

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業

先天異常症候群領域の指定難病等の QOL の向上を目指す包括的研究

平成 30 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 小崎 健次郎

令和元年(2019)年 5 月

目次

I. 総括研究報告	
先天異常症候群領域の指定難病等の QOL の向上を目指す包括的研究	1
慶應義塾大学医学部 臨床遺伝学センター 教授 小崎健次郎	
II. 分担研究報告	
1. ヌーナン症候群関連疾患の研究	27
国立研究開発法人国立成育医療研究センター研究所 研究所長 松原洋一	
2. 循環器疾患を主徴とする先天異常症候群	31
公益財団法人日本心臓血圧研究振興会附属榊原記念病院 総合診療部 臨床遺伝科 医長 森崎裕子	
3. 疫学・生物統計学、ウェブサイトによる公開、倫理的な共通基盤のバックアップ	35
慶應義塾大学医学部 臨床遺伝学センター 教授 増井徹	
4. 視覚器の異常を主徴とする先天異常症候群	38
国立研究開発法人国立成育医療研究センター 感覚器・形態外科部 眼科 医長 仁科幸子	
5. 聴覚器の異常を主徴とする先天異常症候群	
難聴の遺伝学的検査によ CHARGE 症候群と診断された症例の臨床像	42
独立行政法人国立病院機構東京医療センター臨床研究センター 聴覚・平衡覚研究部 部長 松永達雄	
6. データベース機能の統合	47
国立研究開発法人国立成育医療研究センター 生体防御系内科部遺伝子診療科 診療部長 小崎里華	
7. RAS 信号伝達系に関連する先天異常症候群等、東北地方成育施設としての支援機能	
コステロ症候群・Cardio-facio-cutaneous 症候群・Noonan 症候群	50
国立大学法人東北大学・大学院医学系研究科 遺伝医療学分野 教授 青木洋子	
8. 上顎・下顎の異常を主徴とする奇形症候群に関する研究	53
国立大学法人東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科 教授 森山啓司	
9. 京浜地区成育医療施設としての支援機能	
Beare-Stevenson 症候群における Tracheal cartilaginous sleeve	55
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 黒澤健司	
10. 集団外来を通じたウィリアムズ症候群・ソトス症候群患者家族支援	58
埼玉県立小児医療センター遺伝科 科長兼部長 大橋博文	
11. エーラス・ダンロス症候群など結合織の異常を主徴とする奇形症候群	
およびコフィン・シリス症候群	61
国立大学法人信州大学・医学部遺伝医学教室 教授 古庄知己	
12. 先天異常症候群領域の指定難病等の QOL の向上を目指す包括的研究	
インプリンティング異常を主徴とする先天異常症候群 第 14 番染色体父親性ダイソミーおよびその類縁疾患、シルバーラッセル症候群	68
国立大学法人浜松医科大学・医学部医学科 小児科学講座 教授 緒方勤	
13. Angelman 症候群の遺伝学的群による臨床症状の違い	73
公立大学法人名古屋市立大学 大学院医学研究科 新生児・小児医学分野 教授 齋藤伸治	
14. モワット・ウィルソン症候群症候群の臨床診断に資する指趾及び皮膚所見	75
愛知県医療療育総合センター発達障害研究所 遺伝子医療研究部 非常勤研究員 水野誠司	
15. 頭蓋縫合早期癒合を伴った Au-Kline 症候群	78
地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪母子医療センター 遺伝診療科 主任部長・研究所所長 岡本伸彦	
16. PCS (MVA) 症候群の遺伝的異質性に関する研究	81

国立大学法人広島大学・原爆放射線医科学研究所 教授 松浦伸也	
17. 過成長を主徴とする先天異常症候群	84
国立大学法人佐賀大学・医学部分子生命科学講座 教授 副島英伸	
18. 九州地区、成育医療施設としての支援機能、補助診断としての遺伝子診断 ヒストンアセチル化・メチル化異常症による先天異常症候群－歌舞伎症候群.....	88
国立大学法人長崎大学・原爆後障害医療研究所 教授 吉浦孝一郎	
19. 医療法改正に伴う検体検査の精度管理に関する周知状況	92
国立大学法人滋賀医科大学 倫理審査室 事務補佐員 樋野村亜希子 (資料) 医療法改正に伴う検体検査の精度管理の周知に関するアンケート用紙	
20. ハーラマン・ストライフ症候群の診療指針に関する学際的・網羅的検討 遺伝カウンセリングに役立つ説明資料の作成.....	101
東京医科大学・東京医科大学病院遺伝子診療センター 准教授 沼部博直	
21. 脆弱 X 症候群、脆弱 X 症候群関連疾患の遺伝カウンセリング体制構築に関する研究.....	103
国立大学法人鳥取大学 研究推進機構 研究基盤センター 助教 足立香織	
22. 結合組織疾患の QOL 向上に向けた包括的研究 北陸地区成育医療施設としての支援機能	106
金沢大学附属病院 遺伝診療部 特任教授 渡邊淳	
23. 中隔視神経形成異常症	108
昭和大学医学部小児科学講座 准教授 加藤光広	
III.研究成果の刊行に関する一覧表	110

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）
総括研究報告書

先天異常症候群領域の指定難病等の QOL の向上を目指す包括的研究

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:

対象の 51 疾患について、現行の診断基準の妥当性を検証するとともに未知の合併症について情報収集を行った。51 疾患について成人患者の現状把握と成人期特有の合併症についても情報収集を行った。類型化し、データベース化するための準備を継続して進めた。既に遺伝子診断が行われ診断が確定した例については、前年度に引き続き臨床ゲノム情報統合データベースの病的バリエーションデータベース等に提供した。このことについては 2019 年 1 月に行われた日本小児遺伝学会で学会員にも周知した。

2018 年 1 月に開催された日本小児遺伝学会で配布した疾患特異的成育手帳の外來運用開始に伴い、問題点のフィードバックを開始した。また、ホームページでウェブ版の運用も開始した。次年度にかけて修正・改定を行なっていく。

診断困難症例について、前年度と同様に研究班内での情報共有に心がけた。軽症例や非典型症例については遺伝子診断を利用した。診断基準に非典型的な症例についても遺伝子診断を行った。集まった患者の情報から疾患概念の拡張、臨床診断基準の拡張と修正を行い、次年度にかけてその感度・特異度の向上を図る。先天異常症候群領域の疾患群を俯瞰した上で、個別の疾患の診断基準の特異度・感度等を評価する方法を強化することが最終年度までの目標である。主要症状を Human Phenotype Ontology (HPO) で記述し、HPO を NTO 法 (Normalized Term Overlap) 等の数学的手法により症例間比較の定量的評価を開始した。昨年収集した HPO の情報を収集・整理を行った。次年度にかけて疾患ごとの定量的症例間比較の基礎データを検討する。

研究分担者

松原洋一 ・ 国立研究開発法人国立成育医療研究センター研究所 研究所長
森崎裕子 ・ 公益財団法人日本心臓血管研究振興会附属榊原記念病院 総合診療部 臨床遺伝科 医長
増井 徹 ・ 慶應義塾大学医学部 臨床遺伝学センター 教授
仁科幸子 ・ 国立研究開発法人国立成育医療研究センター 感覚器・形態外科部 眼科 医長
松永達雄 ・ 独立行政法人国立病院機構東京医療センター 臨床研究センター聴覚・平衡覚研究部 部長
小崎里華 ・ 国立研究開発法人国立成育医療研究センター 生体防御系内科部 遺伝診療科 診療部長
青木洋子 ・ 国立大学法人東北大学・大学院医学系研究科 遺伝医療学分野 教授
森山啓司 ・ 国立大学法人東京医科歯科大学・大学院 医歯学総合研究科 教授
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 科長兼部長
古庄知己 ・ 国立大学法人信州大学・医学部遺伝医学教室 教授
緒方 勤 ・ 国立大学法人浜松医科大学・医学部医学科 小児科学講座 教授
齋藤伸治 ・ 公立大学法人名古屋市立大学・大学院医学研究科 新生児・小児医学分野 教授

水野誠司 ・ 愛知県医療療育総合センター 発達障害研究所・遺伝子医療研究部 非常勤研究員
岡本伸彦 ・ 地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪母子医療センター遺伝診療科 主任部長・研究所所長
松浦伸也 ・ 国立大学法人広島大学・原爆放射線医科学研究所 教授
副島英伸 ・ 国立大学法人佐賀大学・医学部分子生命科学講座 教授
吉浦孝一郎 ・ 国立大学法人長崎大学・原爆後障害医療研究所 教授
樋野村亜希子 ・ 国立大学法人滋賀医科大学 ・倫理審査室 事務補佐員
沼部博直 ・ 東京医科大学・東京医科大学病院遺伝子診療センター 准教授
足立香織 ・ 国立大学法人鳥取大学 研究推進機構 研究基盤センター 助教
渡邊 淳 ・ 金沢大学附属病院 遺伝診療部 特任教授
加藤光広 ・ 昭和大学医学部小児科学講座 准教授

A. 研究目的

先天異常症候群の各疾患は、① 患者数は～数百名、② 遺伝子異常を背景に有するものの遺伝子異常がどのように発症に至るのかが依然として不明、③ エピジェネティクスやシグナル伝達修飾薬による症状の緩和が期待されるものの、効果的な治療法が未確立、④ 医学管理の必要性から生涯の療養が必要で、難病の4要件を満たす。先天異常症候群においては合併症が多臓器にわたる。指定難病制度の改定の中で、新たに30疾患が指定され、先天異常症候群領域は独立した疾患領域と認識されるに至っている。

[目的]

本研究では先天異常症候群領域の指定難病および類縁疾患の医療水準の向上・患者のQOLの向上に貢献する。目的は4点に大別される。

- (1) これまでの研究で、年齢別全身管理のチェックポイントを明示した診療指針「疾患特異的成長手帳（診療の手引き）」としてプライマリケア医・患者家族に提供してきた。既に策定した診療の手引きについて学会・患者会と連携し普及・啓発活動を進める（全年度）。
- (2) 研究対象としている51疾患のうち診断基準・重症度分類・全身管理のチェックポイントを、現場で実運用した経過中、修正が望ましい点について洗い出しを行う（1～2年度）。軽症者の実態、遺伝子診断の実施状況を検討する。特に各症候群の成人期に特異的な合併症の抽出と類型化を行い、現行の重症度基準に成人期に特有な合併症を反映させる。多くの先天異常症候群が小児慢性特定疾病制度下で支援対象となっておりその要件を踏襲して重症度基準が設定されている。成人の視点から重症度分類の評価・再評価を重視する（3年度）。
- (3) 症状が非典型的である症例について、遺伝子診断を補助診断として実施（全年度）し、変異陽性であった場合、疾患概念の拡張・臨床診断基準の修正を行う。
- (4) 先天異常症候群領域において、新たに取組むべき疾患について診断基準案・重症度分類案を確定する（1～2年度）。特に小児慢性特定疾病制度の対象だが指定難病に未指定の疾患について移行期支援の観点から評価する。

[特色・独創的な点]

- ① 学会（日本小児遺伝学会・日本先天異常学会）を挙げたデータ収集体制が整備済である。
- ② これまでの研究により小児期における先天異常症候群問題点は明らかにされつつあるが、成人期については国内外で検討が遅れている。国際的な先鞭をつける研究である。

[期待される効果]

- (1) 施策への直接反映の可能性：先天異常症候群領域の診断基準・重症度分類・「疾患特異的成長手帳（診療の手引き）」の作成・改訂と学会承認と関連学会・非専門医・患者および国民への普及啓発を通じて医療水準の向上と合併症回避を通じた患者のQOLの向上に貢献する。
- (2) 政策形成の過程等に活用される可能性
① 平成26年および27年に新たに指定された難病の多くは、小児慢性特定疾病制度で指定されている疾患群であり、成人期へのトランジションをいかに扱うかは極めて重要な課題である。特に小児期と成人期では考慮すべき重症度要件が異なる点に配慮が求められる。申請者は「難病患者の地域支援体制に関する研究班」（いわゆる横申し班）の研究分担者であることから、連携して課題の解決を図る。
② 国立高度専門医療研究センター・大学・日本小児遺伝学会・日本先天異常学会と連携して、小児・成人を一体的に研究・診療できる先天異常症候群医療支援ネットワークが運営される。
- (3) 間接的な波及効果
① 先天異常症候群の多くが信号伝達経路の異常やエピジェネティクスの異常により発症することから、エピジェネティクス修飾薬やシグナル伝達経路の修飾薬による症状の緩和が期待される。AMEDの各種難治性疾患実用化研究事業と連携する。
② 先天異常症候群の大部分が単一遺伝子病であることから、臨床ゲノム情報統合データベース事業等国のゲノム関連事業と連携する。
- (4) 特色・独創的な点
① 学会（日本小児遺伝学会・日本先天異常学会）を挙げたデータ収集体制が整備済である。
② これまでの研究により小児期における先天異常症候群問題点は明らかにされつつあるが、成人期については国内外で検討が遅れている。国際的な先鞭をつける研究である。

B. 研究方法

[研究体制]

平成24年度から日本小児遺伝学会の全面的支援により「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」班を組織し、各班の疾患特異的研究者と、代表的小児医療施設において先天異常患者の診療・研究に従事する専門医群の複合的な臨床研究ネットワーク体制を構築した。平成26年度から耳鼻科（松永）・眼科（仁科）・歯科（森山）の専門医も参画している。地域・疾患に基づく役割分担は5.研究組織情報に記載の通

り、オールジャパン体制を長期的に構築している。先天異常症候群領域の指定難病や類縁疾患等を網羅した体制により効率的かつ効果的に研究を推進する。また、成人を対象とする研究者との連携を図る。難治性疾患実用化研究事業「診療の質を高める研究」(鏡班・森崎班)等と連携する。

[研究対象]

指定難病として認定された 30 疾患の先天異常症候群診断基準や重症度分類に関する妥当性の検証や、政策の効果、小児から成人への移行期医療(トランジション)の問題等について、多角的な検討を続ける。

[実施方法]

① 診断基準や重症度分類

妥当性を検証するとともに未知の合併症について情報収集を進める。特に現行の重症度分類に基づく場合に軽症と判断される患者の患者数等の実態・重症者との比率を明らかにする。また、遺伝子診断により確定される患者の比率についても明らかにする。

平成 29 年度に稼働開始予定の指定難病データベースと連携し、成長発達・合併症にかかわる臨床情報を体系的に収集する。リエゾンは滋賀医科大学の樋野村が、倫理は慶應義塾大学医学部の増井が担当する。既に遺伝子診断が行われ診断が確定した例については、臨床ゲノム情報統合データベースの病的バリエーションデータベース等に提供する。

米国 NIH の先天異常症候群の変異陽性例の表現型の国際共有のプロジェクト"Genetic Syndromes in Diverse Populations"等国際プロジェクトの日本代表として活動し、その成果を診断基準等に反映する。海外において新たに診断基準や重症度分類が発表された疾患については、現行の基準と比較し、修正を行う。

② 疾患特異的成長手帳

集積した合併症データをエビデンスとして、健康管理のための年齢別のチェックリストを作成・公開し、月齢別・年齢別の診療上の留意点を明示する(全員)。特に成人後の問題点の検討を進める。チェックリストを実際に外来で運用して問題点を抽出し、担当医・患者・家族からのフィードバックを集積する。実運用後に得られた最終版を「疾患特異的成長手帳」として印刷可能な電子媒体および日本小児遺伝学会や患者会ウェブサイトへのリンクを通じて無料公開する(3 年度)。

③ 早期診断体制

診断困難症例について、研究班内で情報共有を図る。遺伝子診断の実施については適宜、臨床

ゲノム情報統合データベース事業と連携し、早期診断を可能とする体制を維持・発展させる。変異陽性例の症状幅を明らかにし、そのエビデンスに基づいて診断基準を修正する。

また先天症候群領域の診断困難例のコンサルテーションについては、AMED 未診断疾患イニシアチブの体制と連携する。成人の診療については、AMED 未診断疾患イニシアチブの体制の診断委員会成人診療科担当医師研究者と連携する。

④ 非典型症例

診断基準に非典型症例について遺伝子診断を行い(全年度)、変異陽性の非典型例から、疾患概念の拡張、臨床診断基準の拡張と修正を行い、その感度・特異度の向上を図る(2・3 年度)。非典型例で遺伝子変異を認めない場合には、AMED「未診断疾患イニシアチブ」と連携し、網羅的な遺伝子診断による疾患原因の究明を進める。

⑤ 定量的症例間比較の検討

先天異常症候群領域の疾患群を俯瞰した上で、個別の疾患の診断基準の特異度・感度等を評価する方法を強化する。主要症状を世界標準の標準化形式(Human Phenotype Ontology, 以下 HPO)で記述し、HPO を NTO 法(Normalized Term Overlap)等の数学的手法により症例間比較の定量的評価を行う。既存の診断基準を HPO を用いてリスト化したのち、NTO 法等を用いて他の稀少疾患との鑑別能について評価する。先天異常症候群領域の疾患群について、各疾患の症状を HPO の形式を用いて表現型の蓄積・集積を実施し、定量的症例間比較の基礎データとする。

(倫理面への配慮)

遺伝学的検査については、関連ガイドラインを遵守して行った

C. 研究結果

<研究結果の概要>

① 診断基準や重症度分類

対象の 51 疾患について、現行の診断基準の妥当性を検証するとともに未知の合併症について情報収集を継続した。類型化し、データベース化を開始した。また、現行の重症度分類に基づく場合に軽症と判断される患者の患者数等の実態・重症者との比率を明らかにするため、軽症例並びに非典型例についても情報集積を前年度に引き続き継続した。非典型例について適切な遺伝子診断を前年度に続けて行った。非典型的な症状を呈し臨床診断が困難な患者の中で遺伝子診断により確定された患者の比率についても引き続き情報を収集している。

初年度に稼働を開始した指定難病データベースと連携し、成長発達・合併症にかかわる臨床情報を本年度も体系的に収集した。リエゾン は前年度に続き滋賀医科大学の樋野村が担当した。米国 NIH の先天異常症候群の変異陽性例の表現型の国際共有のプロジェクト"Genetic Syndromes in Diverse Populations"等国際プロジェクトの日本代表として活動し、その成果を診断基準等に反映するよう分担研究者間で話し合いを進めた。国際基準の日本語訳を継続した。

森崎（榊原記念病院）とともに循環器疾患を主徴とする先天異常症候群（マルファン症候群、ロイス・ディーツ症候群、血管型エーラス・ダンロス症候群）を中心に診療を行なった。特に、遺伝学的検査で診断が確定した患者のうち、費典型的症状や経過を選んでより幅広い臨床像について検討した。

斎藤（名古屋市立大学）とともに、前年度に引き続き、比較的頻度の高い先天異常症候群の一つであるアンジェルマン症候群（AS）について症状・合併症の集積を行った。自然歴と遺伝学的検査についても検討した。次年度も継続してデータを集積していく。

渡邊（日本医科大学）・古庄（信州大学）とともにエーラス・ダンロス症候群（EDS）並びに低フォスファターセ症（HPP）の小児患者・成人患者の診療を行い、病型の違いによる診断までの経緯、臨床症状や重症度分類について検討した。また、それぞれの疾患について病型の違いによる患者の QOL についても比較検討を行った。希少疾患における診断の手引きの重要性が認識された。

副島（佐賀大学）とともに過成長を主徴とする先天異常症候群であるベックウィズ・ウィーデマン症候群（BWS）、シン普森・ゴラビ・ベームル症候群、ウィーバー症候群並びにシルバー・ラッセル症候群（SRS）を中心に診療を行った。表現型を集積し、症状と合併症について情報を蓄積した。

緒方（浜松医科大学）とともに費とインプリンティング疾患を中心に診療を行った。Silver-Russel 症候群や Temple 症候群の患者の遺伝学的検査や患者の症状・経過について検討を重ね、診断に有効な検査方法の確立や患者の長期予後についてまとめた。

水野（愛知県心身障害者コロニー中央病院）とともにモワット・ウィルソン症候群（MWS）の

患者の症状・合併症を収集した。これまで診断に有用と考えられてきた耳介形態や特徴的顔貌のほか、指の形態と皮膚の特徴も臨床診断に有用であることが示された。

沼部（東京医科大学）とともに前年度に引き続きハーラマン・ストライフ症候群の患者の全国調査を行い、国内における患者の実態を把握することに努めた。その上で患者の自然歴を収集し、エビデンスに基づいた診断基準の見直しに向けて情報を集積した。

古庄（信州大学）とともにコフィン・シリス症候群（CSS）の小児患者・成人患者の診療を行い、病型の違いによる診断までの経緯、臨床症状や重症度分類について検討した。また、患者の医学的管理方法についてもまとめた。

松永（東京医療センター）とともに耳鼻科領域の症状を示す先天異常症候群の患者を中心に診療を行なった。特に CHARGE 症候群の患者の耳鼻科領域合併症について洗い出しを行い情報を蓄積した。診断基準・重症度分類に反映させるべく現在収集した情報を元に検討を行なっている。

吉浦（長崎大学）岡本（大阪母子医療センター）とともに歌舞伎症候群を中心に先天異常症候群の患者の診療を行なった。昨年度の成果を反映して症状・合併症を集積し、診断基準や重症度分類について見直しを開始した。

加藤（昭和大学）とともに中隔視神経形成異常症の小児患者・成人患者の診療を行なった。症状・合併症について情報収集を行い、現行の診断基準と照らし合わせて検討を行なった。情報提供が必要であることが示された。

平成 29 年度に稼働を開始した指定難病データベースと連携し、成長発達・合併症にかかわる臨床情報を体系的に収集するよう心がけた。リエゾンは昨年引き続き滋賀医科大学の樋野村が担当した。既に遺伝子診断が行われ診断が確定した例については、臨床ゲノム情報統合データベースの病的バリエーションデータベース等に提供し、将来の日本人病的バリエーションデータベース構築の礎を築くことができたと考える。米国 NIH の先天異常症候群の変異陽性例の表現型の国際共有のプロジェクト"Genetic Syndromes in Diverse Populations"等国際プロジェクトの日本代表として活動し、その成果を診断基準等に反映するよう分担研究者間で話し合いを進めた。エーラス・ダンロス症候群やラッセルシルバー

症候群など海外において新たに診断基準や重症度分類が発表された疾患の一部については、現行の基準と比較し、修正を行った。国際基準の日本語訳も進めている。

緒方、古庄とともに SRS、EDS を中心に、いくつかの疾患の国際的診断基準の制定に関与した。それぞれの国際診断基準について日本語訳も行った。

②成人期特有の合併症についての情報収集

前年度、日本小児遺伝学会会員を中心に配布し、ウェブ版の公開も開始した。疾患特異的成育手帳を用いて成人後の問題点の検討を中心に進めた。小児期及び小児期に診断され、継続して医療機関を受診している成人患者の現状把握と成人期特有の合併症についても情報収集を継続した。

青木(東北大学)・松原(成育医療研究センター)とともに RASopathies の患者の臨床情報を前年に引き続き集積した。症状・合併症について病型ごとに情報を収集し、類型化を試みた。次年度も継続し、手帳の改定に反映させる。

水野とともに MWS の小児及び成人患者の症状について情報収集を行なった。成人期の合併症を含めて診断基準の見直しの必要性についても検討した。次年度以降も症例を蓄積し、改定に反映させる予定である。

黒澤(神奈川こども医療センター)とともに、前年度に引き続き基底細胞母斑症候群、トリーチャーコリンズ症候群、ヤング・シンプソン症候群、メビウス症候群、クルーゾン/アペール/ファイファー/アントレー・ビクスラー症候群の患者の診療を行った。成育医療施設としての特性を生かし、成人患者における特有の合併症についても洗い出しを行った。収集した情報を類型化し、最終年度に向けて手帳の改定に向けて検討を継続する。

古庄(信州大学)とともに、前年度に引き続き CSS・EDS 患者の臨床症状や重症度分類について検討した。集めた情報を元に手帳の改定に向けて検討を重ねていく。

森山(東京医科歯科大学)らとともに、前年度に続いて上顎・下顎の異常を主徴とする先天異常症候群、鎖骨・頭蓋骨異形成症候群を中心に症状・合併症の集積・検討を行った。患者に特異的な顎顔面の形態的特徴が明らかになったため、来年度にかけて疾患特異的成育手帳の改定に反

映させる。ウィリアムズ症候群の患者の歯科的特徴についても検討を継続した。症例が蓄積したら手帳に反映させる予定でいる。

小崎(成育医療研究センター)とともにクリッペル・トレノーネイ・ウェーバー症候群、ゴールデンハー症候群、色素失調症、ルビンシュタイン-ティビ症候群等の患者の成人期に特有の合併症について情報収集を継続して行った。次年度に向けて診断基準改定のための検討を行った。また、昨年度日本小児遺伝学会(2018年1月開催)で配布した疾患特異的成育手帳の使用後フィードバックを収集開始した。次年度に向けて改定を行う。

大橋(埼玉県立小児医療センター)とともにウィリアムズ症候群・1q部分欠失症候群を中心とした、11の先天異常症候群の集団外来を行った。合計152家族が参加した。包括的診療体系の確立が重要であることを再認識させられた。

③ 非典型的症例

診断基準に非典型的な症例について、遺伝子診断を継続して行った。集積した患者の情報から疾患概念の拡張及び臨床診断基準の拡張と修正を進めた。

森崎・仁科(成育医療研究センター)らとともに、遺伝学的検査で診断された、シュプリンツェン・ゴールドバーグ症候群、マルファン症候群、ロイス・ディーツ症候群・スティックラー症候群の患者のうち、非典型的な症状を呈する患者についても臨床像・合併症の検討を行った。情報を収集して、次年度に向けて診断基準の改定を行う。

松永とともに非典型的な症状を呈する CHARGE 症候群の患者に対して遺伝学的検査を行った。診断確定した患者について臨床症状の集積を行い、診断基準の改定に向けて検討を行った。

黒澤とともに基底細胞母斑症候群(ゴーリン症候群)、トリーチャーコリンズ症候群、ヤング・シンプソン症候群。

メビウス症候群、クルーゾン/アペール/ファイファー/アントレー・ビクスラー症候群の患者で非典型的な症状を呈するものに対して遺伝学的検査を行った。患者の情報を集めて、診断基準の改定に向けて検討を行った。

古庄とともに CSS の患者のうち、非典型的な症状を呈する患者に対して遺伝学的検査を行った。

診断基準の改定に向けて検討を行った。

④ 早期診断体制

診断困難症例について、研究班内で情報共有を図ることを心がけた。軽症例や非典型症例については遺伝子診断を利用した。遺伝子診断の実施については適宜、臨床ゲノム情報統合データベース事業と連携し、早期診断を可能とする体制を形作った。今後この研究を通じてこのシステムを維持・発展させる。症例が一定数蓄積したら変異陽性例の症状幅を明らかにし、そのエビデンスに基づいて診断基準を修正する。

黒澤とともに臨床的な鑑別困難であることの多いヤング・シンプソン症候群患者の遺伝子解析を行った。KAT6B 変異を認めた3例（成人1例を含む）について表現型の収集と比較を行ない、変異と臨床症状の相関について比較した。合併症の幅が極めて広い可能性が示された。

水野（愛知県心身障害者コロニー中央病院）とともに知的障害を主徴とする先天異常症候群の診療を行なった。臨床的に診断困難な症例については遺伝子解析を用いて診療にあたった。非典型的な RTS の患者を遺伝子検査により診断し、表現型を解析した。

斎藤とともに臨床的に AS を疑われた患者のうち非特異的な症状のみで診断困難であった患者の遺伝子解析を行った。遺伝子解析により診断がついた患者のなかには AS と類似する、異なる疾患であると判明した患者も含まれた。非典型例の早期診断には遺伝子解析が有用である可能性が示された。

足立（鳥取大学）とともに特徴的な症状を欠く脆弱 X 症候群を疑われた患者、特に成人患者に対してでは、遺伝学的検査を実施し、臨床症状との相関関係について前年度に引き続き検討した。

青木・松原・松永とともに RASopathies の患者について、患者の詳細な臨床症状を検討し、特に皮膚疾患について皮膚科医と連携のもと実態調査を開始した。次年度以降も継続して調査を行い、類型化していく。

森山（東京医科歯科大学）らとともに先天異常症候群の患者の歯科口腔外科関連の症状・合併症について抽出した。現在データを集積中である。成人例に対しても同様に情報収集を行い、早期診断体制の構築に努めている。

副島とともに診断困難な過成長症候群の患者に対してゲノム・エピゲノム解析を行った。診断のついた患者のうち 13 例は BWS であった。BWS 患者はこれまでに 229 例蓄積することができ、遺伝子変異型の頻度別傾向を示すことができた。この結果をもとに表現型と遺伝子変異型との関連性について検討を進めていく。

⑤ 非典型症例

診断基準に非典型的な症例について遺伝子診断を行った。次年度以降もこれを継続し、変異陽性の非典型例を集積する。集まった患者の情報から疾患概念の拡張、臨床診断基準の拡張と修正を行い、その感度・特異度の向上を図る（2・3年度）。非典型例で遺伝子変異を認めない場合には、AMED「未診断疾患イニシアチブ」と連携し、網羅的な遺伝子診断による疾患原因の究明を進める。

渡邊（日本医科大学）とともに非典型的な EDS、HPP の患者に対して遺伝子解析を行った。表現型と遺伝子の変異型についての情報を集積した。いずれの疾患も QOL 向上要素として、診断までの過程、特に診断基準や遺伝学的検査の位置づけが大きいと考えられた。この2つの疾患では、疾患名だけでなく、病型ごとの登録等による症例集積による自然歴の明確化が今後の QOL 向上に繋がると考えられた。

古庄（信州大学）とともに非典型的な症状を示し診断困難であった CSS の患者に対して補助診断として遺伝子解析を行った。遺伝子検査の結果診断のついた患者に対して臨床症状や重症度分類について検討した。患者の情報収集を継続していく。

斎藤・緒方とともに、インプリンティング異常を主徴とする患者の診療を行った。患者の中でも非典型的な症状を呈するものについて、臨床的特徴・遺伝学的検査結果の特徴について情報収集を行った。診断基準の改定に向けて集めた情報の検討を行った。

青木・松原・松永とともに非典型的な症状を呈し、診断のついていないあるいは診断困難な RASopathies の小児患者並びに成人患者の情報収集を前年度に引き続き行なった。遺伝子検査を実施し、変異遺伝子型と表現型との相関関係について検討を継続して行なった。

足立とともに脆弱 X 症候群の患者の臨床情報の集積を前年度に引き続き行なった。本症候群の場合は非典型例が多いため、遺伝子検査を補助

診断として前年度同様
利用した。鑑別疾患として考慮すべき疾患についても整理を継続して行なった。

副島とともに非典型的な症状を呈する過成長症候群の患者に対してゲノム・エピゲノム解析を継続して行った。今年度までの解析総数は 250 例となった。診断がついた症例については表現型を集積し、類型化を継続して進めている。非典型的な症例に対する遺伝学的解析の重要性・成人例の追跡調査の重要性が示された。

吉浦・岡本とともに非典型的な症状を呈し、臨床的に診断困難な歌舞伎症候群の患者に対して遺伝子検査を前年度に引き続き実施した。遺伝学的に歌舞伎症候群と診断された患者について表現型を集積し、遺伝子変異との相関関係について情報収集を継続した。

⑥ 定量的症例間比較の検討

今年度も前年度に引き続き対象となる 51 疾患の患者の診療において患者の症状を HPO で表現し、これを疾患ごとに集積した。昨年作成したリストを用いて疾患ごとの鑑別方法について評価した。先天異常症候群領域の疾患群について、各疾患の症状を HPO の形式を用いて表現型の蓄積を継続して行なった。最終年度で定量的症例間比較の基礎データを作成する予定である。

全ての分担研究者とともに、先天異常症候群領域の疾患について、表現型を HPO を用いて収集した。非典型的な症例については遺伝子検査を行い、遺伝学的に診断がついた患者について同様に HPO による臨床情報を前年度に引き続き収集した。一部の疾患につき、情報の類型化を開始した。

D. 考察

51 疾患について昨年度までに作成した疾患特異的成育手帳を配布し、日常診療での活用を促した。実際の診療の場で担当医・患者・家族からのフィードバックを収集することで問題点を抽出することが可能であった。次年度以降も継続して情報を集積し、改訂版の作成について検討を継続する。また、本研究班で作成した診断基準・重症度分類についても見直しを継続した。非典型例や診断困難な症例については遺伝子検査を補助診断として実施した。診断のついた症例について症状を HPO を用いて集積した。疾患ごとに HPO を用いた表現型を蓄積し、最終年度に向けて定量的症例間比較の基礎データとすることが可能と考えられた。

E. 結論

対象となる 51 疾患について診断基準・重症度分類の見直しを開始した。小児患者のみでなく成人患者についても情報収集を行い、年齢特異的な合併症を収集することができた。次年度は、この情報を元に見直し案を作成する予定である。また、診断困難例・非典型例については遺伝子解析を補助診断として利用した。症状の幅が広い可能性が示された。また、HPO を用いた症状の集積を疾患ごとに継続して行なった。定量的症例間比較を実施すべくこの情報を基礎データとしてデータベース構築に向けた情報の類型化を行なった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) T. S. Takenouchi, Y., H. Sato, H. Suzuki, T. Uehara, Y. Ohson, and K. Kosaki, “Ablepharon and craniosynostosis in a patient with a localized TWIST1 basic domain substitution,” *Am J Med Genet A*, vol. 176, no. 12, pp. 2777-2780, Dec, 2018.
- 2) T. Uehara, N. Hosogaya, N. Matsuo, and K. Kosaki, “Systemic lupus erythematosus in a patient with Noonan syndrome-like disorder with loose anagen hair 1: More than a chance association,” *Am J Med Genet A*, vol. 176, no. 7, pp. 1662-1666, Jul, 2018.
- 3) H. Suzuki, M. Kataoka, T. Hiraide, Y. Aimi, Y. Yamada, Y. Katsumata, T. Chiba, K. Kanekura, S. Isobe, Y. Sato, T. Satoh, S. Gamou, K. Fukuda, and K. Kosaki, “Genomic Comparison With Supercentenarians Identifies RNF213 as a Risk Gene for Pulmonary Arterial Hypertension,” *Circ Genom Precis Med*, vol. 11, no. 12, pp. e002317, Dec, 2018.
- 4) 小崎健次郎, “【遺伝子解析研究の新時代】疾患ゲノム研究最前線 希少疾患 クリニカルシーケンスとデータ共有 ゲノム医療の実装に向けて,” *医学のあゆみ*, vol. 266, no. 5, pp. 416-420, 2018.08, 2018.
- 5) 小崎健次郎, “【小児診療ガイドラインの読み解き方-ガイドラインの背景、使い方を中心に】小児関連学会(分野)のガイドラインへの取り組み 先天異常症候群領域(日本小児遺伝学会),” *小児内科*, vol. 50, no. 5, pp. 852-855, 2018.05, 2018.
- 6) D. Oba, S. I. Inoue, S. Miyagawa-Tomita, Y. Nakashima, T. Niihori, S. Yamaguchi, Y. Matsubara, and Y. Aoki, “Mice with an Oncogenic HRAS Mutation are Resistant to High-Fat Diet-Induced Obesity and Exhibit

- Impaired Hepatic Energy Homeostasis, ” *EBioMedicine*, vol. 27, pp. 138-150, Jan, 2018.
- 7) K. Ozono, T. Ogata, R. Horikawa, Y. Matsubara, Y. Ogawa, K. Nishijima, and S. Yokoya, “Efficacy and safety of two doses of Norditropin((R)) (somatropin) in short stature due to Noonan syndrome: a 2-year randomized, double-blind, multicenter trial in Japanese patients,” *Endocr J*, vol. 65, no. 2, pp. 159-174, Feb 26, 2018.
 - 8) K. Tanase-Nakao, K. Mizuno, Y. Hayashi, Y. Kojimao, M. Hara, K. Matsumoto, Y. Matsubara, M. Igarashi, M. Miyado, and M. Fukami, “Dihydrotestosterone induces minor transcriptional alterations in genital skin fibroblasts of children with and without androgen insensitivity,” *Endocrine Journal*, vol. 66, no. 4, pp. 387-393, 2019.
 - 9) K. Ohki, N. Kiyokawa, Y. Saito, S. Hirabayashi, K. Nakabayashi, H. Ichikawa, Y. Momozawa, K. Okamura, A. Yoshimi, H. Ogata-Kawata, H. Sakamoto, M. Kato, K. Fukushima, D. Hasegawa, H. Fukushima, M. Imai, R. Kajiwara, T. Koike, I. Komori, A. Matsui, M. Mori, K. Moriwaki, Y. Noguchi, M. J. Park, T. Ueda, S. Yamamoto, K. Matsuda, T. Yoshida, K. Matsumoto, K. Hata, M. Kubo, Y. Matsubara, H. Takahashi, T. Fukushima, Y. Hayashi, K. Koh, A. Manabe, A. Ohara, and G. Tokyo Children's Cancer Study, “Clinical and molecular characteristics of MEF2D fusion-positive B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia in childhood, including a novel translocation resulting in MEF2D-HNRNP1 gene fusion,” *Haematologica*, vol. 104, no. 1, pp. 128-137, Jan, 2019.
 - 10) Umeki, T. Niihori, T. Abe, S. I. Kanno, N. Okamoto, S. Mizuno, K. Kurosawa, K. Nagasaki, M. Yoshida, H. Ohashi, S. I. Inoue, Y. Matsubara, I. Fujiwara, S. Kure, and Y. Aoki, “Delineation of LZTR1 mutation-positive patients with Noonan syndrome and identification of LZTR1 binding to RAF1-PPP1CB complexes,” *Hum Genet*, vol. 138, no. 1, pp. 21-35, Jan, 2019.
 - 11) Y. Katoh-Fukui, S. Yatsuga, H. Shima, A. Hattori, A. Nakamura, K. Okamura, K. Yanagi, M. Iso, T. Kaname, Y. Matsubara, and M. Fukami, “An unclassified variant of CHD7 activates a cryptic splice site in a patient with CHARGE syndrome,” *Hum Genome Var*, vol. 5, pp. 18006, 2018.
 - 12) S. Okano, A. Miyamoto, I. Fukuda, H. Tanaka, K. Hata, T. Kaname, Y. Matsubara, and Y. Makita, “Genitopatellar syndrome: the first reported case in Japan,” *Hum Genome Var*, vol. 5, pp. 8, 2018.
 - 13) T. Mizuguchi, M. Nakashima, M. Kato, N. Okamoto, H. Kurahashi, N. Ekhilevitch, M. Shiina, G. Nishimura, T. Shibata, M. Matsuo, T. Ikeda, K. Ogata, N. Tsuchida, S. Mitsunashi, S. Miyatake, A. Takata, N. Miyake, K. Hata, T. Kaname, Y. Matsubara, H. Saito, and N. Matsumoto, “Loss-of-function and gain-of-function mutations in PPP3CA cause two distinct disorders,” *Hum Mol Genet*, vol. 27, no. 8, pp. 1421-1433, Apr 15, 2018.
 - 14) S. Kawashima, A. Nakamura, T. Inoue, K. Matsubara, R. Horikawa, K. Wakui, K. Takano, Y. Fukushima, T. Tatematsu, S. Mizuno, J. Tsubaki, S. Kure, Y. Matsubara, T. Ogata, M. Fukami, and M. Kagami, “Maternal Uniparental Disomy for Chromosome 20: Physical and Endocrinological Characteristics of Five Patients,” *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 103, no. 6, pp. 2083-2088, Jun 1, 2018.
 - 15) K. Ushijima, M. Fukami, T. Ayabe, S. Narumi, M. Okuno, A. Nakamura, T. Takahashi, K. Ihara, K. Ohkubo, E. Tachikawa, S. Nakayama, J. Arai, N. Kikuchi, T. Kikuchi, T. Kawamura, T. Urakami, K. Hata, K. Nakabayashi, Y. Matsubara, S. Amemiya, T. Ogata, I. Yokota, S. Sugihara, C. Japanese Study Group of Insulin Therapy for, and D. Adolescent, “Comprehensive screening for monogenic diabetes in 89 Japanese children with insulin-requiring antibody-negative type 1 diabetes,” *Pediatr Diabetes*, vol. 19, no. 2, pp. 243-250, Mar, 2018.
 - 16) T. Osumi, S. Tsujimoto, K. Nakabayashi, M. Taniguchi, R. Shirai, M. Yoshida, T. Uchiyama, J. Nagasawa, S. Goyama, T. Yoshioka, D. Tomizawa, M. Kurokawa, Y. Matsubara, N. Kiyokawa, K. Matsumoto, K. Hata, and M. Kato, “Somatic MECOM mosaicism in a patient with congenital bone marrow failure without a radial abnormality,” *Pediatric Blood & Cancer*, vol. 65, no. 6, Jun, 2018.
 - 17) M. Hibino, Y. Sakai, W. Kato, K. Tanaka, K. Tajima, T. Yokoyama, M. Iwasa, H. Morisaki, T. Tsuzuki, and A. Usui, “Ascending Aortic Aneurysm in a Child With Fibulin-4 Deficiency,” *Ann Thorac Surg*, vol. 105, no. 2, pp. e59-e61, Feb, 2018.
 - 18) M. Balasubramanian, A. Verschueren, S. Kleevens, I. Luyckx, M. Perik, S. Schirwani, G. Mortier, H. Morisaki, I. Rodrigus, L. Van Laer, A. Verstraeten, and B. Loeys, “Aortic aneurysm/dissection and osteogenesis imperfecta: Four new families and review of the literature,” *Bone*, vol. 121, pp. 191-195, Apr, 2019.
 - 19) E. S. Regalado, L. Mellor-Crummey, J. De Backer, A. C. Braverman, L. Ades, S. Benedict, T. J. Bradley, M. E. Brickner, K. C. Chatfield, A. Child, C. Feist, K. W. Holmes, G. Iannucci, B. Lorenz, P. Mark, T. Morisaki, H. Morisaki, S. A.

- Morris, A. L. Mitchell, J. R. Ostergaard, J. Richer, D. Sallee, S. Shalhub, M. Tekin, C. Montalcino Aortic, A. Estrera, P. Musolino, A. Yetman, R. Pyeritz, and D. M. Milewicz, “Clinical history and management recommendations of the smooth muscle dysfunction syndrome due to ACTA2 arginine 179 alterations,” *Genet Med*, vol. 20, no. 10, pp. 1206-1215, Oct, 2018.
- 20) D. Schepers, G. Tortora, H. Morisaki, G. MacCarrick, M. Lindsay, D. Liang, S. G. Mehta, J. Hague, J. Verhagen, I. van de Laar, M. Wessels, Y. Detisch, M. van Haelst, A. Baas, K. Lichtenbelt, K. Braun, D. van der Linde, J. Roos-Hesselink, G. McGillivray, J. Meester, I. Maystadt, P. Coucke, E. El-Khoury, S. Parkash, B. Diness, L. Risom, I. Scurr, Y. Hilhorst-Hofstee, T. Morisaki, J. Richer, J. Desir, M. Kempers, A. L. Rideout, G. Horne, C. Bennett, E. Rahikkala, G. Vandeweyer, M. Alaerts, A. Verstraeten, H. Dietz, L. Van Laer, and B. Loeys, “A mutation update on the LDS-associated genes TGFB2/3 and SMAD2/3,” *Hum Mutat*, vol. 39, no. 5, pp. 621-634, May, 2018.
 - 21) M. Renard, C. Francis, R. Ghosh, A. F. Scott, P. D. Witmer, L. C. Ades, G. U. Andelfinger, P. Arnaud, C. Boileau, B. L. Callewaert, D. Guo, N. Hanna, M. E. Lindsay, H. Morisaki, T. Morisaki, N. Pachter, L. Robert, L. Van Laer, H. C. Dietz, B. L. Loeys, D. M. Milewicz, and J. De Backer, “Clinical Validity of Genes for Heritable Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection,” *J Am Coll Cardiol*, vol. 72, no. 6, pp. 605-615, Aug 7, 2018.
 - 22) R. Fujiki, M. Ikeda, A. Yoshida, M. Akiko, Y. Yao, M. Nishimura, K. Matsushita, T. Ichikawa, T. Tanaka, H. Morisaki, T. Morisaki, and O. Ohara, “Assessing the Accuracy of Variant Detection in Cost-Effective Gene Panel Testing by Next-Generation Sequencing,” *J Mol Diagn*, vol. 20, no. 5, pp. 572-582, Sep, 2018.
 - 23) Y. Seike, K. Minatoya, H. Matsuda, H. Ishibashi-Ueda, H. Morisaki, T. Morisaki, and J. Kobayashi, “Histologic differences between the ascending and descending aortas in young adults with fibrillin-1 mutations,” *J Thorac Cardiovasc Surg*, Feb 15, 2019.
 - 24) K. Yokoo, G. Yamada, H. Chiba, A. Ishikawa, H. Morisaki, H. Saijo, S. Kudoh, Y. Kitamura, N. Hirokawa, M. Miyajima, A. Watanabe, and H. Takahashi, “A new ENG mutation in a Japanese family with hereditary hemorrhagic telangiectasia and pulmonary arteriovenous malformations,” *Respir Med Case Rep*, vol. 25, pp. 73-77, 2018.
 - 25) 森崎裕子, “【遺伝性心血管疾患のすべて】血管疾患 Marfan 症候群,” *医学のあゆみ*, vol. 268, no. 9, pp. 782-788, 2019.03, 2019.
 - 26) T. Yoshida, S. Katagiri, T. Yokoi, S. Nishina, and N. Azuma, “Optical coherence tomography and video recording of a case of bilateral contractile peripapillary staphyloma,” *Am J Ophthalmol Case Rep*, vol. 13, pp. 66-69, Mar, 2019.
 - 27) K. Kurata, K. Hosono, T. Hayashi, K. Mizobuchi, S. Katagiri, D. Miyamichi, S. Nishina, M. Sato, N. Azuma, T. Nakano, and Y. Hotta, “X-linked Retinitis Pigmentosa in Japan: Clinical and Genetic Findings in Male Patients and Female Carriers,” *Int J Mol Sci*, vol. 20, no. 6, Mar 26, 2019.
 - 28) M. Takahashi, T. Yokoi, S. Katagiri, T. Yoshida-Uemura, S. Nishina, and N. Azuma, “Surgical treatments for fibrous tissue extending to the posterior retina in eyes with familial exudative vitreoretinopathy,” *Jpn J Ophthalmol*, vol. 62, no. 1, pp. 63-67, Jan, 2018.
 - 29) Wakayama, S. Nishina, A. Miki, T. Utsumi, J. Sugawara, T. Hayashi, M. Sato, A. Kimura, and T. Fujikado, “Incidence of side effects of topical atropine sulfate and cyclopentolate hydrochloride for cycloplegia in Japanese children: a multicenter study,” *Jpn J Ophthalmol*, vol. 62, no. 5, pp. 531-536, Sep, 2018.
 - 30) J. Hirayama, Y. Alifu, R. Hamabe, S. Yamaguchi, J. Tomita, Y. Maruyama, Y. Asaoka, K. I. Nakahama, T. Tamaru, K. Takamatsu, N. Takamatsu, A. Hattori, S. Nishina, N. Azuma, A. Kawahara, K. Kume, and H. Nishina, “The clock components Period2, Cryptochrome1a, and Cryptochrome2a function in establishing light-dependent behavioral rhythms and/or total activity levels in zebrafish,” *Sci Rep*, vol. 9, no. 1, pp. 196, Jan 17, 2019.
 - 31) K. Hosono, S. Nishina, T. Yokoi, S. Katagiri, H. Saito, K. Kurata, D. Miyamichi, A. Hikoya, K. Mizobuchi, T. Nakano, S. Minoshima, M. Fukami, H. Kondo, M. Sato, T. Hayashi, N. Azuma, and Y. Hotta, “Molecular Diagnosis of 34 Japanese Families with Leber Congenital Amaurosis Using Targeted Next Generation Sequencing,” *Sci Rep*, vol. 8, no. 1, pp. 8279, May 29, 2018.
 - 32) 吉田朋世, and 仁科幸子, “【主訴と所見からみた眼科 common disease】所見からみた診断の進め方 眼位異常 内斜視,” *眼科*, vol. 60, no. 10, pp. 1157-1162, 2018.09, 2018.
 - 33) 吉田朋世, 仁科幸子, 松岡真未, 萬東恭子, 赤池祥子, 越後貫滋子, 横井匡, and 東範行, “Information and communication technology 機器の使用が契機と思われた小児斜視症例,” *眼科臨床紀要*, vol. 11, no. 1, pp. 61-66, 2018.01, 2018.
 - 34) 佐藤美保, 加藤光広, 田島敏広, 川村孝, 仁

- 科幸子, 根岸貴志, 柿原寛子, 初川嘉一, 松村望, 三木淳司, 寺井朋子, 横山利幸, 森田由香, 三原美晴, 野村耕治, 富田香, 林思音, 磯貝正智, and 堀田喜裕, “中隔視神経異形成症の眼科診療に関する研究,” 眼科臨床紀要, vol. 11, no. 5, pp. 395-400, 2018.05, 2018.
- 35) 仁科幸子, “各科臨床のトピックス 乳幼児の新しい視覚スクリーニング 簡便で正確な検査装置の導入,” 日本医師会雑誌, vol. 147, no. 8, pp. 1628-1629, 2018.11, 2018.
- 36) 太刀川貴子, 武井正人, 清田真理子, 齋藤雄太, 東範行, 仁科幸子, 丸子一郎, 根岸貴志, 野田英一郎, 大熊康弘, 吉田圭, 藤巻拓郎, 松本直, 渡邊恵美子, and 齋藤誠, “超低出生体重児における未熟児網膜症 東京都多施設研究,” 日本眼科学会雑誌, vol. 122, no. 2, pp. 103-113, 2018.02, 2018.
- 37) N. Suzuki, H. Mutai, F. Miya, T. Tsunoda, H. Terashima, N. Morimoto, and T. Matsunaga, “A case report of reversible generalized seizures in a patient with Waardenburg syndrome associated with a novel nonsense mutation in the penultimate exon of SOX10,” BMC Pediatr, vol. 18, no. 1, pp. 171, May 23, 2018.
- 38) K. Kitao, H. Mutai, K. Namba, N. Morimoto, A. Nakano, Y. Arimoto, T. Sugiuchi, S. Masuda, Y. Okamoto, N. Morita, H. Sakamoto, T. Shintani, S. Fukuda, K. Kaga, and T. Matsunaga, “Deterioration in Distortion Product Otoacoustic Emissions in Auditory Neuropathy Patients With Distinct Clinical and Genetic Backgrounds,” Ear Hear, vol. 40, no. 1, pp. 184-191, Jan/Feb, 2019.
- 39) M. T. DiStefano, S. E. Hemphill, A. M. Oza, R. K. Siegert, A. R. Grant, M. Y. Hughes, B. J. Cushman, H. Azaiez, K. T. Booth, A. Chapin, H. Duzkale, T. Matsunaga, J. Shen, W. Zhang, M. Kenna, L. A. Schimmenti, M. Tekin, H. L. Rehm, A. N. A. Tayoun, S. S. Amr, and G. ClinGen Hearing Loss Clinical Domain Working, “ClinGen expert clinical validity curation of 164 hearing loss gene-disease pairs,” Genet Med, Mar 21, 2019.
- 40) N. Hatabu, N. Katori, T. Sato, N. Maeda, E. Suzuki, O. Komiyama, H. Tsutsui, T. Nagao, H. Nakauchi-Takahashi, T. Matsunaga, T. Ishii, T. Hasegawa, and K. Yamazawa, “A Familial Case of a Whole Germline CDC73 Deletion Discordant for Primary Hyperparathyroidism,” Horm Res Paediatr, pp. 1-8, Feb 8, 2019.
- 41) M. Oza, M. T. DiStefano, S. E. Hemphill, B. J. Cushman, A. R. Grant, R. K. Siegert, J. Shen, A. Chapin, N. J. Boczek, L. A. Schimmenti, J. B. Murry, L. Hasadsri, K. Nara, M. Kenna, K. T. Booth, H. Azaiez, A. Griffith, K. B. Avraham, H. Kremer, H. L. Rehm, S. S. Amr, A. N. Abou Tayoun, and G. ClinGen Hearing Loss Clinical Domain Working, “Expert specification of the ACMG/AMP variant interpretation guidelines for genetic hearing loss,” Hum Mutat, vol. 39, no. 11, pp. 1593-1613, Nov, 2018.
- 42) M. Hosoya, S. B. Minami, C. Enomoto, T. Matsunaga, and K. Kaga, “Elongated EABR wave latencies observed in patients with auditory neuropathy caused by OTOF mutation,” Laryngoscope Investig Otolaryngol, vol. 3, no. 5, pp. 388-393, Oct, 2018.
- 43) 松永達雄, 加我君孝, 務台英樹, 奈良清光, 南修司郎, 山本修子, 藤岡正人, and 小川郁, “臨床像起点の遺伝性難聴診療の確立,” Otolology Japan, vol. 28, no. 2, pp. 65-69, 2018.05, 2018.
- 44) 増田圭奈子, 五島史行, and 松永達雄, “小児めまいの問診票(日本語版 DHI-PC)の有用性の検討,” Otolology Japan, vol. 28, no. 5, pp. 708-714, 2018.12, 2018.
- 45) M. Hosoya, T. Saeki, C. Saegusa, T. Matsunaga, H. Okano, M. Fujioka, and K. Ogawa, “Estimating the concentration of therapeutic range using disease-specific iPSCs: Low-dose rapamycin therapy for Pendred syndrome,” Regen Ther, vol. 10, pp. 54-63, Jun, 2019.
- 46) H. Mutai, F. Miya, H. Shibata, Y. Yasutomi, T. Tsunoda, and T. Matsunaga, “Gene expression dataset for whole cochlea of Macaca fascicularis,” Sci Rep, vol. 8, no. 1, pp. 15554, Oct 22, 2018.
- 47) H. Suzuki, K. Kurosawa, K. Fukuda, K. Ijima, R. Sumazaki, S. Saito, R. Kosaki, A. Hirasawa, Y. Okazaki, K. Imai, T. Matsunaga, T. Iwata, and K. Kosaki, “Japanese pathogenic variant database: DPV,” Translational Science of Rare Diseases, vol. 3, no. 3-4, pp. 133-137, 2018.
- 48) 松永達雄, “【聴覚障害の早期発見と支援体制】先天性難聴児のゲノム診療の意義と動向,” 公衆衛生, vol. 82, no. 6, pp. 468-473, 2018.06, 2018.
- 49) 松永達雄, “【知っておきたい遺伝学的検査と遺伝外来 ABC】遺伝学的診療の進め方,” 耳鼻咽喉科・頭頸部外科, vol. 90, no. 8, pp. 598-604, 2018.07, 2018.
- 50) 松永達雄, “【ゲノム医療(遺伝子医療)の今】希少疾患・難病の遺伝カウンセリング,” 保健の科学, vol. 60, no. 10, pp. 677-681, 2018.10, 2018.
- 51) R. Kosaki, H. Ono, H. Terashima, and K. Kosaki, “Timothy syndrome-like condition with syndactyly but without prolongation of the QT interval,” Am J Med Genet A, vol. 176, no. 7, pp. 1657-1661, Jul, 2018.
- 52) T. Uehara, T. Takenouchi, R. Kosaki, K. Kurosawa, S. Mizuno, and K. Kosaki,

- “Redefining the phenotypic spectrum of de novo heterozygous CDK13 variants: Three patients without cardiac defects,” *Eur J Med Genet*, vol. 61, no. 5, pp. 243-247, May, 2018.
- 53) C. Kusano, N. Hori, K. Izawa, R. Kosaki, G. Nishimura, and T. Hasegawa, “Trismus-pseudocamptodactyly syndrome with bilateral hypoplastic mandibular condyles and shallow mandibular fossa: A case report,” *Oral Science International*, vol. 15, no. 2, pp. 90-92, Jul, 2018.
- 54) 占部良介, 早川格, 上田菜穂子, 武井剛, 鈴木智, 神岡哲治, 寺嶋宙, 久保田雅也, 小崎里華, and 加藤光広, “新生児期発症の難治性てんかん性脳症をきたした SCN2A 変異の男児例,” *てんかん研究*, vol. 36, no. 2, pp. 501, 2018.09, 2018.
- 55) 三浦真理子, 村本美香, 益田博司, 小崎里華, 伊藤裕司, 鏡雅代, and 和田友香, “Prader-Willi 症候群との鑑別が困難であった Temple 症候群の新生児例,” *小児科臨床*, vol. 71, no. 6, pp. 1121-1126, 2018.06, 2018.
- 56) 早川格, 寺嶋宙, 小崎里華, and 久保田雅也, “大頭と発達遅滞を呈し PTEN 遺伝子変異を認めた 2 例,” *脳と発達*, vol. 50, no. 5, pp. 372, 2018.09, 2018.
- 57) Tamura, S. Uemura, K. Matsubara, E. Kozuki, T. Tanaka, N. Nino, T. Yokoi, A. Saito, T. Ishida, D. Hasegawa, I. Umeki, T. Niihori, Y. Nakazawa, K. Koike, Y. Aoki, and Y. Kosaka, “Co-occurrence of hypertrophic cardiomyopathy and juvenile myelomonocytic leukemia in a neonate with Noonan syndrome, leading to premature death,” *Clin Case Rep*, vol. 6, no. 7, pp. 1202-1207, Jul, 2018.
- 58) S. Takahara, S. I. Inoue, S. Miyagawa-Tomita, K. Matsuura, Y. Nakashima, T. Niihori, Y. Matsubara, Y. Saiki, and Y. Aoki, “New Noonan syndrome model mice with RIT1 mutation exhibit cardiac hypertrophy and susceptibility to beta-adrenergic stimulation-induced cardiac fibrosis,” *EBioMedicine*, vol. 42, pp. 43-53, Apr, 2019.
- 59) S. Suzuki-Muromoto, T. Miyabayashi, K. Nagai, S. Yamamura-Suzuki, M. Anzai, Y. Takezawa, R. Sato, Y. Okubo, W. Endo, T. Inui, N. Togashi, A. Kikuchi, T. Niihori, Y. Aoki, S. Kure, and K. Haginoya, “Leucine-485 deletion variant of BRAF may exhibit the severe end of the clinical spectrum of CFC syndrome,” *J Hum Genet*, vol. 64, no. 5, pp. 499-504, May, 2019.
- 60) N. Ahiko, Y. Baba, M. Tsuji, R. Horikawa, and K. Moriyama, “Investigation of maxillofacial morphology and oral characteristics with Turner syndrome and early mixed dentition,” *Congenit Anom (Kyoto)*, vol. 59, no. 1, pp. 11-17, Jan, 2019.
- 61) S. Matsuno, M. Tsuji, R. Hikita, T. Matsumoto, Y. Baba, and K. Moriyama, “Clinical study of dentocraniofacial characteristics in patients with Williams syndrome,” *Congenit Anom (Kyoto)*, Oct 12, 2018.
- 62) K. Yamaji, J. Morita, T. Watanabe, K. Gunjigake, M. Nakatomi, M. Shiga, K. Ono, K. Moriyama, and T. Kawamoto, “Maldevelopment of the submandibular gland in a mouse model of apert syndrome,” *Dev Dyn*, vol. 247, no. 11, pp. 1175-1185, Nov, 2018.
- 63) N. Higashihori, J. I. Takada, M. Katayanagi, Y. Takahashi, and K. Moriyama, “Frequency of missing teeth and reduction of mesiodistal tooth width in Japanese patients with tooth agenesis,” *Prog Orthod*, vol. 19, no. 1, pp. 30, Aug 20, 2018.
- 64) Y. Takahashi, N. Higashihori, Y. Yasuda, J. I. Takada, and K. Moriyama, “Examination of craniofacial morphology in Japanese patients with congenitally missing teeth: a cross-sectional study,” *Prog Orthod*, vol. 19, no. 1, pp. 38, Oct 1, 2018.
- 65) 森山啓司, “顎顔面先天異常に対する歯科矯正学的アプローチ 頭蓋縫合早期癒合症の臨床・研究を中心に,” *中・四国矯正歯科学会雑誌*, vol. 30, no. 1, pp. 1-6, 2018.08, 2018.
- 66) T. Yokoi, T. Saito, J. I. Nagai, and K. Kurosawa, “17q21.32-q22 Deletion in a girl with osteogenesis imperfecta, tricho-dento-osseous syndrome, and intellectual disability,” *Congenit Anom (Kyoto)*, vol. 59, no. 2, pp. 51-52, Mar, 2019.
- 67) HayashiS., YokoiT., HatanoC., EnomotoY., TsurusakiY., NarutoT., KobayashiM., IdaH., and KurosawaK., “Biallelic mutations of EGFR in a compound heterozygous state cause ectodermal dysplasia with severe skin defects and gastrointestinal dysfunction,” *Hum Genome Var*, vol. 5, pp. 11, 2018.
- 68) T. Yokoi, Y. Enomoto, Y. Tsurusaki, T. Naruto, and K. Kurosawa, “Nonsyndromic intellectual disability with novel heterozygous SCN2A mutation and epilepsy,” *Hum Genome Var*, vol. 5, pp. 20, 2018.
- 69) 黒澤健司, “指定難病最前線(Volume72) ヤング・シンプソン症候群,” *新薬と臨床*, vol. 67, no. 11, pp. 1371-1374, 2018.11, 2018.
- 70) L. Guo, D. R. Bertola, A. Takanohashi, A. Saito, Y. Segawa, T. Yokota, S. Ishibashi, Y. Nishida, G. L. Yamamoto, J. Franco, R. S. Honjo, C. A. Kim, C. M. Musso, M. Timmons, A. Pizzino, R. J. Taft, B. Lajoie, M. A. Knight, K. H. Fischbeck, A. B. Singleton, C. R. Ferreira, Z. Wang, L. Yan, J. Y. Garbern, P. O. Simsek-Kiper, H. Ohashi, P. G. Robey, A. Boyde, N. Matsumoto, N. Miyake, J. Spranger, R. Schiffmann, A. Vanderver, G. Nishimura, M. Passos-Bueno, C. Simons, K.

