

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）
総括研究報告書

小児科・産科領域疾患の大規模遺伝子配列解析ネットワークとエピゲノム解析拠点整備
（H26 - 委託(難) - 一般 - 082）

研究代表者 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

研究要旨：

成育疾患、特に、小児科・産科領域の難治性疾患や稀少疾患に対し、次世代シーケンサー等の大量配列解析装置を用いた網羅的な遺伝子解析とエピゲノム解析を行い、関連遺伝因子を解明する事を目的とする。これまでの研究代表者および分担研究者らの研究実績に引き続き、本研究事業の遂行に不可欠な次世代シーケンサーによるデータの取得とバイオインフォマティクなデータ解析系を構築・改良と、臨床的診断を目的とした遺伝子解析支援を中心に進めた。本年度は、717 症例に対し、全エクソン配列解析を中心とした解析を行った。

研究分担者 氏名

呉 繁夫 東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野・教授
青木洋子 東北大学大学院医学系研究科遺伝病学分野・准教授
中山啓子 東北大学大学院医学系研究科細胞増殖制御分野・教授
青木正志 東北大学大学院医学系研究科神経内科学・青木正志
梅澤明弘 独立行政法人国立成育医療研究センター・副所長
秦健一郎 独立行政法人国立成育医療研究センター周産期病態研究部・部長
深見真紀 独立行政法人国立成育医療研究センター分子内分泌研究部・部長
松本健治 独立行政法人国立成育医療研究センター免疫アレルギー研究部・部長
小野寺雅史 独立行政法人国立成育医療研究センター成育医遺伝研究部・部長
東範行 国立成育医療研究センター 眼科 / 細胞医療研究室・医長 / 室長
藤原成悦 独立行政法人国立成育医療研究センター母児感染研究部・部長
田上昭人 独立行政法人国立成育医療研究センター薬剤治療研究部・部長
新関寛徳 国立成育医療研究センター 皮膚科・医長
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

小原収 かずさDNA研究所 技術開発研究部・教授

緒方勤 浜松医科大学小児科・教授

正宗淳 東北大学大学院医学系研究科消化器病態学分野・准教授

新堀哲也 東北大学大学院医学系研究科遺伝病学分野・助教

倉橋浩樹 藤田保健衛生大学総合医科学研究部 分子遺伝学研究部門・教授

齋藤滋 富山大学大学院医学薬学研究部産科婦人科・教授

A. 研究目的

次世代シーケンサー等の大規模配列解析装置を駆使し、小児科・産科領域の難治性疾患や稀少疾患の関連遺伝因子を解明する事を目的とする。多くの小児先天性疾患、異常妊娠は、稀少性に加え、点変異や微細欠失、多因子、de novo 変異、エピゲノム変異の背景があると推測され、次世代シーケンサーやマイクロアレイ技術による網羅的配列解析が必須かつ極めて有効と期待される。

B. 研究方法

1. シーケンサーならびに周辺機器

次世代シーケンシング (NGS) にはイルミナ社 HiSeq2500 一台、HiSeq1500 一台、MiSeq 一台を使用した。周辺機器として、ゲノム DNA 断片化にはアコースティックソルビライザー Covaris S220、BRAVO ライブラリ作製自動化システム、DNA/RNA 分析装置バイオアナライザー、自動 DNA 断片ゲル抽出装置ピピンプレッブなどを使用した。検証のためのサンガーシーケンシングには ABI3130xl, ABI3500 を使用した。

2. NGS ライブラリー作製実験系

全エクソン対象エクソーム解析
使用するゲノム DNA 濃度は picogreen 定量キット (Invitrogen) により定量し、1-2 ug をゲノムライブラリー - 作製に供した。エクソン領域の濃縮には SureSelect Human All Exon V5 キットを用いた。大部分の工程において自動化システムを使用した。DNA ライブラリーの評価 (サイズ確認・濃度推定) には Bioanalyzer (Agilent) もしくは TapeStation(Agilent) を用いた。

カスタムリシーケンシングには、Haloplex 法あるいは IonAmpliseq 法を用いた。後者については、イルミナ社シーケンサーでのデータ取得が可能となるような改変プロトコルを開発した。

RNA-seq ライブラリー
イルミナ社 TruSeq RNA Sample Prep Kit v2, TruSeq Stranded mRNA Sample Prep Kit, 微量化対応キットを依頼者の目的に応じて使い分けた。

3. エピゲノム解析系の構築

ゲノムワイドな DNA メチル化解析法として、PBAT (post-bisulfite adaptor tagging)法ならびに RRBS (Reduced Representation Bisulfite Sequencing)法を実施できる体制を整備した。また転写因子結合部位ならびにヒストン修飾状態をゲノムワイドに解析する方法である ChIP-seq を実施できる体制を構築した。各手法の詳細は、研究分担者・秦の報告書に記載した。

4. データ解析系

エクソームデータ、RNA-seq データ、RRBS などの bisulfite-seq データ、ChIP-seq データをマッピング・定量化 (発現レベル・メチル化レベル)・可視化するための解析パイプラインを構築した。

(倫理面への配慮)

本研究は、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に基づいて計画され、本センターおよび連携研究者の所属する機関の倫理委員会承認を得て行っている。すべての検体は、書面で患者本人もしくは代諾者からインフォームドコンセントを得た後に採取され、各医療機関で匿名化された。網羅的遺伝子解析については、説明書・同意書を用いて同意を取得した。

C. 研究結果

1. 疾患検体群を対象とした次世代シーケンサー解析・アレイ解析

本事業に参加している分担研究者から提供された検体と、全国 45 か所の研究協力機関から寄せられたヒト疾患検体を中心に、本年度は 717 症例の解析を行った。本年度のシーケンス実績内訳を表 1 に示した。

2. エピゲノム解析系の構築

ChIPseq 解析ならびに DNA メチル化解析法である RRBS 法についてサンプル調整ならびにライブラリー作製工程のプロトコルを整備し、技術習得を希望する研究グループにプロトコルを配布し、技術指導を実施した。

ChIPseq 解析を例にその概要を記す。ChIPseq 解析は クロマチン免疫沈降 (ChIP) 定量 PCR による ChIP 効率と特異性の評価 (ChIP-qPCR)、ライブラリ作製、シーケン

