

**厚生労働科学研究費補助金
(難治性疾患政策研究事業)**

**発作性運動誘発性舞踏アテトーゼ (PKD) の重症度評価
及びQOLに関する研究
(H26-難治等(難)-一般-005)**

平成26年度 総括研究報告書

研究者代表 黒滝直弘

平成 27(2015)年 5 月

目 次

I. 総括研究報告

発作性運動誘発性舞蹈アテトーゼ（PKD）の重症度評価及びQOLに関する研究	3
--	---

黒滝直弘

（別紙資料1） 「発作性運動誘発性舞蹈アテトーゼ(PKD)の重症度評価及びQOLに関する研究」ご協力のお願ひ

.研究成果の刊行に関する一覧表	-----	13
-----------------	-------	----

.研究成果の刊行物・別刷	-----	30
--------------	-------	----

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

総括研究報告書

発作性運動誘発性舞蹈アテトーゼ（PKD）の重症度評価及び QOL に関する研究

研究代表者：黒滝 直弘 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科精神神経科学 講師

研究分担者：吉浦孝一郎 長崎大学原爆後障害医療研究所 教授

齋藤加代子 東京女子医科大学・遺伝子医療センター 教授

齋藤伸治 名古屋市立大学大学院医学研究科小児神経学 教授

白石裕一 長崎大学医学部医学科臨床医学内科学第一 助教

A:研究目的

本研究の目的は、発作性運動誘発性舞蹈アテトーゼ(PKD)の診断基準及び、重症度分類を確立することである。2009年、申請者は厚生労働省科研の代表となり、PKDの疫学調査、及び発症メカニズムの解明に取り組んだ。中国からPKDの原因遺伝子はPRRTであることが報告された(Chen et al, 2011)。その後、PKDは良性家族性乳児けいれんとアレル病であること(Ono et al, 2012)が報告され、一方ではPRRT遺伝子の変異が熱性けいれんや、片側麻痺性片頭痛の症例でも同定された。これらのことからPRRT2遺伝子は、他の発作性の神経疾患でも大きな関与を及ぼしていることが示唆され、てんかん学の分野では極めて大きな発見であると2年連続してNature Review Neurologyでコメントされるに至った。現況で、私達は前回の疫学調査を発展させ、PKDの合併症の有無を中心とした臨床データを詳細に収集し、診断基準への一里塚を得ることが極めて重要であると考え、本計画を実施した。将来的には協力可能な範囲で患者の血液検体を用いて、PRRT2遺伝子だけではなく全エキソーム解析による遺伝解析を実施し、その結果を用いた診断や重症度分類を作成したいとの計画も立てた。なお臨床症状の典型像をイラストに示した。急に走り出した小学生が上肢の不随意運動のためにへたり込んでしまう。この際、意識消失は伴わない。(図1)

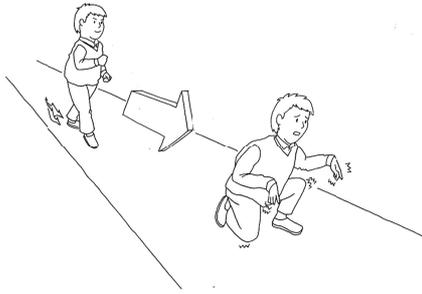


図1 PKDの臨床像をイラストとして示した。

B:研究方法

本研究期間は、単年度申請である。研究遂行の研究体制は1)全国の神経内科医、小児神経科医からの臨床情報の収集及び、血液検体の採取(黒滝、白石、斎藤加代子、斎藤伸二)、2)収集した症例の臨床評価(黒滝、白石、斎藤加代子、斎藤伸二)、3)診断に結びつく可能性のある遺伝疫学的解析(吉浦、黒滝担当)、である。研究は、遵守すべき研究に関する指針に従い、疫学研究は長崎大学医歯薬学総合研究科(医学系)倫理委員会(承認番号14121243)の元で、また遺伝解析は長崎大学ヒトゲノム遺伝子解析研究倫理審査委員会(承認番号1404072792)の元、実施される。

発作性運動誘発性舞蹈アテトーゼ(PKD)の疫学や原因遺伝子解析から発症メカニズムを解明し有効な治療方法を構築することを目的として全国の神経内科(4952名)および小児神経(1051名)を専門とされる先生方(計6003名)に記銘式調査票(資料別紙1)を郵送にて配布し回答と返却をご依頼した。また今後の遺伝子変異解析を考慮し血液検体の収集の可能性も各医師にお聞きした。

C:研究結果

その結果、回答を得られたのは2382名(2382/6003)で、全体の39.7%であった(図2)。また、この中で無記名回答者は94名(94/6003)で1.6%であった。それぞれの内訳は、神経内科専門医1633名で(1633/4952)33.0%、小児神経専門医481名(481/1051)で45.8%である。また、この集計報告は初回時、リマインダーともに合わせての集計結果であり初回時(11/17発送済、12/14締切:神経内科専門医4952名、小児神経専門医1051名、計6003名)、リマインダー(12/1発送済、12/29締切:神経内科専門医4952名、小児神経専門医1051名、計6003名)で、回答は、2382名(39.7%)であった。

調査票には計5つの質問(問1~問5)がありそれぞれに関して以下の報告とする。全回答者(調査票を返却された医師)、2382名のうちまず、問1発作性運動誘発性舞蹈アテトーゼ(PKD)の認知度についてである。聞いたことはないと回答した人が全体では232名