- Ishikawa, and S. Ikegawa, "Bi-allelic CSF1R Mutations Cause Skeletal Dysplasia of Dysosteosclerosis-Pyle Disease Spectrum and Degenerative Encephalopathy with Brain Malformation," *Am J Hum Genet*, vol. 104, no. 5, pp. 925-935, May 2, 2019.
- 71) T. Motojima, K. Fujii, H. Ohashi, and H. Arakawa, "Catathrenia in Pitt-Hopkins syndrome associated with 18q interstitial deletion," *Pediatr Int*, vol. 60, no. 5, pp. 479-481, May, 2018.
- 72) R. Matsuura, S. I. Hamano, T. Iwamoto, K. Shimizu, and H. Ohashi, "First Patient With Salla Disease Confirmed by Genomic Analysis in Japan," *Pediatr Neurol*, vol. 81, pp. 52-53, Apr, 2018.
- 73) NishiE., TakasugiM., KawamuraR., ShibuyaS., TakamizawaS., HiromaT., NakamuraT., and KoshoT., "Clinical courses of children with trisomy 13 receiving intensive neonatal and pediatric treatment," *Am J Med Genet A*, vol. 176, no. 9, pp. 1941-1949, Sep, 2018.
- 74) ShibuyaS., MiyakeY., TakamizawaS., NishiE., YoshizawaK., HatataT., YoshizawaK., FujitaK., NoguchiM., OhataJ., HiromaT., NakamuraT., and KoshoT., "Safety and efficacy of noncardiac surgical procedures in the management of patients with trisomy 13: A single institution-based detailed clinical observation," *Am J Med Genet A*, vol. 176, no. 5, pp. 1137-1144, May, 2018.
- 75) UeharaM., KoshoT., YamamotoN., T. E., ShimakuraT., NakayamaJ., KatoH., and TakahashiJ., "Spinal manifestations in 12 patients with musculocontractural Ehlers-Danlos syndrome caused by CHST14/D4ST1 deficiency (mcEDS-CHST14)," *Am J Med Genet A*, vol. 176, no. 11, pp. 2331-2341, Nov, 2018.
- 76) YamaguchiT., TakanoK., InabaY., MorikawaM., MotobayashiM., KawamuraR., WakuiK., NishiE., H. I., FukushimaY., KatoH., TakahashiJ., and KoshoT., "PIEZO2 deficiency is a recognizable arthrogyposis syndrome: A new case and literature review," *Am J Med Genet A*, vol. 179, no. 6, pp. 948-957, Jun, 2019.
- 77) HiroseT., TakahashiN., TangkawattanaP., MinaguchiJ., MizumotoS., YamadaS., MiyakeN., HayashiS., HatamochiA., NakayamaJ., YamaguchiT., HashimotoA., NomuraY., TakehanaK., KoshoT., and WatanabeT., "Structural alteration of glycosaminoglycan side chains and spatial disorganization of collagen networks in the skin of patients with mcEDS-CHST14," *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, vol. 1863, no. 3, pp. 623-631, Mar, 2019.
- 78) v. d. S. J., JansenS., V. A., Adachi-FukudaM., AlanayY., AlKindyA., BabanA., BayataA., Beck-WodlS., BerryK., B. K., B. A., B. F. J., v. d. BurgtL., C. M., CanhamN., ChrzanowskaK., C. W. Y., C. H. Y., DahanK., D. RademaekerM., DestreeA., Dudding-BythT., EarlR., ElciogluN., E. R., FagerbergC., GardhamA., GenerB., G. H., GrasshoffU., v. HaeringenA., H. R., H. C., d. H. S., HornD., HuntD., K. G., KatoM., KayseriliH., KersseboomR., KilicE., Krajewska-WalasekM., LammersK., L. W., LedererD., LeesM., Lopez-GonzalezV., MaasS., M. M. S., MarcelisC., MartinezF., MaystadtI., McGuireM., McKeeS., MehtaS., MetcalfeK., MilunskyJ., MizunoS., M. B., NetzerC., O. W., Oehl-JaschkwitzB., OkamotoN., O. N. M., OrellanaC., PasquierL., PottingerC., RiehmerV., R. P., RoifmanM., RooryckC., R. G., RoselloM., R. A. L., S. S., SalleveltSceh, C. S., S.-K. O., SoaresG., SolaacheL., S. M., SplittM., SteenbeekD., S. P. A., StumpelCtrm, TanabeS., UctepeE., U. E., V.-K. E., VenkateswaranS., VilainC., Vincent-DelormeC., V.-v. S. T., WheelerP., W. N., W. C., WollnikB., KoshoT., WiczorekD., EichlerE., PfundtR., d. V. B. A., Clayton-SmithJ., and S. W. E., "Correction: The ARID1B spectrum in 143 patients: from nonsyndromic intellectual disability to Coffin-Siris syndrome," *Genet Med*, Jan 29, 2019.
- 79) MorokawaH., KamiyaM., WakuiK., KobayashiM., KurataT., MatsudaK., KawamuraR., KannoH., FukushimaY., NakazawaY., and KoshoT., "Myelodysplastic syndrome in an infant with constitutional pure duplication 1q41-qter," *Hum Genome Var*, vol. 5, pp. 6, 2018.
- 80) KoitabashiN., YamaguchiT., FukuiD., NakanoT., UmeyamaA., TodaK., FunadaR., IshikawaM., KawamuraR., OkadaK., HatamochiA., KoshoT., and KurabayashiM., "Peripartum Iliac Arterial Aneurysm and Rupture in a Patient with Vascular Ehlers-Danlos Syndrome Diagnosed by Next-Generation Sequencing," *Int Heart J*, vol. 59, no. 5, pp. 1180-1185, Sep 26, 2018.
- 81) OgawaY., NakamuraK., EzawaN., YamaguchiT., YoshinagaT., MiyazakiD., KoshoT., and SekijimaY., "A novel CACNA1A nonsense variant in a patient presenting with paroxysmal exertion-induced dyskinesia," *J Neurol Sci*, vol. 399, pp. 214-216, Apr 15, 2019.
- 82) KumakiD., NakamuraY., SakaiN., KoshoT., NakamuraA., HirabayashiS., SuzukiT., KamimuraM., and KatoH., "Efficacy of Denosumab for Glucocorticoid-Induced Osteoporosis in an Adolescent Patient with Duchenne Muscular Dystrophy: A Case Report," *JBS Case Connect*, vol. 8, no. 2, pp. e22, Apr-Jun, 2018.

- 83) Kawakami T., Nakazawa H., Kawakami F., Matsuzawa S., Sudo Y., Sakai H., Nishina S., Senoo N., Senoo Y., Komatsu M., Umemura T., Yamaguchi T., Kosho T., Fujiwara T., Harigae H., and Ishida F., “[Successful treatment of X-linked sideroblastic anemia with ALAS2 R452H mutation using vitamin B6],” *Rinsho Ketsueki*, vol. 59, no. 4, pp. 401-406, 2018.
- 84) 家里明日美, 黄瀬恵美子, 石川真澄, 山本佳那, 大場崇旦, 伊藤勅子, 金井敏晴, 前野一真, 山下浩美, 高野亨子, 鹿島大靖, 菊地範彦, 宮本強, 塩沢丹里, 福嶋義光, 伊藤研一, and 古庄知己, “遺伝性乳がん卵巣がん症候群における遺伝カウンセリング受診者の臨床的特徴 信州大学医学部附属病院における20年間の取り組みから,” *日本遺伝カウンセリング学会誌*, vol. 39, no. 1, pp. 53-59, 2018.04, 2018.
- 85) K. Yamoto, S. Okamoto, Y. Fujisawa, M. Fukami, H. Saitsu, and T. Ogata, “FGFR1 disruption identified by whole genome sequencing in a male with a complex chromosomal rearrangement and hypogonadotropic hypogonadism,” *Am J Med Genet A*, vol. 176, no. 1, pp. 139-143, Jan, 2018.
- 86) S. Ohsako, T. Aiba, M. Miyado, M. Fukami, T. Ogata, Y. Hayashi, K. Mizuno, and Y. Kojima, “Expression of Xenobiotic Biomarkers CYP1 Family in Preputial Tissue of Patients with Hypospadias and Phimosis and Its Association with DNA Methylation Level of SRD5A2 Minimal Promoter,” *Arch Environ Contam Toxicol*, vol. 74, no. 2, pp. 240-247, Feb, 2018.
- 87) M. Igarashi, K. Mizuno, M. Kon, S. Narumi, Y. Kojima, Y. Hayashi, T. Ogata, and M. Fukami, “GATA4 mutations are uncommon in patients with 46,XY disorders of sex development without heart anomaly,” *Asian J Androl*, vol. 20, no. 6, pp. 629-631, Nov-Dec, 2018.
- 88) H. Mano, S. Fujiwara, K. Takamura, H. Kitoh, S. Takayama, T. Ogata, S. Hashimoto, and N. Haga, “Congenital limb deficiency in Japan: a cross-sectional nationwide survey on its epidemiology,” *BMC Musculoskelet Disord*, vol. 19, no. 1, pp. 262, Jul 27, 2018.
- 89) T. Hiraide, T. Ogata, S. Watanabe, M. Nakashima, T. Fukuda, and H. Saitsu, “Coexistence of a CAV3 mutation and a DMD deletion in a family with complex muscular diseases,” *Brain Dev*, vol. 41, no. 5, pp. 474-479, May, 2019.
- 90) D. Shimizu, S. Iwashima, K. Sato, S. Hayano, M. Fukami, H. Saitsu, and T. Ogata, “GATA4 variant identified by whole-exome sequencing in a Japanese family with atrial septal defect: Implications for male sex development,” *Clin Case Rep*, vol. 6, no. 11, pp. 2229-2233, Nov, 2018.
- 91) H. Hattori, H. Hiura, A. Kitamura, N. Miyauchi, N. Kobayashi, S. Takahashi, H. Okae, K. Kyono, M. Kagami, T. Ogata, and T. Arima, “Association of four imprinting disorders and ART,” *Clin Epigenetics*, vol. 11, no. 1, pp. 21, Feb 7, 2019.
- 92) M. Kagami, A. Yanagisawa, M. Ota, K. Matsuoka, A. Nakamura, K. Matsubara, K. Nakabayashi, S. Takada, M. Fukami, and T. Ogata, “Temple syndrome in a patient with variably methylated CpGs at the primary MEG3/DLK1:IG-DMR and severely hypomethylated CpGs at the secondary MEG3:TSS-DMR,” *Clin Epigenetics*, vol. 11, no. 1, pp. 42, Mar 7, 2019.
- 93) K. Matsubara, M. Itoh, K. Shimizu, S. Saito, K. Enomoto, K. Nakabayashi, K. Hata, K. Kurosawa, T. Ogata, M. Fukami, and M. Kagami, “Exploring the unique function of imprinting control centers in the PWS/AS-responsible region: finding from array-based methylation analysis in cases with variously sized microdeletions,” *Clin Epigenetics*, vol. 11, no. 1, pp. 36, Feb 28, 2019.
- 94) M. Okuno, T. Ayabe, I. Yokota, I. Musha, K. Shiga, T. Kikuchi, N. Kikuchi, A. Ohtake, A. Nakamura, K. Nakabayashi, K. Okamura, Y. Momozawa, M. Kubo, J. Suzuki, T. Urakami, T. Kawamura, S. Amemiya, T. Ogata, S. Sugihara, M. Fukami, C. Japanese Study Group of Insulin Therapy for, and D. Adolescent, “Protein-altering variants of PTPN2 in childhood-onset Type 1A diabetes,” *Diabet Med*, vol. 35, no. 3, pp. 376-380, Mar, 2018.
- 95) T. Yoshida, T. Matsuzaki, M. Miyado, K. Saito, T. Iwasa, Y. Matsubara, T. Ogata, M. Irahara, and M. Fukami, “11-oxygenated C19 steroids as circulating androgens in women with polycystic ovary syndrome,” *Endocr J*, vol. 65, no. 10, pp. 979-990, Oct 29, 2018.
- 96) J. R. Hernandez Mora, C. Tayama, M. Sanchez-Delgado, A. Monteagudo-Sanchez, K. Hata, T. Ogata, J. Medrano, M. E. Poo-Llanillo, C. Simon, S. Moran, M. Esteller, J. Tenorio, P. Lapunzina, M. Kagami, D. Monk, and K. Nakabayashi, “Characterization of parent-of-origin methylation using the Illumina Infinium MethylationEPIC array platform,” *Epigenomics*, vol. 10, no. 7, pp. 941-954, Jul, 2018.
- 97) Montalbano, L. Juergensen, M. Fukami, C. T. Thiel, N. H. Hauer, R. Roeth, B. Weiss, Y. Naiki, T. Ogata, D. Hassel, and G. A. Rappold, “Functional missense and splicing variants in the retinoic acid catabolizing enzyme CYP26C1

- in idiopathic short stature,” *Eur J Hum Genet*, vol. 26, no. 8, pp. 1113-1120, Aug, 2018.
- 98) T. Hiraide, M. Nakashima, K. Yamoto, T. Fukuda, M. Kato, H. Ikeda, Y. Sugie, K. Aoto, T. Kaname, K. Nakabayashi, T. Ogata, N. Matsumoto, and H. Saitsu, “De novo variants in SETD1B are associated with intellectual disability, epilepsy and autism,” *Hum Genet*, vol. 137, no. 1, pp. 95-104, Jan, 2018.
- 99) E. Suzuki, H. Shima, M. Kagami, S. Soneda, T. Tanaka, S. Yatsuga, J. Nishioka, Y. Oto, T. Kamiya, Y. Naiki, T. Ogata, Y. Fujisawa, A. Nakamura, S. Kawashima, S. Morikawa, R. Horikawa, S. Sano, and M. Fukami, “(Epi)genetic defects of MKRN3 are rare in Asian patients with central precocious puberty,” *Hum Genome Var*, vol. 6, pp. 7, 2019.
- 100) K. Hamanaka, A. Takata, Y. Uchiyama, S. Miyatake, N. Miyake, S. Mitsunashi, K. Iwama, A. Fujita, E. Imagawa, A. N. Alkanaq, E. Koshimizu, Y. Azuma, M. Nakashima, T. Mizuguchi, H. Saitsu, Y. Wada, S. Minami, Y. Katoh-Fukui, Y. Masunaga, M. Fukami, T. Hasegawa, T. Ogata, and N. Matsumoto, “MYRF haploinsufficiency causes 46,XY and 46,XX disorders of sex development: bioinformatics consideration,” *Hum Mol Genet*, Apr 1, 2019.
- 101) S. Nakamura, Y. Kobori, Y. Ueda, Y. Tanaka, H. Ishikawa, A. Yoshida, M. Katsumi, K. Saito, A. Nakamura, T. Ogata, H. Okada, H. Nakai, M. Miyado, and M. Fukami, “STX2 is a causative gene for nonobstructive azoospermia,” *Hum Mutat*, vol. 39, no. 6, pp. 830-833, Jun, 2018.
- 102) M. Miyado, M. Fukami, S. Takada, M. Terao, K. Nakabayashi, K. Hata, Y. Matsubara, Y. Tanaka, G. Sasaki, K. Nagasaki, M. Shiina, K. Ogata, Y. Masunaga, H. Saitsu, and T. Ogata, “Germline-Derived Gain-of-Function Variants of Gsalpha-Coding GNAS Gene Identified in Nephrogenic Syndrome of Inappropriate Antidiuresis,” *J Am Soc Nephrol*, vol. 30, no. 5, pp. 877-889, May, 2019.
- 103) M. Nakashima, J. Tohyama, E. Nakagawa, Y. Watanabe, C. G. Siew, C. S. Kwong, K. Yamoto, T. Hiraide, T. Fukuda, T. Kaname, K. Nakabayashi, K. Hata, T. Ogata, H. Saitsu, and N. Matsumoto, “Identification of de novo CSNK2A1 and CSNK2B variants in cases of global developmental delay with seizures,” *J Hum Genet*, vol. 64, no. 4, pp. 313-322, Apr, 2019.
- 104) T. Inoue, H. Yagasaki, J. Nishioka, A. Nakamura, K. Matsubara, S. Narumi, K. Nakabayashi, K. Yamazawa, T. Fuke, A. Oka, T. Ogata, M. Fukami, and M. Kagami, “Molecular and clinical analyses of two patients with UPD(16)mat detected by screening 94 patients with Silver-Russell syndrome phenotype of unknown aetiology,” *J Med Genet*, Sep 21, 2018.
- 105) Nakamura, K. Muroya, H. Ogata-Kawata, K. Nakabayashi, K. Matsubara, T. Ogata, K. Kurosawa, M. Fukami, and M. Kagami, “A case of paternal uniparental isodisomy for chromosome 7 associated with overgrowth,” *J Med Genet*, vol. 55, no. 8, pp. 567-570, Aug, 2018.
- 106) H. Shima, K. Koehler, Y. Nomura, K. Sugimoto, A. Satoh, T. Ogata, M. Fukami, R. Juhlen, M. Schuelke, K. Mohnike, A. Huebner, and S. Narumi, “Two patients with MIRAGE syndrome lacking haematological features: role of somatic second-site reversion SAMD9 mutations,” *J Med Genet*, vol. 55, no. 2, pp. 81-85, Feb, 2018.
- 107) N. K. Matsushita R*, Ayabe T, Kinjo S, Haruna H, Ihara K, Hasegawa T, Ogata T, Ozono K, Minamitani K, Thyroid Committee of the Japanese Society for Pediatric Endocrinology “Early Calcitonin Level-Based Thyroidectomy May Reduce Postoperative Complications and Improve Prognosis in MEN2,” *J Pediatr Endocrinol Metab* (accepted).
- 108) H. Ono, C. Numakura, K. Homma, T. Hasegawa, S. Tsutsumi, F. Kato, Y. Fujisawa, M. Fukami, and T. Ogata, “Longitudinal serum and urine steroid metabolite profiling in a 46,XY infant with prenatally identified POR deficiency,” *J Steroid Biochem Mol Biol*, vol. 178, pp. 177-184, Apr, 2018.
- 109) K. Kurata, K. Hosono, A. Hikoya, A. Kato, H. Saitsu, S. Minoshima, T. Ogata, and Y. Hotta, “Clinical characteristics of a Japanese patient with Bardet-Biedl syndrome caused by BBS10 mutations,” *Jpn J Ophthalmol*, vol. 62, no. 4, pp. 458-466, Jul, 2018.
- 110) H. Ono, H. Saitsu, R. Horikawa, S. Nakashima, Y. Ohkubo, K. Yanagi, K. Nakabayashi, M. Fukami, Y. Fujisawa, and T. Ogata, “Partial androgen insensitivity syndrome caused by a deep intronic mutation creating an alternative splice acceptor site of the AR gene,” *Sci Rep*, vol. 8, no. 1, pp. 2287, Feb 2, 2018.
- 111) M. Nakashima, Y. Negishi, I. Hori, A. Hattori, S. Saitoh, and H. Saitsu, “A case of early-onset epileptic encephalopathy with a homozygous TBC1D24 variant caused by uniparental isodisomy,” *Am J Med Genet A*, vol. 179, no. 4, pp. 645-649, Apr, 2019.
- 112) Takata, N. Miyake, Y. Tsurusaki, R. Fukai, S. Miyatake, E. Koshimizu, I. Kushima, T. Okada, M. Morikawa, Y. Uno, K. Ishizuka, K. Nakamura, M. Tsujii, T. Yoshikawa, T. Toyota,

- N. Okamoto, Y. Hiraki, R. Hashimoto, Y. Yasuda, S. Saitoh, K. Ohashi, Y. Sakai, S. Ohga, T. Hara, M. Kato, K. Nakamura, A. Ito, C. Seiwa, E. Shirahata, H. Osaka, A. Matsumoto, S. Takeshita, J. Tohyama, T. Saikusa, T. Matsuishi, T. Nakamura, T. Tsuboi, T. Kato, T. Suzuki, H. Saitsu, M. Nakashima, T. Mizuguchi, F. Tanaka, N. Mori, N. Ozaki, and N. Matsumoto, “Integrative Analyses of De Novo Mutations Provide Deeper Biological Insights into Autism Spectrum Disorder,” *Cell Rep*, vol. 22, no. 3, pp. 734-747, Jan 16, 2018.
- 113) Hori, F. Miya, Y. Negishi, A. Hattori, N. Ando, K. A. Boroevich, N. Okamoto, M. Kato, T. Tsunoda, M. Yamasaki, Y. Kanemura, K. Kosaki, and S. Saitoh, “A novel homozygous missense mutation in the SH3-binding motif of STAMBP causing microcephaly-capillary malformation syndrome,” *J Hum Genet*, vol. 63, no. 9, pp. 957-963, Sep, 2018.
- 114) T. Takenouchi, M. Inaba, T. Uehara, T. Takahashi, K. Kosaki, and S. Mizuno, “Biallelic mutations in NALCN: Expanding the genotypic and phenotypic spectra of IHPRF1,” *Am J Med Genet A*, vol. 176, no. 2, pp. 431-437, Feb, 2018.
- 115) T. Takenouchi, T. Uehara, K. Kosaki, and S. Mizuno, “Growth pattern of Rahman syndrome,” *Am J Med Genet A*, vol. 176, no. 3, pp. 712-714, Mar, 2018.
- 116) M. Yamada, T. Uehara, H. Suzuki, T. Takenouchi, H. Yoshihashi, H. Suzumura, S. Mizuno, and K. Kosaki, “SATB2-associated syndrome in patients from Japan: Linguistic profiles,” *Am J Med Genet A*, vol. 179, no. 6, pp. 896-899, Jun, 2019.
- 117) K. Kato, S. Mizuno, M. Inaba, S. Fukumura, N. Kurahashi, K. Maruyama, D. Ieda, K. Ohashi, I. Hori, Y. Negishi, A. Hattori, and S. Saitoh, “Distinctive facies, macrocephaly, and developmental delay are signs of a PTEN mutation in childhood,” *Brain Dev*, vol. 40, no. 8, pp. 678-684, Sep, 2018.
- 118) T. Kato, Y. Ouchi, H. Inagaki, Y. Makita, S. Mizuno, M. Kajita, T. Ikeda, K. Takeuchi, and H. Kurahashi, “Genomic Characterization of Chromosomal Insertions: Insights into the Mechanisms Underlying Chromothripsis,” *Cytogenet Genome Res*, vol. 153, no. 1, pp. 1-9, 2017.
- 119) D. Fukushi, K. Yamada, K. Suzuki, M. Inaba, N. Nomura, Y. Suzuki, K. Katoh, S. Mizuno, and N. Wakamatsu, “Clinical and genetic characterization of a patient with SOX5 haploinsufficiency caused by a de novo balanced reciprocal translocation,” *Gene*, vol. 655, pp. 65-70, May 20, 2018.
- 120) H. Imura, S. Suzuki, S. Mizuno, C. Sakuma, and N. Natsume, “A case of Tetrasomy 15q with left cleft lip and alveolus,” *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery Medicine and Pathology*, vol. 29, no. 5, pp. 427-429, Sep, 2017.
- 121) Y. Suzuki, Y. Enokido, K. Yamada, M. Inaba, K. Kuwata, N. Hanada, T. Morishita, S. Mizuno, and N. Wakamatsu, “The effect of rapamycin, NVP-BEZ235, aspirin, and metformin on PI3K/AKT/mTOR signaling pathway of PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS),” *Oncotarget*, vol. 8, no. 28, pp. 45470-45483, Jul 11, 2017.
- 122) N. Okamoto, “Okamoto syndrome has features overlapping with Au-Kline syndrome and is caused by HNRNPK mutation,” *Am J Med Genet A*, vol. 179, no. 5, pp. 822-826, May, 2019.
- 123) Fassio, A. Esposito, M. Kato, H. Saitsu, D. Mei, C. Marini, V. Conti, M. Nakashima, N. Okamoto, A. Olmez Turker, B. Albuz, C. N. Semerci Gunduz, K. Yanagihara, E. Belmonte, L. Maragliano, K. Ramsey, C. Balak, A. Siniard, V. Narayanan, C. R. R. Group, C. Ohba, M. Shiina, K. Ogata, N. Matsumoto, F. Benfenati, and R. Guerrini, “De novo mutations of the ATP6V1A gene cause developmental encephalopathy with epilepsy,” *Brain*, vol. 141, no. 6, pp. 1703-1718, Jun 1, 2018.
- 124) T. Saikusa, M. Hara, K. Iwama, K. Yuge, C. Ohba, J. I. Okada, T. Hisano, Y. Yamashita, N. Okamoto, H. Saitsu, N. Matsumoto, and T. Matsuishi, “De novo HDAC8 mutation causes Rett-related disorder with distinctive facial features and multiple congenital anomalies,” *Brain Dev*, vol. 40, no. 5, pp. 406-409, May, 2018.
- 125) K. Ueda, K. Yanagi, T. Kaname, and N. Okamoto, “A novel mutation in the GATAD2B gene associated with severe intellectual disability,” *Brain Dev*, vol. 41, no. 3, pp. 276-279, Mar, 2019.
- 126) K. Yamamoto-Shimajima, N. Okamoto, W. Matsumura, T. Okazaki, and T. Yamamoto, “Three Japanese patients with 3p13 microdeletions involving FOXP1,” *Brain Dev*, vol. 41, no. 3, pp. 257-262, Mar, 2019.
- 127) M. Taniguchi-Ikeda, N. Morisada, H. Inagaki, Y. Ouchi, Y. Takami, M. Tachikawa, W. Satake, K. Kobayashi, S. Tsuneishi, S. Takada, H. Yamaguchi, H. Nagase, K. Nozu, N. Okamoto, H. Nishio, T. Toda, I. Morioka, H. Wada, H. Kurahashi, and K. Iijima, “Two patients with PNKP mutations presenting with microcephaly, seizure, and oculomotor apraxia,” *Clin Genet*, vol. 93, no. 4, pp. 931-933, Apr, 2018.
- 128) T. Imaizumi, Y. Mogami, N. Okamoto, K. Yamamoto-Shimajima, and T. Yamamoto, “De

- novo 1p35.2 microdeletion including PUM1 identified in a patient with sporadic west syndrome,” *Congenit Anom (Kyoto)*, Jan 2, 2019.
- 129) K. Yamamoto-Shimojima, M. Kouwaki, Y. Kawashima, K. Itomi, K. Momosaki, S. Ozasa, N. Okamoto, K. Yokochi, and T. Yamamoto, “Natural histories of patients with Wolf-Hirschhorn syndrome derived from variable chromosomal abnormalities,” *Congenit Anom (Kyoto)*, Oct 31, 2018.
- 130) Y. Mogami, Y. Suzuki, Y. Murakami, T. Ikeda, S. Kimura, K. Yanagihara, N. Okamoto, and T. Kinoshita, “Early infancy-onset stimulation-induced myoclonic seizures in three siblings with inherited glycosylphosphatidylinositol (GPI) anchor deficiency,” *Epileptic Disord*, vol. 20, no. 1, pp. 42-50, Feb 1, 2018.
- 131) J. Kennedy, D. Goudie, E. Blair, K. Chandler, S. Joss, V. McKay, A. Green, R. Armstrong, M. Lees, B. Kamien, B. Hopper, T. Y. Tan, P. Yap, Z. Stark, N. Okamoto, N. Miyake, N. Matsumoto, E. Macnamara, J. L. Murphy, E. McCormick, H. Hakonarson, M. J. Falk, D. Li, P. Blackburn, E. Klee, D. Babovic-Vuksanovic, S. Schelley, L. Hudgins, S. Kant, B. Isidor, B. Cogne, K. Bradbury, M. Williams, C. Patel, H. Heussler, C. Duff-Farrier, P. Lakeman, I. Scurr, U. Kini, M. Elting, M. Reijnders, J. Schuurs-Hoeijmakers, M. Wafik, A. Blomhoff, C. A. L. Ruivenkamp, E. Nibbeling, A. J. M. Dingemans, E. D. Douine, S. F. Nelson, D. D. D. Study, V. A. Arboleda, and R. Newbury-Ecob, “KAT6A Syndrome: genotype-phenotype correlation in 76 patients with pathogenic KAT6A variants,” *Genet Med*, vol. 21, no. 4, pp. 850-860, Apr, 2019.
- 132) N. Okamoto, T. Kohmoto, T. Naruto, K. Masuda, and I. Imoto, “Primary microcephaly caused by novel compound heterozygous mutations in ASPM,” *Hum Genome Var*, vol. 5, pp. 18015, 2018.
- 133) K. Shimojima, N. Okamoto, K. Ohmura, H. Nagase, and T. Yamamoto, “Infantile spasms related to a 5q31.2-q31.3 microdeletion including PURA,” *Hum Genome Var*, vol. 5, pp. 18007, 2018.
- 134) M. P. Adam, S. Banka, H. T. Bjornsson, O. Bodamer, A. E. Chudley, J. Harris, H. Kawame, B. C. Lanpher, A. W. Lindsley, G. Merla, N. Miyake, N. Okamoto, C. T. Stumpel, N. Niikawa, and B. Kabuki Syndrome Medical Advisory, “Kabuki syndrome: international consensus diagnostic criteria,” *J Med Genet*, vol. 56, no. 2, pp. 89-95, Feb, 2019.
- 135) Inoko, T. Yano, T. Miyamoto, S. Matsuura, T. Kiyono, N. Goshima, M. Inagaki, and Y. Hayashi, “Albatross/FBF1 contributes to both centriole duplication and centrosome separation,” *Genes Cells*, vol. 23, no. 12, pp. 1023-1042, Dec, 2018.
- 136) T. Miyamoto, S. N. Akutsu, H. Tauchi, Y. Kudo, S. Tashiro, T. Yamamoto, and S. Matsuura, “Exploration of genetic basis underlying individual differences in radiosensitivity within human populations using genome editing technology,” *J Radiat Res*, vol. 59, no. suppl_2, pp. ii75-ii82, Apr 1, 2018.
- 137) H. Hidaka, K. Higashimoto, S. Aoki, H. Mishima, C. Hayashida, T. Maeda, Y. Koga, H. Yatsuki, K. Joh, H. Noshiro, R. Iwakiri, A. Kawaguchi, K. I. Yoshiura, K. Fujimoto, and H. Soejima, “Comprehensive methylation analysis of imprinting-associated differentially methylated regions in colorectal cancer,” *Clin Epigenetics*, vol. 10, no. 1, pp. 150, Dec 4, 2018.
- 138) K. Joh, F. Matsuhisa, S. Kitajima, K. Nishioka, K. Higashimoto, H. Yatsuki, T. Kono, H. Koseki, and H. Soejima, “Growing oocyte-specific transcription-dependent de novo DNA methylation at the imprinted Zrsr1-DMR,” *Epigenetics Chromatin*, vol. 11, no. 1, pp. 28, Jun 6, 2018.
- 139) T. Yamada, G. Sugiyama, K. Higashimoto, A. Nakashima, H. Nakano, T. Sumida, H. Soejima, and Y. Mori, “Beckwith-Wiedemann syndrome with asymmetric mosaic of paternal disomy causing hemihyperplasia,” *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, vol. 127, no. 3, pp. e84-e88, Mar, 2019.
- 140) K. Nishioka, H. Miyazaki, and H. Soejima, “Unbiased shRNA screening, using a combination of FACS and high-throughput sequencing, enables identification of novel modifiers of Polycomb silencing,” *Sci Rep*, vol. 8, no. 1, pp. 12128, Aug 14, 2018.
- 141) 副島英伸, “【婦人科医が注意すべき悪性腫瘍関連疾患の新知識-他科エキスパートに聞く】 Beckwith-Wiedemann 症候群,” *産科と婦人科*, vol. 85, no. 6, pp. 667-672, 2018.06, 2018.
- 142) T. Kikui, H. Mishima, H. Imura, S. Suzuki, Y. Matsuzawa, T. Nakamura, S. Fukumoto, Y. Yoshimura, S. Watanabe, A. Kinoshita, T. Yamada, M. Shindoh, Y. Sugita, H. Maeda, Y. Yawaka, T. Mikoya, N. Natsume, and K. I. Yoshiura, “Patients with SATB2-associated syndrome exhibiting multiple odontomas,” *Am J Med Genet A*, vol. 176, no. 12, pp. 2614-2622, Dec, 2018.
- 143) T. Shirakawa, Y. Nakashima, S. Watanabe, S. Harada, M. Kinoshita, T. Kihara, Y. Hamasaki, S. Shishido, K. I. Yoshiura, H. Moriuchi, and S. Dateki, “A novel heterozygous GLI2 mutation

- in a patient with congenital urethral stricture and renal hypoplasia/dysplasia leading to end-stage renal failure,” *CEN Case Rep*, vol. 7, no. 1, pp. 94-97, May, 2018.
- 144) H. Hidaka, K. Higashimoto, S. Aoki, H. Mishima, C. Hayashida, T. Maeda, Y. Koga, H. Yatsuki, K. Joh, H. Noshiro, R. Iwakiri, A. Kawaguchi, K. I. Yoshiura, K. Fujimoto, and H. Soejima, “Comprehensive methylation analysis of imprinting-associated differentially methylated regions in colorectal cancer,” *Clin Epigenetics*, vol. 10, no. 1, pp. 150, Dec 4, 2018.
- 145) K. Kiyota, K. I. Yoshiura, R. Houbara, H. Miyahara, S. Korematsu, and K. Ihara, “Auto-immune disorders in a child with PIK3CD variant and 22q13 deletion,” *Eur J Med Genet*, vol. 61, no. 10, pp. 631-633, Oct, 2018.
- 146) Y. S. Hori, A. Yamada, N. Matsuda, Y. Ono, D. Starenki, N. Sosonkina, K. I. Yoshiura, N. Niikawa, and T. Ohta, “A Novel Association between the 27-bp Deletion and 538G>A Mutation in the ABCC11 Gene,” *Hum Biol*, vol. 89, no. 4, pp. 305-307, Oct, 2017.
- 147) S. Sato, H. Itonaga, M. Taguchi, Y. Sawayama, D. Imanishi, H. Tsushima, T. Hata, Y. Moriuchi, H. Mishima, A. Kinoshita, K. I. Yoshiura, and Y. Miyazaki, “Clonal dynamics in a case of acute monoblastic leukemia that later developed myeloproliferative neoplasm,” *Int J Hematol*, vol. 108, no. 2, pp. 213-217, Aug, 2018.
- 148) Y. Murakami, K. Miura, S. Sato, A. Higashijima, Y. Hasegawa, S. Miura, K. I. Yoshiura, and H. Masuzaki, “Reference values for circulating pregnancy-associated microRNAs in maternal plasma and their clinical usefulness in uncomplicated pregnancy and hypertensive disorder of pregnancy,” *J Obstet Gynaecol Res*, vol. 44, no. 5, pp. 840-851, May, 2018.
- 149) T. Koga, K. Migita, T. Sato, S. Sato, M. Umeda, F. Nonaka, S. Fukui, S. Y. Kawashiri, N. Iwamoto, K. Ichinose, M. Tamai, H. Nakamura, T. Origuchi, Y. Ueki, J. Masumoto, K. Agematsu, A. Yachie, K. I. Yoshiura, K. Eguchi, and A. Kawakami, “MicroRNA-204-3p inhibits lipopolysaccharide-induced cytokines in familial Mediterranean fever via the phosphoinositide 3-kinase gamma pathway,” *Rheumatology (Oxford)*, vol. 57, no. 4, pp. 718-726, Apr 1, 2018.
- 150) 吉浦孝一郎, “全ゲノム関連解析研究 (GWAS)の原理と考え方,” *遺伝子医学*, vol. 9, no. 1, pp. 114-121, 2019.01, 2019.
- 151) I. T. Ishijima, Y. Kagami, K. Masumoto, S. Nakade, K. Mitani, Y. Niida, Y. Watanabe A., Yamazaki R, Ono M, Fujiwara H, “Prenatal diagnosis facilitated prompt enzyme replacement therapy for prenatal benign hypophosphatasia,” *J Obstet Gynaecol*, vol. 75, pp. 842-849, in press.
- 152) T. Mushiroda, Y. Takahashi, T. Onuma, Y. Yamamoto, T. Kamei, T. Hoshida, K. Takeuchi, K. Otsuka, M. Okazaki, M. Watanabe, K. Kanemoto, T. Oshima, A. Watanabe, S. Minami, K. Saito, H. Tanii, Y. Shimo, M. Hara, S. Saitoh, T. Kinoshita, M. Kato, N. Yamada, N. Akamatsu, T. Fukuchi, S. Ishida, S. Yasumoto, A. Takahashi, T. Ozeki, T. Furuta, Y. Saito, N. Izumida, Y. Kano, T. Shiohara, M. Kubo, and G. S. Group, “Association of HLA-A*31:01 Screening With the Incidence of Carbamazepine-Induced Cutaneous Adverse Reactions in a Japanese Population,” *JAMA Neurol*, vol. 75, no. 7, pp. 842-849, Jul 1, 2018.
- 153) R. Ikeue, A. Nakamura-Takahashi, Y. Nitahara-Kasahara, A. Watanabe, T. Muramatsu, T. Sato, and T. Okada, “Bone-Targeted Alkaline Phosphatase Treatment of Mandibular Bone and Teeth in Lethal Hypophosphatasia via an scAAV8 Vector,” *Mol Ther Methods Clin Dev*, vol. 10, pp. 361-370, Sep 21, 2018.
- 154) 渡邊淳, “【最新遺伝医学研究と遺伝カウンセリング(シリーズ 3) 最新 多因子遺伝性疾患研究と遺伝カウンセリング】 (第 5 章) 多因子疾患の遺伝情報と社会 社会における遺伝リテラシー向上,” *遺伝子医学 MOOK*, vol. 別冊, no. 最新多因子遺伝性疾患研究と遺伝カウンセリング, pp. 283-288, 2018.06, 2018.
- 155) T. Sato, M. Kato, K. Moriyama, K. Haraguchi, H. Saito, N. Matsumoto, and H. Moriuchi, “A case of tubulinopathy presenting with porencephaly caused by a novel missense mutation in the TUBA1A gene,” *Brain Dev*, vol. 40, no. 9, pp. 819-823, Oct, 2018.
- 156) 加藤光広, “新生児科医が知っておきたい脳の発生と脳形成異常,” *日本周産期・新生児医学会雑誌*, vol. 53, no. 2, pp. 411, 2017.06, 2017.

2. 学会発表

- 1) 小崎健次郎, *Dysmorphology の未来 : 変わらぬ art の重要性と進化し続ける genomics を両輪として*. 2019 年 1 月 12 日 愛知 ウィンクあいち
- 2) 神原容子, 川目裕, 早川美佳, 上原朋子, 武内俊樹, 小崎健次郎, 竹内千仙. 網羅的遺伝子解析研究で CFC 症候群の確定診断に至った一例. 第 42 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会. 2018 年 6 月 28 日 宮城 (ポスター)
- 3) 横川涼介, 原田直樹, 上原朋子, 小崎健次郎, 安藤亮, 小崎里華, 佐藤敦志, 高橋伸浩,

- 外木秀文. Axenfeld-Rieger 症候群 4 例のゲノム病変の細胞遺伝学的,分子遺伝学的検討. 第 41 回日本小児遺伝学会学術集会. 2018 年 1 月 12 日 愛知 (口頭)
- 4) 樋野村亜希子, 倉田真由美, 山中真由美, 小原有弘, 小崎健次郎. 医療法改正に伴う遺伝子関連検査等の適合基準の設定に係る対応. 第 41 回日本小児遺伝学会学術集会. 2018 年 1 月 11 日 愛知 (ポスター)
 - 5) 三嶋博之, 鈴木寿人, 近藤達郎, 吉浦孝一郎, 小崎健次郎. 患者顔貌像による先天性形態異常症候群診断補助システム Face2Gene の本邦症例を用いた性能評価. 第 41 回日本小児遺伝学会学術集会. 2018 年 1 月 12 日 愛知 (ポスター)
 - 6) 水上都, 石川亜貴, 宮崎幸子, 石井玲, 武内俊樹, 上原朋子, 小崎健次郎, 新堀哲也, 青木洋子, 櫻井晃洋. ARIDB 遺伝子の変異を認めた Coffin-Siris 症候群の 2 例. 第 41 回日本小児遺伝学会学術集会. 2018 年 1 月 11 日 愛知 (ポスター)
 - 7) 未診断疾患イニシアチブ (IRUD) から見てきたもの, 口頭, 松原洋一, 第 91 回日本内分泌学会学術総会, 教育講演 18, 2018/4/28, 国内
 - 8) 遺伝学的検査 ~なぜ, いつ, どこで, どうやって?~, 口頭, 松原洋一, nordiscience forum2018 企画セッション「日常診療における遺伝学的検査の臨床応用の現状」における基調講演, 2018/6/2, 国内
 - 9) セッション: シンポジウム 6「腎臓病領域における希少疾患と指定難病」, 口頭, 松原洋一, 第 61 回日本腎臓学会学術総会, 2018/6/8, 国内
 - 10) ゲノム医療時代に求められる遺伝カウンセリングの役割 Genetic counselling in the era of genomic medicine, 口頭, 松原洋一, 第 42 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会 特別講演,
 - 11) 未診断疾患イニシアチブ (IRUD) の診療体制, 口頭, 松原洋一, 第 25 回日本遺伝子診療学会大会, シンポジウム 2「希少疾患と遺伝医療」, 2018/7/13, 国内
 - 12) 急速に拡大しつつある遺伝学的検査~小児科診療へのインパクトと倫理的課題, 口頭, 松原洋一, 第 647 回日本小児科学会 東京都地方会講話会, 2018/7/14, 国内
 - 13) 進化する小児疾患の遺伝子診断, 口頭, 松原洋一, 第 5 回サマーセミナー, 国立成育医療研究センター セミナールーム 講堂, 2018/7/28, 国内
 - 14) Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases (IRUD), 口頭, 松原洋一, 16th Asia Pacific Congress of Pediatrics (APCP) 2018, 9th Annual Scientific Meeting of Indonesian Pediatric Society (ASMIPS), 2018/8/27, 国外
 - 15) 「ゲノム医療時代における遺伝カウンセリング」, 口頭, 松原洋一, 第 77 回日本癌学会, 特別企画 3, 人類遺伝学会, 遺伝カウンセリング学会, 家族性腫瘍学会の 3 学会合同シンポジウム, 2018/9/28, 国内
 - 16) Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases (IRUD), ポスター, 松原洋一, American Society of Human Genetics 2018, 2018/10/16~20, 国外
 - 17) "日本先天代謝異常学会の活性化に向けて: 関連学会の立場から How we can facilitate the activity of JSIMD?", 口頭, 松原洋一, 第 60 回日本先天代謝異常学会総会 シンポジウム 2 今後の日本先天代謝異常学会を考える, 2018/11/8~10, 国内
 - 18) Plenary Lecture III "Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases in Pediatrics in Japan", 口頭, 松原洋一, 2018 EAUHGS meeting, Seoul, Korea, 2018/11/30, 国外
 - 19) 「遺伝子診療における倫理的課題」, 口頭, 松原洋一, 第 4 回日本産科婦人科遺伝診療学会学術講演会 特別講演 1, 2018/12/15, 国内
 - 20) Morisaki H, Horiuchi M, Hibino M, Sakai Y, Seki R, Kosaki K & Morisaki T: Autosomal recessive cutis laxa syndrome with cardiovascular involvement. Annual Meeting of American Society of Human Genetics. (San Diego, USA): 2018.10.16-20.
 - 21) Morisaki H, Yamanaka I, Ohata T, Kosho T, Wakui K, Fukushima Y, Masuno M, Takahashi K, Watabe T, Morisaki T: TMEMAI mutation causes MFS/LDS-like phenotypes in two Japanese families. 10th International research symposium on Marfan syndrome and related disorders. (Amsterdam, the Netherlands) 2018.5.3-5
 - 22) 森崎裕子, 森崎隆幸, 藤木亮次, 小原収: 遺伝性大動脈瘤・解離の遺伝学的検査: 保険診療としての検査体制整備に向けた試み: 第 42 回日本遺伝カウンセリング学会 (仙台): 2018.6.29.
 - 23) 森崎裕子: 網羅的ゲノム解析における Incidental Findings (IF) / Secondary Findings (SF) に関する諸問題: 第 22 回日本心不全学会学術集会 (東京) シンポジウム: 2018.10.11
 - 24) Comprehensive Approach for the Patients with Genetic Aortic Disorders: Morisaki H: 第 49 回日本心臓血管外科学会学術総会 (岡山) シンポジウム: 2019.2.11.
 - 25) Ogawa H, Nishina S, Yokoi T, Tanaka S, Nakao S, Yoshida T, Fukami M, Hosono K, Hotta Y, Azuma N. Six cases of Leber congenital amaurosis associated with Coats-like

- vasculopathy. Distinguished Papers Symposium, 第 57 回日本網膜硝子体学会, 京都, 2018.12
- 26) 仁科幸子, 細野克博, 横井匡, 吉田朋世, 深見真紀, 堀田喜裕, 東範行. CACNAIF 遺伝子変異を同定した Leber 先天黒内障の 1 例. 第 57 回日本網膜硝子体学会総会, 京都, 2018.12
 - 27) 片桐聡, 横井匡, 吉田朋世, 仁科幸子, 東範行. 家族性滲出性硝子体網膜症に伴う裂孔原性網膜剥離における網膜裂孔の特徴と手術成績. 第 57 回日本網膜硝子体学会総会, 京都, 2018.12
 - 28) 石井杏奈, 仁科幸子, 松岡真未, 三井田千春, 赤池祥子, 新保由紀子, 越後貫滋子, 吉田朋世, 横井匡, 東範行. 眼器質疾患をもつ低年齢児に対する Spot Vision Screener 検査. 第 59 回日本視能矯正学会, 横浜, 2018.11
 - 29) 仁科幸子. Leber 先天盲. シンポジウム 6 小児網膜変性疾患の病態と診断. 第 72 回日本臨床眼科学会, 東京, 2018.10
 - 30) 堤典子, 仁科幸子, 吉田朋世, 横井匡, 東範行. 周期性斜視 7 例の臨床像と治療経過. 第 72 回日本臨床眼科学会, 東京, 2018.10
 - 31) 仁科幸子. 小児の神経眼科. インストラクションコース 17 やさしい神経眼科. 第 72 回日本臨床眼科学会, 東京, 2018.10
 - 32) 松岡真未, 仁科幸子, 石井杏奈, 三井田千春, 赤池祥子, 新保由紀子, 越後貫滋子, 吉田朋世, 横井匡, 東範行. 低年齢児における Spot Vision Screener の屈折異常判定の検討. 第 74 回日本弱視斜視学会総会, 倉敷, 2018.7
 - 33) 田中慎, 仁科幸子, 中尾志郎, 吉田朋世, 横井匡, 東範行. 斜位近視を契機に発見された小脳腫瘍の小児例. 第 74 回日本弱視斜視学会総会, 倉敷, 2018.7
 - 34) 仁科幸子. 新型レチノマックスの変更点. ランチョンセミナー 1: 新型レチノマックスどう変わった? 第 74 回日本弱視斜視学会総会, 倉敷, 2018.7
 - 35) 田中慎, 片桐聡, 横井匡, 林孝彰, 仁科幸子, 門之園一明, 東範行. 両眼の胞状網膜分離を示した X 染色体連鎖網膜分離症の男児の一例. 第 66 回日本臨床視覚電気生理学学会, 浜松, 2018.9
 - 36) 仁科幸子. 小児白内障の検査. 教育セミナー 1 小児白内障・緑内障の検査と治療. 第 122 回日本眼科学会総会, 大阪, 2018.4
 - 37) 細野克博, 仁科幸子, 横井匡, 片桐聡, 倉田健太郎, 宮道大督, 溝渕圭, 中野匡, 囊島伸生, 深見真紀, 近藤寛之, 佐藤美保, 林孝彰, 東範行, 堀田喜裕. 日本人 Leber 先天盲の次世代シーケンサーによる遺伝子変異解析. 第 122 回日本眼科学会総会, 大阪, 2018.4
 - 38) Nakano A, Arimoto Y, Matsunaga T. A de novo mutation in PTPN11 in a child being considered as non-syndromic sensorineural hearing loss. 14th Congress of the European Society of Pediatric Otorhinolaryngology. 2018 年 6 月 2-5 日, Stockholm, Sweden.
 - 39) Matsunaga T, Nara K, Inoue S, Yamamoto N, Minami S, Kaga K, Mutai H. Identification of novel candidate deafness genes by whole exome sequencing in patients with hearing loss. Corlas Annual Meeting 2018. 2018 年 9 月 16-19 日, Beijing, China.
 - 40) 南修司郎, 山本修子, 松永達雄, 五島史行, 伊藤文展, 利國圭太郎, 石川直明, 加我君孝. 先天性難聴または言語習得前難聴で成人後に人工内耳手術を行なった症例の検討. 第 119 回日本耳鼻咽喉科学会. 横浜 2018 年 5 月 30 日-6 月 2 日
 - 41) 吉浜圭祐, 関水真理子, 猪狩雄一, 中原奈々, 斎藤真, 伊藤文展, 松永達雄, 小澤宏之, 小川郁. 頸動脈小体腫瘍症例における <I>SDHB</I>・<I>SDHD</I>の生殖細胞系列遺伝子変異, および腫瘍組織内蛋白発現の解析. 第 119 回日本耳鼻咽喉科学会. 横浜 2018 年 5 月 30 日-6 月 2 日
 - 42) 南修司郎, 山本修子, 松永達雄, 五島史行, 伊藤文展, 利國桂太郎, 石川直明, 加我君孝. 良聴耳平均聴力レベル 90dB 未満で人工内耳手術を行った症例の検討. 第 119 回日本耳鼻咽喉科学会. 横浜 2018 年 5 月 30 日-6 月 2 日
 - 43) 加藤秀敏, 南修司郎, 山本修子, 松永達雄, 加我君孝. 当補聴器外来における軽・中等度難聴児への対応. 第 4 回 耳鳴難聴研究会. 東京都新宿区 2018 年 7 月 14 日
 - 44) 務台英樹, 和佐野浩一郎, 奈良清光, 松永達雄. Exome 解析により同定された新規難聴原因候補 SLC12A2 変異とその機能解析. 第 28 回日本耳科学会総会・学術講演会. 大阪 2018 年 10 月 3-6 日
 - 45) 元山華穂子, 磯島豪, 高宮聖実, 佐藤恭弘, 小山隆之, 高橋和浩, 森田訓子, 松永達雄, 三牧正和. 尿路感染症時の低カルシウム血症から診断した HDR 症候群の 1 例. 第 52 回日本小児内分泌学会学術集会. 東京都江東区 2018 年 10 月 4-6 日
 - 46) 吉浜圭祐, 務台英樹, 和佐野浩一郎, 関水真理子, 中原奈々, 斎藤真, 中村伸太郎, 小澤宏之, 松永達雄, 小川郁. Whole Exome Sequencing を用いた頸動脈小体腫瘍症例に対する Germline mutation 検索の試み. 日本人類遺伝学会第 63 回大会. 横浜 2018 年 10 月 12 日
 - 47) 務台英樹, 和佐野浩一郎, 桃沢幸秀, 鎌谷洋一郎, 宮冬樹, 奈良清光, 角田達彦, 本間和明, 久

- 保充明,松永達雄. Whole Exome Sequencingにより同定された新規難聴原因候補SLC12A2. 日本人類遺伝学会第63回大会. 横浜 2018年10月12日
- 48) 宮冬樹,重水大智,金村米博,齋藤伸治,岡本伸彦,加藤光広,松永達雄,務台英樹,小崎健次郎,角田達彦. exome解析による疾患原因変異探索の限界を突破するための手法の検証. 日本人類遺伝学会第63回大会. 横浜 2018年10月10-13日
- 49) 松崎佐栄子,藤岡正人,吉浜佳祐,野口勝,大石直樹,神崎晶,務台英樹,奈良清光,井上沙聡,西尾信哉,山田浩之,阿部聡子,宇佐美真一,松永達雄,小川郁. EYA4 遺伝子変異難聴4症例の聴力像とその経過. 第63回日本聴覚医学会. 神戸 2018年10月17-19日
- 50) 森田訓子,黒木良子,小川剛,伊藤健,井上沙聡,松永達雄. 尿路感染症による敗血症,痙攣重積発作を契機に判明した HDR 症候群症例の検討. 第63回日本聴覚医学会. 神戸 2018年10月17-19日
- 51) 遠藤理奈子,山本修子,南修司郎,榎本千江子,加藤秀敏,小島敬史,橋本陽介,石川直明,松永達雄,加我君孝. 当科で乳幼児期に人工内耳手術を施行した重度難聴児185児の療育・就学状況調査. 第63回日本聴覚医学会. 神戸 2018年10月17-19日
- 52) 橋本陽介,南修司郎,石川直明,遠藤理奈子,伊藤文展,和佐野浩一郎,松永達雄,加我君孝. 人工内耳埋込術を行った auditory neuropathy の中等度難聴児例. 第222回東京都地方部会例会学術講演会. 東京 2019年3月23日
- 53) 松永達雄. 難聴のゲノム医療. 第119回日本耳鼻咽喉科学会 シンポジウム(2) ゲノム医療新時代: 耳鼻咽喉科臨床への応用. 横浜 2018年6月1日
- 54) R. Kosaki, M. Kubota, T. Uehara, H. Suzuki, T. Takenouchi, K. Kosaki. Consecutive medical exome analysis at a tertiary center: Diagnostic and health-economic outcomes. American Society of Human Genetics, 2018 10.16
- 55) 和田友香,生田泰久,長澤純子,甘利昭一郎,丸山秀彦,塚本桂子,井上毅信,小崎里華,松原圭子,鏡雅代,深見真紀,諫山哲哉,伊藤裕司: 新生児期・乳児期に筋緊張低下,哺乳不良を認めた児に対するインプリンティング異常症の検索 第121回 日本小児科学会学術集会 2018 4.21
- 56) 鈴木寿人,上原朋子,武内俊樹,小崎里華,大橋博文,緒方勤,岡本伸彦,倉橋浩樹,黒澤健司,齋藤伸治,長谷川奉延,小崎健次郎: 日本人稀少疾患患者文献データ由来の病的バリエーションデータベースの構築と展望 第121回 日本小児科学会学術集会 2018 4.21
- 57) 柏井洋文,早坂格,寺嶋宙,小崎里華,小崎健次郎,渡辺博,久保田雅也: 孤発性 CAPOS 症候群の一例 A sporadic case of CAPOS syndrome 第60回日本小児神経学会学術集会 2018.6.1
- 58) 小崎里華: Rubinstein -Taybi 症候群: 第58回 日本先天異常学会 2018.7.29
- 59) 小崎里華,久保田雅也,上原朋子,鈴木寿人,武内俊樹,小崎健次郎: 三次小児医療センター臨床遺伝診療部門におけるメディカルエクソーム解析の臨床的有用性と医療経済の評価 第62回日本人類遺伝学会 2018.10.12
- 60) 山崎成敏,福原康之,佐藤奈保子,井上毅信,蘇哲民,Seo, Joo-Hyun,津島智子,真嶋隆一,吉田和恵,小須賀基通,石黒精,窪田満,小崎里華,奥山虎之: 末梢血アレイ CGH 検査でコピー数異常を検出した Pallister-Killian 症候群の男児例 第62回日本人類遺伝学会 2018.10.12
- 61) 鈴木寿人,上原朋子,吉橋博史,福島紘子,須磨崎亮,山口有,武内俊樹,小崎里華,小崎健次郎: エクソームデータを元にした新しい CNV 検出アルゴリズムの評価; 325人の未診断患者での検討 第62回日本人類遺伝学会 2018.10.12
- 62) 矢本香織,才津浩智,小崎里華,芳賀信彦,外木秀文,永田絵子,加藤英弥子,大高幸之助,藤澤泰子,西村玄,池川志郎,高田修治,深見真紀,緒方勤: 裂手・裂足症95家系における分子遺伝学的解析 第62回日本人類遺伝学会 2018.10.12
- 63) 阿部裕一,小崎里華,久保田雅也: A novel mutation in GRIN1 gene associated encephalopathy. 第52回日本てんかん学会 2018.10. 26
- 64) 占部良介,早川格,上田菜穂子,武井剛,鈴木智,神岡哲治,寺嶋宙,久保田雅也,小崎里華,加藤光広: 新生児期発症の難治性てんかん性脳症をきたした SCN2A 変異の男児例 第52回日本てんかん学会 2018.10. 27
- 65) 小崎里華,阿部裕一,久保田雅也,小崎健次郎: Bohring - Opitz 症候群の3症例 第41回日本小児遺伝学会学術集会 2019.1.11
- 66) 横川涼介,原田直樹,上原朋子,小崎健次郎,安藤亮,小崎里華,佐藤敦志,高橋伸浩,外木秀文: Axenfeld-Rieger 症候群4例のゲノム病変の細胞遺伝学的,分子遺伝学的検討 第41回日本小児遺伝学会学術集会 2019.1.11

- 67) Shin-Ichi Inoue and Yoko Aoki. The basis of nutritional and metabolic problems in RASopathies: Lessons from mouse models 2018 年 7th International Meeting on Rare Disorders of the RAS-MAPK Pathway A workshop preceding the ESHG conference Milan 2018 2018/6/15-16, 国外
- 68) 青木洋子 「RASopathies～新しい疾患概念とその病態解明～」第 42 回日本小児皮膚科学会学術大会 特別講演 2018/7/14/, 国内
- 69) 青木洋子 「Noonan 症候群をとりまく最新の話」第 52 回日本小児内分泌学会学術集会イブニング教育セミナー 2018/10/4, 国内
- 70) 青木洋子 「RASopathies : 広がりゆく疾患概念とモデルマウス研究」第 63 回日本人類遺伝学会学術集会 シンポジウム 11 New syndromes, New concepts 2018/10/12, 国内
- 71) Ogura K, Kobayashi Y, Hikita R, Shoji A, Tsuji M, Moriyama K. Analysis of palatal morphology of craniosynostosis patients: Comparison between Apert syndrome and Crouzon syndrome. The 11th Asian Pacific Orthodontic Conference (APOC 2018), 2018 年 3 月 5 日～7 日, Boracay, Phillipines.
- 72) 富永千慧, 松本力, 辻美千子, 森山啓司: 当分野を受診した鎖骨頭蓋異形成症患者の成長期前後における顎顔面形態の特徴. 第 77 回日本矯正歯科学会学術大会, 2018 年 10 月 30 日～11 月 1 日, パシフィコ横浜.
- 73) 辻美千子, 中久木康一, 森山啓司: 過剰歯胚を早期に摘出した鎖骨頭蓋異形成症の 1 症例. 第 58 回日本先天異常学会学術集会, 2018 年 7 月 27～29 日, ベルサール新宿グランド.
- 74) 庄司あゆみ, 辻美千子, 木下由紀子, 小倉健司, 小林起穂, 鈴木聖一, 森山啓司: 口腔顎顔面領域の筋機能異常を有する先天異常疾患患者に対する口腔筋機能療法の試み. 日本人類遺伝学会第 63 回大会, 2018 年 10 月 10～13 日, パシフィコ横浜.
- 75) 柗一哉, 石川浩史, 長瀬寛美, 望月昭彦, 西川智子, 鶴崎美徳, 黒澤健司 短肋骨異形成症と内臓錯位症候群を合併した一例 (A case of short-rib dysplasia with heterotaxia) 日本人類遺伝学会第 63 回大会 2018.10.10-13 横浜
- 76) 横井貴之, 榎本友美, 鶴崎美徳, 上原朋子, 小崎健次郎, 黒澤健司 Whole Exome Sequencing で遺伝学的に診断した皮膚症状の乏しい D 群色素性乾皮症 (Xeroderma pigmentosum group D without skin symptoms diagnosed with Whole Exome Sequencing) 日本人類遺伝学会第 63 回大会 2018.10.10-13 横浜
- 77) 池田頌子, 望月昭彦, 長瀬寛美, 西川智子, 村上博昭, 黒田友紀子, 黒澤健司, 石川浩史 胎児超音波にて膀胱の腹腔外脱出を認め, 出生後に Goltz 症候群と診断した 1 例 (Goltz syndrome with omphalocele : A case report.) 日本人類遺伝学会第 63 回大会 2018.10.10-13 横浜
- 78) ゲノム医療の組織構築と人材育成, 古庄知己, 第 153 回日本医学会シンポジウム, 2018/6/2, 東京
- 79) がんゲノム医療について, 古庄知己, がん寺子屋勉強会@長野市民病院, 2018/6/7, 長野
- 80) エーラス・ダンロス症候群, 世界の動向, 古庄知己, 2018 年度 JEFA 会合 (医療講演会・交流会), 2018/6/9, 埼玉
- 81) がんクリニカルシーケンスの現状と課題, 古庄知己, 第 10 回長野臨床腫瘍懇話会, 2018/6/23, 長野
- 82) 次世代シーケンスの臨床応用, 古庄知己, 第 42 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会, 2018/6/29, 宮城
- 83) CHST14 変異に基づく筋拘縮型エーラス・ダンロス症候群 (mcEDS-CHST14) の発見と疾患概念の確立/Discovery and delineation of musculocontractural Ehlers-Danlos Syndrome caused by CHST14 mutations (mcEDS-CHST14), 古庄知己, 慶應医学会例会, 2018/7/17, 東京
- 84) がんから germline の遺伝子診療について, 古庄知己, 中央西日本 がんゲノム医療フォーラム, 2018/10/6, 岡山
- 85) Structural alteration of glycosaminoglycan side chains and spatial disorganization of collagen networks in the skin of patients with musculocontractural Ehlers-Danlos syndrome caused by CHST14D/D4ST1 deficiency, ポスター, 古庄知己, ASHG2018, 2018/10/16-20, サンディエゴ
- 86) 13 トリソミー, 18 トリソミーを持つ子どもへのよりよい医療をめざして, 古庄知己, 沖縄新生児特別講演会, 2018/12/7, 沖縄
- 87) 筋拘縮型 (古庄型) エーラス・ダンロス症候群: オーバービュー, 古庄知己, 第 39 回インフォーマルセミナー in 信州, 2019/1/10, 長野
- 88) 信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センターの取り組み～過去・現在・そして未来へ～, 古庄知己, 遺伝診療セミナー in あべの, 2019/1/17, 大阪
- 89) クリニカルシーケンスの全国展開: がんと非がん両輪での発展を目指して, 古庄知己, 中央西日本がんゲノム医療連携フォーラム, 2019/3/16, 岡山
- 90) 中村勇治, 浅田英之, 久保田哲夫, 奥野友介, 村松秀城, 河合智子, 佐藤万仁, 高橋義行, 小島勢

- 二, 齋藤伸治. UPD(15)pat に伴う HERC2,DUOX2 のヘテロ接合性喪失による blended phenotype の1例. 第41回日本小児遺伝学会, 2019/1/11-12.
- 91) Nakamura Togawa Y, Okuno Y, Muramatsu H, Nakabayashi K, Kuroki Y, Ieda D, Hori I, Negishi Y, Togawa T, Hattori A, Kojima S, Saitoh S. Novel biallelic mutations in SZT2 cause mild intellectual disability and epilepsy: expanding the phenotypic spectrum. 2018 Annual Meeting of American Society of Human Genetics. 2018/10/17-20.
- 92) 根岸豊, 家田大輔, 中村勇治, 堀いくみ, 服部文子, 野崎靖之, 小牧宏文, 遠山潤, 長崎啓佑, 多田弘子, 大石久史, 齋藤伸治. Schaaf-Yang 症候群の臨床像検討とトランスジェニックマウスを用いた病態解析. 第60回日本小児神経学会, 2018/5/31.
- 93) Seiji Mizuno, Mie Inaba, Yukako Muramatsu, Hiroko Taniai, Ken-ichiro Yamada, Nobuaki Wakamatsu. Growth pattern and morphological characteristics of the fingers in Mowat-Wilson syndrome. Annual meeting of European Society of Human Genetics. Milan, 2018.6.16
- 94) N. Okamoto, H. Sakamoto, K. Yanagi, T. Kaname, Biallelic loss-of-function mutations of EZH1 may cause novel developmental disorder, 欧州人類遺伝学会, イタリア, ポスター, 2018
- 95) K. Yanagi, M. Minatogawa, M. Iso, K. Sato, N. Okamoto, Y. Matsubara, T. Kaname, A large deletion of the MECP2 gene in a Japanese patient with severe phenotype of Rett syndrome, 欧州人類遺伝学会, イタリア, ポスター, 2018
- 96) Nobuhiko Okamoto, Yukinao Shibukawa, Atsushi Takata, Noriko Miyake, Naomichi Matsumoto, A novel mutation in RALA and Noonan-like syndrome, 米国人類遺伝学会, アメリカ サンディエゴ, ポスター, 2018
- 97) 宮本達雄, 富岡啓太, 阿久津シルビア夏子, 山本卓, 田内広, 松浦伸也. ゲノム編集技術を用いたナイミーヘン症候群原因遺伝子 NBS1 I171V 多型ノックインマウスの作製 第41回日本分子生物学会年会 (横浜) 2018年11月28~30日
- 98) 河村香寿美, Fei Qi, 加藤竹雄, 松浦伸也, 小松賢志, 小林純也. 日本人 AT-LD 患者における MRE11 変異部位と DNA 損傷応答異常との関係 第41回日本分子生物学会年会 (横浜) 2018年11月28~30日
- 99) 宮本達雄, 阿久津シルビア夏子, 田内広, 松浦伸也. ゲノム編集技術を用いた NBS1 I171V 多型ノックインマウスの作製 第61回日本放射線影響学会 (長崎) 2018年11月7~9日
- 100) 河村香寿美, Fei Qi, 加藤竹雄, 松浦伸也, 小松賢志, 小林純也. 日本人 AT-LD 患者における MRE11 変異部位と DNA 損傷応答異常との関係 第61回日本放射線影響学会 (長崎) 2018年11月7~9日
- 101) Silvia Natsuko Akutsu, Tatsuo Miyamoto, Hirofumi Ohashi, Shinya Matsuura. Experimental strategies for the chromosome therapy in Down syndrome cell. 第61回日本放射線影響学会 (長崎) 2018年11月7~9日
- 102) 宮本達雄, 阿久津シルビア夏子, 松浦伸也. ヒト培養細胞におけるゲノム編集を用いた遺伝性小頭症の病因・病態解明 第63回日本文人類遺伝学会 (横浜) 2019年10月10~13日
- 103) Silvia Natsuko Akutsu, Tatsuo Miyamoto, Hirofumi Ohashi, Shinya Matsuura. Experimental trials for the chromosome aneuploidy correction in Down syndrome cell lines. 第59回原子爆弾後障害研究会 (長崎) 2018年6月3日
- 104) 松浦伸也, Silvia Natsuko Akutsu, 大橋博文, 宮本達雄. ヒト培養細胞の染色体数維持機構に関する研究 第3回放射線災害・医科学研究拠点カンファレンス (長崎) 2019年6月2日
- 105) 宮本達雄, Silvia Natsuko Akutsu, 田中貴雄, 山本卓, 松浦伸也. Synthesis Dependent Strand Annealing に依存した ssODN ノックインの可能性について: ssODN 導入マウス作製からの知見 第3回日本ゲノム編集学会 (広島) 2018年6月18~20日
- 106) Silvia Natsuko Akutsu, 宮本達雄, 大橋博文, 松浦伸也. Development of chromosomal Therapies to rescue trisomy 21 to normal karyotype 第43回中国地区放射線影響研究会 (広島) 2018年7月31日
- 107) Tatsuo Miyamoto, Keita Tomioka, Silvia Natsuko Akutsu, Hiroshi Tauchi, Shinya Matsuura. Generation of NBS1 I171V knock-in mice using genome editing technology. The 3rd International Symposium of the Network-type Joint Usage/Research Center for Radiation Disaster Medical Science (Fukushima) 13-14 January, 2019
- 108) Haruki Nagashima, Kazuki Hosoe, Kumiko Shiraishi, Saori Ohkawa, Yuki Hayashi, Yuki Sakamoto, Kenshi Komatsu, Shinya Matsuura, Hiroshi Tauchi. Analysis of somatic mutations induced by low-dose X-ray by using a hypersensitive system. The 3rd International Symposium of the Network-type Joint Usage/Research Center for Radiation Disaster Medical Science (Fukushima) 13-14 January,

