http://plaza.umin.ac.jp/p-genet/>



ロイス・ディーツ症候群 年齢別 診療の手引き (4-18歳)

年齢	評価	必要により連携	注記
4歳 6歳	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達：発達検査・知能検査等 <input type="checkbox"/> 視覚：近視 <input type="checkbox"/> 歯科：咬合異常 <input type="checkbox"/> 心臓：弁異常、大動脈瘤 / 運動制限、降圧剤、心エコー <input type="checkbox"/> 硬膜拡張 <input type="checkbox"/> 睡眠時無呼吸 / 睡眠検査 <input type="checkbox"/> 骨格：関節拘縮、胸郭変形、側弯 <input type="checkbox"/> 麻酔時の注意	<input type="checkbox"/> 整形外科 <input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 歯科 <input type="checkbox"/> 循環器科 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 就学相談	身辺自立の達成を目指す。
7歳 9歳	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 血圧 <input type="checkbox"/> 視覚：近視 <input type="checkbox"/> 歯科：咬合異常 <input type="checkbox"/> 心臓：弁異常、大動脈瘤 / 運動制限、降圧剤、心エコー <input type="checkbox"/> 泌尿器・生殖器：腎臓、生殖器異常 / 尿検査 <input type="checkbox"/> 骨格：関節弛緩、胸郭変形 <input type="checkbox"/> 麻酔時の注意	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 歯科 <input type="checkbox"/> 循環器科 <input type="checkbox"/> 泌尿器科 <input type="checkbox"/> 整形外科 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 学校との連携	
10歳 12歳	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達：発達検査・知能検査等 <input type="checkbox"/> 視覚：近視 <input type="checkbox"/> 歯科：咬合異常 <input type="checkbox"/> 心臓：弁異常、大動脈瘤 / 運動制限 / 降圧剤 <input type="checkbox"/> 骨格：胸郭、側弯、ヘルニア <input type="checkbox"/> 麻酔時の注意	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 歯科 <input type="checkbox"/> 循環器科 <input type="checkbox"/> 整形外科 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 学校との連携	
中学生	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 血圧： <input type="checkbox"/> 視覚：近視、網膜 <input type="checkbox"/> 歯科：咬合異常 <input type="checkbox"/> 心臓：弁異常、大動脈瘤 / 運動制限 / 降圧剤 <input type="checkbox"/> 硬膜拡張 <input type="checkbox"/> 睡眠時無呼吸 / 睡眠検査 <input type="checkbox"/> 泌尿器・生殖器：腎臓、生殖器異常 / 尿検査 <input type="checkbox"/> 脳脊髄 MRI	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 歯科 <input type="checkbox"/> 循環器科 <input type="checkbox"/> 泌尿器科 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 学校との連携 <input type="checkbox"/> 進路相談	
高校生	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 視覚：近視、網膜 <input type="checkbox"/> 歯科：咬合異常 <input type="checkbox"/> 心臓：弁異常、大動脈瘤 / 運動制限 / 降圧剤 <input type="checkbox"/> 骨格：胸郭、側弯、ヘルニア	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 歯科 <input type="checkbox"/> 循環器科 <input type="checkbox"/> 整形外科 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 学校との連携 <input type="checkbox"/> 進路相談	
成人	<input type="checkbox"/> 身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 尿検査： <input type="checkbox"/> 血圧： <input type="checkbox"/> 視覚：近視、網膜剥離 <input type="checkbox"/> 聴覚 / 聴力検査 <input type="checkbox"/> 歯科：咬合異常 <input type="checkbox"/> 心臓：弁異常、大動脈瘤 / 運動制限 / 降圧剤 (毎年) <input type="checkbox"/> 腎・肺の異常 <input type="checkbox"/> 骨格：関節症、側弯、扁平足 <input type="checkbox"/> 硬膜拡張 <input type="checkbox"/> 睡眠時無呼吸 / 睡眠検査 <input type="checkbox"/> 脳脊髄 MRI <input type="checkbox"/> 麻酔時の注意	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科 <input type="checkbox"/> 循環器科 <input type="checkbox"/> 整形外科 <input type="checkbox"/> 泌尿器科 <input type="checkbox"/> 呼吸器科 <input type="checkbox"/> 理学療法 / トレーナー <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 社会参加支援 <input type="checkbox"/> 成人医療機関との連携	女性では妊娠中に大動脈解離・子宮破裂のリスクがある。循環器科は <b>毎年</b> 検診

どの年齢においても診療の際に遺伝に関する両親からの相談を受け、必要に応じて遺伝カウンセリングを行う。

\* 小児遺伝学会 <http://plaza.umin.ac.jp/p-genet/>

コステロ症候群 年齢別 診療の手引き (0-3 歳)

年齢	評価	必要により連携	注記
新生児期	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 視覚： <input type="checkbox"/> 聴覚： <input type="checkbox"/> 心臓：心エコー <input type="checkbox"/> 不整脈 <input type="checkbox"/> 腹部：腹部診察・腹部エコー <input type="checkbox"/> 血液検査：血糖値、Ca <input type="checkbox"/> 甲状腺機能 <input type="checkbox"/> 巨舌 <input type="checkbox"/> 気道 <input type="checkbox"/> 栄養：哺乳 <input type="checkbox"/> 無呼吸 <input type="checkbox"/> 両親の疾患の受け入れ <input type="checkbox"/> 染色体異常の除外	<input type="checkbox"/> 摂食・栄養指導 <input type="checkbox"/> 口腔外科 <input type="checkbox"/> 循環器科 <input type="checkbox"/> 家族支援（ソーシャルワーカー等の紹介）	羊水過多など出生前からの医療管理  不整脈管理・治療は重要
3 か月	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 視覚： <input type="checkbox"/> 聴覚： <input type="checkbox"/> 気道 <input type="checkbox"/> 栄養：哺乳 <input type="checkbox"/> 血糖値 <input type="checkbox"/> 無呼吸 <input type="checkbox"/> 心臓：心エコー <input type="checkbox"/> 不整脈 <input type="checkbox"/> 腹部：腹部診察・腹部エコー <input type="checkbox"/> 検尿：VMA <input type="checkbox"/> 両親の疾患の受け入れ	<input type="checkbox"/> 摂食・栄養指導 <input type="checkbox"/> 家族支援（保健師訪問）	定期的超音波検査の意義を説明
6 か月	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達 / 療育 <input type="checkbox"/> 視覚： <input type="checkbox"/> 聴覚： <input type="checkbox"/> 栄養：哺乳・摂食 / 嚥下機能 <input type="checkbox"/> 心臓：心エコー <input type="checkbox"/> 不整脈 <input type="checkbox"/> 腹部：腹部診察・腹部エコー <input type="checkbox"/> 検尿：VMA <input type="checkbox"/> (必要に応じて) 遺伝学的検査	<input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科 <input type="checkbox"/> 摂食・栄養指導 <input type="checkbox"/> リハビリ科等 <input type="checkbox"/> 家族支援	
12 か月	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 栄養：哺乳・摂食 <input type="checkbox"/> 心臓：心エコー <input type="checkbox"/> 不整脈 <input type="checkbox"/> 視覚 / 斜視、眼振 <input type="checkbox"/> 腹部：腹部診察・腹部エコー	<input type="checkbox"/> 循環器科 <input type="checkbox"/> 家族支援	
18 か月	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 栄養：哺乳・摂食 <input type="checkbox"/> 心臓：心エコー <input type="checkbox"/> 不整脈 <input type="checkbox"/> 腹部：腹部診察・腹部エコー <input type="checkbox"/> 気道 <input type="checkbox"/> 無呼吸	<input type="checkbox"/> 摂食・栄養指導 <input type="checkbox"/> 療育等への紹介 <input type="checkbox"/> 家族支援	
2 歳	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 栄養：哺乳・摂食 <input type="checkbox"/> 聴覚 / 聴力検査 <input type="checkbox"/> 心臓：心エコー <input type="checkbox"/> 不整脈 <input type="checkbox"/> 腹部：腹部診察・腹部エコー <input type="checkbox"/> 無呼吸	<input type="checkbox"/> 循環器科 <input type="checkbox"/> 摂食・栄養指導 <input type="checkbox"/> 歯科 <input type="checkbox"/> 療育 <input type="checkbox"/> 家族支援	
3 歳	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 視覚：屈折検査、視反応・視力の評価 <input type="checkbox"/> 聴覚 / 聴力検査 <input type="checkbox"/> 栄養：哺乳・摂食 <input type="checkbox"/> 腹部：腹部診察・腹部エコー <input type="checkbox"/> 心臓：心エコー <input type="checkbox"/> 成長ホルモン <input type="checkbox"/> 不整脈 <input type="checkbox"/> 無呼吸	<input type="checkbox"/> 循環器科 <input type="checkbox"/> 摂食・栄養指導 <input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科 <input type="checkbox"/> 歯科 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 状況により、幼稚園・保育園等への通園準備	

どの年齢においても診療の際に遺伝に関する両親からの相談を受け、必要に応じて遺伝カウンセリングを行う。

\* 小児遺伝学会 <http://plaza.umin.ac.jp/p-genet/>

**コステロ症候群 年齢別 診療の手引き (4-18歳)**

年齢	評価	必要により連携	注記
4歳 6歳	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達：発達検査・知能検査等 <input type="checkbox"/> 栄養：摂食 <input type="checkbox"/> 心臓：心エコー <input type="checkbox"/> 不整脈 <input type="checkbox"/> 腹部：腹部診察・腹部エコー <input type="checkbox"/> 側弯 <input type="checkbox"/> 検尿 <input type="checkbox"/> 血圧	<input type="checkbox"/> 循環器科 <input type="checkbox"/> 摂食・栄養指導 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 就学支援	身辺自立へ向けた対応
7歳 9歳	<input type="checkbox"/> 学校での状況 <input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 心臓：心エコー <input type="checkbox"/> 不整脈 <input type="checkbox"/> 腹部：腹部診察・腹部エコー <input type="checkbox"/> 皮膚（湿疹、過角化症） <input type="checkbox"/> 検尿 <input type="checkbox"/> 血圧	<input type="checkbox"/> 循環器科 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 学校との連携	超音波精査の終了
10歳 12歳	<input type="checkbox"/> 学校での状況 <input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達：発達検査・知能検査等 <input type="checkbox"/> 性成熟：二次性徴、月経の発来 <input type="checkbox"/> 側弯 <input type="checkbox"/> 心臓：心エコー <input type="checkbox"/> 不整脈 <input type="checkbox"/> 腹部：腹部診察・腹部エコー <input type="checkbox"/> 皮膚（湿疹、過角化症） <input type="checkbox"/> 検尿 <input type="checkbox"/> 血圧	<input type="checkbox"/> 循環器科 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 学校との連携 <input type="checkbox"/> 就学支援 <input type="checkbox"/> 進路相談	
中学生	<input type="checkbox"/> 学校での状況 <input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 栄養：摂食 <input type="checkbox"/> 性成熟 <input type="checkbox"/> 側弯 <input type="checkbox"/> 心臓：心エコー <input type="checkbox"/> 不整脈 <input type="checkbox"/> 皮膚（湿疹、過角化症） <input type="checkbox"/> 検尿 <input type="checkbox"/> 血圧	<input type="checkbox"/> 循環器科 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 学校との連携 <input type="checkbox"/> 進路相談	
高校生	<input type="checkbox"/> 学校での状況 <input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 栄養：摂食 <input type="checkbox"/> 性成熟 <input type="checkbox"/> 側弯 <input type="checkbox"/> 心臓：心エコー <input type="checkbox"/> 不整脈 <input type="checkbox"/> 皮膚（湿疹、過角化症） <input type="checkbox"/> 検尿 <input type="checkbox"/> 血圧	<input type="checkbox"/> 循環器科 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 学校との連携 <input type="checkbox"/> 職業訓練等	
成人	<input type="checkbox"/> 身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 栄養：摂食 <input type="checkbox"/> 性成熟 <input type="checkbox"/> 側弯 <input type="checkbox"/> 心臓：心エコー <input type="checkbox"/> 不整脈 <input type="checkbox"/> 皮膚（湿疹、過角化症、乳頭腫） <input type="checkbox"/> 骨粗鬆症 <input type="checkbox"/> 検尿 <input type="checkbox"/> 血圧 <input type="checkbox"/> 就労 <input type="checkbox"/> 居住環境	<input type="checkbox"/> 循環器科 <input type="checkbox"/> 皮膚科（必要に応じて） <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 社会参加支援 <input type="checkbox"/> 成人医療機関との連携	

どの年齢においても診療の際に遺伝に関する両親からの相談を受け、必要に応じて遺伝カウンセリングを行う。

CFC 症候群 (Cardio-facio-cutaneous 症候群) 年齢別 診療の手引き (0-3 歳)

年齢	評価	必要により連携	注記
新生児期	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 視覚： <input type="checkbox"/> 聴覚： <input type="checkbox"/> 心臓：心エコー <input type="checkbox"/> 不整脈 <input type="checkbox"/> 腹部：腹部診察・腹部エコー <input type="checkbox"/> 血液検査：血糖値、Ca <input type="checkbox"/> 甲状腺機能 <input type="checkbox"/> 巨舌 <input type="checkbox"/> 気道 <input type="checkbox"/> 栄養：哺乳 <input type="checkbox"/> 無呼吸 <input type="checkbox"/> 両親の疾患の受け入れ <input type="checkbox"/> 染色体異常の除外	<input type="checkbox"/> 摂食・栄養指導 <input type="checkbox"/> 口腔外科 <input type="checkbox"/> 循環器科 <input type="checkbox"/> 家族支援（ソーシャルワーカー等の紹介）	羊水過多など、出生前からの医療管理に必要性
3 か月	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 視覚： <input type="checkbox"/> 聴覚： <input type="checkbox"/> 気道 <input type="checkbox"/> 栄養：哺乳 <input type="checkbox"/> 血糖値 <input type="checkbox"/> 無呼吸 <input type="checkbox"/> 心臓：心エコー <input type="checkbox"/> 不整脈 <input type="checkbox"/> 腹部：腹部診察・腹部エコー <input type="checkbox"/> 検尿：VMA <input type="checkbox"/> 両親の疾患の受け入れ	<input type="checkbox"/> 循環器科 <input type="checkbox"/> 摂食・栄養指導 <input type="checkbox"/> 家族支援（保健師訪問）	
6 か月	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達 / 療育 <input type="checkbox"/> 視覚： <input type="checkbox"/> 聴覚： <input type="checkbox"/> 栄養：哺乳・摂食 / 嚥下機能 <input type="checkbox"/> 心臓：心エコー <input type="checkbox"/> 不整脈 <input type="checkbox"/> 腹部：腹部診察・腹部エコー <input type="checkbox"/> 検尿：VMA <input type="checkbox"/> (必要に応じて) 遺伝学的検査	<input type="checkbox"/> 循環器科 <input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科 <input type="checkbox"/> 摂食・栄養指導 <input type="checkbox"/> リハビリ科等 <input type="checkbox"/> 家族支援	
12 か月	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 栄養：哺乳・摂食 <input type="checkbox"/> 心臓：心エコー <input type="checkbox"/> 不整脈 <input type="checkbox"/> てんかん / 脳波検査（てんかんが見られる場合） <input type="checkbox"/> 腹部：腹部診察・腹部エコー MRI、脳波	<input type="checkbox"/> 循環器科 <input type="checkbox"/> 家族支援	
18 か月	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 栄養：哺乳・摂食 <input type="checkbox"/> 心臓：心エコー <input type="checkbox"/> 不整脈 <input type="checkbox"/> てんかん / 脳波検査（てんかんが見られる場合） <input type="checkbox"/> 腹部：腹部診察・腹部エコー <input type="checkbox"/> 気道 <input type="checkbox"/> 無呼吸	<input type="checkbox"/> 循環器科 <input type="checkbox"/> 摂食・栄養指導 <input type="checkbox"/> 療育等への紹介 <input type="checkbox"/> 家族支援	
2 歳	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 栄養：哺乳・摂食 <input type="checkbox"/> 聴覚 / 聴力検査 <input type="checkbox"/> 心臓：心エコー <input type="checkbox"/> 不整脈 <input type="checkbox"/> てんかん / 脳波検査（てんかんが見られる場合） <input type="checkbox"/> 腹部：腹部診察・腹部エコー <input type="checkbox"/> 無呼吸	<input type="checkbox"/> 循環器科 <input type="checkbox"/> 摂食・栄養指導 <input type="checkbox"/> 歯科 <input type="checkbox"/> 療育 <input type="checkbox"/> 家族支援	
3 歳	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 視覚：屈折検査、視反応・視力の評価 <input type="checkbox"/> 聴覚 / 聴力検査 <input type="checkbox"/> 栄養：哺乳・摂食 <input type="checkbox"/> 腹部：腹部診察・腹部エコー <input type="checkbox"/> 心臓：心エコー <input type="checkbox"/> 成長ホルモン評価 <input type="checkbox"/> 不整脈 <input type="checkbox"/> てんかん / 脳波検査（てんかんが見られる場合） <input type="checkbox"/> 無呼吸	<input type="checkbox"/> 循環器科 <input type="checkbox"/> 摂食・栄養指導 <input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科 <input type="checkbox"/> 歯科 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 状況により、幼稚園・保育園等への通園準備	