(232/5652)、4.1%であり、そのうち神経内科専門医は156名(156/4650)、3.35%、小児神経専門医は37名(37/1002)、3.69%、無記名者は39名(39/5652)、0.69%であった。聞いたことはあるが症状など詳しい病態については知らないと回答した人が全体では1161名

(1161/5652)、20.5%であり、そのうち神経内科専門医は802名(802/4650)、17.2%、小児神経専門医は200名(200/1002)、19.9%、無記名者は159名(159/5652)、2.81%であった。詳しい病態についても知っているとは回答した人が全体では1011名(1011/5652)、17.8%であり、神経内科専門医は660名(660/4650)、14.1%、小児神経専門医は231名(231/1002)、23.0%、無記名者は120名(120/5652)、2.12%であった。

また、無回答は全体で55名(55/5652)、0.97%であり、神経内科専門医は37名(37/4650)、0.79%、小児神経専門医は13名(13/1002)、1.29%、無記名者は5名(5/5652)、0.08%であった。

次に問2においては、治療経験のある医師は929人で、治療対象者となっていた患者は2102人であった。問3から、回答者の現在、担当している医師は311名でPKDの総患者数は425名で、うち合併症を有する患者は治療中147名であった(図3)。

この147名の患者を担当している医師に遺伝形式を質問したところ図3に示すように、家族内発症例が41.5%、患者以外に罹患者がいないとされた孤発例が57.1%であった。今回の研究目的の最も重要なポイントである合併症の診断は、主に1)乳児期の一過性のけいれん、2)成人にもわたるてんかん、3)精神発達遅滞、4)うつ病や躁うつ病などの気分障害、等主に神経疾患、精神疾患であった(図4)。またアスペルガー症候群、多動性障害の合併が3例にあった。

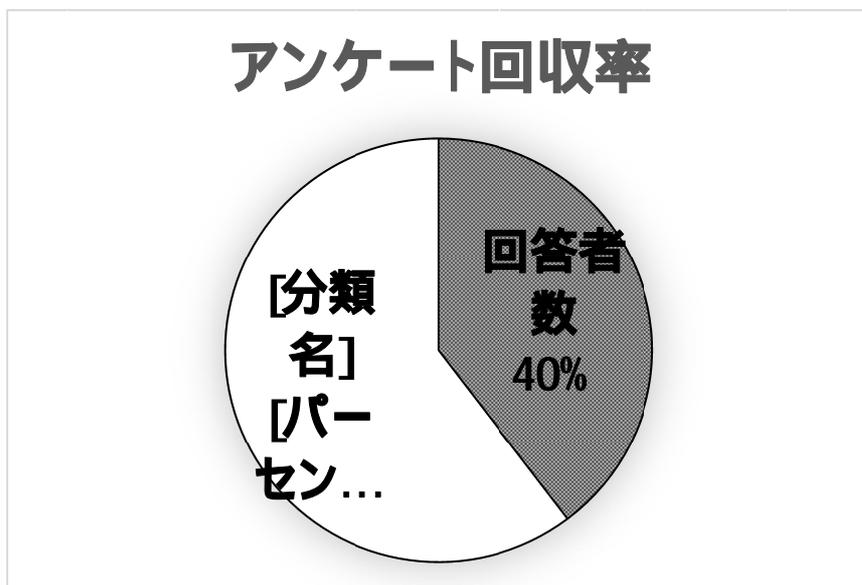


図2 回答者数2382名/6003名、非回答者数3621名/6003名

治療中の患者における合併症保有率

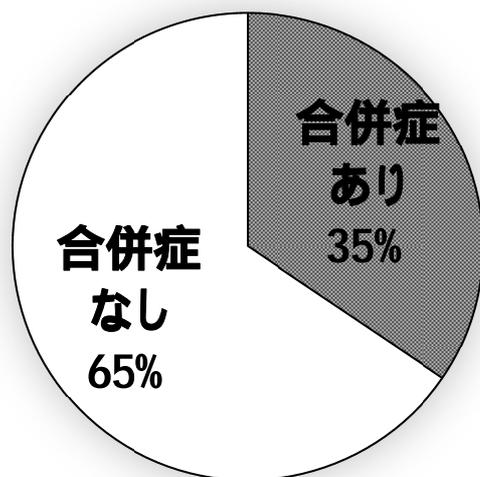


図3 合併症あり147名/425名、合併症なし279名/425名

合併症(合計)