シング、データ解析の工程を含む。の工程についてプロトコールを作成し、技術習得を希望するグループ担当者のトレーニングに活用した。図 1A に例として ChIP 実験プロトコール冒頭を示した。6 種類の代表的なヒストン修飾について ChIP-qPCR の positive control となるゲノム領域を選び PCR プライマーを設定した。それらのプライマーを用いた定量 PCR 実験法とデータ解析方法をまとめたプロトコール冒頭と、解析結果例を図 1B に示した。またの工程を経て Integrated Genome Viewer (IGV) で可視化したヒストン修飾 ChIPseq データの例を図 1C に示した。

3. 次世代シーケンサーデータ解析系

リーシケンシング解析

本研究班独自に、次世代シーケンサーデータ解析のためのパイプラインを構築した(図 2)。本パイプラインは Linux 等、UNIX ライクな環境の CUI で動作する。コマンド入力に馴染みのないユーザでも利用し易いように、特に設定変更の必要がなければコマンド 1 つで動作するように設計した。また Linux 初心者にも使いやすいよう施設内ウェブサイトには使用法解説を掲示した(図 3)。すでに当研究所内で得られた 500 検体以上の全エクソンエクソーム解析データに対しての解析実績がある。

トランスクリプトームデータ解析

i) 二次解析 (マッピング)

RNA-seq ライブラリーのシーケンスデータ (fastq ファイル) のマッピング工程をパイプライン化した。このパイプラインは、Cutadapt によるアダプター配列除去、低クオリティー塩基除去 (独自スクリプト)、tophat2 によるリフェレンスゲノム配列へのマッピング、picard による PCR 重複配列除去、samtools による bam ファイル作出の工程から成る。

ii) Avadis NGS を用いた三次解析

分担研究者らの利便性のために、コママーシャルに入手できる Avadis NGS ソフトウェアによる解析環境を整備した。複数サンプル間での遺伝子発現量比較、スプライスアイソフォーム毎の発現量比較、新規アイソフォームの検出、SNP 情報を用いたアレル別発現解析、gene ontology 解析、パスウェイ解析などに利用した。

エピゲノムデータ解析系の構築
研究分担者・秦の報告書を参照されたい。

D. 考察

本研究事業の支援により、エクソーム解析、リシークエンシング、RNA-seq 等の独自の解析系 (パイプライン) を構築運用し、希少疾患症例に対して詳細な解析を短期間で実行することが可能となった。希少疾患の新規因子同定やエピゲノム解析においては、まだ確立されていない手技を駆使した詳細な解析が必要であり、独自にライブラリー作製からインフォマティクスまでを完結させることが必須である。特に、高精度に変異・多型候補の検出が可能になると共に、既存のデータベースから得られる標準配列にうまくマッピングできない変異・多型候補等が多数存在することが表面化してきた。日本人集団の標準配列情報が必須であるがを基に得られたものでないことが原因と考えられる。昨年度までに、研究代表者らを含む 5 つの厚労研究班が公開した日本人約 1,200 人分の多型情報は (Human Genetic Variation Browser: <http://www.genome.med.kyoto-u.ac.jp/SnpDB/>) 多型の判定に非常に有用であった。

今後は、次世代シーケンサーの急速な普及と共に、臨床医から、あるいは一般の方々からの遺伝子検査の要望が高まると予想される。その一方で、本邦における持続可能な遺伝子検査の体制構築に向けて、問題点の整理と解決は喫緊の課題であると考えられる。本研究事業を通して明らかのように、効率的かつ正確な遺伝子検査を提供するにはある程度の拠点集約化が必要であり、また、費用の面からは厳密な適応基準の作成が、さらには、結果返却に伴う学術的・倫理的・法的対応に関する支援体制、等の整備が挙げられる。

6. 結論

小児科・産科領域の希少疾患や難治性疾患の遺伝因子の解明と、遺伝子診断支援を目的とし、次世代シーケンサーを用いたゲノム・エピゲノム解析体制を整備した。本年度は全エクソン配列解析を中心に、717 症例の解析を行った。本研究事業により、高度の遺伝子診断技術が提供可能となり、今後は遺伝子診断支援体制の実装化に向けた、より具体的な運用体制の検証が急務であると考えられる。

7. 研究発表

1. 論文発表

- 1). Fujiwara I, Murakami Y, Niihori T, Kanno J, Hakoda A, Sakamoto O, Okamoto N, Funayama R, Nagashima T, Nakayama K, Kinoshita T, Kure S, Matsubara Y, Aoki Y.: Mutations in PIGL in a patient with Mabry syndrome. *Am J Med Genet A*. 2015 Feb 23.
- 2). Nakano E, Masamune A, Niihori T, Kume K, Hamada S, Aoki Y, Matsubara Y, Shimosegawa T.: Targeted Next-Generation Sequencing Effectively Analyzed the Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Gene in Pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 2014 Dec 10. [Epub ahead of print]
- 3). Nishi E, Mizuno S, Nanjo Y, Niihori T, Fukushima Y, Matsubara Y, Aoki Y, Kosho T.: A novel heterozygous MAP2K1 mutation in a patient with Noonan syndrome with multiple lentiginos. *Am J Med Genet A*. 2015 Feb;167(2):407-11.
- 4). Izumi R, Niihori T, Suzuki N, Sasahara Y, Rikiishi T, Nishiyama A, Nishiyama S, Endo K, Kato M, Warita H, Konno H, Takahashi T, Tateyama M, Nagashima T, Funayama R, Nakayama K, Kure S, Matsubara Y, Aoki Y, Aoki M.: GNE myopathy associated with congenital thrombocytopenia: a report of two siblings. *Neuromuscul Disord*. 2014 Dec;24(12):1068-72.
- 5). Inoue S, Moriya M, Watanabe Y, Miyagawa-Tomita S, Niihori T, Oba D, Ono M, Kure S, Ogura T, Matsubara Y, Aoki Y.: New BRAF knockin mice provide a pathogenetic mechanism of developmental defects and a therapeutic approach in cardio-facio-cutaneous syndrome. *Hum Mol Genet*. 2014 Dec 15;23(24):6553-66.
- 6). Dragneva S, Szyska-Niagolov M, Ivanova A, Mateva L, Izumi R, Aoki Y, Matsubara Y.: Seven Novel Mutations in Bulgarian Patients with Acute Hepatic Porphyrins (AHP). *JIMD Rep*. 2014;16:57-64.
- 7). Ogata T, Niihori T, Tanaka N, Kawai M, Nagashima T, Funayama R, Nakayama K, Nakashima S, Kato F, Fukami M, Aoki Y, Matsubara Y.: TBX1 mutation identified by exome sequencing in a Japanese family with

22q11.2 deletion syndrome-like craniofacial features and hypocalcemia. *PLoS One*. 2014 Mar 17;9(3):e91598.