どの年齢においても診療の際に遺伝に関する両親からの相談を受け、必要に応じて遺伝カウンセリングを行う。

\* 小児遺伝学会 <http://plaza.umin.ac.jp/p-genet/>

**CFC 症候群 (Cardio-facio-cutaneous 症候群)**

**年齢別 診療の手引き (4-18 歳)**

年齢	評価	必要により連携	注記
4 歳 6 歳	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達：発達検査・知能検査等 <input type="checkbox"/> 栄養：摂食 <input type="checkbox"/> 心臓：心エコー <input type="checkbox"/> 不整脈 <input type="checkbox"/> 腹部：腹部診察・腹部エコー <input type="checkbox"/> てんかん / 脳波検査 (てんかんが見られる場合) <input type="checkbox"/> 側弯 <input type="checkbox"/> 皮膚：湿疹、過角化症 <input type="checkbox"/> 検尿 <input type="checkbox"/> 血圧	<input type="checkbox"/> 循環器科 <input type="checkbox"/> 皮膚科 <input type="checkbox"/> 摂食・栄養指導 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 就学相談	身辺自立を促す。
7 歳 9 歳	<input type="checkbox"/> 学校での状況 <input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 心臓：心エコー <input type="checkbox"/> 不整脈 <input type="checkbox"/> てんかん / 脳波検査 (てんかんが見られる場合) <input type="checkbox"/> 腹部：腹部診察・腹部エコー <input type="checkbox"/> 皮膚：湿疹、過角化症 <input type="checkbox"/> 咬合異常 <input type="checkbox"/> 検尿 <input type="checkbox"/> 血圧	<input type="checkbox"/> 循環器科 <input type="checkbox"/> 皮膚科 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 学校との連携	
10 歳 12 歳	<input type="checkbox"/> 学校での状況 <input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達：発達検査・知能検査等 <input type="checkbox"/> 性成熟：二次性徴、月経の発来 <input type="checkbox"/> 側弯 <input type="checkbox"/> 心臓：心エコー <input type="checkbox"/> 不整脈 <input type="checkbox"/> てんかん / 脳波検査 (てんかんが見られる場合) <input type="checkbox"/> 腹部：腹部診察・腹部エコー <input type="checkbox"/> 皮膚：湿疹、過角化症 <input type="checkbox"/> 検尿 <input type="checkbox"/> 血圧	<input type="checkbox"/> 循環器科 <input type="checkbox"/> 皮膚科 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 学校との連携 <input type="checkbox"/> 進路相談	
中学生	<input type="checkbox"/> 学校での状況 <input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 栄養：摂食 <input type="checkbox"/> 性成熟 <input type="checkbox"/> 側弯 <input type="checkbox"/> 心臓：心エコー <input type="checkbox"/> てんかん / 脳波検査 (てんかんが見られる場合) <input type="checkbox"/> 不整脈 <input type="checkbox"/> 腹部：腹部診察・腹部エコー <input type="checkbox"/> 皮膚：湿疹、過角化症 <input type="checkbox"/> 検尿 <input type="checkbox"/> 血圧	<input type="checkbox"/> 循環器科 <input type="checkbox"/> 皮膚科 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 学校との連携 <input type="checkbox"/> 進路相談	
高校生	<input type="checkbox"/> 学校での状況 <input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 栄養：摂食 <input type="checkbox"/> 性成熟 <input type="checkbox"/> 側弯 <input type="checkbox"/> 心臓：心エコー <input type="checkbox"/> 不整脈 <input type="checkbox"/> てんかん / 脳波検査 (てんかんが見られる場合) <input type="checkbox"/> 腹部：腹部診察・腹部エコー <input type="checkbox"/> 皮膚：湿疹、過角化症 <input type="checkbox"/> 検尿 <input type="checkbox"/> 血圧	<input type="checkbox"/> 循環器科 <input type="checkbox"/> 皮膚科 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 学校との連携 <input type="checkbox"/> 職業訓練等	
成人	<input type="checkbox"/> 身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 栄養：摂食 <input type="checkbox"/> 性成熟 <input type="checkbox"/> 側弯、骨粗鬆症 <input type="checkbox"/> 心臓：心エコー <input type="checkbox"/> 不整脈 <input type="checkbox"/> てんかん / 脳波検査 (てんかんが見られる場合) <input type="checkbox"/> 睡眠時無呼吸 <input type="checkbox"/> 腹部：腹部診察・腹部エコー <input type="checkbox"/> 検尿 <input type="checkbox"/> 血圧 <input type="checkbox"/> 就労 <input type="checkbox"/> 居住環境	<input type="checkbox"/> 循環器科 <input type="checkbox"/> 皮膚科 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 社会参加支援 <input type="checkbox"/> 成人医療機関との連携	

どの年齢においても診療の際に遺伝に関する両親からの相談を受け、必要に応じて遺伝カウンセリングを行う。

\* 小児遺伝学会 <http://plaza.umin.ac.jp/p-genet/>

PCS/MVA 症候群（染色体早期解離 / 多彩異数性モザイク症候群） 年齢別 診療の手引き（0-3歳）

年齢	評価	必要により連携	注記
新生児期	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 視覚：白内障、小眼球 <input type="checkbox"/> 聴覚：難聴 <input type="checkbox"/> 栄養：哺乳 <input type="checkbox"/> けいれん <input type="checkbox"/> 口唇裂・口蓋裂 <input type="checkbox"/> 気道：無呼吸 <input type="checkbox"/> 心臓：心エコー <input type="checkbox"/> 腹部：腹部腫瘍（ウィルムス腫瘍） 多発性腎嚢胞 <input type="checkbox"/> 外性器：男児外性器異常 <input type="checkbox"/> 血液検査：血糖値、Ca、CBC <input type="checkbox"/> 染色体早期解離・多彩異数性モザイク：高発がん性（ウィルムス腫瘍、横紋筋肉腫、急性白血病） / （特殊な処置が必要） <input type="checkbox"/> 染色体検査：染色体早期解離	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科 <input type="checkbox"/> 口腔外科 <input type="checkbox"/> 循環器科 <input type="checkbox"/> 摂食・栄養指導 <input type="checkbox"/> 家族支援（ソーシャルワーカーの紹介）	2歳までのがんの発症が多い。 Vincristine, vinblastine, paclitaxel などの紡錘体重合に作用する物質はなるべく避ける。
3か月	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲（小頭症） <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 視覚：白内障 <input type="checkbox"/> 聴覚： <input type="checkbox"/> 難治性けいれん / 頭部 MRI <input type="checkbox"/> 脳奇形 / 小脳虫部低形成 <input type="checkbox"/> 栄養：哺乳 <input type="checkbox"/> 血液検査：CBC, AFP, T <sub>4</sub> <input type="checkbox"/> 気道 <input type="checkbox"/> 無呼吸 <input type="checkbox"/> 心臓：心エコー <input type="checkbox"/> 腹部：腹部診察・腹部エコー	<input type="checkbox"/> 摂食・栄養指導 <input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科 <input type="checkbox"/> 口腔外科 <input type="checkbox"/> 家族支援（保健師訪問）	
6か月	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲（小頭症） <input type="checkbox"/> 発達 / 療育 <input type="checkbox"/> 視覚：白内障 <input type="checkbox"/> 聴覚 / 聴力検査 <input type="checkbox"/> 難治性けいれん <input type="checkbox"/> 栄養：哺乳・摂食 / 嚥下機能 <input type="checkbox"/> 血液検査：CBC, AFP, T <sub>4</sub> <input type="checkbox"/> 気道 <input type="checkbox"/> 無呼吸 <input type="checkbox"/> 腹部：腹部腫瘍 / 腹部診察・腹部エコー <input type="checkbox"/> （必要に応じて）遺伝学的検査（BUB1B, CEP57 遺伝子）	<input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 摂食・栄養指導 <input type="checkbox"/> リハビリ科等	
12か月	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲（小頭症） <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 視覚：白内障 <input type="checkbox"/> 聴覚 / 聴力検査 <input type="checkbox"/> 栄養：哺乳・摂食 <input type="checkbox"/> 血液検査：CBC, AFP, T <sub>4</sub> <input type="checkbox"/> 腹部：腹部腫瘍 / 腹部診察・腹部エコー <input type="checkbox"/> 無呼吸	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科 <input type="checkbox"/> 摂食・栄養指導 <input type="checkbox"/> 家族支援	
18か月	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲（小頭症） <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 視覚：白内障 <input type="checkbox"/> 栄養：哺乳・摂食 <input type="checkbox"/> 血液検査：CBC, AFP, T <sub>4</sub> <input type="checkbox"/> 腹部：腹部腫瘍 / 腹部診察・腹部エコー	<input type="checkbox"/> 摂食・栄養指導 <input type="checkbox"/> 療育等への紹介 <input type="checkbox"/> 家族支援	
2歳	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲（小頭症） <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 視覚：白内障 <input type="checkbox"/> 聴覚 / 聴力検査 <input type="checkbox"/> 栄養：哺乳・摂食 <input type="checkbox"/> 腹部：腹部腫瘍 / 腹部診察・腹部エコー <input type="checkbox"/> 血液検査：AFP・T <sub>4</sub> ・CBC	<input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科 <input type="checkbox"/> 口腔外科 <input type="checkbox"/> 歯科 <input type="checkbox"/> 摂食・栄養指導	
3歳	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲（小頭症） <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 視覚：屈折検査、視反応・視力の評価 <input type="checkbox"/> 聴覚 / 聴力検査 <input type="checkbox"/> 栄養：哺乳・摂食 <input type="checkbox"/> 腹部：腹部腫瘍 / 腹部診察・腹部エコー <input type="checkbox"/> 血液検査：AFP・T <sub>4</sub> ・CBC	<input type="checkbox"/> 摂食・栄養指導 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 状況により、幼稚園・保育園等への通園準備	

どの年齢においても診療の際に遺伝に関する両親からの相談を受け、必要に応じて遺伝カウンセリングを行う。

本手引きは、疾患における全ての合併症を網羅しているわけではないため、必要に応じて他の評価や検査を加える。一方で、各年齢において、チェックリストの全ての合併症が出現するものではない。

各年齢において、必ずしも全ての検査を実施する必要はなく、主治医の判断において診療を進めることが推奨される。

\* 小児遺伝学会 <http://plaza.umin.ac.jp/p-genet/>

PCS/MVA 症候群(染色体早期解離/多彩異数性モザイク症候群) 年齢別 診療の手引き(4-18歳)

年齢	評価	必要により連携	注記
4歳 6歳	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達：発達検査・知能検査等 <input type="checkbox"/> 視覚： <input type="checkbox"/> 聴覚/聴力検査 <input type="checkbox"/> 栄養：摂食 <input type="checkbox"/> 血液検査：AFP・T <sub>4</sub> ・CBC <input type="checkbox"/> 腹部：腹部診察・腹部エコー <input type="checkbox"/> 側弯	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科 <input type="checkbox"/> 摂食・栄養指導 <input type="checkbox"/> 歯科・口腔外科 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 就学相談	
7歳 9歳	<input type="checkbox"/> 学校での状況 <input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 血液検査：AFP・T <sub>4</sub> ・CBC <input type="checkbox"/> 腹部：腹部診察・腹部エコー	<input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 学校との連携	
10歳 12歳	<input type="checkbox"/> 学校での状況 <input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達：発達検査・知能検査等 <input type="checkbox"/> 栄養：摂食 <input type="checkbox"/> 性成熟：二次性徴、月経の発来 <input type="checkbox"/> 側弯 <input type="checkbox"/> 血液検査：AFP・T <sub>4</sub> ・CBC <input type="checkbox"/> 腹部：腹部診察・腹部エコー	<input type="checkbox"/> 摂食・栄養指導 <input type="checkbox"/> 歯科 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 学校との連携 <input type="checkbox"/> 進路相談	
中学生	<input type="checkbox"/> 学校での状況 <input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 性成熟 <input type="checkbox"/> 側弯 <input type="checkbox"/> 血液検査：AFP・T <sub>4</sub> ・CBC <input type="checkbox"/> 腹部：腹部診察・腹部エコー <input type="checkbox"/> 検尿 <input type="checkbox"/> 血圧	<input type="checkbox"/> 歯科 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 学校との連携 <input type="checkbox"/> 進路相談	
高校生	<input type="checkbox"/> 学校での状況 <input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 性成熟 <input type="checkbox"/> 側弯 <input type="checkbox"/> 血液検査：AFP・T <sub>4</sub> ・CBC <input type="checkbox"/> 腹部：腹部診察・腹部エコー <input type="checkbox"/> 検尿 <input type="checkbox"/> 血圧	<input type="checkbox"/> 歯科 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 学校との連携 <input type="checkbox"/> 職業訓練等	
成人	<input type="checkbox"/> 身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 血液検査：AFP・T <sub>4</sub> ・CBC <input type="checkbox"/> 腹部：腹部診察・腹部エコー <input type="checkbox"/> 検尿 <input type="checkbox"/> 血圧	<input type="checkbox"/> 歯科 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 社会参加支援 <input type="checkbox"/> 成人医療機関との連携	成人に達した患者も報告されている。

どの年齢においても診療の際に遺伝に関する両親からの相談を受け、必要に応じて遺伝カウンセリングを行う。

本手引きは、疾患における全ての合併症を網羅しているわけではないため、必要に応じて他の評価や検査を加える。一方で、各年齢において、チェックリストの全ての合併症が出現するものではない。