2019

- 109) 宮本達雄, 富岡啓太, 阿久津シルビア夏子, 松浦伸也. 放射線に対する強さ・弱さの個人差を決める遺伝子変化の探索 第3回ふくしま県民公開大学(福島) 2019年2月23日
- 110) 米田堅佑, 川口晃司, 高橋郁子, 小倉妙美, 堀越泰雄, 宮林和紀, 左藤由梨亜, 東元健, 副島英伸, 渡邊健一郎. 眼瞼腫脹を契機に神経芽細胞腫が判明した Beckwith-Wiedemann 症候群の女兒. 第121回日本小児科学会学術集会 2018.4.20-22 福岡国際会議場(日本小児科学会雑誌 第122巻 第2号 S131 ポスター2-P-453)
- 111) 副島英伸. エピジェネティクス-基礎と疾患-. 第42回日本産婦人科栄養・代謝研究会 2018.8.30 ホテルニューオータニ幕張(プログラム抄録集 p20-21, 教育講演)
- 112) 副島英伸. Beckwith-Wiedemann 症候群とゲノムインプリンティング. 第175回染色体研究会 2018.10.6 東京医科大学病院(特別講演)
- 113) 香田翼, 三崎真衣子, 柴田暁男, 川本久美, 東元健, 副島英伸, 竹島泰弘. 超早産児で出生した 11p15.5 重複による Beckwith-Wiedemann 症候群の一例. 日本人類遺伝学会第63回大会 2018.10.10-13. パシフィコ横浜(ポスターP-195, プログラム・抄録集 p152/p353)
- 114) 副島英伸. エピゲノム-基礎と疾患- 日本人類遺伝学会第63回大会 2018.10.10-13. パシフィコ横浜(プログラム・抄録集 p30, 教育セッション11 (ES11-1))
- 115) 西岡憲一, 宮崎仁美, 副島英伸. FACS と次世代シーケンサーを用いた shRNA ライブラリースクリーニングによるポリコムサイレンシング制御因子の探索. 第41回日本分子生物学会年会 2018.11.28-30. パシフィコ横浜(プログラム p215, ポスター1P-0797)
- 116) 副島英伸. 佐賀大学における HBOC の遺伝カウンセリング BRCA 遺伝子変異陽性乳癌診療セミナー in Saga (アストラゼネカ). 2018.11.20 ホテルニューオータニ佐賀
- 117) 副島英伸. HBOC の遺伝カウンセリング. 第11回佐賀乳癌フォーラム(日本化薬) 特別講演. 2019.2.22 ガーデンテラス佐賀ホテル&マリトピア
- 118) Watanabe H, Higashimoto K, Nagano Y, Kurokawa M, Uemura T, Soejima H. NSD1 haploinsufficiency evokes DNA hypomethylation at imprinted DMRs and the increased expression of imprinted genes. EURAPS Research Meeting 2018. 2018.5.16-17 (Oral, Program p3)
- 119) Soejima H, Matsuhisa F, Kitajima S, Nishioka K, Higashimoto K, Yatsuki H, Kono T, Koseki, H, Joh K. Transcription-dependent de novo DNA methylation at the imprinted Zrsr1-DMR occurs in the growing oocyte, but not in early embryonic cells. European Society of Human Genetics Conference 2018. 2018.6.16-19. MiCo Milano Congressi, Milan, Italy (Poster, P17.26B/B)
- 120) Soejima H. Beckwith-Wiedemann syndrome and placental mesenchymal dysplasia. International Federation of Placenta Associations (IFPA 2018 Tokyo Meeting) 2018.9.21-24. The Jikei University School of Medicine, Tokyo (Program, Workshop 8 Epigenetics, p52)
- 121) 第25回分子皮膚科学フォーラム, 2018年4月13-14日, フォーポイントバイシエラトン函館, 北海道. 金澤伸雄, 中谷友美, 原知之, 稲葉豊, 国本佳代, 古川福実, 神人正寿, 金城紀子, 水島恒裕, 三嶋博之, 木下晃, 吉浦孝一郎, 邊見弘明, 改正恒康. 中條-西村症候群からプロテアソーム関連自己炎症/免疫不全症候群へ. 【口演】
- 122) 第3回放射線災害・医科学研究拠点カンファレンス, 平成30年6月2日(土), 長崎大学熱帯医学研究所グローバルヘルス研究棟 1階大セミナー室, 長崎. 蓬萊真喜子, 三嶋博之, 林田知佐, 木下晃, 中根允文, 松尾辰樹, 鶴田一人, 柳原克紀, 佐藤信也, 今西大介, 今泉芳孝, 波多智子, 宮崎泰司, 吉浦孝一郎. 爆心地周辺被爆者の子孫における新規一塩基変化の検出. 【口演】
- 123) 第3回放射線災害・医科学研究拠点カンファレンス, 平成30年6月2日(土), 長崎大学熱帯医学研究所グローバルヘルス研究棟 1階大セミナー室, 長崎. 宮崎泰司, 蓬萊真喜子, 鳥山愛生, 松尾真稔, 田口正剛, 糸永英弘, 佐藤信也, 澤山靖, 波多智子, 吉浦孝一郎, 岩永正子. 原爆被爆者および非被爆者の骨髄異形成症候群の研究. 【口演】
- 124) 日本人類遺伝学会第63回大会, 2018年10月10日(水)-13日(土), パシフィコ横浜, 神奈川. 三嶋博之, 吉浦孝一郎. 低 depth 全ゲノムシーケンシングによるコピー数バリエーション検出の性能評価. (Evaluation of copy-number variation detection techniques using shallow-depth whole genome sequencing) 【English Session Oral: O-91】
- 125) 日本人類遺伝学会第63回大会, 2018年10月10日(水)-13日(土), パシフィコ横浜, 神奈川. 伊達木澄人, 渡辺聡, 吉浦孝一郎, 森内浩幸. ROBO1 遺伝子ホモ変異は, 複合型下垂体機能低下症を伴う新たな症候群の原因か? 日本人類遺伝学会第63回大会,

- 2018年10月10日(水)-13日(土), パシフィコ横浜, 神奈川. 【Poster: P-059】
- 126) 日本人類遺伝学会第63回大会, 2018年10月10日(水)-13日(土), パシフィコ横浜, 神奈川. 長谷川ゆり, 東島 愛, 大橋和明, 三浦清徳, 吉浦孝一郎, 増崎英明. 妊娠を契機に深部静脈血栓症を発症し, 原因遺伝子を特定出来た AT-3 欠乏症の1例. (Poster: P-204)
- 127) 日本人類遺伝学会第63回大会, 2018年10月10日(水)-13日(土), パシフィコ横浜, 神奈川. 渡辺 聡, 伊達木澄人, 里 龍晴, 木原敏晴, 濱口 陽, 吉浦孝一郎, 森内浩幸. KAT6B ヘテロ接合性変異による Genitopatellar 症候群の2例. 【Poster: P-209】
- 128) 日本人類遺伝学会第63回大会, 2018年10月10日(水)-13日(土), パシフィコ横浜, 神奈川. 森本芳郎, 小野慎治, 吉田真太郎, 三嶋博之, 木下 晃, 今村 明, 黒滝直弘, 小澤寛樹, 木住野達也, 吉浦孝一郎, 山口尚宏. CFP43 遺伝子の機能喪失性変異は正常圧水頭症のリスク因子の可能性がある. 【Poster: P-212】
- 129) 日本人類遺伝学会第63回大会, 2018年10月10日(水)-13日(土), パシフィコ横浜, 神奈川. 吉田真太郎, 森本芳郎, 小野慎治, 三嶋博之, 木下 晃, 今村 明, 黒滝直弘, 小澤寛樹, 木住野達也, 吉浦孝一郎. ロングリードシーケンサーのみによるヒトゲノム構造異常の評価. 【Poster: P-268】
- 130) ヤポネシアゲノム新学術領域研究 第一回 A01 班会議, 2018年9月8日, 長崎大学原爆後障害医療研究所, 長崎. 吉浦孝一郎. 耳あか型遺伝子ハンティングと今後ヤのポネシアゲノムでの研究計画. 【口演】
- 131) 第80回日本血液学会学術集会, 2018年10月12日(金)-14日(日), 大阪国際会議場, 大阪. 山下友佑, 田村志宣, 福田有里, 小笹俊哉, 金澤伸雄, 邊見弘明, 吉浦孝一郎 改正恒康, 園木孝志. 新規 LIG4 遺伝子変異を導入した LIG4 症候群モデルマウス. 【OS1-11A-4: 口演】
- 132) 第72回日本人類学会大会 公開シンポジウム 2 DNA からみた人の進化 ~故宝来聡博士の業績を顕彰しつつ~. 2018年10月22日, 国立遺伝学研究所講堂, 三島, 静岡. 吉浦孝一郎. 日本人のなか耳垢型多型. 【口演】
- 133) 日本放射線影響学会 第61回大会, 2018年11月7~9日, 長崎ブリックホール, 長崎. 蓬菜真喜子, 三嶋博之, 林田知佐, 木下 晃, 中根充文, 松尾辰樹, 鶴田一人, 柳原克紀, 佐藤信也, 今西大介, 今泉芳孝, 波多智子, 宮崎泰司, 吉浦孝一郎. WS10-4: 次世代シーケンサーを用いた近距離被ばく者世代間での新規突然変異検出. 【口演】
- 134) ヤポネシアゲノム新学術領域研究 第一回全体会議, 2018年11月11日, 青山学院大学青山キャンパス, 創建ビル14号館第16会議室, 東京. 吉浦孝一郎. A01 班の活動紹介 3. 【口演】
- 135) 第47回日本免疫学会学術集会, 2018年12月10日(月)-12日(水), 福岡国際会議場, 福岡. 3-H-WS37-3-P: Noriko Kinjo, Hiroyuki Mishima, Akira Kinoshita, Koh-Ichiro Yoshiura, Tsunehiro Mizushima, Jun Hamazaki, Shigeo Murata, Nobuo Kanazawa. A case of neonatal-onset proteasome-associated autoinflammatory syndrome resembling but distinct from Nakajo-Nishimura syndrome. 【ポスター】
- 136) 第47回日本免疫学会学術集会, 2018年12月10日(月)-12日(水), 福岡国際会議場, 福岡. 3-H-WS37-4-O/P: Toshiya Ozasa, Hiroaki Hemmi, Akira Kinoshita, Takashi Kato, Takashi Orimo, Izumi Sasaki, Yuri Fukuda-Ohta, Noriko Kinjo, Koh-Ichiro Yoshiura, Tsunehiro Mizushima, Nobuo Kanazawa, Tsuneyasu Kaisho. Analysis of mice varying a novel mutation in a proteasome subunit gene identified in an autoinflammatory disease -Proteasome-associated autoinflammation and immunodeficiency disease (PRAID)- . 【Workshop 口演】
- 137) 第47回日本免疫学会学術集会, 2018年12月10日(月)-12日(水), 福岡国際会議場, 福岡. 1-E-WS7-2-O/P: Hiroaki Hemmi, Toshiya Ozasa, Akira Kinoshita, Takashi Kato, Takashi Orimo, Izumi Sasaki, Yuri Fukuda-Ohta, Noriko Kinjo, Koh-Ichiro Yoshiura, Tsunehiro Mizushima, Nobuo Kanazawa, Tsuneyasu Kaisho. Impaired development of dendritic cells in proteasome subunit mutant mice. 【Workshop 口演】
- 138) 日本小児学会長崎地方会, 2018年12月16日, 長崎市長崎大学病院. 三嶋博之, 近藤達郎, 鈴木寿人, 吉浦孝一郎, 小崎健次郎: 患者顔貌画像による先天性形態異常症候群診断補助システム Face2Gene の本邦症例を用いた性能評価. 【口演】
- 139) 第2回 日本免疫不全・自己炎症学会総会・学術集会, 2019年2月2日(土)・3日(日), 東京ガーデンテラス紀尾井町 紀尾井カンファレンス, 東京. 小浴秀樹, 山下友佑, 田志宣, 金澤伸雄, 大島孝一, 三嶋博之, 木下晃, 吉浦孝一郎, 園木孝志. FAS 遺伝子の compound heterozygous frameshift mutation を有する腸管 MALT リンパ腫の若年例. 【口演】
- 140) 樋野村亜希子, 倉田真由美, 山中真由美, 小原

有弘,小崎健次郎「医療法改正に伴う遺伝子関連検査等の 適合基準の制定に係る対応」第 41 回日本小児遺伝学会学術集会,愛知,2019年1月11-12日

- 141) 山中真由美,矢野郁,前川由美,長野郁子,樋野村亜希子,小林有理,倉田真由美,久津見弘「臨床研究法適用となる研究のための「やることリスト」の作成」第 18 回 CRC と臨床試験のあり方を考える会議 2018,富山,2018年9月16-17日
- 142) 足立香織,岡崎哲也,松浦徹,石井一弘,後藤雄一,難波栄二. 脆弱 X 症候群ならびに脆弱 X 症候群関連疾患の治療推進に向けた臨床基盤整備. 第 60 回日本小児神経学会学術集会. 2018年5月31日-6月2日.
- 143) 難波栄二,足立香織,岡崎哲也,井上知愛,田所健一. 保険診療で実施可能となった脆弱 X 症候群ならびに脆弱 X 症候群関連疾患の遺伝学的検査の実施状況. 日本人類遺伝学会第 63 回大会. 2018年10月10日-13日.
- 144) 岡崎哲也,野瀬まどか,白幡恵美,阿部敏明,長谷川毅,毎原敏郎,前垣義弘,足立香織,難波栄二. 日本人脆弱 X 症候群症例の臨床的特徴の検討. 第 41 回日本小児遺伝学会学術集会. 2019年1月11日-12日
- 145) 渡邊淳: 遺伝子関連検査における課題 ― 遺伝と検査専門医の視点から ―. 第 1 回 東海・北陸地区ゲノム研修会. 名古屋,2019.2,国内
- 146) 渡邊淳,黒田文人,藤原浩,和田隆志,大江宏康,渡邊真紀,岩本礼子,谷内江昭宏: 金沢大学附属病院遺伝診療外来開設に向けて一現状と今後の課題. 第 39 回北陸臨床遺伝研究会,金沢,2019.3,国内

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

ヌーナン症候群関連疾患の研究

研究分担者 松原洋一

国立研究開発法人 国立成育医療研究センター研究所・研究所長

研究要旨

ヌーナン症候群は、1962年にアメリカの小児心臓医である Jacqueline ヌーナン氏が報告した疾患である。欧米では1000人～2500人に1人の罹患率と考えられている。日本では一万人に1人程度と考えられている。ヌーナン症候群では、これまでに約70%の症例で病因遺伝子が明らかにされている。近年、新たなヌーナン症候群の病因遺伝子として RAS subfamily の RRAS, MRAS、既に報告のある RASA1 や SOS1 の関連分子である RASA2, SOS2、そしてこれまでに RAS/MAPK シグナル伝達経路との関連が報告されていなかった A2ML1 と LZTR1 が報告された。LZTR1 は常染色体優性、あるいは劣性遺伝形式をとるヌーナン症候群の原因であることが明らかになった。しかしながらまだその病的意義が明らかでないバリエーションも存在するので、遺伝子診断における解釈には注意が必要である。

A. 研究目的

本分担研究では、国際標準に立脚した奇形症候群領域の診療指針に関する学際的・網羅的検討のうち、ヌーナン症候群関連疾患について検討を行うことが目的である。

ヌーナン症候群では、これまでに約70%の症例で病因遺伝子が明らかにされている。残る症例についても、次々に新しい病因遺伝子が報告されている。それらの情報を遅滞なく収集し、ヌーナン症候群の診断基準及び診療指針に取り入れていくことが重要である。

B. 研究方法

本年度はヌーナン症候群の原因の一つであり、その機能が注目されている LZTR1 について検討を行った。

(倫理面への配慮)

本分担研究ではヒトの検体や個人情報扱わないため、倫理委員会等での審査は必要ないと考えられる。

C. 研究結果

LZTR1 (Leucine Zipper Like Transcription Regulator 1) は癌抑制遺伝子であり、BTB-Kelch スーパーファミリーに属するタンパクをコードする。この遺伝子の変異は2013年に全身に神経鞘腫を呈する schwannomatosis や glioblastoma に同定されたが、2015年に行われたブラジル人ヌーナン症候群患者のコホートで、LZTR1 遺伝子に変異を有する患者5名が同定された (J Med Genet 52:413-421, 2015)。

患者で見出された遺伝子変異はいずれもミスセンス変異(5種)でこの遺伝子がコードするタンパクの kelch domain に位置しており、患者の変異はヘテロ接合であった。さらに最近、米国 NIH の Johnston らは、ヌーナン症候群患者21名において、常染色体劣性遺伝形式と考えられる、biallelic な LZTR1 遺伝子変異を同定した

(Genetics in Medicine 20:1175-1185, 2018)。見出された変異は機能喪失、ミスセンス、スプライシング異常などで、家系内のヘテロ接合性変異陽性者は無症状(健康)であった。

梅木、青木、松原らは、日本人で RASopathies が疑われ既知の遺伝子変異が同定されていない166人の遺伝学的解析を行い、7人の患者に LZTR1 のレアバリエーションを同定した(Umeki 138:21-35, 2019)。LZTR1 のバリエーションのうち一人では常染色体劣性遺伝形式に合致する二つのバリエーションを有していた。1人については新生突然変異でヘテロの変異を有していた。4人についてはヘテロ接合体でバリエーションを有していたが、3人においては、症状が軽微、あるいは症状のない親由来のバリエーションと考えられ、病因かどうか結論はできなかった。LZTR1 変異陽性患者の臨床診断はヌーナン症候群またはヌーナン様症候群であった。臨床症状は低身長、精神発達遅滞、肥大型心筋症の頻度が多いことなど、既報と異なる点も多かった。また、遺伝形式として常染色体劣性遺伝を示すものがある可能性も示唆された。なお梅木らは、LZTR1 と結合するタンパク質を解析

し、RAF1, SHOC2, PPP1CB と結合していることを明らかにした。これらの研究は LZTR1 が RAS/MAPK シグナル伝達経路に関与することを初めて示した重要な知見となった。

これまでの報告において、LZTR1 陽性ヌーナン症候群に腫瘍合併は報告されていなかった。しかし、フランスの Jacquinet らは LZTR1 変異が同定された典型的なヌーナン症候群の患者にて oligoastrocytoma を 22 歳で合併し、26 歳時の腫瘍再発時には病理学的に ganglioblastoma と診断された一例を報告している。筆者らは、患者が 15 歳から 17 歳まで成長ホルモンの投与を受けていたことから何らかの関連がある可能性も考えられると述べている。

なおこれまでは LZTR1 の機能はほとんど明らかでなかったが、梅木、青木、松原らは LZTR1 が RAF1/PPP1CB 複合体と結合することを明らかにした。さらに海外のグループからは 2018 年に LZTR1 が RAS をユビキチン化し、その細胞内局在を変化させることが報告された (Science 362: 1171-1177, 2018, Science 362: 1177-1182, 2018)

D. 考察

LZTR1 遺伝子については、2 つの異なるヌーナン症候群患者のコホート群で LZTR1 遺伝子変異が同定され、常染色体優性および劣性遺伝のいずれの形式でも認められることが明らかになった。今回日本人でのコホートでも 7 人の患者に LZTR1 バリエントが同定された。一例は常染色体劣性遺伝であったが、優性遺伝形式で同定されたバリエントに関しては症状のない親にも同定されたため、病的意義との関連についてははっきりとした結論がつかなかった。

LZTR1 はがん抑制遺伝子とされ、その機能喪失型変異が schwannomatosis や glioblastoma の発症と関連することが知られていた。

今回 LZTR1 遺伝子変異が同定されたヌーナン症候群の患者で脳腫瘍の合併報告があった。まだ報告数は少ないが、本遺伝子変異を有するヌーナン症候群患者について、今後その腫瘍発症を注意深くフォローする必要がある。

これまで LZTR1 の機能や RAS/MAPK シグナル伝達経路との関連は明らかでなかったが、LZTR1 が RAF1/PPP1CB 複合体と結合することや、RAS のユビキチン化に関わっているという新しい機能がわかってきており、病態との関連が明らかになっていくことが期待される。

E. 結論

LZTR1 は常染色体優性、あるいは劣性遺伝形式をとるヌーナン症候群の原因であることが

明らかになった。まだその病的意義が明らかでないバリエントも存在するので、遺伝子診断における解釈には注意が必要である。今後更に病型との相関や悪性腫瘍発生の可能性について検討していくことが重要と考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hamanaka T, Kimura M, Sakurai T, Ishida N, Yasuda J, Nagasaki M, Nariai N, Endo A, Homma K, Katsuoka F, Matsubara Y, Yamamoto M, Fuse N. A Histologic Categorization of Aqueous Outflow Routes in Familial Open-Angle Glaucoma and Associations With Mutations in the MYOC Gene in Japanese Patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 58(5):2818-2831, 2018.
- 2) Katoh-Fukui Y, Yatsuga S, Shima H, Hattori A, Nakamura A, Okamura K, Yanagi K, Iso M, Kaname T, Matsubara Y, Fukami M. An unclassified variant of CHD7 activates a cryptic splice site in a patient with CHARGE syndrome. *Hum Genome Var.* 5:18006, 2018.
- 3) Mizuguchi T, Nakashima M, Kato M, Okamoto N, Kurahashi H, Ekhilevitch N, Shiina M, Nishimura G, Shibata T, Matsuo M, Ikeda T, Ogata K, Tsuchida N, Mitsuhashi S, Miyatake S, Takata A, Miyake N, Hata K, Kaname T, Matsubara Y, Saitsu H, Matsumoto N. Loss-of-function and gain-of-function mutations in PPP3CA cause two distinct disorders. *Hum Mol Genet.* 27(8):1421-1433, 2018.
- 4) Osumi T, Tsujimoto SI, Nakabayashi K, Taniguchi M, Shirai R, Yoshida M, Uchiyama T, Nagasawa J, Goyama S, Yoshioka T, Tomizawa D, Kurokawa M, Matsubara Y, Kiyokawa N, Matsumoto K, Hata K, Kato M. Somatic MECOM mosaicism in a patient with congenital bone marrow failure without a radial abnormality. *Pediatr Blood Cancer.* 65(6):e26959, 2018.
- 5) Oba D, Inoue SI, Miyagawa-Tomita S, Nakashima Y, Niihori T, Yamaguchi S, Matsubara Y, Aoki Y. Mice with an Oncogenic HRAS Mutation are Resistant to High-Fat Diet-Induced Obesity and Exhibit Impaired Hepatic Energy Homeostasis. *EBioMedicine.* 27:138-150, 2018.
- 6) Ozono K, Ogata T, Horikawa R, Matsubara Y, Ogawa Y, Nishijima K, Yokoya S. Efficacy and safety of two doses of Norditropin® (somatropin) in short stature due to Noonan syndrome: a 2-year randomized, double-blind, multicenter trial in Japanese patients. *Endocr J.* 65(2):159-174, 2018.
- 7) Ushijima K, Fukami M, Ayabe T, Narumi S, Okuno M, Nakamura A, Takahashi T, Ihara K,

- Ohkubo K, Tachikawa E, Nakayama S, Arai J, Kikuchi N, Kikuchi T, Kawamura T, Urakami T, Hata K, Nakabayashi K, Matsubara Y, Amemiya S, Ogata T, Yokota I, Sugihara S; Japanese Study Group of Insulin Therapy for Childhood and Adolescent Diabetes. Comprehensive screening for monogenic diabetes in 89 Japanese children with insulin-requiring antibody-negative type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 19(2):243-250, 2018.
- 8) Umeki I, Niihori T, Abe T, Kanno SI, Okamoto N, Mizuno S, Kurosawa K, Nagasaki K, Yoshida M, Ohashi H, Inoue SI, Matsubara Y, Fujiwara I, Kure S, Aoki Y. Delineation of LZTR1 mutation-positive patients with Noonan syndrome and identification of LZTR1 binding to RAF1-PPP1CB complexes. *Hum Genet*. 138(1):21-35, 2019.
- 9) Ohki K, Kiyokawa N, Saito Y, Hirabayashi S, Nakabayashi K, Ichikawa H, Momozawa Y, Okamura K, Yoshimi A, Ogata-Kawata H, Sakamoto H, Kato M, Fukushima K, Hasegawa D, Fukushima H, Imai M, Kajiwara R, Koike T, Komori I, Matsui A, Mori M, Moriwaki K, Noguchi Y, Park MJ, Ueda T, Yamamoto S, Matsuda K, Yoshida T, Matsumoto K, Hata K, Kubo M, Matsubara Y, Takahashi H, Fukushima T, Hayashi Y, Koh K, Manabe A, Ohara A. Clinical and molecular characteristics of MEF2D fusion-positive precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia in childhood, including a novel translocation resulting in MEF2D-HNRNP1 gene fusion. *Haematologica*. 104(1):128-137, 2019.
- 10) Yoshida T, Matsuzaki T, Miyado M, Saito K, Iwasa T, Matsubara Y, Ogata T, Irahara M, Fukami M. 11-oxygenated C19 steroids as circulating androgens in women with polycystic ovary syndrome. *Endocr J*. 65(10):979-990, 2018.
- 11) Okano S, Miyamoto A, Fukuda I, Tanaka H, Hata K, Kaname T, Matsubara Y, Makita Y. Genitopatellar syndrome: the first reported case in Japan. *Hum Genome Var*. 2018 May 28;5:8. doi: 10.1038/s41439-018-0010-1. eCollection 2018.
- 12) Kawashima S, Nakamura A, Inoue T, Matsubara K, Horikawa R, Wakui K, Takano K, Fukushima Y, Tatematsu T, Mizuno S, Tsubaki J, Kure S, Matsubara Y, Ogata T, Fukami M, Kagami M. Maternal Uniparental Disomy for Chromosome 20: Physical and Endocrinological Characteristics of Five Patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 103(6):2083-2088, 2018.
- 13) Tanase-Nakao K, Mizuno K, Hayashi Y, Kojima Y, Hara M, Matsumoto K, Matsubara Y, Igarashi M, Miyado M, Fukami M. Dihydrotestosterone induces minor transcriptional alterations in genital skin fibroblasts of children with and without androgen insensitivity. *Endocr J*. 2019 Feb 19. doi: 10.1507/endocrj.EJ18-0494. [Epub ahead of print]
- ## 2. 学会発表
- 1) 未診断疾患イニシアチブ (IRUD)から見えてきたもの、口頭、松原洋一、第91回日本内分泌学会学術総会、教育講演18、2018/4/28、国内
 - 2) 遺伝学的検査 ～なぜ、いつ、どこで、どうやって?～、口頭、松原洋一、nordiscience forum2018 企画セッション「日常診療における遺伝学的検査の臨床応用の現状」における基調講演、2018/6/2、国内
 - 3) セッション：シンポジウム6「腎臓病領域における希少疾患と指定難病」、口頭、松原洋一、第61回日本腎臓学会学術総会、2018/6/8、国内
 - 4) ゲノム医療時代に求められる遺伝カウンセリングの役割 Genetic counselling in the era of genomic medicine、口頭、松原洋一、第42回日本遺伝カウンセリング学会学術集会 特別講演、2018/6/30、国内
 - 5) 未診断疾患イニシアチブ (IRUD)の診療体制、口頭、松原洋一、第25回日本遺伝子診療学会大会、シンポジウム2「希少疾患と遺伝医療」、2018/7/13、国内
 - 6) 急速に拡大しつつある遺伝学的検査～小児科診療へのインパクトと倫理的課題、口頭、松原洋一、第647回日本小児科学会東京都地方会講話会、2018/7/14、国内
 - 7) 進化する小児疾患の遺伝子診断、口頭、松原洋一、第5回サマーセミナー、国立成育医療研究センター セミナールーム講堂、2018/7/28、国内
 - 8) Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases (IRUD)、口頭、松原洋一、16th Asia Pacific Congress of Pediatrics(APCP)2018, 9th Annual Scientific Meeting of Indonesian Pediatric Society(ASMIPS), 2018/8/27、国外
 - 9) 「ゲノム医療時代における遺伝カウンセリング」、口頭、松原洋一、第77回日本癌学会、特別企画3、人類遺伝学会、遺伝カウンセリング学会、家族性腫瘍学会の3学会合同シンポジウム、2018/9/28、国内
 - 10) Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases (IRUD)、ポスター、松原洋一、American Society of Human Genetics 2018、2018/10/16～20、国外
 - 11) "日本先天代謝異常学会の活性化に向けて：関連学会の立場から How we can facilitate the activity of JSIMD?"、口頭、松原洋一、第60回日本先天代謝異常学会総

会 シンポジウム 2 今後の日本先天代謝異常学会を考える、2018/11/8～10、国内

- 12) Plenary Lecture III "Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases in Pediatrics in Japan"、口頭、松原洋一、2018EAUHGS meeting, Seoul, Korea, 2018/11/30、国外
- 13) 「遺伝子診療における倫理的課題」、口頭、松原洋一、第4回日本産科婦人科遺伝診療学会学術講演会 特別講演 1、2018/12/15、国内

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

循環器疾患を主徴とする先天異常症候群

研究分担者 森崎 裕子

公益財団法人日本心臓血圧研究振興会附属榊原記念病院 総合診療部 臨床遺伝科・医長

研究要旨

マルファン症候群、ロイス・ディーツ症候群、および血管型エーラス・ダンロス症候群は、いずれも循環器疾患を主徴の一つとする先天異常症候群で、特に大動脈解離を高率に合併する。これらの疾患患者における QOL の向上には、早期診断・早期治療介入により、心血管系合併症を最小限にとどめることが重要である。早期診断には、遺伝学的検査が有効であるが、どのような患者を検査対象とするかの選定には、臨床症状の分析が必要であり、そのためには、診断基準を満たすような典型例のみならず、非典型的な経過や症状を呈した症例の情報蓄積が必須である。今回の解析では、遺伝学的検査で診断が確定した症例のうち、特に非典型的な症状や経過を呈した症例を選び、より幅広い臨床像について検討した。

A. 研究目的

マルファン症候群、ロイス・ディーツ症候群、および血管型エーラス・ダンロス症候群は、循環器疾患を主徴とする先天異常症候群であり、ともに2015年に厚生労働省の指定難病に指定されている。マルファン症候群およびロイス・ディーツ症候群では、若年期から大動脈拡張などの特徴的血管病変を呈し、適切な治療介入が行われない場合には、高率に大動脈解離を発症する。血管型エーラス・ダンロス症候群では、これに加え、脳動脈も含めた全ての血管の脆弱性による動脈解離や破裂をしばしば合併する。いずれの疾患も、ときには致死性となる重篤な循環器系合併症を高率に伴うため、患者の QOL の向上には、心血管系イベントの発症予防が極めて重要である。さらに、近年、マルファン症候群若年患者における大動脈病変の進行抑制にベータ遮断薬およびアンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB）が有効であることが大規模臨床試験で示され、また、拡大早期に開始したほうがより効果的であったことから、より早期の診断が求められている。しかし、マルファン症候群の診断のポイントである大動脈病変は、小児期以降に顕在化してくることが多いため、確定診断には、遺伝学的検査が必要となることが多い。一方、鑑別診断として重要なロイス・ディーツ症候群は、マルファン症候群に臨床症状が酷似する場合もあるが、一部の症例では、マルファン症候群に比較して血管病変の進行が早いことが知られており、降圧剤の容量や手術適

応が異なることから、鑑別診断としての遺伝学的検査が重要視されている。血管型エーラス・ダンロス症候群の場合、典型例での診断は比較的容易であるが、非典型例では、動脈破裂や大動脈解離などの重篤な合併症を発症して初めて背景にある原疾患の診断に至るというケースも少なくないが、この場合の確定診断も、遺伝学的検査によるところが大きい。

今回の研究では、マルファン症候群、ロイス・ディーツ症候群、血管型エーラス・ダンロス症候群およびその類縁疾患の遺伝学的検査体制の構築をとおして早期診断に役立てることを最終目的とし、遺伝学的検査により診断が確定した患者の小児期から成人後までの臨床経過を詳細に検討するとともに、遺伝学的検査を検討すべき患者の臨床的特徴を探った。

B. 研究方法

①疾患遺伝子解析

前年度までの先行研究にて、ハイブリ濃縮法を併用した次世代シーケンス（NGS）解析法（パネル解析）の精度が確認されたことから、同疾患パネルを用いて、遺伝子解析を行った。

対象は、2018年1月～2019年1月に、マルファン症候群類縁疾患を疑われて榊原記念病院臨床遺伝科を受診した患者26名および、若年性大動脈解離患者3名の計29名とした。

遺伝子解析は、前年度の本研究と同様に、ハイブリッド濃縮法を併用した次世代シーケンス解析法(パネル解析)によった。また、これらの患者については、来院時のカルテから抽出した情報をもとに、患者情報シートによる情報収集をおこなった。

(倫理面への配慮)

本研究は、榊原記念病院倫理委員会の承認を得た研究計画に基づき、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。また、全ての解析は匿名化のもとでおこなわれ、対応表は、個人情報管理責任者により管理されている。

②臨床情報の検討

2016-2018年度に、マルファン症候群類縁疾患を疑われて榊原記念病院臨床遺伝科を受診した患者のうち、これまでに遺伝学的検査により診断が確定している症例57例について、病院カルテから抽出した情報をもとに、情報収集をおこない、遺伝学的情報との関連を検討した。

C. 研究結果

①疾患遺伝子解析

2018年度には、遺伝学的検査により、新規に、マルファン症候群(*FBNI*遺伝子異常)10例、ロイス・ディーツ症候群(*TGFBR1*遺伝子異常)3例、血管型エーラス・ダンロス症候群(*COL3A1*遺伝子異常)1例、古典型エーラス・ダンロス症候群(*COL5A1*遺伝子異常)1例、骨形成不全症(*COL1A1*遺伝子異常)1例、計16例について、病原性バリエントを検出した。

②臨床情報の検討

a)マルファン症候群

今回の解析で新たに*FBNI*遺伝子の病原性バリエントを検出したマルファン症候群(*FBNI*遺伝子異常)10例は、いずれも改訂セント基準を満たしてはいたが、水晶体偏位と大動脈病変で診断に至った1例では、高身長以外の骨格系症状が乏しく、腹部大動脈瘤の術前検査で心血管系の精査を行った際に、大動脈基部病変を指摘され、52歳ではじめて確定診断に至っている。水晶体偏位の症状も、小児期には強度の近視のみで、10歳時の眼科受診で初めて水晶体亜脱臼と診断されるも、マルファン症候群としての診断には至らなかった。水晶体偏位を主症状とする症例では、心血管病変の出現が思春期以

降となる場合も少なくないため、小児期に大動脈基部病変を認めなくても、成人期までのフォローは必要であることが示された。

また、16歳で大動脈A型解離を発症し、緊急Bentall手術を施行された1例では、手術後1年で、心機能低下による左心不全を発症している。本症例では、解離発症後も、マルファン症候群と診断されず、通常の成人発症例と同様の管理がおこなわれていたために、血压管理をはじめとした心血管系の管理が不十分であったことがその原因の一つと考えられた。本症例以外でも、先天性結合組織異常が原因で、20才以下で急性大動脈解離を発症し緊急手術に至った症例では、術後の心機能低下にいたる場合があることには注意が必要である。

b)ロイス・ディーツ症候群

今回の解析で新たに診断が確定した3例のうち、一例で、若年性の難治性の網膜剥離を認めた。本例では、「網膜血管の血流障害による高度の浸出液漏出」が原因の一つと考えられた。ロイス・ディーツ症候群では、一般的には眼系の異常は指摘されていないが、本邦の症例では、「家族性滲出性硝子体網膜症」との診断を受ける例が散見するとともに、青年期に網膜剥離にいたる例も少なくない。ロイス・ディーツ症候群でも、マルファン症候群同様、眼科的フォローが必要であることが示唆された。

c)血管型エーラス・ダンロス症候群

20歳代で多発性脳動脈解離を発症。若年性・多発性であったことから血管型エーラス・ダンロス症候群が疑われ、当院受診。身体的所見や経過からも同疾患が強く疑われたため、遺伝学的検査施行し、診断が確定した。特徴的所見を数多く認める典型例であったが、易出血性や関節所見が見逃されていたことが診断の遅れにつながり、解離の発症に至っている。

また、血管型エーラス・ダンロス症候群患者においては、血管のみならず、臓器一般の脆弱性を認めるが、特に若年では、気胸・血気胸・多発性肺嚢胞の合併、頑固な鼻出血、などを認めることが多い。特に肺合併症は難治性であることが多く、鑑別疾患として血管型エーラス・ダンロス症候群を疑うべき所見と考えられた。こうした特徴は、専門医以外にはあまり知られていない事実であり、一般的疾患認知度が低いことと相まって診断の遅れにいたる例が少なくない可能性がある。

d) 骨形成不全症

40代男性、マルファン症候群様の細い指、指関節の過可動性、側弯、大動脈基部径の軽度拡張から、マルファン症候群疑いとして当院受診。多発性骨折所見、青色強膜、から、骨形成不全症1型を疑われたため、パネル遺伝子解析を施行。その結果、COL1A1遺伝子のフレームシフトバリエーションが検出され、診断が確定した。

骨形成不全症は1型コラーゲン (COL1A1, COL1A2遺伝子) の異常により発症し、多発性骨折、骨変形を主徴とする常染色体優性遺伝性疾患である。血管病変については、報告が少なかつたが、海外研究者との共同研究により、成人後に大動脈解離を発症するリスクが高いことが判明した。(文献F-1-8) 本症例でも、基部径の拡張を認めており、血圧管理を含め、今後のフォローが必要だとおもわれた。

D. 考察

マルファン症候群 (ロイス・ディーツ症候群を含む) および血管型エーラス・ダンロス症候群は、いずれも循環器疾患を主徴とする先天異常症候群であり、大動脈解離など、ときには致死性となる重篤な循環器系合併症を高率に伴う。QOLの向上には、早期診断・早期治療介入により、これらの合併症を最小限にとどめることが重要である。

早期診断には、遺伝学的検査が有効であるが、どのような患者を検査対象とするかの選定には、臨床症状の分析が必要であり、そのためには、非典型的経過や症状を呈した症例の情報蓄積が必須である。

今回の解析で、若年性解離、術後の心機能低下、網膜血管形成異常、多発性肺嚢胞を含む肺病変、反復性鼻出血なども、先天性結合組織異常と関連があることが示唆された。この結果を踏まえ、今後は、眼科・呼吸器科・耳鼻科における疾患認知度の向上が重要であると考えられた。

E. 結論

マルファン症候群およびロイス・ディーツ症候群の身体所見は、互いにオーバーラップするため、臨床所見のみからの鑑別は困難な場合が多い。特に、非典型例については、診断における遺伝学的検査の重要性が改めて示された。

今後、さらに遺伝学的検査を推進することにより、こうした非典型例の症例を増やし、genotype-phenotype 解析による臨床像の検討

を行うことが、早期診断・適切な早期介入に結びつき、患者のQOLの向上につながると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Renard M, Francis C, Ghosh R, Scott AF, Witmer PD, Ades LC, Andelfinger GU, Arnaud P, Boileau C, Callewaert BL, Guo D, Hanna N, Lindsay ME, Morisaki H, Morisaki T, Pachter N, Robert L, Van Laer L, Dietz HC, Loeys BL, Milewicz DM, De Backer J: Clinical Validity of Genes for Heritable Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection. J Am Coll Cardiol 72: 605-615, 2018.
- 2) Yokoo K, Yamada G, Chiba H, Ishikawa A, Morisaki H, Saijo H, Kudoh S, Kitamura Y, Hirokawa N, Miyajima M, Watanabe A, Takahashi H: A new ENG mutation in a Japanese family with hereditary hemorrhagic telangiectasia and pulmonary arteriovenous malformations. Respir Med Case Rep 25: 73-77, 2018.
- 3) Schepers D, Tortora G, Morisaki H, MacCarrick G, Lindsay M, Liang D, Mehta SG, Hague J, Verhagen J, van de Laar I, Wessels M, Detisch Y, van Haelst M, Baas A, Lichtenbelt K, Braun K, van der Linde D, Roos-Hesselink J, McGillivray G, Meester J, Maystadt I, Coucke P, El-Khoury E, Parkash S, Diness B, Risom L, Scurr I, Hilhorst-Hofstee Y, Morisaki T, Richer J, Desir J, Kempers M, Rideout AL, Horne G, Bennett C, Rahikkala E, Vandeweyer G, Alaerts M, Verstraeten A, Dietz H, Van Laer L, Loeys B: A mutation update on the LDS-associated genes TGFB2/3 and SMAD2/3. Hum Mutat 39: 621-634, 2018.
- 4) Regalado ES, Mellor-Crummey L, De Backer J, Braverman AC, Ades L, Benedict S, Bradley TJ, Brickner ME, Chatfield KC, Child A, Feist C, Holmes KW, Iannucci G, Lorenz B, Mark P, Morisaki T, Morisaki H, Morris SA, Mitchell AL, Ostergaard JR, Richer J, Sallee D, Shalhub S, Tekin M, Estrera A, Musolino P, Yetman A, Pyeritz R, Milewicz DM: Clinical history and management recommendations of the smooth muscle dysfunction syndrome due to ACTA2 arginine 179 alterations. Genet Med 20: 1206-1215, 2018.
- 5) Hibino M, Sakai Y, Kato W, Tanaka K, Tajima K, Yokoyama T, Iwasa M, Morisaki H, Tsuzuki T, Usui A: Ascending Aortic Aneurysm in a Child With Fibulin-4 Deficiency. Ann Thorac Surg 105: e59-e61, 2018.
- 6) Fujiki R, Ikeda M, Yoshida A, Akiko M, Yao Y, Nishimura M, Matsushita K, Ichikawa T, Tanaka T, Morisaki H, Morisaki T, Ohara

O: Assessing the Accuracy of Variant Detection in Cost-Effective Gene Panel Testing by Next-Generation Sequencing. J Mol Diagn 20: 572-582, 2018.

- 7) Seike Y, Minatoya K, Matsuda H, Ishibashi-Ueda H, Morisaki H, Morisaki T, Kobayashi J: Histologic differences between the ascending and descending aortas in young adults with fibrillin-1 mutations. J Thorac Cardiovasc Surg, 2019 (epub ahead of print).
- 8) Balasubramanian M, Verschueren A, Kleevens S, Luyckx I, Perik M, Schirwani S, Mortier G, Morisaki H, Rodrigus I, Van Laer L, Verstraeten A, Loeys B: Aortic aneurysm/dissection and osteogenesis imperfecta: Four new families and review of the literature. Bone 121: 191-195, 2019.
- 9) 森崎裕子: Marfan 症候群. 医学のあゆみ 268: 782-788, 2019.

2. 学会発表

- 1) Morisaki H, Horiuchi M, Hibino M, Sakai Y, Seki R, Kosaki K & Morisaki T: Autosomal recessive cutis laxa syndrome with cardiovascular involvement. Annual Meeting of American Society of Human Genetics.(San Diego, USA) : 2018.10.16-20.
- 2) Morisaki H, Yamanaka I, Ohata T, Kosho T, Wakui K, Fukushima Y, Masuno M, Takahashi K, Watabe T, Morisaki T: TMEPAI mutation causes MFS/LDS-like phenotypes in two Japanese families. 10th International research symposium on Marfan syndrome and related disorders.(Amsterdam, the Netherlands) 2018.5.3-5
- 3) 森崎裕子、森崎隆幸、藤木亮次、小原収 : 遺伝性大動脈瘤・解離の遺伝学的検査: 保険診療としての検査体制整備に向けた試み: 第42回日本遺伝カウンセリング学会(仙台): 2018.6.29.
- 4) 森崎裕子: 網羅的ゲノム解析における Incidental Findings(IF)/Secondary Findings(SF)に関する諸問題: 第22回日本心不全学会学術集会(東京)シンポジウム: 2018.10.11
- 5) Comprehensive Approach for the Patients with Genetic Aortic Disorders : Morisaki H: 第49回日本心臓血管外科学会学術総会(岡山)シンポジウム : 2019.2.111.

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（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

疫学・生物統計学、ウェブサイトによる公開、倫理的な共通基盤のバックアップ

研究分担者 増井 徹
慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター 教授

研究要旨

先天異常症候群領域における出生および乳児の治療は、その親にとって、複雑で、自分たちの人生全体に関わる大きな判断を迫られる課題である。子供の成長段階に応じて医師、医療者、医療そのものと深く関わりながら、しかし、親にとっては一生負う課題となる。この課題について、Nuffield Council on Bioethics (NCOB) は果敢に挑戦し、報告書を出している。本報告書は、胎児、乳児の「最善の利益」を基本しながらも、母親の人権への配慮を図っている点は、興味深い。丁度この報告書の2年前に、英国は、ダウン症の血清診断 (NIPTではない、古典的診断法) の普及を図り、2004年までにすべての妊婦にアクセス可能としている。それと同時に、障害のある子供を産む決断へのサポートの充実も図っている。また、この時期は遺伝子診断がまだ広くは用いられていない状態であったので、ゲノム情報の共有の話題はない。ゲノム診断が明確になってきても、状況が変わらないと思われるのは、子供の異常とその状況、治療の効果等の情報を共有することによって、証拠による判断が医療と親をそして、障害を持つ子供を支えるものであるというこの報告書の主張である (6.46-6.50)。

A. 研究目的

本研究は、Quality of Lifeという言葉（日本語訳は「生活の質」）を支える情報共有のシステムにおける倫理的課題について、先天異常症候群領域での、特に出生と治療等の医療や親の決断に関わる課題について検討することを目的とする。

B. 研究方法

文献等の資料を基に検討する。

(倫理面への配慮)

非該当

C. 研究結果

本課題においては、Nuffield council on bioethics (NCOB) が2006年に出版した”Clitlial care decisions in fetal and neonatal medicine: ethical issues” (<http://nuffieldbioethics.org/wp-content/uploads/NIPT-ethical-issues-full-report.pdf>) を読み解くことで、この問題の一端、特に「先天異常症候群の患児の出生と医療の決定」という課題について、倫理的課題を検

討する。最後の9章に勧告がまとめられているが、膨大な報告書の中で、情報を共有する必要領域について、患児、親、医療関係者の生活の質の側面から検討する。

本レポートでは、この課題における意思決定を支える4つの主たる問題点を抽出している。

1. 人間の生命の価値

この課題は、救命治療の意思決定に関与する人たちが取り組む必要がある重要な問題である。ややもすると、どの時点から人として尊重されるべきかのような議論となるが、本報告書は「明確に判断でき、生存可能性を判断できる重要な基準点である

「出生時」を、生命維持について判断する重要な道徳的および法的転換点とみなすこととする」として、判断を避けるとともに、判断の基準を示している。また、胎児対母親の問題に対しても、「作業部会の見解としては、道徳的な見地から、妊婦が不注意な行動や意図的に危険な行動をとることによって生まれてくる我が子に危害を加えるような誤った行動をとっても（ときど

き起きることだが）、妊婦の行動を強制的に正すために、妊婦の意思に反して胎児の利益となるような薬物的介入または外科的介入を行うことは誤りであると考え。妊婦の身体的尊厳や自由を奪う、または制限する法律を導入することは、拘束力を救命治療の意思決定の場面のみに結びつけることとなる為、不当であり実行不可能である（段落2.20および8.4）。」

「作業部会はまた、苦痛の度合いが新生児の生存という利益を上回る場合を判断すべきであるとし、その基準を明らかにし、緩和ケア提供の義務が延命の義務を上回る場合の境界を示す適切な表現を見つけることに尽力した。新生児に耐えがたい負担を強要することになる場合、延命治療の強要や持続を主張することは新生児の最良の利益にならないという状況を表現するために、「耐えがたさ」という概念が採用された（段落2.11）。」

2. 最良の利益の原理

「作業部会は一致して、新生児の最良の利益は、その新生児への治療の是非と治療法について決定する際に最も考慮されるべきものであると考える。新生児の利益は、その新生児の生死、および生活の質に関係することが多い。新生児の最良の利益の重要度に従い、作業部会は、新生児の生死の利益、または「耐えがたい」人生を回避する利益を、新生児について下されるいかなる重要な決定による他の利益よりも重要であるとみなす（段落2.21および2.28～2.32）。」この判断において、親、家族の関わりの中で、彼らの利益についての考慮の重要性も考えるべきである。

3. 治療の保留と中止、および故意の延命中止 (deliberate action to end life)

最も難しい決定ではあるが、「それぞれのケースの新生児の最良の利益を評価した結果、治療を保留または中止すべきであると判断される場合、保留と中止の間に道徳的区別をつける理由はないということが本部会での結論である。各ケースの状況に応じて、いずれも許容される行動である（段落2.33）」とある。また、「作業部会の見解としては、治療が新生児の最良の利益に従って行われ、共同意思決定プロセスにおいて合意が得られていれば、寿命を短縮する可能性はあるが疼痛を緩和する治療は道

徳的に許容される（段落2.38）」とまとめる。

4. 経済的および社会的問題

この課題については、「本部会は、健康利益の最大化を追求する上で、経済的要因だけを考慮してはならないという見解である。新生児医療だけにとどまらないが、意思決定には公平性や公正性などの原則もさらに考慮されるべきである」としている。また、「作業部会は、新生児集中治療室で新生児をケアする医療従事者は、「目の前の患児」に可能な限り最良のケアを続けるべきであると提言する。その決定は資源との関連性に左右されてはならないが、認識はすべきであろう。そうした決定は臨床的な優先度の判断によって行われるべきであり、新生児の最良の利益が考慮されるべきである（段落2.43および9.43）」とある。

また、医療については、胎児医学（第4章）、生死の境界（妊娠第25週6日以前に誕生した超早産児）（第5章）、および集中治療を受ける新生児（第6章）について論じている。

D. 考察

本課題はいくら議論をしてみても、実際の意思決定は容易ではない。NNCBEの報告書で重要な概念である”Best interest”については、国連の「児童の権利に関する条約」（1990年の施行）の中での重要な概念として使われている。第3条1においては、「1 児童に関するすべての措置をとるに当たっては、公的若しくは私的な社会福祉施設、裁判所、行政当局又は立法機関のいずれによって行われるものであっても、児童の最善の利益が主として考慮されるものとする」とある。Nuffieldの報告書もその基本原則を守る形での議論を行っていることが理解される。

重要な点は、これらの検討の上で、情報共有について、胎児、小児だけでなく、親、医療者を巻き込んだ Quality of Life¹ のために、胎児、小児の科学的情報の共有を論じていることである。子供たちの状況への、そしていろいろな治療の試行の様子やその帰結を知ること、医療と親の側の対処と、子供の生活の質だけでなく、それを囲む医療者と親の生活の質が向上することの重要性を先に挙げた4つの意思決定における重要項目の要請として主張している。

E. 結論

英国の出生前診断の事情を反映した NCOB の報告書は、その検討の悉皆性の面でも、日本の事情を考える重要な資料となる。特に、NIPT の普及の中で、今後どこまでの出生前診断の技術が発達するか、また、その進展を望む費用対効果の社会的圧力の中で、容易には解決しない問題である。ただ、その中で、子供の問題としてだけでなく、子供たちの **Quality of Life** を支える医療と親の存在への心理的配慮の重要性は、日本のなかでも論じられるべき視点である。

F. 研究発表

1. 論文発表
該当なし
2. 学会発表
該当なし

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
該当なし
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（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

視覚器の異常を主徴とする先天異常症候群

研究分担者 仁科 幸子
国立研究開発法人 国立成育医療研究センター 感覚器・形態外科部 眼科 医長

研究要旨

先天素因による眼疾患は小児の視覚障害原因の第1位を占め、多くは病因不明で有効な治療法が確立されていない。眼疾患の内訳は多種多様であるが、いずれも様々な全身異常を伴う症候群に合併する比率が高い。さらに先天異常症候群に伴う眼疾患は、小児期～成人期において白内障、緑内障、網膜剥離など重篤な視覚障害をきたす眼合併症を起こすリスクが高い。

本研究では、様々な先天異常症候群に合併する網膜疾患（レーバー先天盲、若年性網膜色素変性症、色素失調症、Stickler症候群類縁疾患、マルファン症候群による網膜硝子体変性）について、最新の機器を用いた網羅的かつ詳細な検査システムを導入し、視機能障害に関与する網膜・黄斑部および視神経の形態と機能について詳細に解析した。非典型例に対しては、遺伝子検査を行い疾患概念の拡張と眼・全身管理について検討を加えた。さらに眼疾患の病態と視機能予後、成人期にわたる晩期合併症とその管理について症例を集積して検討した。

本研究成果に基づき、生涯にわたる視覚障害及び眼・全身合併症を回避・軽減するための、よりよい診療指針を提供することが可能となり、患者のQOL向上に結び付くと考えられる。

A. 研究目的

先天素因による眼疾患は小児の視覚障害原因の第1位を占め、多くは病因不明で有効な治療法が確立されていない。眼疾患の内訳は多種多様で、前眼部形成異常から後眼部、視神経形成異常、全眼球に及ぶ異常まであり、程度もさまざまであるが、視覚障害をきたす両眼性の先天眼疾患は、いずれも様々な全身異常を伴う症候群に合併する比率が高い。

先天眼疾患の多くは視覚の感受性の高い乳幼児期に発症し、視覚刺激を遮断して弱視を形成するおそれがあるため、早期発見・治療が不可欠である。治療手段のない疾患に対しては、保有視機能を早期に評価して眼鏡による屈折矯正を行い、合併症の治療・管理につとめ、ロービジョンケアを早期に開始することが患児の視機能の活用と全身の発達につながる。

さらに視覚器の異常を主徴とする先天異常症候群では、小児期～成人期において白内障、緑内障、網膜剥離など重篤な視覚障害をきたす眼合併症を起こすリスクが高く、よりよい管理が患者の生涯にわたるQOLを左右する。

本研究では、様々な先天異常症候群に合併する網膜疾患について、最新の機器を用いた網羅的かつ詳細な検査システムを導入し、視機能障

害に関与する網膜・黄斑部および視神経の形態と機能について詳細に解析した。非典型例に対しては、遺伝子検査を行い、疾患概念の拡張と眼・全身管理について検討を加えた。

さらに眼疾患の病態、視機能予後、成人期にわたる晩期合併症とその管理について、症例を蓄積して分析した。

本研究成果によって、視覚障害及び合併症を回避・軽減するための、診療指針の改定とトランジションの問題解決に寄与することを目的とした。

B. 研究方法

1) 先天異常症候群に伴う眼疾患の集積

様々な全身異常を伴う症候群に合併する網膜疾患（網膜硝子体変性、レーバー先天盲、若年性網膜色素変性症、色素失調症、Stickler症候群類縁疾患、マルファン症候群による網膜硝子体変性）の症例を集積した。

2) 眼疾患の病態と視機能障害・全身異常の解析

後眼部（網膜・視神経）の眼合併症に対し、最新の光干渉断層計(optical coherence tomography: OCT)、広画角眼底カメラ・蛍光眼底造影、全視野及び黄斑局所網膜電図

(electroretinogram: ERG) を用いた網羅的かつ詳細な検査システムを導入し、視機能障害に関与する網膜・黄斑部および視神経の形態と機能について詳細に解析した。

非典型例に対しては、遺伝子検査を行い、疾患概念の拡張について検討を加えた。病態と視機能予後、全身異常について、症例を集積して分析した。

3) 小児期から成人までの晩期合併症の検討

成人期にいたる晩期合併症の種類、タイプ、発症頻度について、症例を集積して検討を加えた。特に重篤な視機能障害をきたす晩期合併症の病態と管理について検討した。

(倫理面への配慮)

遺伝子変異解析はヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針を遵守して実施された。随時、国立成育医療研究センター遺伝診療科、眼科において遺伝カウンセリングを提供した。眼科所見については、患者家族に十分な説明を行い、書面にて検査結果の二次利用について同意を得た。診療録の調査や選択された症例の解析にあたっては、匿名化し、個人が特定できないように配慮した。

C. 研究結果

1) 先天異常症候群に伴う眼疾患の集積

様々な全身異常を伴う症候群に合併するレーバー先天盲、若年性網膜色素変性症、色素失調症、網膜硝子体変性の症例を集積し、全身異常と眼症状・眼合併症についてデータベースを作成した。

2) 眼疾患の病態と視機能障害・全身異常の解析

集積した疾患特異的な眼合併症について、解像度の高い最新の光干渉断層計(swept source optical coherence tomography:SS-OCT)、広画面眼底カメラ・蛍光眼底造影 (FA)、全視野網膜電図網膜電図 (electroretinogram:ERG) 及び黄斑局所網膜電図 (FM-ERG) を導入して、全身麻酔下検査を実施した。視機能障害に密接に関与する網膜・黄斑部および視神経の形態と機能について、詳細に解析した。

①レーバー先天盲・若年性網膜色素変性症

様々な全身異常・聴覚障害・発達遅延に合併するレーバー先天盲(LCA)・若年性網膜色素変性症(RP)の臨床像を詳細に解析し、多彩な網膜変性、視神経萎縮像を呈すること、OCTによる形態解析とERGによる機能解析に相関があること、網膜中心窩のellipsoid zone(EZ)の保持、FM-ERGが微弱な応答が視機能予後に相関することが明らかとなった。

非典型例に対し遺伝子検査を施行した。LCAとRPの原因遺伝子74個を用いたターゲットシーケンスにて遺伝子変異を認めない症例に対し、全エクソーム解析にて遺伝性網膜疾患の原因遺伝子をスクリーニングした。その結果、Joubert症候群、Alstrom症候群、Usher症候群の原因遺伝子が同定された(図1)。

2018年度までに当センターへ受診したLCAおよび類縁疾患56例を、臨床像から①LCA典型例40例、②非典型例/早発型網膜色素変性症(RP)5例、③全身症候群に伴うLCA/RP11例に分類したが、遺伝子診断によって①LCA典型例は35例、②非典型例/RPは4例となり、③全身症候群に伴うLCA/RPが17例に増加した。遺伝子検査が疾患概念の拡張、臨床診断の修正、全身管理に有用であることが示された。特に眼症状を初発とする症候群に留意する必要がある。

これらの検討は視機能・全身管理の水準を上げ成人期のQOL向上に結び付くと考えられる。

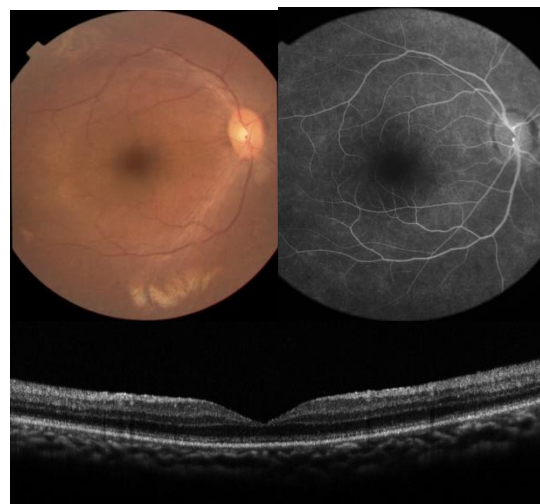


図1 Alstrom 症候群に伴う LCA。

上段：右眼底・FA 所見

広汎な網膜変性と血管狭細

下段：OCT 所見

外層菲薄化、エリプソイドゾーン消失

11 歳～感音性難聴、13 歳～糖尿病発症

原因遺伝子 ALMS1

②色素失調症

眼合併症を約35%に認める全身症候群であるが、本邦では眼合併症の診断・治療・管理基準が明確でない。乳児期に重篤な網膜症をきたした3例(女児2例、男児1例)の病態と治療経過を検討した。

広画面FAにて広汎な網膜血管閉塞が後極まで及んでいることが検出され、広範囲の光凝固治療を要した。またOCTにて黄斑部の血管構築に変化があることが示された。

3) 小児期から成人までの晩期合併症の検討

① レーバー先天盲・若年性網膜色素変性症

患者56例112眼の長期経過を検討した。晩期合併症として、学童期～20代までに白内障7眼、増殖性硝子体網膜症（牽引性網膜剥離）6眼、緑内障5眼、コーツ様病変（滲出性網膜剥離）4眼、硝子体出血1眼がみられた。早期治療介入によって改善が得られるが、増殖性硝子体網膜症と続発緑内障は難治であり、中途失明の原因となっていた。また遅発性（6～13歳）に全身異常を呈する例があった（聴覚障害2例、てんかん2例、小脳症状2例、免疫不全1例、糖尿病1例、脳動静脈奇形1例）。移行期医療の必要性、成人期の眼・全身合併症の管理、障害の再評価が必要と考えられた。

① 遺伝性網膜硝子体変性

Stickler症候群類縁疾患、マルファン症候群、家族性滲出性硝子体網膜症などの遺伝性網膜硝子体変性症では、学童期～成人にかけて合併症として裂孔原性網膜剥離、緑内障が高率に起こる。その病態と管理について、様々な疾患症例を集積して、成人期まで検討を進めている。

D. 考察

先天異常症候群に伴う様々な後眼部（網膜・視神経）の合併症を集積し、最新の機器を用いた網羅的かつ詳細な検査システムを用いて解析した。その成果は、病態の把握、視機能の早期評価、眼合併症の進行を捉えるために有用な知見と考えられる。

非典型例に対する遺伝子検査は、疾患概念の拡張、臨床診断の修正、眼症状を初発とする症候群の全身管理に有用であると考えられる。

晩期合併症として、後眼部疾患においては、難治性の網膜剥離と緑内障の発症が中途失明をきたす原因となる。様々な疾患に特異的な晩期眼合併症を分析することによって、生涯にわたる視覚障害を回避・軽減するための、よりよい診療指針を提供することが可能となり、患者のQOL向上に結び付くと考えられる。

E. 結論

様々な全身異常症候群に高率に伴う眼合併症をOCT、ERGを用いて詳細に検討し、病態、視機能予後、晩期合併症について症例を集積して分析した。本成果によって、眼・全身合併症を管理するための、小児～成人期のよりよい診療指針を提供することが可能となり、患者のQOL向上に結び付く。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kurata K, Hosono K, Hayashi T, Mizobuchi K, Katagiri S, Miyamichi D, **Nishina S**, Sato M, Azuma N, Nakano T, Hotta Y. X-linked retinitis pigmentosa in Japan: Clinical and genetic findings in male patients and female carriers. *Int J Mol Sci*. 2019, 20, 1518; doi:10.3390/ijms20061518
- 2) Yoshida T, Katagiri S, Yokoi T, **Nishina S**, Azuma N. Optical coherence tomography and video recording of a case of bilateral contractile peripapillary staphyloma. *Am J Ophthalmol Case Rep* 2019, 13: 66-69.
- 3) Hirayama I, Alifu Y, Hamabe R, Yamaguchi S, Tomita J, Maruyama Y, Asaoka Y, Nakahama K, Tamaru T, Takamatsu K, Takamatsu N, Hattori A, **Nishina S**, Azuma N, Kawahara A, Kume K, Nishina H. The clock components Period2, Cryptochrome1a, and Cryptochrome2a function in establishing light-dependent behavioral rhythms and/or total activity levels in zebrafish. *Sci Rep*. 2019 Jan 9;196. doi: 10.1038/s41598-018-37879-8.
- 4) Hosono K, **Nishina S**, Yokoi T, Katagiri S, Saito H, Kurata K, Miyamichi D, Hikoya A, Mizobuchi K, Nakano T, Minoshima S, Fukami M, Kondo H, Sato M, Hayashi T, Azuma N, Hotta Y. Molecular diagnosis of 34 Japanese families with Leber congenital amaurosis using targeted next generation sequencing. *Sci Rep*. 2018 May 29;8(1):8279. doi: 10.1038/s41598-018-26524-z.
- 5) Wakayama A, **Nishina S**, Miki A, Utsumi T, Sugawara J, Hayashi T, Sato M, Kimura A, Fujikado T. Incidence of side effects of topical atropine sulfate and cyclopentolate hydrochloride for cycloplegia in Japanese children: a multicenter study. *Jpn J Ophthalmol*, 2018 DOI 10.1007/s10384-018-0612-7
- 6) Takahashi M, Yokoi T, Katagiri S, Yoshida-Uemura T, **Nishina S**, Azuma N. Surgical treatments for fibrous tissue extending to the posterior retina in eyes with familial exudative vitreoretinopathy. *Jpn J Ophthalmol*, 2018 Jan; 62(1): 63-67.
- 7) 吉田朋世、**仁科幸子**、松岡真未、萬束恭子、赤池祥子、越後貫滋子、横井匡、東範行：Information and Communication Technology 機器の使用が契機と思われた小児斜視症例. *眼臨紀* 11 (1): 61-66, 2018.
- 8) 太刀川貴子、武井正人、清田眞理子、齋藤雄太、東範行、**仁科幸子**、丸子一朗、根岸貴志、野田英一郎、大熊康弘、吉田圭、藤巻拓郎、松本直、渡邊恵美子、齋藤誠：低出生体重児における未熟児網膜症：東京都多施設研究. *日眼会誌* 122 巻 2 号 p103-113,