- 8). Kon M, Suzuki E, Dung VC, Hasegawa Y, Mitsui T, Muroya K, Ueoka K, Igarashi N, Nagasaki K, Oto Y, Hamajima T, Yoshino K, Igarashi M, Kato-Fukui Y, Nakabayashi K, Hayashi K, Hata K, Matsubara Y, Moriya K, Ogata T, Nonomura K, Fukami M.: Molecular basis of non-syndromic hypospadias: systematic mutation screening and genome-wide copy-number analysis of 62 patients. *Hum Reprod*. 2015 Mar;30(3):499-506.

2. 学会発表

(招待講演)

- 1). 松原 洋一 : 「RAS-MAPK 症候群 (RASopathies)をめぐって～希少疾患研究の展望」 第18回小児内分泌研究会特別講演, 2014/7/5
- 2). 松原 洋一 : 「小児疾患の遺伝子解析～最近の進歩～」 第15回熊本内分泌代謝フォーラム, 2014/9/12
- 3). 松原 洋一 : 「小児慢性特定疾患と遺伝子診断」 第48回日本小児内分泌学会学術集会シンポジウム, 2014/9/27

(一般演題)

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 取得特許

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究委託費
難治性疾患等実用化研究事業

小児科・産科領域疾患の大規模遺伝子解析
ネットワークとエピゲノム解析拠点整備
に関する研究

26-委託(難)-一般-082

平成 26 年度 委託業務成果報告書

業務主任者 松原 洋一

平成 27(2015)年 3 月

目 次

I. 委託業務成果報告(総括)

小児科・産科領域疾患の大規模遺伝子配列解析ネットワークと エピゲノム解析拠点整備に関する研究 松原 洋一 (資料) ChIP-seq解析プロトコルの整備 など	1
--	---

II. 委託業務成果報告(業務項目)

1. 小児難病の遺伝的背景解明へ向けての家系収集とエクソーム解 析に関する研究 呉 繁夫	9
2. 次世代シーケンサーを駆使した先天性疾患の遺伝子解析と 病態解明に関する研究 青木 洋子	12
3. 次世代シーケンサー解析基盤の整備に関する研究 中山 啓子	16
4. 神経変性疾患・遺伝性筋疾患の遺伝子解析に関する研究 青木 正志	19
5. 遺伝子解析ネットワーク体制とデータベースの構築に関する研究 梅澤 明弘	21
6. 異常妊娠の解析と日本人正常妊娠リファレンスデータの整備・ エピゲノム解析手法の開発に関する研究 奏 健一郎	23
7. 性分化異常、小児内分泌疾患、先天奇形症候群に関する情報 収集と解析 深見 真紀	30
8. 新生児消化管アレルギー児の腸内細菌のメタゲノム解析 に関する研究 松本 健治	40
9. 遺伝性眼疾患の遺伝子変異の検索に関する研究 東 範行	43
10. 先天性免疫不全症の情報収集と解析に関する研究 藤原 成悦、小野寺 雅史	45
11. 胆道閉鎖症、細胞医療に用いる細胞の安全性評価 に関する研究 田上 昭人	49
12. 難治性・先天性皮膚疾患に関する全エクソーム解析研究 新関 寛徳	53

13.	本邦における適正かつ持続可能な遺伝子診断体制構築に関する研究 小崎 健次郎	57
14.	希少難病遺伝子診断法の開発に関する研究 小原 収	60
15.	小児内分泌疾患、先天奇形症候群に関する情報収集と解析 緒方 勤	66
16.	次世代シーケンサーを用いた新規膵炎関連遺伝子異常の探索に関する研究 正宗 淳 (資料)慢性膵炎患者におけるCFTR遺伝子多型 など	72
17.	次世代シーケンサーを駆使した希少遺伝性難病の原因解明に関する研究 新堀 哲也	77
18.	染色体異常の発生メカニズムに関する研究 倉橋 浩樹	80
19.	早産の予防、治療を目的とした次世代シーケンサーの活用に関する研究 齋藤 滋	83
III.	学会等発表実績	87
IV.	研究成果の刊行物・別刷	108

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
TBX1 mutation identified by exome sequencing in a Japanese family with 22q11.2 deletion syndrome-like craniofacial features and hypocalcemia.	Ogata T, Niihori T, Tanaka N, Kawai M, Nagashima T, Funayama R, Nakayama K, Nakashima S, Kato F, Fukami M, Aoki Y, Matsubara Y	PLoS One.	2014	国外
<u>Seven Novel Mutations in Bulgarian Patients with Acute Hepatic Porphyrrias (AHP).</u>	Dragneva S, Szyszka-Niagolov M, Ivanova A, Mateva L, Izumi R, Aoki Y, Matsubara Y.	JIMD Rep.	2014	国外
<u>New BRAF knockin mice provide a pathogenetic mechanism of developmental defects and a therapeutic approach in cardio-facio-cutaneous syndrome.</u>	Inoue SI, Moriya M, Watanabe Y, Miyagawa-Tomita S, Niihori T, Oba D, Ono M, Kure S, Ogura T, Matsubara Y, Aoki Y.	Hum Mol Genet.	2014	国外
<u>GNE myopathy associated with congenital thrombocytopenia: A report of two siblings.</u>	Izumi R, Niihori T, Suzuki N, Sasahara Y, Rikiishi T, Nishiyama A, Nishiyama S, Endo K, Kato M, Warita H, Konno H, Takahashi T, Tateyama M, Nagashima T, Funayama R, Nakayama K, Kure S, Matsubara Y, Aoki Y, Aoki M.	Neuromuscul Disord.	2014	国外
Targeted Next-Generation Sequencing Effectively Analyzed the Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Gene in Pancreatitis.	Nakano E, Masamune A, Niihori T, Kume K, Hamada S, Aoki Y, Matsubara Y, Shimosegawa T.	Dig Dis Sci.	2014	国外
<u>A novel heterozygous MAP2K1 mutation in a patient with Noonan syndrome with multiple lentigines.</u>	Nishi E, Mizuno S, Nanjo Y, Niihori T, Fukushima Y, Matsubara Y, Aoki Y, Kosho T.	Am J Med Genet A.	2014	国外
<u>Molecular basis of non-syndromic hypospadias: systematic mutation screening and genome-wide copy-number analysis of 62 patients.</u>	Kon M, Suzuki E, Dung VC, Hasegawa Y, Mitsui T, Muroya K, Ueoka K, Igarashi N, Nagasaki K, Oto Y, Hamajima T, Yoshino K, Igarashi M, Kato-Fukui Y, Nakabayashi K, Hayashi K, Hata K, Matsubara Y, Moriya K, Ogata T, Nonomura K,	Hum Reprod.	2015	国外