各年齢において、必ずしも全ての検査を実施する必要はなく、主治医の判断において診療を進めることが推奨される。

\* 小児遺伝学会 <http://plaza.umin.ac.jp/p-genet/>

## ヤング・シンプソン症候群 年齢別 診療の手引き (0-3歳)

年齢	評価	必要により連携	注記
新生児期	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 視覚：眼球・涙腺 <input type="checkbox"/> 聴覚/聴力検査 <input type="checkbox"/> 栄養：哺乳 <input type="checkbox"/> 腎エコー <input type="checkbox"/> 心エコー <input type="checkbox"/> 頭部エコー <input type="checkbox"/> 甲状腺機能 <input type="checkbox"/> 呼吸 <input type="checkbox"/> 心臓 <input type="checkbox"/> 骨格 <input type="checkbox"/> 外性器 <input type="checkbox"/> 筋緊張・反射 <input type="checkbox"/> 染色体異常の除外	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科 <input type="checkbox"/> 泌尿器科 <input type="checkbox"/> 整形外科 <input type="checkbox"/> 内分泌科 <input type="checkbox"/> 摂食・栄養指導 <input type="checkbox"/> 家族支援（ソーシャルワーカーの紹介）	羊水過多など出生前からの医療管理を要する
3か月	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達：筋緊張 <input type="checkbox"/> 視覚：眼球・涙腺 <input type="checkbox"/> 聴覚： <input type="checkbox"/> 栄養：哺乳 <input type="checkbox"/> 甲状腺機能 <input type="checkbox"/> 呼吸 <input type="checkbox"/> 心臓 <input type="checkbox"/> 骨格：内反足 <input type="checkbox"/> 外性器	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科 <input type="checkbox"/> 口腔外科 <input type="checkbox"/> 内分泌科 <input type="checkbox"/> 小児神経科 <input type="checkbox"/> 泌尿器科 <input type="checkbox"/> 整形外科 <input type="checkbox"/> リハビリテーション科 <input type="checkbox"/> 摂食・栄養指導 <input type="checkbox"/> 家族支援（保健師訪問）	
6か月	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達/療育 <input type="checkbox"/> 視覚：涙腺 <input type="checkbox"/> 聴覚/聴力検査 <input type="checkbox"/> 栄養：哺乳・摂食 <input type="checkbox"/> 甲状腺機能 <input type="checkbox"/> 呼吸・心臓 <input type="checkbox"/> 骨格：内反足 <input type="checkbox"/> (必要であれば) 遺伝学的検査 (KAT5B 遺伝子解析)	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 泌尿器科 <input type="checkbox"/> 整形外科 <input type="checkbox"/> 内分泌科 <input type="checkbox"/> リハビリテーション科 <input type="checkbox"/> 摂食・栄養指導 <input type="checkbox"/> リハビリ科等 <input type="checkbox"/> 家族支援	
12か月	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達 <input type="checkbox"/> 視覚：涙腺 <input type="checkbox"/> 聴覚/聴力検査 <input type="checkbox"/> 栄養：哺乳・摂食 <input type="checkbox"/> 甲状腺機能 <input type="checkbox"/> 呼吸・心臓 <input type="checkbox"/> 骨格：内反足	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 泌尿器科 <input type="checkbox"/> 整形外科 <input type="checkbox"/> 内分泌科 <input type="checkbox"/> 摂食・栄養指導 <input type="checkbox"/> 家族支援	
18か月	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達/療育 <input type="checkbox"/> 視覚：涙腺 <input type="checkbox"/> 聴覚/聴力検査 <input type="checkbox"/> 栄養：哺乳・摂食 <input type="checkbox"/> 甲状腺機能 <input type="checkbox"/> 呼吸・心臓 <input type="checkbox"/> 骨格：内反足	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 泌尿器科 <input type="checkbox"/> 内分泌科 <input type="checkbox"/> 整形外科 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 摂食・栄養指導 <input type="checkbox"/> 療育等への紹介	
2歳	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達/療育 <input type="checkbox"/> 視覚：涙腺 <input type="checkbox"/> 聴覚/聴力検査 <input type="checkbox"/> 栄養：哺乳・摂食 <input type="checkbox"/> 甲状腺機能 <input type="checkbox"/> 呼吸・心臓 <input type="checkbox"/> 骨格：内反足	<input type="checkbox"/> 摂食・栄養指導 <input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 泌尿器科 <input type="checkbox"/> 内分泌科 <input type="checkbox"/> 整形外科 <input type="checkbox"/> 歯科 <input type="checkbox"/> 家族支援	
3歳	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達/療育 <input type="checkbox"/> 視覚：屈折検査、視反応・視力の評価、涙腺 <input type="checkbox"/> 聴覚/聴力検査 <input type="checkbox"/> 栄養：哺乳・摂食 <input type="checkbox"/> 甲状腺機能 <input type="checkbox"/> 心臓 <input type="checkbox"/> 骨格：内反足	<input type="checkbox"/> 摂食・栄養指導 <input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 泌尿器科 <input type="checkbox"/> 内分泌科 <input type="checkbox"/> 整形外科 <input type="checkbox"/> 歯科 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 療育 <input type="checkbox"/> 状況により、幼稚園・保育園等への通園準備	発達の加速が目立つ

どの年齢においても診療の際に遺伝に関する両親からの相談を受け、必要に応じて遺伝カウンセリングを行う。

\* 小児遺伝学会 <http://plaza.umin.ac.jp/p-genet/>



## ヤング・シンプソン症候群 年齢別 診療の手引き (4-18歳)

年齢	評価	必要により連携	注記
4歳 6歳	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達：発達検査・知能検査等 <input type="checkbox"/> 視覚：涙腺 <input type="checkbox"/> 聴覚／聴力検査 <input type="checkbox"/> 栄養：摂食 <input type="checkbox"/> 甲状腺機能 <input type="checkbox"/> 呼吸 <input type="checkbox"/> 心臓 <input type="checkbox"/> 骨格：内反足	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 泌尿器科 <input type="checkbox"/> 内分泌科 <input type="checkbox"/> 整形外科 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 就学相談	身辺自立の促進
7歳 9歳	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 視覚： <input type="checkbox"/> 栄養：摂食 <input type="checkbox"/> 甲状腺機能 <input type="checkbox"/> 検尿 <input type="checkbox"/> 脳波 <input type="checkbox"/> 骨格：側弯 <input type="checkbox"/> 学校での状況	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 歯科 <input type="checkbox"/> 泌尿器科 <input type="checkbox"/> 内分泌科 <input type="checkbox"/> 整形外科 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 学校との連携	
10歳 12歳	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達：発達検査・知能検査等 <input type="checkbox"/> 視覚： <input type="checkbox"/> 栄養：摂食 <input type="checkbox"/> 甲状腺機能 <input type="checkbox"/> 検尿 <input type="checkbox"/> 脳波 <input type="checkbox"/> 性成熟：二次性徴、月経の発来 <input type="checkbox"/> 骨格：側弯 <input type="checkbox"/> 学校での状況	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 歯科 <input type="checkbox"/> 泌尿器科 <input type="checkbox"/> 内分泌科 <input type="checkbox"/> 整形外科 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 学校との連携 <input type="checkbox"/> 進路相談	
中学生	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 視覚： <input type="checkbox"/> 甲状腺機能 <input type="checkbox"/> 骨格：側弯 <input type="checkbox"/> 性成熟 <input type="checkbox"/> 骨格：側弯 <input type="checkbox"/> 学校での状況	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 歯科 <input type="checkbox"/> 泌尿器科 <input type="checkbox"/> 内分泌科 <input type="checkbox"/> 整形外科 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 学校との連携 <input type="checkbox"/> 進路相談	
高校生	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 視覚： <input type="checkbox"/> 甲状腺機能 <input type="checkbox"/> 性成熟 <input type="checkbox"/> 骨格：側弯 <input type="checkbox"/> てんかん <input type="checkbox"/> 学校での状況	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 歯科 <input type="checkbox"/> 神経内科 <input type="checkbox"/> 泌尿器科 <input type="checkbox"/> 内分泌科 <input type="checkbox"/> 整形外科 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 学校との連携 <input type="checkbox"/> 職業訓練等	
成人	<input type="checkbox"/> 身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 視覚： <input type="checkbox"/> 甲状腺機能 <input type="checkbox"/> 骨格：側弯 <input type="checkbox"/> てんかん <input type="checkbox"/> 就労 <input type="checkbox"/> 居住環境	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 歯科 <input type="checkbox"/> 神経内科 <input type="checkbox"/> 内分泌科 <input type="checkbox"/> 整形外科 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 社会参加支援 <input type="checkbox"/> 成人医療機関との連携	

どの年齢においても診療の際に遺伝に関する両親からの相談を受け、必要に応じて遺伝カウンセリングを行う。

本手引きは、疾患における全ての合併症を網羅しているわけではないため、必要に応じて他の評価や検査を加える。一方で、各年齢において、チェックリストの全ての合併症が出現するものではない。

各年齢において、必ずしも全ての検査を実施する必要はなく、主治医の判断において診療を進めることが推奨される。

\* 小児遺伝学会 <http://plaza.umin.ac.jp/p-genet/>

ソトス症候群 年齢別 診療の手引き (0-3 歳)

年齢	評価	必要により連携	注記
新生児期	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 視覚： <input type="checkbox"/> 聴覚： <input type="checkbox"/> 栄養：哺乳（哺乳不良、低血糖） <input type="checkbox"/> 股関節脱臼 <input type="checkbox"/> 心臓： <input type="checkbox"/> 腎臓：尿路奇形 / 腎エコー <input type="checkbox"/> 脳奇形（MRI, エコー） <input type="checkbox"/> 染色体検査（FISH 法）	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科 <input type="checkbox"/> 循環器科 <input type="checkbox"/> 摂食・栄養指導 <input type="checkbox"/> 家族支援（ソーシャルワーカーの紹介）	新生児期の特徴は、乳児期と大きく異なることがある。疑い例では繰り返し評価は必要。
3 か月	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 視覚：斜視 <input type="checkbox"/> 聴覚： <input type="checkbox"/> 筋緊張低下 <input type="checkbox"/> 栄養：哺乳	<input type="checkbox"/> 摂食・栄養指導 <input type="checkbox"/> 家族支援（保健師訪問）	頭囲計測による評価は重要。
6 か月	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達 / 療育 <input type="checkbox"/> 視覚：斜視 <input type="checkbox"/> 聴覚：中耳炎 / 聴力検査 <input type="checkbox"/> 腎臓：尿路異常症（尿路奇形） / 腎エコー・検尿 <input type="checkbox"/> 腹部腫瘍 / エコー検査 <input type="checkbox"/> 栄養：哺乳・摂食 <input type="checkbox"/> （必要であれば）遺伝学的検査	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 泌尿器科 <input type="checkbox"/> 摂食・栄養指導 <input type="checkbox"/> リハビリ科等 <input type="checkbox"/> 家族支援	頭囲大の例では頭部画像検査必要
12 か月	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達 / 療育 <input type="checkbox"/> 視覚：眼振、斜視 <input type="checkbox"/> 聴覚：中耳炎 <input type="checkbox"/> 心臓 <input type="checkbox"/> 腹部腫瘍 / エコー検査 <input type="checkbox"/> 腎臓：（尿路奇形があれば）検尿 <input type="checkbox"/> 脳室拡大 <input type="checkbox"/> 骨年齢	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 泌尿器科	痙攣発作への対応と指導は重要。 頭囲大の例では頭部画像検査  脳室拡大 脳梁欠損低形成 ベルガ腔など
18 か月	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達 / 療育 <input type="checkbox"/> 視覚： <input type="checkbox"/> 聴覚：中耳炎 / 聴力検査 <input type="checkbox"/> 腹部腫瘍 / エコー検査	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 療育等への紹介 <input type="checkbox"/> 摂食指導	
2 歳	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達 / 療育 <input type="checkbox"/> 視覚： <input type="checkbox"/> 聴覚：中耳炎 / 聴力検査 <input type="checkbox"/> 側弯 <input type="checkbox"/> 検尿	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科 <input type="checkbox"/> 歯科 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 療育	過成長に対する評価。
3 歳	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達 / 療育 <input type="checkbox"/> 視覚：屈折検査、視反応・視力の評価 <input type="checkbox"/> 聴覚：中耳炎 / 聴力検査	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科 <input type="checkbox"/> 歯科 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 療育 <input type="checkbox"/> 状況により、幼稚園・保育園等への通園準備	

どの年齢においても診療の際に遺伝に関する両親からの相談を受け、必要に応じて遺伝カウンセリングを行う。

本手引きは、疾患における全ての合併症を網羅しているわけではないため、必要に応じて他の評価や検査を加える。一方で、各年齢において、チェックリストの全ての合併症が出現するものではない。

各年齢において、必ずしも全ての検査を実施する必要はなく、主治医の判断において診療を進めることが推奨される。

ソトス症候群 年齢別 診療の手引き (4-18歳)

年齢	評価	必要により連携	注記
4歳 6歳	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達：発達検査・知能検査等 <input type="checkbox"/> 視覚： <input type="checkbox"/> 聴覚：中耳炎 / 聴力検査 <input type="checkbox"/> 側弯 <input type="checkbox"/> 扁平足 <input type="checkbox"/> 唾液分泌 <input type="checkbox"/> 肥満	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 摂食・栄養指導 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 就学相談	身辺自立を促す。
7歳 9歳	<input type="checkbox"/> 学校での状況 <input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 視覚： <input type="checkbox"/> 聴覚：聴力 <input type="checkbox"/> 思春期早発 <input type="checkbox"/> 側弯 <input type="checkbox"/> 扁平足 <input type="checkbox"/> 心臓 <input type="checkbox"/> 歯科：咬合	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科 <input type="checkbox"/> 歯科 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 学校との連携	
10歳 12歳	<input type="checkbox"/> 学校での状況 <input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達：発達検査・知能検査等 <input type="checkbox"/> 視覚： <input type="checkbox"/> 聴覚： <input type="checkbox"/> 性成熟：二次性徴、月経の発来 <input type="checkbox"/> 骨格：側弯・扁平足 <input type="checkbox"/> 検尿 <input type="checkbox"/> 行動	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科 <input type="checkbox"/> 歯科 <input type="checkbox"/> 整形外科 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 学校との連携 <input type="checkbox"/> 進路相談	
中学生	<input type="checkbox"/> 学校での状況 <input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 視覚： <input type="checkbox"/> 聴覚： <input type="checkbox"/> 行動 <input type="checkbox"/> 性成熟 <input type="checkbox"/> 側弯	<input type="checkbox"/> 摂食・栄養指導 <input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科 <input type="checkbox"/> 内分泌科 <input type="checkbox"/> 歯科 <input type="checkbox"/> 整形外科 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 学校との連携 <input type="checkbox"/> 進路相談	
高校生	<input type="checkbox"/> 学校での状況 <input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 視覚： <input type="checkbox"/> 聴覚：聴力 <input type="checkbox"/> 行動 <input type="checkbox"/> 心臓 <input type="checkbox"/> 性成熟 <input type="checkbox"/> 骨格：側弯・扁平足 <input type="checkbox"/> 検尿	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科 <input type="checkbox"/> 歯科 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 学校との連携 <input type="checkbox"/> 職業訓練等	
成人	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 視覚： <input type="checkbox"/> 聴覚：聴力 / 聴力検査 <input type="checkbox"/> 検尿 <input type="checkbox"/> 骨格：側弯・扁平足 <input type="checkbox"/> 行動 <input type="checkbox"/> 就労 <input type="checkbox"/> 居住環境	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 精神科 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 社会参加支援 <input type="checkbox"/> 成人医療機関との連携	社会参加を促す。精神施設への医療管理の移行。

どの年齢においても診療の際に遺伝に関する両親からの相談を受け、必要に応じて遺伝カウンセリングを行う。

本手引きは、疾患における全ての合併症を網羅しているわけではないため、必要に応じて他の評価や検査を加える。一方で、各年齢において、チェックリストの全ての合併症が出現するものではない。