2018

- 9) 佐藤美保、加藤光広、田島敏広、川村孝、仁科幸子、根岸貴志、柿原寛子、初川嘉一、松村望、三木淳司、寺井朋子、横山利幸、森田由香、三原美晴、野村耕治、富田香、林思音、磯貝正智、堀田喜裕：中隔視神経異形成症の眼科診療に関する研究. 眼臨紀 11 (5): 395-400, 2018.
 - 10) 仁科幸子：乳幼児の新しい視覚スクリーニング—簡便で正確な検査装置の導入—. 日本医師会雑誌 147 (8): 1628-1629, 2018.
 - 11) 吉田 朋世、仁科幸子：内斜視. 眼科 Vol.60 臨時増刊号 主訴と所見からみた眼科 common disease, p1157-1162, 2018
- ## 2. 学会発表
- 1) Ogawa H, Nishina S, Yokoi T, Tanaka S, Nakao S, Yoshida T, Fukami M, Hosono K, Hotta Y, Azuma N. Six cases of Leber congenital amaurosis associated with Coats-like vasculopathy. Distinguished Papers Symposium, 第 57 回日本網膜硝子体学会, 京都, 2018.12
 - 2) 仁科幸子、細野克博、横井匡、吉田朋世、深見真紀、堀田喜裕、東範行. CACNA1F 遺伝子変異を同定した Leber 先天黒内障の 1 例. 第 57 回日本網膜硝子体学会総会, 京都, 2018.12
 - 3) 片桐聡、横井匡、吉田朋世、仁科幸子、東範行. 家族性滲出性硝子体網膜症に伴う裂孔原性網膜剥離における網膜裂孔の特徴と手術成績. 第 57 回日本網膜硝子体学会総会, 京都, 2018.12
 - 4) 石井杏奈、仁科幸子、松岡真未、三井田千春、赤池祥子、新保由紀子、越後貫滋子、吉田朋世、横井匡、東範行. 眼器質疾患をもつ低年齢児に対する Spot Vision Screener 検査. 第 59 回日本視能矯正学会, 横浜, 2018.11
 - 5) 仁科幸子. Leber 先天盲. シンポジウム 6 小児網膜変性疾患の病態と診断. 第 72 回日本臨床眼科学会, 東京, 2018.10
 - 6) 堤典子、仁科幸子、吉田朋世、横井匡、東範行. 周期性斜視 7 例の臨床像と治療経過. 第 72 回日本臨床眼科学会, 東京, 2018.10
 - 7) 仁科幸子. 小児の神経眼科. インストラクションコース 17 やさしい神経眼科. 第 72 回日本臨床眼科学会, 東京, 2018.10
 - 8) 松岡真未、仁科幸子、石井杏奈、三井田千春、赤池祥子、新保由紀子、越後貫滋子、吉田朋世、横井匡、東範行. 低年齢児における Spot Vision Screener の屈折異常判定の検討. 第 74 回日本弱視斜視学会総会, 倉敷, 2018.7
 - 9) 田中慎、仁科幸子、中尾志郎、吉田朋世、横井匡、東範行. 斜位近視を契機に発見された小脳腫瘍の小児例. 第 74 回日本弱視斜視学会総会, 倉敷, 2018.7
 - 10) 仁科幸子. 新型レチノマックスの変更点. ランチョンセミナー 1：新型レチノマックス どう変わった？ 第 74 回日本弱視斜視学会総会, 倉敷, 2018.7
 - 11) 田中慎、片桐聡、横井匡、林孝彰、仁科幸子、門之園一明、東範行. 両眼の胞状網膜分離を示した X 染色体連鎖網膜分離症の男児の一例. 第 66 回日本臨床視覚電気生理学学会, 浜松, 2018.9
 - 12) 仁科幸子. 小児白内障の検査. 教育セミナー1 小児白内障・緑内障の検査と治療. 第 122 回日本眼科学会総会, 大阪, 2018.4
 - 13) 細野克博、仁科幸子、横井匡、片桐聡、倉田健太郎、宮道大督、溝渕圭、中野匡、簗島伸生、深見真紀、近藤寛之、佐藤美保、林孝彰、東範行、堀田喜裕. 日本人 Leber 先天盲の次世代シーケンサーによる遺伝子変異解析. 第 122 回日本眼科学会総会, 大阪, 2018.4

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

聴覚器の異常を主徴とする先天異常症候群
難聴の遺伝学的検査によりCHARGE症候群と診断された症例の臨床像

研究分担者 松永 達雄

独立行政法人国立病院機構東京医療センター臨床研究センター聴覚・平衡覚研究部 部長

研究要旨：CHARGE症候群の症状は多様であり、特異性の低い症状も多いため診断が困難な場合もある。耳鼻咽喉科では、原因不明の難聴に対する網羅的遺伝子検査が実施可能となり、その検査からCHARGE症候群が診断される患者もいる。そのような患者の臨床像を明らかにすることは、診断における問題点を解明できて、早期診断に役立つ。そこで、本研究期間において、臨床症状からは診断ができず、難聴に対する網羅的遺伝学的検査によってCHARGE症候群と診断された3家系3症例の臨床像を検討した。3症例ではいずれもCHARGE症候群を示す所見を呈しており、診断規準からも確定診断可能であった。しかし、実際には遺伝学的検査の結果を確認するまで、CHARGE症候群の診断はつけることができなかった。その要因として、出生後早期には症状の全体像の把握が困難である点、各症状に対して専門領域の医師がそれぞれ治療にあたるため、全体を統合して診断することが困難である点、後から認識された症状を診療する医師（施設）と、出生後早期に診療した医師（施設）で情報共有が困難である点が挙げられる。また、本症候群では家族歴が乏しい点も、遺伝性疾患の診断や遺伝学的検査の実施に至らない要因となっている。このような要因を本疾患の診療に関わるすべての診療科の医師に普及して、対応を進めていく必要があると考えられた。特に、耳鼻咽喉科医師においては、難聴に対する網羅的遺伝学的検査の実施と、CHARGE症候群に特異的特徴の把握を通じて、診断の向上に貢献できることを普及する必要がある。

A. 研究目的

CHARGE症候群は眼コロボーマ、先天性心疾患、後鼻孔閉鎖、成長障害・発達の遅れ、外陰部・尿路系の異常、耳の奇形・難聴を主症状とする疾患であるが、症状の組み合わせと程度は極めて多様である。発症頻度は約8500人に1人であり、本症候群の約70%でCHD7遺伝子の変異が同定される。本遺伝子変異によるCHARGE症候群の遺伝形式は常染色体優性遺伝である。

新生児、乳幼児期は呼吸、摂食・嚥下、心疾患の治療に追われることが多い。特に嚥下障害と呼吸障害からの誤嚥は本疾患の最も多い死亡原因となる。全身状態は3歳頃までに落ち着くことが多いが、視覚障害、聴覚障害、視覚聴覚二重障害によるコミュニケーション、情報収集の問題がその後の生活に与える影響が大きい。

大多数の患者は小児科で診療を受けており、視覚や聴覚の評価のために眼科、耳鼻科を紹介されて問題が見つければ専門的医療が行われる場合が多い。

しかし、本症候群の症状は多様であり、特異性の低い症状も多いため、CHARGE症候群と診断がされていない患者もいる。耳鼻咽喉科で

は、近年になって原因不明の難聴に対する網羅的遺伝子検査が実施可能となった。そして、その網羅的遺伝子検査によりCHD7遺伝子変異が同定されて、初めてCHARGE症候群が診断される患者もいる。そのような患者の臨床像を明らかにすることは、診断における注意点を解明できて、早期の臨床診断に役立つ。そこで、遺伝学的検査からCHARGE症候群と診断された症例の臨床的特徴を検討した。

B. 研究方法

本研究期間において、臨床症状からは診断ができず、難聴に対する網羅的遺伝学的検査によってCHARGE症候群と診断された3家系3症例の臨床像を検討した。

遺伝学的検査は次世代シーケンサーによるエクソーム解析および難聴の原因となる154遺伝子を対象とした候補遺伝子解析で実施した。

変異の判定は、2015年ACMGガイドラインおよびClinGen Hearing Loss Expert panelによる判定基準を用いて、pathogenicあるいはlikely pathogenicの場合に原因と診断した。

臨床情報は、診療記録から収集した。聴覚検査の評価は、Hereditary Hearing Loss Homepage (<http://hereditaryhearingloss.org/>)の基準を用いた。

(倫理面への配慮) 本研究は、研究開始に先立ち当院および共同研究施設での倫理審査で承認後に開始され、患者、ご家族の書類による説明と同意をうけて、関連する各種の倫理指針を遵守して実施された。

C. 研究結果

症例1：27歳、男性。10歳ころに難聴を自覚して診断に到る。両耳高度混合性難聴。最近7年で極めて緩徐な進行あり。側頭骨CTで両半規管低形成、両中耳奇形を認める。動脈管開存、停留精巣の既往あり。家族歴なし。CHD7遺伝子にスプライス変異を同定。両親に変異なく *de novo*であることを確認。

症例2：5歳、女兒。浸出性中耳炎あったが、鼓膜チューブ入れても改善なし。右耳高度、左中等度の混合性難聴。補聴器装用。側頭骨CTで両半規管低形成、軽度の蝸牛低形成、両中耳奇形を認める。低身長、口蓋裂、両耳介低位、軽度の両耳介奇形、運動発達の遅れあり。家族歴なし。CHD7遺伝子にスプライス変異を同定。両親に変異なく *de novo*であることを確認。

症例3：0歳7ヶ月、女兒。妊娠中38週6日で羊膜破れて出産(2354g)。新生児聴覚スクリーニングで難聴発見。当初は高度難聴で、その後中等度難聴。浸出性中耳炎あり。側頭骨CTで両半規管低形成、両蝸牛神経管狭窄、閉塞。食道閉鎖、心室中隔欠損、動脈管開存症に対して手術治療実施。運動発達遅れあり。CHD7遺伝子にナンセンス変異を同定。両親に変異なく *de novo*であることを確認。

D. 考察

遺伝学的検査でCHD7遺伝子変異が同定された3症例では、CHARGE症候群を示す所見が認められ、診断規準からも確定診断可能であった。しかし、実際には遺伝学的検査の結果を確認するまで、CHARGE症候群の診断はつけることができず、本症候群に対する十分な医学的対応が取られていなかった。

その理由について考察すると、早期診断の問題的が明らかになった。まず、出生後のまだ全ての症状を把握できない状況で、かつ全身麻酔下の手術や集中治療室での全身管理を必要とする時期に、診断をつけることは困難であった。

これは、症状に関する情報が乏しくて診断規準を満たさないため、そして生命維持に関する症状の治療に集中する時期には疾患名の確定は後回しになるためである。また、それぞれの症状に対して異なる診療科により専門領域の治療が行われるため、各症状が安定すると、その症状を担当した医師が診断名まで考慮を広げることがない点も理由として考えられた。

後日に、場合によっては数年も後に追加症状が判明してくる場合もある。これには知的発達の遅れ、身体発達の遅れ、難聴、内耳奇形などが含まれる。その場合、特に後から診療を担当した施設が初期診療施設と異なる場合には、初期診療を担当した医師に情報が引き継がれず、後から診療を担当した医師も以前の情報の詳細を理解することが困難となる。この結果、診断がつかない状態が持続することになる。

今回の3症例においても、難聴、耳奇形、心奇形、停留精巣、口蓋裂、食道閉鎖などは、個別の症状からは多数の原因疾患が考えられるが、組み合わせからはCHARGE症候群が想定されるべきである。しかし、難聴以外の症状に対しては安定して対応もされているため、積極的に診断をつける取り組みはされなかった。CHARGE症候群の診断がつくことで、今後起こりうる新たな病態(知的発達・身体発達の遅れ、視覚障害など)、遺伝カウンセリング(次子再発率など)に重要な情報を提供できる。このため、本症候群の診断をつけることは重要である。

以上より、診断の遅れに対する対応としては、本疾患の診療に関わるすべての診療科の医師に、本症候群の臨床的特徴とその診断をつける意義の認識を普及する必要があると考えられた。

さらに、今回の3症例とも孤発例であり、遺伝性疾患を疑わせる根拠が乏しかった。しかし、CHARGE症候群のほとんどは新生突然変異による孤発例であり、今回の3症例でも新生突然変異であることが確認された。このような遺伝学的特徴についても、本疾患の診療に関わるすべての診療科の医師に、普及していく必要があると考えられた。

今回の3症例では、すべてCHARGE症候群の診断が、網羅的遺伝子検査の結果から可能になった。耳鼻咽喉科医師は聴覚の診療には精通しているが、症候群の全身症状については経験を積んでいない。このため小児科医でも困難な症候群の診断を、耳鼻咽喉科医がつけられる可能性は一般的には低い。一方、難聴を呈する代表的な症候群の遺伝子検査が耳鼻咽喉科領域で

利用できるため、耳鼻咽喉科領域においては網羅的遺伝子検査を活用していくことで診断を向上できることが示された。

また、両半規管低形成、特徴的な外耳奇形などは、その所見からだけでも **CHARGE** 症候群を予測することが可能である。予測できれば診断規準を検討できるので、臨床診断につながる。このため、本症候群に特異的な所見を耳鼻咽喉科医師に普及する必要があると考えられた。

E. 結論

難聴に対する診療を目的に耳鼻咽喉科を受診して、その診療過程において行われた網羅的遺伝子検査で **CHD7** 遺伝子変異が同定され、**CHARGE** 症候群の診断がついた3例を報告した。早期診断に到らなかった要因としては、出生後早期には症状の全体像の把握が困難、各症状に対して専門領域の医師がそれぞれ治療にあたるため、全体を統合して診断することが困難、後から認識された症状を診療する医師（施設）と、出生後早期に診療した医師（施設）で情報共有が困難である点である。また、本症候群では家族歴が乏しい点も、遺伝性疾患の診断や遺伝学的検査の実施に至らない要因となっている。これらの点を本症候群に関わる全ての医療者に普及して、診断の遅れを回避する必要がある。

特に耳鼻咽喉科医師では、難聴に対する網羅的遺伝学的検査の実施と **CHARGE** 症候群に特異的特徴の把握を通じて、診断の向上に貢献できる。このことは、本症候群に関わる可能性のある耳鼻咽喉科医師の理解を広げていく必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表 (*責任著者)

- 1) Suzuki N, Mutai H, Miya F, Tsunoda T, Terashima H, Morimoto N, Matsunaga T*. A case report of reversible generalized seizures in a patient with Waardenburg syndrome associated with a novel nonsense mutation in the penultimate exon of SOX10. *BMC Pediatr.* 2018; 18(1):171
- 2) Oza AM, DiStefano MT, Hemphill SE, Cushman BJ, Grant AR, Siegert RK, Shen J, Chapin A, Boczek NJ, Schimmenti LA, Murry JB, Hasadsri L, Nara K, Kenna M, Booth KT, Azaiez H, Griffith A, Avraham KB, Kremer H, Rehm HL, Amr SS, Abou Tayoun AN*, ClinGen Hearing Loss Clinical Domain Working Group. Expert specification of the ACMG/AMP variant interpretation guidelines

- for genetic hearing loss. *Hum Mutat.* 2018; 39(11):1593-1613
- 3) Mutai H*, Miya F, Shibata H, Yasutomi Y, Tsunoda T, Matsunaga T. Gene expression dataset for whole cochlea of *Macaca fascicularis*. *Sci Rep.* 2018; 8(1):15554
- 4) Hosoya M, Minami SB*, Enomoto C, Matsunaga T, Kaga K. Elongated EABR Wave Latencies Observed in Patients With Auditory Neuropathy Caused by OTOF Mutation. *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* 2018; 3(5):388-393
- 5) Hosoya M, Saeki T, Saegusa C, Matsunaga T, Okano H, Fujioka M, Ogawa K. Estimating the concentration of therapeutic range using disease-specific iPS cells: Low-dose rapamycin therapy for Pendred syndrome. *Regen Ther.* 2018;10:54-63
- 6) Suzuki H, Kurosawa K, Fukuda K, Ijima K, Sumazaki R, Saito S, Kosaki R, Hirasawa A, Okazaki Y, Imai K, Matsunaga T, Iwata T, Kosaki K*. Japanese pathogenic variant database: DPV. *Transl Sci Rare Dis.* 2018;3:133-137
- 7) Kitao K, Mutai H, Namba K, Morimoto N, Nakano A, Arimoto Y, Sugiuchi T, Masuda S, Okamoto Y, Morita N, Sakamoto H, Shintani T, Fukuda S, Kaga K, Matsunaga T*. Deterioration in Distortion Product Otoacoustic Emissions in Auditory Neuropathy Patients with Distinct Clinical and Genetic Backgrounds. *Ear Hear.* 2019;40(1):184-191.
- 8) Hatabu N, Katori N, Sato T, Maeda N, Suzuki E, Komiyama O, Tsutsui H, Nagao T, Nakauchi-Takahashi H, Matsunaga T, Ishii T, Hasegawa T, Yamazawa K*. A Familial Case of a Whole Germline CDC73 Deletion Discordant for Primary Hyperparathyroidism. *Horm Res Paediatr.* 2019: doi: 10.1159/000495800 (in press)
- 9) DiStefano MT, Hemphill SE, Oza AM., Siegert RK., Grant AR., Hughes MY., Cushman BJ., Azaiez H, Booth KT., Chapin A, Duzkale H, Matsunaga T, Shen J, Zhang W, Kenna M, Schimmenti LA., Tekin M, Rehm HL., Abou Tayoun AN., Amr SS* on behalf of the ClinGen Hearing Loss Clinical Domain Working Group. ClinGen Expert Clinical Validity Curation of 164 Hearing Loss Gene-Disease Pairs. *Genet Med.* 2019; doi: 10.1038/s41436-019-0487-0 (In Press)
- 10) 増田圭奈子*, 五島史行, 松永達雄. 小児めまいの問診票（日本語版 DHI-PC）の有用性の検討. *Otol Jpn.* 2018; 28(5):708-714
- 11) 松永達雄*. 先天性難聴児のゲノム診療の意義と動向. *公衆衛生* 2018; 82(6):468-473

- 12) 松永達雄*. 遺伝学的診療の進め方. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 2018;90(8):598-604
- 13) 松永達雄*. 臨床像起点の遺伝性難聴診療の確立. Otol Jpn. 2018;28(2):65-69.
- 14) 松永達雄*. ゲノム医療(遺伝子医療)の今 希少疾患・難病の遺伝カウンセリング. 保健の科学. 2018;60(10) 677-681.
- 15) 松永達雄*. 遺伝性難聴の診断の進歩 In : 山嵜達也 編集. 医学のあゆみ BOOKS 耳鼻咽喉科診療の進歩 40のエッセンス. 医歯薬出版 : 東京 2018; 7-10
- 16) 松永達雄*. 前庭水管拡大症 In : 森山寛 監修. 大森孝一、藤枝重治、小島博己、猪原秀典 編集. 今日の耳鼻咽喉科・頭頸部外科治療指針 第4版. 医学書院 : 東京 2018; 257-258
- 17) 松永達雄*. 耳介・外耳道の先天異常 (耳瘻孔を含む) congenital anomalies of auricle and external ear canal In : 福井次矢、高木誠、小室一成 総編集. 今日の治療指針 2019年版 (私はこう治療している). 医学書院 : 東京 2019; 1545
- ## 2. 学会発表
- 1) Nakano A, Arimoto Y, Matsunaga T.
- 2) A de novo mutation in PTPN11 in a child being considered as non-syndromic sensorineural hearing loss. 14th Congress of the European Society of Pediatric Otorhinolaryngology. 2018年6月2-5日, Stockholm, Sweden.
- 3) Matsunaga T, Nara K, Inoue S, Yamamoto N, Minami S, Kaga K, Mutai H. Identification of novel candidate deafness genes by whole exome sequencing in patients with hearing loss. Corlas Annual Meeting 2018. 2018年9月16-19日, Beijing, China.
- 4) 南修司郎、山本修子、松永達雄、五島史行、伊藤文展、利國圭太郎、石川直明、加我君孝. 先天性難聴または言語習得前難聴で成人後に人工内耳手術を行なった症例の検討. 第119回日本耳鼻咽喉科学会. 横浜 2018年5月30日-6月2日
- 5) 吉浜圭祐、関水真理子、猪狩雄一、中原奈々、齋藤真、伊藤文展、松永達雄、小澤宏之、小川郁. 頸動脈小体腫瘍症例における<I>SDHB</I>・<I>SDHD</I>の生殖細胞系列遺伝子変異、および腫瘍組織内蛋白発現の解析. 第119回日本耳鼻咽喉科学会. 横浜 2018年5月30日-6月2日
- 6) 南修司郎、山本修子、松永達雄、五島史行、伊藤文展、利國圭太郎、石川直明、加我君孝. 良聴耳平均聴力レベル 90dB 未満で人工内耳手術を行った症例の検討. 第119回日本耳鼻咽喉科学会. 横浜 2018年5月30日-6月2日
- 7) 加藤秀敏、南修司郎、山本修子、松永達雄、加我君孝. 当補聴器外来における軽・中等度難聴児への対応. 第4回 耳鳴難聴研究会. 東京都新宿区 2018年7月14日
- 8) 務台英樹、和佐野浩一郎、奈良清光、松永達雄.
- 9) Exome 解析により同定された新規難聴原因候補 SLC12A2 変異とその機能解析. 第28回日本耳科学会総会・学術講演会. 大阪 2018年10月3-6日
- 10) 元山華穂子、磯島豪、高宮聖実、佐藤恭弘、小山隆之、高橋和浩、森田訓子、松永達雄、三牧正和. 尿路感染症時の低カルシウム血症から診断した HDR 症候群の1例. 第52回日本小児内分泌学会学術集会. 東京都江東区 2018年10月4-6日
- 11) 吉浜圭祐、務台英樹、和佐野浩一郎、関水真理子、中原奈々、齋藤真、中村伸太郎、小澤宏之、松永達雄、小川郁. Whole Exome Sequencing を用いた頸動脈小体腫瘍症例に対する Germline mutation 検索の試み. 日本人類遺伝学会第63回大会. 横浜 2018年10月12日
- 12) 務台英樹、和佐野浩一郎、桃沢幸秀、鎌谷洋一郎、宮冬樹、奈良清光、角田達彦、本間和明、久保充明、松永達雄. Whole Exome Sequencing により同定された新規難聴原因候補 SLC12A2.
- 13) 日本人類遺伝学会第63回大会. 横浜 2018年10月12日
- 14) 宮冬樹、重水大智、金村米博、齋藤伸治、岡本伸彦、加藤光広、松永達雄、務台英樹、小崎健次郎、角田達彦. exome 解析による疾患原因変異探索の限界を突破するための手法の検証. 日本人類遺伝学会第63回大会. 横浜 2018年10月10-13日
- 15) 松崎佐栄子、藤岡正人、吉浜佳祐、野口勝、大石直樹、神崎晶、務台英樹、奈良清光、井上沙聡、西尾信哉、山田浩之、阿部聡子、宇佐美真一、松永達雄、小川郁. EYA4 遺伝子変異難聴4症例の聴力像とその経過. 第63回日本聴覚医学会. 神戸 2018年10月17-19日
- 16) 森田訓子、黒木良子、小川剛、伊藤健、井上沙聡、松永達雄. 尿路感染症による敗血症、痙攣重積発作を契機に判明した HDR 症候群症例の検討. 第63回日本聴覚医学会. 神戸 2018年10月17-19日

- 17) 遠藤理奈子、山本修子、南修司郎、榎本千江子、加藤秀敏、小島敬史、橋本陽介、石川直明、松永達雄、加我君孝. 当科で乳幼児期に人工内耳手術を施行した重度難聴児185児の療育・就学状況調査. 第63回日本聴覚医学会. 神戸 2018年10月17-19日
- 18) 橋本陽介、南修司郎、石川直明、遠藤理奈子、伊藤文展、和佐野浩一郎、松永達雄、加我君孝.
- 19) 人工内耳埋込術を行った auditory neuropathy の中等度難聴児例. 第222回東京都地方部会例会学術講演会. 東京 2019年3月23日
- 20) 松永達雄. 難聴のゲノム医療. 第119回日本耳鼻咽喉科学会 シンポジウム (2) ゲノム医療新時代: 耳鼻咽喉科臨床への応用. 横浜 2018年6月1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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

データベース機能の統合

研究分担者 小崎 里華
国立研究開発法人国立成育医療研究センター 生体防御系内科部遺伝子診療科 診療部長

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、年齢に応じた診療を適切に行うことが求められる。昨年度に引き続き、医師・患者家族に対して、診療の手引きの普及・啓発と、その問題点の抽出、年齢に応じた症状と合併症の把握、並びに策定した診療の手引きの改定と、成人独自の合併症を把握する目的で 51 の先天異常症候群について分担研究者と協力して情報収集を継続して行なった。

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。

本研究班では昨年度小児遺伝学会員に配布した「疾患特異的成長手帳」の普及・啓発活動を継続し、日常診療での活用を促す。また、問題点を抽出し、類型化する。また、非典型的な症状を呈する患者や成人の患者について情報収集を行い、合併症に関する情報を収集する。

B. 研究方法

2018 年 1 月に開催された日本小児遺伝学会において、大会長である長谷川奉延教授の了承を得て、参加した学会員全員に疾患の手引きを配布した。昨年度に引き続き、学会員である医師を中心に、実際の診療の場で使用した際の問題点を抽出してもらい、フィードバックを収集した。非典型的な症状を呈する症例については、昨年度同様に遺伝子解析を試みた。診断のついた症例については疾患ごとに表現型を抽出

し、類型化した。成人となった患者については他科の医師とも連携し、患者の情報収集を継続して行った。表現型を集積し、成人期特有の合併症について調査する。分担研究者間で連携し、診療ネットワークを構築して検討を重ねた。

(倫理面への配慮)

遺伝学的検査については、関連ガイドラインを遵守して行った

C. 研究結果

昨年度までに配布した疾患特異的成長手帳についてその存在が徐々に小児遺伝学会員に周知されてきたことがわかった。Web 公開についても (<https://raredis.nibiohn.go.jp/malformation/>) その存在を知る会員が徐々に増えてきた。学会場で手帳の配布が有効であったと考えられた。配布から 1 年経過したことから、少しずつではあるが、フィードバックが集積されつつある。次年度に集計し、修正に反映させる予定である。

成人患者における合併症については分担研究者及び他科の医師とも協力し、情報を集めることができた。疾患によっては小児期からの合併症のみならず成人期特有の合併症が問題となる可能性が示唆された。今後もさらに情報を収集し、診療の手引きを改定する必要があると示唆された。

D. 考察

疾患特異的成育手帳の有用性を再認識することができた。一方でこれまで気づかれにくか

った合併症や成人期特養の問題点などについても明らかとなった。継続した情報収集と基準の改定が必要であることが示唆された。

E. 結論

疾患特異的成育手帳の有用性について臨床遺伝専門医からのフォードバックを蓄積している。成人期における合併症についても情報を集めている。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) R. Kosaki, H. Ono, H. Terashima, and K. Kosaki, “Timothy syndrome-like condition with syndactyly but without prolongation of the QT interval,” *Am J Med Genet A*, vol. 176, no. 7, pp. 1657-1661, Jul, 2018.
- 2) T. Uehara, T. Takenouchi, R. Kosaki, K. Kurosawa, S. Mizuno, and K. Kosaki, “Redefining the phenotypic spectrum of de novo heterozygous CDK13 variants: Three patients without cardiac defects,” *Eur J Med Genet*, vol. 61, no. 5, pp. 243-247, May, 3) C. Kusano, N. Hori, K. Izawa, R. Kosaki, G. Nishimura, and T. Hasegawa, “Trismus-pseudocamptodactyly syndrome with bilateral hypoplastic mandibular condyles and shallow mandibular fossa: A case report,” *Oral Science International*, vol. 15, no. 2, pp. 90-92, Jul, 2018.
- 4) 占部良介, 早川格, 上田菜穂子, 武井剛, 鈴木智, 神岡哲治, 寺嶋宙, 久保田雅也, 小崎里華, and 加藤光広, “新生児期発症の難治性てんかん性脳症をきたした SCN2A 変異の男児例,” *てんかん研究*, vol. 36, no. 2, pp. 501, 2018.09, 2018.
- 5) 三浦真理子, 村本美香, 益田博司, 小崎里華, 伊藤裕司, 鏡雅代, and 和田友香, “Prader-Willi 症候群との鑑別が困難であった Temple 症候群の新生児例,” *小児科臨床*, vol. 71, no. 6, pp. 1121-1126, 2018.06, 2018.
- 6) 早川格, 寺嶋宙, 小崎里華, and 久保田雅也, “大頭と発達遅滞を呈し PTEN 遺伝子変異を認めた 2 例,” *脳と発達*, vol. 50, no. 5, pp. 372, 2018.09, 2018.

2. 学会発表

- 1) R. Kosaki, M. Kubota, T. Uehara, H. Suzuki, T. Takenouchi, K. Kosaki. Consecutive medical exome analysis at a tertiary center: Diagnostic and health-economic outcomes. *American Society of Human Genetics*, 2018 10.16
- 2) 和田友香, 生田泰久, 長澤純子, 甘利昭一郎, 丸山秀彦, 塚本桂子, 井上毅信, 小崎

里華, 松原圭子, 鏡雅代, 深見真紀, 諫山哲哉, 伊藤裕司: 新生児期・乳児期に筋緊張低下, 哺乳不良を認めた児に対するインプリンティング異常症の検索 第 121 回 日本小児科学会学術集会 2018 4.2

- 3) 鈴木寿人, 上原朋子, 武内俊樹, 小崎里華, 大橋博文, 緒方勤, 岡本伸彦, 倉橋浩樹, 黒澤健司, 齋藤伸治, 長谷川奉延, 小崎健次郎: 日本人稀少疾患患者文献データ由来の病的バリエーションデータベースの構築と展望 第 121 回 日本小児科学会学術集会 2018 4.21
- 4) 柏井洋文, 早坂格, 寺嶋宙, 小崎里華, 小崎健次郎, 渡辺博, 久保田雅也: 孤発性 CAPOS 症候群の一例 A sporadic case of CAPOS syndrome 第 60 回日本小児神経学会学術集会 2018.6.1
- 5) 小崎里華: Rubinstein-Taybi 症候群: 第 58 回 日本先天異常学会 2018.7.29
- 6) 小崎里華, 久保田雅也, 上原朋子, 鈴木寿人, 武内俊樹, 小崎健次郎: 三次小児医療センター臨床遺伝診療部門におけるメディカルエクソーム解析の臨床的有用性と医療経済の評価 第 62 回日本人類遺伝学会 201.10.12
- 7) 山崎成敏, 福原康之, 佐藤奈保子, 井上毅信, 蘇哲民, Seo, Joo-Hyun, 津島智子, 真嶋隆一, 吉田和恵, 小須賀基通, 石黒精, 窪田満, 小崎里華, 奥山虎之: 末梢血アレイ CGH 検査でコピー数異常を検出した Pallister-Killian 症候群の男児例 第 62 回日本人類遺伝学会 2018.10.12
- 8) 鈴木寿人, 上原朋子, 吉橋博史, 福島絢子, 須磨崎亮, 山口有, 武内俊樹, 小崎里華, 小崎健次郎: エクソームデータを元にした新しい CNV 検出アルゴリズムの評価; 325 人の未診断患者での検討 第 62 回日本人類遺伝学会 2018.10.12
- 9) 矢本香織, 才津浩智, 小崎里華, 芳賀信彦, 外木秀文, 永田絵子, 加藤芙弥子, 大高幸之助, 藤澤泰子, 西村玄, 池川志郎, 高田修治, 深見真紀, 緒方勤: 裂手・裂足症 95 家系における分子遺伝学的解析 第 62 回日本人類遺伝学会 2018.10.12
- 10) 阿部裕一, 小崎里華, 久保田雅也: A novel mutation in GRIN1 gene associated encephalopathy. 第 52 回日本てんかん学会 2018.10. 26
- 11) 占部良介, 早川格, 上田菜穂子, 武井剛, 鈴木智, 神岡哲治, 寺嶋宙, 久保田雅也, 小崎里華, 加藤光広: 新生児期発症の難

治性てんかん性脳症をきたした SCN2A 変異の男児例 第 52 回日本てんかん学会
2018.10. 27

- 12) 小崎里華、阿部裕一、久保田雅也、小崎健次郎： Bohring-Opitz 症候群の 3 症例 第 41 回日本小児遺伝学会学術集会
2019.1.11
- 13) 横川涼介、原田直樹、上原朋子、小崎健次郎、安藤亮、小崎里華、佐藤敦志、高橋伸浩、外木秀文： Axenfeld-Rieger 症候群 4 例のゲノム病変の細胞遺伝学的、分子遺伝学的検討 第 41 回日本小児遺伝学会学術集会 2019.1.11

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（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

RAS信号伝達系に関連する先天異常症候群等、東北地方成育施設としての支援機能
コストロ症候群・Cardio-facio-cutaneous症候群・Noonan症候群

研究分担者 青木 洋子
国立大学法人東北大学大学院医学系研究科 遺伝医療学分野 教授

研究要旨

RASopathiesは、特異的顔貌・心疾患・骨格異常・精神遅滞・皮膚症状・易発がん性を示す常染色体優性遺伝性疾患であり、RAS/MAPKシグナル伝達経路におけるさまざまな分子の異常がその原因となる。分担者らはサンガー法によるスクリーニングや網羅的遺伝子解析系を用いて本疾患の遺伝子診断を行っているが、本研究ではその遺伝子型と臨床型の相関について検討を行った。今回は特に最近同定されたNoonan症候群の原因遺伝子LZTR1の解析を行い、そのバリエーションの分布と臨床症状について検討を行った。RASopathiesに合併する瘰癧、腫瘍、皮膚病変の実態について症例の検討と調査をおこなった。

A. 研究目的

ヌーナン症候群、コストロ症候群およびCFC (cardio-facio-cutaneous) 症候群は、心疾患・骨格異常・中等度～重度の精神遅滞や発達障害を示す先天奇形症候群である。いずれの疾患についても遺伝子診断が導入され他の類似疾患との明確な鑑別が可能となってからは、まだ日が浅い。そのため、各疾患の自然歴や長期予後は不明である。さらに、患児（患者）の育児・教育・療育・介護における問題点や課題についても不明な点が多い。これまでに本疾患の暫定的な診断基準を作成してきたが、これまでに小児慢性特定疾病と指定難病指定のために診断基準を作成した。本研究で遺伝子診断による表現型の検討を行ない、診断基準の作成や合併症の把握や対応を目的とする。

B. 研究方法

全国から依頼される遺伝子解析を行った症例について臨床症状の検討を行なった。

（倫理面への配慮）

本研究における遺伝子解析研究は3省庁の「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に沿って行った。本研究は、すでに東北大学大学院医学系研究科倫理委員会の承認を得ている（承認番号 2015-1-630）。また疫学研究に関しては疫学研究に関する倫理指針に沿って行った。疫学研究に関しては、東北大学大学院医

学系研究科倫理委員会の承認を得ている（承認番号 2014-1-362）。

C. 研究結果

1) 遺伝子変異陽性者における臨床症状の検討
分担研究者らは全国からRASopathies 遺伝子診断に依頼に対応し遺伝子解析を行ってきた。最近同定された新規原因遺伝子 A2ML1, SOS2, LZTR1, RASA2 についてはまだその臨床症状との相関が明らかではなく、原因不明とされている日本人のRASopathies 患者での検索とその臨床症状の評価が必要と考えられる。

当研究室ではヌーナン症候群の類縁疾患やRASopathies、これらの鑑別疾患の遺伝子45個を含む網羅的解析系を構築し、その運用を始めた。これまでのサンガー法での解析にて遺伝子変異が同定されなかった143人を解析したところ、解析した143例中87例(60.8%)で正常人データベース1%以下のバリエーションを検出した。

これまでに原因が同定されていなかった日本人患者において、2013年にYamamotoらが同定し発表したLZTR1と2016年に報告されたPPP1CBについてスクリーニングを行ったところ、7人の患者にLZTR1のレアバリエーションが、1人にPPP1CBのバリエーションが同定された(梅木ら、Hum Genet 2019)。LZTR1のバリエーションのうち一人では常染色体劣性遺伝形式に合致する二つのバリエーションを有していた。これまでに報告したバリエーションの分布を調べ

たところ、常染色体優性の患者に同定されたバリエントは優性遺伝形式の家系の報告では **Kelch** ドメイン 4,5 にバリエントが集積しており、劣性遺伝形式の家系での報告はその他の位置に幅広く認められた。

重度の精神遅滞、痙攣重積、髄鞘化遅延、多嚢胞性腎を伴う患者にて **BRAF** の 485 番目のロイシン欠失を同定した。機能解析を行い、**p.L485del** と **p.L485F** は、正常型 cDNA を導入したときに比べて、**ELK** 転写活性上昇がみられたため、臨床症状と合わせて **CFC** 症候群と診断した。これまでの報告では **L485F** が 2 例、**L485S** が 3 例報告されていたが、そのうち 4 人に痙攣の合併を認めていた(鈴木、永井ら、*J Hum Genet*, 2019)。

Noonan 症候群に **JMML** を合併した症例にヘテロ接合体の **PTPN11 p.T42A** 変異を同定した(田村ら、*Clin Case Rep.*, 2018)。

2) 臨床症状 (特に皮膚症状) の調査

RASopathies 患者では多彩な皮膚症状を合併するが疾患や原因遺伝子による違いや治療の実態については明らかではない。また、難治性皮膚病変を合併するという報告があるが、その最適な治療法はいまだに明らかでない。そこで皮膚診断名 (接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、母斑症など)、皮膚症状名 (皮膚弛緩、角化など) についてその発症年齢、部位、治療法などを記載するための調査票を作製し、研究協力者へ配布し調査を開始しており結果を収集中である。

D. 考察

本研究にて分子診断に基づく **RASopathies** の原因解明と臨床症状の詳細が明らかになってきた。新規原因遺伝子 **LZTR1** についてはまだバリエントの病原性やその臨床症状との相関が明らかになっていない部分が多く、今後遺伝子変異陽性者の同定と臨床症状の評価が必要と考えられた。

RASopathies はがん遺伝子の germline の変異が原因となるため、腫瘍の合併が問題となる。**Costello** 症候群では約 15% に悪性腫瘍が合併する。**Noonan** 症候群全体の数パーセントに悪性腫瘍が合併するという報告もある。また、特に若年性骨髄単球性白血病の合併は **PTPN11** の特定の変異 (コドン 61 の変異と **T73I** 変異), **KRAS** の特定の遺伝子変異や **CBL** 遺伝子変異で注意すべきとされている。今回は **PTPN11 p.T42A** 変異が同定されたが、これまでの経験では最も頻度の高い **p.N308D** 変異陽性患者においても血液腫瘍が合併する症例

もあつたため、コドン 61 の変異と **T73I** 変異以外の **PTPN11** 変異についても注意深い観察が必要と考えられた。

E. 結論

RASopathies の網羅的遺伝子解析系を構築し、新しい原因遺伝子 **LZTR1** のバリエントの分布と臨床症状と合併症を詳細に検討した。**RASopathies** 患者におけるけいれん、腫瘍合併症例について検討を行い、皮膚病変についての実態調査を継続した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Takahara S,* Inoue SI, Miyagawa-Tomita S, Matsuura K, Nakashima Y, Niihori T, Matsubara Y, Saiki Y, *Aoki Y. New Noonan syndrome model mice with **RIT1** mutation exhibit cardiac hypertrophy and susceptibility to β -adrenergic stimulation-induced cardiac fibrosis. **EBioMedicine**. 2019 Mar 18. pii: S2352-3964(19)30154-9.
- 2) Suzuki-Muromoto S, Miyabayashi T, Nagai K, Yamamura-Suzuki S, Anzai M, Takezawa Y, Sato R, Okubo Y, Endo W, Inui T, Togashi N, Kikuchi A, Niihori T, Aoki Y, Kure S, Haginoya K. Leucine-485 deletion variant of **BRAF** may exhibit the severe end of the clinical spectrum of **CFC** syndrome. **J Hum Genet**. 2019 Mar 6. doi: 10.1038/s10038-019-0579-3. [Epub ahead of print]
- 3) Umeki I, Niihori T, Abe T, Kanno SI, Okamoto N, Mizuno S, Kurosawa K, Nagasaki K, Yoshida M, Ohashi H, Inoue SI, Matsubara Y, Fujiwara I, Kure S, *Aoki Y. Delineation of **LZTR1** mutation-positive patients with Noonan syndrome and identification of **LZTR1** binding to **RAF1-PPP1CB** complexes. **Hum Genet**. 138(1):21-35, 2019
- 4) Tamura A, Uemura S, Matsubara K, Kozuki E, Tanaka T, Nino N, Yokoi T, Saito A, Ishida T, Hasegawa D, Umeki I, Niihori T, Nakazawa Y, Koike K, Aoki Y, Kosaka Y. Co-occurrence of hypertrophic cardiomyopathy and juvenile myelomonocytic leukemia in a neonate with Noonan syndrome, leading to premature death. **Clin Case Rep**. 6(7):1202-1207, 2018

2. 学会発表

- 1) Shin-Ichi Inoue and Yoko Aoki. The basis of nutritional and metabolic problems in **RASopathies**:Lessons form mouse models 2018年7th International Meeting on Rare Disorders of the **RAS-MAPK** Pathway A workshop precedomg the **ESHG** conmmferemce Milan 2018 2018/6/15-16、国外

- 2) 青木洋子 「RASopathies～新しい疾患概念とその病態解明～」第42回日本小児皮膚科学会学術大会 特別講演 2018/7/14、国内
- 3) 青木洋子 「Noonan症候群をとりまく最新の話題」第52回日本小児内分泌学会学術集会イブニング教育セミナー2018/10/4、国内
- 4) 青木洋子 「RASopathies : 広がりゆく疾患概念とモデルマウス研究」第63回日本人類遺伝学会学術集会 シンポジウム11
New syndromes, New concepts
2018/10/12、国内

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（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

上顎・下顎の異常を主徴とする奇形症候群に関する研究

研究分担者 森山 啓司
国立大学法人東京医科歯科大学・大学院 歯学照合研究科 教授

研究要旨

鎖骨頭蓋異形成症（cleidocranial dysplasia：CCD）はRUNX2遺伝子変異による常染色体優性遺伝性の骨系統疾患であり、顎顔面形態の特徴では上顎骨の劣成長を伴う相対的な下顎前突が報告されているが、本邦において、その多くは症例報告にとどまっている。今回我々はCCD患者の成長期ならびに成長終了後の顎顔面形態の特徴について検討し、日本人CCDの顎顔面形態は成長期前後において類似した顎態パターンを示し、また過去の報告と異なる傾向を認めた。

A. 研究目的

鎖骨頭蓋異形成症（cleidocranial dysplasia：CCD）はRUNX2遺伝子変異による常染色体優性遺伝性の骨系統疾患であり、永久歯萌出遅延、乳歯晩期残存、過剰埋伏歯の存在などの口腔内所見を認める。顎顔面形態の特徴では上顎骨の劣成長を伴う相対的な下顎前突が報告されているが、本邦において、その多くは症例報告にとどまっている。今回我々はCCD患者の成長期ならびに成長終了後の顎顔面形態の特徴について検討し、新たな知見を得たので報告する。

B. 研究方法

当分野を受診した矯正歯科治療介入前のCCD患者22例〔男性13名、女性9名、評価時平均年齢16.4歳（6.0歳～39.3歳）〕の初診時および経過資料採得時の側面頭部X線規格写真を用いてセファロ分析（角度計測、距離計測）を行った。分析値は日本人標準値からstandard scoreを算出、中央値で評価した。15.0歳未満を成長期（GS）群〔11例（男性6名、女性5名）、平均年齢11.3歳（6.0歳～14.8歳）〕、15.0歳以上を成長終了（post-GS）群〔11例（男性7名、女性4名）、平均年齢21.4歳（15.6歳～39.3歳）〕と定義し、2群間においてMann-Whitney U-testを用いて統計学的に比較検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は東京医科歯科大学歯学部倫理委員会の承認を得て行われた（承認番号419号）

C. 研究結果

角度計測より、SNA、SNBの中央値は両群共に大きく、上下顎骨の前方位を伴う下顎前突を多く認め、これは過去の報告と異なる傾向となった。さらにpost-GS群ではGS群と比較したところ、SNAに有意差を認めた。距離計測では、両群共にPtm-A%、Ar-Go実長%の中央値は著しく大きく、N-Ans%、S-Bammの中央値は著しく小さい値を示した。

D. 考察

上顎骨体及び下顎枝高さの著しい増大、上顎骨高径の減少、短い後頭蓋底という特徴を認め、これらは過去の報告と同様の傾向となった。

E. 結論

日本人CCDの顎顔面形態は成長期前後において類似した顎態パターンを示し、また過去の報告と異なる傾向を認めた。日本人CCDの顎態の特徴や成長パターンに留意した矯正歯科治療を行う必要性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ahiko N, Baba Y, Tsuji M, Horikawa R, Moriyama K. Investigation of maxillofacial morphology and oral characteristics with Turner syndrome and early mixed dentition. *Congenital Anomalies* 2019; 59, 11-17
- 2) Matsuno S, Tsuji M, Hikita R, Matsumoto T, Baba Y, Moriyama K: Clinical study of dentocraniofacial characteristics in patients with

Williams syndrome. Congenital Anomalies 2018. in press.

- 3) Higashihori N, Takada JI, Katayanagi M, Takahashi Y, Moriyama K. Frequency of missing teeth and reduction of mesiodistal tooth width in Japanese patients with tooth agenesis. Progress in Orthodontics 2018; 19(1), 30
- 4) Takahashi Y, Higashihori N, Yasuda Y, Takada JI, Moriyama K. Examination of craniofacial morphology in Japanese patients with congenitally missing teeth: a cross-sectional study. Progress in Orthodontics 2018; 19(1), 38
- 5) Yamaji K, Morita J, Watanabe T, Gunjigake K, Nakatomi M, Shiga M, Ono K, Moriyama K, Kawamoto T. Maldevelopment of the submandibular gland in a mouse model of Apert syndrome. Developmental Dynamics 2018; 247(11), 1175-1185
- 6) 森山啓司. 顎顔面先天異常に対する歯科矯正学的アプローチ—頭蓋縫合早期癒合症の臨床・研究を中心に—. 中・四国矯正歯科学会雑誌, 2018; 30(1), 1-6

2. 学会発表

- 1) Ogura K, Kobayashi Y, Hikita R, Shoji A, Tsuji M, Moriyama K. Analysis of palatal morphology of craniosynostosis patients: Comparison between Apert syndrome and Crouzon syndrome. The 11th Asian Pacific Orthodontic Conference (APOC 2018), 2018年3月5日～7日, Boracay, Phillipines.
- 2) 富永千慧、松本力、辻美千子、森山啓司: 当分野を受診した鎖骨頭蓋異形成症患者の成長期前後における顎顔面形態の特徴. 第77回日本矯正歯科学会学術大会、2018年10月30日～11月1日、パシフィコ横浜.
- 3) 辻美千子、中久木康一、森山啓司: 過剰歯歯胚を早期に摘出した鎖骨頭蓋異形成症の1症例. 第58回日本先天異常学会学術集会、2018年7月27～29日、ベルサール新宿グランド.
- 4) 庄司あゆみ、辻美千子、木下由紀子、小倉健司、小林起穂、鈴木聖一、森山啓司: 口腔顎顔面領域の筋機能異常を有する先天異常疾患患者に対する口腔筋機能療法の試み. 日本人類遺伝学会第63回大会、2018年10月10～13日、パシフィコ横浜.

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（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

京浜地区成育医療施設としての支援機能
Beare-Stevenson症候群におけるTracheal cartilaginous sleeve

研究分担者 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

Apert症候群、Pfeiffer症候群、Crouzon症候群と同じFGFR2関連頭蓋骨縫合早期癒合症の一つであるBeare-Stevenson症候群の2例の医療管理についてまとめた。FGFR2関連頭蓋骨縫合早期癒合症の気道問題としてTracheal cartilaginous sleeve (TCS)がある。TCSは、先天性の気管の発生異常で、tracheal ringの癒合と背部の膜様部欠損を特徴として、固く肥厚した軟骨部分は気管としての柔軟性を欠如し、気道閉塞を来しやすい。Beare-Stevenson症候群はまれな疾患で、生命予後は不良であることが記載あるものの、具体的な記載が限られている。2例のTCSを合併したBeare-Stevenson症候群の経過から、FGFR2関連頭蓋骨縫合早期癒合症のなかでも特にBeare-Stevenson症候群は、TCS合併率が高く、そのことが予後に影響を与えている可能性が示唆された。

A. 研究目的

Beare-Stevenson症候群は、頭蓋骨縫合早期癒合症、脳回様の皮膚、発達遅滞を特徴とする希なFGFR2関連頭蓋骨縫合早期癒合症の一つである。FGFR2関連頭蓋骨縫合早期癒合症であるApert症候群、Pfeiffer症候群、Crouzon症候群とは臨床症状および遺伝子変異の位置の違いによって区別される。現在まで知られている主要な変異は、FGFR2 S372Y、およびY375Cである。他のFGFR2関連頭蓋骨縫合早期癒合症と比較して、生命予後は不良とされている。その原因の一つにtracheal cartilaginous sleeve (TCS)があげられているが、報告は限られている。tracheal cartilaginous sleeveは、先天性の気管の発生異常で、tracheal ringの癒合と背部の膜様部欠損を特徴として、固く肥厚した軟骨部分は気管としての柔軟性を欠如し、気道閉塞を来しやすい。対応としては、早期の診断と気管切開等による気道の確保が重要である。現在まで、Pfeiffer症候群、Apert症候群でのTCSは広く知られているが、Beare-Stevenson症候群でのTCSは、報告が限られている (Wenger et al., 2015)。今回、TCSを合併する2例のBeare-Stevenson症候群を経験したので、その管理と予後についてまとめた。

B. 研究方法

対象は上記の特徴的臨床症状から、診断を疑い、FGFR2 遺伝子シーケンス解析により確定

した2例のBeare-Stevenson症候群で、症例1は5歳女児、症例2は死亡時12歳の男児であった。それぞれ、経過のなかで診療として行われた画像検査等をまとめた。遺伝学的解析は、Beare-Stevenson症候群に特異的とされるS372Y、およびY375Cを含む領域を中心にサンガー法によりシーケンス解析を行った。(倫理面への配慮)

サンガー法による遺伝学的解析は、こども医療センター倫理審査において、承認を得たものである。検査前に十分な説明を行い、文書により同意のもとで解析を行った。解析にあたっては、全ての個人情報情報を潜在化した。

C. 研究結果

症例1は、出生後、後鼻腔狭窄により重度の呼吸障害を呈して呼吸管理をおこなった。乳児期の胸部・気管領域のCTで気管の背部への突出と気管リングの欠如を認め、TCSと診断した。その後、水頭症を来すChiari奇形を認めたことからVPシャントと頸髄除圧術を施行した。5歳ころから再び睡眠時無呼吸を来したことからTCSの悪化を推測したが、MRIにより脊髄圧迫の悪化を確認したことから除圧術を行った。乳児期にみとめたTCSでの気管変形・気管壁の突出はむしろ改善していた。遺伝学的解析でFGFR2のc.1124A>G (p.Tyr375Cys)を検出した。

症例2は、呼吸障害により日齢16に気管切開をおこなった12歳男児で、身体所見からBeare-Stevenson症候群と診断した。10歳ころから睡眠時無呼吸を認め、胸部・気管CTによりTCSと診断した。12歳時にTCSによる気管変形の結果、気管切開カニューレがはまり込むような陥凹が生じ、結果として気道閉塞を起こして突然死に至った。FGFR2解析によりc.1115C>G (p.Ser372Cys)を検出し、診断確定となった。病理所見では、気管軟骨の著しい異形成を確認した。

D. 考察

今回、TCSを合併した2例のBeare-Stevenson症候群を提示した。1例は乳児期早期から認められたものの、TCSによる呼吸障害は重症化しなかったものの、重度のChiari奇形による中枢性の呼吸障害が成長とともに顕在化し、呼吸管理を余儀なくされた。頸髄MRIおよび夜間呼吸モニターにより、呼吸障害が必ずしもTCSではなかったことを確認した。一方で、症例2は同様に新生児期より呼吸障害が著しく、典型的なTCSを認めたことから早期より気管切開をおこなったが、のちにTCSの特徴としての気管の柔軟性の欠如の結果気管カニューレの先端が陥凹した気管壁にはまり込むようになり、気道閉塞をきたして突然死に至った。剖検でもTCSの所見を確認した。

これまで、Pfeiffer症候群でのTCSはよく知られているが、Beare-Stevenson症候群でのTCSは、報告が限られている(Wenger et al., 2015; Ttater et al., 2015)。Beare-Stevenson症候群での生命予後を左右する要因について明記された報告は少ない。今回の2症例の経験から、TCSが要因として重要であることが推測された。一方で、中枢性の呼吸障害を来すChiari奇形も同様に重要な要因といえる。Apert症候群、Pfeiffer症候群、Crouzon症候群を含むFGFR2関連頭蓋骨縫合早期癒合症の合併症として考慮する必要がある。さらに、Beare-Stevenson症候群は極めてまれな疾患であるが、他のFGFR2関連疾患よりTCS合併の確率が高いことも推測できる。引き続きの症例の蓄積と定期的気道精査がFGFR2関連頭蓋骨縫合早期癒合症の管理上極めて重要であることが確認された。

E. 結論

TCSを合併した2例のBeare-Stevenson症候群を経験した。呼吸障害の要因としてTCSは極めて重要であるが、合わせて中枢性の要因も念頭に置き、総合的な医療管理が必要であることが確認された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hayashi S, Yokoi T, Hatano C, Enomoto Y, Tsurusaki Y, Naruto T, Kobayashi M, Ida H, Kurosawa K. Biallelic mutations of EGFR in a compound heterozygous state cause ectodermal dysplasia with severe skin defects and gastrointestinal dysfunction. *Hum Genome Var*. 2018 Jun 8;5:11. doi: 10.1038/s41439-018-0011-0. eCollection 2018.
- 2) Yokoi T, Enomoto Y, Tsurusaki Y, Naruto T, Kurosawa K. Nonsyndromic intellectual disability with novel heterozygous SCN2A mutation and epilepsy. *Hum Genome Var*. 2018 Jul 20;5:20. doi: 10.1038/s41439-018-0019-5
- 3) Yokoi T, Saito T, Nagai JI, Kurosawa K. 17q21.32-q22 Deletion in a girl with osteogenesis imperfecta, tricho-dento-osseous syndrome, and intellectual disability. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2019;59:51-52.
- 4) 黒澤健司 ヤング・シンプソン症候群 新薬と臨床 2018;67:1371-1374.
- 5) 黒澤健司 多発性翼状片症候群 日本臨床内分分泌症候群(第3版)IV 領域別症候群シリーズ4 443-445、2019
- 6) 黒澤健司 CHARGE症候群 日本臨床内分分泌症候群(第3版)IV 領域別症候群シリーズ4 p475-479、2019

2. 学会発表

- 1) 柊一哉、石川浩史、長瀬寛美、望月昭彦、西川智子、鶴崎美徳、黒澤健司 短肋骨異形成症と内臓錯位症候群を合併した一例(A case of short-rib dysplasia with heterotaxia) 日本人類遺伝学会第63回大会 2018.10.10-13 横浜
- 2) 横井貴之、榎本友美、鶴崎美徳、上原朋子、小崎健次郎、黒澤健司 Whole Exome Sequencingで遺伝学的に診断した皮膚症状の乏しいD群色素性乾皮症(Xeroderma pigmentosum group D without skin symptoms diagnosed with Whole Exome Sequencing) 日本人類遺伝学会第63回大会2018.10.10-13横浜
- 3) 池田頌子、望月昭彦、長瀬寛美、西川智子、村上博昭、黒田友紀子、黒澤健司、石川浩史 胎児超音波にて膀胱の腹腔外脱出を認め、出生後にGoltz症候群と診断した1例(Goltz syndrome with omphalocele: A case report.) 日本人類遺伝学会第63回大会 2018.10.10-13 横浜

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

集団外来を通じたウィリアムズ症候群・ソトス症候群患者家族支援

研究分担者 大橋 博文
埼玉県立小児医療センター遺伝科・科長兼部長

研究要旨

ウィリアムズ症候群ならびにソトス症候群の患者家族支援のために、埼玉県立小児医療センターの一つの診療形態である集団外来をそれぞれの疾患について開催した。1) ウィリアムズ症候群集団外来。開催日：平成30年9月14日。受診者：19家族（埼玉県内12家族、県外7家族）、患児年齢1歳～13歳、内容：講義「ウィリアムズ症候群の心血管疾患について」ならびに家族交流会。2) ソトス症候群集団外来。開催日：平成30年11月9日、受診家族：13家族（埼玉県内7家族、県外6家族）、患児年齢：1歳～15歳、内容：講義「作業療法の視点からみたソトス症候群の発達（幼少期を中心に）」ならびに家族交流会。この集団外来の取り組みは他にはあまり例がなく、患者家族への疾患情報提供による健康管理の増進ならびに家族交流による家族の心理支援ともなっている。このたびの2回の集団外来では、ウィリアムズ症候群受診者19人のうち11人が初回参加者であり、またソトス症候群受診者13家族のうち4家族が初回参加であった。集団外来の機会は疾患診断後に不安と孤独を抱えがちな家族への一つの支援としてのニーズが高いことが示唆された。3) その他の先天異常症候群集団外来。上記2疾患以外の先天異常症候群11疾患（ルビンシュタイン・タイビ症候群、ピット・ホプキンス症候群、歌舞伎症候群、アンジェルマン症候群、22q11.2欠失症候群、9p重複・9トリソミーモザイク症候群、プラダー・ウィリー症候群、ラッセル・シルバー症候群、コフィン・ローリー症候群、スミス・マギニス症候群、ヌーナン症候群）に関する集団外来も推進した。上記すべてを合わせると、参加家族総数は152家族、そのうち県外からの参加者が58家族あった。最多参加家族数は20家族（歌舞伎症候群）、最小は2家族（コフィン・ローリー症候群）であり、もっとも遠方からの参加者は、北海道（歌舞伎症候群）と九州（スミス・マギニス症候群）からであった。

A. 研究目的

先天異常症候群領域の指定難病等では患者のQOLはいまだ十分に向上しているとは言いがたい。そこには、稀少疾患であるための情報の少なさに加え、同じ疾患をもつ患者・家族がお互いに交流する機会をもつことも難しいことが、当事者の不安と孤独をより深刻なものにしていると考えられる。

そのような先天異常症候群領域の指定難病等のうち、ウィリアムズ症候群、ソトス症候群を中心に、そのQOLの向上につながる患者家族支援機能を埼玉地区成育医療施設として果たすことを本研究の目的とする。

B. 研究方法

2018年度を通して埼玉県立小児医療センターを受診する新規患者ならびに継続フォロー中の最診患者の診察と平行して、集団外来の開催

に向けてウィリアムズ症候群、ソトス症候群をもつ患者について情報の収集整理を行い、1)集団外来対象者のリストアップ、2)案内の郵送・ホームページへの情報掲載と申し込み受付、3)集団外来申込者の受付、4)集団外来の事前準備、5)集団外来当日のプログラム実施、6)集団外来の報告書作成、という手順で研究を実施した。また、この2疾患以外の11の先天異常症候群（ルビンシュタイン・タイビ症候群、ピット・ホプキンス症候群、歌舞伎症候群、アンジェルマン症候群、22q11.2欠失症候群、9p重複・9トリソミーモザイク症候群、プラダー・ウィリー症候群、ラッセル・シルバー症候群、コフィン・ローリー症候群、スミス・マギニス症候群、ヌーナン症候群）についても同様の手順で進めた。

表1. 2018年度 先天異常症候群集団外来

疾患	テーマ	参加家族	うち県外
ルビンシュタイン・タイビ症候群	疾患概要と健康管理	10	3
ピット・ホプキンス症候群	疾患概要と健康管理	6	4
カブキ症候群	社会福祉制度について(MSW)	20	14
アンジェルマン症候群	疾患概要と健康管理	10	1
22q11.2欠失症候群	22 Hurt Clubの活動について(家族会)	12	0
9p重複/9トリソミーモザイク	疾患概要と健康管理	12	4
プラダー・ウィリー症候群	味覚体験～変化するうま味を感じてみよう～(栄養部)	13	6
ラッセル・シルバー症候群	疾患概要と健康管理	10	5
コフィン・ローリー症候群	疾患概要と健康管理	2	1
ウィリアムズ症候群	ウィリアムズ症候群の心血管疾患について(循環器)	19	7
スミス・マギニス症候群	疾患概要と健康管理	8	4
ソトス症候群	作業療法の視点からみたソトス症候群の発達(幼少期を中心に)(作業療法)	13	6
ヌーナン症候群	低身長と成長ホルモン治療について(代謝内分泌科)	17	3
合計		152	58

(倫理面への配慮)

本研究では人を対象にした遺伝学的検査の実施等はない。

C. 研究結果

- 1) ウィリアムズ症候群集団外来。開催日：平成30年9月14日。受診者：19家族（埼玉県内12家族、県外7家族）、患児年齢1歳～13歳、内容：講義「ウィリアムズ症候群の心血管疾患について」ならびに家族交流会。
- 2) ソトス症候群集団外来。開催日：平成30年11月9日、受診家族：13家族（埼玉県内7家族、県外6家族）、患児年齢：1歳～15歳、内容：講義「作業療法の視点からみたソトス症候群の発達(幼少期を中心に)」ならびに家族交流会、の構成であった。
- 3) その他の先天異常症候群集団外来。上記2疾患以外の先天異常症候群11疾患（ルビンシュタイン・タイビ症候群、ピット・ホプキンス症候群、歌舞伎症候群、アンジェルマン症候群、22q11.2欠失症候群、9p重複・9トリソミーモザイク症候群、プラダー・ウィリー症候群、ラッセル・シルバー症候群、コフィン・ローリー症候群、スミス・マギニス症候群、ヌーナン症候群）に関する集団外来も開催した。

上記すべてを合わせると、参加家族総数は152家族、そのうち県外からの参加者が58家族であった。最多参加家族数は20家族（歌舞伎症候群）、最小は2家族（コフィン・ローリー症候群）であり、もっとも遠方からの参加者は、北

海道（歌舞伎症候群）と九州（スミス・マギニス症候群）からであった。

D. 考察

このたびの2回の集団外来では、ウィリアムズ症候群受診者19人のうち11人が初回参加者であり、またソトス症候群受診者13家族のうち4家族が初回参加であった。集団外来の機会は疾患診断後に不安と孤独を抱えがちな家族の一つの支援として重要であることが示唆された。

集団外来時に作成した資料（ウィリアムズ症候群は心血管病変、ソトス症候群は発達支援に関わる内容）については、今後の個別診療への活用、ひいてはホームページ等での幅広い情報提供等にもつながるように、「稀少疾患情報センター」の機能と位置づけて展開を検討したい。