	Fukami M.			
Lack of genomic rearrangements involving the aromatase gene <i>CYP19A1</i> in breast cancer.	Fukami M*, Suzuki J, Nakabayashi K, Tsunashima R, Ogata T , Shozu M, Noguchi S:	<i>Breast Cancer</i>	2014	国外
Long term follow up study for a patient with Floating-Harbor syndrome due to a hotspot <i>SRCAP</i> mutation.	Nagasaki K*, Asami T, Sato H, Ogawa Y, Kikuchi T, Saitoh A, Ogata T , Fukami M:	<i>Am J Med Genet A</i>	2014	国外
Aromatase excess syndrome in a family with upstream deletion of <i>CYP19A1</i> .	Shihara D, Miyado M, Nakabayashi K, Shozu M, Nagasaki K, Ogata T , Fukami M*:	<i>Clin Endocrinol</i>	2014	国外
Compound heterozygous deletions in pseudoautosomal region 1 in an infant with mild manifestations of Langer mesomelic dysplasia.	Tsuchiya T, Shibata M, Numabe H, Jinnno T, Nakabayashi K, Nishimura G, Nagai T, Ogata T , Fukami M*:	<i>Am J Med Genet A</i>	2014	国外
Disorder of sex development in an infant with molecularly confirmed 46,XY,+der(10)t(10;21)(q21.1;q21.3),-21	Yagasaki H*, Nakane T, Saito T, Koizumi K, Kobayashi K, Ogata T :	<i>Am J Med Genet A</i>	2014	国外
Prenatal Genetic testing for a microdeletion at chromosome 14q32.2 imprinted region leading to upd(14)pat-like phenotype.	Sasaki A, Sumie M, Eada S, Kosaki R, Kurosawa K, Fukami M, Sago H, Ogata T , Kagami M*:	<i>Am J Med Genet A</i>	2014	国外
Hypertrophic cells in hypophagic intrauterine growth retarded rats without catch-up growth.	Kitsuda K*, Yamaguchi R, Nagata E, Nakagawa Y, Ohzeki T, Ogata T , Ishii M, Nakanishi T:	<i>Kitasato Med J</i>	2014	国外

<p>IMAGE syndrome: clinical and genetic implications based on Investigations in three Japanese patients.</p>	<p>Kato F, Hamajima T, Hasegawa T, Amano N, Horikawa R, Nishimura G, Nakashima S, Fuke T, Sano S, Fukami M, Ogata T*:</p>	<p><i>Clin Endocrinol</i></p>	<p>2014</p>	<p>国外</p>
<p>Genome-wide parent-of-origin DNA methylation analysis reveals the intricacies of the human imprintome and suggests a germline methylation independent establishment of imprinting.</p>	<p>Court F, Tayama C, Romanelli V, Martin-Trujillo A, Iglesias-Platas I, Okamura K, Sugahara N, Simon C, Moore H, Harness J, Keirstead H, Vicente Sanchez-Mut J, Kaneki E, Lapunzina P, Soejima H, Wake N, Esteller M, Ogata T, Hata K, Nakabayashi K, Monk D*:</p>	<p><i>Genome Res</i></p>	<p>2014</p>	<p>国外</p>
<p>Identification and functional characterization of two novel <i>NPR2</i> mutations in Japanese patients with short stature.</p>	<p>Amano N, Mukai T, Ito Y, Narumi S, Tanaka T, Yokoya S, Ogata T, Hasegawa T*:</p>	<p><i>J Clin Endocrinol Metab</i></p>	<p>2014</p>	<p>国外</p>
<p><i>TBX1</i> mutation identified by exome sequencing in a Japanese family with 22q11.2 deletion syndrome-like craniofacial features and hypocalcemia.</p>	<p>Ogata T*, Niihori T, Tanaka N, Kawai M, Nagashima T, Funayama R, Nakayama K, Nakashim S, Kato F, Fukami M, Aoki Y, Matsubara Y:</p>	<p><i>PLoS One</i></p>	<p>2014</p>	<p>国外</p>

<p>A missense single-nucleotide polymorphism in the sialic acid acetyl esterase gene is associated with anti-PIT-1 antibody syndrome.</p>	<p>Yamamoto M, Iguchi G, Bando H, Fukuoka H, Suda K, Takahashi M, Nishizawa H, Matsumoto R, Tojo K, Mokubo A, Ogata T, Takahashi Y*:</p>	<p><i>Endocr J</i></p>	<p>2014</p>	<p>国外</p>
<p>Mutation Spectrum and Phenotypic Variation in Nine Patients with SOX2 abnormalities.</p>	<p>Suzuki J, Azuma N, Dateki S, Soneda S, Muroya K, Yamamoto Y, Saito R, Sano S, Nagai T, Wada H, Endo A, Urakami T, Ogata T, Fukami M*:</p>	<p><i>J Hum Genet</i> 59</p>	<p>2014</p>	<p>国外</p>
<p>Uniparental disomy of chromosome 8 leading to homozygosity of a <i>CYP11B1</i> mutation in a patient with congenital adrenal hyperplasia: Implication for a rare etiology of an autosomal recessive disorder.</p>	<p>Matsubara K, Kataoka N, Ogita S, Sano S, Ogata T, Fukami M*, Katsumata N:</p>	<p><i>Endocr J</i></p>	<p>2014</p>	<p>国外</p>
<p><u>Early vitamin K deficiency bleeding in a neonate associated with maternal Crohn's disease.</u></p>	<p>Ohishi A, Nakashima S, Ogata T, Iijima S:</p>	<p><i>J Perinatol</i></p>	<p>2014</p>	<p>国外</p>
<p><u>De novo frameshift mutation in fibroblast growth factor 8 in a male patient with gonadotropin deficiency.</u></p>	<p>Suzuki E, Yatsuga S, Igarashi M, Miyado M, Nakabayashi K, Hayashi K, Hata K, Umezawa A, Yamada G, Ogata T, Fukami M*:</p>	<p><i>Horm Res Paediatr</i></p>	<p>2014</p>	<p>国外</p>