各年齢において、必ずしも全ての検査を実施する必要はなく、主治医の判断において診療を進めることが推奨される。

\* 小児遺伝学会 <http://plaza.umin.ac.jp/p-genet/>

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Ogi T, Nakazawa Y, Sasaki K, Guo C, Yoshiura K, Utani A, Nagayama Y.	Molecular cloning and characterisation of UVSSA, the responsible gene for UV-sensitive syndrome	公益社団 法人日本 生化学会	Journal of Biochemistry		Tokyo	2013	85: 133-144
吉浦孝一郎	遺伝性疾患におけ るエクソーム解析 の有用性と近将来	松本直通	医学の歩み	医師薬出 版株式会 社	東京	2013	245: 363-368
黒滝直弘, 小野慎二, 小澤寛樹, 吉浦孝一郎	発作性運動誘発性 舞蹈アテトーゼの 分子メカニズム		神経内科	化学評論 社	東京	2013	79: 718-725
齋藤伸治	Prader-Willi 症候群 と Angelman 症候群	佐々木裕 之	エピジェネテ イクスと病気 ( 遺伝子医学 MOOK 25 )	メディカ ルドウ	東京	2013	189-94.
森崎裕子、 森崎隆幸	遺伝性大動脈疾患 の診断	高本眞一	大動脈外科の 要点と盲点	文光堂	東京	2013	53-58
森崎裕子、 森崎隆幸	大動脈疾患による 遺伝子異常	山口徹 他	Annual Review 循環器 2012	中外医学 社	東京	2012	240 - 246
森崎裕子	ロイス・ディーツ症 候群	遠藤文夫	先天代謝異常 症候群	日本臨床 社	大阪	2012	731-735
Kosho T, Mizumoto S, Sugahara K	Carbohydrate (N-acetylgalactosami ne 4-O) sulfotransferase 14 (CHST14)	Taniguchi N, Honke K, Fukuda M, Narimatsu H, Yamaguchi Y, Angata T	Handbook of glycosyltransfer ases and related genes	Springer		In press	

Kosho T	Discovery and delineation of dermatan 4-O-sulfotransferase-1 (D4ST1)-deficient Ehlers-Danlos syndrome	Oiso N, Kawada A	Current Genetics in Dermatology	InTech	Croatia	2013	73-86
古庄知己	その他の遺伝性大動脈瘤・大動脈解離—血管型エーラス・ダンロス症候群.	鈴木亨, 永井良三	最新医学別冊 新しい診断と治療のABC(42) 大動脈瘤・大動脈解離	最新医学社	大阪	2013	85-92
古庄知己	エーラス・ダンロス症候群		先天代謝異常症候群	日本臨牀社	大阪	2012	721-726
古庄知己	Marfan症候群, Ehlers-Danlos症候群	五十嵐隆	小児疾患の診断治療基準 第4版	東京医学社	東京	2012	850-853
増井徹	第10章 バイオバンク	玉井真理子, 松田純	シリーズ生命倫理学 11 巻 遺伝子と医療	丸善出版	東京	2013	188 - 203
増井徹	バイオバンクプロジェクトの開始と終了に向けて検討すべき ELSI	個人の遺伝情報に応じた医療の実現プロジェクト ELSI 委員会	平成 16 年度 ~ 平成 24 年度 個人の遺伝情報に応じた医療の実現プロジェクト	個人の遺伝情報に応じた医療の実現プロジェクト ELSI 委員会	東京	2013	51 - 67

雑 誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kosaki R, Takenouchi T, Takeda N, Kagami M, Nakabayashi K, Hata K, Kosaki K.	Somatic CTNNB1 mutation in hepatoblastoma from a patient with Simpson-Golabi-Behmel syndrome and germline GPC3 mutation.	<i>Am J Med Genet A</i>	164(4)	993-7	2014
Takenouchi T, Hashida N, Torii C, Kosaki R, Takahashi T, Kosaki K.	1p34.3 deletion involving GRIK3: Further clinical implication of GRIK family glutamate receptors in the pathogenesis of developmental delay.	<i>Am J Med Genet A.</i>	164(2)	456-60	2014
Nomura T, Takenouchi T, Fukushima H, Shimozato S, Kosaki K, Takahashi T.	Catastrophic Autonomic Crisis With Cardiovascular Collapse in Spinal Muscular Atrophy With Respiratory Distress Type 1.	<i>J Child Neurol.</i>	28(7)	949-951.	2013
Takenouchi T, Nishina S, Kosaki R, Torii C, Furukawa R, Takahashi T, Kosaki K.	Concurrent deletion of BMP4 and OTX2 genes, two master genes in ophthalmogenesis.	<i>Eur J Med Genet.</i>	56(1)	50-53.	2013
Ueda K, Awazu M, Konishi Y, Takenouchi T, Shimozato S, Kosaki K, Takahashi T.	Persistent hypertension despite successful dilation of a stenotic renal artery in a boy with neurofibromatosis type 1.	<i>Am J Med Genet A.</i>	161(5)	1154-1157.	2013
Takenouchi T, Saito H, Maruoka R, Oishi N, Torii C, Maeda J, Takahashi T, Kosaki K.	Severe obstructive sleep apnea in Loeys-Dietz syndrome successfully treated using continuous positive airway pressure.	<i>Am J Med Genet A.</i>	161(7)	1733-1736.	2013
Hirasawa A, Zama T, Akahane T, Nomura H, Kataoka F, Saito K, Okubo K, Tominaga E, Makita K, Susumu N, Kosaki K, Tanigawara Y, Aoki D.	Polymorphisms in the UGT1A1 gene predict adverse effects of irinotecan in the treatment of gynecologic cancer in Japanese patients.	<i>J Hum Genet.</i>	58(12)	794-798.	2013
Takenouchi T, Hida M, Sakamoto Y, Torii C, Kosaki R, Takahashi T, Kosaki K.	Severe congenital lipodystrophy and a progeroid appearance: Mutation in the penultimate exon of FBN1 causing a recognizable phenotype.	<i>Am J Med Genet A</i>	161(12)	3057-3062.	2013

Kubo A, Shiohama A, Sasaki T, Nakabayashi K, Kawasaki H, Atsugi T, Sato S, Shimizu A, Mikami S, Tanizaki H, Uchiyama M, Maeda T, Ito T, Sakabe J, Heike T, Okuyama T, Kosaki R, Kosaki K, Kudoh J, Hata K, Umezawa A, Tokura Y, Ishiko A, Niizeki H, Kabashima K, Mitsuhashi Y, Amagai M.	Mutations in SERPINB7, Encoding a Member of the Serine Protease Inhibitor Superfamily, Cause Nagashima-type Palmoplantar Keratosis.	<i>Am J Hum Genet.</i>	93(5)	945-956.	2013
Takagi M, Ishii T, Torii C, Kosaki K, Hasegawa T.	A novel mutation in SOX3 polyalanine tract: a case of kabuki syndrome with combined pituitary hormone deficiency harboring double mutations in MLL2 and SOX3.	<i>Pituitary</i>		[Epub ahead of print]	2013
Mutai H, Suzuki N, Shimizu A, Torii C, Namba K, Morimoto N, Kudoh J, Kaga K, Kosaki K, Matsunaga T.	Diverse spectrum of rare deafness genes underlies early-childhood hearing loss in Japanese patients: A cross-sectional, multi-center next-generation sequencing study.	<i>Orphanet J. Rare Dis.</i>	8(1)	172	2013
Takenouchi T, Kosaki R, Torii C, Kosaki K	Daytime Somnolence in an Adult with Smith-Magenis Syndrome	<i>Am J Med Genet A.</i>	161A (7)	1803-5	2013
Takenouchi T, Nakazawa M, Kanemura Y, Shimozato S, Yamasaki M, Takahashi T, Kosaki K.	Hydrocephalus with Hirschsprung disease: severe end of X-linked hydrocephalus spectrum.	<i>Am J Med Genet A.</i>	158(4)	812-815.	2012
Tanaka R, Takenouchi T, Uchida K, Sato T, Fukushima H, Yoshihashi H, Takahashi T, Tsubota K, Kosaki K.	Congenital corneal staphyloma as a complication of Kabuki syndrome.	<i>Am J Med Genet A.</i>	158(8)	2000-2002.	2012
Takenouchi T, Enomoto K, Nishida T, Torii C, Okazaki T, Takahashi T, Kosaki K.	12q14 microdeletion syndrome and short stature with or without relative macrocephaly.	<i>Am J Med Genet A.</i>	158(10)	2542-2544	2012
Takenouchi T, Okuno H, Kosaki R, Ariyasu D, Torii C, Momoshima S, Harada N, Yoshihashi H, Takahashi T, Awazu M, Kosaki K.	Microduplication of Xq24 and Hartsfield syndrome with holoprosencephaly, ectrodactyly, and clefting.	<i>Am J Med Genet A.</i>	158(10)	2537-2541.	2012

<p>Takenouchi T, Yagihashi T, Tsuchiya H, Torii C, Hayashi K, Kosaki R, Saitoh S, Takahashi T, Kosaki K.</p>	<p>Tissue-limited ring chromosome 18 mosaicism as a cause of Pitt-Hopkins syndrome.</p>	<p><i>Am J Med Genet A.</i></p>	<p>158(10)</p>	<p>2621-2623.</p>	<p>2012</p>
<p>Osumi T, Miharu M, Fuchimoto Y, Morioka H, Kosaki K, Shimada H.</p>	<p>The germline TP53 mutation c.722 C&gt;T promotes bone and liver tumorigenesis at a young age.</p>	<p><i>Pediatr Blood Cancer.</i></p>	<p>59(7)</p>	<p>1332-1333.</p>	<p>2012</p>
<p>Sasaki K, Mishima H, Miura K, Yoshiura KI.</p>	<p>Uniparental disomy analysis in trios using genome-wide SNP array and whole-genome sequencing data imply segmental uniparental isodisomy in general populations.</p>	<p><i>Gene</i></p>	<p>512(2)</p>	<p>267-274</p>	<p>2013</p>
<p>Yamada A, Ishikawa T, Ota I, Kimura M, Shimizu D, Tanabe M, Chishima T, Sasaki T, Ichikawa Y, Morita S, Yoshiura KI,</p>	<p>High expression of ATP-binding cassette transporter ABCC11 in breast tumors is associated with aggressive subtypes and low disease-free survival.</p>	<p><i>Breast Cancer Res Treat</i></p>	<p>137(3)</p>	<p>773-782</p>	<p>2013</p>
<p>Ishikawa T, Toyoda Y, Yoshiura K, Niikawa N.</p>	<p>Pharmacogenetics of human ABC transporter ABCC11: new insights into apocrine gland growth and metabolite secretion.</p>	<p><i>Front. Genet.</i></p>	<p>3</p>	<p>306</p>	<p>2013</p>
<p>Higashijima A, Miura K, Mishima H, Kinoshita A, Jo O, Abe S, Hasegawa Y, Miura S, Yamasaki K, Yoshida A, Yoshiura K, Masuzaki H.</p>	<p>Characterization of placenta-specific microRNAs in fetal growth restriction pregnancy.</p>	<p><i>Prenat Diagn.</i></p>	<p>33(3)</p>	<p>214-222</p>	<p>2013</p>
<p>Abe S, Miura K, Kinoshita A, Mishima H, Miura S, Yamasaki K, Hasegawa Y, Higashijima A, Jo O, Sasa K, Yoshida A, Yoshiura K, Masuzaki H.</p>	<p>Copy number variation of the antimicrobial-gene, defensin beta 4, is associated with susceptibility to cervical cancer.</p>	<p><i>J Hum Genet</i></p>	<p>58(5)</p>	<p>250-253</p>	<p>2013</p>



Kashiyama K, Nakazawa Y, Pilz D, Guo C, Shimada M, Sasaki K, Fawcett H, Wing J, Lewin S, Carr L, Yoshiura K, Utani A, Hirano A, Yamashita S, Greenblatt D, Nardo T, Stefanini M, McGibbon D, Sarkany R, Fassihi H, Takahashi Y, Nagayama Y, Mitsutake N, Lehmann AR, and Ogi T.	Malfunction of the ERCC1/XPF endonuclease results in diverse clinical manifestations and causes three nucleotide excision-repair-deficient disorders, Cockayne Syndrome, xeroderma pigmentosum and Fanconi Anemia.	<i>Am J Hum Genet</i>	92(5)	807-819	2013
Nakao K, Oikawa M, Arai J, Mussazhanova Z, Kondo H, Shichijo K, Nakashima M, Hayashi T, Yoshiura K, Hatachi T, Nagayasu T.	A Predictive Factor of the Quality of Microarray Comparative Genomic Hybridization Analysis for Formalin-fixed Paraffin-embedded Archival Tissue.	<i>Diagn Mol Pathol</i>	22(3)	174-180	2013
Hasegawa Y, Miura K, Furuya K, Yoshiura K, Masuzaki H.	Identification of Complete Hydatidiform Mole Pregnancy-Associated MicroRNAs in Plasma.	<i>Clin Chem</i>	59(9)	1410-1412	2013
Higashimoto K, Maeda T, Okada J, Ohtsuka Y, Sasaki K, Hirose A, Nomiyama M, Takayanagi T, Fukuzawa R, Yatsuki H, Koide K, Nishioka K, Joh K, Watanabe Y, Yoshiura KI, Soejima H.	Homozygous deletion of DIS3L2 exon 9 due to non-allelic homologous recombination between LINE-1s in a Japanese patient with Perlman syndrome.	<i>Eur J Hum Genet</i>	21(11)	1316-1319	2013
Hamaguchi D, Miura K, Abe S, Kinoshita A, Miura S, Yamasaki K, Yoshiura KI, Masuzaki H.	Initial viral load in cases of single human papillomavirus 16 or 52 persistent infection is associated with progression of later cytopathological findings in the uterine cervix.	<i>J Med Virol</i>	85(12)	2093-2100	2013

Nakazawa Y, Sasaki K, Mitsutake N, Matsuse M, Shimada M, Nardo T, Takahashi Y, Ohyama K, Ito K, Mishima H, Nomura M, Kinoshita A, Ono S, Takenaka K, Masuyama R, Kudo T, Slor H, Utani A, Tateishi S, Yamashita S, Stefanini M, Lehmann AR, Yoshiura K, Ogi T.	Mutations in UVSSA cause UV-sensitive syndrome and impair RNA polymerase II processing in transcription-coupled nucleotide-excision repair.	<i>Nature Genet</i>	44(5)	586-592	2012
Matsuse M, Sasaki K, Nishihara E, Minami S, Hayashida C, Kondo H, Suzuki K, Saenko V, Yoshiura K, Mitsutake N, Yamashita S.	Copy number alteration and uniparental disomy analysis categorizes Japanese papillary thyroid carcinomas into distinct groups.	<i>PLoS One</i>	7(4)	e36063	2012
Ono S, Yoshiura K, Kinoshita A, Kikuchi T, Nakane Y, Kato N, Sadamatsu M, Konishi T, Nagamitsu S, Matsuura M, Yasuda A, Komine M, Kanai K, Inoue T, Osamura T, Saito K, Hirose S, Koide H, Tomita H, Ozawa H, Niikawa N, Kurotaki N.	Mutations in PRRT2 responsible for paroxysmal kinesigenic dyskinesias also cause benign familial infantile convulsions.	<i>J Hum Genet</i>	57(5)	338-341	2012
Arai J, Tsuchiya T, Oikawa M, Mochinaga K, Hayashi T, Yoshiura K, Tsukamoto K, Yamasaki N, Matsumoto K, Miyazaki T, Nagayasu T.	Clinical and molecular analysis of synchronous double lung cancers.	<i>Lung Cancer</i>	77(2)	281-287	2012
Mishima H, Aerts J, Katayama T, Bonnal JP R, Yoshiura K.	The Ruby UCSC API: accessing the UCSC genome database using Ruby.	<i>BMC Bioinformatics</i>	13	240	2012
Hikida M, Tsuda M, Watanabe A, Kinoshita A, Akita S, Hirano A, Uchiyama T, Yoshiura K.	No evidence of association between 8q24 and susceptibility to nonsyndromic cleft lip with or without palate in Japanese population.	<i>Cleft Palate Craniofac J</i>	49(6)	714-717	2012
Kawakami A, Migita K, Ida H, Yoshiura K, Arima K, Eguchi K.	Autoinflammatory syndrome	<i>Nihon Naika Gakkai Zasshi</i>	101(9)	2733-2739	2012