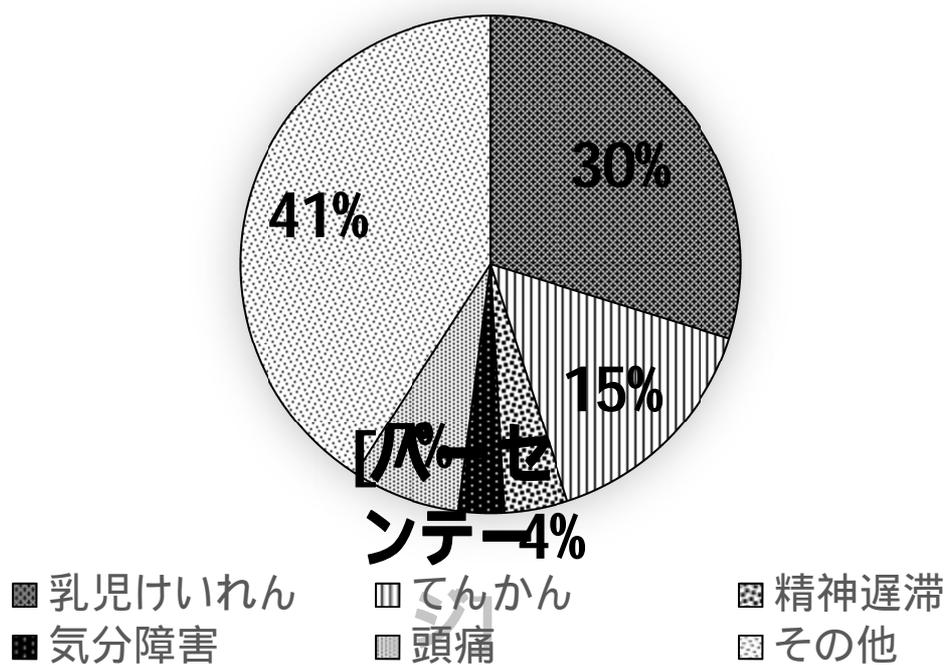


図4

D：考察

一般に PKD は稀な神経疾患、と称される。しかし、調査を行った医師の経験した症例数は 2012 人に及ぶ。質問形式や回答の方法に臨床医個々の記憶が関与し若干の数字の幅はあるものの、決して「極めて」まれな病態ではないといえる。一方で、実際に把握できた現在治療中の患者の実数は 426 名である。

本研究で注目した 147 名の合併症の中では、全合併症のうち乳児の一過性のけいれん、てんかん、が計 45% であった。従来より PKD は良性家族性乳児性けいれん (BFIC) との合併が知られており、興味深いことに PKD の原因遺伝子 PRRT2 は BFIC 単独の原因であることも報告されている。本研究では BFIC をあくまで PKD の合併症として把握しているが単独での疫学調査も望まれると考えるゆえである。てんかんに関しては本来は詳細な臨床症状を検討すべきであったが時間の関係で、一括りにてんかん、と分類した。調査票自体の内訳は、全身性强直性けいれん、小児てんかん、良性後頭葉てんかん、局在関連てんかん、等である。いずれも 9 割以上の症例でカルバマゼピンが使用され、5 名がフェニトインで治療されていた。PRRT2 遺伝子変異がこれらの多様な原因となっている可能性を示唆するものである。精神遅滞の程度は今回の調査では不明である。双極性障害やうつ病などの気分障害を合併している症例もあった。臨床医の個別評価の中で、PKD の父とその長男が PKD 特有の診断のアテトーゼ様の発作のために周囲から偏見 (Stigma) を受けている、とのコメントがあった。臨床精神科医である研究代表者である私は改めて医療における偏見が残存することを痛感した次第である

E：結論

国内の日本神経学会、日本小児神経学会の会員の先生方が現在、治療中の PKD 患者さんの合計は 425 名である。その中で小児けいれんやてんかん、精神発達遅滞等の合併症を有する患者さんは 147 名である。PKD は単に発作のコントロールだけではなく合併症の治療に留意する必要がある。なお、本研究は、平成 26 年度厚生労働科学研究委託業務、難治性疾患等実用化研究事業、「発作性運動誘発性舞踏アテトーゼ (PKD) の発症メカニズムの解明及び新規治療薬の開発に関する研究」(26310301) と関連している。

謝辞

本研究にご協力頂いた日本神経学会、日本小児神経学会の会員の先生方に深謝致します。なお本研究は、日本精神神経学会の推薦で行われました。

F：健康危険情報

なし。

G：研究発表

この項目は、本報告書 P14 からまとめて記載している。

H：知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許得取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

.研究成果の刊行に関する一覧表

研究課題名「発作性運動誘発性舞踏アテトーゼ（PKD）の重症度評価及びQOLに関する研究」				
機関名 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科精神神経科学				
1. 学会等における口頭・ポスター発表				
発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
有床総合病院精神科における身体合併症医療・精神科リエゾンチーム加算算定病院の立場から	黒滝直弘(シンポジスト)	第110回日本精神神経学会学術総会	2014	国内
015-2. マウスにおける低濃度リチウム長期投与による衝動性の変化の検討	山口尚宏, 森本芳郎, 小野慎治, 松本一隆, 松本俊二, 中根秀之, 今村明, 黒滝直弘, 吉本静志, 中根允文, 岡崎祐士, 小澤寛樹	第36回日本生物学的精神医学会	2014	国内
長崎大学病院精神神経科におけるラモトリギンの使用状況～抗うつ薬の減量効果をふまえて～	吉田真太郎, 山口尚宏, 橋口知喜, 楠本優子, 岩倉由佳, 黒滝直弘, 小澤寛樹	第24回日本臨床精神神経薬理学会・第44回日本神経精神薬理学会合同年会	2014	国内
留学生のメンタルヘルスにおける問題点～双極性感情障害を発症し入院に至った一例から～	小林典子, 田山達之, 鬼塚芙美, 久保達哉, 黒滝直弘, 小澤寛樹	第67回九州精神神経学会, 第60回九州精神医療学会	2014	国内