<p>Rationale and study design of the Japan environment and children's study (JECS).</p>	<p>Kawamoto T, Nitta H, Murata K, Toda E, Tsukamoto N, Hasegawa M, Yamagata Z, Kayama F, Kshir, Ohya Y, Saito H, Sago H, Okuyama M, Ogata T, Yokoya S, Koresawa Y, Shibata Y, Nakayama S, Michikawa T, Takeuchi A, Saitoh H:</p>	<p><i>BMC Public Health</i> 2014 Jan 10; 14:25.</p>	<p>2014</p>	<p>国外</p>
<p>A novel <i>de novo</i> point mutation of OCT-binding site in the <i>IGF2/H19</i>-imprinting control region in a patient with Beckwith-Wiedemann syndrome patient.</p>	<p>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*:</p>	<p><i>Clin Genet</i></p>	<p>2014</p>	<p>国外</p>

<p>Comprehensive and quantitative multilocus methylation analysis reveals the susceptibility of specific imprinted differentially methylated regions (DMRs) to aberrant methylation in Beckwith-Wiedemann syndrome with epimutations.</p>	<p>Maeda T, Higashimoto K, Jozaki K, Hitomi H, Nakabayashi K, Makita Y, Tonoki H, Okamoto N, Takada F, Ohashi H, Migita M, Kosaki R, Matsubara K, Ogata T, Matsuo M, Hamasaki Y, Ohtsuka Y, Nishioka K, Joh K, Mukai T, Hata K, Soejima H*:</p>	<p><i>Genet Med</i></p>	<p>2014</p>	<p>国外</p>
<p>Genome-wide copy number analysis and systematic mutation screening in 58 patients with hypogonadotropic hypogonadism.</p>	<p>Izumi Y, Suzuki E, Kanzaki S, Yatsuga S, Kinjo S, Igarashi M, Maruyama T, Sano S, Horikawa R, Sato N, Nakabayashi K, Hata K, Umezawa A, Ogata T, Yoshimura Y, Fukami M*:</p>	<p><i>Fertil Steril</i></p>	<p>2014</p>	<p>国外</p>
<p>Hemodynamic assessment in a child with renovascular hypertension using time-resolved three-dimensional cine phase-contrast MRI.</p>	<p>Ishikawa T*, Takehara Y, Yamashita S, Iwashima S, Sugiyama M, Wakayama T, Johnson K, Wieben O, Sakahara H, Ogata T:</p>	<p><i>J Magn Reson Imaging</i></p>	<p>2015</p>	<p>国外</p>

<p>Clinical and molecular studies in four patients with <i>SRY</i>-positive 46,XX testicular disorders of sex development: implications for variable sex development and genomic rearrangements.</p>	<p>Nakashima S, Oishi A, Takada F, Kawamura H, Igarashi M, Fukami M, <u>Ogata T</u>∗:</p>	<p><i>J Hum Genet</i></p>	<p>2014</p>	<p>国外</p>
<p>Japanese founder duplications/triplications involving <i>BHLHA9</i> 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 K, 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, <u>Ogata T</u>∗:</p>	<p><i>Orphanet J Rare Dis</i></p>	<p>2014</p>	
<p>Epimutations of the IG-DMR and the <i>MEG3</i>-DMR at the 14q32.2 imprinted region in two patients with Silver-Russell syndrome-compatible phenotype.</p>	<p>Kagami M, Mizuno S, Matsubara K, Nakabayashi K, Sano S, Fuke T, Fukami M, <u>Ogata T</u>∗:</p>	<p><i>Eur J Hum Genet</i> (in press)</p>		<p>国外</p>
<p>Hypogonadotropic hypogonadism in a female patient previously diagnosed as having Waardenburg syndrome due to a <i>SOX10</i> mutation.</p>	<p>Izumi Y, Musha I, Suzuki E, Iso M, Jinno T, Horikawa R, Amemiya S, <u>Ogata T</u>, Fukami M, Ohtake A:</p>	<p><i>Endocrine</i> (in press)</p>		<p>国外</p>

<p>Silver-Russell syndrome without body asymmetry in three patients with duplications of maternally derived chromosome 11p15 involving <i>CDKN1C</i>.</p>	<p>Nakashima S, Kato F, Kosho T, Nagasaki K, Kikuchi T, Kagami M, Fukami M, Ogata T*:</p>	<p><i>J Hum Genet</i> (in press)</p>		<p>国外</p>
<p>Detecting copy number variations in whole exome sequencing data using exome hidden markov model - an expectation of “exome-first” approach.</p>	<p>Miyatake S, Koshimizu E, Fujita A, Fukai R, Imagawa E, Ohba C, Kuki I, Makita Y, Ogata T, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Saitu H, <u>Matsumoto N</u>*:</p>	<p><i>J Hum Genet</i> (in press)</p>		<p>国外</p>
<p>Copy-number variations in Y chromosomal azoospermia factor regions identified by multiplex ligation-dependent probe amplification.</p>	<p>Saito K, Miyado M, Kobori Y, Tanaka Y, Ishikawa H, Yoshida A, Katsumi M, Saito H, Kubota T, Okada H, <u>Ogata T</u>, Fukami M*:</p>	<p><i>J Hum Genet</i> (in press)</p>		<p>国外</p>
<p>Comprehensive clinical studies in 34 patients with molecularly defined UPD(14)pat and related conditions (Kagami-Ogata syndrome).</p>	<p>Kagami M, Kurosawa K, Miyazaki O, Ishino F, Matsuoka K, Ogata T*:</p>	<p><i>Eur J Hum Genet</i> (in press)</p>		<p>国外</p>
<p>Novel splice site mutation in <i>MAMLD1</i> in a patient with hypospadias.</p>	<p>Igarashi M, Wada Y, Kojima Y, Miyado M, Nakamura M, Muroya K, Mizuno K, Hayashi Y, Nonomura K, Jofri K, Ogata T, Fukami M*:</p>	<p><i>Sex Dev</i> (in press)</p>		<p>国外</p>