Sekiguchi K, Maeda T, Suenobu S, Kunisaki N, Shimizu M, Kiyota K, Handa YS, Akiyoshi K, Korematsu S, Aoki Y, Matsubara Y, Izumi T.	A transient myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm in a patient with cardio-facio-cutaneous syndrome and a germline BRAF mutation	<i>Am J Med Genet A</i>	161(10)	2600-3	2013
Aoki Y, Niihori T, Banjo T, Okamoto N, Mizuno S, Kurosawa K, Ogata T, Takada F, Yano M, Ando T, Hoshika T, Barnett C, Ohashi H, Kawame H, Hasegawa T, Okutani T, Nagashima T, Hasegawa S, Funayama R, Nagashima T, Nakayama K, Inoue S, Watanabe Y, Ogura T, Matsubara Y.	Gain-of-function mutations in RIT1 cause Noonan syndrome, a RAS/MAPK pathway syndrome.	<i>Am J Hum Genet</i>	93(1)	173-80	2013
Izumi R, Niihori T, Aoki Y, Suzuki N, Kato M, Warita H, Takahashi T, Tateyama M, Nagashima T, Funayama R, Abe K, Nakayama K, Aoki M, Matsubara Y.	Exome sequencing identifies a novel TTN mutation in a family with hereditary myopathy with early respiratory failure.	<i>J Hum Genet.</i>	58(5)	259-66	2013
Narisawa A, Komatsuzaki S, Kikuchi A, Niihori T, Aoki Y, Fujiwara K, Tanemura M, Hata A, Suzuki Y, Relton CL, Grinham J, Leung KY, Partridge D, Robinson A, Stone V, Gustavsson P, Stanier P, Copp AJ, Greene ND, Tominaga T, Matsubara Y, Kure S	Mutations in genes encoding the glycine cleavage system predispose to neural tube defects in mice and humans.	<i>Hum Mol Genet.</i>	21	1496-503	2013
Abe Y, Aoki Y, Kuriyama S, Kawame H, Okamoto N, Kurosawa K, Ohashi H, Mizuno S, Ogata T, Kure S, Niihori T, Matsubara Y	Costello and CFC syndrome study group in Japan. Prevalence and clinical features of Costello syndrome and cardio-facio-cutaneous syndrome in Japan: findings from a nationwide epidemiological survey	<i>Am J Med Genet A</i>	158A	1083-94	2012
Komatsuzaki S, Sakamoto O, Fuse N, Uematsu M, Matsubara Y, Ohura T	Clinical Reasoning: A young man with progressive subcortical lesions and optic nerve atrophy.	<i>Neurology</i>	79	E63-8	2012

Kikuchi A, Arai-Ichinoi N, Sakamoto O, Matsubara Y, Saheki T, Kobayashi K, Ohura T, Kure S.	Simple and rapid genetic testing for citrin deficiency by screening 11 prevalent mutations in SLC25A13.	<i>Mol Genet Metab.</i>	105	553-8	2012
Asano M, Fujimura T, Wakusawa C, Aoki Y, Matsubara Y, Aiba S.	A Case of Almost Unilateral Focal Dermal Hypoplasia Resulting From a Novel Mutation in the Gene.	<i>Acta Derm Venereol.</i>	93	120-121	2012
Patrinos GP, Smith TD, Howard H, Al-Mulla F, Chouchane L, Hadjisavvas A, Hamed SA, Li XT, Marafie M, Ramesar RS, Ramos FJ, de Ravel T, El-Ruby MO, Shrestha TR, Sobrido MJ, Tadmouri G, Witsch-Baumgartner M, Zilfalil BA, Auerbach AD, Carpenter K, Cutting GR, Dung VC, Grody W, Hasler J, Jorde L, Kaput J, Macek M, Matsubara Y, Padilla C, Robinson H, Rojas-Martinez A, Taylor GR, Vihinen M, Weber T, Burn J, Qi M, Cotton RG, Rimoin D; (International Confederation of Countries Advisory Council).	Human variome project country nodes: Documenting genetic information within a country.	<i>Hum Mutat.</i>	33	1513-9	2012
Kato F, Hamajima T, Hasegawa T, Ogata T, et al.	IMAGe syndrome: clinical and genetic implications based on Investigations in three Japanese patients.	<i>Clin Endocrinol</i>	80(5)	706-13	2014
Tsuchiya T, Shibata M, Numabe H, Ogata T, Fukami M, et al.	Compound heterozygous deletions in pseudoautosomal region 1 in an infant with mild manifestations of Langer mesomelic dysplasia.	<i>Am J Med Genet A</i>	64 A(2):	505-10.	2014
Nakashima S, Watanabe Y, Okada J, Ogata T, et al.	Critical role of Yp inversion in <i>PRKY/PRKY</i> -mediated Xp;Yp translocation in a patient with 45,X testicular disorder of sex development.	<i>Endocr J</i>	Oct 3	Epub ahead of print	2013
Shihara D, Miyado M, Nakabayashi K, Ogata T, Fukami M, et al.	Aromatase excess syndrome in a family with upstream deletion of <i>CYP19A1</i> .	<i>Clin Endocrinol</i>	Sep 18	Epub ahead of print	2013

Fujisawa Y, Yamaguchi R, Satake E, Ogata T, et al.	Identification of <i>AP2S1</i> Mutation and Effects of Low Calcium Formula in an Infant with Hypercalcemia and Hypercalciuria.	<i>J Clin Endocrinol Metab</i>	98 (12)	E2022–2027	2013
Fukami M, Suzuki J, Ogata T, Shozu M, Noguchi S, et al.	Lack of genomic rearrangements involving the aromatase gene <i>CYP19A1</i> in breast cancer.	<i>Breast Cancer</i>	Apr 30	Epub ahead of print	2013
Fukami M, Tsuchiya T, Vollbach H, Ogata T, et al.	Genomic basis of aromatase excess syndrome: recombination- and replication-mediated rearrangements leading to <i>CYP19A1</i> overexpression.	<i>J Clin Endocrinol Metab</i>	98 (12)	E2013–2021	2013
Igarashi M, Dung VC, Suzuki E, Ogata T, Fukami M, et al.	Cryptic genomic rearrangements in three patients with 46,XY disorders of sex development.	<i>PLoS One</i>	8 (7)	e68194	2013
Fukami M, Iso M, Sato N, Ogata T, et al.	Submicroscopic deletion involving the fibroblast growth factor receptor 1 gene in a patient with combined pituitary hormone deficiency.	<i>Endocr J</i>	60 (8)	1013–1020	2013
Yamaguchi R, Kato F, Hasegawa T, Ogata T, et al.	A novel homozygous mutation of the nicotinamide nucleotide transhydrogenase gene in a Japanese patient with familial glucocorticoid deficiency.	<i>Endocr J</i>	60 (7)	855–859	2013
Moritani M, Yokota I, Tsubouchi K, Ogata T, et al.	Identification of <i>INS</i> and <i>KCNJ11</i> gene mutations in type 1B diabetes in Japanese children with onset of diabetes before 5 yr of age.	<i>Pediatr Diabetes</i>	14(2)	112-20	2013
Suzuki-Suwanai A, Ishii T, Haruna H, Ogata T, et al.	A report of two novel <i>NR5A1</i> mutation families: possible clinical phenotype of psychiatric symptoms of anxiety and/or depression.	<i>Clin Endocrinol</i>	78(6)	957-65	2013
Sekii K*, Itoh H, Ogata T, Iwashima S*	Possible contribution of fetal size and gestational age to myocardial tissue Doppler velocities in preterm fetuses.	<i>Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol</i>	167(1)	121	2013
Nagasaki K*, Tsuchiya S, Saitoh A, Ogata T, Fukami M.	Neuromuscular symptoms in a patient with familial pseudohypoparathyroidism type Ib diagnosed by methylation-specific multiplex ligation-dependent probe amplification.	<i>Endocr J</i>	60(2)	231-6	2013

Ohishi A*, Ueno D, Matsuoka, H, Kawamoto, F Ogata T	Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and adrenal hemorrhage in a Filipino neonate with hyperbilirubinemia.	<i>Am J Perinatol Reports</i>	3(1)	5-8.	2013
Fuke T, Mizuno S, Nagai T, Hasegawa T, Ogata T*et al.	Molecular and clinical studies in 138 Japanese patients with Silver-Russell syndrome.	<i>PLoS ONE</i>	8(3)	e60105	2013
Ayabe T, Matsubara K, Ogata T, Ayabe A, Murakami N, Nagai T, Fukami M*	Birth seasonality in Prader-Willi syndrome resulting from chromosome 15 microdeletion.	<i>Am J Med Genet A</i>	161A (6)	1495-7	2013
Fukami M, Homma K, Hasegawa T, Ogata T*	Backdoor pathway for dihydrotestosterone biosynthesis: implications for normal and abnormal human sex development.	<i>Dev Dyn</i>	242(4)	320-9	2013
Inoue H, Mukai T, Sakamoto Y, Ogata T, et al.	Identification of a novel mutation in the exon 2 splice donor site of the POU1F1/PIT-1 gene in Japanese identical twins with mild combined pituitary hormone deficiency.	<i>Clin Endocrinol</i>	76 (1)	78–87	2012
Sugihara S*, Ogata T, Kawamura T, Urakami T, et al.	Genetic characteristics on HLA-class II and class I among Japanese type 1A and type 1B diabetic children and their families.	<i>Pediatr Diabetes</i>	13 (1)	33–44	2012
Kagami M, Kato F, Matsubara K, Sato T, Nishimura G, Ogata T*	Relative frequency of underlying genetic causes for the development of UPD(14)pat-like phenotype.	<i>Eur J Hum Genet</i>	20 (9)	928–932	2012
Oto Y*, Obata K, Matsubara K, Ogata T,et al.	Growth hormone secretion and its effect on height in pediatric patients with different genotypes of Prader-Willi syndrome.	<i>Am J Med Genet A</i>	158A (6)	1477–1480	2012
Fuke-Sato T, Yamazawa K, Nakabayashi K, Ogata T*et al.	Mosaic upd(7)mat in a patient with Silver-Russell syndrome: correlation between phenotype and mosaic ratio in the body and the placenta.	<i>Am J Med Genet A</i>	158A (2)	465–468	2012
Stoppa-Vaucher S, Ayabe T, Paquette J, Ogata T, et al.	46, XY gonadal dysgenesis: new SRY point mutation in two siblings with paternal germ line mosaicism.	<i>Clin Genet</i>	82 (6)	505–513	2012

Abe Y, Aoki Y*, Kuriyama S, Ogata T, et al.	Prevalence and clinical features of Costello syndrome and cardio-facio-cutaneous syndrome in Japan: Findings from a nationwide epidemiological survey.	<i>Am J Med Genet A</i>	158A (5)	1083–1094	2012
Koyama Y*, Homma K, Fukami M, Ogata T, et al.	Two-step biochemical differential diagnosis of classical 21-hydroxylase deficiency and cytochrome P450 oxidoreductase deficiency in Japanese infants using uUrinary Pregnanetriolone / Tetrahydrocortisone Ratio and 11b-hydroxyandrosterone by Gas chromatography - mass spectrometry.	<i>Clin Chem</i>	58 (4)	741–747	2012
Sekii K*, Itoh H, Ogata T, et al.	Deterioration of myocardial tissue Doppler indices in a case of fetal hydrothorax as a promising indication for clinical intervention before the development of nonimmune hydrops fetalis.	<i>Arch Gynecol Obstet</i>	286 (4)	1079–1080	2012
Kalfa N, Fukami M, Philibert P, Ogata T, et al.	Screening of <i>MAMLD1</i> mutations in 70 Children with 46,XY DSD: Identification and functional analysis of two new mutations.	<i>PLoS One</i>	7 (3)	e32505	2012
Qin X-Y, Miyado M, Kojima Y, Ogata T, et al	Identification of novel low-dose bisphenol a targets in human foreskin fibroblast cells derived from hypospadias patients.	<i>PLoS ONE</i>	7 (5)	e36711	2012
Sekii K*, Ishikawa T, Ogata T, Itoh H, Iwashima S.	Fetal myocardial tissue Doppler indices before birth physiologically change in proportion to body size adjusted for gestational age in low-risk term pregnancies.	<i>Early Hum Dev</i>	88 (7)	517–523	2012
Fukami M*, Tsuchiya T, Takada S, Ogata T, et al.	Complex genomic rearrangements in the <i>SOX9</i> 5' region in a patient with Pierre Robin sequence and hypoplastic left scapula.	<i>Am J Med Genet A</i>	158A (7)	1529–1534	2012

Ogata T*, Fukami M, Yoshida R, Nagata E, Fujisawa Y, Yoshida A, Yoshimura Y	Haplotype analysis of <i>ESR2</i> in Japanese patients with spermatogenic failure.	<i>J Hum Genet</i>	57 (7)	449–452	2012
Qin X-Y, Kojima Y, Ogata T, et al.	Association of variants in genes involved in environmental chemical metabolism and risk of cryptorchidism and hypospadias	<i>J Hum Genet</i>	57 (7)	434–441	2012
Nagasaki K, Iida T, Ogata T, et al.	<i>PRKARIA</i> mutation affecting cAMP-mediated G-protein-coupled receptor signaling in a patient with acrodysostosis and hormone resistance.	<i>J Clin Endocrinol Metab</i>	97 (9)	E1808–1813	2012
Kagami M, Matsuoka K, Nagai T, Ogata T, et al.	Paternal uniparental disomy 14 and related disorders: placental gene expression analyses and histological examinations.	<i>Epigenetics</i>	7 (10)	1142–1150	2012
Miyado M, Nakamura M, Miyado K, Ogata T*, et al.	<i>Maml1</i> deficiency significantly reduces mRNA expression levels of multiple genes expressed in mouse fetal Leydig cells but permits normal genital and reproductive development.	<i>Endocrinology</i>	153 (12)	6033-40	2012
Fukami M*, Shozu M, Ogata T	Molecular bases and phenotypic determinants of aromatase excess syndrome.	<i>Int J Endocrinol</i>	2012	584807	2012
Ogata T*, Sano S, Nagata E, kato F, Fumaki M	<i>MAMLD1</i> and 46,XY disorders of sex development.	<i>Semi Reprod Med</i>	30 (5)	410–416	2012
Ueda H, et al.	Combination of Miller-Dieker syndrome and VACTERL association causes extremely severe clinical presentation.	<i>Eur J Pediatr</i>		in press	2013
Suzumori N, et al.	Prenatal diagnosis of X-linked recessive Lenz microphthalmia syndrome.	<i>J Obstet Gynaecol Res</i>	39	1545-7	2013
Hamajima N, et al.	Increased protein stability of CDKN1C causes a gain-of-function phenotype in patients with IMAGE syndrome.	<i>PLoS One</i>	8	e75137.	2013