Gender Identity Disorder (GID) in Asia	Toshikazu SAITO, Hai-Gwo HWU, Kazuyoshi YAMAMOTO, Yosuke MATSUMOTO, Cheng LEE, Naohiro KUROTAKI	第 5 回アジア精神医学会	2015	国内
性差構築からみる同一障害の治療戦略 Strategies of GID Medicine Based on Sex Differences	山本和儀, 黒滝直弘, 尾形勉, 宮島英一	GID 学会第 17 回研究大会	2015	国内
2 . 学会誌・雑誌等における論文掲載				
掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所 （学会誌・雑誌等名）	発表した時期	国内・外の別
ベンゾジアゼピン系薬および mECT での治療にて改善した緊張病(カタトニア)症候群の 2 症例	久保達哉, 森本芳郎, 田中大三, 大橋愛子, 杉本流, 黒滝直弘, 小澤寛樹	精神科	2014	国内
ソトス症候群	黒滝直弘	日本臨床 (0047-1852)別冊神経症候群	2014	国内
Recent global movement on mental health	Shunsuke Nonaka, Naohiro Kurotaki, Yuko Kusumoto, Hirohisa Kinoshita, Tadashi Takashima, Hiroki Ozawa	Acta Nagasaki	in press	国内
長崎大学病院性同一性障害外来における FtM の文章完成法およびバウム・テストの特徴について	舟木優子, 生塩詞子, 福田和久, 岩倉由佳, 楠本優子, 井上統夫, 木下裕久, 今村明, 黒滝直弘, 中根秀之, 小澤寛樹	GID 学会雑誌 第 7 巻	2015	国内

<p>長崎大学病院性同一性障害外来における受信者の特徴</p>	<p>福田和久, 舟木優子, 生塩詞子, 井川掌, 井上統夫, 金子賢一, 田中克己, 岩永竜一郎, 木下裕久, 黒滝直弘, 今村明, 中根秀之, 小澤寛樹</p>	<p>GID 学会雑誌 第7巻</p>	<p>2015</p>	<p>国内</p>
---------------------------------	--	-------------------------	-------------	-----------

研究課題名「発作性運動誘発性舞蹈アテトーゼ（PKD）の重症度評価及びQOLに関する研究」				
機関名：長崎大学原爆後障害医療研究所				
1. 学会等における口頭・ポスター発表				
発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
産婦人科における臨床遺伝学-ゲノム医療の展開- 総論	吉浦孝一郎	平成 25 年度長崎県医師会母体保護法指定医師研修会	平成 26 年 3 月 2 日	国内
「小児血液・主要研究における全エクソーム解析の可能性」次世代シーケンサーを用いた疾患解析法～総論	吉浦孝一郎	第 18 回小児血液セミナー	平成 26 年 4 月 5 日	国内
特別企画「予防的乳房切除の今後」 特別企画 1-1 遺伝子診断が医療にもたらすもの	吉浦孝一郎	第 57 回日本形成外科学会総会・学術集会	平成 26 年 4 月 9 日（水）～11 日	国内
長崎県佐世保北高校・医学系研究のための高等学校理科から医学部学生教育について	吉浦孝一郎	平成 26 年度長崎県高等学校理科教育研究会第 55 回定期大会総会	2014 年 5 月 31 日	国内
次世代シーケンサーで何が出来るのか	吉浦孝一郎	第 23 回日本組織適合性学会大会 @長崎大学良順会館 ランチョンセミナー	2014 年 11 月 19 日～22 日	国内

-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-	渡辺聡，朝重耕一，吉浦孝一郎，三嶋博之，木下晃	第10回広島大学 -長崎大学連携 研究事業カンファ ランス	2014年5月31日	国内
家族性肺がんにおける新規責任遺伝子の同定 Identification of Noel Mutations In Patients with SATB2 Gene Mutation Syndrome without Multiple Odon tom	朝重耕一，渡辺聡，三嶋博之，木下晃，松本桂太郎，及川将弘，宮崎拓郎，土谷智史，山崎直哉，福島喜代康，永安 武，吉浦孝一郎	第59回日本人類 遺伝学会	2014年11月19 日～22日	国内
多発性歯牙腫合併症例を含む SATB2 遺伝子変異症候群の新規変異の同定	三嶋博之，菊入崇，三古谷 忠，木下晃，吉浦孝一郎	第59回日本人類 遺伝学会	2014年11月19 日～22日	国内
DDPCR を用い他 McCune-Albright 症候群の GNAS モザイク変異検出の試み	渡辺聡，伊達木澄人，中富明子，木下晃，朝重耕一，木下英一，三嶋博之，森内浩幸，吉浦孝一郎	第59回日本人類 遺伝学会	2014年11月19 日～22日	国内
Panic 障害多発家系例に対する Exmore 解析 .THE molecular Analysis of Familial Panic Disorder.	森本芳郎，小野慎治，森貴俊，黒滝直弘，吉浦孝一郎，小澤寛樹	第59回日本人類 遺伝学会	2014年11月19 日～22日	国内
母体血漿中への妊娠関連胎盤特異的 micron の流入量および分娩後の消失速度と陣痛との関連について . Effect of labor on plasma Concentrations And postpartum Clearance of Pregnancy-associated plasma protein-specific micron	・ 森崎慎太郎，三浦清徳，東島 愛，阿部修平，三浦生子，長谷川ゆり，吉田 敦，金内優典，吉浦孝一郎，増崎英明	第59回日本人類 遺伝学会	2014年11月19 日～22日	国内