<p>Molecular basis of non-syndromic hypospadias: Systematic mutation screening and genome-wide copy-number analysis of 62 patients.</p>	<p>Kon M, Suzu ki E, Dung VC, Hasegawa Y, Mitsui T, Muroya K, Ueoka K, Igarashi N, Nagasaki K, Oto Y, Hamajima T, Yoshino K, Igarashi M, Kato-Fukui Y, Nakabayashi K, Hayashi K, Hata K, Matsubara Y, Moriya K, Ogata T, Nonomura K, Fukami M*:</p>	<p><i>Hum Reprod</i> (in press)</p>		<p>国外</p>
<p>Impact of a novel homozygous mutation in nicotinamide nucleotide transhydrogenase on mitochondrial DNA integrity in a case of familial glucocorticoid deficiency.</p>	<p><u>Fujisawa Y</u>, Napoli E, Wong S, Song G, Yamaguchi R, Matsui T, Nagasaki K, Ogata T, Giulivi C</p>	<p><i>BBA Clinical</i> (in press)</p>		<p>国外</p>
<p><i>SOX3</i> overdosage permits normal sex development in females with random X inactivation.</p>	<p>Igarashi M, Mikami H, Katsumi M, Miyado M, Izumi Y, Ogata T, Fukami M*:</p>	<p><i>Sex Dev</i> (in press)</p>		<p>国外</p>

Microhomology-Mediated Microduplication in the Y Chromosomal Azoospermia Factor a (AZFa) Region in a Male with Mild Asthenozoospermia.	Momori Katsumi ^a , Hiromichi Ishikawa ^b , Yoko Tanaka ^c , Kazuki Saito ^{a, d} , Yoshitomo Kobori ^e , Hiroshi Okada ^e , Hidekazu Saito ^d , Kazuhiko Nakabayashi ^f , Yoichi Matsubara ^g , Tsutomu Ogata ^{a, h} , Maki Fukami ^a , Mami Miyado ^a	Cytogenetic and Genome Research (in press)		国外
Aromatase excess syndrome: a rare autosomal dominant disorder leading to pre- or peri-pubertal onset gynecomastia.	Fukami M*, Miyado M, Nagasaki K, Shozu M, Ogata T :	<i>Pediatr Endocr Rev</i>	2014	国外
Understanding the pathological manifestations of aromatase excess syndrome: lessons for the clinic.	Shozu M*, Fukami M, Ogata T :	Expert Rev Endocrinol Metab	2014	国外
Cytochrome P450 oxidoreductase deficiency: Rare congenital disorder leading to skeletal malformations and steroidogenic defects.	Fukami M*, Ogata T :	<i>Pediatr Int</i> 2014 Oct 8.		国外
Anti-tumor effects of suberoylanilide hydroxamic acid on Epstein-Barr virus-associated T- and natural killer- cell lymphoma	Siddiquey MN, Nakagawa H, Iwata S, Kanazawa T, Suzuki M, Imadome KI, Fujiwara S, Goshima F, Murata T, Kimura H.	<i>Cancer Sci</i>	2014; 105(6):7 13-22.	国外
CD137 expression is induced by Epstein-Barr virus infection through LMP1 in T or NK cells and mediates survival promoting signals.	Yoshimori M, Imadome KI, Komatsu H, Wang L, Saitoh Y, Yamaoka S, Fukuda T, Kurata M, Koyama T, Shimizu N, Fujiwara S, Miura O, Arai A.	<i>PLoS ONE</i>	2014 Nov 19;9(11):e112564.	国外

Modeling EBV infection and pathogenesis in new-generation humanized mice	Fujiwara S, Imadome K, and Takei M.	<i>Exp Mol Med</i>	47, e136; doi:10.1038/em.m.2014.102 Published online 23 January 2015	国外
Bilateral giant coronary aneurysms in a 40-year-old male with Noonan syndrome caused by a KRAS germline mutation.	Fujimoto N, Nakajima H, Sugiura E, Dohi K, Kanemitsu S, Yamada N, Aoki Y, Nakatani K, Shimpo H, Nobori T, Ito M.	Int J Cardiol.	173(3):e63-6, 2014	国外
Activating mutations in RRAS underlie a phenotype within the RASopathy spectrum and contribute to leukaemogenesis.	Flex E, Jaiswal M, Pantaleoni F, Martinelli S, Strullu M, Fansa EK, Caye A, De Luca A, Lepri F, Dvorsky R, Pannone L, Paolacci S, Zhang SC, Fodale V, Bocchinfuso G, Rossi C, Burkitt-Wright EM, Farrotti A, Stellacci E, Cecchetti S, Ferese R, Bottero L, Castro S, Fenneteau O, Brethon B, Sanchez M, Roberts AE, Yntema HG, van der Burgt I, Cianci P, Bondeson ML, Digilio MC, Zampino G, Kerr B, <u>Aoki Y</u> , Loh ML, Palleschi A, Di Schiavi E, Carè A, Selicorni A, Dallapiccola B, Cirstea IC, Stella L, Zenker M, Gelb BD, Cavé H, Ahmadian MR, Tartaglia M.	Hum Mol Genet.	23:4315-27, 2014	国外

Identification of acquired mutations by whole-genome sequencing in GATA-2 deficiency evolving into myelodysplasia and acute leukemia	Fujiwara T, Fukuhara N, Funayama R, Nariai N, Kamata M, Nagashima T, Kojima K, Onishi Y, Sasahara Y, Ishizawa K, Nagasaki M, Nakayama K, Harigae H	Ann Hematol	平成 24 年 4 月	国外
HCV infection enhances Th17 commitment, which could affect the pathogenesis of autoimmune diseases	Kondo Y, Ninomiya M, Kimura O, Machida K, Funayama R, Nagashima T, Kobayashi K, Kakazu E, Kato T, Nakayama K, Lai M. M, Shimosegawa T	PLoS One	平成 24 年 6 月	国外
GNE myopathy associated with congenital thrombocytopenia: A report of two siblings	Izum, R, Niihori T, Suzuki N, Sasahara Y, Rikiishi T, Nishiyama A, Nishiyama S, Endo K, Kato M, Warita H, Konno H, Takahashi T, Tateyama M, Nagashima T, Funayama R, Nakayama K, Kure S, Matsubara Y, Aoki Y, Aoki M	Neuromuscul Disord	平成 24 年 12 月	国外
CRL4(VprBP) E3 Ligase Promotes Monoubiquitylation and Chromatin Binding of TET Dioxygenases.	Nakagawa T, Lv L, Nakagawa M, Yu Y, Yu C, D'Alessio A. C, Nakayama K, Fan H. Y, Chen X, Xiong Y.	Mol Cell	平成 25 年 1 月	国外
舞踏運動を呈した dysferlin 異常症の 1 例.	高橋俊明、今井尚志、田中洋康、吉岡勝、今野秀彦、日向野修一、小野寺好明、齋藤博、木村格、糸山泰人、武田篤、青木正志	JMDD (運動 障害)	2014	国内
GNE myopathy associated with congenital thrombocytopenia: a report of two siblings.	Izumi R, Niihori T, Suzuki N, Sasahara Y, Rikiishi T, Nishiyama A, Nishiyama S, Endo K, Kato M, Warita H, Konno H, Takahashi T, Tateyama M, Nagashima T, Funayama R, Nakayama K, Kure S, Matsubara Y, Aoki Y, Aoki M.	Neuromuscul Disord.	2014	国外