Yoneda Y, <i>et al.</i>	Phenotypic spectrum of COL4A1 mutations: porencephaly to schizencephaly.	<i>Ann Neurol</i>	73	48-57.	2013
Hosoki <i>et al.</i>	Hand-foot-genital syndrome with a 7p15 deletion demonstrates a clinically recognizable syndrome.	<i>Pediatr Int</i>	54	e22-25.	2012
Hosoki <i>et al.</i>	Clinical Phenotype and Candidate Genes for the 5q31.3 Microdeletion Syndrome.	<i>Am J Med Genet A</i>	158A	1891-1896.	2012
Kawamura <i>et al.</i>	Visualization of the spatial positioning of the <i>SNRPN</i> , <i>UBE3A</i> , and <i>GABRB3</i> genes in the normal human nucleus by three-color 3D-fluorescence in situ hybridization.	<i>Chromosome Res</i>	20	659-672.	2012
Tsurusaki <i>et al.</i>	A <i>DYNC1H1</i> mutation causes a dominant spinal muscular atrophy with lower extremity predominance.	<i>Neurogenetics</i>	13	327-332.	2012
Egawa <i>et al.</i>	Decreased tonic inhibition in cerebellar granule cells causes motor dysfunction in a mouse model of Angelman syndrome.	<i>Sci Transl Med</i>	4	163ra157.	2012
Yatsuki H, Higashimoto K, Jozaki K, Koide K, Okada J, Watanabe Y, Okamoto N, Tsuno Y, Yoshida Y, Ueda K, Shimizu K, Ohashi H, Mukai T, Soejima H.	Novel Mutations of CDKN1C in Japanese Patients with Beckwith-Wiedemann Syndrome.	<i>Genes Genom</i>	35(2)	141-147	2013
Adachi H, Takahashi I, Higashimoto K, Tsuchida S, Noguchi A, Tamura H, Arai H, Ito T, Masue M, Nishibori H, Takahashi T, Soejima H.	Congenital hyperinsulinism in an infant with paternal uniparental disomy on chromosome 11p15: Few clinical features suggestive of Beckwith-Wiedemann syndrome.	<i>Endocr J</i>	60(4)	403-408	2013
Misago N, Joh K, Soejima H, Narisawa Y.	Multiple mucocutaneous (palisaded encapsulated) neuromas may be a distinct entity.	<i>JAMA Dermatol</i>	149(4)	498-500	2013
Soejima H, Higashimoto K	Epigenetic and genetic alterations of the imprinting disorder Beckwith-Wiedemann syndrome and related disorders.	<i>J Hum Genet</i>	58(7)	402-409	2013

Fukuda K, Ichiyanagi K, Yamada Y, Go Y, Udono T, Wada S, Maeda T, Soejima H, Saitou N, Ito T, Sasaki H.	Regional DNA methylation differences between humans and chimpanzees are associated with genetic changes, transcriptional divergence and disease genes.	<i>J Hum Genet</i>	58(7)	446-454	2013
Miyazaki H <sup>†</sup> , Higashimoto K <sup>†</sup> , Yada Y <sup>†</sup> , A. Endo T <sup>¶</sup> , Sharif J <sup>¶</sup> , Komori T, Matsuda M, Koseki Y, Nakayama M, Soejima H, Handa H, Koseki H, Hirose S, Nishioka K.( <sup>†</sup> , <sup>¶</sup> equal contribution)	Ash11 methylates Lys36 of histone H3 independently of transcriptional elongation to counteract Polycomb silencing.	<i>PLoS Genet</i>	9(11)	e1003897	2013
Rumbajan JM, Maeda T, Souzaki R, Mitsui K, Higashimoto K, Nakabayashi K, Yatsuki H, Nishioka K, Harada R, Aoki S, Kohashi K, Oda Y, Hata K, Saji T, Taguchi T, Tajiri T, Soejima H, Joh K.	Comprehensive analyses of imprinted differentially methylated regions reveal epigenetic and genetic characteristics in hepatoblastoma.	<i>BMC Cancer</i>	13	608	2013
Higashimoto K, Jozaki K, Kosho T, Matsubara K, Fuke T, Yamada D, Yatsuki H, Maeda T, Ohtsuka Y, Nishioka K, Joh K, Koseki H, Ogata T, Soejima H.	A novel de novo point mutation of the OCT-binding site in the IGF2/H19-imprinting control region in a Beckwith-Wiedemann syndrome patient.	<i>Clin Genet</i>			2013
Higashimoto K, Nakabayashi K, Yatsuki H, Yoshinaga H, Jozaki K, Okada J, Watanabe Y, Aoki A, Shiozaki A, Saito S, Koide K, Mukai T, Hata K, Soejima H.	Aberrant methylation of H19-DMR acquired after implantation was dissimilar in soma versus placenta of patients with Beckwith-Wiedemann syndrome.	<i>Am J Med Genet Part A</i>	158A	1670–1675	2012
Hiura H, Okae H, Miyauchi N, Sato F, Sato A, Van De Pette M, John RM, Kagami M, Nakai K, Soejima H, Ogata T, Arima T.	Characterization of DNA methylation errors in patients with imprinting disorders conceived by assisted reproduction technologies.	<i>Hum Reprod</i>	27(8)	2541-2548	2012
Higashimoto K, Nakabayashi K, Yatsuki H, Yoshinaga H, Jozaki K, Okada J, Watanabe Y, Aoki A, Shiozaki A, Saito S, Koide K, Mukai T, Hata K, Soejima H.	Aberrant methylation of H19-DMR acquired after implantation was dissimilar in soma versus placenta of patients with Beckwith-Wiedemann syndrome.	<i>Am J Med Genet Part A</i>	158A	1670–1675	2012
Takahashi Y, Fujii K, Yoshida A, Morisaki H, Kohno Y, and Morisaki T,	Artery tortuosity syndrome exhibiting early-onset emphysema with novel compound heterozygous SLC2A10 mutations	<i>Am J Med Genet A</i>	12(10)	35776	2013

JCS Joint Working Group	Guidelines for Diagnosis and Treatment of Aortic Aneurysm and Aortic Dissection (JCS 2011)	<i>Circ J</i>	77(3)	789-828	2013
Katsuragi S, Neki N, Yoshimatsu J, Ikeda T, Morisaki H, Morisaki T	Acute aortic dissection (Stanford type B) during pregnancy	<i>J Perinatol</i>	33	484-485	2013
Kono AK, Higashi M, Morisaki H, Morisaki T, Naito H, Sugimura K	Prevalence of dural ectasia in loeys-dietz syndrome: comparison with marfan syndrome and normal controls	<i>PLoS One</i>	8	e75264	2013
Hayashi S, Utani A, Iwanaga A, Yagi Y, Morisaki H, Morisaki T, Hamasaki Y, Hatamochi A	Co-existence of mutations in the FBN1 gene and the ABCC6 gene in a patient with Marfan syndrome associated with pseudoxanthoma elasticum.	<i>J Dermatol Sci</i>	72	325-327	2013
Akizu N, Cantagrel V, Schroth J, Cai N, Vaux V, McCloskey D, Naviaux RK, Van Vleet J, Fenstermaker AG, Silhavy JL, Scheliga JS, Toyama K, Morisaki H, Sonmez FM, Celep F, Oraby A, Zaki MS, Al-Baradie R, Faqeih EA, Saleh MAM, Spencer E, Rosti RO, Scott E, Nickerson E, Gabriel S, Morisaki T, Holmes EW, Gleeson JG	AMPD2 regulates GTP synthesis and is mutated in a potentially treatable neurodegenerative brainstem disorder	<i>Cell</i>	154	505-517	2013
Li P, Ogino K, Hoshikawa Y, Morisaki H, Toyama K, Morisaki T, Morikawa K, Ninomiya H, Yoshida A, Hashimoto K, Shirayoshi Y, Hisatome I	AMP deaminase 3 plays a critical role in remote reperfusion lung injury	<i>Biochem Biophys Res Commun</i>	434	131-136	2013
森崎裕子	大動脈瘤と遺伝子	<i>Heart View</i>	17	60-65	2013
Katsuragi S, Neki N, Yoshimatsu J, Ikeda T, Morisaki H, Morisaki T	Acute aortic dissection (Stanford type B) during pregnancy	<i>J Perinatol</i>	33(6)	484-5	2013
Morisaki H, Yamanaka I, Iwai N, Miyamoto Y, Kokubo Y, Okamura T, Okayama A, and Morisaki T	CDH13 gene coding T-cadherin influences variations in plasma adiponectin levels in the Japanese population	<i>Hum Mutat.</i>	33(2)	402-410	2012
Kawazu Y, Inamura N, Kayatani F, Okamoto N, and Morisaki H	Prenatal complex congenital heart disease with Loeys-Dietz syndrome.	<i>Cardiol Young</i>	22(1)	116-119	2012
Iba Y, Minatoya K, Matsuda H, Sasaki H, Tanaka H, Morisaki H, Morisaki T, Kobayashi J, and Ogino H	Surgical experience with aggressive aortic pathologic process in Loeys-Dietz syndrome	<i>Ann Thorac Surg.</i>	94(5)	1413-1417	2012

Toyama K, Morisaki H, Cheng J, Kawachi H, Shimizu F, Ikawa M, Okabe M, and Morisaki T	Proteinuria in AMPD2-deficient mice.	<i>Genes Cells</i>	17(1)	28-38	2012
Cheng J, Morisaki H, Toyama K, Ikawa M, Okabe M, and Morisaki T	AMPD3-deficient mice exhibit increased erythrocyte ATP levels but anemia not improved due to PK deficiency	<i>Genes Cells</i>	17(11)	913-922	2012
森崎裕子、吉田晶子、森崎隆幸	稀少遺伝性循環器疾患に対する包括的医療体制 -「結合織病外来」・臨床遺伝専門医および認定遺伝カウンセラーの役割	日本遺伝カウンセリング学会誌	33(1)	77-81	2012
森崎裕子、平田恭信、森崎隆幸	第4回遺伝カウンセリングアドバンスセミナー マルファン症候群	日本遺伝カウンセリング学会誌	33(4)	209-212	2012
森崎裕子	エーラス・ダンロス症候群	臨床雑誌内科	109(6)	1049-1051	2012
Cheng J, Morisaki H, Toyama K, Ikawa M, Okabe M, and Morisaki T	AMPD3-deficient mice exhibit increased erythrocyte ATP levels but anemia not improved due to PK deficiency	<i>Genes Cells</i>	17(11)	913-922	2012
森崎裕子	エーラス・ダンロス症候群	臨床雑誌内科	109(6)	1049-1051	2012
Fujita D, Takahashi M, Doi K, Abe M, Tazaki J, Kiyosue A, Myojo M, Ando J, Fujita H, Noiri E, Sugaya T, Hirata Y, Komuro I.	Response of urinary liver-type fatty acid-binding protein to contrast media administration has a potential to predict one-year renal outcome in patients with Ischemic heart disease.	<i>Heart and Vessel</i>		In press	2014
藤田大司、今井靖、平田恭信	循環器遺伝子診療の新展開-遺伝子型から臨床へ- マルファン症候群	心臓	46(1)	21-26	2014
藤田大司、今井靖、平田恭信	大動脈瘤・大動脈解離 改訂第2版第4章 管理・治療 マルファン症候群の経過・治療・予後 1.内科治療	最新医学・別冊 新しい診断と治療のABC 42		244-252	2013
Ogawa N, Imai Y, Nishimura H, Kato M, Takeda N, Nawata K, Taketani T, Morota T, Takamoto S, Nagai R, Hirata Y	Circulating transforming growth factor $\beta$ -1 level in Japanese patients with Marfan syndrome.	<i>Int Heart J</i>	54	23-6	2013

Ashigaki N, Suzuki J, Ogawa M, Watanabe R, Aoyama N, Kobayashi N, Hanatani T, Sekinishi A, Zempo H, Tada Y, Takamura C, Wakayama K, Hirata Y, Nagai R, Izumi Y, Isobe M.	Periodontal bacteria aggravate experimental autoimmune myocarditis in mice.	<i>Am J Physiol Heart Circ Phys</i>	304	H740-8	2013
Takeda N, Jain R, Li D, Li L, Lu MM, Epstein JA.	Lgr5 identifies progenitor cells capable of taste bud regeneration after injury.	<i>PLoS One.</i>	8	e66314.	2013
Takeda N, Jain R, Leboeuf MR, Padmanabhan A, Wang Q, Li L, Lu MM, Millar SE, Epstein JA.	Hopx expression defines a subset of multipotent hair follicle stem cells and a progenitor population primed to give rise to K6+ niche cells.	<i>Development</i>	140	1655-64	2013
Takata M, Amiya E, Watanabe M, Omori K, Imai Y, Fujita D, Nishimura H, Kato M, Morota T, Nawata K, Ozeki A, Watanabe A, Kawarasaki S, Hosoya Y, Nakao T, Maemura K, Nagai R, Hirata Y, Komuro I.	Impairment of flow-mediated dilation correlates with aortic dilation in patients with Marfan syndrome.	<i>Heart Vessel</i>		epub	2013
Miyairi T, Miyata H, Taketani T, Sawaki D, Suzuki T, Hirata Y, Shimizu H, Motomura N, Takamoto S.	Risk Model of Cardiovascular Surgery in 845 Marfan Patients Using the Japan Adult Cardiovascular Surgery Database	<i>Intern Heart J</i>	54	401-404	2013
藤田大司、今井靖、平田恭信	マルファン症候群の経過・治療・予後 1.内科治療	最新医学・別冊「新しい診断と治療のABC42」		244-252	2013
Tanaka T, Ogawa M, Suzuki JI, Sekinishi A, Itai A, Hirata Y, Nagai R, Isobe M.	Inhibition of I kappaB phosphorylation prevents load-induced cardiac dysfunction in mice.	<i>Am J Physiol Heart Circ Physiol</i>	303	H1435-1445	2012
Kobayashi N, Suzuki J, Ogawa M, Aoyama N, Hanatani T, Hirata Y, Nagai R, Izumi Y, Isobe M.	Periodontal pathogen accelerates neointimal formation after arterial injury with enhanced expression of matrix metalloproteinase-2.	<i>J Vasc Res</i>	49	417-424	2012

Sekinishi A, Suzuki J, Aoyama N, Ogawa M, Watanabe R, Kobayashi N, Hanatani T, Ashigaki N, Hirata Y, Nagai R, Izumi Y, Isobe M.	Periodontal pathogen Aggregatibacter actinomycetemcomitans deteriorates pressure overload-induced myocardial hypertrophy in mice.	<i>Int Heart J</i>	53	324-330	2012
Myojo M, Iwata H, Kohro T, Sato H, Kiyosue A, Ando J, Sawaki D, Takahashi M, Fujita H, Hirata Y, Nagai R.	Prognostic implication of macrocytosis on adverse outcomes after coronary intervention.	<i>Atherosclerosis.</i>	221	148-53	2012
Suzuki JI, Ogawa M, Hishikari K, Watanabe R, Takayama K, Hirata Y, Nagai R, Isobe M.	Novel effects of macrolide antibiotics on cardiovascular diseases.	<i>Cardiovasc Ther. 2012;30:</i>	30	301-7	2012
Higashikuni Y, Takaoka M, Iwata H, Tanaka K, Hirata Y, Nagai R, Sata M.	Aliskiren in combination with valsartan exerts synergistic protective effects against ventricular remodeling after myocardial infarction in mice.	<i>Hypertens Res</i>	2012	62-9	2012
Imai Y, Wang G, Watanabe M, Hara K, Manabe I, Maemura K, Horikoshi M, Ozeki A, Itoh C, Sugiyama T, Kadowaki T, Yamazaki T, Nagai R.	Associations of variations in the MRF2/ARID5B gene with susceptibility to type 2 diabetes in the Japanese population.	<i>J Hum Genet</i>	57	727-733	2012
Sakamoto A, Ishizaka N, Imai Y, Nagai R	Serum levels of IgG4 and soluble interleukin-2 receptor in patients with abdominal and thoracic aortic aneurysm who undergo coronary angiography.	<i>Atherosclerosis.</i>	221	602-3	2012
Sakamoto A, Ishizaka N, Saito K, Imai Y, Morita H, Koike K, Kohro T, Nagai R.	Serum levels of IgG4 and soluble interleukin-2 receptor in patients with coronary artery disease.	<i>Clin Chim Acta</i>	413	577-81	2012
藤田大司、今井靖、平田恭信	先天代謝異常症候群 マルフアン症候群	別冊日本臨床 新領域別症候群 シリーズ	20	712-715	2012
今井靖、藤田大司、平田恭信	先天代謝異常症候群 マルフアン関連病（類縁疾患）	別冊日本臨床 新領域別症候群 シリーズ	20	716-720	2012