E. 結論

ウィリアムズ症候群集団外来、ソトス症候群集団外来、ならびにその他11疾患の先天異常症候群の集団外来を推進した。この集団外来の取り組みは他にはあまり例がなく、患者家族への疾患情報提供による健康管理の増進ならびに家族交流による家族の心理支援ともなっている。先天異常症候群のQOL向上には、医学的情報のみならず心理支援も含めた包括的診療が望まれる。個別診療と集団外来を連携させる診療体系は地域における患者家族のQOL向上の一助になると考える。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Guo L, Bertola DR, Takanohashi A, Saito A, Segawa Y, Yokota T, Ishibashi S, Nishida Y, Yamamoto GL, Franco JFDS, Honjo RS, Kim CA, Musso CM, Timmons M, Pizzino A, Taft RJ, Lajoie B, Knight MA, Fischbeck KH, Singleton AB, Ferreira CR, Wang Z, Yan L, Garbern JY, Simsek-Kiper PO, Ohashi H, Robey PG, Boyde A, Matsumoto N, Miyake N, Spranger J, Schiffmann R, Vanderver A, Nishimura G, Passos-Bueno MRDS, Simons C, Ishikawa K, Ikegawa S. Bi-allelic CSF1R Mutations Cause Skeletal Dysplasia of Dysosteosclerosis-Pyle Disease Spectrum and Degenerative Encephalopathy with Brain Malformation. Am J Hum Genet. 2019 doi: 10.1016/j.ajhg.2019.03.004. [Epub ahead of print]
- 2) Umeki I, Niihori T, Abe T, Kanno SI, Okamoto N, Mizuno S, Kurosawa K, Nagasaki K, Yoshida M, Ohashi H, Inoue SI, Matsubara Y, Fujiwara I, Kure S, Aoki Y. Delineation of LZTR1 mutation-positive patients with Noonan syndrome and identification of LZTR1 binding to RAF1-PPP1CB complexes. Hum Genet. 2019;138(1):21-35
- 3) Motojima T, Fujii K, Ohashi H, Arakawa H. Catathrenia in Pitt-Hopkins syndrome associated with 18q interstitial deletion. Pediatr Int. 2018; 60(5):479-481
- 4) Matsuura R, Hamano SI, Iwamoto T, Shimizu K, Ohashi H. First Patient With Salla Disease Confirmed by Genomic Analysis in Japan. Pediatr Neurol. 2018;

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（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

エーラス・ダンロス症候群など結合織の異常を主徴とする奇形症候群
およびコフィン・シリス症候群

研究分担者 古庄 知己
国立大学法人信州大学医学部遺伝医学教室・教授

研究要旨

EDSは、皮膚・皮膚の過伸展性、各種組織の脆弱性を特徴とする先天性疾患の総称であり、1/5000人の頻度で見られる。本分担研究者も参画しているInternational Consortium on EDS and Related Disordersの国際会議を経て、13の病型分類からなる新たな命名法（The 2017 International Classification of the Ehlers-Danlos Syndromes）が作成され（Malfait, Kosho, et al., Am J Med Genet C Semin Med Genet 175: 8-26, 2017）、平成29年度に引き続き、患者会での講演、各種学会・研究会での講演の機会を通じて、これの普及に取り組んできた。唯一原因遺伝子が同定されていない関節（過可動）型EDSでは、新国際分類と本邦における指定難病の診断基準に重大な齟齬（本邦の診断基準にある*TNXB*変異は、新分類ではClassical-like EDSと分類されており、異なる病型を示すものとなっている）があり、患者会および臨床現場では深刻な問題となっている。また、信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センターにおいて、平成29年7月より、保険収載された遺伝学的検査および保険収載されていないが指定難病等臨床的有用性が高い遺伝学的検査（自費）の臨床運用（クリニカルシーケンス）が軌道に乗っており、EDSまたは類縁結合組織疾患が疑われる患者に対する次世代シーケンスによる網羅的な候補遺伝子解析が、診療として実施されている（クリニカルシーケンス）。研究分担者が発見し、疾患概念を確立した筋拘縮型EDSに関して、国内共同研究により、脊椎病変の自然歴（Uehara et al., Am J Med Genet A 176: 2331-2341, 2018）および皮膚超微細構造（Hirose et al., BBA-GS 1863: 623-631, 2019）を明らかにした。

コフィン・シリス症候群（Coffin-Siris syndrome ; CSS）は、発達遅滞、知的障害、顔貌上の特徴、摂食障害、易感染性、第5指・趾の爪および末節骨の低（無）形成を特徴とするまれな先天奇形症候群である。平成24年、横浜市立大学の研究チームらにより、CSSがBRG1-およびBRM-関連因子（BAF）複合体構成タンパクをコードする遺伝子群のヘテロ接合性変異により発症することが示され、研究分担者ら日本の共同研究チームにより遺伝子型・表現型の概要が提唱された。信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センターでは、平成29年度から、全CSS原因遺伝子を含む知的障害関連遺伝子を搭載したカスタムパネルを用いた次世代シーケンス解析を継続している。これまでの貢献が評価され、Management of Genetic Syndromesの第4版において本症候群の総説を執筆した。さらに、オランダ人共同研究者のSanten博士が統括したARID1B異常症に関する世界規模の多施設共同研究に参加し、エビデンス創出に貢献した（van der Sluijs, Kosho, Santen et al., Genet Med [Epub ahead of print]）。

信州大学医学部附属病院（遺伝子医療研究センター、小児科）は、長野県立こども病院と共同で、長野県内の小児期発症遺伝性・先天性疾患患者における診療の核となっている。県内に2つある小児専門療育センターにも遺伝専門外来を置いている。これにより、県全体の地域中核病院からの紹介に対応できる体制を構築している。平成30年度、長野県立こども病院に遺伝科常勤医師が着任したことを契機に、小児期発症遺伝性・先天性疾患患者の診療体制が充実したものとなった。マイクロアレイ染色体検査の解析支援を通じて、新潟大学小児科への診療支援および共同研究体制を強化した。

A. 研究目的

エーラス・ダンロス症候群 (Ehlers-Danlos syndrome ; EDS)

EDSは、皮膚・皮膚の過伸展性、各種組織の脆弱性を特徴とする先天性疾患の総称であり、1/5000人の頻度で見られる。1997年に Villefrancheで開催された国際命名会議により、古典型 (Classical type)、関節型 (Hypermobility type)、血管型 (Vascular type)、後側彎型 (Kyphoscoliosis type)、多発関節弛緩型 (Arthrochalasia type)、皮膚弛緩型 (Dermatosparaxis type) の6つの主要病型およびその他の病型に分類された (Beighton et al., Am J Med Genet 77: 31-37, 1998)。その後、新たな病型が、その遺伝学的、生化学的基盤とともに相次いで発見され、それらが必ずしも主要病型よりも低頻度という訳ではないことが明らかになってきた。こうしたことを背景に、本分担研究者も参加している International Consortium on EDS and Related Disordersのweb会議 (Board Member会議、Rare Type Committee会議) および平成28年5月開催のNew Yorkでの国際会議 (2016 International Symposium) を経て、新たな命名法 (The 2017 International Classification of the Ehlers-Danlos Syndromes) が作成された (Malfait, Kosho, et al., Am J Med Genet C Semin Med Genet 175: 8-26, 2017)。以下、新分類を示す。

1. Classical EDS (古典型 EDS)
2. Classical-like EDS (類古典型 EDS)
3. Cardiac-valvular EDS (心臓弁型 EDS)
4. Vascular EDS (血管型 EDS)
5. Hypermobility EDS (関節可動亢進型)
6. Arthrochalasia EDS (多発関節弛緩型)
7. Dermatosparaxis EDS (皮膚脆弱型)
8. Kyphoscoliosis EDS (後側彎型)
9. Brittle Cornea Syndrome (脆弱角膜症候群)
10. Spondylodysplastic EDS (脊椎異形成型 EDS)
11. Musculocontractural EDS (筋拘縮型)
12. Myopathic EDS (ミオパチー型)
13. Periodontal EDS (歯周型 EDS)

平成30年度の目的は、(1) 全世界のEDS communityとの連携を維持・発展し、新たな命名法および分類基準を国内診療に導入するとともに、国内の専門家として関係学会に、また支援者として患者会にも発信していくこと、(2) 臨床的にEDSまたは類縁結合組織疾患が疑われる患者に対して次世代シーケンスによる網羅的な遺伝子解析を行い、その臨床的有用性を検討することである。

コフィン・シリシ症候群 (Coffin-Siris syndrome ; CSS)

CSSは、発達遅滞、知的障害、顔貌上の特徴 (粗な顔貌と称される)、摂食障害、易感染性、第5指・趾の爪および末節骨の低 (無) 形成を特徴とするまれな先天奇形症候群である。2012年、横浜市立大学大学院医学研究科遺伝学 (松本直通教授、三宅紀子准教授) を中心としたALL JAPANの臨床的・基礎的研究により、CSSがBRG1およびBRM-関連因子 (BAF) 複合体構成タンパクをコードする遺伝子SMARCB1 (22q11.23)、SMARCA4 (19p13.2)、SMARCE1 (17q21.2)、ARID1A (1p36.11)、ARID1B (6p25.3) のヘテロ接合性変異により発症することが明らかになった (Tsurusaki et al., Nat Genet 44: 376-378, 2012)。同時に、ARID1Bに関しては、オランダのSanten博士を中心とした欧州のチームによっても明らかになった。その後、BAF複合体に関連するPHF6、SOX11などの変異もCSSを引き起こすことが示された

(Wieczorek et al., Hum Molec Genet 22: 5121-5135, 2013; Tsurusaki et al., Nat Commun 5: 4011, 2014)。本分担研究者は、CSS患者における遺伝子型-表現型相関を明らかにした (Kosho et al., Am J Med Genet A 161: 1221-1237, 2013)。さらに、国際共同研究に基づくCSSおよび類縁疾患の最新エビデンスをまとめ、American Journal of Medical Genetics Part Cの特集号を編者 (三宅紀子准教授と共同) として企画出版した (Kosho et al., Am J Med Genet Part C Semin Med 166C: 241-251, 2014; Kosho et al., Am J Med Genet Part C Semin Med 166C: 262-275, 2014)。

平成30年度の目的は、(1) 遺伝学的に診断されたCSS患者の収集を継続すること、(2) CSS研究者として、世界の臨床・基礎研究をリードすることである。

上信越地区成育医療施設としての支援機能

信州大学医学部附属病院 (遺伝子医療研究センター、小児科) は、長野県立こども病院と共同で、長野県内の小児期発症遺伝性・先天性疾患患者における診療の核となっている。県内に2つある小児専門療育センターにも遺伝専門外来を置いている。これにより、県全体の地域中核病院からの紹介に対応できる体制を構築している。

新潟県における小児期発症遺伝性・先天性疾患患者における診療の核として、新潟大学小児科が機能しており、同大学に集積する新潟県内患者のコンサルテーションに対応する体制を構築してきた。

平成30年度の目的は、こうした上信越地区成育医療施設として地区全体の遺伝性・先天性疾患患者に対する医療向上のための体制を維持・発展することである。

B. 研究方法

エーラス・ダンロス症候群 (Ehlers-Danlos syndrome ; EDS)

(1) 本分担研究者は、International Consortium on EDS and Related Disorders における東アジア唯一の Medical and Scientific Board Member として (<https://www.ehlers-danlos.com/>)、その活動に参加し、最先端の問題点を共有・検討してきた。国内では、平成 29 年に引き続き、各種関連学会、患者会等で 2017 年策定の新たな命名法・分類法を発信した。

(2) 信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センターでは、EDS または類縁結合組織疾患が疑われる患者に対する次世代シーケンシングによる網羅的な候補遺伝子解析を、2017 年の新分類に準拠したカスタムパネルを用いて、平成 29 年に引き続き、診療として実施してきた (クリニカルシーケンシング)。

コフィン・シリス症候群 (Coffin-Siris syndrome ; CSS)

(1) 信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センター、信州大学小児科、長野県立こども病院を中心に、臨床的に CSS が疑われる患者の収集を継続した。一次スクリーニングは、信州大学医学部遺伝医学教室 (高野亨子博士) が独自に開発した、全 CSS 原因遺伝子を含む知的障害関連遺伝子を搭載したカスタムパネルを用いた次世代シーケンシングによる PGM による遺伝子解析) において行った。二次スクリーニングは、横浜市立大学の研究チーム (三宅紀子博士との共同研究) によりエクソーム解析である。

(2) CSS 研究者として、世界の CSS 研究推進に貢献する。遺伝性・先天性疾患のバイブルとして世界中で利用されている Management of Genetic Syndromes の第 4 版における CSS の章を、横浜市大の三宅博士とともに執筆した。また、オランダ人共同研究者の Santen 博士が統括した ARID1B 異常症に関する世界規模の多施設共同研究に参加した (van der Sluijs et al., Genet Med 2018)。

上信越地区成育医療施設としての支援機能

信州大学医学部附属病院 (遺伝子医療研究センター、小児科) において、長野県立こども病院と共同して、長野県内の小児期発症遺伝性・先天性疾患患者における診療を推進した。

新潟大学小児科に協力して、新潟県内の小児期発症遺伝性・先天性疾患患者における診療の推進に協力した。

(倫理面への配慮)

本研究は、遺伝性・先天性疾患に関する、人を対象とした臨床研究及び遺伝子解析研究からなる。研究全体として、ヘルシンキ宣言の遵守を大原則とする。分担研究者は、APRIN による e-learning を通じて研究者の行動規範教育を受けている。

【臨床研究】文部科学省・厚生労働省による「人を対象とする医学的研究に関する倫理指針 (平成 26 年 12 月 22 日改正、平成 29 年 5 月 30 日一部改正)」を遵守する。患者の臨床情報収集、遺伝子解析、病態解析研究においては、その生命・健康・プライバシー (個人情報)・尊厳を守ること、十分に説明し自由意志による同意を得ることを徹底する。一部は、信州大学医学部医倫理委員会において「信州大学医学部附属病院における遺伝性結合組織疾患の臨床・ゲノム情報統合データベースの構築」(代表者：古庄知己) (受付番号 3789) として承認されている。

【遺伝子解析研究】文部科学省・厚生労働省・経済産業省による「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 (平成 25 年 2 月 8 日全部改正、平成 29 年 5 月 30 日一部改正)」を遵守する。個人の尊厳、プライバシー (個人情報) の保護、十分な説明と自由意志による同意を得ることを徹底する。関連の遺伝子解析研究は、信州大学医学部遺伝子解析倫理委員会において、「ゲノムバリエーションの分子細胞遺伝学的/分子遺伝学的解析と病態に関する研究」(代表者：涌井敬子) (受付番号 515)、「遺伝性・先天性疾患に対するクリニカルシーケンシング」(代表者：古庄知己) (受付番号 583)、「遺伝性結合組織疾患の病態解明」(代表者：古庄知己) (承認番号 628) として承認されている。

C. 研究結果

エーラス・ダンロス症候群 (Ehlers-Danlos syndrome ; EDS)

(1) 平成 30 年 4 月 28-29 日、英国 Watford にて International Consortium on EDS and Related Disorders の Medical and Scientific Board Meeting が開催され、参加し、Board に関する事項、The EDS Society が主催する研究費採択

者の検討、百万ドル遺伝子発見プロジェクト（関節型 EDS に関する）、世界中で開催されている各種 Meetings に関する事項、データ収集に関する事項、患者登録に関する事項、遺伝子解析カスタムパネルの開発に関する事項などについて討議した。

国内では、患者会での講演、各種学会・研究会での講演の機会に、新命名法・分類法を発表し、その周知に努めてきた。

(2) 信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センターでは、平成 29 年 7 月より、保険収載された遺伝学的検査および保険収載されていないが指定難病等臨床の有用性が高い遺伝学的検査（自費）の臨床運用（クリニカルシーケンス）を開始した。平成 30 年度、自施設のみならず、他施設からの受託体制も確立した（長野県立こども病院、東京女子医大、千葉大、北里大、金沢医大、鳥取大、三重大、鳥取大、島根大）。古典型、血管型 EDS はコンスタントに発見されている。新たに筋拘縮型 EDS (*CHST14*、*DSE*) も発見された。

コフィン・シリス症候群 (Coffin-Siris syndrome ; CSS)

(1) 信州大学医学部遺伝医学教室における、知的障害関連遺伝子搭載パネル解析による CSS の遺伝学的スクリーニングを行ってきた。平成 30 年、新規症例は見出せなかった。

(2) オランダ人共同研究者の Santen 博士が統括した *ARID1B* 異常症に関する世界規模の多施設共同研究に参加、本邦症例の臨床情報を提供した。合計、*ARID1B* 関連 CSS 患者 79 人、*ARID1B* 関連知的障害患者 64 人が見出され、その臨床像がまとめられた。CSS 関連症状として、濃い眉毛、長い睫毛、厚い鼻翼、長い and/or 幅広い人中、小さい爪、小さいまたは欠損した第 5 指末節、多毛などがあり、*ARID1B* 関連 CSS 患者群において、*ARID1B* 関連知的障害患者群より頻度が高かった (van der Sluijs et al., Genet Med 2018)。

上信越地区成育医療施設としての支援機能

平成 30 年度新潟大学小児科からのマイクロアレイ染色体検査を受託し、解析を実施した。これまでで明らかな病的コピー数異常は検出されていない。

D. 考察

エーラス・ダンロス症候群 (Ehlers-Danlos syndrome ; EDS)

(1) 2017 年出版の新国際命名法・分類法は、臨床現場や家族会にも浸透してきていると思われる

る。しかしながら、13 病型のなかで唯一原因遺伝子が同定されていない関節（過可動）

(Hypermobility) 型の臨床診断において、国内の指定難病制度の中で規定された診断基準との間の齟齬が修正されないために深刻化しているのが現状である。患者会 (JEFA) から、現場の混乱や患者の苦しみが伝えられている。最も重大な問題は次のとおりである。国内の指定難病制度における診断基準には、*TNXB* 変異が必須と記載されているが、新国際命名法・分類法では、*TNXB* 変異を有するのは類古典型

(Classical-like) EDS と整理され、関節型 EDS とは全く異なる疾患概念になっている。なお、新国際命名法・分類法では、従来診断されてきた患者が含まれなくなったという事態は確かにあった（家族歴がない場合、「基準 2」の「症状 A」が 5 項目を満たさなければならないが、満たさない患者がしばしばいるため）。新国際命名法・分類法における関節型および類古典型の診断基準を下記に示す。

【関節型 EDS の診断基準】

基準 (Criterion) 1 および基準 2 および基準 3

基準 1 : 全身関節過可動 (Generalized Joint Hypermobility : GJH)

Beighton スコア：思春期前では 6 以上、思春期男性および 50 までの女性では 5 以上、50 歳以上では 4 以上

基準 2 : 以下の症状を 2 つ以上、例えば

- A および B
- A および C
- B および C
- A および B および C

症状 A : より全身的な結合組織疾患を示す系統的な症状群（合計 5 項目が必須）

- ・通常ではない柔らかさを持った、または、ベルベット状の皮膚
- ・軽度の皮膚過伸展性
- ・説明のつかない皮膚線条、例えば青春期（思春期～成人期）、男性または思春期前の女性、における背部、鼠径部、大腿部、乳房および/または腹部の広い線条 (*striae distensae*) や赤い線条 (*rubrae*) のようなもの（明らかな体脂肪や体重の増加や減少に関する病歴・自然歴・経過がある）
- ・踵における両側の圧迫性丘疹 (*piezogenic papules*)
- ・反復性または多発性の腹壁ヘルニア（臍、鼠径、すね等）

・2か所以上の萎縮性癍痕があるが、古典型 EDS に見られるような真に紙のような (papyraceous)、および/または、血鉄素様の癍痕はない

・病的肥満、あるいは、他の背景となる医学的状態の病歴がない状況での、小児、男性、出産経験のない女性における骨盤臓器脱、直腸脱、および/または、子宮脱

- ・歯の叢生、および、高くまたは狭い口蓋
- ・以下の1つ以上の所見で示されるくも状指、
(i) 両側の手首サイン (Steinberg サイン) 陽性、
(ii) 両側の親指サイン (Walker サイン) 陽性
腕の長さ (arm span) /身長比 ≥ 1.05
- ・厳密な心エコー基準に基づく軽度以上の僧帽弁逸脱
- ・Z-スコア $>+2$ の大動脈基部拡張

症状 B：本診断基準を独立に満たす1人以上の一度近親者の罹患を伴う家族歴

症状 C：筋骨格系の合併症（少なくとも1項目が必須）

毎日繰り返され、最低3か月以上持続する、2つ以上の四肢筋骨格系の疼痛

3か月以上持続する慢性で広範囲な疼痛

外傷のない状態での関節脱臼の反復、または、明らかな関節の不安定性 (a または b)

a. 同一関節における3回以上の非外傷性脱臼、または、2つの異なる関節において異なる時に生じた2回以上の非外傷性脱臼

b. 外傷とは無関係な2つ以上の部位における、医学的に確定した関節不安定性

基準3：全て満たさなければならない前提条件

皮膚脆弱性がないこと、あれば他の病型を考慮

自己免疫性リウマチ疾患を含め、他の遺伝性または後天性結合組織疾患を除外。後天性の結合組織疾患を持つ患者において、hEDS との追加診断には、基準2における症状 A および症状 B 両方を満たすことが必要であり、症状 C (慢性疼痛および/または不安定性) は考慮されない

神経筋疾患 (ミオパチー型 EDS、Bethlem ミオパチーなど)、他の遺伝性結合組織疾患 (他の EDS 病型、Loeys-Dietz 症候群、Marfan 症候群など)、骨異形成症 (骨形成不全症など) を含め、筋緊張低下や結合組織弛緩に伴い関節可動亢進を呈する他の診断の除外。これらの除外診断は、病歴、身体所見、および/または、分子遺伝学的検査に基づく。

【類古典型 EDS (cEDS) の診断基準】
大基準

(1) ベルベット様の感触を伴うが、萎縮性癍痕を伴わない皮膚過伸展性

(2) 反復性脱臼 (最も頻度が高いのは肩と足首) を伴うこともあれば、伴わないこともある全身関節過可動

(3) 易出血性

小基準

(1) 足の変形：幅広い/肉付きのよい足先 (forefoot)、過剰皮膚を伴った単趾症、扁平足、外反母趾、圧迫性丘疹 (piezogenic papules)

(2) 心不全を伴わない下肢の浮腫

(3) 軽度の遠位および近位筋力低下

(4) 軸索型ポリニューロパチー

(5) 手足の筋萎縮

(6) 早老症様の手、マレット指 (mallet fingers)、屈指症、単指症

(7) 膣/子宮/直腸脱

cEDS を示唆する最小限の診断基準

上記3つの大基準および常染色体劣性遺伝に矛盾しない家族歴

最終診断には分子遺伝学的検査が必須

TNXB

(2) 遺伝性結合組織疾患の網羅的遺伝子解析はクリニカルシーケンスとして診療的運用が継続できており、かつ、研究面でも新規に筋拘縮型 EDS を発見するなど成果が上がっている。世界の診療および遺伝子解析拠点施設の1つとして機能しているといえる。

コフィン・シリシ症候群 (Coffin-Siris syndrome ; CSS)

(1) 平成30年度、新規のCSS患者は見出せなかったが、知的障害関連遺伝子搭載パネル解析によるCSSの遺伝学的スクリーニングは、CSS患者を見出す有用なリクルート方策であると考えられ、引き続き実施していく。

(2) 全世界規模のARID1B異常症に関する共同研究に参加する機会を得て、臨床像を包括的に把握することができた。

上信越地区成育医療施設としての支援機能

マイクロアレイ解析の受託を行い、新潟地区の遺伝学的解析に貢献することができた。

E. 結論

エーラス・ダンロス症候群 (Ehlers-Danlos syndrome ; EDS)

本研究分担者は、International Consortium on EDS and Related Disorders の一員として、世界の EDS 診療、研究の推進に貢献してきた。信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センターでは、EDS を含めた遺伝性結合組織疾患の臨床面・解析面含めた世界的拠点となっている。2017 年出版の新命名法・分類法において、関節型は原因不明であることが明示され、詳細な臨床診断基準が示されているが、本邦の指定難病診断基準においては新命名法・分類法では類古典型の原因遺伝子と位置付けられている *TNXB* を現在も原因遺伝子として必須項目にしている。この齟齬が現場の深刻な混乱を招いており、早急な修正が望まれる。

コフィン・シリス症候群 (Coffin-Siris syndrome ; CSS)

CSS の責任遺伝子を含めた知的障害関連遺伝子搭載パネル解析により、CSS 患者を見出す体制が維持されている。Management of Genetic Syndromes の第 4 版執筆や ARID1B 異常症の国際共同研究への参加を通じて、国際的な貢献をしてきた。

上信越地区成育医療施設としての支援機能

マイクロアレイ解析の受託を通じて、新潟大学小児科を窓口とする同地域の小児期発症遺伝性・先天性疾患の医療に貢献できた。

F. 研究発表

Equal contribution; Corresponding author

1. 論文発表

- 1) Yamaguchi T#, Takano K#, Inaba Y, Morikawa M, Motobayashi M, Kawamura R, Wakui K, Nishi E, Hirabayashi S, Fukushima Y, Kato H, Takahashi J, **Kosho T**. PIEZO2 deficiency is a recognizable arthrogryposis syndrome: a new case and literature review. Am J Med Genet A 2018 May;176(5):1137-1144. doi: 10.1002/ajmg.a.38678.PMID: 29681109
- 2) Ogawa Y, Nakamura K b, Ezawa N, Yamaguchi T, Yoshinaga T, Miyazaki D, **Kosho T**, Sekijima T. A novel CACNA1A nonsense variant in a patient presenting with paroxysmal exertion-induced dyskinesia. J Neurol Sci 399: 214-216, 2019
- 3) Hirose T#, Takahashi N, Tangkawattana P, Minaguchi J, Mizumoto S, Yamada S, Miyake N, Hayashi S, Hatamochi A, Nakayama J, Yamaguchi T, Hashimoto A, Nomura Y, Takehana K, **Kosho T** Watanabe T. Structural alteration of glycosaminoglycan side chains and spatial disorganization of collagen networks in the skin of patients with mcEDS-CHST14. Biochim Biophys Acta Gen Subj 1863: 623-631, 2019
- 4) Uehara M, **Kosho T**, Yamamoto N, Takahashi HE, Shimakura T, Nakayama J, Kato H, Takahashi J. Spinal manifestations in 12 patients with musculocontractural Ehlers-Danlos syndrome caused by CHST14/D4ST1 deficiency (mcEDS-CHST14). Am J Med Genet A. 2018 176(11):2331-2341.
- 5) Koitabashi N#, Yamaguchi T#, Fukui D, Nakano T, Umeyama A, Toda K, Funada R, Okada K, Hatamochi A, **Kosho T**, Kurabayashi M. Peripartum Iliac Arterial Aneurysm and Rupture in a Patient with Vascular Ehlers-Danlos Syndrome Diagnosed by Next Generation Sequencing. Int Heart J 2018 Sep 59(5): 1180-1185.
- 6) Nishi E#, Takasugi M, Kawamura R, Shibuya S, Takamizawa S, Hiroma T, Nakamura T, **Kosho T**. Clinical course of children with trisomy 13 receiving intensive neonatal and pediatric treatment. Am J Med Genet A. 2018:176(9):1941-1949.
- 7) Morokawa H#, Kamiya M#, Wakui K, Kobayashi M, Kurata T, Matsuda K, Kawamura R, Kanno H, Fukushima Y, Nakazawa Y, **Kosho T**. Myelodysplastic syndrome in an infant with constitutional pure duplication 1q41-qter. Hum Genome Var. 2018 May 21;5:6. doi: 10.1038/s41439-018-0008-8. eCollection 2018.
- 8) Shibuya S, Miyake Y, Takamizawa S, Nishi E, Yoshizawa K, Hatata T, Yoshizawa K, Fujita K, Noguchi M, Ohata J, Hiroma T, Nakamura T, **Kosho T**. Safety and efficacy of noncardiac surgical procedures in the management of patients with trisomy 13: A single institution-based detailed clinical observation. Am J Med Genet A. 2018 May;176(5):1137-1144. doi: 10.1002/ajmg.a.38678.PMID: 29681109
- 9) van der Sluijs EPJ, Jansen S, Vergano SA, Adachi-Fukuda M, Alanay Y, AlKindy A, Baban A, Bayat A, Beck-Wödl S, Berry K, Bijlsma EK, Bok LA, Brouwer AFJ, van der Burgt I, Campeau PM, Canham N, Chrzanowska K, Chu YWY, Chung BHY, Dahan K, De Rademaeker M, Destree A, Dudding-Byth T, Earl R, Elcioglu N, Elias ER, Fagerberg C, Gardham A, Gener B, Gerkes EH, Grasshoff U, van Haeringen A, Heitink KR, Herkert JC, den Hollander NS, Horn D, Hunt D, Kant SG, Kato M, Kayserili H, Kersseboom R, Kilic E, Krajewska-Walasek M, Lammers K, Laulund LW, Lederer D, Lees M, López-González V, Maas S, Mancini GMS, Marcelis C, Martinez F, Maystadt I, McGuire M, McKee S, Mehta S, Metcalfe K, Milunsky J, Mizuno S, Moeschler JB, Netzer C, Ockeloen CW, Oehl-Jaschkowitz B, Okamoto N, Olminkhof SNM, Orellana C, Pasquier L,

Pottinger C, Rieher V, Robertson SP, Roifman M, Rooryck C, Ropers FG, Rosello M, Ruivenkamp CAL, Sagioglu MS, Sallevelt SCEH, Sanchis Calvo A, Simsek-Kiper PO, Soares G, Solache L, Mujgan Sonmez F, Splitt M, Steenbeek D, Stegmann APA, Stumpel CTRM, Tanabe S, Uctepe E, Utine GE, Veenstra-Knol HE, Venkateswaran S, Vilain C, Vincent-Delorme C, Vulto-van Silfhout AT, Wheeler P, Wilson GN, Wilson LC, Wollnik B, Kosho T, Wieczorek D, Eichler E, Pfundt R, de Vries BBA, Clayton-Smith J, Santen GWE. The ARID1B spectrum in 143 patients: from nonsyndromic intellectual disability to Coffin-Siris syndrome. *Genet Med*. 2018 Nov 8. doi: 10.1038/s41436-018-0330-z. [Epub ahead of print]

- 10) Kawakami T, Nakazawa H, Kawakami F, Matsuzawa S, Sudo Y, Sakai H, Nishina S, Senoo N, Senoo Y, Komatsu M, Umemura T, Yamaguchi T, Kosho T, Fujiwara T, Harigae H, Ishida F. [Successful treatment of X-linked sideroblastic anemia with ALAS2 R452H mutation using vitamin B6]. *Rinsho Ketsueki*. 59(4) 401-406. 2018
- 11) Kumaki D, Nakamura Y, Sakai N, Kosho T, Nakamura A, Hirabayashi S, Suzuki T, Kamimura M, Kato H. Efficacy of Denosumab for Glucocorticoid-Induced Osteoporosis in an Adolescent Patient with Duchenne Muscular Dystrophy: A Case Report. *JBS Case Connect*. 8(2) e22. 2018 Apr-Jun
- 12) 家里明日美、黄瀬恵美子、石川真澄、山本佳那、大場崇旦、伊藤勅子、金井敏晴、前野一真、山下浩美、高野亨子、鹿島大靖、菊地範彦、宮本強、塩沢丹里、福嶋義光、伊藤研一、古庄知己。遺伝性乳がん卵巣がん症候群における遺伝カウンセリング受診者の臨床的特徴：信州大学医学部附属病院における20年間の取り組みから。日本遺伝カウンセリング学会誌。39 (1)。53-59, 2018

2. 学会発表

- 1) ゲノム医療の組織構築と人材育成，古庄知己，第153回日本医学会シンポジウム，2018/6/2，東京
- 2) がんゲノム医療について，古庄知己，がん寺子屋勉強会@長野市民病院，2018/6/7，長野
- 3) エーラス・ダンロス症候群、世界の動向，古庄知己，2018年度JEFA会合（医療講演会・交流会），2018/6/9，埼玉

- 4) がんクリニカルシーケンスの現状と課題，古庄知己，第10回長野臨床腫瘍懇話会，2018/6/23，長野
- 5) 次世代シーケンスの臨床応用，古庄知己，第42回日本遺伝カウンセリング学会学術集会，2018/6/29，宮城
- 6) CHST14変異に基づく筋拘縮型エーラス・ダンロス症候群（mcEDS-CHST14）の発見と疾患概念の確立/Discovery and delineation of musculocontractural Ehlers-Danlos Syndrome caused by CHST14 mutations (mcEDS-CHST14)，古庄知己，慶應医学会例会，2018/7/17，東京
- 7) がんから germline の遺伝子診療について，古庄知己，中央西日本がんゲノム医療フォーラム，2018/10/6，岡山
- 8) Structural alteration of glycosaminoglycan side chains and spatial disorganization of collagen networks in the skin of patients with musculocontractural Ehlers-Danlos syndrome caused by CHST14D/D4ST1 deficiency，ポスター，古庄知己，ASHG2018，2018/10/16-20，サンディエゴ
- 9) 13トリソミー、18トリソミーを持つ子どもへのよりよい医療をめざして，古庄知己，沖縄新生児特別講演会，2018/12/7，沖縄
- 10) 筋拘縮型（古庄型）エーラス・ダンロス症候群：オーバービュー，古庄知己，第39回インフォーマルセミナー in 信州，2019/1/10，長野
- 11) 信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センターの取り組み～過去・現在・そして未来へ～，古庄知己，遺伝診療セミナー in あべの，2019/1/17，大阪
- 12) クリニカルシーケンスの全国展開：がんとは非がん両輪での発展を目指して，古庄知己，中央西日本がんゲノム医療連携フォーラム，2019/3/16，岡山

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（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

インプリンティング異常を主徴とする先天異常症候群
第14番染色体父親性ダイソミーおよびその類縁疾患、シルバーラッセル症候群

研究分担者 緒方 勤
国立大学法人浜松医科大学小児科 医学部医学科 小児科学講座 教授

研究要旨

本研究班の目的は、先天異常症候群領域の指定難病等のQOL向上を目指すもので、われわれはヒトインプリンティング疾患について検討を進めている。

本年度にかけては、Silver-Russell症候群における第16染色体母性ダイソミー (UPD(16)mat)の同定、Temple症候群患者におけるMEG3:TSS-DMRに局限するエピ変異の同定、Silver-Russell症候群の主要原因の1つであるUPD(7)matの鏡像であるUPD(7)patの世界初例の同定などを行った。これらの所見は、間違いなく、インプリンティング疾患の発症機序の解明や遺伝学的診断法の確立、ならびに原因ごとの合併症や長期予後の把握に有用であると期待される。

A. 研究目的

本研究班の目的は、先天異常症候群領域の指定難病等のQOL向上を目指すもので、われわれはヒトインプリンティング疾患について検討を進めている。

本年度においては、Silver-Russell症候群における第16染色体母性ダイソミー (UPD(16)mat)の同定、Temple症候群患者におけるMEG3:TSS-DMRに局限するエピ変異の同定、Silver-Russell症候群の主要原因の1つであるUPD(7)matの鏡像であるUPD(7)patの世界初例の同定などを行った。

B. 研究方法

既にわれわれが開発した遺伝子診断法と詳細なデータシートを用いた包括的臨床解析を行った。

(倫理面への配慮)

本研究の遂行にあたっては、ヒトゲノム・遺伝子解析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で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

C. 研究結果

Silver-Russell症候群における第16染色体母性ダイソミー (UPD(16)mat)の同定

われわれは原因不明のSilver-Russell症候群患者94例において、網羅的メチル化解析ならびにマイクロサテライト解析を行い、UPD(16)matを2例（男児1例と女児1例）において同定した（図1）。この2例におけるUPD(16)matは、trisomy rescueにより形成されていた。2名ともに、重度の成長障害と発達遅滞を呈し、男児例は尿道下裂を呈した。UPD(16)matは、現在までにほとんど報告がない極めて稀なものであるが、原因不明のSilver-Russell症候群においては、解析すべきものである。事実、Silver-Russell症候群の国際コンセンサスガイドラインにおいても、解析を推奨されているものである。そして、今回のデータは、われわれが昨年度報告したUPD(20)matと共に、ほぼすべての染色体の母性ダイソミーがSilver-Russell症候群を発症しうることを示すものである。

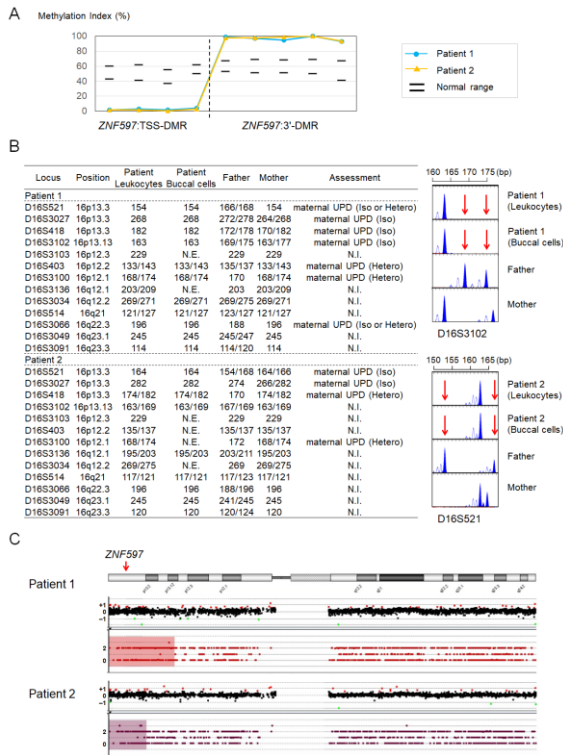


図1. 遺伝的解析結果。(A) 第16染色体の2つのメチル化可変領域 (DMR) の異常メチル化パターン。(B) UPD(16)matを示すマイクロサテライト解析結果。(C) Trisomy rescueを示すSNP chipデータ。

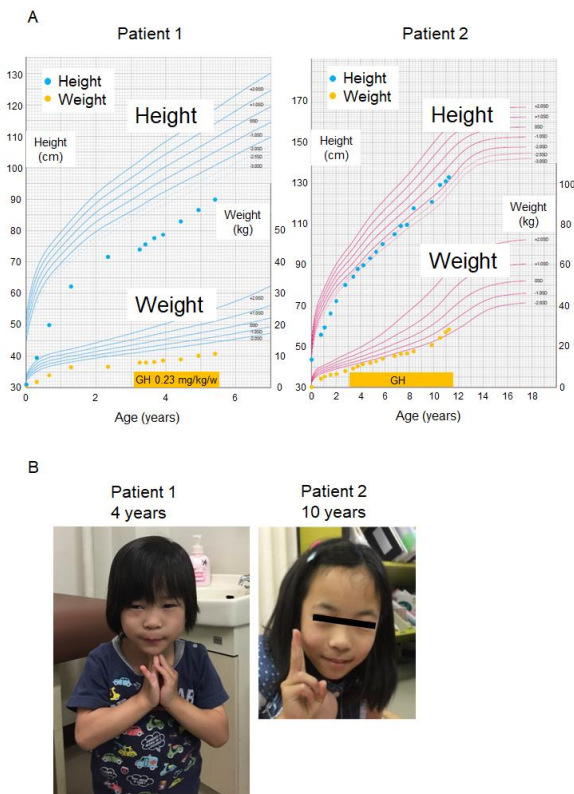


図2. 臨床所見。(A) 成長障害を示すデータ。(B) Silver-Russell症候群様の顔貌。

Temple症候群患者におけるMEG3:TSS-DMRに局限するエピ変異の同定

Temple症候群は、第14染色体インプリンティング領域の異常に起因するSilver-Russell症候群ならびにPrader-Willi症候群の類縁疾患である。現在までの知見では、第14染色体インプリンティング領域において体のインプリンティングセンターとして機能するMEG3:TSS-DMRは、胎盤においてインプリンティングセンターとして機能するMEG3/DLK1:IG-DMRが低メチル化であるときのみ、そのメチル化制御作用により、低メチル化状態で存在できるとされてきた。したがって、この2つのDMRは、エピ変異によるTemple症候群では、常に同時に低メチル化として存在している。

われわれは、図3のTemple症候群患者において世界で初めてMEG3:TSS-DMRのみの単独低メチル化と胎盤におけるMEG3/DLK1:IG-DMRの正常メチル化を同定した(図4)。これらは、一度低メチル化となったDMRsが、インプリンティング維持の障害により、二次的にメチル化状態が変動した結果として説明されるものである。また、このような稀な病態解析におけるbisulfiteシーケンスならびにパイロシーケンスの有用性を確認した。

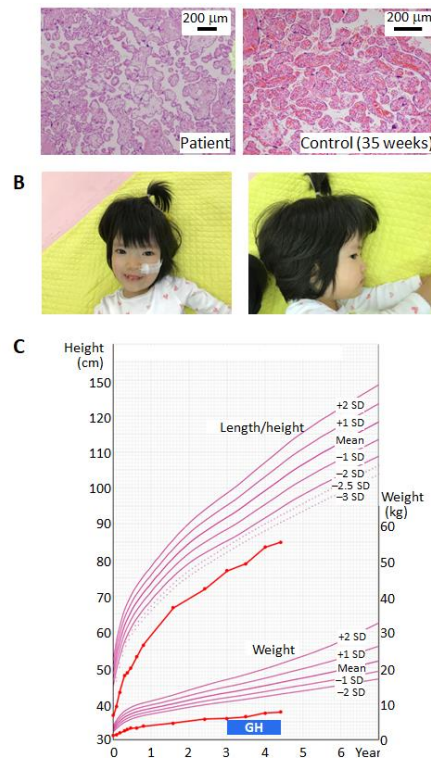


図3. 臨床所見。(A) 胎盤組織。(B) 顔貌。(C) 成長パターン。

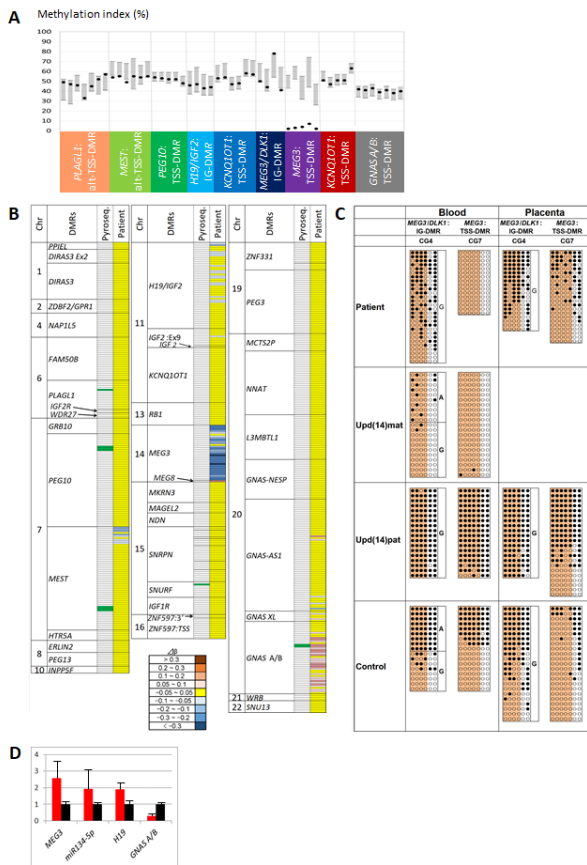


図4. 分子遺伝学的解析。(A)代表的DMRに対するパイロシーケンス解析。MEG3:TSS-DMRは低メチル化であるが、MEG3/DLK1:IG-DMRは正常メチル化パターンを示す。(B) BeadChip解析。MEG3:TSS-DMRの他に、いくつかのメチル化パターンの異常が認められる。(C) bisulfiteシーケンス解析。MEG3/DLK1:IG-DMRは、体では differential methylation として存在しておらず、胎盤では一見パターンを示す。(D) Bのメチル化異常に合致する発現パターン。

UPD(7)patの同定

UPD(7)patは、UPD(7)matがSilver-Russell症候群の原因として高頻度に同定されることと対照的に、現在まで、報告されていない。

われわれは、5歳の高身長を呈する男児において、網羅的メチル化解析とマイクロサテライト解析により、世界初のUPD(7)patを同定した(図5)。これは、UPD(7)matが、成長障害を伴うSilver-Russell症候群を生じることと併せて、UPD(7)patが過成長を招くことを明らかとするものである。

D. 考察

われわれは、今年度、UPD(16)matという稀なSilver-Russell症候群原因の同定、Temple症候群におけるMEG3:TSS-DMRの単独低メチル化の

同定、世界初のUPD(7)patの発見という成果を得た。このような成果は、インプリンティング疾患の発症機序の解明や遺伝学的診断法の確立、ならびに原因ごとの合併症や長期予後の把握に有用であると期待される。

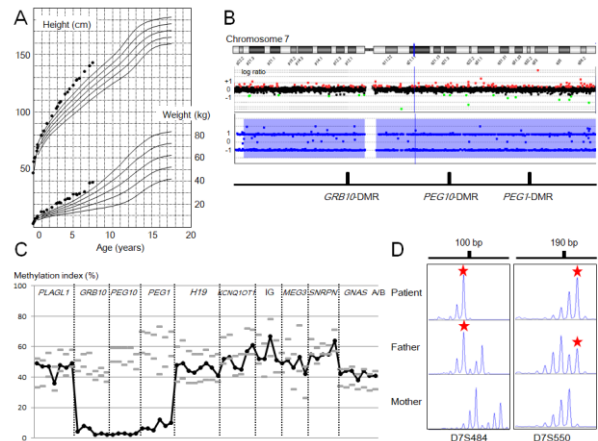


図5. UPD(7)patを有する男児。(A) 過成長を示す成長パターン。(B) コピー数以上を否定するアレイCGHとアイソダイソミーを示すSNPアレイ所見。(C) 第7染色体に限定されるメチル化異常。(D) UPD(7)patを示すマイクロサテライト解析。

E. 結論

種々のインプリンティング疾患において、新しい発症機序を同定した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ushijima K, Fukami M, Ayabe T, Narumi S, Okuno M, Nakamura A, Takahashi T, Ihara K, Ohkubo K, Tachikawa E, Nakayama S, Arai J, Kikuchi N, Kikuch T, Kawamura T, Urakami T, Hata K, Nakabayashi K, Matsubara Y, Amemiya S, **Ogata T**, Yokota I, Sugihara S, The Japanese Study Group of Insulin Therapy for Childhood and Adolescent Diabetes. Comprehensive screening for monogenic diabetes in 89 Japanese children with insulin-requiring antibody-negative type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 19 (2): 243–250, 2018. doi: 10.1111/peidi.12544. [Epub ahead of print]
- 2) Ohsako S*, Aiba T, Miyado M, Fukami M, **Ogata T**, Hayashi Y, Mizuno K, Kojima Y: Expression of Xenobiotic Biomarkers CYP1 Family in Preputial Tissue of Patients with Hypospadias and Phimosis and Its Association with DNA Methylation Level of SRD5A2 Minimal Promoter. *Arch Environ Contam Toxicol* 74 (2): 240–247, 2018. doi: 10.1007/s00244-017-0466-x. Epub 2017 Oct 27.

- 3) Ozono K, **Ogata T**, Horikawa R, Matsubara Y, Ogata Y, Nishijima K, Yokoya S: Efficacy and safety of two doses of Norditropin® (somatropin) in short stature due to Noonan syndrome: a 2-year randomized, double-blind, multicenter trial in Japanese patients. *Endocr J* (accepted) 65 (2): 159–174, 2018. doi: 10.1507/endocrj.EJ17-0313. Epub 2017 Nov 7.
- 4) Yamoto K, Okamoto S, Fujisawa Y, Fukami M, Saitsu H, **Ogata T***: *FGFR1* Disruption Identified by Whole Genome Sequencing in a Male With a Complex Chromosomal Rearrangement and Hypogonadotropic Hypogonadism. *Am J Med Genet A* 176 (1): 139–143, 2018. doi: 10.1002/ajmg.a.38535. Epub 2017 Nov 21.
- 5) Shima H, MD*, Koehler K*, Nomura Y, Sugimoto K, Satoh A, **Ogata T**, Fukami M, Schuelke M, Huebner A, Narum S: Two patients with MIRAGE syndrome lacking haematological features: role of somatic second-site reversion SAMD9 mutations. *J Med Genet* 55 (2): 81–85, 2018. doi: 10.1136/jmedgenet-2017-105020. Epub 2017 Nov 24.
- 6) Okuno M, Ayabe T, Yokota I, Musya I, Shiga K, Kikuchi T, Kikuchi N, Ohtake A, Nakamura A, Nakabayashi K, Okamura K, Momozawa Y, Suzuki J, Urakami T, Kawamura T, Amemiya S, **Ogata T**, Sugihara S, Fukami M*, The Japanese Study Group of Insulin Therapy for Childhood and Adolescent Diabetes. Protein-Altering Variants of PTPN2 in Childhood-onset Type 1A Diabetes. *Diabet Med* 35 (3): 376–380, 2018. doi: 10.1111/dme.13566. Epub 2018 Jan 3.
- 7) Ono H, Numakura C, Homma K, Hasegwa T, Tsutsumi S, Kato F, Fujisawa Y, Fukami M, **Ogata T***: Longitudinal Serum and Urine Steroid Metabolite Profiling in a 46,XY Infant with Prenatally Identified POR Deficiency. *J Steroid Biochem Mol Biol* 178: 177–184, 2018. doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.12.008. Epub 2017 Dec 28.
- 8) Nakashima M, Hiraide T, Yamoto K, Fukuda T, Kato M, Ikeda H, Sugie Y, Aoto K, Kaname T, Nakabayashi K, **Ogata T**, Matsumoto N, Saitsu H*: *De novo* variants in SETD1B are associated with intellectual disability, epilepsy and autism. *Hum Genet* 137 (1): 95–104, 2018. doi: 10.1007/s00439-017-1863-y. Epub 2018 Jan 10.
- 9) Montalbano A, Juergensen L, Fukami M, Thiel, CT, Hauer NH, Roeth R, Weiss B, Naiki Y, **Ogata T**, Hassel D, Rappold GA*: Functional missense and splicing variants in the retinoic acid catabolizing enzyme CYP26C1 in idiopathic short stature. *Eur J Hum Genet* 26 (8): 1113–1120, 2018. doi: 10.1038/s41431-018-0148-9. Epub 2018 Apr 30.
- 10) Nakamura A, Muroya K, Ogata-Kawata H, Nakabayashi K, Matsubara K, **Ogata T**, Kurosawa K, Fukami M, Kagami M*: A case of paternal uniparental isodisomy for chromosome 7 associated with overgrowth. *J Med Genet* 55 (8): 567–570, 2018. doi: 10.1136/jmedgenet-2017-104986. Epub 2018 Feb 17.
- 11) Nakamura S, Kobori Y, Ueda Y, Tanaka Y, Ishikawa H, Yoshida A, Katsumi M, Saito K, Nakamura A, **Ogata T**, Okada H, Nakai H, Miyado M, Fukami M*: STX2 is a causative gene for nonobstructive azoospermia. *Hum Mutat* 39 (6): 830–833, 2018. doi: 10.1002/humu.23423. Epub 2018 Apr 10.
- 12) Ono H, Saitsu H, Horikawa R, Nakashima S, Ohkubo Y, Yanagi K, Nakabayashi K, Fukami M, Fujisawa Y, **Ogata T***: Partial androgen insensitivity syndrome caused by a deep intronic mutation creating an alternative splice acceptor site of the AR gene. *Sci Rep* 8 (1): 2287, 2018. doi: 10.1038/s41598-018-20691-9.
- 13) Kawashima S, Nakamura A, Inoue T, Matsubara K, Horikawa R, Wakui K, Tkano K, Fukushima Y, Tatematsu T, Mizuno S, Tsubaki J, Kure S, Matsubara Y, **Ogata T**, Fukami M, Kagami M*: Maternal uniparental disomy for chromosome 20: physical and endocrinological characteristics of five patients. *J Clin Endocrinol Metab* 103 (6): 2083–2088, 2018. doi: 10.1210/jc.2017-02780.
- 14) Hernandez Mora JR, Tayama C, Sánchez-Delgado M, Monteagudo-Sánchez A, Hata K, **Ogata T**, Medrano J, Poo-Llanillo ME, Simón C, Moran S, Esteller M, Tenorio J, Pablo Lapunzina P, Kagami M, Monk D, Nakabayashi K*: Characterization of parent-of-origin methylation using the Illumina Infinium MethylationEPIC array platform. *Epigenomics* 10 (7): 941–954, 2018. doi: 10.2217/epi-2017-0172. Epub 2018 Jul 2.
- 15) Kurata K, Hosono K, Hikoya A, Kato A, Saitsu H, Minoshima S, **Ogata T**, Hotta Y*: Clinical characteristics of a Japanese patient with Bardet-Biedl syndrome caused by BBS10 mutations. *Jpn J Ophthalmol* 62 (4): 458–466, 2018. doi: 10.1007/s10384-018-0591-8. Epub 2018 Apr 17.
- 16) Mano H, Fujiwara S, Takamura K, Kitoh H, Takayama S, **Ogata T**, Hashimoto S, Haga N*: Congenital limb deficiency in Japan: A cross-sectional nationwide survey on its epidemiology. *BMC Musculoskelet Disord* 2018 Jul 27;19(1):262. doi: 10.1186/s12891-018-2195-3.
- 17) Yoshida T, Matsuzaki T, Miyado M, Saito K, Iwasa T, Matsubara Y, **Ogata T**, Irahara M, Fukami M*: 11-oxygenated C19 steroids as circulating androgens in women with polycystic ovary syndrome. *Endocr J* 65 (10): 979–990, 2018. doi: 10.1507/endocrj.EJ18-0212. [Epub ahead of print]
- 18) Inoue T, Yagasaki H, Nishioka J, Nakamura A, Matsubara K, Narumi S, Nakabayashi K,

- Yamazawa K, Fuke T, Oka A, **Ogata T**, Fukami M, Kagami M*: Molecular and clinical analyses of two patients with UPD(16)mat detected by screening 94 patients with Silver-Russell syndrome phenotype of unknown etiology. *J Med Genet* 2018 Sep 21. pii: jmedgenet-2018-105463. doi: 10.1136/jmedgenet-2018-105463. [Epub ahead of print].
- 19) Shimizu D, Iwashima S, Sato K, Hayano S, Fukami M, Saitsu H, **Ogata T**: *GATA4* variant identified by whole exome sequencing in a Japanese family with atrial septal defect: implications for male sex development. *Clin Case Rep* 6 (11): 2229–2233, 2018. doi: 10.1002/ccr3.1851. eCollection 2018 Nov.
- 20) Igarashi M, Mizuno K, Kon M, Narumi S, Kojima Y, Hayashi Y, **Ogata T**, Fukami M* *GATA4* mutations are uncommon in patients with 46,XY disorders of sex development without heart anomaly. *Asian J Androl* 20 (6): 629–631, 2018. doi: 10.4103/aja.aja_20_18. [Epub ahead of print]
- 21) Suzuki E, Shima H, Kagami M, Soneda S, Tanaka T, Yatsuga S, Nishioka J, Oto Y, Kamiya T, Naiki Y, **Ogata T**, Fujisawa Y, Nakamura A, Kawashima S, Morikawa S, Horikawa R, Sano S, Fukami M*: (Epi)genetic defects of MKRN3 are rare in Asian patients with central precocious puberty. *Hum Genome Var* 2019 Jan 21;6:7. doi: 10.1038/s41439-019-0039-9. eCollection 2019..
- 22) Nakashima M, Tohyama J, Nakagawa E, Watanabe Y, Siew CG, Kwong CS, Yamoto K, Hiraide T, Fukuda T, Kaname T, Nakabayashi K, Hata K, **Ogata T**, Saitsu H, Matsumoto N*: Identification of de novo CSNK2A1 and CSNK2B variants in cases of global developmental delay with seizures. *J Hum Genet* 64 (4): 313–322, 2019. doi: 10.1038/s10038-018-0559-z. Epub 2019 Jan 17.
- 23) Hiraide T, **Ogata T**, Watanabe S, Nakashima M, Fukuda T, Saitsu H*: Coexistence of a CAV3 mutation and a DMD deletion in a family with complex muscular diseases. *Brain Dev* 41 (?): 474–479, 2019. pii: S0387-7604(18)30594-1. doi: 10.1016/j.braindev.2019.01.005. [Epub ahead of print]
- 24) Hattori H, Hiura H, Kitamura A, Miyauchi N, Kobayashi N, Takahashi S, Okae H, Kyono K, Kagami M, **Ogata T**, Arima T*: Association of four imprinting disorders and ART. *Clin Epigenetics* 11 (1): 21, 2019. doi: 10.1186/s13148-019-0623-3..
- 25) Miyado M, Fukami M, Takada S, Terao M, Nakabayashi K, Hata K, Matsubara Y, Tanaka Y, Sasaki G, Nagasaki K, Shiina M, Ogata K, Masunaga Y, Saitsu H, **Ogata T***: Germline-derived gain-of-function variants of Gs α -coding *GNAS* gene identified in nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis. *J Am Soc Nephrol* (accepted).
- 26) Matsubara K, Itoh M, Shimizu K, Saito S, Enomoto K, Nakabayashi K, Hata K, Kurosawa K, **Ogata T**, Fukami M, Kagami M. Exploring the unique function of imprinting control centers in the PWS/AS-responsible region: finding from array-based methylation analysis in cases with variously sized microdeletions. *Clin Epigenetics* 11 (1): 36, 2019. doi: 10.1186/s13148-019-0633-1.
- 27) Kagami M, Yanagisawa A, Ota M, Matsuoka K, Nakamura A, Matsubara K, Nakabayashi K, Takada S, Fukami M, **Ogata T***: Temple syndrome in a patient with variably methylated CpGs at the primary MEG3/DLK1:IG-DMR and severely hypomethylated CpGs at the secondary MEG3:TSS-DMR. *Clin Epigenetics* 11 (1): 42, 2019. doi: 10.1186/s13148-019-0640-2.
- 28) Matsushita R*, Nagasaki K, Ayabe T, Kinjo S, Haruna H, Ihara K, Hasegawa T, Ogata T, Ozono K, Minamitani K, Thyroid Committee of the Japanese Society for Pediatric Endocrinology: Early Calcitonin Level-Based Thyroidectomy May Reduce Postoperative Complications and Improve Prognosis in MEN2. *J Pediatr Endocrinol Metab* (accepted).
- 29) Hamanaka K, Takata A, Uchiyama Y, Miyatake S, Miyake N, Mitsuhashi S, Iwama K, Fujita A, Imagawa E, Alkanaq AN, Koshimizu E, Azuma Y, Nakashima M, Mizuguchi T, Saitsu H, Yuka Wada, Minami S, Katoh-Fukui Y, Masunaga Y, Fukami M, Hasegawa T, **Ogata T**, Matsumoto N*: *MYRF* haploinsufficiency causes 46,XY and 46,XX disorders of sex development. *Hum Mol Genet* (accepted).

2. 学会発表 省略

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（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

Angelman症候群の遺伝学的群による臨床症状の違い

研究分担者 齋藤 伸治

公立大学法人名古屋市立大学・大学院医学研究科新生児・小児医学分野 教授

研究要旨

遺伝学的に確定診断されたAngelman症候群（AS）100例を対象として、遺伝子型と表現型との関連を検討した。遺伝学的分類は欠失28例（28%）、片親性ダイソミー（UPD）8例（8%）、刷り込み変異（ID）6例（6%）、UBE3A変異47例（47%）、UPDもしくはID11例（11%）であった。保険検査でFISH法が可能のために、本解析では欠失例の対象は少ない。臨床症状は欠失群が他の群に比べて重症であり、非欠失の群間では大きな違いはなかった。欠失群は全般的に発達の遅れが強く、てんかんの合併が多かった。AS患者の自然歴を説明する際に、遺伝学的群による違いを認識することは重要と考える。

A. 研究目的

Angelman症候群（AS：指定難病201）は知的障害、てんかん、失調性運動障害を特徴とする疾患である。15,000出生に1人の発生率であり、比較的頻度が高い。ASは4つの遺伝学的群（欠失、片親性ダイソミー（UPD）、刷り込み変異（ID）、UBE3A変異）に分類され、15q11-q13の母由来欠失が最も多い。遺伝学的群により臨床症状が異なることが報告されており、欠失例が最も重症とされている。しかし、日本人多数例での検討はない。そこで、今回は遺伝学的に確定診断ができたAS 100例を対象として、遺伝学的群による臨床症状の違いを明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

ASの遺伝学的診断は保険診療としてのFISH法により欠失を診断した。非欠失例に対してはSNURF-SNRPN領域のDNAメチル化テストを実施した。メチル化テストがASパターンの場合には両親の検体を用いて15q11-q13領域の多型マーカーにて親由来を判定した。メチル化テスト正常の場合にはUBE3Aの翻訳領域をSanger法で解析した。臨床症状は主治医に記載していただいた臨床症状提供用紙に基づき検討を行った。

（倫理面への配慮）

本研究は名古屋市立大学大学院医学研究科倫理審査委員会にて承認され、両親から書面による同意を得た。

C. 研究結果

遺伝学的に確定診断されたAS 100名を対象とした。遺伝学的分類は欠失28例（28%）、UPD 8例（8%）、ID 6例（6%）、UBE3A変異47例（47%）、UPD/ID 11例（11%）であった。UPD/IDの11例は両親の検体が入手できず、区別ができなかった。保険検査でFISH法が可能のために、本解析では欠失例の対象は少なかった。

発達については非欠失群間では大きな違いはなかったが、欠失群は非欠失群に比べると発達の遅れは強かった。具体的には座位獲得月齢（平均）は欠失18.1か月、UPD 14か月、ID 10か月、UPD/ID 8.9か月、UBE3A変異12か月であり、歩行開始年齢（平均）は欠失4.6歳に対して、UPD 2.4歳、ID 2.2歳、UPD/ID 3.4歳、UBE3A変異2.8歳であった。一方、言語発達では群間での違いは明らかではなかった。てんかんの合併は欠失では100%であったが、UPD 25%、ID 80%、UPD/ID 91%、UBE3A変異72%であった。また、初回発作の年齢は欠失では1.9歳であったが、UPD 2.6歳、ID 3.3歳、

UPD/ID 3.8歳、UBE3A変異2.8歳であり、欠失群が最も低い年齢であった。その他の症状では低色素症が、欠失で82%であったが、UPD 17%、ID 50%、UPD/ID 50%、UBE3A変異 52%と欠失群で特に多かった。

D. 考察

ASにおける遺伝学的群と臨床症状との関係では欠失群が重症であると報告されている。今回の研究においても欠失群では発達の遅れが強く、てんかんの合併が多く、てんかん発症が早いことが示された。欠失群はASの70%の多数を占めるため、欠失群の重症度が一般的なASのイメージを作っていると思われる。非欠失例では全体的な発達が良好であり、3歳前後に歩行を獲得することが多く、欠失群より1~2歳ほど早い傾向を認めた。

運動発達には明確な違いを認めたが、有意味語の獲得には明らかな違いはなく、非欠失例においても言語の獲得はわずかであった。このように、ASでは全体的な発達に関わらず、表出性言語発達の遅れが特徴と考えられる。言語理解は非欠失例で良好かもしれないが、評価方法が難しいため、今回の調査では示すことはできなく、今後の課題と考える。

てんかんの合併率も欠失群では非欠失群と比較して高く、発症年齢も早かった。一方、発作型には大きな違いはなかった。従って、欠失群と非欠失群との違いは程度の違いと考えられる。

その他の症状には大きな違いはなかったが、低色素症の合併が欠失群で多かった。低色素症は欠失領域に存在する非刷り込み遺伝子であるP遺伝子が関与していると考えられており、そのため非欠失群では合併率が低いとされる。実際に、非欠失群では欠失群よりも合併率は低かったが、約半数に低色素症の合併を認めた。非欠失例での比較的高い合併率はP遺伝子のハプロ不全での説明は難しく、ASの原因遺伝子であるUBE3Aの機能障害との関連が示唆される。

E. 結論

遺伝学的に診断されたAS 100例を対象として遺伝型と表現型との関連を検討した。その結果、欠失群は非欠失群に比較して重症であることが示された。非欠失群間での症状の違いはほとんどみられなかった。日本人においてもASは欠失群が重症であることが明らかになった。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Takata A, et al. Integrative Analyses of De Novo Mutations Provide Deeper Biological Insights into Autism Spectrum Disorder. *Cell Rep.* 2018;22:734-747.
- 2) Hori I, Miya F, Negishi Y, Hattori A, Ando N, Boroevich KA, Okamoto N, Kato M, Tsunoda T, Yamasaki M, Kanemura Y, Kosaki K, Saitoh S. A novel homozygous missense mutation in the SH3-binding motif of STAMBP causing microcephaly-capillary malformation syndrome. *J Hum Genet.* 2018;63:957-963.
- 3) Nakashima M, Negishi Y, Hori I, Hattori A, Saitoh S, Saito H. A case of early-onset epileptic encephalopathy with a homozygous TBC1D24 variant caused by uniparental isodisomy. *Am J Med Genet A.* 2019;179:645-649.