Targeted next-Generation sequencing effectively analyzed the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene in pancreatitis.	Nakano E, Masamune A, Niihori T, Kume K, Hamada S, Aoki Y, Matsubara Y, Shimosegawa T.	Dig Dis Sci.	2014 Dec 10.	国外
Variants in the interferon regulatory factor-2 gene are not associated with pancreatitis in Japan.	Nakano E, Masamune A, Kume K, Kakuta Y, Shimosegawa T.	Pancreas.	2014;43 :1125-1 126.	国外
膵炎の原因遺伝子探索	正宗 淳、中野絵里子、糸潔、新堀哲也、青木洋子、下瀬川徹.	膵臓	2014;29 :51-58.	国内
膵炎の原因遺伝子はどこまで解ったか.	正宗 淳、中野絵里子、糸潔、新堀哲也、青木洋子、下瀬川徹.	肝胆膵	2014;69 :1115-1 121.	国内
遺伝性膵炎・家族性膵炎	正宗 淳、下瀬川徹.	胆と膵	2014;25 :1137-1 141.	国内
A novel heterozygous MAP2K1 mutation in a patient with Noonan syndrome with multiple lentiginos.	Nishi E, Mizuno S, Nanjo Y, Niihori T, Fukushima Y, Matsubara Y, Aoki Y, Kosho T	Am J Med Genet A.	167(2):4 07-11, 2015	国外

<p>X-Linked Agammaglobulinemia Associated with B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia.</p>	<p>Hoshino A, Okuno Y, Migita M, Ban H, Yang X, Kiyokawa N, Adachi Y, Kojima S, Ohara O, Kanegane H.</p>	<p>J Clin Immunol. 2015 Jan 16. [Epub ahead of print]</p>	<p>2015, Jan 16</p>	<p>国外</p>
<p>Aicardi-Goutières syndrome is caused by IFIH1 mutations.</p>	<p>Oda H, Nakagawa K, Abe J, Awaya T, Funabiki M, Hijikata A, Nishikomori R, Funatsuka M, Ohshima Y, Sugawara Y, Yasumi T, Kato H, Shirai T, Ohara O, Fujita T, Heike T.</p>	<p>Am J Hum Genet. 2014 Jul 3;95(1):121-5.</p>	<p>2014, July</p>	<p>国外</p>
<p>A complement factor B mutation in a large kindred with atypical hemolytic uremic syndrome.</p>	<p>Funato M, Uemura O, Ushijima K, Ohnishi H, Orii K, Kato Z, Yamakawa S, Nagai T, Ohara O, Kaneko H, Kondo N.</p>	<p>J Clin Immunol. 2014 Aug;34(6):691-5.</p>	<p>2014, Aug</p>	<p>国外</p>
<p>Clinical and genetic characterization of Japanese sporadic cases of periodic Fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome from a single medical center in Japan.</p>	<p>Kubota K, Ohnishi H, Teramoto T, Kawamoto N, Kasahara K, Ohara O, Kondo N.</p>	<p>J Clin Immunol. 2014 Jul;34(5):584-93.</p>	<p>2014, July</p>	<p>国外</p>
<p>Somatic NLRP3 mosaicism in Muckle-Wells syndrome. A genetic mechanism shared by different phenotypes of cryopyrin-associated periodic syndromes.</p>	<p>Nakagawa K, Gonzalez-Roca E, Souto A, Kawai T, Umebayashi H, Campistol JM, Cañellas J, Takei S, Kobayashi N, Callejas-Rubio JL, Ortego-Centeno N, Ruiz-Ortiz E, Rius F, Anton J, Iglesias E, Jimenez-Treviño S, Vargas C, Fernandez-Martin J, Calvo I, Hernández-Rodríguez J, Mendez M, Dordal MT, Basagaña M, Bujan S,</p>	<p>Ann Rheum Dis. 2015 Mar;74(3):603-10.</p>	<p>2015, March</p>	<p>国外</p>

	Yashiro M, Kubota T, Koike R, Akuta N, Shimoyama K, Iwata N, Saito MK, Ohara O, Kambe N, Yasumi T, Izawa K, Kawai T, Heike T, Yagüe J, Nishikomori R, Aróstegui JI.			
Merkel Cell Polyomavirus-positive Merkel Cell Carcinoma in a Patient with Epidermodysplasia Verruciformis.	Mizuno Y, Kato G, Shu E, Ohnishi H, Fukao T, Ohara O, Fukumoto H, Katano H, Seishima M.	Acta Derm Venereol. 2015 Jan 15;95(1):98-99.	2015, Jan	国外
Age-related decrease of meiotic cohesins in human oocytes.	Tsutsumi M, Fujiwara R, Nishizawa H, Ito M, Kogo H, Inagaki H, Ohye T, Kato T, Fujii T, Kurahashi H.	PLoS One 2014; 9(5): e96710.	2014	国外
Dual roles for the telomeric repeats in chromosomally integrated human herpesvirus-6.	Ohye T, Inagaki H, Ihira M, Higashimoto Y, Kato K, Oikawa J, Yagasaki H, Niizuma T, Takahashi Y, Kojima S, Yoshikawa T, Kurahashi H.	Sci Rep 2014; 4: 4559.	2014	国外
Breakpoint analysis of the recurrent constitutional t(8;22)(q24.13;q11.21) translocation.	Mishra D, Kato T, Inagaki H, Kosho T, Wakui K, Kido Y, Sakazume S, Taniguchi-Ikeda M, Morisada N, Iijima K, Fukushima Y, Emanuel BS, Kurahashi H.	Mol Cytogenet 2014; 7: 55.	2014	国外
Signature of backward replication slippage at the copy number variation junction.	Ohye T, Inagaki H, Ozaki M, Ikeda T, Kurahashi H.	J Hum Genet 2014; 59(5): 247-250.	2014	国外