母体血と比較して胎児血で高発現する micron の同定 . Identification of Highly Expressed microns In Fetal Blood Cells Compared maternal Blood Cells.	東島 愛, 三浦清徳, 三嶋博之, 木下 晃, 塚本大空, 阿部修平, 長谷川ゆり, 吉田 敦, 吉浦孝一郎, 増崎英明	第 59 回日本人類遺伝学会	2014 年 11 月 19 日～22 日	国内
母体血漿中 miR-517A および miR518B は前置胎盤に対する帝王切開時の出血量に関連する . miR-517A And miR518B In maternal plasma As A predictive marker For the Hemorrhage volume In placenta Previa At Delivery	長谷川ゆり, 三浦清徳, 東島愛, 阿部修平, 三浦生子, 吉田敦, 金内優典, 吉浦孝一郎, 増崎英明	第 59 回日本人類遺伝学会	2014 年 11 月 19 日～22 日	国内
母体血漿中 Cell-Free micron 流入量と母体の Body mass Index および新生児出生体重との関連 . Circulating levels of maternal plasma CF-miR-21 Are Associated with maternal Body mass Index And neonatal Birth weight	淵直樹, 三浦清徳, 東島愛, 長谷川ゆり, 阿部修平, 三浦生子, 村上優子, 三嶋博之, 木下晃, 金内優典, 吉浦孝一郎, 増崎英明	第 59 回日本人類遺伝学会	2014 年 11 月 19 日～22 日	国内
相胎間輸血症候群発症予測における母胎血漿中胎盤特異的 CEll-FrEE mRNA の有用性に関する検討 . Predominantly placenta-expressed mRNAs In maternal plasma As predictive markers For twIn-twIn transfusion syndrome	村上優子, 三浦清徳, 東島 愛, 長谷川ゆり, 阿部修平, 三浦生子, 三嶋博之, 木下 晃, 金内優典, 吉浦孝一郎, 増崎英明	第 59 回日本人類遺伝学会	2014 年 11 月 19 日～22 日	国内
NILM/ASC-US 例における HPV-16 単独感染群と HPV-52 単独感染群の細胞診所見の変化 . Single Human papillomavirus 16 or 52 Infection And later Cytological Findings In Japanese women with NILM or ASC-US	阿部修平, 三浦清徳, 三浦生子, 山崎健太郎, 長谷川ゆり, 東島愛, 吉田敦, 金内優典, 吉浦孝一郎, 増崎英明	第 59 回日本人類遺伝学会	2014 年 11 月 19 日～22 日	国内

2 . 学会誌・雑誌等における論文掲載				
掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所 （学会誌・雑誌 等名）	発表した時期	国内・外 の別
Heterozygous mutations in cyclic AMP phosphodiesterase-4D (PDE4D) and protein kinase A (PKA) provide new insights into the molecular pathology of acrodysostosis. Cell Signal	Kaname T, Ki CS, Niikawa N, Baillie GS, Day JP, Yamamura KI, Ohta T, Nishimura G, Mastuura N, Kim OH, Sohn YB, Kim HW, Cho SY, Ko AR, Lee JY, Kim HW, Ryu SH, Rhee H, Yang KS, Joo K, Lee J, Kim CH, Cho KH, Kim D, Yanagi K, Naritomi K, Yoshiura KI, Kondoh T, Nii E, Tonoki H, Houslay MD, Jin DK	Cell Signal	2014	国外

<p>Japanese founder duplications/triplications involving BHLHA9 are associated with split-hand/foot malformation with or without long bone deficiency and Gallop-Wolfgang complex</p>	<p>Nagata E, Kano H, Kato F, Yamaguchi R, Nakashima S, Takayama S, Kosaki R, Tonoki H, Mizuno S, Watanabe S, Yoshiura KI, Kosho T, Hasegawa T, Kimizuka M, Suzuki A, Shimizu K, Ohashi H, Haga N, Numabe H, Horii E, Nagai T, Yoshihashi H, Nishimura G, Toda T, Takada S, Yokoyama S, Asahara H, Sano S, Fukami M, Ikegawa S, Ogata T</p>	<p>Orphaned J Rare Dis</p>	<p>2014</p>	<p>国外</p>
<p>Japanese Founder Duplications/triplications Involving BHLHA9 Are Associated with Split-Hand /Foot malformation with or without long Bone Deficiency And Gollop-Wolfgang Complex</p>	<p>3. Miura K, Morisaki S, Abe S, Higashijima A, Hasegawa Y, Miura S, Tateishi S, Mishima H, Yoshiura K, Masuzaki H</p>	<p>Orphaned J Rare Dis</p>	<p>2014</p>	<p>国外</p>

<p>Circulating levels of maternal plasma Cell-Free Pregnancy-associated Placenta -specific microns Are Associated with placental weight</p>	<p>Nagata E, Kano H, Kato F, Yamaguchi R, Nakashima S, Takayama S, Kosaki R, Tonoki H, Mizuno S, Watanabe S, Yoshiura KI, Kosho T, Hasegawa T, Kimizuka M, Suzuki A, Shimizu K, Ohashi H, Haga N, Numabe H, Horii E, Nagai T, Yoshihashi H, Nishimura G, Toda T, Takada S, Yokoyama S, Asahara H, Sano S, Fukami M, Ikegawa S, Ogata T.</p>	<p><i>Orphaned J. Rare Dis.</i></p>	<p>2014</p>	<p>国外</p>
<p>Circulating levels of maternal plasma cell-free pregnancy-associated placenta-specific microRNAs are associated with placental weight.</p>	<p>Miura K, Morisaki S, Abe S, Higashijima A, Hasegawa Y, Miura S, Tateishi S, Mishima H, Yoshiura K, Masuzaki H.</p>	<p><i>Placenta</i></p>	<p>2014</p>	<p>国外</p>
<p>Clinical applications of analysis of plasma circulating complete hydatidiform mole pregnancy-associated miRNAs in gestational trophoblastic neoplasia: A preliminary investigation.</p>	<p>Miura K, Hasegawa Y, Abe S, Higashijima A, Miura S, Mishima H, Kinoshita A, Kaneuchi M, Yoshiura K, Masuzaki H.</p>	<p><i>Placenta</i></p>	<p>2014</p>	<p>国外</p>
<p>Genome-wide association study of HPV-associated cervical cancer in Japanese women.</p>	<p>Miura K, Mishima H, Kinoshita A, Hayashida C, Abe S, Tokunaga K, Masuzaki H, Yoshiura KI.</p>	<p><i>J. Med. Viral.</i></p>	<p>2014</p>	<p>国外</p>