2. 学会発表

- 1) 中村勇治、浅田英之、久保田哲夫、奥野友介、村松秀城、河合智子、佐藤万仁、高橋義行、小島勢二、齋藤伸治. UPD(15)patに伴うHERC2、DUOX2のヘテロ接合性喪失によるblended phenotypeの1例. 第41回日本小児遺伝学会, 2019/1/11-12.
- 2) Nakamura Togawa Y, Okuno Y, Muramatsu H, Nakabayashi K, Kuroki Y, Ieda D, Hori I, Negishi Y, Togawa T, Hattori A, Kojima S, Saitoh S. Novel biallelic mutations in SZT2 cause mild intellectual disability and epilepsy: expanding the phenotypic spectrum. 2018 Annual Meeting of American Society of Human Genetics. 2018/10/17-20.
- 3) 根岸豊、家田大輔、中村勇治、堀いくみ、服部文子、野崎靖之、小牧宏文、遠山潤、長崎啓佑、多田弘子、大石久史、齋藤伸治. Schaaf-Yang 症候群の臨床像検討とトランスジェニックマウスを用いた病態解析. 第60回日本小児神経学会, 2018/5/31.

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（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

モワット・ウィルソン症候群症候群の臨床診断に資する指趾及び皮膚所見

研究分担者 水野 誠司
愛知県医療療育総合センター 発達障害研究所・遺伝子医療研究部 非常勤研究員

研究要旨

指定難病の一つであるモワット・ウィルソン症候群は染色体2q22 のZEB遺伝子のハプロ不全を原因とする重度知的障害、てんかん、特異な顔貌を呈する先天異常症候群である。本疾患は特徴的な耳介形態や顔貌の特徴で診断可能な症候群である。

今回、指の形態と皮膚の特徴について検討したところ、DIP関節及びPIP関節が目立つ先細りしない細長い指、血管の透けて見える指の皮膚、伸びやかで薄い全身の皮膚は、本症の形態学的診断の手がかりとなる所見であると考えられた。特徴的皮膚所見はZEB2の機能喪失によるフィブリン生成への影響であることが電顕的にも確認されている。特徴的顔貌と合わせてこれらの身体所見も臨床診断に有用であると考えられる。

A. 研究目的

指定難病であるモワット・ウィルソン症候群の臨床診断に資する疾患特異的な身体所見を明らかにするため。

B. 研究方法

愛知県医療療育総合センター中央病院を受診中のモワット・ウィルソン症候群患者及び、研究班分担研究者の医療機関に通院するモワット・ウィルソン症候群患者 10 例を対象とし、過去の診療記録と診療から手指の形態及び全身の皮膚所見について検討した。

(倫理面への配慮)

対象患者は未成年または知的障害を有するため、患児に関する情報の収集に際しては代理人である両親に対して、施設内で所定の手続きの元で同意のなく個人情報が伝わることのないように説明を行い、同意を得た個人情報のみ収集するように配慮した。

C. 研究結果

1. 手指形態の検討

2歳男児：一般的な同年齢平均と比べて手背の皮膚がたるんでおり。つまんで引っ張ると伸展性が高い。第5指の短小はなく指節関節が目立つ。

7歳女児：全指が細くDIP関節、PIP関節が目立つ。第5指短小や彎曲は認めない

9歳女児：全指が細くDIP関節、PIP関節が目立つ。第5指短小や彎曲は認めない。小指の細長さが目立つ。手指および手背の静脈が透けて見える。

12歳再女児：伸展性が高い手背の皮膚、静脈が透けて見える。第5指の短小はなく全手指で指節関節が目立つ。

7歳女児：全指が細くDIP関節、PIP関節が目立つ。第5指短小や彎曲は認めない。

13歳男児：先細りのない平行に長く見える手指。指節関節は目立つ。第5指短小や彎曲は認めない。

14歳女児：指節関節が目立つ細長い指を認める。第5指の細長さが目立つ。手指および手背の静脈が透けて見える。



皮膚の伸展性の検討

モワット・ウィルソン症候群の患児の皮膚について手背及び腹部の皮膚の伸展性について検討した。写真に示すように皮膚は伸展しやすい。手背の皮膚は伸展しやすく、皮下の血管が透けて見える。



D. 考察

2017年に寺西らはモワット・ウィルソン症候群の皮膚所見について上記症例を含む複数症例の臨床及び皮膚電顕所見の解析から、伸展性の高いモワット・ウィルソン症候群の皮膚について、“hyperextensibility, thin and translucent skin with visible veins, atrophic scarring, and joint hypermobility”とその特徴を記載し、患者の皮膚の電子顕微鏡解析でコラーゲン線維の直径の有意な細さ、及びノックアウトマウスの皮膚所見の解析から ZEB2 変異による異常フィブリン形成がその原因であることを示した。(M Teranishi, S.Mizuno, S Sano et al, Scientific Reports, 2017)。臨床的に示されていた皮膚、及び手指関節の所見を組織レベルから支持する結果であった。

手指形態において、一般的な先天異常症候群や染色体異常症において、第5指短小や先細りの指は高頻度に見られる所見であるが、本症候

群において1例もない。全例竹のように平行に細い節の目立つ形態の指であった。

近年ヒトにおける表現型を普遍的に記載するためのプラットフォームとして Human Phenotypic Ontology (HPO) が提唱されて、網羅的遺伝子解析で同定された病的バリエーションを有する個体の記録とその表現型のマッチングのデータベース作成に利用されている。

今回示されたモワット・ウィルソン症候群の指の特徴的形態と皮膚所見を HPO で記載すると表の如く示される。今後これらがモワット・ウィルソン症候群の表現型の一つとして掲載されれば、OMIM や Pubcase Finder などインターネット上の検索サイトでの診断精度が向上すると思われる。

“Bamboo-like fingers with redundant skin”	
HP:0001238	Slender fingers
HP:0006237	Prominent interphalangeal joints
HP:0001187	Hyperextensibility of the finger joints
HP:0008067	lax or hyperextensible skin
HP:0007516	Redundant skin on fingers
HP:0000963	Thin skin
	No short fifth fingers
	less tapered fingers

E. 結論

モワット・ウィルソン症候群の手指の特徴は、先細りのない細長い手指と皺の多い柔らかい皮膚である。これらの所見は電顕及び Zeb2-cKO マウスにおいても確認されており、本症候群に特異的な所見であり臨床診断の手がかりとなり得る所見であると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamada M, Uehara T, Suzuki H, Takenouchi T, Yoshihashi H, Suzumura H, Mizuno S, Kosaki K. SATB2-associated syndrome in patients from Japan: Linguistic profiles. Am J Med Genet A. 2019 Mar 7. doi: 10.1002/ajmg.a.61114. [Epub ahead of print]
- 2) Umeki I, Niihori T, Abe T, Kanno SI, Okamoto N, Mizuno S, Kurosawa K, Nagasaki K, Yoshida M, Ohashi H, Inoue SI, Matsubara Y, Fujiwara I, Kure S, Aoki Y. Delineation of LZTR1 mutation-positive patients with Noonan syndrome and identification of LZTR1 binding to RAF1-PPP1CB complexes. Hum

- Genet. 2018 Oct 27. doi: 10.1007/s00439-018-1951-7. [Epub ahead of print]
- 3) Kawashima S, Nakamura A, Inoue T, Matsubara K, Horikawa R, Wakui K, Takano K, Fukushima Y, Tatematsu T, Mizuno S, Tsubaki J, Kure S, Matsubara Y, Ogata T, Fukami M, Kagami M. Maternal Uniparental Disomy for Chromosome 20: Physical and Endocrinological Characteristics of Five Patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 Jun 1;103(6):2083-2088. doi:10.1210/jc.2017-02780.
 - 4) Kato K, Mizuno S, Inaba M, Fukumura S, Kurahashi N, Maruyama K, Ieda D, Ohashi K, Hori I, Negishi Y, Hattori A, Saitoh S. Distinctive facies, macrocephaly, and developmental delay are signs of a PTEN mutation in childhood. *Brain Dev.* 2018 Sep;40(8):678-684. doi: 10.1016/j.braindev.2018.04.008. Epub 2018 May 8.
 - 5) Fukushi D, Yamada K, Suzuki K, Inaba M, Nomura N, Suzuki Y, Katoh K, Mizuno S, Wakamatsu N. Clinical and genetic characterization of a patient with SOX5 haploinsufficiency caused by a de novo balanced reciprocal translocation. *Gene.* 2018 May 20;655:65-70. doi: 10.1016/j.gene.2018.02.049. Epub 2018 Mar 22. PMID: 29477873
 - 6) Uehara T, Takenouchi T, Kosaki R, Kurosawa K, Mizuno S, Kosaki K. Redefining the phenotypic spectrum of de novo heterozygous CDK13 variants: Three patients without cardiac defects. *Eur J Med Genet.* 2018 May;61(5):243-247. doi: 10.1016/j.ejmg.2017.12.004. Epub 2017 Dec 6.
 - 7) Takenouchi T, Uehara T, Kosaki K, Mizuno S. Growth pattern of Rahman syndrome. *Am J Med Genet A.* 2018 Mar;176(3):712-714
 - 8) Takenouchi T, Inaba M, Uehara T, Takahashi T, Kosaki K, Mizuno S. Biallelic mutations in NALCN: Expanding the genotypic and phenotypic spectra of IHPRF1. *Am J Med Genet A.* 2018 Feb 176(2):431-437
 - 9) Kato T, Ouchi Y, Inagaki H, Makita Y, Mizuno S, Kajita M, Ikeda T, Takeuchi K, Kurahashi H., Genomic Characterization of Chromosomal Insertions: Insights into the Mechanisms Underlying Chromothripsis., *Cytogenet Genome Res.* 2017 Oct 27. 53:1-9
 - 10) Suzuki Y, Enokido Y, Yamada K, Inaba M, Kuwata K, Hanada N, Morishita T, Mizuno S, Wakamatsu N., The effect of rapamycin, NVP-BEZ235, aspirin, and metformin on PI3K/AKT/mTOR signaling pathway of PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS), *Oncotarget.* 2017 Jul 11;8(28):45470-45483
 - 11) Hideto Imura, Satoshi Suzuki, Seiji Mizuno, Chisato Sakuma, Nagato Natsume, A case of Tetrasomy 15q with left cleft lip and alveolus *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology* 29(2017)427-429 *Genet Med.* 2019 Jan 29. doi: 10.1038/s41436-018-0368-y.
- 2. 学会発表**
- Seiji Mizuno, Mie Inaba, Yukako Muramatsu, Hiroko Taniai, Ken-ichiro Yamada, Nobuaki Wakamatsu
Growth pattern and morphological characteristics of the fingers in Mowat-Wilson syndrome
Annual meeting of European Society of Human Genetics. Milan, 2018.6.16
- 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（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

頭蓋縫合早期癒合を伴ったAu-Kline症候群

研究分担者 岡本 伸彦

地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪母子医療センター遺伝診療科 主任部長・研究所所長

研究要旨

関西地区、成育医療施設としての支援機能、頭蓋癒合の異常とする先天異常症候群等の研究を行った。Au-Kline症候群はHNRNPK遺伝子の機能欠失型変異による新しい症候群である。本症候群は歌舞伎症候群との鑑別が重要視されている。我々は昨年度の本研究班において、歌舞伎症候群の20%以上の例で頭蓋縫合早期癒合を合併することを報告したが、Au-Kline症候群においても頭蓋縫合早期癒合が重要な合併症のひとつであることを認めた。

A. 研究目的

Au-Kline症候群はHNRNPK遺伝子の機能欠失型変異による新しい症候群である。2015年にAuらが報告した（文献1）。患者は知的障害、特異顔貌、内臓疾患および骨格と結合組織の異常などを特徴とする。Au-Kline症候群は歌舞伎症候群との鑑別が重要視されている。我々は昨年度の本研究班において、歌舞伎症候群の20%以上の例で頭蓋縫合早期癒合を合併することを報告した。hnRNPKは、核内においてクロマチンの修飾やスプライシング、細胞質においては翻訳やmRNAの安定性の制御などに関与し、その変異は多様な先天異常の原因となる。

Au-Kline症候群の主要症状は下記のような。

筋緊張低下、精神運動発達遅滞は必発である。

特異顔貌として、眼瞼裂斜下、眼瞼下垂、眼球突出、長い眼瞼裂、大耳介、耳輪低形成、耳介低位、難聴、広い鼻梁、鼻翼低形成、鼻根部平低、半開きの口、高口蓋、軟口蓋裂、舌中央線などを認める。頭部MRIでは髄鞘化遅延、脳梁低形成、異所性灰白質を認める。

内臓所見として膀胱尿管逆流症、水腎症、神経因性膀胱、先天性心疾患 心室中隔欠損 心房中隔欠損症、胃食道逆流症の合併がある。股関節脱臼、側彎、過剰腰椎 関節過伸展、仙骨部陥凹などの骨格系異常を認める。頭蓋縫合早期癒合症が報告されている。

B. 研究方法

Au-Kline 症候群 2 症例について臨床評価を行った。遺伝学的検査については遺伝カウンセリングを実施し、書面で意思確認を得た。

（倫理面への配慮）

遺伝学的検査にあたっては倫理面の配慮をおこなった。

C. 研究結果

症例 1

4歳男児。周産期に特記事項なし。口蓋裂、臍帯ヘルニア、両側水腎症、先天性股関節脱臼をみとめた。乳児期より精神運動発達遅滞があり、4歳で座位可能であるが、未歩行である。有意語なく、重度知的障害である。眼瞼裂斜下、眼瞼下垂、長い眼瞼裂、大耳介、耳輪低形成、耳介低位、難聴、広い鼻梁、鼻翼低形成、鼻根部平低、半開きの口、高口蓋、軟口蓋裂、舌中央線の溝などを認めた。頭部MRIで軽度脳萎縮を認めた。前頭縫合隆起 (metopic ridge) を認めた。

染色体G分染法、マイクロアレイ染色体検査、ブラダー・ウィリ症候群メチル化解析など異常なし。臨床的にAu-Kline症候群を疑い、サンガー法でHNRNPK遺伝子を解析したところ、新規スプライス異常変異 (c.1361+1G>A) を同定した。この変異は両親にみられず、突然変異であった。スプライス異常による機能喪失を招くことが考えられた。

症例 2

10歳女児。周産期に特記事項なし。口蓋裂、大動脈弁狭窄、逆流を認めた。中度精神運動発達遅滞を認めた。特異顔貌を認めた。前頭縫合隆起 (metopic ridge) など頭蓋変形を認めたため、頭部CT検査を行ったところ、矢状縫合早期癒合を同定した。

臨床的にAu-Kline症候群を疑い、サンガー法でHNRNPK遺伝子を解析したところ、新規ミスセンス変異p.(Lys219Arg)を同定した。この変異は各種データベースに存在せず、*in silico*解析で病的と判断された。

D. 考察

Au-Kline症候群はHNRNPK遺伝子の機能欠失型変異による新しい先天異常症候群である。2015年にAuらが報告して以降、症例数が増加している。Au-Kline症候群は歌舞伎症候群との鑑別が重要視されている。我々は昨年度の本研究班において、歌舞伎症候群の20%以上の例で頭蓋縫合早期癒合を合併することを報告した。今回の2症例の検討において、Au-Kline症候群においても頭蓋形態異常や頭蓋縫合早期癒合が重要な合併症のひとつであることを確認した。最近のAuらの12例のまとめにおいても4例で頭蓋縫合早期癒合、2例で前頭隆起 (metopic ridge) を認めており、Au-Kline症候群においては頭蓋形態異常や頭蓋縫合早期癒合が重要な合併症のひとつであることを確認した。

E. 結論

Au-Kline症候群では頭蓋縫合早期癒合症は重要な合併症のひとつと考えられる。頭部形態に注意する必要がある。

参考文献

- 1) Au, P.Y., You, J., Caluserium, O., et al. GeneMatcher aids in the identification of a new malformation syndrome with intellectual disability, unique facial dysmorphisms, and skeletal and connective tissue abnormalities caused by de novo variants in HNRNPK. *Human Mutation*, 2015;36:1009-14.
- 2) Au, P.Y.B., Goedhart, C., Ferguson, M. et al. Phenotypic spectrum of Au-Kline syndrome: a report of six new cases and review of the literature. *European Journal Human Genetics*, 2018; 26,1272-1281.

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) N. Okamoto, "Okamoto syndrome has features overlapping with Au-Kline syndrome and is caused by HNRNPK mutation," *Am J Med Genet A*, vol. 179, no. 5, pp. 822-826, May, 2019.
- 2) Fassio, A. Esposito, M. Kato, H. Saito, D. Mei, C. Marini, V. Conti, M. Nakashima, N. Okamoto, A. Olmez Turker, B. Albus, C. N. Semerci Gunduz, K. Yanagihara, E. Belmonte, L. Maragliano, K. Ramsey, C. Balak, A. Siniard, V. Narayanan, C. R. R. Group, C. Ohba, M. Shiina, K. Ogata, N. Matsumoto, F. Benfenati, and R. Guerrini, "De novo mutations of the ATP6V1A gene cause developmental encephalopathy with epilepsy," *Brain*, vol. 141, no. 6, pp. 1703-1718, Jun 1, 2018.
- 3) T. Saikusa, M. Hara, K. Iwama, K. Yuge, C. Ohba, J. I. Okada, T. Hisano, Y. Yamashita, N. Okamoto, H. Saito, N. Matsumoto, and T. Matsuishi, "De novo HDAC8 mutation causes Rett-related disorder with distinctive facial features and multiple congenital anomalies," *Brain Dev*, vol. 40, no. 5, pp. 406-409, May, 2018.
- 4) K. Ueda, K. Yanagi, T. Kaname, and N. Okamoto, "A novel mutation in the GATAD2B gene associated with severe intellectual disability," *Brain Dev*, vol. 41, no. 3, pp. 276-279, Mar, 2019.
- 5) K. Yamamoto-Shimajima, N. Okamoto, W. Matsumura, T. Okazaki, and T. Yamamoto, "Three Japanese patients with 3p13 microdeletions involving FOXP1," *Brain Dev*, vol. 41, no. 3, pp. 257-262, Mar, 2019.
- 6) M. Taniguchi-Ikeda, N. Morisada, H. Inagaki, Y. Ouchi, Y. Takami, M. Tachikawa, W. Satake, K. Kobayashi, S. Tsuneishi, S. Takada, H. Yamaguchi, H. Nagase, K. Nozu, N. Okamoto, H. Nishio, T. Toda, I. Morioka, H. Wada, H. Kurahashi, and K. Iijima, "Two patients with PNKP mutations presenting with microcephaly, seizure, and oculomotor apraxia," *Clin Genet*, vol. 93, no. 4, pp. 931-933, Apr, 2018.
- 7) T. Imaizumi, Y. Mogami, N. Okamoto, K. Yamamoto-Shimajima, and T. Yamamoto, "De novo 1p35.2 microdeletion including PUM1 identified in a patient with sporadic west syndrome," *Congenit Anom (Kyoto)*, Jan 2, 2019.
- 8) K. Yamamoto-Shimajima, M. Kouwaki, Y. Kawashima, K. Itomi, K. Momosaki, S. Ozasa, N. Okamoto, K. Yokochi, and T. Yamamoto, "Natural histories of patients with Wolf-Hirschhorn syndrome derived from variable

- chromosomal abnormalities,” *Congenit Anom* (Kyoto), Oct 31, 2018.
- 9) Y. Mogami, Y. Suzuki, Y. Murakami, T. Ikeda, S. Kimura, K. Yanagihara, N. Okamoto, and T. Kinoshita, “Early infancy-onset stimulation-induced myoclonic seizures in three siblings with inherited glycosylphosphatidylinositol (GPI) anchor deficiency,” *Epileptic Disord*, vol. 20, no. 1, pp. 42-50, Feb 1, 2018.
 - 10) J. Kennedy, D. Goudie, E. Blair, K. Chandler, S. Joss, V. McKay, A. Green, R. Armstrong, M. Lees, B. Kamien, B. Hopper, T. Y. Tan, P. Yap, Z. Stark, N. Okamoto, N. Miyake, N. Matsumoto, E. Macnamara, J. L. Murphy, E. McCormick, H. Hakonarson, M. J. Falk, D. Li, P. Blackburn, E. Klee, D. Babovic-Vuksanovic, S. Schelley, L. Hudgins, S. Kant, B. Isidor, B. Cogne, K. Bradbury, M. Williams, C. Patel, H. Heussler, C. Duff-Farrier, P. Lakeman, I. Scurr, U. Kini, M. Elting, M. Reijnders, J. Schuurs-Hoeijmakers, M. Wafik, A. Blomhoff, C. A. L. Ruivenkamp, E. Nibbeling, A. J. M. Dingemans, E. D. Douine, S. F. Nelson, D. D. D. Study, V. A. Arboleda, and R. Newbury-Ecob, “KAT6A Syndrome: genotype-phenotype correlation in 76 patients with pathogenic KAT6A variants,” *Genet Med*, vol. 21, no. 4, pp. 850-860, Apr, 2019.
 - 11) N. Okamoto, T. Kohmoto, T. Naruto, K. Masuda, and I. Imoto, “Primary microcephaly caused by novel compound heterozygous mutations in ASPM,” *Hum Genome Var*, vol. 5, pp. 18015, 2018.
 - 12) K. Shimojima, N. Okamoto, K. Ohmura, H. Nagase, and T. Yamamoto, “Infantile spasms related to a 5q31.2-q31.3 microdeletion including PURA,” *Hum Genome Var*, vol. 5, pp. 18007, 2018.
 - 13) T. Mizuguchi, M. Nakashima, M. Kato, N. Okamoto, H. Kurahashi, N. Ekhilevitch, M. Shiina, G. Nishimura, T. Shibata, M. Matsuo, T. Ikeda, K. Ogata, N. Tsuchida, S. Mitsuhashi, S. Miyatake, A. Takata, N. Miyake, K. Hata, T. Kaname, Y. Matsubara, H. Saito, and N. Matsumoto, “Loss-of-function and gain-of-function mutations in PPP3CA cause two distinct disorders,” *Hum Mol Genet*, vol. 27, no. 8, pp. 1421-1433, Apr 15, 2018.
 - 14) Hori, F. Miya, Y. Negishi, A. Hattori, N. Ando, K. A. Boroevich, N. Okamoto, M. Kato, T. Tsunoda, M. Yamasaki, Y. Kanemura, K. Kosaki, and S. Saitoh, “A novel homozygous missense mutation in the SH3-binding motif of STAMBP causing microcephaly-capillary malformation syndrome,” *J Hum Genet*, vol. 63, no. 9, pp. 957-963, Sep, 2018.
 - 15) M. P. Adam, S. Banka, H. T. Bjornsson, O. Bodamer, A. E. Chudley, J. Harris, H. Kawame, B. C. Lanpher, A. W. Lindsley, G. Merla, N. Miyake, N. Okamoto, C. T. Stumpel, N. Niikawa, and B. Kabuki Syndrome Medical Advisory, “Kabuki syndrome: international consensus diagnostic criteria,” *J Med Genet*, vol. 56, no. 2, pp. 89-95, Feb, 2019.

2. 学会発表

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（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

PCS（MVA）症候群の遺伝的異質性に関する研究

研究分担者 松浦 伸也
国立大学法人広島大学 原爆放射線医科学研究所 教授

研究要旨

非典型的な経過を示すPCS（MVA）症候群の3家系についてBUB1B遺伝子解析を実施した。その結果、変異が検出されない家系があることが判明した。BUB1B遺伝子は紡錘体形成チェックポイント因子BubR1をコードしており、変異を有する患者はVincristineなどの紡錘体重合作用剤に著明な感受性を示すことが知られている。患者のほぼ全ては両側性Wilms腫瘍や横紋筋肉腫を合併するが、遺伝子解析結果に応じて医療管理（化学療法の種類・投与量）が変更できるようになるため、BUB1B遺伝子診断は患者のQOLに貢献すると期待される。

A. 研究目的

本研究は、PCS（MVA）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、発症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。平成30年度は、PCS（MVA）症候群の遺伝的異質性について検討した。

B. 研究方法

非典型的な経過を示すPCS（MVA）症候群の3家系を収集してBUB1B遺伝子解析を実施し、表現型と遺伝子型の関連性を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は、稀少性遺伝病のゲノムDNAを使用することから、個人情報保護が必要がある。研究代表者はこれまでに、「広島大学ヒトゲノム研究倫理審査委員会に」研究申請を行い、すでに承認を受けている（課題名：先天異常症候群の病因遺伝子と病態に関する研究・承認番号：ヒ-94号）。

C. 研究結果

非典型的な経過を示すPCS（MVA）症候群の3家系を収集した。

1例目は、4歳男児。言葉の後れと集団活動の苦手さを主訴として受診した。特異顔貌（濃く、繋がった眉毛、平坦な鼻根部）と中等度の難聴を認めた。指示の理解が困難、場面の切り替えが難しい場面があった。悪性腫瘍は見られなかつ

た。染色体検査で200細胞中49細胞（24.5%）にPCS核板を認めた。遺伝子検査で、BUB1Bのミスセンス変異（p.R119P）をヘテロ接合体に検出したことから、PCS（MVA）症候群の保因者と診断した。

2例目は、生後42週の男児。在胎30週6日、胎児機能不全のため帝王切開で出生した（出生体重は994g）。出生前から原因不明の胎児胸水があり、先天性乳糜胸水と診断された。その後、乳糜胸水は落ち着いたが、出生後から傾眠傾向が続き、経口哺乳が確立できない状況だった。小頭症や痙攣、脳奇形、悪性腫瘍の合併は認めなかった。染色体検査で200細胞中49細胞（24.5%）にPCS核板を認めた。遺伝子検査で、BUB1B遺伝子に変異は検出されなかったことから、BUB1B以外の病態の可能性が考えられた。

3例目は、2歳の男児。生後から筋緊張低下があり、染色体検査で19番染色体のフルトリソミーモザイク（47,XY,+19 [8]/46,XY [92]）が認められた。さらに生後6ヶ月の染色体検査では、多彩異数性モザイク（MVA）を検出した。筋緊張が低下しており、気管切開が行われた。頭部MRIでDandy-Walker奇形を認めたが、痙攣や悪性腫瘍の合併は見られなかった。遺伝子検査で、BUB1B遺伝子に変異は検出されなかった。

D. 考察

これまでに我が国でPCS (MVA) 症候群と診断された患児のほとんどは、重度小頭症と精神発達遅滞、小脳虫部の低形成を伴うDandy-Walker奇形、難治性けいれん、両眼の白内障、Wilms腫瘍または横紋筋肉腫を発症し、悪性腫瘍の治療後に死亡していた。

BUB1B遺伝子は紡錘体形成チェックポイント因子BubR1をコードしており、変異を有する患者はVincristineなどの紡錘体重合作用剤に著明な感受性を示すことが知られている。患者のほぼ全ては両側性Wilms腫瘍や横紋筋肉腫を合併するが、遺伝子解析結果に応じて医療管理（化学療法の種類・投与量）が変更できるようになるため、BUB1B遺伝子診断は患者のQOLに貢献すると期待される。

E. 結論

PCS (MVA) 症候群の非典型例3例について原因遺伝子BUB1Bを解析した。その結果、変異が検出されない家系があることが判明した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Inoko A, Yano T, Miyamoto T, Matsuura S, Kiyono T, Goshima N, Inagaki M, Hayashi Y. Albatross/FBFI contributes to both centriole duplication and centrosome separation. *Genes Cells*. 2018 Dec;23(12):1023-1042. doi: 10.1111/gtc.12648. Epub 2018 Nov 13.
- 2) Miyamoto T, Akutsu SN, Tauchi H, Kudo Y, Tashiro S, Yamamoto T, Matsuura S. Exploration of genetic basis underlying individual differences in radiosensitivity within human populations using genome editing technology. *J Radiat Res*. 2018 Apr 1;59(suppl_2): ii75-ii82. doi: 10.1093/jrr/rry007. Review.

2. 学会発表

- 1) 宮本達雄、富岡啓太、阿久津シルビア夏子、山本卓、田内広、松浦伸也 ゲノム編集技術を用いたナイミーヘン症候群原因遺伝子NBS1 I171V多型ノックインマウスの作製 第41回日本分子生物学会年会（横浜）2018年11月28～30日
- 2) 河村香寿美、Fei Qi、加藤竹雄、松浦伸也、小松賢志、小林純也 日本人AT-LD患者におけるMRE11変異部位とDNA損傷応答異常との関係 第41回日本分子生物学会年会（横浜）2018年11月28～30日
- 3) 宮本達雄、阿久津シルビア夏子、田内広、松浦伸也 ゲノム編集技術を用いたNBS1

I171V多型ノックインマウスの作製 第61回日本放射線影響学会（長崎）2018年11月7～9日

- 4) 河村香寿美、Fei Qi、加藤竹雄、松浦伸也、小松賢志、小林純也 日本人AT-LD患者におけるMRE11変異部位とDNA損傷応答異常との関係 第61回日本放射線影響学会（長崎）2018年11月7～9日
- 5) Silvia Natsuko Akutsu, Tatsuo Miyamoto, Hirofumi Ohashi, Shinya Matsuura. Experimental strategies for the chromosome therapy in Down syndrome cell. 第61回日本放射線影響学会（長崎）2018年11月7～9日
- 6) 宮本達雄、阿久津シルビア夏子、松浦伸也 ヒト培養細胞におけるゲノム編集を用いた遺伝性小頭症の病因・病態解明 第63回日本人類遺伝学会（横浜）2019年10月10～13日
- 7) Silvia Natsuko Akutsu, Tatsuo Miyamoto, Hirofumi Ohashi, Shinya Matsuura. Experimental trials for the chromosome aneuploidy correction in Down syndrome cell lines. 第59回原子爆弾後障害研究会（長崎）2018年6月3日
- 8) 松浦伸也、Silvia Natsuko Akutsu、大橋博文、宮本達雄 ヒト培養細胞の染色体数維持機構に関する研究 第3回放射線災害・医科学研究拠点カンファランス（長崎）2019年6月2日
- 9) 宮本達雄、Silvia Natsuko Akutsu、田中貴雄、山本卓、松浦伸也 Synthesis Dependent Strand Annealingに依存したssODNノックインの可能性について：ssODN導入マウス作製からの知見 第3回日本ゲノム編集学会（広島）2018年6月18～20日
- 10) Silvia Natsuko Akutsu、宮本達雄、大橋博文、松浦伸也 Development of chromosomal Therapies to rescue trisomy 21 to normal karyotype 第43回中国地区放射線影響研究会（広島）2018年7月31日
- 11) Tatsuo Miyamoto, Keita Tomioka, Silvia Natsuko Akutsu, Hiroshi Tauchi, Shinya Matsuura. Generation of NBS1 I171V knock-in mice using genome editing technology. The 3rd International Symposium of the Network-type Joint Usage/Research Center for Radiation Disaster Medical Science (Fukushima) 13-14 January, 2019
- 12) Haruki Nagashima, Kazuki Hosoe, Kumiko Shiraiishi, Saori Ohkawa, Yuki Hayashi, Yuki Sakamoto, Kenshi Komatsu, Shinya Matsuura, Hiroshi Tauchi. Analysis of somatic mutations induced by low-dose X-ray by using a

hypersensitive system. The 3rd International Symposium of the Network-type Joint Usage/Research Center for Radiation Disaster Medical Science (Fukushima) 13-14 January, 2019

- 13) 宮本達雄、富岡啓太、阿久津シルビア夏子、松浦伸也 放射線に対する強さ・弱さの個人差を決める遺伝子変化の探索 第3回ふくしま県民公開大学（福島）2019年2月23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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

過成長を主徴とする先天異常症候群

研究分担者 副島 英伸
国立大学法人佐賀大学 医学部分子生命科学講座 教授

研究要旨

過成長を主徴とする先天異常症候群としてベックウィズ・ウィーデマン症候群（BWS）疑い症例のエピゲノム・ゲノム解析を行った。平成30年度中に解析したBWS症例数は19例で、これまでの解析総数は250例となった。生殖補助医療で出生したBWSの主要な原因は*KvDMR1*-LOMであること、*patUPD*症例ではモザイク率上昇に伴う*IGF2*発現増加が組織肥大の原因であることがわかった。BWSでは、遺伝子解析結果に応じた医学的管理を行うことで、それぞれの患児のQOLの向上に貢献できると考えられた。有償遺伝子解析に対する患児・家族のニーズは増加傾向にあることから、今後も継続する予定である。一方、家族会のアンケート調査から臨床診断確定後も成長とともに追加症状が出現することが示唆された。成人症例の追跡調査が必要と考えられる。

A. 研究目的

過成長を主徴とする先天異常症候群としてベックウィズ・ウィーデマン症候群（BWS）を対象とし、非典型例の患者検体を用いてゲノム解析・エピゲノム解析を行うことで、ゲノム・エピゲノム異常と病態の関連性について解明する。加えて、BWSと臨床的及び分子遺伝学的に鏡面像を呈するシルバー・ラッセル症候群（SRS）およびBWS関連疾患についても解析を行う。これらの結果を通して、疾患概念の拡張、臨床診断基準の拡張と修正を行い、感度・特異度の向上を図る。

BWSは、過成長症候群の一つで、巨舌、臍帯ヘルニアのほかにも多様な症状を呈することに加え、Wilms腫瘍、肝芽腫、神経芽腫などの胎児性腫瘍を発生する。疾患座位11p15.5には*CDKN1C/KCNQ10T1*と*IGF2/H19*の二つのインプリンティングドメインがあり、それぞれのドメイン内の遺伝子発現は、*KvDMR1*、*H19DMR*と呼ばれるインプリンティング制御領域（imprinting control region: ICR）により制御されている。BWSの主要な原因は、*KvDMR1*低メチル化（*KvDMR1*-LOM）、*H19DMR*高メチル化（*H19DMR*-GOM）、父性片親性ダイソミー（paternal uniparental disomy: *patUPD*）モザイク、*CDKN1C*の機能喪失変異、11p15の染色体構造異常であるが、およそ30%の症例ではこれらの異常を認めない。腫瘍の種類と発生頻度は発症原因のタイプ別に異なり、*H19DMR*-GOMと

*patUPD*ではWilms腫瘍と肝芽腫が多く、発生頻度は25%以上である。*KvDMR1*-LOMでは、基本的にWilms腫瘍は生じず、肝芽腫、横紋筋肉腫、性腺芽細胞腫が5%程度の頻度で生じる。*CDKN1C*変異では、神経芽腫が多く、頻度は5%以下である。胎児性腫瘍のリスクを判定し、腫瘍の早期発見を診療に反映させるためには、個々の症例の遺伝子解析を行い発症原因のタイプを確定することが重要である。

シルバー・ラッセル症候群（SRS）は、出生前後の成長障害と相対的頭囲拡大、前額部突出、左右非対称、摂食障害またはBMI低値という特徴的な身体所見を呈する。臨床症状はBWSの鏡面像となるような成長障害であり、発症原因もBWSの鏡面像となる*H19DMR*の低メチル化が30-60%を占める。また、7番染色体母性片親性ダイソミー（*upd(7)mat*）が5-10%を占め、その他のまれな原因として11p15.5の母性重複、*CDKN1C*の機能獲得変異、*IGF2*の機能喪失変異がある。

当研究室では、2012年より有償で症例の遺伝子解析を行っている（トリオ解析で5万円）。

B. 研究方法

1. エピゲノム・ゲノム解析

臨床的にBWS疑いと診断された非典型症例、および臨床的にSRS疑いと診断された非典型的の末梢血由来ゲノムDNAを用いた。エピゲノム解析は、bisulfite-pyrosequencing法を用いた。ゲノ

ム解析は、Short tandem repeat (STR) マーカーによる UPD 解析、サンガー法による *CDKN1C* の変異解析、MLPA による 11p15 のコピー数解析を行った。また、インプリント遺伝子の発現を定量 RT-PCR で解析した。

2. 家族会アンケート調査

家族会である BWS 親の会（山口素直代表）で行ったアンケート調査の一部を提供していただき、13 才以降における新たな症状の出現について検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は、佐賀大学医学部倫理委員会、佐賀大学医学部ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理委員会の承認を受けて実施した。人権擁護上の配慮、不利益・危険性の排除などの詳細な説明を行い、書面により同意を得たうえで検体収集を行った。

C. 研究結果

1. BWS

平成 30 年度中に解析した症例数は 19 例で、*KvDMR1*-LOM 11 例、*H19DMR*-GOM 1 例、patUPD モザイク 1 例、*CDKN1C* 機能喪失変異 2 例を見いだした。これら既知の異常を認めない症例は 4 例であった。2019 年 3 月 31 日現在の解析総数は 250 例となった。遺伝子解析の結果を表 1 に示す。

表 1 発症原因別頻度 (n = 250)

発症原因	症例数	頻度	ART 出生児
<i>KvDMR1</i> -LOM	85	34.0%	12
<i>H19DMR</i> -GOM	15	6.0%	0
patUPD モザイク	52	20.8%	1
<i>CDKN1C</i> 変異	16	6.4%	0
11p15 父性重複	9	3.6%	0
既知の異常なし	73	29.2%	4

生殖補助医療（Assisted Reproductive Technology: ART、具体的には ICSI と IVF）で出生した患児は計 17 名で、このうち 12 名が *KvDMR1*-LOM を呈しており（ χ^2 検定、 $p = 0.0315$ ）、ART 出生 BWS 児は低メチル化異常を呈することが明らかとなった。

右側片側肥大と巨舌を呈した patUPD モザイクの 1 例では、片側肥大に伴い舌も右側が肥大していた。病理学的には、肥大側の筋繊維が密に存在しており、非肥大側ではほぼ正常であった。舌縮小手術で得られた舌組織を解析したと

ころ、肥大側（右側）のモザイク率は 48%、非肥大側（左側）のモザイク率は 17%であった。末梢血のモザイク率は 52%であった。*IGF2*、*H19*、*CDKN1C* の遺伝子発現量を解析したところ、非肥大側に比べて肥大側で *IGF2* の発現が 17 倍以上増加していたが、*H19* と *CDKN1C* の発現量は 2 倍以内であった。

家族会アンケート調査は、回答のあった 65 名のうち、調査時で 13 才以上の患者は 26 名（男女比 10:16、平均年齢 18.0 ± 5.0 才（13~32 才））であった。このうち 9 例で尿路結石を発症しており、このうち 7 例が 13 才以上で発症していた。また、10 例で側湾症を、3 例で乳腺良性腫瘍を認めた。

2. SRS

H30 年度中に解析した症例数は 1 例で、既知の異常を認めなかった。2019 年 3 月 31 日現在の解析総数は 12 例となり、*H19DMR*-LOM: 4 例（33.3%）、*upd(7)mat*: 1 例（8.3%）、既知の異常なし: 7 例（58.3%）であった。

3. BWS 関連疾患

Temple 症候群（14 番染色体母性ダイソミー症候群）疑いの 1 症例を解析したが、14 番染色体母性ダイソミーは認められず、BWS/SRS で見られる 11p の異常も認められなかった。

D. 考察

本邦最大数の BWS 症例解析を行い、本邦 BWS の発症原因別頻度が明らかとなった。研究目的の項目で述べたように、発症原因のタイプ別に腫瘍の種類と発生頻度が異なることから、遺伝子解析の結果に応じて腫瘍のスクリーニングを行うことで、患児の QOL の向上につながる。また、生殖補助医療で BWS、SRS、Angelman 症候群の出生頻度が高くなることが知られている。これまでの解析で ART 出生児の総数が 17 例となり、このうち 12 例が *KvDMR1*-LOM であった。ART 出生児では、*KvDMR1*-LOM で BWS が発症することが裏付けられた。一方、片側肥大・巨舌を呈した patUPD モザイク症例の解析から、モザイク率が *IGF2* の発現量に関連していた。*IGF2* は父性発現インプリント遺伝子であることから、11p の patUPD モザイク率が高くなればその発現量も増加すると考えられる。解析結果は推測通りであり、*IGF2* の過剰発現が密な筋繊維を惹起し、片側肥大を引き起こすことが明らかとなった。BWS においては、遺伝子診断を行うことで臨床診断基準の拡張・修正、感度・特異度の向上につながり、患児の QOL 向上に貢献できると考えられる。

また、家族会アンケート調査からは 13 才以降も尿路結石、側湾症の症状が新たに出現する

こと、女性では乳腺良性腫瘍が発症することが明らかとなった。BWS では、臨床診断確定後も成長とともに追加症状が出現することを示唆しており、長期的な診療が必要である可能性を示している。

SRS および Temple 症候群疑いの解析に関しては、今年度は原因となる異常を見いだすことができなかった。しかしながら、whole exome sequencing 解析や whole genome sequencing 解析等を行うことで原因を明らかにできる可能性がある。

E. 結論

過成長を主徴とする先天異常症候群として、BWS の遺伝子解析を行った。本邦 BWS の発症原因別頻度が明らかになるとともに、ART 出生 BWS は KvDMR1-LOM が原因であること、patUPD 症例ではモザイク率上昇に伴う IGF2 発現増加が組織肥大の原因であることがわかった。遺伝子解析結果に応じた医学的管理を行うことで、それぞれの患児の QOL の向上に貢献できる。有償遺伝子解析に対する患児・家族のニーズは増加傾向にあることから、今後も継続する予定である。一方、家族会アンケート調査から臨床診断確定後も成長とともに追加症状が出現することが示唆された。成人症例の追跡調査が必要と考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Joh K, Matsuhisa F, Kitajima S, Nishioka K, Higashimoto K, Yatsuki H, Kono T, Koseki H, Soejima H. Growing oocyte specific transcription-dependent *de novo* DNA methylation at the imprinted *Zrsr1*-DMR. *Epigenetics Chromatin*, 11:28, 2018
- 2) Nishioka K, Miyazaki H, Soejima H. Unbiased shRNA screening, using a combination of FACS and high-throughput sequencing, enables identification of novel modifiers of Polycomb silencing. *Scientific Reports*, 8(1):12128, 2018
- 3) Hidaka H, Higashimoto K, Aoki S, Mishima H, Hayashida C, Maeda T, Koga Y, Yatsuki H, Joh K, Noshiro H, Iwakiri R, Kawaguchi A, Yoshiura KI, Fujimoto K, Soejima H. Comprehensive methylation analysis of imprinting-associated differentially methylated regions in colorectal cancer. *Clin Epigenet*, 10:150, 2018
- 4) Yamada T, Sugiyama G, Higashimoto K, Nakashima A, Nakano H, Sumida T, Soejima H, Mori Y. Beckwith-Wiedemann syndrome with asymmetrical mosaic of paternal disomy

causing hemihyperplasia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 127(3):e84-e88, 2019

- 5) 副島英伸. Beckwith-Wiedemann 症候群. 産科と婦人科. 85(6):667-672, 2018

2. 学会発表

- 1) 米田堅佑, 川口晃司, 高橋郁子, 小倉妙美, 堀越泰雄, 宮林和紀, 左藤由梨亜, 東元健, 副島英伸, 渡邊健一郎. 眼瞼腫脹を契機に神経芽細胞腫が判明した Beckwith-Wiedemann 症候群の女児. 第 121 回日本小児科学会学術集会 2018.4.20-22 福岡国際会議場 (日本小児科学会雑誌 第 122 巻 第 2 号 S131 ポスター2-P-453)
- 2) 副島英伸. エピジェネティクス-基礎と疾患-. 第 42 回日本産婦人科栄養・代謝研究会 2018.8.30 ホテルニューオータニ幕張 (プログラム抄録集 p20-21、教育講演)
- 3) 副島英伸. Beckwith-Wiedemann 症候群とゲノムインプリンティング. 第 175 回染色体研究会 2018.10.6 東京医科大学病院 (特別講演)
- 4) 香田翼, 三崎真衣子, 柴田暁男, 川本久美, 東元健, 副島英伸, 竹島泰弘. 超早産児で出生した 11p15.5 重複による Beckwith-Wiedemann 症候群の一例. 日本人類遺伝学会第 63 回大会 2018.10.10-13. パシフィコ横浜 (ポスターP-195、プログラム・抄録集 p152/p353)
- 5) 副島英伸. エピゲノム—基礎と疾患— 日本人類遺伝学会第 63 回大会 2018.10.10-13. パシフィコ横浜 (プログラム・抄録集 p30、教育セッション 11 (ES11-1))
- 6) 西岡憲一, 宮崎仁美, 副島英伸. FACS と次世代シーケンサーを用いた shRNA ライブラリースクリーニングによるポリコムサイレンシング制御因子の探索. 第 41 回日本分子生物学会年会 2018.11.28-30. パシフィコ横浜 (プログラム p215, ポスター 1P-0797)
- 7) 副島英伸. 佐賀大学における HBOC の遺伝カウンセリング BRCA 遺伝子変異陽性乳癌診療セミナー in Saga (アストラゼネカ). 2018.11.20 ホテルニューオータニ佐賀
- 8) 副島英伸. HBOC の遺伝カウンセリング. 第 11 回佐賀乳腺フォーラム (日本化薬) 特別講演. 2019.2.22 ガーデンテラス佐賀ホテル&マリトピア
- 9) Watanabe H, Higashimoto K, Nagano Y, Kurokawa M, Uemura T, Soejima H. NSD1 haploinsufficiency evokes DNA hypomethylation at imprinted DMRs and the increased expression of imprinted genes. EURAPS Research Meeting 2018. 2018.5.16-17 (Oral, Program p3)
- 10) Soejima H, Matsuhisa F, Kitajima S, Nishioka K, Higashimoto K, Yatsuki H, Kono T, Koseki, H Joh K. Transcription-dependent *de novo* DNA

methylation at the imprinted Zrsr1-DMR occurs in the growing oocyte, but not in early embryonic cells. European Society of Human Genetics Conference 2018. 2018.6.16-19. MiCo Milano Congressi, Milan, Italy (Poster, P17.26B/B)

- 11) Soejima H. Beckwith-Wiedemann syndrome and placental mesenchymal dysplasia. International Federation of Placenta Associations (IFPA 2018 Tokyo Meeting) 2018.9.21-24. The Jikei University School of Medicine, Tokyo (Program, Workshop 8 Epigenetics, p52)

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（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

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

研究分担者 吉浦 孝一郎
医学部医学科長崎大学 原爆後障害医療研究所・教授

研究要旨

歌舞伎症候群を代表とするヒストンアセチル化・メチル化異常症による先天異常症候群の診断支援を行う。本年度は、病院から紹介された歌舞伎症候群6例の診断を実施した。加えて、既知のDNAメチル化異常症部位が検出できるような、DNAメチル化検出法を立ち上げた。

A. 研究目的

歌舞伎症候群（KS）を代表とするヒストンアセチル化・メチル化異常症による先天異常症候群の診断支援を行う。

遺伝子診断による変異陽性例と変異陰性例について臨床症状の比較検討を行い、患者診断・管理について臨床診断側と遺伝子診断側から互いに補完できるような診断体制、診断基準の改定に寄与していく。

2018年度は、歌舞伎症候群の診断支援と変異と臨床症状の関連、ターゲット部位のメチル化割合算出法の開発を行った。

B. 研究方法

歌舞伎症候群は、主要症状である1) 下眼瞼外側 1/3 の外反を含む特徴的顔貌 2) 指尖部の隆起 3) 精神発達遅滞 が診断を疑う根拠となるが、症状がそろっている変異陰性例が 15～20%程度、症状がそろっていないが KMT2D 変異例が存在するなど、歌舞伎症候群の今後の蓄積すべき症例が多く存在することが示唆されている。そのため、非典型例を遺伝子診断解析対処としつつ、病態解析、病態と遺伝子変異との対応の検討をおこなう基礎データ蓄積を図った。

歌舞伎症候群診断は、本年度は KMT2D 遺伝子または KDM6A 遺伝子についての 6 例の解析依頼があった。解析対象が明確な、いわゆるターゲット・再シーケンスは、個別遺伝子の capture オリゴヌクレオチドによってターゲット部位の濃縮後に次世代シーケンサーにて塩基配列を決定した。

メチル化解析に関しては、メチル化異常部位が検出される既知疾患のターゲット部位を定めて、DNA 亜硫酸処理後に特異的プライマーによって増幅し、次世代シーケンサーにて塩基配列を決定して CpG 部位のメチル化シトシンの割合算出方法を開発した。HCT116 DKO 細胞由来の非メチル化 DNA と 同細胞由来メチル化 DNA を適切量混合して、メチル化割合の算定が可能かを検討した。

（倫理面への配慮）

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

C. 研究結果

歌舞伎症候群の6例解析にて、3例（50%）の KMT2D 遺伝子と KDM6A 遺伝子の変異陰性であった。2例は、タンパク truncation 型変異で原因変異としては確実であった。1例は、KMT2D 遺伝子の 3' UTR に新生変異が認められた。本例は、タンパク翻訳に直接関係しない遺伝子部分の変異であるので、なぜ歌舞伎症候群の原因であるかは不明である。

ターゲット部位を設定して、特異的プライマーを使った DNAメチル化割合の算出は、十分に

可能で、PCR サイクルを増やしても安定した割合が得られるプライマーセットが得られた。

D. 考察

紹介時の臨床診断は、特異的顔貌によって歌舞伎症候群が疑われることが多く、「下眼瞼外側1/3の外反を含む特徴的顔貌」と「精神発達遅滞」が診断根拠になっていることが多い。「指尖部の隆起」は、診断過程で診ていない、無い、途中から明瞭でないなど様々であるが、「指尖部の隆起」の有無によって、遺伝子変異陽性率が変わるか否かは、まだ明瞭でない。3主徴そろっても遺伝子変異陰性のことも多い。ただし、3主徴と他の小奇形を診断根拠とすることが、最も広く歌舞伎症候群を取り逃がさない方法であることには間違いない。昨年度報告の通り、成人の場合には、軽度な精神発達遅滞と免疫異常症をもつ症例からKMT2Dの変異が認められる事もあり、成人には遺伝子診断が極めて有効である。

今回見つけた、KMT2D 遺伝子の3' UTR 部位の de novo (新生) 変異は、患者のみの遺伝子診断では、原因変異である結論付けることは不可能である。今後、どのような機序で疾患になっているのかを解明する必要があるが、厚生行政の観点からは、先天異常一遺伝子疾患の遺伝子診断は、判断に困る症例では最終的には必ずトリオで確認すべきであるということがいえる。また、可能な限り UTR 領域も解析対象に含めるべきであると考えられる。

DNA メチル化解析法は、既知の部位が判っている (疾患との対応が付いている) 場合には、メチル化割合を算出して診断が可能であると考えられる。既知の疾患でメチル化 DNA の割合が変化しているものに関しては、診断可能名システムを立ち上げることが出来た。

E. 結論

歌舞伎症候群は、臨床診断と遺伝子診断の2段階で診断していく必要があり、最終的には、親子トリオの解析が必要となる場合がある。また、遺伝子の UTR 領域も解析対象とすべきであると考えられる。3主徴がそろった場合の変異陽性率と、そろわない場合の変異陽性率の違いは、解析数が少ないこともあり明瞭ではない。

DNA メチル化解析法は、既知の疾患領域検索であれば、診断可能なレベルにある。対象疾患の数は多くはないが、Beckwith-Wiedemann 症候群や Russel-Silver 症候群など、既知の DNA メチル化異常症であれば、診断提供が可能である。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Koga T, Migita K, Sato T, Sato S, Umeda M, Nonaka F, Fukui S, Kawashiri SY, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Ueki Y, Masumoto J, Agematsu K, Yachie A, Yoshiura KI, Eguchi K, Kawakami A. MicroRNA-204-3p inhibits lipopolysaccharide-induced cytokines in familial Mediterranean fever via the phosphoinositide 3-kinase γ pathway. *Rheumatology* (Oxford). 2018, 57(4), 718-726, doi: 10.1093/rheumatology/kex451.
- 2) Shirakawa T, Nakashima Y, Watanabe S, Harada S, Kinoshita M, Kihara T, Hamasaki Y, Shishido S, Yoshiura KI, Moriuchi H, Dateki S. A novel heterozygous GLI2 mutation in a patient with congenital urethral stricture and renal hypoplasia/dysplasia leading to end-stage renal failure. *CEN Case Rep*. 2018, 7(1), 94-97, doi: 10.1007/s13730-018-0302-9.
- 3) Murakami Y, Miura K, Sato S, Higashijima A, Hasegawa Y, Miura S, Yoshiura KI, Masuzaki H. Reference values for circulating pregnancy-associated microRNAs in maternal plasma and their clinical usefulness in uncomplicated pregnancy and hypertensive disorder of pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res*. 2018, 44(5), 840-851, doi: 10.1111/jog.13610.
- 4) Sato S, Itonaga H, Taguchi M, Sawayama Y, Imanishi D, Tsushima H, Hata T, Moriuchi Y, Mishima H, Kinoshita A, Yoshiura KI, Miyazaki Y. Clonal dynamics in a case of acute monoblastic leukemia that later developed myeloproliferative neoplasm. *Int J Hematol*. 2018, 108(2), 213-217, doi: 10.1007/s12185-018-2419-1.
- 5) Hori YS, Yamada A, Matsuda N, Ono Y, Starenki D, Sosonkina N, Yoshiura KI, Niikawa N, Ohta T. A Novel Association between the 27-bp Deletion and 538G>A Mutation in the ABCC11 Gene. *Hum Biol*. 2017, 89(4), 305-307.
- 6) Kiyota K, Yoshiura KI, Houbara R, Miyahara H, Korematsu S, Ihara K. Auto-immune disorders in a child with PIK3CD variant and 22q13 deletion. *Eur J Med Genet*. 2018, 61(10), 631-633. doi: 10.1016/j.ejmg.2018.04.008.
- 7) Kikuri T, Mishima H, Imura H, Suzuki S, Matsuzawa Y, Nakamura T, Fukumoto S, Yoshimura Y, Watanabe S, Kinoshita A, Yamada T, Shindoh M, Sugita Y, Maeda H, Yawaka Y, Mikoya T, Natsume N, Yoshiura KI. Patients with SATB2-associated syndrome exhibiting multiple odontomas. *Am J Med Genet A*. 2018, 176(12), 2614-2622. doi: 10.1002/ajmg.a.40670.
- 8) Hidaka H, Higashimoto K, Aoki S, Mishima H, Hayashida C, Maeda T, Koga Y, Yatsuki H, Joh K, Noshiro H, Iwakiri R, Kawaguchi A, Yoshiura KI, Fujimoto K, Soejima H. Comprehensive

methylation analysis of imprinting-associated differentially methylated regions in colorectal cancer. *Clin Epigenetics*. 2018, 4;10(1), 150. doi: 10.1186/s13148-018-0578-9.

- 9) 吉浦孝一郎, “全ゲノム関連解析研究(GWAS)の原理と考え方,” 遺伝子医学, vol. 9, no. 1, pp. 114-121, 2019.01, 2019.

2. 学会発表

- 1) 第25回分子皮膚科学フォーラム, 2018年4月13-14日, フォーポイントバイシエラトン函館, 北海道. 金澤伸雄, 中谷友美, 原知之, 稲葉豊, 国本佳代, 古川福実, 神人正寿, 金城紀子, 水島恒裕, 三嶋博之, 木下晃, 吉浦孝一郎, 邊見弘明, 改正恒康. 中條-西村症候群からプロテアソーム関連自己炎症/免疫不全症候群へ. 【口演】
- 2) 第3回放射線災害・医科学研究拠点カンファランス, 平成30年6月2日(土), 長崎大学熱帯医学研究所グローバルヘルス研究棟1階大セミナー室, 長崎. 蓬萊真喜子, 三嶋博之, 林田知佐, 木下晃, 中根允文, 松尾辰樹, 鶴田一人, 柳原克紀, 佐藤信也, 今西大介, 今泉芳孝, 波多智子, 宮崎泰司, 吉浦孝一郎. 爆心地周辺被爆者の子孫における新規一塩基変化の検出. 【口演】
- 3) 第3回放射線災害・医科学研究拠点カンファランス, 平成30年6月2日(土), 長崎大学熱帯医学研究所グローバルヘルス研究棟1階大セミナー室, 長崎. 宮崎泰司, 蓬萊真喜子, 鳥山愛生, 松尾真稔, 田口正剛, 糸永英弘, 佐藤信也, 澤山靖, 波多智子, 吉浦孝一郎, 岩永正子. 原爆被爆者および非被爆者の骨髄異形成症候群の研究. 【口演】
- 4) 日本人類遺伝学会第63回大会, 2018年10月10日(水)-13日(土), パシフィコ横浜, 神奈川. 三嶋博之, 吉浦孝一郎. 低depth全ゲノムシーケンシングによるコピー数バリエーション検出の性能評価. (Evaluation of copy-number variation detection techniques using shallow-depth whole genome sequencing) 【English Session Oral: O-91】
- 5) 日本人類遺伝学会第63回大会, 2018年10月10日(水)-13日(土), パシフィコ横浜, 神奈川. 伊達木澄人, 渡辺聡, 吉浦孝一郎, 森内浩幸. ROBO1遺伝子ホモ変異は, 複合型下垂体機能低下症を伴う新たな症候群の原因か? 日本人類遺伝学会第63回大会, 2018年10月10日(水)-13日(土), パシフィコ横浜, 神奈川. 【Poster: P-059】
- 6) 日本人類遺伝学会第63回大会, 2018年10月10日(水)-13日(土), パシフィコ横浜, 神奈川. 長谷川ゆり, 東島愛, 大橋和明, 三浦清徳, 吉浦孝一郎, 増崎英明. 妊娠を契機に深部静脈血栓症を発症し, 原因遺伝子を特定出来たAT-3欠乏症の1例. (Poster: P-204)
- 7) 日本人類遺伝学会第63回大会, 2018年10月10日(水)-13日(土), パシフィコ横浜, 神奈川. 渡辺聡, 伊達木澄人, 里龍晴, 木原敏晴, 濱口陽, 吉浦孝一郎, 森内浩幸. KAT6Bヘテロ接合性変異によるGenitopatellar症候群の2例. 【Poster: P-209】
- 8) 日本人類遺伝学会第63回大会, 2018年10月10日(水)-13日(土), パシフィコ横浜, 神奈川. 森本芳郎, 小野慎治, 吉田真太朗, 三嶋博之, 木下晃, 今村明, 黒滝直弘, 小澤寛樹, 木住野達也, 吉浦孝一郎, 山口尚宏. CFP43遺伝子の機能喪失性変異は正常圧水頭症のリスク因子の可能性がある. 【Poster: P-212】
- 9) 日本人類遺伝学会第63回大会, 2018年10月10日(水)-13日(土), パシフィコ横浜, 神奈川. 吉田真太朗, 森本芳郎, 小野慎治, 三嶋博之, 木下晃, 今村明, 黒滝直弘, 小澤寛樹, 木住野達也, 吉浦孝一郎. ロングリードシーケンサーのみによるヒトゲノム構造異常の評価. 【Poster: P-268】
- 10) ヤポネシアゲノム新学術領域研究 第一回A01班会議, 2018年9月8日, 長崎大学原爆後障害医療研究所, 長崎. 吉浦孝一郎. 耳あか型遺伝子ハンティングと今後ヤポネシアゲノムでの研究計画. 【口演】
- 11) 第80回日本血液学会学術集会, 2018年10月12日(金)-14日(日), 大阪国際会議場, 大阪. 山下友佑, 田村志宣, 福田有里, 小笹俊哉, 金澤伸雄, 邊見弘明, 吉浦孝一郎, 改正恒康, 園木孝志. 新規LIG4遺伝子変異を導入したLIG4症候群モデルマウス. 【OS1-11A-4: 口演】
- 12) 第72回日本人類学会大会 公開シンポジウム2 DNAからみた人の進化 ~故宝来聡博士の業績を顕彰しつつ~. 2018年10月22日, 国立遺伝学研究所講堂, 三島, 静岡. 吉浦孝一郎. 日本人のなか耳垢型多型. 【口演】
- 13) 日本放射線影響学会 第61回大会, 2018年11月7~9日, 長崎ブリックホール, 長崎. 蓬萊真喜子, 三嶋博之, 林田知佐, 木下晃, 中根充文, 松尾辰樹, 鶴田一人, 柳原克紀, 佐藤信也, 今西大介, 今泉芳孝, 波多智子, 宮崎泰司, 吉浦孝一郎. WS10-4: 次世代シーケンサーを用いた近距離被ばく者世代間での新規突然変異検出. 【口演】
- 14) ヤポネシアゲノム新学術領域研究 第一回全体会議, 2018年11月11日, 青山学院大学青山キャンパス, 創建ビル14号館第16

会議室，東京。吉浦孝一郎。A01 班の活動紹介 3。【口演】

- 15) 第 47 回日本免疫学会学術集会，2018 年 12 月 10 日（月）-12 日（水），福岡国際会議場，福岡。3-H-WS37-3-P: Noriko Kinjo, Hiroyuki Mishima, Akira Kinoshita, Koh-Ichiro Yoshiura, Tsunehiro Mizushima, Jun Hamazaki, Shigeo Murata, Nobuo Kanazawa. A case of neonatal-onset proteasome-associated autoinflammatory syndrome resembling but distinct from Nakajo-Nishimura syndrome. 【ポスター】
- 16) 第 47 回日本免疫学会学術集会，2018 年 12 月 10 日（月）-12 日（水），福岡国際会議場，福岡。3-H-WS37-4-O/P: Toshiya Ozasa, Hiroaki Hemmi, Akira Kinoshita, Takashi Kato, Takashi Orimo, Izumi Sasaki, Yuri Fukuda-Ohta, Noriko Kinjo, Koh-Ichiro Yoshiura, Tsunehiro Mizushima, Nobuo Kanazawa, Tsuneyasu Kaisho. Analysis of mice varying a novel mutation in a proteasome subunit gene identified in an autoinflammatory disease - Proteasome-associated autoinflammation and immunodeficiency disease (PRAID)-. 【Workshop 口演】
- 17) 第 47 回日本免疫学会学術集会，2018 年 12 月 10 日（月）-12 日（水），福岡国際会議場，福岡。1-E-WS7-2-O/P: Hiroaki Hemmi, Toshiya Ozasa, Akira Kinoshita, Takashi Kato, Takashi Orimo, Izumi Sasaki, Yuri Fukuda-Ohta, Noriko Kinjo, Koh-Ichiro Yoshiura, Tsunehiro Mizushima, Nobuo Kanazawa, Tsuneyasu Kaisho. Impaired development of dendritic cells in proteasome subunit mutant mice. 【Workshop 口演】

- 18) 日本小児学会長崎地方会，2018 年 12 月 16 日，長崎市長崎大学病院。三嶋博之，近藤達郎，鈴木寿人，吉浦孝一郎，小崎健次郎：患者顔貌画像による先天性形態異常症候群診断補助システム Face2Gene の本邦症例を用いた性能評価。【口演】
- 19) 第 2 回 日本免疫不全・自己炎症学会総会・学術集会，2019 年 2 月 2 日（土）・3 日（日），東京ガーデンテラス紀尾井町紀尾井カンファレンス，東京。小浴秀樹，山下友佑，田志宣，金澤伸雄，大島孝一，三嶋博之，木下晃，吉浦孝一郎，園木孝志。FAS 遺伝子の compound heterozygous frameshift mutation を有する腸管 MALT リンパ腫の若年例。【口演】

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

医療法改正に伴う検体検査の精度管理に関する周知状況

研究分担者 樋野村 亜希子
国立大学法人滋賀医科大学 倫理審査室 事務補佐員

研究要旨

平成30年12月1日より、検体検査の精度確保にかかる「医療法等の一部を改正する法律（平成29年法律第57号）」及び「医療法等の一部を改正する法律の一部の施行に伴う厚生労働省関係省令の整備に関する省令（平成30年厚生労働省令第93号）」が施行された。同法の施行により、医療機関において保健診療で行う検査については、検体検査の精度の確保の方法その他の事項を、同法及び省令で定める基準に適合させる必要がある。実際に検体検査を実施する医療機関等において、今般の改正がどれほど理解されているのか、また改正によって生じる問題は何かを明らかにするために、アンケート調査を実施した。

A. 研究目的

これまで、遺伝子関連検査は法律における規制はなく、学会等が定めたガイドラインや指針による自主規制によって実施されてきた。しかし、ゲノム医療の実用化に向けた体制整備が求められる中、ゲノム情報を用いた医療等の実用化推進タスクフォースにおいて、信頼性の高い検査を得て遺伝子関連検査を科学的に評価するには、我が国でも品質・精度管理の基準設定を定め、分析的妥当性を担保した正確な遺伝子関連検査結果が得られるようにすることが必要であるという意見が平成28年10月19日にとりまとめられた。これを受けて遺伝子関連・染色体検査を含む検体検査の精度の確保について、「医療法等の一部を改正する法律（平成29年法律第57号）」（以下「改正医療法」）が6月14日に公布され、精度管理にかかる一部の規定が平成30年12月1日に施行された。これに伴い「医療法等の一部を改正する法律の一部の施行に伴う厚生労働省関係省令の整備に関する省令（平成30年厚生労働省令第93号）」（以下、「改正省令」）も、平成30年7月27日に公布され、同年12月1日より施行された。