Analysis of the t(3;8) of hereditary renal cell carcinoma: A palindrome mediated translocation.	Kato T, Franconi CP, Sheridan MB, Hacker AM, Inagakai H, Glover TW, Arlt MF, Drabkin HA, Gemmill RM, Kurahashi H, Emanuel BS.	Cancer Genet 2014: 207(4): 133-140.	2014	国外
Recurrent Pregnancy loss.	Nisizawa H, Kurahashi H.	Clinical Genomics: Practical Applications in Adult Patient Care, Michael Murray, Mark Babyatski, and Monica Giovanni, McGraw-Hill Professional,	2014	国外
Prevalence of Emanuel syndrome: theoretical frequency and surveillance result.	Ohye T, Inagaki H, Kato T, Tsutsumi M, Kurahashi H.	Pediatr Int 2014: 56(4): 462-466.	2014	国外
Molecular and virological evidence of viral activation from chromosomally integrated HHV-6A in a patient with X-SCID.	Endo A, Watanabe K, Ohye T, Suzuki K, Matsubara T, Shimizu N, Kurahashi H, Yoshikawa T, Katano H, Inoue N, Imai K, Takagi M, Morio T, Mizutani S.	Clin Infect Dis 2014: 59(4): 545-548.	2014	国外
A patient of Autosomal Recessive Alport syndrome due to Segmental Maternal Isodisomy.	Fu XJ, Morisada N, Hashimoto F, Taniguchi-Ikeda M, Hashimura Y, Ohtsubo H, Ninchoji T, Kaito H, Nozu K, Takahashi E, Nakanishi K, Kurahashi H, Iijima K.	Hum Genome Variation 2014, 1, 14006.	2014	国外

<p>Novel FATP4 mutations responsible for ichthyosis prematurity syndrome in a Japanese patient.</p>	<p>Tsuge I, Morishita M, Kato T, Tsutsumi M, Inagaki H, Mori Y, Yamawaki K, Inuo C, Ieda K, Ohye T, Hayakawa A, Kurahashi H.</p>	<p>Hum Genome Variation, in press.</p>	<p>2015</p>	<p>国外</p>
<p>Acute eosinophilic pneumonia occurring in a dedicator of cytokinesis 8 (DOCK8) deficient patient.</p>	<p>Tsuge I, Ito K, Ohye T, Kando N, Kondo Y, Nakajima Y, Inuo C, Kurahashi H, Urisu A.</p>	<p>Pediatric Pulmonol 2014: 49(3): E52-55.</p>	<p>2014</p>	<p>国外</p>
<p>An immunocompetent child with chromosomally integrated human herpes virus 6B accidentally identified during the care of Mycoplasma pneumoniae infection.</p>	<p>Oikawa J, Tanaka J, Yoshikawa T, Morita Y, Hishiki H, Ishiwada N, Ohye T, Kurahashi H, Kohno Y.</p>	<p>J Infect Chemother 2014: 20(1): 65-67.</p>	<p>2014</p>	<p>国外</p>
<p>Serum liver-type fatty acid-binding protein predicts recovery of graft function after kidney transplantation from donors after cardiac death.</p>	<p>Kawai A, Kusaka M, Kitagawa F, Ishii J, Fukami N, Maruyama T, Sasaki H, Shiroki R, Kurahashi H, Hoshinaga K.</p>	<p>Clin Transplant 2014:28(6): 749-754.</p>	<p>2014</p>	<p>国外</p>
<p>Nine-year follow-up in a child with chromosomal integration of human herpesvirus 6 transmitted from an unrelated donor through the Japan Marrow Donor Program.</p>	<p>Yagasaki H, Shichino H, Shimizu N, Ohye T, Kurahashi H, Yoshikawa T, Takahashi S.</p>	<p>Transplant Infect Dis, in press.</p>	<p>2015</p>	<p>国外</p>
<p>Pheochromocytoma as the first manifestation of MEN2A with RET mutation S891A: report of a case.</p>	<p>Hibi Y, Ohye T, Ogawa K, Shimizu Y, Shibata M, Kagawa C, Mizuno Y, Uchino S, Kosugi S, Kurahashi H, Iwase K.</p>	<p>Surgery Today 2014: 44(11): 2195-2200.</p>	<p>2014</p>	<p>国外</p>

<p>A MEN2A family with two asymptomatic carriers affected by unilateral renal agenesis.</p>	<p>Hibi Y, Ohye T, Ogawa K, Shimizu Y, Shibata M, Kagawa C, Mizuno Y, Kurahashi H, Iwase K.</p>	<p>Endocr J 2014; 61(1): 19-23.</p>	<p>2014</p>	<p>国外</p>
<p>Accurate prediction for the stage of histological chorioamnionitis before delivery by amniotic fluid IL-8 level.</p>	<p>Yoneda S, Shiozaki A, Ito M, Yoneda N, Inada K, Yonezawa R, Kigawa M, Saito S.</p>	<p>Am J Reprod Immunol.</p>	<p>in press</p>	<p>国外</p>
<p>Extensive serum biomarker analysis in patients with enterohemorrhagic Escherichia coli O111-induced hemolytic-uremic syndrome.</p>	<p>Shimizu M, Kuroda M, Inoue N, Konishi M, Igarashi N, Taneichi H, Kanegane H, Ito M, Saito S, Yachie A.</p>	<p>Cytokine. 66:1-6</p>	<p>2014</p>	<p>国外</p>
<p>Whole exome sequencing revealed biallelic IFT122 mutations in a family with CED1 and recurrent pregnancy loss.</p>	<p>Tsurusaki Y, Yonezawa R, Furuya M, Nishimura G, Pooh RK, Nakashima M, Saitsu H, Miyake N, Saito S, Matsumoto N.</p>	<p>Clin Genet 85:592-594</p>	<p>2014</p>	<p>国外</p>
<p>Multiple pregnancy, short cervix, part-time worker, steroid use, low educational level, and male fetus are risk factors for preterm birth in Japan: A multicenter, prospective study.</p>	<p>Shiozaki A, Yoneda S, Nakabayashi M, Takeda Y, Takeda S, Sugimura M, Yoshida K, Tajima A, Manabe M, Akagi K, Nakagawa S, Tada K, Imafuku N, Ogawa M, Mizunoe T, Kanayama N, Itoh H, Minoura S, Ogino M, Saito S.</p>	<p>J Obstet Gynaecol Res 40: 53-61.</p>	<p>2014</p>	<p>国外</p>