藤田大司, 今井靖, 平田恭信	【知っておきたい内科症候群】 循環器《先天性疾患》マルファン症候群	内科	109	1059-1061.	2012
Higashikuni Y, Sainz J, Nakamura K, Takaoka M, Enomoto S, Iwata H, Tanaka K, Sahara M, Hirata Y, Nagai R, Sata M	The ATP-binding cassette transporter subfamily G member 2 protects against pressure overload-induced cardiac hypertrophy and heart failure by promoting angiogenesis and antioxidant response.	<i>Arterioscler Thromb Vasc Biol.</i>	32	654-661	2012
Takeda N, Jain R, LeBoeuf MR, Wang Q, Lu MM, Epstein JA.	Interconversion between intestinal stem cell populations in distinct niches.	<i>Science.</i>	334	1420-4	2011
Ochiai H., <i>et al</i>	TALEN-mediated single-base-pair editing identification of an intergenic mutation upstream of BUB1B as causative of PCS (MVA) syndrome.	<i>Proc Natl Acad Sci USA</i>	111	1461-1466	2014
Miyamoto R., <i>et al</i>	Exome sequencing reveals a novel MRE11 mutation in a patient with progressive myoclonic ataxia.	<i>J Neurol Sci</i>	337	219-223	2013
Sakuma T., <i>et al</i>	Repeating pattern of non-RVD variations in DNA-binding modules enhances TALEN activity.	<i>Sci Rep</i>	3	3379	2013
Sakuma T., <i>et al</i>	Efficient TALEN construction and evaluation methods for human cell and animal applications.	<i>Genes Cells</i>	18(4)	315-26	2013
落合 博 他	TALE nuclease (TALEN)を用いた培養細胞におけるゲノム編集	実験医学	31	95-100	2013
Kobayashi J., <i>et al.</i>	Nucleolin participates in DNA double-strand break-induced damage response through MDC1-dependent pathway.	<i>PLoS One</i>	7(11)	e49245	2012
Ochiai H., <i>et al.</i>	Zinc-finger nuclease-mediated targeted insertion of reporter genes for quantitative imaging of gene expression in sea urchin embryos.	<i>Proc Natl Acad Sci USA</i>	109	10915-10920	2012

Nakajima M, Mizumoto S, Miyake N, Kogawa R, Iida A, Ito H, Kitoh H, Hirayama A, Mitsubuchi H, Miyazaki O, Kosaki R, Horikawa R, Lai A, Mendoza-Londono R, Dupuis L, Chitayat D, Howard A, Leal GF, Cavalcanti D, Tsurusaki Y, Saitsu H, Watanabe S, Lausch E, Unger S, Bonafe L, Ohashi H, Superti-Furga A, Matsumoto N, Sugahara K, Nishimura G, Ikegawa S.	Mutations in B3GALT6, which Encodes a Glycosaminoglycan Linker Region Enzyme, Cause a Spectrum of Skeletal and Connective Tissue Disorders.	<i>Am J Hum Genet.</i>	92(6)	927-34.	2013
Sasaki A, Sumie M, Wada S, Kosaki R, Kuroswa K, Fukami M, Sago H, Ogata T, Kagami M.	Prenatal genetic testing for a microdeletion at chromosome 14q32.2 imprinted region leading to UPD(14)pat-like phenotype.	<i>Am J Med Genet A.</i>	[Epub ahead of print]		2013
小崎里華	先天異常の分類	小児科臨床	66 巻増 刊号		2013
Kasahara M, Sakamoto S, Kanazawa H, Karaki C, Kakiuchi S, Shigeta T, Fukuda A, Kosaki R, Nakazawa A, Ishige M, Nagao M, Shigematsu Y, Yorifuji T, Naiki Y, Horikawa R.	Living-donor liver transplantation for propionic acidemia.	<i>Pediatr Transplant.</i>	16(3)	230-234.	2012
Okamoto N, Hayashi S, Masui A, Kosaki R, Oguri I, Hasegawa T, Imoto I, Makita Y, Hata A, Moriyama K, Inazawa J.	Deletion at chromosome 10p11.23-p12.1 defines characteristic phenotypes with marked midface retrusion.	<i>J Hum Genet.</i>	57(3)	191-196	2012
Miyazaki O, Nishimura G, Sago H, Horiuchi T, Hayashi S, Kosaki R.	Prenatal diagnosis of fetal skeletal dysplasia with 3D CT.	<i>Pediatr Radiol.</i>	42(7)	842-852.	2012
Yagihashi T, Kosaki K, Okamoto N, Mizuno S, Kurosawa K, Takahashi T, Sato Y, Kosaki R.	Age-dependent change in behavioral feature in Rubinstein-Taybi syndrome.	<i>Congenit Anom.</i>	52(2)	82-86.	2012
Kosaki R, Nagao K, Kameyama K, Suzuki M, Fujii K, Miyashita T.	Heterozygous tandem duplication within the PTCH1 gene results in nevoid basal cell carcinoma syndrome.	<i>Am J Med Genet A.</i>	158(7)	1724-1728.	2012



野崎誠 佐々木りか子 土井亜紀子 重松由紀 子 久保田雅也 関敦 仁 東範行 小崎里華 新関寛徳	小児期のレックリングハウ ゼン病患者は初診時に何割 が確定診断できるか	日本レックリン グハウゼン病学 会誌	第2 巻第 1号		2012
境信哉、真木誠、境直 子、須藤章、加藤光広、 齋藤伸治	脊髄性筋萎縮症 I 型児 (者) におけるスイッチ使用状 況・言語発達・上肢機能・ QOL-親に対するアンケート 調査より-	脳と発達	44	465-471	2012
Yagihashi T, Kosaki K, Okamoto N, Mizuno S, Kurosawa K, Takahashi T, Sato Y, Kosaki R.	Age-dependent change in behavioral feature in Rubinstein-Taybi syndrome.	<i>Congenit Anom (Kyoto)</i>	52(2)	Jun-82	2012
Kosaki R, Kaneko T, Torii C, Kosaki K.	EEC syndrome-like phenotype in a patient with an IRF6 mutation .	<i>Am J Med Genet A.</i>	158A (5)	1219-20	2012
Nishina S, Kosaki R, Yagihashi T, Azuma N, Okamoto N, Hatsukawa Y, Kurosawa K, Yamane T, Mizuno S, Tsuzuki K, Kosaki K.	Ophthalmic features of CHARGE syndrome with CHD7 mutations.	<i>Am J Med Genet A.</i>	158A (3)	514-8	2012
Ishikawa A, Enomoto K, Tominaga M, Saito T, Nagai JI, Furuya N, Ueno K, Ueda H, Masuno M, Kurosawa K.	Pure duplication of 19p13.3.	<i>Am J Med Genet A.</i>	61(9)	2300-4	2013
Nagase H, Ishikawa H, Kurosawa K, Furuya N, Itani Y, Yamanaka M.	Familial severe congenital diaphragmatic hernia: left herniation in one sibling and bilateral herniation in another.	<i>Congenit Anom (Kyoto)</i>	53(1)	54-7	2013
石川亜貴、榎本啓典、 古谷憲孝、室谷浩二、 朝倉由美、安達昌功、 黒澤健司	CHARGE 症候群 26 例の臨 床的検討	日本小児科学会 雑誌	116	1357-1364	2012

Miyake N, Koshimizu E, Okamoto N, Mizuno S, Ogata T, Nagai T, Kosho T, Ohashi H, Kato M, Sasaki G, Mabe H, Watanabe Y, Yoshino M, Matsuishi T, Takanashi J, Shotelersuk V, Tekin M, Ochi N, Kubota M, Ito N, Ihara K, Hara T, Tonoki H, Ohta T, Saito K, Matsuo M, Urano M, Enokizono T, Sato A, Tanaka H, Ogawa A, Fujita T, Hiraki Y, Kitanaka S, Matsubara Y, Makita T, Taguri M, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saitsu H, Yoshiura K, Matsumoto N, Niikawa N.	MLL2 and KDM6A mutations in patients with Kabuki syndrome.	<i>Am J Med Genet</i>	A 161	2234-43	2013
Takahashi M, Ohashi H.	Craniofacial and dental malformations in Costello syndrome: A detailed evaluation using multi-detector row computed tomography.	<i>Congenit Anom</i>	53	67-72	2013
Fujii K, Ohashi H, Suzuki M, Hatsuse H, Shiohama T, Uchikawa H, Miyashita T.	Frameshift mutation in the PTCH2 gene can cause nevoid basal cell carcinoma syndrome.	<i>Fam Cancer</i>	12(4)	611-4	2013
Mitsui N, Shimizu K, Nishimoto H, Mochizuki H, Iida M, Ohashi H	Patient with terminal 9 Mb deletion of chromosome 9p: Refining the critical region for 9p monosomy syndrome with trigonocephaly.	<i>Congenit Anom</i>	53	49-53	2013
Iijima K, Someya T, Ito S, Nozu K, Nakanishi K, Matsuoka K, Ohashi H, Nagata M, Kamei K, Sasaki S	Focal segmental glomerulosclerosis in patients with complete deletion of one WT1 allele.	<i>Pediatrics</i>	129	e1621-5	2012

Shimizu K, Wakui K, Kosho T, Okamoto N, Mizuno S, Itomi K, Hattori S, Nishio K, Samura O, Kobayashi Y, Kako Y, Arai T, Oh-Ishi T, Kawame H, Narumi Y, Ohashi H, Fukushima Y.	Microarray and FISH-based genotype-phenotype analysis of 22 Japanese patients with Wolf-Hirschhorn syndrome.	<i>Am J Med Genet A.</i>	164 A(3)	597-609	2014
Nishi E, Takamizawa S, Iio K, Yamada Y, Yoshizawa K, Hatata T, Hiroma T, Mizuno S, Kawame H, Fukushima Y, Nakamura T, Kosho T.	Surgical intervention for esophageal atresia in patients with trisomy 18.	<i>Am J Med Genet A.</i>	164 A(2)	324-30	2014
Hirai M, Muramatsu Y, Mizuno S, Kurahashi N, Kurahashi H, Nakamura M.	Developmental changes in mental rotation ability and visual perspective-taking in children and adults with Williams syndrome.	<i>Front Hum Neurosci</i>	11	856	2013
Okamoto N, Fujii T, Tanaka J, Saito K, Matsui T, Harada N.	A clinical study of patients with pericentromeric deletion and duplication within 16p12.2-p11.2.	<i>Am J Med Genet A.</i>	164	213-9	2014
Okamoto N, Ohmachi K, Shimada S, Shimojima K, Yamamoto T.	109 kb deletion of chromosome 4p16.3 in a patient with mild phenotype of Wolf-Hirschhorn syndrome	<i>Am J Med Genet A.</i>	161	1465-9	2013
Ohba C, Okamoto N, Murakami Y, Suzuki Y, Tsurusaki Y, Nakashima M, Miyake N, Tanaka F, Kinoshita T, Matsumoto N, Saitsu H.	PIGN mutations cause congenital anomalies, developmental delay, hypotonia, epilepsy, and progressive cerebellar atrophy.	<i>Neurogenetics.</i>	In press		2013
Tsurusaki Y, Okamoto N, Ohashi H, Mizuno S, Matsumoto N, Makita Y, Fukuda M, Isidor B, Perrier J, Aggarwal S, Dalal A, Al-Kindy A, Liebelt J, Mowat D, Nakashima M, Saitsu H, Miyake N, Matsumoto N.	Coffin-Siris syndrome is a SWI/SNF complex disorder.	<i>Clin Genet.</i>	In press		2013
Wada T, Ban H, Matsufuji M, Okamoto N, Enomoto K, Kurosawa K, Aida N.	Neuroradiologic Features in X-linked $\alpha$ -Thalassemia/Mental Retardation Syndrome.	<i>Am J Neuroradiology</i>	34	2034-8.	2013

Miyake N, Mizuno S, Okamoto N, Ohashi H, Shiina M, Ogata K, Tsurusaki Y, Nakashima M, Saitsu H, Niikawa N, Matsumoto N.	KDM6A Point Mutations Cause Kabuki Syndrome.	<i>Hum Mutat</i>	34	108-10	2013
Miyatake S, Murakami A, Okamoto N, Sakamoto M, Miyake N, Saitsu H, Matsumoto N.	A de novo deletion at 16q24.3 involving ANKRD11 in a Japanese patient with KBG syndrome.	<i>Am J Med Genet A.</i>	161	1073-7	2013
Shimada S, Okamoto N, Hirasawa K, Yoshii K, Tani Y, Sugawara M, Shimojima K, Osawa M, Yamamoto T.	Clinical manifestations of Xq28 functional disomy involving MECP2 in one female and two male patients.	<i>Am J Med Genet A.</i>	161	1779-85.	2013
Shimada S, Okamoto N, Nomura S, Fukui M, Shimakawa S, Sangu N, Shimojima K, Osawa M, Yamamoto T.	Microdeletions of 5.5 Mb (4q13.2-q13.3) and 4.1 Mb (7p15.3-p21.1) associated with a saethre-chotzen-like phenotype, severe intellectual disability, and autism.	<i>Am J Med Genet A.</i>	161	2078-83.	2013
Shimada S, Okamoto N, Ito M, Arai Y, Momosaki K, Togawa M, Maegaki Y, Sugawara M, Shimojima K, Osawa M, Yamamoto T.	MECP2 duplication syndrome in both genders.	<i>Brain Dev.</i>	35	411-9	2013
Iida A, Okamoto N, Miyake N, Nishimura G, Minami S, Sugimoto T, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saitsu H, Shiina M, Ogata K, Watanabe S, Ohashi H, Matsumoto N, Ikegawa S.	Exome sequencing identifies a novel INPPL1 mutation in opsismodysplasia.	<i>J Hum Genet</i>	58	391-4	2013
Yokoo N, Marumo C, Nishida Y, Iio J, Maeda S, Nonaka M, Maihara T, Chujoh S, Katayama T, Sakazaki H, Matsumoto N, Okamoto N.	A case of Toriello-Carey syndrome with severe congenital tracheal stenosis.	<i>Am J Med Genet A.</i>	161	2291-3	2013
Koshimizu E, Miyatake S, Okamoto N, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Saitsu H, Matsumoto N.	Performance Comparison of Bench-Top Next Generation Sequencers Using Microdroplet PCR-Based Enrichment for Targeted Sequencing in Patients with Autism Spectrum Disorder.	<i>PLoS One.</i>	8	E74167	2013