ABCC11/MRP8 Expression in the Gastrointestinal Tract and a Novel Role for Pepsinogen Secretion.	Matsumoto H, Tsuchiya T, Yoshiura K, Hayashi T, Hidaka S, Nanashima A, Nagayasu T.	<i>Acta. Histochem. Cytochem.</i>	2014	国外
De novo SOX11 mutations cause Coffin-Siri's syndrome.	Tsurusaki Y, Koshimizu E, Ohashi H, Phadke S, Kou I, Shiina M, Suzuki T, Okamoto N, Imamura S, Yamashita M, Watanabe S, Yoshiura K, Kodera H, Miyatake S, Nakashima M, Saitsu H, Ogata K, Ikegawa S, Miyake N, Matsumoto N.	<i>Nat. Commun.</i>	2014	国外
Predominantly placenta-expressed mRNAs in maternal plasma as predictive markers for twin-twin transfusion syndrome.	Miura K, Higashijima A, Miura S, Mishima H, Yamasaki K, Abe S, Hasegawa Y, Kaneuchi M, Yoshida A, Kinoshita A, Yoshiura K, Masuzaki H.	<i>Prenat. Diagn.</i>	2014	国外
Single human papillomavirus 16 or 52 infection and later cytological findings in Japanese women with NILM or ASC-US.	Abe S, Miura K, Kinoshita A, Mishima H, Miura S, Yamasaki K, Hasegawa Y, Higashijima A, Jo O, Yoshida A, Kaneuchi M, Yoshiura K, Masuzaki H.	<i>J. Hum. Genet.</i>	2014	国外
Transforming growth factor beta1 (TGFβ1) polymorphisms and breast cancer risk.	Amani D, Khalilnezhad A, Ghaderi A, Niikawa N, Yoshiura KI. 2014 May;	<i>Tumour Biol.</i>	2014	国外

<p>Identification of endometriosis endometrial carcinoma-associated microRNA in tissue and plasma.</p>	<p>Tsukamoto O, Miura K, Mishima H, Abe S, Kaneuchi M, Higashijima A, Miura S, Kinoshita A, Yoshiura K, Masuzaki H.</p>	<p><i>Gynecol. Oncol.</i></p>	<p>2014</p>	<p>国外</p>
--	---	-------------------------------	-------------	-----------

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kaname T, Ki CS, Niikawa N, Baillie GS, Day JP, Yamamura KI, Ohta T, Nishimura G, Mastuura N, Kim OH, Sohn YB, Kim HW, Cho SY, Ko AR, Lee JY, Kim HW, Ryu SH, Rhee H, Yang KS, Joo K, Lee J, Kim CH, Cho KH, Kim D, Yanagi K, Naritomi K, Yoshiura KI, Kondoh T, Nii E, Tonoki H, Houslay MD, Jin DK.	Heterozygous mutations in cyclic AMP phosphodiesterase-4D (PDE4D) and protein kinase A (PKA) provide new insights into the molecular pathology of acrodysostosis.	<i>Cell Signal.</i>	26(11)	2446-2459	2014
Nagata E, Kano H, Kato F, Yamaguchi R, Nakashima S, Takayama S, Kosaki R, Tonoki H, Mizuno S, Watanabe S, Yoshiura KI, Kosho T, Hasegawa T, Kimizuka M, Suzuki A, Shimizu K, Ohashi H, Haga N, Numabe H, Horii E, Nagai T, Yoshihashi H, Nishimura G, Toda T, Takada S, Yokoyama S, Asahara H, Sano S, Fukami M, Ikegawa S, Ogata T.	Japanese founder duplications/triplications involving BHLHA9 are associated with split-hand/foot malformation with or without long bone deficiency and Gallop-Wolfgang complex.	<i>Orphaned J. Rare Dis.</i>	9(1)	125.	2014
Miura K, Morisaki S, Abe S, Higashijima A, Hasegawa Y, Miura S, Tateishi S, Mishima H, Yoshiura K, Masuzaki H.	Circulating levels of maternal plasma cell-free pregnancy-associated placenta-specific microRNAs are associated with placental weight.	<i>Placenta</i>	35(10)	848-851	2014
Miura K, Hasegawa Y, Abe S, Higashijima A, Miura S, Mishima H, Kinoshita A, Kaneuchi M, Yoshiura K, Masuzaki H.	Clinical applications of analysis of plasma circulating complete hydatidiform mole pregnancy-associated miRNAs in gestational trophoblastic neoplasia: A preliminary investigation.	<i>Placenta</i>	35(9)	787-798	2014