これまで医療機関内における検体検査の精度の確保に関して法律上の規定がなかったが今回の改正で品質・精度の基準が医療法上に明記され、安全で適切な医療提供の確保と推進のため、医療機関等が自ら実施する検体検査並びに

検査委託業者の適合基準の明確化が方針として示されることとなった。

今般の改正の趣旨は以下の四点である。

1. 医療機関における検体検査の精度の確保に係る基準の策定
2. 業務委託における検体検査の精度の確保に係る基準の策定
3. 検体検査の分類の見直し
4. 衛生検査所における検体検査の精度の確保に係る基準の改正

改正医療法施行以前より、一部の遺伝性疾患の遺伝学的検査は、厚生労働大臣が定める施設基準に適合しているものとして地方厚生局長等に届け出た保健医療機関において実施している場合、保険診療として算定されている。算定にあたっては関連学会の作成する遺伝学的検査の実施に関する指針を遵守し検査を実施していることが条件となっており、改正医療法とこれまでのガイドラインとが併存するという状況にある。また、特に難病領域の検体検査については、保険診療として算定されている疾患が平成30年度時点で75と非常に少なく、多くの遺伝子関連検査が、医療としてではなく研究として実施されてきた経緯がある。

このような状況の中で、今般の改正がどれほど理解されているのかを明らかにするために、医

師を対象に、インターネットを用いた電子調査票・先着順型自記入式調査を行った。

B. 研究方法

調査期間：平成 31 年 2 月 26 日から平成 31 年 2 月 27 日（2 日間）

標本設計：約 31 万名のビジネスモニタおよび提携パネルを有するインターネット調査会社マクロミルに登録するモニターのうち、医師（歯科・眼科医師以外）932 名及び眼科医師 43 名を対象に、電子調査票を用いた先着順型自記入式調査（インターネットリサーチ・Quick）を実施した。回答者総数 200 名を目標とし、2 月 26 日から 27 日の 2 日間配信した。目標予定数の定数 200 名と不適切回答などを考慮し、206 名に達した時点で調査を終了とした。

調査内容：調査内容は、所属先の経営形態・病床数の属性と、改正医療法に関する理解状況に関する調査の 2 部で構成し、順に回答する方法とした。改正医療法に関する理解状況については、下記の内容について質問した（質問の詳細は文末の資料参照）。

- ① 改正医療法の施行に伴う、検体検査の精度管理の理解について
- ② 所属機関での検体検査の実施有無と、改正医療法の対応状況について
- ③ 専ら研究目的で実施される検体検査の実施状況と、専ら研究目的で実施される検体検査が改正医療法の適用対象外となることへの理解について
- ④ 改正医療法の施行に伴う、遺伝子関連検査の精度管理の理解について
- ⑤ 所属機関での遺伝子関連検査の実施状況と、改正医療法の対応状況について
- ⑥ 医療法改正以前に策定された遺伝子関連検査に関するガイドラインの理解について

回答方法は、全問多肢選択法で単一回答で回答を得た。そもそも該当する検査を実施していない場合については、回答者から除外するよう分岐を設定した。

統計解析には IBM の SPSS Statistics 21.0 を使用し、各群間差の検定には Kruskal-Wallis 検定で確認した。

（倫理面への配慮）

アンケートの協力はモニターの自由意志によるものであり、個人の回答を特定することができないように匿名化されている。

C. 研究結果

回答に矛盾のない 206 名を分析の対象とした。

【回答者の属性について】

回答者の所属施設の経営形態について、公的病院（国公立大学附属病院、国立病院機構、国公立病院、県、市、日本赤十字社、独立行政法人、済生会、公益財団法人など）と回答した者が 52 名（25.2%）で、私的病院（国公立大学附属病院、国立病院機構、国公立病院、県、市、日本赤十字社、独立行政法人、済生会、公益財団法人など）と回答した者が 94 名（45.6%）、診療所と回答した者が 55 名（26.7%）、その他と回答した者が 5 名（2.4%）であった。その他の回答としては企業内健康管理室、健診センター等の回答があった（Fig.1）。

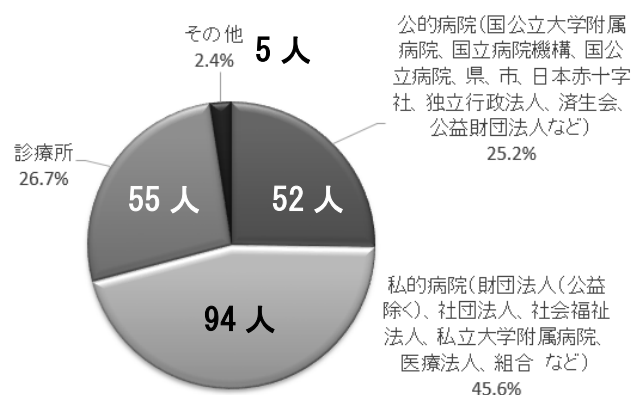


Fig.1 回答者の属性（施設の経営形態）
(n=206)

所属機関の病床数について、0 床と回答した者が 55 名（26.7%）、10 床未満と回答した者が 4 名（1.9%）、10 床以上 500 床未満と回答した者が 109 名（52.9%）、500 床以上と回答した者が 38 名（18.4%）であった（Fig.2）。

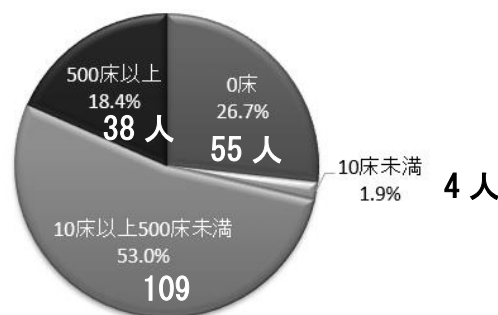


Fig.2 回答者の属性（施設の病床数）
(n=206)

【改正医療法に関する理解状況に関する調査】

①改正医療法の施行に伴う、検体検査の精度管理の理解について

平成 30 年 12 月 1 日より、改正医療法が施行され、医療機関が自ら実施する検体検査について精度管理が求められるようになったことを知っているか、という問いについて、知っていたと回答した者は 54 名 (26.2%)、知らなかったと回答したものは 152 名 (73.8%) であった (Fig.3)。



Fig.3 改正医療法による検体検査に関する精度管理の義務化の理解状況 (n=206)

②所属機関での検体検査の実施状況と、改正医療法の対応状況について

自施設において検体検査を実施しているか、という問いについて、実施していると回答した者は 167 名 (81.1%)、実施していないと回答した者は 39 名 (18.9%) であった (Fig.4)。

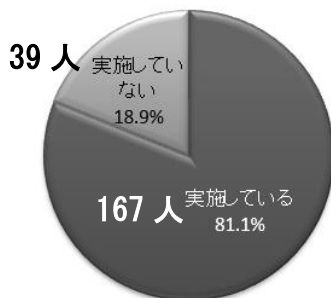


Fig.4 自施設における検体検査の実施状況 (n=206)

検体検査を実施していると回答した 167 名のみに、今般の改正で医療機関が自ら検体検査を実施する場合、検体検査の精度の確保に係る責任者の設置、各種標準作業書及び作業日誌又は台帳の作成を行うことが義務付けられたことについて所属施設の対応状況について尋ねたところ、全て対応済みと回答した者は 44 名 (26.3%)、一部対応済みと回答した者は 18 名 (10.8%)、今後対応予定で準備中と回答した者は 5 名 (3.0%)、現時点で未定と回答した者は 24 名 (14.4%)、わからないと回答した者は 76 名 (45.5%) であった (Fig.5)。

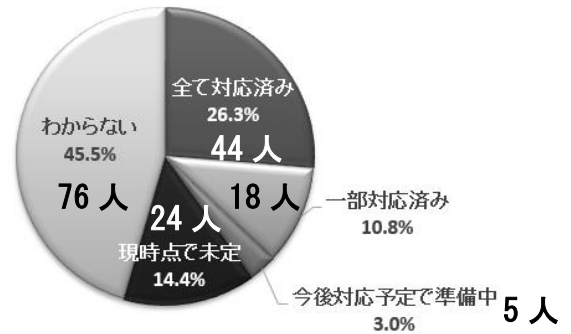


Fig.5 医療法の改正に伴う検体検査の精度管理に関する対応状況 (n=167)

③専ら研究目的で実施される検体検査の実施状況と、専ら研究目的で実施される検体検査が改正医療法の適用対象外となることへの理解について

専ら研究目的で実施される検体検査は、改正医療法に基づく精度の確保に係る基準の適用対象外となることを知っているか尋ねたところ、知っていたと回答した者は 42 名 (20.4%)、知らなかったと回答した者は 164 名 (79.6%) であった (Fig.6)。



Fig.6 専ら研究目的で実施される検体検査の改正医療法適用除外について (n=206)

専ら研究目的で実施する検体検査を実施しているか尋ねたところ、実施していると回答した者は 25 名 (12.1%)、該当する検体検査は実施していないと回答した者は 128 名 (62.2%)、現在は実施していないが将来的に実施する予定があると回答した者は 11 名 (5.3%)、わからないと回答した者は 42 名 (20.4%) であった (Fig.7)。

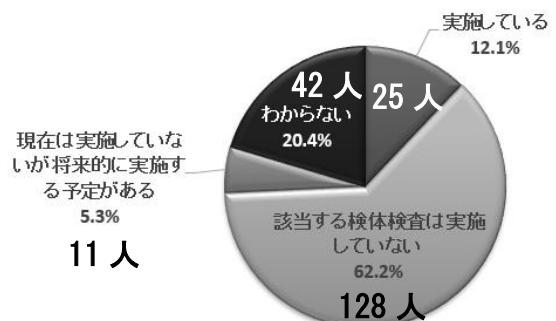


Fig.7 専ら研究目的である検体検査の

実施状況 (n=206)

これまで研究目的で実施された検体検査の結果を診療に利用したことの有無について尋ねたところ、あると回答した者が 29 名 (14.1%)、ないと回答した者が 177 名 (85.9%) であった (Fig.8)。

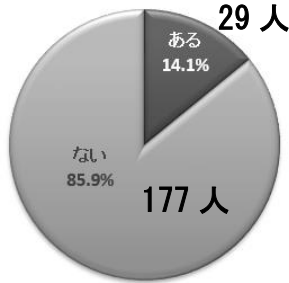


Fig.8 研究目的で実施した検体検査の結果を診療に利用したことの有無 (n=206)

今般の改正で、研究目的で実施された検体検査と保険診療で行う検体検査が区別され、保険診療で行う検体検査についてのみ、改正医療法に基づく精度の確保に係る基準の適用となったことについて、問題があると思うか尋ねたところ、あると思うと回答した者が 5 名 (2.4%)、ないと思うと回答した者が 93 名 (45.1%)、わからないと回答した者が 108 名 (52.4%) であった (Fig.9)。あると思うと回答した者に、自由記述にて内容について尋ねたところ、「研究目的であっても精度管理は重要だと考えられる」「研究用検体で異常を見つけた時の対応に同意が必要」「倫理面で問題が出てきそう」といった回答があった。

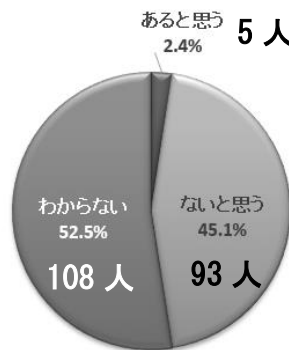


Fig.9 研究目的と保健診療で行う検体検査が区別されることで生じる問題の有無 (n=206)

④改正医療法の施行に伴う、遺伝子関連検査の精度管理の理解について

今般の改正で、遺伝子関連・染色体検査を行う場合、遺伝子関連・染色体検査の精度の確保に係る責任者の設置、検査従事者研修及び、内部精度管理の実施が義務付けられ、外部精度管理が努力義務となったことを知っているか、と

いう問いについて、知っていたと回答した者は 32 名 (15.5%)、知らなかったと回答したものは 174 名 (84.5%) であった (Fig.10)。

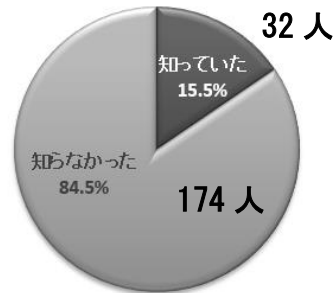


Fig.10 改正医療法の施行に伴う、遺伝子関連検査の精度管理の理解 (n=206)

⑤所属機関での遺伝子関連検査の実施状況と、改正医療法の対応状況について

自施設において遺伝子関連・染色体検査を実施しているか、という問いについて、実施していると回答した者は 38 名 (18.4%)、実施していないと回答した者は 168 名 (81.6%) であった (Fig.11)。

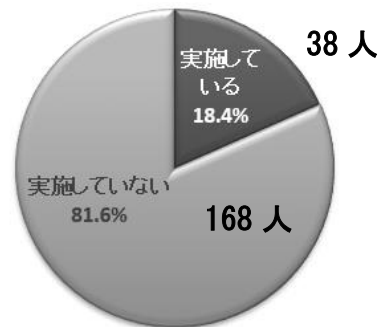


Fig.11 遺伝子関連・染色体検査を実施状況 (n=206)

自施設において遺伝子関連・染色体検査を実施していると回答した者に、内部精度管理・外部精度管理の実施状況について尋ねたところ、今般の改正以前より定期的に行っていると回答した者は、内部精度管理が 10 名 (26.3%)、外部精度管理が 8 名 (21.1%) であった (Fig.12)。

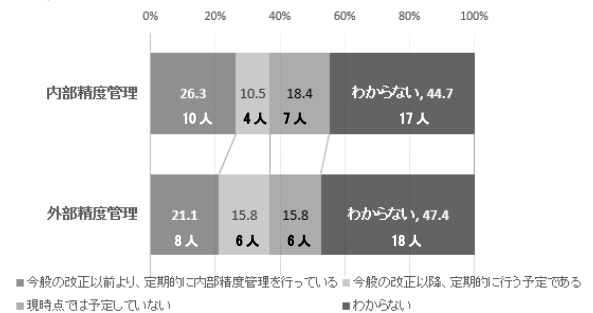


Fig.12 遺伝子関連・染色体検査の内部精度

管理および外部精度管理の実施状況 (n=38)

⑥医療法改正以前に策定された遺伝子関連検査に関するガイドラインの理解について

遺伝子関連・染色体検査に関し、医療法の改正以前に学会等で策定された複数のガイドライン回答した者は、a)日本人類遺伝学会「希少遺伝性疾患の分子遺伝学的検査を実施する際のベストプラクティス・ガイドライン」が13名

(6.3%)、b)日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」が14名

(6.8%)、c)JCCLS「遺伝子関連検査に関する日本版 ベストプラクティス・ガイドライン」が10名 (4.9%)、

d)日本小児科学会、日本神経学会、日本人類遺伝学会、日本衛生検査所協会

「遺伝学的検査の実施に関する指針」が15名 (7.3%) であった (Fig.13)。

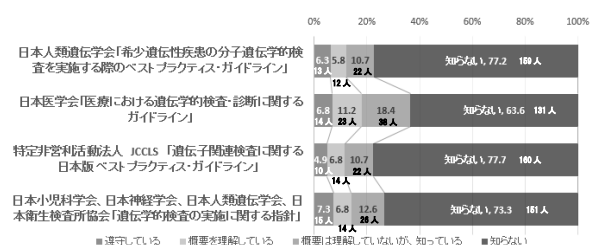


Fig.13 遺伝子関連・染色体検査に関するガイドラインの周知状況 (n=206)

D. 考察

医療機関において、検体検査は疾病の的確な診断等のために日常的に実施されているものであり、医療技術の進歩とともにその品質・精度管理が重要であることは自明である。平成30年12月1日に改正医療法及び改正省令が施行され、検体検査は法に基づき適切に精度管理がなされることになった。しかし、改正医療法がどれほど理解され対応がなされているのか、今後どのような課題があるのか、という点については明らかにされていない。

本研究では医師を対象として、改正医療法の理解状況を把握するとともに、今後の課題はどのようなものか明らかにしようと試みた。回答対象206名のうち、自施設において検体検査を実施していると回答した者が167名(81.1%)であったにもかかわらず、医療法の改正において検体検査の精度管理が求められるようになったことを知っているとは回答した者は54名(26.2%)に留まった。

自施設で検体検査を実施していると回答した167名のうち、今般の改正で義務付けられた各種標準作業書や台帳等の作成などが、全て対応済みと回答した者は44名であり、対応予定が

未定あるいはわからないと回答した者は100名、約6割であった。

本アンケートは改正医療法が施行されて約3か月経過した時点での結果であるが、検体検査の精度管理に関して周知・徹底されているとは言いがたく、また施行前の精度管理の状況にばらつきがあるであろうことが伺えた。今一度、検体検査の精度管理について国として周知が必要である。

また、回答者206名のうち、自施設において遺伝子解析を実施していると回答した者は38名(18.4%)で、その内訳は公的病院または私的病院に属する者であった。そのうち、内部精度管理を従前より行っていると回答した者は10名であったが、現時点で予定なし、またはわからないと回答した者は24名、約6割であった。改正医療法施行前に学会等で策定された遺伝子関連検査に関するガイドラインの理解については、4つのガイドラインそれぞれで遵守していると回答した者は、10~15名と1割に満たなかった。「遺伝学的検査の実施に関する指針」には、検査の質保証として、解析方法毎に盲検化サンプルの解析を1年に1回実施すること、という内部精度管理に係る項目があるが、自機関で内部精度管理が実施されているのかを知らない、あるいは実施していない機関がある可能性が示唆された。

今般の改正により、診療の用に供しない専ら研究目的で実施される検体検査は、改正医療法に基づく精度管理の適用対象外となることについては、回答者206名中、42名(20.4%)が知っていたと回答しており、研究目的で実施された検体検査の結果を診療に利用したことがあると回答した者は、29名(14.1%)であった。

ここで遺伝学的検査に関する保険診療と自主規制の経緯について振り返ることとする。医療としての遺伝学的検査は、平成18年度診療報酬改定においてデュシェンヌ型筋ジストロフィー、ベッカー型筋ジストロフィー及び福山型筋ジストロフィーを対象に保険適用されて以降、D006-4 遺伝病的検査として対象疾患が拡充されてきた。平成30年度の診療報酬改定においては、75疾患が対象となった。

稀少疾患の遺伝学的検査の情報が診療情報の一部として利用される可能性があるという観点から、検査の質保証に関して検査提供者を対象としたガイドラインとして平成22年9月16日に日本人類遺伝学会が「希少遺伝性疾患の分子遺伝学的検査を実施する際のベストプラクティス・ガイドライン」を策定し、検査の質保証に関して一定の基準が示された。その後、平成23年2月には日本医学会による「医療におけ

る遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」が策定され、D006-4 遺伝病的検査を実施すべき際に守るべきガイドラインとなった。

また、平成 27 年 1 月 1 日には「難病の患者に対する医療等に関する法律（平成 26 年法律第 50 号）」が施行となり、認定に遺伝学的検査の実施が必要な新たな指定難病が追加されたことを受け、平成 28 年 4 月 1 日に、日本小児科学会、日本神経学会、日本人類遺伝学会、日本衛生検査所協会による「遺伝学的検査の実施に関する指針」が策定された。これを受け、

「平成 30 年度の診療報酬改定における特掲診療料の施設基準等及びその届出に関する手続きの取扱いについて（通知）（平成 30 年 3 月 5 日保医発 0305 第 3 号）」の遺伝学的検査の施設基準において、関係学会の作成する遺伝学的検査の実施に関する指針を遵守し検査を実施していることと明記された。すなわち、現時点で診療の用に供する遺伝子関連検査を行う場合、改正医療法と「遺伝学的検査の実施に関する指針」の両方を遵守しなければならない。加えて、

「遺伝学的検査の実施に関する指針」では、同意の取得については「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」を、検査の質保証については「稀少遺伝性疾患の分子遺伝学的検査を実施する際のベストプラクティス・ガイドライン」を参照することとなっており、遵守にあたっては様々なガイドラインを精読する必要がある。精度管理の基準について、国と学会という異なる視点からの記載であることも考えると、内容を理解することは非常に困難であり、周知の妨げになっていると考える。法と各種ガイダンスの整合性をはかることが、今後の課題の一つではないだろうか。

今般の改正で医療目的と研究目的で、遵守しなければならない基準が変わったことについて、問題がないと思うと回答した者は 93 名（45.1%）、わからないと回答した者は 108 名（52.4%）であり、現場で理解が深まっていないために課題も明確になっていない、という可能性もあると考える。特に遺伝学的検査においては、これまでグレーゾーンであった医療と研究の取扱いの変更により、どのような問題が発生してくるのか注視していく必要がある。検体検査の結果を疑うすべを持たない患者にとって、医師から提示された検査結果は絶対であり、精度管理されていない検査の結果により診断に誤りが生じるようなことはあってはならない。また、「研究目的であっても精度管理は重要だと考えられる」という意見もあったように、目的により区別することなく精度管理がなされることが望ましい。しかし、精度管理の体制を整えることができないといった理由や、保

険診療の対象でない検査であるといった理由で、患者へ提供される遺伝学的検査の幅が狭まることがないか危惧される。

改正省令では、遺伝子検査等の従事者研修や遺伝子検査等の内部精度管理の実施、SOP の策定等が義務付けられたが、国がそれらのひな形等を提供しているわけではない。改正医療法の周知も不十分なまま、形だけを作るようでは、真の精度確保には程遠いであろう。SOP や管理台帳のひな形など、精度管理に必要なツールが、誰もが活用しやすいインフラの元で提供されるよう、学会の壁を越えて連携がなされ、真に検体検査の精度管理がなされることが重要だと考える。

E. 結論

医療法改正に伴い、医療機関が自ら実施する検体検査について精度管理が求められるようになったが、今回の調査では医療法改正の周知及び実施が不十分であることが明らかになった。国として更なる周知・徹底が必要であると考え

る。今般の改正では、医療と研究とが検体検査について一線を画されることとなったが、患者にとってはいずれの場合でも、精度管理された検査であることが望ましいことは言うまでもなく、国や学会等が主体となって精度管理に係るインフラを整備することが急務である。将来的には、医療の用に供する検査だけでなく、研究の用であっても精度管理がなされているようになるよう、精度管理に関する現場の意識向上が必要と考える。

F. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

- 1) 樋野村亜希子、倉田真由美、山中真由美、小原有弘、小崎健次郎「医療法改正に伴う遺伝子関連検査等の 適合基準の制定に係る対応」第 41 回日本小児遺伝学会学術集会、愛知、2019 年 1 月 11-12 日
- 2) 山中真由美、矢野郁、前川由美、長野郁子、樋野村亜希子、小林有理、倉田真由美、久津見弘「臨床研究法適用となる研究のための「やることリスト」の作成」第 18 回 CRC と臨床試験のあり方を考える会議 2018、富山、2018 年 9 月 16-17 日

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

(資料)

医療法等の改正（検体検査の精度管理）の周知にかかるアンケート

選択肢記号の説明

- 複数選択（チェックボックス）
- 単一選択（ラジオボタン）
- 単一選択（プルダウン）

SAR

Q1

【属性】
貴施設の病床数について、お聞かせください。

▲ 設問文を折りたたむ

- 1. 0床
- 2. 10床未満
- 3. 10床以上500床未満
- 4. 500床以上

SAR

Q2

貴施設の経営形態について、お聞かせください。

▲ 設問文を折りたたむ

- 1. 公的病院（国公立大学附属病院、国立病院機構、国公立病院、県、市、日本赤十字社、独立行政法人、済生会、公益財団法人など）
- 2. 私的病院（財団法人（公益除く）、社団法人、社会福祉法人、私立大学附属病院、医療法人、組合 など）
- 3. 診療所
- 4. その他【FA】

SAR

Q3

【医療法の改正・検体検査の精度管理の概要について】
平成30年12月1日より、医療法等の一部を改正する法律（平成29年法律第57号。以下「改正医療法」という。）が施行され、医療機関が自ら実施する検体検査について精度管理が求められるようになったことをご存知でしょうか。

▲ 設問文を折りたたむ

- 1. 知っていた
- 2. 知らなかった

SAR

Q4

今般の改正で、インフルエンザ迅速検査キットを用いた検査等の簡易な検体検査を病院等で実施する場合であっても、改正医療法に基づき、検体検査の業務の適正な実施に必要な基準を遵守する必要があることをご存知ですか。（医療機関、衛生検査所等における検体検査に関する疑義解釈資料（Q&A）の送付について（平成30年11月29日付け厚生労働省医政局総務課・地域医療計画課事務連絡）（Q1-2））

▲ 設問文を折りたたむ

- 1. 知っていた
- 2. 知らなかった

SAR

Q5

貴施設では、自施設において検体検査を実施していますか。

▲ 設問文を折りたたむ

- 1. 実施している
- 2. 実施していない

SAR

Q6

今般の改正で、医療機関が自ら検体検査を実施する場合、検体検査の精度の確保に係る責任者の設置、各種標準作業書及び作業日誌又は台帳の作成を行うことが義務付けられました。貴施設の対応状況についてお聞かせください。

▲ 設問文を折りたたむ

- 1. 全て対応済み
- 2. 一部対応済み
- 3. 今後対応予定で準備中
- 4. 現時点で未定
- 5. わからない

SAR

Q7

【研究と医療】
専ら研究目的で実施される検体検査は、改正医療法に基づく精度の確保に係る基準の適用対象外となることを知っていますか。

▲ 設問文を折りたたむ

- 1. 知っていた
- 2. 知らなかった

SAR

Q8

貴施設では、専ら研究目的で実施する検体検査を実施していますか。

▲ 設問文を折りたたむ

- 1. 実施している
- 2. 該当する検体検査は実施していない
- 3. 現在は実施していないが将来的に実施する予定がある
- 4. わからない

SAR

Q9

これまで研究目的で実施された検体検査の結果を、診療に利用したことはありますか。

▲ 設問文を折りたたむ

- 1. ある
- 2. ない

SAR

Q10

今般の改正で、研究目的で実施された検体検査と保険診療で行う検体検査が区別され、保険診療で行う検体検査についてのみ、改正医療法に基づく精度の確保に係る基準の適用となりました。このことで問題はあると思いますか。問題がある場合、内容についてもお聞かせください。

▲ 設問文を折りたたむ

- 1. あると思う（具体的に：【FA】）
- 2. ないと思う
- 3. わからない

Q10_1FA

SAR Q11 【遺伝子関連・染色体検査】
 今般の改正で、遺伝子関連・染色体検査を行う場合、遺伝子関連・染色体検査の精度の確保に係る責任者の設置、検査従事者研修及び、内部精度管理の実施が義務付けられ、外部精度管理が努力義務となったことをご存知でしょうか。

▲ 設問文を折りたたむ

- 1. 知っていた
- 2. 知らなかった

SAR Q12 貴施設では、遺伝子関連・染色体検査を実施していますか。

▲ 設問文を折りたたむ

- 1. 実施している
- 2. 実施していない

SAR Q13 貴施設における、遺伝子関連・染色体検査の内部精度管理の状況についてお聞かせください。

▲ 設問文を折りたたむ

- 1. 今般の改正以前より、定期的に内部精度管理を行っている
- 2. 今般の改正以降、定期的に行う予定である
- 3. 現時点では予定していない
- 4. わからない

SAR Q14 貴施設における、遺伝子関連・染色体検査の外部精度管理の状況についてお聞かせください。

▲ 設問文を折りたたむ

- 1. 今般の改正以前より、定期的に外部精度管理を行っている
- 2. 今般の改正以降、定期的に行う予定である
- 3. 現時点では予定していない
- 4. わからない

MTS Q15 遺伝子関連・染色体検査に関し、医療法の改正以前に学会等で策定された複数のガイドラインがありますが、ご存知でしょうか。

▲ 設問文を折りたたむ

項目リスト

Q15S1	1.	2010年9月16日 日本人類遺伝学会「希少遺伝性疾患の分子遺伝学的検査を実施する際のベストプラクティス・ガイドライン」
Q15S2	2.	2011年2月 日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」
Q15S3	3.	2012年3月 特定非営利活動法人 JCCLS 「遺伝子関連検査に関する日本版 ベストプラクティス・ガイドライン」
Q15S4	4.	2016年4月1日 日本小児科学会、日本神経学会、日本人類遺伝学会、日本衛生検査所協会「遺伝学的検査の実施に関する指針」

選択肢リスト

- 1. 遵守している
- 2. 概要を理解している
- 3. 概要は理解していないが、知っている
- 4. 知らない

SAR Q16 改正医療法の施行により課題と考えることはございますか。ございましたら、差支えの無い範囲でお聞かせください。

▲ 設問文を折りたたむ

- 1. ある（具体的に：【FA】） Q16_1FA
- 2. ない

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

ハーラマン・ストライフ症候群の診療指針に関する学際的・網羅的検討
遺伝カウンセリングに役立つ説明資料の作成

研究分担者 沼部 博直
東京医科大学・東京医科大学病院 遺伝子診療センター 准教授

研究要旨

ハーラマン・ストライフ症候群の診療指針に関する学際的・網羅的検討を踏まえ、前年度までに診療指針を策定した。また、疾患頻度を調査する目的で、全国の小児病院・大学病院等の主に周産期・小児科領域の医師に対して、ハーラマン・ストライフ症候群の診療経験や診療内容のアンケート調査を行い、これに患者自助団体より得られた情報を加え、国内罹患者に関する論文を作成し、投稿準備中である。
遺伝カウンセリングに役立つ説明資料の作成に関しては、遺伝カウンセリングにおいて患者や家族へのさまざまな遺伝学的事項に関して理解を補助するための画像資料を作成し、公開準備中である。

A. 研究目的

前年度に集計したハーラマン・ストライフ症候群の受診患者数や受診実態などに関する医療機関宛の調査結果から漏れている可能性のある患者情報を収集する。また、海外における本症候群患者の状況も併せて調査する。

遺伝性の難治性疾患などの診療や遺伝カウンセリングを行う際に、患者や家族に提示するための画像を中心とした資料を作成することを目的とする。

B. 研究方法

前年度に全国の小児病院・大学病院等の主に周産期・小児科領域の医師に対して行ったハーラマン・ストライフ症候群の診療経験や診療内容のアンケート調査を集計したが、その内容にハーラマン・ストライフ症候群の自助団体である「唯結」総会に参加して関係者より聴取し収集した情報を加え、主に小児科領域での有病率に関する再検討を行った。

遺伝カウンセリングに役立つ説明資料の作成には、臨床遺伝学や遺伝カウンセリング学の講義の際に作成した画像資料や新たにオリジナルに作成した画像資料などを蓄積している。特に本年度は家族性腫瘍に関する説明資料を作成追加した。

(倫理面への配慮)

特に倫理面への配慮を必要とする研究項目はなかった。

ハーラマン・ストライフ症候群の自助団体である「唯結」総会時に関係者より聴取した。

C. 研究結果

主に小児科領域において診療を受けているハーラマン・ストライフ症候群の患者数は一昨年度報告の通り、確定診断例5例、疑診例3例が存在する。その後、国内学会などで各地の臨床遺伝専門医と討議を行った際に、未報告の疑診例が数例ある可能性があることや、それらが確定診断例となる可能性があることなどの情報を得ており、眼科学的症状を有する患者における頻度調査の必要性を感じた。また、本症候群の患者自助団体にも今回の調査には含まれていない患者が数名参加しており、更なる調査が必要と考えられた。

なお、海外での症例に関しては、YouTubeやSNSで情報発信を行っている患者もおり、患者自助団体も英文ホームページを立ち上げるなどして交流を試みている。

遺伝カウンセリングに役立つ資料の作成は継続しており、一部は公開可能な状況となっているが、著作権の問題をクリアすべき画像も少なくない状況であり、オリジナルの画像への置き換え作業を続けている。

D. 考察

医療機関宛のアンケート調査でハーラマン・ストライフ症候群の小児例が少なくとも5例存在することが確認されているが、患者自助団体調査などから更なる症例の存在が示唆されたため、今後も調査を継続する予定である。

遺伝カウンセリングに役立つ資料の作成は、フリー素材としての公開を前提にパワーポイント形式でファイルを作成しているが、このためには著作権の問題をクリアする必要がある

E. 結論

ハーラマン・ストライフ症候群の頻度調査の結果は、すでに英文論文を完了しており、現在投稿中である。

また、遺伝カウンセリングに役立つ資料も画像資料を中心に追加作成を継続しており、現在公開準備中である。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
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（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

脆弱X症候群、脆弱X症候群関連疾患の遺伝カウンセリング体制構築に関する研究

研究分担者 足立 香織
国立大学法人鳥取大学 研究推進機構 研究基盤センター 助教

研究要旨

脆弱X症候群および脆弱X症候群関連疾患は指定難病となっており、保険診療による遺伝学的検査が可能となっている。遺伝学的検査の実施に向けた基礎資料として、日本人脆弱X症候群症例の臨床的特徴についての検討を行った。従来より知られている、知的障害、顔貌の特徴、行動異常は日本人脆弱X症候群でも認められる。しかしながら、知的障害以外に目立った特徴を認めない場合があることも念頭に置き、原因不明の知的障害患者に対して、保険診療による遺伝学的検査を積極的に実施することが望まれる。

A. 研究目的

脆弱X症候群（FXS）は、知的障害、自閉的
症状、細長い顔、大耳介などの症状をもち、
Xq27.3に存在する*FMRI*遺伝子の5' 非翻訳領域
にあるCGG繰り返し配列が延長（全変異、200
リピート以上）することにより発症する。先行
研究では、日本における本疾患の疾患頻度は男
性1万人に1人と推測されており、数千人の患者
がいると推定される。しかし、本疾患では知的
障害以外の特徴が目立たない例が多く、実際に
診断されている患者は少ない。

脆弱X症候群関連疾患には、脆弱X随伴振戦/
運動失調症候群（FXTAS）、脆弱X関連早期卵
巣不全（FXPOI）がある。*FMRI*遺伝子のCGG
繰り返し配列が延長（前変異、55～200リピ
ート）をもつ方のうちの一部に発症する。海外で
は、前変異（女性）のうち16%、前変異（男
性）のうち40%で発症するとの報告もある。

FXTASは小脳失調、企図時振戦、パーキンソ
ニズムなどを示し、パーキンソン病、核内封入体
病などの鑑別が必要である。本疾患は脆弱X
症候群家系に一定の頻度で発症する。日本では
脆弱X症候群の診断が少ないこともあり、実際
にFXTASと診断されている患者は少ないと考え
られる。

脆弱X症候群関連疾患（告示番号205）ならび
に脆弱X症候群（告示番号206）は、平成27年7
月1日に指定難病となり、平成28年度からは保
険診療による遺伝学的検査が可能となってい
る。本研究では、これらの疾患に対して必要な

遺伝カウンセリング体制を検討することを目的
とする。

B. 研究方法

遺伝カウンセリング体制の検討にあたり、日
本人脆弱 X 症候群症例の臨床的特徴について検
討を行った。

2009～2011年に鳥取大学で実施したアンケ
ート調査（厚生労働科学研究費補助金 難治性疾
患克服研究事業「日本人脆弱 X 症候群および関
連疾患の診断・治療推進の研究」班、研究代表
者 難波栄二）により、二次調査への同意が得
られた5家系7症例について、主治医から提出
された臨床情報について集計を行った。

（倫理面への配慮）

本研究では、既に診断の付いた患者さんの臨
床情報および*FMRI* 遺伝子のCGG繰り返し回
数の情報を使用する可能性があることから、ヒ
トゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針を
遵守して研究を行った。鳥取大学医学部倫理審
査委員会にて事前に審査・承認を受けた後に研
究を開始した。

C. 研究結果

7症例についての集計結果は以下の通りであ
った。

【確定診断における検査法】

葉酸培地を用いた染色体検査	4例
PCR法	3例

【周産期歴】

7症例とも特記事項なし

【既往歴】

先天性内反足	1例
川崎病	1例
滲出性中耳炎	1例
気管支喘息	1例
尿道下裂	1例

【歩行開始時期】

～1歳6ヶ月	5例
1歳7ヶ月	1例
2歳6ヶ月	1例

【有意語獲得時期】

1歳6ヶ月	1例
3歳	1例
4歳	1例
6歳	3例
有意語なし（9歳時）	1例

【発達指数/知能指数】 平均30.5

（診断基準では、知的障害は必須症状）

DQ 17	1例
DQ 20	2例
IQ 29	1例
DQ 37	1例
DQ 43	1例
IQ 48	1例

【身長、体重】

7症例とも異常なし

【顔貌・身体の特徴】

（●は診断基準に記載されているもの）

●大耳介	5例
●長い顔	5例
下顎突出	4例
大頭	1例
●巨大睾丸	0例
●関節の過伸展	不明
●扁平足	不明

【行動面の特徴】

（●は診断基準に記載されているもの）

●多動	5例
●自閉傾向	4例
●学習障害	不明
けいれん	1例

D. 考察

脆弱 X 症候群と診断された 5 家系 7 症例の臨床情報の検討により、従来知られている知的障害、顔貌の特徴、行動異常といった特徴は日本人症例においても認められることが確認できた。一方、脆弱 X 症候群では知的障害以外の症状が目立たない場合もあるとされ、原因不明の知的障害症例では鑑別に挙げる必要がある。知的障害症例に対しては、脆弱 X 症候群の疑いを考慮し、遺伝学的検査を積極的に実施することが望ましいと考えられる。また、確定診断後には家系内のその他対象者への遺伝カウンセリングも重要となり、家系全体へのフォローアップ体制が必要である。

また、葉酸培地を用いた染色体検査では偽陰性となる場合があることが知られている。PCR 法によるリピー解析は精度が高く、現在は保険診療による衛生検査所での遺伝学的検査が可能となっている。確実な診断のために、適切な遺伝学的検査を実施することが重要と考えられる。

E. 結論

従来より知られている、知的障害、顔貌の特徴、行動異常は日本人脆弱 X 症候群でも認められた。しかしながら、知的障害以外に目立った特徴を認めない場合があることを念頭に置き、原因不明の知的障害患者に対して、保険診療による遺伝学的検査を積極的に実施することが望まれる。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 足立香織、岡崎哲也、松浦徹、石井一弘、後藤雄一、難波栄二. 脆弱 X 症候群ならびに脆弱 X 症候群関連疾患の治療推進に向けた臨床基盤整備. 第 60 回日本小児神経学会学術集会. 2018 年 5 月 31 日-6 月 2 日.
- 2) 難波栄二、足立香織、岡崎哲也、井上知愛、田所健一. 保険診療で実施可能となった脆弱 X 症候群ならびに脆弱 X 症候群関連疾患の遺伝学的検査の実施状況. 日本人類遺伝学会 第 63 回大会. 2018 年 10 月 10 日-13 日.
- 3) 岡崎哲也、野瀬まどか、白幡恵美、阿部敏明、長谷川毅、毎原敏郎、前垣義弘、足立香織、難波栄二. 日本人脆弱 X 症候群症例

の臨床的特徴の検討. 第41回日本小児遺伝学会学術集会. 2019年1月11日-12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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

結合組織疾患のQOL向上に向けた包括的研究
北陸地区成育医療施設としての支援機能

研究分担者 渡邊 淳
金沢大学附属病院 遺伝診療部 特任教授

研究要旨 Ehlers-Danlos 症候群(EDS)は、指定難病とともに小児慢性特定疾患になっている。結合組織疾患に分類されている疾患である低ホスファターゼ症（HPP）と比較し、診断までの経緯と共にQOLについて検討した。また、北陸地域の医療機関を通して、地域としての疾患の対応についても検討を加えた。医師意見書（小児慢性）や臨床調査個人票（難病）の内容を比較したところ、内容は共通化されたが、記載には詳細な知識が必要となり、提出書類の記載内容と概要や診断の手引きとの乖離がみられていた。希少疾患においては、概要や診断の手引きの充実やupdateが診断とともに、疾患の啓発やQOLの向上に繋がると示唆される。

A. 研究目的

Ehlers-Danlos 症候群(EDS)は、指定難病とともに小児慢性特定疾患になっている。小児慢性特定疾患では先天代謝異常の結合組織異常症に分類される疾患である低ホスファターゼ症

(HPP)と比較し、診断までの経緯と共に QOL について検討する。また、分担者が異動した北陸地域の医療機関を通して、地域としてのこれらの疾患をはじめとした難病の対応についても検討を加える。

B. 研究方法

日本医科大学付属病院遺伝診療科ならびに金沢大学附属病院で受診あるいは検査依頼を受けたまた、国内で文献報告された Ehlers-Danlos 症候群および低ホスファターゼ症において、診断までの過程、遺伝学的検査等の検査結果、臨床症状について各疾患、各病型について、比較検討を行った。

(倫理面への配慮)

遺伝学的検査については、関連ガイドラインを遵守して行った。

C. 研究結果

EDS では主となる病変部位や好発年齢が異なりや原因遺伝子が異なり、皮膚病変が主たる古典型、関節可動亢進型、血管、腸管が主たる血管型等、主たる 6 病型がある。一方、HPP は、原因は単一遺伝子であるが発症年齢や症状出現

部位が異なり発症年齢で病型に分かれている。骨病変の出現とともに、血清 ALP 低値として臨床的に診断される。小児期以降の診断の契機になる乳歯早期脱落症状は歯科で気づかれるが、血清 ALP を測定するまでの期間が長い症例が散見された。

それぞれの疾患はともに病型によっても関連する診療科が異なっていた。改訂された医師意見書（小児慢性）や臨床調査個人票（難病）の内容を比較したところ、内容は共通化されてきた。EDS では小児慢性医師意見書は 1 種類の書類の中にすべての病型を含んでおり、記載が病型ごとになっていない部位もあり、記載にあたってはより詳細の疾患の知識が必要となっていた。提出書類の記載内容と概要や診断の手引きが対応できていなく、申請が不十分になる可能性が示唆された。

異動した金沢大学附属病院は、希少疾患や北陸 IRUD を中心に北陸地域の拠点病院である。北陸 3 県における 2 つの疾患の診断数には偏りがあると推察され、疾患の周知（鑑別疾患に入るか否か）が重要な要素と示唆される。

D. 考察

EDS は、各病型で原因が異なり、臨床症状も病型で特徴があり、病型間は個々の異なる疾患という認識が必要と考える。各病型における診断基準やまた病型を気づかれる症状、好発年齢の明確化が本疾患の周知・啓発に繋がると考えられた。

HPPでは、診断基準となる血清ALP値は、小児期には成人の3倍となることから、小児期以降の診断には、年齢に合わせた基準値の設定と結果が異常（パニック）値として反映されるシステムの構築が必要である。また、日本で測定する血清ALP値は欧米(IFCC法)とは3倍となるため、欧米のHPPスクリーニング方法が日本では導入できない点も小児期以降の臨床診断を難しくしている理由と考えられたが、日本の検査手法も数年後にIFCC法に統一されることから、診断の手引き等のupdateが必要となる。

E. 結論

結合組織疾患、とくにEhlers-Danlos 症候群(EDS)、低ホスファターゼ症 (HPP) のQOL向上要素として、診断までの過程、特に診断基準や遺伝学的検査の位置づけとともに書類作成につながる診断の手引きや診療ガイドラインの充実についての啓発活動等のサポートが必要であり、それによりQOLの向上に繋がると期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 中込さと子 (監修), 西垣昌和 (編集), 渡邊淳 (編集):「基礎から学ぶ遺伝看護学」東京, 羊土社, 2019, pp.1-177.
- 2) Ishijima Y, Iizuka T, Kagami K, Masumoto S, Nakade K, Mitani Y, Niida Y, Watanabe A, Yamazaki R, Ono M, Fujiwara H. Prenatal diagnosis facilitated prompt enzyme replacement therapy for prenatal benign hypophosphatasia. J Obstet Gynaecol (in press)
- 3) Mushiroda T, Takahashi Y, Onuma T, Yamamoto Y, Kamei T, Hoshida T, Takeuchi K, Otsuka K, Okazaki M, Watanabe M, Kanemoto K, Watanabe A, Saito K, Tanii H, Shimo Y, Hara M, Saitoh S, Kinoshita T, Kato M, Yamada N, Akamatsu N, Fukuchi T, Ishida S, Yasumoto S, Takahashi A, Ozeki T, Furuta T, Saito Y, Izumida N, Kano Y, Shiohara T, Kubo M, for the GENCAT Study Group: Association of HLA-A*31:01 Screening With the Incidence of Carbamazepine-Induced Cutaneous Adverse Reactions in a Japanese Population. JAMA Neurology 75, 842-9, 2018

- 4) Ikeue R, Nakamura-Takahashi A, Nitahara-Kasahara Y, Watanabe A, Muramatsu T, Sato T, Okada T.:Bone-Targeted Alkaline Phosphatase Treatment of Mandibular Bone and Teeth in Lethal Hypophosphatasia via an scAAV8 Vector. Mol Ther Methods Clin Dev. 2018; 10, 361-70.
- 5) 渡邊淳: 6.社会における遺伝リテラシー向上. (第5章 多因子疾患の遺伝情報と社会)「最新多因子遺伝性疾患研究と遺伝カウンセリング」(編集: 櫻井晃洋) 遺伝子医学 MOOK 2018; 283-288.

2. 学会発表

- 1) 渡邊淳: 遺伝子関連検査における課題 — 遺伝と検査専門医の視点から —. 第1回 東海・北陸地区ゲノム研修会. 名古屋, 2019.2、国内
- 2) 渡邊淳, 黒田文人, 藤原浩, 和田隆志, 大江宏康, 渡邊真紀, 岩本礼子, 谷内江昭宏: 金沢大学附属病院遺伝診療外来開設に向けて—現状と今後の課題. 第39回北陸臨床遺伝研究会, 金沢, 2019.3、国内

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（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

中隔視神経形成異常症

研究分担者 加藤 光広
昭和大学医学部小児科学講座 准教授

研究要旨

中隔視神経形成異常症Septo-optic dysplasia (SOD)は、透明中隔欠損と視神経低形成に、下垂体機能低下症を伴う先天異常である。SODの国内の診療実態を追跡調査し、SODの診療に関する課題を明らかにするために、脳形成異常データベースに新規登録されたSOD症例を診断基準に照らし評価した。脳梁低形成、皮質形成異常などSOD類似例の遺伝子診断と臨床症状の確認のために、SODとSOD辺縁群の遺伝学的背景を調べた。新規に3症例がSOD疑いとして紹介された。1例は診断基準を満たすことが確認されたが、1例はMRI所見と眼科所見が異なり判定が保留された。もう1例は家族の親族からのメールによる問い合わせのため、具体的内容は確認できなかった。SOD類似の1例でTUBA1A変異を同定した。SODの診断基準は、医療従事者、特に小児神経専門医等には周知されつつある。逆に一般の人にとっては耳慣れない病名であり、情報が不足していると考えられ、わかりやすい情報提供が必要である。TUBA1A変異は多様な表現型を示し、SOD類似症状を示す。SOD例においても病因となる可能性がある。

A. 研究目的

中隔視神経形成異常症 Septo-optic dysplasia (SOD)は、透明中隔欠損と視神経低形成に、下垂体機能低下症を伴う先天異常である。統一された診断基準はなく、難治性疾患である一方、重症度に差がみられ、客観的な指標に基づく疾患概念が確立していなかった。平成 26 から 28 年度にかけて、厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）の採択を受けて SOD の国内報告例の網羅的な文献調査とアンケート調査および専門施設における実態調査を行った。その成果として SOD の診断基準と重症度分類を作成し、それらの妥当性を検証し、現在、指定難病の診断基準に活かされている。本研究では、SOD の国内の診療実態を追跡調査し、現状の診断基準と重症度分類が実地臨床に則しているか、SOD の診療体制に不備はないかなど、SOD の診療に関する課題を明らかにする。また、一部の SOD は遺伝学的背景を有しており、SOD および SOD 類似例における遺伝学的原因診断と遺伝型と表現型の関係を明らかにする。

B. 研究方法

1. 脳形成異常データベースに、SOD と診断され平成 30 年度に新たに登録された症例の臨床情報と画像を収集し、現行の指定難病診断基準と重症度分類に照らし合わせて、SOD としての診断と重症度を検証した。
2. SOD および SOD 類似例において、Sanger 法による候補遺伝子解析もしくは次世代シーケンサーを用いた全エクソーム解析を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は研究課題「脳形成障害の原因解明と治療法開発」の一部として、昭和大学医学部の倫理審査(H27-220)で承認されている。

C. 研究結果

平成 30 年度に紹介、登録された脳形成異常 93 例中、SOD 疑い例は 3 例であった。1 例は透明中隔欠損、下垂体ホルモン欠乏、視神経萎縮を呈し、SOD の診断基準三徴を満たすことが確認された。1 例は透明中隔欠損、脳梁菲薄化と変形、中脳水道狭窄、水頭症を認め、中枢神経病変は合致し、MRI の放射線科読影では視神経低形成と判読されたが、眼科診察では視神

経の萎縮は指摘されず、内分泌異常が現時点では併発していなかった。MRI 所見と眼科所見が異なるため、現時点では判定が保留された。もう 1 例は患者の親族からのメールによる問い合わせのため、具体的内容は確認できなかった。

全エクソーム解析を行った孔脳症、脳梁低形成、視覚障害、斜視を呈する 3 歳女児で *TUBA1A* に新規の de novo ミスセンス変異を認めた。

D. 考察

SOD は、透明中隔欠損、視神経低形成、下垂体機能低下症による内分泌異常の 3 項目のうち、少なくとも 2 項目を満たすことが診断の要件である。このうち、内分泌異常は初期には認められないことが多く、透明中隔欠損もしくは視神経低形成のみの症例では、内分泌異常が顕在化する思春期までは SOD と診断されない可能性がある。また、視神経低形成の診断は一般的には眼科診察においてなされるが、発達遅滞やてんかん発作の精査で頭部 MRI を撮影した際に、視神経低形成の併発に気づかれる場合もある。眼科と MRI 所見が一致している場合は問題にならないが、今回のように一致しない場合の取扱については診断基準作成に際して想定しておらず、判定を保留せざるを得なかった。今回のケースでは、中脳水道狭窄や水頭症を併発しており、水頭症による脳圧亢進のために二次的に視神経が低形成をきたし、シャントによる減圧術によって視神経萎縮の所見が緩和した可能性があり、SOD とは診断せず、判定は保留とした。因果関係が想定できる場合は判断根拠となり得るが、想定できない場合は判断根拠が乏しく、主治医によって診断が異なる可能性がある。今後は、眼科診察の意見を重視しつつも MRI の所見を眼科医と共有し、慎重に判断する必要がある。SOD の診断基準は医療従事者、特に小児神経専門医、小児眼科医には周知されつつある一方、一般の人にとってはいまだに耳慣れない病名である。親族がメールで問い合わせしてきた理由は、通院先の病院に SOD の診断を受けた患者がほとんどおらず、周囲に同病者もなく、SOD に関する情報が少しでも知りたいためであった。一般向けの情報も難病情報センターのウェブサイトに掲示されているが、まだ不足していると考えられた。SOD に関して一般向けにわかりやすい情報提供をさらに充実させる必要がある。*TUBA1A* 変異は小頭症、滑脳症、多小脳回、水頭症、脳梁欠損症、橋小脳低形成から Dandy-Walker 様病変、基底核異常など多様な表現型を示し、SOD 類似症

状を示す。今回の症例は孔脳症が脳病変の主体で、他に脳梁低形成、視覚障害、斜視を呈し、SOD の症状と重なっていた。SOD では *TUBA1A* 変異は報告がなく、当初 *TUBA1A* 変異を疑わなかったが、全エクソーム解析で *TUBA1A* 変異が同定された。SOD の類似例で *TUBA1A* 変異が同定されたことから、SOD 例においても *TUBA1A* 変異が病因となる可能性がある。

E. 結論

SOD の診断基準は、医療従事者には周知されつつあるが、一般の人向けにわかりやすい情報提供が必要である。*TUBA1A* 変異は SOD 例においても病因となる可能性がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sato T, Kato M, Moriyama K, Haraguchi K, Saitsu H, Matsumoto N, Moriuchi H. A case of tubulinopathy presenting with porencephaly caused by a novel missense mutation in the *TUBA1A* gene. *Brain Dev* 40:819-823, 2018
- 2) 加藤光広. 大脳皮質形成異常. 「小児内科」「小児外科」編集委員会編, 小児疾患の診断治療基準第 5 版 小児内科増刊号. 東京: 東京医学社:708-709, 2018
- 3) 加藤光広. 新生児科医が知っておきたい脳の発生と脳形成異常. 日本周産期・新生児学会雑誌 53:1250-1253, 2018
- 4) 佐藤美保, 加藤光広, 田島敏広, 川村孝, 仁科幸子, 根岸貴志, 柿原寛子, 初川嘉一, 松村望, 三木淳司, 寺井朋子, 横山利幸, 森田由香, 三原美晴, 野村耕治, 富田香, 林思音, 磯貝正智, 堀田喜裕. 中隔視神経異形成症の眼科診療に関する研究. 眼科臨床紀要 11:395-400, 2018

2. 学会発表

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

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
森崎裕子	Marfan 症候群および その類縁疾患	日本小児循 環器学会	小児・成育循 環器学	診断と治 療社	東京	2018	641-645
森崎裕子	先天性心疾患	櫻井晃洋	最新多因子遺 伝性疾患研究 と遺伝カウ ンセリング	メディカ ルドウ	大阪	2018	89-94
仁科幸子	新生児・乳児の眼科 的異常	五十嵐隆	小児科診療ガ イドライン— 最新の治療指 針—第4版	総合医学 社	東京	2019	741-744
仁科幸子	先天白内障	大橋裕一・ 村上晶	眼科疾患 最新 の治療 2019- 2021,	南江堂	東京	2019	195
仁科幸子	未熟児網膜症—眼底 検査法と写真撮影法 ・リハビリテーショ ン・ロービジョンケ ア。類縁疾患	東範行	未熟児網膜症	三輪書店	東京	2018	
松永達雄	遺伝性難聴の診断の 進歩	山唄達也	医学のあゆみ BOOKS 耳鼻咽 喉科診療の進 歩 40のエッ センス	医歯薬出 版	東京	2018	7-10
松永達雄	前庭水管拡大症	森山寛 監 修. 大森孝 一、藤枝重 治、小島博 己、猪原秀 典 編集	今日の耳鼻咽 喉科・頭頸部 外科治療指針 第4版	医学書院	東京	2018	257-258
松永達雄	耳介・外耳道の先天 異常（耳瘻孔を含む） congenital anomalies of auricle and external ear canal	福井次矢、 高木誠、小 室一成	今日の治療指 針 2019年版（ 私はこう治療 している）	医学書院	東京	2019	1545

黒澤健司	多発性翼状片症候群	柳瀬敏彦	内分泌症候（第3版）IV 領域別症候群シリーズ4	日本臨床社	東京	2019	443-445
黒澤健司	CHARGE 症候群	柳瀬敏彦	内分泌症候（第3版）IV 領域別症候群シリーズ4	日本臨床社	東京	2019	475-479
水野誠司	22q11.2 欠失症候群	五十嵐 隆	小児疾患の診断治療指針 第5版	東京医学社	東京	2018	144-145
岡本伸彦	最先端のゲノム医療と遺伝カウンセリング	大阪母子医療センター	こどもと妊婦の病気・治療がわかる本—大阪母子医療センターの今	バリューメディカル	東京	2018	
副島英伸	第6講義エピジェネティクス	日本人類遺伝学会編集	コアカリ準拠臨床遺伝学テキストノート	診断と治療社	東京	2018	72-83
渡邊淳		中込さと子（監修），西垣昌和（編集），渡邊淳（編集）	基礎から学ぶ遺伝看護学	羊土社	東京	2019	1-177
加藤光広	大脳皮質形成異常	「小児内科」「小児外科」編集委員会	小児疾患の診断治療基準第5版	東京医学社	東京	2018	708-709

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
T. S. Takenouchi, Y., H. Sato, H. Suzuki, T. Uehara, Y. Ohsone and <u>K. Kosaki</u>	Ablepharon and craniosynostosis in a patient with a localized TWIST1 basic domain substitution	Am J Med Genet A	176 (12)	2777-2780	2018

T. Uehara, N. Hosogaya, N. Matsuo and <u>K.Kosaki</u>	Systemic lupus erythematosus in a patient with Noonan syndrome-like disorder with loose anagen hair 1: More than a chance association	Am J Med Genet A	176 (7)	1662-1666	2018
H. Suzuki, M. Kataoka, T. Hiraide, Y. Aimi, Y. Yamada, Y. Katsumata, T. Chiba, K. Kanekura, S. Isobe, Y. Sato, T. Satoh, S. Gamou, K. Fukuda and <u>K.Kosaki</u>	Genomic Comparison With Supercentenarians Identifies RNF213 as a Risk Gene for Pulmonary Arterial Hypertension	Circ Genom Precis Med	11 (12)	e002317	2018
小崎健次郎	【遺伝子解析研究の新時代】疾患ゲノム研究最前線 希少疾患 クリニカルシーケンスとデータ共有 ゲノム医療の実装に向けて	医学のあゆみ	266 (5)	416-420	2018
小崎健次郎	【小児診療ガイドラインの読み解き方-ガイドラインの背景、使い方を中心に】小児関連学会(分野)のガイドラインへの取り組み 先天異常症候群領域(日本小児遺伝学会)	小児内科	50 (5)	852-855	2018
D. Oba, S. I. Inoue, S. Miyagawa-Tomita, Y. Nakashima, T. Niihori, S. Yamaguchi, <u>Y.Matsubara</u> and <u>Y.Aoki</u>	Mice with an Oncogenic HRAS Mutation are Resistant to High-Fat Diet-Induced Obesity and Exhibit Impaired Hepatic Energy Homeostasis	EBioMedicine	27	138-150	2018
K. Ozono, <u>T.Ogata</u> , R. Horikawa, <u>Y.Matsubara</u> , Y. Ogawa, K. Nishijima and S. Yokoya	Efficacy and safety of two doses of Norditropin((R)) (somatropin) in short stature due to Noonan syndrome: a 2-year randomized, double-blind, multicenter trial in Japanese patients	Endocr J	65 (2)	159-174	2018
K. Tanase-Nakao, K. Mizuno, Y. Hayashi, Y. Kojimao, M. Hara, K. Matsumoto, <u>Y.Matsubara</u> , M. Igarashi, M. Miyado and M. Fukami	Dihydrotestosterone induces minor transcriptional alterations in genital skin fibroblasts of children with and without androgen insensitivity	Endocrine Journal	66 (4)	387-393	2019

<p>K. Ohki, N. Kiyokawa, Y. Saito, S. Hirabayashi, K. Nakabayashi, H. Ichikawa, Y. Momozawa, K. Okamura, A. Yoshimi, H. Ogata-Kawata, H. Sakamoto, <u>M.Kato</u>, K. Fukushima, D. Hasegawa, H. Fukushima, M. Imai, R. Kajiwara, T. Koike, I. Komori, A. Matsui, M. Mori, K. Moriwaki, Y. Noguchi, M. J. Park, T. Ueda, S. Yamamoto, K. Matsuda, T. Yoshida, K. Matsumoto, K. Hata, M. Kubo, <u>Y.Matsubara</u>, H. Takahashi, T. Fukushima, Y. Hayashi, K. Koh, A. Manabe, A. Ohara and G. Tokyo Children's Cancer Study</p>	<p>Clinical and molecular characteristics of MEF2D fusion-positive B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia in childhood, including a novel translocation resulting in MEF2D-HNRNP1 gene fusion</p>	<p>Haematologica</p>	<p>104 (1)</p>	<p>128-137</p>	<p>2019</p>
<p>I. Umeki, T. Niihori, T. Abe, S. I. Kanno, <u>N.Okamoto</u>, <u>S.Mizuno</u>, <u>K.Kurosawa</u>, K. Nagasaki, M. Yoshida, <u>H.Obashi</u>, S. I. Inoue, <u>Y.Matsubara</u>, I. Fujiwara, S. Kure and <u>Y.Aoki</u></p>	<p>Delineation of LZTR1 mutation-positive patients with Noonan syndrome and identification of LZTR1 binding to RAF1-PPP1CB complexes</p>	<p>Hum Genet</p>	<p>138 (1)</p>	<p>21-35</p>	<p>2019</p>
<p>Y. Katoh-Fukui, S. Yatsuga, H. Shima, A. Hattori, A. Nakamura, K. Okamura, K. Yanagi, M. Iso, T. Kaname, <u>Y.Matsubara</u> and M. Fukami</p>	<p>An unclassified variant of CHD7 activates a cryptic splice site in a patient with CHARGE syndrome</p>	<p>Hum Genome Var</p>	<p>5</p>	<p>18006</p>	<p>2018</p>
<p>S. Okano, A. Miyamoto, I. Fukuda, H. Tanaka, K. Hata, T. Kaname, <u>Y.Matsubara</u> and Y. Makita</p>	<p>Genitopatellar syndrome: the first reported case in Japan</p>	<p>Hum Genome Var</p>	<p>5</p>	<p>8</p>	<p>2018</p>

<p>T. Mizuguchi, M. Nakashima, <u>M.Kato</u>, <u>N.Okamoto</u>, H. Kurahashi, N. Ekhilevitch, M. Shiina, G. Nishimura, T. Shibata, M. Matsuo, T. Ikeda, K. Ogata, N. Tsuchida, S. Mitsuhashi, S. Miyatake, A. Takata, N. Miyake, K. Hata, T. Kaname, <u>Y.Matsubara</u>, H. Saitsu and N. Matsumoto</p>	<p>Loss-of-function and gain-of-function mutations in PPP3CA cause two distinct disorders</p>	<p>Hum Mol Genet</p>	<p>27 (8)</p>	<p>1421-1433</p>	<p>2018</p>
<p>S. Kawashima, A. Nakamura, T. Inoue, K. Matsubara, R. Horikawa, K. Wakui, K. Takano, Y. Fukushima, T. Tatematsu, <u>S.Mizuno</u>, J. Tsubaki, S. Kure, <u>Y.Matsubara</u>, <u>T.Ogata</u>, M. Fukami and M. Kagami</p>	<p>Maternal Uniparental Disomy for Chromosome 20: Physical and Endocrinological Characteristics of Five Patients</p>	<p>J Clin Endocrinol Metab</p>	<p>103 (6)</p>	<p>2083-2088</p>	<p>2018</p>
<p>K. Ushijima, M. Fukami, T. Ayabe, S. Narumi, M. Okuno, A. Nakamura, T. Takahashi, K. Ihara, K. Ohkubo, E. Tachikawa, S. Nakayama, J. Arai, N. Kikuchi, T. Kikuchi, T. Kawamura, T. Urakami, K. Hata, K. Nakabayashi, <u>Y.Matsubara</u>, S. Amemiya, <u>T.Ogata</u>, I. Yokota, S. Sugihara, C. Japanese Study Group of Insulin Therapy for and D. Adolescent</p>	<p>Comprehensive screening for monogenic diabetes in 89 Japanese children with insulin-requiring antibody-negative type 1 diabetes</p>	<p>Pediatr Diabetes</p>	<p>19 (2)</p>	<p>243-250</p>	<p>2018</p>
<p>T. Osumi, S. Tsujimoto, K. Nakabayashi, M. Taniguchi, R. Shirai, M. Yoshida, T. Uchiyama, J. Nagasawa, S. Goyama, T. Yoshioka, D. Tomizawa, M. Kurokawa, <u>Y.Matsubara</u>, N. Kiyokawa, K. Matsumoto, K. Hata and <u>M.Kato</u></p>	<p>Somatic MECOM mosaicism in a patient with congenital bone marrow failure without a radial abnormality</p>	<p>Pediatric Blood & Cancer</p>	<p>65 (6)</p>		<p>2018</p>

M. Hibino, Y. Sakai, W. Kato, K. Tanaka, K. Tajima, T. Yokoyama, M. Iwasa, <u>H.Morisaki</u> , T. Tsuzuki and A. Usui	Ascending Aortic Aneurysm in a Child With Fibulin-4 Deficiency	Ann Thorac Surg	105 (2)	e59-e61	2018
M. Balasubramanian, A. Verschueren, S. Kleevens, I. Luyckx, M. Perik, S. Schirwani, G. Mortier, <u>H.Morisaki</u> , I. Rodrigus, L. Van Laer, A. Verstraeten and B. Loeys	Aortic aneurysm/dissection and osteogenesis imperfecta: Four new families and review of the literature	Bone	121	191-195	2019
E. S. Regalado, L. Mellor-Crummey, J. De Backer, A. C. Braverman, L. Ades, S. Benedict, T. J. Bradley, M. E. Brickner, K. C. Chatfield, A. Child, C. Feist, K. W. Holmes, G. Iannucci, B. Lorenz, P. Mark, T. <u>Morisaki</u> , <u>H.Morisaki</u> , S. A. Morris, A. L. Mitchell, J. R. Ostergaard, J. Richer, D. Sallee, S. Shalhub, M. Tekin, C. Montalcino Aortic, A. Estrera, P. Musolino, A. Yetman, R. Pyeritz and D. M. Milewicz	Clinical history and management recommendations of the smooth muscle dysfunction syndrome due to ACTA2 arginine 179 alterations	Genet Med	20 (10)	1206-1215	2018