Kodera H, Nakamura K, Osaka H, Maegaki Y, Haginoya K, Mizumoto S, Kato M, Okamoto N, Iai M, Kondo Y, Nishiyama K, Tsurusaki Y, Nakashima M, Miyake N, Hayasaka K, Sugahara K, Yuasa I, Wada Y, Matsumoto N, Saitsu H.	De Novo Mutations in SLC35A2 Encoding a UDP-Galactose Transporter Cause Early-Onset Epileptic Encephalopathy.	<i>Hum Mutat.</i>	34	1708-14	2013
Nakajima J, Okamoto N, Shiraishi J, Nishimura G, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saitsu H, Kawashima H, Matsumoto N, Miyake N.	Novel FIG4 mutations in Yunis-Varon syndrome.	<i>J Hum Genet.</i>	58	822-4	2013
Ichikawa K, Kadoya M, Wada Y, Okamoto N.	Congenital disorder of glycosylation type Ic: report of a Japanese case.	<i>Brain Dev.</i>	35	586-9	2013
Hayashi S, Okamoto N, Chinen Y, Takanashi JI, Makita Y, Hata A, Imoto I, Inazawa J.	Novel intragenic duplications and mutations of CASK in patients with mental retardation and microcephaly with pontine and cerebellar hypoplasia (MICPCH).	<i>Hum Genet.</i>	131	99-110	2012
Misako Naiki, Seiji Mizuno, Kenichiro Yamada, Yasukazu Yamada, Reiko Kimura, Makoto Oshiro, Nobuhiko Okamoto, Yoshio Makita, Mariko Seishima, and Nobuaki Wakamatsu	MBTPS2 mutation causes BRESEK/BRESHECK syndrome	<i>Am J Med Genet</i>	158A	97-102	2012
Miyatake S, Miyake N, Touho H, Nishimura-Tadaki A, Kondo Y, Okada I, Tsurusaki Y, Doi H, Sakai H, Saitsu H, Shimojima K, Yamamoto T, Higurashi M, Kawahara N, Kawauchi H, Nagasaka K, Okamoto N, Mori T, Koyano S, Kuroiwa Y, Taguri M, Morita S, Matsubara Y, Kure S, Matsumoto N.	Homozygous c.14576G>A variant of RNF213 predicts early-onset and severe form of moyamoya disease.	<i>Neurology</i>	78	803-810	2012

Honda S, Hayashi S, Nakane T, Imoto I, Kurosawa K, Mizuno S, Okamoto N, Kato M, Yoshihashi H, Kubota T, Nakagawa E, Goto Y, Inazawa J.	The incidence of hypoplasia of the corpus callosum in patients with dup (X)(q28) involving MECP2 is associated with the location of distal breakpoints.	<i>Am J Med Genet A.</i>	158A	1292-1303	2012
Shimojima K, Okamoto N, Suzuki Y, Saito M, Mori M, Yamagata T, Momoi MY, Hattori H, Okano Y, Hisata K, Okumura A, Yamamoto T.	Subtelomeric deletions of 1q43q44 and severe brain impairment associated with delayed myelination.	<i>J Hum Genet.</i>	57	593-600	2012
Shimojima K, Mano T, Kashiwagi M, Tanabe T, Sugawara M, Okamoto N, Arai H, Yamamoto T.	Pelizaeus-Merzbacher disease caused by a duplication-inverted triplication-duplication in chromosomal segments including the PLP1 region.	<i>Eur J Med Genet.</i>	55	400-403	2012
Wada Y, Kadoya M, Okamoto N.	Mass spectrometry of apolipoprotein C-III, a simple analytical method for mucin-type O-glycosylation and its application to an autosomal recessive cutis laxa type-2 (ARCL2) patient.	<i>Glycobiology.</i>	22	1140-1144	2012
Takanashi J, Okamoto N, Yamamoto Y, Hayashi S, Arai H, Takahashi Y, Maruyama K, Mizuno S, Shimakawa S, Ono H, Oyanagi R, Kubo S, Barkovich AJ, Inazawa J.	Clinical and radiological features of Japanese patients with a severe phenotype due to CASK mutations.	<i>Am J Med Genet A.</i> 2012;158A:3112-8.	158A	3112-3118	2012
Miyake N, Kosho T, Matsumoto N	Ehlers-danlos syndrome associated with glycosaminoglycan abnormalities.	<i>Adv Exp Med Biol</i>	802	145-159	2014
Kosho T, Kuniba H, Tanikawa Y, Hashimoto Y, Sakurai H	Natural history and parental experience of children with trisomy 18 based on a questionnaire given to a Japanese trisomy 18 parental support group.	<i>Am J Med Genet Part A</i>	161A(7)	1531-1542	2013

Kosho T, Okamoto N, Ohashi H, Tsurusaki Y, Imai Y, Hibi-Ko Y, Kawame H, Homma T, Tanabe S, Kato M, Hiraki Y, Yamagata T, Yano S, Sakazume S, Ishii T, Nagai T, Ohta T, Niikawa N, Mizuno S, Kaname T, Naritomi K, Narumi Y, Wakui K, Fukushima Y, Miyatake S, Mizuguchi T, Saitsu H, Miyake N, Matsumoto N	Clinical correlations of mutations affecting six components of the SWI/SNF complex: detailed description of 21 patients and a review of the literature.	<i>Am J Med Genet Part A</i>	161A(6)	1221-1237	2013
Tsurusaki Y, Kosho T, Hatahaki K, Narumi Y, Wakui K, Fukushima Y, Doi H, Saitsu H, Miyake N, Matsumoto N	Exome sequencing in a family with an X-linked lethal malformation syndrome: clinical consequences of hemizygous truncating OFD1 mutations in male patients.	<i>Clin Genet</i>	83(2)	135-144	2013
Nitta H, Unoki M, Ichianagi K, Kosho T, Shigemura T, Takahashi H, Velasco G, Francastel C, Picard C, Kubota T, Sasaki H	Three novel ZBTB24 mutations identified in Japanese and Cape Verdean type 2 ICF syndrome patients.	<i>J Hum Genet</i>	58(7)	455-460	2013
Tanaka K, Sekijima Y, Yoshida K, Tamai M, Kosho T, Sakurai A, Wakui K, Ikeda S, Fukushima Y	Follow-up nationwide survey on predictive genetic testing for late-onset hereditary neurological diseases in Japan.	<i>J Hum Genet</i>	58(8)	560-563	2013
古庄知己	遺伝カウンセリングロールプレイ実習～全人的医学教育としての取り組み～.	<i>日本遺伝カウンセリング学会誌</i>	34(1)	17-20	2013
古庄知己	デルマタン4-O-硫酸基転移酵素-1欠損に基づく新型エーラス・ダンロス症候群の発見と疾患概念の確立.	<i>日本遺伝カウンセリング学会誌</i>	34(1)	21-29	2013
古庄知己	18トリソミー児の調査を通じて	<i>ネオネイタルケア</i>	26(5)		2013
古庄知己	グリコサミノグリカンの異常と新型Ehlers-Danlos症候群(古庄型).	<i>病理と臨床</i>	31(8)	852-860	2013

古庄知己	18トリソミー症候群 .	小児科臨床増刊号『臨床医が知っておきたい先天異常』	66	55-60	2013
古庄知己	4p-症候群 , 5p-症候群 .	周産期医学特集『染色体異常と先天異常症候群の診療ガイド』	43(3)	363-367	2013
Kondo E, Nishimura T, Kosho T, Inaba Y, Mitsuhashi S, Ishida T, Baba A, Koike K, Nishino I, Nonaka I, Furukawa T, Saito K	Recessive RYR1 mutations in a patient with severe congenital nemaline myopathy with ophthalmoplegia identified through massively parallel sequencing.	<i>Am J Med Genet Part A</i>	158A(4)	772-778	2012
Motobayashi M, Nishimura-Tadaki A, Inaba Y, Kosho T, Miyatake S, Niimi T, Nishimura T, Wakui K, Fukushima Y, Matsumoto N, Koike K	Neurodevelopmental features in 2q23.1 microdeletion syndrome: report of a new patient with intractable seizures and review of literature.	<i>Am J Med Genet Part A</i>	158A(4)	861-868	2012
Tsurusaki Y, Okamoto N, Ohashi H, Kosho T, Imai Y, Hibi-Ko Y, Kaname T, Naritomi K, Kawame H, Wakui K, Fukushima Y, Homma T, Kato M, Hiraki Y, Yamagata T, Yano S, Mizuno S, Sakazume S, Ishii T, Nagai T, Shiina M, Ogata K, Ohta T, Niikawa N, Miyatake S, Okada I, Mizuguchi T, Doi H, Saito H, Miyake N, Matsumoto N	Mutations affecting components of the SWI/SNF complex cause Coffin-Siris syndrome.	<i>Nat Genet</i>	44(4)	376-378	2012
Takezawa Y, Kosho T, Matsuda K, Taira C, Ito Y, Hidaka E, Sugano M, Narumi Y, Mizuuchi A, Kobara H, Wakui K, Okumura N, Fukushima Y, Honda T.	Case with intrauterine fetus death: interphase fluorescence in situ hybridization using buccal cells is useful for examining chromosomal abnormalities when placental villus not available	<i>Rinsho Byori</i>	60(1)	32-36	2012



Narumi Y, Shiohara M, Wakui K, Hama A, Kojima S, Yoshikawa K, Amano Y, Kosho T, Fukushima Y	Myelodysplastic syndrome in a child with 15q24 deletion syndrome.	<i>Am J Med Genet Part A</i>	158A(2)	412-416	2012
古庄知己, 福嶋義光	遺伝カウンセリングのノウハウ.	<i>臨床と研究</i>	89(5)	635-640	2012
古庄知己	結合組織疾患-Marfan症候群とEhlers-Danlos症候群.	<i>内分泌・糖尿病・代謝内科</i>	34(3)	210-220	2012
古庄知己	新生児領域における出生前診断の進歩.	<i>Fetal &amp; Neonatal Medicine</i>	4(3)	34-39	2012
Sugiura K, Takeichi T, Tanahashi K, Ito Y, Kosho T, Saida K, Uhara H, Okuyama R, Akiyama M	Lamellar ichthyosis in a collodion baby caused by CYP4F22 mutations in a non-consanguineous family outside the Mediterranean.	<i>J Dermatol Sci</i>	Epub ahead of print		
古庄知己	信州大学医学部附属病院遺伝子診療部の取り組み～小児科出身の臨床遺伝科医として思うこと.	<i>日本遺伝カウンセリング学会誌</i>	In press		
Takenouchi T, Shimizu A, Torii C, Kosaki R, Takahashi T, Saya H and Kosaki K	Multiple cafe' au lait spots in familial patients with MAP2K2 mutation.	<i>Am J Med Genet</i>	164	392-396	2014
Oshima H, Ishikawa T, Yoshida GJ, Naoi K, Maeda Y, Naka K, Ju X, Yamada Y, Minamoto T, Mukaida N, Saya H and Oshima M	TNF- /TNFR1 signaling promotes gastric tumorigenesis through induction of Noxo1 and Gna14 in tumor cells.	<i>Oncogene</i>	印刷中		2013
DeBoer E, Azevedo R, Vega T, Brodtkin J, Akamatsu W, Okano H, Wagner G, Rasin MR.	Prenatal deletion of the RNA binding protein HuD disrupts postnatal cortical circuit maturation and behavior.	<i>The Journal of Neuroscience</i>		in press	2014
Bundo M, Toyoshima M, Ueda J, Nemoto-Miyake T, Sunaga F, Toritsuka M, Ikawa D, Kakita A, Okada Y, Akamatsu W, Kato M, Okano H, Kasai K, Kishimoto T, Nawa H, Yoshikawa T, Kato T, Iwamoto K:	Increased L1 Retrotransposition in the neuronal genome in Schizophrenia.	<i>Neuron</i>	81	306-313	2014

Kim C, Kim W, Lee H, Ji E, Choe YJ, Martindale JL, Akamatsu W, Okano H, Kim HS, Nam SW, Gorospe M, Lee EK	The RNA binding protein, HuD regulates autophagosome formation in pancreatic $\beta$ cells by promoting autophagy-related gene 5 expression.	<i>J Biol Chem.</i>	289	112-121	2013
Higurashi N, Uchida T, Christoph L, Misumi Y, Okada Y, Akamatsu W, Imaizumi Y, Zhang B, Nabeshima K, Mori M, Katsurabayashi S, Shirasaka S, Okano H and Hirose S	A human Dravet syndrome model from patient induced pluripotent stem cells.	<i>Molecular Brain</i>	6	19	2013
Veraitch O, Kobayashi T, Imaizumi Y, Akamatsu W, Sasaki T, Yamanaka , Amagai M, Okano H and Ohyama	Human induced pluripotent stem cell-derived ectodermal precursor cells contribute to hair follicle morphogenesis <i>in vivo</i> .	<i>J Invest Dermatol.</i>	133(6)	1479-88.	2013
Imaizumi Y, Okada Y, Akamatsu W, Koike M, Kuzumaki N, Hayakawa H, Nihira T, Kobayashi T, Ohyama M, Sato S, Takanashi M, Funayama M, Hirayama A, Soga T, Hishiki T, Suematsu M, Yagi T, Ito D, Kosakai A, Hayashi K, Shouji M, Nakanishi A, Suzuki N, Mizuno Y, Mizushima N, Amagai M, Uchiyama Y, Mochizuki H, Hattori N, Okano H.	Mitochondrial dysfunction associated with increased oxidative stress and alpha-synuclein accumulation in PARK2 iPSC-derived neurons and postmortem brain tissue.	<i>Mol Brain.</i>	5(1)	35	2012
Matsui T, Akamatsu W, Nakamura M, Okano H.	Regeneration of the damaged central nervous system through reprogramming technology: basic concepts and potential application for cell replacement therapy.	<i>Exp Neurol.</i>	S0014-4886 (12)	00378-0	2012
Imamura M, Okuno H, Tomioka I, Kawamura Y, Lin ZY, Nakajima R, Akamatsu W, Okano HJ, Matsuzaki Y, Sasaki E, Okano H.	Derivation of induced pluripotent stem cells by retroviral gene transduction in Mammalian species.	<i>Methods Mol Biol.</i>	925	21-48	2012

Yagi T, Kosakai A, Ito D, Okada Y, Akamatsu W, Nihei Y, Nabetani A, Ishikawa F, Arai Y, Hirose N, Okano H, Suzuki N.	Establishment of induced pluripotent stem cells from centenarians for neurodegenerative disease research.	<i>PLoS ONE</i>	7(7)	e41572	2012
Matsui T, Takano M, Yoshida K, Ono S, Fujisaki C, Matsuzaki Y, Yoshiaki Toyama Y, Nakamura M, Okano H, Akamatsu W.	Neural stem cells directly differentiated from partially reprogrammed fibroblasts rapidly acquire gliogenic competency.	<i>Stem Cells</i>	30(6)	1109-1119	2012
増井徹	ヒトゲノム研究の規制について	<i>Organ Biology</i>	21	16 - 23	2014
増井徹	「試料と情報のネットワーク構築：我が国ならびに海外の事例から」	<i>病理と臨床</i>	30(6)	617-623.	2012
沢辺元司、新井富生、村山繁雄、清水孝彦、戸田年総、古田耕、増井徹	「東京都健康長寿医療センターの病理解剖由来組織バンクおよび日本における組織バンクの課題」	<i>病理と臨床</i>	30(6)	624-628.	2012
玉腰暁子、佐藤恵子、松井健志、増井徹、丸山英二	「日本における地域住民対象中高齢者コホート研究の現状とゲノム時代の新たなコホート研究構築に向けての提言」	<i>保健医療科学</i>	61(2)	155-16.	2012
岩江荘介、増井徹	バイオバンクの倫理的・社会的側面への対応とガバナンスについて	<i>癌と化学療法</i>	39(4)	493-497.	2012
Masui T.	The Integrity of Researchers in Japan: Will Enforcement Replace Responsibility? Promoting Research Integrity in a Global Environment, Tony Mayer and Nicholas Steneck, eds.	<i>World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd.,</i>	9	49-54	2012
増井徹	バイオバンクの変化がもたらすもの	<i>別冊・医学のあゆみ</i>	36	127-133.	2012