Miura K, Mishima H, Kinoshita A, Hayshed C, Abe S, Tokunaga K, Masuzaki H, Yoshiura KI.	Genome-wide association study of HPV-associated cervical cancer in Japanese women.	<i>J. Med. Viral.</i>	86(7)	1153-1158	2014
Matsumoto H, Tsuchiya T, Yoshiura K, Hayashi T, Hidaka S, Nanashima A, Nagayasu T.	ABCC11/MRP8 Expression in the Gastrointestinal Tract and a Novel Role for Pepsinogen Secretion.	<i>Acta. Histochem. Cytochem.</i>	47(3)	85-94	2014
Tsurusaki Y, Koshimizu E, Ohashi H, Phadke S, Kou I, Shiina M, Suzuki T, Okamoto N, Imamura S, Yamashita M, Watanabe S, Yoshiura K, Kodera H, Miyatake S, Nakashima M, Saito H, Ogata K, Ikegawa S, Miyake N, Matsumoto N.	De novo SOX11 mutations cause Coffin-Siri's syndrome.	<i>Nat. Commun.</i>	5	4011	2014
Miura K, Higashijima A, Miura S, Mishima H, Yamasaki K, Abe S, Hasegawa Y, Kaneuchi M, Yoshida A, Kinoshita A, Yoshiura K, Masuzaki H.	Predominantly placenta-expressed mRNAs in maternal plasma as predictive markers for twin-twin transfusion syndrome.	<i>Prenat. Diagn.</i>	34(4)	345-349	2014
Abe S, Miura K, Kinoshita A, Mishima H, Miura S, Yamasaki K, Hasegawa Y, Higashijima A, Jo O, Yoshida A, Kaneuchi M, Yoshiura K, Masuzaki H.	Single human papillomavirus 16 or 52 infection and later cytological findings in Japanese women with NILM or ASC-US.	<i>J. Hum. Genet.</i>	59(5)	251-255	2014
Amani D, Khalilnezhad A, Ghaderi A, Niikawa N, Yoshiura KI. 2014 May;	Transforming growth factor beta1 (TGFβ1) polymorphisms and breast cancer risk.	<i>Tumour Biol.</i>	35(5)	4757-4764	2014

Tsukamoto O, Miura K, Mishima H, Abe S, Kaneuchi M, Higashijima A, Miura S, Kinoshita A, Yoshiura K, Masuzaki H.	Identification of endometriosis endometrial carcinoma-associated microRNA in tissue and plasma.	<i>Gynecol. Oncol.</i>	132(3)	715-7721	2014
--	---	------------------------	--------	----------	------

研究課題名「発作性運動誘発性舞蹈アテトーゼ (PKD) の重症度評価及び QOL に関する研究」				
機関名：東京女子医科大学附属遺伝子医療センター				
1. 学会等における口頭・ポスター発表				
発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
2. 学会誌・雑誌等における論文掲載				
掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所（学会誌・雑誌等名）	発表した時期	国内・外の別
Trinucleotide Insertion In the SMN2 promoter may not BE related to the Clinical phenotype of SMA	Harahanp NI, Takeuchi A, Yusoff S, Tominaga K, Okinaga T, Kitai Y, Takarada T, Kubo Y, Saito K, Sa'Adah N, NurputrA DK, Nishimura N, Saito T, Nishio H	Brain Dev	2014	国外
SMA Screening System Using Dried Blood Spots on Filter Paper : Application of COP-PCR to the SMN1 Deletion Test	Kato N, Sa'Adah N, Rochmah MA, Harahap NI, NurputrA DK, Sato H, Nishimura N	KOBE J.MED.SCI	In Press	国内
A study of Valproic ACID For patients with spinal muscular Atrophy. Neurology	Saito T, NurputrA DK, Harahap NI, Indra S.K.Harahap, Yamamoto	Neurology And Clinical Neuroscience	2014	国外

And Clinical Neuroscience	H, Muneshige E, Nishizono H, Matsumura T, Fujimura H, Sakoda S, Saito K, Nishio H			
A novel Evaluation method of survival motor neuron protein As A Biomarker of spinal muscular Atrophy By Imaging Flow Cytometry	Arakawa M, Arakawa R, Tatsumi S, Aoki R, Saito K, Nomoto A	Biochem Biophys REs Commun	2014	国外
Molecular Epidemiology And Clinical spectrum of Hereditary spas tic paraplegia In the Japanese population Based on Comprehensive mutational Analyses	Ishiura H, Takahashi Y, Hayashi T, Saito K, Furuya H, Watanabe M, Murata M, Suzuki M, Sugiura A, Sawai S, Shibuya K, Ueda N, Ichikawa Y, Kanazawa I, Goto J, Tsuji S	J Hum Genet	2014	国外
Overlapping micro Deletions Involving 15q22.2 narrow the Critical region For Intellectual Disability to NARG2 And RORA.	Yamamoto T, Mencarelli A, DI Marco C, MUCCIOLO M, Vascotto M, Balestri P, GérArD M, Mathieu-Dramard M, Andrieux J, Breuning M, Hoffer MJV, Ruivenkamp CAL, Shimada S, Sangu N, Shimojima K, Umezu R, Kawame H, Matsuo M, Saito K. Renier AI, Mari F	Eur J MED Genet	2014	国外

<p>Biochemical And molecular Analysis of 13 Japanese patients with β-Ureidopropionase Deficiency Demonstrates HIGH prevalence of the C.977G > A (p.R326Q) mutation</p>	<p>Nakajima Y, Meijer J & Dobritzsch D, Ito T, Meinsma R, Abeling NGGM, Roelofsen J, Zoetekouw L, Watanabe Y, Tashiro K, LEE T, Takeshima Y, Mitsubuchi H, Yoneyama A, Ohta K, Eto K, Saito K, Kuhara T, Van Kuilenburg ABP. Clinical</p>	<p>J Inherit Metab Dis</p>	<p>2014</p>	<p>国外</p>
<p>THE Spectrum of ZEB2 Mutations Causing the Mowat-Wilson Syndrome In Japanese Populations</p>	<p>Yamada Y, Nomura N, Yamada K, Matsuo M, Suzuki Y, Sameshima K, Kimura R, Yamamoto Y, Fukushi D, Fukuhara Y, Ishihara N, Nishi E, Imataka G, Suzumura H, Hamano S-I, Shimizu K, Iwakoshi M, Ohama K, Ohta A, Wakamoto H, Kajita M, Miura K, Yokochi K, Kosaki K, Kuroda T, Kosaki R, Hiraki Y, Saito K, Mizuno S, Kurosawa K, Okamoto N, Wakamatsu N</p>	<p>Am J MED Genet Part A</p>	<p>2014</p>	<p>国外</p>