<p>D. Schepers, G. Tortora, <u>H.Morisaki</u>, G. MacCarrick, M. Lindsay, D. Liang, S. G. Mehta, J. Hague, J. Verhagen, I. van de Laar, M. Wessels, Y. Detisch, M. van Haelst, A. Baas, K. Lichtenbelt, K. Braun, D. van der Linde, J. Roos-Hesselink, G. McGillivray, J. Meester, I. Maystadt, P. Coucke, E. El-Khoury, S. Parkash, B. Diness, L. Risom, I. Scurr, Y. Hilhorst-Hofstee, T. Morisaki, J. Richer, J. Desir, M. Kempers, A. L. Rideout, G. Horne, C. Bennett, E. Rahikkala, G. Vandeweyer, M. Alaerts, A. Verstraeten, H. Dietz, L. Van Laer and B. Loeys</p>	<p>A mutation update on the LDS-associated genes TGFB2/3 and SMAD2/3</p>	<p>Hum Mutat</p>	<p>39 (5)</p>	<p>621-634</p>	<p>2018</p>
<p>M. Renard, C. Francis, R. Ghosh, A. F. Scott, P. D. Witmer, L. C. Ades, G. U. Andelfinger, P. Arnaud, C. Boileau, B. L. Callewaert, D. Guo, N. Hanna, M. E. Lindsay, <u>H.Morisaki</u>, T. Morisaki, N. Pachter, L. Robert, L. Van Laer, H. C. Dietz, B. L. Loeys, D. M. Milewicz and J. De Backer</p>	<p>Clinical Validity of Genes for Heritable Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection</p>	<p>J Am Coll Cardiol</p>	<p>72 (6)</p>	<p>605-615</p>	<p>2018</p>
<p>R. Fujiki, M. Ikeda, A. Yoshida, M. Akiko, Y. Yao, M. Nishimura, K. Matsushita, T. Ichikawa, T. Tanaka, <u>H.Morisaki</u>, T. Morisaki and O. Ohara</p>	<p>Assessing the Accuracy of Variant Detection in Cost-Effective Gene Panel Testing by Next-Generation Sequencing</p>	<p>J Mol Diagn</p>	<p>20 (5)</p>	<p>572-582</p>	<p>2018</p>
<p>Y. Seike, K. Minatoya, H. Matsuda, H. Ishibashi-Ueda, <u>H.Morisaki</u>, T. Morisaki and J. Kobayashi</p>	<p>Histologic differences between the ascending and descending aortas in young adults with fibrillin-1 mutations</p>	<p>J Thorac Cardiovasc Surg</p>			<p>2019</p>

K. Yokoo, G. Yamada, H. Chiba, A. Ishikawa, <u>H.Morisaki</u> , H. Saijo, S. Kudoh, Y. Kitamura, N. Hirokawa, M. Miyajima, <u>A.Watanabe</u> and H. Takahashi	A new ENG mutation in a Japanese family with hereditary hemorrhagic telangiectasia and pulmonary arteriovenous malformations	Respir Med Case Rep	25	73-77	2018
森崎裕子	【遺伝性心血管疾患のすべて】 血管疾患 Marfan症候群	医学のあゆみ	268 (9)	782-788	2019
T. Yoshida, S. Katagiri, T. Yokoi, <u>S.Nishina</u> and N. Azuma	Optical coherence tomography and video recording of a case of bilateral contractile peripapillary staphyloma	Am J Ophthalmol Case Rep	13	66-69	2019
K. Kurata, K. Hosono, T. Hayashi, K. Mizobuchi, S. Katagiri, D. Miyamichi, <u>S.Nishina</u> , M. Sato, N. Azuma, T. Nakano and Y. Hotta	X-linked Retinitis Pigmentosa in Japan: Clinical and Genetic Findings in Male Patients and Female Carriers	Int J Mol Sci	20 (6)		2019
M. Takahashi, T. Yokoi, S. Katagiri, T. Yoshida-Uemura, <u>S.Nishina</u> and N. Azuma	Surgical treatments for fibrous tissue extending to the posterior retina in eyes with familial exudative vitreoretinopathy	Jpn J Ophthalmol	62 (1)	63-67	2018
A. Wakayama, <u>S.Nishina</u> , A. Miki, T. Utsumi, J. Sugasawa, T. Hayashi, M. Sato, A. Kimura and T. Fujikado	Incidence of side effects of topical atropine sulfate and cyclopentolate hydrochloride for cycloplegia in Japanese children: a multicenter study	Jpn J Ophthalmol	62 (5)	531-536	2018
J. Hirayama, Y. Alifu, R. Hamabe, S. Yamaguchi, J. Tomita, Y. Maruyama, Y. Asaoka, K. I. Nakahama, T. Tamaru, K. Takamatsu, N. Takamatsu, A. Hattori, <u>S.Nishina</u> , N. Azuma, A. Kawahara, K. Kume and H. Nishina	The clock components Period2, Cryptochrome1a, and Cryptochrome2a function in establishing light-dependent behavioral rhythms and/or total activity levels in zebrafish	Sci Rep	9 (1)	196	2019

K. Hosono, <u>S.Nishina</u> , T. Yokoi, S. Katagiri, H. Saito, K. Kurata, D. Miyamichi, A. Hikoya, K. Mizobuchi, T. Nakano, S. Minoshima, M. Fukami, H. Kondo, M. Sato, T. Hayashi, N. Azuma and Y. Hotta	Molecular Diagnosis of 34 Japanese Families with Leber Congenital Amaurosis Using Targeted Next Generation Sequencing	Sci Rep	8 (1)	8279	2018
吉田朋世 and 仁科幸子	【主訴と所見からみた眼科 common disease】 所見からみた診断の進め方 眼位異常 内斜視	眼科	60 (10)	1157-1162	2018
吉田朋世, 仁科幸子, 松岡真未, 萬東恭子, 赤池祥子, 越後貫滋子, 横井匡 and 東範行	Information and communication technology機器の使用が契機と思われた小児斜視症例	眼科臨床紀要	11 (1)	61-66	2018
佐藤美保, 加藤光広, 田島敏広, 川村孝, 仁科幸子, 根岸貴志, 柿原寛子, 初川嘉一, 松村望, 三木淳司, 寺井朋子, 横山利幸, 森田由香, 三原美晴, 野村耕治, 富田香, 林思音, 磯貝正智 and 堀田喜裕	中隔視神経異形成症の眼科診療に関する研究	眼科臨床紀要	11 (5)	395-400	2018
仁科幸子	各科臨床のトピックス 乳幼児の新しい視覚スクリーニング 簡便で正確な検査装置の導入	日本医師会雑誌	147 (8)	1628-1629	2018
太刀川貴子, 武井正人, 清田真理子, 齋藤雄太, 東範行, 仁科幸子, 丸子一朗, 根岸貴志, 野田英一郎, 大熊康弘, 吉田圭, 藤巻拓郎, 松本直, 渡邊恵美子 and 齋藤誠	超低出生体重児における未熟児網膜症 東京都多施設研究	日本眼科学会雑誌	122 (2)	103-113	2018
N. Suzuki, H. Mutai, F. Miya, T. Tsunoda, H. Terashima, N. Morimoto and <u>T.Matsunaga</u>	A case report of reversible generalized seizures in a patient with Waardenburg syndrome associated with a novel nonsense mutation in the penultimate exon of SOX10	BMC Pediatr	18 (1)	171	2018

<p>K. Kitao, H. Mutai, K. Namba, N. Morimoto, A. Nakano, Y. Arimoto, T. Sugiuchi, S. Masuda, Y. Okamoto, N. Morita, H. Sakamoto, T. Shintani, S. Fukuda, K. Kaga and <u>T.Matsunaga</u></p>	<p>Deterioration in Distortion Product Otoacoustic Emissions in Auditory Neuropathy Patients With Distinct Clinical and Genetic Backgrounds</p>	<p>Ear Hear</p>	<p>40 (1)</p>	<p>184-191</p>	<p>2019</p>
<p>M. T. DiStefano, S. E. Hemphill, A. M. Oza, R. K. Siegert, A. R. Grant, M. Y. Hughes, B. J. Cushman, H. Azaiez, K. T. Booth, A. Chapin, H. Duzkale, <u>T.Matsunaga</u>, J. Shen, W. Zhang, M. Kenna, L. A. Schimmenti, M. Tekin, H. L. Rehm, A. N. A. Tayoun, S. S. Amr and G. ClinGen Hearing Loss Clinical Domain Working</p>	<p>ClinGen expert clinical validity curation of 164 hearing loss gene-disease pairs</p>	<p>Genet Med</p>			<p>2019</p>
<p>N. Hatabu, N. Katori, T. Sato, N. Maeda, E. Suzuki, O. Komiyama, H. Tsutsui, T. Nagao, H. Nakauchi-Takahashi, <u>T.Matsunaga</u>, T. Ishii, T. Hasegawa and K. Yamazawa</p>	<p>A Familial Case of a Whole Germline CDC73 Deletion Discordant for Primary Hyperparathyroidism</p>	<p>Horm Res Paediatr</p>		<p>1-8</p>	<p>2019</p>
<p>A. M. Oza, M. T. DiStefano, S. E. Hemphill, B. J. Cushman, A. R. Grant, R. K. Siegert, J. Shen, A. Chapin, N. J. Boczek, L. A. Schimmenti, J. B. Murry, L. Hasadsri, K. Nara, M. Kenna, K. T. Booth, H. Azaiez, A. Griffith, K. B. Avraham, H. Kremer, H. L. Rehm, S. S. Amr, A. N. Abou Tayoun and G. <u>ClinGen Hearing Loss Clinical Domain Working</u></p>	<p>Expert specification of the ACMG/AMP variant interpretation guidelines for genetic hearing loss</p>	<p>Hum Mutat</p>	<p>39 (11)</p>	<p>1593-1613</p>	<p>2018</p>

M. Hosoya, S. B. Minami, C. Enomoto, <u>T.Matsunaga</u> and K. Kaga	Elongated EABR wave latencies observed in patients with auditory neuropathy caused by OTOF mutation	Laryngoscope Investig Otolaryngol	3 (5)	388-393	2018
松永達雄, 加我君孝, 務台英樹, 奈良清光, 南修司郎, 山本修子, 藤岡正人 and 小川郁	臨床像起点の遺伝性難聴診療の確立	Otology Japan	28 (2)	65-69	2018
増田圭奈子, 五島史行 and 松永達雄	小児めまいの問診票(日本語版DHI-PC)の有用性の検討	Otology Japan	28 (5)	708-714	2018
M. Hosoya, T. Saeki, C. Saegusa, <u>T.Matsunaga</u> , H. Okano, M. Fujioka and K. Ogawa	Estimating the concentration of therapeutic range using disease-specific iPS cells: Low-dose rapamycin therapy for Pendred syndrome	Regen Ther	10	54-63	2019
H. Mutai, F. Miya, H. Shibata, Y. Yasutomi, T. Tsunoda and <u>T.Matsunaga</u>	Gene expression dataset for whole cochlea of Macaca fascicularis	Sci Rep	8 (1)	15554	2018
H. Suzuki, <u>K.Kurosawa</u> , K. Fukuda, K. Ijima, R. Sumazaki, <u>S.Saito</u> , <u>R.Kosaki</u> , A. Hirasawa, Y. Okazaki, K. Imai, <u>T.Matsunaga</u> , T. Iwata and <u>K.Kosaki</u>	Japanese pathogenic variant database: DPV	Translational Science of Rare Diseases	3 (3-4)	133-137	2018
松永達雄	【聴覚障害の早期発見と支援体制】 先天性難聴児のゲノム診療の意義と動向	公衆衛生	82 (6)	468-473	2018
松永達雄	【知っておきたい遺伝学的検査と遺伝外来ABC】 遺伝学的診療の進め方	耳鼻咽喉科・頭頸部外科	90 (8)	598-604	2018
松永達雄	ゲノム医療(遺伝子医療)の今 希少疾患・難病の遺伝カウンセリング	保健の科学	60(10)	677-681	2018

R.Kosaki, H. Ono, H. Terashima and <u>K.Kosaki</u>	Timothy syndrome-like condition with syndactyly but without prolongation of the QT interval	Am J Med Genet A	176 (7)	1657-1661	2018
T. Uehara, T. Takenouchi, <u>R.Kosaki</u> , <u>K.Kurosawa</u> , <u>S.Mizuno</u> and <u>K.Kosaki</u>	Redefining the phenotypic spectrum of de novo heterozygous CDK13 variants: Three patients without cardiac defects	Eur J Med Genet	61 (5)	243-247	2018
C. Kusano, N. Hori, K. Izawa, <u>R.Kosaki</u> , G. Nishimura and T. Hasegawa	Trismus-pseudocamptodactyly syndrome with bilateral hypoplastic mandibular condyles and shallow mandibular fossa: A case report	Oral Science International	15 (2)	90-92	2018
占部良介, 早川格, 上田菜穂子, 武井剛, 鈴木智, 神岡哲治, 寺嶋宙, 久保田雅也, <u>小崎里華</u> and <u>加藤光広</u>	新生児期発症の難治性てんかん性脳症をきたしたSCN2A変異の男児例	てんかん研究	36 (2)	501	2018
三浦真理子, 村本美香, 益田博司, <u>小崎里華</u> , 伊藤裕司, 鏡雅代 and 和田友香	Prader-Willi症候群との鑑別が困難であったTemple症候群の新生児例	小児科臨床	71 (6)	1121-1126	2018
早川格, 寺嶋宙, <u>小崎里華</u> and 久保田雅也	大頭と発達遅滞を呈しPTEN遺伝子変異を認めた2例	脳と発達	50 (5)	372	2018
A. Tamura, S. Uemura, K. Matsubara, E. Kozuki, T. Tanaka, N. Nino, T. Yokoi, A. Saito, T. Ishida, D. Hasegawa, I. Umeki, T. Niihori, Y. Nakazawa, K. Koike, <u>Y.Aoki</u> and Y. Kosaka	Co-occurrence of hypertrophic cardiomyopathy and juvenile myelomonocytic leukemia in a neonate with Noonan syndrome, leading to premature death	Clin Case Rep	6 (7)	1202-1207	2018
S. Takahara, S. I. Inoue, S. Miyagawa-Tomita, K. Matsuura, Y. Nakashima, T. Niihori, <u>Y.Matsubara</u> , Y. Saiki and <u>Y.Aoki</u>	New Noonan syndrome model mice with RIT1 mutation exhibit cardiac hypertrophy and susceptibility to beta-adrenergic stimulation-induced cardiac fibrosis	EBioMedicine	42	43-53	2019

S. Suzuki-Muromoto, T. Miyabayashi, K. Nagai, S. Yamamura-Suzuki, M. Anzai, Y. Takezawa, R. Sato, Y. Okubo, W. Endo, T. Inui, N. Togashi, A. Kikuchi, T. Niihori, <u>Y.Aoki</u> , S. Kure and K. Haginoya	Leucine-485 deletion variant of BRAF may exhibit the severe end of the clinical spectrum of CFC syndrome	J Hum Genet	64 (5)	499-504	2019
N. Ahiko, Y. Baba, M. Tsuji, R. Horikawa and <u>K.Moriyama</u>	Investigation of maxillofacial morphology and oral characteristics with Turner syndrome and early mixed dentition	Congenit Anom (Kyoto)	59 (1)	43786	2019
S. Matsuno, M. Tsuji, R. Hikita, T. Matsumoto, Y. Baba and <u>K.Moriyama</u>	Clinical study of dentocraniofacial characteristics in patients with Williams syndrome	Congenit Anom (Kyoto)		2018	
K. Yamaji, J. Morita, T. Watanabe, K. Gunjigake, M. Nakatomi, M. Shiga, K. Ono, <u>K.Moriyama</u> and T. Kawamoto	Maldevelopment of the submandibular gland in a mouse model of apert syndrome	Dev Dyn	247 (11)	1175-1185	2018
N. Higashihori, J. I. Takada, M. Katayanagi, Y. Takahashi and <u>K.Moriyama</u>	Frequency of missing teeth and reduction of mesiodistal tooth width in Japanese patients with tooth agenesis	Prog Orthod	19 (1)	30	2018
Y. Takahashi, N. Higashihori, Y. Yasuda, J. I. Takada and <u>K.Moriyama</u>	Examination of craniofacial morphology in Japanese patients with congenitally missing teeth: a cross-sectional study	Prog Orthod	19 (1)	38	2018
森山啓司	顎顔面先天異常に対する歯科矯正学的アプローチ 頭蓋縫合早期癒合症の臨床・研究を中心に	中・四国矯正歯科学会雑誌	30 (1)	43471	2018
T. Yokoi, T. Saito, J. I. Nagai and <u>K.Kurosawa</u>	17q21.32-q22 Deletion in a girl with osteogenesis imperfecta, tricho-dento-osseous syndrome, and intellectual disability	Congenit Anom (Kyoto)	59 (2)	51-52	2019

HayashiS., YokoiT., HatanoC., EnomotoY., TsurusakiY., NarutoT., KobayashiM., IdaH. and KurosawaK.	Biallelic mutations of EGFR in a compound heterozygous state cause ectodermal dysplasia with severe skin defects and gastrointestinal dysfunction	Hum Genome Var	5	11	2018
T. Yokoi, Y. Enomoto, Y. Tsurusaki, T. Naruto and <u>K.Kurosawa</u>	Nonsyndromic intellectual disability with novel heterozygous SCN2A mutation and epilepsy	Hum Genome Var	5	20	2018
黒澤健司	指定難病最前線(Volume72) ヤング・シンプソン症候群	新薬と臨床	67 (11)	1371-1374	2018
L. Guo, D. R. Bertola, A. Takanohashi, A. Saito, Y. Segawa, T. Yokota, S. Ishibashi, Y. Nishida, G. L. Yamamoto, J. Franco, R. S. Honjo, C. A. Kim, C. M. Musso, M. Timmons, A. Pizzino, R. J. Taft, B. Lajoie, M. A. Knight, K. H. Fischbeck, A. B. Singleton, C. R. Ferreira, Z. Wang, L. Yan, J. Y. Garbern, P. O. Simsek-Kiper, <u>H.Ohashi</u> , P. G. Robey, A. Boyde, N. Matsumoto, N. Miyake, J. Spranger, R. Schiffmann, A. Vanderver, G. Nishimura, M. Passos-Bueno, C. Simons, K. Ishikawa and S. Ikegawa	Bi-allelic CSF1R Mutations Cause Skeletal Dysplasia of Dysosteosclerosis-Pyle Disease Spectrum and Degenerative Encephalopathy with Brain Malformation	Am J Hum Genet	104 (5)	925-935	2019
T. Motojima, K. Fujii, <u>H.Ohashi</u> and H. Arakawa	Catathrenia in Pitt-Hopkins syndrome associated with 18q interstitial deletion	Pediatr Int	60 (5)	479-481	2018
R. Matsuura, S. I. Hamano, T. Iwamoto, K. Shimizu and <u>H.Ohashi</u>	First Patient With Salla Disease Confirmed by Genomic Analysis in Japan	Pediatr Neurol	81 (52-53)	2018	
E. Nishi, M. Takasugi, R. Kawamura, S. Shibuya, S. Takamizawa, T. Hiroma, T. Nakamura and <u>T.Kosho</u>	Clinical courses of children with trisomy 13 receiving intensive neonatal and pediatric treatment	Am J Med Genet A	176 (9)	1941-1949	2018

S. Shibuya, Y. Miyake, S. Takamizawa, E. Nishi, K. Yoshizawa, T. Hatata, K. Yoshizawa, K. Fujita, M. Noguchi, J. Ohata, T. Hiroma, T. Nakamura and <u>T. Kosho</u>	Safety and efficacy of noncardiac surgical procedures in the management of patients with trisomy 13: A single institution-based detailed clinical observation	Am J Med Genet A	176 (5)	1137-1144	2018
M. Uehara, <u>T. Kosho</u> , N. Yamamoto, H. E. Takahashi, T. Shimakura, J. Nakayama, H. Kato and J. Takahashi	Spinal manifestations in 12 patients with musculocontractural Ehlers-Danlos syndrome caused by CHST14/D4ST1 deficiency (mcEDS-CHST14)	Am J Med Genet A	176 (11)	2331-2341	2018
T. Yamaguchi, K. Takano, Y. Inaba, M. Morikawa, M. Motobayashi, R. Kawamura, K. Wakui, E. Nishi, S. I. Hirabayashi, Y. Fukushima, H. Kato, J. Takahashi and T. Kosho	PIEZO2 deficiency is a recognizable arthrogyposis syndrome: A new case and literature review	Am J Med Genet A	179 (6)	948-957	2019
T. Hirose, N. Takahashi, P. Tangkawattana, J. Minaguchi, S. Mizumoto, S. Yamada, N. Miyake, S. Hayashi, A. Hatamochi, J. Nakayama, T. Yamaguchi, A. Hashimoto, Y. Nomura, K. Takehana, <u>T.Kosho</u> and T. Watanabe	Structural alteration of glycosaminoglycan side chains and spatial disorganization of collagen networks in the skin of patients with mcEDS-CHST14	Biochim Biophys Acta Gen Subj	1863 (3)	623-631	2019

<p>P. J. van der Sluijs, S. Jansen, S. A. Vergano, M. Adachi-Fukuda, Y. Alanay, A. AlKindy, A. Baban, A. Bayat, S. Beck-Wodl, K. Berry, E. K. Bijlsma, L. A. Bok, A. F. J. Brouwer, I. van der Burgt, P. M. Campeau, N. Canham, K. Chrzanowska, Y. W. Y. Chu, B. H. Y. Chung, K. Dahan, M. De Rademaeker, A. Destree, T. Dudding-Byth, R. Earl, N. Elcioglu, E. R. Elias, C. Fagerberg, A. Gardham, B. Gener, E. H. Gerkes, U. Grasshoff, A. van Haeringen, K. R. Heitink, J. C. Herkert, N. S. den Hollander, D. Horn, D. Hunt, S. G. Kant, M. Kato, H. Kayserili, R. Kersseboom, E. Kilic, M. Krajewska-Walasek, K. Lammers, L. W. Laulund, D. Lederer, M. Lees, V. Lopez-Gonzalez, S. Maas, G. M. S. Mancini, C. Marcelis, F. Martinez, I. Maystadt, M. McGuire, S. McKee, S. Mehta, K. Metcalfe, J. Milunsky, S. Mizuno, J. B. Moeschler, C. Netzer, C. W. Ockeloen, B. Oehl-Jaschkowitz, N. Okamoto, S. N. M. Olminkhof, C. Orellana, L. Pasquier, C. Pottinger, V. Riehmer, S. P. Robertson, M. Roifman, C. Rooryck, F. G. Ropers, M. Rosello, C. A. L. Ruivenkamp, M. S. Sagiroglu, S. Salleveld, A. S. Calvo, P. O. Simsek-Kiper, G. Soares, L. Solaeche, F. M. Sonmez, M. Splitt, D. Steenbeek, A. P. A. Stegmann, C. Stumpel, S. Tanabe, E. Uctepe, G. E. Utine, H. E. Veenstra-Knol, S. Venkateswaran, C. Vilain, C. Vincent-Delorme, A. T. Vulto-van Silfhout, P. Wheeler, G. N. Wilson, L. C. Wilson, B. Wollnik, <u>T.Kosho</u>, D. Wiczorek, E. Eichler, R. Pfundt, B. B. A.</p>	<p>Correction: The ARID1B spectrum in 143 patients: from nonsyndromic intellectual disability to Coffin-Siris syndrome</p>	<p>Genet Med</p>		<p>2019</p>	
---	--	------------------	--	-------------	--

de Vries, J. Clayton-Smith and G. W. E. Santen					
H. Morokawa, M. Kamiya, K. Wakui, M. Kobayashi, T. Kurata, K. Matsuda, R. Kawamura, H. Kanno, Y. Fukushima, Y. Nakazawa and <u>T.Kosho</u>	Myelodysplastic syndrome in an infant with constitutional pure duplication 1q41-qter	Hum Genome Var	5 (6)	2018	
N. Koitabashi, T. Yamaguchi, D. Fukui, T. Nakano, A. Umeyama, K. Toda, R. Funada, M. Ishikawa, R. Kawamura, K. Okada, A. Hatamochi, <u>T.Kosho</u> and M. Kurabayashi	Peripartum Iliac Arterial Aneurysm and Rupture in a Patient with Vascular Ehlers-Danlos Syndrome Diagnosed by Next-Generation Sequencing	Int Heart J	59 (5)	1180-1185	2018
Y. Ogawa, K. Nakamura, N. Ezawa, T. Yamaguchi, T. Yoshinaga, D. Miyazaki, <u>T.Kosho</u> and Y. Sekijima	A novel CACNA1A nonsense variant in a patient presenting with paroxysmal exertion-induced dyskinesia	J Neurol Sci	399 (214-216)	2019	
D. Kumaki, Y. Nakamura, N. Sakai, <u>T.Kosho</u> , A. Nakamura, S. Hirabayashi, T. Suzuki, M. Kamimura and H. Kato T. Kawakami, H. Nakazawa, F. Kawakami, S. Matsuzawa, Y. Sudo, H. Sakai, S. Nishina, N. Senoo, Y. Senoo, M. Komatsu, T. Umemura, T. Yamaguchi, <u>T.Kosho</u> , T. Fujiwara, H. Harigae and F. Ishida	Efficacy of Denosumab for Glucocorticoid-Induced Osteoporosis in an Adolescent Patient with Duchenne Muscular Dystrophy: A Case Report	JBJS Case Connect	8 (2)	e22	2018
T. Kawakami, H. Nakazawa, F. Kawakami, S. Matsuzawa, Y. Sudo, H. Sakai, S. Nishina, N. Senoo, Y. Senoo, M. Komatsu, T. Umemura, T. Yamaguchi, <u>T.Kosho</u> , T. Fujiwara, H. Harigae and F. Ishida	[Successful treatment of X-linked sideroblastic anemia with ALAS2 R452H mutation using vitamin B6]	Rinsho Ketsueki	59 (4)	401-406	2018

家里明日美, 黄瀬恵美子, 石川真澄, 山本佳那, 大場崇旦, 伊藤勅子, 金井敏晴, 前野一真, 山下浩美, 高野亨子, 鹿島大靖, 菊地範彦, 宮本強, 塩沢丹里, 福嶋義光, 伊藤研一 and 古庄知己	遺伝性乳がん卵巣がん症候群における遺伝カウンセリング受診者の臨床的特徴 信州大学医学部附属病院における20年間の取り組みから	日本遺伝カウンセリング学会誌	39 (1)	53-59	2018
K. Yamoto, S. Okamoto, Y. Fujisawa, M. Fukami, H. Saitu and <u>T.Ogata</u>	FGFR1 disruption identified by whole genome sequencing in a male with a complex chromosomal rearrangement and hypogonadotropic hypogonadism	Am J Med Genet A	176 (1)	139-143	2018
S. Ohsako, T. Aiba, M. Miyado, M. Fukami, <u>T.Ogata</u> , Y. Hayashi, K. Mizuno and Y. Kojima	Expression of Xenobiotic Biomarkers CYP1 Family in Preputial Tissue of Patients with Hypospadias and Phimosis and Its Association with DNA Methylation Level of SRD5A2 Minimal Promoter	Arch Environ Contam Toxicol	74 (2)	240-247	2018
M. Igarashi, K. Mizuno, M. Kon, S. Narumi, Y. Kojima, Y. Hayashi, <u>T.Ogata</u> and M. Fukami	GATA4 mutations are uncommon in patients with 46,XY disorders of sex development without heart anomaly	Asian J Androl	20 (6)	629-631	2018
H. Mano, S. Fujiwara, K. Takamura, H. Kitoh, S. Takayama, <u>T.Ogata</u> , S. Hashimoto and N. Haga	Congenital limb deficiency in Japan: a cross-sectional nationwide survey on its epidemiology	BMC Musculoskelet Disord	19 (1)	262	2018
T. Hiraide, <u>T.Ogata</u> , S. Watanabe, M. Nakashima, T. Fukuda and H. Saitu	Coexistence of a CAV3 mutation and a DMD deletion in a family with complex muscular diseases	Brain Dev	41 (5)	474-479	2019
D. Shimizu, S. Iwashima, K. Sato, S. Hayano, M. Fukami, H. Saitu and <u>T.Ogata</u>	GATA4 variant identified by whole-exome sequencing in a Japanese family with atrial septal defect: Implications for male sex development	Clin Case Rep	6 (11)	2229-2233	2018

H. Hattori, H. Hiura, A. Kitamura, N. Miyauchi, N. Kobayashi, S. Takahashi, H. Okae, K. Kyono, M. Kagami, <u>T.Ogata</u> and T. Arima	Association of four imprinting disorders and ART	Clin Epigenetics	11 (1)	21	2019
M. Kagami, A. Yanagisawa, M. Ota, K. Matsuoka, A. Nakamura, K. Matsubara, K. Nakabayashi, S. Takada, M. Fukami and <u>T.Ogata</u>	Temple syndrome in a patient with variably methylated CpGs at the primary MEG3/DLK1:IG-DMR and severely hypomethylated CpGs at the secondary MEG3:TSS-DMR	Clin Epigenetics	11 (1)	42	2019
K. Matsubara, M. Itoh, K. Shimizu, <u>S.Saito</u> , K. Enomoto, K. Nakabayashi, K. Hata, <u>K.Kurosawa</u> , <u>T.Ogata</u> , M. Fukami and M. Kagami	Exploring the unique function of imprinting control centers in the PWS/AS-responsible region: finding from array-based methylation analysis in cases with variously sized microdeletions	Clin Epigenetics	11 (1)	36	2019
M. Okuno, T. Ayabe, I. Yokota, I. Musha, K. Shiga, T. Kikuchi, N. Kikuchi, A. Ohtake, A. Nakamura, K. Nakabayashi, K. Okamura, Y. Momozawa, M. Kubo, J. Suzuki, T. Urakami, T. Kawamura, S. Amemiya, <u>T.Ogata</u> , S. Sugihara, M. Fukami, C. Japanese Study Group of Insulin Therapy for and D. Adolescent	Protein-altering variants of PTPN2 in childhood-onset Type 1A diabetes	Diabet Med	35 (3)	376-380	2018
T. Yoshida, T. Matsuzaki, M. Miyado, K. Saito, T. Iwasa, <u>Y.Matsubara</u> , <u>T.Ogata</u> , M. Irahara and M. Fukami	11-oxygenated C19 steroids as circulating androgens in women with polycystic ovary syndrome	Endocr J	65 (10)	979-990	2018

J. R. Hernandez Mora, C. Tayama, M. Sanchez-Delgado, A. Monteagudo-Sanchez, K. Hata, <u>T.Ogata</u> , J. Medrano, M. E. Poo-Llanillo, C. Simon, S. Moran, M. Esteller, J. Tenorio, P. Lapunzina, M. Kagami, D. Monk and K. Nakabayashi	Characterization of parent-of-origin methylation using the Illumina Infinium MethylationEPIC array platform	Epigenomics	10 (7)	941-954	2018
A. Montalbano, L. Juergensen, M. Fukami, C. T. Thiel, N. H. Hauer, R. Roeth, B. Weiss, Y. Naiki, <u>T.Ogata</u> , D. Hassel and G. A. Rappold	Functional missense and splicing variants in the retinoic acid catabolizing enzyme CYP26C1 in idiopathic short stature	Eur J Hum Genet	26 (8)	1113-1120	2018
T. Hiraide, M. Nakashima, K. Yamoto, T. Fukuda, <u>M.Kato</u> , H. Ikeda, Y. Sugie, K. Aoto, T. Kaname, K. Nakabayashi, <u>T.Ogata</u> , N. Matsumoto and H. Saitsu	De novo variants in SETD1B are associated with intellectual disability, epilepsy and autism	Hum Genet	137 (1)	95-104	2018
E. Suzuki, H. Shima, M. Kagami, S. Soneda, T. Tanaka, S. Yatsuga, J. Nishioka, Y. Oto, T. Kamiya, Y. Naiki, <u>T.Ogata</u> , Y. Fujisawa, A. Nakamura, S. Kawashima, S. Morikawa, R. Horikawa, S. Sano and M. Fukami	(Epi)genetic defects of MKRN3 are rare in Asian patients with central precocious puberty	Hum Genome Var	6	7	2019
K. Hamanaka, A. Takata, Y. Uchiyama, S. Miyatake, N. Miyake, S. Mitsuhashi, K. Iwama, A. Fujita, E. Imagawa, A. N. Alkanaq, E. Koshimizu, Y. Azuma, M. Nakashima, T. Mizuguchi, H. Saitsu, Y. Wada, S. Minami, Y. Katoh-Fukui, Y. Masunaga, M. Fukami, T. Hasegawa, <u>T.Ogata</u> and N. Matsumoto	MYRF haploinsufficiency causes 46,XY and 46,XX disorders of sex development: bioinformatics consideration	Hum Mol Genet			2019

S. Nakamura, Y. Kobori, Y. Ueda, Y. Tanaka, H. Ishikawa, A. Yoshida, M. Katsumi, K. Saito, A. Nakamura, <u>T.Ogata</u> , H. Okada, H. Nakai, M. Miyado and M. Fukami	STX2 is a causative gene for nonobstructive azoospermia	Hum Mutat	39 (6)	830-833	2018
M. Miyado, M. Fukami, S. Takada, M. Terao, K. Nakabayashi, K. Hata, <u>Y.Matsubara</u> , Y. Tanaka, G. Sasaki, K. Nagasaki, M. Shiina, K. Ogata, Y. Masunaga, H. Saitsu and <u>T.Ogata</u>	Germline-Derived Gain-of-Function Variants of Gsalpha-Coding GNAS Gene Identified in Nephrogenic Syndrome of Inappropriate Antidiuresis	J Am Soc Nephrol	30 (5)	877-889	2019
M. Nakashima, J. Tohyama, E. Nakagawa, Y. Watanabe, C. G. Siew, C. S. Kwong, K. Yamoto, T. Hiraide, T. Fukuda, T. Kaname, K. Nakabayashi, K. Hata, <u>T.Ogata</u> , H. Saitsu and N. Matsumoto	Identification of de novo CSNK2A1 and CSNK2B variants in cases of global developmental delay with seizures	J Hum Genet	64 (4)	313-322	2019
T. Inoue, H. Yagasaki, J. Nishioka, A. Nakamura, K. Matsubara, S. Narumi, K. Nakabayashi, K. Yamazawa, T. Fuke, A. Oka, <u>T.Ogata</u> , M. Fukami and M. Kagami	Molecular and clinical analyses of two patients with UPD(16)mat detected by screening 94 patients with Silver-Russell syndrome phenotype of unknown aetiology	J Med Genet			2018
A. Nakamura, K. Muroya, H. Ogata-Kawata, K. Nakabayashi, K. Matsubara, <u>T.Ogata</u> , <u>K.Kurosawa</u> , M. Fukami and M. Kagami	A case of paternal uniparental isodisomy for chromosome 7 associated with overgrowth	J Med Genet	55 (8)	567-570	2018
H. Shima, K. Koehler, Y. Nomura, K. Sugimoto, A. Satoh, <u>T.Ogata</u> , M. Fukami, R. Juhlen, M. Schuelke, K. Mohnike, A. Huebner and S. Narumi	Two patients with MIRAGE syndrome lacking haematological features: role of somatic second-site reversion SAMD9 mutations	J Med Genet	55 (2)	81-85	2018

N. K. Matsushita R*, Ayabe T, Kinjo S, Haruna H, Ihara K, Hasegawa <u>T.Ogata</u> T, Ozono K, Minamitani K, Thyroid Committee of the Japanese Society for Pediatric Endocrinology	Early Calcitonin Level-Based Thyroidectomy May Reduce Postoperative Complications and Improve Prognosis in MEN2	J Pediatr Endocrinol Metab (accepted)			
H. Ono, C. Numakura, K. Homma, T. Hasegawa, S. Tsutsumi, F. Kato, Y. Fujisawa, M. Fukami and <u>T.Ogata</u>	Longitudinal serum and urine steroid metabolite profiling in a 46,XY infant with prenatally identified POR deficiency	J Steroid Biochem Mol Biol	178	177-184	2018
K. Kurata, K. Hosono, A. Hikoya, A. Kato, H. Saitsu, S. Minoshima, <u>T.Ogata</u> and Y. Hotta	Clinical characteristics of a Japanese patient with Bardet-Biedl syndrome caused by BBS10 mutations	Jpn J Ophthalmol	62 (4)	458-466	2018
H. Ono, H. Saitsu, R. Horikawa, S. Nakashima, Y. Ohkubo, K. Yanagi, K. Nakabayashi, M. Fukami, Y. Fujisawa and <u>T.Ogata</u>	Partial androgen insensitivity syndrome caused by a deep intronic mutation creating an alternative splice acceptor site of the AR gene	Sci Rep	8 (1)	2287	2018
A. Takata, N. Miyake, Y. Tsurusaki, R. Fukai, S. Miyatake, E. Koshimizu, I. Kushima, T. Okada, M. Morikawa, Y. Uno, K. Ishizuka, K. Nakamura, M. Tsujii, T. Yoshikawa, T. Toyota, <u>N.Okamoto</u> , Y. Hiraki, R. Hashimoto, Y. Yasuda, <u>S.Saitoh</u> , K. Ohashi, Y. Sakai, S. Ohga, T. Hara, <u>M.Kato</u> , K. Nakamura, A. Ito, C. Seiwa, E. Shirahata, H. Osaka, A. Matsumoto, S. Takeshita, J. Tohyama, T. Saikusa, T. Matsuishi, T. Nakamura, T. Tsuboi, T. Kato, T. Suzuki, H. Saitsu, M. Nakashima, T. Mizuguchi, F. Tanaka, N. Mori, N. Ozaki and N. Matsumoto	Integrative Analyses of De Novo Mutations Provide Deeper Biological Insights into Autism Spectrum Disorder	Cell Rep	22 (3)	734-747	2018

M. Nakashima, Y. Negishi, I. Hori, A. Hattori, <u>S.Saitoh</u> and H. Saitsu	A case of early-onset epileptic encephalopathy with a homozygous TBC1D24 variant caused by uniparental isodisomy	Am J Med Genet A	179 (4)	645-649	2019
I. Hori, F. Miya, Y. Negishi, A. Hattori, N. Ando, K. A. Boroevich, <u>N.Okamoto</u> , <u>M.Kato</u> , T. Tsunoda, M. Yamasaki, Y. Kanemura, <u>K.Kosaki</u> and <u>S.Saitoh</u>	A novel homozygous missense mutation in the SH3-binding motif of STAMBP causing microcephaly-capillary malformation syndrome	J Hum Genet	63 (9)	957-963	2018
T. Takenouchi, M. Inaba, T. Uehara, T. Takahashi, <u>K.Kosaki</u> and <u>S.Mizuno</u>	Biallelic mutations in NALCN: Expanding the genotypic and phenotypic spectra of IHPRF1	Am J Med Genet A	176 (2)	431-437	2018
T. Takenouchi, T. Uehara, <u>K.Kosaki</u> and <u>S.Mizuno</u>	Growth pattern of Rahman syndrome	Am J Med Genet A	176 (3)	712-714	2018
M. Yamada, T. Uehara, H. Suzuki, T. Takenouchi, H. Yoshihashi, H. Suzumura, <u>S.Mizuno</u> and <u>K.Kosaki</u>	SATB2-associated syndrome in patients from Japan: Linguistic profiles	Am J Med Genet A	179 (6)	896-899	2019
K. Kato, <u>S.Mizuno</u> , M. Inaba, S. Fukumura, N. Kurahashi, K. Maruyama, D. Ieda, K. Ohashi, I. Hori, Y. Negishi, A. Hattori and <u>S.Saitoh</u>	Distinctive facies, macrocephaly, and developmental delay are signs of a PTEN mutation in childhood	Brain Dev	40 (8)	678-684	2018
T. Kato, Y. Ouchi, H. Inagaki, Y. Makita, <u>S.Mizuno</u> , M. Kajita, T. Ikeda, K. Takeuchi and H. Kurahashi	Genomic Characterization of Chromosomal Insertions: Insights into the Mechanisms Underlying Chromothripsis	Cytogenet Genome Res	153 (1)	1-9	2017
D. Fukushi, K. Yamada, K. Suzuki, M. Inaba, N. Nomura, Y. Suzuki, K. Katoh, <u>S.Mizuno</u> and N. Wakamatsu	Clinical and genetic characterization of a patient with SOX5 haploinsufficiency caused by a de novo balanced reciprocal translocation	Gene	655	65-70	2018

H. Imura, S. Suzuki, <u>S.Mizuno</u> , C. Sakuma and N. Natsume	A case of Tetrasomy 15q with left cleft lip and alveolus	Journal of Oral and Maxillofacial Surgery Medicine and Pathology	29 (5)	427-429	2017
Y. Suzuki, Y. Enokido, K. Yamada, M. Inaba, K. Kuwata, N. Hanada, T. Morishita, <u>S.Mizuno</u> and N. Wakamatsu	The effect of rapamycin, NVP- BEZ235, aspirin, and metformin on PI3K/AKT/mTOR signaling pathway of PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS)	Oncotarget	8 (28)	45470- 45483	2017
<u>N.Okamoto</u>	Okamoto syndrome has features overlapping with Au-Kline syndrome and is caused by HNRNPK mutation	Am J Med Genet A	179 (5)	822-826	2019
A. Fassio, A. Esposito, <u>M.Kato</u> , H. Saitsu, D. Mei, C. Marini, V. Conti, M. Nakashima, <u>N.Okamoto</u> , A. Olmez Turker, B. Albuz, C. N. Semerci Gunduz, K. Yanagihara, E. Belmonte, L. Maragliano, K. Ramsey, C. Balak, A. Siniard, V. Narayanan, C. R. R. Group, C. Ohba, M. Shiina, K. Ogata, N. Matsumoto, F. Benfenati and R. Guerrini	De novo mutations of the ATP6V1A gene cause developmental encephalopathy with epilepsy	Brain	141 (6)	1703- 1718	2018
T. Saikusa, M. Hara, K. Iwama, K. Yuge, C. Ohba, J. I. Okada, T. Hisano, Y. Yamashita, <u>N.Okamoto</u> , H. Saitsu, N. Matsumoto and T. Matsuishi	De novo HDAC8 mutation causes Rett-related disorder with distinctive facial features and multiple congenital anomalies	Brain Dev	40 (5)	406-409	2018
K. Ueda, K. Yanagi, T. Kaname and <u>N.Okamoto</u>	A novel mutation in the GATAD2B gene associated with severe intellectual disability	Brain Dev	41 (3)	276-279	2019
K. Yamamoto-Shimajima, <u>N.Okamoto</u> , W. Matsumura, T. Okazaki and T. Yamamoto	Three Japanese patients with 3p13 microdeletions involving FOXP1	Brain Dev	41 (3)	257-262	2019

<p>K. Yamamoto-Shimajima, M. Kouwaki, Y. Kawashima, K. Itomi, K. Momosaki, S. Ozasa, <u>N.Okamoto</u>, K. Yokochi and T. Yamamoto</p>	<p>Natural histories of patients with Wolf-Hirschhorn syndrome derived from variable chromosomal abnormalities</p>	<p>Congenit Anom (Kyoto)</p>			<p>2018</p>
<p>M. Taniguchi-Ikeda, N. Morisada, H. Inagaki, Y. Ouchi, Y. Takami, M. Tachikawa, W. Satake, K. Kobayashi, S. Tsuneishi, S. Takada, H. Yamaguchi, H. Nagase, K. Nozu, <u>N.Okamoto</u>, H. Nishio, T. Toda, I. Morioka, H. Wada, H. Kurahashi and K. Iijima</p>	<p>Two patients with PNKP mutations presenting with microcephaly, seizure, and oculomotor apraxia</p>	<p>Clin Genet</p>	<p>93 (4)</p>	<p>931-933</p>	<p>2018</p>
<p>T. Imaizumi, Y. Mogami, <u>N.Okamoto</u>, K. Yamamoto- Shimajima and T. Yamamoto</p>	<p>De novo 1p35.2 microdeletion including PUM1 identified in a patient with sporadic west syndrome</p>	<p>Congenit Anom (Kyoto)</p>		<p>2019</p>	

<p>J. Kennedy, D. Goudie, E. Blair, K. Chandler, S. Joss, V. McKay, A. Green, R. Armstrong, M. Lees, B. Kamien, B. Hopper, T. Y. Tan, P. Yap, Z. Stark, <u>N.Okamoto</u>, N. Miyake, N. Matsumoto, E. Macnamara, J. L. Murphy, E. McCormick, H. Hakonarson, M. J. Falk, D. Li, P. Blackburn, E. Klee, D. Babovic-Vuksanovic, S. Schelley, L. Hudgins, S. Kant, B. Isidor, B. Cogne, K. Bradbury, M. Williams, C. Patel, H. Heussler, C. Duff-Farrier, P. Lakeman, I. Scurr, U. Kini, M. Elting, M. Reijnders, J. Schuurs-Hoeijmakers, M. Wafik, A. Blomhoff, C. A. L. Ruivenkamp, E. Nibbeling, A. J. M. Dingemans, E. D. Douine, S. F. Nelson, D. D. D. Study, V. A. Arboleda and R. Newbury-Ecob</p>	<p>KAT6A Syndrome: genotype-phenotype correlation in 76 patients with pathogenic KAT6A variants</p>	<p>Genet Med</p>	<p>21 (4)</p>	<p>850-860</p>	<p>2019</p>
<p>Y. Mogami, Y. Suzuki, Y. Murakami, T. Ikeda, S. Kimura, K. Yanagihara, <u>N.Okamoto</u> and T. Kinoshita</p>	<p>Early infancy-onset stimulation-induced myoclonic seizures in three siblings with inherited glycosylphosphatidylinositol (GPI) anchor deficiency</p>	<p>Epileptic Disord</p>	<p>20 (1)</p>	<p>42-50</p>	<p>2018</p>
<p><u>N.Okamoto</u>, T. Kohmoto, T. Naruto, K. Masuda and I. Imoto</p>	<p>Primary microcephaly caused by novel compound heterozygous mutations in ASPM</p>	<p>Hum Genome Var</p>	<p>5</p>	<p>18015</p>	<p>2018</p>
<p>K. Shimojima, <u>N.Okamoto</u>, K. Ohmura, H. Nagase and T. Yamamoto</p>	<p>Infantile spasms related to a 5q31.2-q31.3 microdeletion including PURA</p>	<p>Hum Genome Var</p>	<p>5</p>	<p>18007</p>	<p>2018</p>

I. Hori, F. Miya, Y. Negishi, A. Hattori, N. Ando, K. A. Boroevich, <u>N.Okamoto</u> , <u>M.Kato</u> , T. Tsunoda, M. Yamasaki, Y. Kanemura, <u>K.Kosaki</u> and <u>S.Saitoh</u>	A novel homozygous missense mutation in the SH3-binding motif of STAMBP causing microcephaly-capillary malformation syndrome	J Hum Genet	63 (9)	957-963	2018
M. P. Adam, S. Banka, H. T. Bjornsson, O. Bodamer, A. E. Chudley, J. Harris, H. Kawame, B. C. Lanpher, A. W. Lindsley, G. Merla, N. Miyake, <u>N.Okamoto</u> , C. T. Stumpel, N. Niikawa and B. Kabuki Syndrome Medical Advisory	Kabuki syndrome: international consensus diagnostic criteria	J Med Genet	56 (2)	89-95	2019
A. Inoko, T. Yano, T. Miyamoto, <u>S.Matsuura</u> , T. Kiyono, N. Goshima, M. Inagaki and Y. Hayashi	Albatross/FBF1 contributes to both centriole duplication and centrosome separation	Genes Cells	23 (12)	1023-1042	2018
T. Miyamoto, S. N. Akutsu, H. Tauchi, Y. Kudo, S. Tashiro, T. Yamamoto and <u>S.Matsuura</u>	Exploration of genetic basis underlying individual differences in radiosensitivity within human populations using genome editing technology	J Radiat Res	59 (suppl_2)	ii75-ii82	2018
H. Hidaka, K. Higashimoto, S. Aoki, H. Mishima, C. Hayashida, T. Maeda, Y. Koga, H. Yatsuki, K. Joh, H. Noshiro, R. Iwakiri, A. Kawaguchi, <u>K. I. Yoshiura</u> , K. Fujimoto and <u>H.Soejima</u>	Comprehensive methylation analysis of imprinting-associated differentially methylated regions in colorectal cancer	Clin Epigenetics	10 (1)	150	2018
K. Joh, F. Matsuhisa, S. Kitajima, K. Nishioka, K. Higashimoto, H. Yatsuki, T. Kono, H. Koseki and <u>H.Soejima</u>	Growing oocyte-specific transcription-dependent de novo DNA methylation at the imprinted Zrsr1-DMR	Epigenetics Chromatin	11 (1)	28	2018
T. Yamada, G. Sugiyama, K. Higashimoto, A. Nakashima, H. Nakano, T. Sumida, <u>H.Soejima</u> and Y. Mori	Beckwith-Wiedemann syndrome with asymmetric mosaicism of paternal disomy causing hemihyperplasia	Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol	127 (3)	e84-e88	2019

K. Nishioka, H. Miyazaki and <u>H. Soejima</u>	Unbiased shRNA screening, using a combination of FACS and high-throughput sequencing, enables identification of novel modifiers of Polycomb silencing	Sci Rep	8 (1)	12128	2018
副島英伸	【婦人科医が注意すべき悪性腫瘍関連疾患の新知识-他科エキスパートに聞く】 Beckwith-Wiedemann症候群	産科と婦人科	85 (6)	667-672	2018
T. Kikuri, H. Mishima, H. Imura, S. Suzuki, Y. Matsuzawa, T. Nakamura, S. Fukumoto, Y. Yoshimura, S. Watanabe, A. Kinoshita, T. Yamada, M. Shindoh, Y. Sugita, H. Maeda, Y. Yawaka, T. Mikoya, N. Natsume and <u>K. I. Yoshiura</u>	Patients with SATB2-associated syndrome exhibiting multiple odontomas	Am J Med Genet A	176 (12)	2614-2622	2018
T. Shirakawa, Y. Nakashima, S. Watanabe, S. Harada, M. Kinoshita, T. Kihara, Y. Hamasaki, S. Shishido, <u>K. I. Yoshiura</u> , H. Moriuchi and S. Dateki	A novel heterozygous GLI2 mutation in a patient with congenital urethral stricture and renal hypoplasia/dysplasia leading to end-stage renal failure	CEN Case Rep	7 (1)	94-97	2018
K. Kiyota, <u>K. I. Yoshiura</u> , R. Houbara, H. Miyahara, S. Korematsu and K. Ihara	Auto-immune disorders in a child with PIK3CD variant and 22q13 deletion	Eur J Med Genet	61 (10)	631-633	2018
Y. S. Hori, A. Yamada, N. Matsuda, Y. Ono, D. Starenki, N. Sosonkina, <u>K. I. Yoshiura</u> , N. Niikawa and T. Ohta	A Novel Association between the 27-bp Deletion and 538G>A Mutation in the ABCC11 Gene	Hum Biol	89 (4)	305-307	2017
S. Sato, H. Itonaga, M. Taguchi, Y. Sawayama, D. Imanishi, H. Tsushima, T. Hata, Y. Moriuchi, H. Mishima, A. Kinoshita, <u>K. I. Yoshiura</u> and Y. Miyazaki	Clonal dynamics in a case of acute monoblastic leukemia that later developed myeloproliferative neoplasm	Int J Hematol	108 (2)	213-217	2018

Y. Murakami, K. Miura, S. Sato, A. Higashijima, Y. Hasegawa, S. Miura, <u>K. I. Yoshiura</u> and H. Masuzaki	Reference values for circulating pregnancy-associated microRNAs in maternal plasma and their clinical usefulness in uncomplicated pregnancy and hypertensive disorder of pregnancy	J Obstet Gynaecol Res	44 (5)	840-851	2018
T. Koga, K. Migita, T. Sato, S. Sato, M. Umeda, F. Nonaka, S. Fukui, S. Y. Kawashiri, N. Iwamoto, K. Ichinose, M. Tamai, H. Nakamura, T. Origuchi, Y. Ueki, J. Masumoto, K. Agematsu, A. Yachie, <u>K. I. Yoshiura</u> , K. Eguchi and A. Kawakami	MicroRNA-204-3p inhibits lipopolysaccharide-induced cytokines in familial Mediterranean fever via the phosphoinositide 3-kinase gamma pathway	Rheumatology (Oxford)	57 (4)	718-726	2018
吉浦孝一郎	全ゲノム関連解析研究 (GWAS)の原理と考え方	遺伝子医学	9 (1)	114-121	2019
I. T. Ishijima Y, Kagami K, Masumoto S, Nakade K, Mitani Y, Niida Y, <u>Watanabe A</u> , Yamazaki R, Ono M, Fujiwara H	Prenatal diagnosis facilitated prompt enzyme replacement therapy for prenatal benign hypophosphatasia.	J Obstet Gynaecol	75	842-849	in press
T. Mushiroda, Y. Takahashi, T. Onuma, Y. Yamamoto, T. Kamei, T. Hoshida, K. Takeuchi, K. Otsuka, M. Okazaki, M. Watanabe, K. Kanemoto, T. Oshima, <u>A. Watanabe</u> , S. Minami, K. Saito, H. Tanii, Y. Shimo, M. Hara, <u>S. Saitoh</u> , T. Kinoshita, <u>M. Kato</u> , N. Yamada, N. Akamatsu, T. Fukuchi, S. Ishida, S. Yasumoto, A. Takahashi, T. Ozeki, T. Furuta, Y. Saito, N. Izumida, Y. Kano, T. Shiohara, M. Kubo and G. S. Group	Association of HLA-A*31:01 Screening With the Incidence of Carbamazepine-Induced Cutaneous Adverse Reactions in a Japanese Population	JAMA Neurol	75 (7)	842-849	2018

R. Ikeue, A. Nakamura-Takahashi, Y. Nitahara-Kasahara, <u>A.Watanabe</u> , T. Muramatsu, T. Sato and T. Okada	Bone-Targeted Alkaline Phosphatase Treatment of Mandibular Bone and Teeth in Lethal Hypophosphatasia via an scAAV8 Vector	Mol Ther Methods Clin Dev	10	360-370	2018
渡邊淳	【最新遺伝医学研究と遺伝カウンセリング(シリーズ3) 最新 多因子遺伝性疾患研究と遺伝カウンセリング】(第5章)多因子疾患の遺伝情報と社会 社会における遺伝リテラシー向上	遺伝子医学 MOOK	別冊 (最新多因子遺伝性疾患研究と遺伝カウンセリング)	283-288	2018
T. Sato, <u>M.Kato</u> , <u>K.Moriyama</u> , K. Haraguchi, H. Saito, N. Matsumoto and H. Moriuchi	A case of tubulinopathy presenting with porencephaly caused by a novel missense mutation in the TUBA1A gene	Brain Dev	40 (9)	819-823	2018
加藤光広	新生児科医が知っておきたい 脳の発生と脳形成異常	日本周産期・新生児医学会雑誌	53 (2)	411	2017

平成31年3月31日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 慶應義塾大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 長谷山 彰

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 先天異常症候群領域の指定難病等のQOLの向上を目指す包括的研究
- 3. 研究者名 （所属部局・職名） 慶應義塾大学医学部・教授
（氏名・フリガナ） 小崎 健次郎・コサキ ケンジロウ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	慶應義塾大学医学部	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称： ）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： ）
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関： ）
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： ）
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容： ）

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年 2月19日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立研究開発法人 国立成育医療研究センター

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 五十嵐

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び...については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 先天異常症候群領域の指定難病等のQOLの向上を目指す包括的研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 研究所・研究所長
(氏名・フリガナ) 松原 洋一 ・ マツバラ ヨウイチ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立成育医療研究センター	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立成育医療研究センター	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年 2月 19日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 公益財団法人日本心臓血圧研究
振興会附属榊原記念病院

所属研究機関長 職名 院長

氏名 磯部 光章

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 先天異常症候群領域の指定難病等のQOLの向上を目指す包括的研究
- 3. 研究者名 （所属部局・職名） 臨床遺伝科・医長
（氏名・フリガナ） 森崎 裕子（モリサキ ヒロコ）

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	榊原記念病院	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	榊原記念病院	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

「マルファン症候群等の若年性・家族性動脈疾患の病因解明のための遺伝子解析」研究の一部として認可

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年3月31日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 慶應義塾大

所属研究機関長 職名 学長

氏名 長谷山 彰

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 先天異常症候群領域の指定難病等のQOLの向上を目指す包括的研究
- 3. 研究者名（所属部局・職名） 慶應義塾大学医学部・教授
 （氏名・フリガナ） 増井 徹・マスイ トオル

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称： ）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。
（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： ）
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関： ）
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： ）
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容： ）

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年2月20日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立成育医療研究センター

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 五十嵐 隆

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 先天異常症候群領域の指定難病等のQOLの向上を目指す包括的研究
- 3. 研究者名 （所属部局・職名） 感覚器・形態外科部眼科 視覚科学研究室 ・医長
（氏名・フリガナ） 仁科幸子・ニシナサチコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

（留意事項） ・該当する口にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年3月4日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 独立行政法人
東京医療センター

所属研究機関長 職名 院長

氏名 大島 久

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 先天異常症候群領域の指定難病等のQOLの向上を目指す包括的研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 臨床研究センター 聴覚・平衡覚研究部 部長
(氏名・フリガナ) 松永 達雄 (マツナガ タツオ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京医療センター、国立病院機構臨床研究中央倫理審査委員会	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京医療センター、国立病院機構臨床研究中央倫理審査委員会	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

- (留意事項)
- ・該当する□にチェックを入れること。
 - ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2019年 3月 1日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立成育医療研究センター

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 五十嵐 隆

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反について以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 先天異常症候群領域の指定難病等のQOLの向上を目指す包括的研究
- 3. 研究者名 （所属部局・職名）生体防御系内科部遺伝診療科 診療部長
（氏名・フリガナ）小崎 里華

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称： ）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： ）
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関： ）
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： ）
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容： ）

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年3月15日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東北大学

所属研究機関長 職名 総長

氏名 大野 英

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 先天異常症候群領域の指定難病等のQOLの向上を目指す包括的研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学系研究科 ・ 教授
(氏名・フリガナ) 青木 洋子 ・ アオキ ヨウコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東北大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (有の場合はその内容: 研究実施の際の留意点を示した)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年1月24日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人東京医科歯科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 吉澤靖

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 先天異常症候群領域の指定難病等のQOLの向上を目指す包括的研究
3. 研究者名 （所属部局・職名）大学院医歯学総合研究科 教授
（氏名・フリガナ）森山 啓司（モリヤマ ケイジ）

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京医科歯科大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称： ）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査の場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： ）
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関： ）
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： ）
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容： ）

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年3月29日

国立保健医療科学院長 殿

地方独立行政法人神奈川県立病院機構

機関名 神奈川県立 [redacted] ター

所属研究機関長 職名 総長

氏名 山下 純 [redacted] 印

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

2. 研究課題名 先天異常症候群領域の指定難病等のQOLの向上を目指す包括的研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 遺伝科・部長

(氏名・フリガナ) 黒澤 健司 (クロサワ ケンジ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	神奈川県立こども医療センター	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年2月18日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 埼玉県立小児医療センター

所属研究機関長 職名 病院長

氏名 小川 潔

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 研究課題名 先天異常症候群領域の指定難病等のQOLの向上を目指す包括的研究
- 研究者名（所属部局・職名） 遺伝科・科長兼部長
(氏名・フリガナ) 大橋博文・オオハシヒロフミ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	埼玉県立小児医療センター	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査の場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年 3月22日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人信州大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 濱田 州博

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 先天異常症候群領域の指定難病等のQOLの向上を目指す包括的研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部 遺伝医学教室・教授
(氏名・フリガナ) 古庄 知己 (コショウ トモキ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	信州大学医学部 医学部倫理委員会	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年3月29日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 今野 弘

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 先天異常症候群領域の指定難病等のQOLの向上を目指す包括的研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 浜松医科大学 小児科学講座 教授
(氏名・フリガナ) 緒方 勤 (オガタ ツトム)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	浜松医科大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	浜松医科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年 2月 28日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 公立大学法人 名古屋市立大学

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 郡 健二郎

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 先天異常症候群領域の指定難病等の QOL の向上を目指す包括的研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学研究科 新生児・小児医学分野 ・ 教授
(氏名・フリガナ) 齋藤伸治 ・ サイトウシンジ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	名古屋市立大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年 3月15日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 愛知県医療療育総合センター
発達障害研究所

所属研究機関長 職名 総長

氏名 安藤 久實

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 先天異常症候群領域の指定難病等のQOLの向上を目指す包括的研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 遺伝子医療研究部 非常勤研究員
(氏名・フリガナ) 水野 誠司 (ミズノ セイジ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年 3月 5日

国立保健医療科学院長 殿

地方独立行政法人大阪府立病院機構
機関名 大阪母子医療センター

所属研究機関長 職名 総長

氏名 倉智博

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 先天異常症候群領域の指定難病等のQOLの向上を目指す包括的研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 遺伝診療科 ・ 主任部長・研究所長
(氏名・フリガナ) 岡本 伸彦 ・ オカモト ノブヒコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年 2月 28日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人広島大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 越智 光

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び...
いては以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 先天異常症候群領域の指定難病等の QOL の向上を目指す包括的研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 原爆放射線医科学研究所・教授
(氏名・フリガナ) 松浦 伸也 ・ マツウラ シンヤ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	広島大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

(送附日: 2015/12/15)

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年3月29日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 佐賀大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 宮崎 耕

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 先天異常症候群領域の指定難病等のQOLの向上を目指す包括的研究
3. 研究者名（所属部局・職名） 医学部・教授
（氏名・フリガナ） 副島 英伸・ソエジマ ヒデノブ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	佐賀大学医学部ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理委員会	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	佐賀大学医学部倫理委員会	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査の場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年3月31日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大

所属研究機関長 職名 学長

氏名 河野

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び審査結果について以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 先天異常症候群領域の指定難病等のQOLの向上を目指す包括的研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 原爆後障害医療研究所・教授
(氏名・フリガナ) 吉浦 孝一郎・ヨシウラ コウイチロウ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	長崎大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年3月28日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京医科

所属研究機関長 職名 学長

氏名 林 由起

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

2. 研究課題名 先天異常症候群領域の指定難病等のQOLの向上を目指す包括的研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部医学科・准教授

(氏名・フリガナ) 沼部 博直・ヌマベ ヒロナオ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること

平成31年 2月 21日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 塩田 浩

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び
については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 先天異常症候群領域の指定難病等のQOLの向上を目指す包括的研究
- 3. 研究者名 （所属部局・職名） 研究活動統括本部倫理審査室 事務補佐員
（氏名・フリガナ） 樋野村 亜希子（ヒノムラ アキコ）

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	滋賀医科大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	滋賀医科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年 2月22日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 豊島 良太

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 先天異常症候群領域の指定難病等のQOLの向上を目指す包括的研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 研究推進機構・助教
(氏名・フリガナ) 足立 香織・アダチ カオリ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

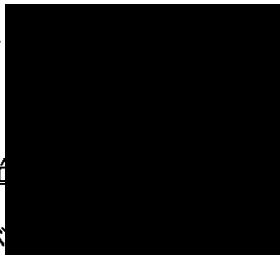
6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 金沢大学
 所属研究機関長 職名 学長
 氏名 山崎 光



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び
 いては以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 先天異常症候群領域の指定難病等のQOLの向上を目指す包括的研究
3. 研究者名（所属部局・職名） 附属病院遺伝診療部・特任教授
 （氏名・フリガナ） 渡邊 淳・ワタナベ アツシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称： ）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査の場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： ）
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関： ）
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： ）
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （有の場合はその内容： 継続的にモニタリングを行う。 ）

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年3月29日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 昭和大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 小出 良

印

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 先天異常症候群領域の指定難病等のQOLの向上を目指す包括的研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 昭和大学医学部小児科学講座・准教授
(氏名・フリガナ) 加藤光広・カトウミツヒロ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	昭和大学医学部	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	昭和大学医学部	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。