Intragenic mutations In SMN1 may Contribute more significantly to Clinical severity than SMN2 Copy numbers In some spinal muscular Atrophy (SMA) patients	Yama moto T, Sato H, LAI PS, Nurture DK, Harahan NI, Morikawa S, Nishimura N, Kurashige T, Ohshita T, Nakajima H, Yamada H, Nishida Y, Toda S, Takanashi J, Takeuchi A, Tohyama Y, Kubo Y, Saito K, Takeshima Y, Matsuo M, Nishio H	Brain Dev	2014	国外
sibling Case of Wolfram syndrome with A novel mutation Y652X In WFS1	Iwaki N, Fukawa K, Matuo M, Urano M, Watanabe M, Ono Y, Tanabe K, Tanizawa Y, Ogata M, IDE R, Takizawa M, Nagata S, Osawa M, Uchigata Y, Saito K. A	Diabetol Int	2014	国外
Corticosteroid therapy For Duchene muscular Dystrophy: Improvement of psychomotor Function	Sato Y, Yamauchi A, Urano M, Kondo E, Saito K	Pediatr Neurol	2014	国外

研究課題名「発作性運動誘発性舞蹈アテトーゼ（PKD）の重症度評価及びQOLに関する研究」				
機関名：名古屋市立大学大学院医学研究科新生児・小児医学分野				
1．学会等における口頭・ポスター発表				
発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
Truncating mutation of <i>NFIA</i> Causes A Brain malformation And urinary tract Defect. 64th Annual Meeting of American Society of Human Genetics	Yutaka Negishi, Ayako Hattori, Ikumi Hori, Naoki Ando, Fuyuki Miya, Tsunoda Tatsuhiko, Nobuhiko Okamoto, Mitsuhiro Kato, Mami Yamasaki, Yonehiro Kanemura, Kenjiro Kozaki, <u>Shinji Saitoh</u>	Sandi Ego	2014	国外
NFIA 遺伝子変異は 1p32-p31 欠失症候群の中核症状を規定する	根岸豊、堀いくみ、服部文子、安藤直樹、齋藤伸治、水野健太郎、宮冬樹、角田達彦、岡本伸彦、加藤光広、山崎麻美、金村米博、小崎健次郎	第 59 回日本人類遺伝学会	2014	国内
水無脳症を呈した TUBA1A 遺伝子異常の一例	横井摂理、石原尚子、夏目淳、堤真紀子、大江瑞恵、加藤武馬、稲垣秀人、柳原格、 <u>齋藤伸治</u> 、倉橋浩樹	第 59 回日本人類遺伝学会	2014	国内
2．学会誌・雑誌等における論文掲載				

掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所 （学会誌・雑誌 等名）	発表した時期	国内・ 外の別
Episodic tremors representing Cortical myoclonus Are Characteristic In Angel man syndrome Due to UBE3A mutations	Goto M, Saito Y, Honda R, Saito T, Sugai K, Matsuda Y, Miyatake C, Takeshita E, Ishiyama A, Komaki H, Nakagawa E, Sasaki M, Uto C, Kikuchi K, Motoki T, <u>Saitoh S</u>	<i>Brain Dev</i>	Pub AHEAD of print	国外
Homoplasmy of A mitochondrial 3697G>A mutation Causes LEIGH syndrome	Negishi Y, Hattori A, Takeshita E, SAKAI C, Ando N, Ito T, Goto Y-I, <u>Saitoh S</u>	<i>J Hum Genet</i>	2014	国外
KIF1A mutation In A patient with progressive neurodegeneration	Okamoto N, Miya F, Tsunoda T, Yanagihara K, Kato M, <u>Saitoh S</u> , Yamasaki M, Kanemura Y, Kosaki K	<i>J Hum Genet</i>	2014	国外
Targeted Next-Generation sequencing In the Diagnosis of neurodevelopmental Disorders	Okamoto N, Miya F, Tsunoda T, Kato M, <u>Saitoh S</u> , Yamasaki M, Shimizu A, Torii C, Kanemura Y, Kosaki K	<i>Clin Genet</i>	Pub AHEAD of print	国外

<p>Truncating mutation In <i>NFIA</i> Causes Brain malformation And urinary tract Defects</p>	<p>Negishi Y, Miya F, Hattori A, Mizuno K, Hori I, Ando N, Okamoto N, Kato M, Tsunoda T, Yamasaki M, Kanemura Y, Kosaki K, <u>Saitoh S</u></p>	<p><i>Hum Genome Vary 2</i></p>	<p>2015</p>	<p>国外</p>
---	--	-------------------------------------	-------------	-----------

研究課題名「発作性運動誘発性舞蹈アテトーゼ（PKD）の重症度評価及び QOL に関する研究」				
機関名：長崎大学医学部医学科臨床医学内科学第一				
1．学会等における口頭・ポスター発表				
発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
2．学会誌・雑誌等における論文掲載				
掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所（学会誌・雑誌等名）	発表した時期	国内・外の別
重症筋無力症診療ガイドライン 2014 日本神経学会	白石裕一 福留隆 泰 本村政勝	「重症筋無力症診療ガイドライン」 作成委員会	2014	国内
重症筋無力症-診療 New Standards	白石裕一	IVIG Clinical Neuroscience	2014	国内